



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 074**

51 Int. Cl.:
C12N 15/67 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06124491 .9**

96 Fecha de presentación : **14.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1842919**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **Secuencias de ADN con actividad anti-represora.**

30 Prioridad: **04.07.2001 EP 01202581**
05.07.2001 US 303199 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2010

73 Titular/es: **CHROMAGENICS B.V.**
Archimedesweg 4
2333 CN Leiden, NL

72 Inventor/es: **Otte, Arie Pieter y**
Kruckeberg, Arthur Leo

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 344 074 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

Secuencias de ADN con actividad anti-represora.

5 La invención hace referencia a los campos de la medicina y la biología celular. La invención en particular hace referencia a los medios y métodos para la regulación de la transcripción génica. Adicionalmente la invención hace referencia a los medios y métodos para determinar si una secuencia de ADN comprende una cualidad moduladora de la transcripción génica y/o una cualidad represora de la transcripción génica.

10 Con el progreso de los diversos proyectos genoma, se han vuelto asequibles las secuencias de los genomas completos de los organismos. La avalancha de datos ha incrementado el interés de muchos investigadores. Uno de los descubrimientos más notables fue la observación de que el genoma humano no codifica significativamente más genes que el genoma de organismos simples como la mosca de la fruta. El enfoque de muchos investigadores se está desplazando ahora de la identificación de los genes a la determinación de la expresión génica y la función génica. Los
15 ejemplos de tales tecnologías son las micromatrices de ADN, las aplicaciones genómicas funcionales y la proteómica. Estas tecnologías tienen en común que están centradas en la función y expresión de secuencias codificadoras. No obstante, si bien nuestro conocimiento de los genes aumenta espectacularmente, la comprensión de cómo está regulada la expresión de los genes está limitando la capacidad de aplicar este conocimiento rápidamente creciente. Este es por ejemplo el caso en la generación de plantas y animales transgénicos y en la terapia génica humana. En
20 estas aplicaciones el ácido nucleico foráneo es introducido típicamente en células para obtener la expresión de las secuencias codificadoras. A menudo la integración del ácido nucleico foráneo en el genoma de la célula es requerida para el funcionamiento prolongado de las secuencias introducidas. No obstante, la integración de secuencias en el genoma conduce a la imprevisibilidad de la expresión debido a que el ADN circundante influye en la transcripción de las secuencias integradas. Esta imprevisibilidad es debida en parte al hecho de que las secuencias introducidas no
25 pueden ser proporcionadas todavía con la suficiente información genética para aislar funcionalmente las secuencias integradas de los efectos que influyen en la transcripción del ADN circundante. Por otra parte esto es debido al hecho de que no se sabe suficiente sobre los efectos que influyen en la transcripción del ADN circundante.

La presente invención tiene que ver con las secuencias de ADN que comprenden la capacidad de influir en la
30 transcripción de los genes en *cis*. Típicamente, aunque no necesariamente, las secuencias investigadas no codifican por sí mismas una proteína funcional. Diversas secuencias de elementos de secuencia no codifican por sí mismas una proteína funcional. Se han identificado diversos elementos de secuencia con la capacidad de afectar a la transcripción génica en *cis*. Estos elementos se extienden desde promotores, intensificadores, y silenciadores de elementos limítrofes y regiones de anclaje a la matriz.

35 El hecho de que se hayan descubierto tantos tipos diferentes de secuencias reguladoras da la impresión de que es muy fácil diseñar casetes de expresión eficaces. No obstante, más bien es al contrario. El diseño de casetes de expresión todavía está dirigido a menudo por el ensayo y error. Bastante a menudo es posible obtener alguna clase de expresión de un gen foráneo en una célula diana o en su progenie. No obstante, muy a menudo es difícil prever con
40 cualquier clase de exactitud el nivel de expresión o la persistencia de la expresión que una casete de expresión puede presentar en una célula diana.

Un método para detectar, y opcionalmente seleccionar, una secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica, comprende proporcionar un sistema de transcripción con una variedad de vectores que
45 comprenden fragmentos, comprendiendo dichos vectores i) un elemento con una cualidad represora de la transcripción génica, y ii) un promotor que dirija la transcripción de un gen informador, comprendiendo el método adicionalmente realizar una etapa de selección en dicho sistema de transcripción con el fin de identificar dicha secuencia de ADN con dicha cualidad moduladora de la transcripción génica. Dichos fragmentos pueden estar localizados entre i) dicho elemento con una cualidad represora de la transcripción génica, y ii) dicho promotor que dirige la transcripción de
50 dicho gen informador. La ARN polimerasa inicia el proceso de transcripción tras la unión a una secuencia específica, denominada promotor, que señala dónde debe comenzar la síntesis de ARN. Una cualidad moduladora puede intensificar la transcripción a partir de dicho promotor en *cis*, en un tipo de célula dado y/o un promotor dado. La misma secuencia de ADN puede comprender una cualidad intensificadora en un tipo de célula o con un tipo de promotor, mientras puede comprender o no otra cualidad moduladora de la transcripción génica en otro tipo de célula o con otro
55 tipo de promotor. La transcripción puede estar influenciada por un efecto directo del elemento regulador (o la proteína o las proteínas que se unen a él) sobre la transcripción de un promotor concreto. No obstante, la transcripción puede estar influenciada por un efecto indirecto, por ejemplo porque el elemento regulador afecta a la función de uno o más elementos reguladores distintos. La cualidad moduladora de la transcripción génica también puede comprender una cualidad de la transcripción génica estable. Con estable se quiere significar que el nivel de transcripción observado no
60 cambia significativamente a lo largo de al menos 30 divisiones celulares. Una cualidad estable es útil en situaciones en las que las características de expresión deben ser predecibles a lo largo de muchas divisiones celulares. Los ejemplos típicos son las líneas celulares transfectadas con genes foráneos. Otros ejemplos son los animales y plantas transgénicos y las terapias génicas. Muy a menudo, las casetes de expresión introducidas funcionan de manera diferente al cabo de un número creciente de divisiones celulares o generaciones de plantas o animales. En una realización preferida
65 una cualidad estable comprende la capacidad de mantener la transcripción génica en generaciones posteriores de una planta o animal transgénico. Por supuesto en el caso de que la expresión sea inducible, dicha cualidad comprende la cualidad de mantener la inducibilidad de la expresión en generaciones posteriores de una planta o animal transgénico. Frecuentemente, los niveles de expresión caen espectacularmente con el número creciente de divisiones celulares. Con

un método descrito en el presente documento es posible detectar y opcionalmente seleccionar una secuencia de ADN que sea capaz de prevenir al menos en parte la espectacular caída en los niveles de transcripción con números crecientes de divisiones celulares. Dicha cualidad moduladora de la transcripción génica puede comprender una cualidad de transcripción génica estable. Sorprendentemente, los fragmentos que comprenden una secuencia de ADN con dicha cualidad de transcripción génica estable pueden ser detectados y opcionalmente seleccionados con un método descrito en el presente documento, a pesar del hecho de que dicho método no mide necesariamente la estabilidad a largo plazo de la transcripción. En una realización preferida de la invención dicha cualidad moduladora de la transcripción comprende una cualidad intensificadora de la transcripción génica estable. Se ha observado que la incorporación de una secuencia de ADN a un vector de expresión con un gen de interés, produce un nivel superior de transcripción de dicho gen de interés, tras la integración del vector de expresión al genoma de una célula y por otra parte que dicha expresión génica superior también es más estable que en ausencia de dicha secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica.

En experimentos diseñados para introducir un gen de interés en el genoma de una célula y para obtener la expresión de dicho gen de interés, se ha observado lo siguiente. Si junto con dicho gen de interés también se había introducido una secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica, se podían detectar más clones que expresaban más de una cierta cantidad de producto génico de dicho gen de interés, que cuando dicha secuencia no era introducida junto con dicho gen de interés. De este modo la presente invención también proporciona un método para incrementar el número de células que expresan más de cierto nivel de un producto génico de un gen de interés tras proporcionar dicho gen de interés al genoma de dichas células, que comprende proporcionar a dicha célula una secuencia de ADN que comprende una cualidad moduladora de la transcripción génica junto con dicho gen de interés.

Las oportunidades de detectar un fragmento con una cualidad moduladora de la transcripción génica varían con la fuente de la cual derivan los fragmentos. Típicamente, no existe un conocimiento previo de la presencia o ausencia de fragmentos con dicha cualidad. En esas situaciones muchos fragmentos no comprenderán una secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica. En estas situaciones se introduce una etapa de selección formal para las secuencias de ADN con dicha cualidad. Esto se realiza por medio de la selección de vectores que comprenden dicha secuencia basándose en una característica de un producto de dicho gen informador, que puede ser seleccionado a favor o en contra. Por ejemplo, dicho producto génico puede inducir fluorescencia o un depósito de color (v.g. proteína fluorescente verde y derivados, luciferasa o fosfatasa alcalina) o conferir resistencia a antibióticos o inducir apoptosis y muerte celular.

Un método como se describe en el presente documento es particularmente adecuado para detectar y opcionalmente seleccionar una secuencia de ADN que comprende una cualidad intensificadora de la transcripción génica. Se ha observado que al menos alguna de las secuencias de ADN seleccionadas, cuando son incorporadas a un vector de expresión que comprende un gen de interés, pueden incrementar espectacularmente la transcripción génica de dicho gen de interés en una célula huésped incluso cuando el vector no comprende un elemento con una cualidad represora de la transcripción génica. Esta cualidad intensificadora de la transcripción génica es muy útil en las líneas celulares transfectadas con genes foráneos o en animales y plantas transgénicos.

Para la presente invención dicho sistema de transcripción comprende células huésped. El uso de células huésped garantiza que los fragmentos son detectados y opcionalmente seleccionados con actividad en las células.

Un elemento con una cualidad represora de la transcripción génica reprimirá, en el método de la invención la transcripción de un promotor en el sistema de transcripción utilizado. Dicha represión no tiene que conducir a niveles de expresión no detectables. Es importante que la diferencia en los niveles de expresión en ausencia o presencia de represión sea detectable y opcionalmente seleccionable. En una realización, la represión de la transcripción génica en dichos vectores produce cromatina represora de la transcripción génica. En esta realización se pueden detectar secuencias de ADN, y opcionalmente seleccionar que sean capaces, al menos en parte, de contrarrestar la formación de cromatina represora de la transcripción génica. En un aspecto una secuencia de ADN capaz de contrarrestar, al menos en parte, la formación de cromatina represora de la transcripción génica comprende una cualidad de transcripción génica estable. En una realización la secuencia de ADN implicada en la represión de la transcripción génica es una secuencia de ADN que es reconocida por un complejo proteico y donde dicho sistema de transcripción comprende dicho complejo. Preferiblemente dicho complejo comprende una proteína de unión a heterocromatina que comprende HP1, una proteína del grupo Polycomb (Pc-G), una actividad histona desacetilasa o MeCP2 (proteína de unión a metil-CpG). Muchos organismos comprenden una o más de estas proteínas. Estas proteínas frecuentemente muestran también actividad en otras especies. Dicho complejo puede por tanto comprender también proteínas de dos o más especies. El grupo mencionado de complejos de proteínas asociadas con cromatina conocidos es capaz de transmitir la represión de un amplio intervalo a lo largo de muchos pares de bases. Los complejos también están implicados en la transferencia estable del estado reprimido de los genes a las células hijas tras la división celular. Las secuencias seleccionadas de esta manera son capaces de transmitir la anti-represión de amplio intervalo a lo largo de muchos pares de genes (van der Vlag *et al.*, 2000).

El vector utilizado puede ser cualquier vector que sea adecuado para la clonación de ADN y que pueda ser utilizado en un sistema de transcripción. Cuando se utilizan células huésped, se prefiere que el vector sea un vector de replicación episómica. De esta manera, se evitan los efectos debidos a los sitios de integración diferentes del vector. Los elementos de ADN que flanquean el vector en el sitio de integración pueden tener efectos sobre el nivel de transcripción del

promotor y de ese modo imitar los efectos de los fragmentos que comprenden secuencias de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica. En una realización dicho vector comprende un origen de replicación del virus de Epstein-Barr (EBV), OriP, y un antígeno nuclear (EBNA-1). Tales vectores son capaces de replicar en muchos tipos de células eucarióticas y ensamblarse a la cromatina en condiciones apropiadas.

5 Se proporciona una secuencia de ADN que comprende i) una secuencia de ADN aislada de una planta o vertebrado, o derivados de los mismos, o ii) una secuencia de ADN sintético o una construida mediante ingeniería genética, cuya secuencia de ADN es una secuencia de inhibición de represión que, por el método descrito en el presente documento, puede ser detectada, seleccionada y opcionalmente clonada. También se proporciona una secuencia de ADN que
10 comprende i) una secuencia de ADN aislada de una planta o vertebrado, o derivados de los mismos, o ii) una secuencia de ADN sintético o una construida mediante ingeniería genética, cuya secuencia de ADN es detectada, seleccionada y opcionalmente clonada por medio del método descrito en el presente documento. Dicha secuencia de ADN puede comprender una secuencia como se representa en la Tabla 4 o un homólogo funcional de la misma. Un homólogo funcional de una secuencia representada en la Tabla 4 es una secuencia derivada con la información dada en la Tabla
15 4. Por ejemplo, una secuencia que puede ser derivada de una secuencia de la Tabla 4 mediante delección, modificación y/o inserción de bases en o de la secuencia enumerada en la Tabla 4, donde dicha secuencia derivada comprende la misma actividad en clase, no necesariamente en cantidad, de una secuencia como se representa en la Tabla 4. Un homólogo funcional es adicionalmente una secuencia que comprende una parte de dos o más secuencias representadas en la Tabla 4. Una secuencia de ADN sintético es una secuencia que no deriva directamente o indirectamente de una
20 secuencia presente en un organismo. Por ejemplo una secuencia que comprende una secuencia scs o scs' de drosophila no es una secuencia sintética, ni siquiera cuando la secuencia scs o scs' es generada artificialmente.

La presente invención proporciona en particular una secuencia de ADN aislada y/o recombinante que tiene actividad antirepresora, dicha secuencia seleccionada de un grupo que consiste en:

- 25 (a) ID SEC.: 45 en la figura 20;
- (b) un fragmento de ID SEC.: 45 en la Figura 20;
- 30 (c) una secuencia deivada de ID SEC. N°: 45 en la figura 20 por inserción, delección y/o mutación de una o más bases;

en la que la actividad antirepresora de dicha secuencia confiere a una célula de osteosarcoma U-2 OS humana la habilidad de crecer después de 4-5 semanas de cultivo en presencia de zeocina 250 µg/ml y doxiciplina 0,1
35 ng/ml, cuando dicha célula comprende una proteína de fusión represora de LexA que contiene el dominio de unión a ADN LexA y una región codificante de HP1 o HPC2 bajo control del sistema regulatorio transcripcional Tet-Off, cuando dicha secuencia de ADN aislado y/o recombinante se clona en una secuencia de policlonaje en un plásmido, situándose dicha región de policlonaje entre cuatro sitios operadores LexA y el promotor SV40 que controla el gen de resistencia a zeocina, cuando el plásmido está presente en dicha célula.

40 En un aspecto la invención se refiere al conocimiento creciente de la regulación génica de orden superior y a los medios y métodos para utilizar este conocimiento. Si bien se han caracterizado elementos, tales como los promotores y los intensificadores clásicos, que dirigen y regulan la transcripción de genes individuales, los elementos reguladores de
45 orden superior que gobiernan las capacidades de la transcripción génica de regiones cromosómicas completas todavía han recibido poca atención. Gran parte del conocimiento de los autores de la presente invención referente a semejantes elementos de orden superior proviene del estudio de la embriogénesis. Durante la embriogénesis las células quedan comprometidas en diferentes rutas evolutivas. Una vez comprometidas, las células raramente cambian su destino, ni siquiera después de muchas divisiones celulares.

50 Esta quedando cada vez más claro que la transmisión estable de los patrones de transcripción génica específicos del tipo de célula no depende del contexto de un promotor, sino que en lugar de eso está mediada por cambios en la estructura del ADN y las proteínas asociadas, denominadas

55 El molde de cromatina es un complejo altamente condensado de ADN, histonas, y proteínas no histónicas, que es capaz de empaquetar el genoma completo en el núcleo y simultáneamente permitir la transcripción apropiada de los genes específicos. El cromosoma eucariótico no es un molde uniforme para la activación de la transcripción génica. Se pueden distinguir diferentes tipos de cromatina y regiones de cromatina, que afectan de modo diferente a la transcripción génica. Las llamadas regiones de heterocromatina identifican estructuras de cromatina "cerradas" mientras
60 la eucromatina está asociada con una estructura de cromatina "abierta" más difusa. La región de eucromatina puede ser sometida a cambios estructurales, dando como resultado estructuras más o menos condensadas, referidas como heterocromatina y eucromatina facultativas. Se cree que la formación de eucromatina o heterocromatina facultativa representa el mecanismo subyacente de la regulación génica mediada por cromatina, manteniendo los genes en un estado activo o reprimido, de una manera específica del tipo celular.

65 En todos los eucariotas se han identificado numerosos complejos asociados con cromatina que están implicados en el mantenimiento de la especificidad del tipo celular, uno de los cuales es el complejo del grupo Polycomb (PcG). El complejo PcG está implicado en la represión estable de los genes, en los que se cree que los cambios en la estructura

de la cromatina juegan un importante papel. De un modo similar, se ha identificado una segunda clase de proteínas, denominada grupo trithorax (Trg), que contrarresta la acción de las proteínas PcG. Las proteínas TrG están implicadas en el mantenimiento de la transcripción génica. Basándose en sus respectivos modos de acción, las proteínas PcG y TrG representan por lo tanto un sistema de memoria celular que es importante para la transmisión heredable de los patrones de transcripción génica.

Cómo están asociados los complejos de PcG y TrG con sus genes diana todavía no está claro. Estudios genéticos han caracterizado secuencias reguladoras que actúan en cis que mantienen estados transcripcionalmente inactivos de los genes. El silencio mediado por estas secuencias reguladoras que actúan en cis depende de la presencia de proteínas PcG funcionales, y por tanto estas secuencias han sido denominadas elementos de respuesta a PcG (PRE). Se han identificado secuencias que están implicadas en la represión de la cromatina mediada por PcG. Sin embargo, todavía no se ha encontrado (en vertebrados ni en plantas) PRE completos que comprendan toda la información de la secuencia requerida para mediar la represión de la cromatina. en vertebrados ni en plantas) no se han encontrado PRE completos que comprendan toda la información de la secuencia requerida para mediar la represión de la cromatina.

Un elemento de respuesta al grupo Polycomb es un elemento que es capaz de reprimir la transcripción de un promotor en respuesta a la interacción directa y/o indirecta de una o más proteínas del grupo Polycomb con dicho elemento. Un elemento de respuesta de tipo grupo Polycomb es un elemento de respuesta al grupo Polycomb o alternativamente es un elemento capaz de reprimir la transcripción de un promotor tras la interacción directa y/o indirecta de una o más proteínas con dicho elemento, donde dichas una o más proteínas no pertenecen al grupo Polycomb, pero donde como resultado de dicha represión de la transcripción génica por la interacción se forma cromatina. Los ejemplos de tales proteínas son proteínas asociadas con cromatina tales como la proteína heterocromatina 1 (HPLJL) (Eisenberg *et al.*, 1990). Otra proteína asociada con la cromatina que reprime la actividad génica es la proteína de unión a metil-CpG, MeCP2 (Nan *et al.*, 1997). En una realización preferida un elemento sensible de tipo grupo polycomb de la invención comprende la capacidad para reprimir la transcripción de un promotor a lo largo de grandes distancias, preferiblemente a lo largo de más de 2.000 pares de bases (van der Vlag *et al.*, 2000).

Un gen informador es un gen que codifica un producto de expresión cuya presencia puede ser detectada directamente o indirectamente en una célula.

Entre los ejemplos de las secuencias de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica se encuentran los denominados elementos STAR enumerados en las Tablas 1 y 2.

Los métodos como se describen en el presente documento producen la clonación e identificación de numerosos elementos que comprenden una actividad moduladora de la transcripción génica. Semejante elemento puede contener ácido nucleico irrelevante que no es instrumental en el desempeño de dicha cualidad, por ejemplo no implicado en la formación de cromatina represora de la transcripción génica. Las secuencias funcionales de tales elementos pueden ser delineadas por medio de diversos métodos conocidos en la técnica. En una realización se realizan deleciones y/o sustituciones en una secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica. El ADN que es modificado de tal modo, es sometido a ensayo en cuanto a la actividad. Esto se puede realizar utilizando un ácido nucleico modificado individual o generando una colección de ácidos nucleicos de ensayo que comprende dicho ácido nucleico modificado. La elucidación de las secuencias funcionales dentro de las secuencias de ADN de la invención permite la elucidación de las secuencias consenso para los elementos con una cualidad moduladora de la transcripción génica. Se prevé que se encontrará más de un tipo de secuencias consenso para un elemento que comprenda una cualidad moduladora de la transcripción génica. Puede proporcionarse una genoteca de ácidos nucleicos aislados y/o recombinantes que comprenden cualidades moduladoras de la transcripción génica y/o represora de la transcripción génica tales como elementos de respuesta de tipo grupo polycomb. En una realización dicha genoteca comprende ácidos nucleicos aislados y/o recombinantes que comprenden la misma secuencia consenso. En una realización dicha genoteca comprende más de un tipo de secuencias consenso. Dicha genoteca puede ser utilizada por ejemplo para determinar si una molécula de ADN dada comprende una cualidad moduladora del ADN. En una realización dicha genoteca comprende esencialmente todos los elementos con una función intensificadora de la transcripción génica, elementos que comprenden una cualidad de la transcripción génica estable y/o elementos con una cualidad represora de la transcripción génica tales como elementos de respuesta de tipo grupo polycomb, de un cromosoma. Junto con el conocimiento de la localización de estos elementos en el cromosoma esto permite a un experto en la técnica generar una predicción de la regulación de orden superior de la expresión génica de genes naturalmente presentes en dicho cromosoma y de genes (ácido nucleico foráneo) introducidos en dicho cromosoma mediante medios recombinantes. Semejante predicción puede ser utilizada por ejemplo para seleccionar una localización candidato adecuada en dicho cromosoma para la inserción de ADN foráneo. Una localización adecuada puede ser la localización que se espera que sea expresada específicamente en una cierta célula, tipo celular y/o tejido. Preferiblemente, dicho cromosoma comprende el cromosoma 21 o el cromosoma 22. En una realización todas las secuencias de ADN que comprenden una cualidad moduladora de la transcripción génica o represora de la transcripción génica en una célula, están en la genoteca. En esta realización se puede utilizar el genoma completo para la predicción de una localización candidato adecuada. En una realización dicha genoteca ha sido generada en diferentes líneas celulares de especies que oscilan entre plantas y humanos. En diferentes líneas y/o especies celulares se expresarán proteínas diferentes (o complejos de proteínas) capaces de interaccionar con secuencias de ADN con una cualidad represora de la transcripción génica, dando como resultado diferentes elementos de ADN con una cualidad represora de la transcripción génica. De un modo similar se expresarán diferentes proteínas que interaccionan directa o indirectamente con secuencias de ADN que comprenden una cualidad moduladora de la transcripción génica. Por lo tanto la elaboración de la genoteca depende

del tipo celular y depende de la presencia de proteínas relevantes. Este también es el caso con los elementos de respuesta de tipo grupo polycomb. Si HP1 es expresada en el tipo celular uno, los elementos dependientes de HP1 serán detectados mediante el método de la invención. Si HP1 no es expresada en el tipo celular dos, el método de la invención no detectará el elemento que ha sido recuperado del tipo celular uno.

5 En un aspecto dicha genoteca comprende al menos un elemento capaz de contrarrestar, al menos en parte, la formación de cromatina represora de la transcripción génica. Junto con el conocimiento de la localización de las secuencias de ADN con una cualidad represora de la transcripción génica en un cromosoma o genoma, el conocimiento de la localización de semejantes elementos contrarrestadores permite la predicción exacta de la regulación de orden superior de la transcripción génica de genes (insertados) en dicho cromosoma o genoma. Preferiblemente dicha genoteca comprende otros elementos reguladores de la transcripción tales como intensificadores y silenciadores. Aunque tales secuencias han limitado la influencia sobre la regulación génica de orden superior, la información sobre la localización de tales otras secuencias incrementa adicionalmente la exactitud de la predicción de las localizaciones adecuadas en el genoma para la expresión de secuencias foráneas introducidas allí. Preferiblemente, dicha genoteca comprende esencialmente todas las secuencias de ADN que comprenden una cualidad moduladora de la transcripción génica y/o todas las demás secuencias reguladoras de un cromosoma.

10 Considerando que un cromosoma ya consta típicamente de varias decenas de millones de bases, se prefiere que la información que la genoteca pueda proporcionar sobre la regulación génica de orden superior sea incorporada en un sistema al menos parcialmente automatizado.

Otro uso de una genoteca es la generación de una predicción de la transcripción de genes tras la modificación elegida como diana de las secuencias de un cromosoma de manera que las secuencias reguladoras de "orden superior" sean mutadas. Por ejemplo, uno o más elementos sensibles de tipo grupo polycomb de la invención, y/o otros elementos reguladores de dicho cromosoma pueden ser mutados. Se espera que esto cambie los niveles de transcripción de los genes que están en las proximidades de los elementos sensibles de tipo grupo polycomb y/o otros elementos moduladores de la expresión.

25 Otro uso más de una genoteca o sistema es la predicción de la expresión génica resultante de las mutaciones del genoma. En los casos en los que una mutación da como resultado una transcripción génica alterada, la detección de semejante transcripción génica alterada puede indicar la presencia de dicha mutación de origen natural. Este enfoque es útil por ejemplo al limitar el número de secuencias de proteínas que van a ser sometidas a ensayo en un análisis de diagnóstico. Esto es particularmente importante en los enfoques de micromatrices debido a que en estos enfoques el número de secuencias expresadas que va a ser sometido a ensayo, está limitado por el número de secuencias que puede contener una matriz como máximo. Con los medios y métodos como se describen en el presente documento es posible limitar el número de secuencias que van a ser sometidas a ensayo en los enfoques de micromatrices.

Otro uso más de un sistema o genoteca es el descubrimiento de las dianas de fármaco. Los elementos reguladores, sean elementos de "orden superior" o no, funcionan debido a la proteína (complejos) que se puede unir a ellos. Se puede utilizar un sistema para determinar si el direccionamiento de los fármacos para interferir en la unión o la función de una proteína concreta (complejo) proporciona la esperanza de la alteración de un gen concreto.

30 De acuerdo con la invención también se proporciona un constructo de ADN con una secuencia de ADN de la invención. En una realización preferida se proporciona un constructo de ADN que comprende un promotor conectado operablemente con un ácido nucleico de interés. Preferiblemente, la cantidad de actividad de una cualidad de dicha secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica, depende de la orientación de dicha secuencia de ADN en dicho constructo, en comparación con dicho promotor. Preferiblemente dicha cualidad moduladora de la transcripción génica depende de la presencia de una señal. Preferiblemente, dicha señal comprende una proteína de unión a ADN. Preferiblemente, dicha señal comprende una proteína TAT del virus de la inmunodeficiencia humana.

Uno de los usos de una secuencia de ADN que comprende una cualidad moduladora de la transcripción génica es por supuesto la regulación de la transcripción de un gen de interés. La transcripción de un gen de interés puede ser alterada alterando las secuencias en las proximidades de dicho gen de manera que las secuencias de ADN con cualidades moduladoras de la transcripción génica se puede generar cualquier clase o cantidad o ambas.

45 Asimismo es posible diseñar secuencias de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica deseada. Las proteínas de unión a ADN junto con otras proteínas y secuencias de ADN determinan las cualidades de la secuencia de ADN. Es posible insertar una o más secuencias de ADN de unión a proteínas en una secuencia de ADN con una cualidad. Permittediendo la unión de la proteína o las proteínas de unión es posible interferir en, o dirigir, la cualidad, permitiendo de este modo la generación de secuencias de ADN con cualidades constructoras. Por supuesto también es posible separar sitios de unión a la proteína de una secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica alternado de ese modo la cualidad de las secuencias de ADN resultantes. La combinación de la adición y eliminación también es posible. Se pueden seleccionar cualidades moduladoras de la transcripción génica concretas poniendo a punto los métodos de detección descritos en la presente invención. Por ejemplo es posible sintetizar secuencias de ADN con cualidades moduladoras de la transcripción génica inducibles. Se encuentran disponibles proteínas de unión a ADN que solamente se unen a su secuencia diana en ausencia o presencia de una señal. Los ejemplos no limitantes de tales proteínas son el represor TET y las diversas mutaciones del mismo, el represor lac,

los receptores de hormonas esteroides, el receptor del ácido retinoico, y sus derivados. Es posible por ejemplo diseñar una secuencia de ADN con una cualidad modulador de la transcripción génica específica del tipo celular. La secuencia de ADN se puede hacer específica para un complejo de proteína que sea expresado de una manera específica del tipo celular.

5 Los constructos de expresión que comprenden una secuencia de ADN que comprende una cualidad moduladora de la transcripción génica son adecuados para obtener la expresión de dicho constructo en células que comprenden más de una copia de dicho constructo de expresión. Asimismo cuando el constructo de expresión está presente en el genoma de dicha célula y, asimismo cuando la casete de expresión está presente en más de una copia de dicha célula. Por otra parte, incluso funcionan cuando son integrados en la misma posición en más de una copia.

10 En una realización preferida de la invención dicha secuencia de ADN con una cualidad moduladora de la transcripción génica comprende una secuencia denominada STAR (Stabilizing Anti-Repression) el constructo está presente en el genoma de dicha célula y, asimismo cuando la casete de expresión está presente en más de una copia de dicha célula. Por otra parte, incluso funcionan cuando son integrados en la misma posición en más de una copia.

15 De acuerdo con la invención dicha secuencia de ADN que tiene actividad anti-represora comprende una secuencia denominada STAR (Stabilizing Anti-Repression). Una secuencia STAR según se utiliza aquí hace referencia a una secuencia de ADN que comprende una o más de las cualidades moduladoras de la transcripción génica mencionadas.

20 Se presentan aquí numerosos métodos para determinar si una secuencia comprende actividad STAR. La actividad STAR es confirmada si la secuencia es capaz de realizar al menos una de las siguiente funciones: (i) inhibir al menos en parte el efecto de la secuencia que comprende un elemento de represión de la transcripción génica de la invención, (ii) bloquear al menos en parte la represión asociada con la cromatina, (iii) bloquear al menos en parte la actividad de un intensificador, (iv) conferir a un ácido nucleico conectado operablemente que codifica una unidad de transcripción en comparación con el mismo ácido nucleico solo (iv-a) un predictibilidad de la transcripción superior, (iv-b) un transcripción superior, y/o una estabilidad de la transcripción a lo largo del tiempo superior.

25 El gran número de secuencias que comprenden actividad STAR identificadas en la presente invención abre una amplia variedad de posibilidades para generar e identificar las secuencias que comprenden la misma actividad en clase, no necesariamente en cantidad. Por ejemplo, está dentro del alcance del experto en la técnica alterar las secuencias identificadas en la presente invención y someter a ensayo las secuencias alteradas en cuanto a la actividad STAR. Tales secuencias alteradas son también por lo tanto parte de la presente invención. La alteración puede incluir la deleción, inserción y mutación de una o más bases en las secuencias.

30 Las secuencias que comprenden actividad STAR fueron identificadas en tramos de 400 bases. No obstante, no se espera que sean necesarias las 400 bases para conservar la actividad STAR. Los métodos para delimitar las secuencias que confieren una cierta propiedad a un fragmento de entre 400 y 5.000 bases son bien conocidos. Se estima que la longitud de la secuencia mínima de un fragmento que comprende actividad STAR es de aproximadamente 50 bases.

35 La actividad STAR es un rasgo compartido por las secuencias enumeradas en la Figura 20.

40 Como se ha mencionado antes, una secuencia STAR puede ejercer su actividad de un modo direccional, es decir, conteniéndola un lado del fragmento más que otro. Por otra parte, la actividad STAR puede ser amplificada en cantidad multiplicando el número de elementos STAR. Esto último sugiere que un elemento STAR puede comprender uno o más elementos que comprendan actividad STAR.

45 El término cualidad en relación con la secuencia hace referencia a una actividad de dicha secuencia. El término STAR, secuencia STAR o elemento STAR, según se utiliza aquí, hace referencia a una secuencia de ADN que comprende una o más de las cualidades moduladoras de la transcripción génica mencionadas. El término "secuencia de ADN" según se utiliza aquí, a menos que se especifique de otro modo, no hace referencia a un listado de ordenamiento específico de bases sino más bien a una porción física de ADN. Una cualidad de transcripción con referencia a una secuencia de ADN hace referencia a un efecto que dicha secuencia de ADN tiene sobre la transcripción de un gen de interés. Según se utiliza aquí, "cualidad" hace referencia a las propiedades detectables o atributos de un ácido nucleico o proteína en un sistema de transcripción.

Ejemplos

Ejemplo 1

Métodos para aislar elementos STAR

Materiales y métodos

50 *Plásmidos y cepas.* El vector de selección para los elementos STAR, pSelect-SV40-zeo ("pSelect", Figura 1) es construido como sigue: el vector pREP4 (Invitrogen V004-50) es utilizado como esqueleto plasmídico. Este proporciona el origen de replicación oriP de Epstein Barr y el antígeno nuclear EBNA-1 para la replicación episómica de elevado número de copias en líneas celulares de primate; el gen de resistencia a la higromicina con el promotor de

ES 2 344 074 T3

la timidina quinasa y el sitio de poliadenilación, para la selección en células de mamífero; y el gen de resistencia a ampicilina y el origen colE1 derivado de pSV40/Zeo (Invitrogen V502-20); este es el marcador seleccionable para el rastreo de STAR.

5 El vector pSDH (Figura 2) es construido como sigue: El gen informador de la luciferasa de pGL3-Control (Promega E1741) es amplificado mediante PCR e insertado en pUHD10-3 digerido con *SacII/BamHI* (Gossen and Bujard, 1992). Este coloca la luciferasa bajo el control del promotor Tet-Off, y aguas arriba de la señal de poliadenilación de SV40. Se introducen múltiples sitios de clonación mediante PCR, aguas arriba del promotor Tet-Off (MCSI, *XhoI-NotI-EcoRI-SalI*) y aguas abajo de la señal de poliadenilación (MCSII, *NbeI-BglIII-EcoRV-HindIII*).

10 Se construyen genotecas génicas mediante digestión con *Sau3AI* de ADN genómico humano, ya sea purificado a partir de placenta (Clontech 6550-1) o portado en cromosomas artificiales bacteriano/P1 (BAC/PAC). Los clones BAC/PAC contienen ADN genómico de la región citogenética 1q12 (clones RP1154H19 y RP3328E19) o a partir de la agrupación HOX de genes homeóticos (clones RP1167F2 3, RP1170019, y RP11387A1). Los ADN son fraccionados por tamaño, y la fracción de tamaño 0,5 - 2 kb es ligada en el vector pSelect digerido con *BamHI*, mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989).

15 La construcción de las células huésped ha sido descrita (van der Vlag *et al.*, 2000). Brevemente, se basan en la línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS (American Type Culture Collection HTB-96). U-2 OS es transfectada establemente con el plásmido pTet-Off (Clontech K1620-A), que codifica una quimera de proteína que consta del dominio de unión a ADN del represor Tet y el dominio de transactivación VP16. La línea celular es transfectada establemente con posterioridad con genes de la proteína de fusión que contienen el dominio de unión al ADN LexA, y las regiones codificadoras de HP1 o HPC2 (dos proteínas del grupo Polycomb de *Drosophila* que reprimen la expresión génica cuando se traban al ADN). Los genes represores de LexA están bajo el control del sistema regulador transcripcional Tet-Off (Gossen and Bujard, 1992).

20 *Rastreo de la genoteca y caracterización del elemento STAR.* Los genotecas génicas de pSelect son transfectadas en la línea celular U-2 OS/Tet-Off/represor LexA mediante precipitación con fosfato de calcio (Graham and van der Eb, 1973; Wigler *et al.*, 1978) como recomendaba el proveedor del reactivo de transfección (Life Technologies). Las células transfectadas son cultivadas bajo selección con higromicina (25 µg/ml) y represión con tetraciclina (doxiciclina, 10 ng/ml) durante 1 semana (confluencia 50%). Después la concentración de doxiciclina se reduce a 0,1 ng/ml para inducir los genes represores de LexA, y después de 2 días se añade zeocina a 250 µg/ml. Las células son cultivadas durante 4-5 semanas más, hasta que los cultivos de control (transfectados con pSelect vacío) son eliminados por la zeocina.

25 Las colonias resistentes a zeocina de esta transfección de la genoteca son propagadas, y el ADN plasmídico es aislado y recuperado en *E. coli* mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). Los elementos STAR candidatos del ADN rescatado son analizados mediante mapeo con endonucleasas de restricción (Sambrook *et al.*, 1989), análisis de la secuencia de ADN (Sanger *et al.*, 1977), y actividad de STAR (resistencia a zeocina) después de la re-transfección a U-2 OS/Tet-Off/represor LexA y disminución de la concentración de doxiciclina.

30 Los elementos STAR candidatos que tienen una secuencia de ADN correspondiente a una secuencia conocida en el genoma humano son identificados mediante búsquedas BLAST (Altschul *et al.*, 1990) de la base de datos del genoma humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/HsBlast.html> 20 Junio 2001). Las localizaciones cromosómicas de los elementos son registradas, junto con la proporción de ADN repetitivo y la identidad de los genes adyacentes.

35 Aquellos candidatos que muestran actividad STAR tras la re-transfección son caracterizados adicionalmente por la subclonación del fragmento STAR en el plásmido pSDH y la integración estable en el ADN cromosómico de U-2 OS. Los plásmidos de pSDH son co-transfectados en células U-2 OS con pBABE puro (Morgenstern and Land, 1990), y seleccionados en cuanto a la resistencia a la puromicina. Se aíslan y cultivan poblaciones de aproximadamente 30 clones individuales por elemento STAR. Los clones son analizados periódicamente en cuanto a la actividad luciferasa según las instrucciones del fabricante (Roche 1669893).

Resultados

40 Caracterización del elemento funcional STAR. Los rastreos de ADN genómico y de los loci HOX y 1q12 rindieron 17 elementos STAR genuinos. Los criterios son que (a) los elementos desplegaban actividad STAR tras la re-transfección de los clones basados en pSelect en la línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS huésped (indicando que la actividad anti-represora expresada en el rastreo inicial es específica del plásmido y no debida a cambios por artefactos en las células huésped); (2) los elementos contienen una secuencia de ADN que coincide con la secuencia de la base de datos del genoma humano (indicando que el clon no contiene una secuencia de ADN contaminante, v.g. de fuentes bacterianas o de vectores).

45 Los elementos STAR son sub-clonados en el plásmido pSDH e integrados en el genoma de la célula huésped. La expresión de los genes informadores es analizada en poblaciones de transfectantes estables para demostrar la capacidad de los elementos STAR para proteger los genes informadores del silenciamiento después de la integración al azar en el genoma. Esto proporciona información (1) sobre la proporción de clones que despliegan una expresión elevada, y (2) sobre el grado de sobre-expresión logrado por los elementos STAR.

ES 2 344 074 T3

La expresión del gen informador de la luciferasa por un clon es considerada significativa si está dos veces por encima del nivel medio para los plásmidos que no contienen elementos STAR (nivel de referencia). Para todos los plásmidos se observa una distribución en el nivel de expresión entre los clones: desde la no expresión hasta una expresión significativamente por encima del nivel de referencia, y desde unos pocos sobre-expresadores a muchos sobre-expresadores. La actividad STAR superior es manifestada por los plásmidos que dan como resultado muchos clones de sobre-expresión, incluyendo algunos clones altamente sobre-expresados. Los resultados de un experimento representativo se muestran en la Tabla 1, y en las Figuras 3-5:

Los resultados indican que los elementos STAR humanos que son sometidos a ensayo rinden una proporción mucho mayor de clones de sobre-expresión que el gen informador no protegido, o el gen informador protegido por el elemento SCS de *Drosophila* (Kellum and Schedl, 1992). Además, el grado de sobre-expresión por estos plásmidos es mucho mayor a partir del gen informador protegido con STAR que del informador no protegido o protegido con SCS.

Secuencia del elemento STAR y datos de la posición genómica. En la Tabla 2 se enumeran las localizaciones cromosómicas de cada uno de los 17 elementos STAR, así como la identidad de los genes inmediatos y el contenido de ADN repetitivo de los elementos. Los elementos STAR se distribuyen a lo largo de numerosos cromosomas. Son diversos en su secuencia de ADN real y contenido en ADN repetitivo, y despliegan diversos grados de asociación con los genes vecinos.

Ejemplo 2

Características de la expresión del transgen que son debidas al STAR

Antecedentes: se utiliza la recombinación de sitio específico para separar precisamente los ADN heterólogos de sus localizaciones cromosómicas. Esto se lleva a cabo rutinariamente por medio de uno de dos sistemas: la recombinasa cre y la diana loxP del bacteriófago P1 (Feng *et al.*, 1999), o la recombinasa FLP y FRT (diana recombinasa FLP) de la levadura (Wigley *et al.*, 1994). En estos sistemas, una región de ADN (conteniendo normalmente un gen informador y/o un marcador seleccionable) está flanqueada en el cromosoma por la diana loxP o FRT. La actividad de la recombinasa cataliza después la separación por corte precisa de la región de ADN del cromosoma. La recombinasa resuelve sus dos secuencias de reconocimiento en un único sitio, suprimiendo la secuencia entre ellas. De este modo, un tramo de ADN debe estar flanqueado por sitios diana que van a ser suprimidos con posterioridad *in vivo* tras la introducción o activación de la recombinasa (Schwenk *et al.*, 1995; Dymecki, 1996). Las recombinasas Cre y Flp catalizan la recombinación entre dos repeticiones invertidas de 13 pares de bases, separadas por un espaciador con un mínimo de 6 (loxP) u 8 (FRT) pares de bases (Senecoff *et al.*, 1985). La secuencia loxP es ATAACCTTCGTATA y la secuencia FRT es GAAGTTCCTATAC.

Protocolo: Utilizando la clonación de ADN convencional (Sambrook *et al.*, 1989), se construye un gen informador (que codifica una proteína informadora, por ejemplo la proteína fluorescente verde (GFP) (Bierhuizen *et al.*, 1997) o la luciferasa (Himes and Shannon, 2000) que está flanqueado en un plásmido por un par de elementos STAR. En cada caso, los elementos están a su vez flanqueados por sitios diana de la recombinasa. Un elemento está flanqueado por un par de sitios loxP, y el otro está flanqueado por un par de sitios FRT (Figura 1). Tras la transfección el plásmido se integra en el cromosoma del huésped en un pequeño porcentaje de células, y los integrantes se seleccionan mediante resistencia a antibióticos.

Utilizando los mecanismos convencionales, (“SuperFect Transfection Reagent Handbook”, Qiagen, Noviembre, 1997) estos plásmidos son transfectados en la línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS, y seleccionados en cuanto a la resistencia a la higromicina. Los productos aislados resistentes a la higromicina tienen el plásmido integrado establemente en el genoma de la línea celular. Los productos aislados individuales son propagados en medio de cultivo celular, y la expresión del gen informador transgénico es analizada, por ejemplo mediante citometría de flujo (Stull *et al.*, 2000).

Después utilizando mecanismos convencionales (transfección, o estimulación con hormonas), los productos aislados estables anteriores son tratados con el fin de introducir o activar la actividad recombinasa. Esto se realiza sucesivamente, de manera que por ejemplo la actividad de la recombinasa cre catalice la separación por corte de STAR1, y con posterioridad la actividad recombinasa FLP catalice la separación por corte de STAR2. El nivel de expresión de este gen informador en estas células es analizado y el valor comparado con el valor de referencia del producto aislado que contiene STAR parental.

Ejemplo 3

Análisis de la secuencia de los STAR; determinación de la secuencia esencial mínima para la función del elemento; conservación de la secuencia entre elementos; y propiedades de elementos en tándem y múltiples

Antecedentes: Se aíslan fragmentos de ADN que contienen elementos STAR mediante selección genética utilizando el plásmido pSelect (Figura 1). En esta sección se describe el enfoque para caracterizar las secuencias de ADN dentro de aquellos fragmentos que tienen actividad STAR.

Protocolos:

Secuencia de ADN: Se diseñan oligonucleótidos basándose en la secuencia del plásmido pSelect para secuenciar los fragmentos de ADN. Los fragmentos son secuenciados utilizando la técnica de terminación de la cadena didesoxi (Sanger *et al.*, 1977). Las secuencias de ADN son localizadas después con respecto a su posición en el cromosoma utilizando la base de datos de la secuencia del genoma humano pública (http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/cgi-bin/Entrez/hum_srch?chr=hum chr.inf&query). Los genes y la densidad génica en la vecindad del fragmento son registrados a partir de la anotación de la secuencia del genoma. La actividad transcripcional de aquellos genes es determinada a partir de las bases de datos públicas de micromatrices de ADN (<http://arrays.rockefeller.edu/xenopus/links.html>) y datos SAGE (Serial Analysis of Gene Expression; <http://bioinfo.amc.uva.nl/HTM-bin/index.cgi>). Una vez recopilada la información posicional sobre las secuencias STAR, los datos son analizados en términos de las secuencias consenso subyacentes. Las secuencias consenso o las tendencias (por estas se entiende las áreas locales ricas en combinaciones de nucleótidos concretas, v.g. ricas en bases C y G) son detectadas utilizando algoritmos de búsqueda de la similitud tales como la puntuación de similitud clustalw (Higgins *et al.*, 1996) y blosum (Altschul and Gish, 1996). Después se utilizan cualquiera de los consensos subyacentes o tendencias encontrados para identificar otros STAR potenciales realizando búsquedas BLAST (Altschul *et al.*, 1990). La búsqueda previa ha identificado proteínas reguladoras de la transcripción que se unen a aislantes y elementos límite conocidos (Gaszner *et al.*, 1999; Gerasimova and Corces, 1998). En los ejemplos descritos antes, los sitios de unión a la proteína coinciden con los sitios hipersensibles a la DNasa I que son esenciales para la función del aislante o el límite. La hipótesis de que los elementos STAR también están unidos por proteínas reguladoras conocidas es examinada investigando la base de datos TRANSFAC de factores de transcripción (<http://transfac.gbf.de/TRANSFAC/>) en cuanto a los motivos secuenciales que existen en los elementos STAR. Los motivos secuenciales que son comunes entre los miembros de las colecciones de STAR son indicadores de que el factor de transcripción correspondiente se une a ese elemento.

Secuencia esencial mínima: Utilizando este conocimiento, los elementos STAR son truncados y sometidos a ensayo en cuanto a su funcionalidad. Esto se realiza utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para clonar sub-fragmentos de los fragmentos que contienen STAR en pSelect mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos que contienen los sub-fragmentos son transfectados en células U-2 OS y sometidos a ensayo en cuanto a la funcionalidad analizando la resistencia a antibióticos.

Direccionalidad: Los elementos STAR son sometidos a ensayo en cuanto a su direccionalidad utilizando el plásmido pSelect. Por ejemplo, la dirección de los elementos STAR aislados mediante el rastreo de pSelect es referida como orientación 5'3'. La orientación del elemento es invertida mediante mecanismos de recombinación de ADN convencionales (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos resultantes son transfectados en la línea celular U-2 OS y la expresión del gen informador es analizada (Bierhuizen *et al.*, 1997; Himes and Shannon, 2000). El nivel de expresión del plásmido con el elemento de orientación inversa es comparado con el de orientación 5'3'. Si el plásmido de orientación inversa tiene niveles de expresión similares, el elemento STAR no muestra direccionalidad.

Combinaciones y múltiplos de elementos: Para determinar si los elementos STAR son capaces de funcionar en pares mezclados, se combinan elementos diferentes y se someten a ensayo. El análisis se realiza en el plásmido pSDH insertando un elemento STAR en MCSI y un STAR diferente en MCSII mediante mecanismos de ADN recombinante (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos resultantes son transfectados, y la expresión del gen informador es analizada (Bierhuizen *et al.*, 1997; Himes and Shannon, 2000); los resultados son comparados con la expresión de plásmidos que contienen el mismo elemento en MCSI y MCSII; si la expresión es similar para los dos tipos de plásmidos, se concluye que los elementos STAR diferentes no interfieren entre sí.

La resistencia de los elementos STAR individuales se compara con las repeticiones en tándem de los elementos. Esto se realiza mediante concatamerización de los elementos STAR de interés con ADN ligasa e inserción del producto de ligadura en el plásmido pSDH mediante mecanismos de ADN recombinante (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos resultantes son transfectados en células U-2 OS, y la expresión del gen informador es analizada (Bierhuizen *et al.*, 1997; Himes and Shannon, 2000); Los resultados se comparan con la expresión de plásmidos que contienen elementos STAR individuales.

Ejemplo 4

Determinación de la distancia a lo largo de la cual funciona STAR

Antecedentes: se utilizan elementos STAR para optimizar la expresión de transgenes individuales y múltiples. Para determinar si un único par de elementos STAR puede proteger transgenes grandes o múltiples del silenciamiento es necesario determinar el intervalo a lo largo del cual actúan los elementos STAR.

Protocolo: Los elementos STAR son sometidos a ensayo en cuanto a su funcionalidad a lo largo de una distancia utilizando plásmidos derivados basados en pSelect, como sigue. Se ensambla una genoteca de fragmentos de ADN al azar de 500 pb a 10 kb mediante mecanismos de clonación de ADN normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). De esta genoteca se seleccionan los fragmentos que no poseen actividad STAR, sometiéndolos a ensayo en el plásmido pSelect como se ha descrito antes. Para los elementos STAR, estos fragmentos son insertados entre el sitio de clonación y el promotor del gen informador en el plásmido pSelect apropiado (Figura 1). Este grupo de plásmidos es transfectado

a la línea celular U-2 OS, y la expresión es medida como se ha descrito antes. La resistencia de la expresión del gen informador se corresponde con la longitud del fragmento de ADN al azar que separa el elemento STAR y el promotor.

Ejemplo 5

5

Determinación de la longitud máxima de los elementos STAR

Antecedentes: los STAR son clonados como fragmentos de ADN recuperados utilizando el plásmido pSelect, lo que se realiza con fragmentos de ADN genómico de menos de 2 kb. No obstante, estos podrían ser porciones de un elemento STAR más ampliado. La actividad de STAR ampliada se examina mediante los siguientes experimentos.

Protocolo: los elementos STAR clonados en pSelect son mapeados para la secuencia del genoma humano. Con el fin de determinar si son porciones de un elemento STAR más ampliado, las regiones de 4 kb que abarcan los clones son amplificadas mediante PCR y clonadas en el plásmido pSelect y/o pSDH mediante mecanismos de ADN recombinante normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos resultantes son transfectados en células U-2 OS y analizados en cuanto a la expresión del gen informador como se ha descrito antes; los plásmidos que contienen el elemento STAR de 2 kb original son incluidos como control. Se pueden esperar tres posibles resultados: (1) una expresión similar por los productos aislados de control y ampliados, demostrando que el elemento STAR está confinado al fragmento de 2 kb original; (2) una expresión inferior por los productos aislados de STAR ampliado, sugiriendo que el elemento STAR está contenido en el fragmento de 2 kb y no actúa eficazmente a lo largo de una distancia o que el fragmento ampliado contiene un elemento con una cualidad represora de la transcripción génica; (3) una expresión superior por los productos aislados de STAR ampliado, sugiriendo que la región ampliada contiene un elemento STAR más completo. En el caso del resultado (3), el ejercicio se reitera con un fragmento de PCR más grande de 6 kb.

Un elemento STAR también puede estar compuesto por sitios a los cuales se unen diversas proteínas. Por lo tanto los fragmentos de ADN grandes con una actividad STAR podrían ser divisibles en fragmentos más pequeños con actividad STAR (ver ejemplo 3). Los elementos que son mayores de 2 kb son reconocidos como elementos STAR si todavía presentan actividad STAR tras el truncamiento a menos de 2 kb (incluyendo por medio de delección interna).

Ejemplo 6

Estados de metilación y acetilación de histona de elementos STAR y de transgenes adyacentes

Antecedentes: Las propiedades reguladoras de los elementos STAR están asociadas con la estructura de la cromatina local, que es determinada por el propio ADN y por las proteínas asociadas al ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina que están asociados con los cambios en la expresión génica son producidos a menudo por modificaciones secundarias de las macromoléculas, especialmente la metilación del ADN o la acetilación de las proteínas histónicas. La identificación de las modificaciones secundarias que se producen en los elementos STAR y en los transgenes adyacentes proporciona sellos para estos elementos.

Protocolo: Metilación de ADN: los elementos STAR son clonados en el plásmido pSelect mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). Las células U-2 OS son transfectadas establemente con estos plásmidos, y con pSelect que carece de un elemento STAR como control para determinar la metilación de ADN basal en el gen informador.

Las células son cosechadas y la cromatina purificada mediante procedimientos normalizados (Thomas, 1998). El ADN es digerido con las endonucleasas de restricción *HpaII* y *MspI* en reacciones separadas (Sambrook *et al.*, 1989). Ambas enzimas de restricción son capaces de cortar la secuencia no metilada CCGG. Cuando la C externa está metilada, ni *MspI* ni *HpaII* pueden escindir. No obstante, a diferencia de *HpaII*, *MspI* puede escindir la secuencia cuando la C interna está metilada. El ADN es sometido a transferencia Southern y la transferencia es analizada mediante marcaje terminal indirecto (Pazin and Kadonaga, 1998). Como control, el correspondiente plásmido pSelect en forma de ADN no metilado, desnudo, también es cortado con las enzimas descritas y sometido a transferencia Southern. La comparación de los diferentes tamaños de los fragmentos de ADN revela si el ADN está metilado *in vivo* o no.

Acetilación de las histonas: Las mismas líneas celulares transfectadas utilizadas para el análisis de metilación del ADN se utilizan para estos experimentos. El método descrito más abajo rinde un mapa de alta resolución del patrón de acetilación de la histona sobre los elementos STAR y el gen informador (Litt *et al.*, 2001). Los productos digeridos con nucleasa Microcócica de los núcleos son fraccionados sobre gradientes de sacarosa, y los monómeros y dímeros de nucleosoma purificados son enriquecidos en histonas acetiladas mediante inmunoprecipitación con anticuerpos anti-acetilhistona. La fracción de nucleosoma y los productos inmunoprecipitados son sometidos a análisis, por ejemplo, mediante PCR en tiempo real (Jung *et al.*, 2000) utilizando cebadores y una sonda Taqman que hibrida con el gen informador o el elemento STAR para rendir productos de 0,2 kb, con una ventana móvil de 0,1 kb. La tasa de incremento de la señal fluorescente de la sonda Taqman durante la PCR (que es proporcional a la abundancia del ADN molde en la muestra) es medida después. La proporción de la abundancia del ADN molde en la fracción de nucleosoma y los productos inmunoprecipitados proporciona una mapa fino del patrón de acetilación de las histonas para cada 0,1 kb sobre el gen informador y el elemento STAR (o sobre el gen informador en ausencia de un elemento).

ES 2 344 074 T3

Ejemplo 7

*Posicionamiento del nucleosoma *In vivo* y sitios hipersensibles a la ADNasa I*

5 *Antecedentes:* La cromatina está formada por ADN, histonas, y proteínas no histónicas. Las histonas forman una partícula núcleo que está envuelta por ~150 pb de ADN para formar el nucleosoma. Los nucleosomas están separados por 50-75 pb de ADN conector.

10 Los nucleosomas posicionados establemente sobre el ADN cromosómico reprimen la expresión génica, y los factores que excluyen los nucleosomas o la cromatina remodelada de otro modo pueden superar esta represión. El posicionamiento de los nucleosomas en una región cromosómica es analizado mediante análisis con nucleasa microcócica (MNasa); la MNasa corta la cromatina preferentemente en el ADN conector. De un modo similar, algunas áreas de ADN están constitutivamente expuestas a las proteínas no histónicas, y estas son frecuentemente regiones reguladoras, es decir, sitios donde se unen los factores reguladores que actúan en cis. Experimentalmente, estos sitios son hipersensibles a la digestión por la enzima ADNasa I.

15 *Protocolo:* Para determinar la posición de los nucleosomas sobre el gen informador y sobre los elementos STAR, se utiliza la MNasa (Saluz and Jost, 1993). Los núcleos son purificados a partir de las células U-2 OS cultivadas y digeridas con MNasa como se ha descrito antes (acetilación de histonas). Para investigar los sitios hipersensibles a la ADNasa I en los elementos STAR o el gen informador, los núcleos purificados son tratados con ADNasa I a una concentración apropiada (v.g. 100 µg/ml de ADN genómico en 20-100 U/ml de ADNasa I), como se ha descrito (Wallrath *et al.*, 1998). El ADN desnudo es digerido con ADNasa I como control. Para ambas técnicas, el gen informador y los elementos STAR son sometidos a mapeo fino utilizando la prolongación del cebador o el marcaje terminal indirecto y la transferencia Southern, como se ha descrito (Tanaka *et al.*, 1996; van der Vlag *et al.*, 2000). El análisis de la MNasa revela una escala de bandas discretas en un autorradiograma correspondiente a las posiciones de los nucleosomas sobre los elementos STAR o el gen informador. Los sitios hipersensibles a la ADNasa I se manifiestan como bandas discretas en el autorradiograma resultante que están ausentes o son menos prominentes en el control de ADN desnudo.

Ejemplo 8

Tipo celular, dependencia del tejido, y dependencia del promotor de los elementos STAR

30 *Antecedentes:* Se ha informado de que algunos elementos aislantes o límite pueden mostrar especificidad hacia el tejido (Takada *et al.*, 2000). Los elementos STAR tienen muchos rasgos en común con los elementos aislantes y límite. Tanto los elementos STAR promiscuos como los específicos de tejidos tienen un valor biotecnológico en las aplicaciones transgénicas. El análisis descrito más abajo se realiza para evaluar la dependencia del tipo de célula. La especificidad de la célula y del tejido de los elementos es examinada adicionalmente examinando la expresión de los genes en la vecindad de los elementos en el genoma humano, utilizando las bases de datos públicas de micromatrices de ADN (<http://arrays.rockefeller.edu/xenopus/links.html>) y datos SAGE (Serial Analysis of Gene Expression; <http://bioinfo.amc.uva.nl/HTM-bin/index.cgi>).

35 *Protocolo:* los elementos STAR son sometidos a ensayo en el plásmido pSDH. Se transfectan tres líneas celulares utilizando protocolos normalizados: la línea celular de osteosarcoma U-2 OS (Heldin *et al.*, 1986), la línea celular Vero de riñón de mono verde Africano (Simizu *et al.*, 1967), y la línea celular CHO de ovario de hámster Chino (Kao and Puck, 1968). Los elementos capaces de funcionar en los tres tipos celulares son categorizados como promiscuos. Aquellos que solamente despliegan actividad en una o dos de las líneas celulares se categorizan como restringidos en su funcionalidad en el tipo celular.

40 *Especificidad del promotor:* los elementos STAR son actualmente seleccionados y sometidos a ensayo en el contexto de la función con dos promotores, el promotor de citomegalovirus completo (CMV) o el Elemento de Respuesta a la Tetraciclina y el promotor mínimo de CMV (combinado con el activador transcripcional tTA). Para evaluar la especificidad del promotor, la función STAR es sometida a ensayo con otros promotores virales comúnmente utilizados, a saber los promotores STAR temprano y tardío del virus de simios de tipo 40 (SV40), y los promotores principal y tardío de EIA adenoviral, y la repetición larga terminal del virus del sarcoma de Rous (RSV) (Doll *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 2000; Weaver and Kadan, 2000; Xu *et al.*, 1995). Cada uno de estos promotores es clonado por separado en el plásmido pSelect mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989) junto con los elementos STAR. Los plásmidos resultantes son transfectados en la línea celular U-2 OS y analizados en cuanto a la expresión del gen informador, como se ha descrito antes. La capacidad de los elementos STAR para protegerse frente al silenciamiento, es determinada mediante comparación con los plásmidos que carecen de elementos STAR.

Ejemplo 9

Métodos para mejorar los elementos STAR

60 *Antecedentes:* Se desarrollan elementos STAR mejorados. Las mejoras rindieron una actividad anti-represiva de resistencia incrementada, y elementos con actividad inducible y específica del tejido. Estas mejoras se realizan por medio de una combinación de técnicas.

Protocolos:

Evolución forzada: Se utiliza una PCR propensa a errores (Cherry *et al.*, 1999; Henke and Bornscheuer, 1999) para introducir una media de una o dos mutaciones puntuales por elemento. Los elementos mutagenizados son rastreados utilizando plásmidos pSelect conteniendo proteínas de fusión informador-marcador seleccionable por ejemplo mediante clasificación celular activada por fluorescencia y resistencia a antibióticos (Bennett *et al.*, 1998). Posteriores rondas de PCR propensas a errores y selección se llevan a cabo para derivar elementos con mejoras adicionales en la actividad.

Combinaciones en tándem y heterólogas: Como se ha descrito antes, las combinaciones en tándem y heterólogas de los elementos son sometidas a ensayo en cuanto a la actividad en comparación con los elementos individuales (ejemplo 3).

La dominancia relativa de los elementos STAR es sometida a ensayo caso por caso. Esto se utiliza para someter a ensayo la resistencia de un elemento; por ejemplo, si un nuevo elemento STAR es dominante para un elemento fuerte, conocido con una cualidad represora de la transcripción génica, en ese caso el STAR es clasificado como muy fuerte. También se considera la posibilidad de que la relación de dominancia entre un STAR y un elemento con una cualidad de represión de la transcripción génica sea específica del tipo celular, del tejido, o del promotor (ejemplo 8). En el ensayo de dominancia se utiliza el plásmido pSelect, con elementos individuales con una cualidad represora de la transcripción génica situada aguas arriba de los elementos STAR individuales mediante mecanismos de ADN recombinante (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos son transfectados a células U-2 OS y la expresión del gen informador es analizada. La dominancia de STAR es manifestada por una expresión superior que el plásmido con sólo un elemento con una cualidad represora de la transcripción génica.

Introducción de sitios de unión para otras proteínas de unión a ADN a elementos STAR para añadir características novedosas (v.g. inducibilidad, especificidad de tejido)

Antecedentes: se crean elementos STAR regulables combinándolos con sitios de unión para proteínas de unión al ADN dependientes de la señal. En un ejemplo esto implicaría la yuxtaposición de un STAR y un elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE). En ausencia de estimulación por glucocorticoides el elemento STAR funcionaría como se describe. Tras la estimulación, el receptor de glucocorticoides de origen natural se une a GRE e interfiere en la función de STAR.

Protocolo: Utilizando la clonación de ADN convencional (Sambrook *et al.*, 1989), se introduce un GRE en el vector pSelect adyacente a los elementos STAR. El plásmido es transfectado en células U-2 OS como se ha descrito antes. Las células se dividen en dos cultivos; uno se trata con glucocorticoides (10 μ M). La expresión del gen informador se mide y se compara entre los dos cultivos. Las diferencias en la expresión demuestran la capacidad para regular la función de STAR mediante la acción de una proteína de unión a ADN dependiente de la señal.

Elementos STAR promiscuos: El ensayo o la intensificación de estas características implica el cultivo en diferentes líneas celulares, y el cultivo a largo plazo sin selección con antibiótico (ejemplos 8 y 10).

Ejemplo 10

Los elementos STAR obvian la necesidad de una selección continua para el mantenimiento del transgen

Antecedentes: En la transgénesis, la dependencia de los marcadores de selección tiene dos desventajas: el agente de selección es normalmente caro y conlleva un coste metabólico para las células, y existen objeciones regulatoras y éticas para incluir marcadores seleccionables en aplicaciones transgénicas, especialmente si el propio transgen está en el producto (v.g. plantas de cultivo, vectores de terapia génica). Los elementos STAR reducen o eliminan la necesidad de mantener la selección después de establecer el producto aislado transgénico. Por consiguiente, el gen de resistencia puede ser separado del genoma transgénico mediante recombinación de sitio específico con una pérdida disminuida de la expresión del transgen.

Protocolo: Se producen líneas celulares U-2 OS transfectadas establemente conteniendo elementos STAR integrados cromosómicamente flanqueando genes informadores por medio de co-transfección del plásmido pSDH con un plásmido de resistencia a antibióticos que actúan en trans como se ha descrito antes. El experimento implica someter a ensayo la estabilidad del nivel de expresión del gen informador en estas líneas celulares durante un cultivo prolongado (3-6 meses) en ausencia de selección. Este se somete a ensayo con elementos STAR flanqueando los genes informadores de la luciferasa o GFP en plásmidos pSDH. El gen de resistencia a antibióticos es separado construyendo un plásmido de expresión (basado en pSDH) en el cual el marcador de selección del antibiótico está flanqueado por sitios diana para la recombinasa. El marcador seleccionable es separado por corte con posterioridad por medio de la actividad de la recombinasa, como se ha descrito antes (ejemplo 2).

Ejemplo 11

La Pronosticabilidad y el rendimiento resultan mejorados por la aplicación de elementos STAR a los sistemas de expresión

Los elementos STAR funcionan bloqueando las influencias de la represión transcripcional sobre las unidades de expresión de los transgenes. Estas influencias de represión pueden estar debidas a la heterocromatina (“efectos sobre la posición”, (Boivin & Dura, 1998)) o a copias adyacentes del transgen (“silenciamiento génico inducido por repeticiones”, (Garrick *et al.*, 1998)). Dos de los beneficios de los elementos STAR para la producción de proteínas heterólogas son el incremento de la pronosticabilidad del descubrimiento de células huésped recombinantes primarias con un elevado nivel de expresión y el incremento del rendimiento durante los ciclos de producción. Estas ventajas se ilustran en este ejemplo.

Materiales y Métodos

Construcción de vectores pSDH y derivados que contienen STAR: El vector pSDH-Tet fue construido mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del marco de lectura abierto de la luciferasa a partir del plásmido pREP4-HSF-Luc (van der Vlag *et al.*, 2000) utilizando los cebadores C67 y C68 (todos los cebadores de la PCR y oligonucleótidos mutagénicos se enumeran en la Tabla 5), e inserción del fragmento SacII/BamHI en pUHD10-3 digerido con SacIII/BamHI (Gossen & Bujard, 1992). La unidad de expresión de la luciferasa fue re-amplificada con los cebadores C65 y C66, y re-insertada en pUHD10-3 con el fin de flanquearla con dos sitios de clonación múltiple (MCSI and MCSII). Después se introdujo un sitio AscI en MCSI mediante digestión con EcoRI e inserción de un conector (que constaba de oligonucleótidos hibridados D93 y D94). El promotor de CMV fue amplificado a partir del plásmido pCMV-Bsd (Invitrogen K510-01) con los cebadores D90 y D91, y utilizado para remplazar el promotor Tet-Off en pSDH-Tet mediante digestión con SaII/SacII y ligadura para crear el vector pSDH-CMV. El marco de lectura abierto de la luciferasa en este vector fue remplazado por SEAP (Fosfatasa Alcalina Secretada) como sigue: el vector pSDH-CMV fue digerido con SacII y BamHI y sus extremos fueron convertidos en romos; el marco de lectura abierto SEAP fue aislado de pSEAP-basic (Clontech 6037-1) por medio de digestión con EcoRI/SaII, sus extremos fueron convertidos en romos y fue ligado en pSDH-CMV para crear el vector pSDH-CS. El gen de resistencia a la puomicina bajo el control del promotor de SV40 fue aislado del plásmido pBabe-Puro (Morgenstern & Land, 1990) mediante PCR, utilizando los cebadores C81 y C82. Este fue ligado en el vector pGL3-control (sitio BamHI eliminado) (Promega E1741) digerido con NcoI/XbaI, para crear pGL3-puro. pGL3-puro fue digerido con BglII/SaII para aislar el gen de resistencia a SV40 puro, sus extremos fueron convertidos en romos y fue ligado en pSDH-CS digerido con NheI, con los extremos romos. El vector resultante, pSDH-CSP, se muestra en la Fig 6. Todas las etapas de clonación se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones proporcionadas por los fabricantes de los reactivos, según los métodos conocidos en la técnica (Sambrook *et al.*, 1989).

Los elementos STAR fueron insertados en MCSI y MCSII en dos etapas, mediante digestión del elemento STAR y el vector pSDH-CSP con una enzima de restricción apropiada, seguido de ligadura. La orientación de los elementos STAR en los vectores pSDH recombinantes fue determinada mediante mapeo de restricción. La identidad y la orientación de los insertos fueron verificadas mediante análisis de la secuencia de ADN. La secuenciación fue realizada mediante el método didesoxi (Sanger *et al.*, 1977) utilizando un secuenciador de ADN automatizado Beckman CEQ2000, según las instrucciones del fabricante. En resumen, el ADN fue purificado de *E. coli* utilizando QIAprep Spin Miniprep and Plasmid Midi Kits (QIAGEN 27106 y 12145, respectivamente). La secuenciación del ciclo se llevó a cabo utilizando los oligonucleótidos C85, E25, y E42 (Tabla 5) de costumbre, en presencia de terminadores coloreados (CEQ Dye Terminator Cycle Sequencing Kit, Beckman 608000).

Transfección y cultivo de células CHO con plásmidos pSDH: La línea celular de Ovario de Hámster Chino CHO-K1 (ATCC CCL-61) en medio HAMS-F12 + Suero de Ternera Fetal al 10% conteniendo glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, y 100 microgramos/ml de estreptomycin a 37°C/CO₂ al 5%. Las células fueron transfectadas con el vector pSDH-CSP, y sus derivados conteniendo STAR6 o STAR49 en MCSI y MCSII, utilizando SuperFect (QIAGEN) como describe el fabricante. En resumen, las células fueron sembradas en recipientes de cultivo y se hicieron crecer durante la noche hasta una confluencia del 70-90%. El reactivo SuperFect se combinó con el ADN plasmídico (linealizado en este ejemplo mediante digestión con PvuI) a una proporción de 6 microlitros por microgramo (v.g. para una placa Petri de 10 cm, 20 microgramos de ADN y 120 microlitros de SuperFect) y se añadieron a las células. Tras incubación durante la noche la mezcla de transfección fue remplazada por medio de nueva aportación, y las células transfectadas fueron incubadas adicionalmente. Tras cultivar durante la noche, se añadieron 5 microgramos/ml de puomicina. La selección con puomicina se completó en 2 semanas, después de lo cual se aislaron clones CHO/pSDH resistentes a la puomicina individuales al azar y se cultivaron adicionalmente.

Análisis con Fosfatasa Alcalina Secretada (SEAP): La actividad SEAP (Berger *et al.*, 1988, Henthorn *et al.*, 1988, Kain, 1997, Yang *et al.*, 1997) en el medio de cultivo de los clones CHO/pSDH-CSP fue determinada como describe el fabricante (estuche Clontech Great EscAPe #K2041). Brevemente, una alícuota del medio fue inactivada con calor a 65°C, después fue combinada con tampón de análisis y sustrato quimioluminiscente CSPD e incubada a la temperatura ambiente durante 10 minutos. La tasa de conversión de sustrato fue determinada después en un luminómetro (Turner 20/20TD). La densidad celular fue determinada sometiendo a recuento las células tratadas con tripsina en un contador celular Coulter ACT10.

ES 2 344 074 T3

Transfección y cultivo de células U-2 OS con plásmidos pSDH: La línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS (ATCC #HTB-96) fue cultivada en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco + Suero de Ternera Fetal al 10% conteniendo glutamina, penicilina, y estreptomina (*supra*) a 37°C/CO₂ al 5%. Las células fueron co-transfectadas con el vector pSDH-CMV vector, y sus derivados conteniendo STAR6 o STAR8 en MCSII y MCSII, (junto con el plásmido pBabe-Puro) utilizando SuperFect (*supra*). La selección con Puomicina se completó en 2 semanas, tiempo tras el cual se aislaron clones U-2 OS/pSDH-CMV resistentes a la puomicina al azar y se cultivaron adicionalmente.

Análisis con luciferasa: la actividad luciferasa fue analizada (Himes & Shannon, 2000) en células resuspendidas según las instrucciones del fabricante del estuche de análisis (Roche 1669893), utilizando un luminómetro (Turner 20/20TD). La concentración de proteína celular total fue determinada mediante el método del ácido bicínico según las instrucciones del fabricante (Sigma B-9643), y utilizada para normalizar los datos de la luciferasa.

