



(10) **DE 10 2007 010 252 B4** 2013.07.04

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 010 252.8**

(22) Anmeldetag: **02.03.2007**

(43) Offenlegungstag: **04.09.2008**

(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: **04.07.2013**

(51) Int Cl.: **C07H 21/00** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

**SIRS-Lab GmbH, 07745, Jena, DE**

(74) Vertreter:

**WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS,  
KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354, Freising,  
DE**

(72) Erfinder:

**Rußwurm, Stefan, PD Dr., 07743, Jena, DE; Saluz,  
Hans Peter, Prof., 07743, Jena, DE; Daigner, Hans-  
Peter, Prof., 68623, Lampertheim, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

**DE 600 23 496 T2**  
**WO 2005/ 083 115 A2**

**Chemical Abstract AN 146:435738. In: Acta  
Medica Nagasakiensia, 51, 2006, 2, 57-63.**

**Medline Abstract AN 2004 545 916. In: Journal  
of Biotechnology, 114, 2004, 1-2, 121-124.**

**Medline Abstract AN 2006 143 439. In: Nutrition  
(Burbank, Los Angeles, Calif.), 22, 2006, 4, 408-  
413.**

**Medline Abstract AN 2006 228 769. In: Journal  
of Pineal Research, 40, 2006, 4, 305-311.**

**Thomas D. Schmittgen, Brian A. Zakrajsek:  
Effect of experimental treatment on housekeeping  
gene expression: validation by real-time,  
quantitative RT-PCR. In: J. Biochem. Biophys.  
Methods, 46, 2000, 69-81.**

(54) Bezeichnung: **Kontrollgene zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten**

(57) Hauptanspruch: Kontrollgen-Satz zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten aus Blutproben eines Patienten mit Erkrankungen mit systemischer Immunreaktion, insbesondere SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock oder Multiorganversagen, Trauma, entzündlichen Erkrankungen, lokalen Infektionen, sowie eines post-operativen Patienten, wobei der Kontrollgen-Satz folgende RNA-Sequenzen umfasst: SEQ-ID 87, SEQ-ID 89, SEQ-ID 90, SEQ-ID 91, SEQ-ID 93, SEQ-ID 95 und SEQ-ID 96.

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Kontrollgene, insbesondere einen Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten, aus den Kontrollgenen abgeleitete PCR-Primer, insbesondere PCR-Primer-Satz gemäß Anspruch 2, aus den Kontrollgenen abgeleitete Sonden, insbesondere Sonden-Satz gemäß Anspruch 3 sowie ein Verfahren zur Normalisierung von Genexpressionsanalysen gemäß Anspruch 4.

**[0002]** Nach wie vor besteht ein Bedarf, Gene, insbesondere aus Blutzellen, zu identifizieren, welche in ihrer Expression unter verschiedenen Bedingungen nur minimale Variation zeigen. Diese sogenannten „Housekeeper“ oder „Housekeeping“-Gene finden Anwendung als Referenzen, interne Kontrollen und Bezugswerte bei der Quantifikation der Genexpression und von RNA und mRNA mit Methoden wie Northern Blotting, Ribonuklease Protection assay, Kapillarelektrophorese, Microarrays und quantitativer real-time PCR sowie mittels weiterer Verfahren zur direkten Messung der Transkription und Messung nach vorheriger Amplifikation.

**[0003]** Im Folgenden werden die Begriffe Housekeeper, Housekeeping-Gene und Expressionskontrollgene unter dem Begriff Kontrollgene zusammengefasst. Diese Vereinfachung wird aus Gründen der Lesbarkeit vorgenommen und stellt keine Einschränkung der Erfindung dar.

**[0004]** Eine Normalisierung quantitativer Daten mittels Kontrollgenen hat zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. Die Kontrollgene ermöglichen eine Identifikation von Genen deren Aktivität bei verschiedenen Krankheitszuständen differentiell reguliert wird sowie die Entwicklung darauf basierender Diagnostika.

**[0005]** Ein Kontrollgen ist ein Gen, welches minimale Änderung der Expression und Transkription über verschiedene RNA Proben zeigt und damit als Kontrolle zur Messung veränderlicher Genaktivitäten über verschiedene Proben dient. Kein Gen zeigt unveränderte Aktivität über alle Gewebe. Daher besteht ein hoher Bedarf an neuen Kontrollgenen, insbesondere für Blut, da Expressionswerte aus Blut diagnostisch angewendet werden.

**[0006]** Obwohl verschiedene Kontrollgene literaturbekannt sind [1], sind keine Kontrollgene und deren Transkripte sowie deren kombinierte Verwendung zur Normalisierung der Genexpression und Transkription aus Vollblutproben und Blutzellen bekannt. Transkripte (auch mRNA und microRNA sowie weitere RNA) mit konstanter Konzentration in Blutzellen und in Zellen aus Organen und peripherem Gewebe welche in Vollblut lokalisiert sind, stellen eine Voraussetzung zur Normalisierung von Genaktivitäten und zur Ermittlung der Veränderungen anderer Genaktivitäten dar und somit eine Voraussetzung für Blut-basierte Diagnostik. Ebenso sind bereits verschiedene Studien zur Messung der Genaktivität für die Diagnose/Prognose von SIRS und Sepsis publiziert, beispielsweise [2, 3], eine Verwendung und Quantifizierung dieser Genaktivitätssignale mittels Kontrollgenen aus Blut wurde jedoch noch nicht beschrieben.

**[0007]** Es besteht somit ein Bedarf an robusten und über eine Stabilität verfügender Kontrollgene aus Blut und Blutzellen, die eine Normalisierung und Quantifizierung der Genexpression von krankheitsspezifischen Genen oder Genclustern ermöglicht.

**[0008]** Ausgangspunkt für die in der vorliegenden Patentanmeldung offenbarten Erfindung ist die Erkenntnis, dass Genaktivitäten verschiedener Gene, welche in Blutzellen vorkommen, in Proben eines Individuums bei dem Sepsis-typische Krankheitserscheinungen (entsprechend der Definition in [4]) festgestellt werden, sich von den Genaktivitäten der gleichen Gene von Individuen, bei denen keine Sepsis diagnostiziert wurde nicht unterscheiden und gemeinsam oder einzeln als Kontrollgene zur Normalisierung von Genaktivitäten aus Blutzellen und zur Konzentrationsbestimmung von Transkripten aus Blut verwendet werden können. Dies erlaubt die Normalisierung und relative Quantifizierung der Aktivitäten anderer Gene, was zur Diagnose, Prognose, Therapie und Verlaufskontrolle genutzt werden kann.

**[0009]** Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, Mittel und Verfahren zur Verfügung zu stellen, welche einen Bezugspunkt zur Unterscheidung krankheitsbedingter Genexpressionsänderungen und damit eine Diagnose oder Verlaufskontrolle der Therapie ermöglicht.

**[0010]** Diese Aufgabe wird durch Kontrollgene und insbesondere einen Kontrollgen-Satz mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

**[0011]** Die Aufgabe wird weiter durch einen von dem Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 abgeleitete Primer, insbesondere Primer-Satz gemäß Anspruch 2 sowie durch Sonden, insbesondere Sonden-Satz gemäß Anspruch 3, gelöst.

**[0012]** Verfahrenstechnisch wird die Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 4 gelöst.

**[0013]** Die Erfindung beschreibt die Identifikation von neuen Kontrollgenen aus Blut, geeignete Mikroarray-Sonden und PCR-Primer und ihre Verwendung, auch in Kombination, zur Normalisierung von quantitativen Expressionsdaten aus Blut und Blutzellen in Microarrays, real-time PCR assays und anderen Systemen mit oder ohne Amplifikation und mit verschiedenen Visualisierungsmöglichkeiten zur Bestimmung sowie deren Anwendung zur Diagnose krankheitsbedingter Veränderungen bei lokalen Entzündungen unterschiedlicher Lokalisation und bei der systemischen Reaktion darauf wie SIRS, Sepsis, schwere Sepsis mit Organversagen.

**[0014]** Bei diesen Untersuchungen ist die Normalisierung von Genexpressionsanalysen von entscheidender Bedeutung. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung soll unter Normalisierung folgendes verstanden werden:

„Unter einer Normalisierung versteht man, die Messungen von verschiedenen Arrays bzw. PCR oder insbesondere RT-PCR Experimenten vergleichbar zu machen, indem man die technische Variabilität vermindert bzw. entfernt. Innerhalb dieser Experimente gibt es eine Vielzahl von Quellen, welche die Messungen verfälschen können. Mögliche technische Störquellen sind eine unterschiedliche Effizienz bei der reversen Transkription, dem Labelling oder den Hybridisierungsreaktionen sowie Probleme mit den Arrays, Chargeneffekte bei den Reagenzien oder laborspezifische Bedingungen.“

**[0015]** Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Blutprobe eines Individuums die Aktivität von einem oder mehreren zu untersuchenden Genen durch Feststellung der Anwesenheit und der Menge des Genprodukts relativ zu den Mengen der Genprodukte der Kontrollgene zwischen SIRS und Sepsis unterscheiden kann.

**[0016]** Offenbart werden hierzu Kontrollgene und Gensequenzen aus Blut und Blutzellen sowie daraus abgeleitete Primer und Sonden, welche zur Bestimmung, Visualisierung und Normalisierung und Quantifizierung von Genaktivitäten und Transkripten verwendet werden können. Die Sequenzen der Oligonukleotidsonden in bevorzugter Ausführung sind in Tabelle 1 dargelegt und entsprechen der im beigefügten Sequenzprotokoll Seq-ID 1 bis Seq-ID 7, verwendete Primersequenzen in Tabelle 2 entsprechen der im beigefügten Sequenzprotokoll Seq-ID 8 bis Seq-ID 21. Dabei können die Sequenzen der Oligonukleotidsonden auch weitere Sequenzen, in bevorzugter Ausführung von einer Länge von 50–100 Nukleotide annehmen, welche spezifisch Transkripte der in Tabelle 3 dargelegten Gene mit Sequenzen Seq-ID 87, 89, 90, 91, 93, 95, 96 binden (SEQ ID NO: 22 bis 86, 88, 92, 94 und 97 sind nicht Teil der Erfindung), Die Länge der in Amplifikationsverfahren wie PCR verwendeten Sequenzen kann beliebig sein soweit sie die gewünschte enzymatische Manipulation und Amplifikation unterstützen.

Tabelle 1: DNA-Oligonukleotidsonden

Gene Symbol	SEQ-ID
ITGAL	1
SNAPC1	2
CASP8	3
C7	4
PPARD	5
IL18	6
F3	7

Tabelle 2: Forward und Reverse DNA-Primer.

Gene Symbol	Forward Primer SEQ-ID	Reverse Primer SEQ-ID
ITGAL	8	15
SNAPC1	9	16
CASP8	10	17
C7	11	18
PPARD	12	19
IL18	13	20
F3	14	21

Tabelle 3: Kontrollgene (RNA-Sequenzen)

GenBank Accession Nummer	SEQ-ID
NM_024081	22
AA398364	23
N34546	24
AA659421	25
AA682479	26
AK024118	27
AA923316	28
BM309952	29
AI093653	30
AI131415	31
AI263527	32
AA282242	33
CR740270	34
BG191861	35
AI301257	36
AI310464	37
AW964023	38
AI351933	39
AA100540	40
AI362368	41
AI817134	42
AI381377	43
AI520967	44
AA253470	45
AI559304	46
AI565002	47
AI587389	48
AI609367	49
AI635278	50



AI702056	51
AI707917	52
AI733176	53
AI769053	54
AI798545	55
AI801425	56
AI801595	57
AI809873	58
AI862063	59
AI923251	60
AI925556	61
AI932551	62
AI932884	63
AI933797	64
AI933967	65
AI935874	66
H06263	67
H22921	68
H54423	69
N22551	70
N73510	71
R06107	72
R42511	73
R43088	74
NM_181705	75
R92455	76
R93174	77
T77995	78
T79815	79
T83946	80
T95909	81
T98779	82
AK127462	83
W80744	84
W86575	85
AJ297560	86
NM_001562	87
BU629240	88
NM_001228	89
NM_001993	90
NM_002209	91
NM_002392	92

NM_000587	93
NM_004379	94
BC002715	95
NM_003082	96
AA664688	97

**[0017]** Die Primer in Tabelle 2 können verwendet werden, um Amplifikationsprodukte herzustellen, welche die gewünschte Region (Sequenz) der genannten Gene enthält.

**[0018]** In üblicher Ausführung ist das Produkt 150–200 Nukleotide lang.

**[0019]** Die Kontrollgene können einzeln oder in Kombination von mehreren verwendet werden. Üblicherweise kann die Aktivität von Kontrollgenen wie hier beschrieben mit Hybridisierungssonden für Microarrays oder PCR Primern und real-time PCR bestimmt werden. Die Kontrollgene und ihre Expressionsprodukte können aber auch nach Amplifikation mit anderen dem Fachmann bekannten Methoden wie beispielsweise NASBA (Nucleic Acid Sequence-based Amplification) und in verschiedener Kombination ermittelt werden. Sie können auch mit einer Reihe weiterer Methoden oder Visualisierungsmöglichkeiten wie beispielsweise mit Hilfe monoklonaler Antikörper bestimmt werden. Primer und Sonden können für das Gen, das Expressionsprodukt (mRNA) oder Expressionszwischenprodukte, welche nicht komplett zu mRNA prozessiert werden, eingesetzt werden.

**[0020]** In weiteren Ausführungen binden die Primer und Sonden eine spezifische Region der hier offenbarten Kontrollgene oder ihrer Transkripte. Die Sonden und Primer können aber mit jeder Region der hier offenbarten Gensequenzen oder daraus transkribierten Sequenzen wechselwirken. Die Primer und Sonden können über fortlaufende Basenpaarung wechselwirken müssen aber nicht kontinuierlich mit der kompletten komplementären Sequenz wechselwirken. Die Pufferzusammensetzungen, Salzkonzentrationen, Waschschritte und Temperaturen können hier variabel gewählt werden.

**[0021]** Ebenso können diese Veränderungen der Kontrollgene und der Testgene mit den Expressionswerten (oder daraus ableiteten Daten wie z. B. Durchschnittswerten) einer oder mehrerer Referenzproben verglichen werden, welche nicht gleichzeitig mit der Zielprobe ermittelt werden.

**[0022]** Eine Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass man Expressionswerte unter Anwendung von Kontrollgenen der Tabelle 3 sowie Nukleinsäuren und Transkripte dieser Kontrollgene aus Blut und aus Blutzellen als Kontrollgene durch Vergleich der Expressionswerte mit einer oder mehreren Testnukleinsäuren und durch Quantifizierung in Bezug zur Testnukleinsäure ermittelt.

**[0023]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass Nukleinsäuren und DNA Sonden mit den Sequenzen nach Tabelle 1 und deren Bindung von RNA inklusive microRNA und von Transkripten (RNA oder mRNA) in Blut oder aus Blutzellen von Genen nach Tabelle 3 in Lösung oder immobilisiert auf Oberflächen oder Partikeln oder Beads und die Verwendung der gebundenen Transkripte dieser Gene zur Normalisierung durch Vergleich der gebundenen Mengen (Expressionswerte) der Nukleinsäuren mit einer oder mehreren an Sonden gebundenen Testnukleinsäuren und zur Quantifizierung in Bezug zur gebundenen Testnukleinsäure verwendet werden.

**[0024]** Eine Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren zur ex vivo, in vitro Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis (beides entsprechend [4]) basierend durch in-Bezug-setzen der RNA-Mengen aus Kontrollgen und Testgen, folgende Schritte erfasst:

- Isolieren von Kontrollgen-RNA sowie Testgen-RNA aus einer Blutprobe
- Markieren der Kontrollgen- und Testgen-RNA mit einem detektierbaren Marker und In-Kontakt-Bringen mit der DNA unter Hybridisierungsbedingungen, wobei die DNA ein Genfragment oder Oligonukleotid ist, welches spezifisch Transkripte, Amplifikationsprodukte oder in vitro Transkripte von Kontrollgenen bindet.
- quantitatives Erfassen der Markierungssignale der Kontrollgen und Testgen-RNA entsprechend b) und
- Vergleichen der quantitativen Daten der Markierungssignale, um eine Aussage zu treffen, ob ein spezifisches Gen oder Genfragment in Vergleich zu den Signalen der Kontrollgene stärker oder schwächer exprimiert sind.

**[0025]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass man die Kontrollgen-RNA vor dem Messen der Testgen-RNA mit der DNA hybridisiert und die Markierungssignale des Kontroll-

RNA/DNA-Komplexes erfasst, ggf. weiter transformiert und gegebenenfalls in Form einer Kalibrierkurve oder -tabelle ablegt.

**[0026]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass RNA der Kontrollgene oder Teile davon über Sequenzierung oder teilweise Sequenzierung beispielsweise über Pyrosequenzierung identifiziert und quantifiziert werden.

**[0027]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass als Kontrollgen-RNA mRNA oder microRNA verwendet wird.

**[0028]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die DNA zur spezifischen Bindung der Kontrollgen-RNA oder deren in vitro Transkripte an vorbestimmten Bereichen auf einem Träger in Form eines Microarrays angeordnet, insbesondere immobilisiert, wird.

**[0029]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der biologischen Probe um die eines Menschen handelt.

**[0030]** Diese Sequenzen mit der Sequenz-ID: 1 bis zur Sequenz-ID: 97 sind dem angefügten 70-seitigen, 107 Sequenzen umfassenden, Sequenzprotokoll im Einzelnen offenbart, wobei SEQ ID NO: 22 bis 86, 88, 92, 94 und 97 nicht Teil der Erfindung sind.

