



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 182**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716110 .5**

96 Fecha de presentación : **28.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2118315**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.11.2009**

54 Título: **Genes de control para la normalización de datos de análisis de la expresión génica.**

30 Prioridad: **02.03.2007 DE 10 2007 010 252**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **SIRS-LAB GmbH**
Winzerlaer Strasse 2A
07745 Jena, DE

72 Inventor/es: **Russwurm, Stefan;**
Saluz, Hans, Peter y
Deigner, Hans-Peter

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 358 182 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Genes de control para la normalización de datos de análisis de la expresión génica.

5 La presente invención se refiere a genes de control, especialmente a un conjunto de genes de control según la reivindicación 1 para la normalización de datos de análisis de la expresión génica, a cebadores de PCR derivados de los genes de control, especialmente al conjunto de cebadores de PCR según la reivindicación 2, a sondas derivadas de genes de control, especialmente al conjunto de sondas según la reivindicación 3, así como a un procedimiento para la normalización de análisis de la expresión génica según la reivindicación 4.

10 Al igual que antes existe la necesidad de identificar genes, especialmente de células sanguíneas, que en su expresión sólo muestren una mínima variación bajo distintas condiciones. Estos llamados “genes de mantenimiento” (“House-keeper”) se usan como referencias, controles internos y valores de referencia en la cuantificación de la expresión génica y de ARN y ARNm con procedimientos como transferencia Northern, ensayo de protección de ribonucleasas, 15 electroforesis capilar, micromatrices y PCR cuantitativa en tiempo real, así como mediante otros procedimientos para la medición directa de la transcripción y la medición después de la amplificación previa.

A continuación se resumen los términos genes de mantenimiento y genes de control de la expresión por el término genes de control. Esta simplificación se realiza por razones de legibilidad y no representa ninguna limitación de la 20 invención.

Una normalización de datos cuantitativos mediante genes de control tiene numerosas posibilidades de aplicación. Los genes de control hacen posible una identificación de genes cuya actividad se regula de forma diferente en distintos estados de enfermedad, así como el desarrollo de diagnósticos basados en ellos.

25 Un gen de control es un gen que muestra un cambio mínimo de la expresión y la transcripción a través de distintas muestras de ARN y por tanto sirve de control para la medición de actividades génicas variables a través de distintas muestras. Ningún gen muestra actividad inalterada a través de todos los tejidos. Por tanto, existe una gran necesidad de nuevos genes de control, especialmente para la sangre, ya que diagnósticamente se aplican valores de expresión de la sangre. 30

Aunque en la bibliografía se conocen distintos genes de control [1], no se conoce ningún gen de control ni sus transcritos, así como su uso combinado, para la normalización de la expresión génica y la transcripción de muestras de sangre completa y células sanguíneas. Los transcritos (también ARNm y microARN, así como otros ARN) con 35 concentración constante en células sanguíneas y en células de órganos y tejido periférico que están localizados en sangre completa constituyen una condición previa para la normalización de las actividades génicas y para la determinación de cambios de otras actividades génicas y, por tanto, una condición previa para el diagnóstico basado en sangre. Igualmente ya se han publicado distintos estudios para la medición de la actividad génica para el diagnóstico/pronóstico de SIRS y sepsis, por ejemplo [2, 3]; sin embargo, todavía no se ha descrito un uso y cuantificación de estas señales de 40 actividad génica mediante genes de control de la sangre.

Por tanto, existe la necesidad de genes de control de la sangre y de células sanguíneas robustos y que dispongan de una estabilidad que haga posible una normalización y cuantificación de la expresión génica de genes específicos para enfermedad o conjuntos de genes.

45 El punto de partida para la invención dada a conocer en la presente solicitud de patente es el conocimiento de que actividades génicas de distintos genes que están presentes en células sanguíneas en muestras de un individuo al que se le diagnosticaron fenómenos patológicos típicos de sepsis (correspondientemente a la definición en [4]) no se diferencian de las actividades génicas de los mismos genes en individuos en los que no se diagnosticó sepsis y pueden 50 usarse conjuntamente o individualmente como genes de control para la normalización de actividades génicas de células sanguíneas y para la determinación de la concentración de transcritos de sangre. Esto permite la normalización y la cuantificación relativa de actividades de otros genes, lo que puede usarse para el diagnóstico, el pronóstico, la terapia y el control de seguimiento.

55 Por tanto, el objetivo de la presente invención se basa en poner a disposición agentes y procedimientos que hagan posible un punto de referencia para la diferenciación de cambios en la expresión génica debidos a enfermedad y, por tanto, un diagnóstico o control de seguimiento de la terapia.

Este objetivo se alcanza mediante genes de control y especialmente un conjunto de genes de control con las 60 características caracterizadoras de la reivindicación 1.

El objetivo se alcanza además mediante un cebador derivado del conjunto de genes de control según la reivindicación 1, especialmente el conjunto de cebadores según la reivindicación 2, así como por sondas, especialmente el conjunto de sondas según la reivindicación 3.

65 Desde el punto de vista de la ingeniería de procesos, el objetivo se alcanza mediante las características caracterizadoras de la reivindicación 4.

La invención describe la identificación de nuevos genes de control de sangre, sondas de micromatrices adecuadas y cebadores de PCR y su uso, también en combinación, para la normalización de datos de expresión cuantitativa de sangre y células sanguíneas en micromatrices, ensayos de PCR en tiempo real y otros sistemas con o sin amplificación y con distintas posibilidades de visualización para la determinación, así como su aplicación al diagnóstico de cambios debidos a enfermedad en inflamaciones locales de diferente localización y en la reacción sistémica a los mismos como SIRS, sepsis, sepsis grave con insuficiencia orgánica.

En estas investigaciones es de importancia decisiva la normalización del análisis de expresión génica. Para los fines de la presente invención por normalización se entenderá lo siguiente:

“Por una normalización se entiende hacer comparables mediciones de distintas matrices o PCR o especialmente experimentos de RT-PCR reduciéndose o eliminándose la variabilidad técnica. Dentro de estos experimentos hay una pluralidad de fuentes que pueden falsear las mediciones. Las posibles fuentes de perturbación técnica son una eficiencia diferente en la transcripción inversa, el marcado o las reacciones de hibridación, así como problemas con las matrices, efectos de carga en los reactivos o condiciones específicas del laboratorio”.

El procedimiento según la invención se caracteriza porque en una muestra de sangre de un individuo puede diferenciarse la actividad de uno o varios genes que van a investigarse mediante la comprobación de la presencia y la cantidad del producto génico con respecto a las cantidades de los productos génicos de los genes de control entre SIRS y sepsis.

Para esto se dan a conocer genes de control y secuencias de genes de sangre y células sanguíneas, así como cebadores y sondas derivados de los mismos, que pueden usarse para determinar, visualizar y normalizar y cuantificar actividades génicas y transcritos. Las secuencias de las sondas de oligonucleótidos en la realización preferida se exponen en la Tabla 1 y se corresponden en la lista de secuencias adjunta con SEQ ID 1 a SEQ ID 7, las secuencias de cebadores usadas en la Tabla 2 se corresponden en la lista de secuencias adjunta con SEQ ID 8 a SEQ ID 21. A este respecto, las secuencias de las sondas de oligonucleótidos también pueden asumir otras secuencias, en la realización preferida de una longitud de 50-100 nucleótidos, que unen específicamente transcritos de los genes representados en la Tabla 3 con las secuencias SEQ ID 22 a SEQ ID 97. La longitud de las secuencias usadas en los procedimientos de amplificación como PCR puede ser discrecional en tanto que apoyen la manipulación enzimática deseada y la amplificación.

TABLA 1

Sondas de oligonucleótidos de ADN

Símbolo del gen	SEQ ID
ITGAL	1
SNAPC1	2
CASP8	3
C7	4
PPARD	5
IL18	6
F3	7

TABLA 2

Cebador de ADN directo e inverso

Símbolo del gen	SEQ ID de cebadores directos	SEQ ID de cebadores inversos
ITGAL	8	15
SNAPC1	9	16
CASP8	10	17
C7	11	18
PPARD	12	19
IL18	13	20
F3	14	21

ES 2 358 182 T3

TABLA 3

Genes de control (secuencias de ARN)

Número de registro de GenBank	SEQ ID
NM_024081	22
AA398364	23
N34546	24
AA659421	25
AA682479	26
AK024118	27
AA923316	28
BM309952	29
AI093653	30
AI131415	31
AI263527	32
AA282242	33
CR740270	34
BG191861	35
AI301257	36
AI310464	37
AW964023	38
AI351933	39
AA100540	40
AI362368	41
AI817134	42
AI381377	43
AI520967	44
AA253470	45
AI559304	46
AI565002	47
AI587389	48
AI609367	49
AI635278	50
AI702056	51
AI707917	52
AI733176	53
AI769053	54
AI798545	55
AI801425	56
AI801595	57
AI809873	58
AI862063	59
AI923251	60
AI925556	61
AI932551	62
AI932884	63
AI933797	64

ES 2 358 182 T3

	Número de registro de GenBank	SEQ ID
	AI933967	65
	AI935874	66
5	H06263	67
	H22921	68
	H54423	69
	N22551	70
	N73510	71
10	R06107	72
	R42511	73
	R43088	74
	NM_181705	75
15	R92455	76
	R93174	77
	T77995	78
	T79815	79
	T83946	80
20	T95909	81
	T98779	82
	AK127462	83
	W80744	84
	W86575	85
25	AJ297560	86
	NM_001562	87
	BU629240	88
	NM_001228	89
30	NM_001993	90
	NM_002209	91
	NM_002392	92
	NM_000587	93
	NM_004379	94
35	BC002715	95
	NM_003082	96
	AA664688	97

Los cebadores en la Tabla 2 pueden usarse para preparar productos de amplificación que contienen la región deseada (secuencia) de los genes mencionados. En la realización habitual, el producto tiene 150-200 nucleótidos de longitud.

Los genes de control pueden usarse por separado o en combinación de varios. Normalmente, la actividad de los genes de control puede determinarse como aquí se describe con sondas de hibridación para micromatrices o cebadores de PCR y PCR en tiempo real. Sin embargo, los genes de control y sus productos de expresión también pueden determinarse después de la amplificación con otros procedimientos conocidos para el experto como, por ejemplo, NASBA (amplificación basada en secuencias de ácido nucleico, de Nucleic Acid Sequence-based Amplification) y en distinta combinación. También pueden determinarse con una serie de otros procedimientos o posibilidades de visualización como, por ejemplo, con ayuda de anticuerpos monoclonales. Los cebadores y las sondas pueden utilizarse para el gen, el producto de expresión (ARNm) o los productos intermedios de expresión que no se procesan completamente en ARNm.

En otras realizaciones, los cebadores y las sondas se unen a una región específica de los genes de control aquí dados a conocer o de sus transcritos. Pero las sondas y los cebadores pueden interaccionar con cualquier región de las secuencias de genes aquí dadas a conocer o secuencias transcritas a partir de éstas. Los cebadores y las sondas pueden interaccionar mediante apareamiento de bases sucesivo, pero no deben interaccionar continuamente con la secuencia complementaria completa. Aquí pueden elegirse de forma variable las composiciones de tampones, las concentraciones de sales, las etapas de lavado y las temperaturas.

Igualmente, estos cambios de los genes de control y de los genes de prueba pueden compararse con los valores de expresión (o los datos derivados a partir de éstos como, por ejemplo, valores promedio) de una o varias muestras de referencia que no se determinan al mismo tiempo con la muestra diana.

Una forma de realización de la revelación se caracteriza porque se determinan valores de expresión aplicando genes de control de la Tabla 3, así como ácidos nucleicos y transcritos de estos genes de control de sangre y de células sanguíneas, como genes de control mediante comparación de los valores de expresión con uno o varios ácidos nucleicos de prueba y mediante cuantificación en relación con el ácido nucleico de prueba.

Otra forma de realización de la revelación se caracteriza porque se usan ácidos nucleicos y sondas de ADN con las secuencias según la Tabla 1 y su unión de ARN, incluyendo microARN, y de transcritos (ARN o ARNm) en sangre o de células sanguíneas de genes según la Tabla 3 en disolución o inmovilizados sobre superficies o partículas o perlas y el uso de los transcritos unidos de estos genes para la normalización mediante comparación de las cantidades unidas (valores de expresión) de los ácidos nucleicos con uno o varios ácidos nucleicos de prueba unidos a sondas y para la cuantificación en relación con el ácido nucleico de prueba unido.

Una forma de realización de la revelación se caracteriza porque el procedimiento para la diferenciación *ex vivo*, *in vitro* entre SIRS y sepsis (ambos correspondientemente a [4]) basado en establecer una relación entre cantidades de ARN del gen de control y del gen de prueba comprende las siguientes etapas:

- a) aislar el ARN del gen de control, así como el ARN del gen de prueba, de una muestra de sangre
- b) marcar el ARN del gen de control y del gen de prueba con un marcador detectable y poner en contacto con el ADN bajo condiciones de hibridación, siendo el ADN un fragmento de gen u oligonucleótido que se une específicamente a transcritos, productos de amplificación o transcritos *in vitro* de genes de control
- c) registrar cuantitativamente las señales de marcado del ARN del gen de control y del gen de prueba correspondientemente a b) y
- d) comparar los datos cuantitativos de las señales de marcado para facilitar información de si un gen específico o fragmento de gen se expresa más fuertemente o más débilmente en comparación con las señales de los genes de control.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque el ARN del gen de control se hibrida con el ADN antes de la medición del ARN del gen de prueba y se registran las señales de marcado del complejo de ARN de control/ADN, dado el caso se transforman adicionalmente y dado el caso se archivan en forma de una curva o tabla de calibrado.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque el ARN de los genes de control o partes de los mismos se identifica y se cuantifica mediante secuenciación o secuenciación parcial, por ejemplo, mediante pirosecuenciación.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque como ARN del gen de control se usa ARNm o microARN.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque el ADN se dispone, especialmente se inmoviliza, para la unión específica del ARN del gen de control o sus transcritos *in vitro* en zonas previamente determinadas sobre un soporte en forma de una micromatriz.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque en el caso de la muestra biológica se trata de un ser humano.

Estas secuencias con la ID de secuencia: 1 a ID de secuencia: 97 están englobadas por el alcance de la presente revelación y se dan a conocer en particular en la lista de secuencias de 70 páginas adjunta que comprende 107 secuencias que, por tanto, es parte de la revelación.

Otra forma de realización de la revelación se caracteriza porque las sondas inmovilizadas o libres se marcan con secuencias correspondientes a la Tabla 1. Para esta forma de realización se usan como sondas oligonucleótidos autocomplementarios, las llamadas balizas moleculares ("molecular beacons"). Llevan en sus extremos un par de fluoróforos/extintores de fluorescencia de manera que en ausencia de una secuencia complementaria están presentes en una estructura de horquilla plegada y sólo proporcionan una señal de fluorescencia con una secuencia de sonda correspondiente. La estructura de horquilla de las balizas moleculares ("molecular beacons") es estable hasta que la muestra se hibrida con la secuencia secuestrante específica, lo que conduce a un cambio de conformación y, por tanto, también a la liberación de la fluorescencia indicadora.

Otra forma de realización de la revelación se caracteriza porque por lo menos 1 a 14 sondas de ácidos nucleicos o sus complementos se usan para la unión de los transcritos, o sus complementos, de los genes de control.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque los análogos sintéticos de los genes de control o los nucleótidos sintéticos que se unen a los transcritos de los genes de control comprenden especialmente aproximadamente 60 pares de bases.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque los genes enumerados como ADN en las reivindicaciones se sustituyen por secuencias derivadas de su ARN, análogos sintéticos, aptámeros, así como ácidos nucleicos de péptidos.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque como marcador detectable se usa un marcador radiactivo, especialmente ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^{33}P o ^3H .

5 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque como marcador detectable se usa un marcador no radiactivo, especialmente un marcador coloreado o fluorescente, un marcador enzimático o inmunomarcador, y/o puntos cuánticos o una señal eléctricamente medible, especialmente cambio de potencial y/o de conductividad y/o de capacidad en las hibridaciones.

10 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque el ARN de muestras y el ARN del gen de control y/o derivados enzimáticos o químicos llevan el mismo marcado.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque el ARN del gen de prueba y el ARN del gen de control y/o derivados enzimáticos o químicos llevan diferentes marcados.

15 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque las sondas de ADN se inmovilizan sobre vidrio o plástico.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque las moléculas de ADN individuales se inmovilizan al material de soporte mediante un enlace covalente.

20 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque las moléculas de ADN individuales se inmovilizan al material de soporte mediante interacciones electrostáticas y/o dipolo-dipolo y/o hidrófobas y/o puentes de hidrógeno.

25 Otra forma de realización de la invención consiste en el uso de secuencias de ácidos nucleicos de genes de control específicos recombinantes o preparados sintéticamente, secuencias parciales individualmente o en cantidades parciales como calibrador en ensayos de sepsis y/o para la evaluación de la acción y la toxicidad en el cribado de principios activos y/o para la preparación de agentes terapéuticos y de sustancias y mezclas de sustancias que están previstas como agente terapéutico para la prevención y el tratamiento de SIRS y sepsis.

30 Es evidente para el experto que las características individuales de la invención expuestas en las reivindicaciones pueden combinarse discrecionalmente entre sí sin limitación.

35 Como genes de control en el sentido de la invención se entiende todas las secuencias de ADN derivadas, secuencias parciales y análogos sintéticos (por ejemplo, ácidos nucleicos de péptidos, PNA). La descripción de la invención referida a la determinación de la expresión génica al nivel del ARN no representa ninguna limitación, sino sólo una aplicación a modo de ejemplo.

40 Una aplicación del procedimiento según la invención se encuentra en la normalización de datos de medición de la expresión génica diferencial de sangre completa, por ejemplo, para diferenciar entre SIRS y sepsis y sus grados de gravedad (ambos correspondientemente a [4]). Para esto, el ARN de los genes de control se aísla de la sangre completa de pacientes correspondientes y una muestra de control de un probando sano o paciente no infeccioso. A continuación se marca el ARN, por ejemplo, radiactivamente con ^{32}P o con moléculas de colorante (fluorescencia). Como moléculas de marcado pueden utilizarse todas las moléculas y/o señales de detección conocidas para este fin en el estado de la técnica. La moléculas y/o los procedimientos correspondientes también son conocidos para el experto.

50 El ARN así marcado se hibrida a continuación con moléculas de ADN inmovilizadas sobre una micromatriz. Las moléculas de ADN inmovilizadas sobre la micromatriz representan una selección específica de los genes según la presente invención para la normalización de datos de expresión génica en la diferenciación de SIRS y sepsis.

55 Las señales de intensidad de las moléculas hibridadas se miden a continuación mediante aparatos de medición adecuados (sistema de detección y cuantificación de la radiactividad, escáner de micromatrices) y se analizan mediante otras evaluaciones asistidas por ordenador. A partir de las intensidades de señal medidas se determinan las relaciones de expresión entre los genes de prueba de la muestra del paciente y los genes de control. A partir de las relaciones de expresión de los genes regulados en defecto y/o en exceso pueden sacarse conclusiones sobre la diferenciación de SIRS y sepsis como en los siguientes experimentos representados.

60 Otra aplicación de las actividades génicas determinadas mediante análisis de micromatrices con posterior cuantificación para la normalización de los datos de expresión génica consiste en la aplicación para la diferenciación de SIRS y sepsis para el procesamiento electrónico con el fin de la preparación de software para fines de diagnóstico (por ejemplo, para la determinación de la localización de una inflamación y para la estimación de la gravedad de enfermedad de una respuesta inmunitaria individual, especialmente en infecciones, también en el marco de sistemas de gestión de datos de pacientes o sistemas de expertos), o para la modelación de rutas de transmisión de señales celulares.

Para la realización de la evaluación de la micromatriz para los fines de la presente solicitud de patente es válido lo siguiente:

Descripción de experimentos con micromatrices

(según Minimum Information About a Microarray Experiment [MIAME] Checklist - nueva edición de enero de 2005, basado en Brazma A y col., Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data, Nature Genetics 29, 365-371 (2001) [17], a cuyo contenido completo se hace referencia mediante la presente)

Lectura del portaobjetos/especificaciones técnicas del escáner

a) Escáner:	Escáner de fluorescencia en luz incidente homofocal GenePix 4000B (Axon Instruments)		
b) Software para el barrido:	GenPix Pro 4.0		
c) Parámetros de barrido:	Potencia del láser:	Canal Cy3 -100%	
		Canal Cy5 - 100%	
	Tensión de PMT:	Canal Cy3 - 700 V	
		Canal Cy5 - 800 V	

d) Resolución espacial (espacio entre píxeles) - 10 μm .

Lectura y procesamiento de los datos

En el marco de los experimentos se hibridaron más de 1000 muestras de sangre de pacientes. Cada par de ARN (ARN de paciente contra comparativo) se cohibridó en una micromatriz. A este respecto, los ARN de pacientes se marcaron con un colorante fluorescente rojo y los ARN comparativos con un colorante fluorescente verde. Las imágenes digitalizadas de la matriz hibridada se evaluaron con el software GenePix Pro 4.0 ó 5.0 de Axon Instruments. Para la detección de puntos, la cuantificación de señales y la evaluación de la calidad de los puntos se usó el software de análisis GenePix™. Los puntos se marcaron correspondientemente a los parámetros en el software GenePix™ con 100 = “buenos” (“good”), 0 = “encontrados” (“found”), -50 = “no encontrados” (“not found”), -75 = “ausentes” (“absent”), -100 = “malos” (“bad”). Los datos brutos se archivaron en un archivo *.gpr correspondiente.

*Normalización, transformación y procedimiento de selección de datos**e) Transformación y normalización de los datos de señales*

Para la normalización y la transformación estabilizada por varianza de los datos brutos se aplicó el procedimiento de Huber y col. [5] en el que los errores aditivos y multiplicativos se estimaron bloque por bloque. Para esto se recurrió a aproximadamente el 75% de todos los puntos. Las señales se transforman a continuación con la función arsinh (por tanto, la relación transformada de $\pm 0,4$ se corresponde con aproximadamente un cambio de 1,5 veces {para números mayores el $\text{arsinh}(x)$ es casi idéntico al $\ln(2x)$ }).

Rocke DM, Durbin B, A model for measurement error for gene expression arrays, J Comput Biol. 2001; 8(6):557-69 [18] han desarrollado un modelo para estimar el error de medición en matrices de expresión génica como función del nivel de expresión, a cuyo contenido completo se hace referencia mediante la presente. Este modelo de error, junto con otros procedimientos de análisis, transformaciones de datos y ponderaciones, ya permite una comparación más precisa de los datos de expresión génica y proporciona pautas para análisis del fondo, determinación de intervalos de confianza y procesamiento de los datos de análisis para su posterior procesamiento o análisis multifactorial.

Basándose en el modelo de error anteriormente mencionado de Rocke y Durbin [18], Huber W, Heydebreck A y Suetmann H, Variance stabilization applied to microarray data calibration and to the quantification of differential expression, Bioinformatics. 2002; 18 Suppl 1:S96-104 [19], han desarrollado un modelo estadístico para datos de expresión génica de micromatrices, a cuyo contenido completo se hace referencia mediante la presente. El modelo comprende un calibrado de datos, la cuantificación de diferentes niveles de expresión, así como la cuantificación del error de medición. Huber y col. [19] han deducido para esto una transformación de datos para las mediciones de la intensidad de señal y una estadística diferencial que con uso de la función de área arsinh conduce a una estabilización de la varianza y a una normalización de un conjunto de datos de señales a lo largo de un intervalo de intensidad completo. Este procedimiento se mostró especialmente mediante datos de expresión génica en micromatrices, pero en el marco de la presente invención también puede transferirse a otros procedimientos para la medición de la expresión génica.

Por tanto, la dependencia de la varianza frecuentemente observada en la evaluación de señales de la intensidad de señal se compensa por la transformación mencionada mediante la función de área.

f) Filtración

Los replicados técnicos (múltiples puntos de la misma muestra) sobre la micromatriz se separan por filtración de las intensidades de señal corregidas y transformadas en función de su calidad de puntos. Para cada punto se seleccionan los replicados con la mayor caracterización y se promedia la intensidad de señal correspondiente. La expresión de puntos con replicados exclusivamente no medibles se caracteriza con “ND” (no disponible, “NA”, not available).

Otra aplicación del procedimiento según la invención consiste en la medición de la expresión génica diferencial para la determinación concomitante con la terapia de la probabilidad de que pacientes respondan a la terapia planteada y/o para la determinación de la respuesta a una terapia especializada y/o a la fijación del fin de la terapia en el sentido de una “monitorización de fármacos” (“drug monitoring”) en pacientes con SIRS y sepsis y sus grados de gravedad.

5 Para esto, el ARN (ARN de prueba y ARN de control) se aísla de muestras de sangre del paciente recogidas a intervalos temporales. Las distintas muestras de ARN se marcan juntas y se hibridan con genes de prueba seleccionados, así como genes de control que están inmovilizados sobre una micromatriz. Por tanto, a partir de las relaciones de expresión entre genes de control individuales o varios genes de control y genes de prueba como, por ejemplo, TNF alfa, puede valorarse qué probabilidad existe de que los pacientes respondan a la terapia planteada y/o si la terapia empezada es eficaz y/o

10 cuánto tiempo deben todavía tratarse correspondientemente los pacientes y/o si ya se ha alcanzado el efecto máximo de la terapia con la dosis y la duración usadas.

Otra aplicación del procedimiento según la invención consiste en el uso del ARN de los genes según la invención para la obtención de informaciones cuantitativas mediante procedimientos independientes de la hibridación, especialmente hidrólisis enzimática o química, procedimiento de resonancia de plasmones superficiales (procedimiento de SPR), posterior cuantificación de los ácidos nucleicos y/o de derivados y/o fragmentos de los mismos.

15

Los transcritos de genes de control amplificados y cuantificados mediante PCR (también otros procedimientos de amplificación como, por ejemplo, NASBA) representan otra forma de realización según la presente invención para la normalización de datos de expresión génica en la diferenciación de SIRS y sepsis y sus grados de gravedad. Las señales de intensidad de los transcritos amplificados se miden a continuación mediante aparatos de medición adecuados (detector de fluorescencia de PCR) y se analizan mediante otras evaluaciones asistidas por ordenador. A partir de las intensidades de señal medidas se determinan las relaciones de expresión entre los genes de prueba de la muestra del paciente y los genes de control. A partir de las relaciones de expresión de los genes regulados en defecto y/o en exceso pueden sacarse conclusiones sobre la diferenciación de SIRS y sepsis y sus grados de gravedad como en los experimentos representados más adelante.

20

25

Otra aplicación del procedimiento según la invención consiste en el uso de las actividades génicas determinadas mediante PCR u otros procedimientos de amplificación con posterior cuantificación para la normalización de datos de expresión génica para la diferenciación de SIRS y sepsis y sus grados de gravedad para el procesamiento electrónico con el fin de la preparación de software para fines de diagnóstico (por ejemplo, para la determinación del foco de una inflamación y para la estimación de la gravedad de una respuesta inmunitaria individual, especialmente en infección bacteriana, también en el marco de sistemas de gestión de datos de pacientes o sistemas de expertos), o para la modelación de rutas de transmisión de señales celulares.

30

35

Otra aplicación del procedimiento dado a conocer consiste en la determinación de una cantidad de ARNm en una muestra que comprende a) aislamiento de los ácidos nucleicos, b) una medición del valor de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEQ ID 22 a SEQ ID 97; c) una comparación de los valores de expresión de los ácidos nucleicos seleccionados con valores de porcentaje conocidos de los ácidos nucleicos en la cantidad total de ARNm; d) extrapolación de los valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEQ ID 22 a SEQ ID 97 a la cantidad total de ARNm y d) determinación de la cantidad total de ARNm en la muestra.

40

Otra aplicación del procedimiento dado a conocer consiste en la normalización de una cantidad de ARNm dado el caso amplificado en varias muestras que comprende a) una comparación de los valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEQ ID 22 a SEQ ID 97 a través de distintas muestras; b) derivación de un valor para la normalización de valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEQ ID 22 a SEQ ID 97 a través de varias muestras y c) una normalización de la expresión de otros ácidos nucleicos que se aislaron a partir de varias muestras basándose en la etapa b).

45

Además, se da a conocer un kit que contiene una selección de secuencias según SEQ ID 22 a SEQ ID 97 y/o fragmentos de genes de las mismas con por lo menos 1-100, en una realización preferida 1-5 y 1-10 nucleótidos, para determinar perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente para uso como genes de control.

50

Además, también se da a conocer un kit que contiene una selección de sondas de hibridación según SEQ ID No. 1 a SEQ ID No. 7 y/o fragmentos de genes de las mismas con por lo menos 50 nucleótidos para determinar perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente para uso como genes de control.

55

Igualmente también se da a conocer un kit que contiene una selección de sondas de cebadores según SEQ ID No. 8 a SEQ ID No. 21 y/o fragmentos de genes de las mismas con por lo menos 15 nucleótidos para determinar perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente para uso como genes de control.

60

En su versión más amplia y más general, la presente revelación se refiere a las siguientes formas de realización:

A) Por lo menos un gen de control para la normalización de datos de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el gen de control se selecciona de las siguientes secuencias de ARN: SEQ ID 22 a SEQ ID 97, especialmente SEQ ID 87, SEQ ID 89, SEQ ID 90, SEQ ID 91, SEQ ID 93, SEQ ID 95 y SEQ ID 96.

65

B) Por lo menos un cebador derivado de los genes de control según A) para la normalización de datos de análisis de la expresión génica basados en la amplificación de ácidos nucleicos de muestras de sangre de un paciente, en el que el cebador se selecciona de las siguientes secuencias de ADN: SEQ ID 8 a SEQ ID 21.

5 C) Por lo menos una sonda derivada de los genes de control según B) para la normalización de datos de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de sondas comprende la siguientes secuencias de ADN: SEQ ID 1 a SEQ ID 7, así como sus secuencias de ácidos nucleicos complementarios.

10 D) Un procedimiento para la normalización de datos de análisis de la expresión génica con por lo menos un ácido nucleico de control seleccionado de los genes de control según A) o un conjunto de cebadores según B) o un conjunto de sondas según C), en el que

- a) se realiza por lo menos un ensayo de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente *in vitro*;
- 15 b) como base para la normalización de los datos de análisis de la expresión génica de las muestras que van a investigarse se investiga conjuntamente por lo menos un ácido nucleico de control en el mismo ensayo;
- 20 c) se registran las señales de los análisis de la expresión génica que reflejan el grado de expresión génica de una pluralidad de genes, así como de por lo menos un ácido nucleico de control;
- d) los datos de señales obtenidos en la etapa c) se someten a una transformación matemática para debilitar por lo menos la variabilidad técnica de los datos de señales; y, por tanto,
- 25 e) para normalizar los datos de señales de las muestras que van a investigarse.

E) Formas de realización preferidas del procedimiento según D) son:

30 Un procedimiento según D), en el que la transformación matemática de los datos de señales se realiza mediante el $\sinh$ o mediante un enfoque logarítmico;

y/o

35 el ensayo de la expresión génica comprende las siguientes etapas:

f) aislamiento de ácidos nucleicos de una muestra de sangre;

40 g) dado el caso una coamplificación de un conjunto de ácidos nucleicos de control, así como de los ácidos nucleicos que van a probarse; e

h) hibridación de sondas;

y/o

45 los ácidos nucleicos comprenden ARNm o microARN;

y/o

50 los ácidos nucleicos se amplifican mediante PCR, PCR en tiempo real, NASBA, TMA o SDA;

y/o

55 los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba se determinan mediante procedimientos de hibridación;

y/o

60 la medición de los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba se realiza en disolución o en ácidos nucleicos que están inmovilizados en un soporte;

y/o

el soporte es una micromatriz, partícula, perla, vidrio, metal o membrana;

65 y/o

los ácidos nucleicos de control y/o de prueba están acoplados indirectamente al soporte mediante otros componentes de unión como anticuerpos, antígenos, oligonucleótidos, balizas moleculares o enzimas;

y/o

los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba determinados *in vitro* a partir de una muestra de paciente se utilizan como parámetros de entrada para la preparación de software para la descripción del pronóstico individual de un paciente, para fines de diagnóstico, para las decisiones de terapia y/o sistemas de gestión de datos de pacientes.

F) Un uso de por lo menos un ácido nucleico de control seleccionado de los genes de control según A) o un cebador según B) o una sonda según C) para la normalización de un procedimiento de análisis de la expresión génica para el diagnóstico de enfermedades con reacción inmunitaria sistémica.

G) Formas de realización preferidas del uso según F) son:

Un uso según F), en el que las enfermedades se seleccionan de: sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica;

y/o

en un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica en un individuo usando conjuntos de ácidos nucleicos de control y ácidos nucleicos de prueba cuya expresión es específica para SIRS o sepsis, que comprende las siguientes etapas:

- a) aislamiento simultáneo de los ácidos nucleicos de control y de prueba de una muestra del individuo,
- b) dado el caso amplificación de los ácidos nucleicos de control y de prueba,
- c) determinación de los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba,
- d) una normalización de la expresión génica de los ácidos nucleicos de prueba basada en los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control,
- e) determinación de si los valores de expresión normalizados del ácido nucleico de prueba han alcanzado un valor específico para SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica.

En principio, lo siguiente también es válido para la transformación/normalización de datos en el marco de la presente invención:

1ª variante: (se propone en experimentos de PCR o también en matrices diagnósticas pequeñas como normalización)

Se suman las señales de los genes de control y a continuación se calcula la relación de las señales de los genes de prueba con respecto a la señal sumada de los genes de control. En el caso de señales logarítmicas la relación consiste entonces en la diferencia.