15 *Resultados*

Los clones de las células CHO recombinantes que contienen el vector pSDH-CSP, o los plásmidos pSDH-CSP que contienen STAR6 o STAR49 (Tabla 6), fueron cultivados durante 3 semanas. La actividad SEAP de los sobrenadantes de cultivo fue determinada después, y es expresada basándose en el número de células (Fig. 7). Como se puede observar, se aislaron clones con elementos STAR en las unidades de expresión que expresan una actividad SEAP 2-3 veces superior que los clones cuyas unidades de expresión no incluían elementos STAR. Además, el número de clones que contienen elementos STAR que expresan actividad SEAP a la actividad máxima o por encima de ella de los clones STAR negativos es bastante elevado: del 25% al 40% de las poblaciones de clones STAR excedían la expresión SEAP más elevada de los clones pSDH-CSP.

Los clones de las células U-2 OS recombinantes que contenían el vector pSDH-CMV, o los plásmidos pSDH-CMV que contenían STAR6 o STAR8 (Tabla 6), fueron cultivados durante 3 semanas. La actividad luciferasa de las células huésped fue determinada después, y expresada como unidades de luciferasa relativas (Fig. 8), normalizadas para la proteína celular total. Los clones de U-2 OS recombinantes con elementos STAR flanqueando las unidades de expresión que tenían rendimiento mayores que los clones STAR negativos: la expresión más elevada observada a partir de los clones STAR8 era 2-3 veces superior que la expresión observada a partir de los clones STAR negativos. Los clones STAR6 tenían niveles de expresión máxima 5 veces superiores que los clones STAR negativos. Los elementos STAR conferían también una mayor pronosticabilidad: para ambos elementos STAR, de 15 al 20% de los clones presentaban expresión luciferasa a niveles comparables o mayores que los clones STAR negativos con el nivel de expresión más elevado.

Estos resultados demuestran que, cuando se utilizan con un promotor CMV potente, los elementos STAR incrementan el rendimiento de proteínas heterólogas (luciferasa y SEAP). Los tres elementos STAR introducidos en este ejemplo proporcionan rendimientos elevados. El aumento de pronosticabilidad conferido por los elementos STAR es manifestado por la gran proporción de los clones con rendimiento iguales o mayores que los rendimientos más elevados presentados por los clones STAR negativos.

45 *Ejemplo 12*

Los elementos STAR mejoran la estabilidad de la expresión del transgen

Durante el cultivo de las células huésped recombinantes, es una práctica común mantener la selección mediante antibióticos. Esto está destinado a evitar el silenciamiento transcripcional del transgen, o la pérdida del transgen a partir del genoma mediante procedimientos tales como la recombinación. No obstante no es deseable para la producción de proteínas heterólogas, por numerosas razones. Primero, los antibióticos que se utilizan son bastante caros, y contribuyen significativamente al coste unitario del producto. Segundo, para el uso biofarmacéutico, la proteína debe ser demostrablemente pura, sin trazas del antibiótico en el producto. Una ventaja de los elementos STAR para la producción de proteínas heterólogas es que confieren una expresión estable a los transgenes durante el cultivo prolongado, incluso en ausencia de selección con antibiótico; esta propiedad se demuestra en este ejemplo.

Materiales y Métodos

La línea celular U-2 OS fue transfectada con el plásmido pSDH-Tet-STAR6 y cultivada como se describe en el Ejemplo 11. Los clones resistentes a la puomicina individuales fueron aislados y cultivados adicionalmente en ausencia de doxiciclina. A intervalos semanales las células fueron transferidas a recipientes de cultivo nuevos a una dilución 1:20. La actividad luciferasa fue media a intervalos periódicos como se describe en el Ejemplo 11. Al cabo de 15 semanas los cultivos fueron divididos en dos productos replicados; un producto replicado continuó recibiendo puomicina mientras el otro producto replicado no recibió antibiótico durante el resto del experimento (25 semanas en total).

Resultados

La Tabla 7 presenta los datos de expresión de la luciferasa mediante la unidad de expresión flanqueada por STAR6 durante el crecimiento prolongado con o sin antibióticos. Como se puede observar, la expresión del transgen informador, luciferasa, permanece estable en las células huésped U-2 OS durante el experimento. Una vez que los cultivos se dividieron en dos tratamientos (más antibiótico y sin antibiótico) la expresión de la luciferasa era esencialmente estable en ausencia de selección con antibiótico. Esto demuestra la capacidad de los elementos STAR para proteger los transgenes del silenciamiento o pérdida durante el cultivo prolongado. También demuestra que esta propiedad es independiente de la selección con antibiótico.

Por lo tanto la producción de proteínas heterólogas es posible sin que incurra en los costes del antibiótico o la dificultad del procesamiento aguas abajo.

Ejemplo 13

Secuencias esenciales mínimas de elementos STAR

Los elementos STAR fueron aislados del rastreo genético descrito en el Ejemplo 1. En el rastreo se utilizan genotecas construidas con ADN genómico humano que estaba fraccionado por tamaño entre aproximadamente 0,5 - 2 kilobases (*supra*). Los elementos STAR oscilan entre 500 y 2.361 pb. (Tabla 6). Es probable que, para muchos de los elementos STAR que han sido aislados, la actividad STAR sea conferida por un fragmento de ADN más pequeño que el clon aislado inicialmente. Es útil determinar estos tamaños de fragmentos mínimos que son esenciales para la actividad STAR, por dos razones.

Primera, los elementos STAR funcionales más pequeños serían ventajosos en el diseño de vectores de expresión compactos, puesto que los vectores más pequeños transfectan las células huésped con mayor eficacia.

Segunda, determinar las secuencias STAR esenciales mínimas permite la modificación de aquellas secuencias para una funcionalidad intensificada. Dos elementos STAR han sido sometidos a mapeo fino para determinar sus secuencias esenciales mínimas.

Materiales y métodos

STAR10 (1.167 pares de bases) y STAR27 (1.520 pares de bases) han sido sometidos a mapeo fino. Han sido amplificados mediante PCR para rendir sub-fragmentos de una longitud aproximadamente igual (leyenda de la Fig. 9). Para el ensayo inicial, estos han sido clonados en el vector pSelect en el sitio BamHI, y transfectados en células U-2 OS/Tet-Off/LexA-HP1 como se describe en el Ejemplo 1. Tras la selección en cuanto a la resistencia a la higromicina, LexA-HP1 fue inducido disminuyendo la concentración de doxiciclina. Las células transfectadas fueron incubadas después con zeocina para someter a ensayo la capacidad de los elementos STAR para proteger la unidad de expresión SV40-Zeo de la represión debida a la unión a LexA-HP1.

Resultados

En este experimento STAR10 y STAR27 confieren una buena protección frente al silenciamiento génico, como se esperaba (Fig. 9). Esto se manifiesta por un fuerte crecimiento en presencia de zeocina.

De los 3 sub-fragmentos de STAR10, 10A (~400 pares de bases) confiere a las células transfectadas un crecimiento vigoroso en presencia de zeocina, que excede el del elemento STAR completo. Las células transfectadas con los constructos pSelect que contenían los otros 2 sub-fragmentos no crecen en presencia de zeocina. Estos resultados identifican el fragmento 10A de ~400 pares de bases que abarca la secuencia de ADN responsable de la actividad anti-represión de STAR10. STAR 27 confiere un crecimiento moderado en zeocina a las células transfectadas en este experimento (Fig. 9). Uno de los sub-fragmentos de este STAR, 27B (~500 pares de bases), permite un crecimiento débil de las células huésped en el medio que contiene zeocina. Esto sugiere que la actividad anti-represión de este STAR está parcialmente localizada en el sub-fragmento 27B, pero la actividad completa requiere también las secuencias 27A y/o 27C (cada una de ~500 pares de bases).

Ejemplo 14

Los elementos STAR funcionan en diversas cepas de células de mamífero cultivadas. La elección de la línea de células huésped para la expresión de la proteína heteróloga es un parámetro crítico para la cualidad, el rendimiento, y el coste por unidad de la proteína. Consideraciones tales como las modificaciones post-traduccionales, la capacidad de la ruta secretora, y la inmortalidad de la línea celular dictan la línea celular apropiada para un sistema de producción biofarmacéutico concreto. Por esta razón, las ventajas proporcionadas por los elementos STAR en términos de rendimiento, pronosticabilidad, y estabilidad deben ser obtenibles en diversas líneas celulares. Esto fue sometido a ensayo comparando la función de STAR6 en la línea celular U-2 OS humana en la cual éste había sido clonado originalmente, y en la línea celular CHO que es ampliamente aplicada en biotecnología.

Materiales y Métodos

Se refieren los experimentos del ejemplo 11.

5 *Resultados*

La expresión del gen informador SEAP en células CHO es presentada en la Fig. 7; la expresión del gen informador de luciferasa en las células U-2 OS se presenta en la Fig. 8. Por medio de la comparación de los resultados de estos dos experimentos, es evidente que el elemento STAR6 es funcional en ambas líneas celulares: la expresión del gen informador era más predecible en ambas, y los clones de cada línea celular presentaban rendimientos más altos, cuando el gen informador era protegido de los efectos de la posición por STAR6. Estas dos líneas celulares derivan de diferentes especies (humano y hámster) y diferentes tipos de tejidos (hueso y ovario), reflejando la amplia gama de huéspedes en la cual puede ser utilizado este elemento STAR para la mejora de la expresión de proteínas heterólogas.

15 Ejemplo 15

Los elementos STAR funcionan en el contexto de diversos promotores transcripcionales. La transcripción del transgen se realiza colocando el marco de lectura abierto del transgen bajo el control de un promotor exógeno. La elección del promotor está influenciada por la naturaleza de la proteína heteróloga y el sistema de producción. En la mayoría de los casos, se prefieren los promotores constitutivos fuertes debido a que pueden proporcionar elevados rendimientos. Algunos promotores virales tienen estas propiedades; promotor/intensificador del gen temprano inmediato de citomegalovirus (“promotor de CMV”) se considera generalmente como el promotor más fuerte en uso biotecnológico común (Boshart *et al.*, 1985, Doll *et al.*, 1996, Foecking & Hofstetter, 1986). El promotor del virus de simios SV40 también es moderadamente fuerte (Boshart *et al.*, 1985, Foecking & Hofstetter, 1986) y es utilizado frecuentemente para la expresión ectópica en vectores de células de mamífero. El promotor Tet-Off es inducible: el promotor es reprimido en presencia de tetraciclina o antibióticos relacionados (comúnmente se utiliza doxiciclina) en líneas celulares que expresan el plásmido tTA (Clontech K1620-A), y la eliminación del antibiótico produce una inducción transcripcional (Deuschle *et al.*, 1995, Gossen & Bujard, 1992, Izumi & Gilbert, 1999, Umana *et al.*, 1999).

30 *Materiales y Métodos*

La construcción de los vectores pSDH-Tet y pSDH-CMV se describe en el Ejemplo 11. pSDH-SV40 fue construido mediante amplificación por PCR del promotor SV40 (cebadores D41 y D42) del plásmido pSelect-SV4 0-Zeo (Ejemplo 1), seguido de digestión del producto de la PCR con SacII y SalI. El vector pSDH-CMV fue digerido con SacII y SalI para separar el promotor de CMV, y el vector y el fragmento de SV40 fueron ligados entre sí para crear pSDH-SV40. STAR6 fue clonado en MCSI y MCSII como se describe en el Ejemplo 11. Los plásmidos pSDH-Tet, pSDH-Tet-STAR6, pSDH-Tet-STAR7, pSDH-SV40 y pSDH-SV40-STAR6 fueron co-transfectados con pBabe-Puro en U-2 OS utilizando SuperFect como describe el fabricante. El cultivo celular, la selección con puomicina, y los análisis con luciferasa se llevaron a cabo como se describe en el Ejemplo 11.

Resultados

Las Figs. 8, 10, y 11 comparan la expresión del gen informador luciferasa de 3 promotores diferentes: dos promotores virales fuertes y constitutivos (CMV y SV40), y el promotor Tet-Off inducible. Los tres promotores fueron sometidos a ensayo en el contexto del elemento STAR6 en células U-2 OS. Los resultados demuestran que el rendimiento y la pronosticabilidad de los 3 promotores aumentaban con STAR6.

Como se describe en los Ejemplo 11 y 14, STAR6 es beneficioso en el contexto del promotor CMV (Fig. 8). Se observan mejoras similares en el contexto del promotor de SV40 (Fig. 10): el rendimiento del clon STAR6 más altamente expresado es 2-3 veces mayor que el mejor de los clones pSDH-SV4 0, y los clones STAR6 (20% de la población) tienen rendimientos más altos que el mejor de los clones STAR negativos. En el contexto del promotor Tet-Off a concentraciones inductoras (poca doxiciclina), STAR6 también mejora el rendimiento y la pronosticabilidad de la expresión del transgen (Fig. 11): el clon STAR6 más altamente expresado tiene un rendimiento 20 veces superior que el mejor clon pSDH-tet, y los 9 clones STAR6 (35% de la población) tienen rendimientos más altos que el mejor clon STAR negativo. Se concluye que este elemento STAR es versátil en sus propiedades protectoras del transgen, puesto que funciona en el contexto de diversos promotores de la transcripción biotecnológicamente útiles.

60 Ejemplo 16

La función del elemento STAR puede ser direccional

Si bien las secuencias de ácido nucleico cortas pueden ser simétricas (v.g. palindrómicas), las secuencias de origen natural más largas son típicamente asimétricas. Como resultado, el contenido de información de las secuencias de ácido nucleico es direccional, y las propias secuencias pueden ser descritas con respecto a sus extremos 5' y 3'. La direccionalidad de la información de la secuencia de ácido nucleico afecta a la disposición en la cual son ensambladas las moléculas de ADN recombinante utilizando mecanismos de clonación normalizados conocidos en la técnica

(Sambrook *et al.*, 1989). Los elementos STAR son secuencias de ADN largas, asimétricas, y tienen una direccionalidad basada en la orientación en la cual son clonadas originalmente en el vector pSelect. En los ejemplos dados antes, utilizando dos elementos STAR en vectores pSDH, esta direccionalidad es preservada. Esta orientación es descrita como la orientación natural o 5'-3', relativa al gen de resistencia a la zeocina (ver la Fig. 12). En este ejemplo se somete a ensayo la importancia de la direccionalidad para la función STAR en el vector pSDH-Tet. Puesto que los genes informadores de los vectores pSDH están flanqueados en ambos lados por copias del elemento STAR de interés, la orientación de cada copia STAR debe ser considerada. En este ejemplo se compara la orientación natural con la orientación contraria (Fig. 12).

10 *Materiales y Métodos*

El elemento STAR6 fue clonado en pSDH-Tet como se describe en el Ejemplo 11. Las células U-2 OS fueron co-transfectadas con los plásmidos pSDH-Tet-STAR,66-natural y pSDH-Tet-STAR66-contrario, y cultivadas como se describe en el Ejemplo 11. Los clones individuales fueron aislados y cultivados; el nivel de expresión de luciferasa fue determinado como se ha descrito (*supra*).

Resultados

Los resultados de la comparación de la actividad STAR66 en la orientación natural y la orientación contraria se muestran en la Fig. 13. Cuando STAR66 está en la orientación contraria, el rendimiento de un solo clon es razonablemente elevado (60 unidades luciferasa). En contraste, el rendimiento del clon de expresión más elevada cuando STAR66 está en la orientación natural es considerablemente mayor (100 unidades luciferasa), y la pronosticabilidad también es mucho mayor: 7 clones de la población de orientación natural (30%) expresan la luciferasa por encima del nivel del clon de expresión más elevada de la población de orientación contraria, y 15 de los clones de la población de orientación natural (60%) expresan la luciferasa por encima de aproximadamente 10 unidades luciferasa relativas. Por lo tanto se demuestra que la función STAR66 es direccional.

Ejemplo 17

30 *La expresión del transgen en el contexto de los elementos STAR es dependiente del número de copias*

Las unidades de expresión del transgen para la expresión de la proteína heteróloga son integradas generalmente en el genoma de la célula huésped para asegurar la retención estable durante la división celular. La integración puede producir una o múltiples copias de la unidad de expresión que esté siendo insertada en el genoma; las copias múltiples pueden estar presentes o no en forma de disposiciones en tándem. El rendimiento incrementado demostrado para los transgenes protegidos por elementos STAR (*supra*) sugiere que los elementos STAR son capaces de permitir que las unidades de expresión del transgen funcionen independientemente de las influencias sobre la transcripción asociadas con el sitio de integración en el genoma (independencia de los efectos de la posición (Boivin & Dura, 1998)). Esto sugiere adicionalmente que los elementos STAR permiten que cada unidad de expresión funcione independientemente de las copias vecinas de la unidad de expresión cuando están integradas en forma de una ordenación en tándem (independencia del silenciamiento del gen inducido por la repetición (Garrick *et al.*, 1998)). La dependencia del número de copias se determina a partir de la relación entre los niveles de expresión del transgen y el número de copias, como se describe más abajo en el ejemplo.

45 *Materiales y Métodos*

Las células U-2 OS fueron co-transfectadas con pSDH-Tet-STAR10 y cultivadas bajo selección con puomicina como se ha descrito (*supra*). Ocho clones individuales fueron aislados y cultivados adicionalmente. Después las células fueron cosechadas, y una porción fue analizada en cuanto a la actividad luciferasa como se ha descrito (*supra*). Las células restantes fueron sometidas a lisis y el ADN genómico fue purificado utilizando el DNeasy Tissue Kit (QIAGEN 69504) como describe el fabricante. Las muestras de ADN fueron cuantificadas mediante espectrometría de UV. Tres microgramos de cada muestra de ADN genómico fueron digeridos con PvuII y XhoI durante la noche como describe el fabricante (New England Biolabs), y resueltos mediante electroforesis en gel de agarosa. Los fragmentos de ADN fueron transferidos a una membrana de nailon como se ha descrito (Sambrook *et al.*, 1989), e hibridados con una sonda marcada radiactivamente al gen de la luciferasa (aislado de pSDH-Tet digerido con BamHI/SacII). La transferencia fue lavada como se ha descrito (Sambrook *et al.*, 1989) y expuesta a una pantalla de formadora de imágenes con fósforo (Personal F/X, BioRad). El autorradiograma resultante (Fig. 14) fue analizado mediante densitometría para determinar la fuerza relativa de las bandas de ADN de luciferasa, que representa el número de copias del transgen.

60 *Resultados*

Las actividades de la enzima y los números de copias (intensidades de las bandas de ADN) de la luciferasa en los clones de la población de clones pSDH-STAR10 se muestran en la Fig. 15. El número de copias del transgen está altamente correlacionado con el nivel de expresión de luciferasa en estos clones pSDH-STAR10 ($r = 0,86$). Esto sugiere que STAR10 confiere una dependencia del número de copias de las unidades de expresión del transgen, haciendo la expresión del transgen independiente de otras copias del transgen en disposiciones en tándem, e independiente de las influencias del silenciamiento del gen en el sitio de integración.

Ejemplo 18

Los elementos STAR funcionan como bloqueadores intensificadores pero no como intensificadores

5 Los promotores génicos están sujetos tanto a influencias positivas como negativas sobre su capacidad para iniciar la transcripción. Una clase importante de elementos que ejercen influencias positivas son los intensificadores. Los intensificadores son característicamente capaces de afectar a los promotores incluso cuando están localizados lejos (muchos kilopares de bases) del promotor. Las influencias negativas que actúan mediante la formación de heterocromatina (v.g. proteínas del grupo Polycomb) han sido descritas antes, y estas son la diana de la actividad STAR. La base bioquímica para la función intensificadora y para la formación de heterocromatina es fundamentalmente similar, ya que ambas implican la unión de proteínas al ADN. Por lo tanto es importante determinar si los elementos STAR son capaces de bloquear las influencias positivas así como las influencias negativas, en otras palabras, proteger los transgenes de los intensificadores genómicos en la vecindad del sitio de integración. La capacidad para proteger los transgenes de la actividad intensificadora asegura un funcionamiento estable y predecible de los transgenes en las aplicaciones biotecnológicas. Este ejemplo examina el funcionamiento de los elementos STAR en un análisis de bloqueo del intensificador.

Otro rasgo de la actividad STAR que es importante para su función es el aumento de rendimiento que confieren a los transgenes (Ejemplo 11). Los STAR son aislados basándose en su capacidad para mantener elevados niveles de expresión de zeocina cuando las proteínas formadoras de heterocromatina se unen adyacentes a los elementos STAR candidato. Se pronostica que se producirá una elevada expresión debido a que se prevé que los STAR bloquearán la diseminación de la heterocromatina en la unidad de expresión de zeocina. No obstante, un segundo escenario es que los fragmentos de ADN de los clones resistentes a zeocina contienen intensificadores. Se ha demostrado que los intensificadores tienen la capacidad de superar los efectos represivos de las proteínas del grupo Polycomb tales como las utilizadas en el método del rastreo con STAR (Zink & Paro, 1995). Los intensificadores aislados mediante este fenómeno serían considerados falsos positivos, puesto que los intensificadores no tienen las propiedades reivindicadas aquí para los STAR. Con el fin de demostrar que los elementos STAR no son intensificadores, estos han sido sometidos a ensayo en un análisis de intensificador.

30 El análisis de bloqueo del intensificador y el análisis de intensificador son metodológicamente y conceptualmente similares. Los análisis se muestran esquemáticamente en la Fig. 16. La capacidad de los elementos STAR para bloquear los intensificadores se realiza utilizando el sistema intensificador E47/caja E. La proteína E47 es capaz de activar la transcripción por medio de promotores cuando se une a una secuencia de ADN de la caja E localizada en la vecindad de esos promotores (Quong *et al.*, 2002). E47 está implicada normalmente en la regulación de la diferenciación de linfocitos B y T (Quong *et al.*, 2002), pero es capaz de funcionar en diversos tipos celulares cuando es expresada ectópicamente (Pettersson *et al.*, 2002). La caja E es una secuencia de ADN palindrómica, CANNTG (Knofler *et al.*, 2002). En el análisis de bloqueo del intensificador, se coloca una caja E aguas arriba del gen informador de la luciferasa (incluyendo un promotor mínimo) en un vector de expresión. Se coloca un sitio de clonación para los elementos STAR entre la caja E y el promotor. La proteína E47 es codificada en un segundo plásmido. El análisis se realiza transfectando tanto el plásmido E47 como el vector de expresión de la luciferasa en las células; la proteína E47 es expresada y se une a la caja E, y el complejo E47/caja E es capaz de actuar como intensificador. Cuando el vector de expresión de la luciferasa no contiene un elemento STAR, el complejo E47/caja E intensifica la expresión de la luciferasa (Fig. 16A, situación 1). Cuando los elementos STAR son insertados entre la caja E y el promotor, su capacidad para bloquear el intensificador es demostrada mediante la expresión reducida de la actividad luciferasa (Fig. 16A, situación 2); si los STAR no pueden bloquear los intensificadores, la expresión de la luciferasa es activada (Fig. 16A, situación 3).

La capacidad de los elementos STAR para actuar como intensificadores utiliza el mismo vector de expresión de la luciferasa. En ausencia de E47, la propia caja E no afecta a la transcripción. Al contrario, el comportamiento intensificador de los elementos STAR dará como resultado la activación de la transcripción de la luciferasa. El análisis es realizado transfectando el vector de expresión de la luciferasa sin el plásmido E47. Cuando el vector de expresión no contiene elementos STAR, la expresión de la luciferasa es baja (Fig. 16B, situación 1). Si los elementos STAR no tienen propiedades intensificadoras, la expresión de la luciferasa es baja cuando un elemento STAR está presente en el vector (Fig. 16B, situación 2). Si los elementos STAR tienen propiedades intensificadoras, la expresión de la luciferasa será activada en los vectores que contienen STAR (Fig. 16B, situación 3).

Materiales y Métodos

El vector de expresión de la luciferasa fue construido insertando la caja E y un promotor mínimo de la fosfatasa alcalina humana a partir del plásmido mu-E5+E2x6-cat(x) (Ruezinsky *et al.*, 1991) aguas arriba del gen de la luciferasa en el plásmido pGL3-básico (Promega E1751), para crear pGL3-caja-E-luciferasa (donación de W. Romanow). El plásmido de expresión de E47 contiene el marco de lectura abierto de E47 bajo el control de un promotor de la beta-actina en el plásmido pHBAPr-1-neo; E47 es expresado constitutivamente a partir de este plásmido (donación de W. Romanow). Los elementos STAR 1, 2, 3, 6, 10, 11, 18, y 27 han sido clonados en el vector de expresión de la luciferasa. Los clones que contenían el elemento scs de *Drosophila* y el núcleo HS4-6x de la beta-globina de pollo ("HS4") han sido incluidos como controles positivos (se sabe que bloquean los intensificadores, y no tienen propiedades intensificadoras intrínsecas (Chung *et al.*, 1993, Kellum & Schedl, 1992)), y el vector de expresión de luciferasa vacío ha sido incluido como control negativo. Todos los análisis fueron realizados utilizando la línea celular U-2 OS. En el análisis de bloqueo del intensificador, el plásmido E47 fue co-transfectado con los vectores de expresión de

la luciferasa (vector vacío, o conteniendo elementos STAR o de control positivo). En el análisis del intensificador, el plásmido E47 fue co-transfectado con el vector de expresión de la luciferasa sin STAR como control positivo para la actividad intensificadora; todas las demás muestras recibieron un supuesto plásmido durante la co-transfección. Las células transfectadas transitoriamente fueron analizadas en cuanto a la actividad de la luciferasa 48 horas después de la transfección del plásmido (*supra*). La actividad de la luciferasa expresada a partir del plásmido que no contenía los elementos de la caja E o STAR/control fueron sustraídos, y las actividades de la luciferasa fueron normalizadas para el contenido de proteína como se ha descrito (*supra*).

Resultados

La Fig. 17 muestra los resultados del análisis de bloqueo de intensificador. En ausencia de elementos STAR (o de los elementos scs y HS4 de bloqueo del intensificador conocido), el complejo intensificador E47/caja E activa la expresión de la luciferasa (“vector”); este nivel de expresión intensificado ha sido normalizado a 100. La actividad intensificadora es bloqueada por todos los elementos STAR sometidos a ensayo. La actividad intensificadora es bloqueada también por los elementos HS4 y scs, como se esperaba (Bell *et al.*, 2001, Gerasimova & Corces, 2001). Estos resultados demuestran que además de su capacidad para bloquear la diseminación del silenciamiento transcripcional (influencias negativas), los elementos STAR son capaces de bloquear la acción de los intensificadores (influencias positivas).

La Fig. 18 muestra los resultados del análisis de intensificador. El nivel de expresión de luciferasa debido a la intensificación por el complejo E47/caja-E se ajusta a 100 (“E47”). En comparación, ninguno de los elementos STAR ocasiona una activación significativa de la expresión de la luciferasa. Como se esperaba, los elementos scs y HS4 tampoco ocasionan la activación del gen informador. Por lo tanto se concluye que al menos los elementos STAR sometidos a ensayo no poseen propiedades intensificadoras.

Ejemplo 20

Los elementos STAR son conservados entre ratón y humano

El análisis BLAT de la secuencia de ADN STAR frente a la base de datos del genoma humano (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>) revela que algunas de estas secuencias tienen una elevada conservación de la secuencias con otras regiones del genoma humano. Estas regiones duplicadas son elementos STAR candidatos; si muestran actividad STAR, serían considerados parálogos de los STAR clonados (se dice que dos genes o elementos genéticos son parálogos si derivan de un evento de duplicación (Li, 1997)).

El análisis BLAST de los STAR humanos frente al genoma de ratón (http://www.ensembl.org/Mus_musculus/blastview) también revela regiones de elevada conservación de la secuencia entre ratón y humano. Esta conservación de la secuencia ha sido demostrada para fragmentos de 15 de los 65 elementos STAR humanos. La conservación oscila entre el 64% y el 89%, sobre longitudes de 141 pares de bases a 909 pares de bases (Tabla 8). Estos grados de conservación de la secuencia son notables y sugieren que estas secuencias de ADN pueden conferir actividad STAR también dentro del genoma de ratón. Algunas de las secuencias de los genomas de ratón y humano de la Tabla 8 podrían ser definidas estrictamente como ortólogos (se dice que dos genes o elementos genéticos son ortólogos si derivan de un evento de especiación (Li, 1997)). Por ejemplo, STAR6 está entre los genes SLC8A1 y HAAO en los genomas tanto humano como de ratón. En otros casos, un STAR humano clonado tiene un parálogo dentro del genoma humano, y su ortólogo ha sido identificado en el genoma de ratón. Por ejemplo, STAR3a es un fragmento de la región 15q11.2 del cromosoma humano 15. Esta región es idéntica en un 96,9% (paróloga) con un fragmento de ADN en 5q33.3 del cromosoma humano 5, que está cerca del gen de la interleuquina IL12B. Estos ADN humanos comparten aproximadamente una identidad del 80% con un fragmento de la región 11B2 del cromosoma de ratón 11. El fragmento 11B2 también está cerca del gen de la interleuquina IL12B (de ratón). Por lo tanto STAR3a y el fragmento 11B2 de ratón pueden ser definidos estrictamente como parálogos.

Con el fin de someter a ensayo la hipótesis de que la actividad STAR es compartida entre regiones de elevada conservación de la secuencia en el genoma de ratón y humano, uno de los STAR humanos con una secuencia conservada en el ratón, STAR18, ha sido analizada con mayor detalle. La conservación de la secuencia en el genoma de ratón detectada con el clon STAR18 original se extiende hacia la izquierda del cromosoma 2 humano durante aproximadamente 500 pares de bases (la Fig. 19; izquierda y derecha hacen referencia a la descripción normalizada de los brazos del cromosoma 2). En este ejemplo los autores de la presente invención examinan si la región de conservación de la secuencia define un elemento STAR de “origen natural” en humanos que es más extensa en longitud que el clon original. Los autores de la presente invención también examinan si la función STAR de este elemento STAR está conservada entre ratón y humano.

Materiales y Métodos

La región de conservación de la secuencia de ratón/humano en torno a STAR 18 fue recuperada del clon BAC humano RP11-387A1 mediante amplificación por PCR, en tres fragmentos: la región completa (cebadores E93 y E94), la mitad izquierda (cebadores E93 y E92), y la mitad derecha (cebadores E57 y E94). Los correspondientes fragmentos de la región de ratón homóloga fueron recuperados del clon BAC RP23-400H17 de la misma manera (cebadores E95 y E98, E95 y E96, y E97 y E98, respectivamente). Todos los fragmentos fueron clonados en el vector pSelect y

transfectados en una línea celular U-2 OS/Tet-Off/LexA-HP1 (*supra*). Tras la transfección, se llevó a cabo la selección con higromicina para seleccionar las células transfectadas. La proteína LexA-HP1 fue inducida disminuyendo la concentración de doxiciclina, y la capacidad de las células transfectadas para resistir al antibiótico zeocina (una medida de la actividad STAR) fue evaluada controlando el crecimiento celular.

5

Resultados

El clon STAR18 original fue aislado de ADN humano digerido con Sau3AI ligado en el vector pSelect basándose en su capacidad para prevenir el silenciamiento de un gen resistente a la zeocina. El alineamiento del clon STAR18 humano (497 pares de bases) con el genoma de ratón reveló una elevada similitud de secuencia (72%) entre las regiones STAR18 de humano y de ratón ortólogas. También dejaba patente una elevada similitud (73%) en la región que se prolongaba durante 488 pares de bases inmediatamente hacia la izquierda del sitio Sau3AI que define el extremo izquierdo de la región clonada (Fig. 19). Fuera de estas regiones la similitud de secuencia entre el ADN humano y de ratón cae por debajo del 60%.

15

Como se indica en la Fig. 19, los elementos STAR18 tanto humanos como de ratón confieren supervivencia en zeocina a las células huésped que expresan la proteína represora lexA-HP1. El clon STAR18 de 497 pares de bases y su ortólogo de ratón confieren ambos capacidad de crecimiento (Fig. 19, a y d). Las regiones de 488 pares de bases adyacentes de elevada similitud de ambos genomas también confieren capacidad para crecer, y de hecho su fenotipo de crecimiento es más vigoroso que el del clon STAR18 original (Fig. 19, b y e). Cuando la región completa de similitud de secuencia era sometida a ensayo, estos ADN tanto de ratón como de humano confieren crecimiento, y el fenotipo de crecimiento es más vigoroso que los dos sub-fragmentos (Fig. 19, c y f). Estos resultados demuestran que la actividad STAR de STAR18 humano es conservada en su ortólogo de ratón. La elevada conservación de la secuencia entre estas regiones ortólogas es particularmente notable debido a que no son secuencias codificadoras de proteínas, conduciendo a la conclusión de que tienen alguna función reguladora que ha evitado su divergencia evolutiva por medio de mutaciones.

20

Este análisis demuestra que los elementos STAR clonados identificados mediante el programa de rastreo original pueden representar en algunos casos elementos STAR parciales, y que el análisis del ADN genómico en el cual están embebidos puede identificar secuencias con una actividad STAR más fuerte.

30

Ejemplo 21

Materiales y Métodos

35

Utilizando el rastreo genético descrito en la solicitud de patente original, se aislaron inicialmente sesenta y seis (66) elementos STAR a partir de ADN genómico humano y se caracterizaron con detalle (Tabla 6). El rastreo se realizó sobre genotecas génicas construidas mediante digestión con Sau3AI de ADN genómico humano, ya sea purificado de placenta (Clontech 6550-1) o llevado a cabo en cromosomas artificiales bacteriano/P1 (BAC/PAC). Los clones BAC/PAC contienen ADN genómico de regiones del cromosoma 1 (clones RP1154H19 y RP3328E19), de la agrupación HOX de genes homeóticos (clones RP1167F23, RP1170019, y RP11387A1), o del cromosoma humano 22 (Research Genetics 96010-22). Los ADN fueron fraccionados por tamaño, y la fracción de tamaño 0,5 - 2 kb fue ligada en el vector pSelect digerido con BamHI, mediante mecanismos normalizados (Sambrook *et al.*, 1989). Los plásmidos pSelect que contenían ADN genómico que confería resistencia a zeocina a bajas concentraciones de doxiciclina fueron aislados y propagados en *Escherichia coli*. Los rastreos que rendían los elementos STAR de la Tabla 6 han analizado aproximadamente el 1-2% del genoma humano.

45

Los insertos de ADN genómico humano en estos 66 plásmidos fueron secuenciados mediante el método didesoxi (Sanger *et al.*, 1977) utilizando un secuenciador de ADN automático Beckman CEQ2000, empleando las instrucciones del fabricante. Brevemente, el ADN fue purificado a partir de *E. coli* utilizando QIAprep Spin Miniprep y Plasmid Midi Kits (QIAGEN 27106 y 12145, respectivamente). La secuenciación en ciclos se llevó a cabo utilizando los oligonucleótidos de costumbre correspondientes al vector pSelect (cebadores D89 y D95, Tabla 5), en presencia de terminadores coloreados (CEQ Dye Terminator Cycle Sequencing Kit, Beckman 608000). Las secuencias de ADN STAR ensambladas fueron localizadas en el genoma humano (construcciones de bases de datos Agosto y Diciembre 2001) utilizando BLAT (Basic Local Alignment Tool (Kent, 2002); <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>; Tabla 6). Además, las secuencias STAR combinadas comprenden 85,6 kilopares de bases, con una longitud media de 1,3 kilopares de bases.

55

Breve descripción de los dibujos

60

Fig. 1. La familia de plásmidos pSelect para la selección y caracterización de elementos STAR. Un marcador de resistencia (zeocina o puomicina) o un gen informador (GFP o luciferasa) bajo el control del promotor de SV40 promiscuo es adyacente a un sitio de clonación BamHI flanqueado por los sitios AscI y HindIII. Aguas arriba del sitio de clonación están los operadores lexA a los cuales se puede unir la proteína lexA. La unión de las proteínas del grupo lexA-Polycomb quiméricas a los operadores ocasiona la represión del gen marcador o informador. Los fragmentos de ADN insertados en el sitio de clonación que bloquean la represión son identificados mediante la expresión persistente del gen marcador o informador. El plásmido replica episómicamente en células de mamífero cultivadas debido a la secuencia de oriP.

65

Fig. 2. La familia pSDH de plásmidos para someter a ensayo los elementos STAR. Dos sitios de clonación múltiple (MCSI y MCSII) flanquean un gen informador (GFP o luciferasa) cuya expresión es conducida por un promotor aguas arriba (CMV, Tet-off, o SV40). Los elementos STAR a someter a ensayo son insertados en MCSI y MCSII. Estos contienen sitios de restricción únicos (MCSI: XhoI, NotI, EcoRI, y SalI; MCSII: HindIII, EcoRV, BglII, y NheI). El plásmido replica después de la integración al azar en el genoma de células de mamífero.

Fig. 3. Proporción de clones que sobre-expresan la luciferasa. Las células de osteosarcoma humano U-2 OS fueron transfectadas establemente con plásmidos pSDH (conteniendo el gen informador de la luciferasa bajo el control del promotor tet-off), y los clones transfectados individuales fueron aislados y cultivados. La expresión de la luciferasa fue medida enzimáticamente. Se determinó la expresión de luciferasa media por los clones que contenían el pSDH sin STAR (“nivel de referencia”). Los clones de los grupos de todos los plásmidos fueron puntuados como “sobre-expresión” si su actividad luciferasa era más de dos veces más alta que el nivel de referencia. Se traza el porcentaje de clones con sobre-expresión en cada grupo de plásmidos.

Fig. 4. Veces de sobre-expresión por los clones con sobre-expresión. El intervalo de sobre-expresión en los plásmidos pSDH que contienen STAR integrado en el ADN genómico fue determinado dividiendo las actividades de la luciferasa de cada clon por el nivel de referencia. Para aquellos que presentaban una expresión significativa (más de dos veces por encima del nivel de referencia), se observaron incrementos en veces reales; los valores mínimo y medio de estos datos se trazan para cada plásmido.

Fig. 5. Veces de sobre-expresión por los clones con sobre-expresión. El intervalo de sobre-expresión en los plásmidos pSDH que contienen STAR integrado en el ADN genómico fue determinado dividiendo las actividades de la luciferasa de cada clon por el nivel de referencia. Para aquellos que presentaban una expresión significativa (más de dos veces por encima del nivel de referencia), se observaron incrementos en veces reales; los valores máximos de estos datos se trazan para cada plásmido.

Fig 6. El plásmido pSDH-CSP utilizado para someter a ensayo la actividad STAR. El gen informador de la Fosfatasa Alcalina Secretada (SEAP) está bajo el control del promotor CMV, y el marcador seleccionable de resistencia a la puomicina (puro) está bajo el control del promotor de SV40. Flanqueando estos dos genes se encuentran múltiples sitios de clonación en los cuales los elementos STAR pueden ser clonados. El plásmido también tiene un origen de replicación (ori) y un gen de resistencia a ampicilina (ampR) para la propagación en *Escherichia coli*.

Fig. 7. STAR6 y STAR49 mejoran la pronosticabilidad y el rendimiento de la expresión del transgen. Se determinó la expresión de SEAP a partir del promotor CMV por las células CHO transfectadas con pSDH-CSP, pSDH-CSP-STAR6, o pSDH-CSP-STAR49. Los constructos que contienen STAR confieren mayor pronosticabilidad y un elevado rendimiento en relación con el constructo pSDH-CSP solo.

Fig. 8. STAR6 y STAR8 mejoran la pronosticabilidad y el rendimiento de la expresión del transgen. Se determinó la expresión de luciferasa a partir del promotor de CMV por las células U-2 OS transfectadas con pSDH-CMV, pSDH-CMV-STAR6, o pSDH-CMV-STAR8. Los constructos que contienen STAR confieren mayor pronosticabilidad y un elevado rendimiento en relación con el constructo pSDH-CMV solo.

Fig. 9. Secuencias esenciales mínimas de STAR10 y STAR27. Las porciones de los elementos STAR fueron amplificadas mediante PCR: STAR10 fue amplificado con los cebadores E23 y E12 para rendir el fragmento 10A, E13 y E14 para rendir el fragmento 10B, y E15 y E16 para rendir el fragmento 10C. STAR27 fue amplificado con los cebadores E17 y E18 para rendir el fragmento 27A, E19 y E20 para rendir el fragmento 27B, y E21 y E22 para rendir el fragmento 27C. Estos sub-fragmentos fueron clonados en el vector pSelect. Tras la transfección en células U-2 OS/Tet-Off/LexA-HP1, se verificó el crecimiento de los cultivos en presencia de zeocina. Las tasas de crecimiento variaban de vigoroso (+++) a escaso (+/-), mientras algunos cultivos no lograban sobrevivir al tratamiento con zeocina (-) debido a la ausencia de actividad STAR en el fragmento de ADN sometido a ensayo.

Fig. 10. Función del elemento STAR en el contexto del promotor SV40. pSDH-SV40 y pSDH-SV40-STAR6 fueron transfectados en la línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS, y la expresión de la luciferasa fue analizada con o sin protección del silenciamiento del gen por STAR6 en clones resistentes a la puomicina.

Fig. 11. Función del elemento STAR en el contexto del promotor Tet-Off. pSDH-Tet y pSDH-Tet-STAR6 fueron transfectados en la línea celular de osteosarcoma humano U-2 OS, y la expresión de la luciferasa fue analizada con o sin protección del silenciamiento del gen por STAR6 en clones resistentes a la puomicina.

Fig. 12. Diagrama esquemático de la orientación de elementos STAR a medida que son clonados en el vector pSelect (panel A), a medida que son clonados en vectores pSDH para conservar su orientación natural (panel B), y a medida que son clonados en el vector pSDH en la orientación contraria (panel C).

Fig. 13. Direccionalidad de la función STAR66. El elemento STAR66 fue clonado en pSDH-Tet en orientación natural (STAR66 natural) o en orientación contraria (STAR66 contraria), y transfectado en células U-2 OS. La actividad de la luciferasa fue analizada en clones resistentes a la puomicina.

ES 2 344 074 T3

Fig. 14. Dependencia del número de copias de la función STAR. Transferencia Southern de unidades de expresión de la luciferasa en pSDH-Tet-STAR10, integrado en ADN genómico de U-2 OS. La sonda de ADN de luciferasa radiactiva para detectar la cantidad de ADN de transgen en el genoma de cada clon, que después fue cuantificado con un aparato para la formación de imágenes con fósforo.

5

Fig. 15. Dependencia del número de copias de la función STAR. Se determinó el número de copias de unidades de expresión pSDH-Tet-STAR10 en cada clon mediante formación de imágenes con fósforo, y se comparó con la actividad de la enzima informadora luciferasa expresada por cada clon.

10

Fig. 16. Análisis de bloqueo del intensificador e intensificador. Los vectores de expresión de luciferasa utilizados para someter a ensayo los STAR en cuanto a la actividad de bloqueo del intensificador y del intensificador se muestran esquemáticamente. El sitio de unión a la caja-E para la proteína intensificadora E47 está aguas arriba de un sitio de clonación para los elementos STAR. Aguas abajo del sitio de clonación STAR está el gen de la luciferasa bajo el control de un promotor mínimo de la fosfatasa alcalina humana (mp). Los histogramas indican los resultados esperados para las tres posibles situaciones experimentales (ver el texto).

15

Panel A: Análisis de bloqueo del intensificador.

Panel B: Análisis del intensificador.

20

Fig. 17. Análisis de bloqueo del intensificador. La expresión de la luciferasa de un promotor mínimo es activada por el intensificador E47/caja-E en el vector vacío (vector). La inserción de los bloqueadores del intensificador (scs, HS4) o de los elementos STAR (elementos STAR 1, 2, 3, 6, 10, 11, 18, y 27) bloquean la activación de la luciferasa por el intensificador E47/caja-E.

25

Fig. 18. Análisis de intensificador. La expresión de la luciferasa de un promotor mínimo es activada por el intensificador E47/caja-E en el vector vacío (E47). La inserción de los elementos scs y HS4 o diversos elementos STAR (STAR 1, 2, 3, 6, 10, 11, 18, y 27) no activan las transcripción del gen informador.

30

Fig. 19. Conservación de la secuencia de STAR18 entre ratón y humano. La región del genoma humano que contiene STAR18 de 497 pares de bases (recuadros negros); el elemento existe entre los genes del homeodominio HOXD8 y HOXD4 del cromosoma humano 2. Está alineado con una región en el cromosoma de ratón 2 que comparte una identidad de secuencia del 72%. La región del cromosoma 2 humano inmediatamente a la izquierda de STAR18 está altamente conservada con el cromosoma 2 de ratón (identidad del 73%, recuadros grises); más allá de esta región, la identidad cae por debajo del 60%. Se indica la capacidad de estas regiones de humano y de ratón, ya sea por separado o combinadas, para conferir crecimiento en zeocina: -, sin crecimiento; +, crecimiento moderado; ++, crecimiento vigoroso; +++, crecimiento rápido.

35

Fig. 20. Secuencias que comprenden STAR1 - STAR65 (SEQ ID:1 - 65)

40

Referencias

Altschul, S.F. and Gish, W. (1996) Local alignment statistics. *Methods Enzymol*, 266, 460-480.

45

Altschul, S.F., Gish, W., Miller, W., Myers, E.W. and Lipman, D.J. (1990) Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*, 215, 403-410.

Bell, AC, West, AG, and Felsenfeld, G. (2001) Insulators and boundaries: versatile regulatory elements in the eukaryotic genome *Science* 291, 447-50.

50

Bennett, R.P., Cox, C.A. and Hoeffler, J.P. (1998) Fusion of green fluorescent protein with the Zeocin-resistance marker allows visual screening and drug selection of transfected eukaryotic cells. *Biotechniques*, 24, 478-482.

Berger, J, Hauber, J, Hauber, R, Geiger, R, and Cullen, BR. (1988) Secreted placental alkaline phosphatase: a powerful new quantitative indicator of gene expression in eukaryotic cells *Gene* 66, 1-10.

55

Bierhuizen, M.F., Westerman, Y., Visser, T.P., Wognum, A.W. and Wagemaker, G. (1997) Green fluorescent protein variants as markers of retroviral-mediated gene transfer in primary hematopoietic cells and cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 234, 371-375.

60

Boivin, A, and Dura, JM. (1998) *In vivo* chromatin accessibility correlates with gene silencing in *Drosophila* *Genetics* 150, 1539-49.

Boshart, M, Weber, F, Jahn, G, Dorsch-Hasler, K, Fleckenstein, B, and Schaffner, W. (1985) A very strong enhancer is located upstream of an immediate early gene of human cytomegalovirus *Cell* 41, 521-30.

65

Bunker, C.A. and Kingston, R.E. (1994) Transcriptional repression by Drosophila and mammalian Polycomb group proteins in transfected mammalian cells. *Mol Cell Biol*, 14, 1721-1732.

ES 2 344 074 T3

- Cherry, J.R., Lamsa, M.H., Schneider, P., Vind, J., Svendsen, A., Jones, A. and Pedersen, A.H. (1999)** Directed evolution of a fungal peroxidase. *Nat Biotechnol*, 17, 379-384.
- Chung, JH, Whiteley, M, and Felsenfeld, G. (1993)** A 5' element of the chicken beta-globin domain serves as an insulator in human erythroid cells and protects against position effect in *Drosophila* *Cell* 74, 505-14.
- Deuschle, U, Meyer, WK, and Thiesen, HJ. (1995)** Tetracycline-reversible silencing of eukaryotic promoters *Mol Cell Biol* 15, 1907-14.
- Doll, R.F., Crandall, J.E., Dyer, C.A., Aucoin, J.M. and Smith, F.I. (1996)** Comparison of promoter strengths on gene delivery into mammalian brain cells using AAV vectors. *Gene Ther*, 3, 437-447.
- Feng, Y.Q., Seibler, J., Alami, R., Eisen, A., Westerman, K.A., Leboulch, P., Fiering, S. and Bouhassira, E.E. (1999)** Site-specific chromosomal integration in mammalian cells: highly efficient CRE recombinase-mediated cassette exchange. *J Mol Biol*, 292, 779-785.
- Foecking, MK, and Hofstetter, H. (1986)** Powerful and versatile enhancer-promoter unit for mammalian expression vectors *Gene* 45, 101-5.
- Garrick, D, Fiering, S, Martin, DI, and Whitelaw, E. (1998)** Repeat-induced gene silencing in mammals *Nat Genet* 18, 56-9.
- Gaszner, M., Vazquez, J. and Schedl, P. (1999)** The Zw5 protein, a component of the scs chromatin domain boundary, is able to block enhancer-promoter interaction. *Genes Dev*, 13, 2098-2107.
- Gerasimova, T.I. and Corces, V.G. (1998)** Polycomb and trithorax group proteins mediate the function of a chromatin insulator. *Cell*, 92, 511-521.
- Gerasimova, TI, and Corces, VG. (2001)** Chromatin insulators and boundaries: effects on transcription and nuclear organization *Annu Rev Genet* 35, 193-208.
- Gossen, M. and Bujard, H. (1992)** Tight control of gene expression in mammalian cells by tetracycline-responsive promoters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 5547-5551.
- Graham, F.L. and van der Eb, A.J. (1973)** Transformation of rat cells by DNA of human adenovirus 5. *Virology*, 54, 536-539.
- Heldin, C.H., Johnsson, A., Wennergren, S., Wernstedt, C., Betsholtz, C. and Westermark, B. (1986)** A human osteosarcoma cell line secretes a growth factor structurally related to a homodimer of PDGF A-chains. *Nature*, 319, 511-514.
- Henke, E. and Bornscheuer, U.T. (1999)** Directed evolution of an esterase from *Pseudomonas fluorescens*. Random mutagenesis by error-prone PCR or a mutator strain and identification of mutants showing enhanced enantioselectivity by a resorufin-based fluorescence assay. *Biol Chem*, 380, 1029-1033.
- Henthorn, P, Zervos, P, Raducha, M, Harris, H, and Kadesch, T. (1988)** Expression of a human placental alkaline phosphatase gene in transfected cells: use as a reporter for studies of gene expression *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 6342-6.
- Higgins, D.G., Thompson, J.D. and Gibson, T.J. (1996)** Using CLUSTAL for multiple sequence alignments. *Methods Enzymol*, 266, 383-402.
- Himes, S.R. and Shannon, M.F. (2000)** Assays for transcriptional activity based on the luciferase reporter gene. *Methods Mol Biol*, 130, 165-174.
- Izumi, M, and Gilbert, DM. (1999)** Homogeneous tetracycline-regulatable gene expression in mammalian fibroblasts *J Cell Biochem* 76, 280-9.
- Jung, R., Soondrum, K. and Neumaier, M. (2000)** Quantitative PCR. *Clin Chem Lab Med*, 38, 833-836.
- Kain, SR. (1997)** Use of secreted alkaline phosphatase as a reporter of gene expression in mammalian cells *Methods Mol Biol* 63, 49-60.
- Kao, F.T. and Puck, T.T. (1968)** Genetics of somatic mammalian cells, VII. Induction and isolation of nutritional mutants in Chinese hamster cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 60, 1275-81.
- Kellum, R. and Schedl, P. (1992)** A group of scs elements function as domain boundaries in an enhancer-blocking assay. *Mol Cell Biol*, 12, 2424-2431.

ES 2 344 074 T3

Kent, WJ. (2002) BLAT—the BLAST-like alignment tool *Genome Res* 12, 656-64.

Knofler, M, Meinhardt, G, Bauer, S, Loregger, T, Vasicek, R, Bloor, DJ, Kimber, SJ, and Husslein, P. (2002) Human Hand1 basic helix-loop-helix (bHLH) protein: extra-embryonic expression pattern, interaction partners and identification of its transcriptional repressor domains *Biochem J* 361, 641-51.

Li, W-H (1997) Molecular Evolution, Sinauer Associates, **Sunderland MA., Meinke, DW, Cherry, JM, Dean, C, Rounsley, SD, and Koornneef, M.** (1998) Arabidopsis thaliana: a model plant for genome analysis *Science* 282, 662, 679-82.

Litt, M.D., Simpson, M., Recillas-Targa, F, Prioleau, M.N. and Felsenfeld, G. (2001) Transitions in histone acetylation reveal boundaries of three separately regulated neighboring loci. *EMBO J*, 20, 2224-2235.

Morgenstern, J.P. and Land, H. (1990) Advanced mammalian gene transfer: high titre retroviral vectors with multiple drug selection markers and a complementary helper-free packaging cell line. *Nucleic Acids Res*, 18, 3587-3596.

Nan, X., Javier Campoy, F., and Bird A. (1997) MeCP2 is a transcriptional repressor with abundant binding sites in genomic chromatin. *Cell* 88, 471-481.

Petersson, K, Ivars, F, and Sigvardsson, M. (2002) The pT alpha promoter and enhancer are direct targets for transactivation by E box-binding proteins *Eur J Immunol* 32, 911-20.

Pazin, M.J. and Kadonaga, J.T. (1998) Transcriptional and structural analysis of chromatin assembled *in vitro*. In Gould, H. (ed.) Chromatin: A Practical Approach. Oxford *University Press*, Oxford, pp. 172-194.

Quong, MW, Romanow, WJ, and Murre, C. (2002) E protein function in lymphocyte development *Annu Rev Immunol* 20, 301-22.

Ruezinsky, D, Beckmann, H, and Kadesch, T. (1991) Modulation of the IgH enhancer's cell type specificity through a genetic switch *Genes Dev* 5, 29-37.

Saluz, H.P. and Jost, J.P. (1993) Approaches to characterize protein-DNA interactions *in vivo*. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 3, 1-29.

Sambrook, J., Fritsch, E.F. and Maniatis, T. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor *Laboratory Press*, Plainview NY.

Sanger, F., Nicklen, S. and Coulson, A.R. (1977) DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74, 5463-5467.

Simizu, B., Rhim, J.S. and Wiebenga, N.H. (1967) Characterization of the Tacaribe group of arboviruses. I. Propagation and plaque assay of Tacaribe virus in a line of African green monkey kidney cells (Vero). *Proc Soc Exp Biol Med*, 125, 119-123.

Smith, R.L., Traul, D.L., Schaack, J., Clayton, G.H., Staley, K.J. and Wilcox, C.L. (2000) Characterization of promoter function and cell-type-specific expression from viral vectors in the nervous system. *J Virol*, 74, 11254-11261.

Stull, R.A., Hyun, W.C. and Pallavicini, M.G. (2000) Simultaneous flow cytometric analyses of enhanced green and yellow fluorescent proteins and cell surface antigens in doubly transduced immature hematopoietic cell populations. *Cytometry*, 40, 126-134.

Takada, T., Iida, K., Akasaka, K., Yasue, H., Torii, R., Tsujimoto, G., Taira, M. and Kimura, H. (2000) Evaluation of heterologous insulator function with regard to chromosomal position effect in the mouse blastocyst and fetus. *Mol Reprod Dev*, 57, 232-237.

Tanaka, S., Livingstone-Zatchej, M. and Thoma, F. (1996) Chromatin structure of the yeast URA3 gene at high resolution provides insight into structure and positioning of nucleosomes in the chromosomal context. *J Mol Biol*, 257, 919-934.

Thomas, J.O. (1998) Isolation and fractionation of chromatin and linker histones. In Gould, H. (ed.) Chromatin: A Practical Approach. *Oxford University Press*, Oxford, pp. 1-34.

Umana, P, Jean-Mairet, J, and Bailey, JE. (1999) Tetracycline-regulated overexpression of glycosyltransferases in Chinese hamster ovary cells *Biotechnol Bioeng* 65, 542-9.

ES 2 344 074 T3

- Van der **Vlag**, J., den **Blaauwen**, J.L., **Sewalt**, R.G., van **Driel**, R. and **Otte**, A.P. (2000) Transcriptional repression mediated by polycomb group proteins and other chromatin-associated repressors is selectively blocked by insulators. *J Biol Chem*, 275, 697-704.
- 5 **Wallrath**, L.L., **Swede**, M.J. and **Elgin**, S.C.R. (1998) Mapping chromatin structure in Drosophila. In Gould, H. (ed.) Chromatin: A Practical Approach. *Oxford University Press*, Oxford, pp. 59-77.
- Weaver**, L.S. and **Kadan**, M.J. (2000) Evaluation of adenoviral vectors by flow cytometry. *Methods*, 21, 297-312.
- 10 **Wigler**, M, **Pellicer**, A., **Silverstein**, S. and **Axel**, R. (1978). Biochemical transfer of single-copy eukaryotic genes using total cellular DNA as donor. *Cell* 14, 725-731.
- Wigley**, P., **Becker**, C., **Beltrame**, J., **Blake**, T., **Crocker**, L., **Harrison**, S., **Lyons**, I., **McKenzie**, Z., **Tearle**, R., **Crawford**, R. and *et al.* (1994) Site-specific transgene insertion: an approach. *Reprod Fertil Dev*, 6, 585-588.
- 15 **Xu**, Z.Z., **Krougliak**, V., **Prevec**, L., **Graham**, F.L. and **Both**, G.W. (1995) Investigation of promoter function in human and animal cells infected with human recombinant adenovirus expressing rotavirus antigen VP7sc. *J Gen Virol*, 76, 1971-1980.
- 20 **Yang**, TT, **Sinai**, P, **Kitts**, PA, and **Kain**, SR. (1997) Quantification of gene expression with a secreted alkaline phosphatase reporter system *Biotechniques* 23, 1110-4.
- Zink**, D, and **Paro**, R. (1995) Drosophila Polycomb-group regulated chromatin inhibits the accessibility of a trans-activator to its target DNA *Embo J* 14, 5660-71.

25

30

Tabla 1. Elementos STAR mejoran expresión transgen.			
Plásmido	Clones con sobre-expresión, %	Veces sobre-expresión (intervalo)	Número de clones
Vacío	12	3-11	25
SCS (control positivo)	24	3-160	21
STAR-6	62	2-200	26
STAR-3	39	5-820	23
STAR, -8	63	7-315	19
STAR-4	31	25-1500	13
STAR-1	57	5-80	23

55

60

65

ES 2 344 074 T3

TABLA 1 (continuación)

5	Tabla 1. Elementos STAR mejoran expresión transgen.			
10	Plásmido	Clones con sobre-expresión, %	Veces sobre-expresión (intervalo)	Número de clones
15	<p>La expresión del gen informador luciferasa es medida en líneas celulares que contienen plásmidos pSDH integrados, sin elementos STAR ("vacío", control negativo) o conteniéndolos (incluyendo el elemento control positivo, SCS de <i>Drosophila</i>). El nivel medio de expresión del control negativo se define como el nivel de referencia, y los clones son considerados con sobre-expresión si su nivel de expresión es >2 veces superior al nivel de referencia. Se informa sobre el porcentaje de clones con sobre-expresión para cada plásmido y el número de veces de sobre-expresión, junto con el número de clones analizados para cada plásmido.</p>			
20				
25				
30				
35				

40
TABLA 2
Elemento STAR clonado

45	Clon	Ubicación cromosómica ¹	Genes adyacentes ²	Secuencia repetida
50	STAR-1	N.d.		
55	STAR-2	N.d.		
60	STAR-3	For 5q33.3 Rev 10q22.2	Parte Chr 10 en histona. Gen acetiltransferasa	
65	STAR-4	For 1p31.1 Rev 14q24.1	Sin genes dentro del intrón de 10 kb de señalización de la proteína G	83% repetitiva LINE2 & LTR ERV Clase I
70	STAR-5	For 3q13.1 Rev 10q22.1*		

ES 2 344 074 T3

TABLA 2 (continuación)

Clon	Ubicación cromosómica ¹	Genes adyacentes ²	Secuencia repetida
STAR-6	2p21	Quinasa supuesta desconocida L5 kb Proteína asociada microtúbulos R 20 kb	19% SINE (MIR) 29% LINE
STAR-7	Lq32.2		12% Alu 4% MIR (SINE) LINE 12,5% L31CR1 11,5% MER1 7% de un complejo bajo al 2%
STAR-8	9q32	Caja ZFP KRAB conteniendo proteína dedo de cinc	35% ERV_Clase I (LTR) 2% repetición simple
STAR-9	Ver STAR4		
STAR-10	N.d.		
STAR-11	2p25.1	Inhibidor de proteína de enlace de ADN desconocido R 15 kb (tipo Myc)	12% (ALU) (SINE) 26% MarRs (LINE)
STAR-12	5q35.3	Familia metaloproteinasas TS2 ADAM desconocida R 15 kb	Complejidad baja 3%
STAR-13	Ver STAR4 y 9		
STAR-14	F N.d. R 20q13.33		
STAR-15	1p36.36	Subunidad de canal de K con compuerta a voltaje L 6 kb R 4 kb desconocido	14% LTR (MaLRs)

ES 2 344 074 T3

TABLA 2 (continuación)

	Clon	Ubicación cromosómica ¹	Genes adyacentes ²	Secuencia repetida
5				
10	STAR-16	F 8p23.1 R 8p22 etc.		
15	STAR-17	2q31.1	Factor transcripción L 6 kb R 40 kb HNRNP	10% de complejidad simple y baja

¹ La localización cromosómica es determinada mediante una búsqueda BLAST de los datos de la secuencia de ADN de los clones STAR frente a la base de datos del genoma humano. La localización se proporciona de acuerdo con la nomenclatura normalizada que se refiere al ideograma citogenético de cada cromosoma; por ejemplo 1p2.3 es la tercera sub-banda citogenética de la segunda banda citogenética del brazo corto del cromosoma 1 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Genetics/chrombanding.html>). F, Resultado de la reacción de secuenciación directa; R, resultado de la reacción de secuenciación inversa. N.d. no determinado todavía.

² Basado en Human Genoma Map View Build 22 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/Entrez/hum_srch?chr=hum_chr.inf&query April 2001). L, izquierdo; R, derecho.

* Posición ambigua, diversos aciertos

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 344 074 T3

TABLA 4

Secuencia de diversos elementos STAR en una hebra (directa) o la hebra opuesta (inversa)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

STAR3 directo

**ACGTNCTAAGNAAACCATTATTATCATGACATTAACCTATAAAAATAGGC
GTATCACGAGGCCCTTTTCGTCTTCACTCGAGCGGCCAGCTTGGATCTCGA
GTACTGAAATAGGAGTAAATCTGAAGAGCAAATAAGATGAGCCAGAAAAC
CATGAAAAGAACAGGGACTACCAGTTGATTCCACAAGGACATTCCCAAGG
TGAGAAGGCCATATACCTCCACTACCTGAACCAATTCTCTGTATGCAGATT
TAGCAAGGTTATAAGGTAGCAAAAGATTAGACCCAAGAAAATAGAGAACT
TCCAATCCAGTAAAAATCATAGCAAATTTATTGATGATAACAATTGTCTCC
AAAGGAACCAGGCAGAGTCGTGCTAGCAGAGGAAGCACGTGAGCTGAAA
ACAGCCAAATCTGCTTTGTTTTTCATGACACAGGAGCATAAAGTACACACCA
CCAAGTACCTATTAAGGCTGTGGTAAACCGATTTCATAGAGAGAGGTTCT
AAATACATTGGTCCCTCATAGGCAAACCGCAGTTCACTCCGAACGTTAGTC
CCTGGAAATTTGATGTCCAGNATAGAAAAGCANAGCAGNCNNNNNTAT
ANATNNGNTGANCCANATGNTNNTGNNC**

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

STAR3 inverso

**GAGCTAGCGGCGCGCCAAGCTTGGATCCCGCCCCGCCCCCTCCGCCCTCG
AGCCCCGCCCCTTGCCCTAGAGGCCCTGCCGAGGGGCGGGGCCTGTCCC
TCCTCCCCTTTCCCCCGCCCCCTACCGTCACGCTCAGGGGCAGCCTGACC
CCGAGCGGCCCCGCGGTGACCCTCGCGCAGAGGCCCTGTGGGAGGGGCGT
CGCAAGCCCCTGAATCCCCCCCCGTCTGTTCCCCCTCCCGCCCAGTCTC
CTCCCCCTGGGAACGCGCGGGGTGGGTGACAGACCTGGCTGCGCGCCAC
CGCCACCGCGCCTGCCGGGGGCGCTGCCGCTGCCTGAGAACTGCGGCT
GCCGCCTGGAGGAGGTGCCGTCCGCTCCGCCACCGCTGCCGCCGCCGCC
AGGGGTAGGAGCTAAGCCGCCCATTTTGTGTCCCCCTGTTGTTGTGCT
TGACATGAATCCGACATGACACTGATTACAGCCCAATGGAGTCTCATTA
ACCCGAGTCGCGGTCCCGCCCCGCGCTGCTCCATTGGAGGAGACCAAAG
ACACTTAAGGCCACCCGTTGGCCTACGGGTCTGTCTGTACCCACTCACT**

**AACCACTCTGCAGCCCATTGGGGCAGGTTCCCTGCCGGTCATNTCGCTTCC
AATAAACACACCCCTTCGACCCCATNATTCCCCCCTTCGGGAACCACCC
CCGGGGGAGGGGTCCACTGGNCAATACCAATTNAANAGAACCGCTNGGG
TCGCCTNTTTCGGGCNCCCTATTGGGTT**

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

STAR4 directo

GGGGAGGATTCTTTTGGCTGCTGAGTTGAGATTAGGTTGAGGGTAGTGAA
GGTAAAGGCAGTGAGACCACGTAGGGGTCATTGCAGTAATCCAGGCTGG
AGATGATGGTGGTTCAGTTGGAATAGCAGTGCATGTGCTGTAACAACCTC
AGCTGGGAAGCAGTATATGTGGCGTTATGACCTCAGCTGGAACAGCAATG
CATGTGGTGGTGTAAATGACCCAGCTGGGTAGGGTGCATGTGATGGAACA
ACCTCAGCTGGGTAGCAGTGTACTTGATAAAATGTTGGCATACTCTACATT
TGTTATGAGGGTAGTGCCATTAATTTCTCCACAAATTGGTTGTCACGTAT
GAGTGAAAAGAGGAAGTGATGGAAGACTTCAGTGCTTTTGGCCTGAATAA
ATAGAAGACGTCATTTTCAGTAATGGAGACAGGGAAGACTAANGNAGGGT
GGATTCAGTAGAGCAGGTGTTTCAGTTTTGAATATGATGAACTCTGAGAGA
GGAAAACTTTTTCTACCTCTTAGTTTTTGNGNCTGGACTTAANATTAAG
GACATANGACNGAGANCAGACCAAATNTGCGANGTTTTTATATTTACTT
GCNGAGGGAATTTNCAAGAAAAGAAGACCCAANANCCATTGGTCAAAA
CTATNTGCCTTTTAANAAAAAGANAATTACAATGGANANANAAGTGTGN
CTNGGCAAAAATTGGG

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

STAR4 inverso

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

**GGATTNGAGCTAGCGGCGCGCCAAGCTTGGATCTTAGAAGGACAGAGTG
GGGCATGGAAATGCACCACCAGGGCAGTGCAGCTTGGTCACTGCCAGCTC
CNCTCATGGGCAGAGGGCTGGCCTCTTGCAGCCGACCAGGCACTGAGCG
CCATCCCAGGGCCCTCGCCAGCCCTCAGCAGGGCCAGGACACACAAGCCT
TTGACTTCCTCCTGTCACTGCTGCTGCCATTCTGTGTTTTGTGGTCATCACT
CCTTCCCTGTCTCAGACTGCCCAGCACTCAAGGATGTCCTGTGGTGGCA
TCAGACCATATGCCCTGAANAGGAGTGAGTTGGTGTGTTTTTGCCGCGCC**

**CANAGAGCTGCTGTCCCCTGAAAGATGCAAGTGGGAATGATGATGNTCAC
CATCNTCTGACACCAAGCCCTTTGGATAGAGGCCCAACAGTGAGGATGG
GGCTGCACTGCATTGCCAAGGCAACTCTGTNNTGACTGCTACANGACANT
CCCAGGACCTGNGAAGNNCTATANATNTGATGCNAGGCACCT**

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

STAR6 directo

5

CCACCACAGACATCCCCTCTGGCCTCCTGAGTGGTTTCTTCAGCACAGCTT
CCAGAGCCAAATTAACGTTCACTCTATGTCTATAGACAAAAAGGGTTTGT
ACTAAACTCTGTGTTTTAGAGAGGGAGTTAAATGCTGTAACTTTTTAGGG
GTGGGCGAGAGGAATGACAAATAACAACCTGTCTGAATGTTTTACATTTT
TCCCCACTGCCTCAAGAAGGTTCACACGAGGTCATCCATGATAAGGAGT
AAGACCTCCAGCCGGACTGTCCCTCGGCCCCAGAGGACACTCCACAGA
GATATGCTAACTGGACTTGGAGACTGGCTCACACTCCAGAGAAAAGCATG
GAGCACGAGCGCACAGAGCANGGGCCAAGGTCCAGGGACNGAATGTCT
AGGAGGGAGATTGGGGTGAGGGTANTCTGATGCAATTACTGNGCAGCTC
AACATTCAAGGGAGGGGAAGAAAGAAACNGTCCCTGTAAGTAAGTTGTNC
ANCAGAGATGGTAAGCTCCAAATTTNAACTTTGGCTGCTGGAAAGTTTNN
GGGCCNANANAANAACANAAANATTTGAGGTTTANACCCACTAACCCN
TATNANTANTTATTAATACCCCTAATTANACCTTGGATANCCTTAAAATAT
CNTNTNAAACGGAACCCTCNTTCCNTTTNNAATNNNAAGGCCATTN
NGNNCAGTAAAAATCTNNNTTAAGNNNTGGGCCNAACAAACNTNTTC
CNAGACACNTTTTTNTCCNGGNATTTNTAATTTATTTCTAANCC

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

STAR6 inverso

ATCGTGTCCCTTCCAGGGACATGGATGAAGCTGGAAGCCATCATCCTCAG
CAAACAAACACAGGAACAGAAAACCAAATACCACATGTTCTCACTCATAAG
TGGGAGCTGAACAGTGAGAACACATGGACACAGGGAGGGGAACATCACA
CACCAAGGCCTGTCTGGTGTGGGGAGGGGAGGAGCATCAGGACAAA
TAGCTAATGCATGTGGGGCTTAAACCTAGATGACGGGTTGATAGGTGCAG

CAATCCACTATGGACACATATACCTATGTAACAACCCNACCTTNTTGACAT
GTATCCCAGAACTTAAAGGAAAATAAAAATTAATAAAAAATTNCCCTGGAA
TAAAAAAGAGTGTGGACTTTGGTGAGATN

STAR8 directo

GGATCACCTCGAAGAGAGTCTAACGTCCGTAGGAACGCTCTCGGGTTCAC
AAGGATTGACCGAACCCAGGATACGTGCTCTCCATCTGAGGCTTGNTC
CAAATGGCCCTCCACTATTCCAGGCACGTGGGTGTCTCCCCTAACTCTCC
CTGCTCTCCTGAGCCCATGCTGCCTATCACCCATCGGTGCAGGTCCTTTCT
GAANAGCTCGGGTGGATTCTCTCCATCCCACTTCCTTTCCAAGAAAGAA
GCCACCGTTCCAAGACACCCAATGGGACATTCCCNNTCCACCTCCTTNTC
NAAAGTTNGCCAGGTGTTCNAAACAGTTAGGGAGAGAANCCCCCAGG
TTNAGTTNCAAGGCATAGGACGCTGGCTTGAACACACACACACNCTC

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

5 STAR8 inverso

GGATCCCGACTCTGCACCGCAAACCTCTACGGCGCCCTGCAGGACGGCGGC
10 CTCCTGCCGCTTGGACGCCAGNCAGGAGCTCCCCGGCAGCAGCAGAGCA
GAAAGAAGGATGGCCCCGCCCACTTCGCCTCCCGGCGGTCTCCCTCCCG
CCGGCTCACGGACATAGATGGCTGCCTAGCTCCGGAAGCCTAGCTCTTGT
15 TCCGGGCATCCTAAGGAAGACACGGTTTTTCTCCCGGGCCTCACCACA
TCTGGGACTTTGACGACTCGGACCTCTCTCATTGAATGGTTGCGCGTTC
TCTGGGAAAG

20 STAR18 directo

25 TGGATCCTGCCGCTCGCGTCTTAGTGTTTCTCCCTCAAGACTTTCCTTCTG
TTTTGTTGTCTTGTGCAGTATTTTACAGCCCCTCTTGTGTTTTTCTTTATTT
CTCGTACACACACGCAGTTTTAAGGGTGATGTGTGTATAATTTAAAAGGAC
30 CCTTGGCCCATACTTTCCTAATTCCTTAGGGACTGGGATTGGGTTTGACTG
AAATATGTTTTGGTGGGGATGGGACGGTGGACTTCCATTCTCCCTAAACT
GGAGTTTTGGTCCGTAATCAAACTAAAAGAAACCTCTGGGAGACTGGAA

ES 2 344 074 T3

TABLA 4 (continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ACCTGATTGGAGCACTGAGGAACAAGGGAATGAAAAGGCAGACTCTCTGA
ACGTTTGATGAAATGGACTCTTGTGAAAATTAACAGTGAATATTCAGTGT
GCACTGTACGAAGTCTCTGAAATGTAATTAAGTTTATTGAGCCCCCG
AGCTTTGGCTTGC CGTATTTTTCCGGTTCGCGGACATCCCACCGCGCAGA
GCCTCGCCTCCCCGCTGNCCTCAGCTCCGATGACTTCCCCGCCCCCGCCC
TGCTCGGTGACAGACGTTCTACTGCTTCCAATCGGAGGCACCCTTCGCGG

STAR18 inverso

TGGATCCTGCCGCTCGCGTCTTAGTGTTTCTCCCTCAAGACTTTCCTTCTG
TTTTGTTGTCTTGTGCAGTATTTTACAGCCCCTCTTGTGTTTTCTTTATTT
CTCGTACACACACGCAGTTTTAAGGGTGATGTGTGTATAATTAAGGAC
CCTTGGCCATACTTTCCTAATTCTTTAGGGACTGGGATTGGGTTTACTG
AAATATGTTTTGGTGGGATGGGACGGTGGACTTCCATTCTCCCTAACT
GGAGTTTTGGTCGGTAATCAAACTAAAAGAAACCTCTGGGAGACTGGAA
ACCTGATTGGAGCACTGAGGAACAAGGGAATGAAAAGGCAGACTCTCTGA
ACGTTTGATGAAATGGACTCTTGTGAAAATTAACAGTGAATATTCAGTGT
GCACTGTACGAAGTCTCTGAAATGTAATTAAGTTTATTGAGCCCCCG
AGCTTTGGC

ES 2 344 074 T3

TABLA 5

Oligonucleótidos utilizados para las reacciones en cadena de la polimerasa (cebadores de PCR) o mutagénesis de ADN

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Número	Secuencia
C65	AACAAGCTTGATATCAGATCTGCTAGCTTGGTCGAGCTGATAC TTCCC
C66	AAACTCGAGCGGCCGCGAATTCGTCGACTTTACCACTCCCTAT CAGTGATAGAG
C67	AAACCGCGGCATGGAAGACGCCAAAAACATAAAGAAAGG
C68	TATGGATCCTAGAATTACACGGCGATCTTTCC
C81	AAACCATGGCCGAGTACAAGCCCACGGTGCGCC
C82	AAATCTAGATCAGGCACCGGGCTTGCGGGTCATGC
C85	CATTTCCCCGAAAAGTGCCACC
D30	TCACTGCTAGCGAGTGGTAAACTC
D41	GAAGTCGACGAGGCAGGCAGAAGTATGC
D42	GAGCCGCGGTTTAGTTCCTCACCTTGTCG
D51	TCTGGAAGCTTTGCTGAAGAAAC
D89	GGCAAGATGTCGTAGTCAGG
D90	AGGCCCATGGTCACCTCCATCGCTACTGTG
D91	CTAATCACTCACTGTGTAAT
D93	AATTACAGGCGCGCC
D94	AATTGGCGCGCCTGT
D95	TGCTTTGCATACTTCTGCCTGCCTC
E12	TAGGGGGGATCCAAATGTTC
E13	CCTAAAAGAAGATCTTTAGC
E14	AAGTGTGGATCCACTTTGG
E15	TTTGAAGATCTACCAAATGG

ES 2 344 074 T3

TABLA 5 (continuación)

Número	Secuencia
5	E16 GTTCGGGATCCACCTGGCCG
10	E17 TAGGCAAGATCTTGGCCCTC
	E18 CCTCTCTAGGGATCCGACCC
15	E19 CTAGAGAGATCTTCCAGTAT
	E20 AGAGTTCCGGATCCGCCTGG
20	E21 CCAGGCAGACTCGGAACTCT
	E22 TGGTGAAACCGGATCCCTAC
25	E23 AGGTCAGGAGATCTAGACCA
	E25 CCATTTTCGCTTCCTTAGCTCC
30	E42 CGATGTAACCCACTCGTGCACC
	E57 AGAGATCTAGGATAATTTTCG
35	E92 AGGCGCTAGCACGCGTTCTACTCTTTTCCTACTCTG
	E93 GATCAAGCTTACGCGTCTAAAGGCATTTTATATAG
40	E94 AGGCGCTAGCACGCGTTCAGAGTTAGTGATCCAGG
	E95 GATCAAGCTTACGCGTCAGTAAAGGTTTCGTATGG
45	E96 AGGCGCTAGCACGCGTTCTACTCTTTCATTACTIONCTG
	E97 CGAGGAAGCTGGAGAAGGAGAAGCTG
50	E98 CAAGGGCCGCAGCTTACACATGTTC
	D58 CCAAGTTGACCAGTGCC
55	D80 GTTCGTGGACACGACCTCCG
	D70 TACAAGCCAACCACGGCCT
60	D71 CGGAAGTGCTTGACATTGGG
65	

ES 2 344 074 T3

TABLA 6

Elementos STAR de la invención, incluyendo localización y longitud genómica

STAR	Localización ¹	Longitud ²
1	2q31.1	750
2	7p15.2	916
3 ³	15q11.2 y 10q22.2	2132
4	1p31.1 y 14q24.1	1625
5 ⁴	20q13.32	1571
6	2p21	1173
7	1q34	2101
8	9q32	1839
9 ⁴	10p15.3	1936
10	Xp11.3	1167
11	2p25.1	1377
12	5q35.3	1051
13 ⁴	9q34.3	1291
14 ⁴	22q11.22	732
15	1p36.31	1881
16	1p21.2	1282
17	2q31.1	793
18	2q31.3	497
19	6p22.1	1840
20	8p13.3	780
21	6q24.2	620
22	2q12.2	1380
23	6p22.1	1246

65

ES 2 344 074 T3

TABLA 6 (continuación)

5	STAR	Localización ¹	Longitud ²
	24	1q21.2	948
10	25 ⁵	1q21.3	1067
	26	1q21.1	540
15	27	1q23.1	1520
	28	22q11.23	961
	29	2q13.31	2253
20	30	22q12.3	1851
	31	9q34.11 y 22q11.21	1165
25	32	21q22.2	771
	33	21q22.2	1368
30	34	9q34.14	755
	35	7q22.3	1211
35	36	21q22.2	1712
	37	22q11.23	1331
40	38	22q11.1 y 22q11.1	~1000
	39	22q12.3	2331
45	40	22q11.21	1071
	41	22q11.21	1144
50	42	22q11.1	735
	43	14q24.3	1231
55	44	22q11.1	1591
	45	22q11.21	1991
60	46	22q11.23	1871
	47	22q11.21	1082
65	48	22q11.22	1242

ES 2 344 074 T3

TABLA 6 (continuación)

5	STAR	Localización ¹	Longitud ²
	49	Clon al azar Chr 12, y 3q26.32	1015
10	50	6p21.31	2361
	51	5q21.3	2289
15	52	7p15.2	1200
	53	Xp11.3	1431
20	54	4q21.1	981
	55	15q13.1	501
25	56	Incluye 3p25.3	741
	57	4q35.2	1371
30	58	21q11.2	1401
	59	17 clon al azar	872
35	60	4p 16.1 y 6q27	2068
	61	7p14.3 y 11q25	1482
40	62	14q24.3	1011
	63	22q13.3	1421
45	64	17q11.2	1414
	65	7q21.11=28.4	1310
50	66	20q13.33 y 6q14.1	~2800
55	¹ La localización cromosómica es determinada mediante una búsqueda BLAST de los datos de los elementos STAR frente a la base de datos del genoma humano. La localización se da de acuerdo con la nomenclatura normalizada que se refiere al ideograma citogenético de cada cromosoma; por ejemplo 1p2.3 es la tercera sub-banda citogenética de la segunda banda citogenética del brazo corto del cromosoma 1 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Class/MLACourse/Genetics/		
60			
65			

ES 2 344 074 T3

TABLA 6 (continuación)

5 chrombanding.html). En los casos en los que la
reacción de secuenciación directa e inversa
10 identificaban ADN de diferentes loci genéticos, se
muestran ambos loci.