**[0031]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die immobilisierten oder freien Sonden mit Sequenzen entsprechend Tabelle 1 markiert werden. Für diese Ausführungsform finden selbstkomplementäre Oligonukleotide, so genannte Molecular beacons, als Sonden Verwendung. Sie tragen an ihren Enden ein Fluorophor/Quencher-Paar, so dass sie in Abwesenheit einer komplementären Sequenz in einer gefalteten Haarnadelstruktur vorliegen und erst mit einer entsprechenden Probensequenz ein Fluoreszenzsignal liefern. Die Haarnadelstruktur der Molecular Beacons ist so lange stabil, bis die Probe an der spezifischen Fängersequenz hybridisiert, was zu einer Konformationsänderung und damit auch Freisetzung der Reporterfluoreszenz führt.

**[0032]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens 1 bis 14 Nukleinsäuresonden oder deren Komplementäre zur Bindung der Transkripte oder deren Komplementäre der Kontrollgene verwendet werden.

**[0033]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die synthetischen Analoga der Kontrollgene bzw. die synthetischen Oligonukleotide welche die Transkripte der Kontrollgene binden insbesondere ca. 60 Basenpaare umfassen.

**[0034]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die als DNA von in den Ansprüchen aufgelisteten Gene ersetzt werden durch von deren RNA abgeleiteten Sequenzen, synthetische Analoga, Aptamere sowie Peptidonukleinsäuren.

**[0035]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass als detektierbarer Marker ein radioaktiver Marker, insbesondere  $^{32}\text{P}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{33}\text{P}$  oder  $^3\text{H}$  verwendet wird.

**[0036]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass als detektierbarer Marker ein nicht radioaktiver Marker, insbesondere ein Farb- oder Fluoreszenzmarker, ein Enzymmarker oder Immunmarker, und/oder quantum dots oder ein elektrisch messbares Signal, insbesondere Potential- und/oder Leitfähigkeits- und/oder Kapazitätsänderung bei Hybridisierungen, verwendet wird.

**[0037]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Proben-RNA und Kontrollgen-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate dieselbe Markierung tragen.

**[0038]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die Testgen-RNA und Kontrollgen-RNA und/oder enzymatische oder chemische Derivate unterschiedliche Markierungen tragen.

**[0039]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die DNA-Sonden auf Glas oder Kunststoff, immobilisiert werden.

**[0040]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen DNA-Moleküle über eine kovalente Bindung an das Trägermaterial immobilisiert werden.

**[0041]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass die einzelnen DNA-Moleküle mittels elektrostatischer- und/oder Dipol-Dipol- und/oder hydrophober Wechselwirkungen und/oder Wasserstoffbrücken an das Trägermaterial immobilisiert werden.

**[0042]** Eine weitere Ausführungsform der Erfindung besteht in der Verwendung von rekombinant oder synthetisch hergestellten, spezifischen Kontrollgen-Nukleinsäuresequenzen, Partialsequenzen einzeln oder in Teilmengen als Kalibrator in Sepsis-Assays und/oder zur Bewertung der Wirkung und Toxizität beim Wirkstoffscreening und/oder zur Herstellung von Therapeutika und von Stoffen und Stoffgemischen, die als Therapeutikum vorgesehen sind, zur Vorbeugung und Behandlung von SIRS und Sepsis.

**[0043]** Es ist dem Fachmann klar, dass die in den Ansprüchen dargelegten einzelnen Merkmale der Erfindung ohne Einschränkung beliebig miteinander kombinierbar sind.

**[0044]** Als Kontrollgene im Sinne der Erfindung werden alle abgeleiteten DNA-Sequenzen, Partialsequenzen und synthetischen Analoga (beispielsweise Peptidonukleinsäuren, PNA) verstanden. Die auf Bestimmung der Genexpression auf RNA-Ebene bezogene Beschreibung der Erfindung stellt keine Einschränkung sondern nur eine beispielhafte Anwendung dar.

**[0045]** Eine Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt in der Normalisierung von Messdaten der differentiellen Genexpression aus Vollblut, beispielsweise zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis und deren Schweregrade (beides entsprechend [4]). Hierzu wird die RNA der Kontrollgene aus dem Vollblut von entsprechenden Patienten und eine Kontrollprobe eines gesunden Probanden oder nicht-infektiösen Patienten isoliert. Die RNA wird anschließend markiert, beispielsweise radioaktiv mit  $^{32}\text{P}$  oder mit Farbstoffmolekülen (Fluoreszenz). Als Markierungsmoleküle können alle im Stand der Technik zu diesem Zwecke bekannten Moleküle und/oder Detektionssignale eingesetzt werden. Entsprechende Moleküle und/oder Verfahren sind dem Fachmann ebenfalls bekannt.

**[0046]** Die so markierte RNA wird anschließend mit auf einem Microarray immobilisierten DNA-Molekülen hybridisiert. Die auf dem Microarray immobilisierten DNA-Moleküle stellen eine spezifische Auswahl der Gene gemäß der vorliegenden Erfindung zur Normalisierung von Genexpressionsdaten bei der Unterscheidung von SIRS und Sepsis dar.

**[0047]** Die Intensitätssignale der hybridisierten Moleküle werden im Anschluss durch geeignete Messgeräte (Phosphorimager, Microarray-Scanner) gemessen und durch weitere softwaregestützte Auswertungen analysiert. Aus den gemessenen Signalintensitäten werden die Expressionsverhältnisse zwischen den Testgenen der Patientenprobe und den Kontrollgenen bestimmt. Aus den Expressionsverhältnissen der unter- und/oder überregulierten Gene lassen sich, wie in den nachstehend dargestellten Experimenten, Rückschlüsse auf die Unterscheidung SIRS und Sepsis ziehen.

**[0048]** Eine weitere Anwendung der über Microarrayanalyse mit nachfolgender Quantifizierung ermittelten Genaktivitäten zur Normalisierung von Genexpressionsdaten besteht in der Anwendung zur Unterscheidung von SIRS und Sepsis für die elektronischen Weiterverarbeitung zum Zweck der Herstellung von Software für Diagnosezwecke (z. B. für die Ermittlung der Lokalisation einer Entzündung und zur Einschätzung der Krankheitsschwere einer individuellen Immunantwort insbesondere bei Infektionen, auch im Rahmen von Patienten-datenmanagementsystemen oder Expertensystemen) oder zur Modellierung zellulärer Signalübertragungswegen.

**[0049]** Für die Durchführung der Auswertung der Mikroarrays für die Zwecke der vorliegenden Patentanmeldung gilt folgendes:

#### Mikroarray-Experimentbeschreibung

(Nach der Minimum Information About a Microarray Experiment [MIAME] Checkliste – Neuauflage Januar 2005, basierend auf Brazma A et al., Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data, Nature Genetics 29, 365–371 (2001) [17], auf welches hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird)

**[0050]** Einlesen der Slides/technische Spezifikationen des Scanners

- |    |                       |   |
|----|-----------------------|---|
| a) | Scanner:              | GenePix 4000E konfokaler Auflichtfluoreszenz-(Axon Instruments) |
| b) | Software zum Scannen: | GenPix Pro 4.0  |
| c) | Scan-Parameter:       | Laser-Power: Cy3 Kanal – 100%<br>Cy5 Kanal – 100%               |
|    | PMT-Spannung:         | Cy3 Kanal – 700 V<br>Cy5 Kanal – 800 V                          |
- d) räumliche Auflösung (pixel space) – 10  $\mu\text{m}$ .

## Auslesen und Prozessieren der Daten

**[0051]** Im Rahmen der Experimente wurden über 1000 Blutproben von Patienten hybridisiert. Jedes RNA-Paar (Patient gegen Vergleichs-RNA) wurde auf einem Mikroarray cohybridisiert. Dabei wurde die Patienten-RNA mit einem rot fluoreszierenden und die Vergleichs-RNA mit einem grün fluoreszierenden Farbstoff markiert. Die digitalisierten Bilder des hybridisierten Arrays wurden mit der GenePix Pro 4.0 bzw. 5.0 Software von Axon Instruments ausgewertet. Zur Spot-Detektion, Signalquantifizierung und Bewertung der Spot-Qualität wurde die GenePix™ Analysis Software verwendet. Die Spots wurden entsprechend der Einstellungen in der GenePix™ Software mit 100 = „good“, 0 = „found“, -50 = „not found“, -75 = „absent“, -100 = „bad“ markiert. Die Rohdaten werden in einer entsprechenden \*.gpr-Datei abgelegt.

## Normalisierung, Transformation und Datenauswahlverfahren

## e) Transformation und Normalisierung der Signaldaten

**[0052]** Zur Normalisierung und varianzstabilisierten Transformation der Rohdaten wurde das Verfahren von Huber et al. [5] angewendet, bei der die additiven und multiplikativen Fehler Block für Block geschätzt werden. Dazu werden etwa 75% aller Spots herangezogen. Die Signale werden anschließend mit der Funktion  $\text{arsinh}$  transformiert. (so entspricht das transformierte Verhältnis von  $\pm 0.4$  etwa einer 1.5-fachen Veränderung (für große Zahlen ist  $\text{arsinh}(x)$  nahezu identisch mit dem  $\text{Ln}(2x)$ ).

**[0053]** Rocke DM, Durbin B, A model for measurement error for gene expression arrays., J Comput Biol. 2001; 8(6)557-69 [18] haben ein Modell zur Abschätzung des Messfehlers in Genexpressionsarrays als Funktion des Expressionsniveaus entwickelt, auf dieses hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Dieses Fehlermodell gestattet zusammen mit weiteren Analyseverfahren, Datentransformationen und Gewichtungen bereits einen genaueren Vergleich der Genexpressionsdaten und liefert Richtlinien für Hintergrundanalyse, Bestimmung von Vertrauensintervallen und Aufbereitung der Analysedaten für deren multivariate Weiterverarbeitung bzw. Analyse.

**[0054]** Aufgrund des oben erwähnten Fehlermodells von Rocke und Durbin [18] haben Huber W, Heydebreck A, und Suetmann H, Variance stabilization applied to microarray data calibration and to the quantification of differential expression., Bioinformatics. 2002; 18 Suppl 1:S96-104 [19], ein statistisches Modell für Mikroarray-Genexpressionsdaten entwickelt, auf welches hiermit vollinhaltlich Bezug genommen wird. Das Modell umfasst eine Datenkalibrierung, die Quantifizierung unterschiedlicher Expressionsniveaus sowie die Quantifizierung des Messfehlers. Huber et al. [19] haben hierzu eine Datentransformation für Signalintensitätsmessungen und eine Differenzstatistik hergeleitet, welche unter Verwendung der Areafunktion  $\text{arsinh}$  zu einer Varianzstabilisierung und Normalisierung eines Signaldatensatzes über dessen gesamten Intensitätsbereich führt. Dieses Verfahren wurde insbesondere anhand von Mikroarray-Genexpressionsdaten gezeigt, ist jedoch im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch auf andere Verfahren zur Messung der Genexpression übertragbar.

**[0055]** Somit wird durch die genannte Transformation mittels der Areafunktion die häufig bei der Auswertung von Signalen beobachtete Abhängigkeit der Varianz von der Signalintensität ausgeglichen.

## f) Filtern

**[0056]** Die technischen Replikate (mehrfache Spots derselben Probe) auf dem Mikroarray werden aus den korrigierten und transformierten Signalintensitäten abhängig von ihrer Spot-Qualität herausgefiltert. Für jeden Spot werden die Replikate mit der höchsten Kennzeichnung ausgewählt und die zugehörige Signalintensität gemittelt. Die Expression von Spots mit ausschließlich nicht messbaren Replikaten werden mit „NA“ (not available) gekennzeichnet. Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Messung der differentiellen Genexpression für die therapiebegleitende Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, dass Patienten auf die geplante Therapie ansprechen werden, und/oder für die Bestimmung des Ansprechens auf eine spezialisierte Therapie und/oder auf die Festlegung des Therapieendes im Sinne eines „drug monitoring“ bei Patienten mit SIRS und Sepsis und deren Schweregrade. Hierzu wird aus den in zeitlichen Abständen gesammelten Blutproben des Patienten die RNA (Test-RNA und Kontroll-RNA) isoliert. Die verschiedenen RNA-Proben werden zusammen markiert und mit ausgewählten Testgenen sowie Kontrollgenen welche auf einem Microarray immobilisiert sind, hybridisiert. Aus den Expressionsverhältnissen zwischen einzelnen oder mehreren Kontrollgenen und Testgenen wie z. B. TNF alpha lässt sich somit beurteilen, welche Wahrscheinlichkeit besteht, dass Patienten auf die geplante Therapie ansprechen werden und/oder ob die begonnene Therapie wirksam ist und/oder wie lange die Patienten noch entsprechend therapiert werden müssen und/oder ob der maximale Therapieeffekt mit der verwendeten Dosis und Dauer schon erreicht worden ist.

**[0057]** Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Verwendung der RNA der erfindungsgemäßen Gene zur Gewinnung von quantitativen Informationen durch Hybridisierungs-unabhängige Verfahren, insbesondere enzymatische oder chemische Hydrolyse, Surface Plasmon Resonanz-Verfahren (SPR-Verfahren), anschließende Quantifizierung der Nukleinsäuren und/oder von Derivaten und/oder Fragmenten derselben

**[0058]** Die mittels PCR (auch weitere Amplifikationsverfahren wie beispielsweise NASBA) amplifizierten und quantifizierten Transkripte von Kontrollgenen stellen eine weitere Ausführungsform gemäß der vorliegenden Erfindung zur Normalisierung von Genexpressionsdaten bei der Unterscheidung von SIRS und Sepsis und deren Schweregrade dar. Die Intensitätssignale der amplifizierten Transkripte werden im Anschluss durch geeignete Messgeräte (PCR-Fluoreszenzdetektor) gemessen und durch weitere softwaregestützte Auswertungen analysiert. Aus den gemessenen Signalintensitäten werden die Expressionsverhältnisse zwischen den Testgenen der Patientenprobe und den Kontrollgenen bestimmt. Aus den Expressionsverhältnissen der unter- und/oder überregulierten Gene lassen sich, wie in den nachstehend dargestellten Experimenten, Rückschlüsse auf die Unterscheidung SIRS und Sepsis und deren Schweregrade ziehen.

**[0059]** Eine weitere Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht in der Verwendung der über PCR oder andere Amplifikationsverfahren mit nachfolgender Quantifizierung ermittelten Genaktivitäten zur Normalisierung von Genexpressionsdaten zur Unterscheidung von SIRS und Sepsis und deren Schweregrade für die elektronischen Weiterverarbeitung zum Zweck der Herstellung von Software für Diagnosezwecke (z. B. für die Ermittlung des Focus einer Entzündung und zur Einschätzung der Schwere einer individuellen Immunantwort insbesondere bei bakterieller Infektion, auch im Rahmen von Patientendatenmanagementsystemen oder Expertensystemen) oder zur Modellierung zellulärer Signalübertragungswegen.

**[0060]** In ihrer breitesten und allgemeinsten Fassung betrifft die vorliegende Erfindung folgende Ausführungsformen:

A) Wenigstens ein Kontrollgen zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten aus Blutproben eines Patienten mit Erkrankungen mit systemischer Immunreaktion, insbesondere SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock oder Multiorganversagen, Trauma, entzündlichen Erkrankungen, lokalen Infektionen, sowie eines post-operativen Patienten, wobei der Kontrollgensatz folgende RNA-Sequenzen umfasst: SEQ-ID 87, SEQ-ID 89, SEQ-ID 90, SEQ-ID 91, SEQ-ID 93, SEQ-ID 95 und SEQ-ID 96.

B) Wenigstens einen Primer, abgeleitet aus den Kontrollgenen gemäß A) zur Normalisierung von auf Nukleinsäureamplifikation basierenden Genexpressionsanalysedaten, aus Blutproben eines Patienten, wobei der Primer ausgewählt ist aus folgenden DNA-Sequenzen: SEQ-ID 8 bis SEQ-ID 21.

C) Wenigstens eine Sonde, abgeleitet aus den Kontrollgenen gemäß B) zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten aus Blutproben eines Patienten, wobei der SONDENSATZ folgende DNA-Sequenzen umfasst: Seq-ID 1 bis Seq-ID 7 sowie deren komplementäre Nukleinsäuresequenzen.