2ª variante: (por ejemplo, Huber y col. [19] en conjuntos de “genoma completo” (“whole genome”) o matrices grandes)

Se usan las señales de los genes de control para estimar los parámetros de una transformación adecuada o la propia transformación.

A continuación se aplica esta transformación a los genes de prueba.

Otras ventajas y características de la presente invención resultan de la descripción de los ejemplos de realización.

Ejemplo de realización 1

Identificación de genes de control de sangre y de células sanguíneas

Medición de la expresión génica

Se midió la expresión génica de 372 pacientes en cuidados intensivos (pacientes en UCI). Todos los pacientes se trataron bajo tratamiento médico de cuidados intensivos. A este respecto, por paciente se consideraron como máximo siete días en la UCI. En pacientes con más de siete días en la UCI se eligieron aleatoriamente siete días. En total, en los análisis entraron los datos de 1261 experimentos de micromatriz.

Las características seleccionadas de los pacientes se representan en las Tablas 4 y 5. Se facilitan datos sobre la edad, sexo y categorías de ACCP/SCCM. Como muestras de referencia sirvieron los ARN totales de las líneas celulares SIG-M5. Todas las muestras de pacientes se cohibridaron en una micromatriz con la muestra de referencia, respectivamente.

TABLA 4

Datos generales de los pacientes

Número de pacientes (micromatrices)	372 (1261)
Mortalidad	94 (25,3%)
Sexo [F/M]	113/259
Edad en años	68 (15)
APACHE-II	16 (9)
SAPS-II	32(15)
SOFA	8 (4)
Duración de la hospitalización en días	8 (22)

Se especifican respectivamente medianas y en paréntesis el intervalo intercuartil (IQR)

TABLA 5

Indicaciones sometidas a operación con respecto al análisis verdadero (posibilidad de múltiples entradas)

Indicación	Número de pacientes
Vasos coronarios	153
Válvulas cardíacas	65
Gastrointestinal	34
Tórax	17
Politraumatismo	13
Vasos periféricos cardíacos	8
Urogenital	8
Neurocirugía	6

*Descripción experimental**Extracción de sangre y aislamiento de ARN*

La sangre completa de los pacientes se extrajo de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos mediante el kit PAXGene según las especificaciones del fabricante (Qiagen). Después de extraerse la sangre completa, el ARN total de las muestras se aisló usando el kit PAXGene Blood RNA según las especificaciones del fabricante (Qiagen).

Cultivo celular

Para el cultivo de células (muestras de control) se utilizaron 19 criocultivos celulares (SIGM5) (congelados en nitrógeno líquido). Las células se inocularon respectivamente con 2 ml de medio Iscove (Biochrom AG) complementado con suero bovino fetal al 20% (SBF). Los cultivos celulares se incubaron a continuación durante 24 horas a 37°C con 5% de CO₂ en placas de 12 pocillos. Después se dividió el contenido de 18 pocillos en 2 partes con respectivamente el mismo volumen de manera que finalmente estuvieran a disposición 3 placas de la misma forma (en total 36 pocillos). El cultivo continuó a continuación durante 24 horas bajo las mismas condiciones. A continuación se reunieron los cultivos resultantes de 11 pocillos de cada placa y se centrifugaron (1000 x g, 5 min, temperatura ambiente). El sobrenadante se desechó y el sedimento celular se disolvió en 40 ml del medio anteriormente mencionado. Estas células disueltas en 40 ml se repartieron a partes iguales en dos matraces de 250 ml y se incubaron de nuevo después de 48 horas de incubación y adición de 5 ml del medio anteriormente mencionado. 80 µl de los 2 ml restantes de las dos placas restantes se añadieron a pocillos vacíos de las mismas placas que ya se habían preparado previamente con 1 ml del medio anteriormente mencionado. Después de 48 horas de incubación sólo se procesó una de las placas de 12 pocillos del siguiente modo: de cada pocillo se extrajeron 500 µl y se reunieron. Los 6 ml resultantes de esto se añadieron a un matraz de 250 ml que contenía aproximadamente 10 ml de medio fresco. Esta mezcla se centrifugó 5 minutos a 1000 x g a temperatura ambiente y se disolvió en 10 ml del medio anteriormente mencionado. El posterior recuento de células produjo el siguiente resultado: 1,5 x 10⁷ células por ml, 10 ml de volumen total, número total de células: 1,5 x 10⁸. Como el número de células no era todavía suficiente se añadieron 2,5 ml de la suspensión de células anteriormente mencionada en 30 ml del medio anteriormente mencionado en un matraz de 250 ml (75 cm²) (en total 4 matraces). Después de 72 horas de tiempo de incubación, a los matraces se les añadieron respectivamente 20 ml de medio fresco. Después de la siguiente incubación de 24 horas se realizó el recuento de células como se ha descrito anteriormente, que dio un número de células total de 3,8 x 10⁸ células. Para alcanzar el número de células deseado de 2 x 10⁶ células, las células se resuspendieron en 47,5 ml del medio anteriormente mencionado en 4 matraces. Después

de un tiempo de incubación de 24 horas, las células se centrifugaron y se lavaron dos veces con tampón fosfato sin Ca^{2+} ni Mg^{2+} (Biochrom AG).

El aislamiento del ARN total se realiza mediante el kit NucleoSpin RNA L (Machery&Nagel) correspondientemente a las indicaciones del fabricante. El procedimiento anteriormente descrito se repitió hasta que se alcanzó el número de células necesario. Esto fue necesario para alcanzar la cantidad necesaria de 6 mg de ARN total, lo que se corresponde con aproximadamente una eficiencia de 600 μg de ARN por 10^8 células.

Transcripción inversa/marcado/hibridación

Después de extraer la sangre completa, el ARN total de las muestras se aisló usando el kit PAXGene Blood RNA (PreAnalytiX) según las especificaciones del fabricante y se comprobó para su calidad. De cada muestra se tomaron alícuotas de 10 μg de ARN total y junto con 10 μg de ARN total de células SIGM5 como ARN de referencia se transcribieron en ADN complementario (ADNc) con la transcriptasa inversa Superscript II (Invitrogen) y el ARN se eliminó a continuación de la mezcla mediante hidrólisis alcalina. En la mezcla de reacción se sustituyó una parte del dTTP por aminoalil-dUTP (AA-dUTP) para hacer posible posteriormente el acoplamiento del colorante de fluorescencia al ADNc.

Después de la purificación de la mezcla de reacción, los ADNc de las muestras y los controles se marcaron covalentemente con el colorante de fluorescencia Alexa 647 y Alexa 555 y se hibridaron sobre una micromatriz de la empresa SRIS-Lab. Sobre la micromatriz usada se encuentran 5308 polinucleótidos inmovilizados con una longitud de 55-70 pares de bases que representan respectivamente un gen humano y puntos de control para el aseguramiento de la calidad. Una micromatriz está dividida en 28 submatrices con una rejilla de 15x15 puntos.

La hibridación y el posterior lavado o secado se realizó en la estación de hibridación HS 400 (Tecan) según las indicaciones del fabricante durante 10,5 horas a 42°C. La disolución de hibridación usada está constituida por las muestras de ADNc marcadas respectivas, 3,5x SSC (1x SSC contiene cloruro sódico 150 mM y citrato sódico 15 mM), dodecilsulfato de sodio al 0,3% (v/v), formamida al 25% (v/v) y 0,8 $\mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$ de cada uno de cot-1 DNA, ARNt de levadura y ARN de poli-A. El posterior lavado de las micromatrices se realizó con el siguiente programa a temperatura ambiente: cada 90 segundos lavado con tampón de lavado 1 (2x SSC, dodecilsulfato de sodio al 0,03%), con tampón de lavado 2 (1x SSC) y por último con tampón de lavado 3 (0,2x SSC). Después, las micromatrices se secaron bajo una corriente de nitrógeno con una presión de 2,5 bar (0,25 MPa) a 30°C durante 150 segundos.

Después de la hibridación, las señales de hibridación de las micromatrices se leyeron con un escáner GenePix 4000B (Axon) y las relaciones de expresión de los genes diferencialmente expresados se determinaron con el software GenePix Pro 4.0 (Axon).

Evaluación

Para la evaluación, la intensidad media de un punto se determinó como la mediana del valor de los píxeles de puntos correspondientes.

Preselección de muestras de genes

Para una primera preselección de las sondas de genes la corrección de errores sistemáticos se realizó según el enfoque de Huber y col. [5]. A este respecto, el sesgo aditivo y multiplicativo dentro de una micromatriz se estimó a partir del 75% de las muestras de genes presentes.

A continuación, las relaciones normalizadas y transformadas de las señales de las muestras de pacientes se calcularon frente a los controles generales. Es decir, para el gen j de la matriz k el cálculo dio el valor

$$G_{j,k} = \text{arsenh}(\text{Scy5}(j,k)) - \text{arsenh}(\text{Scy3}(j,k))$$

en la que $[\text{Scy3}(j,k), \text{Scy5}(j,k)]$ designa el par de señales de fluorescencia respectivo. Para todas las sondas de genes se calculó a continuación la mediana de las desviaciones absolutas de la mediana (DAM), es decir, $\text{DAM}(G_{j,1}, \dots, G_{j,1261})$, y se seleccionó el 10% de las sondas de genes con la DAM más pequeña. Como segundo criterio para la preselección se empleó la intensidad de señal media $\text{arsenh}(\text{Scy5}(j,k)) + \text{arsenh}(\text{Scy3}(j,k))$. En los otros análisis sólo se consideraron sondas de genes cuya mediana de la intensidad de señal media se encontraba en el intervalo de señales dinámico, preferiblemente entre 6 y 8 (en la escala logarítmica).

Selección de los genes de control

Se calcularon cantidades relativas para las sondas de genes preseleccionadas fijando el mayor valor de expresión a 1. A continuación se calculó la medida de estabilidad génica M de Vandesompele y col. [6]. Las sondas de genes se dispusieron según su estabilidad mediante el procedimiento escalonado también descrito en Vandesompele y col. en el que en cada etapa se elimina el gen con la menor estabilidad. Como valor umbral superior para la selección de las sondas de genes se tomó por base el valor (redondeado) de 0,6 para el valor medio de la medida de estabilidad M (Tabla 6).

ES 2 358 182 T3

La definición matemática para la medida de estabilidad génica M es según Vandesompele y col.:

Para cada combinación de dos genes de control internos j y k se especifica una matriz A_{jk} de m elementos que está constituida por las relaciones de expresión transformadas por $\log_2 a_{ij}/a_{ik}$ (Ecuación 1). La variación V_{jk} de datos emparejados para los genes de control j y k se define además como la desviación estándar de los elementos A_{jk} (Ecuación 2), en la que DE es la desviación estándar. La medida de estabilidad génica M_j para el gen de control j es entonces la media aritmética de todas las variaciones de datos emparejados V_{jk} (Ecuación 3):

(Para cada j,k es válido $\in [1,n]$ y $j \neq k$):

$$A_{jk} = \left[\log_2 \left(\frac{a_{1j}}{a_{1k}} \right), \log_2 \left(\frac{a_{2j}}{a_{2k}} \right), \dots, \log_2 \left(\frac{a_{mj}}{a_{mk}} \right) \right] = \left[\log_2 \left(\frac{a_{ij}}{a_{ik}} \right) \right]_{i=1 \rightarrow m} \quad (1)$$

$$V_{jk} = DE(A_{jk}) \quad (2)$$

$$M_j = \frac{\sum_{k=1}^n V_{jk}}{n-1} \quad (3)$$

Se determinó un conjunto de 76 secuencias específicas con actividad génica invariable correspondientemente a SEQ ID No. 22 a SEQ ID No. 97 que son constituyentes de la lista de secuencias adjunta.

TABLA 6

Genes de control determinados (basados en ARN) y sus valores de estabilidad

SEQ ID	Número de registro de GenBank	DAM de la relación de señales	Mediana de las intensidades medias	Estabilidad M
22	NM_024081	0,200	7,190	0,368
23	AA398364	0,179	6,730	0,385
24	N34546	0,171	6,265	0,401
25	AA659421	0,212	7,127	0,380
26	AA682479	0,218	6,209	0,373
27	AK024118	0,172	6,601	0,457
28	AA923316	0,197	6,891	0,374
29	BM309952	0,205	7,533	0,417
30	AI093653	0,156	7,120	0,355
31	AI131415	0,156	6,881	0,413
32	AI263527	0,173	6,614	0,379
33	AA282242	0,181	6,758	0,381
34	CR740270	0,191	6,360	0,346
35	BG191861	0,191	6,292	0,377
36	AI301257	0,244	6,039	0,401
37	AI310464	0,202	6,229	0,423
38	AW964023	0,204	6,776	0,380
39	AI351933	0,171	6,478	0,414
40	AA100540	0,196	7,180	0,365
41	AI362368	0,199	6,967	0,397
42	AI817134	0,167	6,592	0,362
43	AI381377	0,193	6,179	0,401
44	AI520967	0,188	6,534	0,386
45	AA253470	0,182	7,002	0,365
46	AI559304	0,195	7,408	0,369
47	AI565002	0,182	7,149	0,381
48	AI587389	0,197	7,006	0,355
49	AI609367	0,206	6,648	0,354
50	AI635278	0,200	6,629	0,427

ES 2 358 182 T3

SEQ ID	Número de registro de GenBank	DAM de la relación de señales	Mediana de las intensidades medias	Estabilidad M
51	AI702056	0,208	6,370	0,391
52	AI707917	0,177	6,392	0,414
53	AI733176	0,209	6,211	0,411
54	AI769053	0,210	7,570	0,383
55	AI798545	0,167	7,289	0,394
56	AI801425	0,174	6,780	0,406
57	AI801595	0,188	7,061	0,409
58	AI809873	0,200	7,207	0,413
59	AI862063	0,173	7,001	0,347
60	AI923251	0,197	7,085	0,359
61	AI925556	0,178	6,924	0,329
62	AI932551	0,177	7,191	0,415
63	AI932884	0,182	7,430	0,409
64	AI933797	0,204	6,834	0,423
65	AI933967	0,193	7,007	0,443
66	AI935874	0,203	7,166	0,388
67	H06263	0,169	7,140	0,337
68	H22921	0,241	6,445	0,408
69	H54423	0,175	7,046	0,385
70	N22551	0,205	6,830	0,387
71	N73510	0,181	7,084	0,388
72	R06107	0,164	7,067	0,352
73	R42511	0,212	6,110	0,371
74	R43088	0,215	6,067	0,398
75	NM_181705	0,208	6,821	0,383
76	R92455	0,203	6,629	0,410
77	R93174	0,211	7,164	0,358
78	T77995	0,201	7,251	0,423
79	T79815	0,197	7,270	0,417
80	T83946	0,196	7,388	0,363
81	T95909	0,177	7,109	0,414
82	T98779	0,186	6,964	0,416
83	AK127462	0,198	6,784	0,367
84	W80744	0,194	6,995	0,364
85	W86575	0,236	6,761	0,438
86	AJ297560	0,175	7,063	0,380
87	NM_001562	0,192	7,021	0,516
88	BU629240	0,214	6,696	0,401
89	NM_001228	0,235	6,286	0,423
90	NM_001993	0,192	6,874	0,451
91	NM_002209	0,201	7,676	0,425
92	NM_002392	0,197	6,969	0,431
93	NM_000587	0,199	6,848	0,334
94	NM_004379	0,222	7,135	0,415
95	BC002715	0,182	6,685	0,502
96	NM_003082	0,214	6,327	0,469
97	AA664688	0,192	6,610	0,396

Ejemplo de realización 2

Investigación de la estabilidad de los genes de control mediante investigaciones de expresión génica de pacientes con y sin sepsis

Los inventores muestran en este ejemplo de realización que los genes de control determinados en el primer ejemplo de realización también son estables en pacientes tratados con cuidados intensivos con y sin sepsis. Los inventores consideraron para esto datos de micromatrices de 118 pacientes. En total se analizaron 394 días de pacientes (micromatrices), considerándose como máximo siete días por paciente.

ES 2 358 182 T3

TABLA 7

Datos generales de los pacientes

Número de pacientes (micromatrices)	118 (394)
Mortalidad	31 (26,3%)
Sexo [F/M]	41/77
Edad en años [mediana (IQR)]	68,5 (14,8)

TABLA 8

Clasificación de los días de pacientes según la categoría de ACCP/SCCM, así como otros parámetros de diagnóstico

	Pacientes en UCI*	SIRS	Sepsis	Sepsis grave	Choque séptico
Número de días	33	158	24	90	89
Puntuación SOFA	7 (3)	7 (4)	6 (3,25)	8 (4)	10 (3)
Número de ODF	2 (2)	2 (1)	1,5 (1)	3 (2)	3 (2)
PCT [ng/ml]	1,6 (3,8)	1,8 (5,4)	1,2 (5,1)	2,5 (4,9)	6,4 (11,5)
CRP [mg/l]	144 (53,9)	112,5 (106,4)	141 (87,1)	133 (105,9)	170 (146)
WBC [no/l]	7750 (4075)	11100 (7100)	13350 (8800)	12900 (6675)	16100 (10600)

* pacientes tratados con cuidados intensivos que no han desarrollado SIRS ni sepsis

Se especifica respectivamente la mediana y en paréntesis el intervalo intercuartil (IQR).

Se eligieron los siguientes genes de prueba para demostrar una aplicabilidad de los genes de control mediante una comparación de pacientes con SIRS y sepsis (véase la Tabla 9).

TABLA 9

Genes de prueba para la comparación de pacientes con SIRS y sepsis

Número	Número de registro de GenBank	Bibliografía	SEQ ID
CARD8	NM_014959	[7]	98
CCBP2	NM_001296	[8]	99
CCL26	NM_006072	[9]	100
FADD	NM_003824	[10]	101
IL6R	NM_181359	[11]	102
ITGB2	NM_000211	[12]	103
MAPK3	NM_002746	[13]	104
MYD88	NM_002468	[14]	105
TNF	NM_000594	[15]	106
TREM1	NM_018643	[16]	107

Estos genes de prueba se describen en la bibliografía científica en relación con la sepsis.

ES 2 358 182 T3

Para el análisis estadístico se seleccionaron 6 pacientes con SIRS grave (SIRS + disfunciones orgánicas) y 9 pacientes con sepsis grave (sepsis + disfunciones orgánicas) (Tabla 10).

TABLA 10

Características seleccionadas de pacientes con SIRS y sepsis

	SIRS grave	Sepsis grave
Número de pacientes	6	9
Mortalidad	0 (0%)	5 (55,6%)
Sexo [M/F]	4/2	7/2
Edad [años]	70,5 (7)	74 (7)
Puntuación SOFA	8 (2,25)	10 (4)
Número de ODF	3,5 (1,75)	3 (1)
PCT [ng/ml]	3,1 (5,5)	28,2 (38,8)
CRP [mg/l]	71,2 (15,6)	206 (180)
WBC [no/l]	14250 (3800)	15800 (4600)

Se especifica respectivamente la mediana y en paréntesis el intervalo intercuartil (IQR).

La normalización de los diez genes de prueba se realizó mediante los siguientes cinco genes de control seleccionados aleatoriamente. Para esto se usó el procedimiento de Vandesompele y col. [6] (Tabla 11).

TABLA 11

Genes de control seleccionados (conjunto 1)

Número de registro de GenBank	SEQ ID
AI263527	32
AW964023	38
AI933797	64
T98779	82
MM_004379	94

Una comparación mediante la prueba de la t de dos muestras proporciona el siguiente resultado (Tabla 12)

TABLA 12

Actividad génica de los genes de prueba normalizada con el conjunto 1 de los genes de control

Símbolo del gen	SEQ ID	SIRS medio	Sepsis media	Valor de p
CARD8	98	1,85	4,32	0,045
CCBP2	99	1,25	2,69	0,004
CCL26	100	1,52	2,69	0,041
FADD	101	1,26	3,45	0,028
IL6R	102	1,58	2,15	0,175
ITGB2	103	1,04	2,60	0,074
MAPK3	104	1,26	2,49	0,052
MYD88	105	1,11	2,34	0,025
TNF	106	1,41	2,47	0,055
TREM1	107	1,09	1,52	0,154

ES 2 358 182 T3

Para demostrar la reproducibilidad de los resultados se repitió la comparación estadística seleccionándose aleatoriamente de nuevo cinco genes de control (conjunto 2) (Tabla 13)

TABLA 13

Genes de control (conjunto 2)

Número de registro de GenBank	SEQ ID
AI609367	49
AI862063	59
H06263	67
R92455	76
BC002715	95

Después de la normalización mediante el procedimiento de Vandesompele y col. los inventores obtienen los siguientes resultados para la prueba de t de dos muestras (Tabla 14):

TABLA 14

Actividad génica de los genes de prueba normalizada con el conjunto 2 de los genes de control

Símbolo del gen	SEQ ID	SIRS medio	Sepsis media	Valor de p
CARD8	98	1,67	3,71	0,029
CCBP2	99	1,15	2,35	0,001
CCL26	100	1,37	2,34	0,033
FADD	101	1,15	2,98	0,015
IL6R	102	1,44	1,88	0,210
ITGB2	103	0,97	2,27	0,050
MAPK3	104	1,15	2,34	0,065
MYD88	105	1,03	2,05	0,028
TNF	106	1,28	2,20	0,057
TREM1	107	0,99	1,34	0,145

Los resultados muestran una reproducibilidad muy buena de los resultados. En ambas comparaciones, marcadores idénticos al 5% o al 10% de nivel son significativos.

Ejemplo de realización 3

Determinación de los valores de estabilidad de genes de control seleccionados mediante su cebador específico mediante PCR en tiempo real

Aislamiento de ARN

Se aisló ARN a partir de sangre completa con ayuda del kit PAXgene (PreAnalytiX) según indicaciones del fabricante

PCR cuantitativa con transcriptasa inversa (RT-PCR)

Mediante la transcripción inversa, el ARNm se transcribió independientemente de su secuencia en ADNc con ayuda de un cebador oligo(dT). Las hebras de ADNc formadas a este respecto complementarias al ARNm utilizado se utilizaron a continuación como molde para distintas reacciones de PCR.

a) Para el lote se pipetearon juntos los siguientes constituyentes:

- 5 µg de ARN concentrado
- 10 µl de H₂O
- 1 µl de dNTP (dGTP, dATP, dCTP, dTTP)
- 1 µl de oligo(dT) (0,5 µg/µl)

ES 2 358 182 T3

b) 5 min a 70°C, a continuación 5 min sobre hielo

c) a continuación se añadió la siguiente mezcla:

- 4 µl de tampón de RT
- 2 µl de DTT 0,1 M
- 1 µl de RNasa OUT (inhibidor de RNasa)
- 1 µl de transcriptasa inversa SuperScript

d) incubar 1 h a 42°C

e) incubar 15 min a 70°C

Reacción en cadena de la polimerasa

Con ayuda de PCR se amplificó el fragmento de ADN seleccionado y a continuación se cuantificó y así se determinó la intensidad de la expresión génica de los genes de control:

Para la PCR se usó el sistema de Taq ADN polimerasa AccuPrime de Invitrogen.

Para un lote de 25 µl se pipetea juntos los siguientes constituyentes en un tubo de 200 µl:

2,5 µl de 10x tampón I de PCR AccuPrime

20 µl de RNasa libre de H₂O

1 µl de molde de ADN diluido 1:10 (aproximadamente 0,82 ng/µl)

1 µl de mezcla de cebadores (0,5 µl de cada uno de cebador directo/inverso correspondientemente a la Tabla 2)

0,5 µl de Taq ADN polimerasa AccuPrime

Se realiza el siguiente programa en el ciclador térmico de PCR en tiempo real (Corbett Research RG 3000):

94°C	2 min	}	30 ciclos
94°C	30 s		
58°C	30 s		
68°C	1 min		
68°C	2 min		

El ADN de molde se desnaturizó primero completamente a 94°C y la enzima se activó. A continuación siguieron 30 ciclos de amplificación constituidos por desnaturización a 94°C, hibridación a 58°C y extensión a 68°C. A continuación de la PCR, las muestras se aplicaron sobre un gel de agarosa al 1,5% para comprobar la exactitud de los productos mediante el tamaño de los fragmentos.

TABLA 15

Valores de estabilidad de genes de control seleccionados (basados en ARN) determinados mediante cebador específico y PCR en tiempo real

SEQ ID	Número de registro de GenBank	Estabilidad M
87	NM_001562	1,1028295
89	NM_001228	1,0377301
90	NM_001993	1,9214240
91	NM_002209	1,1226082
93	NM_000587	1,1679851
95	BC002715	1,1285312
96	NM_003082	0,9456845

Referencias

- [1] **Warrington JA, Nair A, Mahadevappa M y col.**, Comparison of human adult and fetal expression and identification of 535 housekeeping/maintenance genes., *Physiol Genomics*. 2000 Apr 27; 2(3):143-7.
- [2] US 10/551,874, Method for recognising acute generalized inflammatory conditions (SIRS), Sepsis, Sepsis-like conditions and systemic infections.
- [3] **O'Dwyer MJ, Mankan AK, Stordeur P**, The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock*. 2006 Dec; 26(6):544-50.
- [4] **Bone RC, Balk RA, Cerra FB y col.** (1992) The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. *Chest* 101:1656-1662; und *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- [5] **Huber W, Heydebreck A, Suetmann H y col.** (2003) Parameter estimation for the calibration and variance stabilization of microarray data. *Stat. Appl. in Gen. and Mol. Biol.* Vol. 2, Issue 1, Article 3.
- [6] **Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F y col.**, Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biology* 2002, 3(7):research0034.1-0034.11
- [7] **Razmara M, Srinivasula SM, Wang L y col.**, CARD-8 protein, a new CARD family member that regulates caspase-1 activation and apoptosis. *J Biol Chem*. 2002 Apr 19; 277(16):13952-8. Epub 2002 Jan 30.
- [8] **Coelho AL, Hogaboam CM, Kunkel SL**. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005 Dec; 16(6):553-60. Epub 2005 Jun 20.
- [9] **Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K**. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 2005 May; 48(5):1005-15.
- [10] **Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer LL**. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J*. 2001 Apr; 15(6):879-92.
- [11] **Andrejko K.M., Chen J. y Deutschman C.S.** Intrahepatic STAT-3 activation and acute phase gene expression predict outcome after CLP sepsis in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 275: G1423-G1429, 1998.
- [12] **Piguet P.F., Vesin C., Rochat A.** β 2 Integrin modulates platelet caspase activation and life span in mice. *European Journal of Cell Biology*, Volume 80, Number 2, February 2001, pp. 171-177(7).
- [13] **Riedemann NC, Guo RF, Hollmann TJ y col.**, Regulatory role of C5a in LPS induced IL-6 production by neutrophils during sepsis. *FASEB J*. 2004 Feb; 18(2):370-2. Epub 2003 Dec 19.
- [14] **Weighardt H, Kaiser-Moore S, Vabulas RM y col.**, Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. *J Immunol*. 2002 Sep 15; 169(6):2823-7.
- [15] **Hedberg CL, Adcock K, Martin J y col.**, Tumor necrosis factor alpha -- 308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 May; 23(5):424-8.
- [16] **Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC y col.**, A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. *J Exp Med*. 2004 Dec 6; 200(11):1419-26.
- [17] **Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J y col.**, Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data, *Nature Genetics* 29, 365-371 (2001).
- [18] **Rocke DM, Durbin B**, A model for measurement error for gene expression arrays., *J Comput Biol*. 2001; 8(6):557-69.
- [19] **Huber W, Heydebreck A, Suetmann H**, Variance stabilization applied to microarray data calibration and to the quantification of differential expression., *Bioinformatics*. 2002; 18 Suppl 1:S96-104.

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de genes de control para la normalización de datos de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de genes de control comprende las siguientes secuencias de ARN: SEQ ID 87, SEQ ID 89, SEQ ID 90, SEQ ID 91, SEQ ID 93, SEQ ID 95 y SEQ ID 96.

2. Conjunto de cebadores derivado del conjunto de genes de control según la reivindicación 1 para la normalización de datos de análisis de la expresión génica basados en la amplificación de ácidos nucleicos de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de cebadores comprende las siguientes secuencias de ADN: SEQ ID 8 a SEQ ID 21.

3. Conjunto de sondas derivado del conjunto de genes de control según la reivindicación 1 para la normalización de datos de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de sondas comprende las siguientes secuencias de ADN: SEQ ID 1 a SEQ ID 7, así como sus secuencias de ácidos nucleicos complementarios.

4. Procedimiento para la normalización de datos de análisis de la expresión génica con un conjunto de ácidos nucleicos de control seleccionado de un conjunto de genes de control según la reivindicación 1 o de un conjunto de cebadores según la reivindicación 2 o de un conjunto de sondas según la reivindicación 3, en el que

- a) se realiza por lo menos un ensayo de análisis de la expresión génica de muestras de sangre de un paciente *in vitro*;
- b) como base para la normalización de los datos de análisis de la expresión génica de las muestras que van a investigarse, en el mismo ensayo se investigan conjuntamente un conjunto de ácidos nucleicos de control según la reivindicación 1 o un conjunto de cebadores según la reivindicación 2 o un conjunto de sondas según la reivindicación 3;
- c) se registran las señales de los análisis de la expresión génica que reflejan el grado de expresión génica de una pluralidad de genes, así como del conjunto de ácidos nucleicos de control;
- d) los datos de señales obtenidos en la etapa c) se someten a una transformación matemática para debilitar por lo menos la variabilidad técnica de los datos de señales; y
- e) para así normalizar los datos de señales transformados de las muestras que van a investigarse.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la transformación matemática de los datos de señales se realiza mediante el *arsenh* o mediante un enfoque logarítmico.

6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizado** porque el ensayo de expresión génica comprende las siguientes etapas:

- a) aislamiento de los ácidos nucleicos de una muestra de sangre;
- b) dado el caso una coamplificación de un conjunto de ácidos nucleicos de control, así como los ácidos nucleicos que van a probarse; e
- c) hibridación de sondas.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que los ácidos nucleicos comprenden ARNm o microARN.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-7, en el que los ácidos nucleicos se amplifican mediante PCR, PCR en tiempo real, NASBA, TMA o SDA.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6-8, en el que los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba se determinan mediante procedimientos de hibridación.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-9, en el que la medición de los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y/o de prueba se realiza en disolución o en ácidos nucleicos que están inmovilizados en un soporte.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el soporte es una micromatriz, partícula, perla, vidrio, metal o membrana.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 4-11, en el que los ácidos nucleicos de control y/o de prueba están acoplados indirectamente al soporte mediante otros componentes de unión como anticuerpos, antígenos, oligo-

ES 2 358 182 T3

nucleótidos, balizas moleculares o enzimas; y/o en el que los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba determinados *in vitro* a partir de una muestra de paciente se utilizan como parámetros de entrada para la preparación de software para la descripción del pronóstico individual de un paciente, para fines de diagnóstico, para las decisiones de terapia y/o sistemas de gestión de datos de pacientes.

13. Uso de un conjunto de ácidos nucleicos de control seleccionado de un conjunto de genes de control según la reivindicación 1 o de un conjunto de cebadores según la reivindicación 2 o de un conjunto de sondas según la reivindicación 3 para la normalización de un procedimiento de análisis de la expresión génica para el diagnóstico de enfermedades con reacción inmunitaria sistémica.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que las enfermedades se seleccionan de: sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica.

15. Uso según la reivindicación 13 ó 14 en un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica en un individuo usando conjuntos de ácidos nucleicos de control y ácidos nucleicos de prueba cuya expresión es específica para SIRS o sepsis que comprende las siguientes etapas:

- a) aislamiento simultáneo de los ácidos nucleicos de control y de prueba de una muestra del individuo;
- b) dado el caso amplificación de los ácidos nucleicos de control y de prueba;
- c) determinación de los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control y de prueba;
- d) una normalización de la expresión génica de los ácidos nucleicos de prueba basada en los valores de expresión de los ácidos nucleicos de control; y
- e) determinación de si los valores de expresión normalizados del ácido nucleico de prueba han alcanzado un valor específico para SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico o insuficiencia multiorgánica.