15 ² Se determinan las longitudes precisas mediante
análisis de la secuencia de ADN; las longitudes
aproximadas son determinadas mediante mapeo de
restricción.

20 ³ Secuencia y localización de STAR3 ha sido refinada a
partir del ensamblaje de las Tablas 2 y 4.

25 ⁴ Los STAR con estos números en las Tabla 2 y 4 se han
dejado a un lado (referido en adelante como "oldSTAR5"
etc.) y sus números asignados a los elementos STAR
mostrados en el apéndice de secuencias de ADN. En el
30 caso de oldSTAR5, oldSTAR14, y oldSTAR16, los ADN
clonados eran quimeras de más de dos localizaciones
cromosómicas; en el caso de oldSTAR9 y oldSTAR13, los
ADN clonados eran idénticos a STAR4.

35 ⁵ Idéntico a la Tabla 4 "STAR18".

40

45

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

TABLA 7

Los elementos STAR otorgan estabilidad con el tiempo a la expresión de los transgenes¹

	<u>Divisiones Celulares²</u>	<u>Expresión Luciferasa³</u>
STAR6 más Puromicina	42	18.000
	60	23.000
	84	20.000
	108	16.000
STAR6 sin Puromicina ⁴	84	12.000
	108	15.000
	144	12.000

¹El plásmido pSDH-Tet-STAR6 fue transfectado en células U-2 OS, y los clones fueron asilados y cultivados en medio sin doxiciclina como se describe en el Ejemplo 1. Las células fueron transfectadas a recipientes de cultivo nuevos a una dilución de 1:20.

²El número de divisiones celulares se basa en la estimación de que en una semana el cultivo alcanza la confluencia celular, lo que representa ~6 divisiones celulares.

³La luciferasa fue analizada como se describe en el Ejemplo 1.

⁴Al cabo de 60 divisiones celulares las células fueron transfectadas a dos recipientes de cultivo; uno estaba provisto de medio de cultivo que contenía puromicina, para las 60 primeras divisiones celulares, y el segundo estaba provisto de medio de cultivo que carecía de antibiótico.

ES 2 344 074 T3

TABLA 8

Elementos STAR humanos y sus supuestos ortólogos y parálogos de ratón

SEQ: ID	STAR	Humano ¹	Ratón ²	Similitud ³
1	1	2q31.1	2D	600 pb 69%
2	2	7p 15.2	6B3	909 pb 89%
3	3a	5q33.3	11B2	248 pb 83%
4	3b	10q22.2	14B	1.363 pb 89% 2.163 pb 86%
5	6	2p21	17E4	437 pb 78%
6	12	5q35.3	11b1.3	796 pb 66%
7	13	9q34.3	2A3	753 pb 77%
8	18	2q31.3	2E1	497 pb 72%
9	36	21q22.2	16C4	166 pb 79%
10	40	22q11.1	6F1	1.270 pb 75% 2.309 pb 70%
11	50	6p21.31	17B1	1.451 pb 72% 2.188 pb 80% 3.142 pb 64%
12	52	7p15.2	6B3	1.846 pb 74% 2.195 pb 71%
13	53	Xp11.3	XA2	364 pb 64%
14	54	4q21.1	5E3	1.174 pb 80% 2.240 pb 73% 3.141 pb 67% 4.144 pb 68%
15	61a	7p14.3	6B3	188 pb 68%

ES 2 344 074 T3

TABLA 8 (continuación)

5	¹ Ubicación citogenética del elemento STAR en el genoma humano.
10	² Ubicación citogenética del elemento STAR ortólogo en el genoma de ratón.
15	³ Longitud de las regiones que presentan una alta similitud de secuencias, y una similitud de porcentaje. En algunos casos existe más de un bloque de elevada similitud; en otros casos, cada bloque se describe de manera separada. La similitud de <60% no se considera importante.
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

REIVINDICACIONES

5 1. Una secuencia de ADN aislada y/o recombinante que tiene actividad anti-represora, seleccionada dicha secuencia del grupo que consiste en:

- (a) el SEQ ID: 45 de la Figura 20;
- (b) un fragmento del SEQ ID: 45 de la Figura 20;
- 10 (c) una secuencia derivada del SEQ ID: 45

de la Figura 20 por delección inserción y/o mutación de una o más bases; donde la actividad anti-represora de dicha secuencia confiere a una célula de osteosarcoma U-2 OS humana la capacidad para crecer después de 4-5 semanas de cultivo en presencia de 250 µg/ml de Zeocina y 0,1 ng/ml de doxíciclina, cuando dicha célula comprende una proteína de fusión represora de LexA que contiene el dominio de unión a ADN de LexA y una región codificadora de HP1 o HPC2 bajo el control del sistema regulador de la transcripción Tet-Off, cuando dicha secuencia de ADN aislada y/o recombinante es clonada en una secuencia poliligadora en un plásmido, estando situado dicho poliligador entre cuatro sitios operadores de LexA y el promotor de SV40 que controla el gen de resistencia a zeocina, cuando el plásmido está presente en dicha célula.

2. Un constructo de ADN recombinante provisto de una secuencia de ADN según la reivindicación 1.

25 3. Un constructo de ADN según la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un promotor conectado operablemente a una secuencia de ácido nucleico de interés.

4. Un constructo de ADN según la reivindicación 3, donde dicha secuencia de ácido nucleico de interés es un marco de lectura abierto de un transgen.

30 5. Un constructo de ADN según la reivindicación 4, donde dicho promotor es un promotor exógeno.

6. Un constructo de ADN según una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, donde dicho promotor es un promotor constitutivo fuerte, preferiblemente un promotor viral, o un promotor inducible.

35 7. Un constructo de ADN según una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, donde dicho promotor es un promotor de CMV, un promotor de SV40 o un promotor Tet-Off.

8. Un constructo de ADN según una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, que comprende en el siguiente orden:

- 40 (i) una secuencia de ADN según la reivindicación 1,
- (ii) el promotor conectado operablemente a la secuencia de ácido nucleico de interés, y
- 45 (iii) una secuencia de ADN según la reivindicación 1, preferiblemente en orientación opuesta a (i).

9. Un método para obtener una célula anfitriona que comprende la etapa de transfectar la célula anfitriona con un constructo de ADN según una cualquiera de las reivindicaciones 3-8.

50 10. Una célula que comprende un constructo de ADN según una cualquiera de las reivindicaciones 3-8.

11. Una célula según la reivindicación 10, que comprende múltiples copias de dicho constructo de ADN.

55 12. Una célula según la reivindicación 10 u 11, que es una célula CHO.

13. Un método para producir un producto génico en una célula que comprende proporcionar una casete de expresión que comprende:

- 60 (i) un transgen que codifica dicho producto génico, y
- (ii) una secuencia de ADN según la reivindicación 1,

y permitir la transcripción de dicha casete de expresión en una célula.

65

14. Un método según la reivindicación 13, donde dicha célula es una célula CHO.

ES 2 344 074 T3

15. Un método según la reivindicación 13 o 14, donde la casete de expresión comprende en el siguiente orden:

(i) una secuencia de ADN según la reivindicación 1,

5 (ii) el transgen que comprende un promotor conectado operablemente a un marco de lectura abierto que codifica dicho producto génico, y

(iii) una secuencia de ADN según la reivindicación 1, preferiblemente en orientación opuesta a (i).

10

16. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, donde se proporciona una multiplicidad de dichas casetes de expresión y se permite la transcripción de las mismas en dicha célula, y la expresión de dicho transgen depende del número de copias.

15

17. El uso *in vitro* de una secuencia de ADN según la reivindicación 1, para regular la transcripción de un ácido nucleico de interés.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

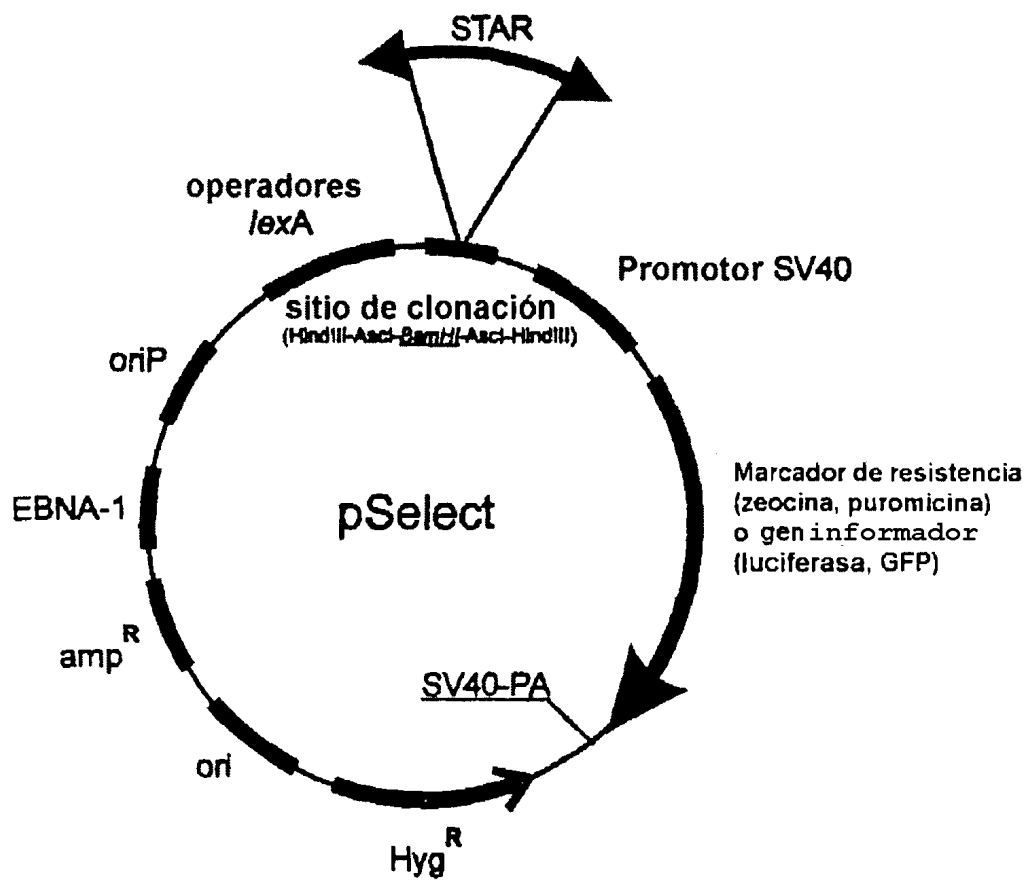


Fig. 2

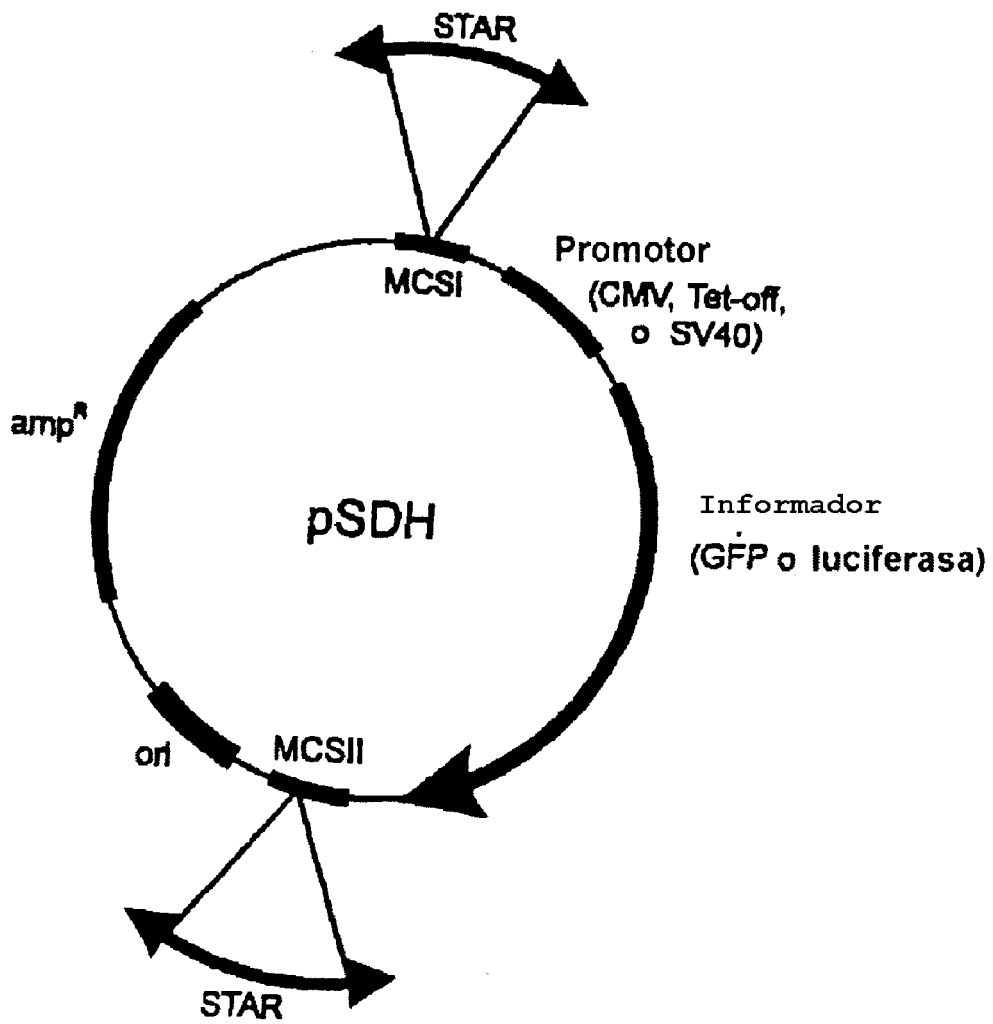


Fig. 3

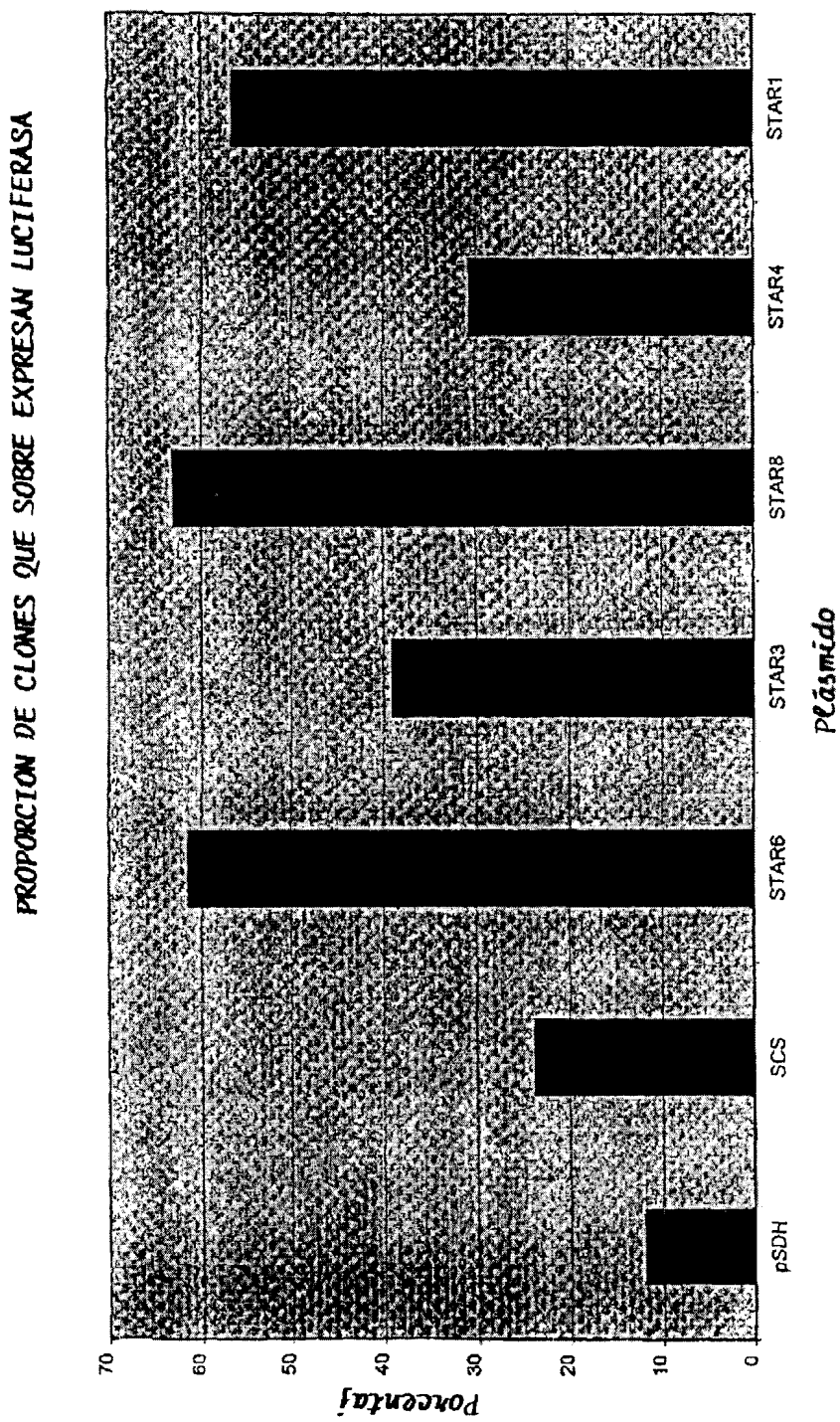


Fig. 4

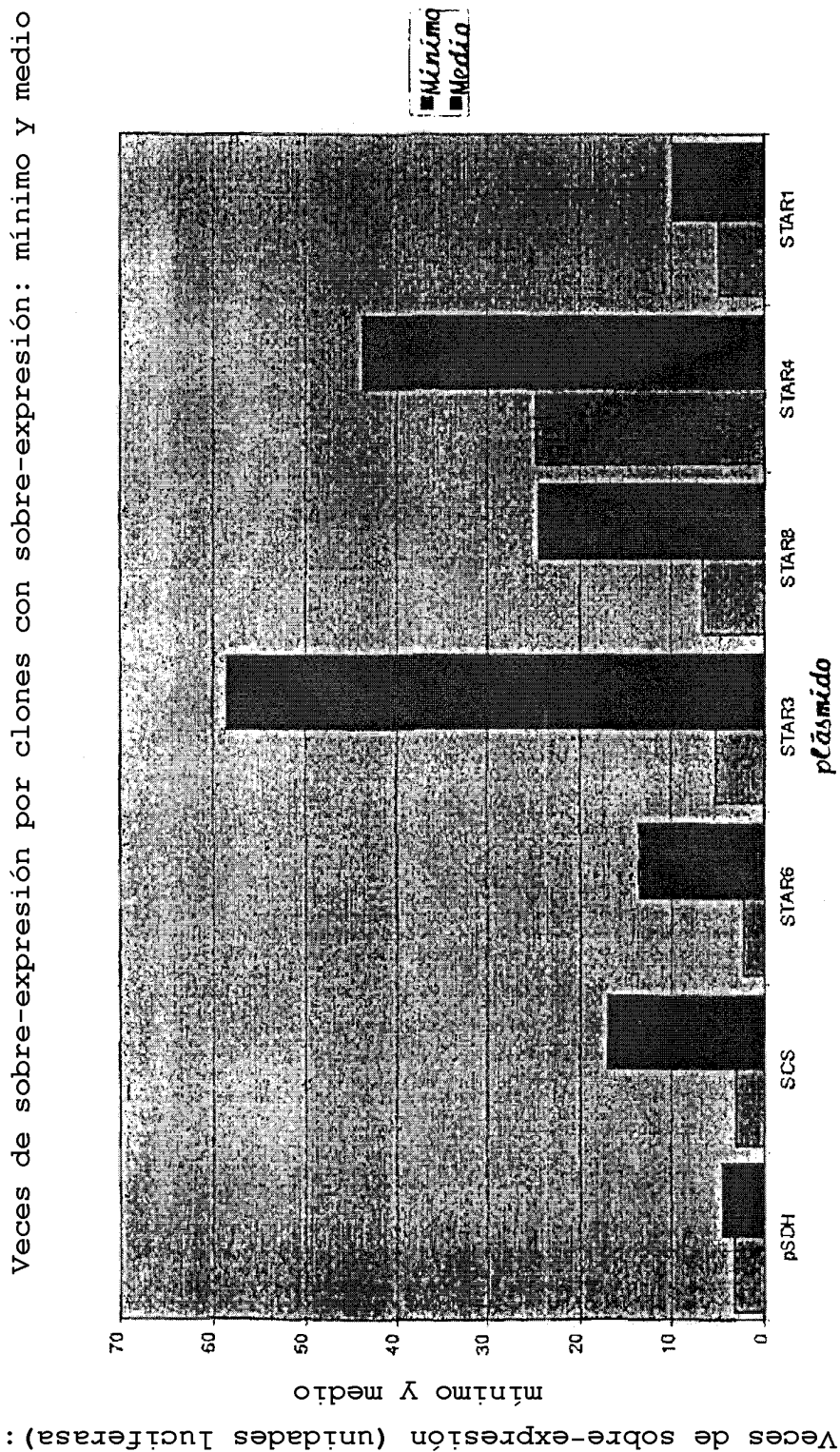


Fig. 5

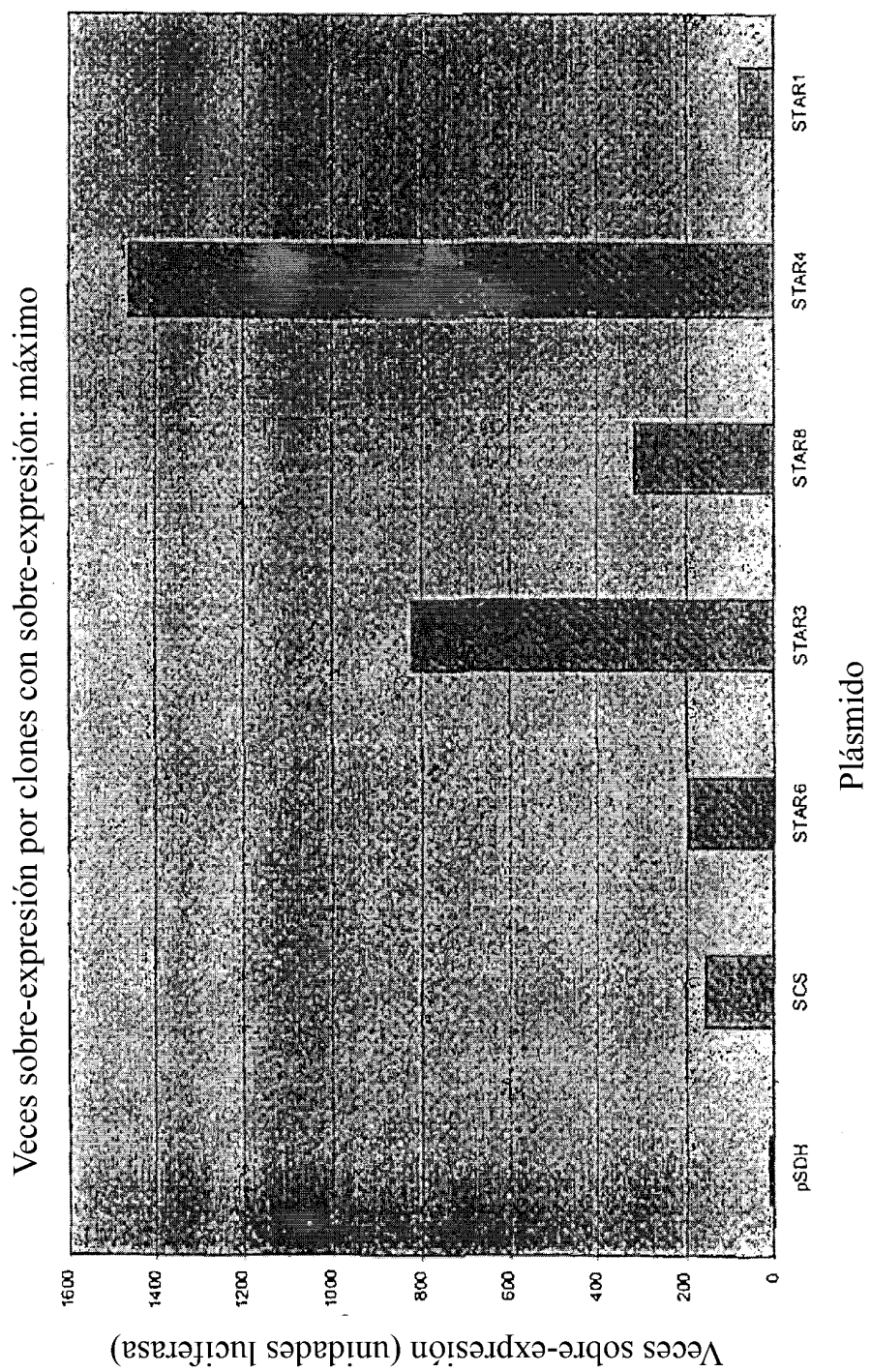


FIG. 6

Vector para someter a ensayo actividad
STAR

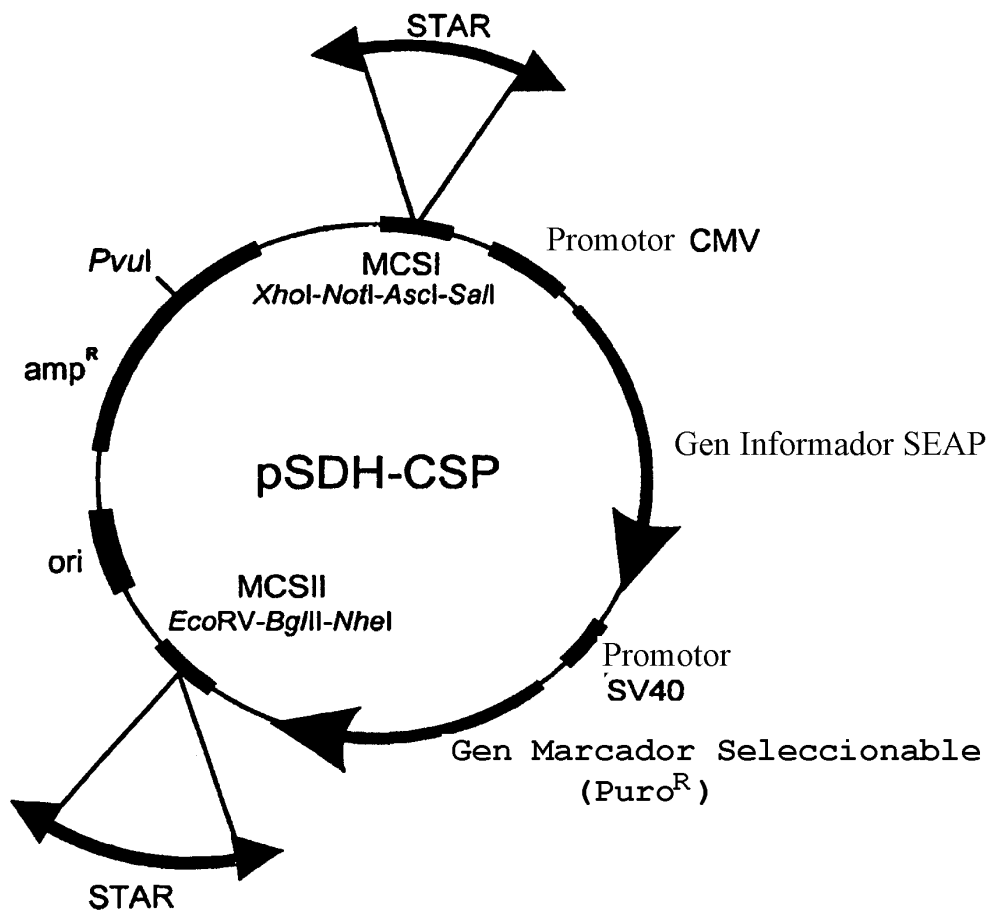


FIG 7

Células CHO, promotor CMV, SEAP, lineal

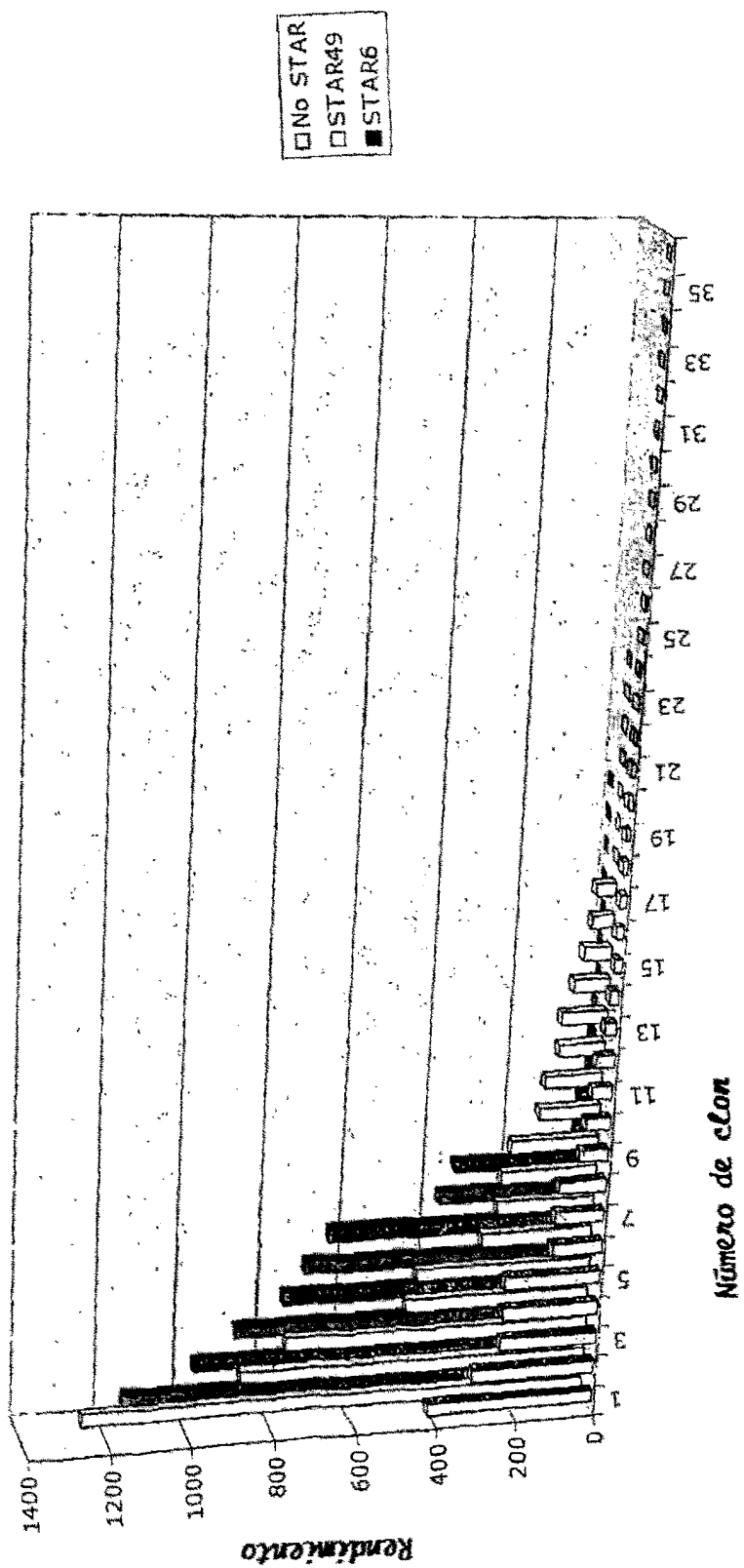


FIG. 8

Células U-2 OS, promotor CMV, luciferasa, circular

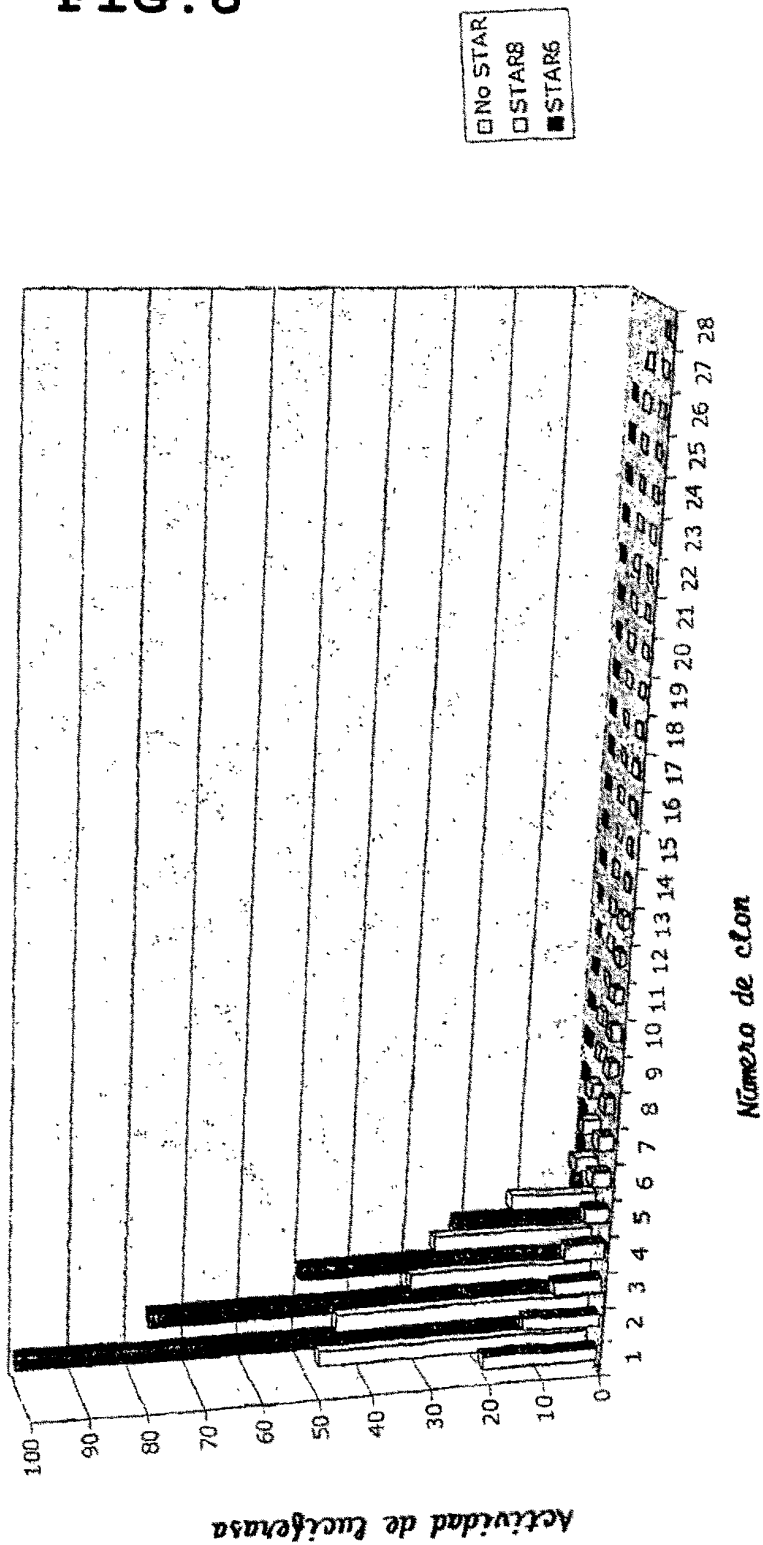


FIG. 9

Mapeo fino STAR









		<u>Crecimiento</u>
STAR10		++
10A		+++
10B		-
10C		-
STAR27		+
27A		-
27B		+/-
27C		-

FIG. 10

Células U-2 OS, promotor SV40, luciferasa, circular

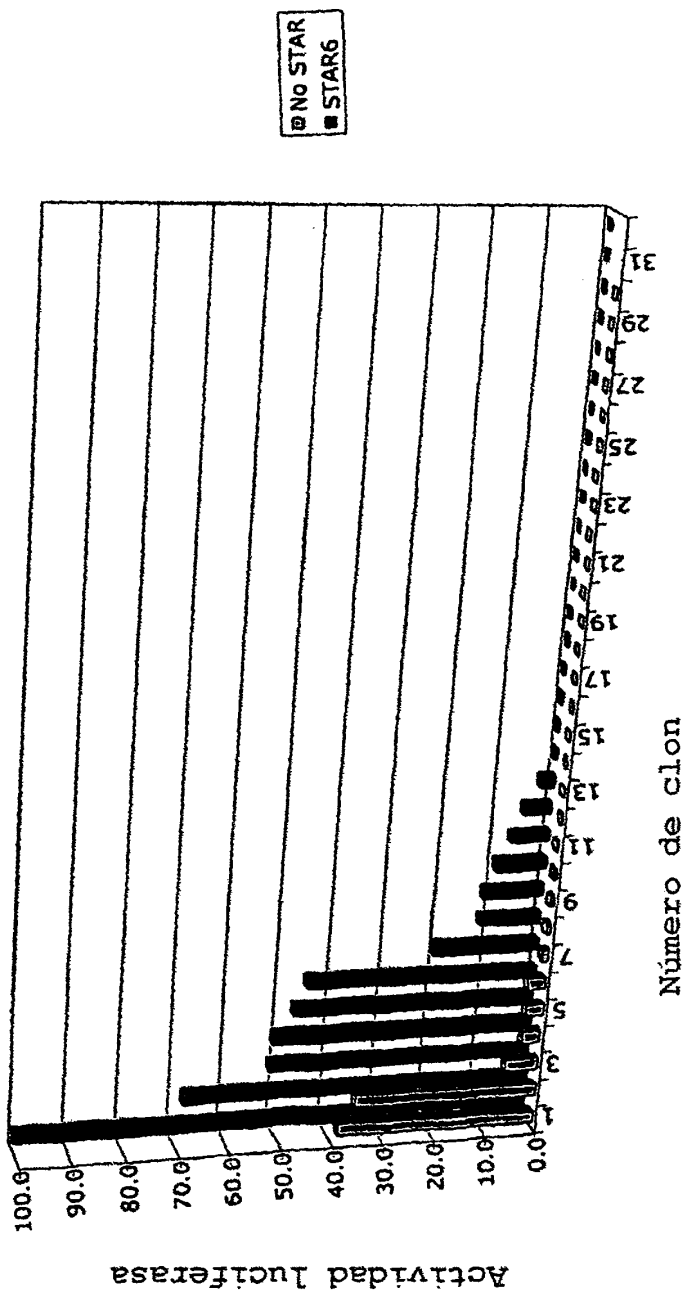


FIG. 11

Células U-2 OS, promotor Tet-Off, luciferasa, circular

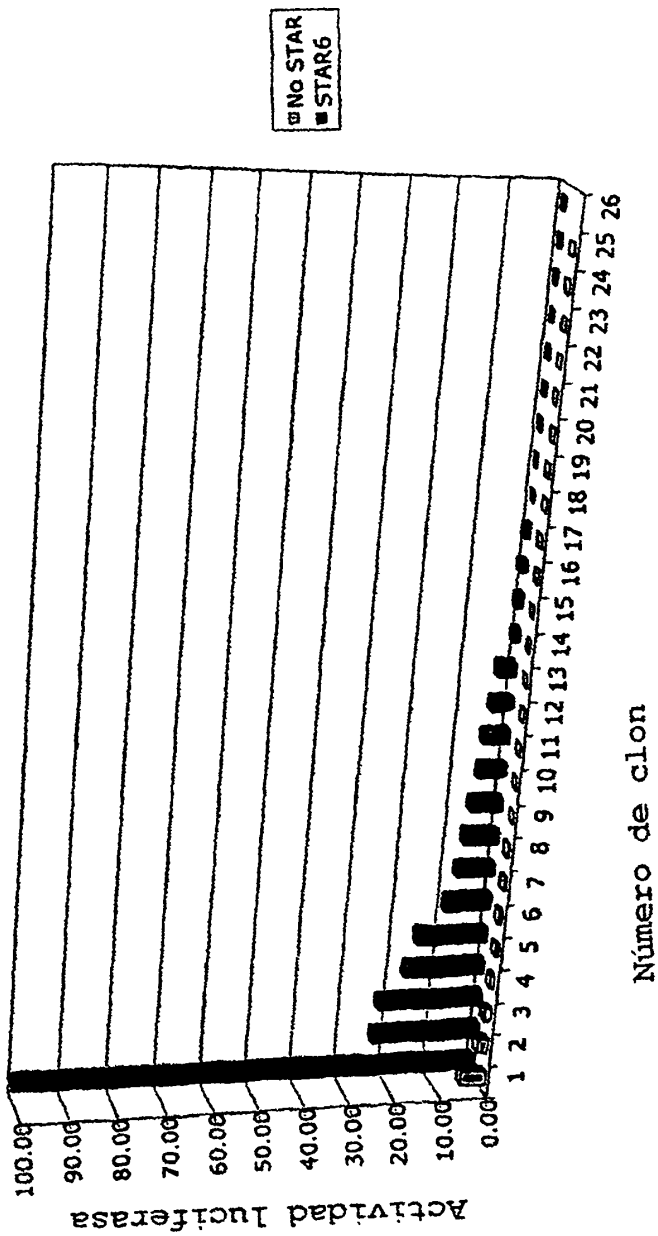


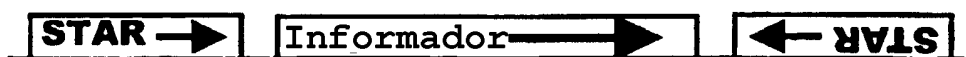
FIG. 12

Orientación del elemento STAR

A. Vector pSelect con elemento STAR clonado:



B. Vector pSDH, STAR en orientación natural:



C. Vector pSDH, STAR en orientación contraria:



FIG. 13

Direccionalidad de la función STAR



FIG. 14

Dependencia del número de copias STAR

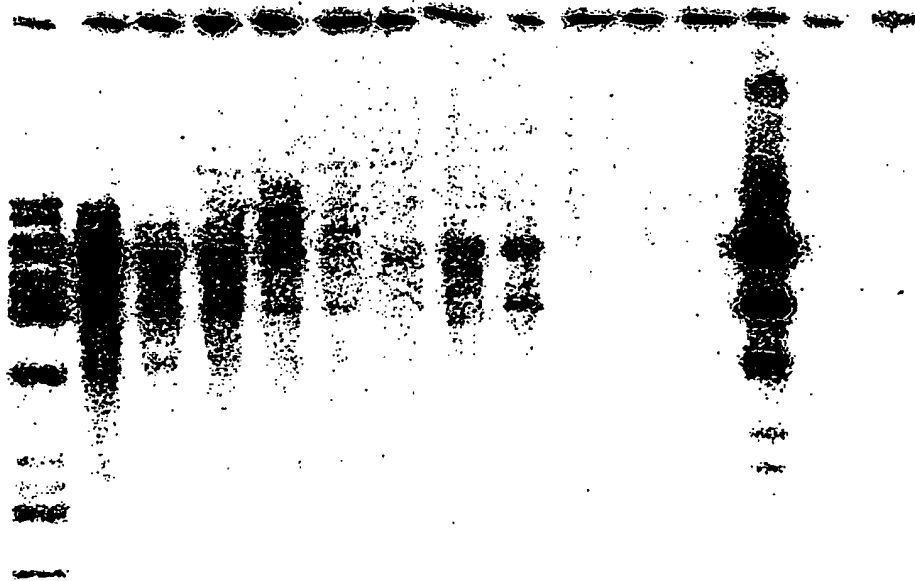


FIG. 15

Dependencia del número de copias STAR

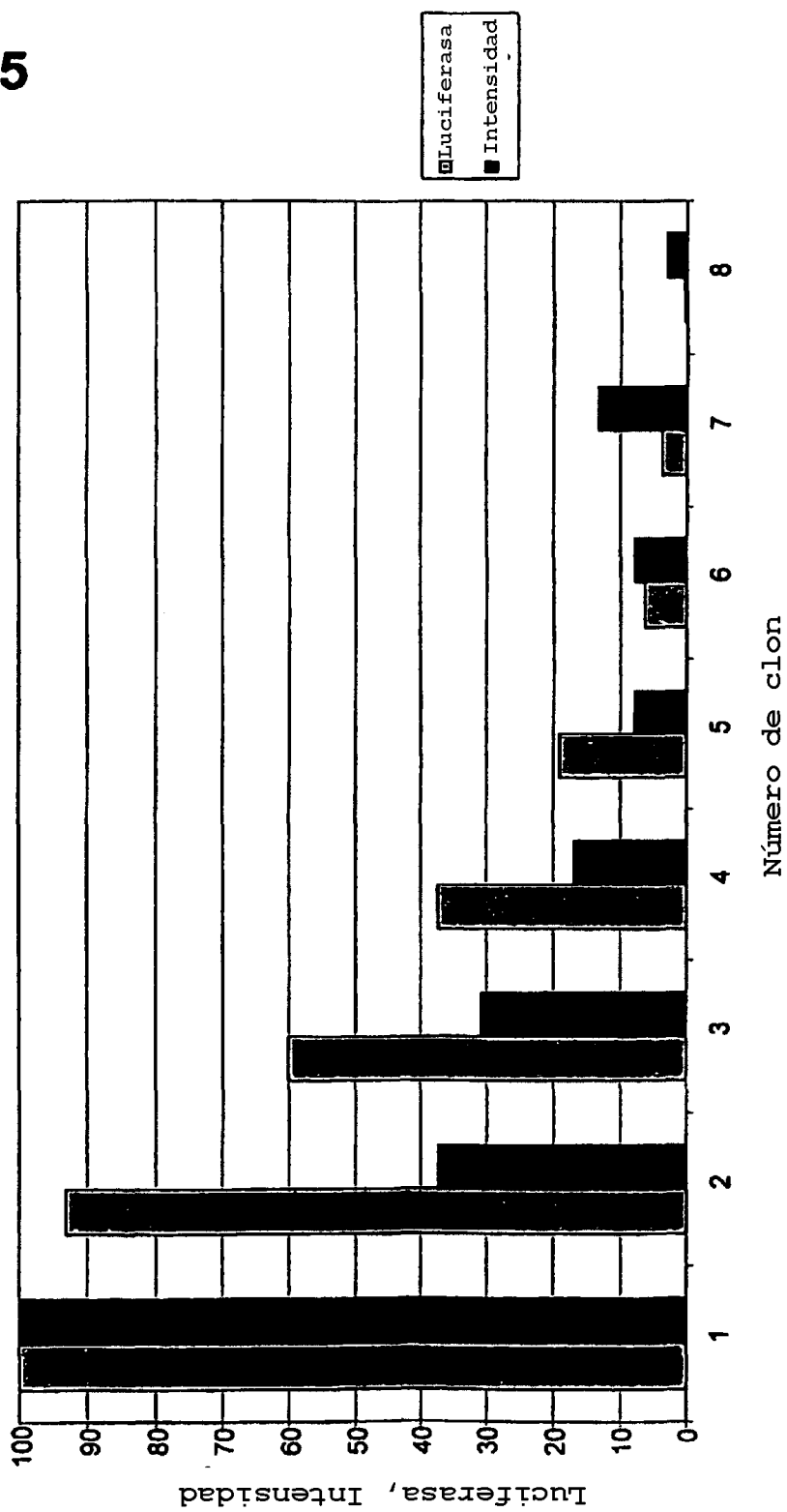
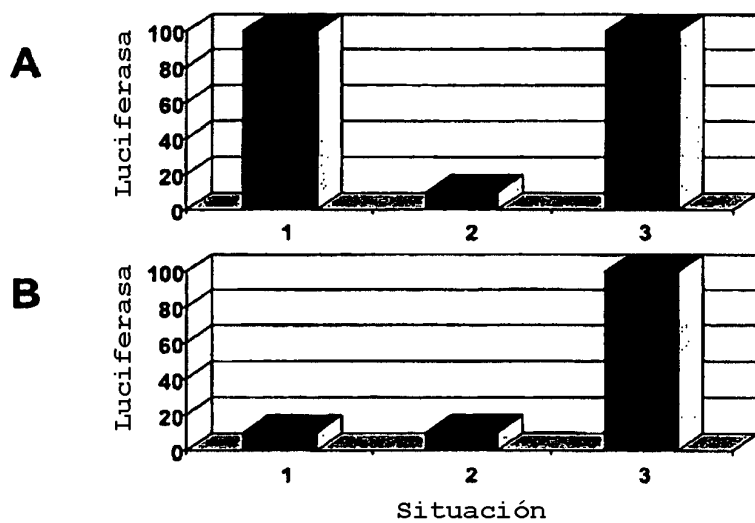
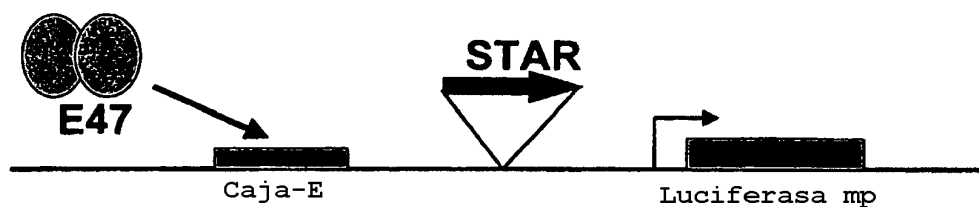


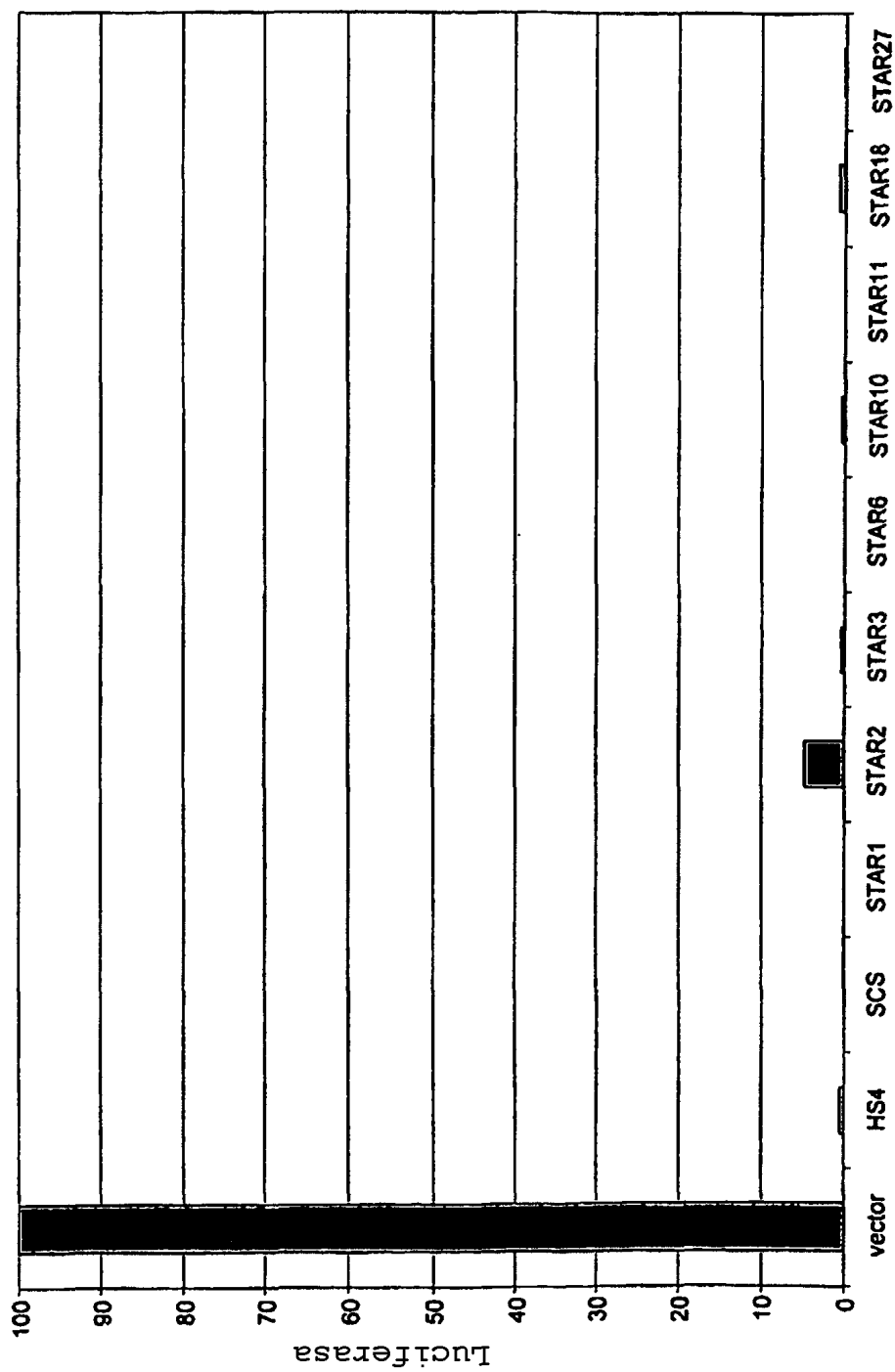
FIG. 16

Diagrama esquemático de Análisis de Intensificador y bloqueo de intensificador



Análisis de bloqueo de intensificador

FIG. 17



Análisis intensificador
FIG. 18

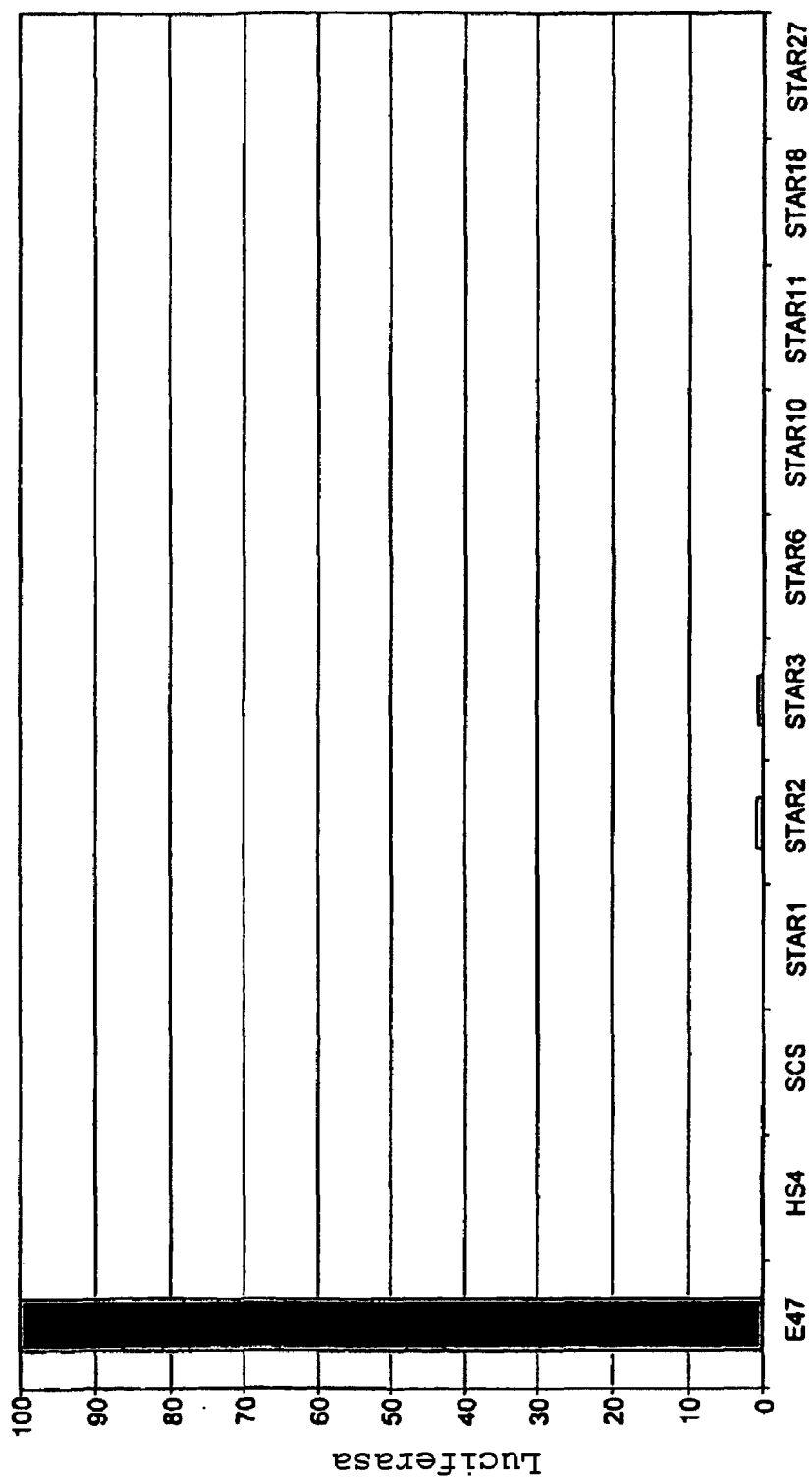


FIG. 19

La secuencia y la función de STAR18 es conservada entre ratón y humano

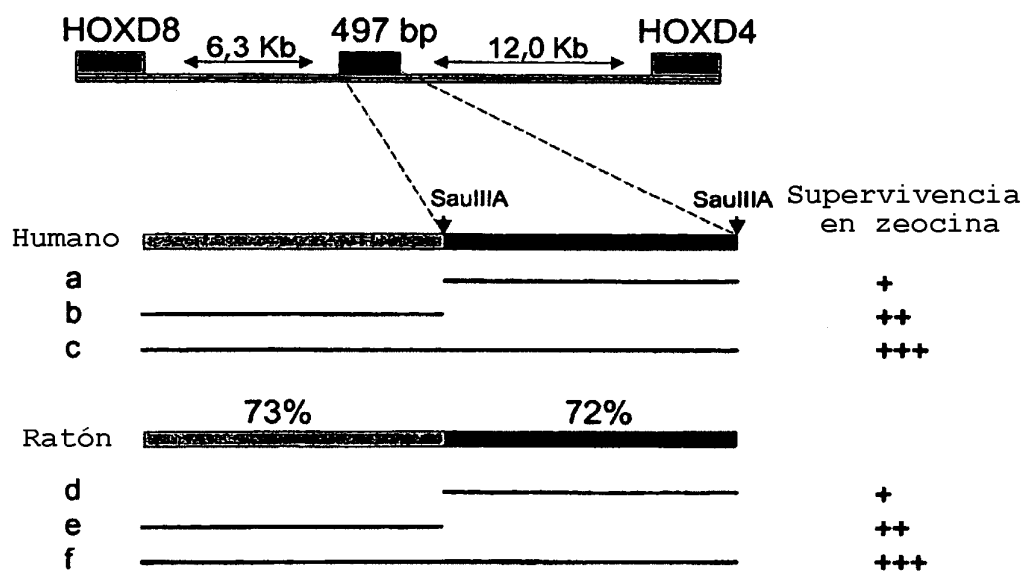


FIG. 20

```

SEQ ID:1
>STAR1
ATGCCGTTGGGGCGCCAGAGACTCGTGGGATCCTTGGCTTGGATGTTTGGATCTTTCAGAGTGGCTTGGCCGCGAAAG
ACAGGTACATTTCTGATAGGCCCTGTGAAGCCCTCCGAGGACCATCTCAATTAAGACGATGGTATTTGGAGGCGAGAGTCCACA
GAAAGAACTGTGGCCCTCCCTCAGTCAAAAACGGGAAGTGAATTTATTTTAAATGGGAGTGGAAATATGTGAGGGCTGCAGG
AACCAGTCTCCCTCCCTTCTGGTTGGAAAAGCTGGGGCTGGCCTCAGAGACAGGTTTTTGGCCCGCTGGGTGGGCGAGT
CTAGTCGACCCCTTGTAGACTGTGCACACCCCTAGAAGAGCAACTACCCCTATACACCAGGCTGGCTCAAGTGAAGGGGGC
TCTGGCTCCAGTCTGAAAAATCTGGTGTCTGGGGACCTCTGGTCTTGGCTCTCTCCCTCCCTGGACTGGCTCTGGGTGC
TTATCTCTGCAGAACCTCTCGCTAGCAAAACCCACATTCAGCGCCCTGTAGCTGAACACAGCACAAGAAAGCCCTAGAGATC
AAAAGCATTAGTATGGGCACTTGGGGGAGGAGTGAATATTTAACGCTTTTGTTCATCAATAACTCGTTGGCTTTGACCTGT
CTGAACAAGTCGAGCAATAAGGTGAAATGCAGGTCACAGGCTTAACAATAATGAAAAATGTGATATTTACCCCGGCTCTCC
AGCCGGCGCCAGGCTCC

SEQ ID:2
>STAR2
GGGTGCTTCCGAAATCTTCCCTGAGAAGGATGGTGGCCGGTAAGGTCCGTGTAGGTGGGGTCCGGCTCCCGAGGCCCGG
CCCGTGGTGGTGGCCCGTGGCCAGCGCCCGCCAGCCCAATAGTCCATGGCCCGGAGGCGAGGTTGGGGAGGTGAGTTAG
ACCAAAGAGGGCTGGCCCGGAGTTGCTCA TGGGCTCCACATAGCTGCCCCCAAGAAAGCGGGCTTCCCTGTA TGTGTGG
GTTCCCATAGCTCCGCTGGCCCTGCAGGCCATGAGCGTGGGGTCA TAGTCGGGGTGC CCCCCTGGCCCGCCCTGCGCC
CTGTAGCCCTTCTGTGGGGTGGCGGGGTGCGCAGCTGGGCAGGACGAGGGTAGGAGGCGGGGGCAGCCCTAGGT
ACCTGGGGGGCTTGGAGAAGGGCGGGGGCGACTGGGGCTCATACGGGACCTGTGACACCGAAATGCA TAGAGTTGAG
ATAGCCACCGGCTCCGGGGGCGAGGGGGCTGGGACTTGGAGACTGGCCCCCGATGACGTTAGCATGCCCTTGGCCCTTCTG
ATCCTTTTGTACTTCAATCGCGGATTTCTGGAACAGATCTTGAATCTGGCCCTCAGTGAGTTTCAAGCAGATTTGGCA TCTC
CACCCGGCCGGCCCGCACAGGTAGCGGTGAAAGTGAAGTCACTTCTCCAGCTCCACAGCTGCGCGCTCGTGTAGGCGT
GGCGCCGCTTGGACGAAGCTTCCCGCGGGGCTCTTGTGCGCAGCGCAGCTTTCGCTTGGAGGACAGAGAGGAAG
AGCGGCTCAGGGCTGGCCGGCCCGCCCGCCAGCCCTGACCCAGCCCGGCCCTCC TCCACAGGCCCAA

SEQ ID:3
>STAR3
ATCTCGAGTACTGAAATAGGAGTAAATCTGAAGGCAAAATAGATGAGCCAGAAAACCAAGAAAGAACAGGACTACCAAG
TTGATTTCCACAAGGACATTCOAAGGTGAGAAGGCCATATACCTCCACTACCTGAAACCAATTCCTGTATGTCAGATTTAGC
AAGGTTATAAGGTAGCAAAAATATAGACCCAAGAAAATAGAGAAGTCCAAATCCAGTAAAAATCA TAGCAAAATTTATGAT
GATAACAAATGCTTCCAAAGGAACAAGCCAGAGTCTGTCTAGCAGAGGAAGCAGCTGAGCTGAAAAACAGCCAAA TCTGCTT
TGTTTTCAATGACACAGGACATAAAGTACACACCACCAACTGACCTATTAAGGCTGTGGTAAACCGATTCATAGAGAGAGG
TCTAAATACATTTGGTCCCTCACAGGCAAACTGCAGTTCCGTCGGAACGTAGTCCCTGAAAAATTTGATGTCCAGTATAGAA
AAGCAGAGCAGTCAAAAAATATAGATAAAGCTGAACAGATGTTGCCCTGGGCAA TGTAGCAGCACCACTTAAAGATATA
ACCTCAGGCTGTGGACTCCCTCCCTGGGGAGCGGTGCTGGCGGGCGGGGGGGCTCCGCAACTCCCGGCTCTCTGGCC
GGCTCCCGTTCCTCCGGGGCGGGCGGGGGCCGGGACTGGCCCTCAGAGCGGGGCTCTTCGGCCCGGGCTCGGA
GGCAGTGGCGGTGGCCGCAAGGCTCCCTGGCTTCCGCTGCGCCATGTCAGCATTCGAACTGAGGTCATCTCTTGGGACTGGT
TAGACAGTGGGTGACCCACGAGGGGCGAGTTGAAGCAGGTTGGGTGTCACCTCCCCAGGAAGTCCAGTGGGTGAGGG
AACTCCCTCCCTTAGCCAAGGAGGGCCGTGAGGGACTGTGCCCGGTGAGAGACTGTGCCCTGAGGAAAGGTGCACTCTGGC
CCAGATACTACACTTTTCCACCGTCTTCAAAACCCGAGACAGGAGATTCCTTCGGGTTCCTACACCACAGGACCCCTG
GGTTCAACCAACAAAGCGGCAATTTGGGCAGACACCAGCTAGCTGCAAGAGTTGTTTTTTTTTATCTCTCTGTGGC
ACCTGGAACCCAGGAGAGACACTTTCACTCCCTGGAAGGGGGCTGAAGGCAGGACCTTTAGCTCGGGCTTAGG
GGTTTGGGCTGAGTGGGGAGGGAGAGGAAAAGCCCTGCTCATTTGGCTCTCTGCAAGCAATAAGGCTAGGCTCTCT
TCTCGGAGTAGACCCAA TCCTTTCCTAGAGGTGGAGGGGGGGTAGGTGGAAGTAGAGTGGCGGGTATCTAGGAGAG
AGAAAAAGGGCTGGACCAATAGGTGCCCGGAAGAGCGGACCCAGCGGCTCTGTGATTTGGTATTGGCAG TEGACCTTCC
CGGGTGTTCGGAGGGGGGATGATGGGTGAGGGGGTGTGTTTATGTTGAAAGCGAGATGACCGGAGGAACTTCCCA
ATGGCTGCAAGTGGTTAGTGTGGTGAAGACAGACCCGTAGCCCAAGGGTGGCTTAAAGTGTCTTTGGTCTCTCT
CAATGGAGCACCGGGGGCGGACCCGACTCGGGTTAA TGAAGCTCCATTTGGCTGTAACTAGTCTCATGTCGGAATC
ATGTCAGACAAACAAGGGGACACAAAAAGCCGGCTTAGTCTTACCCCTGGCGGGCGGAGCGGTGGCCGAGG
CGACGGCACTCCCTCCAGGCGGACCGGCTTTCTCAGGACGCGCAGCGCCCGGGCAGGCGGGTGGCGGTGGCCGCA
GCCAGGCTGTCAACCCACCCCGGCTTCCAGGGGAGGAGACTGGGGGGAGGGGGAAACAGACGGGGGGGATTCAGG
GCTTGGGAGGCCCCCTCCACAGGCTCTGCGGAGGGTCAACCGGGGGCGGCTCGGGTCAAGCTGCCCCTGAGCGTAC
GGTAGGGGGCGGGAAGCGGAGGAGGACAGGCCCCCCCCCTGGCAGGGCTCTAGGCAAGGGGGCGGGCTGAGG
AGCGGAGGGGGGGGGGG