D) Ein Verfahren zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten mit wenigstens einer Kontrollnukleinsäure, ausgewählt aus den Kontrollgenen gemäß A) oder einem Primer-Satz gemäß B) oder einem Sonden-Satz gemäß C), wobei

a) wenigstens ein Genexpressionsanalyse-Assay an Blutproben eines Patienten in vitro durchgeführt wird, wobei das Genexpressions-Assay ausgewählt wird aus: i) Isolation von Nukleinsäuren aus einer Blutprobe;

- ii) ggf. einer Co-Amplifikation eines Kontrollnukleinsäuresatzes sowie den zu testenden Nukleinsäuren; und
  - iii) Sondenhybridisierung;
  - b) als Basis für die Normalisierung der Genexpressionsanalysedaten der zu untersuchenden Proben wenigstens die Kontrollnukleinsäure im selben Assay mit untersucht wird;
  - c) Signale aus den Genexpressionsanalysen erfasst werden, welche das Ausmaß der Genexpression einer Mehrzahl von Genen sowie der wenigstens einen Kontrollnukleinsäure wiedergeben;
  - d) die in Schritt c) erhaltenen Signaldaten einer mathematischen Transformation unterzogen werden, um die technische Variabilität der Signaldaten wenigstens abzuschwächen, wobei die mathematische Transformation der Signaldaten mittels des  $\text{arsinh}$  oder mittels eines logarithmischen Ansatzes durchgeführt wird; und somit
  - e) die Signaldaten der zu untersuchenden Proben zu normalisieren.
- E) Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens gemäß D) sind:
- Ein Verfahren nach D), wobei
- die Nukleinsäuren mRNA oder microRNA umfassen;
  - und/oder
  - die Nukleinsäuren mittels PCR, real time-PCR, NASBA, TMA oder SDA amplifiziert werden;
  - und/oder
  - die Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren mittels Hybridisierungsverfahren ermittelt werden;
  - und/oder
  - die Messung der Expressionswerte der Kontroll- und/oder Testnukleinsäuren in Lösung oder an Nukleinsäuren, die an einem Träger immobilisiert sind, erfolgt;
  - und/oder
  - der Träger ein Microarray, Partikel, Bead, Glas, Metall oder Membran ist;
  - und/oder
  - die Kontroll- und/oder Test-Nukleinsäuren indirekt über andere Bindungspartner wie Antikörper, Antigene, Oligonukleotide, Molecular beacons oder Enzyme an den Träger gekoppelt sind;
  - und/oder
  - die in vitro aus einer Patientenprobe ermittelten Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren als Inputparameter für die Herstellung von Software für die Beschreibung der individuellen Prognose eines Patienten, für Diagnosezwecke, für Therapieentscheidungen und/oder Patientendatenmanagementsysteme, eingesetzt werden.
- F) Eine Verwendung wenigstens einer Kontrollnukleinsäure, ausgewählt aus den Kontrollgenen gemäß A) oder einem Primer gemäß B) oder einer Sonde gemäß C), zur Normalisierung eines Genexpressionsanalyse-Verfahrens zur Diagnose von Erkrankungen mit systemischer Immunreaktion.
- G) Bevorzugte Ausführungsformen der Verwendung gemäß F) sind:
- Eine Verwendung nach F), wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus: Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen;
- und/oder
  - in einem Verfahren zur in vitro Diagnose von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen in einem Individuum unter Verwendung von Kontrollnukleinsäuresätzen und Testnukleinsäuren, deren Expression spezifisch für SIRS oder Sepsis sind, die folgenden Schritte umfassend:
    - a) gleichzeitige Isolation der Kontroll- und Testnukleinsäuren aus einer Probe des Individuums,
    - b) ggf. Amplifikation der Kontroll- und Testnukleinsäuren,
    - c) Bestimmung der Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren
    - d) eine Normalisierung der Genexpression der Testnukleinsäuren basierend auf den Expressionswerten der Kontrollnukleinsäuren
    - e) Bestimmung ob die normalisierten Expressionswerte der Testnukleinsäure einen spezifischen Wert für SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen erreicht haben.

**[0061]** Grundsätzlich gilt für Datentransformation/Normalisierung im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Folgendes:

1. Variante: (wird bei PCR-Experimenten oder auch bei kleinen diagnostischen Arrays als Normalisierung vorgeschlagen)

**[0062]** Die Signale der Kontrollgene werden aggregiert und anschließend das Verhältnis der Signale der Testgene zum aggregierten Signal der Kontrollgene berechnet. Im Fall von logarithmierten Signalen besteht das Verhältnis dann aus der Differenz.

2. Variante: (z. B. Huber et al. [19] bei „whole genome“-Ansätzen bzw. großen Arrays)

**[0063]** Die Signale der Kontrollgene werden verwendet, um die Parameter einer geeigneten Transformation oder die Transformation selbst zu schätzen.

Anschließend wird diese Transformation auf die Testgene angewendet

**[0064]** Weitere Vorteile und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aufgrund der Beschreibung von Ausführungsbeispielen.

#### Ausführungsbeispiel 1

**[0065]** Identifizierung von Kontrollgenen aus Blut und aus Blutzellen

Messung der Genexpression:

**[0066]** Es wurde die Genexpression von 372 Intensivstations-Patienten (ITS-Patienten) gemessen. Alle Patienten wurden intensivmedizinisch behandelt. Es wurden dabei pro Patient maximal sieben ITS-Tage berücksichtigt. Bei Patienten mit mehr als sieben ITS-Tagen wurden sieben Tage zufällig ausgewählt. Insgesamt gingen die Daten von 1261 Microarray-Experimenten in die Analysen ein.

**[0067]** Ausgewählte Charakteristika der Patienten sind in den Tabellen 4 und 5 dargestellt. Es werden Angaben zum Alter, Geschlecht, und ACCP/SCCM Kategorien gemacht. Als Referenzproben dienten die Gesamt-RNA aus Zelllinien SIG-M5. Alle Patientenproben wurden mit der Referenzprobe jeweils auf einem Microarray ko-hybridisiert.

Tabelle 4: Allgemeine Daten der Patienten

Anzahl Patienten (Mikroarrays)	372 (1261)
Sterblichkeit	94 (25,3%)
Geschlecht [W/M]	113/259
Alter in Jahren	68 (15)
APACHE-II	16 (9)
SAPS-II	32 (15)
SOFA	8 (4)
Liegedauer in Tagen	8 (22)

Angegeben sind jeweils Median und in Klammern der Interquartilsabstand (IQR)

Tabelle 5: Operationsbedingte Indikationen zur IST-Aufnahme (Mehrfachnennungen möglich)

Indikation	Anzahl Patienten
Herzkranzgefäße	153
Herzklappen	65
Gastrointestinal	34
Thorax	17
Polytrauma	13
Herzperipheriegefäße	8
Urogenital	8
Neurochirurgie	6



## Experimentelle Beschreibung:

## Blutabnahme und RNA-Isolation

**[0068]** Das Vollblut der Patienten wurde auf der Intensivstation von den Patienten mittels des PAXGene Kits gemäß den Vorgaben des Herstellers (Qiagen) abgenommen.

**[0069]** Nach Abnahme des Vollblutes wurde die Gesamt-RNA der Proben unter Anwendung des PAXGene Blood RNA Kit gemäß den Vorgaben des Herstellers (Qiagen) isoliert.

## Zellkultivierung

**[0070]** Für die Zellkultivierung (Kontrollproben) wurden 19 Kryozellkulturen (SIGM5) (eingefroren in flüssigem Stickstoff) genutzt. Die Zellen wurden jeweils mit 2 ml Iscove's Medium (Biochrom AG) beimpft ergänzt mit 20% fetalen Kälber Serum (FCS). Die Zellkulturen wurden anschliessend für 24 Stunden bei 37°C unter 5% CO<sub>2</sub> in 12-well Platten inkubiert. Danach wurde der Inhalt von 18 Wells in 2 Teile mit jeweils dem gleichen Volumen geteilt, sodass schliesslich 3 Platten des gleichen Formats (insgesamt 36 Wells) zur Verfügung standen. Die Kultivierung wurde anschliessend für 24 Stunden unter den gleichen Bedingungen fortgeführt. Im Anschluss daran wurden die resultierenden Kulturen von 11 Wells jeder Platte vereint und zentrifugiert (1000 × g, 5 min, Raumtemperatur). Der Überstand wurde verworfen und das Zellpellet in 40 ml des o. g. Mediums gelöst. Diese 40 ml gelöste Zellen wurden in zwei 250 ml Kolben zu gleichen Teilen aufgeteilt und nach 48 Stunden Inkubation und Zugabe von 5 ml des o. g. Mediums wiederum inkubiert. Von den restlichen 2 ml der zwei verbleibenden Platten wurden 80 µl in leere Wells der gleichen Platten gegeben, welche bereits vorher mit 1 ml des o. g. Mediums präpariert waren. Nach 48 Stunden Inkubation wurde nur eine der 12 Well-Platten wie folgt prozessiert: Aus jedem Well wurden 500 µl entnommen und vereint. Die daraus resultierenden 6 ml wurden in einen 250 ml Kolben gegeben, welcher ca. 10 ml frisches Medium enthielt. Dieses Gemisch wurde mit 1000 × g 5 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert und in 10 ml des o. g. Mediums gelöst. Die anschliessende Zellzählung ergab folgendes Ergebnis:  $1,5 \times 10^7$  Zeilen pro ml, 10 ml Gesamtvolumen, Gesamtzahl der Zellen:  $1,5 \times 10^8$ . Da die Zellzahl noch nicht ausreichend war, wurden 2,5 ml des o. g. Zellsuspension in 30 ml des o. g. Mediums in einen 250 ml (75 cm<sup>2</sup>) Kolben gegeben (insgesamt 4 Kolben). Nach 72 Stunden Inkubationszeit wurden jeweils 20 ml frischen Mediums in die Kolben gegeben. Nach folgender 24-stündiger Inkubation erfolgte die Zellzählung wie oben beschrieben, die eine Gesamtzellzahl von  $3,8 \times 10^8$  Zellen ergab. Um die gewünschte Zellzahl von  $2 \times 10^6$  Zellen zu erreichen wurden die Zellen in 47,5 ml des o. g. Mediums in 4 Kolben resuspendiert. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden wurden die Zellen zentrifugiert und zweimal mit Phosphatpuffer ohne Ca<sup>2+</sup> und Mg<sup>2+</sup> (Biochrom AG) gewaschen.

**[0071]** Die Isolation der totalen RNA erfolgt mittels des NucleoSpin RNA L Kits (Machery&Nagel) entsprechend den Angaben des Herstellers. Die oben beschriebene Prozedur wurde wiederholt bis die erforderliche Zellzahl erreicht wurde. Dies war erforderlich, um die erforderliche Menge von 6 mg Gesamt-RNA zu erreichen, was etwa einer Effizienz von 600 µg RNA pro 10<sup>8</sup> Zellen entspricht.

## Reverse Transkription/Markierung/Hybridisierung

**[0072]** Nach Abnahme des Vollblutes wurde die Gesamt-RNA der Proben unter Verwendung des PAXGene Blood RNA Kits (PreAnalytiX) gemäss den Vorgaben des Herstellers isoliert und auf ihre Qualität geprüft. Von jeder Probe wurden 10 µg Gesamt-RNA aliquotiert und zusammen mit 10 µg total RNA aus SIGM5-Zellen als Referenz-RNA zu komplementärer DNA (cDNA) mit der reversen Transkriptase Superscript II (Invitrogen) umgeschrieben und die RNA anschließend durch alkalische Hydrolyse aus dem Ansatz entfernt. Im Reaktionsansatz wurde ein Teil des dTTP durch Aminoallyl-dUTP (AA-dUTP) ersetzt, um später die Kopplung des Fluoreszenzfarbstoffes an die cDNA zu ermöglichen.

**[0073]** Nach der Aufreinigung des Reaktionsansatzes wurden die cDNA der Proben und Kontrollen mit den Fluoreszenzfarbstoffen Alexa 647 und Alexa 555 kovalent markiert und auf einem Microarray der Firma SIRS-Lab hybridisiert. Auf dem verwendeten Microarray befinden sich 5308 immobilisierte Polynukleotide mit einer Länge von 55–70 Basenpaaren, die jeweils ein humanes Gen repräsentieren und Kontrollspots zur Qualitätssicherung. Ein Microarray unterteilt sich in 28 Subarrays mit einem Raster von 15 × 15 Spots.

**[0074]** Die Hybridisierung und das anschliessende Waschen bzw. Trocknen wurde in der Hybridisierungsstation HS 400 (Tecan) nach Angaben des Herstellers über 10,5 Stunden bei 42°C durchgeführt. Die verwendete Hybridisierungslösung besteht aus den jeweiligen markierten cDNA-Proben, 3,5 × SSC (1 × SSC enthält 150

mM Natriumchlorid und 15 mM Natriumcitrat), 0,3% Natriumdodecylsulfat (VN) 25% Formamid (VN) und je 0,8 µg µl<sup>-1</sup> cot-1 DNA, Hefe t-RNA und poly-A RNA. Das anschließende Waschen der Mikroarrays wurde mit nachfolgendem Programm bei Raumtemperatur durchgeführt: je 90 Sekunden spülen mit Waschpuffer 1 (2 × SSC, 0,03% Natriumdodecylsulfat), mit Waschpuffer 2 (1 × SSC) und abschließend mit Waschpuffer 3 (0,2 × SSC). Danach wurden die Mikroarrays unter einem Stickstoffstrom mit einem Druck von 2,5 bar bei 30°C über 150 Sekunden getrocknet.

**[0075]** Nach der Hybridisierung wurden die Hybridisierungssignale der Microarrays mit einem GenePix 4000B Scanner (Axon) ausgelesen und die Expressionsverhältnisse der differenziert exprimierten Gene mit der Software GenePix Pro 4.0 (Axon) bestimmt.

#### Auswertung:

**[0076]** Für die Auswertung wurde die mittlere Intensität eines Spots als der Medianwert der zugehörigen Spot-pixel bestimmt.

#### Vorauswahl von Genproben:

**[0077]** Für eine erste Vorauswahl der Gensonden erfolgte die Korrektur systematischer Fehler nach dem Ansatz von Huber et al. [5]. Dabei wurden der additive und der multiplikative Bias innerhalb eines Microarrays aus 75% der vorhandenen Genproben geschätzt.

**[0078]** Es wurden anschliessend die normalisierten und transformierten Verhältnisse der Signale der Patientenproben gegen die allgemeine Kontrolle berechnet. D. h. für das j-te Gen des k-ten Arrays ergab die Berechnung den Wert

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

wobei [Scy3(j, k), Scy5(j, k)] das zugehörige Fluoreszenzsignalpaar bezeichnet. Für alle Gensonden wurde anschließend der Median der absoluten Abweichungen vom Median (MAD), d. h.  $\text{MAD}(G_{j,1}, \dots, G_{j,261})$ , berechnet und die 10% Gensonden mit dem kleinsten MAD ausgewählt. Als zweites Kriterium für die Vorauswahl wurde die mittlere Signalintensität  $\text{arsinh}(\text{Scy5}(j, k)) + \text{arsinh}(\text{Scy3}(j, k))$  herangezogen. Es wurden in den weiteren Analysen nur Gensonden berücksichtigt, deren Median der mittleren Signalintensität im sogenannten dynamischen Signalbereich, vorzugsweise zwischen 6 und 8 (auf der logarithmischen Skala) lag.

#### Auswahl der Kontrollgene:

**[0079]** Es wurden für die vorausgewählten Gensonden relative Quantitäten berechnet, indem der höchste Expressionswert auf 1 gesetzt wurde. Anschließend wurde das Genstabilitätsmaß M von Vandesompele et al. [6] berechnet. Mittels der ebenfalls in Vandesompele et al. beschriebenen schrittweisen Prozedur, bei der in jedem Schritt das Gen mit der geringsten Stabilität entfernt wird, wurden die Gensonden nach ihrer Stabilität angeordnet. Als oberen Schwellenwert für die Auswahl der Gensonden wurde der (gerundete) Wert 0.6 für den Mittelwert des Stabilitätsmaßes M zugrunde gelegt (Tabelle 6).

**[0080]** Die mathematische Definition für das Genstabilitätsmaß M lautet gemäß Vandesompele et al.: Für jede Kombination zweier interner Kontrollgene j und k, ist ein Array  $A_{jk}$  von m Elementen gegeben, welches aus den  $\log_2$ -transformierten Expressionsverhältnissen  $a_{ij}/a_{ik}$  (Gleichung 1) besteht. Die paarweise Variation  $V_{jk}$  für die Kontrollgene j und k wird ferner als Standardabweichung der Elemente  $A_{jk}$  definiert (Gleichung 2), wobei SD die Standardabweichung ist. Das Genstabilitätsmaß M für das Kontrollgen j ist dann das arithmetische Mittel sämtlicher paarweisen Variationen  $V_{jk}$  (Gleichung 3):  
(Für alle j, k gilt  $j, k \in [1, n]$  und  $j \neq k$ ):

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

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

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

**[0081]** Es wurde ein Cluster an 76 spezifischen Sequenzen mit unveränderter Genaktivität entsprechend den SEQ-ID No. 22 bis SEQ-ID No. 97 ermittelt, die Bestandteil des angefügten Sequenzprotokolls sind.

Tabelle 6: Ermittelte Kontrollgene (RNA-Basis) und deren Stabilitätswerte

Seq-ID	GenBank Accession Nummer	MAD der Signalratios	Median der mittleren Intensitäten	Stabilität M
22	NM_024081	0,200	7,190	0,368
23	AA398364	0,179	6,730	0,385
24	N34546	0,171	6,265	0,401
25	AA659421	0,212	7,127	0,380
26	AA682479	0,218	6,209	0,373
27	AK024118	0,172	6,601	0,457
28	AA923316	0,197	6,891	0,374
29	BM309952	0,205	7,533	0,417
30	AI093653	0,156	7,120	0,355
31	AI131415	0,156	6,881	0,413
32	AI263527	0,173	6,614	0,379
33	AA282242	0,181	6,758	0,381
34	CR740270	0,191	6,360	0,346
35	BG191861	0,191	6,292	0,377
36	AI301257	0,244	6,039	0,401
37	AI310464	0,202	6,229	0,423
38	AW964023	0,204	6,776	0,380
39	AI351933	0,171	6,478	0,414
40	AA100540	0,196	7,180	0,365
41	AI362368	0,199	6,967	0,397
42	AI817134	0,167	6,592	0,362
43	AI381377	0,193	6,179	0,401
44	AI520967	0,188	6,534	0,386
45	AA253470	0,182	7,002	0,365
46	AI559304	0,195	7,408	0,369
47	AI565002	0,182	7,149	0,381

48	AI587389	0,197	7,006	0,355
49	AI609367	0,206	6,648	0,354
50	AI635278	0,200	6,629	0,427
51	AI702056	0,208	6,370	0,391
52	AI707917	0,177	6,392	0,414
53	AI733176	0,209	6,211	0,411
54	AI769053	0,210	7,570	0,383
55	AI798545	0,167	7,289	0,394
56	AI801425	0,174	6,780	0,406
57	AI801595	0,188	7,061	0,409
58	AI809873	0,200	7,207	0,413
59	AI862063	0,173	7,001	0,347
60	AI923251	0,197	7,085	0,359
61	AI925556	0,178	6,924	0,329
62	AI932551	0,177	7,191	0,415
63	AI932884	0,182	7,430	0,409
64	AI933797	0,204	6,834	0,423
65	AI933967	0,193	7,007	0,443
66	AI935874	0,203	7,166	0,388
67	H06263	0,169	7,140	0,337
68	H22921	0,241	6,445	0,408
69	H54423	0,175	7,046	0,385
70	N22551	0,205	6,830	0,387
71	N73510	0,181	7,084	0,388
72	R06107	0,164	7,067	0,352
73	R42511	0,212	6,110	0,371
74	R43088	0,215	6,067	0,398
75	NM_181705	0,208	6,821	0,383
76	R92455	0,203	6,629	0,410
77	R93174	0,211	7,164	0,358
78	T77995	0,201	7,251	0,423
79	T79815	0,197	7,270	0,417
80	T83946	0,196	7,388	0,363
81	T95909	0,177	7,109	0,414
82	T98779	0,186	6,964	0,416
83	AK127462	0,198	6,784	0,367
84	W80744	0,194	6,995	0,364
85	W86575	0,236	6,761	0,438
86	AJ297560	0,175	7,063	0,380
87	NM_001562	0,192	7,021	0,516
88	BU629240	0,214	6,696	0,401
89	NM_001228	0,235	6,286	0,423

90	NM_001993	0,192	6,874	0,451
91	NM_002209	0,201	7,676	0,425
92	NM_002392	0,197	6,969	0,431
93	NM_000587	0,199	6,848	0,334
94	NM_004379	0,222	7,135	0,415
95	BC002715	0,182	6,685	0,502
96	NM_003082	0,214	6,327	0,469
97	AA664688	0,192	6,610	0,396

## Ausführungsbeispiel 2

**[0082]** Stabilitätsuntersuchung der Kontrollgene anhand von Genexpressionsuntersuchungen von Patienten mit und ohne Sepsis.