LISTA DE SECUENCIAS

ggga 64

ES 2 358 182 T3

	<210> 5		
	<211> 65		
	<212> DNA		
5	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 5		
10	acgtagatag aggtggagac aggaaaaaga ctaagccaga cgtggtggct cacacctgta	60	
	atccc	65	
15	<210> 6		
	<211> 70		
	<212> DNA		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 6		
25	gttcaaaacg aagactagct attaaaaattt catgccgggc gcagtggctc acgcctgtaa	60	
	tcccagccct	70	
30	<210> 7		
	<211> 70		
	<212> DNA		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 7		
40	cttggcctcc caaagtgcta gtattatggg cgtgaaccac catgccccagc cgaaaagctt	60	
	ttgagggggct	70	
45	<210> 8		
	<211> 19		
	<212> DNA		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 8		
	tgacagagcc agtgggaag	19	
55	<210> 9		
	<211> 19		
	<212> DNA		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
60	<400> 9		
65	agggtgtgagc tactgtacc	19	
	<210> 10		
	<211> 20		

ES 2 358 182 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 10

gctaaattcc acactaccac

20

10 <210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 11

ccacgctcgt ctccaactcc

20

20

<210> 12

<211> 20

25 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

30

cactgtgcct gagctctgac

20

35 <210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 13

gatgaattgg gggatagatc

20

45

<210> 14

<211> 19

<212> DNA

50

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

55

gagatggggt ttcaccatc

19

<210> 15

60 <211> 19

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

	<400> 15	
	caattctcct acctcaacc	19
5	<210> 16	
	<211> 19	
	<212> DNA	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 16	
15	ggattacagg catgcaacc	19
	<210> 17	
20	<211> 20	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 17	
	ttgagtgcag cgggtggaac	20
30	<210> 18	
	<211> 21	
	<212> DNA	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 18	
40	ccacagcata atgaattctg c	21
	<210> 19	
	<211> 20	
45	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 19	
50	tgttggccag gctggtttcg	20
55	<210> 20	
	<211> 19	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 20	
	cctgacctct ggtgatctg	19
65	<210> 21	

ES 2 358 182 T3

<211> 21
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 21

ttagaaaagt cctagaaatg c

21

10

<210> 22
<211> 2015

15

<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

<400> 22

20

cccggaccga ggcaggacct caccgcgcgt gtgtccccg ggcgccccctc tgcgaacccc	60
aggcccttcc caggtttgcg cgcgggggccc atccagaccc tgcggagagc gaggcccgga	120
gcgtcgccga ggtttgaggg cgcggagagc cgagggcctg gcggccgaag gaaccgcccc	180
aagaagagcc tctggccccg gggctgctgg aacatgtgctg gggggacaca gtttgtttga	240
cagttgccag actatgttta cgcttctggt tctactcagc caactgccc cagttaccct	300
ggggtttctt cattgcgcaa gaggtccaaa ggcttctaag catgcgggag aagaagtgtt	360
tacatcaaaa gaagaagcaa actttttcat acatagacgc cttctgtata atagatttga	420
tctggagctc ttcactccc gcaacctaga aagagagtgc aatgaagaac tttgcaatta	480
tgaggaagcc agagagattt ttgtggatga agataaacg attgcatttt ggcaggaata	540
ttcagctaaa ggaccaacca caaatcaga tggcaacaga gagaaaatag atgttatggg	600
ccttctgact ggattaattg ctgctggagt atttttggtt atttttggat tacttggtta	660
ctatctttgt atcactaagt gtaataggct acaacatcca tgctcttcag ccgtctatga	720
aagggggagg cactctccct ccattcattt cagaagacct gaggaggctg ccttgtctcc	780
attgccgcct tctgtggagg atgcaggatt accttcttat gaacaggcag tggcgctgac	840
cagaaaacac agtgtttcac caccaccacc atactctggg cacacaaaag gatttagggt	900
atttaaaaaa tctatgtctc tcccattctc ctgactacct tgtcattttg gtataagaaa	960
tttgtgttat ttgataggcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga	1020
ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac ccggtctcta ctaaaaattc	1080
aaaaattacc taggcgtcat ggggcatgcc tgtagtccca cctacttggg aggctgaagc	1140
aggagaattg ctggaacctg ggaggcagag gttgcagtaa gctgagatca cgccactgca	1200
ttccagcctg ggcgacagag caagactcca tctcaaaaat aaaataaaaa aagaaagaaa	1260
gaaaagaaga agaaaagaga agaaggagaa ggagatgaag gaggaggagg aggagaagga	1320
gaagaagaag aagaagaaga ccacaaaaga catgactatc caacttttta tgacaaactg	1380
caaggaaata aggaagaata agtccatgta ctgtaccaca gaagttctgt ctgcatcttg	1440
gacctgaact tgatcattat cagcttgata agagactttt tgactctata tccttgtagt	1500

65

ES 2 358 182 T3

	taagaagaaa gcactttttt gtaatgtttg ttttaatggt tcaaaaaaaa tctttcttat	1560
	aaagagcata ggtagaatta gtgaactctt tggatccttt gtacagataa aggttataga	1620
5	tttcttgtgt tgaatattaa aaaagcaagg atgtctaacc attagatta tccaaagtca	1680
	ggctgggcgc agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggagggata ggtgggcgga	1740
	tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc cgtctctaca	1800
10	aaaatacaaa agaaattagc cagacatgat ggcgggtgcc tctaattcca gctactgggg	1860
	aggctgaggt gggagaatcg cttgaactcg ggaggtggag gttgtagtga ggcgagattg	1920
	tgccattgca ctccaacctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa	1980
15	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa	2015

<210> 23

<211> 356

20 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 23

25	gttttgtttg ttttgttttt ttttttaata ttttttaaga gctgtaaaga aggagaagag	60
	gaatgagaaa atgagaaaga attattatta ttattggtgg tagtagtgat agagactgta	120
	tgtggcctat aaaggctaac atattcactg tctgaccctt tagagaaagt ttgtcaaccc	180
30	ctggcctaga acatgggtgg cttcttacta gggctcagta agtgtctgaa tgaagggaagg	240
	aacagtttaa aactcagctt tgccgggcgc agtggctcac gcctgcaatc ccagaccctt	300
	gggaggccga ggcgggcgga tcatgaggtc aggagtccga gaccagcccg gccaac	356

35 <210> 24

<211> 451

<212> DNA

40 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

45 <222> (451)..(451)

<223> n is a, c, g or t.

<400> 24

50	aatggagacg agttcttact atgttgccca ggcaagtctc aaactcctgg gttcaagcga	60
	ctctcccacc tctctctccc aaagtgttg gattacaggc gtgaggcact gcacctggcc	120
55	taatccacaa actgtctaga agcaacaac caaacatatt gagaattttt ctgagtgtaa	180
	aaataaatct ctttggtgga tgattctatt acagatcact ggtatgcctg attaaagtgg	240
	actacaataa agattacata caccagactt taaataattg caatccactg aaataacagc	300
60	atttactaat ctgagcgaat gctcaattta ttgagcattt acacctgacc aaatgtctta	360
	attcaacctt ttactcaatc ctgaatcatt tgtataaatt ggaaataaca gttgtcatat	420
	aaactttaag taattccttc actgggtacc n	451

65 <210> 25

<211> 397

<212> DNA

ES 2 358 182 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 25

5	tttttttttt tttttgagac gtagtctttc tctgtcacct aggttgaagt gcagtgggtgc	60
	aatcttggct cactgcaacc tccacctccc aggttgaagc gattctctctg cctcagcctc	120
	ctgagtagct gggattacag gcatgcacca tcacacctga ctttgtattt ttagtagaga	180
10	cggggtttcg ccatgttgcc aggtctggctt caaactcctg agctcagcca atctgcccgc	240
	cttggcctcc caaaatgctg ggattacagg cgtgacacta gtgcctggcc tggctcttca	300
	gtaccatata caagcctgca ataaatctgt ttagacataa tgtcatagaa gtgagtgtat	360
15	ctgtgggaca aatccctaga attgctgggt caaagg	397

<210> 26

<211> 457

20 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 26

25	tgaccaggat ctactcagt cactcaggct agagtgcagt ggcattgatca tggctcacca	60
	cagacttgac ctcccagact cagggtattc tcccacctca gcctcccag tagctacgac	120
	tacaggcgtg cgccaccacg cctggactaa tttttccata gaaacggggt tttaccatgt	180
30	tgccccaggc tggctctgaa ctcttgtgct taagagatcc tcctgcctca cactcccaaa	240
	gtgctgggat tacagggtgt agccacgggt cctggcctat actatctctt tcaactctct	300
	caataactta caaatgaaga aactagggtt tacagagggt aagggttaag taggggcaca	360
35	tggtaggaaa tcagaattct aacctacatc tatgcaacct cgacatctgt gctccttcca	420
	ttccattaaa aacatgtagg ctgcaaaaaa ccacagg	457

<210> 27

40 <211> 2811

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 27

	acaaggcagg atgtgtgctt gggaggaaga ttgacagtga ctgagcctgg acgggggaga	60
	ccaggatga ggtctgaagc acctggaaca gaaaggacag gacagatgtg ggcacactgc	120
50	acgtgtagaa tcaaaggact gacagcaggt cgaatgtgag gaatgagga gggaaagaat	180
	caggactcaa gtgccatcct ggctgcctca aaaaatgata ctgtcttcca gagggaaagg	240
	aaagataaca atagtactg ctttgtggcg tacatgtgat gaatttcatt ttggacattc	300
55	cagtaggata tccaagtga aatgcccagt aagccttaga cataaggatc tggatctcaa	360
	gagaaaaatt gaggtgaac cataatatgt ctttccctc gaatcatgta ggtttctctt	420
	ttgccttctt tcattggcct aagtggctct aaatgctact gctgatgctg tcttagtttg	480
60	cgactgttgt ttgcacccca ctttttcca aaggtaatct gtagacttgc atggattggg	540
	ttaagggtgt taacctgcag ctttgcgtgt caaagcttgg cttccacta ccagtttgcc	600

65

ES 2 358 182 T3

aacttaatga gtacttcaac ttgagtcaaa ttagtattgt tccaaatatac ctaatagtat 660
 cctctatgtg tgactctagg tcttacaaaa tcaagggtgc ctttctcatt gagacttcct 720
 5 tattaataaa atatttcttc tattaaatc aacctggcac caagcatagt aggtaatagg 780
 cacacacaat gactgtttat tgaatgaatg aataaaatga ttatgttagg gcattctgag 840
 caattcatcc taagcagcta attttctcct acttctttta ttatagtgtg tgtttgtgtg 900
 10 tgtgtgtgtg tgtgtctgaa atgtcccatc ctacagggtc attaatattt aatagaaatg 960
 aaagaagaaa aatacctatt aagtgttttg atttcatcct tttcattgaa ttgaaaaagt 1020
 atatcattta ttctgaaga gaaatctaga ttttgcctta tattaacat ttgacattta 1080
 15 ttggctccta atgctaatat agataccagc ctgctggttg tcacattcta tctgtttata 1140
 cgaagggtgt agacacacag cgtatgtaca tatgcctagt tgctctcatt ccttttgttt 1200
 cacatctcaa gcctaacca gactgaaaag gttttgaagg ctgagattat tcatcacccc 1260
 atcattatag aaagcagggc tggcccaagg ttctcacagt gggagcaagg tggattttaa 1320
 20 ctctgatcag tgtttagct caaatataaa aagaactgca gcacaaaagt cacaaggata 1380
 aatgatcccc tcgttcttct cccataaaaa taagcagcca attgaagggt gaagtcagta 1440
 cagtgcggca ttcccagagg cgacagaacc taagattcca tttctaaaga cactgctcaa 1500
 25 caagaagacc acctgggatg tcttacataa aaccattggc ctggcagctt ttggctgagt 1560
 tctctattct ggttcaagcc agcatcacag cctatctgtg gttttaacaa ctgatggaat 1620
 ttgtattttg agaaccctca tccgttagca tgaagcaaac tcaaagcatt gttgctcatc 1680
 30 agttgtcatc tgtttgagaa agattttgat ttgtttactt gtagtgaagc ttgaccatac 1740
 ttctccaggg gctttttaaa aagatgaatg tgtcagcttg tagatttgtc cccatgaatg 1800
 aaaccacaag caaattctct tctctcttcc agcctccctt cctccctctt gtttcttcag 1860
 35 tggccatctg tgcattatgt tcccattgcc aggccctctt caagcagctt atctatgagt 1920
 gaattcagaa acttcaaatt ataaaggaca cccagataat tggcctgttc tccaaagtat 1980
 ctgtcccttg tgcgtgtgcc agattccttc ttaatgaata catccagtga cagtgggatt 2040
 40 cttagagcttg tccgtatctg tgagaaaatg agctctcctg ctttgtaaca gcttgggct 2100
 cagggaaaaa aatgacagcc attgcacaag ttcccttga atgtagtttt ctttcccata 2160
 aatgatactt tgagaataca gttaaggggt tattagtttt ctatttcatg cctggcctgt 2220
 45 gtgtgagaat aacacaagct gtcactgcaa atcagtagct aaaaatgctt tgtctggtta 2280
 atgtgaacat ttaatatattg gctcaattaa aaattaaccg atgaaagtac atgtcattgg 2340
 aatttgaaaa taccttttgt acggaatact taaaggcat caccatgac taaaccagt 2400
 50 cttttaaaat atggagaata tggggaaatt taatatgagt tgggatactt gactcttttt 2460
 taaaacctct ctacctgttt ggcacaacag ggtattgata aagagtgggc tcattgttat 2520
 ggcaaaggat tcacttgcat ctctgtgttt ttaagtgggt aattgttttt ttgcactcag 2580
 55 tcacatgatt aaagcagaca gaacaagaga tcagttattc atttatacca tacttttaaa 2640
 aaaatattga gccaggccct ggggaagtgg gaagtgaag ccagagcggc gtggctgata 2700
 60 gtctagggca gtgctatcca atcttttggc ttccctgggc cacattggaa gaagaagaat 2760
 tgtcttgggc cacacgtaaa atacgctaac acgaatgata gctgatgagc t 2811

65 <210> 28
 <211> 394
 <212> DNA

ES 2 358 182 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 28

5	ttttttggag acggagtcgt ccccgtcacc caagctggaa cgcattggtgt ggatctcggc	60
	tcactgcaaa ctctgcctcc caggtttaag tgattctcct gccccagcct cccaagtagc	120
	tgggattaca gaagcgcgcc actacacca gctaattttt gtatttttag tagagacagg	180
10	gtttcagtat gttggtcagg ctggtctcga actcttgacc tagtgatcca cccgcctcgg	240
	cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtgc gactgcgtcc ggcctgattc acatatattt	300
	taagagacta aacataggaa agctaggaga tcttgtgtgg tggcaggttt cttctgccac	360
15	tcaggggtag gacactgggg cagggggagt ggcc	394

<210> 29

<211> 497

20 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 29

25	gcacgagaag agtctcattc caggaaccct ttgtagttag ttggctggca tgtttacttg	60
	ctgctgtagc cagccaagat gagtgcacct aggccctcaa aaaggatttt tttttacctc	120
	aatctagcct gacctcata tctgtggttg cctctgagac gaacatccat gctagtataa	180
30	aaatagttag gaatgccctt ggcagaactg aagctcttat taaatggtgg acagagctct	240
	tgccagcttt gatccagccc ctctgtctcg gagttatggg gcagggttgg ggggcagtgc	300
	tacactgtaa agaatttcca ggctgggcgc ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt	360
35	gggaggccga ggagggcgga tcacaaggtc aagagattga gatcatcttg gccaacatgg	420
	tgaaactccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg catggtggca cgtgcctgta	480
	gtcccagcta cttggga	497

40 <210> 30

<211> 206

<212> DNA

45 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

50	tgagacagtg tcttactcag ttgggactac aagtgtgtgc caccatgccc ggctatctta	60
	tctacctatc gacctgagac aggggtctccc cttctgttgc ctgggctgga gtgcaccggg	120
	gtgatctcgg ctccttatag cctccacctc ttgggcccga gtgatcctcc aacctcagtc	180
	tcacgagtag ctgggattac agctgc	206

55 <210> 31

<211> 376

<212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

<400> 31		
	tttttttttt taagtgtcag tgttcataaa ggcccttttt ctttttcaag gatgggtata	60
5	aagtgttact cggccgaacg cgggtggctca cacctgtaat tccaacactt tgggattaca	120
	ggcgtgagcg accgcgcccc gccgaacttc tgccctctaa atccagggtt ctccctgtca	180
	gtacagtgag gtggtaaacta gcaaaagcta tgagatatga ctgcctgggt acatatccca	240
10	gctctttcac ttatctttgt ggctttacgc aaattactta acctctttat gattgtttct	300
	tcatttgtaa aaggaagata ataacagtgc ctatatatag ggtttttatg aagaataaat	360
	gagatagtat atataa	376
15	<210> 32	
	<211> 337	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 32	
	tttttttttt ttttattttt agacaaagtc ttgctctatt gcccaggctg tagtgcagtg	60
25	gcacaatcat agctcactat aaccctcgac ctcccgggct caagcaatcc tcccacctca	120
	gcctcccga tagctgggac tacaggcatg caccaccaag cctggctaata ttgctatttt	180
	tgtttttcat agagacagag tctggccatg ttgcttaggc aggtttcgaa ttccttgccct	240
30	cagcctctca aggaatttgc attgttttta atgaaaaaac acacatatgg tgaacagtaa	300
	aagtgggaga attgaacagc cctaaaatca agtagtc	337
35	<210> 33	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 33	
	aagatggagt ctactctgt cgccagact ggagtgggtgc gatctcggct cactgcaacc	60
45	tccaactcct gggttcaagc aattctcctg cctcagcttt ccaagtagct gggactacag	120
	gtgtgcgccg ccacaccag ctaatttttg tatttttttag tagagacagg gcttcactat	180
	atgttggeaa gactggtctc gaaccctga cctcaggtaa tctgcctgcc ttggcttccc	240
50	taagtgtcgg gattacagtt gtgagccacc acgccagcc agcactacct tttctattgt	300
	gcacctaata ggtctgtagt atagacatat ttatagggga aagaaaggaa tagatgtggg	360
	caaaaagaag ctaaaaaaca t	381
55	<210> 34	
	<211> 494	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 34	
	ttatttggct aaattattga tcctacttca gagggaaagt gtaccaggca gttttggtgg	60

ES 2 358 182 T3

gtggtgctga agtctgggga gtgagtttag tcttcagact attcttggcg acatcaccag 120
 tgttgcaagc accaccattc ccagttaggc actttttgtc cctggtaaga cttgaccttt 180
 5 atctggaaca ctccttttgt ccctagagtg gggacctaag gctcagcaaa agggcagaat 240
 caggaaagcc tttatggtgt ggctaaagga gtggccagag ccttgggact cctttgtctg 300
 cttctccctg gttccagtgt tctttagatt ttcacggctc ttactgctgt tacttaacag 360
 10 tattttccag ccaggcatgg tggttcacgc ctctgggtccc tgcacttttg gaggccgagg 420
 caggcggatc acctgggatt gggagtctcg gaccagcctg tccaacatgg cgaacctcgt 480
 ctcttctgag agta 494

15 <210> 35
 <211> 521
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 35

25 tttttttttt tttttacttg ataatagatt aagatttatt tattcagtaa gcgataacaa 60
 ttttgaattt ttatgcctaa tggatttaac ttaaaataat aatacaagca atattgagaa 120
 atctataaga aataacagac aaatctataa tcatagaagg aaatttcagc cactgctaga 180
 30 taaggtagac acaaaagtca gtaagggtgc aaaagggtgag cagaatgatt aaaaatttaa 240
 caagttggca gggcacagtg gctcatgcat gtaatcccag cacttttagga ggccgaggca 300
 ggctgatcac gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtaaa accccatctc 360
 35 tactaaaaat acaaaaatta tccgggtgta gtggtgcatg cctgtaatcc cagctactcg 420
 ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaatc caggaggag agattgtggt gagccaagat 480
 tgcttactg cactccagcc tggggaacag agaaaggccc t 521

40 <210> 36
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 36

50 tttggtctct ctttttatat ttattaaactt ttgtagtaaa taagtataat ttataaatt 60
 gtctgaacag aatgggcatg gtggctcatg cctgtaatgc caacacatcc agccttgat 120
 gtgttcttga cgggcatata ttgttagtgt gcatgtatct taactgatat aaatgataag 180
 ttccctattg ctatgtgaac atataatcca ttactttgaa tcactacaca ttttcacatt 240
 55 ttacttaect tccccatata gacttccaat tcctgcccc aacaattaat attgtgacca 300
 gcatccatac tgtgctctct gcggctctct gtgagagctt cctgagagac g 351

<210> 37
 60 <211> 451
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

```

<400> 37
      tttttgagac acagtcttgc tctgtcaccg gggctggaat acagtggtag aatcttggcc    60
5      tccacctccc aagttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccaagtagct aggattacag    120
      gcacccacca ccacgcccgg ttaacttttg gttttaagac ggtgtcttgc tctgttgccc    180
      aggttagggt gcaatgggtg catcttggtc caccgcaacc tccacctcat gggttcaagc    240
10      aattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacaa gcgcacccca ccacaccggg    300
      ctaatttttg tatttttagt agagacggag ttccaccatg ttggccaggc tggctctggaa    360
      ctctgacct caagtgatec gccgcctcgc gcctcccaag gtgctaggat tacaggcgtg    420
15      agccaccgct cccagccgca ccgttttttt c                                451

<210> 38
<211> 674
<212> DNA
20 <213> Homo sapiens

<220>
<221> misc_feature
25 <222> (552)..(552)
<223> n is a, c, g or t.

<220>
30 <221> misc_feature
<222> (556)..(556)
<223> n is a, c, g or t.

35 <400> 38
      ttatttggtg ttaaacaggt ttaatgacgg tcatggcaac tttttggcac aatgaaaaat    60
      atcgcccatg atcaacgtgt tctgttctgg ggaagggggc aaaggcaggg tgaatcactt    120
40      tcttaaaaag tatagctcaa gttgggagtg cagaggggaat ggggagaaaa cccttcgcgt
      gcctgtgtcg aagtgcagga gccccacccc ccatactcac ctgagtcag cccctctggg    240
      gaaagaaggg gtgcatgaac tcccccttagt ccacaggcgc ctccctgtgg cccaaggccc    300
45      tcttcacact ccattcttga gccccagcag gagctatatt ccgaaaagtg ctgggattac
      aggcgtgagc cactgtgccc agctgagatc tgatggtttt aaaaagagga gctccccctgc    420
      atgagatctc actttttgcc tgctaccatt tatgtaagat gtgacttgct ccttcttgcc    480
50      ttccatcatg actgtgaagc ttccccacc atatggaatt gtaagttcaa ttaaacttct
      tttctttgga anttcnaag ccctcccttt acacttgcaa aggggcccaa aatacttcct    600
      tgaggggggg gccccgtacc ccaattcgcc ctttgggtga gtcgttttaa caattccctg    660
55      gcccccggtt ttaa                                674

<210> 39
<211> 330
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 39
65      tttttttaga aagaagtggg gtctcacatg ctgtccaggc tagtctcaa ctcttgggct    60
      caagccatcc tctcacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tcaggcatga gccaccactc    120

```

ES 2 358 182 T3

ccggccctca attaataact tgacttaaga taatctagtt catattaact taatttcata 180
gcatacaaaa actatgcttc atttcttcct tccattatc tatcatgaat atggcacctt 240
5 tttgtgttat aagcccatg acacagttta taattattgc ttatgcaggt ggggtgtctt 300
taaatacagag ataagagaat aaaatatcta 330

<210> 40

<211> 446

10 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

15 <221> misc_feature

<222> (446)..(446)

<223> n is a, c, g or t.

20 <400> 40

ccagtttgta tttatttatt tatttattta tttagagaca gagtctcgct ctgtcgccta 60
ggggggtgca gtggcgcaat ctgagctcac tgcaacctcc acctccggg ttcaagcgat 120
25 tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg attacaggcg tgtgccacca tgcccagcta 180
atTTTTtGTA tttttagtag agacagggtt tcaccgtgtt agccagggtg gtcttgatct 240
cctgacctca tgatccgtcc gcctcagcct cccagagtgc tgggattaca ggcattgagcc 300
30 actgcgcctg gcccaattta ttttttttg tagtttcatt ctctcacat ccaaacagct 360
acagctttcc ctcttttgt ggggtcccca aaccaagtct cttttcagga gagcagacat 420
gtgcctccac acagtctga agttcn 446

35 <210> 41

<211> 406

<212> DNA

40 <213> *Homo sapiens*

<400> 41

ttttttctga gacggagtct tgctctgtcc cccaggccgg agtgagtggt cgccatctca 60
45 tctcactgca agctccgcct cccgggttca cgcccttctc ctgcctcagc ctcccaggtt 120
gctgggacta caggcgcccg ccaccacgcc cggttaattt ttgrattttt agtagagaag 180
gggtttcacc gtgttagcca taatggtctc gatctctga cctcatgac caccgtctc 240
50 agcctccaa agtgctagga ttacaggcgt gagccagcgc gcccggccta ccctccctat 300
tttcaaaaac attgtggcaa tggacaaaat tcacatgtac aaccgatcat tacaatcaga 360
cgctctgtga tacgtgtacc aacgacaagg gctgaaataa tgactg 406

55 <210> 42

<211> 320

<212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

<400> 42

cacaccagc taactttttg tttttttgt agacagggtt tcaccttatt tctcaggctg 60
65 gtcttcaact tctgggctca agcaatccac ccgcctcagt caccctaaat gctaggatta 120

ES 2 358 182 T3

5 caggcgtgag ccattgcgcc cagcctcaaa actcttctac ctaaaatcac cttcagagcc 180
 atgctagaaa attagtatca ttcctttaca atcggaatcc aacttgcca ctaaaatggt 240
 tccttagact tggtcctaaa tgatttttgg attgtttcaa aacctgaaaa acacccttcac 300
 aggataaaga taaaagaatg 320

10 <210> 43
 <211> 448
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (167)..(167)
 20 <223> n is a, c, g or t.
 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (181)..(182)
 <223> n is a, c, g or t.
 <220>
 30 <221> misc_feature
 <222> (219)..(219)
 <223> n is a, c, g or t.
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (299)..(299)
 40 <223> n is a, c, g or t.
 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (346)..(346)
 <223> n is a, c, g or t.
 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> (401)..(403)
 <223> n is a, c, g or t.
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (420)..(420)
 60 <223> n is a, c, g or t.
 <220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (428)..(433)
 <223> n is a, c, g or t.

ES 2 358 182 T3

<220>

<221> misc_feature

<222> (442)..(442)

5 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

10 <222> (445)..(445)

<223> n is a, c, g or t.

<400> 43

```

15      tttcttttag acaggggtctc actctgttgc ccagactgga atgcagtggg gcagtcttgg      60
      ctccactgcag cctcaacgtc ttgggctcaa gcgacccctc catctcagcc tttcaagtac      120
      ttgggactac aggcatgctc caccacatcc agctaatttt tgtattntgc gtaaagatgg      180
20      nngttttgcc atgctgcttc tcgaactcct ggagggggnc aagtaattct gtccacctca      240
      acctacaaaa gtgccggaac tataagcatg agccactgac ccagcttgaa atggtaatnt      300
      aataaaatat atcatttatt tttcaaagac tagatctacc catganccac agatctgaat      360
25      attttaaatt gtcttccttg gtacatcatt gccattacct nnnaatggta cactctacan      420
      tatgctannn nnnggtgcat anaangaa      448

```

30 <210> 44

<211> 270

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 44

```

      tttttttttt tttttgctca cagaatgtat acgtttatnt tttaacggag ttaattcatg      60
40      gccgggtggt gtggctccca cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat      120
      cacctgaggt caggagttca agatcagcct ggccaaaatg gtgaaacctc atctctacta      180
      aaaatacaaa aattagccag gtgtgatggc atgtacctat aatcccagct actcaggagg      240
45      ctgagacagg agaatcgctt gaatctggga      270

```

<210> 45

<211> 386

50 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 45

```

55      taaaataata gaggcatagt ctctctatgt caggctgggc tcaaaactcc tggcctcaag      60
      caatcctccc acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc actgtgccta      120
      gccaacatgg gacatttcta actcgagggt attgtcaggc catgtaggaa agggagcaga      180
60      gattgccctt gaggagatgc tcccagggtg cagatttgtc ctacttgata gattccaaaa      240
      tggaaaacgg atttttctgc tgcctctggg gacactgaaa aaagaacctc cacatgagtt      300
      cagaggcagc accggcagct taggggaagt catggcttcc actgcgtgtc taggaagcgc      360
65      tctttcagga tgctctgagg ctgcca      386

```

ES 2 358 182 T3

<210> 46
 <211> 413
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 46
 10 **tggtgagaca gagatttact cttgttgccc aggctggagt gcaatggcat gatctcagct 60**
 caccgcatcc tccacatcct ccgcctccca ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc 120
 tgagtatctg ggattacagg catgtgccac cagccccggc taattttgta cttttttagt 180
 15 **agagacgggg tticatatagtg ttgcctaggc tgatctcaaa ctcttgacct caggtgatct 240**
 gccccgctct gcctcccaaa gtactgggat tacaggcgtg agccactgcy cccggcctac 300
 cagaactaat ttttaataca atttcataaa taaatctagc caatcttagc tggttcatta 360
 20 **aggaccagca aaatcatctg ttgggacttg ttagtggagc tctcctagat agt 413**

<210> 47
 25 <211> 438
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 47
 ttcttttctc cttttttttt tttctttttt tgagtcagag tctgtcggcc agcctggagg 60
 gcagtgggtg gatcttggct cactgcaatc tctgccttcc aggctcaagc aattctcctg 120
 35 **cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcctgcacta ccacacctgg ctaacttttg 180**
 tatttttagg agacaggggt tcaccatggt ggccaggctg gtctcgaact cctggcttca 240
 agtgattcgc ctgcctccca aagtgatggg attacaggcg tgagccactg tgcccggcca 300
 40 **gggttttttt ttctgaagg gctgatcatg gctttgttcc actcactgtg cccttcttcc 360**
 tctgcttggg actggacaga agttccaata agctactgtc ttctattaag taaggaccag 420
 acatgaaaaa ctttatgg 438

<210> 48
 <211> 651
 50 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 55 <221> misc_feature
 <222> (448)..(448)
 <223> n is a, c, g or t.
 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (590)..(590)
 65 <223> n is a, c, g or t.

ES 2 358 182 T3

<400> 48

	tccatttgaa agacactcat ttatttggtta ataacacaag ccaaacaaaa acatatctgg	60
5	ggatgaatct gcgaaacctt ctagggttaa aattttactt ctcttaattg ttgggttcc	120
	aaaacatatt tggcttccaa aacagattca aattcaaaaa atatttacgg ccagctgtgg	180
	tggctcatgc ctgtaatccc agcactttgg gaggccaagg tgggcggatc acgaggtcag	240
10	gagatggaga ccattctagc caacatgggtg aaaccccgtc tctactaaaa atgcaaaaat	300
	tatctgggta tgggtggtacg tgcctggagt cccagctact tcggaggctg aggctggaga	360
	atcactttca cctggaaggg cgagggttga gtgagctgag atttgccact gcactccaac	420
15	ttggtgacag agtgagactc tgtctcanaa aaatggaata attaaataaa aaataattgt	480
	tcagagtgcc actagggaga ggtatatcca ttagaatgga caatgccttt taatggtatg	540
	gttgccgggtg gctggctcac gcctgatccc acaactttgg agggcgaggg gggcgaacaa	600
20	gaggtcagggt cgaaccagcc tgaccccaat gtgaaacctg cttactaaaa a	651

<210> 49

<211> 428

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 49

	ccactgttgc tgagacattt ttattggcat aggttatatg tttgtgtgtg tgtgtgtgtg	60
30	tgtccctaaa caatatttag caagttgact gtttttaaac tttatatcaa tgggtgtatat	120
	taaatatgat cgtctacagt ttgcttttac agctcaatag tttaaaaaca aaacaaaaca	180
	aaaagctgca gtaatcccc tgccgttatt catpaggatt acatttcacg acccccagtg	240
35	gatgtctaaa actagattag tactaaatcc tgtatacatt ttcctataca tatgtacctt	300
	tgatggttta atttataatg tttgcacggg agattaaaa caataactaa taataaata	360
	gaataactag agcaggccag gcaagggtgac tcacgcctgt aatcccagct ctttgggagg	420
40	ctgagggtg	428

<210> 50

<211> 436

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 50

50	ttttttttta aaggatgaga aaaaattggg acacacgaac aatgctcaca aaacggctgg	60
	gagaaaggca aaatctaagc atattataag ggtgggattc agaatacagg agggcagagg	120
	gggctgccac tgtgatgggt gggaaatgaag aaagggaaact gctactgctc tgaaggagaa	180
55	gggaaagccc gctgtcgggc agtgtgtgtg cagagacagg aaactggctg aagcatccac	240
	tgtgaagaat ggaagactgg gactacattt cccaaattct acttgtgtat tataaactgc	300
	tacccatgaa gatggttcta tttgaaagta atatttaggc cgggcgtaat ctacgacctt	360
60	tgggattaaa cgcgtgagcc accacacccg gcccaagtct taaaaagaaa aaacaaaacg	420
	acagggatat attatt	436

<210> 51

<211> 475

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 358 182 T3

<400> 51

	tatgagatgg gggctctact atgttgccca ggatggattt gaaatcctgg gcttaagggg	60
5	tcctcctgct caggctctgg actagctggg attacaggtg tgtgccacca caccttgctt	120
	tcccactaat tctgttcctg ctagtttctt cccttacaag taaggtaggt catatttacc	180
	tgtgagaaac tcagaaatac tcacttttcc aggacagctg gggtagagag aatatgtagt	240
10	ggccactgta cttttagtagg aagacctagg gctgtccagc cagatgcagg ggcttcccgg	300
	ggagaagttt cccgagaagg cccttctctt gcctgagtag catctttgtg ctcccttccg	360
	tgatactcga ttgtcaagtg caacagaggg agaagggtgt catcatctag caataccttg	420
15	tgtgctgact gttgaaaggc cacattcaca tcatgctcag ttactgcagt gggtag	475

<210> 52

<211> 439

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 52

25	tggagagttg gatctcgtat cctgcctaga ctggtcttga acacctgggc taagcgatcc	60
	tccacttcag cctccccaag ttcttggaact acaggcgtca gccaccatgc ccagctccta	120
	gtgtcctttt tagggcttta agcaccacaa aggggaatctt gattaactag tgacaatcac	180
30	aacaagtcca cagccttgct cctagcctgc ctccatacag acagcaatta aataccacct	240
	gtgtaaactg caggagagta gttcaaattt ggctgagtaa ctttttcctg gcatgaaaga	300
	accggctcta atgactagtt cattccagat ttactggac attagatcta gtgctttgtt	360
35	ttgtttgcaa catttcctat ttgccacac ataaatggac tttggggtct aaggccccac	420
	tgctcttcaa atggacatg	439

<210> 53

40 <211> 519

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45 <220>

<221> misc_feature

<222> (483)..(483)

<223> n is a, c, g or t.