```

```

SEQ ID:4
>STAR4
GATCTGACTCATGTTTAAAGGGAGGATCTTTTGGCTCTGAGTTGAGATTAGGTTGAGGGTAGTGAAGGTAAGGCGAGT
GAGACCAGTAGGGGCTATTCAGTAA TCCAGGCTGGAGATGATGGTGGTTCAGTTGGAATAGCAGTGCATGCTGTAA
AACCTCAGCTGGGAAGCAGTATATGTCGGTTATGACCTCAGCTGGAACAGCAATGCA TGTGGTGGTAA TGAACCCAGC
TGGTAGGGTGCATGTTGTTAACAGCCTCAGCTCGGTAGCAGTGTGTGTATGTAACAACCTCAGCTGGGTAGCAGTGT

```

FIG. 20, cont

CTTGATAAAATGTTGGCATACTCTAGATTGTTATGAGGGTAGTGCCATTAAATTTCTCCACAAATGGTTGTCACGTATG
 AGTGAAGAAGAGGAAAGTGA TGGAAAGACTTCAGTGCCTTTGGCCCTGAATAAA TAGAAGACGTCATTTCCAGTTAATGGAGACA
 GGGAAACATAAAGGTAGGGTGGGATTCAGTAGAGCAGGTGTTTCAGTTTGAATATGATGAACTCTGAGAGAGGAAAACTT
 TTCTACCTCTTAGTTTTGCTGACTGSACTTAAGAAATTAAGTGACATAAGACAGAGTAACAAAGACAAAAATATGGAGGT
 TATTTAATATTTTACTTTCAGAGGGGAATCTTCAAAGAAAAATGAAGACCCAAAGAACCCATAGGGTCAAAGCTCAT
 ATGCTTTTAAAGTAGAAAAATGATAAATTTAAACAA TGTGAGAAGACAAAGGTGTTTGAGCTGAGGGCAATAAATTTGGG
 ACAGTGATTAAGAAATATA TGGGGGAAA TGAATGATAAGTTATTTTACTAGATAATTTACTTCAATCTATTTGGCTTCA
 ACTTCCAGTCTCTAGTGA TAAGAAATGTTCTTCTCTCC TGGTACAGAGAGACCTTTCTCATGGGAAATTTATGACCT
 TGC TGAAGTAGAAAGGGGAAGATCGACTCTCTGTTTCCAGCATCAGGATGCAAAATTTCCCTCCATTTCCAGTTCTCAA
 CCCATGGCTGGGCTCATGGCATTCCAGCATCGCTATGAGTGCACCTTTCCCTGCAGGC TGCCCTGGGTAGCTGGTGCAT
 GCTAGTCTAGTCTATG TGACCAGGAGCTGGGCTCTGGGCAATGCCAGTTGGCAGCCCAATCCCTCCACTGCTGGGGCC
 TCTATCCAGAAAGGGCTTGGTGTGCAAGACGATGGTGCACCATCATATCCCCACTTGCCATCTTTCAGGGGACAGCCAG
 CTGCTTTGGGGCCGCAAAAACACCCAACTCACTCTCTTTCAGGGGCTCTGGCTGATGCAACCCACAGCAATCCCTGA
 CTGCTGGGCACTGACGACAGGGAAAGCAGTGTAGCCAAAACAGGAA TGGCAGCAGCAGTGCAGGAGGAAATCAAAG
 GCTTGTGTCTCTGGCCCTGCTGAGGGCTGGCCAGGGCCCTGGGATGGCCCTCAGTGCCTGGTGGCTGCAAGAGGCCAGC
 CCTTGGCCATGAGGGGAGCTGGCAGTGACCAAGCTGCACCTGCCCTGGTGTGCAATTTCTGCCCACTCTTTCTTCTAA
 GATCC

SEQ ID: 5
 >STAR5
 AGCAGAGATCTTATTTCCCGTATTCCTTGTGGCAGCAGCCTCCACGCCAAAGCAAAACCAAGGAGCCCTTGA
 GAGGAGGGCCCTCCCCCAACCTGGTCTCCACAGGTCTTACATACGTACCCACCCAGACACAGAGCTGCTTCTGCT
 CTCACACCAGACTGAGCTGTGCCAGCAATTTCCCTTAGCACTAACCACTCTTTCAAAAAATACATTTTTCTTAAAGA
 ACAAGTTTAAACAAGTTGACTCATTTAAGAAGCTTTAGAAAGATAACCTTGTGTTTAAATTAATGATTTTGCAGAAAT
 TGGAGCCAGAGGTTACCAACATTTGCC TGGTCCAGGAGGTAGAGCGTGGTGGCATCCAGAACCTTCTCCACTC
 CTGCCCTGGGTGGTTTTTATCTATCTTTGTA TTTCCAGAAACTTCTCAGTGTCTCAGGAGTGTAGGCACTCAGTACCTG
 TTTGGTAGTTACATGAAATGAAATGCAATAAGACTAAGTAAATGGA TGAAGCTAAATGCTCTCTCCCTTTTGGCTTTGCA
 AACTTCCAAGGTGAAAGTGTGGACACTCTTTCTTCACTCAGATTTAATCAACTAAGAA TGTGCAAAATGAAACCCA
 GTCCCAAAACTCAGGAA TACATGAAAAGCA TTTGTCCTTATTTTAACTAAC TCAAAATCTATGTCAGTCTCCCTTTAT
 GCTGGA TGTGGGGCTAAA TCTCAGTGGGTCTCTCAATTTGCCAGACTG TGTCCAGTTTGGGGCTTCCACATAGAGCCAC
 CCACTCAGGAGAGGGGAGGCTTGTCTCTTGGTGGCATCACTCCACCTCTTGTCTTCCGAGCTTTGATGTTCACTTT
 CCTTTCCACTCGGAAGCTTCCGCAATGATACATGAGACTCAA TGTAAATGCCAAATGGGGTTTGGGGTTCATA
 AACTCAGAAGTCCAGGAAAATCGCC TGC TGCCTCCACACACTCTGAGGGCA TTTGGAATCCTACCCTTACCTGGAGC
 CTGCTGGCTCAACTGTTTGAAGTCTG TGTCTGGGCCATGCAAGTAAATGGGAGGATGTTCTGTGGCCATAAAAATACC
 GAAGTCCCACTAAAAGTTGA TGCAGGGCTTCTGCA TTTCA TTTGCAAAAATGTTCTATCAATTTCTATAGTTTTCAGCTAC
 AGTCAGGGCCAGGACTTTGCACTCTGGTAAACCTCAA TCTCTCTCTTCC TGGCTTCTACTCTCTTCTCCCTCAA TCC
 CAAATCAAGGCCCTTGA TTTGCTGGAGGTAGGAAAGCC TGGTCTGGCTCATGATATAGTCTACATCATAGCTTTGTCT
 CTCA TGGATTCAC TCAACAACCTG TGTGGA TGGGGCCACCCAA TATG TCCAGGAGTTGAGGACACGAGGTTATGATG
 ATGAAA TAGATAAGGGGCCACACTCAGGCCCTG CAGGACAGTGGAGCTG TGGACCCAGCATGCGAGTAAAGACCCAGT
 GAGCTCACCAGACAGATCATTTAAATCAGGTTG

SEQ ID: 6
 >STAR6
 TGACCCACCACAGACATCCCTCTGGCC TCTGAGTGGTTTCTTCAGCACAGCTTCCAGAGCCAAATTAACGTTCACTCT
 ATGCTATAGACAAAAAGGTTTTGACTAAACTCTG TGTTTAGAGAGGGAGTTAAATGCTGTTAACTTTTTAGGGGTGGG
 CGAGAGGGATGCAAAAATACAACTGTCTGAAATGTTTACATTTCTCCCACTGCC TCAAGAAGTTCAACAAGGTTGAT
 CCA TGA TAAGGAGTAAGACTTCCAGCCGGACTG TCCCTGGCCCCAGAGGACACTCCACAGAGATATGCTAACTGGACT
 TGGAGACTGGCTCACATCCAGAGAAAAGCA TGGAGCAGGAGCCACAGAGCAGGGCCAAAGTCCAGGACAGAAATGCT
 AGGAGGGAGATTGGGGTAGGGTAA TCTGATGCAAT TACTGTCCAGCTCAACATTC AAGGGAGGGGAAAGAAAGAAACAG
 TCCCTGTCAAGTAAAGTTGTCAGCAGAGATGTTAAGCTCAAAAATTTGAAACTTTGGCTGCTGGAAAGTTT TAGGGGGCAG
 AGATAAGAAGACATAAGAGACTTTGAGGGTTTACTACACACTAGACGCTCTATGCA TTTATTTA TTTATTTCTCTTATTT
 ATTACTTTGTATAACTCTTATAATAATCTTATGAAAACGGAAACCTCATATACCCATTTACAGATGAGAAAAGTGACAA
 TTTTGAGACATAGCTAAGAAATAGCTAGTAAAGGAGCTGGCACTTAAACCAAACCTATCTCACCAGAGTACACACT
 CTTTTTTTTTTCCAGTGAATTTTTTTAA TTTTTTACTTTAAGTCTCTGGGATACATGTCAGAAAGGATATGTTTGT
 TTACATAGGTATATG TGCCTAG TGGATTGCTGCACCTATCAACCCGTCATCTAGGTTTAAAGCCCACTATGCTATAGCT
 ATTTGCTCTGATGCTCTCCCTCCCTCCCCACACAGCAGGCTTGGTGTG TCAATTTCCCTCCCTG TGTGCTATGTT
 CTCACTGTTCACTCCACTTATGAGTGAAGAGCTG TGGTATTTGGTTTTCTGTTCTGTTCTGTTAGTTTGTGAGGATGATG
 GCTTCCAGCTTCACTCAATGCTCC TGC AAAAGACAGGATC

SEQ ID: 7
 >STAR7
 ATCATGCCAGCTTAGGCGACAGAGTGAAGTGGACATAAATAACAATAAATAAAAAATAAATAAATAAACAATTA TCTGA
 GAGGAAAAATTTGATTCATAAATAAGAGAAATAAGGTTTTTGGCGTGTGTTTGTGTTTTCACCTAAGAACAGCTGTCC
 CTCATTTGGGTAGTTTTATTTGCAAGCAGAAATCATCTCCGATGATTTCCAGGGTGA TGGAAAAC TGAATATGAAATCCAC
 CTCTTCCCACTATTACCTTGTCTCAGATTTAA TAAGACACTCATGCTATTTAGCATGTTTTCTTCCCTACCAAAATGAGTT
 AGTAACATCAAGAGATAAATAAACAATAAAGAACATTAAGGATTTCAAATGTTACATACAAATATAAACAATAAT
 TATTTAATAATTTCTGAAAATGACATTTGCC TCTCAAGGTAAGGTCATTTTCTTGATTTAAACTTTTTTCTCAA

FIG. 20, cont

GTGGAAATCTCTAAGTTTCAACCCGTAATCTATTTGCAAGTTTGTGCAAAATTTAGGGATTGAATCCATAGTAATAGTG
ATTTATTGTGGTGTAGGGAGACAAGTCAAAGAATCAGGACTGTAGGTAGATGACTAAGGAAAGGATGGTTACAGAGGTG
ACATAAAGCACTCAGAAGAAAAGGTCAGGAACGGAGGACAGAAAAAACCCTAAGTTCTGCTGGGTGATGCTGAATTTGT
CATCACAATCTGCATTTGGAAAGCTTTAGCTATTGAGGAGATTGCTCAAGTGTAGAACTGAGAACAAATAGGCAGTGAAC
CCGAGAACATCAAGAGACTGAGAGAAAATGAACAGACTTCCAGGTGCTCATGTTCAACCAACATTTTGTATTGTCA
GAAGGAATTGAGAGGCAAAAGGAACCCAAATAAAAATAAAACAGGAAAGGGCATAATGATACCACCCCTTTTCTACC
AGCTGCTCATGGACCAGCTTTCTCTAGTGTCTATTTCTTGGTCACTGCATCACTCTGCTAACATAGTTTCCCACATAGCT
CTGAGGCTCTCCAGAGGGGAAGCCAGCTGTCTCTCTTCCACTCTGTTGGAGAACCTGTCAATAGCAGCTCCC
TACTAAACGCAATTTATGACAAAAGCAGGAGGATAAATAAGTAAAGTGAACAACTCAAATTCAGAGCTCTCATTGG
TATGAATGCCCTTTGAAGTCTTGGGCTATTTAATATTATAAATGTGTTATTTCTTCTAAAGAAAACCAAAATTTG
TATAAGTACAGAATCTGCAAACTGAGGTCCATCCATGCACTCAGGATACATTCATAGCATCTGAGCTGGAAAATATC
TTAAAGTCAATATGCTCCAACTGCAAGAAATCTCTGCGCAGCATTTTAAAAATCATCATCTAAAAGAGGGAAA
TCCCAGCTGTGTTGGATTTTGTCTGTCACTTGTCCAGTTTCCCACTCAAAAAGGGCAACAATGAATTTCTGAT
AAGGTAGTTGTTAATAAATACAAAGTGGTAGCCACTTCCCTAAGAAAAATATGGGGTTTCTGCTTACAGCTTAGGGA
GAGGAAAAGGGGGTCCAGAGTGATTATTTATCTATATTTGAATGTTTTCAGACATAAAAAGCTCACACCG
TCTTAGCCAGACAGATGCAATTAAGAGTAAAGTAAAGTCTTCTCATCATGAGCTGCACCTATATCCCATTACTTCTT
CTAGAAGTGCATAATTTATTTCTTCTTCAAAGTTTGAAGAGCATTCTTGTCTCTAAGATTTTTTTTTTTTTTTT
TTGGAGACAGAGTCTCCGCTGTGTCAGGCTGGAGTGAATGGCACTATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCAGA
TTCAAAGTATCTCTGCTCAGCCTCCGAGTAGCTGGGATACAAGCAGCCACCAACAACAGCTAATTTTCTGTAT
TTTTAGTAGAGACGAGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCGGGTATCCACCCACT

SEQ ID:8

>STAR8

GAGATCACCTCGAAGAGAGTCTAACGTCGTAAGGACGCTCTCGGGTTACAAGGATGACCGAACCCAGGATACGTCGC
TCTCCATCTGAGGCTTGTCCAAATGGCCCTCCAATTTCCAGGACGCTGGGTGTCTCCCCTAATCTCCCTGCTCTCTG
AGCCCATGCTGCATACCCATCGGTGACAGGTCCTTCTGAGAGCTCGGGTGGATCTCTCCATCCCCTCTCTTTCC
AAGAAAGAACCCAGGTTCCAAGACACCCCAATGGGACATTTCCCTTCCACTCTCTCCAAAGTTGCCAGGTGTTCA
ACAGGTTAGGGAGAGAGCCCGCAGGTTTCAAGTAAAGGATAGGACGCTGGCATGAACACACACACACACACAC
CACACACACACACACACGACTCGAAGAGGTAGCCACAAGGGTCATTAACACTTGACGACTGTTTCCAAAAAGCTGA
TGCAGTTCACTCCAGCCAAAGCCAAAGGTTGCAAAAGCAACAGGAAATGGTGGAGAGATTCCAGAGGCTCACAAACCTCT
CAGGAATATTTCTGACCTCGGGGAGAGGTTGGAAACATTTAGGACATTTCTTGGGACACCGGAGAGCTGACCGAC
CAGGCATTTTCTTCCACTGCAAAATGACCTATGGCGGGGCAATTTCACTTTCCCTGCAAAATCACCTATGGCGAGTACC
TCCCGAGCCCGCAGCCCACTTCCGCAATCGGATGGCTCGGCTCTATCCGGTGTCACTCCAGGTAGGCTTCTCAAC
GCTCTGGCTCAAAGAGGCAATCACAGGTTCAAGCCAAAGCCACACCTCTTCTTTGTTATACCCACAGAAGTTAG
AGAAAAGCCACACTTTGAGACAAAATAGAGTCTTTATTTAAGCCGGGCGCAAGAGATGGCTAACGCTCAAAATCT
CTGGGCCCCGAGGAGGGGCTGACTAATCTTATACCTTGGTTAGGAGGGGAGGGGAACTCAATGCGGTAATTTCTAC
AGAAGTAAAAACATGACGAAATCAAAGAGCAAAATGGTTATAGAGAGATAAACGTTTAAAAAGGCAAAATGGTTACAAA
GGCAACGGTACCAGGTGCGGGGCTCTAAATCTTATGACACTTAGATATAGGTGCTATGCTGGACACGAACTCAAGGCTT
TAGTTGTATCTCTTCGAGAAAATCTCGGAACTTCAATGCACTGTTTGTGCCAGTATCTTACAGTGTATGGGCTCC
TTGAAATGCTGAGTATCTGCTTACACAGGTCAACTCTTCCGGAAGGGGTTGGGTAAGGAGCCCTTCTGCTCTCGTAAAT
TAAGGGTGCATTTGGAGTTTGTCCAGCATTTCCAGCTACAGAGAGCCTTATTTACATGAGAAGCAAGGCTAGGTGATTA
GAGCCAAACAGGGAGATTCAAAGTAGCGACTTAGAGTAAAAACAAGTTAGGCATTTCACTTTCCAGAGAACCGCAAA
CATTCATGGGAGAGAGGTCAGGAGTCTCAAAGTCCAGATGTGGCAGCCCGGGAGGAAAACCGTGTCTCTTAG
GATGCCCGGAACAGAGTAGGCTTCCGGAGCTAGGCAGCATCTATGTCGAGCCGCGGGAGGGAGACCGCGGGGAG
GCGAAGTGGGGCGGGCCATCTTCTTCTGCTCTGCTGCTCCGGGAGCTCTGGCTGGGCTCAAGCGGACAGGAGCC
GCCCTCTGACGGGCGCGTAGAGTTGCGGTGACAGT

SEQ ID:9

>STAR9

ATGAGCCCCAAAATGATCTCTGGCTTATGACAACCTGATGCAGCCAGGAAATGCCTGCAACATGCCACTAGCAGCT
GGAAACCCCTCTGTGAGGAGAGAGCGTTTACATTAAGAAACCCCTTGTPTTTCAGCAGAGACTATTACAGTCAACATG
TGTGGCTCTCAGTTCTTTGAGCCATTTGAAGTCTCTATCTTCTGCTGGGAGGCTGAGCTCTCCATGGAAACCTGGTCCGA
TAGTGAGAGGAGCAGACCCCTCTGAAAACACCTTTTACACTGACCAAAGCAGCAGTCAATGGCCAGTGTGCAACAAAG
TCAACCGGTGCAATTTGCCCCCTCAGAAAAGCAGCCCGGGAGGTCAGGAGGAGGCTGCTGACTCCCTTCCCTGCA
GCCGCCCAAAGCACACCCAGGAGCCCTGCAGGTTTGGGTTCAACAGGTGCCAGCAGGTCACAGATGCTGCATTTCTTAG
AGCTCTGGAGGATGACAGATGGTCTTGGTTCAGAGGCTGCATTTCTGAGTATCAGGAGCCATGGGGCAACGTTTCTGGATG
AGGAAGGGCATTCTGGGTTGGGCAACAAAGGCTTGGCTGAGCTGGGATCCGCTCCATCAGTGTTTCCGGCA
ACTGACTATCCATGCTTCCCTTCCCACAGCTGACCATGGCTTGGAAAATGCTCTGAAACTTTCTTTCAAGAGAT
GACTCCCAACTCCACACTTAGGGGAGTCAAGCTACTTCTCAGAATTCAGAGAGGCAATAAAAAAGAAATCATTCTAAA
GGCCCTTTAGAAGTAACTCAGGCTGACAGCGCCAGCTAATTTCTGGTCCGCTCCAGGAACTTCTGACTGCAAAAA
AAAGCATTTACCACCTGAACACAAAACCCAGTTACAGATAGAAAAACATAGTCAATTTAAATAGAAATAAGCATCTGGCTC
TGCCCATCATATGAGTAACACAAAATCTATTTCAAAGGAACTAAATATTTAGCCAAAACATGAATGGGGAGAC
CTCAGGGTGATACAGCTTTCCTGGATGGAATTTGTAATCAAGAGGATGAGACAGGATGTAATTTGTGCCAATGTGAAA
GGGTTTGTGAGTATCATTTCTTAAATGCATGGGTAATTTCCAAAGTCTTTGGAGCTGAATTTCACAATTTAG
TGCAGTCTGCTGGTGGCCACCTTGAATTTCTCACAGTACAATGCAATGGGCTGGCTACAATGCTGGGCAAGAGAGCC
ATGTCAAAGCCAGGAGTGGTGGTCTTACCAGGCTCCAGGCACTGCTTCAATGTTGGCCCTGGGCTGGGAGGAAACG
CACCTTTGCTGCTCCATGAGTATCTGGTCAAATCTCTGTGACACAGAAGCCATGGCGACAGGCAATCCAGGAAA

FIG. 20, cont

AGAAAAGGGCAGCAGTGAATCGTCAGGTGGAGAAAGCCAGTCATCCTTGCCTCAGTCACTCTAAATCCGGCTGCCCTCCCTCC
 TCAGCTTCAGGGTGAACCTCTCCTAAGCTGTGTCTTTGGTATCTGATGGGCATTAGGTGCTGGTGA AAAAGCTGGAGGGTCT
 CTTTGGGATATTACAGAAAGCCAACTAGCCCTGTGTA TTCAAATACTAGGCACCTCTCACCCCTGAAGTCTACGTTTCCAGA
 TTTCTGAAAACATGGGAAAGCATGTGTGTGATGTCTGAGGTCCCCCTCAGCCTCTGGGTAGGGTTAGGAGGGCTCTAAAG
 GGTGGCAGTCCAGTGTCCAGTGGGGCTGAAGTTGGTCCCTTCCCTTCACAGCTCCCATCA TGTATTAGCCCAATCCC
 TTCCTACCTAAGAGTACTGCACATGGA TGC TCCACGCAGAGCCTCTGCTCCACTCCAGGAAGTGC

SEQ ID:10

>STAR10

AGGTCAGGAGTTCAGACACAGCCTGGCCAAACATGGTGAACCCCTGTCCCTACAAAAATACAAAAATTAGCCGGGGCTGGT
 GGGGGCCCTATAATCCAGCTACTCAGGA TCC TGAGACAGGAGAATGTTGAA CCGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAA
 CTGAGATCGCCACATGCAC TCCAGCCTGGTGACAGAGAGAGACTCCGCTCAACAACAGACAAAACAAACAAACAAAC
 AACAAAA TGTTTACTGACAGCTTTATTGAGATAAAAATTCACATGCCATAAAGGTCACTTCTACAGTATACAAATTCAGT
 GATTAGTATGTTACAAAGTTGTACGTTGTTCACCATCTACTCCAGAACATTTACATCACCCCTAAAAGAAAGCTTTTAG
 CAGTCACTCTCATTTCTCCAGCCCTGCCCAACCAGAACTACTTNTCTGCTCTATTCTGAA TATTTCATATAAAGGAG
 TCCATCATATAGGGCTTTAAGTCTACCTTCTTCACTTAGCA TCA TGT TTTAAGATTCA TCCACAGTGTAGCACGTT
 CAGTTAATTCATTTCACTTATAGGC TGGATAATGCTCTATTTGATGCA TATCCCTCACTTTGCTTATCCAATTCATCAACTG
 ATTGACATTTGGGTTATTCTACTTTTGGACTATTA TGAGTAAATGCTGCTATGAACATTTCTGTACCAATCGTTACGTGGA
 CATATGCTTTCAAATTCCTGAGTATGTAAC TAGGGTTGGAGTTGCTGGGTCA TATGTTAAC TCAAGTTTCATTTTGTG
 AAGAAC TACCAAAGGTTTCCAAAGTGGATGCAACACTTTACATTTCCCAACAGCAAGTATGAAGGTTCCAAATGCTCTTA
 CATTTTGGCAAACACTGTGATTTCTTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTT
 AGCCTGGAGTCCAGTGGCACAA TTTCACTCTCACTGCAATCTCCACCTCTCCGGCTCAAGGGA TACTCTGCTCAACCTCC
 CGAGTAAC TGGGATTACAGCCGCCACCACCAACCAAGCTAA TTTTGTGATTTTATGATAGAGACGGGGTTTCA TCA TGT
 CGCCAGGNTGACTCGAACTCTGACCTCAAGT

SEQ ID:11

>STAR11

GATTCCTGGGTGGGTTTGTATGATCTGAGAGTCCCTTGAATAAAAAGAATCTAGAAAAGCTGTGAAACTTCACTTTCCCTT
 ATTCTTAACCTTACTTGCCTTTGGGAGGCTGAGCCAGGAGGATGACTTAAGGCCAGGAGTTTGAATA TGTAGTGTAGCTATG
 ACCACCCGGTTACTCAAGCCTGGCCGAGACCACAAACAAACCTTACTGCCAACTGCTCCATGCTGGAAATTTATTT
 CGTTTCTGGATTTGGAAAGAACTGGCTTACTGAAAACCACTTCTCTAAAACCCCTTCTTCCAGTTAGGTTAAGATT
 TTAACAGCCTTTCTTATCTGAA TAAAACTGCACACAAAGTAAACTTAAGAGATGCTCAACAACTCACTGTTTCTTACAAG
 ATGAGTCTCCACTTCA TCGCCTGTGGGAACTCCTCATCAGCTCTAGTGGCAAAGACTCCTGTGTGCTCACCCGAAACCC
 TCCCTTCTCCAGGCCACAGTCA TCGAATTTCCATGCAACCTTGGCAGCTCAGCAGGAGTCCATGACTTAAGAAAGCC
 CAA TGGACTGTGGTGAAGTCTGTGGACGGGAAAGCCACATGCGTCACTTCCAGCCCTGGGGCTGTGCA TCTCCACTCTC
 TCCCTCTG TGGGTCCAGAAGCCGGCCAGAGGGCCCTGAAAACCTTGGAGGTCGGTGGAGCCCAAAA TGAAGGAGGCTGGGC
 CTC TGGGTCTCAGTAAA TTTAGGTAAC TGAAC TGT CAGGTGAACAAGAAATAAAGCTCAAA TGTATTCAGTCAATTA
 GATTTGGTGA TGGTTTACAGCGGTTACCTTCCCTCAACATAA TAAA TTTTCAACAACTCA TAA TGGCTCACTCACTGA
 TAAAA TATTTCCATATGAAATCCCGGGA TAACTGCTTATTTCTAGCTCAAGCTTAACTCAGAGTAGTCCATCTGAGGGAGGAG
 ATAGTAGAGGGCAGCAAGGGTTGTCACTGAAGTA ACTTAGCCTTGTCTAAAAGAAATGTTGAAGAAAGTGAAGCTACAGATAG
 GGTAAA TCCACATCTCAGACATTTGTGATGGTCTGATATTA TCTTAAAGTAAAA TGTAGAGTTGAACCATTTTAAATTAG
 ATCTAGAAATCTATA TAA TTTA TAAAGATGGGCA TTTCCACAAGAGCA TAAACAAG TACAAGAGGA TAAATAA TCA TCCA
 CATGGGAGGCACCCCTTGCATTTAAAATGATGGAGCTTATCAAGAC TGGCTGTGGA TATCTGCTCCTGGGAGGGTTT
 TCCOCCATTTTTTCTTTTTGAGACATGTTCTGCTATGTTGCCAGGC TGGTCTTGAAC TCTGGGCTCAAGGTACTCT

SEQ ID:12

>STAR12

ATCCTGCTCTGGGAAGAGAGTGGCTCCCTTGTGCAGGTGACTTTGGCAGGACAGCAGAAAACCCAGGTTTCTGTGAGG
 AGGAAGTGTCTAGCTTATCTCTGTGAAGGGTCTGTGA TAAGGCCAAGAGGAGGCAGGGGCTTGGCAGGATGTTGGCTTTCTGT
 GCCATATGGGACATCTCAGCTTACGTTGTTAAGAAA TATTTGGCAAGAGATGCACACAGAA TTTCTGTAACGAA TTAGGAT
 GGAGTTTAAAGGTTACTACGAAAAAAGAAAAC TACTGGAGAGAGGGAAAGCCAAACACCACCAAGTTTGAATTCGATTT
 ZATFGGACGAA TGTCTCACTTTAAATTTAAATGGAGTCCAAC TTTCTTCTCACCAGAGCTCGAGAAGGTGGCATTCAA
 AATGTTTACACTTGTTCATCTGCTTTTTGTCTAAGTCTTGGTCCCTTACCTCTTTCCCTCAC TTTCAATTTGCTGTTT
 ATCGCACACATATGCTCATCTTTATATTTACATATA TATAA TTTTATATA TATGCTTGTGAAAATATGCCAGACGAGGGATG
 AAATAGTCTCGAAAACAGCTGGAAAATTA TGCAACAGTGGGAGATTGGGCACATGTACATTTCTGACTGCAAAAGTTGCAC
 AACAGACCAAGTTTCTATAAGTGAAGCTGGGTGGTTTTTATTTTCTCTAGGACAAACAGCTTGCCTGTGTGGATGAGCC
 TCTGACAGAGGCATTTCTTAGGACCTCAACTTCCCAAGAAAGAGAGAGGGCCGAGACTGGAGTTGTGCTGGCAGCAC
 GAGACAAGGGGACAGCCAGGACTGCAAGCTTGCAGAGGGGCTGGAGAAGCCGAGGCTGGCACCCAGTGGCCAGCCAGGGCCC
 AGGTCCAAGTCCAGCAGGTTGAGGTTAGAGTACAGCAAGGCCAAGCTCCAAGGTCAGTCAAGTCTAAGTCCATGGTCAAG
 TGAGGCTGAGACCCAGGTTCAA TGAAGCCAAAGTCCAGAGTCCAGTAAAGGCCAGATCCAGGTTCCAGGGAGGTTCAAG

SEQ ID:13

>STAR13

CTGCCCTGATCCCTTAAATGCTTTTGGCCAGAGCACCCCGCTAAGTCCAACCCAGAGGGGCTTCA TCCGCAAAAGCCTCGG
 CAAGAGGACAGTGCAGGAGCCGCTGCCCCGTGAGCTGCACGGGGCAGAA TGTCTTTTGGCGTCA TGTGGA TGTCCACA
 CATCCA TATGGGGTCACTTCTATTAGGATTTCTTCCGGAAAGGTTAGAGGGTAGGAGGGGTTAAGCCACGAGACGAGGCA T
 GCAGAGGGGTGGCTGGATGGGCTGCAC TGTCTGCTCATGCAACAGGGAGGGTTGCAAA TTTGCTTCCAGCCCATAGT

FIG. 20, cont

GCCCCACAGAGGAGCCCGGGAGTCCCTGGTGGGGCTGTGTTCCTGCAAGGAGCCAGTGGAGATGGCCCCGTGAACCTCT
 CATCCCCCTTGGCTGGTGGGGTCTCTGGCAGGTTTATGGAGCCGTACATCTTTGGGAGCCGCTGGACACGACATCAATC
 GACCTGGAAACAGACAGCCACGCACCTCCAGCTGGCCCTGAACTTCACCGCCACATGGCTACCCGCAAGGGCATCATCTTG
 TTAATAAGCCGCAACCCGAGTCTCGTACC TGA TTGAGAACATGGCCCGTGACTGTGGGGAGTACGCCACACCTCGCTAC
 TTCAGGGCCGGCA TGTGACCAACGGCGCCCTCCCTCTTTGGCCCAACGGTCCGCTGCGCGGACCTCA TCA TCTTCCAC
 ACCCTCAACAACA TCTTTGAGCCACAGCTGGCCGTGAGAGAGCCGAGCAAGATGAACATCCCCACAGTGGGCA TCG TGGAC
 ACCAAC TGC AACCTGCCCTCA TCACTACCCCTGTACCCGGCAATGACGACTCTCCGCTGGCTGTGCACCTCTACTGCAGG
 CTC TTTCCAGACGGCCATCACCCGGCCAAAGGAGAAGCGGCAGCAGGTTGAGGCTCTCTATCGCCCTGCAGGGCCAGAAGGAG
 CCCGGGGACCCAGGGCCAGCCACCCCTCTGGGGCTGACATGAGCCATTCCTGTGATGTTCACCTCTCCCAAAGCAAA
 CCAAGCCAAAGCTGTCTGAGCTGGGAGTCCCTTCCCAAGCCCTGGGTCAGCGGCATCCTCAGTCTGTGTACTTACTCA
 GCTGATGTACAGTGCAGACATCCACCGTTCACCCACAGAACAGTGGCTGAGCGGACCAACGTTGCCATGTGCGTTTGTCT
 CTGTGGGAAACAGACCACAGGGGTGAGCGACATGTGCAGAACGGCCCTTGGCTGCAGTTAGGACCTCAGTGGCT

SEQ ID:14

>STAR14

AGCAAGGACCCAGGGCTTGCCTCCCCAGTCAAGCATGAGCAGAGCAGACTCCCTTTGAGCAGAGCATCAGGGCAGAAA TAGAA
 CAGTTTCTGAAATGAGAAAAGACAGCATGAGACCCAAAAATGTAATGGTTCAGTGGGAGAGAAACAGACACACATGAAAAAT
 TCGCGAAGTCACTCTCGAAAATCCACCAAGAGCCCGCTACAAAGTGGTGCACCGCCAGGGCTGATGGGGCTCCAGAAAG
 GAGTTCGCTCTTCGAGACCTCCCCCGTTCAGAAAGACAACCTGCACCCAGAACCTCAGTCCAAAGTCAAGACCCAC
 GACCACCGAGAGAAAGGAGGGCAGCACAAAGCCAGCAACCCCAACCGCCCTTCAGAAAGCAGTACAGAAATAAAGTGGGATT
 AAAAGGAAAGCCAGCAGCCAGGAGGGGAAAGCGAGTACAGAGCGCCGTACAGCCGCCGAGGGCTCCGACTCCAGCAGC
 GACCAAGGCAATGAGGAGGGCA TCCAGCTGTACCCAGGTGCAGAAACACAAAGGAGGGCCGAGGGGAAACCCGCCAGAGCC
 GTCCAGCTCCAAAGGAAAGAGCAGCTGCCCTCCCGCACACAGCAAGCAGCGCCACAAAAGTGCCTTCGCGAGAGACC
 CACAGGAAAACCCAGCAAGAAAGAGCCAGTGGCCACCAAGACCCAGCCCTGGTCCAGGG

SEQ ID:15

>STAR15

CAGTACATGCAGAAC TGAGTCCAAACGAGACGGACAGCAAAACCCGGCAGTGGGGCTCCAGACATTCCTGGGGAAAGGGAT
 CCTAACCCAGGGCAGTTAAAGTCACTCCCTCCAAACCTCTATGACACAGGCTGTGGCTGTCAATTTAAAAGCTGAGTGA
 TTTAACCCCTTTCCCAATTTAGAAAACAAAGCCAGCTGGCTGCCAGCACTCA TTTAAATTTACATAAAGTGCCTTTGA
 GGC TGAAGCAAAATCTGACTGATTTCAATGTGAAAAATAAAA TGTAAAACTGTCTTTGGAAATFATTTCTAAACGAACATC
 AGAATCGTCTGAAATCATCAGAA TGGCTATTTGGGAAAAATCGGATTCATCAACGAATCTCGGCCAACAACTGTGTAGAG
 AACGATTTAAACACCCAGCA TAGGAATGTACATTTCTAGAAATTTGACATTTCA TTAGCGGAAAAATAC TGTATCTGT
 ATA TGGAAAATACCCACTAC TAAAAACATAAATGCTA TAAATAGAA TGA TGTCTTTTGTTCCAAAGTCAA TATACTCGAGCAA
 TGC AAAAATAAATAA AAGTGAATACTTCA TGGCAAAGCTGCCGAGGATAAACA TTAGCAGCCACAGTGGCCCGCAGTA
 TTC TCGGGCCAACTGGAAAAGGCTTAACAGGCAACATTTTCA TGTATTTCTACTGAGTGCAGTAAATATTTTAAAAATA
 TACATGAAATAA TAAAAAATCTGTTATGTTTAAAGAAAATTTCCATAACCTGGTGAACCTCTCACACAGGG TAA TAGG
 TTCA TAAAGCCCTTGTCTCTGCAAAACAGCATCAACTTGACAAATGACTAAAAGAAAGCAACAGCAAAACTGTACAGCAAT
 TGGAGCCATGGCCCTGGGTTGGCCCGGTG TAAAGCTCTCCGCCCTCTGGAGCAAGTCTGGGCCCCAGCGGCTGGCATGTGGG
 CACTGCAGGGCC TGGGTTGGCCAGGTGTGCAGCTCTCCGCTCACTGAGCTAGTGTAGGCTTGGTGGCTGGCCAGTGGG
 CCTGCAGGGCCCTACTTCTCACCCAGCTCCACTTCCCTCCCTGCCCTCACTGGGCTCACAGAGCCAAATGAACACTGGG
 GTCAGATTACGGGCC CAGCATCCACTGCAGTGGGCACTGCCCTTCCACAAGGCTTGGCTCCAGGAAGCAACCCCACCTCA
 GCCACACAGTAGGGCAACAGGAAATCCCAATCCCTCCATGCCAGTCACTACACAGGGAAGGGGCTCAGTGCAGGCTGGCC
 CAGGCTGTCTGTAGACCGCGTGTCTA TGAAGCTTGAATTAAGGAAC TGGGAGCAAGAAAGCTTTCTTTCAATTACGGGCC
 ACCAGCAGGAAAAAAGTGAAGCCAAACAGCAGTTGACAGTCAACACCCCAACAGGACCCAGGGCACAGAAAGGAGGAAAG
 GACAAACAGAGGATGAGGTGGGGCCAGCAGAGGGACAGAGAAAGCTGCTGCCCTGGAAACAGGCAGAAAGCAATCCACGTT
 CAAGAAAAGTGGCCAGCTAGACTTAAAATCAGAACTACCGCTCA TCAAAAAGATAGTGTAACTTTGGGGTGC TATAAT
 TTAACA TGTCCCCAAAAGGCA TGTGTGGAAAATTTAA TCCCAACAACAGGCTGGGAGTGGAGCTCTCA TGAAGGAT
 GGTGAGGCCATGAGGGTGGAGTGAATGGATGCAATGTCTCTGGGAAATGGGCTCTCTACAAAGGAGGAGTTCAGCCC
 CCC TTTCTCTTGGCTCACTCTCTTTGCCCTTTCGCTAGGGAGTACGTTAACAAGAAAGGCCCTCAACAAGATGCTGGCACCT
 TGATCTTGGACTC

SEQ ID:16

>STAR16

CGCCACCTCGGGCTTTCCAAAGTCTGGGATTACAGGCATGAGTCACTGCGCCATCCGTGATTCCAAGTCTTTAGATAATA
 ACTTAACTTTTTCGACCAATGGCAATCAGGCAATCTTTGAAATCGCCATGACCTAGGACA TCCCTCTCCCTACAAGTTG
 CCCCGCTTTCCAGACCAAAOCAAATGTACATCTTACATGTA TGGATTTAAGTTTACATCTCCCTAAAACA TATAAAACCA
 AGCTATAGCTTGACCACTCAGGCAAGTGTCTCAGGACCTCCCTGGGGCTATGGCA TGGGTOCTGGTCTCAGATTGGC
 TCAGAA TAAATCTTTCAAATATTTCCAGAAATTTACTCTTTTCA TCACTTACCTATCACCCA TAAAGTCAAGTTTTC
 CACAACCCCTTCC TCAAGTTCAGTAA TTTGCTAGAAATGGCCACCAAACTCAGGAAAGTATTTTACTTACAA TTAGCAATTT
 ATTA TGAAGAACTCAAA TCAAGAAATAGCCAAA TGGAAAGAGGCA TAGGGAAAGGTA TGGAGAAAGGGCACAAAGCTTCCA
 GCCCTGTGTGCACACCCCTCTCAGCATCTTCA TGTGTTCCACCACTCAGAAAGCTTCAAACTTTGTCA TTTAGGGGTT
 TTTATGGCAGTTCCTACTATGTAGGCA TGGTTGATAAATCACTGGTCA TCGGTGATAGAACTGTCTCCAGCTCTCTCT
 TCTCTCCCAAGTCC TTAGGTTGGGCTGAAAGTTTCA CAAGGTTAGTTGCTGTGCAACCCAGCCCTATCC TGAAGCT
 ACTGAGGGGTC CCCCAAAAGTTACCTTAGTA TGG TGGAAAGAGGCTTA TTA TGAATAACAAAAGATGCTCC TATTTTAC
 AATTAGGGAGCAT TCCAAGTCTTGGGGAAACAAAGCA TGTACTGGTAGCAAAATTCATACAGGTAGATAGCAATTCAAA
 CTTGCCCTTCCAGAAAGAAATTTGACCAAGGGGCA TAAAGCAGAGTGAAGGACCAAGATAAGTTTAGAGCAGGAGTG

FIG. 20, cont

AAAGTTTATTA AAAAGTTTAGGCAGGAAAGAAAGTAAAGTACATTTGGAAGAGGGCCAAAGTGGGGCAGATGAGAGA
 GTCAAACACCATGCCCCTGTTGATGTTGGCTTGGGGTCTATATGATGACATGCTTCTGAGGGTGGCATCTCTCCCT
 GATTCCTCCCTTGGGGTGGCTGTCCGCAATGCACAA TGCCCTGCCAGCAGTAGGGAGGGGGCCGATG

SEQ ID:17

>STAR17

ATCCGAGGGGAGGAGGAGAAGAGGAAGGGAGCAGGGCCGGAGCCCGAGGTGTCGCGAGAATGTTTAAAATGGTGG
 CTTGAAAATGTCACATAGTCTAAGTGGCTTTTCGGATGTC TTAATTATTACTTTGTCAGGTTCC TTAAGGAGAGGGTGT
 GTTGGGGTGGGGGAGGAGTGGACTGGGAAACCTCTGCGTTTCTCCTCCTCGGCTGCACAGGGTGGAGTAGGAAACCCCT
 CGCTGCCACTTAACAATCCCTCTATTAGTAAATCTACGCGGAGACTCTATGGGAAGCCGAGAACAGTGTCTTCTCCAG
 GCAGAAGTCACTGTTGGGAACGCCCCCGGGTCCCGCTGCTGGCTTTTCGGCTCTTCTAGGCGGCTGAFTTCTCCTCA
 GCCCTCCACCCAGCCTCCCTCAGGGACTTTTACACCTCCCAACCCCAATTCCACTACAGTCTCCAGGGGACAGCACTT
 CATTGACAGCCACAGAGCTTCTGCTTCTCTCCTCTGTTCTCTCTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT
 TGTCATAATTTCTTGGTCTTTCGCCACTTAAACAAAAAGAGAAAAAATAAAATAAAAAAACCCATTCTGAGCCAA
 AGTATTTTAAAGTAAATCAAGAAGCGACCCACATAGCCCTCCACCCAGGAGTGGCCAAAGCCAGCCAGGCTCCA
 TCACAGGGCCAGAGAGCAGCCACTCTGGTCTGACTTTTGGGTCAAGAGATCTTGCAAAAAGAG

SEQ ID:18

>STAR18

AFCCTTTGCTCTCTAAAATGTAATGATGGGTGTGTTTTTTTCCACCCTGCTAATAAATATTACATGCAACATTCTTCC
 CTCACCTTCAAACCTGCTGAACTGAAACAAATATGCAATAAAGAAAACTCTTTCAGAGAAAAAAGCTATTTCTCCAC
 TGATTTGAAATGGCACTTGGGATGCACTTCCGAAATCTTATTTGCCATTCCCTCATGAACATGTAAGAAATGAAACCTTTG
 GACAGTCTGGCCGCAATGGCGATGAGACTGCTTCCGCAAGCCAAAGGTAATGGTTCCAAAGCACCCAGTGGTAAAATCTAAC
 TTAATAATTTCCCTAAAATTCCAAATGTAACAACCTGGGCCATAAAGAGTTTCTGAACAAAACAATGCTACTTTGGGAAAG
 GTGTTTTCGTAATAATGATGGAATCATGCTCATTTCAAATGGAGGTCCAGATTTGTTGGCCAGCTGATGCCGCAAAAT
 TATCTT

SEQ ID:19

>STAR19

TCACITCTGATAATTTACATTCAGGCTAGCTTZA TGCAATGCAACCTGTGCAGTTGCACAGGGCTTGTGTTTCAGAAA
 GACTAGCTCTGGTTAAATACCTGTTGTTGGCCTCTTGAGATTCATTATAATAAATTTTGAATTTGTTGAAACGT
 GATGTCCTAATGGGACAAATGGAACAATTCACATAACAGAGGAGACAGGTTCAGGGTGGCAGCTCAATTCCTTGGCACCCCTTTC
 ACATACAGCAATGGCAATGCCCAATGAGCACAATAATTTGGGGAACCATGATGCTAAGACTCAAAGCACATAAACAATGT
 TACCCTGTGACTAAAAGAAAGTGGAGGTGCTGACAGCCCCAGAGGCCACAGTTTATGTTCAAACCAAAACCTTGGTTAGGG
 TGCAGAAAGAAAGCAATGGCAGGGTCTAAGAAACAGCCCACTAATCCTTGTATTCATGTTACGTCCCTGCAATGAACATA
 ATCAGTTACACTGAAAATATGACAGAGGAGGAAAATGGAAGAATAGGGCAACCCATAGTCTTTTCCCTTTAGTCTTTCC
 TATCAGTAAACCAAGAATAGTATTTGGTAAAAATGTTGTTGAGTTAAATTAATGAGTTAGTTTGGGAGTGTTCCTCAGTGT
 GGGGTAAGAACAATAATAGGCTGTATTTGAGCTTAAATGTAATTTGGAAGTGTGAGTATTCCAAGTATGAAATTA
 AATACTCTGTATTTGCAATTAATAATTTGGCACTGAAACAAGAATTAACAGTAAAAATTAATAATGTAAGAAATTTAATTTT
 TACTTGAATAGCAATAAAATAGCAAAATAAAGCACCATGATAAATCAAGAGAGAGACTGTGGAAGAAGGAAAAAGTTTTT
 ATTTAGTATAATTAATGGGACTTCTTCTCTGATGTTTGTTTTGTGTTGAGAGAGAGGGATGTTGGGGCAGGGAGGCTCTC
 ATTTTGGCCAGGCTGGACTTGAACCTCTGGCTCCAGCTATCCCTGCTTAGCTTCTTGAATAGCTGGGACTACAGGCA
 CACACCAGTGTGCTGACATTTCTGGATTTTCTTTTCTTTTATTTTCTTTGAGAGAGGTTCTGGCTCTGTTACTCA
 GGTGTCAGTGCAGTGCATGATAGCGGCTCACATGCAGCTCAACCTCTCAGCTTAAGCTACTCTCCACTTCAGGCTPCT
 GAGTAGCCAGGACTACAGTTGTGTCACCACACTGTGGCTAAATTTTGTAGAGATGGGCTCTCCACGTTGCCGAGGC
 TGGTCTCCAACCTCTGGTCTCAAGCGAACCTCTGACTTGGCTCCCGAAGTGTGGGATTACAGGCTTGAGCCACTGCAAT
 CCAGCTGTCTCTGTGTTAAACCTACTCCAAATTTGCTTTCTACTCTACATAAACGGCTCTTTTCAAAGTTCCCAATAGAC
 CTCAGCTGTGCTAAATCAATAAATAAATATCTGCCCTTCTTACTGTTGTTGATGTTGATGTTGAGTGGGCTGCTCA
 ATCTTCTTGGTAATTTCTTCAATTTGGCTCTGGGGCATCACACTCTTTGAGTTACTCAATCTCTCATGATGATGCTCT
 TTCCAGTCTCTTACTGGTCTTCCCTCTCTCCCTGACTCCFAAATATTGTTTTCTCCCAAGGCTTAGTCTTAGTCT
 CTCTCTGTTATCTATTTACACCAAATCTCTTTCAGAGTCTCATCCAGAGTCAATGAACATAAACCCTGTTCTGTGCGAGATAA
 TTCACATTAATATACTCCAGCCAGACTCTCCCGCAAATGACAGACTGATCTTACTG

SEQ ID:20

>STAR20

GACTCTCAAGTTTCAATATCATGTTTGGCAAAAACATTCGATGCTCCACATCTCTACCTAAAGCTACCAGAAAGGCTTTGG
 GAACGTGCAACAGAGCTACAGAAAAGTCAAGTAAAGACCAATGGACCCTCAAAACAAAAACAGCCAAAGCTTTCTGCCAAAA
 AGATGACTGAGAAGACTGTTAAAGCAAAAACTCTGTTCTCTGCTCAGATGATGGCTATCCAGAAAATAGAAAAATATTTCT
 CCTTCAATCTCTAGGCTTCGAGAGTTTGGACTGCTGAAAGGACCAAGATTGCACATCTCCCTTGAAGTAAAGTGCCTC
 TCAATGACTTGAATGAGGAGAGAGCTTGAAAAGCTGTTTCAGCTGGGCCCCCTTCACTTTGAAGAATGCCCTCTCCAC
 CATGGAATCCAAATCTGTGTCAGTCTCTTTAAGCAATCTGTTGACCTGGATGTTGAATGCCCCTGTTTGGCTCTGACA
 TAGATAATTTAAATTTCTTAGTCTTTAGAGTTTGTGTAATTTCTATTAATAAGCAATTTTGTTTAACGAAAAAAGA
 TATAACTTAAATCCFAAAAATAAATAAACCTTAAAGGAAAAACAGGAGTTAATACTAATAAGGCAACAAGGACATAAA
 ATGGGATAAATGCTTAAATCCAAAAATAAGCAGAAAAATGAAGAAAAATGAATGAAGAACAAGATAAATAGAAAAAATA
 CCAATAAGAAACAACCTTACCGGGTGTGGTGGCTGATGCCGTGTAATCC

SEQ ID:21

FIG. 20, cont

>STAR21
 GATCAA TAA TTTGTAATAGTCAGTGAATACAAAAGGGGTATA TACTAAATGCTACAGAAA TTCCA TTCTGGGTATAAATCC
 TAGACATATTTATGCATATGTACACCAAGATATA TCTGCAAGAAATGTTACAGCAAAATCTTTTGTAGTAGCAAAAAGGCCA
 AAAGGCTATCAACAAGAAA TTAATACATTTGTTGGCAGATAATGGCA TCCATTGCCAA TAAAAATGGATGAAATATAGT
 TAGGTTCAAAGGCCAAGCTCCAGATAA TTTATATCATATAAATTCATGTACAACATTCACAACAAGCAAACTAAACAT
 ATACAAATGTCAGGGAAAATGATGAACAAGGTTAGAAAATGATTAATAAAAA TACGCACAGTGAATACTTTAATGAC
 AAAAAAGAAGGAAGGCTTAGGGAGGGACCTACAGGAACTCCAAGTTCATGGTAAGTACTAAATACATAATCAAAGCA
 CTCAAAA TAGAAAATTTTAGTAA TGT TTTAGCTAGTTAAATA TCTTACTTAAAAAAGGCTTAGGCCAGGCACGGTGGCT
 CACACCTGTAATCCAGCAC TTTGGGAGGCTGAGGCGGGT

SEQ ID:22
 >STAR22
 CCC TTG TGA TCC ACC CGC CT TGG CCT CCCC AAG TGC TGG GAT TAC AGG CGT GAG TCA CTAC GCC CGG CC ACC CT CCT CTG TA
 TAT TAT TTT CTA AGT ATACT ATTA TGT TAAAAA AAG TTT AAAA A TAT TGA TTT AA TGA AT TCC CAG AAA CTAG GAT TTT ACA
 TGT CAC GT TTT CTT ATTA TAAAAA TAAAAA TCA CAA TAAA TA TATGG TAAAAA G TAAAAA GAAAAA CAAAAA CAAAAA AGTG
 AAAAAA TAAACACACTCC TGTCAA AAAA CACAG TTTGTGATAAAA C TTAAGTGCCTGAAA ATTTAGAAA CATCC TCTTA
 AAGAAG TTTGTAATAAAA TAAGAAA TAAAAA ATCACA TAG TTTTGGTCA TTTGGTCTG TTTATGTGATGGAT TATGTTTA
 TGATTTGTG TATGTTGAAC TTA TCAATAGATGCAGACAAGGCC TTGATAAAG TTTTAAACCTTTTCA TGTGAAA
 ACTCTCAATAGACTAGGTATGATGAAA CATATCTCAAAA TAA TAGAAGCTATTTA TGA TAAACCCA TAGCCAATA TCAATA
 CTGAGTGGGCAAAAGCTGGAAGCATTCCTTTGAAA ACTGGCACAAGACAAGGATGCCCC TCTCTCACCAC TCTTATAAT
 GTAGTATTTGGAAGTCTGGCCAGAGCAATCAGGCAGGAGAAAAGGATTTAAAATAGGAGAGAGGAAAGTCAAATGT
 CTC TGT TTTG CAG TAAACA TGA TGTATA TTTAGAAA CCCC AT TGTCTCACTCTTAAAACTCTCTAAGCTGATAAACACT
 TCAGCAAAGTCTCAGGATACAAAATCAA TGTGCAAAA TCACAAGCATTCCTATACACCGATTA TAGACAGCAGAGAGCCA
 AATCATGAGTGAAGTCCCA TTTCAAA TGTCTCAAGGAAA TAAA TACTTAGGAA TACAAC TTTACGGGACATGAAGGA
 CATTTCAAGGACAAC TAAAAA CCACTGCTCAAGGAAA TGAGAGAGGACACAAAAGAAA TGGAAAA CATTTCCA TGTCA TGT
 GAAGAA TCAATCA TAAAAA TGGCCA TACTGCCCAAAGTAA TTTA TAGATTC AATGCTAACCCCA TCAAGCCCAATGA
 CTTTCTCACAGAAC TAGAAAAA ACTA TTTTAAA ACTCATA TGTAGTCAAAAAGAGTGGGATAGCCAAGACAATCC TAA
 GCATAAAGAACAAAGCTGGA TGCATCAGCTGAC TTTCAA CCA TACTACAAGGCTACAGTAA CCAAAA CAGCATGGTACTG
 GTACCAAAA CAGATAGATAGACCGATAGAACAGAACAGAGGCTCGGAAA TAA CACCACACA TCTACAACCTTTGATCTT
 CAA

SEQ ID:23
 >STAR23
 ATCCCTCATCCTTCAGGGCAGCTGAGCAGGGCCCTGCGAGCAGCTGGGGAGCCTCACTTAATGCTCCTGGGAGGGCAGCCA
 GGGAGCATGGGGTCTGCAGGCA TGGTCCAGGGTCTG CAGGGCGG CAGCA CCAATG TGCAGCCGCCCCCACTGCTGCTCTG
 CCTCCGCCACTGGCCA TGGCCTT CAGCAGCCAGCCACAAAAGTCTG CAGCTGCTG TACA TGGACAAGAGCCCA CAAAGCAG
 CTGAGGAGCC TTTGTG TTTCCAGTGGCCAGGGAGCATGGCCCA CAGCCAAAAGCACTCAGGAGCAGCCAGGGCTTCTGG
 CAGGCCAGCTCTACCTCTGCTT CACACAGATGGGAGATTTCTGTTGTGATTTTGAAGTGTGTCGCCCTTTGGTGACATG
 CAAGATAGTTGCTGAAAGCAGCGCTCTAA CAA TGTG TGTATTTCTGAAAACGAGA ACTCTTTATTTGAAA TAA TTTGATG
 CAAAATAAATTAGTTTGGATTTGAAA TTTCA TGTAGGCA TGCACAAAAGTCCA CATTGCA TATGACACAAAAGAA
 AAGAAAAGCTTGCA TTTCTAAA TACAATATCTGTTAACTATATTTGCAATATA TTTGAA TACACTTCTATTA TGTTA
 CATATAATA TATATGTA TATG TATATA TAA TATACA TATATA TGT TACATAATA TACTTCTATTA TGT TACATAAAT
 ATTTATCTATAAGTAAATACATAAATA TAAAGATTTGAGTAGCTGTAGAACATTTCTTATGTTATGTTATCAGCTACTACTAC
 AAAAA TACTCTTCCACTTA TGCAGTTTGGCATA TAAAA TATGATCTTCAATTTGATGGCCAGGGCAAGAGTGCAGTGGG
 TACTTATCTCTGTGAGCAGGAGCAGAAAAGGGAACAAGGAAAGTCA CAAAAGGAAAAC TCTGGTGTGCCAAAATG T
 CAAGTTTACATA TCCGAGACGGAAA TGACATG TCC CACAGAAGGACCTGCCAGCTAA TGTCTCACAGATATCTCAG
 GAAGCTTAAA TGA TTTTAAAAAAGAAAAGAGATGGCA TTTGCTACTTGT TTTCTG TTAGCTGAGGCTGTGGGATGATGCAGA
 TTTCTGGAAGGCAAGAGCTCTGCTTTTTC CACACCGAGGACTTT CAGGAA TTAGGCCAGGGTGTGAGCATA CACCA
 GGAAATCCCTGGAGAGTGT TTTCTTACTTA

SEQ ID:24
 >STAR24
 ACGAGGTCACGAGTTTCGAGACAGCCTTGGCCAAAGTGG TGAAGCCCTGCTCTACTAAAAATACAACAAGTAGCCGGGGCC
 GGTGACGGGGCCCTGTAATCCAGCTACTCAGGAGGCTGAAGCAGGAGAA TCTTAGAACCCAGGAGCGGAGGTGCAAGT
 AGCTGAGACTGCCCGCTGCATCTAGCTTGGCAACACAGCAAGACTCTGCTCAAATAAA TAAAA TAAATAAATAA
 ATAAATAAATAAATAA TAGAAAAGSAGAGTGGAAAGTAGA TGAAGAGAAGAAAAGAAA TCTAGATTTCCTATCTGAA
 GCACCA TGAAGATGAAGGCCACTCTTCTGGGCCAGGTCCTCCCGTTGCAGGTGAACCGAGTCTGGCC TCCATGAGAGC
 CAAAGGAGATGACTTTGGCC TGGCTCC TAGTGAAGGAAAGCCA TGCCCTAGTCTGTTGTTTGGGCTTGA TCCGTATCACT
 TGA TTTGCTCTCC TGGACTTTCCA TGGATTTCCAGGGATGCAACTGAGAAGTTA TTTTAA TGC ACTTACTTGAAGTAAGA
 GTTATTTTAAAACATTTTAGCAAAGGAAA TGAATCTGACAGGTTTGCAC TGAAGACA TTTCACTGAGGAAAACAGGA
 AAACCACTATGCTAGAAAAGCAAATGCTGTGAGA TTTGCTCACAAA CAAAATTTGGTGCAGCAGGTAGGTTTGGACC
 TCAGGTTGGGCACATTTTACTTAAAGCCACTGTTGGTGAAC TTAAGGTGACTGTAGGACTTATATACATACATACAT
 ATAA TATATA TACATATTTATG TGTATATACACACACACACACACACACAGGGCTTGTCTATCTGGCCAGGGTGT
 GTCTCAAACCTCTGGGCTCAAGCGATCTCTGCCCTCCCAAAG

SEQ ID:25
 >STAR25

FIG. 20, cont

ATAAAAAATAAAAAACCCCTGCTCTAATTGCAAGGCTCTATCTTCTCCOACACCCTGAAATTTAGTGAAGGCGG
 CCTTCTCTAGGAAGGAGTAGCTAGCTATCCCGGTCGCTACAGGTTATCAGTGGTGAATACCTTGACTCCAAAGGCTCA
 GGATTTGACTGGTTCGCCFCGTGCGACTGCCCGCCGCCAAACGGGACCCAGTCAACCGCGCCAGCCTGGCGGCGTCCCT
 GACCTCGCGGATTTGAGCTTCGGTGCACAAACACATCCACCCGCGCTGGTCCACTTTACCTGGCGGCGGACCCAGC
 TTCTGAAGAAAAGTTCACCACTGGTTCGAGGAGCTTACCCCTCGAAATGGTAGTCCCGGTTGGACAGATTCGGAAGAC
 GACCCCTCATGCCTTTTTCTCACAGCCGCTGCTAGATTGGCGTACTTGCCTCGCCATGTTGAAGTTGAACCTCCAA
 ATCTAACGGCCCGCTCCCGCCGCGGAGCTCCGATGGCCGCTCCCGCGAAGGGTGCCTCCGATGGAAAGCAGTA
 GAACCTCTCTCACCGAGCAGGCGGGGGGGGGGAGTCACTCGAGGCTGAGGGCAGCGGGGAGGCGAGGCTCTGCGCGGTG
 GATGTCCGCGACCGGAAAATAACGCGCAAGCCAAAGCTCGGGGCTCAAATAAAACTTTAATTACATTTACAGAGACTTC
 GTACAGTGCACAGTGAAATTTCACTGTAAATTTCAACAAGAGTCCATTTCACTAAAGCTTCAGAGAGTCTGCCTTTTCA
 TCCCTGTTCCTCAGTGCPCAAATCAGGTTTCCAGTCTCCAGAGGTTCTTTTAGTTTGAATTACCGACAAAACCTCAG
 TTTAGGGAATGGAAGTCCACCGTCCCACTCCACCAAACAATTTACAGTCAAAACCAATCCAGTCCCTAAAGAAATTA
 GGAAGTATGGCCCAAGGGTCTTTAATTAACACACATCACCCTTAAAACCTCGGTGTGTACGAGAAAATAAGAAAAA
 CACAAGAGGGGCTG

SEQ ID:26

>STAR26

CCCCCTGACAAGCCCAGTGTGTGATGTTCCOACTCTGTGTCCATGCAATCTCATTTGTTCAACTCCCATCTGTGAGTGA
 AACATGCACTGTTTGGTTTCTGTCCTGAGATAGTTGCTGAGAAATGATGGTTCCAGCTTCACTCATGTCCTGCAAG
 AAGTGAACCTATCCCTTTTATGGCTTCATAGTATTCATGGCACATAATGGCCACATTTTTAATCCAGTCTATCAAT
 GATGACATTTGGGTGGTCCAAAGCTTTGCTATGTTGAAATAGCACCAATTAACATATGTGTGATGATACATCTTT
 ATAGTAGCATGATTAATACTCTCGGGTATATACCTGTAAATGGGATCGCTGGGTCAAATGGTATTTCTAGTTCTAGATC
 CTTGAGGAATCACCACACTGCTTTCCACAAATGGTGAACATAATACGCTCCACACAGCAGTGAAGGATTTCTATTTCT
 TCCAGTCTCTCCAGTATCTGTGTCTCTGACTTTTTAAATGATCACTCT

SEQ ID:27

>STAR27

CTTGGCCCTCAAAAGCCGTGGCCAGGGAACAATTAGGAGCTGCTTATTTGCTTTGATCCOCAAATGCTGGGCATAAT
 CCTGCCATTAATAGTAAATGCCGCTAGAAGTATGTTTCAAGGACCAAGTTGATAAAATACCAAGAAATCCAGAGAAGGGA
 GAGAACAATTGAGTAGAGGATAGTGACAGAGAGAATGGAACTTCTGACAAGAGTTGTGAAGATGACTAGGCAAGGGGAAC
 AGCTTAAGGAGATCACACAGGACCCAGCTCTGTCAAGCCGGCTGCCATGGAGGCTGGGTGGGCAATGGTAGCTTTCC
 TCTCTCAGGTTTCCAGTGTCCAGCTTGAACCTTAAATCCAGAGGCAATTAATCAATGTTTCTTCTAGGGCAATC
 CTGCCCTGCTGTGAAGACTTCTTCCCTGTGGTCCGCCAGTCCCCAGATGAGACGGTTTGGTCAAGGCGGAGTGCAC
 CGTGGGTGTGCTTATGCTGATGACAGTTAGTTACTCAGTCAATTAGTCAATGAGGGAGGTGTGGTAAAGATGGAGATG
 CTGGGTCACTCCCTAGAGAGGTTTCCAGTATGGGCACATGGGAGGCTGGAAGGATAGGTTACTGCTAGACG TAGAGAA
 GCCACATCCTTAAACACCCCTGGCTTTTCCACTGCCAAGATCCAGAAAGTCTCTGTGGTTCTGCTTCTCTCTTTT
 TTTTTTTTTTTTTCTGAGATGGAATCTGGCTCTGTCCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCAGGATTTCCGGCTCACTGCAAGT
 TCCGCTCCTAGGTTCAATACACTTCCACCCTCAGCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCACACACCCAGTAAAT
 TTTTGTATTTTGTAGAGACGGCTTTACCACTGTACCAGGATGCTTCACTCCGCTGCTCAGCTCCCAAGTG
 CTGGGATACAGCGGTGAGCCACCGCCCGCCGCTGCTTTCTTCTTCTGAAAGCAATCAGCTGGTGAAGGCTCAGCCA
 GGCTGGTGTGAACCTCTGACCTCAAGTATGCTGCTGCTCCCAAGTGTGAGATACAGGCAATGAGCCAGCT
 CGAATGTGGCTTTTTTCTTTTTGTTTTGAAAACAAGGCTCACTGTGGCCAGGCTGCAGTGCAGTGGCAATCCTCAGCTCC
 ACTGCAGCTCCAGCTCCGGCTCAAGCAAATCCCAACAGGCTCCOAGTAGCTGGGCTCAAGGCCATGCCACC
 ACGCTGGCTAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGAAGGAGTTTCAATCTGTGTGCCAGGCTGGAGTGCATGGCACA
 GCTCAGCTCAGTGCAGCTCCGCTCCGGTTCAGCGATCTCTGCTGCTCAGCTCCCGAGTAGCTGGATTAATAGG
 ACCTGCCACCATGCCGCTAATTTTTTGTATTTTGTAGTAGGATGGGTTTCCACATGTT

SEQ ID:28

>STAR28

AGGAGGTTATCTCTGAGCAAAATGGCCAGCTAGTGAACCTGGAATAAATGCCCATGTAAGATCTGTTTACCCTGAGAAGGCA
 TTTCTAATCTCCCTATAAAATGCCAAGTGGAGCACCCAGATGAAATAGCTGATATGCTTCTATACAAAGCCATCTAGG
 ACTGGCTTATCAATGACCAGGATATCACCCACTGAAATATGGCTATTACCCAGTATATGGTAAATGCTGTAGTTAAGGGG
 TCCCTTCCACATGGACACCCAGGTTATAACAGAAAGGTTCCCAAATCTAGACTCCAGAGAGGGTTCTTAGACCTCATG
 CAAGAAAGAACTTGGGCAAGTACATAAAGTGAAGCAAGTTAATAAGAAAGTAAAGAAACAAAAAAATGGCTACTCCAT
 AAGCAAAATTTCTCACTTATATGATTAATAAGAGATGGAATTAATCACTGAGTTTTCTGGGAAAGGGGTGGGCAATTCCT
 GGAACAGGAGGTTCTCCACTTTAGACCAATATAGGATATCTTCTGATATGCCATGGCAATTTGTAACCTGCTAGGCA
 CTGATGGGAGTGTCTTTAGCACTTAAATGCAATTAATAGCAATATAATGAGCAGTGAAGATGACAGAGGTCACCTCTG
 TTGCCATATGGTTTCAGTGGGTTGGTTGGCTTTTTTTTTTTTTTAAACCAACCTGTTTTTATTTATTTATTTATTT
 ATTTATTTATTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTTATTTT
 GGCTCAGTGCAGCTCTGCCCTCTGGTTACAGCCATTTCTGCTGCTCAGCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGTCAGGTCCTG
 CCACATACCCGGCTAATTTTTCTATTTTTCTAGTAGAGACGGGTTTCAACGCTGTAGCCAGGATGGT

SEQ ID:29

>STAR29

AGCTGGACACTTGCATGCCACTTTGGATGTTGAAGGCGCCGCTCTCCACACCCGCTGGCCACTTTTAAATATGTCCT
 CTCTGCCAGAGGGGCGCCAGAGGAGGGGCTGGTGAAGGTTGACAGGAGTGCATGCTCTCACAGCAGGGGGTTCCGAGGG
 ACCTTTCTCCCATTTGGCAGCATAGAAGGACCTAGAAGGCGCCCTCCAAAGCCAGCTGGGCTGCAGGCGCAGGAT