**[0083]** Wir zeigen in diesem Ausführungsbeispiel, dass die im ersten Ausführungsbeispiel ermittelten Kontrollgene auch bei intensivmedizinisch behandelten Patienten mit und ohne Sepsis stabil sind. Wir betrachteten hierzu Microarray-Daten von 118 Patienten.

**[0084]** Insgesamt wurden 394 Patiententage (Microarrays) analysiert, wobei maximal sieben Tage pro Patient berücksichtigt wurden.

Tabelle 7: Allgemeine Daten der Patienten

Anzahl Patienten (Microarrays)	118 (394)
Sterblichkeit	31 (26,3%)
Geschlecht [W/M]	41/77
Alter in Jahren [Median (IQR)]	68,5 (14,8)

Tabelle 8: Einteilung der Patiententage nach ACCP/SCCM Kategorie sowie weitere diagnostische Parameter

	ITS Patienten*	SIRS	Sepsis	Schwere Sepsis	Septischer Schock
Anzahl Tage	33	158	24	90	89
SOFA Score	7 (3)	7 (4)	6 (3,25)	8 (4)	10 (3)
Anzahl ODFs	2 (2)	2 (1)	1,5 (1)	3 (2)	3 (2)
PCT [ng/ml]	1,6 (3,8)	1,8 (5,4)	1,2 (5,1)	2,5 (4,9)	6,4 (11,5)
CRP [mg/l]	144 (53,9)	112,5 (106,4)	141 (87,1)	133 (105,9)	170 (146)
WBC [no/l]	7750 (4075)	11100 (7100)	13350 (8800)	12900 (6675)	16100 (10600)

\* intensivmedizinisch behandelte Patienten, die kein SIRS oder Sepsis entwickelt haben Angegeben ist jeweils der Median und in Klammern der Interquartilsabstand (IQR).

**[0085]** Um die Anwendbarkeit der Kontrollgene anhand eines Vergleiches von SIRS- und Sepsis-Patienten zu demonstrieren, wurden folgende Testgene ausgewählt (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Testgene für den Vergleich von SIRS- und Sepsis-Patienten

Name	Gen Bank Accession Nummer	Literatur	Seq-ID
CARD8	NM_014959	[7]	98
CCBP2	NM001296	[8]	99

CCL26	NM_006072	[9]	100
FADD	NM003824	[10]	101
IL6R	NM_181359	[11]	102
ITGB2	NM_000211	[12]	103
MAPK3	NM_002746	[13]	104
MYD88	NM_002468	[14]	105
TNF	NM_000594	[15]	106
TREM1	NM_018643	[16]	107

**[0086]** Diese Testgene sind in der wissenschaftlichen Literatur im Zusammenhang mit Sepsis beschrieben.

**[0087]** Für die statistische Analyse wurden 6 Patienten mit schwerer SIRS (SIRS + Organdysfunktionen) und 9 Patienten mit schwerer Sepsis (Sepsis + Organdysfunktionen) ausgewählt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Ausgewählte Charakteristika der SIRS- und Sepsispatienten

	schwere SIRS	schwere Sepsis
Anzahl Patienten	6	9
Sterblichkeit	0 (0%)	5 (55,6%)
Geschlecht [M/W]	4/2	7/2
Alter [Jahre]	70,5 (7)	74 (7)
SOFA Score	8 (2,25)	10 (4)
Anzahl ODFs	3,5 (1,75)	3 (1)
PCT [ng/ml]	3,1 (5,5)	28,2 (38,8)
CRP [mg/l]	71,2 (15,6)	206 (180)
WBC [no/l]	14250 (3800)	15800 (4600)

Angegeben ist jeweils der Median und in Klammer der Interquartilsabstand (IQR).

**[0088]** Die Normalisierung der zehn Testgene erfolgte mittels der folgenden fünf, zufällig ausgewählten Kontrollgene. Es wurde hierzu die Methode von Vandesompele et al. [6] verwendet (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ausgewählte Kontrollgene (Set 1)

Gen Bank Accession Nummer	Seq.-ID
AI263527	32
AW964023	38
AI933797	64
T98779	82
NM_004379	94

**[0089]** Ein Vergleich mittels dem Zwei-Stichproben t-Test liefert folgendes Ergebnis (Tabelle 12)

Tabelle 12: Genaktivität der Testgene normalisiert mit Set 1 der Kontrollgene

Gene symbol	Seq-ID	Mean SIRS	Mean Sepsis	p-Wert
CARD8	98	1,85	4,32	0,045
CCBP2	99	1,25	2,69	0,004

CCL26	100	1,52	2,69	0,041
FADD	101	1,26	3,45	0,028
IL6R	102	1,58	2,15	0.175
ITGB2	103	1,04	2,60	0.074
MAPK3	104	1,26	2,49	0.052
MYD88	105	1,11	2,34	0.025
TNF	106	1,41	2,47	0.055
TREM1	107	1,09	1,52	0.154

**[0090]** Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu demonstrieren, wurde der statistische Vergleich wiederholt, wobei erneut fünf Kontrollgene (Set 2) zufällig ausgewählt wurden (Tabelle 13)

Tabelle 13: Kontrollgene (Set 2)

GenBank Accession Nummer	Seq. ID
AI609367	49
AI862063	59
H06263	67
R92455	76
BC002715	95

**[0091]** Nach der Normalisierung mittels der Methode von Vandesompele et al. erhalten wir folgende Ergebnisse für den Zwei-Stichproben t-Test (Tabelle 14):

Tabelle 14: Genaktivität der Testgene normalisiert mit Set 2 der Kontrollgene

Gene symbol	Seq-ID	Mean SIRS	Mean Sepsis	p-Wert
CARD8	98	1,67	3,71	0,029
CCBP2	99	1,15	2,35	0,001
CCL26	100	1,37	2,34	0,033
FADD	101	1,15	2,98	0,015
IL6R	102	1,44	1,88	0,210
ITGB2	103	0,97	2,27	0,050
MAPK3	104	1,15	2,34	0,065
MYD88	105	1,03	2,05	0,028
TNF	106	1,28	2,20	0,057
TREM1	107	0,99	1,34	0.145

**[0092]** Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Bei beiden Vergleichen sind identische Marker auf dem 5% bzw. 10% Niveau signifikant.

### Ausführungsbeispiel 3

**[0093]** Ermittlung der Stabilitätswerte ausgewählter Kontrollgene durch deren spezifische Primer mittels real-time PCR

## RNA-Isolation

Aus Vollblut wurde RNA mit Hilfe des PAXgene-Kits (PreAnalytiX) nach Angaben des Hersteller isoliert.

## Quantitative Reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR)

**[0094]** Durch Reverse Transkription wurde mit Hilfe eines Oligo-dT-Primers mRNA unabhängig von ihrer Sequenz in cDNA umgeschrieben. Die dabei komplementärer zu der eingesetzten mRNA entstandenen cDNA-Stränge, wurden anschließend als Template für verschiedenen PCR-Reaktionen eingesetzt.

a) Für den Ansatz wurden folgende Bestandteile zusammen pipettiert:

- 5 µg eingeeengte RNA
- 10 µl H<sub>2</sub>O
- 1 µl dNTP (dGTP, dATP, dCTP, dTTP)
- 1 µl Oligo dT (0,5 µg/µl)

b) 5 min bei 70°C, anschließend 5 min auf Eis

c) Folgender Mix wurde anschließend zugegeben:

- 4 µl RT-Puffer
- 2 µl 0,1 M DTT
- 1 µl RNase out (RNase Inhibitor)
- 1 µl SuperScript Reverse Transkriptase

d) 1 h bei 42°C inkubieren

e) 15 min bei 70°C inkubieren

## Polymerase-Kettenreaktion

**[0095]** Mit Hilfe der PCR wurde der ausgewählte DNA-Abschnitt amplifiziert, und anschließend quantifiziert und damit die Stärke der Genexpression der Kontrollgene ermittelt:

Für die PCR wurde das AccuPrime Taq DNA Polymerase System von invitrogen verwendet.

**[0096]** Für einen 25 µl Ansatz werden folgende Bestandteile in ein 200 µl Tube zusammen pipettiert:

2,51 10X AccuPrime PCR Puffer 1

20 µl RNase free H<sub>2</sub>O

1 µl Template DNA 1:10 verdünnt (ca. 0,82 ng/µl)

1 µl Primermix (je 0,5 µl forward-/reverse-Primer entsprechend Tabelle 2)

0,5 µl AccuPrime Taq DNA Polymerase

**[0097]** Folgendes Programm wird im real-time PCR-Thermocycler (corbett research RG 3000) durchgeführt:

94°C	2min	
94°C	30sec	} 30 Zyklen
58°C	30sec	
68°C	1min	
68°C	2min	

**[0098]** Zuerst wurde bei 94°C die Template-DNA vollständig denaturiert und das Enzym aktiviert. Anschließend folgten 30 Amplifikationssyklen bestehend aus Denaturierung bei 94°C, Annealing bei 58°C und Elongation bei 68°C. Im Anschluss an die PCR wurden die Proben auf ein 1,5%iges Agarosegel aufgetragen, um über die Größe der Fragmente die Richtigkeit der Produkte zu überprüfen.

Tabelle 15: Stabilitätswerte ausgewählter Kontrollgene (RNA-Basis) ermittelt durch spezifische Primer und real-time PCR

Seq-ID	GenBank Accession Nummer	Stabilität M
87	NM_001562	1,1028295
89	NM_001228	1,0377301
90	NM_001993	1,9214240



91	NM_002209	1,1226082
93	NM_000587	1,1679851
95	BC002715	1,1285312
96	NM_003082	0,9456845

## Referenzen

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

[0099]

## SEQUENCE LISTING

<110> SIRS-Lab GmbH  
 <120> Title of Invention  
 <130> App file ref  
 <140>  
 <141>  
 <160> 107  
 <170> Patent Prepare 0.5.2  
 <210> 1  
 <211> 67  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 gagttagagg ccagcctggc gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaat ccaggcgtgg 60  
 tggcaca 67  
 <210> 2  
 <211> 69  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 ttataggtgt gagctactgt acccagcctt aacctgtttc acagttgatt atacttcatg 60  
 ctgtttttcc 69  
 <210> 3  
 <211> 69  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 ccacactacc acattaaaaa aattagaaag tagccacgta tgggtggctca tgtctataat 60  
 cccagcact 69  
 <210> 4  
 <211> 64  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4  
 cccaaatgct gggattacag acatgaacca ccacgcctgg ctggaatact tactcttgtc 60  
 ggga 64  
 <210> 5  
 <211> 65  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 acgtagatag aggtggagac aggaaaaaga ctaagccaga cgtgggtggct cacacctgta 60  
 atccc 65

<210> 6  
 <211> 70  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 6  
 gttcaaaacg aagactagct attaaaattt catgccgggc gcagtggctc acgcctgtaa 60  
 tcccagccct 70

<210> 7  
 <211> 70  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 7  
 cttggcctcc caaagtgcta gtattatggg cgtgaaccac catgcccagc cgaaaagctt 60  
 ttgaggggct 70

<210> 8  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 8  
 tgacagagcc agtgggaag 19

<210> 9  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 9  
 aggtgtgagc tactgtacc 19

<210> 10  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 10  
 gctaaattcc acactaccac 20

<210> 11  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 11  
 ccacgctcgt ctccaactcc 20

<210> 12  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 12  
 cactgtgcct gagctctgac 20

<210> 13  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 13  
 gatgaattgg gggatagatc 20  
  
 <210> 14  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 14  
 gagatgggggt ttcaccatc 19  
  
 <210> 15  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 15  
 caattctcct acctcaacc 19  
  
 <210> 16  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 16  
 ggattacagg catgcaacc 19  
  
 <210> 17  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 17  
 ttgagtgcag cggtgtgaac 20  
  
 <210> 18  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 18  
 ccacagcata atgaattctg c 21  
  
 <210> 19  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <400> 19  
 tgttggccag gctggtttcg 20  
  
 <210> 20  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 20		
cctgacctct ggtgatctg		19
<210> 21		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 21		
ttagaaaagt cctagaaatg c		21
<210> 22		
<211> 2015		
<212> RNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 22		
cccggaccga ggcaggacct caccgccgcg gtgttccccg ggcgcccctc tgcgaacccc	60	
agggcccttcc caggtttgcg cgcgggggcc atccagacct tgcggagagc gagggccgga	120	
gcgtcgccga ggtttgaggg cgccggagac cgagggcctg gcggccgaag gaaccgcccc	180	
aagaagagcc tctggccccg gggctgctgg aacatgtgcg gggggacaca gtttgtttga	240	
cagttgccag actatgttta cgcttctggt tctactcagc caactgccc aagttaccct	300	
ggggtttctt cattgcgcaa gaggtccaaa ggcttctaag catgcgggag aagaagtgtt	360	
tacatcaaaa gaagaagcaa actttttcat acatagacgc cttctgtata atagatttga	420	
tctggagctc ttcactcccg gcaacctaga aagagagtgc aatgaagaac tttgcaatta	480	
tgaggaagcc agagagattt ttgtggatga agataaaacg attgcatttt ggcaggaata	540	
ttcagctaaa ggaccaacca caaaatcaga tggcaacaga gagaaaatag atgttatggg	600	
ccttctgact ggattaattg ctgctggagt atttttggtt atttttggat tacttggcta	660	
ctatctttgt atcactaagt gtaataggct acaacatcca tgctcttcag ccgtctatga	720	
aagggggagg cacactccct ccattcattt cagaagacct gaggaggctg ccttgtctcc	780	
attgccgcct tctgtggagg atgcaggatt accttcttat gaacaggcag tggcgctgac	840	
cagaaaacac agtgtttcac caccaccacc atatcctggg cacacaaaag gatttagggg	900	
atttaaaaaa tctatgtctc tcccatctca ctgactacct tgtcattttg gtataagaaa	960	
tttgtgttat ttgataggcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga	1020	
ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac ccggtctcta ctaaaaattc	1080	
aaaaattacc taggcgtcat ggggcatgcc tgtagtccca cctacttggg aggctgaagc	1140	
aggagaattg ctcgaacctg ggaggcagag gttgcagtaa gctgagatca cgccactgca	1200	
ttccagcctg ggcgacagag caagactcca tctcaaaaat aaaataaaaa aagaagaaa	1260	
gaaaagaaga agaaaagaga agaaggagaa ggagatgaag gaggaggagg aggagaagga	1320	
gaagaagaag aagaagaaga ccacaaaaga catgactatc caacttttta tgacaaactg	1380	
caaggaataa aggaagaata agtccatgta ctgtaccaca gaagttctgt ctgcatcttg	1440	

```

gacctgaact tgatcattat cagcttgata agagactttt tgactctata tccttgacgt 1500
taagaagaaa gcactttttt gtaatgtttg ttttaatggg tcaaaaaaaaa tctttcttat 1560
aaagagcata ggtagaatta gtgaactctt tggatccttt gtacagataa aggttataga 1620
tttcttgtgt tgaatattaa aaaagcaagg atgtctaacc attaaagatta tccaaagtca 1680
ggctggggcg agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggagggata ggtgggcgga 1740
tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc cgtctctaca 1800
aaaatacaaa agaaattagc cagacatgat ggcgggtgcc tctaattcca gctactgggg 1860
aggctgaggt gggagaatcg cttgaactcg ggaggtggag gttgtagtga ggcgagattg 1920
tgccattgca ctccaacctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 1980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2015

```

```

<210> 23
<211> 356
<212> RNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 23
gttttgtttg ttttgttttt ttttttaata ttttttaaga gctgtaaaga aggagaagag 60
gaatgagaaa atgagaaaga attattatta ttattggtgg tagtagtgat agagactgta 120
tgtggcctat aaaggctaac atattcactg tctgaccctt tagagaaagt ttgtcaaccc 180
ctggcctaga acatgggtgg cttcttacta gggctcagta agtgcttgaa tgaaggaagg 240
aacagtttaa aactcagctt tgccggggcg agtggctcac gcctgcaatc ccagcaccct 300
gggaggccga ggcgggcgga tcatgaggtc aggagttcga gaccagcccg gccaac 356