50

<400> 53

	tctttcctca aatctttatt gtcagtctat cacctatata tctatagtta gggaaagcttt	60
55	catatagagc aaggggtgcac tccagatata tgattcatct actaattaat aatgaataac	120
	ttgcaatgtg ccagggtgctc ttttaaaagc atttagatgt tttacttat ttaaatctgt	180
	aaacatttct tttaaaagta tgttatcagt aatgaaaatg gcctacatcc tactctataa	240
60	aggccagtag ttactttctt ggaatatcat ctggtcagt catgatctga ggagaatata	300
	cacctgttcc aacagtgatt atcattgtat aaaatttttg aaacaccttt tggaaattact	360
	aaagggttgt gacacatctc tatgtacatt ctgagtaatg aaaattttta acttcagggg	420
65	gaattaaatt ttggaaagaa taaaaaatat ctaggccagg catggtggct ctaaaggtaa	480
	ttntaaaagt cctcaaaatg ttttaattgt agcattgctg	519

ES 2 358 182 T3

<210> 54

<211> 349

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 54

10	ttttttaatg tgacccattt atttatttat ttatttatga tggagtctca aaaaaaaaaa	60
	aaagaaagaa aaacaattct tgtaatccca gcactttggg aggcatatca cttgaggta	120
	ggagttggag acgagcctga ccaacatgaa accctatctc taaaaaagaa aaagacctct	180
15	ttgcaaacaa ccttgggtga aaagtttact actaccattt cattctcaac attaaggacc	240
	tagtggtgctt ggtgggtgga caagaaaaca aatctaggaa agggaaagct tttctacaca	300
	aagagtagta gcacctcaa	319

20

<210> 55

<211> 352

<212> DNA

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 55

30	tttttttttt tttttttaat ttttttttat ttatttatgt tgagacagag tctcattctg	60
	tccccaggc tggagtgcag tggtagatc ttggctcact gcagcctccg cctcctggat	120
	tcaagcgatt ctccctgcctc agcctgccga gtggctggga ttacagggtgt gcaccaccat	180
	gcccggctaa tcttttgtat ttttagtaga tatggggttt caccatgttg gccaggttgg	240
35	tctcaagctc ctgacctcaa ggatccgccc accttggtct cccaaagtgg ctgggttaca	300
	ggcgtgagcc accatgccca gccagaatgc aaccatattt ttaaagataa ta	352

40

<210> 56

<211> 232

<212> DNA

45 <213> *Homo sapiens*

<400> 56

50	ttgagacgaa gtgtcgctct tgttggccag cctggagtgc aatagcgcaa tctccacca	60
	ctgcacctct cacctctctg gctcaagtga ttctcccgcc tgagcctccc gagtagctag	120
	gactacaggc gccaccacc gggcccagct aattttttgt atttttagta gagatggggt	180
	ttcaccatgt tggccaggct ggtctggaac ttctgacctc aggtgatcca cc	232

55

<210> 57

<211> 446

<212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

<400> 57

	tgagacggag tcttagttgt ccaggctgga gtgcagtggg acgatctcag ctactgcaa	60
5	ccactgactc ccagggttcaa gcaattcttc tgtgtcagcc tcctgaggag ttggggctgc	120
	aggcaagtgc caccacgcct ggctaacttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcacca	180
	tatcgctcag gctgggtctca aacttctgac ctcatgacct gcccgctct acctcccaaa	240
10	gtgttgggat tacaggcgtg agctaccacg cctggccaga actatcattt gattcagaaa	300
	tctcatcatt ggggtatctac ccaaagaaaa atagttttatt atatgaaaat gatacgata	360
	cttgcacatt tattgcagca tgctcacaac agcaaactgt atatatcaga aaagcttaat	420
15	attcaaaaata tatagaaaat tcaaag	446

<210> 58

<211> 510

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 58

25	aattagctgg gcatgggtgg gcacacctat agtcctaact acttaggagg ctgagggtggg	60
	acgactgctt gagccgagga gtttgaaggc aatagagaga gactctgttt caaagaaata	120
	aaatgtaaag acaaatttct ctttctcttt caaatatgag aatcatcata gccctcccta	180
30	actcctatat tttttagatt aatcaaaactc agatttttca aacattctag aacacaactt	240
	gatcttgctt cccaagatta acccttccag aactttttaa ctttgttaaa gtgcctgtct	300
	ttccatcttt ttaaaataga gcttatcaaa gaatttctgt gaaagtttcc ctttgcctcc	360
35	tcaccggaat gatctgtgat cacattagga ttccatcttt gaaaactact atctaagcca	420
	tctttccatt ttaagatttc tgaatacaaa aaaaaaatcc ctttttctta atttctctaa	480
	aattcactga cttaatgggt cttattcttt	510

40 <210> 59

<211> 245

<212> DNA

45 <213> *Homo sapiens*

<400> 59

	ttctttaaga gatggggcct ctctatgttg ctcaggctgg tcatgaattc cagccctcaa	60
50	atgatcctcc caccctggct tctccaagtg ctgggattac aggtgtgact caccatgctc	120
	ggccagatca tcacttttct gtcacttaaa tctcttgata aagggtgctt atctcaaatt	180
	ttctcttctt taccttagct cctataccac taaagtcttc ttgaaaaaa aaaaaaatca	240
55	ctttt	245

<210> 60

<211> 479

60 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

<400> 60

	tttttttgag atgggggtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcgtgcag tggcacaatc	60
	tcgggtcacg gcaaactctg cctcccagat accacacaag gacttctccg agccagcttt	120
5	ctgaggggta actgagggct gaggggttca agaaggagga cacgggcaca gggactcacg	180
	ggcagtgaga ggcagtgggg ccaatggcgt gaggagcacc agagagcagg agggaaacggg	240
	cccggggcgt gaatccggcc ccatgagtgc tcttcggccg cccaaaaccg gtcccatggg	300
10	taacagcgtg gccttcggca agtgactaaa gggcttcctg cctcagcttc cccacctgta	360
	aacagaggat aacaatggca tgtactggat ctggcataaa gtaaatgttc aatagatagc	420
	tagaaaagaa tgttttaaaa cctcagagat acattaggcg aaaataaaag ctgggctac	479

<210> 61

<211> 480

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 61

25	tgagacagag tctcaccctg tcaccaggc tggatggagt gcagtgggtg gatctcggct	60
	cactgcaagc tccgcctcct gggttcacac ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg	120
	gactacaggc gcccgccacc acgccagct aatttttttt gtagttttag tagagtcggg	180
30	gtttcacctg gttaaccagg atgggtctga tctcctgcc ttgtgatccg cccgcctcgg	240
	cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gctaccacgc ccggccgtct tgtgtcttct	300
	ttactgtgac tgggtcgttt ttaagaaagg ttatcagctt tgtgtttggg tttccacagt	360
35	tgataaaaat ctatcaaaaa cattataatt tgcaaggaaa aagggttttc aatggctgca	420
	ggaaccagaa agaaatagca tttcttatct gtataaacac aaacatttaa agctagtcac	480

<210> 62

40 <211> 179

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45 <220>

<221> misc_feature

<222> (165)..(165)

50 <223> n is a, c, g or t.

<400> 62

	ttttttttta atttcagaca gaatctcact cggctcgcca ggctggagtg caatgggtgcg	60
55	atctcggctc actgcaacct ctgcctcctg gattcaggca attctcctgg ctcagcctcc	120
	tgagtagctg ggattacagg caccaccac catgccagc tattntctgt atttttagt	179

<210> 63

60 <211> 307

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

<400> 63

	gtatttttag tagagacggg gtttcaccat gttgggttagg ctggtctcga acccctcacc	60
5	ttgtgatcca cccacctcgg cctcccaaaag tgctgggatt acaggcatga gccaccgcac	120
	ccggccctaa acatttgta gacaatactt ccgaatgttt tgtctatgta atttagttca	180
	caaatcattc agctcataaa tcaacttgtc tagactcatg ccctgggttc acagaattag	240
10	aaataatact attttacatt agggactact aagaacaacc aggatgatga taatagtcac	300
	cactaaa	307

<210> 64
 15 <211> 275
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (176)..(176)
 25 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (245)..(245)
 <223> n is a, c, g or t.

<400> 64

35	tgtattttca gtagagacaa ggtttcagtc ttgaattcct aacctccggt gatccacctg	60
	cctcagcctc ccaaagtctt gggattacag gcatgagaaa ccatgcccag ccgattttctc	120
	tcattttttt tttttttttt ttttaagaga caaggtgctc gctgtgttgc ccaggncctgg	180
40	tctcaaactc ctgggctcaa gcaatcctcc tgccttgccc tcctgagtca aaaagtgcat	240
	ctcanatagt tttaaaatgg atgtgcaata tttag	275

45 <210> 65
 <211> 306
 <212> DNA
 50 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (231)..(231)
 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 60 <221> misc_feature
 <222> (233)..(233)
 <223> n is a, c, g or t.

65

ES 2 358 182 T3

<400> 65

	tttttttttt ttgagacagt ctcactttgt cgccaggctg gagtgtggag tgcagtggca	60
5	caatcttggc tcactgcaac ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct gcttcagcct	120
	cctaagtagc tgggattaca ggcacacccc accacacccg gctaattttt atatttttag	180
	tagaaagggg gtttaccat gttggccagc tgggtcttga actcctacct ntntggatcc	240
10	acccgcctcg gcttccaaaa gggggaagtc actgcaccca gccttgctgg atttttctaa	300
	aacctt	306

<210> 66

15 <211> 444

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 66

	tttttttttt tttttttttt ttttgagatg gaattttgtt cttgttgtcc aggctggagt	60
	gcaatggggt gatctcggct caccgaaacc tccagcctgg gtgacagagt gacaccctat	120
25	ctcaaaaaaa aaaaattctt cattgctcat atacgtcaga ttattacaat ttggtatgc	180
	ttaaaaatca cagagagcca aataagggtg ccaagagaga agaaaatgat aagttgtcca	240
	cacaagcgt ctgatccaag ttaaaaacaa gcaaagtaag gtatgggagt acaaaatcac	300
30	aaaaatattt tagagcattt taaaagggg gctattataa ttatcttctt ttaattatta	360
	attttaatat cttaacatgc caccaaatta aattcttcct gaatagagaa agataagctt	420
	ttaaaaattc tgcattcatta ctgg	444

35

<210> 67

<211> 311

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

45 <221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> n is a, c, g or t.

50 <400> 67

	tttttttttt tttttttttt tttttttttt atttagagat ggggttttgc tctgttgccc	60
	aggntggagt gcagtggcat gatcatagct cacagcagcc tctaactcat gggctcaagc	120
55	aactcttaca cttcagcctc caaagtagct gggactacag gcatgagaaa ccacacttgg	180
	ctaacacaca cacacacaca cacacacaca cacacataat tgctatcatc tctatcaaat	240
	atacacatat atttgatata tatgtatatt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatatatata	300
60	tatatatatg t	311

<210> 68

65 <211> 441

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 358 182 T3

<220>
<221> misc_feature
<222> (282)..(282)
5 <223> n is a, c, g or t.

<220>
<221> misc_feature
10 <222> (356)..(356)
<223> n is a, c, g or t.

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (368)..(368)
<223> n is a, c, g or t.

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (373)..(373)
25 <223> n is a, c, g or t.

<220>
<221> misc_feature
30 <222> (394)..(394)
<223> n is a, c, g or t.

<220>
35 <221> misc_feature
<222> (405)..(405)
<223> n is a, c, g or t.

40 <220>
<221> misc_feature
<222> (413)..(413)
45 <223> n is a, c, g or t.

<220>
<221> misc_feature
50 <222> (424)..(424)
<223> n is a, c, g or t.

<220>
55 <221> misc_feature
<222> (435)..(435)
<223> n is a, c, g or t.

60

65

ES 2 358 182 T3

<400> 68

	tttttttttt tttgagacag ggtctcactc tgtcaccag gctagagtac agtggcaca	60
5	tctcggtta ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagcga ttctctgcc tcagcctccc	120
	gagtaactag gaccacaggc acacaccacc atgcccggct aatttttgca ttttagtag	180
	agacagggct tcaccatgtt ggccagggct ggtctcaatt tcttgacctc atgatccacc	240
10	agcatcggcc tcatgatgtg ctggggatta caggcatga gncaacgcac tcgggcctag	300
	tattcaattt tacagggcag ggccacctct tacttatttt cacaggaaaa ccagtnttta	360
	cacagganca gtnaggaacc actggaattc agtnggtctt ttcngggggg ttntaggttc	420
15	acantggatt taaantacag g	441

<210> 69

<211> 435

20 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

25 <221> misc_feature

<222> (360)..(360)

<223> n is a, c, g or t.

30 <220>

<221> misc_feature

<222> (372)..(372)

35 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

40 <222> (390)..(390)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

45 <221> misc_feature

<222> (395)..(395)

<223> n is a, c, g or t.

50 <220>

<221> misc_feature

<222> (401)..(401)

55 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

60 <222> (415)..(415)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

65 <221> misc_feature

<222> (423)..(423)

<223> n is a, c, g or t.

ES 2 358 182 T3

<400> 69

	tgttgttgaa tattccttaa tggagtcgat gaatttgcag agaccctccc aagattcttt	60
5	tgtttgattc ctttcatgac catcacccta gaccttcaag tttgctgact agatttgggg	120
	gttgtgtgtt tagaaaggat aacaagcttg tcatgggcta gaacctgtgg tcttcataaa	180
	tagcttagta ggatatatgg ctttttctat gaaagggtga gaacatgcat taaaaatggg	240
10	caaattctgg cctggggcat ggtggcttat gcctgttaat ccagcactt ggggaggctg	300
	aagcgggcag gtcgtctgag ggtcaggag ttttgagacc agcctggccc aaaataatgn	360
	aatcctgtct cntgctaaaa ctaccaaaan tagcntgggc ntggtagcac acccntagtc	420
15	ccngctactt gggga	435

<210> 70

20 <211> 348

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <220>

<221> misc_feature

<222> (212)..(212)

30 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

35 <222> (269)..(269)

<223> n is a, c, g or t.

<400> 70

40	tttttttttt tttttttttt tttttttttt aaagagatgg agtcttgcca tcttacgcag	60
	gatgggtctca aactcctggg ctcaagcgag tctcctgcct tgggtgttca aagtgcagg	120
45	attacagggtg tgagccactg tgcccagcca acttctcatt ttaaaagaat ttcagattta	180
	aaaaaattgc aaaaatactg cgagagaatc cncatatact tttcacccag atccaccaa	240
	tgtaaacatc ttaataaacc atattatgnt gatcaaaacc agaaatacta ttaactactc	300
50	tacagacttg actcaaaatt caccaactgt ctgcctaatt ttagtcca	348

<210> 71

<211> 304

55 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

60 <221> misc_feature

<222> (302)..(302)

<223> n is a, c, g or t.

65

ES 2 358 182 T3

<400> 71

	tgtagagaca ggcgcttact atgttgccca ggctcggttt taaactccaa gcctcaagtg	60
5	atcctcctgc cttggattcc aaagtgctgg gattatagtt gtgagccact gcgccaaca	120
	ttcccatgac ttttttgtga aggaggcatt caccaagctt ttcctaattct ttaccataag	180
	ccaggctctg cggtaaacac cccacaataa atgtttatca gaggacttag caggggaagta	240
10	cattaaatgt taacgcctta atctgatact gaaaataaaa gataatttca acttggtttt	300
	tnaa	304

15 <210> 72

<211> 192

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 72

	gggcgtctcc ctatgttacc caggctggtc ttgaagtcct gggctcaagc aatgctcctg	60
25	cctcagcctc ccaaagtact gggattatgg gcatgagcac tgccctgcac ccagtcagaa	120
	atgcttctct tgaataagca gttattagag gaattaaaca ttcaagaacc ctaacatgcc	180
	cccaaacatc gt	192

30

<210> 73

<211> 487

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

35

<220>

40 <221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> n is a, c, g or t.

45 <220>

<221> misc_feature

<222> (276)..(276)

<223> n is a, c, g or t.

50

<220>

<221> misc_feature

<222> (300)..(300)

<223> n is a, c, g or t.

55

<220>

60 <221> misc_feature

<222> (367)..(367)

<223> n is a, c, g or t.

65 <220>

<221> misc_feature

<222> (384)..(384)

ES 2 358 182 T3

<223> n is a, c, g or t.

<220>

5 <221> misc_feature
<222> (390)..(390)
<223> n is a, c, g or t.

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (475)..(475)
<223> n is a, c, g or t.

15 <400> 73

20 **tttttttttt tntctatttt tagcagagac ggggtttcac catgttggtc aggctggtct 60**
agagctcctg acctcaggcg atccacccgc ctcagcctcc caaaatgctg gtataacagg 120
catgagccac agcgtctggc cagaatcata tcttaatagc aatcccataa tgtagtttta 180
ccagaaatac catagtcaat tttacagggt gggttcagtt tttcttaaact tacttacccc 240
taagattaaa gaatatttta aaatattggt ataagngaca taactaaact attaggtttn 300
tgcaaaagta attgtagttt ttgccattaa aaggcaatta taaaggaaaa cggggatatt 360
aataggngtt acttctaggc ttgnaagggn taacattctt ttttggctac ttaaaagtaa 420
tgggcaaaaa ctggcaattg tttttggcac caacctatta gggcaagaga acccnatggg 480
cttttttg 487

35 <210> 74
<211> 446
<212> DNA

40 <213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_feature

45 <222> (381)..(381)
<223> n is a, c, g or t.

<220>
<221> misc_feature
<222> (390)..(390)
<223> n is a, c, g or t.

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (442)..(442)

60 <223> n is a, c, g or t.

65

ES 2 358 182 T3

<400> 74

	ttttttttt aatagagatg ggggatctca tcgtcaccca ggttgaatg cagtataacc	60
5	atcacagctc gctgcagcct ccacctcctg ggatcaaccc ctacctcatt ctccctgactg	120
	ggactacagg cactcaccac cacactgggc taattaaaaa aaaaaattct tttttgtagg	180
	gaagtggctt tgcctatgtca cccagggtga tctagaactc ctgacctcaa gtcacccgctc	240
10	cgcattatcc tcccaaagtg ctgaggatta cagacgtgag gccactgcac ttgggcctat	300
	ttaggggcct ctaattcact ttccttttcc ttcttgtcta aattcttgtg tttttagaat	360
	ctggcatttt attttaaggt natcttcaan tccttttggg aagtagtgag gggagtaaat	420
15	gcttaacctg ttaggaaac cntttt	446

<210> 75

20 <211> 6213

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 75

	cagtctttga ttggttgctg agaggcgggg ctactcgact gctctggagg tagcggccgc	60
30	ggtgaggaga gccatgggac gggcagtc aa gtttttacag ctctttaaaa cactgcacag	120
	gaccagacaa caagttttta aaaatgatgc cagagcatta gaagcagcca gaataaagat	180
	aaatgaagaa ttcaaaaata ataaaagtga aacttcttct aagaaaatag aagagctaatt	240
35	gaaaataggt tctgatgttg aattattact cagaacatct gttatacaag gtattcacac	300
	agaccacaat acactgaaac tggctccctag gaaagacctt ctgtagaaa atgtgccata	360
	ttgtgatgca ccaactcaga agcaatgagt ttcttagaat acaacaagtc tttgtacttt	420
40	ttaactttta aatctacaac tctggcaaaa gtcctggaaa tgcagacatt ttccctgaac	480
	tggcatattg aaaatgaatg aattacagaa tagcttcata tttaaatttc atgttaaaag	540
	gtcattactg agaactaaag aacataatta agtatttcta aaggaaatta gataagaaaa	600
45	catttcattt tcattgaaaa tcaaatttca taaagcaaag taaatgctta gggagatata	660
	ttcaatcttt gaccttgatg agtatttgat ctaccatag ctatttgaga atgtggtgct	720
	tttacaattt ggtgagtttt cctgccatgt gaaatgcaat tattacattt aaattgtag	780

50

55

60

65

ES 2 358 182 T3

	attaaaatga tatttagtcc tgaaaaatat taaattgggtc aaaaaaatca cagtgtatgc	840
	cagctctcta cagaaagtgg cctttgtttt ctaaaagcact gggattatct ctgtagctaa	900
5	tatataattg tacagtctct ttttagagat agagagtatc tctgtgttct tatgaagaca	960
	tttttatca gttttctgaa aatagatgaa taaaatatta tagtcaccta gggtcactat	1020
	ggaataaaga aatcctagtt taaagaggaa atagtggccc ttgatcaaac tattaatat	1080
10	ggccttagta gaattagctg tatttagaca aagttagact ttagtgtgaa atgtaatcgg	1140
	tggctacatt ctcatcgttt taattaatga aacttaaatg gcttctcttc ttccacatgt	1200
	cctgtccttg acaagatggg cagtatcaca aaaggctctg gcattctacc atctaact	1260
15	aggaactgta aaatactggt taatattctt ctgtttctc ttttatctgt gtatctttgc	1320
	cattctatct tctcagttaa tagtatgttt tctccattc actgataaat tctctcattt	1380
	gatgatgata cagggttttt aatttttgca agattctcaa tgcaagcatt gttatgtatc	1440
20	tagaaattat acctagagaa aaatgaaagt cgtttcaa attgaaattg cctttttaag	1500
	agaatgctga atgtcatcgc agtatataat cactatataa atgtgctgac ttacagttat	1560
	tttagtgtct atatgacata ttttgaggaa agttggctga cgttatctaa atttaataa	1620
25	tattctatat tttagtgtta ttgaatattt tatcactgag cttttttctt taacctgaat	1680
	tccctgttcc atttttcatt catattaatt taaataactc cagatttctt tcttatagtc	1740
	attattagta gcagatgaga ttaataattc acatgtttat taaagatagt ggcttagaaa	1800
30	ttttaagata tattgatata ggcccgggcg ctgtggctca cacctgtaat cccgcacttt	1860
	gggaggctga ggcgggcaga tcacaagggtc aggagttcga gaccagcctg gccaatgtg	1920
	tgaaaccca tctctactaa aaacacaaaa attagccagg tatggtggcg ggcgcctgta	1980
35	gtcccagcta ctccggaggc tgaggcagga aaatcactg aaccggggag gtggagggtg	2040
	cagtgaactg agattgtgcc actgcactcc agcctggggg acagagttag actctgtctc	2100
	aaaaaaaaa aagaaaaaa aaggaaaaag gaaaaaaa agatatattg atacagatag	2160
40	gtagatatga tattgtactt tcatgccata agactacaca ataaagtctc tgaaagtctc	2220
	tggctgggcg cagtggctca cgctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcaggcag	2280
	atcacctgag gtcaggagt ctgaccagc ctgaccaaca tggggaaacc ctgtctctac	2340
45	taaaaaaaa acagaattag ccagggtgtg tggcacatgt ctgtaatccc agctactcgg	2400
	gagactgagg caggagaatt gcttgaaccc aggagacgga ggttgtagtg agccgagatc	2460
	gcaccattgc actccagcct aggcacaag agtgaaactc cgtctcaaaa ataaataaat	2520
50	aaataaagt cctgtgaagt atataaacat gtcaacaaca ggcttgactg tcacaaaatt	2580
	ctgaaagatg tcgcactcta ttcttatata gcatatgcta atttatttat ttattttttg	2640
	agattgagtt ctgctgtgtc acccagggtg gagtgcagtg gcatggcat ggtccactaa	2700
55	agccttgacc cctggggctc agcagttatg ccaactaagc ctcccaaata gctgagacta	2760
	gagggtatgcg ccaccacacc tagctatctt ttttattttt agtaaggaca aggtctcatt	2820

60

65

ES 2 358 182 T3

	atgttggcca ggctggtctc aaattcctga gctcagttga tcctcccacc tcagcctccc	2880
	aaagtgtctg gattacaggt gtaagccact gcaccctgcc tattcttata atcatatatt	2940
5	tatatttcaa atggatttta actggttatt taatagttta attagataaa gtaattcatg	3000
	gctgggtgtg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg gcaggctgag gcagggtgat	3060
	tacctgaggt cggaagtctg agaccagccc aaccaacgtg gaaaaacccc atctctatta	3120
10	aaaatgcaaa attagcagga catggtgata cacacctgta atcccagcta gtcaggaggc	3180
	tgaggcagga gaattacttg agccaggga gacagaggtg tggtgagcta agattgtgcc	3240
	actgcactcc agcctgagag aacaagactc cgtctcaaaa aaagaaaaaa agaaaacttt	3300
15	tttacacatg ggtatctcac catgttgcct aggctggagt gcagtagcta ttcattaggca	3360
	cagtcatagc aactgcagc ctagaatttc tgacctcaag caatcatcct gcctcagcct	3420
	cctaagtagc taggactaca ggtgcatacc accataacca gctttaatta aatgtttttt	3480
20	atttggttat tttttttaag ttttctgtat tcacacaagg ggttgcccaa atataatttt	3540
	gctttgacta ttgagatcta gtgaaagtgg ggtatatgaa ttctaattgc aaatatccag	3600
	gctcagaggc ccagcaggac tttctaacac aatcttttag cggaagttag aaatggtata	3660
25	tagcaggaga gtcagatttg agaagcatat gtagattcga agctggggga atatggcagg	3720
	tagtttgtac aacatctaatt tcagaacatt aaaattaaga ttttagtcaa actgtgttta	3780
	agttagtttt tattttcctg tagatgcac tcacagcatc agtacaatac caaaaagca	3840
30	cacaagaata agaatatgtg gaattttctat acctattgac aaagcacata atttaacat	3900
	aaacacaaag ccatagggtca acaaagaaat gaagattcca gttctgaagg tgagttttct	3960
	gaagccaaag tggatacatg caaaattaat atagttttac tgtatatcag ttgtcaccaa	4020
35	tcagaaatgg aaaacagatc ctattttataa ttgcaaaca aactgtaaaa tagacttttt	4080
	aaagtctggg aatagacttc taaaataagc tataacactt aaaaaggaga gatatactat	4140
	gttccttagat aggacaattg aaaattctgg agatgacagt ttttcaaaaa tctattgagg	4200
40	ccagggtgag tggcccatgc ctgtagtcc agtactttgg gaggcctagg tgggtggatc	4260
	acctgagggt gggagtgtga gaccagcctg accaactgag agaaaccccg tctctactaa	4320
	aaatacaaaa ttagccaggc gtggtggtgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct	4380
45	gaggcgtgag aatcgcttga acccggtagg cagatgttgc agtgagccga gatcgacca	4440
	ttgcactcca gcctaggcaa caagagcgaa actccatctc aaaaatagaa aaaacattta	4500
	tcgaaatccc aacaagtga caaatatata cacataaaaa tataaaactt ctgtattctg	4560
50	tgaaagctac tataaataaa gtttagagaa agttatttgc cacctatgtc atgattgaaa	4620
	tagttaattg atcctgtgaa tcagttagca aaacataact caatggaaag ataggcaaat	4680
	gatacaataa agaaattcac aaaagaagaa atactaagtc tctagtgatg agagaaatgt	4740
55	aaattaaaat gaaacatgtt tgttcatcaa gttgtcaca gttagacaat catatccaat	4800
	atttttaag gttgtaagac tataaggaaa tagccactgt catatcattt ttaaaggaat	4860

60

65

ES 2 358 182 T3

```

    ataaattata gggccttttg tttctttggg tttttttttt ttagagacaa gatctctccg 4920
    tgttgtctag gctggactca aacttctgga ctcaagcaat cctcgcaaca tcattaatag 4980
    ctgagagtag agacttgagc caccacacct gactataggg cctttttgaa aggaaaattg 5040
5    acatcatcaa aattttaaat atattcagtc tatttctcaa aaactcaaag aataactaata 5100
    aatgtgtact caggatatatg tacagaaatt gctgtaacat tataatttta aacaatttaa 5160
    aacagactga gtttccaaag ttaggggtaca atgaaagaaa aggtggctta tttatactct 5220
10   ggaatatattt ccaagagttg aaaaggatga ggatacacac acacacacac acacacacac 5280
    acacacacac acacacacac agtttgggta tccctaattcc agaaattcaa atgctccaaa 5340
    gtccaaaact ttctgaccca ccaacatgac tgatgctcaa aggaaatggc cactggaaga 5400
15   tttcagattt tcagatttg agtgctcaac cagtaagtat ataatgcaa taatccaaaa 5460
    tacaaaaaaa aaaaaaaga aatctgaaac acttctgac ccaagcattt cagaaaacgg 5520
    atgttcattt gtgtgtgtgt gtgtgtgtaa gcagggtgtg ctagaattc acttatatac 5580
20   aagaaaactt tttgtgtaca ttttgcata tatatgtaca aatgggtaga aacgatacat 5640
    gattaatctt aatcgggaag gaaaagagat ttagggaagg aagcagtaag tgagaacttt 5700
    tattctattt actcctgcac gtttaaatat tgtttacagt gagtatatca acatgtaagt 5760
25   gttaaaagac aataagctac tagtgatttt taatataaaa ttaactataa aatattttaa 5820
    atattagcaa ataatatagc acactcatga acctaattcc cacatttgat agttgttaca 5880
    ttttgccatg tttgtttaaa ggtctaagtc ataaaaatctt ataaagctaa accccaccct 5940
30   tctctttctc ctctctctcc aggataatta ctgttttata gtttgtggat atcattccct 6000
    tacttgtgtt tatactttta ccaagtgtgt atgtattcaa aaaacagttg ttttgtgatt 6060
    ttaaaatgta aatgaatggc gttatgctcc atgtattctg caacttttca tcatacatta 6120
35   ggttttggcg atttagccat aatttggcat gaattcaggt cttttaagtt ttattccatt 6180
    gtaagaataa acaagtttgt tcattcatgt ctc 6213

```

```

40  <210> 76
    <211> 354
    <212> DNA
45  <213> Homo sapiens

```

```

    <220>
    <221> misc_feature
50  <222> (184)..(184)
    <223> n is a, c, g or t.

```

```

    <220>
55  <221> misc_feature
    <222> (343)..(343)
    <223> n is a, c, g or t.

```

```

60  <220>
    <221> misc_feature
    <222> (351)..(351)
65  <223> n is a, c, g or t.

```

ES 2 358 182 T3

<400> 76

	gtaaaaggca aaaatttgag acctataagc tatatggtag cttatTTTTg ggtggggaag	60
5	aaatgagaaa agaataaac atctcttact ggcatgacac attttgataa aaaatcttat	120
	tgtcctttcc tactaggaat gatccactgt aagggcacaa ataataataca aggcaaagtt	180
	tttntttggg aggacagagt ctcaactctgt caccgggct gggagtgcag tgggtacgat	240
10	tcttgggctc actggcaacc tctccctccc ggggttcaag gtgattcttc gtgcctcagc	300
	ctcttgagta gctgggggtt tacagggcgc gtgccactgc gtnccggcta nttt	354

<210> 77

15 <211> 399

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <220>

<221> misc_feature

<222> (175)..(175)

25 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

30 <222> (261)..(261)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

35 <221> misc_feature

<222> (336)..(336)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

40 <221> misc_feature

<222> (361)..(361)

45 <223> n is a, c, g or t.

<400> 77

	gcgtgtgtgt aaccttgaac tcctaggctc aagtgatcct cccaccttag cctctcaagt	60
50	agctgggtct acagggtgtg accaccatgt ctggctaatt tattaatTTTt tttttagag	120
	acagggtctc actatgttgc ccaggctggg cttgaattcc tgggcttcaa gtgancctaa	180
	tgccctcagcc tcctaaagct ctgggactac aggcattgagc tatcatgccc agccagtact	240
55	aaataatTTTt taacaaaaga ntaaatcatt atTTTTtata taaggTTTct gtaagggggg	300
	ctacaggatt tattatactt ttctgacatc caaagntTtc aaatttggtt atatTTTtcc	360
	ngatatatgg agggcccaaa atactTTTTt aataacctt	399

60 <210> 78

<211> 510

<212> DNA

65 <213> *Homo sapiens*

<220>

ES 2 358 182 T3

<221> misc_feature
 <222> (270)..(270)
 <223> n is a, c, g or t.
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (361)..(361)
 10 <223> n is a, c, g or t.

 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> (376)..(376)
 <223> n is a, c, g or t.

 <220>
 <221> misc_feature
 20 <222> (492)..(492)
 <223> n is a, c, g or t.
 25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (500)..(500)
 30 <223> n is a, c, g or t.

 <400> 78

 35 **ttttgtagat aatgggggtct taccatattg cccatgctgg tgtcaaactc ctggggctcaa 60**
 gcaatcctcc cacctcagcg tcccagtag ctggggaccac aggcacccac caccatgccca 120
 cactaaaatt ttttttttgg gggggagggt agagaagggg tcttaccatg ttgcccaggc 180
 tggtgtcaaa ctcttgggct caagcgatcc tcccacctca gcctcccgac atgtaaacgg 240
 40 **tggtctacatt tccgcacaat cccgcggtn tcctcattc tgttttacaa ctactccac 300**
 ataaagtaac gtaggaaaga cggagccccg ttattccctt aggaagggta ggactgggag 360
 ntttgcaggg aagctntagg ggattaaaca ttcagagggc caacttgagg attaaaacgg 420
 45 **aaacacccgg ggtgattttt aaggttaatt caagaggccc cttttcacgt gggggtgatt 480**
 ttttaaactt antcaggggn ctttttttca 510
 .

 <210> 79
 50 <211> 392
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 55
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (134)..(134)
 60 <223> n is a, c, g or t.

 <220>
 <221> misc_feature
 65 <222> (374)..(374)
 <223> n is a, c, g or t.