FIG. 20, cont

CGATGCCTTCCCTGACTCAGGTGGCGCTGCTCTAAAGGTGTGTGTTTTCTGTTCCGACGGGGTGGCGGATACAGTGG
AGCATCGTCCCGAGTGTCTGAGCCCGTGGTAAGTCCTGGAGGGTGCACGGTCTCTCCGACTGTCTCCAACAGCTCAG
GCTTCAACGCTGTAGGCACCGCTCGGGAAAGCCCTCGATGAGGCCATGTGGTCACTCCCTCGGACTCTGGCCCTGGCC
GAAGAGGAGGGAGGAGGAGGCCAGCCCTCCCTAGCCCAAGGCTGGGAGGCTGCAAGCCCGCCACATTCCTAGTCC
AGGCTTGGCTGTGCAAGAAGCAGATTGGCTGGCCCTGGCCAGGCTTCCAGCTAGGATGTGGTATGGCAGGGGTGGGGAC
ATTGAGGGGCTGCTGTAGCCGCCACAACTCCCCAGGTAGGGTGTGAACAGTAGGCTGGACAAAGTGGACCCTTCCCACT
TGAGATTCAAGAGCCCACTCTCGGAGGTTCAGGTGAGCCGAGATCCCTCCACTGCCTCCAGCCTGGGCAACAGAGCAAG
ACTCTGTCTCAAAAAACAGAACAGCAACAAAAAACCACCTCGGCCACTGCTTAACCTTGTAAATAAAGTTTTAT
TGGCACAATAGACACACCAATTCATTAATACTGCTGGCGCTGCTTTGCAATACCCTTGAGTAGACGACAGCCAGCTGG
CCAATGGAAAGCAAAAATATTTACTGTCTGGCCCTTACAGAGTCTGCTCTAGAGGGAGACCCCGCCCATGGGCAGGAC
CACGGCCGTGGGCGAAGAGGGAGCCCTGGTGCCCTCACGGGCCCTAGTTGGGTATCTCAGTGCCTGTTCTTGCAATGGAG
ACCAGGGTTCAGGGCAAGTACC TGGAGGAGGCGAGGCTGTGTCGGCCAGCACATGGGACCCAGGAGACCCTTGAGAGGCTCT
TAACGAAATGGGAGACAAGCAGGACCAGGGCTCCCAATGGCTGGGCCCTCAGTTTCCCTGCTTGAAGTGGGAGGGCAGCT
CGAGGGTGTGTCTACGCCCGCCAGGGTAGGCTCGCCCGCCCTCCGCTGCTGCTGGGGAGGGCCGTCCTGACACTGC
AGSCCGGTTTGTCCCGGGTCAGCTGACTGTGTAGTCAACCTCCCTTGGATGGTGTACAGCAACCTGGTGGTGGGG
AGGGCCCTCTGTATCAGCTCTGCGGAGGCTGCGGAGGCTGAGGCTCCCTCCCTCCOCCAGCCCTTGGCCAGGGTGT
AACGCCCTGGGAAGGACTCAGGCCCGGGCTGCTGTGTGCTGTGAGCGTGGCCACTCTGCCCTAGACAGAGCTGGCCCT
TCCCGGCCCTAGGAGCAGCCGGGAGGACCAAGGGCTCGAGTGAACCTCAGGGCTGCCGACCCTGGAGGCTCCTGGGG
TCGGGGTGTGACTGACAGCCAGGAGCGGGGGCTGTGTAATTTGCTGTTTTCTCTCACACAGAACCTTTCGGGAAGATG
GCTGACATCTCGGAGAAGTCAAGAAGTAACTCCCGCCCCCAACC

SEQ ID: 30

>STAR30

CTTCCCTGGAGCCTTCAGAAGGAGCATGGCATAGGAGTCTTGATTCAGAGCTGTGGTCCCAAGAAATGATGGGAGAA TGA
ATTTCTGTATTAAAGCCACCCAACCTGTGGTCTTTGTA TAGCAGCCTCAGGAAACTAACACACTGCACGTTGCCACTA
TTCCCTTTTCAGTATCTTTTCAGGACTGTCTGGCTTCCCTTTGTTCTGGCGTACACCCA TGCAATGGCCCAATTCCTCCACTTC
CTAAACCAACACCTCTGACTGTAGTCTGTTGGGCTGCTAGAACAAAATACATAGACTGGGTGACTTATAAACACAGGAA
TTCAATTCTCACATTTCTGGAGCTGGGAAGTCCAATAATCAGGCCACCAATCACTTTGGTCTCTGCTCAGGCCCTCTCTA
GCTCCTCAGTGTCTCTTACATGGCAGAAGGGCCAGGCTCTCTGGGTCCCTTTTCAAGGCCAAAATCCCAATTCAT
TAGGGCTGATGACTTCACTACTTAACTCCCTAAATGGCCCACTCTTAAATGCGATTGGGGCTTAGGATTCACATAAA
TTTTGGGGGACACACATAATTCAGACCATAGCAAAACCCCAACAAATAAAAACCTTCACTTAAGGTTCCAATGGACTGGC
AGTTAAATCAATGTTCAATTTACATAAAAAGAGGAGTAAGTCAACAAATGATAAAACCCCTGGAGA TTTGTCCGATGGAT
GTTCCACAAAATGCTGGCCCTTAAGAGTGTAGATGGGAAATGGGAATTAATACATTTCTTCACTACTTTTGGTACTGCT
GCAATGTTAAAAAATAAAGAGGACACAGACTTTTACAATCAGGAAAAAACAATAGGTTATCTTCAATTCGGAA
AAGAAATGGAAAATGAACAGTGGACTCACTCAATGGAATAATGCTTATGTAACATTTCAATGTGACATAAACAATAGAA
GAGGACTGTTTTATGACTAAAGCAGTGTAAAAATGACAGGCTGGAAAGGAGATGAAAACCACTCAITTTGTTAAGTAG
TCAGGTGGCAGGTTATTTCTCTCTTTTGAATAATTCATTTTCAATTAATGCGAGTTGTGCAATTTACATAAACTTTCGG
TTGTACACATGCAATAAATAGATAGATAAATAAGTAGATAGATAGATAGATAAATAGACGGTAGGTAGATAGATAGAT
ATGAGAAATAAGTCCCTGTACTTGGCCCTTGCAGCCATAACTAGTCAATTCCTCTTCCCTGTCATTTGCTTACATGCTG
ACAAGCCAGTCTGTGCCCTCTGGCCCAATTCCAAATGTGCCCTCTGCTCCCTGGCTGTAGTCCCTTTCCACCCCAATACAA
TTGCTCCAGGCTCACCTTCTAAGTGTGAAGCCCCAGATCAGATGGCTCTCTGTTGCTCTTACCTTACCCTTCTCTAAT
TTAATTAACACAAATAGGGCTCTAGTAAATACATGAGACTTCAGGCCCTCTGTATTAATTCACCTCAATTTAAACCTAAC
AAGGAAAACCTACCTGAAATCCGAGGCACAGAGCAGCTAAGGAACTCACCAGGTCAGCAGCTATTGGTGTGTAAGCAAT
GAGTCAAGCTTACAGCCCTGTGGCTCTAGAAATAGGGTTTCCCAACCTCAGCACTGTGACAATTTCCAGCTGGATAATCT
TCTGTTGTGGGGGGTGTCTGTGCCCTGTAGGATAATAGGAGCACTCTGGCCCTCACCCACTAGAACCCAGCAGCACTCC
CATGCCAGTGTGACAACAGCAATGTCTCCCACTATGCCAAGTGTCCCTGGGTGGAAATGCACCC

SEQ ID: 31

>STAR31

CACCCGCTTGGCCCGCAGAGTGTGGGATTACAAGTGTAAACCAACCATTCCTGGCTAGATTTAAATTTTAAAAAATAA
AGACAAGTAGGAAATAGTTCAATTTAGGGAGAGCCCTTAACTGGGACAGGGCCAGGACAGGGGTGAGGCCTCCCTTANTTC
AAGCTCACCTCAAACCCAGGACTGTGTCTACATTTCTCAAATAAAGGAAGGTGTGCCCGCCCTGTGAGTGTCTG
CAGTGGAGGGTAGAGGGCCGTTGGCAGAGTCTTCAATGGACTGCTCAATCAAGAAGGCTTCAATGACAATCGGCCAGCTGC
GTCTATCCCACTTCTACTTCCAGCTTAGGAGAAGGGGCTTGCACAGTCAACCCAGCCGCAAGTGTACCCCTGGGTTG
GACCCAGAGCTATGATCTTCCAGGGGTCAGCTGAGAAATCAGGCCACGTTCTAGGCAGAGGGGCTCACCTACTGGGAC
TCCACTAGCTGTAGTGAATGGGCACTATGGCTGCAGCAGCCTGGACCCTGCTCACACTGGCTGTCCCTGTGGGCAGGC
CATCTCAATGCCCAGGTCAGGCCAAGCAATGATCCAGACAAATGAAATGGGGTGAATCTCTCTTTGTCOCAGAAGCCA
CTCCTCACTTCTACCTGAGGAAGCCAGGGCAATGCTGGAATCTGAAAGCTGCTGTGAGGGTCTCCAGCGAATCTGCAC
ATGGTCAAGCCCTGCTCTCTCCCTGAACTAGATGGAGGAGCAAGAAGGACATGAAACAGCACCCAAAGAAATTTG
GGGAAACGGCTCTCAATCCAGGTTCAGGCTCACCTCTTTTAAAAATTAATTAATTAATTAATTTTGTAGAGACA
GAGTCTTACTGTGGCCAGGCTGTAGTGCAGTGGCACAATCATAGTTCACTGAGCCCTCAAACCTCCCACTCAGCCCT
TGGATTAGCTGAGACTCAGGTGACCAACCAACCAACCCAGCTAAATTTTATTTTTGTAGAGAGGGGTTTCCACTCT

FIG. 20, cont

GTITTTTGTCTTTGGCTCNTGTTTTATATGCTGGATNACATTTATGATTGTTGTTGATATNGAACCCAGCCCTNNCATCCCAGGG
ATGAAGCCCACTTGA TCCAAGCTTGGCGCGNCTAGCTCGAGGCGAGCAAAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAA TTAGT
CAGCACCCATAGTCCGCCCCTACC TCCGCCCATCCGCCCTAACTCNGNCCGTTCGCCCATTCGCCCATGGCTGACTAA
TNTTTTANNATCCAAGCGGCGCCCTGC TTGANCA TTCAGAGTNNAGAGNNTTGGAGCCNAGCC TTGCAAAACTCCG
GACNNTTCTNNGATTGACCCCNNTAAATATTTGGTTTTTTGNTTTTCANNGNGA

SEQ ID: 36

>STAR36

GA TCCCATCCCTIAGCCCTCATCGATACCTCCTGCTCACCTGTTCAGTCCCTCTGGAGTGTGTCTAGCCAGGCCCA TCCCC
TGGAACTCAGGGGACTCAGGACTAG TGGGCA TGTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGATTAGTGAGCCCCACATGTACAC
TTGGCCCTCAGTGGACTCAGGACTAG TGAAGCCCA TGTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGATTAGTGAGCCCCACAT
GTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGATTAG TGAAGCCCA TGTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGACTAGTGAGCC
CACATGTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGATTAG TGAAGCCCA TGTACACTTTGGCCCTCAGGGGACTCAGGATTAGTG
AGCCCCACATGTACACTTTGGGACG TGAACCCACATCGA TGTGCTGCAGAGCTCAGCCCTGTGCAGATGAAA TGTGGTCA TG
GCATTCCTTCACACTTGGCCCTCCTGCTCCCTCCCACTCATCTCCCATCTCTGTCTGTCTCAGCACTGCCATGTCCA
GCCGGCAGATCCACCCGACGACTCTCTGCAGCACCCCGACACACACTCCGCCAGGCTGCTTTGGCCCTCCAGCCAG
CTCCGCCCTTTCTCTCTGGGGAAGCTCCCTGACAGACACCCCTCCCTCCAGCCATGCTTTTCTCCGCTCTGCCCCAC
GGGGACCCCTGCCCTGCA TGTGCTACATACACACATACACATACACTTCTCCAGCAGCCCGGACAGCCAGGTTGACT
GCTCGGGCCCTCTCTGTGAGGTACACAGGTGTCTGTTAACTTCCACTCAGCAACTAGTGAATATGGCAGATGCTACT
TCTCTCGGCTCCCTGTGAGAGGTACTGGTGGATGCTCTGTGTTCGGCCGACCTTTTGTCTCTGGATGCCATTTATTTT
TTTTCCAAATATTTCCAGGCTCTCTCTGTGTGCAAGGTA TTAGGGCTGCAGCGGGGCCAGGCCACAGATCTCTGTCTCT
GAGAGACTTGGATTC TAGTGCAGGAGACTGAAGTGTATCACACCAATCAGTGTAAAATGTTAACTGCCACAAGGAAAG
GCCAGGAAGGATGGGGCA TGGTGGTGTCTAGTGTZACAAGAAGAAGCCAGGGAGGGCTTCTTGGATGAAGTGGCATCTG
ACCTGGGATCTGGAGGAGGAGAAAATG TCCCAAAAGAGCAGAGGCCACCCCTAGGCTCTGCACCAGGAGGCAACTGTCT
GGCTTATGGAATTCAGAGGGCAAGTGA TAAAGCAGAAAGTCTCTGGGGCCACAAATAGGATTTCTGTCTTCTAAAGGGCC
TGTCCCTCTGCTGTGACTTTGGCAAGTACTTCACTCTAGTGTCTTTGGCTCCATCTGTAAAGTGGTGGAGGATA
ATGCTATCACACTGGTTGAGAAATGAAATTAATTTGCTGCAAAAGGCTTATAAGGGTGTCTAACTACTAGTACTAGT
ACTTCA TGTGCTTGCATTTTAACTATTTATTTTGTCTATCAGGCTCACTCTCCAGGGGACTAATGTCTCTCTCT
CTGTCCAAATTAACAATGTTTATCCCTGTGGCACTTGGGAGGTGGCTAGGAAAGCC TGGAGCTGTTCTCTGTGAGCT
GCCAGACTAGT

SEQ ID: 37

>STAR37

ATCTCTCTTGC AAAAGCAACAGCGGTCCTGCCCCAACAGACTACCCCACTCAGTGGGGTTACGGATGCTGCTCCAGCA
TCTTAACTACTGCCAGCTGGTGGCTGCTGTGCTCACCCACAACCCCGAGGCGGCCCTTCCCTGCAGCC TGGGCTGGGCCA
CCTTGGCCCTGATTGAGCACTGAGGCTCTCTGGGCAACCAGCCCACTACTGCACC TGTCTCTCCAGCCCAACCCCAAGCG
CTCAGGGGTTCTTCCAGCGGCCCTGATCA TGAAGTCAACATGCAAGCAAGTCTCTCAGGAAACTTTTTAATGAAGTGT
CGGCTACCGTGTGTGTAGGTGGTGAAGTCAAGTCCAGCTGCTAAGACACAGCCACTTACCAAGCAAGCCAGGCTCT
CTTCAAACCCAGGGCCGAGGCAAAAAGCA TCACTTCCAGCCGGGAGTCTGGAAGCCAGCCCTTGTGGGAGGTCAACT
GGCATCTAGGCTTGGCTGCACTGCAGAAAGGAGGCGGGTCCCTCTCCAGGAAAGCTGGTTCCTCCAGCCCAACCC
GGCTTTCACCAACAGGCTGTTGAGGGCAGGAGGCGGGTAAAGACGTAGCTGTAGACCCAAAGCAACCCAGCCCTGGGA
CCCTGGCGGAGAGGAGCACTTTTGAACATGGA AAAATGTTGCTCA TCCCATCA TTAGACAGCACACATCTTACA TAAA TAA
AAAGTCTATGGGGAAGGAGTTGGGGAGGGAA TAAA AAAATGGCACAGACATGATAGACTGGTTTCCAGTTTCAAGGTA
ACAGATGCATCA TGAAGCAGAGGAGGAGGAGACAAAGGCTGAA TTTGGCTTTCTAAGCAACA TGTGTCTCTGGCCAG
GGCTGAATGCTCCCTGAGACAGAGATGGAAGCCAGGACAAGGGAGCCACCGGGCCAGATAGGTACAGAGAGCAGAGGCT
CCTGTCTCTCTCCGCCCACTGAGGGTGAACACTGCTTTGAAA TGTGGCTGTCTCTCCAGCAAGAAAAGCACAAC
TAAATCCACACTGCAACAGAGCGCAGACAGAAAGCTTCAAGTGGCTGTGTTTTCTGCTCCCTGGCTTGGCAGGTCCACA
GCAGAGGAGTGTACAGCCACTGCCCCCTCTGCTAGGCTCCCTCAGTACGCTAGGCTCAGCAGGAGCTGCCACTGACA
CACAGGGACACCCACTCTTCCACTTGGGAGCGGTTGCCAGACAGAGCCGACTGGGTGCTGCTATCCAGGGAACC
CACACACTTCC TAAA TGTGATCT

SEQ ID: 38

>STAR38

GATCTATGGAGTAGCTTCTTAGTGAGCTTTCCCTTCAAA TACTTTGCAACAGGTAGAGAA TTTGGAGTGAAGGTTTT
GTTCTGCTTCTTCAACAATATGATA TGTCTTTTGA AAAATGTTAAAGTAAATTAACCTCTCTTTTTCAGTACTGTC
TTCATGCGAAC TGGTATCC TGTTCATCCAGCC TTTCTATAACCCAGTAACTATCTTTTGA AACAGTGGGTGAGAAA
GACACTTGTCTCAGAACCGGACACAGGACACTCAGGCTCACCCAGGCACTCAGACTAAAAGCAAACNAGGACTCTGTA
TAAAGTACCGGTGGCATGTGTATNAG TGGAGATGCAGCC TGTGCTCTGCAGACAGGAGTCAACACAGACATTTTCTATAA
TTTTCTTAAAGTCTTTGAA TGTTCAAAGTAGAAAGTCTAACATTAATTTGATTGAAACAA TGTATATTTCA TGGAAATTTTG
GAACGGAATACCAAAAAA TGGCAATAGTGGTCTTTCTGGATGGAAGACAAACTTTTCTGTTTAAAA TAAATTTATTTT
ATA TATTTGAGTTGACCCACTGACC TTAAGGATACATATAGACAG TAAACTGGTTACTACAGTGAAGCAAA TTAACATAT
CTACCACTGTACATAGTTACATTTT TGTGTGACAGGAAACAGCTAAAATCTACGTATTTAACAAAAA TCC TAAAGCAAT
ACA TTTTATTA ACTATAGCCCTCA TGA TGTACATTAGA TGTGTGTTGTTCTCTCCG TCCCGCCAGGCTTCTCTCTG
GATGGGGATTCATTOCTTAGCAGG TGTGGGAAACTTGGCCCTTTCAGGCTAGGTGCCCCGAGGCTTGGGGCGGACT
TAAANA TCAAGCCCTTGGGGCCCGCTGGGAAAAC TGGCCGAAAATATA TAACTGACTCTCAA TCCAGCTGTGTACT
AAGTCTCTGGCAAGCCCTGGAAGTCCCTCAGGAGCCCTCCCGGATGCTCTAGTGGCTGCTCCGCGCCAGGCTCAT
TTCATTAGACTCACAGCCCGGCTGGAGAGGAGGCTGGCTGGACACCGGGTGGCCCTTTGCTGGGGAGGCGCAGC

FIG. 20, cont

CTGGAGCTCTGGCGCAGCGCTGGGAGCGGGCCTCGGAGGCTGGGGCTGGGGACCCAAGGTTGGGGGGGGCAGGAGGT
 GGGCTCAGGGTCTCCAGAGAAATCCCATGAGCTGACCCAGGGCGGGCGGGCCAGTAGGCAACGGGCCCGGGGTGAC
 CTGGGACCCGAAAGCTGGAGCAGCCACATGCAATGCTGGCCATGACCCCAATGCTGTGTCTTTAAATGTTTAAATTAAGA
 ATAATTAATAGGTCGGGTGGAGGCTCAAGCCTTAAATCCCGAGCAGCTGGCGAGGGCCGAGGAGGA

SEQ ID:39

>STAR39

TCACATCAACCTCCACCTCCAGGTTCAAGTGATTCCTCGCCTCGGCCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGTGATGACA
 CCGCACCTGGCTAGTTTTGATATTTAGTAGAGACAGGTTTCACATATGTTGGCCAGGTTGGTCTCGAACCTCCAGCCTT
 GTGATCGCCACCTCGGCCCTCCAAAGTCTGGGATACAGATGAGCCACATCGCCTGGCCGTGACCCCTTACTATTAT
 ATGCTTTGCACTTTCTTTAGATTTGAGAACTCTAATAAATCTAGCACTAATCTTATGTCAGTTAAATGCAATGACAA
 ATATCTCCTGAGCTGGGAGAAATATAATTTGCAAGTCTCTTTGTAACATATGTTTTCAGTCTAGGGAGCCAGCCGCTA
 TGAGTAAAGGCTAGTCAATGAGAGAGTGCATTCACCTTTGTAAGAACTGCAAACTTTATTCATAATGTTGATGAT
 AAAATTTACATTAACCAAAATAATGATGAGAGTTCCAGTTGCTTCAATCCACAGCAATTTGTTTGTCTGTCTTTT
 TTCTTTGGTATCTAGTGGGCAATAGATAAATAGTATCCCTTTGGTAAATGTAATTCACATGAACTAATAAACA
 TTTGCAATTTCTAATAAATAAGCCTTTTAAAGTCACTTTCAAGTCTTTGCTCAATTTTATAGATATTTGCTCTTAT
 TATGATTTGAAAGAAATATATTTATGCTTATATCTGGTTAATAAGCCTTTGTCATATTTTCCAAAACAAATTTGG
 TGTCTTCTGACTACTTTCCCTGGCTTTGAAATGACTTGGTGGCTTTGGCCAAAATCAATTTGACACATACATGTTGG
 GCATCTCCAGACTACCAATCCCGTTATCTATTTGCTCTCTCTGTGTCATTAACACTCTGCTTTGATTAATGTAAGT
 TGAGATCAGGTTGRTAAGTCCCTCAATTTTCCTGGGTTTCAAATATGCTTTGCTTTTAAAAATTTTGTATTTTCA
 TTACATTTTAAAAATAAATCTTTAGTGGGATTTGATGGCAATGCACTGAACTCGTGGATCAATTTGGGAGATTTGGACA
 TTCTTATATATGATGATCCGCTGGTCACTCACTTAAAGAACTCTTTCTCATCCATAGTAACTCAATCTAGGTTGATGCTA
 CTCGTTTCTGCTCAGTCTGTGCTGAGCCCTTATGCTCTTCAATTTGTCATCCAAATAAACCCTCAGCTTTGCACTAA
 TATTTCTGCTTTGGTGGCTGTACTCTCTCTAAATCCAAATCCCAACTTACTCCAAAATTCAGGGCTGTGCTCAATC
 TTCCAGGAGGAGTCTGCTCAGTCTATCTACTTAGTATATAAATTTCTCTGGCTTGGTATCAAGGCATCCCATTTCCGG
 CTTCCATGAGATGCTCAGAGGGCAATGCTCCCGGCTGACTGCAATGCTCAAGCTTCTTCAATCTCTTCCCTCACTCT
 AAACACTATTTTGTACTCTGCTTCACTATAGGGGAGTACTGTAGTTTCTTGAAGACATATGCTCTCTCTCTCTC
 ACTCTGGCCATGAGCACATCTGTTACTGCTGCTTGAACAAATGATGATCCCGAGCCACACCAATAGCTTAGAAGCCTC
 CCTGATTTCAAGGCTGGTGGCTGCTCTCTCTCTCTCAATGCAACAGTTGGCAATTCCTCTTCCAGCAGCTTAC
 CCAATGCTCTTTGGAGGAGAGACTGAGTCTTTCTCACTATGAAATTTCCAGCAATCAACAGAGGCTGGCATAATA
 AAGCCCTCCATCAATATGATTAAGTGAATGGATAAATGAAATGAAATGATATATATGATGATATATGTTATATGAT
 TGTATATATGTTATATATGTTGTTATATGTTGCTGCTATATATGATACATATAATGATCTATATGATATATAT
 GTATATATATGTTGTTGTTATATGTTGCTGCTGTTATATATATATACAAATGAAATACATTTCCAGCCTTAAAAAGGCAAGGA
 ATCTGTCATTTAACACAATATGGAATAAACCAGAGGACTTAAAGGCAATACCAATGTTCTCACTACAAAAATCTAA
 CAGTTGACTCTTACAGTAGAGAGTAGGATGATGTTACCAAGGGCTGGGGAGGGAGGATGGGGAAGCATAGCT
 CTCCATCAAGGGTAGAAGTTTCATTTAGACAAGAGGAATCAGCTTTAGTGTATATTTTAC

SEQ ID:40

>STAR40

GCTGTGATTCAAACTGTGAGGAGATAAGCCAGCAGATCAAGAAGCACTCCGGGCTCCAGAAAGGAGCCTTCCAGCCAGC
 TTTGAGCATAAAGCTGCTGATGAGCAGTGAAGTCTTTGAGTAGTGTTCAGGGCAGCATGTTACCAATCAATGCTTACTCTA
 GCGAGTGTGAGCAGAGGCTGGAGTCAAGTCTCTAGAGAGTTGAGCAGCTCCAGCCTTAGATCTCCACATCTTATGCGGTG
 GCCATTCGCTTTGCTGTCAGTCTCCCTGGCCACAACAGTAAAGTCTGGGATCTATGGGAGTAGCTTCTTAGTAGT
 CTTTCCCTTCAATACTTTGCAACAGGATAGAGAAATTTGGAGTGAAGGTTTGTCTTCTGTTTCTCACAATAATGATAT
 GCATCTCTTTTGAATAATGTAAGTAAATTTACCTCTCTTTTCCAGTACTGCTTTCAATGCAAACTTTGATCTCTCTCT
 TCCAGCCTTCTATAAACCAGTAACTCTTTTTCAAACAGTGGCTGAGAAAGACACCTGGTCAAGAAAGGAGCAG
 GACACTCAGGCTCACCCAGGCTCAGACTAAAGGCAACAGGACTCTGTATAAAGTACCGGTGGCATGTTATAGT
 GAGATGAGCCTGTGCTCTGACAGCAGGGAGTCAACAGACACTTTCTATAATTTCTTAAAGTGGCTTTGAAATGTTCAAGTA
 GAAACTTAACTAATAATTTGATGGAACAATTTGATATCAATGGAATATTTGGAACCGGAAATACCAAAAATGCGAAATAG
 GGTCTTCTGGATGGAAGACAACCTTTCTGTTTAAAAATAAATTTTATTTTATATTTGAGGTTGACCACATGACTCT
 AAGGATACATATAGACAGTAACTGGTTACTACAGTGAAGCAAAATTAACATATCTACCATCGTACATAGTACATTTT
 GTGTGACAGGACAGCTAAAATCTACGTATTTAACAATAAATCTTAAAGACAATACATTTTATTAACATAGCCCTCATGA
 TGTACATTAGACTCTTAA

SEQ ID:41

>STAR41

TGCTCTTGTGGCCAGGCTGCAAGTGGCGTGTCTGGCTCAATCGCAACCTCCGCCCTCCAGATTCAGTGAATTC
 CTGCTCACCCTCCCAAGTAGCTGGGATTAACAGTATGCAAGCAACAGCCCGGCTAAATTTGATATTTGTAATAGAGACGGG
 GTTCTTCAATGTTGGTCAAGCTGGTCTCAAAATTTCTGCCCCTCAGGTGATCTGCCCACTTGGCCCTCCCAAGTCTGGGAT
 TACAGGCTAGCCCACTGTGCCCGGCTGGGCTGGGCTTTTAAAGGGACTGGAGGGTGGAGGGCTGGGAAATGGGAGAG
 TTGATTTGGTGGGCAAGGGGATGTAATCATCAGGGTGTACAACTGCACTCTTTGGTTAGTCAAGCTCTCTGGGGCTCT
 TGGAGCAGCTCAGTCAAGTACATACAGGACCCAAAGGAATATCTCAAAAGGAAACACCAATTTCTTAAAGT
 TCAAGTTGTGATCTACCGAGCAGTTAGGGGAATCAATCTTTGACAGGGCTCATAATGCTTCTGAGGCAATGAGACACCA
 AGCAGCTACAGGAAAGCACTCAGAGAGCAGCCGACCTAGTGAAGTGAATGCTGATGCTGCGAGCTGGGTTCAATTTTCA
 TCTCCCTTCCCTTCCCTCATAAATTTGTAAGTTTAATAGGAAACATTTCAACCACTCTGCTGTTGGAATCTCTGCACTT
 ACGGATCTGTCACTTGGCTGTATGGGCTGTGGCTCTCCGGTCCCATTTCTAGGAGGTTGAGACCCAATGAGGACCGG
 ACGTGGCAAGGCTAGAGACCAACCCCGCTCCATCCAAATCATGTTTCTTGGGTGCTTGGTCTTATGACAGGCTGCA

FIG. 20, cont

TTGCTTAGTCCCTGCATGGGAACAGCTCCCTCTGGTGAGCAGGCCCTGAGGAAGCCCTTGAGCGGGAATGGAGCCTAGGC
 TTAGGCTGCC TGGTAAGAGCTGGAGGGAACAGCCGAGGC TTG TGCTACTTTTTTCCAGAAATGAAATACGTGACTGATG
 TTGGTGTCC TGCAGCGCCACGTTCCCGCCACAAACACCGGAACGAGGATGAGGAGAACACACTCTCCGTGGACTGCACAC
 G

SEQ ID: 42
 >STAR42
 AAGGGTGAATCACTAGGGAGGGAGGAAGGAGCTATAAAAGAAAGAGGTCACATCACATCTTACACACTTTTAAAAAC
 TTGGTTTTTAAATGTCCTGTTCCTCATAGCAGTAAGCCCTGTGGAAGCAGGAGTCTTCTCATTGACCACCAATGACAAG
 ACCCAATTTATGAAACATAATAGACACACAAAATGTTATCGGATAFFTATGAAAATAGGAATTTTCCCTCACACCTC
 ATGACCACATTCGTGACATGTTATGAAATGAAATATCCATAATTTACCTATGGCTGATATTTAGGCTTTTCTGTCAGG
 CTATAAAAATATGATGGCCCGGTACAGTGACTTACGCCCTAGTCCAGAACTTTGGGAGGCCGAGCCGGTGGATCAC
 CTGAGTCCGGAGTCAAAAACAGCCTGACCAACATGAGAAACCCCGTCTGCTTAAAAATCAAAAATTAACCTGGACAC
 GGTGGCTATGCCGTAAATCCAGCTACTCGGGAAGCTGAGGAGGAGAACTGCTTGAACCCAGGAGCCGAGGTTGGT
 GAGTCGAGATTCGCCCAATTCACCTCAGCCCTGGGCAACAAGAGCGAAAATCCATCTCAAAAAAAGAAAAAAGTATGACTG
 TATTTAGAGTAGTATGGGATTTGAAAAATTAATAAGTGTGGCAACTTACCTTAGGGTTATACCAATTAAGAGGTTGTC
 GGTTC

SEQ ID: 43
 >STAR43
 CAAAATGATCTACACAAAACAGATAATGCTGCCCAATTTTCCAAAGATAATGGTGAAGTGGGTAGAGAGAAAATGCAT
 CCAATCTCCACCACCCACTCTGCTAAATGTCATGTCACAGTACTGAGACCAGGGGCTTATCCACGGCCAGAAATG
 TGCACCAAGCACCCTCTGCTCAATTTGCACTTAGGCCCTGCTAATTTGATGGTGTGAAGCCCTGCACTGCGCATGGAAGC
 TCCGTTTTGACTCTCTGCTTAGCAGTCAAAAGAGCAGGGAGAGCTGCGAGGCCCTGCACTCTCAGATGGATGTTGGT
 AGCTGTTGGAGGCCCTCTGCTGCTCAATTAATCTCAGCCCTGCGGCTGCTGCTTGGCTTGGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 CATGCTTGTGGCTCCAAAATGTCATCATGCTGCAACCCAGGAAGAAATGTCAGGCCCACTCTTTTATGCTTTGGG
 ZATTTGATTCGCCCTGGGTAATTCCTTAGGTAAGCCAGAAACACAGGAGGAGTGTGCTTTGGGAGAGTTGGACC
 ZATGGGATAGAGTAAZAGACACAGTATCTCTCTTCAATTTGGTGAGACTTGTAGCTCTGGCCGGGACTGAAATCCACA
 CAGCTCACTGGGAAACCTTTATCCAAAACATAGTACATGAACTTGTGGAGAAAGAGGACAGAGAGAGGCCCCTAG
 ATTTGACACTCCGGGTGTTATGCTATAAATAAGAAATGCTTTGGTGGTCACTAGACTGTGTCATGTTGACATTTAGTCTTG
 CCTTTCCGGTGTGATTTAAAAATATGATATCTGTTTGGAAATAGTGGAGCTATGGTGGCCATTTTCACTGGGCTT
 TTTGTTAGCTCAGCCGCTCTGTTATGGCCAGCTTGAAGCTCAGTAGCTAAATGAAAGGATATCCCTCACTCCCTCCAGAG
 AGCCGTCCTCCCTCACGGCTCAATGAGAGTTGTCAGCACCTTGAATGAGTTAAACTTGTATTTTAAACATCTCTGG
 TATGAAATGGCTATAATGAAATTAAGTAAACCTTATGGTGTGGAAGAAATGAAATGGTGTGCTAAGGTGATAAAATTCAG
 GGACAGTGTCTCTGAAGAGTTCAATTTAGCATGAAGTCAAGCTCAGCCCTGCGGAGGTTGGGTGGAGCCAGGGAACAAATGGAGAAGC
 TTCAATGGGTG

SEQ ID: 44
 >STAR44
 TGAGTTGGGGTCC TAAAGCAGAAATTAACATAATCTTCAATAATTC TGGCAAGTAGAAGTACAGTGTGGGTGTAATTC
 CTTAGATGGA TAGCTAAGCCAGAGGAAATAAATGGTAAATGGAACCATATGACCGTATGCAATTCATGTCATATTTAT
 CAAGAAAAGAACATTA TAGGTCGGGTGAGACCCTATTTGTCGACAAATGTCATCTGTATTACATGCTGTTTGGGGAG
 TFFGGAATGCAAGGGAATCTGCTGCTGGAATGCTAAAGCAATGCTGCTGCTGATGCTAGCTACCAATTTGTAATCTGAC
 TAAATAAGTCAATAACATAATTCACACTCTGCTGCTGCTGCTCTCTTCCAATAATTTACTTTAGCAAAAAGTATTGAAAT
 GTGTGTGTTATGATAAATTTCTCAATAAATATATAAATGATTTAATAGCTTTATTCAAATAAAGTTTAAAGCTTTTCTT
 CTATGACTACATTAATTTGTTAAACAGAAAATTTCTTAACTGAAAACCTCAAGGAAGACTATCTGGGTAACCTTTCAAAA
 GAATGTCCTCTGATTTGGGATGAAATATAAATTTCTGATGCTTTTAAACAGCACAATAATTTACAGAGCAAGCCAC
 TTTTCAAAGCCCTGCTCTCTCCCATTTCCCTATCTCTGATGACACCTCCAAACCCCTGAGCCCTGCTCTGCTCTC
 TCTTAAACAGTCC TACTGATACACTGCTAAGTATTTTCAAGCCCTGCTCTCTCTCTCAATCAATGATGGAATCACCTCCA
 GTTGAATPCC TTA TGGTACCTCCCTGCAATTAAGGAGTAAATCAGAGAGCTGGTCTCTTAACTCAGGAATTCACCTCTCT
 CATCTGTTGTCACAGTGACATCAGAAAGATAATTTAAAAATGATGAAATGAAATTAATATAAACAACACATACACACA
 TAAATAATACTTAAATTTTCAATGATGTTCCAAATTAATGATAAATAAATAATAGGAGCCACTTATGTTCTGGCCCTCAA
 TTTCAATCAAACTTATCTCTGCTGCTATCTCTTTGAAACATTTGATTTCCAGCTACTTTAGAAATAATAATAATACATAAT
 ATTCATAGAGCCCTCTCTGGGTTCTTACCCGTACAAAATACTTACATATAACATTAATCTTTGACAACTTTATAGG
 CATGCACAATTAATACTATCTATAATCTATATAATAAATCTATATTTTATAGATAAGAAAATAGAGGGTAA
 AAACCTCC CAAAATCAAAACCTTACAGCTGACAGTGGGATTTGAAATCAGCCATCTGCTCTATAGTCTACAGTGG
 CTCTCTGTGCCAAAAGCCCTGCGAGTCCCTAGACTTAACATTTCTCAAAAATCTGCTCTTTCACATGCTCTTCCAAATGT
 CTGGAATACTTTCCCAACCTCAGTCTAACTGTTGTTACTGTTCCACCCACAAGAAATGACTCCATCTGCTCCCTCTCT
 ATGAAAATCTTTGAAATCTCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGACGCTG

SEQ ID: 45
 >STAR45
 CACGCCAGGCGTCCCTGGACTACTGCTCCCGAGGACTCCCTGTTCTGCTGCACCCCTGGACTACGGCCACAGAGGCCAG
 CTCCCGCCGCTGAGCTATGGCACAGAGGACCCAGCTCCCGGAGCTGGACTATGGCACAGAGGCCAGCCCGCCCGG
 CTCTCTGGGCTAAGGCACAGTAGGACCTGCTCTCATCGTACTGCTGCTCAGGAGGCCCTCGCAGGGCGCCGCACTGGA
 CTAAGCTACTGAAGAGCCCAACCCCTGCTTAAACCTGGACTAAGGCACTGGAGAACTCTGCTCCGACAGCCAGGACT
 CTTGCACAAGAGAACTCAGCCAGGCGCTGCTCTGGACTGTTGGCAGTAGGGCCACACCAACGCCATGGACTCTCTGAT

FIG. 20, cont

GGAGGAGAGTAGTGTATAAATGCCAGGTTTACAACCTGAAAAGTAGCAATCAATGTGCCCAAATAGATGGATGTGATGTA
 AAATTAATAAATGATGAAAACATTAATGTTGCTAATGCCAGCAGAACAGTTACACAAGCAAAAGACCTAAAAGAAAATCCACA
 TAGGGAAGGAAAGAGGTAAGATTGTTCTGTTTTGAAAAATAAATCTTAAGATAGAGAAAACTTAAAGATCCACCAAA
 ATAAAATGGTTATAGCTGATGAAGAAATCAATAAAGTTAATAGTTACAAAAATCAACAACAAAATATCATTAATGTTCTAT
 TAACATAATGACAACTATTACCAGAAAATAAAGGCAATTCAAATTAATAAGAAATCAAAACAGATATAAATAATAAAA
 AGACAGGAGTAAATTAATCAAAACCAATAAAGATTACATACTGAAAACATAGCACAATGATGAAAAAAAATTAATAATGG
 CATAAAATAATGGAGAAACATCTTCATGATGGAATTCAAAAATAGTATTTGAAAAGTGTCAAATGCTACCCAAAGCAATC
 TACAGATTAATGCAACCACATACAAAATCCAAATGTCATTCACAGAAAATAGAAAAATTAATGCTAAAAATTTGTATGGA
 ACCCAAAAAGACCTGGACCAACCAAGCAATCTTGAACAAAAGAAACAAAGCTGGAGGCAATCAGACTACCTGACTCCAAAC
 TCTATTACAAAGCTATAGGAATTAANAACAGCATAAGCAAATGGCAATAAACAAGACAATGAAAACAGTACAAAGGATAAGA
 ACCGTAAAATAAATCCGTGTGCTGTGCTCAATTTGATTTTGTAAAAATAACTAAAAATACACAGTGAAGAAAGAAAAT
 ATTTCAAATAATGGTGTAGACAAAACCTGACTATCCACATACAGAAGAATAAAAAATTCAGCTTTATTTGCTCTTATACA
 AGCATCAAAATCAAAAATTAAGATTAAAATGTAATACTACTACAAGAAAATAAGAAGGAGACTGTATGACATTTGCCCTGAGC
 ATGATTTCTGTAGATTATCCAAAAGGCAACAAAAGCAAAACACACAAATGAGACTGCAATAAACTTAAACATTTTCCA
 CAGGAAAAGAAAGCAATGATAGAAATTAAGAGAACCCCAAAATGGGATAATTTTTAAACCATACATCAGGTAAGGGGCTCA
 TATAAATAATTAAGCAACTCAACTACTCAAAAATAAGAAAAAACTATGCTTATAAAAAATAAGCAAAAGAAATCAGAA
 TAGACATTTCTCATCATACAAAAGGCAACCAAGTACATGAAAAAATCAATAACATTTCTAATTAACAGAGAAGTGCAA
 ATCAATGCCACAAATGAGATATCACTCAACACATTTACTAGGGCTATTAATAAAAAAGATGGAAGAATAAGTCTTGGTGAGG
 ATGTGGAGAAAAGAAACCCCTGTACACTGTTGGTAGGAAATGGAATTAGTACAGCCATCTTGGAAAACAGTACGAAGCTTT
 CTCAGAAAATATAAATTTATTTACCCATGATCCAT

SEQ ID: 46

>STAR46

ATGTTTTCCTGCCCCCTTCGCAATTTTCGCAAAATTCCTGTGAAATCAATTCAGTACTTAGGTTGCTTCCGCTCCCCCAAT
 TACAAACTACTTACTGGGTTTTCAACCCCTAGTTCCTCATTTTATGATTTATGCTCATTTCTTTGTACACTTCGCTCTG
 CTCCTCATCCCAACTCATGGCCCTGGCTTTGGATTAATGTTTGGTCTTTTATTTTGTCTTCTCTACCTCAACACTT
 ATCTTCTCTCCCGACTCCGGTACCCTATCACCAGGTTGTCATTAACCTTTTCATATTTCCCATTAATCCATGATCTC
 TTTGCAAAATAGCGTATATTAACAAAATCACAGGTTATGGAGATAAATTCACATACCTTAAAAATCAGGCTTTAAAG
 TGTAATTTCAATGGTTTTGGTATATTCACAAAGTTATGCAATGATCACCACCACTGATTTCCAATAACATTCATAC
 CTCAAAAGAAAGTCTGTACTCAATTAAGTAGTCAATTCACATTCACCCTCCCTCTGGCTCTGGCCAGTCACTGATCTTGTG
 TCTCATGATTTGCCCTAGTCTAGGTAATTTTATGTAATGGCATCATAACAATGTAACCTTTTGTGGCTTTTTCAT
 TTAGCAAAATGTTATCAAGTCTCTCCCTGTTGTAGCAATGATTAAGCACTTCATTTCTTATACTGTAAATGATAACTTTA
 TTTGTCCATCAGTTGTTCAATGCTTTTATTTGCAATCAGTTGATGAACATTTGGCTTTTGGCCACTTTGGCCATTAAGAAAT
 AATGCTACTGTGAAACAAGTGTGTACAAGTCTCTACAAATTTTGTGTGGACATAATCTTTCACTTCTCAGGTTGATA
 TCTGGAAATGAAATGCTGGCTGCTAGTAGCTATGTTAAACACTTTGAGAAATGCTATAAATGTTCTCCAGGCTGTACT
 CATTTAAAATCTGTGTATGAGGATTCACAGTCTCCACTTCTCACCAGTGTATGGATTTGGGGGTATACCTTTTAAAAA
 GTGGGATTAAGCTGGCCAGTGGCTTACACCTGTAAATCCCAACATTCAGGAAAGCTGAGGTTGGAGGATCACTTAGGCT
 AGTAGTTTGAACAGCCTGGGCAACAATGGGAGACCTGTCTCTACAAAAAATAATTTAAAAATAAATAGCTGGGGTGT
 TGGCACACACTGTAGTCCAGCTACATGGGAGGCTGAGGTTGGAAGGATTCCTGAGCCAGAAATTTGAGGTTGAGTGA
 GCCATGATGGCAGCACTACTGTAGCTGGGTTGAGAGCAAGACTCCGTTTCAAGGAAAGAAAAAAGTGGGATGAT
 ATTTTGACACTTTTCTTCTTGTTTTTCTTAAATTTCAZACTTCTGAAAATTCATTAATAATAGCTGCTTACCCTCAACTCA
 TTGTGTTTCAATGGCTGCATAGTAATATGCAATAATAAATAACCATTCATTCATAAAGTTAGCAGATAATGACTGTTA
 GGTGCCAGGCACTGCTCAAGCTTAAAGAAAAACACAAAAAATTTTGCATTTCTAGAGTTTATTTTCCAAATGGAGGGG
 GTGGAGGGAGGTAAGAAATTAAGAAATAAATAAATTAATTAATATATAGCATAGGGTTTACCAGTGAGTGCAGCTGAAATGCT
 TGGCAGCTTCTTAGTAGTATAAATACAGTACTAAAGATGAAATTAATCTTAAATGGTGTACTTAAATTAATGGAATAGG
 ATTAATTAATGACTTTTGCAGGTGAAAGTGGAAACCACTCGTAAAAATGAAAAATAGGAAACAGCTGGTTAATGTT

SEQ ID: 47

>STAR47

ATCATTAGTCAATAGGGAATGCAAAATGAAAAACACAAGCAGCCACCAATATACACCTACTAGGATGATTTAAAGGAAAT
 AAGTGTGAAGAAGGACGTAAAGAAATTTGTAACCTGATACATTTGATGGTAGAAATGGAATAAAGTTGCAGCCACTGTGAAA
 ACAGTCTGCAGTGGCTCAGAAGGTTAAATATAGAACCCCTGTGGACCCAGGAACCTACTCTTAGCCACCCCAAGAAATA
 GAGAACAGAAATCAAAACAGATGTTGTAATACATAATGTTGATGATCACTTTTACAGGAGCCAAAAGGTTGGAATAATCC
 AACCATCACTGAACAAATGAATGTAATAAAGCAAGCTGGCTGCAATGCAATGCTACATCACTGTAANAACGAAT
 ATCAATTTGATAGATGATACAACTAGGTTGGACATTTGAGAACATTAATGCTTAGTGAATAAGCCAGACACAAAAGGAAAT
 ATGTAATAATGTAATACATGAAGTGCCTAGAAATAGTCAAAATTCATACAGAGAAAGTGGGATAGGAAATCACTAGGCT
 GSAATAGCCGGAAGCTGCTATACCTGCTTATTTGACAAAGGTTTCTGTAAGAAATCAATAAATAATGCTGCTGATAGT
 GTGTTGGTTATGCAACCCCTGTGAATAATAATGAAATGCCATGGAGTGCACACTTTGGTTAAAAGGTTCAAAATGATAAATATG
 TGTATAATAATTTCCCAACGATAGAAAACAGCCAGCCAAAGCCACAATGCCAGTCTTGTAGCTGCTTCTTACCTTACCTT
 CAAGAGTGGGCTGAAGCTTGTCCAAATCTTCAAGGTTGCTGAAGACTGTAATAAGGAAATCACTGCAATTTGGAAAGAAAT
 TAAATGAGAGAGGAGAAAACCTTGAGAAATCCACACTACTCACCTGCAAGGCAAGAACTCTGCTCCCAATGCTTTGCTGT
 CTGCTCAGTATTTCTGTGACCACTCTTTTCAACTGAAGACTTTGTACTTGAAGGGTTCCAGGTTTTCACCTGCTG
 GCCCTTGTGAGGACTGATCTCTCAACTA

SEQ ID: 48

>STAR48

FIG. 20, cont

```

ATCAGTATTTGTTTTCGAAATAAATCTTAGATACATTAATGTTTTATGTTACCATGAATGTGATATTATAATAATAAT
TTTTAATTCGGTGCCTACTGTTTATAAGAAATTCATTTTCGTTCCTTTCCTTCAATATCTGAAAACCTTGCTGATTTGAT
TAGTCATTCACAAATTTCTGGATTTCTATGGTAAATACAAATCTCCACACAATGAGSTTCAGTGCAGCCAAAGTCA
CACCCTGTACTCCAGCTGGCGACAGACTGAGACACCAATCTCAAAAAACACAATAAACAACAAACAGAAACTCCACAC
AATGACAACGTATGTGCTTTCTTTTTTCCTCTCTCTATAAATATTTCTTTGCTTATCTTAACGAACTGGCCAGAAA
CCCAGGACAAATGATAAATACGAGCAGTGTCAACAGACATCTCATTTCCCTTCTAGCTTTTATAAAAAATACGATTAATGC
TTCAACATTAACATAATGCTGGTGTGATGTTGTTATAGATAAGCTTATCAGGTTAAGAAAATTTGCTCGCTTTCCTAGT
TTGGTATAAAGATTTTAAATAAATAAGATGTTGATTTTATCACTTTATTTTTTCTACATCTGCTAAGGTAATCCFGTG
TTTTCCCTTTTCAATCTCCATAATGGTGAATGACATTAATAACCTTCTATTTGTTAAATATTTCTGCAACCGCTGTATA
GAACCAATGCTTTATTTCTGTAATGCTGATGGATTTTGAATAATAATGAGGAGGACTTAGTTTTCTAAGGGGAATAGAAAT
TTCTAAATATTTAAATAATTTGCTATGATGTTCTGAAGGACATTTGGTGTGCAATTTCTATACCACTCGCTACTAGAGG
AGCCGACTGAAGTACACACTCGCGAGGAGGGGAGGAGTCTCTCGTTCCTGGTGTCTGTAGCCATCTCCAGTGGTAGC
TGCAGTGATAAATAATGCTGCACTGCGACAGTTCTGGAAGGACCAACAGTGAATTTGAGCAGCAGCAGTATTTGGGGAT
CCCCACGATGGAGCAAGGGAAAATAATCTGGAAAGCAATGACAAATACAGCTGTTGCTATAGCAGCTGAGATGTGAGTTCTC
ACGGTGCAGCTTCAAGGACAGTAGTGAATGGTCCAAATGGCGCCAGACTAGAAAATGCAATTTCCCTCAGCACCGGCTCCA
GATGCTGAGCTGGACAGCTGACGCTT

```

SEQ ID: 49

>STAR49

```

AAACGAAACCCAAAACAAATGGGAGTGACATGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAAATGGGAGGTTCTGCTAAACCGAAA
CCCAAAACAATGGGAGTGAAGTGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAAATGGGAGTGTCTGCTACACGAAAACCCAAAACGA
TGGGAGTGACGTGAATAAAACCGAACCCAAAACAAATGGGAGTGCCTGCTAAACCGAAAACCCAAAACAAATGGGAGTGAC
GTGCTAAAACCTGGAAACCTAAAACAAATGGGAGTGAGTGTCTAACACCGAAAACCCAAAACAATGGGAGTGACGTGCTAAAC
CAGAACCCAAAACAATGGGAGTGACGTGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAATGGGAGTGAAGTGTCTAAACCGAAAACCCAAA
ACAAATGGGAAATGACGTGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAATGGGAGTGAATGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAATGGGAAAT
GACATGCTAAAACCTGGAAACCCAAAACAATGGGAGTGAATGCTAAAACCGAAAACCCAAAACAATGGGAGTGAATGCTAAAAC
GTGAGAACTTGACGAAAAGGAGGAATTTTTTTTCTAAGACAGAGTTTGGTCTGTCCGCCAGAGTGGAGTGCAGTGGCAAT
GATCTCGGCTCACGCAAGCTCTGCTCCCGGGTTCAGGGCAATCTGCTGCTCAGGCTCTGAGTAGCTGGGAATAGCAGG
CACCGCCACACACTTGGCTAAATTTTTGTAATTTAGTAGAGATGGGGTTTACCAATATTAGCAGGATGGTCTCAACT
TCTGAGCTCGTATCTGCGCACCTCAGGCTCCAAAAGTGTGGGATTAACAGTGTGAGCCACCCACAGCAAAAAGGA
GGAAATTTAAAGCAAAAATATGGGAGGCCATTTCTTAACTAAGCTCATGCAATAGGTCCCAACAGACAAAACCAACC
AAACAAAATGGGAGTCACTCATGCTAAATGAGCAATATCAA

```

SEQ ID: 50

>STAR50

```

CAACCTCGTTCGGCAAGCGCGCTTGTATAAACAATGAATGAGGGAAAAGCTTAGTCCATGGATGGGAAGA
ATGGCAAGAGACAGCAGGCTCATTTCTAGAAAGCAATCTCACACCTGTGGTCCCAACCAATGAAATGCTCCACCA
ATCTCCAAACAGAAAAGAGTGCATGTGTGTCACATGCGTGTGCAATGTTGAAAGTATAGTGTGAATGTCTATAATGG
GAACATATATGTGATTTGATGTGTAACTATGTGTGACTGGCAGCTGGGAGTGTGGTTGGAGTGTGGTGTATGTA
GATGCAATGATGCTGTGTGTATGATGTGCGCGGAGGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TGGGAGGAAACTATAAACCCTGGGCAATTTCTCCCTCAATCAAGGAGCTTTCTTGGGCAATAGGGGAGGAGGAGGAGGAGG
CAGAGATAGTGCCTGGGAGGCAATGAGGCAAGGCGGAAGTACTGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
ATGGGAAAGGAAAGACCCACATGAAATCCACTTAGCCCGAGACCTGGGCGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
CATTTCCAAAGTGTGGCGGAGGAAAGTAACTCTTAGCTCAGTTTCCCACTGTAAAATGGGAGGAGTAAACCAAGCT
TACCTTCCCGGAGTGTGTGAGGAATGAAAAGACTATGTAAGTGTGCACTTAGAAGAAAGGCTTAGGGTGTGAGTGGTACT
CGTCTGTGGGCTGGGAGGCAATCTAGGCAATGAGGACTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
GTCTCTGTGCTGTGCACTCCAGGCTTCCAGAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
ACACACATACCAATCACATATATGTTCCCATATAGACACATTCACACTCATACCTTACACATGCAACAGGCAATGTGCAACA
CAGTCACTCATTTCTGTGTGGGAGATGGGTGAGGACATCAATGGGTGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
AAATGACTCCTGTCTCTTTTCCCAATCCCAATGGAGCTACTAGGCTTTTCCCTCATTTCAATTTAAATAAAC
CTTCCCAATGGGCAAAATGGGCTTTCTCAAGAAGTGGTGGAGTGTCCCAATCCCTGGGTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
GCCTCCCTGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TTGGCTCAATTTTCCCTCTGTTTCTTTTTTATTTTATTTGAGAACTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TTGAAACCTTCTCTGCTCACTGGGAGCTGCTTTCAGTCACTGGGCTCCCAATGGAAATTTCTTTTATGAGTGTGAAA
CAGCTAAGTTTTAGGCTAGTGTGTGCGGCTCAGGCTGGAAAGCAGGCTGTGATGTGGAACTGCTTGGCTCAGATTTCTT
GGGCAACAGATGGCGGTCTCTCAACTCAACAAATTAAGAAAGCCAGAAAATGGGCTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TCTAGTAAATTCAGATGCTTCACTGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
AGGGTGTCCACTTTTAGGGGCAATCTCCGAGGCTGGTGGAGCATAAGTGGCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
CAAAGCAATAAATAACCTTAGCCACAAACCAATGAAATTTGTTTGTGCAAGTTCTGAGTCCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
GAGGGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
GAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TTAATTTAGGCTCTACTAGTGTCTGCAATGTCTTAGTCACTGAGATAGGTTGGTATACAAAACAAAATCCATCTCTTA
TGGACATTTTAGTCACTCAACAAATAAATAAATAAAGTGAACAAAAGCTCAAAACAATGGCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
ATTTATTTATTTATTTATTTATTTTGAACAGAGTCTCGCTGTGTGCCAGGCTGGAGTGTAGTGGTGGATCTCGGC
TCACTG

```

SEQ ID: 51

FIG. 20, cont

>STAR51
 TCACAGGTGACACCAATCCCTGACCACGCTTTGAGAAGCACTGTACTAGATTGACTTTCATATGTCAGTCTTCATTTTCT
 AGCTCTGTACAGCCATGGTCTCCATATATCTAGTACACACACATACAAATATGTGTATACAGTATGAATATAATATA
 AAAATATGTGTTATA
 ACTGCTCTAAGCACTTTACCTGACGAAACAGTTTTTTTTTTATTTGGTGAATACAACAACTAAATAAATTTATTACAAT
 TTTAAGCATTTTAAGTGTATAGTTTAGTGGAGTTAATAATTCAAAAATCTGTCAGCCGTCACCATCATAGCTTTCA
 AACCTTTTCATATGTAAAAATAAAGTTTATGCTCAATTAATAAATGACCTCCAAATTTCCCTCCCTCAACCTCTGGAA
 ACTACCACTTCTATTTCTGCTCCGCTAGTTTTGCCACTCTAAGTACCTCACAATAGTGAATTTGCTTATTTGCCCTGT
 TGTGACCGGCTGATTTCACTTAGTATAATGTCCTCAAGTTTTATTCACGTTATATAGCATATGCTATAATTTCTTCACT
 TTAAGCTGAGTAAATTTCACTGATATGTCACATTTGCTTATCCATTCATCTCTCAGTGGACACTTGAATGCTTCT
 TACATTTTAGCTGTGTGAATACTGCTGCTATGAACATGGGTATATAATAATCTCAAGACCTTTTTATCAGTTTTTTAAAA
 TATACTACAGTAGTAGTTAGCTGGATATAATGTTAATTTTAAATTTTGGAGAACCTCTCACTCCCTTTTATTCAT
 ATAGTAGCTATACCAATTGACCAATGGCATTCTACCAACAGGGCATAAGGGTCTCAATTCCTCACAATATTCCTGTATC
 TTGTTATTTCCAGGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTATGAGGACCAATGTAATGGGTGTAAGGTGATATTCATATAG
 TTTTGATTTGCAATTTCCCTAAGATTTAGTGTATGTTAAGCACTCTCTCATGTGCCATTTGGCCATTTGTATACTCTTAA
 AAAATATAATATACTCATTCCCTTTGCCCATTTTTGAATATGTTTTATTTTTTTGTTATTGAGTTCAATACTTTCTATATA
 ACCTAGGTATTAATCCCTTATCAGACTTAAGATTGCAAAATATCTCTTTCAITCCACAGGTGCTAATCTCTCTGTGTTG
 TAAATCTTTTGAATGCTGTGTGTCAGAAATGATTCATCTCTGTGGTCTTGTGTCCTACTGACTTCAAGAAATAAAGCTG
 CGGAGCTAGTGGTGAAGTGTACACTCTTATAGATGGTGTTCGGGAGTTGTTCCCTCAGATGTGCTCCAGATTTCTCT
 CTTCCAAATGGTTCATGGTCTGCTGACTTCAGGAAATGAAGCCGACAGCTTCGAGTGAAGTTTACAGCTCTTAAAGGTG
 CGGTGTCAGAGTTGTTTTGCTCCCTGGTGGTCTGTGCTTGTGACTTCAGGAAATGAAGCCGACAGCCCTCGCAGTG
 AGTGTACAGCTCATAAAGGTAGTCCGACACAGAGTGAAGTGCAGCAAGATTACTGTGAAGAGCAAAGAACAAGCTT
 CCACAGCATAGAAGGACACCCAGCGGTTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 CATCTGCTGATTTGGTCCATTTACAGAGTACTGATTTGGTCCATTTACAGAGTGTGATTTGGTGCATTTACAAATCTTTA
 GCTAGACACAGAGTGTGATTTGCTGCTTCTTACAGAGTGTGATTTGGTGCATTTACAGTCTTTAGCTAGATACAGAAAG
 CTGATTTGCTGGTTTTTTACAGAGTGTGATTTGGTGCATTTACAAATCTTTAGCTAGACACAGTGTGATTTGGTGGGTTT
 TACAGAGTGTGATTTGGTGGCTTTTACAGAGTGTGATTTGGTGCATTTACAAATCTTTAGCTAGACACAGAGTGTGAT
 GGTGGTTTTAATCTCTTAGCTAGACAGAAAGTTTTCCAAATCCCTGACAGGAGAAAGCCCTGCTTCCCTTCCCTCT
 CACTGTATACTTTTGACATTTGCTCCCTCAAAAATCTCATGTTGAAATGTAACCCCTAAATGTTGGAAGTGAAGCCAGACTG
 GATGTTGGCTGGGCA TGGGGA

SEQ ID: 52
 >STAR52
 CTTATGCCATCTGGCGTCCATGTTGAACCTGCTGAAGAAGCTAAATTTACTGACCACTGTGCTTAGAGCGGGTTCT
 CCAAGGAAAGGCTCTGTAAAATCTGCTCTTTTGAATCTAGGGGAAACAGCTCCTTCACTGAGGATTAATTAAGAA
 GGGGAAATAGGAAATTTCCATGGCTTTGGAAGTCCAATTAGATTTTACATGAACCACTCATATATGTCACATACATAT
 TATTTTTTTATTTTAAAAAAGGGATAATTTATATTCAGTGCAGATTGGGAAAGGCCAAGCCAAAGCAATTTGATGTA
 ACAATATGTTAGCGTTTATATAGACCTTGCAGAGCTGTGTCAAATCTCCACCACTGAACAGTGAAGTGTACTCAAGTCT
 TCTGGCCCTGGTAAATGACTCCCTTCTTTTATTTGATGAAATCGCCCTGATTTGGGTGTCAGGTTTTTAAAACTCAAG
 TTTAGCCCTATTTGTTGCAACCAATCAGCATCTACTTTGAGCTGATTTGGCTTCTACTGTAGGTGTCATCTCAATCAAAAT
 TGCAACTACTCTCAGGCCCCCGGGAGCCTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
 AAAAACTCACTTTGCTTTTCGAAAGCGAAAGAAAAGTATCTTTCTCTATTTTAAAAATAATTTGATGTAATTTTAC
 CTAATAAATAAACAATCAATTAACAAAATAAGCAACTATCAAGATTTGTTACTAAATTTCTGTAATGTTTACTGTT
 CAATAAGTAGCCAAAGGAAATTAATAACAAAAATAAGATGCTGATAATTTTATGTCATAAAGACCAATTTAAAACTAA
 AAGTGAACATGGGGTTCTAAAAATAATTTACCGTGTAGCGTAAAAACTGCTTTCAATACTTGGGCAATGCTGAAAGTGC
 TGCACTTAAGATAAAAAATACCAAGGGGGGATTTCAAGAACTATTTGCTTTTAAATACTGATTTCTGTCTA
 CTTTGGCCCTTTTTATTTAATTTACCGTGAACCTACAGACAGAATATTACTTGGAGTTCTGAAATACTGTGTTGTACAT
 TCTCATTTACAGTACCCACACACCCAAAAATAAAAAACAAGAAAG

SEQ ID: 53
 >STAR53
 CCCTGAGGAAGTGAAGGAACTCCGTAAGAGAACCTTCCACTCATCCCCACATCCCTGCAGAGTGTCTATCTGTTAT
 GATCTGGTATCCCACTCTGCTACTTCTCCCAAATCAATCCCTTCTTACAATTTCTACTGTACAGCAATGAGGCTGAAC
 GATGAGAGATTTCCATGCTCTTCTACTCCCTGCTCTGATAATCCGGGGAATCCCTCCCTACCCAGGATGCTGTGGGGT
 CCAAAACCAAGTAAGCCCTGATATGCTGGCCACACCTTTCTCTAGCTAGGAATGATAACCCAGCCGAGGAAGTCACTG
 TGGCATGAACAGATGGTTCACTTTCGAGGAACCGTGAAGCCGTGTCAGGCTCTGAGATAGGCGAGAAATCGGAGTGTGCA
 GGCTGTCAGTTCAGGAGGATTTGAGATGCGTTGCCAGTGGTGGGAATCTACTGCCACTTATTTCTCTCTCTCTCTCTCT
 CTCAGCTCAGGATACGACACATGCCATGATGAGAAGCAGAAAGCTGCTGACCTTTCAAGAAACAATGGGCAATGCTGCGGA
 CCCCCTGCTACAGGTGCTATGCAAGTGAAGCAAGTGTTCACAACAGTGAAGATTTGAGGCTCAATTTCTTGTGTGCC
 AAGATTCGATGTTAGCGTTTACGTTGATTTTCTTACACTGTGCTCATCTCTGTAGATACATAATTTCAATGATGAGCA
 AGACATACTTAATGCAATTTTTGTTTGTATCCATGCACCTACCTTAGAAAACAAGTATTTGCGGTTACTCTGCTGATGG
 AACAGCAATACCCCTCTCTCTCCCCAGATGTGACTACTGAGGGCAGTTCTGAGTGTAAATTCAGATTTTTCTCTGCA
 TTTTACACACACACGACACAAAC
 CCAGTATAAGCACTGCACTGCTTTTTCCCAATGGCAATGCTGCTGGTCAAGCTCCCTCCTCTGTTTTCTGGTCAAG
 TGTACTCCCTCACTCCGATTTCCCTGTAGCAGTCTGACAGTAAATAAAGCTTTGCAAAAGCTTCCCAAGTGTGTTGCTG
 TGCCATTAATGTCACACAGCTCTGTGACAGTGTGTCATATTTCTTTAGGAAAGATTTAGAAAGTGAATTTGCTGTG
 AAAGAGTCAATTTATTAACAAAAACTAATGAGTGGTCTCTGCTGAGGCGCTTCTAGTGTGAGGCGCTCAGG

FIG. 20, cont

GAACAAGGCAGACAGGAGTTCC TGACCCCGTTC TAGAGGAGGATGTTCCAGTTGTTGGGTTTGTGTTGTTTCTTC
TAGAGATGGTGTCTTGTCTGTCCAGGCTAGAGTGCAGTGGCATGATCA TAGC

SEQ ID:54

>STAR54

CCATAAAGTGTCTTAACTGCAGAAAAATCCCCCTACAGTCTTACAGTTCAGAAATTTTCAGCATGAAATGCC TGGTAG
ATTACC TGACTTTTTCGCAAAAAATAAGGCACAGCAGCTCTCCCTGACTTGACTTTCTATAGTCTCTAC TGAATTATA
GTCCCTTACTGAAFTTCACTTTCAGTGTGCAGTCTGAAGGACACCCACATTTCTCTTTGCTTTGCAATCTTTGTGTT
GTAAGGGCAGGATGTTTAAAGTTGAAGTCACTTGACTTGCAAAAATGAGAAATTCAGAGGGCATTGTTCTCTAGACCAT
GTAGCTTAGAGCAGTGTCAACATGAGGTTGTCTAA TGTTCAGTCTTACCAA TAGTATCAATTAACCCAGCAACA
GGATATGATAGAGGACTTCGAAAAACCCAGAAAA TGTTCGCAATATA TCCAAAGCCCTTTGGGAAATGCAAGAAATGTC
GGGCTCCCATTTTATATATGGATAGATAGAGACCAAGAAAGACCAAGGCAACTCCATG TGTCTTACATTAATAAAGTACA
AAA TGTAAACATGTAGGAAGTCTAGCGAAGTTTATG TGAGAAATCTTTACAC TAAATTTGCAACA TTTAA TGCAGTCT
GAAATTAATGCAAAA TAAATAAAAATTTTACAAGTTAAGCAGAGAA TAAACA TGA TTAGTCAGAGAAA TAAATGCAAAA
TCTTCTCTCAGTATGACTTGGTTGCTTTTCAA TCTCTGAGGACACAGCAGTCTTCGC TTCCAAA TCCACAAGTCACATC
AGTGAGCAGACTCAGCTGAGACTTTGGCTAA TGTGGGGGCTCCCTCC TGTGTCTCCAGGCGCAGTGGCTTCAGGGCC
GACCTCAC TCGTGGCACACAATAAA TCTGGGGAAGCAACCCGATGCCAGCATGATCAGATATCTCAGGATATGATCG
GCC

SEQ ID:55

>STAR55

CCTGAAGTCA TGA TCCGCCACC TCAGCCCTCTGAAAGTGTGGGATFACAGGTGTGAGCCACACACCCAGCCGCAACACA
CTCTGAGCAACCAATG TGTCA TAAAAGAAA TAAAA TGAAA TCAGAAAGTATCTTGAGACAGCAAAA TGGAAAACAAA
CATACCAAAA TTTATGGGACACAGCAAAAAGCAGT TTAGGAGCGAAGTTTATAGTGA TGAATACCTACC TCAAAA TCA TTA
GCC TGA TGTGATGACACTACAGTGTATAAATGAA TGA AALCCACATTTGTCGCCA TACATATA TACAA TTTTATTTGTT
AATTA AAAA TAAA TAAAC TTTAAAAAAGAAAGAGCTCAAA TAAACAACCTAACTTTATACC TCAAGGAAATAGAAG
AGCCAGCTAAGCCCAAGTTGACAGAAAGGAAAAAATA TGGCAGAAAGAAATGAAACAGAGACTAGAAAGCAATTTGAAG
AGATCAGCAAACTA

SEQ ID:56

>STAR56

ACACAGGAAAAGATCGCAA TGTTCAGCAGAGCTTTGAACCGGGGATGACGGTCTCCCTCGTTGCCCGGCAACA TGGTGA
GCAGCCAGCCAGTAT TCTCTCGCCGTAAGCAATACCAAGCAAGGAGTCTTACTGCTCTCCCGCCCGGAGAACAGGTTGTT
CTTGCC TCTGAAC TGTCTGCCGCCATGAAGCAGA TTAAGA ACTCCAGCCCTGCTCGCAAGAAAACGATGGAAAA TGAA
CTCTCAAAGAAGCCGTTGAA TATGGAACGGCAAAAAGTGA TAGCCACCGGCCCTTATGCCCCGGGATGGGGAGTAA
GCTTAGCTCAGCCGTTGTCTCTCGGGTGTCCGTTGCCAGTTGCACGTCA TTTCTCAGAGCAACCGA TGA CTGGATGGA TGGCC
GCCGAGTCTGTCACACTGATGATACGGATGTCTCTCCGTA TACACCATGTTA TCGGAGAGCTGCCAAGTATGTTATC
TCTGGGTA TGGGGC TGTCTCGCAGACAGGCAGAACTTGA TGGTATGCCCTGCGATCAA TGCCAAACGTTTACCGGATCA
TGGCCAGAA TCGCTGTTCCTTGAGCGAAAACC TGTGT TAOCGCCA TCGAAAACGGGCACA TACAGGCAGAGTGGCCGTGA
AAGAAAGCAA TCAAGGATGG TGTCTGAGGGTTGAGTTCTGCTGTGATAAACGGAGAGAGACTGCCGTCACTGTCGCGC
TGGACTGCTGTG

SEQ ID:57

>STAR57

TCCTTC TGTAAATAGGCAAAA TGTATTTTAGTTTCCACCACATGTTCTTTCTGTAGGGCTTGTATGTTGGAAATTTTA
TCCAATTA TCAATTAACACTATACCAACAA TCTGCTAATTC TGGAGA TGTGGCAGTGAATAAAAAAGTTATAGTTCTGA
TTTTGTGGAGCTTGGACTTTAA TGA TGGACAAAACACACATCTTAAATATA TATTTCA TCAAAAATTA TAGTGGGTGAA T
TATTTATATGTGCATTTACATG TGTATGTA TACA TAAA TGGCGGTTACTGGCTGCACTGAGAA TGTACACTGTCGCGGAA
CGAGCTTGGCCGTCAGAAAGGCC TCCCAACGAGGTGGCTTTGAAGCTGAGTGGTCTTCCACTGAAAAGGCTGGAAAAG
GGCATTTCAAGAAAAGGCTGAGGCCACGGGAAAGAGGTTCCAGTGGCTCTCGGAACGGAAGCCACTGCC TGA AACG
AAAA TGAAGTGTCTGAAA TAGGACGCTAGAAAGGGGAGCAGAGGCTGGCAAAAAGCGACCGAGGAGGAGCTCAAAGGAGCGA
GGGGGAAAGCCCGCTGTGGAGCC TGGAGGAAACCACTCTCGAAGCCCTCTGAGCGGTAAGGCCCTGGGAGCA TGA ACTG
CTGAGCAGGTTGT TCCAGAA TFCGTGGGTTCTTTGGTCTCACTGACTTCAAGAA TGAAGAGGGACCGCGGACCCCTCGCGGTG
AGTGTACAGCTCTTAAAGTGGCCGCTGAGGTTTCTCTCTGATGTTCCGATGTTCCAGAGTTCTCTCCCTCTGTT
GGTTCCTGCTCTGCTGCTCAGGAGTGAAGCTCCAGACCTTCGCGGTGAGTGTACAGCTCA TAAAAGCAGGGTGGACT
CAAAGAGTGAAGCAGCAGCAAGATTTAT TGCAAAAGAA TGAAGAACAAGCTTCCACACTGTGGAAGGGGACCCCGCGGTT
TCCACTGCTGCC TCCGAGCCTGCTTTTATCTCTTATCTGCCCCACCCACATCTCTGCTGATTTGGTAGAGCCGAA TGGT
CTGTTTGAAGCCGCTGA TGGTGGCTTTACAA TCCCTGGCTAGATACAAAAGTTCTCCAGTCCCAACAGATTAGCTA
GATAGAGTCTCCACAAAGTTCTCCAAGGCCACCAGAGTAGTATACAGAGTGTGATTTGGTGCATTCACAAAAC
CTAGCTTAGACACAGGTTGATGACTGGTGTGTTTACAAAACCTTGGGTAGATACAGAGTATCAATTTGGGCTATTTACAACT
ACTGAGCTAGGCA TAAAGTTCTCCAGTCCCAACAGACTCAGAGCCAGCTGGCTTACCCAGTGG

SEQ ID:58

>STAR58

AAGTTTACCCTTAGCCCTAAA TTTATTTCAATGTGATTTGGCA TTTTAGGAAATATGATTAAGGAA TGTCTCTTAGGAGATAA
GGATAACA TATGCTAAGAAA TTTATA TTTGAAATTTA TTAACA TGAAC TAAA TGTAGACTGAAAAAAA TTTATTTG TAA
CTCC TCCAGCGTAGGCAGGATATCTAGATACCAACTTTAACA ACTCAACTTTAACA ACTTCCGAACCAACAGATGGCTA