```

```

<210> 24
<211> 451
<212> RNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 24
aatggagacg agttcttact atgttgccca ggcaagtctc aaactcctgg gttcaagcga 60
ctctcccacc tactctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgaggcact gcacctggcc 120
taatccacaa actgtctaga agcaaacac caaacatatc gagaattttt ctgagtgtaa 180
aaataaatct ctttgtggca tgattctatt acagatcact ggtatgcctg attaaagtgg 240
actacaataa agattacata caccagactt taaataattg caatccactg aaataacagc 300
atttactaat ctacgcgaat gctcaattta ttgagcattt acacctgacc aaatgtctta 360
attcaacctt ttactcaatc ctgaatcatc tgtataaatt ggaaataaca gttgtcatac 420
aaactttaag taattccttc actgggtacc n 451

```

```

<210> 25
<211> 397
<212> RNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 25  
 tttttttttt tttttgagac gtagtctttc tctgtcacct aggttgaagt gcagtgggtgc 60  
 aatcttggct cactgcaacc tccacctccc aggttgaagc gattctcctg cctcagcctc 120  
 ctgagtagct gggattacag gcatgcacca tcacacctga ctttgtatct ttagtagaga 180  
 cgggggtttcg ccatgttgcc aggctggctc caaactcctg agctcagcca atctgcccgc 240  
 cttggcctcc caaaatgctg ggattacagg cgtgacacta gtgcctggcc tggctcttca 300  
 gtaccatata caagcctgca ataaatctgt ttagacataa tgtcatagaa gtgagtgtat 360  
 ctgtgggaca aatccctaga attgctgggt caaaggg 397

<210> 26  
 <211> 457  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 tgaccaggat ctactcagt cactcaggct agagtgcagt ggcattgatca tggctcacca 60  
 cagacttgac ctcccagact cagggtgattc tcccacctca gcctcccag tagctacgac 120  
 tacaggcgtg cgccaccacg cctggactaa tttttccata gaaacgggggt tttaccatgt 180  
 tgccccaggc tggctctcgaa ctcttgtgct taagagatcc tctgcctca cactcccaaa 240  
 gtgctgggat tacagggtgtg agccacgggt cctggcctat actatctctt tcaactctct 300  
 caataactta caaatgaaga aactagggct tacagagggt aagggttaag taggggcaca 360  
 tggtaggaaa tcagaattct aacctacatc tatgcaaccc cgacatctgt gctccttcca 420  
 ttccattaaa aacatgtagg ctgcaaaaaa ccacagg 457

<210> 27  
 <211> 2811  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 27  
 acaaggcagg atgtgtgcgt gggaggaaga ttgacagtga ctgagcctgg acgggggaga 60  
 ccagggtatga ggtctgaagc acctggaaca gaaaggacag gacagatgtg ggcacactgc 120  
 acgtgtagaa tcaaaggact gacagcaggc cgaatgtgag gaatgagggg gggaaagaat 180  
 caggactcaa gtgccatcct ggctgcctca aaaaatgata ctgtcttcca gagggaaagg 240  
 aaagataaca atagttactg ctttgtggcg tacatgtgat gaatttcatt ttggacattc 300  
 cagtaggata tccaagtgga aatgcccagt aagccttaga cataaggatc tggatctcaa 360  
 gagaaaaatt gaggttgaac cataatatgt ctttccccctc gaatcatgta ggtttctctt 420  
 ttgccttctt tcattggcct aagtggctct aaatgctact gctgatgctg tcttagtttg 480  
 cgactgttgt ttgcaccca ctttttccca aaggtaatct gtagacttgc atggattggg 540  
 ttaagggtgt taacctgcag ctttgcctgt caaagcttgg cttcccacta ccagtttgcc 600  
 aacttaatga gtacttcaac ttgagtcaaa ttagtattgt tccaaatatc ctaatagtat 660  
 cctctatgtg tgactctagg tcttacaaaa tcaagggtgc ctttctcatt gagacttctt 720

tattaataaaa atatttcttc tattaaattc aacctggcac caagcatagt aggtaatagg	780
cacacacaat gactgtttat tgaatgaatg aataaaatga ttatgttagg gcattctgag	840
caattcatcc taagcagcta attttctcct acttctttta ttatagtgtg tgtttgtgtg	900
tgtgtgtgtg tgtgtctgaa atgtcccatc ctacaggttc attaatattt aatagaaatg	960
aaagaagaaa aatacctatt aagtgttttg atttcatcct tttcattgaa ttgaaaaagt	1020
atatcattta ttcctgaaga gaaatctaga ttttgctcta tattaaacat ttgacattta	1080
ttggtcctta atgctaatat agataccagc ctgctggttg tcacattcta tctgtttata	1140
cgaaggttgt agacacacag cgtatgtaca tatgcctagt tgctctcatt ctttttgttt	1200
cacatctcaa gcctaaccga gactgaaaag gttttgaagg ctgagattat tcatcacccc	1260
atcattatag aaagcagggc tggcccaagg ttctcacagt gggagcaagg tggattttaa	1320
ctctgatcag tgttgtagct caaatataaa aagaactgca gcacaaaagt cacaaggata	1380
aatgatcccc tcgttcttct ccataaaaa taagcagcca attgaagggtg gaagtcagta	1440
cagtgcggca ttcccagagg cgacagaacc taagattcca tttctaaaga cactgctcaa	1500
caagaagacc acctgggatg tcttacataa aaccattggc ctggcagctt ttggctgagt	1560
tctctattct ggttcaagcc agcatcacag cctatctgtg gttttaacaa ctgatggaat	1620
ttgtattttg agaaccctca tccgttagca tgaagcaaac tcaaagcatt gttgctcatc	1680
agttgtcatc tgtttgagaa agattttgat ttgtttactt gtagtgaagc ttgaccatac	1740
ttctccaggg gctttttaaa aagatgaatg tgtcagcttg tagatttgtc cccatgaatg	1800
aaaccacaag caaattctct tctctcttcc agcctccctt cctccctctt gtttcttcag	1860
tggccatctg tgcattatgt tcccattgcc aggccctctt caagcagctt atctatgagt	1920
gaattcagaa acttcaaatt ataaaggaca cccagataat tggcctgttc tccaaagtat	1980
ctgtcccttg tgctgctgcc agattccttc ttaatgaata catccagtga cagtgggatt	2040
cttgagcttg tccgtatctg tgagaaaatg agctctcctg ctttgtaaca gcttggtgct	2100
cagggaaaaa aatgacagcc attgcacaag ttccctttga atgtagtttt ctttcccata	2160
aatgatactt tgagaataca gttaaggggt tattagtttt ctatttcattg cctggcctgt	2220
gtgtgagaat aacacaagct gtcactgcaa atcagtagct aaaaatgctt tgtctggtta	2280
atgtgaacat ttaatatttg gctcaattaa aaattaaccg atgaaagtac atgtcattgg	2340
aatttgaaaa taccttttgt acggaatact taaagggcat cacccatgac taaaccagtg	2400
cttttaaaat atggagaata tggggaaatt taatatgagt tgggatactt gactcttttt	2460
taaaacctct ctacctgttt ggcacaacag ggtattgata aagagtgggc tcattgttat	2520
ggcaaaggat tcacttgcat ctctgtgttt ttaagtgggt aattgttttt ttgcactcag	2580
tcacatgatt aaagcagaca gaacaagaga tcagttattc atttatacca tacttttaaa	2640
aaaatattga gccaggccct ggggaagtgg gaagtgagag ccagagcggc gtggctgata	2700
gtctagggca gtgctatcca atcttttggc ttccctgggc cacattggaa gaagaagaat	2760



tgtcttgggc cacacgtaaa atacgctaac acgaatgata gctgatgagc t 2811

<210> 28  
 <211> 394  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 28  
 ttttttggag acggagtcgt ccccgtcacc caagctggaa cgcattggtgt ggatctcggc 60  
 tcactgcaaa ctctgcctcc cagggtttaag tgattctcct gccccagcct cccaagtagc 120  
 tgggattaca gaagcgcgcc actacacca gctaattttt gtatttttag tagagacagg 180  
 gtttcagtat gttggtcagg ctggtctcga actcttgacc tagtgatcca cccgcctcgg 240  
 cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtgc gactgcgtcc ggcctgattc acatatattt 300  
 taagagacta aacataggaa agctaggaga tcttggtggg tggcagggtt cttctgccac 360  
 tcaggggtag gacactgggg cagggggagt ggcc 394

<210> 29  
 <211> 497  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 29  
 gcacgagaag agtctcattc caggaaccct ttgtagttag ttggctggca tgtttacttg 60  
 ctgctgtagc cagccaagat gagtgcacct aggccctcaa aaaggatttt tttttacctc 120  
 aatctagcct gacctcata tctgtggttg cctctgagac gaacatccat gctagtataa 180  
 aaatagttag gaatgccctt ggcagaactg aagctcttat taaatggtgg acagagctct 240  
 tgccagcttt gatccagccc ctcatgtctg gagttatggg gcagggttgg ggggcagtgc 300  
 tacactgtaa agaatttcca ggctgggcgc ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt 360  
 gggaggccga ggagggcgga tcacaaggtc aagagattga gatcatcctg gccaacatgg 420  
 tgaaactccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg catggtggca cgtgcctgta 480  
 gtcccagcta cttggga 497

<210> 30  
 <211> 206  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 30  
 tgagacagtg tcttactcag ttgggactac aagtgtgtgc caccatgccc ggctatctta 60  
 tctacctatc gacctgagac agggctctcc cttctgttgc ctgggctgga gtgcaccggt 120  
 gtgatctcgg ctccctatag cctccacctc ttgggcccga gtgatcctcc aacctcagtc 180  
 tcacgagtag ctgggattac agctgc 206

<210> 31  
 <211> 376  
 <212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 31  
 tttttttttt taagtgtcag tgttcataaa ggcccttttt ctttttcaag gatgggtata 60  
 aagtgttact cggccgaacg cggtggtc caacctgtaat tccaacactt tgggattaca 120  
 ggcgtgagcg accgcgcccc gccgaacttc tgcctcttaa atccagggtt ctccctgtca 180  
 gtacagtgag gtggttaacta gcaaaagcta tgagatatga ctgcctgggt acatatccca 240  
 gctctttcac ttatctttgt ggctttacgc aaattactta acctctttat gattgtttct 300  
 tcatttgtaa aaggaagata ataacagtgc ctatatatag ggtttttatg aagaataaat 360  
 gagatagtat atataa 376

<210> 32  
 <211> 337  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 32  
 tttttttttt tttttttttt agacaaagtc ttgctctatt gcccaggctg tagtgcagtg 60  
 gcacaatcat agctcactat aaccctcgac ctcccgggct caagcaatcc tcccacctca 120  
 gcctcccgaa tagctgggac tacaggcatg caccaccaag cctgggtaat ttgctatttt 180  
 tgtttttcat agagacagag tctggccatg ttgcttaggc aggtttcgaa ttccttgccct 240  
 cagcctctca aggaatttgc attgttttta atgaaaaaac acacatatgg tgaacagtaa 300  
 aagtgggaga attgaacagc cctaaaatca agtagtc 337

<210> 33  
 <211> 381  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 33  
 aagatggagt cttactctgt cgcccagact ggagtgggtgc gatctcggct cactgcaacc 60  
 tccaactcct gggttcaagc aattctcctg cctcagcttt ccaagtagct gggactacag 120  
 gtgtgcgccc ccacacccag ctaatttttg ttttttttag tagagacagg gcttcactat 180  
 atgttgga ca gactgggtct gaaccctga cctcaggtaa tctgcctgcc ttggcttccc 240  
 taagtgtctg gattacagtt gtgagccacc acgcccagcc agcactacct tttctattgt 300  
 gcatccta at ggtctgtagt atagacatat ttatagggga aagaaaggaa tagatgtggg 360  
 caaaaagaag ctaaaaaaca t 381

<210> 34  
 <211> 494  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 34  
 ttatttggct aaattattga tcctacttca gagggaaagt gtaccaggca gttttgggtg 60  
 gtgggtgctga agtctgggga gtgagtttag tcttcagact attcttggcg acatcaccag 120

tgttgcaagc accaccattc ccagttaggc actttttgtc cctggttaaga cttgaccttt	180
atctggaaca ctctttttgt ccctagagtg gggacctaaag gctcagcaaa agggcagaat	240
caggaaagcc tttatggtgt ggctaaagga gtggccagag ccttgggact cctttgctgc	300
cttttccctg gttccagttg tcttttagatt ttcacggctc ttactgctgt tacttaacag	360
tattttccag ccaggcatgg tggttcacgc ctctgggtccc tgcactttgg gaggccgagg	420
caggcggatc acctgggatt gggagttcgg gaccagcctg tccaacatgg cgaacctcgt	480
ctcttctgag agta	494

<210> 35  
 <211> 521  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 35 tttttttttt ttttttacttg ataatagatt aagattttatt tattcagtaa gcgataacaa	60
ttttgaatth ttatgcctaa tgggtattaac ttaaaataat aatacaagca atattgagaa	120
atctataaga aataacagac aaatctataa tcatagaagg aaatttcagc cactgctaga	180
taaggtagac acaaaagtca gtaagggtgc aaaagggtgag cagaatgatt aaaaatttaa	240
caagttggca gggcacagtg gctcatgcat gtaatcccag cacttttagga ggccgaggca	300
ggctgatcac gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtaaa accccatctc	360
tactaaaaat acaaaaatta tccgggtgta gtgggtgcatg cctgtaatcc cagctactcg	420
ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaatc caggagggag agattgtggg gagccaagat	480
tgccctactg cactccagcc tggggaacag agaaaggccc t	521

<210> 36  
 <211> 351  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 36 ttgtgtctct ctttttatat ttattaactt ttgtagtaaa taagtataat ttataaatt	60
gtctgaacag aatgggcatg gtggctcatg cctgtaatgc caacacatcc agccttgat	120
gtgttcttga ccggcatata ttgttagtgt gcatgtatth taactgatat aaatgataag	180
ttccctattg ctatgtgaac atataatcca ttactttgaa tcactacaca ttttcacatt	240
ttacttacct tccccataca gacttccaat tcctgcccc aacaattaat attgtgacca	300
gcatccatac tgtgcctctt gcggctctct gtgagagctt cctgagagac g	351

<210> 37  
 <211> 451  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 37 tttttgagac acagtcttgc tctgtcaccc gggctggaat acagtggtag aatcttggcc	60
tccacctccc aagttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccaagtagct aggattacag	120

```

gcacccacca ccacgcccgg ttaacttttg gttttaagac ggtgtcttgc tctgttgccc 180
aggctagggg gcaatggtgc catcttggct caccgcaacc tccacctcat gggttcaagc 240
aattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacaa gcgcacccca ccacacccgg 300
ctaatttttg tatttttagt agagacggag tttcaccatg ttggccaggc tgggtctggaa 360
ctcctgacct caagtgatcc gcccgcctcg gcctcccaag gtgctaggat tacaggcggtg 420
agccaccgct cccagccgca ccgttttttt c 451

```

<210> 38  
 <211> 674  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 38
ttatttggtg ttaaacaggt ttaatgacgg tcatggcaac tttttggcac aatgaaaaat 60
atcgcccatg atcaacgtgt tctgttcttg ggaagggggc aaaggcaggg tgaatcactt 120
tcttaaaaag tatagctcaa gttgggagtg cagaggggaat ggggagaaaa cccttccgct 180
gcctgtgtcg aagtgcagga gccccaccc ccatactcac ctgagtccag cccctctggg 240
gaaagaaggg gtgcatgaac tcccccttagt ccacaggcgc ctccctgttg cccaaggccc 300
tcttcacact ccactttgta gccccagcag gagctatttt ccgaaaagtg ctgggattac 360
aggcgtgagc cactgtgccc agctgagatc tgatggtttt aaaaagagga gctccccctgc 420
atgagatctc actttttgcc tgetaccatt tatgtaagat gtgacttgct ctttcttgcc 480
ttccatcatg actgtgaagc ttccccacc atatggaatt gtaagttcaa ttaaacttct 540
tttctttgga anttcnaaag ccctcccttt acacttgcaa aggggcccaa aatacttctt 600
tgaggggggg gccccgtacc ccaattcgcc ctttggtgga gtcgttttaa caattccctg 660
gccccgcggt ttaa 674