ES 2 358 182 T3

<400> 79

	ttcagagata gggcttagct ctgtcactta ggctggagtg cagtagatga tttatagctc	60
5	actgcaacct tgaactcctg acctcgtgat ccgccacct tggcctccca aagtgggtggg	120
	attacaggcg tgcncgctg cctggccatg ccagctaatt taaatttttt tttttgtaga	180
	ggaaggagtc atgtacatt ccccaggctg gtcttaagct cctggcctca agtcggcctg	240
10	ggcttccaaa ttctgggatt atgggtttta cctgggccag agaagatata tttgaatcaa	300
	acttaggggg acaaggattt ctgtacatca gtgttgcct tgaggaaact gaaatgcagc	360
	tttggggaaa gatnttttca gaggagag aa	392

15

<210> 80

<211> 498

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

25 <222> (33)..(33)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

30 <221> misc_feature

<222> (298)..(298)

<223> n is a, c, g or t.

35

<220>

<221> misc_feature

<222> (328)..(328)

40 <223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

45 <222> (426)..(426)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

50 <221> misc_feature

<222> (479)..(479)

<223> n is a, c, g or t.

55

<220>

<221> misc_feature

<222> (487)..(487)

60 <223> n is a, c, g or t.

65

ES 2 358 182 T3

<400> 80

	ttttaagta gagatggggt ttgccatgt tgnccagggtg gtctcaaact catagcctca	60
5	tgtaatccac ctgcctcgac ttccaaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccactgtgac	120
	cagcctgact tcaaattcctg tgttgaatag aagtagtgag atcgggcac cttctcttat	180
	tcctgatctt ggaggcaaag atttcagtct ttcacctaaa atgactgaaa gactttcagc	240
10	catgggcctt gcatgactgg cctttatctt gttgctgtac attccttctt ttcctggntt	300
	tgggagtgtt ttaccagggg aaagggtntt caaggctggg ggcaccgtgg gcctcaagcc	360
	ttgcaaattg cccagcactt ttggggaggg ccaagggtgg ggcgctccgt gcccaatttc	420
15	ttgggncctc gagggccaaa atttcccca taagtgaagg ccgtatttta aaattccgna	480
	aatcaangtc aaaaggct	498

20 <210> 81
 <211> 325
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(5)

30 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 <221> misc_feature

35 <222> (273)..(273)
 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (278)..(178)
 <223> n is a, c, g or t.

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (293)..(293)

45 <223> n is a, c, g or t.

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (303)..(303)
 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (311)..(311)
 <223> n is a, c, g or t.

60

65

ES 2 358 182 T3

<400> 81

	cccnctggt ttcaaactcc tgacctcaga tgatccaccc acctcagcct cccaaagtgc	60
	tgggattaca ggcgtgaggc accacaccca gccagatga gcttcttttc ttgtttattg	120
5	ccaaataaga gtcctttgaa ttatacatca tgttgttttg agccattcac atgctgatga	180
	acatttgagt tgtttttcac tttttgacta ttattgatgc tgctgtgaac gttcacctgc	240
	gtgtgcttgt gtggggcatt ctgaggacca gancacgngt aagcaaaagt gangctacat	300
10	ttngttggga natgatgctg gtatc	325

<210> 82

<211> 431

15

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> n is a, c, g or t.

25

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(26)

30

<223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

35

<222> (41)..(41)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

40

<222> (43)..(43)

<223> n is a, c, g or t.

45

<220>

<221> misc_feature

<222> (270)..(270)

50

<223> n is a, c, g or t.

<220>

<221> misc_feature

55

<222> (282)..(282)

<223> n is a, c, g or t.

<220>

60

<221> misc_feature

<222> (377)..(377)

<223> n is a, c, g or t.

65

<220>

<221> misc_feature

ES 2 358 182 T3

<222> (389)..(389)
 <223> n is a, c, g or t.

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (397)..(397)
 <223> n is a, c, g or t.

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (410)..(410)

15 <223> n is a, c, g or t.

<220>
 <221> misc_feature

20 <222> (417)..(417)
 <223> n is a, c, g or t.

25 <400> 82

	cggagtgccn tcgttggtgc ccagngtgga gtgcaatggc ngntctttgg ctcaccacaa	60
	cctccgcctc ccgggttcaa gagattctcg tctcaactt ccgagtagct gggattacag	120
30	gcatgcacca ccacacccgg ctaattttgt attttttagtg gagacagggg ttctccatgt	180
	tggtcaggct ggtcttgaac tcccgcctc aggtgatccg cctgcctcgg cctcccaaag	240
	tgctggggat tacaggcgtg cgaccacgn ccagccacc tnttaaattt cttaatcacg	300
35	gattgttttc agctcaggac atacacaagg gcaagtagga attactaata aaatcacttt	360
	tacctcaac cattcanggt ctctaaggng catgcanagg gggtacatgn cgggggnaag	420
	ggaaggcact t	431

40 <210> 83
 <211> 2350
 <212> DNA

45 <213> *Homo sapiens*

<400> 83

	atatgccttt ttaaaaaaat tatcttttcc attggtgact atgagggtga gagatgattc	60
50	tcctacattt ctggctgctc ctcttcaagt accttccctg gctcctctgg atttttttgt	120
	tttgttttgt ttgtttttgt tttgtttttg agacaaagtc ttgctttgtt gcccaggctg	180
	gagtgcagtg gcaggatctt ggctcaccag ctactgcag cctccacctc ccgggttcga	240
55	gggattctgg tgcctcagcc tccagagtag ctgggactac aggcccggt agtttttgta	300
	cttttgtag agatgggggt ttcaccaggc tggcttga aa ctctgcctc gggatgatctg	360
	cccgctcgg cctcccaaag tgctgggatt ctaggcatga gccaccgcgc ctggcctggc	420
60	tcctcttctt ctccactca gatatgcctg accctgtcaa cactttgggt gaggtcttct	480

65

ES 2 358 182 T3

	ttcttctttc ttttttgttc cgcacattta gcttatgact tcaaccatca ttcttcagag	540
	catgggtctg gctcaacctc tctcctgaat ttcagacctc caagtctagc tacttggtgg	600
5	agacctccc agaatgacct gctgcttccc aaaagcagac tctccaaatt acagtcagta	660
	tctcccccg aagcattccc ccaggcattt ctctttctgc cttcaattcc ccatttctct	720
	acattgcctt gccagaagcc tgctggtcag ctgggatttc tttttgtcct tttttttcta	780
10	tattttgctg gtgcctagtc atgtagtgc tgcccttaca ctttctcttc tttaaaaaa	840
	attattaaag caccacgtgc ttgttgtaaa ctttccaga aaatacagaa gtgctcaaag	900
	tgaaaaaatg gaaatgcctt gtcccttctt cattccctgc cctaacctca cgtcccagat	960
15	tcagctatgt aatagtctgt catgccaaagt cttatttcca gtccctcttt tccatcccca	1020
	ctgccatcat ctgaactaaa cggattgttt tccatctggt ctccctggct tttcctttca	1080
	gtgcagctca acagacatta atcaagtgc ttccacacac caaagtccta ccctagatcc	1140
20	tagaggttca gagacaagta agatagttaa agagatccac attccagagc tgtrtaactt	1200
	tgggcaagtt acttaattct tctgacctt acttcttct ctgtaaaatg atgctaattc	1260
	cagcaccttt ttcattgggt tggacgagca ttaatgagat gatccatgta aaactcttg	1320
25	tactaactac ctggtacact gtatctgtc cataaatgtc agtgacaaca atgataataa	1380
	tgacaatgtt tggaggagt tatagcttaa tggagagact taaagcataa gaattatcta	1440
	ggcgaagaat gatgagaaa tatttttggg aaaggaaaac aaacagttct actaaaaata	1500
30	aaaggctgat gttagaggct gggaaactgg gaggtaaag ctcggactgt gtcctctaag	1560
	acagtaattc ccgaagtgt agcaaaagtc cactgcac cagtctactt ggggtgattg	1620
	ctcaaaatga ggatttaatg gctgcacctc cgagcaagtt ggtaatttac atatcggaat	1680
35	gctatccatc aaggaaaatg ggcagactac agttacatgc atcaacacag acaagcttca	1740
	aacaatattg agtgtaaaaa gcaagacata gaaatatata tttagtaaga gtaaaaatac	1800
	agtaaaggta aaaaaggagc aaactaaac aatatattgc ttaagcaata aggatacaca	1860
40	aaactaatgaa aatcaaagga ttactaata caaacttcag tatagtaatt aattggaatg	1920
	ggagagaaaag atgcaaagtt tctatttctt tttttgtttt gttttgagac agtgtctcat	1980
	tctgttgcca aggcaggagt gcggtggcag gatctcagat cactgcaggc tcagcctcct	2040
45	gggttcagggt ggttcttctg cctcggcctc ccgagtggct gggattgcag gcatgcacca	2100
	ccacgcccgg ctgatttttg taattttggg agagatggag tttcaccgtg ttggccaggc	2160
	tggtctcgaa ctcttggtct taagtaatcc gccacctct gccatcaaag tttctgttct	2220
50	ttaagttggc tgccgagtac acaggttttc ttgttaaaat aattatttaa attgttaata	2280
	tgcattactt atatgctttt catttacaat gtatttcaca agaaaaataa aacaaagcaa	2340
	ataagaaaac	2350

55 <210> 84
 <211> 184
 <212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

65

ES 2 358 182 T3

<400> 84	
	gttgacagaga tggtaggat gtcttgcttt gttaccacagg ttggtcttga atttgtggct 60
5	ttaagtgatc cttccacctt ggcctcccaa agtgctcggg ttacaggcgt acaacagtgc 120
	ctggcctgta ttttattgta attccttttt ccattctcat ctcaatgcat ttccaaatta 180
	gaga 184
10	<210> 85
	<211> 410
	<212> DNA
15	<213> <i>Homo sapiens</i>
<400> 85	
	aaaatatcag ctttattacc aaggatgact gtgctgcagg aggcggctca gtgtgaagaa 60
20	ctacggggtt cctgatgttg aagctcagaa ttagccacac tgaccttctc agtcatgcat 120
	gatgccagga aaatcacagg ctccattct acagtgaagg gcttggagga gcaggcaata 180
	atctgtagtc cccagctact tggaggcagt ggacgggaag atggcttgag cccacggagt 240
25	tccaagtgtg agtgcactat catcatgcca ctgcatctgc actccagcct gggtagacaga 300
	atgaaactct gtgtctccat tccccgtggg ttgcttggtt tggtttgatt tgggtctggt 360
	cttactactg ctgcctctcc gtttgactgg caaagtgtgg actgggcact 410
30	<210> 86
	<211> 16459
	<212> DNA
35	<213> <i>Homo sapiens</i>
<400> 86	
	gtgcaatggg gcaatctcag ctgctgtaa cctccgctc ctgggttcaa gcaattctcc 60
40	tgcttcagcc tctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccatgcct ggctaatttt 120
	ttgtattttt agtagacaca gggtttcagc ttgttgcca ggctggctc gaacccctga 180
	tctcaggtga tccacctgcc tcggccaccc aaagtgtgg gattacaggc atgagccacc 240
45	gtgcccggat gaaaagtgt tttaaaaaag catacccgt ctctactaaa aatacaaaaa 300
	aaaaaattag ccagacatgg tggcaggcgc ctgtagtccc agctactcgg gaggtgagg 360
	caggataatg acgtgaaccc gggagggtga gcttgcatg agccgagatt gcgccactgc 420
50	actccagcct gggcgacaga gcgagactct gtctcaaaaa ataaataaat aaataaaata 480
	aaaataaata aaaaagcata aaataattca attttttga aggactttta gaaactgttt 540
	aatttttagaa actatctgat tgtgatacat gctaacacac tcatatactc cctcctcccc 600
55	acaacacaca cacagcctct ctttgtcgt cataaagtct tcggaagctt tctcagtgt 660
	tttaggagta tgacagaagt cttacatgg ccaacaggaa cctgcatggg cttttcacca 720
	cttactgtgt cttcctcatc tttctgttgt gctccccctt gtgctctcct ccagccctgc 780
60	tgctattcct ccacatggaa gtcttttttt ttttttttt ttttttgaga cagagtctcg 840
	ctctgtcggc aggttgagg gtagtggcgc aatctcggct tactgcaacc tccgcctcct 900

ES 2 358 182 T3

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

```

gggttcaagc gattctcctg cctcagcccc cccaagtagc tgggactata ggagcacacc 960
accacgtcca gctaattttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat gttggccaga 1020
tctgtgacc tggctgtgat ctctgacct tgtgatccac ccacgttggc tccccaaagt 1080
gctgggatta cagggtgtgag ccaccgcacc cggccaggaa gtcttttttg actcctgcca 1140
tgttctcctg gcacttcttc cttatacaga gatcacacat gcacattgta catttgctca 1200
gtgagtgtag ggactgctgc tctggttttc ttgtttgttt gttgcttatt tctgtatcac 1260
caggatctaa cacaatgctt ggtagctgt acccgagtat ttactgagtg catgaattcc 1320
atccattgta ttttctgtag ctacctgac tttatttgaa cctttcaaga tatctcattc 1380
cattttggtg ttcttattat aatagaaatt agagaaaata tttgcaacca aaatgagaaa 1440
aaggtaatat taatatacaa aaagctcata taagttagtg aagaaaatgt ctaaagccct 1500
aataaatagg caaagaatgt aaatagctaa gtcacaaaag aaatcttaga atgcttaaaa 1560
gatccagggt caatgggtca tgcctgtaat cccaacactt taggaggcca aggcagtagg 1620
atcacttgaa gccaggaggt acaagcttag caacaaagca agacctcatc tctacaaaaa 1680
acaaaaaaat aaaaaaacta gccaggcgta gtggcactca cctgtagtcc cagctattct 1740
agagccaagg gaggaggat tgccttgagc ccagggattt gacgctatgg tgagctatga 1800
tcgtgtcact gcactcagcc tgggcaataa agagacacac tgactcttaa aaaaaatggc 1860
caaaagagat ctgagaataa ttatctttac taggcatcaa ataagtcaa atcaaagcaa 1920
actgccacct attaatgag caaaacattt aattgataat ctatttttca gaatgtattg 1980
gtctagttag aatatcaatt cttacctttc tgacagatga ctagtctttt gtaaataccc 2040
agtcacctct tttcagttaa agttgctgtc tccaaggagt ttgcaatcta attggggagg 2100
taaaatctca actcaagaaa tgagaagtca gcatgaaaac ccattgatgt cgtattgctt 2160
ttgtgctct gatgtggtg ctcacacctg taatcccagc actttgggag gctgggggtga 2220
gaggatcact tgaacccagg agttcaagag cagcctgggt aacatggcca aacctgtgt 2280
caaaaaaagt ttttaaaaat tagcccggcg tgggtggcaca tgcctgtagt ccagctact 2340
caggaggctg aggtgagagg atggctggag gctggcaagt agaggctgta atgaactgag 2400
atggtgccac cagaaggacg gaggttccct taaccaagat aatatgtata gtggctagtc 2460
tggcacatgg cacttactgg gtattccata aagagtagtt tatttcccca aaatgtagag 2520
taagagtga agactttgat ccaatgtact tctgtccacc tacacaagca aatagaatgt 2580
ttcaccagaa taattagaca aaaaatttta tatgtaattg gcacattgga atccttgtaa 2640
attactcctt ctgttggcca agagatttac tcctttggtg gaacttgtgt tttccatat 2700
gacaataata tagtaatggc aagtatatca ataataataa aacttttttt aaaaagtaaa 2760
gggaaaatct taccaaatta atgtttcatt ttaaggaaaa tatgactcta tgccatttt 2820
tttctttcca ggatgttgc ttatggctgt ttagcaacag gagatcgctc tggcctcatt 2880
gaagtgtga gcacctctga acaattgct gacattcagc tgaacagtag caatgtggct 2940
  
```

ES 2 358 182 T3

	gctgcagcag ccttcaacaa agatgccctt ctgaactggc ttaaagaata caactctggg	3000
	ttagttttatt ctgtttaatt atcatttttc tgtacaaaca gccaaacaaa tactgtatgc	3060
5	tccaataga agtcagcagt gtgttagagg aaatattagt gttttttatc tattgcttca	3120
	tttcttgta gaacaaaatg acacatagcc cttcgtaaag tcttgtaa at ggtgaatggt	3180
	gaattctact ttatctaaat caaatttttg agccccgcag taaagttaca atctatgaat	3240
10	ttaagtattt aaagataaca tactgaagcc tttgttcaag tgcacagct tctctaatta	3300
	tgtgaatata tgaacttaag tgagttttta atgagttggt agattgtgat ttctccaaac	3360
	taaaaaatgc aatgttttga attatggcta tgggtgttaga aaagcactaa tatataggaa	3420
15	ataaaagaac ttcacagtggt gagggggaaa tggctctgcaa gtatttttgg ctaaagactt	3480
	cagagtcaga cacattttat cgagaacttg taatatgcaa atcagtttcc aaattttgat	3540
	cttaaggcct tgtctccagg gaattcttat tacttacttc taattgaaat cagtgaactta	3600
20	aatgtttgaa actgcagtgct ttaactctta aacatgaaat ttagatcagt ctttgggtcaa	3660
	aactaactaa aatgttccca acccctagca tgatctagca aagccatggt ctcttctaag	3720
	tactgtgaac atgagtctac tcacagcccc accgaaacac agctcccagg acgtttgaat	3780
25	atctaaggcc cagttattta atgtctttga aggcagctct ctacagcccag cccctgtgaa	3840
	gaccaccac actccccctg gctgatccac atgttctctc atacggtttt ggcagctctg	3900
	tgttctcttc acaattaaaa aggaaacaga ggtatggttt gggctcact ctacacgctt	3960
30	ggaggctgaa aacctttttt gcttctgttc ttttctcttg ttcagggatg acctggaccg	4020
	agccattgag gaatttacac tgtcctgtgc tggctactgt gtagcttctt atgtccttgg	4080
	gattggtgac agacatagtg acaacatcat ggtcaaaaaa actggccagg tgagctgctc	4140
	ctcaggatct gccaaaggcc ttagtaatgc tatttcttat gtatagcata atctcttgtg	4200
35	caactcagcc agattctttt grgattctta gtgtcatatc tttgtcttta cttcaatttc	4260
	tcactacctc tcgtttcata tatagtctac tacatgtatt catttgtttg cttgcttgat	4320
	ggtaagcatt tatttgttta aaaaattact aaaggctgtg tgtggtggct cagcctgta	4380
40	atcccagcac tttgggatcc cgagccggcc ggattacctg aggtcaggag tttgagacca	4440
	gcctgggtcaa catggcgaaa ccccgctctc actaaaaata taaaaattag ccaggcatgg	4500
	tggcaggcgc ctgtaatccc agctacttgg gagactgagg caggagaatc acttgaacct	4560
45	gggaggcgga ggttgtagtg agccgagatc gcctcactgt gctccagcct gggcaacaag	4620
	agtgaactc catctcaaaa aaaaattatt gaaaaaattt ttgtagttaa agtggcctgt	4680
	tcttcaatat aagaaatagt atttgggata catttgtacc taacagaagg agcggataat	4740
50	gtactggatg tattaatttt aaagattacc aatgtattc atatcctttg cccacttttt	4800
	gatggggttg tttgtttttt tcttgtaa at tttttgagt tcattgtaga ttctggacat	4860
	tagccatttg tcagatgagt aggttgcgaa aattttctcc cattttgtag gttgcctgtt	4920
55	cactctgatg gtatgtttctt ttgctgtgca gaagctcttt agtttaatta gatcccat	4980

60

65

ES 2 358 182 T3

gtcaatTTTg gctTTTgTTg ccattgctTT tggTgTTTta gacatgaagt ccttgcccat 5040
 gcctatgtcc tgaatggtaa tgcctaagtt tTcttctagg gTTTTtatgg tTTtaggtct 5100
 5 aacgtTTaag tctTTaatcc aaaagaagac atTTtatgcag ccaacagaca catgaaaaaa 5160
 tgctcatcat cactggccat cagagaaatg caaatcaaaa ccacagtggg ataccatctc 5220
 acaccagtta gaatggcaat cattaaaaag tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt 5280
 10 ggagaaatag gaacactTTt acattgtTgg tgggactgta aactagtTca accattgtgg 5340
 aagtcagtgt ggcgattcct cagggatcta gaactagaaa taccattTga cccagccatc 5400
 ccattactgg gtatataccc aaaggactat aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca 5460
 15 cgtatgTTta ttgcggcact attcacaata gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtcca 5520
 acaatgatag actggattaa gaaaatgtgg cacatatata ccatggaata ctatgcagcc 5580
 ataaaaagg atgagttcat gtcctTTgta gggacatgga tgaaattgga aatcatcatt 5640
 20 ctcagtaaac tatcacaagg acaaaaaacc aaacaccgca tgttctcact catagatggg 5700
 aattgaacaa tgagaacaca tggacacagg aaggggaaca tcacactctg gggactgtTg 5760
 tggggTgggg ggagggggga gggatagcat taggagatat acctaattgct aaaggacgag 5820
 ttaatgggta cagcacacca gcatggcaca tgtatacata tgtaactaac cggcacattg 5880
 25 tgcacatgta ccctaaaact taaaataaaa aaaaaaaaaa agattaccaa tgctaaaaaa 5940
 aaaaagtTgg gatgaacccc acttgagtta ttttctctt tagaacatca tacctaatta 6000
 tatatggggag aagggagaac agtcgtgtga gtaatagcat tctgggttac ctagggaatc 6060
 30 tagaccatgt tgtttataaa gtacttaagt tttcaaatga aaatttcatt tttcagagt 6120
 acatatTTgt aaacactTTt tatgttaagc aaaaacagat gagatatctt agataatttt 6180
 tcagtTTtagc ccccttagga attcccat tagaggcata ctagaatgaa aatctctctg 6240
 35 ggtcactgtg tgaactTTgg ttctatgagg gaccacagt tttgtatctc cttggaaatc 6300
 tggattagtt ctggctTggg ctttgagagt tgatgtggaa tgaattTgta atgcactata 6360
 atacatgaat gcaccatgta cgattgagga atctcgtgtc catacttaa aggagtccct 6420
 40 tggacttccg tccaatcaca ttaaacactt agatttatct ccattttctt cttttacacc 6480
 tctaaaaaa taataaggaa ttaagaaata tataaactca agaagtcaaa gatgatagga 6540
 aaataggcca cagtgggtga aacctattac cagacttcgg ggtgatagaa agtgagatag 6600
 45 agaagtggca gtgacttagc agaactgaga aaatagaaag tcagtacttg taaaggggta 6660
 cgcaagtccc ataaaagctc tggaatcaga ggcaccatgt atactgttca aggagggata 6720
 cagaaagagg ctgaaacaga actagtTggc agcttatata tggaaccagt taggcactca 6780
 50 agtccccctt ccttatgccca agaaggagac agatttatc tctgaagaaa ctggttctga 6840
 ctcaagcaca cttatttcta cagagactac aagaaagggt cccatattaa aaatggagat 6900
 ggagtgaag tcggcgtagt aaatggTaca atctgcagcc acttccactt gctttattct 6960
 55 aagaacagtg gcagccagat gtatagttga ccctcatcaa aagactaggt gattctattc 7020

ES 2 358 182 T3

	tagaaatctg attggttcca ttgaaaagtc ctgcagatct gacagttgag atttctccct	7080
	agtttctata caaggaagtc caccaatcaa caagcaagcc taccatgtac atagaatttt	7140
5	cattcagctt tttagtgatt cattgtttaa tatgaatggc cagctaagga ttaatatact	7200
	tttaaaaaat gacaaaaatt gaatatgttt atcatgtacg acatattgtt ttgaagtatg	7260
	tcttcattgt ggacttgata aattgagctg acctgtgtgt tacctcacat acttatcttt	7320
10	ttttgtgatg ataacattta aaacctagtc tttcagcagt tttcaggaat acaatatatt	7380
	gttgttaact atagttgcc a tttgttaaga cagatctgtt gaacttattc ctcttaagtg	7440
	aaattttgta ttatttgacc agtatctccc cagcacctgc agccaccatt ctactctcta	7500
15	ctggattagc agacatttaa gggaaacctc taccatgaaa gatagaaacc aaataggcaa	7560
	aatagggaag aaaagaaaag aactctggga aaacagggt a actgcagtaa acagagggtg	7620
	attttaaaaa tcaaagcaaa aaaaatatatt gtatctttta agtaataata ggattctgtt	7680
20	ttttacaatc agcacataga ggtcttgaaa attagaaata ggaacaaaca aaaagttaaa	7740
	atagaaatag tgtaaatatt ttgtggcagg catagttgta agtgctttat atataatcta	7800
	atgccttcag gcctgatgac aaccttatag agtggcgga atagcccat tttacaagt	7860
25	aggatattaa ggcaacagag agtagacata tcaggatttt aacctggga gtttggtca	7920
	tattcttttt ttttaattca ccatgcctta atatctcaa aaaatatgat aaatagagag	7980
	aagatccaga aacaatagag actcagtcga gggagggtata ctctcagcct aatggatatt	8040
30	ccagaaagaa ggagaatggc gtgaacctgg gaggtggagc ttgcagtaag ctgaaatcac	8100
	gccactgcac tctagcctgg gcgacagagc gagactccgt ctcaaaaaa aaaaaaaaaa	8160
	aaaaaaaaa gaggaagaa gggcacttac taagcaaata atatactaag acatttccca	8220
35	gagccaatgt tcatgaatat ccagtcaaaa tagcacaata attttctgag aacggaagaa	8280
	aaacaccctt actaagtacc tgcactatga aatttcagtg catcagacgt aaagagaaag	8340
	tcttaaaact ttcacagaga cacagcaggc cacataccag agtttagaag tcaaaatgac	8400
40	ttggctcctc aatagctaca ttggcaatta taagacagtg cacgttagcc ttcataattt	8460
	tgagggaata tgatttctaa cctaaaattc gataaccaaa cttttttttt tttttctgag	8520
	acggagactt gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc gtgatcccg ctcactgcag	8580
45	cctccgcctc ctgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccaggca gctgggggac	8640
	cacaggcatg cgccaccacg cccagtcaag tataaagggt agaatgaaga catttttcca	8700
	acttgcaggg tcacaaaact tgtcactcct ctgcatcttt tctcagaggc tgccagaata	8760
50	aggacatcta ccaaaaacag tgcctaaacc aataattatc aagtggggtg atttttcact	8820
	caggggacat ttgttaatat atgaaaacag ttttagttgt cataactggg ggggtgggta	8880
	gtccagtgga tagaggccag ggatgctgct aaacacccat acaggacaga accccatatc	8940
55	aaagaattat atggcctatg tcagtgtgtg ccagtattga gaaacctgg tctcaaccaa	9000
	aagagaatgt gatgtggaca caaacgggc tccaaatggg agaagaggaa agggaaggcc	9060

ES 2 358 182 T3

	caggatgatg gctctgcagc aacaccggag aacaaccagc ccagctagaa accagtagat	9120
	tacctgactg tctggaaaac agttttgaaa atgatttcta gatttgttgt tgtttgattt	9180
5	gtagattttt aaggagagtt tgggaagaat taatgctaag gtcatagaac actaagctaa	9240
	atgaatgaat gaatacatgc gtacagtttt ctaaaggaaa aaaagggtgaa catgtgaaaa	9300
	ataaaaacac tgaatattga tgtaaccaga aattatgaca taatgtgcca cagtgtgtag	9360
10	cattatgtta gcataaaagt actaaatctt tatcttccat aataagaata gtaatatata	9420
	attagggagc aaaaataaat ataaacatat tatttagaaa aatggaggca gacaccagga	9480
	aaaacaccta gtgagaagag taagaagtta cctctaaaga gtagcactca atgtggggag	9540
15	ctagtagggc aaggatgtac ttttttgttg ttgttgttgt tgttgagaca gggctttact	9600
	ctgtcaccca ggcaagagcg tagtggcac ccatgtggcc attgcagcct cgacctccta	9660
	ggctcaagca attccccac ctacccccct ctgagtagct gggaccacag gtgtgtgcca	9720
20	ctatgcctga ctaatttttt ccttcatttg tagagatggg gtctcgctat gttgcctagg	9780
	ctggccttga actcctgggt tcaagtgate ctctgcctc agcttcccaa agtgctggga	9840
	ttgcagacat gagccaccac aaccaacctg tactcttttc ttgttatgtt ttatagaact	9900
25	atttgacttt ttaaaaatca gacattttta ttctttggat gtatttttct ttctaaagcg	9960
	tctccttttc cactagatat ctacagttta atatcagggg tatttattat tgattgtaaa	10020
	agtcttaaga gtgttagata tgggtctctc tcacctggct cagtgggcta taaacagagg	10080
30	gagaagggct cagatgtgga tgggtatagt tcctgggggt ctaggactat ggaggttttg	10140
	ccttttatatt tggaaccac cagaaaaatg aaggaaatta aatcccattt gttttccagc	10200
	tcttccacat tgacttttga catattcttg gaaatttcaa atctaagttt ggcattaaaa	10260
	gggagcgagt gccttttatt cttacctatg atttcatcca tgtcattcaa caaggaaaaa	10320
35	caggaaatac agaaaagtgt ggccggtgag tactgccctt gtgccaaggc tgaacacttc	10380
	taacattttt ttatctgacc aggtggacca gcatttctta gctgagatat atttgatct	10440
	gggagatatt cagtctgatt ataggaagct tttgggggaa tttgcctgtc agattattgt	10500
40	gctggttcag aaattcccag ataggagaaa cagaatgcta gaaatttaaa atagttatta	10560
	tattttattt caataatata ctacctttta cctgtttcag aacattctct gaaactatta	10620
	agacagttga taggaagatg ctgaaaagac atctgctgtc attgtgtatg gagtacagta	10680
45	aggggaactag aattcagggc aaatttttta atctctgac tattactggc tacctacatg	10740
	ttccaagca taatacttgt ctttttgcc tttgtatcat ttaaaatggg gacaaaaata	10800
	tgaaattaag ggctactatg atggttagag acatatcatg taaccaacac atacttaaca	10860
50	aatcattgtc actatccctt atagtcttgt ttgggtttct gcagaatata cctcagtggg	10920
	tctagttttc tctttggcaa aataaggga tacgattgga tggctctcag cctggcgcgg	10980
	taggtcatgc ctgtaatctc agcacttttg gaggccaagg cacacagatc actggaggtc	11040
55	ggagtttgag accagcctga ccaacatggt gaaaccccg ctctactaaa aatacaaaaa	11100

60

65

ES 2 358 182 T3

gtagccaggt gtggtggcac acgcctgtaa tctcagctac tcaggaggct gaggcagaat 11160
 tgcttgaacc tggagggcag aagttgcagt gagccaagat cagccactg cactccagcc 11220
 5 tgggagacag agcaagggtc catctcaaaa aaaaaacatt ggatgatctt cttgagggac 11280
 catcttgaag aggagagaga ggggaaggcag gatgacagga aggagcaaaa gcactgacac 11340
 tgattgaggg gactttttaa aaattagttt ctggaatcag accacaaata tagaaccag 11400
 10 aagtatgttc agaaatcctt gtggattata attataactg atttaataat cagttcttgt 11460
 gtctcataga attaaaaagt ctgattattt attaaaaatg taatagcctt tcgtcataga 11520
 atttctattt agttttgttt ttgaaaaata tatctgtgat gttagagaga ttgattgttt 11580
 15 tatgtagatt ttagtcttgg gacaattttc gcagaagtaa aaatcagaaa tgaaccttta 11640
 gttcagtagg aattttctta ttctaaraga aagtcagct gtgttttctt aatttctgt 11700
 atgaaatgtg ctctctcccc tctaactctg tgctcatgtg gtttctgca tcacccaaag 11760
 20 gttccgccag tggtgtgagg atgcatatct gattttacga cggcatggga atctcttcat 11820
 cactctcttt gcgctgatgt tgactgcagg gcttcttgaa ctcacatcag tcaaagatat 11880
 acagtatctt aaggtataaa accacttttc ctctctctt ggactttgtg ggcattgagc 11940
 25 tcagttttag ctgcctgttt tattcaagtg gctgaaggaa gtagaacaaa gtcatttctt 12000
 ctaagatggt tcttagccag gagggaaga atctgggaag tacataaagg aggaattttg 12060
 tagagtagct tgtaaccag aagattttcc catcagtaga aggggcgtaa agaagactgg 12120
 30 tattgggctg tagccttctt actcacatta ctgaaagacc gcagatcagg agcgggttgc 12180
 caccttgatt ttccacagtc tgcctttttc ttgccaggat cttagtaggt cttgagtcac 12240
 cttactggat ttgggtggta gtggcaagca gctgtgcatc ctgcagtaat tataaattat 12300
 35 ttctatcttc aaaaaccttt tggagaagt catattatct ccctatcttg gggttctgcc 12360
 tcctgcagat gatattttaa taagaacatg aagcatgctg cctgatggtg gctggggagg 12420
 cacaaccaat ccagcctcct gcagactttg atatttgac atcttacta aagttatata 12480
 40 aaatcatatt ttcccccttc cattttagga ctctcttgca ttagggaaga gtgaagaaga 12540
 agcactcaaa cagtttaagc aaaaatttga tgaggcgctc agggaaagct ggactactaa 12600
 agtgaactgg atggcccaca cagttcggaa agactacaga tcttaacgat cagccttcgc 12660
 45 tcctaagtga ttgtgtggtt tcatttcatt ttcattttgc acttgacta aattgaacat 12720
 gacctgtta gagatgttat aaagggaatg aaatcctgga actcagagt aaattaagaa 12780
 caaggcatcc cacagaacct aatctgaaca atccccgat attcctctg ctttttgaat 12840
 50 gttccaaga cttatcatga aaactgtcaa tggataatca ttctctgctg actttgcacg 12900
 ccaaggaatg ctactaggga ttgtttccgt tttgtttgt tttttctaat atttggact 12960
 tcccagaatg gtgtaaatat ttcttttcaa tgtgtgacc aagtattgtc actcagccaa 13020
 55 caacttttcc acacctgggg gttggtggct gttcttactg tccaaatgaa gctaaaaaga 13080
 aaggcatctt tcttcccttt taaaattgtg taaactgcaa attataatat aatttgaatt 13140