FIG. 20, cont

GGAGATTCACCTATTAGCATGATATCTTTTATTGATAAAAAATATAAACTTCCATTAAATTTTAAAGCTACTCAATC
 CTATTAAATTTTAACTTACCAGTGTTCTCAAATGCTACATAAATTAATAATCATTGAAATCTCTGATTTTAACTCCAGTC
 TTGAAATCTACTTATTTTAGTACATATATATCAATCTACTGCGCTAGTAGAAGAAGCTTGGAAATTTGAGAAAAAAT
 CAGACGTTTGTATATTCTCATATTCATAATTTATTTTAAATGAGTTCTGCAATGCAATCAAGCAGTGGCAAAACAGG
 AGAAAAATTAATAATGTTGAAAGATAATGTTGCCAAACATCCCTTGAATTTGATGAAGTGACTAATCTCAGTTATT
 GTTTCAAAATGTTACCTGTTTATACAGGGTATCACCTTTGAAATCTCAACATTAATGAAATTTTATAAGCAATTTGTTG
 TAACATGATTTATAAAATTCGATAAATTTTATTACCTGTTTAGAGTTTAAAGAGAGAAAGAGTTAAGAATA
 ATTACATTTTCAATAGCATTTGTCGGGTGCAAAAACCTTCAACATACTTCAAAATCTTTTCTCCATTTGCTTCTGAACA
 TACCCACTTGGGTATCTCATTAGCACTGCAAAATTCACATTTTCGATTGCTAAATTTTCTCCATAATTTATTGTTTT
 CTCAGCTTACCCAAATTTTCACTATGACCATTTGCTCAAGTATAGTAGCGCTTCAATGACCTTCAGAGAGCTGTTTCAG
 TCCTTCTGGACTACTTGCAATGCTTCAACAAAAAGAACCTCTTGAATGTCAGTCACTCAAAATAATGGAATGGGCCCA
 TTTACTAGCAATGTTAACAGAAATAAAGAATAGACGTCACACAGTTCCTTCACTCACTCCAATTTACTTCTAAGGCC
 TGGCCATAATTTCTCAGATGATAGGCGCAGGGCACAATTTAAATGCTGTTCTGTTAGGATGGTTGACTTGGATT
 CCTATCTTCCCTCTCCTTAGGAAGGAAGGTTACAGTAGTACTGTTGGCTCCGGAATAAGATTCATAAAGAACTAAGG
 AGTATCATCTCCACTGCTCTGT

SEQ ID: 59

>STAR59

GAGATCACGCCACTGCCTCCAGCCGTTGGGGACAGAGCAAGACTCCATCTCAGAAACAAACAAACACAAAGCCAGTCAA
 GGTGTTTAAATTCGACGGTGTACAGCTCAGGCTCTTGACAGGATACATCCAGCACCGGGGAAACGTCGATGGGTGGGGT
 GGAATCTATTTTGGCCCAAGGGAGGGTTGAGAGGTAGTCCCGCAAGCGGTGATGCGCTAAGGAAGCCCTCCGCCCA
 AGAAGCGATATTCATTTCTAGCTGTAGCCACCCAGAGGAGAAATCGGGCTGCCACAGACCCCAACCCCAACCCAC
 CCCACCCCAACCCCTCCACTCTGTAATGGGCTCTGCTCCGTCAGGCTCTAGTACACCGCTGTGTTTGGAACTCC
 AGCGTGTGTCGGTGGGTGCGCTGGTGGGGTGGGGCCGCTGTTGACAGAGGAGGGGATAAAGCGGGCTCTCCCGGGTG
 CCGCCAGCTGGGGCGTGGGGCTGGGGTGGGGTGGCCAGAGCTTGGGAATCTGCTGCTGTCGGGACGCTCCCTCTG
 GTCCCTCTGACACTACCTCCACATCTTCCCGCTTCACTGGGACCTTGTGGGTGGAAGTACCAATCCCTTTGACATTT
 AGCCGACGAAGCCGGCTCCCAAGAGTCTCCCGAGGCGGGCCCTTGGGACGCTCAAAAGGATGCTGACGGTACGGT
 TGGTACCGGTGATGACTTCGGAGGCCCTGGGCCAAATGACAGGATACCAATTTGACCTCGGTGGGACAGGTTCAGCTTGGG
 GAGTCCCGCTCCCTCCAGAGACTCAATCCAGCGCTAGCAAGCATGTTCCCGAGG

SEQ ID: 60

>STAR60

AGCAGTCCAGAACTGGGGAAGAAGAAGAGTCCCTACACCCTTAAATCTCAAAGTACTCGCAAAAAATAACCCCTCAC
 CAGGTGGCATATTAATCTCTCTTCAATGAGAAAAATAGGAACTGGACTTCGTAAGAAGCTAAATGCTTTATCCAGAGCCAC
 CTGCTATCAAACTTGCAGCCCACTTGCATACAACTCTGTCAGCCGACCCCAAGCCCTCAGTCCGACCAAGCCCTCTGCTG
 CACACCCCTCGTGGCTTCACTACCTGCTCCCAAGCCCTGGGGCATACTTCCAGCTCTGAGAAATGATTTCACTCTCAA
 AGCCCTGCTCAATGTTCTTNTCAACAGGAAAAATCTCCCATGAGATGCTTCTGCTATCCCACTCTCTCTGCCCCATAGCTT
 AGCCANACTCTGTTGGTGGTGGTCTCTGGCTGCTGCTGTAATGCTTCCCTCCNAATGTTGTTCTCCCCCAATGATGG
 GCCCCGAAATCTCTATCTTAGCACCCTGCTCTAGTAAAGCTTGGGAAACAGGCTCAAAGCTGGCCAGATGCCACC
 TTTTCCAGGGTCTCCCGGGGCCCAACAGAGTGCAGGCTCTCTCTCCACAGGAACTTTCAGGCCCCACCCCTGAG
 CACCCTGACCCCAATACCACTCTTTGTTCTCCGCTGATCGTATTTATACAGAAATAATACTGTAATTTCTAATACAGTA
 TATAATGTAATAATTTCTAATACAGTATATAATTAACAAAATACAAAATAATGTTGTTAAATGGACCGTTTATGTTACTGG
 TAAAGCTTAAAGTCAACAGTGGGACATAGTTAGGTTTTCGGGAAGTCAAAAGTTATAATGTCATTTTCAACTCTTTGAG
 GGGTGGTCACTTACCCCAATGTTTCAAGGTTCACTGCTACACATATCAATAGCTAATTCACACTACAGAAATGTTAG
 CTGTTGCTACTAGTATCTCCCTTCTCAATAGCTTAAATACATATACCTTGAGAGAGCTCTTGGCCATCTCTACTAAATGACT
 GAAGTTTTTATTTATATAGATGTCATAAATAGGCAATAAAC TACATTACA TCAATTCGAGTCCCAATTTTCCACCTTGACC
 CTCTTTTCAAAAACCAACGTCAGTACACATAATGAAGGAACTGCCCGAGAATGAAATTCCTGAGACCAGGAGCTGC
 AGCCGTTAGATAGAATAATGGTACGAGAGTTACGAGGATGACGAGAGTAAATACTTCACTACTCAGTACGTCGCAAGCACTG
 CTATAAGCCCTCTGATGTTGTAAGTCAATTAATCTCACAGCAATCCACGGTGAATTAATTTCACTAATCCCAATGAGGG
 AACAGAACTCAGAACGGTTCAACATATGCGGAAGTCCGAGCCGCTCAGTGAAGAGAGCAGGTTCCCGTCCAAGCAGT
 AGACCCCGAGTGCACACTCTCGACCCCTGCTCAGCAGACTCAC TCGTCAATAGCCGGGAGTGNCTGTTTTCAGCCAGATG
 CTTTATGCACTCAGAGTACCCAAACCAATGAAGAAATGAGGCAATTTANGAGCAGATGGNGCTGGCCAGTAAAGCTGGG
 CTTACAGAAATAGCTGGAAGCTCAAGTNAATGGGACCTGCAAGAAAAATCCAATGTTTNGATAAATAGCCAAAGTCCCTAGGC
 TGTAAAGGGAAGGTGTCAGGTCAGTGGAGCTCAATGTAATAATGCACTTCAAGTCTCTGCTCTTATGAGTCTCTGGG
 TGTACCCAGTGAAGGTCCTGCTGCCACCAAGTGGGCCATGGTTACGCTGTTAAGTCTGAGCGGACGCGGACCCGCTT
 CCTTAACCTCACTTCAAGGCACAGTGCACCTGTTCTCCAGCACTCAGCTGCGAGGCCCTTAGCCAGGTTCCCGGCC
 CCGGCCCCCGGACGCTCTCAGCTTCCCTTCCCAACAGCAATTCAGGATGGTCTGCGTTCACTAGACCTTTGTTTTCAGT
 CRTGCTCCGAGTCACTGGCAGCACTAGCCCGGCCCTCTGT

SEQ ID: 61

>STAR61

CAGCCCCACAATGCCAGCCCTGTGCTCAGCTCTGACGCGGGCAATGGTGGGCAAGACACAGAGGCCAAGCCCTGCTTC
 GGGGACGGTGGGCTGGGATGAGCAATGGCTTGGCTTCCGCGAGAGTCTCTGTTGAAGGAGGGGTCAGGAGGGGCTGCT
 CCAGCTGGGGAGGAGGGCGATGCCACTGTGGCANGAAGTGAANTAGTGGGTGCCCTNGCACCCAGGCACGGCAGCTCG
 GGTATGGACCCCGGGCCNTCTGTTCTAGAGCAGGAAGGTAATGGTACGACCTCAAAAGGACAGCCACTGGAGGCTCCAG
 GCAGAGNACTTTGAGAGGCCCTGGGGCACTCTGCTCTTTTCTGGGTGCTGCTGCTGTTGGGCTGGGCCCTTCTCTGCT
 CCCCCGGGCTTGGAGAGGGCTGGCTTGGCTCTGCAAAAGGACCACTCTAGACTGGTACCAAGCTGGCCCAATGGCCCTCT

FIG. 20, cont

GTGGGTGCGAGCCCTGTGCGGGTGACCTGAGAGCCAGGGCTGGCAGGTGACAGTTCAGGAGAGGGATGCGAGTGGATGCCCTG
 TGCAGGATCTGCCATAATCATGGTGGAGCTGGAGGAAATCCAAAGTGGGCAATGCACCTGACACTCATTTCCTTTATTCATGTGT
 GCCCATCCCAACAAAGCAGGGAGCCTGGCCAGGAGGGCCCCGGGAGAAGGCACATGATGGGCTGTGTTCCATTTAGGAAGGA
 TGGACGGTTGTGAGACGGGTAAGTCAAGCGGGCTGCCACCTCGGCCGAGAGGGCCCCGGTGGTGGCCACCATCTGG
 GCCTGGAGAGCTGCTCAGGAGGCTCTCAGGGCTGGGTGACCAGGCTGGGGTACAGTAGCCATGGGAGCAGGTGCTTACC
 TGGGGCTGTCCCTGAGCAGGGGCTGCAATGGGTGCTCTGTGAGCACACACTTCTTATTCACCTGAGTCCCNCTGAGTGT
 GAGNACACCCCTGTTTTGAGATGAATCTGAGCATGGAGATGTTAAGTGGCTTGGCTGAGCCACACAGCAGATGGATGGT
 TAGCTGGGACCTGAGGGCAGGCAGTCCAGCCCGAGGACTTCCCAAGTTTGGCAAACTGACAGCATGACCCAGGGA
 ACACCACTCAGCTCTGGTCAAGACACTGGCGAGTTGGTGTAAACCCACACAGCTGGAGACAGCCACCTAGCCCCACCC
 TTAATCTCCAAAGGAACCTGGCTTTCCCTTCAATTTCTCTTACTGCAATGAGGGACACACAGTGTGGCAGAAAGGA
 ACATGGGTTGAGGACCCAGATGGACTGCTTACAGTGCAGCCCTCTGCTCCCTGGCAGAGTGGCTTCCACTGTGAAG
 TTGGGACAGTCACACCAACTCAATACTGCTGGGCCCTGCACCGTGGCCAGGCAACCGATGGCAGTCACTGGCTGTGGT
 CTGCAGAGCTGG

SEQ ID: 62

>STAR62

AGTGTCAAATAGATCTACACAAAACAAGATAATGTCTGCCAATTTTCCAAAGATAATGGTGAAGTGGTGTAGAGAGAA
 TGATCCATTCTCCCAACCAACCTCTGCTAAATTTGCCATGTACAGTACTGAGACCCAGGGGGCTTATCCAGCGGGCA
 GAATGTCCCAACAGCACCTCTTGTCTCAAATTTGCAGCTTAGGCCCTGCTATTTGATGGTGTGAAGGCTTGCACCTGGCATG
 GAAGTCCGCTTTGTACTTCTTGGCTTTAGCAGTTCAAAGAGCAGGGAGAGCTGGAGGGCTCTGCAGCTTCAGATGGATG
 TGGTCAGCTTGTGGAGGGCCCTCTGTGGTCCATTAATCCAGCCCGCTGGCGTGTGCTGTGTGCTTGGCTTGTCTGG
 CTCTCCATGGCTTGTGGCTCCAAATGTCAATCATGTGCAACCCAGGAAGAAATGTCAGGCCCACTCTCTTTATGTGCTT
 TGGGCTATTTGATCCCGTGGGTATATTCCTTAGGTAGACCCAGAAAGACAGGAGTGTGCTTTGGGAGAGTTT
 GGACCTATGGGTATGAGGTAATAGACACAGTATCTTCTTTTCATTGGTGTAGACTGTAGCTCTGGCCCGGACTGAAT
 CCACACAGCTCACTGGGAAACCTTATTTCCAAAACATAGTCAATGAAACTTGTGGAGAAATGAGGACAGAGAAGAGCC
 CTAGATTTGTACATCTGGGTGTATGTCTATAAAATAGAAATGCTTTGGTGGTCAACTAGACTTGTTCATGTTGACATTTAG
 TCTTGGCTTTTCGGTGGTGAATTAATAAATATGATAATCTTGTGTGGAATATAGTGGAGCTATGGGTGGCCATTTTCACT
 GCTTTTGTAGTTCAGCCCGCTCTGTTATGGGAGCTTGAAGTCAAGTAAATGAAGAGTATCTCACTCCCT
 CAGAGAGCGTCCCTCAGGCTCAATGAGAGTTGTCA

SEQ ID: 63

>STAR63

GGCTCTGAGCGCTGGGAACCAATGAGCCCGTCCA TGGAGTTGAGGAAGGGGTTGGCCACGGGGTGGGCGCCCTCTA
 CACAGCGGCTTCTCTTCTCTCGTTAGCGCGCGGGACAGCCTCTGGTTCTGCACTCGCGCTCTGGGAGCAGGGCCCG
 GCCTTGGCGGAGCGCTTCCCGGGGCTGCCAGGCTCTGCTCCGCTCGCCCGCCAGGCGCGCTCCGGAAAGCCCGAGGG
 TCCAGTCCAAAGGCGCGATTTCCCAAGCGCAGGGCCCGGGGACAGTATGGAACAGGGCGGGAGCCAGTCTCTCGAGCA
 TGGATTAATGACAGCTTTTGAAGAAAGAAAGCGGACCCACCCATCGAGAAGCGGGCGCTTGTATAGGGAGCTTCTGG
 GCGCTCAGCGGAGTGTGGCGGCTCTCGGGCCCTCCCTCTCCAAAGCCCGCAGCGAGGGGCTCCCTGGGGAGCTC
 CCTCGGGCTGGCTTTCAGCCAAACACAGGGAGTCTTCCAGGAGCTTCCAGTCCCAAGCAGCCAGAGAGCCCGC
 ACTCCACCTGTACTGCCAAGCCTTTCAGAGAGGGCGGCTTGAACAATGCCCGCAGCGGAGGAGCCCGGCTCAGCAGCC
 TGCAAGTGGCAGCAACCAAGACCCGCTGAGAGGCTCTGAGCAGCCAGGAAGTGGCTGGAAGACCCATAGCCAGCTCA
 CTCCTCTGTAAGAGCAAGGACCGGAGAACATGCTGACCCCTGCTTTGACAGGGGGGATGCTTCAGGACAGGAGCGCT
 CAGCAGGTGTCCATCTTAATTCACACCTTTGTGTTATAATCACTTATTTGCAATTTATGCTAAATTAACAATATGCACT
 TGGCCAGGCGCAGTGGCTCAAGCTCTAAATCCAGCAGTGTGGGAGGCGGAGGAGTATCACTTGGAGGCGAGGATTC
 GGGACCGGCTGGGCAACAATAGCAAAACCCCAATGCTAAATAAATAACAAAAATAGCCAGCAATGGTGGCGGGCAGCTGC
 AGTCCAGCTACTCCGAAGCTGAAGCAGGAGAACTCACTTGAACCCAGGAGCGGAGTGGCAGTGAAGTATCAAGCCAT
 ACACCTCAGCCTGGCAACAGAGAAAGACTGTCTCAAAAAAATAAATAGCCAGCAGAAATAATATGTTGCTCAGCCAAAGC
 AGTCCCGCCACTCAGCCCTCTGCTCCCTACAGCTCCAGGACCTCCCGAGCCCTCCCTGGCAAGAGGTAATGCCCA
 GGGTCAAAAATCCACCAAGGTAAAGCCAGAAACAAAAAGCTCAAAGCTTCGGCAATCTCCCTCCGCTCAGACCCCTTAGAGCAG
 ATCTCTCAATCCAGCAGCATCAGGCTGTGG

SEQ ID: 64

>STAR64

AGAGATCTTTAAGGGCTCAAAGACCCCTGGCGCTCCCTGCCAATAGCTCTGCCATGCTCCOCAGAGCTTTGAGGAGCC
 TCCACCAATCGGCGCAACCCAGCTGAGCTGGGTGCTCGTCTGCAGGCTCTGCTCTCATCTCAGCTGAGCATGAGGCTCT
 GCTGTGCTGCTTCCAGCAGCAGGGACAGGGCTGATGAGCTGGGCCCTTGCAGCACTTCTCTGTGCGAATACAAATCCAC
 AGACAGAGGATTTAAATCCAGTGGAGCTGACAGGAAGAAAGGAAACCTCCAGGTATCAGAAAGGAGGGGGTGTG
 AAGACAGTATGGGAGGAGGTCAGGCTGGGGCTCAGCTCTGGGAAGTGGCAGCTGAAACAGGAGTACGCGCCGGTCCACA
 TGCAAGGGAAATGAGGACCGAGGCGCTGCAATGTTGGCAGGGCTTCCGAGGCTGCCCCGCTGTGAAACAGGACACCAAGAA
 AGTCTGCTTCCAGCTGGCAAGTGGCAAGGAACCTCTGGGTGGGAAACAAAATCAACAAAATAATGTCAGTAAAAAAC
 AGAAACCTCACATTTCTTTCTCTGACCTTTGAAAAAAGCAAAATCCACTGCAGCTACCAAGGCAAGAGAAAAACCT
 TAAGAAATCCAGAGAGAAAGACAGCTTACTTTGCAAAAGAACATCTAAATGCAAGGAGATAATGAAAAATACAGACTCTCA
 AAGGGCTGAAGGAAAAAACCGTCCACTAGAAATCTATCCCAAACTGTCACTGAGAGCAAGGGCAAAACAAACGCTTT
 CTCAGACAGCTGGACGAGGTCGCTCACCGCTGTAATCTCAGCACTTTGGGAGGCAAGTGGGAGGACCGCTTTAAGCCA
 GAAGTTGAGACAGTGTGGTAACTAAATGAGACCCCACTCTAAGAAAAAGAAATAAATAAGCAAGACTTTTTCAGAA
 CAACAGTGTCTGAGAGCTGGCTATCTTGGCTGTCTTGTAAAGAAATGCTGCGAGACACTCAATAGGAAAGAGACTCA
 ATCTAGAAGGAAAGCAGCAGCATGAGGTACAAATGAGGAGCAAAATAACAGGTCACCAATAAAGCAACCCAAATACACAT

FIG. 20, cont

TCACATACGAAACAATAAAAAAGACTCATTGGGGGGTTAAAACACTGTTGAACTAAAAATCCTGGATAACAGCAGCATGA
AAGGTGGGGTGGTGGTCCCAGGAAAGCAATCAAAGTCCATGTCCTCAATTTGGGAGGAGGGTAGGGAGACTCATGAACTTGA
GGCTCCCTTCAGGCAAGCACAGTGCAAAAAAATATAATAATGGGAAACAGATACAGTAGACTGTGATGTACAACCTCTCAG
AGCAGTAGAAGGGAGGGTATAAAACAAA TCTGATCCA

SEQ ID: 65

>STAR65

TCGAGACCAGCCTGGCCAAACATGGTGAACAATGTCCTATTACAAAACAAAAATAGCCAGGTGTAGTGGTGCATGCOCT
GCAGTCCCAGCCATTTGGGAGGCTGAAGTTGGAGAAATCGCTTAAACCTGGGAGGTGGAGGTTCATTTGAGCCGAGAAAGCAC
TCCAGCCTGGATGACGGAGCAAGACTGCTCTCAAAAAGAAAAAAGAAAGCAGCAGCAAAATATCCCTGTCTGTATGGAGG
CTATATAACAACCAAAACAAGTGAAATGCAATAGACAAATTCAGGTTATGGTAGATACCAATAGTGGGAGATGAACAATGAG
AACACATGGACACAGGGAGGAGAACAATCACACACTGGGGCCTCTCGGGGGTGGGGAAAATAGGGGGTGA TAGCATTAGGAG
AAATACCTAAATGTCGATAACAGGTTAGTGGGTGCAGCAAAACCACTGGCACGTGTATATCTATGTAACACACCTGCACGT
CTGACACATGATCCAGAACTTAAAGTATAATAAAAAAAGACATTAATAAATATGATATAAAAATCCCAATTCAGTTGT
TTTAAAAAGAGAAAAAATTAATCTTTATATAATAGCGGAAAAATAGATGGCGGAAATTAAGCCTCGTCAATTTCTAAC
AGAACCTTCTGATAAACTTGATTAATAAAAAATTTAAAAATCACTAAACACATAGAAAGAAATAAAATTTAAACCTTCACAA
AAAAATAAGTACAAATGAATGAAGACAAGGTGTACTTGAAAAAGAACTGAATAAATTTCTACATAAAAAAAAATCTGAT
GATATTGTGGTGAATCTTACTTTGCTACTAGTTTCCTTTTTTCTCTGAAAAATTTCTTTGGGATGATTTGGTTTCAT
TAGTAAAAATCTAAGTTCTTTGCAATCTGAACATGGAGCTTCAATCCATAGCCAGTATGCCCTAACATTAATCTTTGGACA
ACTGTAATAATAGAACACTGCCAGACATAATTAATGATGATATATCAACACTGGGACACATTTTATACTATCTTTAT
CCAAAAATCAAAATGATTCACGTGTTTTATAAATGATGATATATCTTACCTAAGCAGATAGTTAGGAGAGTTAGTAA
AAATGAGGTGGAAAATAGGAGTCACTGTCCCTTCACAGGGAGAGAAATTCGTCTTTCTCCTAATAATACCCCTTTGCTTGAAC
AGACTCCAAACCCCTCATCTTTTGTCTTTAAATGACCACATTTATTTAACTTTGATAAAACAACACAGAAAGATATTTGAT
CCATCAACATTCAC

ES 2 344 074 T3

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Chromagenics B.V.
Otte, Arie P.
5 Arthur, Kruckeberg L.
- <120> Secuencias de ADN que tienen actividad anti-represora
- 10 <130> 0103 EP 07 DIV
- <150> EP 01202581.3
<151> 04-07-2001
- 15 <150> US 60/303.199
<151> 05-07-2001
- 20 <160> 122
- <170> PatentIn versión 3.1
- 25 <210> 1
<211> 749
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
<223> secuencia de STAR1
- 35 <400> 1
- | | | | | | | | | | |
|-----|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-----------|----|
| atg | cggtggg | ggcgcgccag | agactcgtgg | gac | ccttggc | ttggatg | ttt | ggatcttct | 60 |
| gag | ttgcctg | tgccgcgaaa | gacaggtaca | ttt | ctgatta | ggcctgtgaa | gcctcctgga | 120 | |
| 40 | gga | ccatctc | attaagacga | tggtattgga | gggagagtca | cagaaagaac | tgtggcccct | 180 | |
| | ccctcactgc | aaaacggaag | tgattttatt | ttaatgggag | ttggaatatg | tgagggctgc | | 240 | |
| | aggaaccagt | ctccctcctt | cttggttggga | aaagctgggg | ctggcctcag | agacaggttt | | 300 | |
| 45 | tttggccccg | ctgggctggg | cagtctagtc | gaccctttgt | agactgtgca | caccctaga | | 360 | |
| | agagcaacta | cccctataca | ccaggctggc | tcaagtgaaa | ggggctctgg | gctccagtct | | 420 | |
| | ggaaaatctg | gtgtcctggg | gacctctggt | cttgcttctc | tcctcccctg | actggtctct | | 480 | |
| 50 | gggtgcttat | ctctgcagaa | gcttctcgct | agcaaacc | caattcagcgc | cctgtagctg | | 540 | |
| | aacacagcac | aaaaagccct | agagatcaaa | agcattagta | tgggcagttg | agcgggaggt | | 600 | |
| | gaatatttaa | cgcttttgtt | catcaataac | tcgttggctt | tgacctgtct | gaacaagtcg | | 660 | |
| 55 | agcaataagg | tgaaatgcag | gtcacagcgt | ctaacaata | tgaaaatgtg | tatattcacc | | 720 | |
| | ccggtctcca | gccggcgcgc | caggctccc | | | | | 749 | |
- 60 <210> 2
<211> 883
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 65 <220>
<223> secuencia de STAR2

ES 2 344 074 T3

<400> 2

gggtgcttcc tgaattcttc cctgagaagg atggtggccg gtaaggtccg tgtaggtggg 60
 5 gtgcggctcc ccaggccccg gcccggtggtg gtggccgctg cccagcggcc cggcaccccc 120
 atagtccatg gcgcccagag cagcgtgggg gaggtgagtt agaccaaaga gggctggccc 180
 10 ggagttgctc atgggtcca catagctgcc cccacgaag acggggcttc cctgtatgtg 240
 tggggtcca tagctgccgt tgccctgcag gccatgagcg tgcgggtcat agtcgggggt 300
 gccccctgcg cccgccccg ccgcccgtgta gcgcttctgt ggggggtggc ggggtgcgca 360
 15 gctgggcagg gacgcagggt aggaggcggg gggcagcccg taggtaccct gggggggctt 420
 ggagaagggc gggggcgact ggggctcata cgggacgctg ttgaccagcg aatgcataga 480
 gttcagatag ccaccggctc cggggggcac ggggctgcga cttggagact ggcccccgga 540
 20 tgacgttagc atgcccctgc ctttctgac cttttgtac ttcattgccc gattctggaa 600
 ccagatcttg atctggcgt cagtgagggt cagcagattg gccatctcca cccggcgcgg 660
 ccggcacagg tagcggttga agtggaaactc tttctccagc tccaccagct gcgcgctcgt 720
 25 gtaggcctg cgcgcgct tggacgaagc ctgccccggc gggctcttgt cgccagcgcga 780
 gctttcgct gcgaggacag agagaggaag agcggcgtca gggctgccc cgccccgc 840
 cagcccctga cccagcccgg cccctccttc caccaggccc caa 883

<210> 3

<211> 2126

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de STAR3

<400> 3

atctcgagta ctgaaatagg agtaaactctg aagagcaaat aagatgagcc agaaaacat 60
 gaaaagaaca gggactacca gttgattcca caaggacatt cccaaggtga gaaggccata 120
 45 tacctccact acctgaacca atttctgtga tgcagattta gcaaggttat aaggtagcaa 180
 aagattagac ccaagaaaat agagaacttc caatccagta aaaatcatag caaatattt 240
 gatgataaca attgtctcca aaggaacaag gcagagtcgt gctagcagag gaagcacgtg 300
 50 agctgaaaac agccaaatct gctttgtttt catgacacag gacataaag tacacaccac 360
 caactgacct attaaggctg tggtaaaccg attcatagag agaggttcta aatacattgg 420
 tccctcacag gcaaactgca gttcgtccg aacgtagtcc ctggaaattt gatgtccagt 480
 55 atagaaaagc agagcagtc aaaaatatag ataaagctga accagatggt gcctgggcaa 540
 tggtagcagc accacactta agatataacc tcaggctgtg gactccctcc ctggggagcg 600
 gtgtgcccg cgggggcg gctccgcaac tccccggctc tctgcccgc cctcccgttc 660
 60 tcctcgggcg gcggcggggg ccgggactgc gccgctcaca gcggcggctc ttctgcgccc 720
 ggctcggag gcagtggcgg tggcggccat ggcctcctgc gttcggccat gtcagcattt 780
 cgaactgagg gtcattctct tgggactggt tagacagtgg gtgcagccca cggaggcgga 840
 65 gttgaagcag ggtgggggtg cacctcccc aggaagtcca gtgggtcagg gaactccctc 900

ES 2 344 074 T3

ccctagccaa gggaggccgt gagggactgt gcccggtag agactgtgcc ctgaggaaag 960
 gtgactctg gccagatac tacacttttc ccacggtctt caaaacccgc agaccaggag 1020
 5 attccctcgg gttcctacac caccaggacc ctgggtttca accacaaaac cgggccattt 1080
 gggcagacac ccagctagct gcaagagttg tttttttttt tatactcctg tggcacctgg 1140
 aacgccagcg agagagcacc tttcactccc ctggaaaggg ggctgaaggc agggaccttt 1200
 10 agctgcgggc tagggggttt ggggttgagt gggggagggg agagggaaaa ggcctcgtca 1260
 ttggcgtcgt ctgcagccaa taaggctacg ctctctgct gcgagtagac ccaatccttt 1320
 cctagaggtg gagggggcgg gtaggtggaa gtagaggtag cgcggtatct aggagagaga 1380
 15 aaaagggtg gaccaatagg tgcccgaag aggcggacc agcggctctg tgattggtat 1440
 tggcagtga ccctccccg ggtggtgcc ggagggggg atgatgggtc gaggggtgtg 1500
 tttatgtga agcgagatga ccggcaggaa cctgccccaa tgggctgcag agtggttagt 1560
 20 gagtgggtga cagacagacc cgtaggcca cgggtggcct taagtgtctt tggctcctc 1620
 caatggagca gcggcgggc gggaccgca ctcggttta atgagactcc attgggctgt 1680
 aatcagtgtc atgtcggatt catgtcaacg acaacaacag ggggacacaa aatggcggcg 1740
 25 gcttagtcct acccctggcg gcggcggcag cgtggtgga ggcgacggca ctctccagg 1800
 cggacccgc agtttctcag gcagcggcag cggccccggc aggcgcggtg gcggtggcgc 1860
 gcagccagg ctgtcaccca cccgcgcgt tcccagggg aggagactgg gcgggagggg 1920
 30 ggaacagacg gggggggatt caggggcttg cgacgcccc cccacaggcc tctgcgcgag 1980
 ggtcaccgc gggccgctcg ggtcaggct gccctgagc gtgacggtag ggggcggggg 2040
 aaaggggag agggacaggc cccgccctc ggcaggcct ctagggcaag ggggcggggc 2100
 35 tcgaggagcg gagggggggc gggcgg 2126

<210> 4

<211> 1625

40 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> secuencia de STAR4

<400> 4

gatctgagtc atgttttaag gggaggattc ttttgctgc tgagttgaga ttaggttgag 60
 50 ggtagtgaag gtaaaggcag tgagaccacg taggggtcat tgcagtaac caggctggag 120
 atgatggtg ttcagttgga atagcagtc atgtgctgta acaacctcag ctgggaagca 180
 gtatatgtg cgttatgacc tcagctggaa cagcaatgca tgtggtggtg taatgacccc 240
 55 agctgggtag ggtgcatgtg gtgtaacgac ctgagctggg tagcagtggtg tgtgatgtaa 300
 caacctcagc tgggtagcag tgtacttgat aaaatgttgg catactctag atttgttatg 360
 agggtagtgc cattaattt ctccacaaat tggttgtcac gtatgagtgaa aaagaggaag 420
 60 tgatggaaga cttcagtgtc tttggcctga ataaatagaa gacgtcattt ccagttaatg 480

65

ES 2 344 074 T3

gagacagggg agactaaagg tagggtggga ttcagtagag caggtgttca gttttgaata 540
 tgatgaactc tgagagagga aaaacttttt ctaccttta gttttgtga ctggacttaa 600
 5 gaattaaagt gacataagac agagtaacaa gacaaaaata tgcgagggta ttaatatatt 660
 ttacttgacag aggggaatct tcaaaagaaa aatgaagacc caaagaagcc attaggggtca 720
 aaagctcata tgccttttta agtagaaaat gataaatttt aacaatgtga gaagacaaag 780
 10 gtgtttgagc tgagggcaat aaattgtggg acagtgatta agaaatataat gggggaaatg 840
 aaatgataag ttatttttagt agattttattc ttcatatcta ttttggtctc aacttccagt 900
 ctctagtgat aagaatgttc ttctcttctt ggtacagaga gagcaccttt ctcatgggaa 960
 15 attttatgac cttgctgtaa gtagaaaggg gaagatcgat ctctgtttc ccagcatcag 1020
 gatgcaaaca tttccctcca ttccagttct caaccccatg gctgggctc atggcattcc 1080
 agcatcgcta tgagtgcacc tttcctgcag gctgcctcgg gtagctggg cactgctagg 1140
 20 tcagtctatg tgaccaggag ctgggcctct gggcaatgcc agttggcagc ccccatcct 1200
 ccaactgctg gggcctccta tccagaaggg cttggtgtgc agaacgatgg tgcaccatca 1260
 tcattcccca ctgcatct ttcaggggac agccagctgc tttgggctgc gcaaaaaaca 1320
 25 cccaactcac tcctcttcag gggcctctg tctgatgcca ccacaggaca tccttgagtg 1380
 ctgggcagtc tgaggacagg gaaggagtga tgaccacaaa acaggaatgg cagcagcagt 1440
 gagaggagga agtcaaaggc ttgtgtgtcc tggccctgct gagggctggc gagggccctg 1500
 30 ggatggcgct cagtgcctgg tcggctgcaa gaggccagcc ctctgccc at gaggggagct 1560
 ggcagtgacc aagctgcact gccctgggtg tgcatttctt gcccactct ttccttctaa 1620
 gatcc 1625

35 <210> 5
 <211> 1571
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> secuencia de STAR5

45 <400> 5
 agcagagatc ttatttcccg tattcccttg tggcacagca cctcccacgc caaagcaaac 60
 caaagcaaac gagcccttga tgaggagggg cttccccca acctggtctc ccacaggtcc 120
 50 tacatacgta cccaccccag acacacagag ctgcttctct ctctcacacc agactgagct 180
 gtgcccagac atttccccta gacttaacca actctttcaa aaatacattt ttctctaaaa 240
 agaacaagtt taaacaaagt tgactcattt taagaactgt ttagaagata accttgtgtt 300
 55 tattaattat gtatttgcag aaattggagg cagaagggta ccaacattgc ctggtgtcca 360
 gccaggaggt agagcgtggt ggcattccaga accttctctc aactcctgcc tggcgtggtt 420
 tttattcatc tttgtattcc caagaaactt ctcagtgtct caggagtgtt aggcactcag 480
 60 tacgtgtttg gtagttacat gaatgaatgc ataatgacta agtgagttaa tggatgaagc 540

65

ES 2 344 074 T3

taattgtctc tcccttttgc ttttccagag ctttccaagg tgaaagtgtt ggacactctt 600
 tcttcatctc agatttaate aactaagaat gctgcaaat gaacaccagt ccacaaaact 660
 5 caggaataca tgaaaagcat tgtgccttat ttttaactaa ctcaaattct atgtcagtct 720
 cccttttatg ctggatgttg gcgctaaatc tcagtgggtt cctcattctg ccagacctgt 780
 gtccagtttg ggggcttcac atagagccac cccatcacag gagagggag ggtcttgctc 840
 10 ttggttgcca tcaactccacc ctcttgctt ccgagctttg atgttcaact tccttttcac 900
 cactcggaag cttcctgcca tgatacattg agacctcaat gttaatgcca attggggttt 960
 ggggttctca taaactcaga agtccaggaa aatcgctgc tgcctccac aacactctga 1020
 15 gggcattctg gaatcctacc acttacctgg agcctgctgg cctcaactgt tttgaagtct 1080
 gtgtctggc catgcaggta aatgggagga tgttctgtgg ccataaaaat acccgaagtc 1140
 ccacctaaag ttgatgcagg gtcttctgca tttcattgca aaattgttct atcatttcta 1200
 20 tagttttcag cctacagtca ggggccagga ctttgacccc ttggtaaacc tcaatctctt 1260
 ctcttctctg gcttctactc ctttctccct caatcccaa tcaaggccct tgattgtctg 1320
 gaggtaggaa agcctggctc tggctcatga tatagtctac atcatagcct ttgtcatctc 1380
 25 atggattcac tcaacaaccg tgtgtggatg gggccacca atatgtgcca ggagttgagg 1440
 acacgcaggg ttatgatgat gaaatagata aggggccac actcacggac cctgcaggac 1500
 agtggagctg tggaccagc atgagagtaa agaccagtg agctcaccag acagatcatt 1560
 30 taaatcaggt g 1571

<210> 6

<211> 1173

35 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

40 <223> secuencia de STAR6

<400> 6

tgaccacca cagacatccc ctctggcctc ctgagtgggt tcttcagcac agcttccaga 60
 45 gccaaattaa acgttcaact tatgtctata gacaaaagg gttttgacta aactctgtgt 120
 tttagagagg gagttaatg ctgttaactt tttaggggtg ggcgagaggg atgacaaata 180
 acaacttgtc tgaatgtttt acatttctcc ccactgcctc aagaaggttc acaacgaggt 240
 50 catccatgat aaggagtaag acctcccagc cggactgtcc ctcggccccc agaggacact 300
 ccaCagagat atgctaactg gacttgagaga ctggctcaca ctccagagaa aagcatggag 360
 cacgagcgca cagagcaggg ccaaggtccc agggacagaa tgtctaggag ggagattggg 420
 55 gtgagggtaa tctgatgcaa ttactgtggc agctcaacat tcaagggagg ggaagaagaag 480
 aaacagtccc tgtcaagtaa gttgtgcagc agagatggta agctccaaa tttgaaactt 540
 tggctgctgg aaagttttag ggggcagaga taagaagaca taagagactt tgagggttta 600
 60 ctacacacta gacgtctat gcatttattt atttattatc tcttatttat tactttgtat 660

65

ES 2 344 074 T3

aactcttata ataatcttat gaaaacggaa accctcatat acccatttta cagatgagaa 720
 aagtgacaat tttgagagca tagctaagaa tagctagtaa gtaaaggagc tgggacctaa 780
 5 accaaacccct atctcaccag agtacacact cttttttttt ttccagtgta atttttttta 840
 atttttattt tactttaagt tctgggatac atgtgcagaa ggtatggttt gttacatagg 900
 tatatgtgtg ccatagtgga ttgctgcacc tatcaaccg tcatctagg ttaagcccca 960
 10 catgcattag ctatttgtcc tgatgctctc cctcccctcc ccacaccaga caggccttgg 1020
 tgtgtgatgt tcccctccct gtgtccatgt gttctcactg ttcagctccc acttatgagt 1080
 gagaacggtt ggtatttggg tttctgttcc tgtgttagtt tgctgaggat gatggcttcc 1140
 15 agcttcatcc atgtccctgc aaaggacacg atc 1173

<210> 7

<211> 2101

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia de STAR7

<400> 7

atcatgccag cttaggcgac agagtgcagc tggacataat aacaataata ataaaaataa 60
 30 ataaataaaa caattatctg agaggaaaaa tttgattcat aataaagaga ataaaggttt 120
 ttggcgtggt tgttttgttt tcacctaaga acagctgttc ccctcattgg gttagtttta 180
 tttgcaagca gaaatcatct ccgcatgatt tccagggtga tggaaaactg aatatgaatc 240
 35 caccttctgc catctattca cttgtcacat ttaataagac actcatgcct attttagcat 300
 gttttcttcc ctaccaaag agttagtaac atcaagagat taaaataaca caaataagaa 360
 cattgaagggt attcaaagt tacatacaaa tattaaacac aatattatta taattattcc 420
 40 tggaaatgac attgcctcta ctctcaagggt aaaggtcatt tttcttgatt taaacttttt 480
 tctcaagttt gaaatctcta agtttcaacc cgtaatctat ttgcaagttt gtgcaaatTT 540
 tagggattga atccatagta attagtgatt tattgtggtg tagggagaca agtcaaaaga 600
 45 atcaggactg ctaggtagat gactaaggaa aggatggttc acgagggtgac ataaagcact 660
 cagaagaaaa aggtcaggaa acggaggaca gaaaaaaacc taagtcttgc tgggtgatgc 720
 tgaatttgtc atcacaaaat ctgcattgtg gaagctttag ctattgagga gattgctcaa 780
 50 gtgtagaact gagaacaata ggcagtgaac ccgagagAAC atcaagagac tgagagaaaa 840
 tgaaccagac ttccagggtc tccatgttcc aaccaacatt ttgtattgtc agaaggaatt 900
 gagaggcaaa aggaaacca ataaaaata aaacaggaaa gggcatacat gattaccacc 960
 55 ctttttctca ccagctgctc atggaccagc tttctcctag tgctattttc ttggctactg 1020
 catcactctg ctaacatagt tccccacta gctctgaggc tgtcccagag ggaagccag 1080
 ctgtcatctc cttcttccac actctgttgg aggaacctgt cattagcagc tccctactaa 1140
 60 acgcatttat gacaaacagg caggagataa ttaactagaa agtgaacaaa ctcaaacttc 1200

65

ES 2 344 074 T3

	agagcctctc atttgtatga atgcccttgt aaggctctgg gcctatttta atatttataa	1260
	atgtgttatt ttcttctaaa gaaaaccacc aaattgtata agctacagaa tctgcaaac	1320
5	tgaggccat ccatgcactc aggatacatt catagcatct ctgagctgga aaatatctta	1380
	aaggcatat atgtcctcca aactgcaag aatctctctg gcagcattct tttaaaatca	1440
	tcatctaaaa gagggaaatc cccagctgtg tttggathtt gctctgtcac ttgtccagtt	1500
10	tccccatcca taaaagggca acaatatgaa tttcctgata aggtagttgt taatataaat	1560
	acaaagtgcg tagccacttc cctaagaaaa atatggggtt tctgcttcac agtctagga	1620
	gaggaaaaaa aaggggggtc agaagtgatt attattatca ttctatattg gaatgttttc	1680
15	agacataaaa agctcaccac gtcttaggcc agacagatgc attatgaaag ttaagctaag	1740
	tcttctcat catgagctgc acctatatcc ccattacttc ttctagaact gcataattta	1800
	tttattcttt ctcaaaaagt ttgagagagc cattctgtc ctctaagatt ttttttttt	1860
20	tttttgaga cagagtctcc gtctgttgcc caggctggag tgcaatggca ctatctcagc	1920
	tcactgcaac ctctgcctcc cagattcaag tgattctctt gcctcagcct cccgagtagc	1980
	tgggattaca agcacgcacc accacaacca gctaattttt cgtatttttt agtagagacg	2040
25	aggttttacc atgttggccca ggctggcttt gaactcctga cctcgggtga tccaccacc	2100
	t	2101

<210> 8
 <211> 1821
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> secuencia de STAR8

	gagatcacct cgaagagagt ctaacgtccg taggaacgct ctcgggttca caaggattga	60
	ccgaaccca ggatacgtcg ctctccatct gaggcttgct ccaaatggcc ctccactatt	120
	ccaggcacgt ggggtgtctcc cctaactctc cctgctctcc tgagcccatg ctgcctatca	180
45	cccacggtg caggtccttt ctgaagagct cgggtggatt ctctccatcc cacttccttt	240
	cccaagaaag aagccaccgt tccaagacac ccaatgggac attccccctc cacctcctc	300
	tccaaagttg cccaggtgtt catcacaggt tagggagaga agccccagg ttccagttac	360
50	aaggcatagg acgctggcat gaacacacac acacacacac acacacacac acacacacac	420
	acacgactcg aagaggtagc cacaagggtc attaaacact tgacgactgt tttcaaaaa	480
	cgtggatgca gttcatccac gccaaagcca agggtgcaaa gcaaacacgg aatggtggag	540
55	agattccaga ggctcaccaa accctctcag gaatattttc ctgaccctgg gggcagaggt	600
	tggaaacatt gaggacattt cttgggacac acggagaagc tgaccgacca ggcattttcc	660
	tttccactgc aatgaccta tggcgggggc atttactttt ccctgcaaa tcacctatgg	720
60	cgaggtacct ccccaagccc ccacccccac ttccgcgaat cggcatggct cggcctctat	780

65

ES 2 344 074 T3

	ccgggtgtca ctccaggtag gcttctcaac gctctcggct caaagaagga caatcacagg	840
	tccaagccca aagcccacac ctcttccttt tgttataccc acagaagtta gagaaaacgc	900
5	cacactttga gacaaattaa gagtccttta ttttaagccgg cggccaaaga gatggctaac	960
	gctcaaaatt ctctgggcc cgaggaaggg gcttgactaa cttctatacc ttggtttagg	1020
	aaggggaggg gaactcaaat gcggttaattc tacagaagta aaaacatgca ggaatcaaaa	1080
10	gaagcaaatg gttatagaga gataaacagt tttaaaaggc aaatggttac aaaaggcaac	1140
	ggtaccaggt gcggggctct aaatccttca tgacacttag atataggtgc tatgctggac	1200
	acgaactcaa ggctttatgt tgttatctct tcgagaaaaa tcctgggaac ttcatgcaact	1260
15	gtttgtgcca gtatcttatt agttgattgg gctcccttga aatgctgagt atctgcttac	1320
	acaggtcaac tccttgcgga agggggttgg gtaaggagcc cttcgtgtct cgtaaattaa	1380
	ggggtcgatt ggagtttgtc cagcattccc agctacagag agccttattt acatgagaag	1440
20	caaggctagg tgattaaaga gaccaacagg gaagattcaa agtagcgact tagagtaaaa	1500
	acaaggttag gcatttcaact ttcccagaga acgcgcaaac attcaatggg agagaggtcc	1560
	cgagtcgtca aagtcccaga tgtggcgagc ccccgggagg aaaaaccgtg tcttccttag	1620
25	gatgcccgga acaagagcta ggcttccgga gctaggcagc catctatgtc cgtgagccgg	1680
	cgggagggag accgcccggga ggcgaagtgg ggcggggcca tccttcttct tgctctgctg	1740
	ctgccgggga gctcctggct ggcgtccaag cggcaggagg ccgccgtcct gcagggcgcc	1800
30	gtagagtttg cggtgcagag t	1821

<210> 9

35 <211> 1929

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> secuencia de STAR9

45

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 9

	atgagcccc	aaaaatgatc	ctctggctta	tgacaacctg	atgcagccca	ggaaatgcct	60
5	gcaacatgcc	cactagcagc	tggaaccccc	tctgtgagga	agagaacgtt	ttacattaag	120
	aaaccctttg	ttttgcagca	gagactattc	aggtcacaca	tgtgtggcct	ctcagttcct	180
	tgagccattt	gaagttctct	atccttgctg	ggaggctgag	ctctccatgg	aaacctggtc	240
10	cgatagtgag	aggagcagac	cctctggaaa	caccttttta	cacctgacca	aagcagccag	300
	tcattggcca	gtgatgcaac	aaggtcaacc	ggtgcattct	ggccccctag	aaaagcagcc	360
	cccgggaagg	tcaggaggag	gctgctgact	ccctcttccc	ctgcagccgc	cccaagcaca	420
15	cccaggagcc	ctgcaggttt	gggttcacca	ggtgccagca	ggtcccacga	tgctgcattt	480
	cttacgagct	cctggaggat	gcagatggtc	ctggtcagag	gctgcattct	gagtatcagg	540
	agccatgggg	caacgtttct	gcgattgagg	aaggggcatt	tctggggtgg	gcagaacaaa	600
20	ggtctttggc	tgagctggag	catccgcctc	catcagtgtt	ttccggcaac	tgactatcc	660
	atcgtcttcc	cttcccacag	ctgaccatgg	ctttggaāaa	tgctctgaaa	ctttcttttc	720
25	agaagagttg	actcccaact	ccacacttag	gggaagtcaa	gcctacttct	cagaattcag	780
	agaaggcata	aaaaagaatt	catttctaaa	ggccctttag	aagtaacttc	aggctctgaca	840
	gcgccagct	aatttctggt	cgcttccag	gaatcttctg	actgcaaaaa	aaaagcattt	900
30	accacctgaa	cacaaacca	gttacagata	gaaaacata	gtcatttaaa	tagaatataa	960
	gcatctggcc	tctgccatc	ataatggagt	aacacaaaaa	tctattttca	aaaggaaact	1020
	aaatattatt	gacaaaaaca	tgaatgggga	gacctcaggg	tgatacagct	cttgccctgga	1080
35	tggaatttgt	aatcaagagg	atgagacagg	attgtaactt	tgccaatgt	gaaagggttt	1140
	gctcaggtat	cattcatttt	gcttaaatgc	atgggtaatt	tccaaagttc	tttggagctg	1200
	aatttcacaa	tttagtgag	gtcctgggta	gcccaccttg	acttatctca	cagtacaatg	1260
40	cagtggcgtg	gctacaatgc	tgggcaagag	aagccaatgt	caacagccca	ggagtggctg	1320
	ggtccttacc	aggctcccag	gcatgcttca	tgggtggccc	tgggctggga	ggaacagcac	1380
	ctttgcctgg	tccatgagta	tctgggtcaa	actctcctgt	ggacacagaa	ggccatggcg	1440
45	acaggcattc	ccaggaaaag	aaaagggcag	cagctgaaat	cgtcaggtgg	agaaggcagt	1500
	catccttgct	cagtcaactc	taatccggct	gcctcctcct	cagcttcagg	gtgaacctct	1560
	cctaagctgt	gtctttggta	tctgatgggc	attaggtgct	ggtgaaaaag	ctggagggtc	1620
50	ctttgggata	ttacagaagc	ccaatctagc	cttgatttca	atatctaggc	actctcacc	1680
	ctgaagttct	acgtttccag	atctctgaaa	acatgggaaa	gcatgtgtgt	gatgtctgag	1740
	gtccccctca	gcctctggtg	tagggttagg	agggctctaa	agggtgagcag	ctccagtgtc	1800
55	ccagtggggc	ctgaagttgg	tcccttcctc	tcccagctcc	catccatggt	ttagcccaat	1860
	cccttcgta	cctaagagta	ctgcacatgg	atgctccacg	cagagcctct	gctccactcc	1920
	caggaagtg						1929

60 <210> 10

<211> 1167

<212> ADN

65 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 344 074 T3

<223> secuencia de STAR10

<220>

5 <221> característica_misc

<222> (452)..(1143)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

10 <400> 10

	aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa catggtgaaa ccctgtccct acaaaaaata	60
15	caaaaattag ccgggcgtgg tggggggcgc ctataatccc agctactcag gatgctgaga	120
	caggagaatt gtttgaaccg gggaggtgga ggttgacagt aactgagatc gcgccactgc	180
	actccagcct ggtgacagag agagactccg tctcaacaac agacaaaca acaacaac	240
20	aacaacaaaa atgtttactg acagctttat tgagataaaa ttcacatgcc ataaaggcca	300
	ccttctacag tatacaattc agtggattta gtatgttcac aaagttgtac gttgttcacc	360
	atctactcca gaacatttac atcaccccta aaagaagctc tttagcagtc acttctcatt	420
25	ctccccagcc cctgccaacc acgaatctac tntctgtctc tattctgaat atttcatata	480
	aaggagtcct atcatatggg ccttttacgt ctaccttctt tcacttagca tcatgttttt	540
	aagattcatt cacagtgtag cacgtgtcag ttaattcatt tcactttatg gctggataat	600
30	gctctattgt atgcatatcc ctcaacttgc ttatccattc atcaactgat tgacatttgg	660
	gttatttcta ctttttgact attatgagta atgctgctat gaacattcct gtaccaatcg	720
	ttacgtggac atatgctttc aattctcctg agtatgtaac tagggttgga gttgctgggt	780
35	catatgttaa ctcagtgttt ctttttttg aagaactacc aaatggtttt ccaaagtgga	840
	tgcaacactt tacattccca ccagcaagat atgaaggttc caatgtctct acatttttgc	900
	caacacttgt gattttcttt tttttattt ttttttatt ttttttgag atggagtctc	960
40	actctgtcac ccaggctgga gtgcagtggc acaatttcag ctcaactgca tctccacctc	1020
	tcgggctcaa gcgatactcc tgccctcaacc tcccagtaa ctgggattac aggcgccac	1080
	caccacacca agctaatttt ttgtattttt agtagagacg gggtttcatt atgtcggcca	1140
45	ggntgtactc gaactctgac ctcaagt	1167

<210> 11

50 <211> 1377

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> secuencia de STAR11

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 11

	gattctgggt gggtttgatg atctgagagt cccttgaata aaaagaattc tagaaaagct	60
5	gtgaaacttc acctttccc tattcttaac cttacttgcc tttgggaggc tgaggcagga	120
	ggatgactta aggccaggag tttgagaatg tagtgagcta tgaccacacc ggttacactc	180
	aagcctgggc gagaccacaa caaaaacctt acctgccaac tgctccatgc tggaaattta	240
10	tttcgtttct tggattgtgg aaagaactgg cttactgaaa accacacttc tctaaaaccc	300
	ttcttccagt taggtgtaa gattttaaca gcctttccta tctgaataaa aactgcacac	360
	aaagtaact taagagatgt caacaactca tctgtttgtt acaagatgag tctccatgct	420
15	tcatcgcctg tggggaatcc tcatcagcgt ctagtggcaa agactcctgt gtgctcaccg	480
	aaacgctccc cttcctccag ggcacacagt cacatggatt tcccatgcac cctggcagct	540
	cagcaggagt ccatgactta agaaggccaa tggactgtgg gtgaagtctg tggacgggga	600
20	agccacatgc gtcacttcca ggcctgggcg tgtgcatcct ccaactctctt cccctgtggg	660
	tgcagaaggc ggggcagagg gccctgaaac cttggaggtc ggtggagccc aaaatgaagg	720
	agcgtgggcc tctgggtctt catgtaaatt taggtaacac tgaactgtca ggtgaacaag	780
25		
	aaataaacgt caaatgtatt cagtcgatta gatttggga tggttggtac agcggttacc	840
	ctccctcaac ataataaatt ttcaacaac tcataatggc tcaactatgt ataaaatatt	900
30	ccatatgaaa tcccgggata acatgcttat tctagctcaa gcttaatcag agtagtccat	960
	ctgagggagg agatagtaga gggcagcaag gggttgtcac tgaagataac tagccttgct	1020
	aaaagaatgg ttgaagaagt gagctacaga tagggtaaat ccacatctca gacattctgt	1080
35	gatggtcctg atattatcct aaagtaaaat gtagagttga accattttaa ttagattcta	1140
	gaattctatt aatttataag atgggcattt ccacaaagga ctaaacaag tacaagagga	1200
	ttaaataatc atccacatgg gaggcaccgc cttgcacttt aaaatgatgg agcttatcaa	1260
40	gactggctgt ggatatctgt ccctgggagg gttttttccc ccattttttt cctttttgag	1320
	acatgttctc gctatggtgc ccaggctggt cttgaactcc tgggctcaag tgatcct	1377

45 <210> 12

<211> 1051

<212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de STAR12

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 12

	atcctgcttc tgggaagaga gtggcctccc ttgtgcaggt gactttggca ggaccagcag	60
5	aaaccaggt ttcctgtcag gaggaagtgc tcagcttatc tctgtgaagg gtcgtgataa	120
	ggcacgagga ggcaggggct tgccaggatg ttgcctttct gtgccatatg ggacatctca	180
	gcttacgttg ttaagaaata tttggcaaga agatgcacac agaatttctg taacgaatag	240
10	gatggagttt taagggttac tacgaaaaaa agaaaactac tggagaagag ggaagccaaa	300
	caccaccaag tttgaaatcg attttattgg acgaatgtct cactttaaat ttaaatggag	360
	tccaacttcc ttttctcacc cagacgtcga gaagggtgca ttcaaatgt ttacattgt	420
15	ttcatctgcc tttttgctaa gtcctggtcc cctacctct ttcctcact tcacattgt	480
	cgtttcatcg cacacatatg ctcacttta tatttacata tatataattt ttatatatgg	540
	cttgtgaaat atgccagacg agggatgaaa tagtctgaa aacagctgga aaattatgca	600
20	acagtgggga gattgggcac atgtacattc tgtactgcaa agttgcacaa cagaccaagt	660
	ttgttataag tgaggctggg tggttttat ttttctcta ggacaacagc ttgcctggtg	720
	gagtaggcct cctgcagaag gcattttctt aggagcctca acttcccaa gaagaggaga	780
25	gggcgagact ggagtgtgc tggcagcaca gagacaaggg ggcacggcag gactgcagcc	840
	tgagagggg ctggagaagc ggaggctggc acccagtggc cagcaggcc caggtccaag	900
	tccagcgagg tcgaggctta gagtacagca agccaaggt ccaaggctcag tgagtctaag	960
30	gtccatggtc agtgaggctg agaccaggg tccaatgagg ccaagggtcca gagtccagta	1020
	aggccgagat ccagggtcca gggagggtcaa g	1051

35 <210> 13

<211> 1291

<212> ADN

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR13

45

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 13

5 ctgccctgat cccttaatgc ttttggccca gaggaccccc ctaagtccaa ccccagaggg 60
 gcctcatccg caaagcctcg ggaagaggac agtgacggag gcggctgccc tgtgagctgc 120
 acggggcaga atgtcctttt ggcgtcatgt tggatgtcca cacatccata tggggtcagt 180
 tctattagga ttccttcggg aagaggtaga gggtaggagg ggttaagcca cgagacgagg 240
 10 catgcagagg ggtggcctgg atgggtctgc actgctgtcc atgcacacgg ggagcgttgc 300
 aaattgtgct tcccagccca tagtgcccc acagaggagc ccgggagtc ctggtgggcg 360
 tctgtgttcc tgcaaggagc cagtggagat ggccccgtga actctcatcc cccttgctt 420
 15 ggtggggtct ctggcaggtt tatggagccg tacatctttg ggagccgctt ggaccacgac 480
 atcatcgacc tggaacagac agccacgac ctccagctgg ccttgaactt caccgccac 540
 atggcctacc gcaagggcat catcttgttt ataagccgca accggcagtt ctcgtacctg 600
 20 attgagaaca tggcccgtga ctgtggcgag tacgcccaca ctcgctactt caggggaggc 660
 atgtgacca acgcgcgctt cctctttggc cccacggctc gcctgcccga cctcatcatc 720
 ttctgcaca cgctcaaca catctttgag ccacacgtgg ccgtgagaga cgcagccaag 780
 25 atgaacatcc ccacagtgg catctgtgac accaactgca acccctgcct catcacctac 840
 cctgtaccgg gcaatgacga ctctccgctg gctgtgcacc tctactgcag gctcttcag 900
 acggccatca cccgggcca ggagaagcgg cagcaggttg aggcctctta tcgctgcag 960
 30 ggccagaagg agcccggga ccaggggcca gccaccctc ctggggctga catgagccat 1020
 tccctgtgat gttcactctc ctccaaagc aaaccacagc caagcctgtc tgagctggga 1080
 gtccccttcc ccagccctgg gtcagcggca tcctcagtc ttgttactta ctcagctgat 1140
 35 gtcacagtgc agacatccac cgttccacca cagaaccagt ggctgagcgg accaacgttg 1200
 ccatgtgctg ttgctctgtg gggaacagag cacagaggtg gagcgacatg tgcagaacgg 1260
 ccccttggtc gcagttagga cctcagtggtc t 1291

40

<210> 14

<211> 711

<212> ADN

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> secuencia de STAR14

<400> 14

55 agcaaggacc agggctctgc ctcccagtc agcatgagca gaggagactc ctttgagcag 60
 agcatcaggg cagaaataga acagtttctg aatgagaaaa gacagcatga gacccaaaa 120
 tgtgatgggt cagtggagaa gaaaccagac acacatgaaa attcggcgaa gtcactctcg 180

60

65

ES 2 344 074 T3

5 aatcccacc aagagccggc tacaagggtg gtgcaccggc agggcctgat gggcgtccag 240
 aaggagtctg ccttctgcag acctccccg gttagcaaag acaaactgtc agcccagaag 300
 cctcaggtcc aaggtcacga ccacgaccac gcaggagaag gagggcagca caaagccagc 360
 aacccccacc gcccttcaga agcagtacag aataaaagtg ggattaaaag gaacgccagc 420
 accgcaagga ggggaaagcg agtcacgagc gccgtacagg cggccgaggc gtccgactcc 480
 10 agcagcgacg acggcattga ggaggccatc cagctgtacc aggtgcagaa aacacacaag 540
 gaggccgacg gggacccgcc ccagagggtc cagctccaag aggaaagagc acctgccctt 600
 cccgcacaca gcacaagcag cgccacaaaa agtgccttgc cagagacca caggaaaaca 660
 15 cccagcaaga agaagccagt gccaccaag accacggacc ctggtccagg g 711

<210> 15

<211> 1876

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> secuencia de STAR16

<400> 15

30 cagtacatgc agaactgagt ccaaacgaga cggacagcaa acccggcagt gggctcccag 60
 acattcctgg gggaaagggg tcctaaccac aggcagttaa agtcatctcc tccaaccctc 120
 tatgacacag gctgtgcgct gtcatttaaa agctgagtga aatttaacc ttttcccatt 180
 35 tagaaaaaca aagcgcagct ggctgccagc actcatttaa ttttacataa acgtgctctt 240
 tgaggctgaa gcaaatctga ctgattttca atgtgaaaat aaaatgtaa aactgttctt 300
 ggaattatct ctaaacagaa catcagaatc gtctgaatca tcagaatcgg ctattttgga 360
 40 aaaatcggat tcatcaaacg aatcttcggc caacaactgt tagagaacga tgtaaacacc 420
 acgcatagga atgttacatt ttctagaatt tgacattttc attgacggaa aattactgta 480
 tctgtatat ggaaatacca ctactaaaaa cataatgcta taaatagaat gatgtctttt 540
 45 gtttccaaag tcaatatact cgagcaatgc aaaaataata ataaaagtga gatacttcat 600
 ggcaaagctg ccgcaggata aacattgcag ccacaagtgc ccccagtatt ctcggggcaa 660
 actggaaaag ggctaacagg caacattttc atgttattct actgagtgca gtaattatct 720
 50 ttaaaaatat acatgaataa tgaaaaaact gtggtatggt tttaaagaaa tttccataac 780
 ctggtgaaac tcttcacaca gggtaatagg ttcataaagc cttggtcctc tgcaaaacaa 840
 gcatcaactt gacaatgact aaaagaagca acagcaaac tgtcacgcat ttggagccat 900
 55 ggcttgggtt gggccgggtg aaagctctcc gccctctgga gcaagtctgg gccccagcgg 960
 ctggcatgtg ggcaactgag ggcttgggtt gggcaggtgt gcagctctcc gtcactctgag 1020
 cctagtctga ggcttgggtg ctggcacgtg ggccctgcag ggctctact tctcaccaca 1080
 60 gctccacttc cctccctgcc ctcactgggt ctcaagagc caatgaacac tggggtcaga 1140
 ttcagggcc agcatccact gcagtgggca ctgcccttcc acaaggcctg gctccaggaa 1200

65

ES 2 344 074 T3

gcaacccccca cctcagccac acagtagggc aacaggaaat cccattcccc catgccagtg 1260
 actacaccag ggaaggggct cacgtgaggc tggccccagg cctgctgtga gaccgcgttg 1320
 5 tctatgagct tggatttaag gaacttggga gcaagaagct ttctttcatt acggggccacc 1380
 agcagggaaa aaagttagcc caacgcagtt gacagtcaca cccccaccag gaccccaggg 1440
 cacagaagga gggaagagga caacagagga tgaggtgggg ccagcagagg gacagagaag 1500
 agctgcctgc cctggaacag gcagaaagca tcccacgtgc aagaaaaagt aggccagcta 1560
 10 gacttaaaat cagaactacc gctcatcaaa agatagtgtg acatttgggg tgctataatt 1620
 ttaacatgtc ccccaaaagg catgtgttgg aaatttaatc cccaacaac cagggctggg 1680
 aggtggagcc tcatgagagg tggtagggcc atgaggggtg agtgaatgga tgaatgcat 1740
 15 tgtctcggga atggcctct tctacaagga cgagttcagc cccctttct cttgctcacc 1800
 ctctctttgc ccttcgcta gggagtgacg taacaagaag gccctcaca gatgctggca 1860
 ccttgatctt ggactc 1876

20 <210> 16
 <211> 1282
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> secuencia de STAR17
 30 <400> 16

cgccccctc ggctttcaa agtgctggga ttacaggcat gagtcaactgc gcccatcctg 60
 35 attccaagtc tttagataat aacttaactt tttcgaccaa ttgccaatca ggcaatcttt 120
 gaatctgcct atgacctagg acatccctct ccctacaagt tgccccgcgt ttccagacca 180
 aaccaatgta catcttcat gtattgattg aagttttaca tctccctaaa acatataaaa 240
 40 ccaagctata gtctgaccac ctcaggcacg tgtttctcagg acctccctgg ggctatggca 300
 tgggtcctgg tcctcagatt tggctcagaa taaatctctt caaatatctt ccagaatctt 360
 actcttttca tcaccattac ctatcaccca taagtcagag ttttcacaa ccccttcctc 420
 agattcagta atttgctaga atggccacca aactcaggaa agtattttac ttacaattac 480
 45 caatttatta tgaagaactc aaatcaggaa tagccaatg gaagaggcat agggaaaggt 540
 atggaggaag gggcacaag cttccatgcc ctgtgtgcac accaccctct cagcatcttc 600
 atgtgttcac caactcagaa gctcttcaa ctttgtcatt taggggtttt tatggcagtt 660
 50 ccactatgta ggcatggttg ataaatcact ggtcatcgt gatagaactc tgtctccagc 720
 tcctctctct ctctcccca gaagtcctga ggtggggctg aaagttcac aaggtagtt 780
 gctctgaaa ccagccccta tcctgaagct attgaggggt ccccaaaag ttaccttagt 840
 55 atggttgaa gaggcttatt atgaataaca aaagatgctc ctatctttac cactagggag 900
 catatccaag tcttgcggga acaaaagcatg ttactggtag caaattcata caggtagata 960
 gcaatctcaa tcttgcctt ctcagaagaa agaatttgac caagggggca taaggcagag 1020
 60 tgagggacca agataagttt tagagcagga gtgaaagttt attaaaaagt tttaggcagg 1080
 aatgaaagaa agtaaagtac atttggaaga gggccaagt ggcgacatga gagagtcaaa 1140
 caccatgcc tgttgatgt ttggcttggg gtcttatatg atgacatgct tctgagggtt 1200
 65 gcatccttct cccctgattc ttcccttggg gtgggctgtc cgcattgaca atggcctgcc 1260
 agcagtaggg aggggcccga tg 1282

ES 2 344 074 T3

<210> 17

<211> 793

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR17

10

<400> 17

	atccgagggg aggaggagaa gaggaaggcg agcagggcgc cggagcccga ggtgtctgcg	60
15	agaactgttt taaatggttg gcttgaaaat gtcactagtg ctaagtggct tttcggattg	120
	tcttatttat tactttgtca ggtttcctta aggagagggt gtgttggggg tgggggagga	180
	ggtggactgg ggaaacctct gcgtttctcc tcctcggctg cacaggggtga gtaggaaacg	240
20	cctcgtgcc acttaacaat cctctatta gtaaactctac gcggagactc tatgggaagc	300
	cgagaaccag tgtcttcttc cagggcagaa gtcacctgtt gggaacggcc cccgggtccc	360
	cctgctgggc tttccggctc ttctaggcgg cctgatttct cctcagccct ccaccagcg	420
25	tccctcaggg acttttcaca cctccccacc cccatttcca ctacagtctc ccagggcaca	480
	gcacttcatt gacagccaca cgagccttct cgttctcttc tcctctgttc cttctctttc	540
	tcttctcttc tgttcttct ctttctctgt cataatttcc ttggtgcttt cgccacctta	600
30	aacaaaaaag agaaaaaat aaaataaaaa aaaccattc tgagccaaag tattttaaga	660
	tgaatccaag aaagcgacc acatagccct cccaccac ggagtgcgcc aagacgcacc	720
	caggctccat cacagggccg agagcagcgc cactctggtc gtacttttgg gtcaagagat	780
35	cttgcaaaag agg	793

<210> 18

<211> 492

<212> ADN

40 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR18

45

<400> 18

	atctttttgc tctctaaatg tattgatggg ttgtgttttt tttccacct gctaataaat	60
50	attacattgc aacattcttc cctcaacttc aaaactgctg aactgaaaca atatgcataa	120
	aagaaaatcc tttgcagaag aaaaaagct attttctccc actgattttg aatggcactt	180
	gcggatgcag ttcgcaaatc ctattgccta ttcctcatg aacattgtga aatgaaacct	240
55	ttggacagtc tgccgcattg cgcattgagac tgcttgcgca aggcaagggt atggttccca	300
	aagcaccag tggtaaatcc taactiatta ttccttaaa attccaatgt aacaacgtgg	360
60	gccataaaag agtttctgaa caaaacatgt catctttgtg gaaaggtgtt tttcgtaat	420
	aatgatggaa tcatgctcat ttcaaatgg aggtccacga tttgtggcca gctgatgcct	480
	gcaaattatc ct	492

65

<210> 19

<211> 1840

ES 2 344 074 T3

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

5 <220>

<223> secuencia de STAR19

<400> 19

10 **tcacttcctg atattttaca ttcaaggcta gctttatgca tatgcaacct gtgcagttgc 60**
 acagggcttt gtgttcagaa agactagctc ttggtttaat actctgttgt tgccatcttg 120
 agattcatta taatataatt tttgaatttg tgttttgaac gtgatgtcca atgggacaat 180
 15 **ggaacattca cataacagag gagacaggtc aggtggcagc ctcaattcct tgccaccctt 240**
 ttcacataca gcattggcaa tgcccatga gcacaaaatt tgggggaacc atgatgctaa 300
 gactcaaagc acatataaac atgttacctc tgtgactaaa agaagtggag gtgctgacag 360
 20 **ccccagagg ccacagttha tgttcaaacc aaaacttgct taggggtcag aaagaaggca 420**
 atggcagggt ctaagaaaca gcccatcata tccttgttta ttcattgttac gtccctgcat 480
 gaactaatca cttacactga aaatattgac agaggaggaa atggaaagat agggcaaccc 540
 25 **atagttcttt ttccttttag tctttcctta tcagtaaacc aaagatagta ttggtaaaat 600**
 gtgtgtgagt taattaatga gttagtthta ggcagtgtht cactgttggt ggtaagaaca 660
 aaatatatag gcttgtattg agctattaaa tgtaaattgt ggaatgtcag tgattccaag 720
 30 **tatgaattaa ataccctgtt atttgcattt aaaattggca ctgaacaaca aagattaaca 780**
 gtaaaattaa taatgtaaaa gtttaatttt tacttagaat gacattaaat agcaataaaa 840
 agcaccatga taaatcaaga gagagactgt ggaagaagg aaaacgtht tattttagta 900
 35 **tatttaatgg gactttcttc ctgatgtht gthttgtht gagagagagg gatgtggggg 960**
 cagggaggtc tcattttgtt gcccaggctg gacttgaact cctgggctcc agctatcctg 1020
 ccttagcttc ttgagtagct gggactacag gcacacacca cagtgtctga cttttctggt 1080
 40 **atthttthtt thtttttatt thttttgtga gacaggtht ggctctgtta cttaggttgc 1140**
 agtgcagtg catgatagcg gctcactgca gcctcaacct cctcagctta agctactctc 1200
 ccacttcagc ctctgagta gccaggacta cagttgtgtg ccaccacacc tgtggctaat 1260
 45 **thttgtagag atggggcttc tccacgttgc cgaggctggt ctccaactcc tggctctcaag 1320**
 cgaacctcct gacttggcct cccgaagtgc tgggattaca ggcttgagcc actgcatcca 1380
 gcctgtcctc tgtgttaaac ctactccaat ttgtctthca tctctacata aacggctctt 1440
 50 **ttcaaagttc ccatagacct cactgttgct aatctaataa taaattatct gcctttctt 1500**

acatggttca tcagtagcag cattagattg ggctgctcaa thtttcttgg tatatthtct 1560
 55 **tcatttggct tctggggcat cacactctct ttgagthact cattcctcat tgatagcttc 1620**
 thcttagtct thtttactgg thtttctct tctcctgac thcttaatat tgtthttctc 1680
 cccaggcttt agthcttagt cctcttctgt tatctattta cacccaattc thtcagagtc 1740
 60 **tcatccagag tcatgaactt aaacctgttt ctgtgcagat aattcacatt attatatctc 1800**
 cagcccagac thtcccgcaa actgcagact gatcctactg 1840