```

<210> 39  
 <211> 330  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 39
tttttttaga aagaagtggg gtctcacatg ctgtccaggc tagtctcaaa ctctggggct 60
caagccatcc tctcacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tcaggcatga gccaccactc 120
ccggccctca attaataact tgacttaaga taatctagtt catattaact taatttcata 180
gcatacaaaa actatgcttc atttcttcct tccattattc tatcatgaat atggcacctt 240
tttgtgttat aagcccattg acacagttta taattattgc ttatgcaggg ggggtgtctt 300
taaatcagag ataagagaat aaaatatcta 330

```

<210> 40  
 <211> 446  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 40  
ccagtttgta tttatttatt tattttattta tttagagaca gagtctcgct ctgtcgccta 60  
gggggggtgca gtggcgcaat ctcagctcac tgcaacctcc acctcccggtt ttcaagcgat 120  
tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg attacaggcg tgtgccacca tgcccagcta 180  
attttttgta ttttttagtag agacaggggtt tcaccgtggt agccaggggtg gtcttgatct 240  
cctgacctca tgatccgtcc gcctcagcct cccagagtgc tgggattaca ggcatgagcc 300  
actgcgctg gcccaattta ttttttttg tagtttcatt ctcctcacat ccaaacagct 360  
acagctttcc ctcttttgt ggggtcccca aaccaagtct cttttcagga gagcagacat 420  
gtgcctccac acagttctga agttcn 446

<210> 41  
<211> 406  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 41  
ttttttctga gacggagtct tgctctgtcc cccaggccgg agtgcaagtgg cgccatctca 60  
tctcactgca agctccgcct cccgggttca cgcccttctc ctgcctcagc ctcccagatt 120  
gctgggacta caggcgcccc ccaccacgcc cggctaattt ttgtattttt agtagagaag 180  
gggtttcacc gtgttagcca taatggtctc gatctcctga cctcatgac caccgctctc 240  
agcctcccaa agtgctagga ttacaggcgt gagccagcgc gcccggccta cctccctat 300  
tttcaaaaac attgtggcaa tggacaaaat tcacatgtac aaccgatcat tacaatcaga 360  
cgctctgtga tacgtgtacc aacgacaagg gctgaaataa tgactg 406

<210> 42  
<211> 320  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 42  
cacaccagc taactttttg tattttttgt agacaggggtt tcaccttatt tctcaggctg 60  
gtcttcaact tctgggctca agcaatccac ccgcctcagt caccctaaat gctaggatta 120  
caggcgtgag ccattgcgcc cagcctcaaa actcttctac ctaaaatcac cttcagagcc 180  
atgctagaaa attagtatca ttcttttaca atcggaatcc aacttggtcca ctaaaatgtt 240  
tccttagact tggtcctaaa tgatttttgg attgtttcaa aacctgaaaa acaccttcac 300  
aggataaaga taaaagaatg 320

<210> 43  
<211> 448  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 43  
tttcttttag acagggctct actctgttgc ccagactgga atgcagtggg gcagtcttgg 60  
ctcactgcag cctcaacgtc ttgggtctaa gcgatctcc catctcagcc tttcaagtac 120

ttgggactac aggcattgctc caccacatcc agctaatttt tgtattntgc gtaaagatgg	180
nngttttgcc atgctgcttc tcgaactcct ggagggggnc aagtaattct gtccacctca	240
acctacaaaa gtgccggaac tataagcatg agccactgac ccagcttgaa atggtaatat	300
aataaaatat atcatttatt ttcaaagac tagatctacc catganccac agatctgaat	360
attttaaatt gtcttcctg gtacatcatt gccattacct nnaatggta cactctacan	420
tatgctannn nnnngtgcat anaangaa	448

<210> 44  
 <211> 270  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 44	
tttttttttt tttttgctca cagaatgtat acgtttatit ttttaacggag ttaattcatg	60
gccgggtggt gtggctccca cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat	120
cacctgaggt caggagttca agatcagcct ggccaaaatg gtgaaacctc atctctacta	180
aaaatacaaa aattagccag gtgtgatggc atgtacctat aatcccagct actcaggagg	240
ctgagacagg agaatcgctt gaatctggga	270

<210> 45  
 <211> 386  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 45	
taaaataata gaggcatagt ctctctatgt caggctggtc tcaaaactcc tggcctcaag	60
caatcctccc acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc actgtgccta	120
gccaacatgg gacatttcta actcgagggt attgtcaggc catgtaggaa agggagcaga	180
gattgccctt gaggagatgc tcccagggtg cagatttgtc ctacttgata gattccaaaa	240
tggaaaacgg atttttctgc tgcctctggg gacactgaaa aaagaacctc cacatgagtt	300
cagaggcagc accggcagct taggggaagt catggcttcc actgcgtgtc taggaagcgc	360
tctttcagga tgctctgagg ctgcca	386

<210> 46  
 <211> 413  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 46	
tggtgagaca gagatttact cttgttgccc aggctggagt gcaatggcat gatctcagct	60
caccgcatcc tccacatcct ccgcctccca ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc	120
tgagtatctg ggattacagg catgtgccac cacgcccggc taattttgta cttttttagt	180
agagacgggg ttcatagtg ttgcctaggc tgatctcaaa ctctgacct caggatgatct	240
gcccgcctct gcctcccaaa gtactgggat tacaggcgtg agccactgcg cccggcctac	300

cagaactaat ttttaataca atttcataaa taaatctagc caatcttagc tggttcatta 360  
aggaccagca aaatcatctg ttgggacttg ttagtgagagc tctcctagat agt 413

<210> 47  
<211> 438  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 47  
ttcttttctc cttttttttt tttctttttt tgagtcagag tctgtcgccc agcctggagg 60  
gcagtgggtg gatcttggt cactgcaatc tctgccttcc aggcctcaagc aattctcctg 120  
cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcctgcacta ccacacctgg ctaacttttg 180  
tatttttagg agacagggtt tcaccatggt ggccaggctg gtctcgaact cctggcttca 240  
agtgattcgc ctgcctccca aagtgatggg attacaggcg tgagccactg tgcccggcca 300  
gggttttttt ttctgaagg gctgatcatg gctttgttcc actcactgtg cctttcttcc 360  
tctgcttggg actggacaga agttccaata agctactgtc ttctattaag taaggaccag 420  
acatgaaaaa ctttatgg 438

<210> 48  
<211> 651  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 48  
tccatttgaa agacactcat ttatttggtt ataacacaag ccaaacaaaa acatatctgg 60  
ggatgaatct gcgaaaccta ctaggggttaa aattttactt ctcttaattg tttggcttcc 120  
aaaacatatt tggcttccaa aacagattca aattcaaaaa atatttacgg ccagctgtgg 180  
tggctcatgc ctgtaatccc agcacttttg gaggccaaagg tgggcggatc acgagggtcag 240  
gagatggaga ccattctagc caacatggtg aaaccccgtc tctactaaaa atgcaaaaat 300  
tatctgggta tgggtggtacg tgcctggagt cccagctact tcggaggctg aggctggaga 360  
atcactttca cctggaaggg cgagggttgc gtgagctgag atttgccact gcactccaac 420  
ttggtgacag agtgagactc tgtctcanaa aaatggaata attaaataaa aaataattgt 480  
tcagagtgcc actagggaga ggtatatcca ttagaatgga caatgccttt taatgggtatg 540  
gttgccggtg gctggctcac gcctgatccc acaacttttg agggcgaggn gggcgaacaa 600  
gaggtcaggt cgaaccagcc tgacccaaat gtgaaacctg cttactaaaa a 651

<210> 49  
<211> 428  
<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 49  
ccactgttgc tgagacattt ttattggcat aggttatatg tttgtgtgtg tgtgtgtgtg 60  
tgtccctaaa caatatttag caagttgact gtttttaaac tttatatcaa tgggtgtatat 120  
taaatatgat cgtctacagt ttgctttttac agctcaatag tttaaaaaca aaacaaaaca 180

aaaagctgca gtaatcccc tgccgttatt catgaggatt acatttcacg acccccagtg	240
gatgtctaaa actagattag tactaaatcc tgtatacatt ttcctataca tatgtaccta	300
tgatggttta atttataatg ttgacacggg agattaaaaa caataactaa taataaaata	360
gaataactag agcaggccag gcaagggtgac tcacgcctgt aatcccagct ctttgggagg	420
ctgagggtg	428

<210> 50  
 <211> 436  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 50 ttttttttta aaggatgaga aaaaattggt acacacgaac aatgctcaca aaacggctgg	60
gagaaaggca aaatctaagc atattataag ggtgggattc agaatacagg agggcagagg	120
gggctgccac tgtgatgggt gggaatgaag aaagggaact gctactgctc tgaaggagaa	180
gggaaagccc gctgtcgggc agtgtgtgtg cagagacagg aaactggctg aagcatccac	240
tgtgaagaat ggaagactgg gactacattt cccaaattct acttgtgtat tataaactgc	300
tacccatgaa gatggttcta ttgaaagta atatttaggc cgggcgtaat ctcagcactt	360
tgggattaaa cgcgtgagcc accacacccg gcccaagtct taaaagaaa aaacaaaacg	420
acagggatat attatt	436

<210> 51  
 <211> 475  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 51 tatgagatgg gggctttact atgttgccca ggatggattt gaaatcctgg gcttaaggga	60
tcctcctgct caggctctgg actagctggg attacagggtg tgtgccacca caccttgctt	120
tcccactaat tctgttcctg ctagtcttct cccttacaag taagggtgggt catatttacc	180
tgtgagaaac tcagaaatac tcacttttcc aggacagctg ggggtgaagag aatatgtagt	240
ggccactgta cttttagtag aagacctagg gctgcccagc cagatgcagg ggcttcccgg	300
ggagaagttt cccgagaagg cccttctctt gcctgagtag catctttgtg ctcctttccg	360
tgatactcga ttgtcaagtg caacagaggg agaagggtgt catcatctag caataccttg	420
tgtgctgact gttgaaaggc cacattcaca tcatgctcag ttactgcagt ggggtg	475

<210> 52  
 <211> 439  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 52 tggagagttg gatctcgtat cctgcctaga ctggcttga acacctgggc taagcgatcc	60
tccacttcag cctccccaag ttcttggtgact acaggcgta gccaccatgc ccagctccta	120



gtgtcctttt tagggcttta agcaccacaa aggggaatctt gattaactag tgacaatcac	180
aacaagtcca cagccttgct cctagcctgc ctccatacag acagcaatta aataccacct	240
gtgtaaactg caggagagta gttcaaattt ggctgagtaa ctttttcctg gcatgaaaga	300
accggctcta atgactagtt cattccagat ttcactggac attagatcta gtgctttggt	360
ttgtttgcaa catttcttat ttgccacac ataaatggac tttgggggtct aaggccccac	420
tgctcttcaa atggacatg	439

<210> 53  
 <211> 519  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 53	
tctttcctca aatctttatt gtcagtctat cacctatata tctatagtta gggaagcttt	60
catatagagc aaggggtgcac tccagatata tgattcatct actaattaat aatgaataac	120
ttgcaatgtg ccagggtgctc ttttaaaagc atttagatgt ttttaacttat ttaaactctgt	180
aaacatttct tttaaaagta tgttatcagt aatgaaaatg gcctacatcc tactctataa	240
aggccagtag tttacttctt ggaatatcat cttggtcagt catgatctga ggagaatata	300
cacctgtttc aacagtgatt atcattgtat aaaatTTTTg aaacaccttt tggaattact	360
aaagggttgt gacacatctc tatgtacatt ctgagtaatg aaaatTTTTa acttcagggg	420
gaattaaatt ttggaaagaa taaaaaatat ctaggccagg catggtggct ctaaaggtaa	480
ttntaaaagt cctcaaaatg ttttaattgt agcattgcg	519

<210> 54  
 <211> 319  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 54	
ttttttaatg tgaccattt atttatttat ttatttatga tggagtctca aaaaaaaaaa	60
aaagaaagaa aaacaattct tgtaatccca gcactttggg aggcataatca cttgaggtca	120
ggagttggag acgagcctga ccaacatgaa accctatctc taaaaaagaa aaagacctct	180
ttgcaaacaa ccttgggtgca aaagtttact actaccattt cattctcaac attaaggacc	240
tagtgtgctt ggtgggtgga caagaaaaca aatctaggaa agggaaagct tttctacaca	300
aagagtagta gcacctcaa	319

<210> 55  
 <211> 352  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 55	
ttttttttt tttttttaat ttttttttat ttatttattt tgagacagag tctcattctg	60
tccccaggc tggagtgcag tggtacgatc ttggctcact gcagcctccg cctcctggat	120
tcaagcgatt ctctgcctc agcctgccga gtggctggga ttacaggtgt gcaccaccat	180

gcccggctaa tcttttgtat ttttagtaga tatgggggtt caccatgttg gccaggttgg 240  
 tctcaagctc ctgacctcaa ggatccgccc accttggtt cccaaagtgg ctgggttaca 300  
 ggcgtagacc accatgccc gccagaatgc aaccatatgt ttaaagataa ta 352

<210> 56  
 <211> 232  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 56  
 ttgagacgaa gtgtcgtct tgttgcccag cctggagtgc aatagcgcaa tctccaccca 60  
 ctgcatcctc cacctcctgg gctcaagtga ttctcccgcc tgagcctccc gagtagctag 120  
 gactacaggc gccaccacc gggcccagct aattttttgt attttttagta gagatgggg 180  
 ttcaccatgt tggccaggct ggtctggaac ttctgacctc aggtgatcca cc 232

<210> 57  
 <211> 446  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 57  
 tgagacggag tcttagttgt ccaggctgga gtgcagtgg aacatctcag ctactgcaa 60  
 ccactgactc ccaggttcaa gcaattcttc tgtgtcagcc tcctgaggag ttggggctgc 120  
 aggcaagtgc caccacgcct ggctaacttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcacca 180  
 tatcgctcag gctgggtctca aactttctgac ctcatgacct gccgcctct acctcccaa 240  
 gtgttgggat tacaggcgtg agctaccacg cctggccaga actatcattt gattcagaaa 300  
 tctcatcatt gggtatctac ccaaagaaaa atagtttatt atatgaaaat gatacgata 360  
 cttgcacatt tattgcagca tgctcacaac agcaaaactgt atatatcaga aaagcttaat 420  
 attcaaaaata tatagaaaat tcaaag 446

<210> 58  
 <211> 510  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 58  
 aattagctgg gcatgggtgg gcacacctat agtcctaact acttaggagg ctgagggtgg 60  
 acgactgctt gagccgagga gtttgaaggc aatagagaga gactctgttt caaagaaata 120  
 aaatgtaaag acaaatttct ctttctctct caaatatgag aatcatcata gccctcccta 180  
 actcctatat tttttagatt aatcaaaact agattttctca aacattctag aacacaactt 240  
 gatcttgctt cccaagatta acccttccag aactttttta ctttgttaaa gtgcctgtct 300  
 ttccatcttt ttaaaataga gcttatcaaa gaatttctgt gaaagtttcc ctttgcttcc 360  
 tcaccggaat gatctgtgat cacattagga ttccatcttt gaaaactact atctaagcca 420  
 tctttccatt ttaagatttc tgaatacaaa aaaaaaatcc ctttttctta atttctctaa 480

aattcactga cttaatgggt cttattcttt 510

<210> 59  
 <211> 245  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 59  
 ttctttaaga gatggggcct ctctatgttg ctcaggctgg tcatgaattc cagccctcaa 60  
 atgatcctcc caccttggct tctccaagtg ctgggattac aggtgtgact caccatgctc 120  
 ggccagatca tcacttttct gtcacttaaa tctcttgata aagggtgctg atctcaaatt 180  
 ttctcttctt taccttagct cctataccac taaagtcttc ttgaaaaaa aaaaaaatca 240  
 ctttt 245

<210> 60  
 <211> 479  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 60  
 tttttttgag atgggggtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgctgagcagg tggcacaatc 60  
 tcggctcacg gcaaaactctg cctcccagat accacacaag gacttctccg agccagcttt 120  
 ctgaggggta actgaggggt gaggggttca agaaggagga cacgggcaca gggactcacg 180  
 ggcagtgaga ggcagtgagg ccaatggcgt gaggagcacc agagagcagg aggggaacggg 240  
 cccggggcgt gaatccggcc ccatgagtgc tcttcggccg cccaaaaccg gtcccatggg 300  
 taacagcgtg gccttcggca agtgactaaa gggcttctct cctcagcttc cccacctgta 360  
 aacagaggat aacaatggca tgtactggat ctggcataaa gtaaattgtc aatagatagc 420  
 tagaaaagaa tgttttaaaa cctcagagat acattaggcg aaaataaaag ctgggctac 479

<210> 61  
 <211> 480  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 61  
 tgagacagag tctcaccctg tcaccagggc tggatggagt gcagtgggtg gatctcggct 60  
 cactgcaagc tccgcctcct gggttcacac ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 120  
 gactacaggc gcccgccacc acgcccagct aatttttttt gtagtttttag tagagtcggg 180  
 gtttcaccgt gttaaccagg atgggtctga tctcctgcc ttgtgatccg cccgcctcgg 240  
 cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gctaccacgc ccggccgtct tgtgtcttct 300  
 ttactgtgac tgggtcgttt ttaagaaagg ttatcagctt tgtgtttggg tttccacagt 360  
 tgataaaaaat ctatcaaaaa cattataatt tgcaaggaaa aagggttttc aatggctgca 420  
 ggaaccagaa agaaatagca tttcttatct gtataaacac aaacatttaa agctagtcac 480

<210> 62  
 <211> 179

Seite 18

<212> RNA  
<213> Homo sapiens

<400> 62  
 ttttttttta atttcagaca gaatctcact cggtcgcca ggctggagtg caatgggtgcg 60  
 atctcggctc actgcaacct ctgcctcctg gattcaggca attctcctgg ctcagcctcc 120  
 tgagtagctg ggattacagg caccaccac catgccagc tattntctgt atttttagt 179

<210> 63  
 <211> 307  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 63  
 gtatttttag tagagacggg gtttcacat gttggttagg ctggtctcga acccctcacc 60  
 ttgtgatcca cccacctcg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccaccgcac 120  
 ccggccctaa acatttgta gacaatactt ccgaatgttt tgtctatgta atttagttca 180  
 caaatcattc agctcataaa tcaacttgtc tagactcatg ccctgggttc acagaattag 240  
 aaataatact attttacatt agggactact aagaacaacc aggatgatga taatagtcac 300  
 cactaaa 307

<210> 64  
 <211> 275  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 64  
 tgtattttca gtagagacaa ggtttcagtc ttgaattcct aacctccggt gatccacctg 60  
 cctcagcctc ccaaagttct gggattacag gcatgagaaa ccatgccag ccgattttctc 120  
 tcattttttt tttttttttt ttttaagaga caagggtgctc gctgtgttgc ccaggnctgg 180  
 tctcaaactc ctgggctcaa gcaatcctcc tgccttggcc tcctgagtca aaaagtgcac 240  
 ctcanatagt tttaaaatgg atgtgcaata ttttag 275

<210> 65  
 <211> 306  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 65  
 tttttttttt ttgagacagt ctcaatttgt cgccaggctg gagtgtggag tgcagtggca 60  
 caatcttggc tcaactgcaac ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct gcttcagcct 120  
 cctaagtagc tgggattaca ggcacacccc accacacccg gctaattttt atatttttag 180  
 tagaaagggg gtttaccat gttggccagc tgggtcttga actcctacct ntntggatcc 240  
 accgcctcg gcttcacaaa gggggaagtc actgcacca gccttgctgg atttttctaa 300  
 aacctt 306

<210> 66  
 <211> 444

Seite 10

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 66  
 tttttttttt tttttttttt ttttgagatg gaattttgtt cttgttgtcc aggctggagt 60  
 gcaatggggt gatctcggct caccgaaacc tccagcctgg gtgacagagt gacaccctat 120  
 ctcaaaaaaa aaaaattctt cattgctcat atacgtcaga ttattacaat tttggtatgc 180  
 ttaaaaatca cagagagcca aataagggtgg ccaagagaga agaaaatgat aagttgtcca 240  
 cacaagcgct ctgatccaag ttaaaaacaa gcaaagtaag gtatgggagt acaaaatcac 300  
 aaaaatattt tagagcattt taaaaagggg gctattataa ttatcttctt ttaattatta 360  
 attttaatat cttaacatgc caccaaatta aattcttctt gaatagagaa agataagctt 420  
 ttaaaaattc tgcattcatta ctgg 444

<210> 67  
 <211> 311  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 67  
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt atttagagat ggggttttgc tctgttgc 60  
 aggntggagt gcagtggcat gatcatagct cacagcagcc tctaactcat gggctcaagc 120  
 aactcttaca cttcagcctc caaagtagct gggactacag gcatgagaaa ccacacttgg 180  
 ctaacacaca cacacacaca cacacacaca cacacataat tgctatcatc tctatcaa 240  
 atacacatat atttgatata tatgtatatt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatatatata 300  
 tatatatatg t 311

<210> 68  
 <211> 441  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 68  
 tttttttttt tttgagacag ggtctcactc tgtcacccag gctagagtac agtggcacaa 60  
 tctcggetta ctgcaacctc tgccctccag gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctccc 120  
 gagtaactag gaccacaggc acacaccacc atgcccggct aatttttgca tttttagtag 180  
 agacagggct tcaccatggt ggccagggct ggtctcaatt tcttgacctc atgatccacc 240  
 agcatcggcc tcatgatgtg ctggggatta cagggcatga gncaacgcac tcgggcctag 300  
 tattcaattt tacagggcag ggccacctct tacctatttt cacaggaaaa ccagtnttta 360  
 cacagganca gtnaggaacc actggaattc agtnggtctt ttcngggggg ttntaggttc 420  
 acantggatt taaantacag g 441

<210> 69  
 <211> 435  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 69  
 tgtttgttgaa tattccttaa tggagtcgat gaatttgag agaccctcc aagattcttt 60  
 tgtttgattc ctttcatgac catcacccta gaccttcaag tttgctgact agatttgagg 120  
 gttgtgtgtt tagaaaggat aacaagcttg tcatgggcta gaacctgtgg tcttcataaa 180  
 tagcttagta ggatatatgg ctttttctat gaaagggtga gaacatgcat taaaaatggg 240  
 caaattctgg cctggggcat ggtggcctat gcctgttaat cccagcactt ggggaggctg 300  
 aagcgggcag gtcgtctgag ggtcaggagg ttttgagacc agcctggccc aaaataatgn 360  
 aatcctgtct cntgctaaaa ctaccaaana tagcntgggc ntggtagcac acccntagtc 420  
 ccngctactt gggga 435

<210> 70  
 <211> 348  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 70  
 tttttttttt tttttttttt tttttttttt aaagagatgg agtcttgcca tcttacgcag 60  
 gatgggtctca aactcctggg ctcaagcgag tctcctgcct tgggtgttca aagtgtctggg 120  
 attacagggtg tgagccactg tgcccagcca acttctcatt ttaaaagaat ttcagattta 180  
 aaaaaattgc aaaaatactg cgagagaatc cncatatact tttcacccag atccacaaaa 240  
 tgtaaacatc ttaataaacc atattatgnt gatcaaaacc agaaatacta ttaactactc 300  
 tacagacttg actcaaaatt caccaactgt ctgcctaatt ttagtcca 348

<210> 71  
 <211> 304  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 71  
 tgtagagaca ggcgcttact atgttgccca ggctcggttt taaactccaa gcctcaagtg 60  
 atcctcctgc cttggattcc aaagtgtctg gattatagtt gtgagccact gcgcccaca 120  
 ttcccatgac ttttttgtga aggaggcatt caccaagctt ttcctaattt ttaccataag 180  
 ccaggctctg cggtaaacac ccacaataa atgtttatca gaggacttag cagggaagta 240  
 cattaaatgt taacgcctta atctgatact gaaaataaaa gataatttca acttggtttt 300  
 tnaa 304

<210> 72  
 <211> 192  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 72  
 gggcgctctc ctatgttacc caggctgggc ttgaagtcct gggctcaagc aatgctcctg 60  
 cctcagcctc ccaaagtact gggattatgg gcatgagcac tgccctgcac ccagtcagaa 120  
 atgcttctct tgaataagca gttattagag gaattaaaca ttcaagaacc ctaacatgcc 180

cccaaacatc gt 192

<210> 73  
 <211> 487  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 73  
 tttttttttt tntctatttt tagcagagac ggggtttcac catgttggtc aggctggtct 60  
 agagctcctg acctcaggcg atccaccgcg ctccagcctcc caaaatgctg gtataacagg 120  
 catgagccac agcgtctggc cagaatcata tcttaatagc aatcccataa tgtagtttta 180  
 ccagaaatac catagtcaat ttacaggggt ggggttcagtt tttcttaaata tacttacccc 240  
 taagattaaa gaatatattta aaatatgtgt ataagngaca taactaaact attagggttn 300  
 tgcaaaagta attgtagttt ttgccattaa aaggcaatta taaaggaaaa cggggatatt 360  
 aataggngtt acttctaggc ttgnaagggn taacattctt ttttggctac ttaaaagtaa 420  
 tgggcaaaaa ctggcaattg tttttggcac caacctatta gggcaagaga acccnatggg 480  
 ctttttg 487

<210> 74  
 <211> 446  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 74  
 tttttttttt aatagagatg ggggatctca tcgtcaccca ggttggaatg cagtgatacc 60  
 atcacagctc gctgcagcct ccacctcctg ggatcaacce ctacctatt ctctgactg 120  
 ggactacagg cactcaccac cacactgggc taattaaaaa aaaaaattct tttttgtagg 180  
 gaagtgggtc tgctatgtca cccaggttga tctagaactc ctgacctcaa gtcacccgctc 240  
 cgcattatcc tcccaaagtg ctgaggatta cagacgtgag gccactgcac ttgggcctat 300  
 ttaggggctt ctaattcact ttccttttcc ttcttgtcta aattcttgtg tttttagaat 360  
 ctggcatttt attttaaggt natcttcaan tccttttggg aagtagtgag gggagtaaat 420  
 gcttaacctg ttaggaaac cntttt 446

<210> 75  
 <211> 6213  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 75  
 cagtctttga ttggttgctg agaggcgggg ctactcgact gctctggagg tagcggccgc 60  
 ggtgaggaga gccatgggac gggcagtcaa ggttttacag ctctttaaaa cactgcacag 120  
 gaccagacaa caagttttta aaaatgatgc cagagcatta gaagcagcca gaataaagat 180  
 aatgaagaa ttcaaaaata ataaaagtga aacttcttct aagaaaatag aagagctaat 240  
 gaaaataggt tctgatgttg aattattact cagaacatct gttatacaag gtattcacac 300  
 agaccacaat aactgaaac tggtccttag gaaagacctt cttgtagaaa atgtgccata 360

ttgtgatgca ccaactcaga agcaatgagt tttctagaat acaacaagtc tttgtacttt	420
ttaaactttaa aatctacaac tctggcaaaa gtcctggaaa tgcagacatt ttccctgaac	480
tggcatattg aaaatgaatg aattacagaa tagcttcata tttaaatttc atgttaaaag	540
gtcattactg agaactaaag aacataatta agtattttcta aaggaaatta gataagaaaa	600
catttcattt tcattgaaaa tcaaatttca taaagcaaag taaatgctta gggagatata	660
ttcaatcttt gaccttgatg agtatttgat cttaccatag ctatttgaga atgtgggtgct	720
tttacaattt ggtgagtttt cctgccatgt gaaatgcaat tattacattt aaattgttag	780
attaaaatga tatttagtcc tgaaaaatat taaattgggtc aaaaaaatca cagtgtatgc	840
cagctctcta cagaaagtgg cctttgtttt ctaaagcact gggattattt ctgtagctaa	900
tatataattg tacagtttct ttttagagat agagagtatc tctgtgttct tatgaagaca	960
ttttttatca gttttctgaa aatagatgaa taaaatatta tagtcaccta gggtcactat	1020
ggaataaaga aatcctagtt taaagaggaa atagtggccc ttgatcaaac tatttaatat	1080
ggccttagta gaattagctg tatttagaca aagttagact ttagtgtgaa atgtaatcgg	1140
tggctacatt ctcatcgttt taattaatga aacttaaatg gcttctcttc ttccacatgt	1200
cctgtccttg acaagatggg cagtatcaca aaagggtcctg gcattctacc atctaacact	1260
aggaactgta aaatactggt taatattctt cttgtttctc ttttatctgt gtatctttgc	1320
cattctattt tctcagtgaa tagtatgttt tctcccatc actgataaat tctctcattt	1380
gatgatgata caggggtttt aatttttgca agattctcaa tgcaagcatt gttatgtatc	1440
tagaaattat acctagagaa aaatgaaagt cgtttcaaat ttgaaatttg cctttttaag	1500
agaatgctga atgtcatcgc agtatataat cactatataa atgtgctgac ttacagttat	1560
tttagtgtct atatgacata ttttgaggaa agttggctga cgttatttaa atttaataa	1620
tattctatat tttagtgtta ttgaatattt tatcactgag cttttttctt taacctgaat	1680
tccctgttcc atttttcatt catattaatt taaataactc cagatttctt tcttatagtc	1740
attattagta gcagatgaga ttaataattc acatgtttat taaagatagt ggcttagaaa	1800
ttttaagata tattgatata ggccccggcg ctgtggctca cacctgtaat cccgcacttt	1860
gggaggctga ggcgggcaga tcacaagggtc aggagtgcga gaccagcctg gccaatgtgg	1920
tgaaacccca tctctactaa aaacacaaaa attagccagg tatggtggcg ggcgcctgta	1980
gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga aaatcacttg aaccgggag gtggaggttg	2040
cagtgaactg agattgtgcc actgcactcc agcctggggg acagagtgag actctgtctc	2100
aaaaaaaaaa aagaaaaaaaaa aaggaaaaag gaaaaaaaaa agatatattg atacagatag	2160
gtagatatga tattgtactt tcatgccata agactacaca ataaagttcc tgaaagttcc	2220
tggctgggcg cagtggctca cgctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggcaggcag	2280
atcacctgag gtcaggagtt ctagaccagc ctgaccaaca tggggaaacc ctgtctctac	2340
taaaaaaat acagaattag ccagggtgtg tggcacatgt ctgtaatccc agctactcgg	2400



gagactgagg caggagaatt gcttgaaccc aggagacgga ggttgcaagt agccgagatc	2460
gcaccattgc actccagcct aggcaacaag agtgaaactc cgtctcaaaa ataaataaat	2520
aaataaagtt cctgtgaagt atataaacat gtcaacaaca ggcttgactg tcacaaaatt	2580
ctgaaagatg tcgcactcta ttcttatata gcatatgcta atttatttat ttattttttg	2640
agattgagtt ctgctgtgtc acccaggttg gagtgcagt gcatgggtcat ggtccactaa	2700
agccttgacc cctggggctc agcagttatg ccaactaagc ctcccaaata gctgagacta	2760
gaggtatgcg ccaccacacc tagctatttt ttttattttt agtaaggaca aggtctcatt	2820
atgttggcca ggctgggtctc aaattcctga gctcagttga tcctcccacc tcagcctccc	2880
aaagtgctgg gattacaggt gtaagccact gcaccctgcc tattcttata atcatatatt	2940
tatatattcaa atggatttta actgggttatt taatagttta attagataaa gtaattcatg	3000
gctgggtgtg gtggctcacg cctgtaatcc cagcactttg gcaggctgag gcagggtgat	3060
tacctgaggt cggaagttcg agaccagccc aaccaacgtg gagaaacccc atctctatta	3120
aaaatgcaaa attagcagga catggtgata cacacctgta atcccagcta gtcaggaggc	3180
tgaggcagga gaattacttg agccagggaa gcagaggttg tggtagagcta agattgtgcc	3240
actgcactcc agcctgagag aacaagactc cgtctcaaaa aaagaaaaaa agaaaacttt	3300
tttacacatg ggtatctcac catgttgccc aggtgaggt gcagtagcta ttcataggca	3360
cagtcatagc acactgcagc ctagaatttc tgacctcaag caatcatcct gcctcagcct	3420
cctaagtagc taggactaca ggtgcatacc accataacca gctttaatta aatgtttttt	3480
atttggttat tttttttaag ttttctgtat tcacacaagg ggttgcccaa atataatttt	3540
gctttgacta ttgagatcta gtgaaagtgg ggtatatgaa ttctaattgc aaatatccag	3600
gctcagaggc ccagcaggac tttctaacac aatcttttag cggaagttag aaatggtata	3660
tagcaggaga gtcagatttg agaagcatat gtagattcga agctggggga atatggcagg	3720
tagtttgtag aacatctaata tcagaacatt aaaattaaga ttttagtcaa actgtgttta	3780
agttagttct tattttcctg tagatgcac tcacagcatc agtacaatac caaaaaagca	3840
cacaagaata agaatatgtg gaatttctat acctattgac aaagcacata atttaaccat	3900
aaacacaaaag ccataggcca acaaagaaat gaagattcca gttctgaagg tgagttttct	3960
gaagccaaaag tggatacatg caaaattaat atagttttac tgtatatcag ttgtcaccaa	4020
tcagaaatgg aaaacagatc ctattttataa ttgcaaacaa aactgtaaaa tagacttttt	4080
aaagtctggg aatagacttc taaaataagc tataacactt aaaaaggaga gatatactat	4140
gttcctagat aggacaattg aaaattctgg agatgacagt ttttcaaaaa tctattgagg	4200
ccaggtgcag tggcccatgc ctgtagttcc agtacttttg gaggcctagg tgggtggatc	4260
acctgaggtt gggagtttga gaccagcctg accaacatgg agaaaccccg tctctactaa	4320
aaatacaaaa ttagccaggc gtgggtgtgc atgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct	4380
gaggcgtgag aatcgcttga acccggtagg cagatgttgc agtgagccga gatcgcacca	4440