ES 2 358 182 T3

tatgattatt ttccagaaga aatcttgtaa acctgtggat acctattaat tcttttggtta 13200
 atattttattt ccatgatagc atcattccag ccagacttgc tgaaaatcta ctggtgaggc 13260
 5 aaatataata tatataaata tgctacatat atattttataa aatttctagt gggagticta 13320
 tataaatggt tctttggtat tcttcagcct gtgattttaa gttttacaaa aagcagagct 13380
 ttttcctaag ttacttttca gttaggtaac tgtgtgatcc agttcttcca gctgcttcta 13440
 10 taatgaggca catattaata cagtttttat atggtatcta tgaaagagtt cacttcatag 13500
 agaataatac ttgagcaaat gtatccaaga aagcaagcaa atgaaaagaa acctatttat 13560
 ggaataaact ccagatctga aattcagtat tttagaaaaa tgccagctct tcttactgta 13620
 15 tttattaaaa cttgtaataa tgtgattttt ttcaaggata ttagttcaaa ttgaaatggt 13680
 ttcacgccac acggaaatct ttaagttatt tgttgaggta ccatatattt aggtgtgctag 13740
 gggcaagtaa tgttaatatg tgcaatagga actactggtt tgaatgtgta aatgggtgat 13800
 20 ctctctgagt cctggcaaca tccagcaaaa ctactgctta ttctccaaag aatattggga 13860
 gctctcaatc ctcggtgata tgggaaagag aactgagtat ttgccctatg actgagcttt 13920
 ctataggaat tttattaaag aatgtttaat tttgttgtcc ttcttaatgt tctcagtcaa 13980
 25 ataaatgagt gagctggttt cggctgctct tggaatgggt gagcctcttc tttatgggta 14040
 gactgggcct ttggaacttg gcactggaac tccaagaaat ggccaagtca gtagacaaac 14100
 caacctcagg aataggctaa ggcttattat ggctcttcc ctgacttctc cccttgtttc 14160
 30 ccagcctcat caggcatggt ataggaggcc ccctggactt tgggtgggagc ctgaggtaag 14220
 gagccatgca tatgggaggt gtctggaagt ctgggtagtt acttggcact gagccaaggc 14280
 cagactctgc tgctttggag ctcttgttca tggggcagat gctggagcag tccagttcct 14340
 35 tggaaataac tcagctgagg atgggagttg gccccgaaat tcctcatttc cagggtggt 14400
 gtagactcac tgagacttcc aggaatagaa ctatggaagg acaggtttgt tcagagatct 14460
 ttgtctagta gccaccacc atttcatgaa ccaggccgca ggtcagtggg ttggagaatg 14520
 40 gtgaacactg ccaggaagaa atggatacca ttctttccag aggggtctcc tcagccaaaa 14580
 ggagggcctt gataaataca tgccaaatca gtgaagtcca agtcaactgt tttcccata 14640
 tgggcaccaa attgtatctt tcctgttttc tttgaaggtt taagtaacgt gaccatagtc 14700
 45 acagagtagt tgatggagcc agtattcaaa ccagaaagt aagaagccta ttttaattat 14760
 ctgtgctctt tactcacaat gcctcagtat acatttcaga tttattgggt tccacaaata 14820
 gaaacctatg gaaattttga atcaaatgac attaaagctat agacaagggt gagacaaatt 14880
 50 gacatctcca gaatattgag ttttccaaaa tatgtaagtg gagtacccat ttatttagat 14940
 tatctttcat ttatatccgc aatgatttat agtattctgt gtttacatat tatgcatcgt 15000
 ttgttagatt cctgggtaag tgactttatt gtaagtttca ttgttgtaa tctatagcaa 15060
 55 tcatttctca agtgtggtcc cctgatgagg agcatcagca tcaccagaga gaactgggta 15120
 aaaatgcaaa ttcttaattt ttaatttttg tgagtacata gtagatatat ataigggata 15180

ES 2 358 182 T3

catggaatat tttgatacag gcatataaca tgtaattatc gcatcagggg aattggggta 15240
 tccattacct caagcattta tcttttgtat tagaaacaat ccagttatac tcttttagtt 15300
 5 attttaagat ctataattaa attatcgact atagttactc tggtgtgcta tcaaatacta 15360
 gatcttattc attcttacta ttttttttgt acccatagaa atgcagattc ttggtggggc 15420
 ctggcagctc acacctgtaa tcccagcatt ttgggagggc gaggccgggg aatcacctga 15480
 10 ggtcaggagt tcaagattag cctggccaac atggtgaaac ctgtatctac taaaaacaca 15540
 aaaattagct gggcatggtg gctggctcct graatcccag ctactcgaaa ggctgaggta 15600
 ggagaatcac ttgaaccag gaggcggagg ttgcagtagc cgagatcaca ccactgcact 15660
 15 ccagcctggg taacagagtg agactccatc tcaaaaaaag aaaaaaaaaa gaaatgcaca 15720
 tctttgagcc ctgccctgga gctactgatt tagaaatggg ggtggagccc caaacctgta 15780
 ttttaattaa tttatttatt tattttttt ttgagatgga gtctcgcttt gttgccagg 15840
 20 ctggagtga gtggtgtgat ctgcattcac ttcaacctcc acctcccagg ttcaagcaat 15900
 tatgtctcaa cctcccaggt ttagctggga ctacaggtat gcaccacct gtccagctaa 15960
 tttttgtatt ttttaataag acagggtttc accatattgg tcaggctggt ctggaactcc 16020
 25 tgacctcagg tgatccacct acctcaacct cccaagtgc tgggattata ggcattgagcc 16080
 accgcacca gccaaacctg tattttcata aagtccaga gcaaaggctc acaaatacat 16140
 ttgatgtttg tatttagcag acttataaac ttctaatta atcctaaca tttatttgta 16200
 30 tgaattttt ttttttttc ttgagacagg gtctcactat gtcacccagg ctggagtga 16260
 gtggcgtagt ctgcggtcac tgcaacctct gtctcctggg cttagggtgt cctccgacct 16320
 cagcctcctg aatagctggg gccacaggca tgaccacca cagcagcta atttttgttt 16380
 35 gtttgttgt ttgttttaag agacggaggt ttaccatgtt gccaggttg gcctcaaact 16440
 tctggactca agcagctcg 16459

40 <210> 87
 <211> 1145
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 87

attctctccc cagcttgctg agccctttgc tccccggcg actgcctgga cagtcagcaa 60
 50 ggaattgtct cccagtgcct tttgccctcc tggtgcca ctctggctgc taaagcggct 120
 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga ccttcagat 180
 cgcttcctct cgcaacaaac tatttgcgc aggaataaag atggctgctg aaccagtaga 240
 55 agacaattgc atcaacttg tggcaatgaa atttattgac aatacgctt actttatagc 300
 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttgccaag cttgaatcta aattatcagt 360
 cataagaaat ttgaatgacc aagtctctt cattgaccaa ggaatcggc ctctatttga 420
 60 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat 480

65

ES 2 358 182 T3

	gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat	540
	ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc ctccatgataa	600
5	catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag gacatgataa	660
	taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctacgttctg aaaaagagag	720
	agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg ggggatagat ctataatgtt	780
10	cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgcagtg gctcacgcct	840
	gtaatcccag cccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag gtgttcaaga	900
	ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt	960
15	gtagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc	1020
	actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgtctta gcctgggcaa	1080
	caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata	1140
20	atgtg	1145

<210> 88

<211> 732

25 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 88

30	tttttttttt ttttttttgg acacaggggtc ttgctgttgc ccaggctgga gtgcagtggc	60
	atgaccatag ctactgcag ccttgacttc ctttaactcaa gcaatcctct tgcctcagcc	120
	tcctgtagca ctgtaggcac acacaactat gcctggctaa ttttaacatt tttctttcac	180
35	cttcttgacc cttatcttct ataccgggt aattttttgt agagacagtg tcttgctatg	240
	ttgtccaagc tggctctgaa ttcctcgcct caagcaatcc ttccacctca gcttcctgag	300
	tgtaggatt acaggcatga gccactgcac ctggcctcca acaggtaatt ttagaacatt	360
40	tttccctcta cactaattac cctcctataa cctccatttg ttatcactta ctttctgatg	420
	ttgtattcat agagcatgaa tatcttagaa agatggcacc atccttctat taataagacc	480
	agcagaatag ctacagttta agttcctcta aacccaagaa aatatcaaac aaaaatgtct	540
45	ttttttagat aaatttgaag tcagaagata ttttgatatg agtctagtca tctcttggtg	600
	tccatggggg attggttctt gaaacccttg gataccaaaa tccacagaag gatgtcgaag	660
	tctctgtaaa atagcatagt atttatatat agcctatgca catttcccca tacactttag	720
50	attactctag at	732

<210> 89

<211> 2914

55 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 89

60	gtgctctgag tttttggttt ctgtttcacc ttgtgtctga gctggctga aggtggttg	60
	ttcagactga gcttcctgcc tgctgtacc ccgccaacag cttcagaaga aggtgactgg	120

65

ES 2 358 182 T3

	tggtgcctg aggaatacca gtgggcaaga gaattagcat ttctggagca tctgctgtct	180
	gagcagcccc tgggtgcgtc cactttctgg gcacgtgagg ttgggccttg gccgcctgag	240
5	cccttgagtt ggtcacttga accttgggaa tattgagatt atattctcct gcctttttaa	300
	aagatggact tcagcagaaa tctttatgat attggggaac aactggacag tgaagatctg	360
	gcctccctca agttcctgag cctggactac attccgcaaa ggaagcaaga acccatcaag	420
10	gatgccttga tgttattcca gagactccag gaaaagagaa tgttggagga aagcaatctg	480
	tccttcctga aggagctgct cttccgaatt aatagactgg atttgcctgat tacctacctt	540
	aacactagaa aggaggagat ggaaggggaa cttcagacac caggcagggc tcaaatttct	600
15	gcctacaggt tccacttctg ccgcatgagc tgggctgaag caaacagcca gtgccagaca	660
	cagtctgtac ctttctggcg gagggtcgat catctattaa taagggtcat gctctatcag	720
	atttcagaag aagtgagcag atcagaattg aggtctttta agtttctttt gcaagaggaa	780
20	atcttcaaat gcaaaactga tgatgacatg aacctgctgg atattttcat agagatggag	840
	aagaggggtca tcctgggaga aggaaagtgt gacatcctga aaagagtctg tgcccaaadc	900
	aacaagagcc tgctgaagat aatcaacgac tatgaagaat tcagcaaagg ggaggagtgtg	960
25	tgtggggtaa tgacaatctc ggactctcca agagaacagg atagtgaatc acagactttg	1020
	gacaaagttt accaaatgaa aagcaaacct cggggatact gtctgatcat caacaatcac	1080
	aattttgcaa aagcacggga gaaagtgtcc aaacttcaca gcattagggg caggaatgga	1140
30	acacacttgg atgcaggggc ttgaccacg acctttgaag agcttcattt tgagatcaag	1200
	ccccacgatg actgcacagt agagcaaadc tatgagattt tgaaaatcta ccaactcatg	1260
	gaccacagta acatggactg cttcatctgc tgtatcctct cccatggaga caagggcadc	1320
35	atctatggca ctgatggaca ggaggccccc atctatgagc tgacatctca gttcactggt	1380
	ttgaagtgcc cttcccttgc tggaaaaccc aaagtgtttt ttattcaggc ttgtcagggg	1440
	gataactacc agaaaggtat acctgttgag actgattcag aggagcaacc ctatttagaa	1500
40	atggatttat catcacctca aacgagatat atcccggatg aggtgactt tctgctgggg	1560
	atggccactg tgaataactg tgtttcctac cgaaaccctg cagaggggaa ctggtacadc	1620
	cagtcacttt gccagagcct gagagagcga tgtcctcagc gcgatgatat tctcaccadc	1680
45	ctgactgaag tgaactatga agtaagcaac aaggatgaca agaaaaacat ggggaaacag	1740
	atgcctcagc ctactttcac actaagaaaa aaacttgtct tcccttctga ttgatgggtc	1800
	tattttgttt gttttgtttt gttttgtttt ttgagacag aatctcgctc tgtcgccag	1860
50	gctggagtg cagtggcgtga tctcggctca ccgcaagctc cgcctcccgg gttcaggcca	1920
	ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggg gcccgccacc acacctggct	1980
	aattttttaa aaatatattt agtagagaca gggtttcact gtgttagcca ggggtgtctt	2040
55	gatctcctga cctcgtgatc caccacctc ggcctcccaa agtgcctggg ttacaggcgt	2100
	gagccaccgc gcctggccga tgggtactatt tagatataac actatgttta tttactaatt	2160

ES 2 358 182 T3

	ttctagattt tctactttat taattgtttt gcactttttt ataagagcta aagttaaata	2220
	ggatattaac aacaataaca ctgtctcctt tctcttatgc ttaaggcttt gggaaatgttt	2280
5	ttagctgggtg gcaataaata ccagacacgt acaaaatcca gctatgaata tagagggctt	2340
	atgattcaga ttgttatcta tcaactataa gccactgtt aatattctat taactttaat	2400
	tctctttcaa agctaaattc cacactacca cattaaaaaa attagaaagt agccacgtat	2460
10	gggtggctcat gtctataatc ccagcacttt gggaggttga ggtgggagga ttgcttgaac	2520
	ccaagaggtc aaggctgcag tgagccatgt tcacaccgct gcactcaagc ttgggtgaca	2580
	gaacaagacc cgtctcaaa aaaaattttt tttttaataa aacaaaattt gtttgaaatc	2640
15	ttttaaaaat tcaaatgatt tttaacaagt ttaataaagc tctcccaaaa ctgtctttat	2700
	gccttcttat tgcttttatg atatatatat gcttggttaa ctatatttgc tttttgctaa	2760
	caatgctctg ggggtctttt atgcatttgc atttgctctt tcatctctgc ttggattatt	2820
20	ttaaatcatt aggaattaag ttatctttaa aatttaagta tcttttttca aaaacatttt	2880
	ttaatagaat aaaatataat ttgatcttat taaa	2914

25 <210> 90
 <211> 2153
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 90

	aagactgcga gctccccgca cccctctgca ctccctctgg ccggcccagg gcgccttcag	60
35	cccaacctcc ccagccccac gggcgccacg gaaccgcctc gatctcgccg ccaactggta	120
	gacatggaga cccctgacct gcccgggtc ccgcgccccg agaccgccgt cgctcggacg	180
	ctcctgctcg gctgggtctt cgcccagggt gccggcgctt caggcactac aaatactgtg	240
40	gcagcatata atttaacttg gaaatcaact aatttcaaga caattttgga gtgggaaccc	300
	aaacctgtca atcaagtcta cactgttcaa ataagcacta agtcaggaga ttggaaaagc	360
	aaatgctttt acacaacaga cacagagtgt gacctaccg acgagattgt gaaggatgtg	420
45	aagcagacgt acttggcacg ggtcttctcc taccggcgag ggaatgtgga gagcaccggt	480
	tctgctgggg agcctctgta tgagaactcc ccagagtcca caccttacct ggagacaaac	540
	ctcggacagc caacaattca gagttttgaa cagggtggaa caaaagtga tgtgaccgta	600
50	gaagatgaac ggactttagt cagaaggaaac aacactttcc taagcctccg ggatgttttt	660
	ggcaaggact taatttatac actttattat tggaaatctt caagttcagg aaagaaaaca	720
	gccaaaacaa acactaatga gtttttgatt gatgtggata aaggagaaaa ctactgtttc	780
55	agtgttcaag cagtgtattc ctcccgaaca gttaaccgga agagtacaga cagcccggta	840
	gagtgtatgg gccaggagaa aggggaattc agagaaatat tctacatcat tggagctgtg	900
	gtatttgtgg tcatcatcct tgtcatcatc ctggctatat ctctacacaa gtgtagaaag	960
60	gcaggagtgg ggcagagctg gaaggagaac tccccactga atgtttcata aaggaagcac	1020
	tggtggagct actgcaaagc ctatattgca ctgtgaccga gaacttttaa gaggatagaa	1080

65

ES 2 358 182 T3

	tacatggaaa cgcaaatgag tatttcggag catgaagacc ctggagtcca aaaaactctt	1140
	gatatgacct gttattacca ttagcattct ggttttgaca tcagcattag tcactttgaa	1200
5	atgtaacgaa tgggtactaca accaattcca agttttaatt tttaacacca tggcaccttt	1260
	tgcacataac atgctttaga ttatatattc cgcacttaag gattaaccag gtcgtccaag	1320
	caaaaacaaa tgggaaaatg tcttaaaaaa tcctgggtgg acttttgaaa agcttttttt	1380
10	tttttttttt tttgagacgg agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtagcacga	1440
	tctcggctca ctgacacct ccgtctctcg ggttcaagca attgtctgcc tcagcctccc	1500
	gagtagctgg gattacaggt gcgcactacc acgccaagct aatttttgta ttttttagta	1560
15	gagatggggg ttcaccatct tggccaggct ggtcttgaat tcctgacctc agtgatccac	1620
	ccaccttggc ctcccaaaga tgctagtatt atgggcgtga accaccatgc ccagccgaaa	1680
	agcttttgag yggctgactt caatccatgt aggaaagtaa aatggaagga aattgggtgc	1740
20	atttctagga cttttctaac atatgtctat aatatagtgt ttaggttctt ttttttttca	1800
	ggaatacatt tggaaattca aaacaattgg gcaaactttg tattaatgtg ttaagtgcag	1860
	gagacattgg tattctgggc agcttccctaa tatgctttac aatctgcact ttaactgact	1920
25	taagtggcat taaacatttg agagctaact atatttttat aagactacta tacaaactac	1980
	agagtttatg atttaaggta cttaaagctt ctatggttga cattgtatat ataatttttt	2040
	aaaaagggtt ttctatatgg ggattttcta tttatgtagg taatattgtt ctatttgtat	2100
30	atattgagat aatttattta atatacttta aataaagggtg actgggaatt gtt	2153

<210> 91

<211> 5133

35 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 91

40	cctctttcac cctgtctagg ttgccagcaa atcccacggg cctcctgacg ctgcccttgg	60
	ggccacaggt cctcagagt ctggaaggat gaaggattcc tgcattactg tgatggccat	120
45	ggcgtgctg tctgggttct tttcttctgc gccggcctcg agctacaacc tggacgtgcg	180
	gggcgcgcgg agcttctccc caccgcgcgc cgggaggcac tttggatacc gcgtcctgca	240
	ggtcggaaac ggggtcatcg tgggagctcc aggggagggg aacagcacag gaagcctcta	300
50	tcagtgccag tcgggcacag gacactgcct gccagtcacc ctgagagggt ccaactatac	360
	ctccaagtac ttgggaatga ccttggcaac agaccccaca gatggaagca ttttggcctg	420
	tgaccctggg ctgtctcgaa cgtgtgacca gaacacctat ctgagtggcc tgtgttacct	480
55	cttccgccag aatctgcagg gtcccattgct gcaggggcgc cctggttttc aggaatgtat	540
	caagggcaac gtagacctgg tatttctgtt tgatgggttc atgagcttgc agccagatga	600
	atttcagaaa attctggact tcatgaagga tgtgatgaag aaactcagca acacttcgta	660
60	ccagtttgct gctgttcagt tttccacaag ctacaaaaca gaatttgatt tctcagatta	720

65

ES 2 358 182 T3

	tggttaaatgg aaggaccctg atgctctgct gaagcatgta aagcacatgt tgctgttgac	780
	caataccttt ggtgccatca attatgtcgc gacagagggtg ttccgggagg agctgggggc	840
5	ccggccagat gccaccaaag tgcttatcat catcacggat ggggaggcca ctgacagtgg	900
	caacatcgat gcggccaaag acatcatccg ctacatcatc gggattggaa agcattttca	960
	gaccaaggag agtcaggaga cctccacaa atttgcacaa aaacccgcga gcgagtgtgt	1020
10	gaaaattctg gacacatttg agaagctgaa agatctattc actgagctgc agaagaagat	1080
	ctatgtcatt gagggcacaa gcaaacagga cctgacttcc ttcaacatgg agctgtcctc	1140
	cagcggcatc agtgcagacc tcagcagggg ccatgcagtc gtgggggcag taggagccaa	1200
15	ggactgggct gggggctttc ttgacctgaa ggcagacctg caggatgaca cttttatttg	1260
	gaatgaacca ttgacaccag aagtgcagac aggtattttg ggttacaccg tgacctggct	1320
	gccctcccgg caaaagactt cgttgcaggc ctggggagcc cctcgatacc agcacatggg	1380
20	ccgagtgcg ctgttccaag agccaaggg cggaggacac tggagccagg tccagacaat	1440
	ccatgggacc cagattggct cttatttcgg tggggagctg tgtggcgtcg acgtggacca	1500
	agatggggag acagagctgc tgcagattgg tgcacctg ttctatgggg agcagagagg	1560
25	aggccgggtg ttatctacc agagaagaca gttgggggtt gaagaagtct cagagctgca	1620
	gggggacccc ggctaccac tcgggcgggt tggagaagcc atcactgctc tgacagacat	1680
	caacggcgat gggctggtag acgtggctgt gggggccctt ctggaggagc agggggctgt	1740
30	gtacatcttc aatgggaggc acggggggct tagtccccag ccaagtcagc ggatagaagg	1800
	gacccaagtg ctctcaggaa ttcatgtgtt tggacgctcc atccatgggg tgaaggacct	1860
	tgaaggggat ggcttggcag atgtggctgt gggggctgag agccagatga tcgtgctgag	1920
	ctcccgctc gtgtggata tggtcacct gatgtcctt tctccagctg agatcccagt	1980
35	gcatgaagtg gagtgtcct attcaaccag taacaagatg aaagaaggag ttaatatcac	2040
	aatctgtttc cagatcaagt ctctctaccc ccagttccaa ggccgcctgg ttgccaatct	2100
	cacttacact ctgcagctgg atggccaccg gaccagaaga cgggggttgt tcccaggagg	2160
40	gagacatgaa ctcagaagga atatagctgt caccaccagc atgtcatgca ctgacttctc	2220
	atttcatttc ccggtatgtg ttcaagacct catctcccc atcaatgttt ccctgaattt	2280
	ctctctttgg gaggaggaa ggcacccgag ggaccaaagg gcgcagggca aggacatacc	2340
45	gcccattctg agaccctccc tgcactcgga aacctgggag atcccttttg agaagaactg	2400
	tggggaggac aagaagtgtg aggcacactt gagagtgtcc ttctctcttg caagatccag	2460
	agccctgcgt ctaactgctt ttgccagcct ctctgtggag ctgagcctga gtaacttggg	2520
50	agaagatgct tactgggtcc agctggacct gcacttcccc ccgggactct ctttccgcaa	2580
	ggtggagatg ctgaagcccc atagccagat acctgtgagc tgcgaggagc ttctgaaga	2640
	gtccaggctt ctgtccaggg cattatcttg caatgtgagc tctcccatct tcaaagcagg	2700
55	ccactcggtt gctctgcaga tgatgtttaa tacactggta aacagctcct ggggggactc	2760

60

65

ES 2 358 182 T3

	ggttgaattg cacgccaatg tgacctgtaa caatgaggac tcagacctcc tggaggacaa	2820
	ctcagccact accatcatcc ccacctgta ccccatcaac atctctatcc aggaccaaga	2880
5	agactccaca ctctatgtca gtttcacccc caaaggcccc aagatccacc aagtcaagca	2940
	catgtaccag gtgaggatcc agccttccat ccacgaccac aacataccca ccctggaggc	3000
	tgtggttggg gtgccacagc ctcccagcga ggggcccac acacaccagt ggagcgtgca	3060
10	gatggagcct cccgtgccct gccactatga ggatctggag aggcctcccg atgcagctga	3120
	gccttgctc cccggagccc tgttccgctg cctgttgtc ttcaggcagg agatcctcgt	3180
	ccaagtgaic gggactctgg agctgggtgg agagatcgag gcctcttcca tggtcagcct	3240
15	ctgcagctcc ctctccatct ccttcaacag cagcaagcat ttccacctct atggcagcaa	3300
	cgcctccctg gcccgaggtg tcatgaagggt tgactgtgtg tatgagaagc agatgtctta	3360
	cctctacgtg ctgagcggca tcggggggct gctgtgtgtg ctgctcattt tcatagtgtc	3420
20	gtacaagggt ggtttcttca aacggaacct gaaggagaag atggaggctg gcagagggtgt	3480
	cccgaaatga atccctgcag aagactctga gcagctggca tctgggcaag aggcctggga	3540
	tcccggctgc ctgaagcccc tccatgagaa ggactctgag agtgggtgtg gcaaggactg	3600
	agtcagggcc tgtgagggtg agagtgccta gaactggact caggatgccc agggccactc	3660
25	tgccctctgc tgcattctgc cgtgtgccct cgggcgagtc actgcctctc cctggccctc	3720
	agtttcccta tctcgaacat ggaactcatt cctgaatgtc tcctttgcag gctcataggg	3780
	aagacctgct gaggggaccag ccaagagggc tgcaaaagtg agggcttgtc attaccagac	3840
30	ggttcaccag cctctcttgg ttccttccct ggaagagaat gtctgatcta aatgtggaga	3900
	aactgtagtc tcaggaccta gggatgttct ggccctcacc cctgccctgg gatgtccaca	3960
	gatgcctcca cccccagaa cctgtccttg cacactcccc tgactggag tccagtctct	4020
35	tctgctggca gaaagcaaat gtgacctgtg tctactcgtg actgtggcac acgccttgtt	4080
	cttgccaaa gaccaaattc cttggcatgc ctccagcac cctgcaaaat gagaccctcg	4140
	tgcccttccc cagcctcttc tagagccgtg atgcctccct gttgaagctc tgggtgacac	4200
40	agcctttctc ccaggccagg ctccctcctg tcttctgca ttcaccaga cagctccctc	4260
	tgccgaacc ttccatctcg cccaccctc ctcccttgac cagcagatcc cagctcacgt	4320
	cacacacttg gttgggtcct cacatcttcc acacttccac caccctgcac tactccctca	4380
45	aagcacacgt catgtttctt catccggcag cctggatgtt ttttccctgt ttaatgattg	4440
	acgtacttag cagctatctc tcagtgaact gtgagggtaa aggcataact tgtcttgttc	4500
	accttgggat gacgccgcat gatatgtcag ggcgtgggac atctagtagg tgcttgacat	4560
50	aatttactg aattaatgac agagccagtg ggaagataca gaaaaagagg gccggggctg	4620
	ggcgcggtgg ttcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaggagg gtggatcacc	4680
	tgagggtcagg agtttagagg cagcctggcg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatc	4740
55	caggcgtggg ggcacacacc tgtagtccca gctactcagg aggttgagggt aggagaattg	4800
	cttgaacctg ggagggtggg gttgcagtga gccaaagatt cgccattgca ctccagcctg	4860
	ggcaacacag cgagactccg tctcaaggaa aaaataaaaa taaaaagcgg gcacgggccc	4920
60	ggacatcccc acccttggag gctgtcttct caggctctgc cctgccctag ctccacaccc	4980
	tctcccagga cccatcacgc ctgtgcagtg gccccacag aaagactgag ctcaagggtg	5040
	gaaccacgtc tgctaacttg gagccccagt gccaaagcaca gtgcctgcat gtatttatcc	5100
65	aataaatgtg aaattctgtc caaaaaaaaa aaa	5133

ES 2 358 182 T3

<210> 92

<211> 2357

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 92

10	cgagcttggc tgcttctggg gcctgtgtgg ccctgtgtgt cggaaagatg gagcaagaag	60
	ccgagcccca ggggcgccg cgacccctct gaccgagatc ctgctgcttt cgcagccagg	120
	agcaccgtcc ctccccggat tagtgcgtac gagcgcccag tgccctggcc cggagagtgg	180
15	aatgatcccc gagggccagg gcgtcgtgct tccgcgcgcc ccgtgaagga aactggggag	240
	tcttgaggga cccccgactc caagcgcgaa aaccccgat ggtgaggagc aggcaaatgt	300
	gcaataccaa catgtctgta cctactgatg gtgctgtaac cacctcacag attccagctt	360
20	cggaacaaga gaccctggtt agaccaaagc cattgctttt gaagttatta aagtctgttg	420
	gtgcacaaaa agacacttat actatgaaag aggttctttt ttatcttggc cagtatatta	480
	tgactaaacg attatatgat gagaagcaac aacatattgt atattgttca aatgatcttc	540
25	taggagattt gtttggcgtg ccaagcttct ctgtgaaaga gcacaggaaa atatatacca	600
	tgatctacag gaacttggtg gtagtcaatc agcaggaatc atcggactca ggtacatctg	660
	tgagtgaaga cagggtgtac cttgaagggt ggagtgatca aaaggacctt gtacaagagc	720
30	ttcaggaaga gaaaccttca tcttcacatt tggtttctag accatctacc tcatctagaa	780
	ggagagcaat tagtgagaca gaagaaaatt cagatgaatt atctggtgaa cgacaagaa	840
	aacgccacaa atctgatagt atttcccttt cctttgatga aagcctggct ctgtgtgtaa	900
35	taaggagat atgttgtgaa agaagcagta gcagtgaatc tacagggacg ccacgaatc	960
	cggatcttga tgctggtgta agtgaacatt cagggtgattg gttggatcag gattcagttt	1020
	cagatcagtt tagttagaa tttgaagttg aatctctcga ctcagaagat tatagcctta	1080
40	gtgaagaagg acaagaactc tcagatgaag atgatgaggt atatcaagtt actgtgtatc	1140
	aggcagggga gagtataca gattcatttg aagaagatcc tgaaatttcc ttagctgact	1200
	attggaaatg cacttcatgc aatgaaatga atccccctt tccatcacat tgcaacagat	1260
45	gttgggccct tcgtgagaat tggcttcttg aagataaagg gaaagataaa ggggaaatct	1320
	ctgagaaagc caaactggaa aactcaacac aagctgaaga gggctttgat gttcctgatt	1380
	gtaaaaaac tatagtgaat gattccagag agtcatgtgt tgaggaaaat gatgataaaa	1440
50	ttacacaagc ttcacaatca caagaaagtg aagactattc tcagccatca acttctagta	1500

55

60

65

ES 2 358 182 T3

gcattatttta tagcagccaa gaagatgtga aagagtttga aaggggaagaa acccaagaca 1560
aagaagagag tgtggaatct agtttgcccc ttaatgccat tgaaccttgt gtgatttgtc 1620
5 aaggctcgacc taaaaatggt tgcattgtcc atggcaaaac aggacatctt atggcctgct 1680
ttacatgtgc aaagaagcta aagaaaagga ataagccctg cccagtatgt agacaaccaa 1740
ttcaaatgat tgtgctaact tatttcccct agttgacctg tctataagag aattatatat 1800
10 ttctaactat ataaccctag gaatttagac aacctgaaat ttattcacat atatcaaagt 1860
gagaaaaatgc ctcaattcac atagatttct tctctttagt ataattgacc tacttttggt 1920
gtggaatagt gaatacttac tataatttga cttgaatatg tagctcatcc ttacaccaa 1980
15 ctctctaattt taaataattt ctactctgtc ttaaatgaga agtacttggg tttttttttt 2040
cttaaatatg tatatgacat ttaaatgtaa cttattattt tttttgagac cgagtcttgc 2100
tctgttacct aggctggagt gcagtggcgt gatcttggct cactgcaagc tctgcctccc 2160
20 gggttcgcac cattctctc cctcagctc ccaattagct tggcctacag tcatctgcca 2220
ccacacctgg ctaattttt gtacttttag tagagacagg gtttcaccgt gttagccagg 2280
atggtctcga tctcctgacc tcgtgatccg cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt 2340
25 acaggcatga gccaccg 2357

<210> 93
30 <211> 4034
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*
35 <400> 93

agggagagggc agagaggcag gcagcctgct gggctcttcc tgctgttgaa aacttacctg 60
40 gcccttacag aggaaatctt cctcctctct tctgccctga atgttttccc aaacatgaag 120
gtgataagct tattcatctt ggtgggattt ataggagagt tccaaagttt ttcaagtgcc 180
tcctctccag tcaactgccg gtgggacttc tatgcccctt ggtcagaatg caatggctgt 240
45 accaagactc agactcgcag gcggtcagtt gctgtgtatg ggcagtatgg aggccagcct 300
tgtgttgga atgcttttga aacacagtcc tgtgaacctc caagaggatg tccaacagag 360
gagggatgtg gagagcgttt cagggtgctt tcagggtcagt gcatcagcaa atcattgggt 420
50 tgcaatgggg attctgactg tgatgaagac agtgctgatg aagacagatg tgaggactca 480
gaaaggagac cttcctgtga tatcgataaa cctcctccta acatagaact tactggaaat 540
ggttacaatg aactcactgg ccagtttagg aacagagtca tcaataccaa aagttttggg 600
55 ggtcaatgta gaaagggtgt tagtggggat ggaaaagatt tctacaggct gagtggaaat 660
gtcctgtcct atacattcca ggtgaaaata aataatgatt ttaattatga attttacaat 720
agtacttggg cttatgtaaa acatacgtcg acagaacaca catcatctag tcggaagcgc 780
60 tcctttttta gatcttcatc atcttcttca cgcagttata cttcacatac caatgaaatc 840
cataaaggaa agagttacca actgctgggt gttgagaaca ctgttgaagt ggctcagttc 900