65 <210> 20

<211> 780

<212> ADN

ES 2 344 074 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> secuencia de STAR20

<400> 20

```

gatctcaagt ttcaatatca tgttttggca aaacattcga tgctcccaca tccttaccta      60
10 aagctaccag aaaggctttg ggaactgtca acagagctac agaaaagtca gtaaagacca      120
atggaccctt caaacaaaaa cagccaagct tttctgcaa aaagatgact gagaagactg      180
ttaaagcaaa aaactctgtt cctgcctcag atgatggcta tccagaaata gaaaaattat      240
15 ttcccttcaa tcctctaggt ttcgagagtt ttgacctgcc tgaagagcac cagattgcac      300
atctcccctt gagtgaagtg cctctcatga tacttgatga ggagagagag cttgaaaagc      360
tgtttcagct gggccccctt tcacctttga agatgccctc tccaccatgg aaatccaatc      420
20 tgttgcagtc tcctttaagc attctgttga ccctggatgt tgaattgcca cctgtttgct      480
ctgacataga tatttaaat tcttagtgct ttagagtttg tgtatatttc tattaataaa      540
gcattatttg tttaacagaa aaaaagatat atacttaaat cctaaaataa aataaccatt      600
25 aaaaggaaaa acaggagtta taactaataa ggaacaaaag gacataaaat gggataataa      660
tgcttaatcc aaaataaagc agaaaatgaa gaaaaatgaa atgaagaaca gataaataga      720
aaacaaatag caatatgaaa gacaaacttg accgggtgtg gtggctgatg cctgtaatcc      780

```

30 <210> 21

<211> 607

<212> ADN

35 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR21

40

<400> 21

```

gatcaataat ttgtaatagt cagtgaatac aaaggggtat atactaaatg ctacagaaat      60
tccattcctg ggtataaatc ctgacatat ttatgcatat gtacaccaag atatatctgc      120
45 aagaatgttc acagcaaatc tctttgtagt agcaaaaggc caaaaggctc atcaacaaga      180
aaattaatac attgtggcac ataatggcat ccttatgcc aataaaatgg atgaaattat      240
agttaggttc aaaaggcaag cctccagata atttatatca tataattcca tgtacaacat      300
50
tcaacaacia gcaaaactaa acatatacaa atgtcagggg aaatgatgaa caagggtaga      360
55 aaatgattaa tataaaaaata ctgcacagtg ataacattta atgagaaaaa aagaaggaag      420
ggcttaggga gggacctaca ggaactcca aagttcatgg taagtactaa atacataatc      480
aaagcactca aaatagaaaa tatttttagta atgttttagc tagttaatat cttacttaaa      540
60 acaaggtcta ggccaggcac ggtggctcac acctgtaatc ccagcacttt gggaggctga      600
ggcgggt      607

```

<210> 22

65 <211> 1380

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 344 074 T3

<220>

<223> secuencia de STAR22

5 <400> 22

	ccctt gt gat ccacccgcct tggcctccca aagt gct ggg attacaggcg tgagtcacta	60
	cgcccgcca ccctccctgt atattatttc taagtatact attatgtaa aaaaagt tta	120
10	aaaatattga t tta atgaat tcccagaaac taggattt ta catgtcacgt tttcttatta	180
	taaaaataaa aatcaacaat aaat at atgg taaaag t aaa aagaaaaaca aaaacaaaaa	240
	gtgaaaaaaa taaacaacac t ct gtcaaa aaacaacagt tgtgataaaa c tt aagtgcc	300
15	tgaaaattta gaaacatcct t ct aaagaag ttctgaataa aataaggaat aaaataatca	360
	catagttttg gtcattggtt ctg ttt atgt gatggattat g ttt attgat ttgtgtatgt	420
	tgaactt atc tcaatagatg cagacaaggc ctgataaaa g ttt taaca c ttt tc atg	480
20	ttgaaaactc tcaatagact aggtattgat gaaacat atc tcaaaa aat agaagctatt	540
	tatgataaac ccatagccaa tatc ata ctg agtggg caa agctggaagc attc ctt tg	600
	aaaactggca caagacaagg atg cc ctctc tcaccactcc t at taaatgt agtattg gaa	660
	gttctggcca gagcaatcag gcaggagaaa gaaaagg tat taaaatagga agagaggaag	720
25	tcaaatgtc tctg ttt gca g ta aacatga ttgtatattt agaaa cccc attgtctcat	780
	cctaaaaact c tt aagctg ataaacaact tcagcaag t ctcaggat ac aaaatcaatg	840
	tgcaaaaatc acaagcattc ctatacaccg ataatagaca gcagagagcc aatcatgag	900
30	tgaagtccca ttcacaattg c tt caaagaa aataaaa atc ttaggaat ac aactttcacg	960
	ggacatgaag gacattttca aggacaacta aaaaccactg ctcaaggaaa tgagagagga	1020
	cacaaagaaa tggaaaaaca ttccatgctc atggaagaat caat at catg aaaatg cca	1080
35	tactgccc aa ag ta attttat agattcaatg c ta accccat caagccacca ttgactttct	1140
	tcacagaact agaaaaaac t at tttaaaa ctcatatgta gtcaaaaaga gtcggtatag	1200
	ccaagacaat c ct aagcata aagaacaaag ctggatgcat cacgctgact tcaaac cata	1260
40	ctacaaggct acag ta acca aaacagcatg gtactgg tac caaacagat agatagac cg	1320
	atagaacaga acagaggcct cg ga ataaac accacacatc tacaaccctt tgatcttcaa	1380

<210> 23

45 <211> 1246

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

50 <220>

<223> secuencia de STAR23

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 23

5 atccccctcat ccttcagggc agctgagcag ggcctcgagc agctggggga gcctcactta 60
 atgctcctgg gagggcagcc agggagcatg gggctctgag gcatggcca gggcctgca 120
 ggcggcacgc accatgtgca gccgccccca cctgttgctc tgccctccgc acctggccat 180
 gggcttcagc agccagccac aaagtctgca gctgctgtac atggacaaga agcccacaag 240
 10 cagctagagg acctgtgtt ccacgtgcc agggagcatg gcccacagcc caaagaccag 300
 tcaggagcag gcaggggctt ctggcaggcc cagctctacc tctgtcttca cacagatggg 360
 agatttctgt tgtgattttg agtgatgtgc ccctttgggtg acatccaaga tagttgctga 420
 15 agcaccgctc taacaatgtg tgtgtattct gaaaacgaga acttctttat tctgaaataa 480
 ttgatgcaaa ataaattagt ttggatttga aattctattc atgtaggcat gcacacaaaa 540
 gtccaacatt gcatatgaca caaagaaaag aaaaagcttg cttccttaa atacaaatat 600
 20 ctgttaacta tatttgcaaa tatatttgaa tacacttcta ttatgttaca tataatatta 660
 tatgtatatg tatatataat atacatata atgttacata taatatactt ctattatggt 720
 acatataata tttatctata agtaaataca taaatataaa gatttgagta gctgtagaac 780
 attgtcttat gtgttatcag ctactactac aaaaatatct cttccactta tgccagtttg 840
 25 ccatataaat atgatcttct cattgatggc ccagggcaag agtgcagtggtg gtacttattc 900
 tctgtgagga gggaggagaa aagggaaaca ggagaaagtc acaaaggga aactctggtg 960
 ttgccaaaat gtcaagttc acatattccg agacggaaaa tgacatgtcc cacagaagga 1020
 30 ccctgcccag ctaatgtgtc acagatatct caggaagctt aatgatttt tttaaaagaa 1080
 aagagatggc attgtcactt gtttcttgta gctgaggctg tgggatgatg cagatttctg 1140
 35 gaaggcaaag agctcctgct ttttccacac cgagggactt tcaggaatga ggccagggtg 1200
 ctgagcacta caccaggaaa tccctggaga gtgttttct tactta 1246

<210> 24

40 <211> 939

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> secuencia de STAR24

<400> 24

50 acgaggtcac gagttcgaga ccagcctggc caagatgggtg aagccctgct tctactaaaa 60
 atacaacaag tagccgggctg cgggtgacggg cgcctgtaat cccagctact caggaggctg 120
 55 aagcaggaga atctctagaa cccaggaggc ggaggtgacg tgagctgaga ctgccccgct 180

60

65

ES 2 344 074 T3

gcactctagc ctgggcaaca cagcaagact ctgtctcaaa taaataaata aataaataaa 240
taaataaata aataaataaa tagaaagggg gagttggaag tagatgaaag agaagaaaag 300
 5 **aaatcctaga tttcctatct gaaggcacca tgaagatgaa ggccacctct tctgggccag 360**
gtcctcccgt tgcaggtgaa ccgagttctg gcctccattg gagaccaaag gagatgactt 420
tggcctggct cctagtgagg aagccatgcc tagtcctggt ctgtttgggc ttgatcctgt 480
 10 **atcacttgat tgtctctcct ggactttcca tggattccag ggatgcaact gagaagttta 540**
ttttaatgc acttacttga agtaagagtt attttaaac attttagcaa aggaaatgaa 600
ttctgacagg ttttgactg aagacattca catgtgagga aaacaggaaa accactatgc 660
 15 **tagaaaaagc aaatgctggt gagattgtct cacaaacaca aattgctgct cagcaggtag 720**
gtttgagcct caggttgggc acattttacc ttaagcgcac tgttggtgga acttaagggtg 780
actgtaggac ttatatatac atacatacat ataatatata tacatattta tgtgtatata 840
 20 **cacacacaca cacacacaca cacacagggc cttgctatct tgcccagggt ggtctccaac 900**
tctgggtctc aagcgatcct ctgcctcccc ttcccaaag 939

<210> 25
 25 <211> 1067
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> secuencia de STAR25

35 <400> 25

ataaaaaaat aaaaaaccct gctctaattt gcaaaggctc tatctttcct cccaaccacc 60
tgaaatTTTA gtgaaaacgg ggcttcctgt aggaaggagt agctagctat cccggtcgac 120
 40 **tacaggttat cagtgcgtga ataccctgac tcctaaggct caggatttga ctgggtcgcc 180**
tcgtccgact gccccgcccc caacgcggac ccacgtcacc gcgcgccagc ctgcggccgt 240
cctgacctcg cgggatttga gcttcggtgc caacaaacac tcccaccgag gctgcgtcca 300
ctttacctgc cggcggcgac cagcttctga agaaaagtgt ccaccatggt gtcgaggagc 360
 45 **ttcacctcg aaatggtagt gccgggtggc acagattccg aagacgacct ctcatgcctt 420**
ttttctcac agccgctgcc tagattggcg ctacttgctt cggccatggt gaagttgaac 480
ctccaaatct aactggcccc gcctccccgc ctgcccggag tcccgattgg ccgctccccg 540
 50 **gaaggggtgcc tccgattgga agcagtagaa cgtctgtcac cgagcagggc gggggcgggg 600**
aagtcacgag aggctgaggg cagcggggag gcgaggtctt gcgcgggtgg atgtccgcga 660
ccggaaaaat acgcgcaagc caaagctcgg gggctcaata aaaactttta attacatttc 720
 55 **agagacttcg tacagtgcaa cagtgaatat tcactgttaa tttcacaag agtccatttc 780**
atcaaacggt cagagagtct gccttttcat tccctgttc ctcaagtctc caatcaggtt 840
tccagtctcc cagaggtttc ttttagtttt gattaccgac caaaactcca gtttagggag 900
 60 **aatggaagtc caccgtccca tccccaccaa aacatatttc agtcaaacc aatcccagtc 960**

cctaagaat taggaaagta tgggccaagg gtccttttaa ttatacacac atcaccctta 1020
 65 **aaactgcgtg tgtgtacgag aaataaagaa aaacacaaga ggggctg 1067**

<210> 26

ES 2 344 074 T3

<211> 540
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> secuencia de STAR26

10 <400> 26

```

ccccctgaca agccccagtg tgtgatgttc cccactctgt gtccatgcat tctcattggt    60
caactcccat ctgtgagtga gaacatgcag tgtttggttt tctgtccttg agatagtttg    120
15 ctgagaatga tggtttccag cttcatccat gtccttgcaa aggaagtgaa cttatccttt    180
tttatggcct catagtattc catggcacat atgtgccaca ttttttaaat ccagtctatc    240
attgatggac atttggggtg gttccaagtc tttgctattg tgaatagcac cacaattaac    300
20 atatgtgtgc atgtatacat ctttatagta gcatgattta taatccttcg ggtatatacc    360
ctgtaatggg atcgctgggt caaatgggat ttctagttct agatccttga ggaatcacca    420
25 cactgctttc cacaatggtt gaactaattt acgctcccac cagcagtgta aaagcattcc    480
tatttctcca cgtcctctcc agtatctggt gtttcctgac tttttaatga tcatcattct    540
  
```

<210> 27
 30 <211> 1520
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> secuencia de STAR27

40 <400> 27

```

cttggccctc acaaagcctg tggccagggg acaattagcg agctgcttat tttgctttgt    60
atccccaatg ctgggcataa tgcctgccat tatgagtaat gccggtagaa gtatgtgttc    120
45 aaggaccaa gttgataaat accaaagaat ccagagaagg gagagaacat tgagtagagg    180
atagtgcag aagagatggg aacttctgac aagagttgtg aagatgtact aggcaggggg    240
aacagcttaa ggagagtcac acaggaccga gctcttgtca agccggctgc catggaggct    300
50 gggtggggcc atggtagctt tcccttcctt ctcaggttca gagtgcagc cttgaacttc    360
taattcccag aggcatttat tcaatgtttt cttctagggg catacctgcc ctgctgtgga    420
agactttctt ccctgtgggt cgccccagtc cccagatgag acggtttggg tcagggccag    480
55 gtgcaccgtt ggggtgtgtc ttatgtctga tgacagttag ttactcagtc attagtcatt    540
gagggaggtg tggtaaagat ggagatgctg ggtcacatcc ctagagagg gttccagtat    600
gggcacatgg gagggctgga aggatagggt actgctagac gtagagaagc cacatccttt    660
60 aacaccctgg cttttccac tgccaagatc cagaaagtc ttgtggttc gctgctttct    720
cctttttttt tttttttttt tttctgagat ggagtctggc tctgtcgccc aggctggagt    780
  
```

65

ES 2 344 074 T3

gcagtggcac gatttcggct cactgcaagt tccgcctcct aggttcatac cattctccca 840
 cctcagcctc ccgagtagct gggactacag ggcaccaccac acccagctaa ttttttgtat 900
 5 ttttagtaga gacggcgttt caccatgtta gccaggatgg tcttgatccg cctgcctcag 960
 cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccaccgcgc ccggcctgct ttcttctttc 1020
 atgaagcatt cagctggtga aaaagctcag ccaggctggt ctggaactct tgacctcaag 1080
 10 tgatctgcct gcctcagcct cccaaagtgc tgagattaca ggcatgagcc agtccgaatg 1140
 tggtttttt tgttttgtt tgaacaagg tctcactggt gcccaggctg cagtgcagtg 1200
 gcataacctca gctccactgc agcctcgacc tcctgggctc aagcaatcct cccaactgag 1260
 15 cctccccagt agctggggct acaagcgcac gccaccacgc ctggctatct tttttttttt 1320
 tttttttttt gagaaggagt ttcattcttg ttgccaggc tggagtgcaa tggcacagtc 1380
 tcagctcact gcagcctccg cctcctgggt tcaagcgatt ctctgcctc agcctcccga 1440
 20 gtagctggga ttataggcac ctgccaccat gcctggcctaa tttttttgta ttttagtag 1500
 ggatggggtt tcaccatggt 1520

<210> 28
 25 <211> 961
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 30 <220>
 <223> secuencia de STAR28

35 <400> 28
 aggaggttat tcctgagcaa atggccagcc tagtgaactg gataaatgcc catgtaagat 60
 ctgtttacc tgagaagggc atttccctaac tctccctata aaatgccaag tggagcacc 120
 40 cagatgaaat agctgatatg ctttctatac aagccatcta ggactggctt tatcatgacc 180
 aggatattca cccactgaat atggctatta cccaagttat ggtaaagtct gtagttaagg 240
 gggtccttc cacatggaca ccccaggtta taaccagaaa gggttcccaa tctagactcc 300
 45 aagagaggggt tcttagacct catgcaagaa agaacttggg gcaagtacat aaagtgaag 360
 caagtttatt aagaaagtaa agaacaataa aaatggctac tccataagca aagttatttc 420
 tcacttatat gattaataag agatggatta ttcagtagtt ttctgggaaa ggggtgggca 480
 attcctggaa ctgaggggtc ctcccacttt tagaccatat agggatctt cctgatattg 540
 50 ccatggcatt tgtaaactgt catggcactg atgggagtgt ctttagcat tctaagcat 600
 tataattagc atataatgag cagtgaggat gaccagaggt cacttctggt gccatattgg 660
 tttcagtggg gtttggttg cttttttttt ttttaacca caacctgtt tttatttatt 720
 55 tatttattta tttatttatt tatatttttt attttttttt agatggagtc ttgctctgtc 780
 acccaggtta gagtgcagtg gcaccatctc ggctcactgc aagctctgcc tccttggttc 840
 acgccattct gctgcctcag cctcccagat agctgggact acaggtgcct gccaccatac 900
 60 ccggctaatt ttttctattt ttcagtagag acgggggttc accgtgtag ccaggatggt 960

65 c 961
 <210> 29
 <211> 2233

ES 2 344 074 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> secuencia de STAR29

<400> 29

10	agcttggaca cttgctgatg ccactttgga tgttgaaggg ccgccctctc ccacaccgct	60
	ggccactttt aaatatgtcc cctctgcca gaagggcccc agaggagggg ctggtgaggg	120
	tgacaggagt tgactgctct cacagcaggg ggttccggag ggacctttc tccccattgg	180
15	gcagcataga aggacctaga agggccccct ccaagcccag ctgggcgtgc agggccagcg	240
	attcgatgcc tccccctgac tcaggtggcg ctgtcctaaa ggtgtgtgtg ttttctgttc	300
	gccagggggt ggcggataca gtggagcatc gtgcccgaag tgtctgagcc cgtggtaagt	360
20	ccctggaggg tgacaggctt cctccgactg tctccatcac gtcaggcctc acagcctgta	420
	ggcaccgctc ggggaagcct ctggatgagg ccatgtggtc atccccctgg agtcctggcc	480
	tggcctgaag aggaggggag gaggaggcca gccctccct agcccaagg cctgagggc	540
25	tgcaagcccg gccccacatt ctagtccagg cttggctgtg caagaagcag attgcctggc	600
	cctggccagg cttccagct aggatgtggt atggcagggg tgggggacat tgaggggctg	660
	ctgtagcccc cacaacctcc ccaggtaggg tgggaacag taggctggac aagtggacct	720
30	gttcccatct gagattcaag agcccacctc tcggaggtg cagtgagccg agatccctcc	780
	actgcactcc agcctgggca acagagcaag actctgtctc aaaaaacag aacaacgaca	840
	acaaaaaacc cacctctggc cactgccta actttgtaa taaagttaa ttggcacata	900
35	gacacacca ttcatTTaca tactgctgcg gctgctttt cattaccctt gtagtagcga	960
	cagaccacgt ggccatggaa gccaaaaata tttactgtct ggccctttac agaagtctgc	1020
	tctagagggg gaccccgcc catggggcag gaccactggg cgtgggcaga agggaggcct	1080
40	cggTgcctcc acgggcctag ttgggtatct cagtgcctgt ttcttgcatt gagcaccagg	1140
	ggtcagggca agtacctgga ggaggcaggc tgttggccgc ccagcactgg gaccaggag	1200
	acctgagag gctcttaacg aatgggagac aagcaggacc agggctcca ttggctggc	1260
45	ctcagtttcc ctgcctgtaa gtgagggagg gcagctgtga aggtgaactg tgaggcagag	1320
	cctctgctca gccattgag gggcggtctt gccccactcc tgttgtgcac ccagagtgag	1380
	gggcacgggg tgagatgtca ccatcagccc ataggggtgt cctcctgggt ccaggctccc	1440
50	aagggatgtc ccatccccct tggctgtgtg gggacagcag agtcctggg gctgggaggg	1500
	ctccacactg ttttgtcagt ggtttttctg aactgttaa tttcagtgga aaattctctt	1560
	tcccccttta ctgaaggaac ctccaaagga agacctgact gtgtctgaga agttccagct	1620
55	ggtgctggac gtcgcccaga aagcccagg actgccacgg gcgcccggcca ggggtgtgtc	1680

60

65

ES 2 344 074 T3

5 tgcgccagcc atgggcacca gccaggggtg tgtctacgcc ggccaggggt aggtctccgc 1740
 cggcctccgc tgctgcctgg ggagggccgt gcctgacact gcaggcccgg tttgtccgcg 1800
 gtcagctgac ttgtagtca cctgcccttg gatggtcgtt acagcaactc tgggtggttg 1860
 ggaaggggccc tcctgattca gcctctgcgg acggtgcgcg aggggtggagc tcccctccct 1920
 ccccaccgcc cctggccagg gttgaacgcc cctgggaagg actcaggccc gggctctgctg 1980
 10 ttgctgtgag cgtggccacc tctgccctag accagagctg ggccttcccc ggcctaggag 2040
 cagccgggca ggaccacagg gctccgagtg acctcagggc tgcccgacct ggaggccctc 2100
 ctggcgtcgc ggtgtgactg acagcccagg agcgggggct gttgtaattg ctgtttctcc 2160
 15 ttcacacaga accttttcgg gaagatggct gacatcctgg agaagatcaa gaagtaagtc 2220
 ccgcccccca ccc 2233

<210> 30
 20 <211> 1851
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> secuencia de STAR30

<400> 30
 30 cctcccctgg agccttcaga aggagcatgg cataggagtc ttgatttcag acgtctggtc 60
 cccagaatga tgggagaatg aatttctgtt atttaagcca cccaacctgt ggtgctttgt 120
 tatagcagcc tcaggaaact aacacactgc acgtgccac tattcccttt tccagtatct 180
 35 ttcaggactt gctggcttcc tttgttctgg cgtacacca tgcattggccc cattccccac 240
 ttcctaaaac aacaacctg acttagtctg tttgggctgc tagaacaata tactatagac 300
 tgggtgactt ataaacaaca gaaattcatt tctcacattc tggaggctgg gaagtccaat 360
 40 atcgaggcac catcacattt ggtctctgct gaggccccct tcctagctcc tcaactgtgc 420
 cttacatggc agaaggggca aggcagctct ctggggctccc tttcaaggc cacaatccc 480
 attcattagg gctgatgact tcatgactta atcacctcct aatggcccca cctcctaatt 540
 45 gcattgggcg ttaggattca acataaattt tggggggaca cacatattca gaccatagca 600
 aaccccaaca ataaaaaac ttcactttaa ggttccaaat ggactggcag ttaaatcatg 660
 ttcataattt cataaaaaga ggagtaagtc aacaattga taaacgcgtg gagatttgtt 720
 50 cggatggatg ttcaccaaaa tgctggcctt aaagagtggg atgggaaatg ggaactatta 780
 cattcttctt catacttttt ggtactgcct gcattgttaa aaaaaaaaaa aaagagcaca 840
 gagcattttt acaatcagga aaaaaacaat gaggttatct tcattctgga aaaaaatgga 900
 55 aatgaaaaca gtggagtcac atcatggaaa atgcttatgg tacaatttca tgtgacataa 960
 aacaatagaa tagaggacct gttttatgac taaagcactg taaaaatgac aggcctggaa 1020
 ggagagatga aaaccactca tttgttaagg tagtcagggtg gcagggtgatt tctcttcttt 1080
 60 tgaaaatttc cattttcatt atatcgcagt ttgtgcattt actaaaactt tcggttggtgta 1140

65

ES 2 344 074 T3

```

cacatgcata aatagataga taaataagta gatagatgat agataaatag acggtaggta 1200
gatagataga tagatatgag aaataagtcc cctgtacttg gccttgacgc cataactagt 1260
5 cttccccctt cctctgtcca ttgctatgcc tgatggacaa ggcagtctgt gccctctggc 1320
cccaattcca atgtgccctc tgctcctggc tgtagtccc tttccacccc aatacaattg 1380
ctccgaggtc acttctaagt gtgaagcccc cagatcagat ggcttcttct gtgtccttac 1440
10 cttaccaat ttctaattat aactaaaaca caatgaggct ctagtaaat accatgagac 1500
ttcaggccct ctgtataact tactcattt aaacctaaca aggaaaacct accatgaatc 1560
cgaggcacag agcagctaag gaactacca aggtcacgca gctattggtg atggaacct 1620
15 gagtcaagct tcacagcctg ttggctctag aatagggtt cccaacctca gcaactgtgga 1680
cattttcagg ctggataatt ctctgtgtg ggggctgtt ctgtgccttg taggatatta 1740
ggagcatctc tggcctctac cactagacg cagcagcact cccatgccca gttgtgacaa 1800
20 caagcaatgt ctcccacat tgccaagtgt cccctgggtg gaaatgcacc c 1851

```

<210> 31

<211> 1701

25 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> secuencia de STAR31

<220>

<221> característica_misc

35 <222> (159)..(1696)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

<400> 31

```

40 caccgcctt ggccccccag agtgctggga ttacaagtgt aaaccacat tcctggctag 60
atttaatttt ttaaaaaata aagagaagta ggaatagttc attttagga gagcccctta 120
45 actgggacag gggcaggaca ggggtgaggc ttccttant tcaagctcac ctcaaaccca 180
cccaggactg tgtgtcacat tctcaataa aggaaaggtt gctgccccg cctgtgagt 240
ctgcagtgga ggtagaggg cctgggagc agtgcttcat ggactgctca tcaagaaagg 300
cttcatgaca atcggcccag ctgctgtcat cccacattct acttcagct aggagaaggc 360
50 ggcttgccca cagtcacca gccggcaagt gtcaccctg ggttggacc agagctatga 420
tcctgcccag gggccagct gagaatcagg cccagttct aggcagagg gctcacctac 480
tgggactcca gtagctgtg tgcattgagg catcatggct gcagcagcct ggacctggtc 540
55 tcacactggc tgtccctgtg ggcaggccat cctcaatgcc aggtcaggcc caagcatgta 600
tcccagacaa tgacaatggg gtggaatcct ctcttgtccc agaagccact cctcactgtt 660
ctacctgagg aaggcagggg catggtggaa tcctgaagcc tgctgtgagg gtctccagcg 720
60 aacttgaca tggtcagccc tgcttctcc tcctgaact agattgagcg agagcaagaa 780
ggacattgaa ccagcaccca aagaattttg ggaacggcc tctcatccag gtcaggctca 840

```

65

ES 2 344 074 T3

cctccttttt aaaatttaat taattaatta attaattttt ttttagagac agagtcttac 900
 tgtgtggccc aggctgtagt gcagtgccac aatcatagtt cactgcagcc tcaaaactccc 960
 5 cacctcagcc tctggattag ctgagactac aggtgcacca ccaccacacc cagctaatat 1020
 ttttattttt gtagagagag ggtttcacca tcttgcccag gctggtctca aactcctggg 1080
 ctcaagtgat cccgcccagg tctgaaagcc cccaggctgg cctcagactg tggggttttc 1140
 10 catgcagcca cccgagggcg cccccaagcc agttcatctc ggagtccagg cctggccctg 1200
 ggagacagag tgaaccaggt ggtttttatg aacttaactt agagtttaaa agatttctac 1260
 tcgatcactt gtcaagatgc gccctctctg gggagaaggg aacgtgactg gattccctca 1320
 15 ctgttgatc ttgaataaac gctgctgctt catctgtggg gggccgtggc cctgtccctg 1380
 tgtgggtggg gcctcttcca tttccctgac ttagaaacca cagtccacct agaacagggg 1440
 ttgagaggct tagtcagcac tgggtagcgt tttgactcca ttctcggtt tcttcttttt 1500
 20 ctttccagga tttttgtgca gaaatggttc tttgttgcc gtgttagtcc tccttggaag 1560
 gcagctcaga aggccctgga aatgtcgggg gacaggacc ccaggaggg aaccccaggc 1620
 tacgcacttt agggttcgtt ctccagggag ggcgacctga cccccgnatc cgtcgngcgc 1680
 25 cgngnncn aannnttcc c 1701

<210> 32

<211> 771

30 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> secuencia de STAR32

<400> 32

gatcacacag cttgtatgtg ggagctagga ttggaacccc agaagtctgg ccccaggttc 60
 40 atgctctcac cactgcata caatggcctc tcataaatca atccagtata aaacattaga 120
 atctgcttta aaacataga attagtagcg taagtaataa atgcagagac catgcagtga 180
 atggcattcc tggaaaaagc cccagaagg aattttaaat cagctttcgt ctaatcttga 240
 45 gcagctagtt agcaaatatg agaatacagt tgtcccaga taatgcttta tgtctgacca 300
 tcttaaactg gcgctgtttt tcaaaaactt aaaaacaaaa tccatgactc ttttaattat 360
 aaaagtgata catgtctact tgggaggctg aggtgggtgg aggatggctt gagtttgagg 420
 50 ctgcagtatg ctactatcat gcctataaat agccgctgca ttccagcttg ggcaacatac 480
 ccaggcccta tctcaaaaaa ataaaaagta atacatctac attgaagaaa attaatttta 540
 ttgggttttt ttgcattttt attatacaca gcacacacag cacatatgaa aaaatgggta 600
 55 tgaactcagg cattcaactg gaagaacagt actaaatcaa tgtccatgta gtcagcgtga 660
 ctgaggtgg tttgtttttt ctttttctt ctcttctctt ctcttttctt tttttttgag 720
 60 acggagcttt gctctttttg cccaggcttg attgcaatgg cgtgatctca g 771

<210> 33

<211> 1368

65 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

ES 2 344 074 T3

<223> secuencia de STAR33

<400> 33

5	gcttttatcc tccattcaca gctagcctgg cccccagagt acccaattct ccctaaaaaa	60
	cggtcatgct gtatagatgt gtgtggcttg gtagtgctaa agtggccaca tacagagctc	120
	tgacaccaaa cctcaggacc atgttcatgc cttctcactg agttctggct tgttcgtgac	180
10	acattatgac attatgatta tgatgacttg tgagagcctc agtcttctat agcactttta	240
	gaatgcttta taaaaacat ggggatgtca ttatattcta acctgttagc acttctgttc	300
	gtattacca tcacatccca acatcaattc tcatatatgc aggtacctct tgtcacgcgc	360
15	gtccatgtaa ggagaccaca aaacaggctt tgtttgagca acaaggtttt tatttcacct	420
	gggtgcaggt gggctgagtc tgaaaagaga gtcagtgaag ggagacaggg gtgggtccac	480
	tttataagat ttgggtaggt agtggaaaat tacaatcaaa gggggttgtt ctctggctgg	540
20	ccagggtggg ggtcacaagg tgctcagtgg gagagccttt gagccaggat gagccagaag	600
	gaatttcaca aggtaatgtc atcagttaag gcagggactg gccattttca cttcttttgt	660
	ggtggaatgt catcagttaa ggcaggaacc ggccattttc acttcttttg tgattcttca	720
25	cttgcttcag gccatctgga cgtataggtg caggtcacag tcacagggga taagatggca	780
	atggcatagc ttgggctcag aggcctgaca cctctgagaa actaaagatt ataaaaatga	840
	tggtcgcctc tattgcaaat ctgtgtttat tgtaagagg cacttatttg tcaattaaga	900
30	accagtggt agaatcgaat gtccgaatgt aaaacaaaat acaaacctc tgtgtgtgtg	960
	tgtgtgtgag tgtgtgtgta tgtgtgtgtg tgtgtattag agaggaaaag cctgtatttg	1020
	gaggtgtgat tcttagattc taggttcttt cctgcccacc ccatatgcac ccacccaca	1080
35	aaagaacaaa caacaaatcc caggacatct tagcgcaaca tttcagtttg catattttac	1140
	atatttactt ttcttacata ttaaaaaact gaaaatttta tgaacacgct aagttagatt	1200
	ttaaattaag tttgttttta cactgaaaat aatttaatat ttgtgaagaa tactaataca	1260
40	ttggtatatt tcattttctt aaaattctga acccctcttc ccttatttcc ttttgacctg	1320
	attggtgtat tggcatgtg actcatggat ttgccttaag gcaggagg	1368

<210> 34

45 <211> 755

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

50

<220>

<223> secuencia de STAR34

55 <400> 34

actgggcacc ctctagga ggggaatgtg agaactgccg ctgctctggg gctgggcgcc	60
atgtcacagc aggaggagg acggtgttac accacgtggg aaggactcag ggtggtcagc	120

60

65

ES 2 344 074 T3

5 caciaagctg ctggtgatga ccaggggctt gtgtcttcac tctgcagccc taacacccag 180
 gctgggttcg ctaggctcca tcctgggggt gcagaccctg agagtgatgc cagtgggagc 240
 ctcccgcccc tccccttcct cgaaggccca ggggtcaaac agtgtagact cagaggcctg 300
 agggcacatg tttatttagc agacaagggt gggctccatc agcgggggtg cctggggagc 360
 agctgcatgg gtggcactgt ggggagggtc tccagctcc ctcaatggtg ttcgggctgg 420
 10 tgcggcagct ggcggcacc tggacagagg tggatatgag ggtgatgggt ggggaaatgg 480
 gaggcaccg agatggggac agcagaataa agacagcagc agtgctgggg ggcaggggga 540
 tgagcaaagg caggcccaag acccccagcc cactgcacc tggcctccca caagccccct 600
 15 cgcagccgcc cagccacact cactgtgcac tcagccgtcg atacactggt ctgttaggga 660
 gaaagtccgt cagaacaggc agctgtgtgt gtgtgtgctg gtatgagtgt gtgtgtgtga 720
 tccctgactg ccaggtcctc tgcactgccc ctggg 755

20 <210> 35
 <211> 1193
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> secuencia de STAR35
 30 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (355)..(1191)
 35 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones
 <220>
 <221> característica_misc
 40 <222> (312)..(1191)
 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones
 <400> 35

45 cgacttggtg atgcgggctc ttttttgggt ccatatgaac tttaaagtag tcttttccaa 60
 ttctgtgaag aaagtcattg gtaggttgat ggggatggca ttgaatctgt aaattacctt 120
 gggcagtatg gccattttca caatgttgat tcttctatc catgatgatg gaatgttctt 180
 50 ccattagttt gtatcctctt ttatttcctt gagcagtgtt ttgtagtctt ccttgaagag 240
 gtccttcaca tcccttgtaa gttggattcc taggtatttt attctctttg aagcaaattg 300
 tgaatgggag tncactcacg atttggctct ctgtttgtct gctgggtgta taaanaatgt 360
 55 ngtgatntn gtacattgat ttngtatccn tgagacttng ctgaatttgc ttnatcngct 420
 tnngggaacc ttttgggctg aaacnatggg attttctaaa tatacaatca tgctgctgc 480
 aaacagggaa caatttgact tcctctttc ctaattgaat acactttatc tccttctctt 540
 60 gcctaattgc cctgggcaa acttccaaca ctatgntngn aataggagnt ggtgagagag 600
 ggcattccctg ttcttgttgc cagnttttca aagggaatgc ttccagtttt ggccattca 660
 gtatgatatg ggctgtgggt ngtgtcataa atagctctta tnattttgaa atgtgtccca 720
 65

ES 2 344 074 T3

tcaataccta atttattgaa agttttitagc atgaangcat ngttgaattt ggtcaaaggc 780
 tttttctgca tctatggaaa taatcatgtg gtttttgtct ttggctcntg tttatatgct 840
 5 ggatnacatt tattgatttg tgtatatnga acccagcctn ncatcccagg gatgaagccc 900
 acttgatcca agcttggcgc gcngnctagc tcgaggcagg caaaagtatg caaagcatgc 960
 atctcaatta gtcagcacc atagtccgcc cctacctccg cccatccgcc cctaactcng 1020
 10 nccgttcgcc cattctcgcc catggctgac taatnttttt annatccaag cggngccgcc 1080
 ctgcttganc attcagagtn nagagnnttg gaggccnagc cttgcaaac tccggacngn 1140
 ttctnnggat tgaccccnnt taaatatttg gttttttgtn ttttcannng nga 1193

15 <210> 36
 <211> 1712
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> secuencia de STAR36
 25 <400> 36

gatcccatcc ttagcctcat cgatacctcc tgctcacctg tcagtgcctc tggagtgtgt 60
 30 gtctagccca ggcccatccc ctggaactca ggggactcag gactagtggg catgtacact 120
 tggcctcagg ggactcagga ttagtgagcc ccacatgtac acttggcctc agtggactca 180
 ggactagtga gccccacatg tacacttggc ctcaggggac tcaggattag tgagccccc 240
 35 catgtacact tggcctcagg ggactcagga ttagtgagcc ccacatgtac acttggcctc 300
 aggggactca ggactagtga gccccacatg tacacttggc ctcaggggac tcagaactag 360
 tgagccccac atgtacactt ggcttcaggg gactcaggat tagtgagccc cacatgtaca 420
 40 cttggacacg tgaaccacat cgatgtgctg cagagctcag ccctctgcag atgaaatgtg 480
 gtcatggcat tccttcacag tggcaccctc cgttccctcc ccacctcacc tcccattctt 540
 gtctgtcttc agcacctgcc atgtccagcc ggcagattcc accgcagcat cttctgcagc 600
 acccccgacc acacacctcc ccagcgcctg cttggccctc cagcccagct cccgcctttc 660
 45 ttccttgggg aagctccctg gacagacacc ccctcctccc agccatggct tttcctgct 720
 ctgccccacg cgggaccctg ccctggatgt gctacaatag acacatcaga tacagtcctt 780
 cctcagcagc cggcagacc agggtggact gctcggggcc tgctgtgag gtcacacagg 840
 50 tgtcgtaaac ttgccatctc agcaactagt gaatatgggc agatgctacc ttccttccgg 900
 ttccttgggt agaggtactg gtggatgtcc tgtgttgccg gccacctttt gtccttggat 960
 gccatttatt tttttccaca aatatttccc aggtctcttc tgtgtgcaag gtattagggc 1020
 55 tgcagcgggg gccaggccac agatctctgt cctgagaaga cttggattct agtgcaggag 1080
 actgaagtgt atcacaccaa tcagtgtaaa ttgttaactg ccacaaggag aaaggccagg 1140
 aaggagtggg gcatggtggt gttctagtgt tacaagaaga agccagggag ggcttctctg 1200
 60 atgaagtggc atctgacctg ggatctggag gaggagaaaa atgtcccaaa agagcagaga 1260

65

ES 2 344 074 T3

gcccacccta ggctctgcac caggaggcaa cttgctgggc ttatggaatt cagagggcaa 1320
 gtgataagca gaaagtcctt gggggccaca attaggattt ctgtcttcta aagggcctct 1380
 5 gccctctgct gtgtgacctt gggcaagtta cttcacctct agtgctttgg ttgcctcatc 1440
 tgtaaagtgg tgaggataat gctatcacac tggttgagaa ttgaagtaat tattgctgca 1500
 aagggttat aagggtgtct aatactagta ctagtaggta cttcatgtgt cttgacaatt 1560
 10 ttaatcatta ttattttgtc atcacctgca ctctccagg ggactaatgt ccctgctgtt 1620
 ctgtccaaat taaacattgt ttatccctgt gggcatctgg cgagggtggct aggaaagcct 1680
 ggagctgttt cctgttgacg tgccagacta gt 1712
 15 <210> 37
 <211> 1321
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> secuencia de STAR37
 25 <400> 37
 atctctctct gccaaagcaa cagcggctcc tgccccaacc agactacccc actcagtggg 60
 30 gttacggatg ctgctccagc atcctaacac tgcccagctg gtgcctgcct gtgctcacc 120
 acaaccccca ggccggcctt ccctgcagcc tgggcttggc caccttggcc tgattgagca 180
 ctgaggcctc ctgggcaccc agccccatca ctgcacctgc tgcttccagc cccacccac 240
 35 cggctcaggg gttcttcca gggcgctga tcatgaagtc aacatgcacg caagtcgtct 300
 caggaaactt ttaataaaa gtgtcggcca cgggtgtgtg taggtggctg agctcagatt 360
 gcagctgcta agacaccagc cacttaccaa gagaaagcca ggctgcttca aaccagggc 420
 40 cggaggcaaa aaagcatcac ttccagccgg ggagtctgga agccacgcct tgtgggaggt 480
 cacactggca tctaggcctt cgctgcact gcagaaggag agccgggtcc ccctcctgga 540
 gaacgctgcg tccccagcc ccacaccggc tttgccacca cacaggctgt tgaggcagga 600
 45 ggcgggtaag acgtagctgt agacccaaag caaccaccag ccctgggacc ctgcgggaga 660
 ggagcacttt tagaacatgg aaaaatgtgg tcatccatc attagacagc acacatccta 720
 cataaataaa aagtcgtatg ggggaaggagg ttggggaggg aataaaaaat tggcacagac 780
 50 attgatagac tggtttccag tttcaaggta acagatgcac atcatgagac cagaggaggc 840
 agagacaagg gctgaatttg gcttttctaa gcaacatgtg ttcttgcgca gggctgaatg 900
 gtcgctgaga cagagatgga agccaggaca agggagccca ccgggcccag ataggtagag 960
 55 agagcagagg ctctgttct gtcctcgcca cccatgaggg tgacactgct tgtaaattgt 1020
 ggctgtgctc tcccagcaag aaaaaagcac aactaaatcc aactgcaca cagacgcaga 1080
 cagaaagcct tcaagtggct ctgtttctg ctccctgcct tgccaggctc acaagcagag 1140
 60 aggagtgtca ggcacatggc cccgctgtca ggctccccag tgagctgtag gctcagcagg 1200
 agctgcccac tgacacacag gggacacca ctctgcccac cttgggagcg gttgccagac 1260
 agagccgcac tgggtgctgg tgtcatccag ggacccca cacttcctta aatgtgatcc 1320
 65 t 1321

<210> 38

ES 2 344 074 T3

<211> 1445
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> secuencia de STAR38

10 <220>

<221> característica_misc
 <222> (348)..(949)
 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

15

<400> 38

	gatctatggg agtagcttcc ttagtgagct ttccttcaa atactttgca accaggtaga	60
20	gaattttgga gtgaagggtt tgttcttctg ttcttcacaa tatggatatg catcttcttt	120
	tgaaaatggt aaagtaaatt accttctctt tcagatactg tcttcatgcg aacttggtat	180
	cctgtttcca tcccagcctt ctataacca gtaacatctt ttttgaacc agtgggtgag	240
25	aaagacacct ggtcaggaac gcggaccaca ggacaactca ggctcaccca cggcatcaga	300
	ctaaaggcaa acaaggactc tgtataaagt accggtggca tgtgtatnag tggagatgca	360
	gcctgtgctc tgcagacagg gagtcacaca gacactttc tataatttct taagtgcctt	420
30	gaatgttcaa gtagaaagtc taacattaaa tttgattgaa caattgtata ttcattggaat	480
	atthtggaaac ggaataccaa aaaatggcaa tagtggttct ttctggatgg aagacaaact	540
	tttcttgttt aaaataaatt ttattttata tatttgaggt tgaccacatg accttaagga	600
35	tacatataga cagtaaactg gttactacag tgaagcaaat taacatatct accatcgtac	660
	atagttacat tttttgtgt gacaggaaca gctaaaatct acgtatttaa caaaaatcct	720
	aaagacaata catttttatt aactatagcc ctcatgatgt acattagatc gtgtggttgt	780
40	ttcttccgtc cccgccacgc ctctctcctg ggatggggat tcattcccta gcagggtgctg	840
	gagaactggc gcccttgtag ggtagggtgcc ccggagcctg aggcgggnac ttaaanatca	900
	gacgcttggg ggccggctgg gaaaaactgg cggaaaatat tataactgna ctctcaatgc	960
45	cagctgttgt agaagctcct gggacaagcc gtggaagtcc cctcaggagg ctcccgcat	1020
	gtcctagggtg gctgctccgc ccgccacggt catttccatt gactcacacg cgccgcctgg	1080
	aggaggaggc tgcgctggac acgccgggtg cgcctttgcc tgggggagcg cagcctggag	1140
50	ctctggcggc agcgcctggga gcggggcctc ggaggctggg cctggggacc caaggttggg	1200
	cggggcgcag gaggtgggct cagggttctc cagagaatcc ccatgagctg acccgaggg	1260
	cggccgggcc agtaggcacc gggccccgc ggtgacctgc ggaccgaag ctggagcagc	1320
55	cactgcaaat gctgcgctga ccccaaatgc tgtgtccttt aatgtttta·attaagaata	1380
	attaataggt ccgggtgtgg aggctcaagc cttaatcccc agcacctggc gaggccgagg	1440
	agggga	1445

60 <210> 39

<211> 2331
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> secuencia de STAR39

ES 2 344 074 T3

<400> 39

	tcactgcaac ctccacctcc caggttcaag tgattctcct gcctcggcct cccgagtagc	60
5	tgggactaca ggtgcatgac accgcacctg gctagttttt gtatttttag tagagacagg	120
	gtttcactat gttggccagg ttggtctcga actcctgacc ttgtgatccg cccacctcgg	180
	cctcccaaag tgctgggatt acagagtgag cactgcgcc tggcctgcac cccttactat	240
10	tatatgcttt gcattttctt ttagatttga agaacctcat tataaactct agcactaatc	300
	ttatgtcagt taaatgcata gcaaatatct cctgacgtgg gagaatatat atttgcaagt	360
	cttcttgtga acatatgttt tcagttctag ggagccagac gcctatgagt gaaaagccta	420
15	gtcatcgtgg agaagtgcac tcaactttgt aagaaactgc caaaccttta ttcataatgg	480
	ttgtataaat ttacattac caccaataat gtatgagagt tccagttgct tcacatcctc	540
	accagcattt tgttttgtct gtcttttttc ctttggttat tctagtgggc ataagatata	600
20	atagtatccc ttgtggttta atgtaaatcc cactgaagac taataacatt tgcataattc	660
	taattaataa gcctttttta gtgacttttc aagcttttgc tcatttttat tagatatttg	720
	ccttcttatt attgatttga aagaattata tttatatgct tataattctgg ttataagccc	780
25	tttgtcatta ttttccaaa caatatttgg ttgtttctgt actactttcc ttgctccttt	840
	gaattgactt ggtgccttgg ccaaaaatca attgaccaca tacatgtggg tgcactcca	900
	gactaccaca ttccgtttat ctatttgtct ctcccttggc caataacact ctgtcttgat	960
30	aatggtaagt ttgagatca ggttgtgtaa gtccctctaa ttttctctgg gttttcaata	1020
	ttgctttgct ttttaaaaat ttgtattttt catttacatt ttaaaataaa cttgttagtg	1080
	ggattttgat tggcattgca ctgaactcgt ggatcaattt ggggagattg gacattctta	1140
35	tatatggatc ccgtggtcat caactttaag aactctttct catccattag taactcaatc	1200
	taggttcaga tgctactcgt tttctgctca gtctgtgtct gagcccccta tgctcttcat	1260
	tttgtcatcc aattaacctc agctttgcat caatactatt tcttgctttg gtgcctgtta	1320
40	cctctcctct aatcaccaat ccacaactta cctccaaatt cagggcttgt ctcatcttc	1380
	ccaggaggag tgctgctcag tctatctact tagtattata atttctctgg cttgggatca	1440
	aggcactccc atttccggct tccatgagat gtctcagagg gcatgctgcc cgggtgtagct	1500
45	gcatggtcaa gcttcttcat atctcttgc tcatcactta aactcactat tttgtactcc	1560
	tgcttcagct ataggagct actgttagtt tcttgaagac atatgctctc tctctctctc	1620
	acatctggac ctgagcacat cctgttactg ctgcttgaaa caatgtgatc cccaggcaca	1680
50	caccattagc ttagaagcct cccctgattc ttcaaggctg gttgagtccc ttctctgtgc	1740
	tctcatgaca acagttggca attcctcgtt gcagcaccta gccatgatg ctctttggag	1800
	gcagagactg agtctttctc actattgaat ttccagcatt catcacagag cctggcatat	1860
55	ataaagccct ccatcatatg tattaagtga atggataaat gaaaaaagt tatatatatg	1920
	tacatatatg tgtatatatg tatatgtata tatgtgtata tatgtgtgta tatgtgtgtg	1980
	tatatatgta catatatatg tatctatgta catatatgta tatatgtata tatatgtgtg	2040
60	tgtatatgtg tgtgtgtatg tatatatatt acaatgaaat actattcagc cttaaaaagg	2100
	cagggaatcc tgtcatttaa cacaatatgg ataaacctag aggactctaa aggcaaatac	2160
	catatgttct cactcaciaa atctaacaac gttgaaactc tacaagtaga gagtaggatg	2220
65	atggttacca agggctgggg gacgggagag gatggggaaa gcatagctgt ccatcaaagg	2280
	gtagaaagt tcathtagac aagaggaatc agctttagt atctatttca c	2331

ES 2 344 074 T3

<210> 40

<211> 1071

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR40

10

<400> 40

	gctgtgattc aaactgtcag cgagataagg cagcagatca agaaagcact cgggctcca	60
15	gaaggagcct tccaggccag ctttgagcat aagctgctga tgagcagtga gtgtccttgag	120
	tagtgttcag ggcagcatgt taccattcat gcttgacttc tagccagtgt gacgagaggc	180
	tggagtcagg tctctagaga gttgagcagc tccagcctta gatctcccag tcttatgcgg	240
20	tgtgccatt cgctttgtgt ctgcagtccc ctggccacac ccagtaacag ttctgggatc	300
	tatgggagta gcttccttag tgagctttcc cttcaaatac tttgcaacca ggtagagaat	360
	tttggagtga aggttttgtt cttcgtttct tcacaatatg gatatgcatc ttcttttgaa	420
25	aatgttaaag taaattacct ctcttttcag atactgtctt catgcgaact tggatcctg	480
	tttccatccc agccttctat aaccagtaa catctttttt gaaaccagtg ggtgagaaag	540
	acacctggtc aggaacgcgg accacaggac aactcaggct cacccacggc atcagactaa	600
30	aggcaaacia ggactctgta taaagtaccg gtggcatgtg tattagtgga gatgcagcct	660
	gtgtcctgca gacagggagt cacacagaca cttttctata atttcttaag tgctttgaat	720
	gttcaagtag aaagtctaac attaaatttg attgaacaat tgtatattca tggaaatatt	780
35	tggaacggaa taccaaaaaa tggcaatagt ggctcttctt ggatggaaga caaacttttc	840
	ttgtttaaa taaattttat tttatatatt tgaggttgac cacatgacct taaggataca	900
	tatagacagt aaactgggta ctacagtgaa gcaaattaa atatctacca tcgtacatag	960
40	- ttacattttt ttgtgtgaca ggaacagcta aactctacgt atttaacaaa aatcctaaag	1020
	acaatacatt tttattaact atagccctca tgatgtacat tagatctcta a	1071

<210> 41

45 <211> 1135

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

50 <220>

<223> secuencia de STAR41

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 41

	tgctcttgtt gcccaggctg cagtgcaatg gcgctgtctc ggctcatcgc aacctccgcc	60
	tcccagattc aagtgattct cctgcctcac cctcccaagt agctgggatt accagtatgc	120
5	agcaacacgc cgggctaatt ttgtatttgt aatagagacg gggtttcttc atgttggtca	180
	ggctggtctc aaattcctgc cctcagggtga tctgcccacc ttggcctccc aaagtgctgg	240
	gattacaggc atgagccact gtgcccggcc tgggctgggg cttttaaggg gactggaggg	300
10	tgaggggctg gaaaattggg agagttagt ggtggggcaa ggggatgta atcatcaggg	360
	tgtacaaact gcactcttgg tttagtcagc tcctcgtggg gtccttcgga gcagctcagt	420
	cagtagctcc atcagtatac aggacccaaa ggaatatctc aaagggaaaa cagcatttcc	480
15	taaggttcaa gttgtgatct acggagcagt taggggaact acaatcttgt gacagggctc	540
	acatgcttct gaggcaatga gacaccaagc agctacgagg aagcagtcag agagcacgcc	600
	gacctagtga ctgatgctga tgtgctgcga gctgggttca tttcatttc tcccctcccc	660
20	ctgccctcat taattttgta aagtattatag ggaacatttc acccactctg ctgtggatcc	720
	ctgtcactta cggagtctgt catcttggct gtatgggctg tggcctctgc ggtgcccatt	780
	ctcaggaggt gtgagacca tgaggaccgg aggtggacaa ggctagagac cacaccccc	840
25	cgctccatcc aatcatgttt tcctgggtgc ttggtttcta tgcaggctgc atgtccttag	900
	tccctgcatg ggaacagctc ctgtggtgag caggcccctg aggaaggcct tgagcgggaa	960
	tggagcctag gcttaggctg cctggtaaga gctggagggg accagccgag gcttgtgcta	1020
30	cttttttttc cagaatgaaa tacgtgactg atgttggtgt cctgcagcgc cacgtttccc	1080
	gccacaacca ccggaacgag gatgaggaga acacactctc cgtggactgc acacg	1135

<210> 42

35 <211> 735

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

40 <220>

<223> secuencia de STAR42

45 <400> 42

	aagggtgaga tcactagggg gggaggaagg agctataaaa gaaagaggtc actcatcaca	60
	tcttacacac tttttaaac cttggttttt taatgtccgt gttcctcatt agcagtaagc	120
50	cctgtggaag caggagtctt tctcattgac caccatgaca agaccctatt tatgaaacat	180
	aatagacaca caaatgttta tcggatattt attgaaatat aggaattttt cccctcacac	240
	ctcatgacca cattctggta cattgtatga atgaatatac cataatttta cctatggctg	300
55	tatatttagg tcttttcgtg caggctataa aaatatgtat gggccggtca cagtgactta	360
	cgcccgtagt ccagaaactt tgggaggccg aggcgggtgg atcacctgag gtcgggagtt	420
	caaaaccagc ctgaccaaca tggagaaacc ccgtctctgc taaaataca aaaattaact	480
60	ggacacggtg gcgtatgcct gtaatccag ctactcggga agctgaggca ggagaactgc	540
	ttgaaccag gaggcggagg ttgtggtgag tcgagattgc gccattgcac tccagcctgg	600
	gcaacaagag cgaaattcca tctcaaaaaa aagaaaaaag tatgactgta tttagagtag	660
65	tatgtggatt tgaaaaatta ataagtgttg ccaacttacc ttagggttta taccatttat	720
	gagggtgctg gtttc	735

ES 2 344 074 T3

<210> 43

<211> 1227

<212> ADN

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> secuencia de STAR43

10

<400> 43

	caaatagatc tacacaaaac aagataatgt ctgcccattt ttccaaagat aatgtggtga	60
15	agtgggtaga gagaaatgca tccattctcc ccaccaacc tctgctaaat tgtccatgtc	120
	acagtactga gaccaggggg cttattcca gcgggcagaa tgtgcaccaa gcacctctg	180
	tctcaatttg cagtctaggc cctgctattt gatggtgtga aggcttgac ctggcatgga	240
20	agggccgtt tgtacttctt gctttagcag ttcaaagagc agggagagct gcgagggcct	300
	ctgcagcttc agatggatgt ggtcagcttg ttggaggcgc cttctgtggt ccattatctc	360
	cagccccct gcggtgttgc tgtttgcttg gcttgtctgg ctctccatgc cttgttgct	420
25	ccaaaatgtc atcatgctgc accccaggaa gaatgtgcag gccatctct tttatgtgct	480
	ttgggctatt ttgattcccc gttgggtata ttccctaggt aagaccaga agacacagga	540
	ggtagtgtct ttgggagagt ttggacctat gggatgagg taatagacac agtatcttct	600
30	ctttcatttg gtgagactgt tagctctggc cgcgactga attccacaca gctcacttg	660
	gaaaacttta ttccaaaaca tagtcacatt gaacattgtg gagaatgagg gacagagaag	720
	aggccctaga tttgtacatc tgggtgttat gtctataaat agaatgcttt ggtggtcaac	780
35	tagacttggt catgttgaca tttagtcttg ccttttcggt ggtgatttaa aaattatgta	840
	tatctgtttt ggaatatagt ggagctatgg tgtggcattt tcatctggct tttgtttag	900
	ctcagcccgt cctgttatgg gcagccttga agctcagtag ctaatgaaga ggtatcctca	960
40	ctccctccag agagcgggtcc cctcacggct cattgagagt ttgtcagcac cttgaaatga	1020
	gtttaaactt gtttattttt aaaacattct tggttatgaa tgtgcctata ttgaattact	1080
	gaacaacctt atggttgtga agaattgatt tgggtgctaag gtgtataaat ttcaggacca	1140
45	gtgtctctga agagttcatt tagcatgaag tcagcctgtg gcaggttggg tggagccagg	1200
	gaacaatgga gaagctttca tgggtgg	1227

<210> 44

<211> 1586

50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de STAR44

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 44

	tgagttgggg	tcctaagcca	gaagttaact	atgctttcat	atattcttgc	aagtagaagt	60
5	acagtgttgg	tgtaaattcc	ccttagatgg	atagctaagc	ccagaggaaa	taatggtaat	120
	tggaaccata	tgaccgtatg	caattcatgt	gcatatttat	atcaagaaaa	gaacattata	180
	ggtcgggtga	gaccctattt	tgttctgaca	atgcatctcg	tatttacatg	tctgtttcgg	240
10	gagtttggat	gtcaagggat	tctgtgctgg	attgtaaagc	atgtgcttct	gcttgatgta	300
	gctactcaat	tttgtattct	tgactaataa	agtcataaac	ataattcaac	ctctgtgtgc	360
	gtgctctcct	tccattaatt	tatactttag	caaaaagtat	tgaatgtgtg	tgttatgtaa	420
15	caatttccta	taaattatat	taaattgattt	attagcttta	ttcaataaag	ttttaagtgt	480
	tttcttctat	gactacatta	tttgttaaca	agaaatttct	ttaactgaaa	acttcaagga	540
	agactatctg	ggtaactcct	tcaaaaagaa	ttgtccctgt	attttgggat	tgaatatatt	600
20	aatttcttgt	actgttttaa	cagcacataa	ttttacaaga	caagccactt	tttcaaagcc	660
	tgcttctcct	cccattttcc	ctatctctgt	gattgacacc	tccaaccctt	gtagcctgcc	720
	tctgctctct	cttaaccagt	cctactgata	ctacttccta	agtatttttc	agccctgtcc	780
25	ttcctctcca	tcatgatgga	ttcacttcca	gttgaaatcc	ttatggtacc	ctccctggat	840
	tatggcagta	atcagagagc	tggtctcctt	aactcaggat	tcacttcttc	tcactctgtg	900
	ttcacagtga	catcagaaag	atattttaaa	atgatgaact	agaattaatt	atataaaaaca	960
30	cacatacaca	cataaataat	acttaaattt	ttcaatgatg	ttccaattat	gtaaaaatata	1020
	atataggagg	cactttatgt	tctggcctca	atctttcaat	tcaaacttat	ctcctgccac	1080
	tatctccttt	gaacattgta	tccagctac	tttagaataa	taataataca	taatattcat	1140
	agagcccttc	ctgggttctt	atcaccgtac	aaaatacttc	acataataca	tttaactctt	1200
35	gacaacttta	ttaggcatgc	acaattatta	tctatctata	tatctatata	tatatatata	1260
	aatctatat	tttatagata	agaaaataga	gggtaaaaac	ttgccaaaat	tacaaagctt	1320
	agaagtgtag	cagttgggat	ttgaatctag	gcatcctgcc	tctatagtct	acagtggctt	1380
40	tcttgtgcc	aaagccttgc	agttccctag	acttaacatt	tctcaaaaatc	tgtgtctttc	1440
	acatgctctt	ccaattgtct	ggaaaatctt	tccaacctc	agtctaactg	tggtactcat	1500
	gttcacccca	caagaattga	ctccatctgt	cccctctcca	tgaaaatttc	tttgaatctc	1560
45	agcactttgg	gaggctgagg	caggtg				1586

<210> 45

<211> 1981

50 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> secuencia de STAR45

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 45

5 caccgcccag cgtgccctgg actactgctc cgcaggactc ctgttctgct gcaccctgga 60
 ctacggcacc agaggacca gctcccgccg gcctgagcta tggcaccaga ggaccagct 120
 cccggcagcc tggactatgg caccagagga cccagcccc cgcttcctgg gctaaggcac 180
 agtaggacct tgcctcatcg tgtactcctg ctcaggagga ccctcgcagg gcggcgact 240
 10 ggactaagct actgaaggag cccaccccct gcctaaccct ggactaaggc actggagaac 300
 tcttgctccg cagagccacg gactcttgca caagagaacc tcagcccagc cgtgccctgg 360
 actgtggcac agtagggccc acaccacgcc atggactcct gtattggagg aagagtagtg 420
 15 ataatgtcc aggtttacaa cttgaaaagt agcaatcaat gtgccacaat agatggatgt 480
 gatgtaaaat tataaatgat gaaaacatta tgtgtaattg cctagccaga acagttacac 540
 aagacaaaga cgtaaagaa atccacatag ggaaggaaga ggtaagattg tttctgtttt 600
 20 ttgaaaatat aatcttaaga tagagaaaat cttaaagatt ccacaaaat aatggttat 660
 agctgatgaa gaaattcaat aaagttaata gttacaaaat caacatacaa atatcattat 720
 tgtttctatt aactaatgac aaactattac ctgaaaaata aaggcaattc aatttataat 780
 25 agaatacaaa cagatatata aatatataaa agacaggagt aaatttaatc aaaaccataa 840
 aagatttaca tactgaaaac tatagcacat tgatgaaaaa aattaaaatg gcataaataa 900
 atggagaaac atccttcatt gatggattca aaaattagta ttgtaaaagt gtcaatgcta 960
 30 cccaagcaa tctacagatt aatgcaacc actatcaaat tccaatgtca ttcttcacag 1020
 aatagaaaa attactgcta aaatttgat ggaaccacaa aagacctgga ccaaccaaag 1080
 caatcttgaa caaaaagaac aaagctggag gcatcagact acctgactcc aaactctatt 1140
 35 acaaagctat aggaattaaa acagcatagc aatggcataa aacagacat gtaaaacagt 1200
 acaaagggat atagaacctg taaataaatc cgtgtgtctg tggatcaattg atttttgat 1260
 aaaataacta aaaatacaca gtgaagaaag aaaattattt tcaataaatg gtgtagacaa 1320
 aactgactat ccacatacag aagaataaaa tttgactttt attttctct ttatacaagc 1380
 40 atcaaatcaa aattaaagt taaatgtaa actactacaa ggaaatatag aaggagactg 1440
 tatgacattg gcctgagcta tgattttctg tagattatc caaaaggcaa caaaagcaa 1500
 acacacaaat gagactgcat aaaacttaa acttttccac aggaaaagaa gcaatgatag 1560
 45 aattaagaga acccacaat gggataatat ttttaacca tacatcaggt aaggggctca 1620
 tataataata tataagcaac tcaacctact caaaaataag aaaaaacta tgcttattaa 1680
 aaaataagca aagaatcaga atagacattt cctacatcat acaaaaggcc aaccaggtag 1740
 50 atgaaaaaat cataaacatt cctaattatc agagaagtgc aatcaatgc cacaatgaga 1800
 tatcacctca cacattttac tagggctatt ataaaaaag atggaagata agtgttggtg 1860
 55 aggatgtgga gaaaaagaaa ccctgtacac tgttggtagg aatggaaatt agtacagcca 1920
 tcttgaaaa cagtacgaag ctttctcaag aaattataaa tttatttacc ctatgatcca 1980
 t 1981

60

<210> 46

<211> 1859

<212> ADN

65

<213> Secuencia artificial

ES 2 344 074 T3

<220>

<223> secuencia de STAR46

5 <400> 46

	attgtttttc tgcgcccttct gcattttctg caaattctgt tgaatcattg cagttactta	60
	ggtttgcttc gtctcccca ttacaaacta cttactgggt ttttcaacc tagttccctc	120
10	atTTTTatga tttatgctca tttctttgta cacttcgtct tgctccatct cccaactcat	180
	ggccccctggc tttggattat tgttttggtc ttttattttt tgccttcttc tacctcaaca	240
	cttatcttcc tctcccagtc tccggtagcc tatcaccaag gttgtcatta accttccata	300
15	ttattcctca ttatccatgt attcatttgc aaataagcgt atattaacaa aatcacagggt	360
	ttatggagat ataattcaca taccttaaaa ttcaggcttt taaagtgtac ctttcatgtg	420
	gtttttggta tattcacaaa gttatgcatt gatcaccacc atctgattcc ataacatggt	480
20	caatacctca aaaagaagtc tgtactcatt agtagtcatt tcacattcac cactccctct	540
	ggctctgggc agtcaactgat ctttgtgtct ctatggattt gcctagtcta ggtattttta	600
	tgtaaattggc atcatacaac atgtgacctt ttgtttggct ttttctattt agcaaaatgt	660
25	tatcaaggtc tgtccctgtt gtagcatgta ttagcacttc atttcttata tgctgaatga	720
	tatactttat ttgtccatca gttgttcatg ctttatttgt ccatcagttg atgaacattt	780
	gcgTTTTTgc cactttgggc tattaagaat aatgctactg tgaacaagtg tgtacaagt	840
30	cctctacaaa tttttgtgtg gacatatcct ttcagttctc tcagggtgat atctgggaat	900
	tgaattgctg ggctcgtgtag tagctatggt aaacactttg agaaactgct ataatgttct	960
	ccagagctgt accattttaa attctgtgta tgaggattcc acgttctcca cttctcacc	1020
35	agtgtatgga tttgggggta tactttttaa aaagtgggat taggctgggc acagtggctc	1080
	acacctgtaa tcccaacact tcaggaagct gaggtgggag gatcacttga gcctagtagt	1140
	ttgagaccag cctgggcaac atagggagac cctgtctcta caaaaaataa tttaaaataa	1200
40	attagctggg cgttgtggca cacacctgta gtcccagcta catgggaggc tgaggtgaa	1260
	ggattccctg agcccagaag tttgaggtg cagtgaacca tgatggcagc actatactgt	1320
	agcctgggtg tcagagcaag actccgtttc agggaagaaa aaaaaagtg ggatgatatt	1380
45	tttgacctt ttcttcttgt tttcttaatt tcatacttct ggaaattcca ttaaattagc	1440
	tggtaccact ctaactcatt gtgtttcatg gctgcatagt aatattgcat aatataaata	1500
	taccattcat tcatcaaagt tagcagatat tgactgttag gtgccaggca ctgctctaag	1560
50		
	cgtaaagaa aaacacacaa aaacttttgc attctta ^g ag tttattttcc aatggagggg	1620
	gtggagggag gtaagaattt aggaaataaa ttaattacat atatagcata gggtttcacc	1680
55	agtgagtgca gcttgaatcg ttggcagctt tcttagtagt ataaatacag tactaaagat	1740
	gaaattactc taaatggtgt tacttaaaatt actggaatag gtattactat tagtcacttt	1800
	gcaggtgaaa gtggaaacac catcgtaaaa tgtaaaatag gaaacagctg gttaatggt	1859

60

<210> 47

<211> 1082

65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 344 074 T3

<220>

<223> secuencia de STAR47

5 <400> 47

```

atcattagtc attagggaaa tgcaaatgaa aaacacaagc agccaccaat atacacctac 60
taggatgatt taaaggaaaa taagtgtgaa gaaggacgta aagaaattgt aaccctgata 120
10 cattgatggt agaaatggat aaagttgcag ccactgtgaa aaacagtctg cagtggctca 180
gaaggttaaa tatagaacct ctgttgacc caggaactct actcttaggc accccaaaga 240
atagagaaca gaaatcaaac agatgtttgt atactaatgt ttgtagcatc acttttcaca 300
15 ggagccaaaa ggtggaaata atccaacat cagtgaacaa atgaatgtaa taaaagcaag 360
gtggtctgca tgcaatgcta catcatccat ctgtaaaaaa cgaacatcat tttgatagat 420
gataacaacat gggtgacat tgagaacatt atgcttagtg aaataagcca gacacaaaag 480
20 gaatatattg tataattgta attaccatgaa gtgcctagaa tagtcaaatt catacaagag 540
aaagtgggat aggaatcacc atgggctgga aataggggga aggtgctata ctgcttattg 600
tggacaaggt ttcgtaagaa atcatcaaaa ttgtgggtgt agatagtggg gttggttatg 660
25 caaccctgtg aatatattga atgccatgga gtgcacactt tggttaaaag gttcaaatga 720
taaatattgt gttatatata tttccccacg atagaaaaca cgcacagcca agcccacatg 780
ccagcttctg tagctgcctt cctttacctt caagagtggg ctgaagcttg tccaatcttt 840
30 caaggttgct gaagactgta tgatggaagt catctgcatt gggaaagaaa ttaatggaga 900
gaggagaaaa cttgagaatc cacactactc accctgcagg gccaagaact ctgtctccca 960
tgctttgctg tcctgtctca gtatttcctg tgaccacctc ctttttcaac tgaagacttt 1020
35 gtacctgaag gggttcccag gtttttcacc tcggcccttg tcaggactga tcctctcaac 1080
ta 1082

```

<210> 48

40 <211> 1242

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> secuencia de STAR48

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 48

atcatgtatt tgttttctga attaaitcctt agatacatta atgttttatg ttaccatgaa 60
 5 tgtgatatta taatataata tttttaattg gttgctactg tttataagaa tttcattttc 120
 tgtttacttt gccttcatat ctgaaaacct tgctgatttg attagtgcac ccacaaattt 180
 tcttggattt tctatgggta attacaaatc tccacacaat gaggttgagc tgagccaaga 240
 10 tcacaccact gtactccagc ctgggagaca gagtgagaca ccatctcaca aaaacacata 300
 aacaaacaaa cagaaactcc acacaatgac aacgtatgag ctttcttttt ttcttctctt 360
 ttctataata tttctttgtc ctatcttaac tgaactggcc agaaacccca ggacaatgat 420
 15 aaatagcagc agtgtaaca gacatctcat tccctttcct agcttttata aaaataacga 480
 ttatgcttca acattacata tgggtggtgc gatggttttg ttatagataa gcttatcagg 540
 ttaagaaatt tgtctgcggt tcctagtgtg gtataaagat ttaataataa atgaatggtg 600
 20 tattttatca tcttattttt ttctacatc tgctaaggta atcctgtggt tttccctttt 660
 caatctccta atgtggtgaa tgacattaaa ataccttcta ttgttaaaat attcttgcaa 720
 cgctgtatag aaccaatgcc tttattctgt attgctgatg gatttttgaa aaatatgtag 780
 25 gtggacttag ttttctaagg ggaatagaat ttctaataa ttaaaatat tttgcatgta 840
 tgttctgaag gacattgggtg tgtcatttct ataccatctg gctactagag gagccgactg 900
 aaagtacacac tgccggagga ggggagaggt gctcttcctg ttctggtgct tgtagccatc 960
 30 tccagtggta gctgcagtga taataatgct gcagtgccga cagttctgga aggagcaaca 1020
 acagtgattt cagcagcagc agtattgcgg gatccccacg atggagcaag ggaaataatt 1080
 ctggaagcaa tgacaatatc agctgtggct atagcagctg agatgtgagt tctcacggtg 1140
 35 gcagcttcaa ggacagtagt gatgggtcaa tggcgcccag acctagaaat gcacatttcc 1200
 tcagcaccgg ctccagatgc tgagcttggg cagctgacgc ct 1242