```

ttgcactcca gcctaggcaa caagagcgaa actccatctc aaaaatagaa aaaacattta 4500
tcgaaatccc aacaagttga caaatatatc cacataaaaa tataaaactt ctgtattctg 4560
tgaaagctac tataaataaa gtttagagaa agttatttgc cacctatgtc atgattgaaa 4620
tagttaattg atcctgtgaa tcagtttagca aaacataact caatggaaag ataggcaaat 4680
gatacaaata agaaattcac aaaagaagaa atactaagtc tctagtgatg agagaaatgt 4740
aaattaaaaat gaaacatggt tgttcatcaa gttgtcacia gttagacaat catatccaat 4800
atttttaaag gttgtaagac tataaggaaa tagccactgt catatcattt ttaaaggaat 4860
ataaattata gggccttttg tttctttggg tttttttttt ttagagacaa gatctctccg 4920
tgttgtctag gctggactca aacttctgga ctcaagcaat cctcgcaaca tcattaatag 4980
ctgagagtag agacttgagc caccacacct gactataggg cctttttgaa aggaaaattg 5040
acatcatcaa aattttaaat atattcagtc tatttctcaa aaactcaaag aatactaata 5100
aatgtgtact caggtatatg tacagaaatt gctgtaacat tataatttta aacaatttaa 5160
aacagactga gtttccaaag ttaggggtaca atgaaagaaa aggtggctta tttatactct 5220
ggaatatttt ccaagagttg aaaaggatga ggatacacac acacacacac acacacacac 5280
acacacacac acacacacac agtttgggta tccctaattc agaaattcaa atgctccaaa 5340
gtccaaaact ttctgaccca ccaacatgac tgatgctcaa aggaaatggc cactggaaga 5400
tttcagattt tcagatttgg agtgctcaac cagtaagtat ataatgcaa taatccaaaa 5460
tacaaaaaaa aaaaaaaga aatctgaaac acttctgatc ccaagcattt cagaaaacgg 5520
atgttcattt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcaggtgttg ctagaaattc acttatatac 5580
aagaaaactt tttgtgtaca tatttgcata tatatgtaca aatgggtaga aacgatacat 5640
gattaatctt aatcggaag gaaaagagat ttagggaagg aagcagtaag tgagaacttt 5700
tattctattt actcctgcac gtttaaatat tgtttacagt gagtatatca acatgtaagt 5760
gttaaaagac aataagctac tagtgatttt taatataaaa ttaactataa aatattttta 5820
atattagcaa ataatatagc acactcatga acctaattcc cacatttgat agttgttaca 5880
ttttgccatg tttgtttaaa ggtctaagtc ataaaatctt ataaagctaa accccaccct 5940
tctctttctc ctctctctcc aggataatta ctgttttata gtttgtggat atcattccct 6000
tacttggtgt tatactttta ccaagtgtgt atgtattcaa aaaacagttg ttttgtgatt 6060
ttaaaatgta aatgaatggc gttatgctcc atgtattctg caacttttca tcatacatta 6120
ggttttggcg atttagccat aatttggcat gaattcaggt cttttaagtt ttattccatt 6180
gtaagaataa acaagtttgt tcattcatgt ctc 6213

```