65

ES 2 358 182 T3

	attaataaca atccagaatt ttacaaactt gctgagccat tctggaagga gctttccac	960
	ctcccccttc tgtatgacta cagtgcctac cgaagattaa tgcaccagta cgggacacat	1020
5	tatctgcaat ctgggtcgtt aggaggagaa tacagagttc tattttatgt ggactcagaa	1080
	aaattaaaac aaaatgattt taattcagtc gaagaaaaga aatgtaaadc ctcaggttgg	1140
	cattttgtcg ttaaattttc aagtcatgga tgcaaggaac tggaaaacgc tttaaaagct	1200
10	gcttcaggaa cccagaacaa tgtattgcga ggagaaccgt tcatcagagg gggaggtgca	1260
	ggcttcatat ctggccttag ttacctagag ctggacaatc ctgctggaac caaaaggcga	1320
	tattctgcct gggcagaatc tgtgactaat cttcctcaag tcataaaaca aaagctgaca	1380
15	cccttatatg agctggtaaa ggaagtacct tgtgcctctg tgaaaaaact atacctgaaa	1440
	tgggctcttg aagagtatct ggatgaattt gacccctgtc attgccggcc ttgtcaaat	1500
	ggtgggttgg ctactgttga ggggacccat tgtctgtgcc attgcaaacc gtacacattt	1560
20	ggtgcggcgt gtgagcaagg agtcctcgta ggaatcaag caggaggggt tgatggaggt	1620
	tggagttgct ggtcctcttg gagccctgt gtccaaggga agaaaacaag aagccgtgaa	1680
	tgcaataacc caccctccag tgggggtggg agatcctgcg ttggagaaac gacagaaagc	1740
25	acacaatgcg aagatgagga gctggagcac ttgaggttgc ttgaaccaca ttgctttcct	1800
	ttgtctttgg ttccaacaga attctgtcca tcacctctg ccttgaaaga tggatttgtt	1860
	caagatgaag gtacaatgtt tctgtgggg aaaaatgtag tgtacacttg caatgaagga	1920
30	tactctctta ttggaaaccc agtggccaga tgtggagaag atttacggtg gcttgttggg	1980
	gaaatgcatt gtcagaaaat tgcctgtgtt ctacctgtac tgatggatgg catacagagt	2040
	cacccccaaa aacctttcta cacagtttgt gagaaggta ctgtttcctg ttcaggtggc	2100
35	atgtccttag aaggctcttc agcatcttc tgtggctcca gccttaagtg gagtcttgag	2160
	atgaagaatg cccgctgtgt acaaaaagaa aatccgttaa cacaggcagt gcctaaatgt	2220
	cagcgtggg agaaactgca gaattcaaga tgtgtttgta aaatgcccta cgaatgtgga	2280
40	ccttccttgg atgtatgtgc tcaagatgag agaagcaaaa ggatactgcc tctgacagtt	2340
	tgcaagatgc atgttctcca ctgtcagggg agaaattaca ccttactgg tagggacagc	2400
	tgtactctgc ctgcctcagc tgagaaagct tgtggtgcct gccactgtg gggaaaatgt	2460
45	gatgctgaga gcagcaaatg tgtctgccga gaagcatcg agtgcgagga agaagggttt	2520
	agcattttgtg tggaagtga cggcaaggag cagacgatgt ctgagtgtga ggcgggcgct	2580
	ctgagatgca gagggcagag catctctgtc accagcataa ggccttgtgc tgcggaaacc	2640
50	cagtaggctc ctggaggccc tggctagcct gcttggaaac cagcaggcag ctggggctga	2700
	gtgaaaacat ctgcacaact gggcactgga cagcttttcc ttcttctcca gtgtctacct	2760
	tcctctcaaa ctcccagcca tctgtataaa cacaatcctt tgttctcca aatctgaatc	2820
55	gaattactct ttgctcctt ttttaatgtc agtaaggata tgagcctttg cacaggctgg	2880
	ctgcgtgttc ttgaaatagg tgttaccttc tctgggcctt ggttttttaa aatctgtaaa	2940

ES 2 358 182 T3

	attagaggat tgcactagag aaacttgaat gctccattca ggcctatcat tttattaagt	3000
	atgattgaca cagcccatgg gccagaacac actctacaaa atgactagga taacagaaag	3060
5	aacgtgatct cctgattaga gaggggtggtt ttcctcaatg gaaccaaata taaagaggac	3120
	ttgaacaaaa atgacagata caaactatct ctatcctgag tagtaatctc acacttcatc	3180
	ctatagagtc aaccaccaca gataggaatt ccttattctt ttttaattt ttttaagaca	3240
10	gagtctcact ttgttgccca ggctggagcg cagtggggtg atctcatctc cctgcaacct	3300
	ccgcctcctg ggttcaagcg attcctgtgc ctgagcttcc caagcagctg ggattacagg	3360
	tgcccgccac cagccccagc taatttttgc attttttagta gagatgggtt ttcacatgt	3420
15	tggccacgct cgtctccaac tcttgacctc aggtaatccg cctgccttgg cctcccaaag	3480
	tgctgggatt acagacatga accaccacgc ctggctggaa tacttactct tgtcgggaga	3540
	ttgaaccact aaaatgtagt agcagaattc attatgctgt ggtcacaggg gtgtcttgtc	3600
20	tgagaacaaa tacaattcag tcttctcttt ggggttttag tatgtgtcaa acataggact	3660
	ggaagtttgc ccttgttctt ttttcttttg aaagaacatc agttcatgcc tgaggcatga	3720
	gtgactgtgc atttgagaat agttttccct attctgtgga tacagtcca gagttttcag	3780
25	ggagtacaca ggtagattag tttgaagcat tgacctttta tttattcctt atttctcttt	3840
	catcaaaaaca aaacagcagc tgtggggagga gaaatgagag ggcttaaatg aaatttaaaa	3900
	taagctatat tatacaaaata ctatctctgt attgttctga ccttggtaaa tatatttcaa	3960
30	aacttcagat gacaaggatt agaacactca ttaaagatgc tattcttcag aaaaaaaaaa	4020
	aaaaaaaaa aaaa	4034

35 <210> 94
 <211> 2964
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 94

45	agtcggcggc ggctgctgct gcctgtggcc cgggcggctg ggagaagcgg agtgttggtg	60
	agtgcgcgg cggagggtga gtttgacgcg gtgtgttacg tgggggagag aataaaactc	120
	cagcgagatc cgggccgtga acgaaagcag tgacggagga gcttgtagca ccggtacta	180
	aatgaccatg gaatctggag ccgagaacca gcagagtggg gatgcagctg taacagaagc	240
50	tgaaaaccaa caaatgacag ttcaagccca gccacagatt gccacattag cccaggtatc	300
	tatgccagca gtcattgcaa catcatctgc tcccaccgta actctagtac agctgcccaa	360
	tgggcagaca gttcaagtcc atggagtcac tcaggcggcc cagccatcag ttattcagtc	420
55	tccacaagtc caaacagttc agatttcaac tattgcagaa agtgaagatt cacaggagtc	480
	agtggatagt gtaactgatt cccaaaagcg aagggaatt ctttcaagga ggccttccta	540
	caggaaaatt ttgaatgact tatcttctga tgcaccagga gtgccaagga ttgaagaaga	600
60	gaagtctgaa gaggagactt cagcacttgc catcaccact gtaacgggtg caactccaat	660
	ttaccaaaact agcagtggac agtatattgc cattaccag ggaggagcaa tacagctggc	720

65

ES 2 358 182 T3

	taacaatggt accgatggg tacagggcct gcaaacatta accatgacca atgcagcagc	780
	cactcagccg ggtactacca ttctacagta tgcacagacc actgatggac agcagatctt	840
5	agtgccagc aaccaagtgt ttgttcaagc tgccctctgga gacgtacaaa cataccagat	900
	tcgcacagca cccactagca ctattgcccc tggagttggt atggcatcct cccagcact	960
	tcctacacag cctgctgaag aagcagcagc aaagagagag gtccgtctaa tgaagaacag	1020
10	ggaagcagct cgagagtgtc gtagaaagaa gaaagaatat gtgaaatgtt tagaaaacag	1080
	agtggcagtg cttgaaaatc aaaacaagac attgattgag gagctaaaag cacttaagga	1140
	cctttactgc cacaaatcag attaatgttg gatttaaatt ttcacctgtt aagggtgaaa	1200
15	atggactggc ttggccacaa cctgaaagac aaaataaaca ttttattttc taaacatttc	1260
	tttttttcta tgcgcaaac tgcctgaaag caactacaga atttcattca tttgtgcttt	1320
	tgcattaaac tgtgaatgtt ccaacacctg cctccacttc tcccccaag aaattttcaa	1380
20	cgccaggaat catgaagaga cttctgcttt tcaaccccca cctcctcaa gaagtaataa	1440
	tttgtttact tgtaaattga tgggagaaat gaggaaaaga aaatcttttt aaaaatgatt	1500
	tcaaggtttg tgctgagctc cttgattgcc ttagggacag aattaccca gcctcttgag	1560
25	ctgaagtaat gtgtgggccc catgcataaa gtaagtaagg tgcaatgaag aagtgttgat	1620
	tgccaaattg acatgttgtc acattctcat tgtgaattat gtaaagtgtt taagagacat	1680
	accctctaaa aaagaacttt agcatggtat tgaaggaatt agaaatgaat ttggagtgtc	1740
30	ttttatgtat gttgtcttct tcaatactga aaatttgtcc ttggttctta aaagcattct	1800
	gtactaatac agctcttcca tagggcagtt gttgttctt aattcagttc tgtatgtgtt	1860
	caacattttt gaatacatta aaagaagtaa ccaactgaac gacaagcat ggtatttgaa	1920
35	ttttaaatta aagcaaaagta aataaaagta caaagcatat tttagttagt actaaattct	1980
	tagtaaaatg ctgacagta aaccaatccc ttgagttata taacaagatt tttaaataaa	2040
	tgttattgtc ctcaccttca aaaatattta tattgtcact catttacgta aaaagatatt	2100
40	tctaatttac tgttgcccat tgcacttaca taccaccacc aagaaagcct tcaagatgtc	2160
	aaataaagca aagtgatata tttttgttta tgaatatgtta catgtagaaa aatactgatt	2220
	ttaaatattt tccatattaa caatttaaca gagaatctct agtgaatttt ttaaataaaa	2280
45	gaagtgttaa ggatataaaa agtacagtgt tagatgtgca caaggaaagt tattttcaga	2340
	catatttgaa tgactgctgt actgcaatat ttggattgtc attcttaca aacatttttt	2400
	tgttctcttg taaaaagagt agttattagt tctgctttag ctttccaata tgctgtatag	2460
50	cctttgtcat ttataattt taattcctga ttaaaacagt ctgtatttgt gtatatcata	2520
	cattgttttc aataccactt ttaattgtta ctattttat tactaagct cgataaatct	2580
	aacagttact cttaaaaaaa aaaaaaagac taagggtgat tttaaaaatt ggaaactgac	2640
55	ataatgttag gttataattt ctcatgttga gccgggcgca gtggctcacg cctgtaatcc	2700
	cagcactttg ggaggccaag gtgggtggat cacctgtggt caagagttca agaccagcct	2760
	ggccatcatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc	2820
60	tggcgctgt aatcccagct actcaggagg ttgaggcagc agaattgctt gaaccaggga	2880
	ggcagagggg tgcagtgagc cgagatagca ccattgcact ccagcctggg cgactccatc	2940
	tcaaaaaata aaaaaaaaaa aaaa	2964

65 <210> 95
<211> 1977

ES 2 358 182 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 95

	gttttggcag gagcgggaga attctgcgga gcctgcggga cggcggcggg ggcgccgtag	60
10	gcagccggga cagtgttgta cagtgttttg ggcagtcacg tgatactcac acagtggcct	120
	ctgctcacca' acagatgaag acagatgcac caacgaggct gatgggaacc atcctgtaga	180
	ggtccatctg cggttcagacc cagacgatgc cagagctatg actgggcctg caggtgtggc	240
15	gccgagggga gatcagccat ggagcagcca caggaggaaag cccctgaggt ccgggaagag	300
	gaggagaaag aggaagtggc agaggcagaa ggagccccag agctcaatgg gggaccacag	360
	catgcacttc ctccagcag ctacacagac ctctcccgga gctcctcgcc accctcactg	420
20	ctggaccaac tgcagatggg ctgtgacggg gcctcatgcg gcagcctcaa catggagtgc	480
	cgggtgtgcg gggacaaggc atcgggcttc cactacggtg ttcatgcatg tgaggggtgc	540
	aagggtcttc tccgtcgtac gatccgcatg aagctggagt acgagaagtg tgagcgcagc	600
25	tgcaagattc agaagaagaa ccgcaacaag tgccagtact gccgcttcca gaagtgcctg	660
	gcactgggca tgtcacacaa cgctatccgt tttggtcgga tgccggaggc tgagaagagg	720
	aagctggtgg cagggtgac tgcaaatgag gggagccagt acaaccacac ggtggccgac	780
30	ctgaaggcct tctccaagca catctacaat gcctacctga aaaacttcaa catgaccaaa	840
	aagaaggccc gcagcatcct caccggcaaa gccagccaca cggcgccctt tgtgatccac	900
	gacategaga catttgtggcaggcagagaag gggctggtgt ggaagcagtt ggtgaatggc	960
35	ctgcctccct acaaggagat cagcgtgcac gtcttctacc gctgccagtg caccacagtg	1020
	gagaccgtgc gggagctcac tgagtctgcc aagagcatcc ccagcttcag cagcctcttc	1080
	ctcaacgacc aggttaccct tctcaagtat ggcgtgcacg aggccatctt cgccatgctg	1140
40	gcctctatcg tcaacaagga cgggctgctg gtagccaacg gcagtggctt tgtcaccctg	1200
	gagttcctgc gcagcctccg caaaccttc agtgatatca ttgagcctaa gtttgaattt	1260
	gctgtcaagt tcaacgccct ggaacttgat gacagtgacc tggccctatt cattgcggcc	1320
45	atcattctgt gtggaggtga gtgagagtgg ggcagggtgg ctggcctggc acaccagtc	1380
	gtcctggggg ttggccctca ctgcagggca ctgtgcctga gctctgacag tgtggggaag	1440
	tgtccctgtg atcttggcag tggaacatgc aaggcactga ctgagcatgc aggatcagct	1500
	ccatctcatt atgtacgtag atagagggtg agacaggaaa aagactaagc cagacgtggt	1560
50	ggctcacacc tgtaatccca gcactttggc aggccgaggc gggtggtatc cttgaggtca	1620
	ggagttcgaa accagcctgg ccaacatggt gaaaccccgt ctctactaaa aatacaaaaa	1680
	attagccaga tgtggtggca cgcgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgagccagga	1740
55	gaatcgcttg aaccgagag gtggaggttg cagtgaacca aaatcccacc actgcactcc	1800
	agcctgggtg acagagtga accctgtctc aaaaaaagg aaaaggacta acaggcagta	1860
	tgtgtcatg ttaatgtggg gtggaaaaat tgtctgcatt ttttctgcat ttttaaaatt	1920
60	ccaacacaat aaatacaata ataactatgc taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	1977

<210> 96

65 <211> 2594

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 358 182 T3

<400> 96

	gcttcgggtg ccatggggac tcttcccggc ctgcagaccg actgcgaggc gctgctcagc	60
5	cgcttccagg agacggacag tgtacgcttc gaggacttca cggagctctg gagaacatg	120
	aagttcggga ctatcttctg tggcagaatg agaaatttag aaaagaacat gtttacaaaa	180
	gaagcttttag ctttggtctg gcgatatttt ttacctccat acaccttcca gatcagagtt	240
10	ggtgctttgt atctgctata tggattatat aatacccaac tgtgtcaacc aaaacaaaag	300
	atcagagttg ccctgaagga ttgggatgaa gttttaaaat ttcagcaaga tttagtaa	360
	gcacagcatt ttgatgcagc ttatatTTTT aggaagctac gactagacag agcatttcac	420
15	tttacagcaa tgcccaaatt gctgtcatat aggatgaaga aaaaaattca ccgagctgaa	480
	gttacagaag aatttaagga cccaagtgat cgtgtgatga aacttatcac ttctgatgta	540
	tttagaggaaa tgctgaatgt tcatgatcat tatcagaaca tgaaacatgt aatttcagtt	600
20	gataagtcca agccagataa agccctcagc ttgataaagg atgatttttt tgacaatatt	660
	aagaacatag ttttggagca tcagcagtgg cacaagaca gaaagaatcc atccttaaag	720
	tcaaaaacta atgatggaga agaaaaaatg gaaggaaatt cacaagaaac ggagagatgt	780
25	gaaagggcag aatcattagc gaaaataaaa tcaaaggcct tttcagttgt catacaggca	840
	tccaaatcaa gaaggcatcg tcaagtcaaa ctgcactctt ctgactctga ttctgcatct	900
	ggtcaagggc aagtcaaagc aactaggaaa aaagagaaga aagaaagatt gaaaccagca	960
30	ggaaggaaaga tgtctctcag aaacaaaggc aatgtgcaga atatacacia ggaagataaa	1020
	cctttaagtc tgagtatgcc tgtaattaca gaagaagaag agaataaaag tttgagtggg	1080
	acagagttca ctgcatccaa gaagaggaga aaacactgaa caaagagcct ggtgtagttt	1140
35	ttaattttga gttttctgac agaagaaaag attgatattt tgtgtattga acaggaagac	1200
	tgccagtatt aaaaaaatcc ttctgggaat ctgtaggtta tttcttggaa attgcaatac	1260
	gtagttctag aataaaaagta caaaaaatta gaataagaat tctttaacat tttctttaat	1320
40	gatttgcata aatggagata aaacttgtat ttagtatgta atagaaaaaa tttctgtatt	1380
	cgcagattgt tactatttcc tataagggtt tgtgatacta tactgtccta atacagtctg	1440

45

50

55

60

65

ES 2 358 182 T3

gtaatactat tctatcttat ttaaaatatt ttttattgaa atattaatgt ttattacatg 1500
 caaataacta ttttgtatct acagtcggat aatggatttt ttattttgta tatttattct 1560
 5 attttgtata ttgttaagt caataaagtt ttgacctgc tttatctttt aatacataaa 1620
 acttacattc tcataacgtg attgataact taggaagttc acaatgtatt ttctacttct 1680
 gcaattaaat attctttagt gcttgtttat tattactaaa tactaattaa gtactaacia 1740
 10 gtacttaaat actaatgtat taagtattta agtactttct aataaaatct ttaacaataa 1800
 taatgtaaat ttcagaatgt gtctctggta cagaatagtt gatattaaca gaaaaaaaaa 1860
 aatctgtagc ttcataaata tgccactctg ttaatttctt gttccagaca ttttaataga 1920
 15 gattgcttga gccatgttgt ttgaattgct gccaatagca gaccatatcc ctatcatgtt 1980
 gttggctcaa ctgttttttt tttttcccta atagagatgg agtatcgcta tgttgctcag 2040
 gctggtcttg aactcctggg ctcaagctat cctcctgcct cagcctccca aagtactggg 2100
 20 attatagggtg tgagctactg taccagcct taacctgttt cacagttgat tatacttcat 2160
 gctgttttcc agcatggtat tattaaggga tttaaagttt ggggtgcatg cctgtaatcc 2220
 cagcattttg ggaggccgag gtgggaggat cagcaggtca ggagatcgag accatcgta 2280
 25 ctaacacagt gaaacccctg ctctaataaa aatacgaata attagccagg cgtggtggcg 2340
 ggcgcttga atccagcta ctcggaagc tgaggcagga gaatggtgtg aaccagtgta 2400
 gccgagatcg tgccactgca ctccagcctg ggcaacagag tgagacttcg tctcaaaaaa 2460
 30 aaaaaaaaaa gtttgggttg aagatcaaat tcgtgatatc tctatatcta atctttaaaa 2520
 atcagaatgc taatgctgac gcaataaaaa ttttcattta ttagcaaaaa aaaaaaaaaa 2580
 aaaaaaaaaa aaaa 2594

35 <210> 97
 <211> 273
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40
 <400> 97

tttttttttt tttttttttt gggacggagt tcgctctgtc gccaggtg gagcgactg 60
 45 gtgcaatctc agcttgctac accctctacc tcccgggtgt caccatgttg gccaggtgg 120
 ttttgaactt ctgactcaag tgatctgcac acctcagcct ttaaagtgt aggattacaa 180
 gcatgagcca ccacacctgc tcttctatt tcattttaac ataaataagt aatagtagct 240
 50 aagacttact aagcactatg tattagacag ttt 273

<210> 98
 <211> 5059
 55 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 98

60 ctggttctca acttcttttg aaataatgtt catagagaag gagggctgtc tgagattcga 60
 gggaaacaag ctctcaggac ttccggtcgc catgatggct gtgggaggta aacgcggta 120

65

ES 2 358 182 T3

	gtgcaagcat ctgggccatc ttcaatggta aaaaagatac agtaaagaca taaataccac	180
	atltgacaaa tggaaaaaaa ggagtgtcca gaaaagagta gcagcagtga ggaagagctg	240
5	ccgagacggg tatacagggg gctaccctgt gtttctgaga ccttttgtga catctcacat	300
	tttttccaag aagatgatga gacagaggca gagccattat tggtccgtgc tggtcctgag	360
	tgtcaactat ctggggggga cattcccagg agacatttgc tcagaagaga atcaaatagt	420
10	ttcctcttat gcttctaaag tctgttttga gatcgaagaa gattataaaa atcgtcagtt	480
	tctggggcct gaaggaaatg tggatgttga gttgattgat aagagcaca acagatacag	540
	cgtttggttc cccactgctg gctggtatct gtggtcagcc acaggcctcg gcttcttggt	600
15	aagggatgag gtcacagtga cgattgcgtt tggttcctgg agtcagcacc tggccctgga	660
	cctgcagcac catgaacagt ggctgggtgg cggcccttg ttgatgtca ctgcagagcc	720
	agaggaggct gtcgccgaaa tccacctccc ccacttcac tccctccaag gtgaggtgga	780
20	cgctccttg tttctcgttg cccattttta gaatgaagg atggtcctgg agcatccagc	840
	ccgggtggag cctttctatg ctgtcctgga aagccccagc ttctctctga tgggcatcct	900
	gctgcggatc gccagtggga ctgcctctc catccccac acttccaaca cattgatcta	960
25	ttatcacccc caccgccgaag atattaagtt ccacttgta cttgtcccca gcgacgcctt	1020
	gctaacaagg gcgatagatg atgaggaaga tgccttccat ggtgtgcgcc tgcagacttc	1080
	gcccccaatg gaaccctga actttggttc cagttatatt gtgtctaatt ctgctaacct	1140
30	gaaagtaatg cccaaggagt tgaattgtc ctacaggagc cctggagaaa ttcagcactt	1200
	ctcaaaattc tatgctgggc agatgaagga acccattcaa cttgagatta ctgaaaaaag	1260
	acatgggact ttggtgtggg atactgaggt gaagccagtg gatctccagc ttgtagctgc	1320
35	atcagcccct cctcctttct cagggtgcagc ctttgtgaag gagaaccacc ggcaactcca	1380
	agccaggatg ggggacctga aaggggtgct cgatgatctc caggacaatg aggttcttac	1440
	tgagaatgag aaggagctgg tggagcagga aaagacacgg cagagcaaga atgaggcctt	1500
40	gctgagcatg gtggagaaga aaggggacct ggccctggac gtgctcttca gaagcattag	1560
	tgaaagggac ccttacctcg tgcctatct tagacagcag aatttgtaaa atgagtcagt	1620
	taggtagtct ggaagagaga atccagcgtt ctcatggaa atggataaac agaaatgtga	1680
45	tcattgattt cagtgttcaa gacagaagaa gactgggtaa catctatcac acaggctttc	1740
	aggacagact tgtaacctgg catgtacctt ttgactgtat cctcatgcat ttctctcaag	1800
	aatgtctgaa gaaggtagta atattccttt taaatttttt ccaaccattg cttgatatat	1860
50	cactatttta tccattgaca tgattcttga agaccagga taaaggacat ccggataggt	1920
	gtgtttatga aggatggggc ctggaaaggc aacttttctt gattaatgtg aaaaataatt	1980
	cctatggaca ctccgtttga agtatcacct tctcataact aaaagcagaa aagctaacaa	2040
55	aagcttctca gctgaggaca ctcaaggcat acatgatgac agtctttttt tttttgtat	2100
	gttaggactt taacacttta tctatggcta ctgtatttag aacaatgtaa atgtatttgc	2160

60

65

ES 2 358 182 T3

	tgaaagagag cacaaaaatg ggagaaaatg caaacatgag cagaaaatat tttcccactg	2220
	gtgtgtagcc tgctacaagg agttgttggg ttaaattgtc atggtcaact ccaaggaata	2280
5	ctgagatgaa atgtggtaaa tcaactccac agaaccacca aaaagaaaat gagggtaatt	2340
	cagcttattc tgagacagac attcctggca atgtaccata caaaaaataa gccaaactctg	2400
	acatttggat tctaccatag actctgtcat tttgtagcca tticagctgt cttttgatta	2460
10	atgttttcgt ggcacacata tttccatcct tttatgttta atctgtttta aacaagtccc	2520
	tagtagacac catctggttg agtcagtitt ttttatggtg tatittgaac ccattctgat	2580
	agtcctcttt aactggaaga tttcaattac ttacgttaat gtaattatta atatgttagg	2640
15	atttatcttc agtcagccag tttgttatgt cttttctatt ctactgttat cacatttgta	2700
	ccacttaaaag tggaaatctag gcactttatc accatttaga tcctattacc ttttctcatc	2760
	taggatatag ttatcttcta cataatcttt ctgtatctta aaacccatca ataaattatt	2820
20	atatattttc tacttttaac cactcagaag atttaaaaaa ctcatgagaa gagtaatctg	2880
	ttatgttttt ccagatattt accatttctg ttgctcttcc ttcattattt tccaaatttc	2940
	gtttcgcaaa tttccacttc ttctgataga cgttttttag tttttttaga gtggttctga	3000
25	taggtacaga ttctcttatt ttttgcttcc tctgaggaca tctttttctc accttcattc	3060
	tcagtgatgt tttttgcttg tagtattttt agttgacatt gttttctgtt cagcagtttc	3120
	cttttagctt ccgtatttcc tgatgagaaa tctgcagtca ttcaaattgt tgtttccctg	3180
30	tatgtagtgt gtcatttttc tgtcagattt caaggatttt atcttttagtt tttagccatt	3240
	tcattatgtt ggggatgagt ttcccttgtt tattcccttt ggaatttgct ccaattcata	3300
	aatttgcagt tttatgtctt ttaccaaaact tagagggttt cagcctaatt tctaaaaata	3360
35	ctttttatta gcctgatttt catctttata ggaaatagtt taagtgatga caagttccaa	3420
	tagcttatat gcccagaagg ctttcaaaat aagaattttg aaagaataca gaaaacaaac	3480
	ttttatatcc ttctcatgtc ttctactgta aaattcatat gctttgctac tctaaacctt	3540
40	gtttgaaatc aacagtcttg agaatagatg aaaattttga tgaatagtgg aattctttta	3600
	aatggaaacc tcttacatgt gattttcctt gccatctaga aataaaccat agtatttatg	3660
	ttgaatcaat caatattata ttttgttttt ttccctctct tctgagactc ttattgtgga	3720
45	aatgttagac ttttatgttt tcctaaatgt ccctgatatt ctacttattt agaacatctt	3780
	ttcatttttt ccattattct gattgggtaa ttttaatttg tctattttca aatttgctgg	3840
	agtgttcacc tgttgttgtc tgtgtcgtcc cactgagtgc attcaccacc ttttaaattt	3900
50	tggtcactgt atgtatcagt tctaaaaatt ccattttgtt ctctatattt taaatttctt	3960
	ggcttatatt ctattttcct gcaaatgtgt cagcatttgc ttgtttgagc tttttttttt	4020
	tcaagacagg gtctcaactc tgttaccag gctggagtgc agtgggtgca tctcagctca	4080
55	ctgcaacctc tgcttcttgg ttcaagcgat tattgtgcct cagcctcttg agtagctggg	4140
	attacaggca tgcaccacca cagcccagct aattttttgt atttttagta gagacagagt	4200

ES 2 358 182 T3

5 tttgctatgt tggccaggct gggtttgaac tcctggcctc aagtgatcca cccacctcag 4260
 ccrcccaaag tgctgggatt acaggccact acacctggca catttgagta tttttttttt 4320
 tttttttttt ttgagatgga gtctcgtctc gtcacttagg ctggagtga gtggtgtgat 4380
 ctcagctcac tgcagcctct gtctcccggt ctcaagcgat tctcttgctc cagcctcctg 4440
 agtagctagg actacagggt catgccaaca cgcccggcta atttttttaa aaaatatttt 4500
 10 tagtagagac agggtttcac cattttggcc aggatgggtc cgatctcctg acctcatgat 4560
 ccacccgcct cggcccttcca aagtgtctgg attacaggca tgagccaccg tgcctggcct 4620
 catttgagta tttttataat gtctctttta aagtctttgt cagataattc cactgtacat 4680
 15 gtatttcagt gtttgggtgc cactgagttg tcatttgcca gacaagtga gatttttgca 4740
 gtcatcctt gtattctcag tagttccgat atgtaccctc gacatgtgaa tgttatctta 4800
 tgagactctg ttttatttgt atccaacaga agatgtttat tatttatttg gctttctgtg 4860
 20 aactgaggtc ttaatatcag ctcatcttaa aagtctttgc agtggtattc ggatctatcc 4920
 tgtgtgtgcc tatgagattg ggtgcagtgt atcctgttag ctccattctc agggcgittg 4980
 aatgtgaatt aggaccagcg caatgaatgc tcaagttggg gttgggcgtt agaattcata 5040
 25 aaagtcttta tatgctcag 5059

<210> 99

<211> 2962

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 99

40 ggatcctttc tggaatggag gtcttatgag ctgctattga acacggcaga gcctgttggt 60
 gacctgcaca caggagccct ccagtcagta ctgattgaat tactcaaggc tgcctctctg 120
 caaagttgag cactacagga cgctgggact gggcatttcc ttccaacatg gccgccactg 180
 cctctccgca gccactcgc actgaggatg ccgattctga gaatagcagc ttctattact 240
 45 atgactacct ggatgaagtg gccttcatgc tctgcaggaa ggatgcagtg gtgtcctttg 300
 gcaaagtctt cctcccagtc ttctatagcc tgatttttgt gttgggcctc agcgggaacc 360
 tccttcttct catgggtctt ctccgttacg tgcctcgcag gcggatgggt gagatctatc 420
 tgctgaatct ggccatctcc aaccttctgt ttctggtgac actgcccttc tggggcatct 480
 50 ccgtggcctg gcattgggtc ttccggagtt tcttgtgcaa gatggtgagc actctttata 540
 ctattaactt ttacagtggc atctttttca ttagctgcat gagcctggac aagtacctgg 600
 55 agatcgttca tgctcagccc taccacaggc tgaggacccg ggccaagagc ctgctccttg 660
 ctaccatagt atgggctgtg tccctggccg tctccatccc tgatatggtc tttgtacaga 720
 cacatgaaaa tcccaagggt gtgtggaact gccacgcaga ttctggcggg catgggacca 780
 60 tttggaagct cttctccgc ttccagcaga acctcctagg gtttctctt cactccttg 840
 ccatgatctt cttctactcc cgtattgggt gtgtcttggg gaggtgagg cccgcaggcc 900