<210> 49

40 <211> 1015

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> secuencia de STAR49

<400> 49

50 aaaccagaaa cccaaaacaa tgggagtgac atgctaaaac cagaaacca aaacaatggg 60
 agggtcctgc taaaccagaa acccaaaaca atgggagtgag agtgctaaaa ccagaaacc 120
 aaaacaatgg gagtgcctg ctacaccaga aacccaaaac gatgggagtg acgtgataaa 180
 55 accagacacc caaaacaatg ggagtgacgt gctaaaccag aaacccaaaa caatgggagt 240
 gacgtgctaa aacctggaac cctaaaacaa tgcgagtgag gtgctaacac cagaatccat 300
 aacaatgtga gtgacgtgct aaaccagaac ccaaaacaat gggagtgacg tgctaaaaca 360
 60 ggaacccaaa acaatgagag tgacgtgcta aaccagaac ccaaaacaat gggaatgacg 420
 tgctaaaacc ggaacccaaa acaatgggag tgatgtgcta aaccagaac ccaaaacaat 480

65

ES 2 344 074 T3

5 gggaaatgaca tgctaaaact ggaacccaaa acaatggtaa ctaagagtga tgctaaggcc 540
 ctacattttg gtcacactct caactaagtg agaacttgac tgaaaaggag gatttttttt 600
 tctaagacag agttttggtc tgtcccccag agtggagtgc agtggcatga tctcggctca 660
 ctgcaagctc tgctcccgg gttcaggcca ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 720
 gaatacaggc acccgccacc aacttggct aattttttgt atttttagta gagatgggggt 780
 10 ttcacatat tagcaaggat ggtctcaatc tcctgacctc gtgatctgcc cacctcaggc 840
 tcccaaagtg ctgggattac aggtgtgagc caccacacc agcaaaaagg aggaattttt 900
 aaagcaaat tatggggaggc cattgttttg aactaagctc atgcaatagg tcccaacaga 960
 15 ccaaaccaa ccaaaccaa atggagtac tcatgctaaa ttagcataa tcaaa 1015

<210> 50

<211> 2355

20 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

25 <223> secuencia de STAR50

<400> 50

30 caaccatcgt tccgcaagag cggcttgttt attaaacatg aaatgagggg aaagcctagt 60
 agctccattg gattgggaag aatggcaaaag agagacaggc gtcattttct agaaagcaat 120
 cttcacacct gttggtcctc acccattgaa tgcctcacc caatctcaa cacagaaatg 180
 35 agtgactgtg tgtgacatg cgtgtgcatg tgtgaaagta tgagtgtgaa tgtgtctata 240
 tgggaacata tatgtgattg tatgtgtgta actatgtgtg actggcagcg tggggagtgc 300
 tggttggagt gtggtgtgat gtgagtatgc atgagtggct gtgtgtatga ctgtggcggg 360
 aggcggaagg ggagaagcag caggctcagg tgtcgcaga gaggctggga ggaaactata 420
 40 aacctgggca atttcctcct catcagcgag ctttcttgg gcaatagggg cagagctcaa 480
 agttcacaga gatagtgcct gggaggcatg aggcaaggcg gaagtactgc gaggaggggc 540
 agagggctg aacttgagg ggttctaata ggaaagaaa gaccacact gaattccact 600
 45 tagccccaga ccctgggcc agcggtgccg gcttccaacc ataccaacca tttcaagtg 660
 ttgccggcag aagttaacct ctcttagcct cagtttccc acctgtaaaa tggcagaagt 720
 aaccaagctt accttcccgg cagtgtgtga ggatgaaaag agctatgtac gtgatgcact 780
 50 tagaagaagg tctaggggtg gagtggact cgctcgggtg gtgtggagaa gacattctag 840
 gcaatgagga ctggggagag cctggcccat ggcttccact cagcaaggtc agtctcttgt 900
 cctctgcact cccagccttc cagagaggac cttccaacc agcactccc acgctgccag 960
 55 tcacacatag ttacacacat acaatcacat atatgttccc atatagacac attcacactc 1020
 ataccttcac acatgcacac gcatgtgcac acacagtcac tcatttctgt gttggagatt 1080
 gggtgaggac attcaatggg tgaggaccaa cagggtgtgaa gattgcttcc tagaaaatga 1140
 60 ctctgtctc tctttgccat tcttccaat ccgatggagc tactaggctt tccctcatt 1200

65

ES 2 344 074 T3

	tcattgtttaa taaaccttcc caatggcga atgggctttc tcaagaagt gtgagtgtcc	1260
	catccctcgc gtggggacag ggggtggcagc ggacaagcct gcctggagg aactgtcagg	1320
5	ctgattccca gtccaactcc agcttccaac acctcatcct ccaggcagtc ttcattcttg	1380
	gctctaattt cgctcttggt tctttttta tttttatcga gaactgggtg gagagctttt	1440
	gggtgcattg gggattgctt tgaaacctt ctctgcctca cactgggagc tggcttgagt	1500
10	caactggctt ccatggaatt tctttttta gtgtgtaaac agctaagttt taggcagctg	1560
	ttgtgccgtc cagggtgaa agcagcctgt tgatgtggaa ctgcttgct cagatttctt	1620
	gggcaaacag atgccgtgtc tctcaactca ccaattaaga agcccagaaa atgtggcttg	1680
15	gagaccacat gtctggttat gtctagtaat tcagatggct tcacctggga agccctttct	1740
	gaatgtcaaa gccatgagat aaaggacata tatatagtag ctagggtggt ccacttctta	1800
	ggggccatct ccggagggtg tgagcactaa gtgccaggaa gagaggaaac tctgttttg	1860
20	agccaaagca taaaaaac ttagccaca accactgaac attgttttg tgcaggttct	1920
	gagtcaggag agggcttctg aggagagggg cagctggagc tggtaggagt tatgtgagat	1980
	ggagcaaggg ccctttaaga ggtgggagca gcatgagcaa aggcagagag gtggtaatgt	2040
25	ataaggtag tcattggaaa gagtttgct ggaacagagt ttacagaata gaaaaattca	2100
	acactattaa ttgagcctct actacgtgct cgacattggt ctagtactg agataggttt	2160
	ggtatacaaa acaaaatcca tcctctatgg acattttagt gactaacaac aatataaata	2220
30	ataaaagtga acaaaagctc aaaaatgcc aggcactatt atttatttat ttatttattt	2280
	atttatttat tttttgaaac agagtctcgc tctgttgccc aggctggagt gtagtggctg	2340
	gatctcggct cactg	2355
35	<210> 51	
	<211> 2289	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> secuencia de STAR51	
45	<400> 51	
	tcacagggtga caccaatccc ctgaccacgc tttgagaagc actgtactag attgactttc	60
	taatgtcagt cttcattttc tagctctggt acagccatgg tctccatatt atctagtaca	120
50	acacacatac aaatatgtgt gatacagtat gaatataata taaaaatag tgttataata	180
	taaatataat attaaaaat gtctttatac tagataataa tacttaataa cgttgagtgt	240
	ttaactgctc taagcacttt acctgcagga aacagttttt tttttatttt ggtgaaatac	300
55	aactaacata aatttattta caattttaag catttttaag tgtatagttt agtggagtta	360
	atatattcaa aatgttggtc agccgtcacc atcatcagtc ttcataactc ttttcatatt	420
	gtaaaattaa aagtttatgc tcatttaaaa atgactccca atttcccccc tcttcaacct	480
60	ctggaaacta ccattctatt tctgcctcc gtagttttgc ccactctaag tacctcacat	540

65

ES 2 344 074 T3

aagtggaatt tgtcttattt gcctgtttgt gaccggctga tttcatttag tataatgtcc 600
 tcaagtttta ttcacgttat atagcatatg tcataatttt cttcactttt aagcttgagt 660
 5 aatatttcat cgtatgtatc tcacattttg cttatccatt catctctcag tggacacttg 720
 agttgcttct acatttttagc tgttggaat actgctgcta tgaacatggg tgtataaata 780
 tctcaagacc tttttatcag ttttttaaaa tatatactca gtagtagttt agctggatta 840
 10 tatggtaatt ttatttttaa tttttgagga actgtcctac ctttttattc aatagtagct 900
 ataccaattg acaattggca ttcctaccaa cagggcataa gggttctcaa ttctccacat 960
 attccctgat acttgttatt ttcaggtgtt tttttttttt tttttttttt atgggagcca 1020
 15 tgttaatggg tgtaaggaga tatttcatta tagttttgat ttgcatttcc ctaatgatta 1080
 gtgatgtaa gcatctcttc atgtgcctat tggccatttg tatactctct ttaaaaatat 1140
 atatatactc attcctttgc ccatttttga attatgttta ttttttgta ttgagtttca 1200
 20 atacttttct atataaccta ggtattaatc ctttatcaga ctttaagattt gcaaatattc 1260
 tctttcattc cacaggttgc taattctctc tgttggaat atcttttgat gctgttgtgt 1320
 ccagaattga ttcattctcg tgggttcttg gtctcactga cttcaagaat aaagctgcgg 1380
 25 accctagtgg tgagtgttac acttcttata gatgggtgtt ccggagtttg ttccttcaga 1440
 tgtgtccaga gtttcttctt tccaatgggt tcatggctt gctgacttca ggaatgaagc 1500
 cgcagacctt cgcagtgagg tttacagctc ttaaagggtg cgtgtccaga gttgtttgtt 1560
 30 cccctggtg ggttcgtggt cttgctgact tcaggaatga agccgcagac cctcgcagtg 1620
 agtgttacag ctcataaagg tagtgcggac acagagtgag ctgcagcaag atttactgtg 1680
 aagagcaaaa gaacaaagct tccacagcat agaaggacac cccagcgggt tcctgctgct 1740
 35 ggctcaggtg gccagttatt attcccttat ttgccctgcc cacatcctgc tgattggtcc 1800
 attttacaga gtactgattg gtccatttta cagagtgtg attggtgcat ttacaatcct 1860
 ttagctagac acagagtgct gattgctgca ttcttacaga gtgctgattg gtgcatttac 1920
 40 agtcctttag ctagatacag aacgctgatt gctgcgtttt ttacagagtg ctgattggtg 1980
 catttacaat cttttagcta gacacagtgc tgattggtg gtttttacag agtgctgatt 2040
 ggtgcgtctt tacagagtgc tgattggtgc atttacaatc ctttagctag acacagagtg 2100
 ctgattggtg cgtttataat cctctagcta gacagaaaag ttttccaagt ccccacctga 2160
 45 ccgagaagcc ccactggctt cacctctcac tgttatactt tggacatttg tcccccaaa 2220
 atctcatggt gaaatgtaac ccctaagtgt ggaactgagg ccagactgga tgtggctggg 2280
 ccatgggga 2289

50 <210> 52
 <211> 1184
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> secuencia de STAR52
 60
 65

ES 2 344 074 T3

<400> 52

cttatgccat ctggcgggtgc catgtggaac ttcgctgaag aagctaaatt tactgacat 60
 ctgtgcctag agcgggtttc tccaaggaaa ggctctgtaa atctcgtcct tttgaaatct 120
 5 aggggaaaac agcctccttc actgaggatt aatttaaaga aagggggaaa taggaaaatt 180
 ccatgcgttg gaagtccatt tagatttcta catgaacat catatatgtg cactacataa 240
 10 ttcttatttt tttattttta aaaaagggat aatttatatt ccagtgaca gtttgggaaa 300
 ggccaaggca agcaattgag ttgaacatta tgtagcgttt atatagacct tgcagacgtc 360
 tgtgcaatat ccaccactga acacgtgagg tcgtactcaa gtctctctgg cccctggtaa 420
 15 tgtgactccc ttcctttatt tgcataatc gcctggattg ggtgtcagggt ttttaaaccg 480
 tcaaggttta cgcctattgt tgtcaaccaa tcagcatcct actttgacgt gattggcttc 540
 tactgtaggt gtcaatcatc caaaatttgc atactactcc tcaggccgcc gggagcctgt 600
 cagtcggctg tggcagctgg aagagaagga atcggacgga gaagaatgaa aaatcacttt 660
 20 gctttcgsaa agcgsaaagaa aagtattctt ttcctcatta ttttaaata aatttgattg 720
 tatatttacc taataaaata aacattcaat taaacaaaa taagcaacta tcaagattt 780
 gtttactaat tttcgsaatg tttactgttt caataagtag ccaaaggaat attaaaacac 840
 25 aaaaatatga atgctgataa ttttatgtca taaagacat tttaaaacta aaagtgaaca 900
 tggggtttct aaataaaatt accgtggtag cgtaaaaaca ctgctttcaa tacttgggca 960
 tgctgaaagt gctgcatcct aagataaaaa atacaccaag ggggggattt caaagaacat 1020
 30 tattttgctt ttaataatcc tgtatttctg tcactttgcc ctttttattt atttaccgtg 1080
 aactcacaga cagaatatta cttggagttt ctgaaatact tgtgtttgta catttctcat 1140
 cttacacgta cccacacacc ccaaaataaa aaaacaaaga agag 1184

35 <210> 53

<211> 1431

<212> ADN

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de STAR53

45 <400> 53

ccctgaggaa gatgacgagt aactccgtaa gagaaccttc cactcatccc ccacatcct 60
 50 gcagacgtgc tattctgtta tgatactggt atcccatctg tcacttgctc cccaatcat 120
 tcccttctta caattttcta ctgtacagca ttgaggctga acgatgagag atttcccatg 180
 ctctttctac tccctgccct gtatatatcc ggggatcctc cctaccagg atgctgtggg 240
 55 gtcccaaacc ccaagtaagc cctgatatgc gggccacacc tttctctagc ctaggaattg 300
 ataaccagg cgaggaagtc actgtggcat gaacagatgg ttcacttcga ggaaccgtgg 360
 aaggcgtgtg caggtcctga gatagggcag aatcggagtg tgcagggtct gcaggtcagg 420
 60 aggagttgag attgcgttgc cacgtggtgg gaactcactg ccacttattt ctttctctt 480

65

ES 2 344 074 T3

tcttgcctca gcctcagga tacgacacat gcccatgatg agaagcagaa cgtggtgacc 540
 tttcacgaac atgggcatgg ctgcggaacc ctgctcatca ggtgcatagc aagtgaaagc 600
 5 aagtgttcac aacagtgaaa agttgagcgt ctttttctt agtgtgcaa gagttcgatg 660
 ttagcgttta cgttgtattt tcttacctg tgcattctg ttagatacta acattttcat 720
 tgatgagcaa gacatactta atgcatattt tggtttgtgt atccatgcac ctaccttaga 780
 10 aaacaagtat tgctcggttac ctctgcatgg aacagcatta cctcctctc tccccagatg 840
 tgactactga gggcagttct gagtgtttta tttcagattt tttcctctgc atttacacac 900
 acacgcacac aaaccacacc acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 960
 15 acacaccaag taccagtata agcatctgcc atctgctttt cccattgcca tgcgtcctgg 1020
 tcaagctccc ctactctgt ttcttggta gcatgtactc cctcatccg attcccctgt 1080
 agcagtcact gacagttaat aaacctttgc aaacgttccc cagttgtttg ctcgtgccat 1140
 20 tattgtgcac acagctctgt gcacgtgtgt gcatatttct ttaggaaaga ttcttagaag 1200
 tggaaatgct gtgtcaaagg agtcatttat tcaacaaaac actaatgagt gcgtcctcgt 1260
 gctgagcgt gttctaggtg ctggagcgac gtcagggaac aaggcagaca ggagttcctg 1320
 25 acccccgttc tagaggagga tgtttccagt tgttgggtt tgtttgtttg tttcttctag 1380
 agatgggtgt cttgctctgt ccaggctaga gtgcagtggc atgatcatag c 1431

<210> 54

30 <211> 975

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> secuencia de STAR54

<400> 54

40 ccataaaagt gtttctaac tgcagaaaaa tccccctaca gtcttacagt tcaagaattt 60
 tcagcatgaa atgcctgga gattacctga cttttttgca caaaaataag gcacagcagc 120
 tctctcctga ctctgacttt ctatagtcct tactgaatta tagtccttac tgaattcatt 180
 45 cttcagtggt gcagctgaa ggacaccac attttctctt tgcctttgct aattctttgt 240
 gttgtaaggg caggatgttt aaaagttgaa gtcattgact tgcaaatga gaaatttcag 300
 agggcatttt gttctctaga ccatgtagct tagagcagtg ttcacactga ggttgctgct 360
 50 aatgtttctg cagttcttac caatagtatc atttaccag caacaggata tgatagagga 420
 cttcgaaaac cccagaaaat gttttgccat atatccaaag ccctttggga aatggaaagg 480
 aattgcgggc tcccattttt atatatggat agatagagac caagaaagac caaggcaact 540
 55 ccatgtgctt tacattaata aagtacaaa tgtaacatg taggaagtct aggcgaagtt 600
 tatgtgagaa ttctttacac taattttgca acattttaat gcaagtctga aattatgtca 660
 aaataagtaa aaatttttac aagttaagca gagaataaca atgattagtc agagaaataa 720
 60 gtagcaaat cttcttctca gtattgactt ggttgctttt caatctctga ggacacagca 780
 gtcttcgctt ccaaatccac aagtcacatc agtgaggaga ctcagctgag actttggcta 840
 atgttggggg gtccctcctg tgtctccca ggcgcagtga gcctgcaggc cgacctcact 900
 65 cgtggcacac aactaaatct ggggagaagc aaccgatgc cagcatgatg cagatatctc 960
 agggatgat cggcc 975

<210> 55

ES 2 344 074 T3

	<211> 501	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
5	<220>	
	<223> secuencia de STAR55	
10	<400> 55	
	cctgaactca tgatccgccc acctcagcct cctgaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc	60
	accacaccca gccgcaacac actccttgagc aaccaatgtg tcataaaaga aataaaatgg	120
15	aaatcagaaa gtatccttgag acagacaaaa atggaaacac aacataccaa aatttatggg	180
	acacagcaaa agcagtttta ggaggaagt ttatagtgat gaatacctac ctcaaaatca	240
	ttagcctgat tggatgacac tacagtgtat aaatgaattg aaaaccacat tgtgccccat	300
20	acatatatac aatttttatt tgtaattaa aaataaaata aaactttaaa aaagaagaaa	360
	gagctcaaat aaacaaccta actttatacc tcaaggaaat agaagagcca gctaagccca	420
	aagttgacag aaggaaaaaa atattggcag aaagaatga aacagagact agaaagacaa	480
25	ttgaagagat cagcaaaact a	501
	<210> 56	
	<211> 741	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> secuencia de STAR56	
	<400> 56	
40	acacaggaaa agatcgcaat tgttcagcag agctttgaac cggggatgac ggtctccctc	60
	gttgcccggc aacatggtgt agcagccagc cagttatttc tctggcgtaa gcaataccag	120
	gaaggaagtc ttactgctgt cgccgccgga gaacaggttg ttctgcctc tgaacttgct	180
45	gccgccatga agcagattaa agaactccag cgcctgctcg gcaagaaaac gatggaaaat	240
	gaactcctca aagaagccgt tgaatatgga cgggcaaaaa agtggatagc gcacgcgccc	300
	ttattgcccg gggatgggga gtaagcttag tcagccgttg tctccgggtg tcgcgtgcgc	360
	agttgcacgt cattctcaga cgaaccgatg actggatgga tggccgccgc agtcgtcaca	420
50	ctgatgatac ggatgtgctt ctccgtatac accatgttat cggagagctg ccaacgatg	480
	gttatcgtcg ggtatgggcg ctgcttcgca gacaggcaga actgatggt atgcctgcga	540
	tcaatgcaa acgtgtttac cggatcatgc gccagaatgc gctgttgctt gāgcgaaaac	600
55	ctgctgtacc gccatcgaaa cgggcacata caggcagagt ggccgtgaaa gaaagcaatc	660
60	agcgatggtg ctctgacggg ttcgagttct gctgtgataa cggagagaga ctgcgtgtca	720
	cgttcgcgct ggactgctgt g	741
	<210> 57	
65	<211> 1365	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 344 074 T3

<220>

<223> secuencia de STAR57

5 <400> 57

	tccttctgta aataggcaaa atgtatttta gttccacca cacatgttct tttctgtagg	60
	gcttgtatgt tggaaatfff atccaattat tcaattaaca ctataccaac aatctgctaa	120
10	ttctggagat gtggcagtga ataaaaagt tatagtttct gattttgtgg agcttgact	180
	ttaatgatgg acaaaacaac acattcttaa atatatafff catcaaaatt atagtgggtg	240
	aattatfff atgtgcattt acatgtgtat gtatacataa atgggcggtt actggctgca	300
15	ctgagaatgt acacgtggcg cgaacgaggc tggcggtca gagaaggcct cccaaggagg	360
	tggctttgaa gctgagtggg gctccacgt gaaaaggctg gaaagggcat tccaagaaaa	420
	ggctgaggcc agcgggaaag aggtccagt gcgctctggg aacggaaagc gcacctgcct	480
20	gaaacgaaaa tgagtgtgct gaaataggac gctagaaagg gaggcagagg ctggcaaaag	540
	cgaccgagga ggagctcaaa ggagcgagcg gggaggccg ctgtggagcc tggaggaagc	600
	acttcggaag cgcttctgag cggtaaggc cgctgggagc atgaactgct gagcaggtg	660
25	gtccagaatt cgtgggttct tggctcact gacttcaaga atgaagaggg accgcggacc	720
	ctcgcggtga gtgttacagc tcttaagggtg gcgctctgg agtttgttcc ttctgatgtt	780
	cggatgtgtt cagagtttct tccttctggt gggttcgtgg tctcgtggc tcaggagtga	840
30	agctgcagac cttcgcggtg agtgttacag ctataaaaag cagggtggac tcaaagagtg	900
	agcagcagca agatftattg caaagaatga aagaacaaag cttccacact gtggaagggg	960
	acccagcgg gttgccactg ctggctccgc agcctgcttt tattctctta tctggcccca	1020
35	cccacatcct gctgattggg agagccgaat ggtctgtfff gacggcgctg attggtgcgt	1080
	ttacaatccc tgcgctagat acaaaggttc tccacgtccc caccagatta gctagataga	1140
	gtctccacac aaaggttctc caaggcccca ccagagtagc tagatacaga gtgttgattg	1200
40	gtgcattcac aaacctgag ctagacacag ggtgatgact ggtgtgttta caaacctgc	1260
	ggtagataca gagtatcaat tggcgtatff acaatcactg agctaggcat aaaggttctc	1320
	caggccccca ccagactcag gagcccagct ggcttcacc agtgg	1365

45 <210> 58

<211> 1401

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> secuencia de STAR58

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 58

5	aagtttacct tagccctaaa ttatttcatt gtgattggca ttttaggaaa tatgtattaa	60
	ggaatgtctc ttaggagata aggataacat atgtctaaga aaattatatt gaaatattat	120
	tacatgaact aaaatgtag aactgaaaa aaattattgt aactcctcc agcgtaggca	180
	ggagtatcta gataccaact ttaacaactc aactttaaca acttcgaacc aaccagatgg	240
10	ctaggagatt cacctattta gcatgatatc ttttattgat aaaaaatat aaaacttcca	300
	ttaaattttt aagctactac aatcctatta aattttaact taccagtgtt ctcaatgcta	360
	cataatttaa aatcattgaa atcttctgat ttaactcct cagtcttgaa atctacttat	420
15	tttagttac atatatatcc aatctactgc cgctagtaga agaagcttg aatttgagaa	480
	aaaaatcaga cgttttgat attctcatat tcactaattt attttttaa tgagtttctg	540
	caatgcatca agcagtggca aaacaggaga aaaattaaaa ttggttgaaa agatatgtgt	600
20	gccaaacaat cccttgaat ttgatgaagt gactaatcct gagttattgt ttcaaatgtg	660
	tacctgttta tacaagggtg tcaccttgga aatctcaaca ttaaatgaaa tttataagc	720
	aatttgttgt aacatgatta ttataaaatt ctgatataac attttttatt acctgtttag	780
25	agtttaaaga gagaaaagga gttaagaata attacatttt cattagcatt gtccgggtgc	840
	aaaaacttct aacactatct tcaaatcttt ttctccattg ccttctgaac ataccactt	900
	gggtatctca ttagcactgc aaattcaaca ttttcgattg ctaatttttc tccctaaata	960
30	tttatttgtt ttctcagctt tagccaatgt ttactattg accatttgct caagtatagt	1020
	gacgcttcaa tgacctcag agagctgttt cagtccttc tggactactt gcatgcttcc	1080
	aacaaaatga agcactcttg atgtcagtca ctcaaataaa tggaaatggg cccatttact	1140
35	aggaatgta acagaataaa aagatagacg tgacaccagt tgcttcagtc catctccatt	1200
	tacttgctta aggcctggcc atatttctca cagttgatat ggcgcagggc acatgtttaa	1260
	atggctgttc ttgtaggatg gtttgactgt tggattcctc atcttccctc tccttaggaa	1320
40	ggaaggttac agtagtactg ttggctcctg gaatatagat tcataaagaa ctaatggagt	1380
	atcatctccc actgctcttg t	1401

45 <210> 59

<211> 866

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> secuencia de STAR59

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 59

	gagatcacgc cactgcactc cagcctgggg gacagagcaa gactccatct cagaaacaaa	60
5	caaacacaca aagccagtca aggtgtttaa ttcgacgggtg tcaggctcag gtctcttgac	120
	aggatacatc cagcacccgg gggaaacgtc gatgggtggg gtggaatcta ttttgtggcc	180
	tcaagggagg gtttgagagg tagtcccgca agcgggatg gcctaaggaa gccctccgc	240
10	ccaagaagcg atattcattt ctagcctgta gccaccaag agggagaatc gggctcgcca	300
	cagacccac aacccccaac ccacccacc cccaccctc ccacctcgtg aaatgggctc	360
	tcgctccgtc aggtcttagt cacaccgtgt ggttttgaa cctccagcgt gtgtgctg	420
15	gttgctggtt ggggtggggc cggctgtgga cagaggagg gataaagcgg cggtgtccc	480
	cgggtgccc ggcgtgggg cgtggggcgt ggggtgggtg gccagagcct tgggaactcg	540
	tcgctctgctg ggacgtctcc cctcctggtc ccctctctga cctacgctcc acatcttcgc	600
20	cgttcagtg ggacctgtg ggtggaagtc accatccctt tggactttag ccgacgaagg	660
	ccgggtccc aagagtctcc ccggaggcgg ggccttgggc aggctcaca ggatgctgac	720
	ggtgacggtt ggtgacggtg atgtacttcg gaggcctcgg gccaatgcag aggtatccat	780
25	ttgacctcg tgggacaggt cagctttgctg gagtcccgctg cgtccttcca gagactcatc	840
	cagcgttagc aagcatggtc ccgagg	866

30

<210> 60

<211> 2067

<212> ADN

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia de STAR60

40

<220>

<221> característica_misc

<222> (92)..(1777)

45

<223> Todos los "N" en diferentes posiciones representan cualquier ácido nucleico

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 60

	agcagtgag aactggggaa gaagaagagt ccctacacca cttaatactc aaaagtactc	60
5	gcaaaaaata acaccctca ccaggtggca tnattactct ccttcattga gaaaattagg	120
	aaactggact tcgtagaagc taattgcttt atccagagcc acctgcatac aaacctgcag	180
	cgccacctgc atacaaacct gtcagccgac cccaaagccc tcagtcgcac caagcctctg	240
10	ctgcacaccc tcgtgccttc aactggccg ttccccaagc ctggggcata ctccccagct	300
	ctgagaaatg tattcatcct tcaaagccct gctcatgtgt cctnntcaac aggaaaatct	360
	cccatgagat gctctgctat ccccatctct cctgccccat agcttaggca nacttctgtg	420
15	gtggtgagtc ctgggctgtg ctgtgatgtg ttcgcctgcn atgntgttc tccccacaa	480
	tgatgggccc ctgaattctc tatctctagc acctgtgctc agtaaaggct tgggaaacca	540
	ggctcaaagc ctggcccaga tgccaccttt tccagggtgc tcccgggggc caccaaccag	600
20	agtgcagcct tctcctccac caggaactct tgcagcccca cccctgagca cctgcacccc	660
	attaccatc tttgtttctc cgtgtgatcg tattattaca gaattatata ctgtattctt	720
	aatacagtat ataattgtat aattattctt aatacagtat ataattatac aaatacaaaa	780
25	tatgtgttaa tggaccgttt atgttactgg taaagcttta agtcaacagt gggacattag	840
	ttaggttttt ggcgaaagtca aaagtatat gtgcattttc aacttcttga ggggtcggta	900
30	cntctnacc ccatgttggt caanggtcaa ctgtctacac atatcatagc taattcacta	960
	cagaaatggt agcttgtgtc actagtatct ccccttctca taagcttaat acacatacct	1020
	tgagagagct cttggccatc tctactaatg actgaagttt ttatttatta tagatgtcat	1080
35	aataggcata aaactacatt acatcattcg agtgccaatt ttgccacctt gaccctcttt	1140
	tgcaaaacac caacgtcagt acacatatga agaggaaact gcccgagaac tgaagttcct	1200
	gagaccagga gctgcaggcg ttagatagaa tatggtgacg agagttacga ggatgacgag	1260
40	agtaatact tcatactcag tacgtgcaa gcaactgctat aagcgtctg tatgtgtgaa	1320
	gtcatttaat cctcacagca tcccacggtg taattatttt cattatcccc atgagggaac	1380
	agaaactcag aacggttcaa cacatatgag agaagtcgca gccggtcagt gagagagcag	1440
45	gtccccgtcc aagcagtcag accccgagtg cacactctcg acccctgtcc agcagactca	1500
	ctcgtcataa ggcggggagt gntctgtttc agccagatgc tttatgcatc tcagagtacc	1560
	caaaccatga aagaatgagg cagtattcan gagcagatgg ngctgggcag taaggctggg	1620
50	cttcagaata gctggaaagc tcaagtnatg ggacctgcaa gaaaaatcca ttgtttngat	1680
	aaatagccaa agtccctagg ctgtaagggg aagggtgtgcc aggtgcaagt ggagctctaa	1740
	tgtaaaatcg cacctgagtc tcctggtctt atgagtnctg ggtgtacccc agtgaaaggt	1800
55	cctgctgcca ccaagtgggc catggttcag ctgtgtaagt gctgagcggc agccggaccg	1860
	cttctctaa cttcacctcc aaaggcacag tgcacctggt tcctccagca ctcagctgag	1920
	aggcccctag ccagggtccc ggccccggc ccccgccagc tgctccagct tccttcccca	1980
60	cagcattcag gatggtctgc gttcatgtag acctttgttt tcagtctgtg ctccgaggtc	2040
	actggcagca ctagccccgg ctctctgt	2067

<210> 61

65 <211> 1470

<212> ADN

ES 2 344 074 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

5 <223> secuencia de STAR61

<220>

<221> característica_misc

10 <222> (130)..(976)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

<400> 61

15

```

cagccccac atgccagcc ctgtgctcag ctctgcagcg gggcatggtg ggcagagaca 60
cagaggccaa ggcctgctt cggggacggt gggcctggga tgagcatggc cttggccttc 120
gccgagagtn ctcttgtaa ggaggggtca ggaggggctg ctgcagctgg ggaggagggc 180
gatggcactg tggcangaag tgaantagtg tgggtgcctn gcaccccagg cacggccagc 240
ctggggtatg gacccggggc cntctgttct agagcaggaa ggtatggtga ggacctcaaa 300
aggacagcca ctggagagct ccaggcagag gnacttgaga ggcctgggg ccatcctgtc 360

```

25

```

tcttttctgg gtctgtgtgc tctgggctg ggccttcct ctgctcccc gggcttgag 420
agggctggcc tgcctcgtg caaaggacca ctctagactg gtaccaagtc tggcccatgg 480
cctcctgtgg gtgcaggcct gtgcgggtga cctgagagcc agggctggca ggtcagagtc 540
aggagagggga tggcagtgga tgccctgtgc aggatctgcc taatcatggt gaggctggag 600
gaatccaaag tgggcatgca ctctgcactc atttctttat tcatgtgtgc ccatcccaac 660
aagcagggag cctggccagg agggcccctg ggagaaggca ctgatgggct gtgttcatt 720
taggaaggat ggacggttgt gagacgggta agtcagaacg ggctgcccac ctcggccgag 780
agggccccgt ggtgggttgg caccatctgg gcctggagag ctgctcagga ggctctctag 840
ggctgggtga ccaggnctgg ggtacagtag ccatgggagc aggtgcttac ctggggctgt 900
ccctgagcag gggctgcatt ggggtctctg tgagcacaca cttctctatt cacctgagtc 960
ccnctgagtg atgagnacac ccttgttttg cagatgaatc tgagcatgga gatgttaagt 1020
ggcttgccctg agccacacag cagatggatg gtgtagctgg gacctgaggg caggcagtcc 1080
cagcccagg acttcccaag gttgtggcaa actctgacag catgaccca ggaacaccc 1140
atctcagctc tggtcagaca ctgaggagt gtgttgaac ccacacagct ggagacagcc 1200
accctagccc cacccttatc ctctcccaa ggaacctgcc ctttccctc attttctct 1260
tactgcattg agggaccaca cagtgtggca gaaggaacat gggttcagga cccagatgga 1320
cttgcttcac agtgcagccc tcctgtcctc ttgcagagtg cgtctccac tgtgaagtgt 1380
ggacagtcac accaactcaa tactgctggg cccgtcacac ggtgggcagg caacggatgg 1440
cagtcactgg ctgtgggtct gcagaggtgg 1470

```

60

<210> 62

<211> 1011

<212> ADN

65

<213> Secuencia artificial

ES 2 344 074 T3

<220>

<223> secuencia de STAR62

5 <400> 62

	agtg tcaaat agatctacac aaaacaagat aatgtctgcc cattttcca aagataatgt	60
10	gg tgaagtgg gtagagagaa atgcatccat tctccccacc caacctctgc taaattgtcc	120
	atgtcacagt actgagacca gggggcttat tcccagcggg cagaatgtgc accaagcacc	180
	tcttgtctca atttgcagtc taggccctgc tatttgatgg tgtgaaggct tgcacctggc	240
15	atggaaggtc cg tttgtac ttcttgcttt agcagttcaa agagcagggg gagctgag	300
	ggcctctgca gcttcagatg gatgtgg tca gcttgttgga ggcgccttct gtggtccatt	360
	atctccagcc cccctgcggt gttgctgttt gcttgcttg tctggctctc catgccttgt	420
20	tggctccaaa atgtcatcat gctgcacccc aggaagaatg tgcaggccca tctcttttat	480
	gtgctttggg ctattttgat tccccgttg gtatattccc taggtaagac ccagaagaca	540
	caggaggtag ttgctttggg agagtttgga cctatgggta tgaggaata gacacagtat	600
25		
	cttctctttc atttggtgag actgttagct ctggccgagg actgaattcc acacagctca	660
	cttgggaaaa ctttattcca aaacatagtc acattgaaca ttgtggagaa tgagggacag	720
30	agaagaggcc ctagatttgt acatctgggt gttatgtcta taaatagaat gctttggtgg	780
	tcaactagac ttgttcatgt tgacatttag tcttgccctt tcggtggtga tttaaaaatt	840
	atgtatatct tgtttggaat atagtggagc tatggtgtgg cattttcatc tggctttttg	900
35	tttagctcag cccgtcctgt tatgggcagc cttgaagctc agtagctaat gaagaggat	960
	cctcactccc tccagagagc ggtccccctca cggtcattg agagtttgtc a	1011

40 <210> 63

<211> 1410

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

45

<220>

<223> secuencia de STAR63

50

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 63

5	gcgctctgagc cgctgggaac ccatgagccc cgtccatgga gttgaggaag ggggttcgcc	60
	ccacgggggtg ggcgccctct acacagcgcg cttcctcttc tctcgttagc gccgcgggac	120
	cagcctcttg ttctgcacct cgcgctctgg gagcagcgc ccgctttggc gagcgttcc	180
	ccggggctgc ccagcctctg ctccgctcgc cccgccaggc ccggctccgc gaagcccca	240
10	gggtccagtc caaggccccg attccccaag gccagggccc cggggcagca ttggaacagg	300
	gcgcgggacgc cagtcctccg agcatggagt aactgcagct tttgagaaa gaaagcggac	360
	cccaccccat cgagaacgcg gcgccttgtt tagggacgtt cctgggccgt cacggagtgt	420
15	cgccggctcc tcggccctc cctcctccaa gccccacc cgcacagcgg cctccctggg	480
	gacctcccct cgggctgcgc tttcagcca aacacagggg ggtcttcag gagctgccc	540
	agtccccaca gcagcccaga gacccccact cccacctgta cctgccaagc cttcagagag	600
20	ggcggcctgg acatgccccg cacgggagga gccccgcctc agcaccctg caagtggcag	660
	caaccagaa caccctgag aggcctctga gcagcccagg aagtggctgg aagacgata	720
	ggcagctcac tcctctgtaa gagcaaggac cggagaacac atgctgacc ctgctttgc	780
25	agagggcgca tgcttcagga caggcgcgct cagcaggtgt ccatcttatt tcacacctt	840
	gtgtttatat catcttattt tgcattttat gtctaattaa caatatgag ctggccaggc	900
	gcagtggctc aagcctctaa tcccagcact ttgggaggcc gaggcaggtg taccactga	960
30	gggcaggagt tcgggaccgg cctgggcaac atagcaaac ccattgcta ataaaaatac	1020
	aaaaattagc cagccatggt ggcgggcacc tgcagtcca gctactccg aagctgaagc	1080
	aggagaatca cttgaacca ggaggcggag gtggcagtga gctatcaag cattacactc	1140
35	cagcctgggc aacagagaaa gactgtctca aaaaaaatt aatacgcagc agaatattat	1200
	gtggtcagcc caagcagtc cccccactca gccctctgtc cctacagctc caggcactcc	1260
	cccagcccct cccctggaca agaggtaatg cccagagggg gaaaatccac caaggttaag	1320
40		
	ccagaaacaa aaagctcaaa gcttcggcat ctcctccgc tcagaccctt agagcagatt	1380
45	cctctcatcg acagcacgat caggctgtgg	1410

<210> 64

<211> 1414

50 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

55 <223> secuencia de STAR64

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 64

	agagatcttt taagggctca aaagaccctg cggctcccct gccaatagct ctgccatcgt	60
5	ccccagagct ttcgaggacc ctccaccatc ggcgccaacc ccagctgagc tgggtgctcg	120
	tctgcaggcc tctgctccat ctcagcctga gcatgaggct ctgctgtgct gcttccagca	180
	gcagggacag ggctgatgag cctggccctt gcaagcatct tcctgtgccg aatacaattc	240
10	cacagacaga ggatttaaaa tccaagtgga ggtgacagga aagaaaggaa aacctccagg	300
	tatcagaaga aaggaggggg tgtgaagaca gtatgggagg aaggtcaggc tggggctcag	360
	ctctgggaag tgccagcctg aacaggagtc acgcccgggt ccacatgcaa gggaatgagg	420
15	accgaggccc tgcatgtggc agggccttcc gcaggctgcc ccgtctgtga acaggacacc	480
	agaagaagtc tgccctccag cctggcaaag tggcaaggaa cctctgggtg ggaaaacaaa	540
	tcaacaaaca aattgtcagt aaaaaacaga aacctcacac tttcctttct cttgacctct	600
20	tgaaaaaagc aatccactg cagctcacca aaggcaaaga gaaaacctta agaataccca	660
	gagagaaaag acacgttact tgcaaaaaga catctaatagc agggagataa tgaaaataca	720
	gactcttcaa agggctgaag gaaaaaaccc gtccacctag aattctatcc ccaaactgtc	780
25	atctgagagc aagggcaaaa caaacgcttt ctcagacagg ctggacgagg tcgctcacgc	840
	ctgtaatcct agcactttgg gaggccaagg tgggaggacc gctttaagcc agaagtttga	900
	gaccagtgtg ggtaacataa tgagacccca tctctaagaa aaagaaatta aataagacaa	960
30	gactttttca gacaacaagt gctctgagag ctggcctatc ttggctgtct tgtaaagaat	1020
	tgctgcgaga cacctcatta ggaaagagac tgaatctaga aggaaagagc agagcatgag	1080
	gtacaatgag gagcaataa acaggtcacc atataagcaa acccaatac acattcacta	1140
35	tacgaaacaa taaaaatgac tcatttgggg ggttaaaaca ctggtgaact aaaatcctgg	1200
	ataacagcag catgaaaggt ggggtggtgg tcccaggaaa gcattcaaag gtccatgtct	1260
	catttgggag gagggtagg agactcatga acttgaggct cccttcaggc aagcacagtg	1320
40	caaaaaaatt ataataatgg gaaacagata cagtagactg tgatgtacaa ctctcagagc	1380
	agtagaaggg agggatataa acaaatctga tcca	1414

<210> 65

<211> 1310

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> secuencia de STAR65

55

60

65

ES 2 344 074 T3

<400> 65

5 t**cgagaccag cctggccaac atggtgaaac attgtctcta ttacaaatac aaaattagc** 60
 c**aggtgtagt ggtgcatgcc tgcagtccca gccatttggg aggctgaagt tggagaatcg** 120
 c**ttaaacctg ggaggtggag gttgcattga gccgagaagc actccagcct ggatgacgga** 180
 g**caagactgt ctcaaaaaga aaaaaaaaaag aagcagcagc aaatatccct gtcctgatgg** 240
 10 a**ggctatata acaaccaaac aagtgaatgc ataagacaat ttcaaggtta tggtagatac** 300
 c**ataagtggg agatgaacaa tgagaacaca tggacacagg gaggagaaca tcacacactg** 360
 g**ggcctctcg gggggtggg aataggggg tgatagcatt aggagaaata cctaattgctg** 420
 15 a**taacagggtt agtgggtgca gcaaaccacc atggcacgtg tatactatg taacacacct** 480
 g**cacgttctg cacatgtatc ccagaactta aagtataata aaaaaagaca ttaaaaaatt** 540
 a**tgatataaa atccaattc aagttgtttt aaaaagagaa aacaattatc tttatataat** 600
 a**gcggaaaat atagatggcg gaattaaagc ctcgtcatat tttctaacag aactttctga** 660
 20 t**aaacttgat taaataaaaa ttttaaatat cactaaacac atagaagaaa taaatttaaa** 720
 c**cttcacaaa aaataaagta caatgaatga agacaagggtg tacttgaaaa aagaactgaa** 780
 t**aaatattct acatataaaa aaaatctgat gatattgtgg tgattcttta ctttgctact** 840
 25 a**gtttctctt ttttcttct gaaaaatttc ttgggatgta tttggttca ttagtaaaat** 900
 t**ctaagtttc tttgcaatct gaacattgga gcttcatcca tagccagtat gccctaacat** 960
 t**atctttgga caactgtaaa attagaacac tgccagacat atttaatgta tgatgtatat** 1020
 30 c**aacactggg acacatttta tactatcttt attccaaaat caaatgattc actgtggttt** 1080
 a**taaatgtac atggatatat ctctaccta gcagatagtt aggagagtta gtaaaaatga** 1140
 g**gtggaaaat aggagtcact gtccttcac agggagagaa ttctgctttt ctccaatat** 1200
 35 a**ccctttgct tgaacagact ccaaccctc atctttgtc ctttaaatga ccacatttat** 1260
 t**tttaacttg ataaacaaca cagaaagata tttgatccat caacattcac** 1310

40 <210> 66

<211> 2500

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> secuencia de T2F (STAR66F)

50 <400> 66

g**caggttga tggtgctgac ccctcctcgg gttggcttcc tgtctccagg tggacgtcct** 60
 g**tactccagg gtctgcaagc ctaaaaggag ggaccaggga cccaccacag acccgctgga** 120
 55 c**cccaagggc cagggagcga ttctggccct ggcggtgac ctggcctacc agaccctccc** 180
 g**ctcagggcc ctggatgtgg acagcggccc cctggaaaac gtgtatgaga gcatccggga** 240
 g**ctggggggac cctgctggca ggagcagcac gtgcggggct gggacgccc ctgcttcag** 300

60

65

ES 2 344 074 T3

ctgccccagc ctagggaggg gctggagacc cctccctgcc tccctgccct gaacactcaa 360
 ggacctgtgc tccttcctcc agagtgaggc cgtcccccg ccccgccccg cctcacagct 420
 5 gacagcgcca gtcccaggtc cccgggctgc cagcccgtga ggtccgtgag gtcctggccg 480
 ctctgacagc cgcggcctcc cccgggtcca gagaaggccc gcgtctaaat aaagcgccag 540
 cgcaggatga aagcggccag cctcgcagcc tgctcttctt gaaagctggg cgggttgggg 600
 10 cggggggctt ctctggaagg cttggagctg tcccccttgg ccttggggga ctggctgccc 660
 ccggggcgcc cgggcctagc cgaggcggtg ctcctgccgg ccagactctc ggtcagtgcg 720
 ggcacggggg cccagccact cctagggggc agcgcagccg gcaggggtggc cgccccggg 780
 15 tgggacttgg accctggact ccacgggagg gctccgccac ccagcctggt gttacataag 840
 ggggtggtgga ggtgggcagt cgagcgtaa agagtaacct gctgccggga agcccccaa 900
 gcaatcgcgg ccccttcccc ggctctggca gctctgcgag cgcgcccgtg gggaacgggc 960
 20 cctccccggc ggggcgcgcg ggcgcgcgag gtgggcggag gcctcggagc tgtgccgggc 1020
 cgggcctccc tccctaggcc agcgcgggag cgaccggag gggcgggcc cggggcgggg 1080
 cctcgaagcg ctggccggcg ggagcgcggc cggccgggcc cgcccgcctg cgggtgtggac 1140
 25 gccgcgcggc caatgcgcgc gccgggacgg gacgggacgg ggcggggcgg ggcgggacga 1200
 gacggggcgg ggcggggcgg gccgggcagc ctccgggcgg cgcggcgcgg gcggcggccg 1260
 gatccagggc gggggctcgg gccccggcca gccggccccg gccggggcc gcgtcctgag 1320
 30 agtcagccct cgccgctgca gcctcggcgc ccggccggcc ggccatggag cgccccccgc 1380
 cccgcgccgc cggccgggac cccagtgcgc tgcgggccga ggcgccgtgg ctgcgcgcgg 1440
 agggctcggg gccgcgcgcc gcgccctga cgtgtcccac gccgccgag gtaccgggcg 1500
 35 ccggtgggcg ggggcgccga ccaagtttct ctcgctgcaa agatggcgtc agtgctgccc 1560
 aaacttcggg cccccggggg cggggcagcg gggagggcgg ccgcgtcggg ccgcgcgtgt 1620
 ccgtgggtcc cgccggggct gcgccgggcg gccggggagc ctttcccgcc gcgccgggct 1680
 40 gggggcgggg ccgggggcgg ggccgcgccg tccacaccgg ccgcagccgg ttttcgaggc 1740
 gggcgccgag cggatcccg cgggagggtg agggaccccc ctccccggc caccgcctcc 1800
 gctgagtctg cccctcccc atccgcaggg ctcttccgtg ggcggcggct tcgcgggctt 1860
 ggagttcgcg cggccgcagg agtcggagcc gcgggcctcg gacctggggg cccccggac 1920
 45 gtggacgggg gcggcggcgg ggccccggac tccgtcggcg cacatccccg tcccagcgca 1980
 gaggtgagcg ggaggccccg tgccctcggga ctcggtgtgc gcaggggcgg tgggtggggg 2040
 gcggagacac cggccccgac ggaggccagg tcagggcccc aggtttgtaa ttaccagcca 2100
 50 cccccaagct cttcagccct ggaggagctg agcagaaatg atcgatgact gggagtccct 2160
 acacctccct ccaccgcagt tcctcggggc tagagctcag aaccgggagc ggggtggctgt 2220
 gcgtctctgt gcagaagagg ctgcgcggtc ggcattgggg gactgtccag gaatccctgg 2280
 55 ggctcctgac cgccacctcc caaccctgc caggccggac acctcggctt ggctgccagg 2340

gcaggggcgg gccctggcct ggctcgtggt ggcctgggga gctgcccggt cttccagccc 2400
 60 agtctcccc tggctgctgc cggctgctgg ccactccac ctcccaggcc tggcgtgagg 2460
 cccacagctg ctgttgaca accctggtta atgtgtgatg 2500

65 <210> 67
 <211> 2500
 <212> ADN

ES 2 344 074 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> secuencia de T2R (STAR66R)

<400> 67

	g t t t g g g g t a g a g a g a a c a t a c t g a t t a t g g g a c t t t g c t t g c a g c t t a g t g c t g t c c t	60
10	g t c a g t g g g a a g c a a c a g g g g g c a g a a c t c a g c t t g t g c c c a t a g a g g g a a t g t t t a t a c	120
	t a g g c c t g t c c a g a g g c a a a t c a t c c a t c c t a g c a a t t g g a a c c t g a c t t t g g c a a g t c	180
	c t g c c a c c a t g g g c t a a a g t g t t c t g g g t t c t a a a t a a a c a t g a a a g g c a a c c t a g a c c	240
15	a c a a g g a c t g c a a t t c c t g c a c a a g t c c t g t g t g t t g g g c t t g g a g c c a g g g a a c t	300
	t g g a g t g c a t g g a a c c t a g t g a g a t a c c a g c t g a g a c a a c a a g g a a g t g c t t g t g t c a c	360
	c c c t c c a c c a a c c c c a g g c a g t a c a g a t t g t a c c t c c a a g a c c c t t c c a t c t g c t t g a g	420
20	g a a g t g g a g g g a a g a g a g a c t t t g t t t t g c a a c t t g g a t t c c a g c c c a t c c a c a g t a g a	480
	a t a a g g c a a c g g g c a g a c t c t a a g g c c c c a t c c c a g a c c t a g c t c c t g g a t g a c a t t	540
	t c t a a a c a c a c c a t g g g c c a g a a g g a a c c c a t t g c c t t g a a g g g a a g g g c c c a g t c c t g	600
25	g c a g a a t t t a t c a t g t g c t g a a t a a a c a g c c c t t g g g c c t g a a t a a t t a g t a t t g g t a g	660
	c c a g g c a g t a t t t a c c a c a g g c c t t g g g t g a g a c c c a g a g c c a t g t t g g c t t c a g g t g t g	720
	a c c c a g c a c a t t c c c a g c t g t g g t a a c t t t g g g g a g a g a c c a c t t c t g c t t g a g a a a a g g	780
30	a g a c a g a a g a g t a a a g g g g t c t t t a t c t t g c a g c c t g g t a c c a g c t t g g c c g c a g t g g g g	840
	t a g a g c a c c a a g a g a g c a c c t g g g a t a a a c a a a t c a a a a a a c c t t t a g c t a g a c t a a g a	900
	g t a a a g a g a g a a g a c c c a a g t a a t a t a a t c a a a g a c a a a a a a g g a g a g a c a t t a c a a c c	960
35	a a t a c c t c a g a a a t t c a a a g t a t c a t t a g c a g c t a c t t t g a a c a a c t a t a t g c c a g t a a a	1020
	t t g g a a a a c c t a g a a g a a t t a t a t a a a t t c c t a a c a t a t a c a a c c t a c c a a g a t t g a a c c	1080
	a t g a a g a a a t t t a a a g c c t g a a t a g g c c a a t a a c a a g c a a t g a g a t t g g a g c c c t a a t a c	1140
40	a a a g t t t a c a t g a g a a a c a t t g c t c a a a c a a a t c a t a g a t g a c a c a a a c a a a t g g a a a a	1200
	c a t c c a a t g c t c a t g g a c a g g a a a a a t a t t t a a a t t t c t a t a c t g c c c a a a g c a g t t t a	1260
	t a c a t t c a a t g c t a t t c c t g t c a a a a t a c c a a t c t t a t t c t t c a c a a a a a a a a a t t a a a	1320
45	a a t t a c a c a g a a c c a a a a a a g a g c c c a a a t a c c c a a g g c a a t t t t a a g c a a a a g a a c a a	1380
	a g c t g g a g g c a t c a c g t t a c c t g t g a t c c a c a c t a t a g g g c t a c a g t a a a t g a a a c a g c a	1440
	a g g t g c t g g t a t a c a a a c a g a c a c a t a a a c c a a t g g a a t a g a a t a a a g a g c t t a g a a a t a	1500
50	a t g c t c c a c a c c t c c a g c c a t c c g a t g t t t g a g a a a g t a g a c a t a a a c a a g c a a t g a g g a	1560

55

60

65

ES 2 344 074 T3

```

gaggactccc tattcattaa atcaactcaa gacggaccaa aaacctaaat gtaaaacaaa 1620
caaácaaaaa aaataactgc taaaaccctg ggagatgacc taggaatac cattctggac 1680
5 agtacctggt gaaaatttca tgctgaagac accaaaaata attgcagcaa aagaaaaaat 1740
tgacatatgg gatcaaatta aacttttagag cttttgcaca gcaaaataaa ctatcaacag 1800
agtaaatagg caccctacag gaagggagaa aatattttca atctgtgctc tgacaaagtc 1860
10 ctaatatcca gagcctataa ggaacttaaa caaatttaca aacaaaaaac aaacaacact 1920
attacgagtt ggaaaaggac atgaatcgac acttttcaaa agaagacata catgtggcta 1980
acaagcatal gaaaaaatg ctcaacatta ctaatcatta gagaaatgca aatcaaaacc 2040
15 acaatgagat accatctcaa ccagtctgaa tggctgttat taaaaaatc agaaaaaac 2100
agatgctggc aaggttgtgg agaaaaggaa acacttatac attgttgggg ggagtgtaaa 2160
ttaattcagc cattgtggaa agtattgtgg tgattttcta aagaactaaa aaggaattac 2220
20 tattttacct ggaaatttca ttattgggta tatacccaa gaaatatgaa ttattttact 2280
ataaagacag atgcatgcat gtgttcattg tagcactatt cacagtagca aagacatggt 2340
atcaacctaa atgcccatta acagtaaac ggataaggaa aatatggtac atatacactg 2400
25 tggaatacta tgcagtcata aaaagaatga gataatgtc attgcagcaa catggatgga 2460
actggagacc attatccttg ggaaactaac aaagcaacag 2500

```

```

<210> 68
<211> 13
30 <212> ADN
    <213> Secuencia Artificial

```

```

35 <220>
    <223> secuencia loxP

```

```

<400> 68

```

```

40     ataacttcgt ata

```

13

```

<210> 69
<211> 13
45 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

```

```

50 <220>
    <223> secuencia FRT

```

```

<400> 69

```

```

55     gaagttecta tac

```

13

```

<210> 70
60 <211> 631
    <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

```

```

65 <220>
    <223> elementos STAR en STAR3 directo

```

ES 2 344 074 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (5)..(630)

5 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

<400> 70

```

10      acgtncctaag naaaccatta ttatcatgac attaacctat aaaaataggc gtatcacgag      60
      gccctttcgt cttcactcga gggccagct tggatctcga gtactgaaat aggagtaaat      120
      ctgaagagca aataagatga gccagaaaac catgaaaaga acagggacta ccagttgatt      180
      ccacaaggac attcccaagg tgagaaggcc atatacctcc actacctgaa ccaattctct      240
15      gtatgcagat ttagcaagg ttagcaagg tataaggtag caaaagatta gacccaagaa aatagagaac      300
      ttccaatcca gtaaaaatca tagcaaattt attgatgata acaattgtct ccaaggaac      360
      caggcagagt cgtgctagca gaggaagcac gtgagctgaa aacagccaaa tctgctttgt      420
20      tttcatgaca caggagcata aagtacacac caccaactga cctattaagg ctgtggtaaa      480
      ccgattcata gagagagggt ctaaatacat tggctccctca taggcaaacc gcagttcact      540
      ccgaacgtag tccctggaaa tttgatgtcc agnatagaaa agcanagcag ncnnnnnnta      600
25      tanatnnngn tganccanat gntnctggn c                                     631

```

<210> 71

<211> 774

30 <212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

35 <223> elementos STAR en STAR3 inverso

<220>

40 <221> característica_misc

<222> (637)..(762)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

45 <400> 71

```

      gagctagcgg cgcgccaagc ttggatcccg ccccgcccc tccgcccctcg agccccgccc      60
      cttgccctag aggccctgcc gaggggcggg gcctgtccct cctccccctt cccccgcccc      120
50      ctaccgtcac gctcaggggc agcctgaccc cgagcggccc cgcggtgacc ctcgcgcaga      180
      ggctgtgagg aggggcgctc caagcccctg aatccccccc cgtctgttcc cccctcccgc      240
      ccagtctcct ccccctggga acgcgcgggg tgggtgacag acctggctgc gcgccaccgc      300
55      caccgcgcct gccgggggcg ctgccgctgc ctgagaaact gcggtgccc cctggaggag      360
      gtgccgtcgc ctccgccacc gctgccgccc ccgccagggg taggagctaa gccgccgcca      420
      ttttgtgtcc ccctgtgttt gtcgttgaca tgaatccgac atgacactga ttacagccca      480
60      atggagtctc attaaacccg agtcgcggtc ccgccccgcc gctgctccat tggaggagac      540
      caaagacact taaggccacc cgttggccta cgggtctgtc tgtcaccac tactaacca      600
      ctctgcagcc cattggggca ggtcctgcc ggtcatntcg cttccaataa acacaccct      660
65      tcgaccccat nattcccccc cttcgggaac ccccccggg ggaggggtcc actggncaat      720
      accaatnaa nagaaccgct ngggtccgcc tntttncggg cncctattg ggtt          774

```

ES 2 344 074 T3

<210> 72
 <211> 717
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> elementos STAR en STAR4 directo
 10
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (444)..(704)
 15 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

 <400> 72
 20 ggggaggatt cttttggctg ctgagttgag attaggttga gggtagtgaa ggtaaaggca 60
 gtgagaccac gtaggggtca ttgcagtaat ccaggctgga gatgatggtg gttcagttgg 120
 aatagcagtg catgtgctgt aacaacctca gctgggaagc agtatatgtg gcgttatgac 180
 25 ctcagctgga acagcaatgc atgtggtggt gtaatgacct cagctgggta gggtgcatgt 240
 gatggaacaa cctcagctgg gtagcagtggt acttgataaa atgttggcat actctacatt 300
 tgttatgagg gtagtgccat taaatctctc cacaattggg ttgtcacgta tgagtgaaaa 360
 30 gaggaagtga tgggaagactt cagtgcctttt ggcctgaata aatagaagac gtcattttca 420
 gtaatggaga caggggaagac taangnaggg tggattcagt agagcaggtg ttcagttttg 480
 aatatgatga actctgagag aggaaaaact ttttctacct cttagttttt gngnctggac 540
 35 ttaanattaa aggacatang acngaganca gaccaaatnt gcgangtttt tatatnttac 600
 ttgcnagagg aatttncaag aaaaagaaga cccaanacc attggtcaaa actatntgcc 660
 ttttaanaaa aaganaatta caatgganan anaagtgttg nctnggcaaa aattggg 717
 40
 <210> 73
 <211> 541
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> elementos STAR en STAR4 inverso

 <220>
 <221> característica_misc
 55 <222> (6)..(533)
 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

 60

 65

ES 2 344 074 T3

<400> 73

```

5      ggattngagc tagcggcgcg ccaagcttgg atcttagaag gacagagtgg ggcatggaaa      60
      tgcaccacca gggcagtgca gcttggtcac tgccagctcc nctcatgggc agagggctgg      120
      cctcttgtag cgcaccaggc actgagcgcc atcccagggc cctcgccagc cctcagcagg      180
      gccaggacac acaagccttt gacttcctcc tgtcactgct gctgccattc ctgttttgtg      240
10     gtcactcactc ctccctgctc ctccagactgc ccagcactca aggatgtcct gtggtggcat      300
      cagaccatat gccctgaaan aggagtgagt tgggtgtttt tgccgcgccc anagagctgc      360

      tgtcccctga aagatgcaag tgggaatgat gatgntcacc atcntctgac accaagccct      420
15     ttggatagag gcccacaacag tgaggatggg gctgcactgc attgccaagg caactctgtn      480
      ntgactgcta cangacantc ccaggacctg ngaaghncta tanatntgat gcnaggcacc      540
20     t                                                                                   541

```

<210> 74

<211> 794

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> elementos STAR en STAR6 directo

<220>

<221> característica_misc

<222> (374)..(792)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

<400> 74

```

40     ccaccacaga catcccctct ggcctcctga gtggtttctt cagcacagct tccagagcca      60
      aattaaacgt tactctatg tctatagaca aaaagggttt tgactaaact ctgtgtttta      120
      gagagggagt taaatgctgt taacttttta ggggtgggcg agaggaatga caaataacaa      180
45     ctgtctgtaa tgttttacat ttctccccac tgcctcaaga aggttcacaa cgaggtcatt      240
      catgataaagg agtaagacct ccagccgga ctgtccctcg gccccagag gacctccac      300
      agagatatgc taactggact tggagactgg ctccactcc agagaaaagc atggagcacg      360
50     agcgcacaga gcangggcca aggtcccagg gacngaattg ctaggagggg gattgggggtg      420
      agggtantct gatgcaatta ctgngcagct caacattcaa gggaggggaa gaaagaaacn      480
      gtccctgtaa gtaagttgtn cancagagat ggtaagctcc aaatttnaac tttggctgct      540
55     ggaaagttnn ngggccnana naanaaacan aanatttga ggtttanacc cactaaccn      600
      tatnantant tattaatacc cctaattana ccttggatan ccttaaaata tcntnnaaa      660
      cggaaccctc ntcccnttt nnaaatnna aaggcattn ngnnchnagta aaaatctnnn      720
60     ttaagnntg  ggcccnaaca aacntnttcc nagacacntt tttntccng gnattntaa      780
      tttatttcta ancc                                                                                   794

```

<210> 75

<211> 379

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

ES 2 344 074 T3

<220>
 <223> elementos STAR en STAR6 inverso

5 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (287)..(379)
 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

10 <400> 75

	atcgtgtcct ttccagggac atggatgaag ctggaagcca tcatcctcag caaactaaca	60
15	caggaacaga aaaccaaata ccacatgttc tcactcataa gtgggagctg aacagtgaga	120
	acacatggac acagggaggg gaacatcaca caccaaggcc tgtctggtgt ggggagggga	180
	gggagagcat caggacaaat agctaatagca tgtggggctt aaacctagat gacgggttga	240
20	taggtgcagc aatccactat ggacacatat acctatgtaa caaccnacc ttnttgacat	300
	gtatcccaga acttaaagga aaataaaaaat taaaaaaaat tncctggaa taaaaagag	360
	tgtggacttt ggtgagatn	379

25 <210> 76
 <211> 398
 <212> ADN

30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> elementos STAR en STAR8 directo

35 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (98)..(395)

40 <223> "N" representa cualquier ácido nucleico en diferentes posiciones

<400> 76

	ggatcacctc gaagagagtc taacgtccgt aggaacgctc tcgggttcac aaggattgac	60
45	cgaaccccag gatacgtcgc tctccatctg aggcttgntc caaatggccc tccactattc	120
	caggcacgtg ggtgtctccc ctaactctcc ctgctctcct gagcccatgc tgcctatcac	180
50	ccatcgggtgc aggtcctttc tgaanagctc ggggtggattc tctccatccc acttcctttc	240
	ccaagaaaga agccaccgtt ccaagacacc caatgggaca ttcccnttcc acctccttnt	300
	cnaaagttn gcccaggtytt cntaacaggt tagggagaga anccccagg tttnagttnc	360
55	aaggcatagg acgctggctt gaacacacac acacnctc	398

<210> 77
 <211> 309

60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

65 <223> elementos STAR en STAR8 inverso

<220>

ES 2 344 074 T3

<221> característica_misc

<222> (72)..(72)

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico

5

<400> 77

```

ggatcccgac tctgcaccgc aaactctacg gcgccctgca ggacggcggc ctccctgccgc      60
ttggacgccca gncaggagct ccccggcagc agcagagcag aaagaaggat ggccccgccc     120
cacttcgcct cccggcggtc tccctcccgc cggctcacgg acatagatgg ctgcctagct     180
ccggaagcct agctcttggt ccgggcattc taaggaagac acggtttttc ctcccggggc     240

ctcaccacat ctgggacttt gacgactcgg acctctctcc attgaatggt tgcgcgttct     300
ctgggaaag                                                                    309
  
```

15

20

<210> 78

<211> 606

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> elementos STAR en STAR18 directo

30

<220>

<221> característica_misc

<222> (524)..(524)

35

<223> "N" representa cualquier ácido nucleico

<400> 78

```

tggatcctgc cgctcgcgtc ttagtgtttc tccctcaaga ctttccttct gttttgttgt      60
cttgtgcagt attttacagc ccctcttgty tttttcttta tttctcgtac acacacgcag     120
ttttaagggg gatgtgtgta taattaaag. gacccttggc ccatactttc ctaattcttt     180
agggactggg attgggtttg actgaaatat gttttggtgg ggatgggacg gtggacttcc     240
attctcccta aactggagtt ttggtcggta atcaaaacta aaagaaacct ctgggagact     300
ggaaacctga ttggagcact gaggaacaag ggaatgaaaa ggcagactct ctgaacgttt     360
gatgaaatgg actcttgtga aaattaacag tgaatattca ctggtgcaact gtacgaagtc     420
tctgaaatgt aattaaagt ttttattgag cccccgagct ttggcttgcg cgtatttttc     480
cggctcgcgga catcccaccg cgcagagcct cgcctccccg ctgncctcag ctccgatgac     540
ttccccgccc ccgccctgct cgggtgacaga cgttctactg cttccaatcg gaggcaccct     600
tcgcgg                                                                    606
  
```

55

<210> 79

<211> 465

60

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

65

<223> elementos STAR en STAR18 inverso

ES 2 344 074 T3

	<400> 79		
	tggaacctgc cgctcgcgtc ttagtgtttc tccctcaaga ctttccttct gttttgttgt	60	
5	cttgtgcagt attttacagc cctccttgty tttttcttta tttctcgtac acacacgcag	120	
	ttttaagggg gatgtgtgta taattaanaag gacccttggc ccatactttc ctaattcttt	180	
	agggactggg attgggtttg actgaaatat gttttggtgg ggatgggacg gtggacttcc	240	
10	attctcccta aactggagtt ttggtcggta atcaaaaacta aaagaaacct ctgggagact	300	
	ggaaaacctga ttggagcact gaggaacaag ggaatgaaaa ggcagactct ctgaacgttt	360	
	gatgaaatgg actccttgta aaattaacag tgaatattca ctgttgact gtacgaagtc	420	
15	tctgaaatgt aattaanaagt ttttattgag cccccgagct ttggc	465	
	<210> 80		
	<211> 48		
	<212> ADN		
20	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> oligonucleótido C65		
	<400> 80		
30	aacaagcttg atacagatc tgctagcttg gttcagctga tacttccc		48
	<210> 81		
	<211> 54		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
40	<223> oligonucleótido C66		
	<400> 81		
45	aaactcgagc ggccgcaat tegtgcactt taccactccc tatcagtgat agag		54
	<210> 82		
	<211> 39		
	<212> ADN		
50	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
55	<223> oligonucleótido C67		
	<400> 82		
60	aaaccgaggc atggaagacg ccaaaaacat aaagaaagg		39
	<210> 83		
	<211> 32		
65	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

ES 2 344 074 T3

	<220>		
	<223> oligonucleótido C68		
5	<400> 83		
	tatggatcct agaattacac ggcgatcttt cc		32
10	<210> 84		
	<211> 33		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> oligonucleótido C81		
20	<400> 84		
	aaaccatggc cgagtacaag cccacggtgc gcc		33
25	<210> 85		
	<211> 35		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
30	<220>		
	<223> oligonucleótido C82		
35	<400> 85		
	aaatctagat caggcaccgg gcttgcgggt catgc		35
40	<210> 86		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> oligonucleótido C85		
50	<400> 86		
	catttccccg aaaagtgccca cc		22
55	<210> 87		
	<211> 24		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
60	<220>		
	<223> oligonucleótido D30		
65	<400> 87		
	tcaactgctag cgagtggtaa actc		24

ES 2 344 074 T3

	<210> 88	
	<211> 28	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido D41	
10	<400> 88	
	gaagtcgacg aggcaggcag aagtatgc	28
15	<210> 89	
	<211> 29	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido D42	
25	<400> 89	
	gagccgcggt ttagtctctc acctgtcg	29
30	<210> 90	
	<211> 23	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido D51	
40	<400> 90	
	tctggaagct ttgctgaaga aac	23
45	<210> 91	
	<211> 21	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido D89	
55	<400> 91	
	gggcaagatg tcragtcag g	21
60	<210> 92	
	<211> 30	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

ES 2 344 074 T3

	<220>		
	<223> oligonucleótido D90		
5	<400> 92		
	aggcccatgg tcacctccat cgctactgtg		30
10	<210> 93		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> oligonucleótido D91		
20	<400> 93		
	ctaatcactc actgtgtaat		20
25	<210> 94		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> oligonucleótido D93		
35	<400> 94		
	aattacaggc gcgcc		15
40	<210> 95		
	<211> 15		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
45	<220>		
	<223> oligonucleótido D94		
50	<400> 95		
	aattggcgcg cctgt		15
55	<210> 96		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> oligonucleótido D95		
65	<400> 96		
	tgctttgcat acttctgcct gcctc		25

ES 2 344 074 T3

	<210> 97	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E12	
10	<400> 97	
	taggggggat ccaaatgttc	20
15	<210> 98	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E13	
25	<400> 98	
	cctaaaagaa gatctttagc	20
30	<210> 99	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E14	
40	<400> 99	
	aagtgttga tccacttgg	20
45	<210> 100	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E15	
55	<400> 100	
	tttgaagatc taccaaatgg	20
60	<210> 101	
	<211> 20	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 344 074 T3

<220>
<223> oligonucleótido E16

5 <400> 101
gttcgggatc cacctggccg 20

10 <210> 102
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> oligonucleótido E17

20 <400> 102
taggcaagat ctggccctc 20

25 <210> 103
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> oligonucleótido E18

35 <400> 103
cctctctagg gatccgacctc 20

40 <210> 104
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> oligonucleótido E19

50 <400> 104
ctagagagat cttccagtat 20

55 <210> 105
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> oligonucleótido E20

65 <400> 105
agagttccgg atccgcctgg 20

ES 2 344 074 T3

	<210> 106	
	<211> 20	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E21	
10	<400> 106	
	ccaggcagac tcggaactct	20
15	<210> 107	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E22	
25	<400> 107	
	tggtgaaacc gtagcctac	20
30	<210> 108	
	<211> 20	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E23	
40	<400> 108	
	aggtcaggag atctagacca	20
45	<210> 109	
	<211> 22	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E25	
55	<400> 109	
	ccatttgcg tccttagct cc	22
60	<210> 110	
	<211> 22	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia Artificial	

ES 2 344 074 T3

	<220>		
	<223> oligonucleótido E42		
5	<400> 110		
	cgatgtaacc cactcgtgca cc		22
10	<210> 111		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
15	<220>		
	<223> oligonucleótido E57		
20	<400> 111		
	agagatctag gataatttcg		20
25	<210> 112		
	<211> 36		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> oligonucleótido E92		
35	<400> 112		
	aggcgctagc acgcgttcta ctctttcct actctg		36
40	<210> 113		
	<211> 35		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> oligonucleótido E93		
50	<400> 113		
	gatcaagctt acgcgtctaa aggcatttta tatag		35
55	<210> 114		
	<211> 35		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> oligonucleótido E94		
65	<400> 114		
	aggcgctagc acgcgttcag agttagtgat ccagg		35

ES 2 344 074 T3

	<210> 115	
	<211> 35	
	<212> ADN	
5	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E95	
10	<400> 115	
	gatcaagctt acgcgtcagt aaaggttctg tatgg	35
15	<210> 116	
	<211> 36	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E96	
25	<400> 116	
	aggcgctagc acgcgttcta ctcttcatt actctg	36
30	<210> 117	
	<211> 26	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E97	
40	<400> 117	
	cgaggaagct ggagaaggag aagctg	26
45	<210> 118	
	<211> 25	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> oligonucleótido E98	
55	<400> 118	
	caagggccgc agcttacaca tgctc	25
60	<210> 119	
	<211> 17	
	<212> ADN	
65	<213> Secuencia artificial	

ES 2 344 074 T3

<220>
<223> oligonucleótido D58

5 <400> 119
ccaagttgac cagtgcc 17

10 <210> 120
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> oligonucleótido D80

20 <400> 120
gttcgtggac acgacctccg 20

25 <210> 121
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> oligonucleótido D70

35 <400> 121
tacaagccaa ccacggcct 19

40 <210> 122
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> oligonucleótido D71

50 <400> 122
cggaagtgct tgacattggg 20

55

60

65