65

ES 2 358 182 T3

```

agggccgggc tttaaaaata gctgcagcct tgggtggggc cttcttcgtg ctatggttcc 960
catacaatct caccttgttt ctgcatacgc tgttggacct gcaagtattc gggaactgtg 1020
5 aggtcagcca gcatctagac tacgcactcc aggtaacaga gagcatcgcc ttccttcact 1080
gctgcttttc ccccatcctg tatgccttct ccagtcaccg cttccgccag tacctgaagg 1140
ctttcctggc tgccgtgctt ggatggcacc tggcacctgg cactgcccag gcctcattat 1200
10 ccagctgttc tgagagcagc atacttactg cccaagagga aatgactggc atgaatgacc 1260
ttggagagag gcagctctgag aactacccta acaaggagga tgtggggaat aaatcagcct 1320
gagtgaacaa attttgggtct ggtgggaaca gatgggaacc agctcaattg ggtgtccact 1380
15 caaagtgtct tctccagggg cctcagtacg tgtgttgcta aaccagtggt tcagtcttca 1440
gttctcagcc atcagcagca tttgctcgcc ccgccttctt cctccacttt cttcacttgc 1500
ttccaggata ccacgctttc ttttctgaat tgctacaatc tttcttctt ctttcttgc 1560
20 ttccttctt ctttcttcc ctctctctt ccctcctcc ctcgcttctt ccttctctc 1620
tttctctct tctactttc cttcttctt tctgacaggg tcttgcctca ttgctctgtc 1680
accagggctg gaatgcagtg gcgagatctc cgctcactgt agcctcctcc ccctgggttg 1740
25 aagcaattct catgcctcag cctcccaagt agccaggact ataggcacct gccaccatgc 1800
ctggctaatt tttgtatttt ttttctttct tcttttctt tcttttttt ttttttttga 1860
gacggagtct cactcttgtt gccagggctg gacaacaatg gcgcatctc ggctcactgc 1920
30 aacctccacc tcccgattc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt agctggaact 1980
acatgcgcgt gccaccacgc acagctaatt tttataatt tagtagagat ggggtttcac 2040
tgcgttggcc aggatgatct cgatctctt acccttgggt ccacccgcct tggcctccca 2100
35 aagtgtctgg attacaggtg tgagccacca tgccctggcc taatttttgt gtttttatta 2160
gaaacagagt ttcacatgt tggccaggct ggagaattgc tgtaatagt tccaactgg 2220
cccctgtctt tctctctct tgcctctct ccactctatc tgcacctagc agccagagt 2280
40 atcctgatac tctcggcctt tacttccgcc tccctcagag cagcagcctg tcaaaacacc 2340
agattacaac aaatttagtt taaaggctct aattagcgtt attggcaatt ctagaatcag 2400
gcaacagact cattgaatca ggaacagatt cactccataa aatacagaga gtgctgcaat 2460
45 gagctgggta gaagagggtt gttttataga caggaagggg ctgtcaaagg cagaaagaaa 2520
tgaagaacaa aaaaaaagat tgattttttt ttttttgaga caggatctca ctctgtcatc 2580
caggctgaag tccaatccca caatcatggc tactgcagc caccacctcc tgagctcaag 2640
50 tgatctctcc atctaagccc ccaagtagct aggactacag gagcacacca ccacacctgg 2700
ctaatttttg tattttttgt ggagacaggg tctcagtatg ttaccaggt tggactggaa 2760
accttggct caagcaattt gcctgcctca gcctccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 2820
55 agccactgca cagggccaga ttcattcattt caaagtact ttctatatgc ggccggaaca 2880
gggtggttga catcagtttt cttcagggtt ctttttaata atgattaaa cggggaaactt 2940
cattatcaaa aaaaaaaaaa aa 2962

```

60

<210> 100

<211> 562

<212> DNA

65

<213> *Homo sapiens*

ES 2 358 182 T3

<400> 100

	ctggaattga ggctgagcca aagaccccag ggccgtctca gtctcataaa aggggatcag	60
5	gcaggaggag tttgggagaa acctgagaag ggcctgattt gcagcatcat gatgggcctc	120
	tccttggcct ctgctgtgct cctggcctcc ctctgagtc tccaccttgg aactgccaca	180
	cgtgggagtg acatatccaa gacctgctgc ttccaatata gccacaagcc ccttccctgg	240
10	acctgggtgc gaagctatga attcaccagt aacagctgct ccagcgggc tgtgatattc	300
	actacaaaa gaggaagaa agtctgtacc catccaagga aaaaatgggt gcaaaaatac	360
	atttctttac tgaaaactcc gaaacaattg tgactcagct gaattttcat ccgaggacgc	420
15	ttggaccccg ctcttggctc tgacgcccct tggggagcct gcggaatctt ttctgaaggc	480
	tacatggacc cgctggggag gagagggtgt ttcctcccag agttacttta ataaagggtg	540
	ttcatagagt tgacttggtc at	562

20

<210> 101

<211> 1873

<212> DNA

25

<213> *Homo sapiens*

<400> 101

30

35

40

45

50

55

60

65

	gacgatacgc cgggcgagc cgcagaagcc gcgcccgtcc gcggcgccgc cagccagggc	60
	ggaaacggct gcggttcgc tagggagcga tgcgagggtc ccttagtttt cgcgagataa	120
35	cggctgaaaa cgcgctcttg tgcatttcct gtagtgaatc aggcaccgga gtgcagggtc	180
	gggggtggaa tccttgggcc gctgggcaag cggcgagacc tggccagggc cagcgagccg	240
	aggacagagg gcgcacggag ggccgggccc cagccccggc cgcttgacga ccccgccatg	300
40	gacccttcc tgggtgctgt gcactcgggt tcgtccagcc tgcgagcag cgagctgacc	360
	gagctcaagt tcctatgcct cgggcgctgt ggcaagcgca agctggagcg cgtgcagagc	420
	ggcctagacc tcttctccat gctgctggag cagaacgacc tggagcccgg gcacaccgag	480
45	ctctgcgcg agctgctcgc ctccctgcgg cgccacgacc tgctgcggcg cgtcgacgac	540
	ttcgaggcgg gggcgggcgg cggggccgcg cctggggaag aagacctgtg tgcagcattt	600
	aacgtcatat gtgataatgt ggggaaagat tggagaaggc tggctcgtca gctcaaagtc	660
50	tcagacacca agatcgacag catcgaggac agatacccc gcaacctgac agagcgtgtg	720
	cgggagtcac tgagaatctg gaagaacaca gagaaggaga acgcaacagt ggccccctg	780
	gtgggggctc tcaggctcct ccagatgaac ctgggtggct acctggtaca agagggttcag	840
55	caggccccgt accctccagaa caggagtggg gccatgtccc cgatgtcatg gaactcagac	900
	gcatctacct ccgaagcgtc ctgatgggcc gctgctttgc gctggtggac cacaggcatc	960

ES 2 358 182 T3

5 tacacagcct ggacttttgg tctctccagg aaggtagccc agcactgtga agaccacgca 1020
 ggaagccagg ctgagtgagc cacagaccac ctgcttctga actcaagctg cgtttattaa 1080
 tgcttctccc gcaccaggcc gggcttgggc cctgcacaga tatttccatt tcttctcac 1140
 tatgacactg agcaagatct tgtctccact aaatgagctc ctgcgggagt agttggaag 1200
 ttggaaccgt gtccagcaca gaaggaatct gtgcagatga gcagtcacac tgttactcca 1260
 10 cagcggagga gaccagctca gaggccagg aatcggagcg aagcagagag gtggagaact 1320
 gggatttgaa cccccgcat ccttcaccag agcccatgct caaccactgt ggcgttctgc 1380
 tgccctgca gttggcagaa aggatgtttt gtcccatttc cttggaggcc accgggacag 1440
 15 acctggacac tagggtcagg cggggtgctt ggtggggaga ggcatggctg ggggtggggt 1500
 ggggagacct ggttggcctt ggtccagctc ttggcccctg tgtgagttga gtctctctc 1560
 tgagactgct aagtaggggc agtgatggtt gccaggacga attgagataa tatctgtgag 1620
 20 gtgctgata gtgattgaca cacagcactc tctaaatctt ccttgtgagg attatgggtc 1680
 ctgcaattct acagtcttct actgttttgt atcaaatca ctatcttctt gataacagaa 1740
 ttgccaaggc agcgggatct cgtatcttta aaaagcagtc ctcttattcc taaggtaatc 1800
 25 ctattaaaac acagctttac aacttcata tcacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860
 aaaaaaaaaa aaa 1873

30 <210> 102
 <211> 4082
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 35 <400> 102

40 ggcggtcccc tgttctcccc gctcaggtgc ggcgctgtgg caggaagcca cccctcggt 60
 cggccggtgc gcggggctgt tgcgccatcc gctccggctt tcgtaaccgc accctgggac 120
 gggccagaga cgctccagcg cgagtctctc aaatgttttc ctgcgttgcc aggaccgtcc 180
 gccgctctga gtcattgtcg agtgggaagt cgactgaca ctgagccggg ccagagggag 240
 45 aggagccgag gcgggcgcgg gggccaggga ctgcagtggt gtgtagagag ccgggctcct 300
 gcggatgggg gctgcccccg gggcctgagc ccgcctgccc gccaccgccc ccgccccgcc 360
 cctgccaccc ctgccgccg gtcccatata gcctgtccgc ctctgcggga ccatggagtg 420
 50 gtagccgagg aggaagcatg ctggccgicg gctgcgcgct gctggctgcc ctgctggccg 480
 cgccgggagc ggcgctggcc ccaaggcgtt gccctgcgca ggaggtggcg agaggcgtgc 540
 tgaccagtct gccaggagac agcgtgactc tgacctgccc gggggtagag ccggaagaca 600
 55 atgccactgt ttractgggtg ctcaggaagc cggctgcagg ctcccacccc agcagatggg 660
 ctggcatggg aaggaggctg ctgctgaggt cgggtgagct ccacgactct ggaaactatt 720
 catgctaccg ggccggccgc ccagctggga ctgtgcactt gctggtggat gttccccccg 780
 60 aggagcccca gctctcttgc ttccggaaga gccccctcag caatgttgtt tgtgagtggg 840
 gtcctcggag caccatcc ctgacgacaa aggcgtgtgct cttggtgagg aagtttcaga 900

65

ES 2 358 182 T3

	acagtccggc cgaagacttc caggagccgt gccagttatc ccaggagtcc cagaagttct	960
	cctgccagtt agcagtcctg gaggagaca gctctttcta catagtgtcc atgtgcgtcg	1020
5	ccagtagtgt cgggagcaag ttcagcaaaa ctcaaactt tcagggttgt ggaatcttgc	1080
	agcctgatcc gcctgccaac atcacagtca ctgccgtggc cagaaacccc cgctggctca	1140
	gtgtcacctg gcaagacccc cactcctgga actcatcttt ctacagacta cggtttgagc	1200
10	tcagatatcg ggctgaacgg tcaaagacat tcacaacatg gatggtcaag gacctccagc	1260
	atcactgtgt catccacgac gcctggagcg gcctgaggca cgtggtgcag ctctgtgccc	1320
	aggaggagtt cgggcaaggc gagtggagcg agtggagccc ggaggccatg ggcacgcctt	1380
15	ggacagaatc caggagtcct ccagctgaga acgaggtgtc caccctcatg caggcactta	1440
	ctactaataa agacgatgat aatattctct tcagagattc tgcaaatgcg acaagcctcc	1500
	caggttcaag aagacgtgga agctgcgggc tctgaaggaa ggcaagacaa gcatgcatcc	1560
20	gccgtactct ttggggcagc tgggtcccga gaggcctcga cccacccag tgcctgttcc	1620
	tctcatctcc ccaccggtgt cccccagcag cctggggtct gacaatacct cgagccacaa	1680
	ccgaccgat gccagggacc caccggagccc ttatgacatc agcaatacag actacttctt	1740
25	ccccagatag ctggctgggt ggcaccagca gcctggaccc tgtggatgat aaaacacaaa	1800
	cgggctcagc aaaagatgct tctcactgcc atgccagctt atctcagggg tgtgcggcct	1860
	ttggcttcac ggaagagcct tgcggaagg tctacgccag gggaaaatca gcctgctcca	1920
30	gctgttcagc tgggtgaggt ttcaaactc cctttccaaa tgcccagctt aaaggggcta	1980
	gagtgaactt gggccactgt gaagagaacc atatcaagac tctttggaca ctcacacgga	2040
	cactcaaaag ctgggcaggt tgggtggggc ctccgtgtgg agaagcggct ggcagcccac	2100
35	ccctcaacac ctctgcacaa gctgcacctt caggcaggtg ggatggattt ccagccaaag	2160
	cctcctccag ccgccatgct cctggccacc tgcatcgttt catcttccaa ctcaaactct	2220
	taaaaccaa gtgccttagc aaattctgtt tttctaggcc tggggacggc ttttacttaa	2280
40	accgccaagg ctgggggaag aagctctctc ctccctttct tccctacagt tgaaaaacag	2340
	ctgagggtga gtgggtgaat aatacagtat ctccaggcct ggtcgttttc aacagaatta	2400
	taattagttc ctcatagca ttttgctaaa tgtgaatgat gatcctaggc atttgctgaa	2460
45	tacagaggca actgcattgg ctttgggttg caggacctca ggtgagaagc agaggaagga	2520
	gaggagaggg gcacagggtc tctaccatcc cctgtagagt gggagctgag tgggggatca	2580
	cagcctctga aaaccaatgt tctctcttct ccacctcca caaaggagag ctagcagcag	2640
50	ggagggttct tgccatttct gagatcaaaa cggttttact gcagctttgt ttgttgtcag	2700
	ctgaacctgg gtaactaggg aagataatat taaggaagac aatgtgaaaa gaaaaatgag	2760
	cctggcaaga atgtgtttta acttggtttt taaaaaactg ctgactgttt tctcttgaga	2820
55	gggtggaata tccaatatct gctgtgtcag catagaagta acttacttag gtgtggggga	2880
	agcaccataa ctttgtttag cccaaaacca agtcaagtga aaaaggagga agagaaaaaa	2940

60

65

ES 2 358 182 T3

	tattttctg ccaggcatgg tggccacgc acttcgggag gtcgaggcag gaggatcact	3000
	tgagtcaga agtttgagat cagcctgggc aatgtgataa aacccatct ctacaaaaag	3060
5	cataaaaatt agccaagtgt ggtagagtgt gcctgaagtc ccagatactt ggggggctga	3120
	ggtagggagga tctcttgagc ctgggaggtc aaggctgcag tgagccgaga ttgcaccact	3180
	gcactccagc ctgggtgaca gagcaagtga gaccctgtct caaaaaaaga aaaagaaaaa	3240
10	gaaaaaatat tttccctatt agagaagaga ttgtggtttc attctgtatt ttgtttttgt	3300
	cttaaaaagt ggaaaaatag cctgcctctt ctctactcta gggaaaaacc agcgtgtgac	3360
	tactcccca ggtgggttatg gagaggggtgt ccggtccctg tcccagtgc gagaggaag	3420
15	cctcccacga ctgcccggca gggctctaga aattcccccac cctgaaagcc ctgagctttc	3480
	tgctatcaaa gaggttttaa aaaaatccca tttaaaaaaa atcccttacc tcggtgcctt	3540
	cctcttttta tttagttcct tgagttgatt cagctctgca agaattgaag caggactaaa	3600
20	tgcttagttg taacaccatg attaaccact tcagctgact tttctgtccg agctttgaaa	3660
	attcagtggg gttagtgggt acccagttag ctctcaagtt atcagggtat tccagagtgg	3720
	ggatatgatt taaatcagcc gtgtaaccat ggaccaata tttaccagac cacaaaactt	3780
25	ttctaatact ctaccctctt agaaaaacca ccaccatcac cagacagggtg cgaaaggatg	3840
	aaagtgacca tgttttgttt acggttttcc aggtttaagc tgttactgtc ttcagtaagc	3900
	cgtgattttc attgctgggc ttgtctgtag attttagacc ctattgctgc ttgaggcaac	3960
30	tcactttagg ttggcaaaaa ggcaggatgg ccgggcgcgg tggctcacgc ctgtaatcct	4020
	agcactttgg gaggccaaag tgggaggatt gcttgagctc aggagttaga gaccaacctg	4080
	gg	4082
35	<210> 103	
	<211> 2887	
	<212> DNA	
40	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	
45	ggagctgaga ggaacaggaa gtgtcaggac tttacgaccc gcgcctccag ctgaggtttc	60
	tagacgtgac ccagggcaga ctggtagcaa agccccacg cccagccagg agcaccgccg	120
	aggactccag cacaccgagg gacatgtctg gcctgcgccc cccactgctc gccctggtgg	180
50	ggctgctctc cctcgggtgc gtcctctctc aggagtgcac gaagttcaag gtcagcagct	240
	gccgggaatg catcgagtcg gggcccgggt gcacctggtg ccagaagctg aacttcacag	300
	ggccggggga tcctgactcc attcgtgctg acaccggcc acagctgctc atgaggggct	360
55	gtgcggctga cgacatcatg gacccacaa gcctcgtga aaccaggaa gaccacaatg	420
	ggggccagaa gcagctgtcc ccacaaaag tgacgttcta cctgcgacca ggccaggcag	480
	cagcgttcaa cgtgaccttc cggcgggcca agggctaccc catcgacctg tactatctga	540
60	tggacctctc ctactccatg ctgtatgacc tcaggaatgt caagaagcta ggtggcgacc	600
65		

ES 2 358 182 T3

	tgctccgggc cctcaacgag atcaccgagt ccggccgcat tggcttcggg tccttcgctgg	660
	acaagaccgt gctgccgttc gtgaacacgc accctgataa gctgcgaaac ccatgcccc	720
5	acaaggagaa agagtgccag cccccgtttg ccttcaggca cgtgctgaag ctgaccaaca	780
	actccaacca gtttcagacc gaggtcggga agcagctgat ttccggaaac ctggatgcac	840
	ccgaggggtgg gctggacgcc atgatgcagg tcgcccgttg cccggaggaa atcggttggc	900
10	gcaacgtcac gcggctgctg gtgtttgcc	960
	ctgatgacgg cttccatttc gcgggcgacg	960
	ggaagctggg cgccatcctg accccaacg acggccgctg tcacctggag gacaacttgt	1020
	acaagaggag caacgaattc gactacccat cgggtggcca gctggcgac aagctggctg	1080
15	aaaacaacat ccagcccatc ttgcgggtga ccagtaggat ggtgaagacc tacgagaaac	1140
	tcaccgagat catccccaag tcagccgtgg gggagctgtc tgaggactcc agcaatgtgg	1200
	tccaactcat taagaatgct tacaataaac tctcctccag ggtcttcctg gatcacaacg	1260
20	ccctccccga caccctgaaa gtcacctacg actccttctg cagcaatgga gtgacgcaca	1320
	ggaaccagcc cagaggtgac tgtgatggcg tgcagatcaa tgtcccgatc accttcagg	1380
	tgaaggtcac ggccacagag tgcattccagg agcagtcgtt tgcattccgg gcgctgggct	1440
25	tcacggacat agtgaccgtg caggttcttc ccagtgatga gtgccgggtg cgggaccaga	1500
	gcagagaccg cagcctctgc catggcaagg gcttcttga gtgcggcatc tgcaggtgtg	1560
	acactggcta cattgggaaa aactgtgagt gccagacaca gggccggagc agccaggagc	1620
30	tggaaggaa	1680
	ctgccggaag gacaacaact ccatcatctg ctcagggtg ggggactgtg	1680
	tctgcgggca gtgcctgtgc cacaccagcg acgtccccg caagctgata tacgggcagt	1740
	actgcgagtg tgacaccatc aactgtgagc gctacaacgg ccaggtctgc ggcggccccg	1800
35	ggagggggct ctgcttctgc ggaagtgcc gctgccacc cggctttgag ggctcagcgt	1860
	gccagtgcca gaggaccact gagggctgcc tgaacccg	1920
	gcgtgttgag tgtagtgtc	1920
	gtggccggtg ccgctgcaac gtatgcgagt gccattcagg ctaccagctg cctctgtgcc	1980
40	aggagtgtcc cggtgtcccc tcacctgtg gcaagtacat ctctgcgcc gagtgcctga	2040
	agttcgaaaa gggcccttt ggaagaact gcagcgccg gtgtccgggc ctgcagctgt	2100
	cgaacaacc cgtgaagggc aggaacctga aggagaggga ctcagagggc tgcagggtgg	2160
45	cctacacgct ggagcagcag gacgggatgg accgtacct catctatgtg gatgagagcc	2220
	gagagtgtgt ggcaggcccc aacatcgccg ccatcgctcg gggcaccgtg gcaggcatcg	2280
	tgctgatcgg catttctctg ctggtcatct ggaaggctct gatccacctg agcgacctcc	2340
50	gggagtacag gcgctttgag aaggagaagc tcaagtcccc gtggaacaat gataatcccc	2400
	ttttcaagag cgccaccacg acggtcatga accccaagtt tgctgagagt taggagcact	2460
	tggtgaagac aaggccgtca ggaccacca tgtctgcccc atcacgccc cgagacatgg	2520
55	cttgccacag ctcttgagga tgtaccaat taaccagaaa tccagttatt ttccgcctc	2580
	aaaatgacag ccatggccgg ccgggtgctt ctgggggctc gtcgggggga cagctccact	2640
	ctgactggca cagtctttgc atggagactt gagggaggag ggcttgaggt tggtagggtt	2700
60	agggtgcgtgt ttctgtgca agtcaggaca tcagtctgat taaagggtgt gccaatattat	2760
	ttacatttaa acttgtcagg gtataaaatg acatcccat aattatattg ttaatcaatc	2820
	acgtgtatag aaaaaaata aaacttcaat acaggctgtc catggaaaaa aaaaaaaaaa	2880
65	aaaaaa	2887

ES 2 358 182 T3

<210> 104

<211> 1902

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 104

10	ctggcgcgcg cggccctgcg ggtgacagggc aggcggggaag gggcggggcc tcgggcgggg	60
	ccgccgtggg gaggagggcg gtgggagggg aggagtggag atggcggcgg cggcgggtca	120
	ggggggcggg ggcggggagc cccgtagaac cgaggggggc ggcccggggg tcccggggga	180
15	ggtggagatg gtgaaggggc agccgttcga cgtggggccc cgctacacgc agttgcagta	240
	catcggcgag ggcgcgtacg gcatggtcag ctgcggctat gaccacgtgc gcaagactcg	300
	cgtggccatc aagaagatca gccccttcga acatcagacc tactgccagc gcacgctccg	360
20	ggagatccag atcctgctgc gcttcgcca tgagaatgtc atcggcatcc gagacattct	420
	gcgggctcc accctggaag ccatgagaga tgtctacatt gtgcaggacc tgatggagac	480
	tgacctgtac aagttgtga aaagccagca gctgagcaat gaccatatct gctacttcct	540
25	ctaccagatc ctgcggggcc tcaagtacat ccactccgcc aacgtgctcc accgagatct	600
	aaagccctcc aacctgctca tcaacaccac ctgcgacctt aagatttgtg atttcggcct	660
	ggcccggtt gccgatctg agcatgacca caccggcttc ctgacggagt atgtggctac	720
	gcgctgttac cgggccccag agatcatgct gaactccaag ggctatacca agtccatcga	780
30	catctggtct gtgggctgca ttctggctga gatgctctt aaccggccca tcttcctgg	840
	caagcactac ctggatcagc tcaaccacat tctgggcatc ctgggctccc catcccagga	900
	ggacctgaat tgatcatca acatgaaggc ccgaaactac ctacagtctc tgccctccaa	960
35	gaccaagggtg gcttggggca agcttttccc caagtcagac tccaaagccc ttgacctgct	1020
	ggaccggatg ttaaccttta accccaataa acggatcaca gtggaggaag cgctggctca	1080
	cccctacctg gagcagtact atgacccgac ggatgagcca gtggccgagg agcccttcac	1140
40	cttcgccatg gagctggatg acctacctaa ggagcggtg aaggagctca tcttcagga	1200
	gacagcacgc ttccagcccg gagtgtgga gggccctag ccagacaga catctctgca	1260
	ccctggggcc tggaacctgcc tcctgcctgc ccctctccc ccagactgtt agaaaatgga	1320
45	cactgtgccc agcccggacc ttggcagccc aggcgggggt ggagcatggg cctggccacc	1380
	tctctcctt gctgaggcct ccagcttcag gcaggccaag gccttctct cccacccgc	1440
	cctccccacg gggcctcggg acctcagggt gccccagttc aatctcccgc tgctgtgct	1500
50	gcgcccctac ctccccagc gtcccagtct ctggcagttc tggaatggaa gggttctggc	1560
	tgccccaacc tgctgaaggc cagaggtgga ggggtggggg cgctgagtag ggactcaggg	1620
	ccatgcctgc cccctcatc tcattcaaac cccaccctag tttccctgaa ggaacattcc	1680
55	ttagtctcaa gggctagcat ccctgaggag ccaggccggg ccgaatcccc tccctgtcaa	1740
	agctgtcact tcgcgtgccc tcgctgcttc tgtgtgtgt gagcagaagt ggagctgggg	1800
	ggcgtggaga gcccggcgcc cctgccacct ccctgacctg tctaataatat aaatatagag	1860
60	atgtgtctat ggctgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa	1902

<210> 105

<211> 2826

65 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 358 182 T3

<400> 105

	tcgagacctc aagggtagag gtgggcaccc ccgcctccgc acttttgctc ggggctccag	60
5	attgtagggc agggcggcgc ttctcggaaa gcgaaagccg gcggggcggg gcgggtgccg	120
	caggagaaaag aggaagcgct ggcagacaat gcgacccgac cgcgctgagg ctccaggacc	180
	gcccgccatg gctgcaggag gtcccggcgc ggggtctgcg gccccggctc cctccacatc	240
10	ctcccttccc ctggctgctc tcaacatgcg agtgcggcgc cgcctgtctc tgttcttgaa	300
	cgtgcggaca cagggtggcg cgcactggac cgcgctggcg gaggagatgg actttgagta	360
	cttgagatc cggcaactgg agacacaagc ggacccact ggcaggctgc tggacgcctg	420
15	gcagggacgc cctggcgctt ctgtaggccg actgctcgag ctgcttacca agctgggccg	480
	cgacgacgtg ctgctggagc tgggacccag cattgaggag gattgccaaa agtatatctt	540
	gaagcagcag caggaggagg ctgagaagcc ttacagggtg gccgctgtag acagcagtgt	600
20	cccacggaca gcagagctgg cgggcacac cacacttgat gacccctgg ggcataatgcc	660
	tgagcgttc gatgccttca tctgtattg cccacgcgac atccagttg tgcaggagat	720
	gatccggcaa ctggaacaga caaactatcg actgaagttg tgtgtgtctg accgcgatgt	780
25	cctgcctggc acctgtgtct ggtctattgc tagtgagctc atcgaaaaga ggtgccgccg	840
	gatggtggtg gttgtctctg atgattacct gcagagcaag gaatgtgact tccagaccaa	900
	atttgacctc agcctctctc cagggtgcca tcagaagcga ctgatcccca tcaagtacaa	960
30	ggcaatgaag aaagagttcc ccagcctcct gaggttcac actgtctgcg actacaccaa	1020
	ccccctgacc aaatcttggg tctggactcg ccttgccaag gccttgtccc tgcctgaag	1080
	actgttctga ggccttgggt gtgtgtgtat ctgtctgcct gtccatgtac ttctgcctg	1140
35	cctcctcctt tcgttgtagg aggaatctgt gctctactta cctctcaatt cctggagatg	1200
	ccaacttcac agacacgtct gcagcagctg gacatcacat ttcattgtcct gcatggaacc	1260
	agtggctgtg agtggcatgt ccacttgctg gattatcagc caggacacta tagaacagga	1320
40	ccagctgaga ctaagaagga ccagcagagc cagctcagct ctgagccatt cacacatctt	1380
	caccctcagt ttcttcactt gaggagtggg atggggagaa cagagagtag ctgtgtttga	1440

45

50

55

60

65

ES 2 358 182 T3

	atccctgtag gaaatggtga agcatagctc tgggtctcct gggggagacc aggcttggct	1500
	gcgggagagc tggctgttgc tggactacat gctggccact gctgtgacca cgacactgct	1560
5	ggggcagctt cttccacagt gatgcctact gatgcttcag tgcctctgca caccgcccac	1620
	tccacttcct ccttccccac agggcaggtg ggggaagcagt ttggcccagc ccaaggagac	1680
	cccaccttga gccttatttc ctaatgggtc cacctctcat ctgcatcttt cacacctccc	1740
10	agcttctgcc caaccttcag cagtgaacaag tccccaagag actcgcctga gcagcttggg	1800
	ctgcttttca tttccacctg tcaggatgcc tgtggtcatg ctctcagctc cacctggcat	1860
	gagaagggat cctggcctct ggcatattca tcaagtatga gttctgggga tgagtactg	1920
15	taatgatgtg agcaggagac cttcctccct gggccacctg cagagagctt tcccaccaac	1980
	tttgtacctt gattgcctta caaagttatt tgtttacaaa cagcgacctat ataaaagcct	2040
	cctgccccaa agcttgtggg cacatgggca catacagact cacatacaga cacacacata	2100
20	tatgtacaga catgtactct cacacacaca ggcaccagca tacacacgtt tttctaggta	2160
	cagctcccag gaacagctag gtgggaaagt cccatcactg agggagccta accatgtccc	2220
	tgaacaaaaa ttgggcactc atctattcct tttctcttgt gtccctactc attgaaacca	2280
25	aactctggaa aggaccaat gtaccagtat ttatacctct aatgaagcac agagagagga	2340
	agagagctgc ttaaaactcac acaacaatga actgcagaca cagctgttct ctccctctct	2400
	ccttcccaga gcaatttata ctttaccctc aggctgtcct ctggggagaa ggtgccatgg	2460
30	tcttaggtgt ctgtgcccc ggacagacc taggacccta aatccaatag aaaatgcata	2520
	tctttgctcc actttcagcc aggctggagc aagggtacctt ttcttaggat cttgggaggg	2580
	aatggatgcc cctctctgca tgatcttgtt gaggcattta gctgccatgc acctgtcccc	2640
35	ctttaatact gggcatttta aagccatctc aagaggcatc ttctacatgt tttgtacgca	2700
	ttaaaataat ttcaaagata tctgagaaaa gccgatattt gccattcttc ctatatcctg	2760
	gaatatatct tgcacctga gtttataata ataaataata ttctaccttg gaaaaaaaaa	2820
40	aaaaaa	2826

<210> 106
 <211> 1669
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

<400> 106

	ctccctcagc aaggacagca gaggaccagc taagaggag agaagcaact acagaccccc	60
	cctgaaaaca accctcagac gccacatccc ctgacaagct gccaggcagg ttctcttctct	120
55	ctcacatact gaccacaggc tccacctct ctccctgga aaggacacca tgagcactga	180
	aagcatgatc cgggacgtgg agctggccga ggaggcgtc cccaagaaga cagggggggc	240
	ccagggtcc aggcgggtgt tgttctcag cctcttctcc ttctgatcg tggcaggcgc	300
60	caccacgtc ttctgcctgc tgcactttgg agtgatcggc cccagaggg aagagttccc	360
	cagggacctc tctctaata gccctctggc ccaggcagtc agatcatctt ctgaacccc	420

65

ES 2 358 182 T3

	gagtgacaag cctgtagccc atgtttagc aaacccctcaa gctgaggggc agctccagtg	480
	gctgaaccgc cgggccaatg ccttcctggc caatggcgtg gagctgagag ataaccagct	540
5	ggtggtgcc aacagggcc tgtacctcat ctactcccag gtcctcttca agggccaagg	600
	ctgccccctc acccatgtgc tcctcaccca caccatcagc cgcacgccc tctctacca	660
	gaccaaggtc aacctcctct ctgccatcaa gagccccctgc cagagggaga cccagaggg	720
10	ggctgaggcc aagccctggt atgagcccat ctatctggga ggggtcttcc agctggagaa	780
	gggtgaccga ctacagcgtg agatcaatcg gcccgactat ctcgactttg ccgagtctgg	840
	gcaggtctac tttgggatca ttgccctgtg agggaggacga acatccaacc ttcccaaacg	900
15	cctccccctgc cccaatccct ttattacccc ctcttccaga caccctcaac ctcttctggc	960
	tcaaaaagag aattgggggc ttagggtcgg aaccaagct tagaacttta agcaacaaga	1020
	ccaccacttc gaaacctggg attcaggaat gtgtggcctg cacagtgaag tgctggcaac	1080
20	cactaagaat tcaaaactggg gcctccagaa ctcaactggg cctacagctt tgatccctga	1140
	catctggaat ctggagacca gggagccttt ggttctggcc agaattgctg aggacttgag	1200
	aagacctcac ctagaaattg acacaagtgg accttaggcc ttctctcttc cagatgtttc	1260
25	cagacttcct tgagacacgg agcccagccc tccccatgga gccagctccc tctatttatg	1320
	tttgacctg tgattattta ttatttattt attatttatt tatttacaga tgaatgtatt	1380
	tatttgggag accggggtat cctgggggac ccaatgtagg agctgccttg gctcagacat	1440
30	gttttccgtg aaaacggagc tgaacaatag gctgttccca ttagccccc tggcctctgt	1500
	gccttctttt gattatgttt tttaaaatat ttatctgatt aagtgtgcta acaatgctg	1560
	atttggtgac caactgtcac tcattgctga gcctctgctc cccaggggag ttgtgtctgt	1620
35	aatcgcccta ctattcagtg gcgagaaata aagtttgctt agaaaagaa	1669

<210> 107

<211> 948

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 107

	attgtggtgc cttgtagctg tcccgggagc cctcagcagc agttggagct ggtgcacagg	60
	aaggatgagg aagaccaggc tctgggggct gctgtggatg ctctttgtct cagaactccg	120
50	agctgcaact aaattaactg aggaaaagta tgaactgaaa gaggggcaga ccctggatgt	180
	gaaatgtgac tacacgctag agaagtttgc cagcagccag aaagcttggc agataataag	240
	ggacggagag atgccaaga ccctggcatg cacagagagg ccttcaaaga attcccatcc	300
55	agtccaagtg gggaggatca tactagaaga ctaccatgat catggtttac tgcgcgtccg	360
	aatggtcaac cttcaagtgg aagattctgg actgtatcag tgtgtgatct accagcctcc	420
	caaggagcct cacatgctgt tcgatcgcac ccgcttggtg gtgaccaagg gtttttcagg	480
60	gacccctggc tccaatgaga attctaccca gaatgtgtat aagattcctc ctaccaccac	540

ES 2 358 182 T3

	taaggccttg tgcccactct ataccagccc cagaactgtg acccaagctc cacccaagtc	600
	aactgccgat gtctccactc ctgactctga aatcaaccctt acaaagtga cagatatcat	660
5	cagggttccg gtgttcaaca ttgtcattct cctggctggg ggattcctga gtaagagcct	720
	ggctcttctt gtccctgtttg ctgtcacgct gaggtcattt gtaccctagg cccacgaacc	780
	cacgagaatg tcctctgact tccagccaca tccatctggc agttgtgcca agggaggagg	840
10	gaggaggtaa aaggcagggg gttaataaca tgaattaaat ctgtaatcac cagctatttc	900
	taaagtcagc gtctcacctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa	948

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65