```

<210> 76
<211> 354
<212> RNA
<213> Homo sapiens
<400> 76

```

gtaaaaggca aaaattttgag acttataagc tatatggtag cttatTTTTg ggtggggaag 60  
 aaatgagaaa agaataaac atctcttact ggcatgacac attttgataa aaaatcttat 120  
 tgtcctttcc tactaggaat gatccactgt aaggggcaaaa ataataaca aggcaaagtt 180  
 tttntttggg aggacagagt ctactctgt caccgggct gggagtgcag tgggtacgat 240  
 tcttgggctc actggcaacc tctccctccc ggggttcaag gtgattcttc gtgcctcagc 300  
 ctcttgagta gctggggggt tacagggcgc gtgccactgc gtnccggcta nttt 354

<210> 77  
 <211> 399  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 77  
 gcgtgtgtgt aaccttgaac tcctaggctc aagtgatect cccaccttag cctctcaagt 60  
 agctgggtct acagggtgtgt accaccatgt ctggctaatt tattaatttt tttttagtag 120  
 acagggtctc actatgttgc ccaggctggt cttgaattcc tgggcttcaa gtganccata 180  
 tgctcagcc tcctaaagct ctgggactac aggcattgagc tatcatgccc agccagtact 240  
 aaataatttt taacaaaaga ntaaatcatt attttttata taagggttct gtaagggggg 300  
 ctacaggatt tattatactt ttctgacatc caaagntttc aaatttggtt atatttttcc 360  
 ngatatatgg agggcccaaa atactttttt aataacctt 399

<210> 78  
 <211> 510  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 78  
 tttttagat aatgggggtct taccatattg cccatgctgg tgtcaaactc ctgggctcaa 60  
 gcaatcctcc cactcagcg tcccgagtag ctgggaccac aggcacccac caccatgcca 120  
 cactaaaatt ttttttttgg gggggagggg agagaagggg tcttaccatg ttgccagggc 180  
 tgggtgtcaa ctctgggct caagcgatcc tcccacctca gcctcccgac atgtaaacgg 240  
 tggctacatt tccgcacaat ccccgcggtt tccctcattc tgttttacaa ctactccac 300  
 ataaagtaac gtaggaaaga cggagccccg ttattccctt aggaagggtg ggactgggag 360  
 ntttgcaggg aagctntaggg ggattaaaca ttcagagggc caacttgagg attaaaacgg 420  
 aaacacccgg ggtgattttt aagggttaatt caagaggccc cttttcacgt gggggtgatt 480  
 ttttaaactt antcaggggn ctttttttca 510

<210> 79  
 <211> 392  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 79  
 ttcagagata ggggtctagct ctgtcactta ggctggagtg cagtagatga tttatagctc 60  
 actgcaacct tgaactctg acctcgtgat ccgcccacct tggcctccca aagtgggtggg 120

attacaggcg tgcncggtg cctggccatg ccagctaatt taaatTTTTT tttttgtaga 180  
 ggaaggagtc atgctacatt ccccaggctg gtcttaagct cctggcctca agtcggcctg 240  
 ggcttccaaa ttctgggatt atgggtttta cctgggccag agaagatata tttgaatcaa 300  
 acttaggggg acaaggattt ctgtacatca gtgttgctct tgaggaaact gaaatgcagc 360  
 tttggggaaa gatnttttca gagcagagag aa 392

<210> 80  
 <211> 498  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 80  
 tttttaagta gagatggggt tttgccatgt tgcaggggtg gtctcaaact catagcctca 60  
 tgtaatccac ctgcctcgac ttccaaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccaactgtgac 120  
 cagcctgact tcaaatacctg tgttgaatag aagtagtgag atcgggcatc cttctcttat 180  
 tcctgatctt ggaggcaaag atttcagtct ttcacctaaa atgactgaaa gactttcagc 240  
 catgggcttt gcatgactgg cctttatttt gttgctgtac attccttctt ttcttggnnt 300  
 tgggagtggt ttaccagggg aaagggtnnt caaggctggg ggcaccgtgg gcctcaagcc 360  
 ttgcaaattg cccagcactt ttggggaggg ccaaggggtg ggcgctccgt gccaatttc 420  
 ttgggncctc gagggccaaa atttcccaa taagtgaagg ccgtatttta aaattccgna 480  
 aatcaangtc aaaaggct 498

<210> 81  
 <211> 325  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 81  
 cccnctggt ttcaaactcc tgacctcaga tgatccaccc acctcagcct cccaaagtgc 60  
 tgggattaca ggcgtgaggc accacacca gccagatga gttcttttc ttgtttattg 120  
 ccaaataaga gtcctttgaa ttatacatca tgttggtttg agccattcac atgctgatga 180  
 acatttgagt tgtttttcac tttttgacta ttattgatgc tgctgtgaac gttcacctgc 240  
 gtgtgcttgt gtggggcatt ctgaggacca gancacngt aagcaaaagt gangctacat 300  
 ttngttggga natgatgctg gtatc 325

<210> 82  
 <211> 431  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 82  
 cggagtccn tcgttggtgc ccaggntgga gtgcaatggc ngntctttgg ctaccacaa 60  
 cctccgcctc ccgggttcaa gagattctcg tctcaaactt ccgagtagct gggattacag 120  
 gcatgcacca ccacaccgg ctaattttgt attttttagtg gagacagggt ttctccatgt 180

tggtcaggct ggtcttgaac tcccgaacctc aggtgatccg cctgcctcgg cctcccaaag	240
tgctggggat tacaggcgtg cgacccacgn cccagccacc tnttaaattt cttaatcacg	300
gattgttttc agctcaggac atacacaagg gcaagtagga attactaata aaatcacttt	360
taccctcaac cattcanggt ctctaaggng catgcanagg gggtacatgn cgggggnaag	420
ggaaggcact t	431

<210> 83  
 <211> 2350  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 83 atatgccttt ttaaaaaaat tatcttttcc attggtgact atgaggttga gagatgattc	60
tcctacattt ctggctgctc ctcttcaagt accttccctg gctcctctgg atttttttgt	120
tttgttttgt tttgttttgt tttgtttttg agacaaaagtc ttgctttgtt gcccaggctg	180
gagtgcagtg gcaggatctt ggctcaccag ctactgcag cctccacctc ccgggttcga	240
gggattcttg tgctcagcc tccagagtag ctgggactac agggccggct agtttttgta	300
cttttggtag agatgggggt ttcaccaggc tggctttgaa ctctgcctc gggtgatctg	360
ccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt ctaggcatga gccaccgcgc ctggcctggc	420
tcctcttctt ctccactca gatatgcctg acctgtcaa cactttggtt gaggtcttct	480
ttcttcttct ttttttgctc cgcacattta gcttatgact tcaaccatca tttctcagag	540
catgggtctg gctcaacctc tctcctgaat ttcagacctc caagtctagc tacttggtgg	600
agacctcccc agaatgacct gctgcttccc aaaagcagac tctccaaatt acagtcagta	660
tctcccccg aagcattccc ccaggcattt ctctttctgc ctcaattcc ccattctcct	720
acattgcctt gccagaagcc tgctggtcag cttggatttc tttttgtcct tttttttcta	780
tattttgctg gtgcctagtc atgtagttgc tgcctctaca ctttctcttc tttaaaaaaa	840
attattaaag caccacgtgc ttgttgtaaa catttccaga aaatacagaa gtgctcaaag	900
tgaaaaaatg gaaatgcctt gtcccttccct cattccctgc cctaacctca cgccccagat	960
tcagctatgt aatagtctgt catgccaagt cttatttcca gctcctcttt tccatcccca	1020
ctgccatcat ctgaactaaa cggattgttt tccatctggc ctcttggtt tttcctttca	1080
gtgcagctca acagacatta atcaagtgcc ttccacacac caaagtccta ccctagatcc	1140
tagaggttca gagacaagta agatagttaa agagatccac attccagagc tgtttaactt	1200
tgggcaagtt acttaatctc tctgaccctt acttccttat ctgtaaaatg atgctaattc	1260
cagcaccttt ttcattgggtt tggacgagca ttaatgagat gatccatgta aaactctttg	1320
tactaactac ctggtacact gtatctgctc cataaatgtc agtgacaaca atgataataa	1380
tgacaatgtt tggaggagtt tatagcttaa tggagagact taaagcataa gaattatcta	1440
ggcgaagaat gatgagaaaa tatttttggg aaaggaaaac aaacagttct actaaaatta	1500
aaaggctgat gtagaggctt gggaaactgg gaggtaagag ctcggactgt gtcctctaag	1560

acagtaattc ccgaagtgtg agcaaaagtc cacctgcac cagcttactt ggggtgattg 1620  
 ctcaaatga ggatttaatg gctgcacctc cgagcaagtt ggtaatttac atatcggaat 1680  
 gctatccatc aaggaaaatg ggcagactac agttacatgc atcaacacag acaagcttca 1740  
 aacaatattg agtgtaaaaa gcaagacata gaaatatata tttagtaaga gtaaaaatac 1800  
 agtaaaggta aaaaagaggc aaaactaac aatatattgc ttaagcaata aggatacaca 1860  
 aactaatgaa aatcaaagga tttactaata caaacttcag tatagtaatt aattggaatg 1920  
 ggagagaaag atgcaaagtt tctatttctt tttttgtttt gttttgagac agtgctcat 1980  
 tctgttgcca aggcaggagt gcggtggcag gatctcagat cactgcaggc tcagcctcct 2040  
 gggttcagggt ggttcttctg cctcggcctc ccgagtggct gggattgcag gcatgcacca 2100  
 ccacgcccgg ctgatttttg taatttttgt agagatggag tttcaccgtg ttggccaggc 2160  
 tggctctgaa ctctgtgtct taagtaatcc gccacctct gccatcaaag tttctgtttc 2220  
 ttaagttggc tgccgagtac acagggtttt tttgtaaaat aattatttaa attgttaata 2280  
 tgcattactt atatgctttt catttacaat gtatttcaca agaaaaataa aacaaagcaa 2340  
 ataagaaaac 2350

<210> 84  
 <211> 184  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 84  
 gttgcagaga tgggtaggat gtcttgcttt gttaccacagg ttggtcttga atttgtggct 60  
 ttaagtgatc ctcccacctt ggcctcccaa agtgctcggg ttacaggcgt acaacagtgc 120  
 ctggcctgta ttttattgta attccttttt ccattctcat ctcaatgcat ttccaaatta 180  
 gaga 184

<210> 85  
 <211> 410  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 85  
 aaaatatcag ctttattacc aaggatgact gtgctgcagg aggcggctca gtgtgaagaa 60  
 ctacgggttt cctgatgttg aagctcagaa ttagccacac tgaccttctc agtcatgcat 120  
 gatgccagga aaatcacagg cttccattct acagtgaagg gcttgaggga gcaggcaata 180  
 atctgtagtc ccagctact tggaggcagt ggacgggaag atggcttgag cccacggagt 240  
 tccaagttgt agtgactat catcatgcca ctgcatctgc actccagcct gggtgacaga 300  
 atgaaactct gtgtctccat tccccgtggg ttgcttggtt tggtttgatt tgggtctggg 360  
 cttactactg ctgcctctcc gtttgactgg caaagtgtgg actgggcact 410

<210> 86  
 <211> 16459

<212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 86  
 gtgcaatggt gcaatctcag ctcgctgtaa cctccgcctc ctgggttcaa gcaattctcc 60  
 tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccatgcct ggctaatttt 120  
 ttgtattttt agtagacaca gggtttcagc ttgttggcca ggctgggtctc gaaccctga 180  
 tctcaggtga tccacctgcc tcggccaccc aaagtgtggt gattacaggc atgagccacc 240  
 gtgcccggat gaaaagtgtt tttaaaaaag cataccccgt ctctactaaa aatacaaaaa 300  
 aaaaaattag ccagacatgg tggcaggcgc ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg 360  
 caggataatg acgtgaaccc gggagggtga gcttgacgtg agccgagatt gcgccactgc 420  
 actccagcct gggcgacaga gcgagactct gtctcaaaaa ataaataaat aaataaaata 480  
 aaaataaata aaaaagcata aaataattca atttttttga aggactttta gaaactgttt 540  
 aatttttagaa actatctgat tgtgatacat gctaacacac tcatatactc cctcctcccc 600  
 acaacacaca cacagcctct ctttgtcgtc cataaagtct tcggaagctt tctcagtgtc 660  
 tttaggagta tgacagaagt ccttacatgg ccaacaggaa cctgcatggt cttttcacca 720  
 cttactgtgt cttcctcatc tttctgttgt gctccccctt gtgctctcct ccagccctgc 780  
 tgtcattcct ccacatggaa gtcttttttt tttttttttt ttttttgaga cagagtctcg 840  
 ctctgtcgcc aggctggagt gcagtggcgc aatctcggct tactgcaacc tccgcctcct 900  
 gggttcaagc gattctcctg cctcagcccc cccaagtagc tgggactata ggagcacacc 960  
 accacgtcca gctaattttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat gttggccaga 1020  
 tctgctgacc tggtcgtgat ctcttgacct tgtgatccac ccacgttggt ctcccaaagt 1080  
 gctgggatta cagggtgtgag ccaccgcacc cggccaggaa gtcttttttg actcctgcc 1140  
 tgttctcctg gcacttcttc cttatacaga gatcacacat gcacattgta catttgctca 1200  
 gtgagtgtag ggactgtgc tctggttttc ttgtttgttt gttgcttatt tctgtatcac 1260  
 caggatctaa cacaatgctt ggttagctgt acccgagtat ttactgagt catgaattcc 1320  
 atccattgta ttttctgtag ctacctgatc tttatttgaa ctttcaaga tatctcattc 1380  
 cattttggtg ttcttattat aatagaaatt agagaaaata tttgcaacca aaatgagaaa 1440  
 aaggtaatat taatatacaa aaagctcata taagttactg aagaaaatgt ctaaagccct 1500  
 aataaatagg caaagaatgt aaatagctaa gtcacaaaag aaatcttaga atgcttaaaa 1560  
 gatccaggtg caatggttca tgcttgaat cccaacactt taggaggcca aggcagtagg 1620  
 atcacttgaa gccaggagt acaagcttag caacaaagca agacctcatc tctacaaaaa 1680  
 acaaaaaaat aaaaaaacta gccaggcgta gtggcactca cctgtagtcc cagctattct 1740  
 agagccaagg gagggaggat tgccttgagc ccagggattt gacgctatgg tgagctatga 1800  
 tcgtgtcact gcactcagcc tgggcaataa agagacacac tgactcttaa aaaaaatggc 1860  
 caaaagagat ctgagaataa ttatctttac taggcatcaa ataagtcaa atcaaagcaa 1920

actgccacct	attaattgag	caaaacattt	aattgataat	ctatttttca	gaatgtattg	1980
gtctagttag	aatatcaatt	cttacctttc	tgacagatga	ctagtccttt	gtaaataccc	2040
agtcacctct	tttcagttaa	agttgctgtc	tccaaggagt	ttgcaatcta	attggggagg	2100
taaaatctca	actcaagaaa	tgagaagtca	gcatgaaaac	ccattgatgt	cgtattgctt	2160
ttgctgctct	gatgtggtgg	ctcacacctg	taatcccagc	actttgggag	gctgggggtga	2220
gaggatcact	tgaacccagg	agttcaagag	cagcctgggt	aacatggcca	aaccctgtgt	2280
caaaaaaagt	ttttaaaaaat	tagccccggcg	tgggtggcaca	tgcctgtagt	cccagctact	2340
caggaggctg	aggtgagagg	atggctggag	gctggcaagt	agaggctgta	atgaactgag	2400
atggtgccac	cagaaggacg	gagtttcctt	taaccaagat	aatatgtata	gtggctagtc	2460
tggcacatgg	cacttactgg	gtattccata	aagagtagtt	tatttcccca	aaatgtagag	2520
taagagtga	agactttgat	ccaatgtact	tctgtccacc	tacacaagca	aatagaatgt	2580
ttcaccagaa	taattagaca	aaaaatttta	tatgtaattg	gcacattgga	atccttgtaa	2640
attactcctt	ctgttgggcca	agagatttac	tcctttggtg	gaacttgtgt	ttttccatat	2700
gacaataata	tagtaatggc	aagtatatca	ataataataa	aacttttttt	aaaaagtaaa	2760
gggaaaatct	taccaaatta	atgtttcatt	ttaaggaaaa	tatgactcta	tgccccat	2820
tttccttcca	ggatgttgcc	ttatggctgt	ttagcaacag	gagatcgctc	tggcctcatt	2880
gaagtgtga	gcacctctga	aacaattgct	gacattcagc	tgaacagtag	caatgtggct	2940
gctgcagcag	ccitcaacaa	agatgccctt	ctgaactggc	ttaaagaata	caactctggg	3000
ttagtttatt	ctgtttaatt	atcatttttc	tgtacaaaca	gccaacaaaa	tactgtatgc	3060
tcccaataga	agtcagcagt	gtgttagagg	aaatattagt	gttttttatc	tattgcttca	3120
tttcttggtt	gaacaaaatg	acacatagcc	cttcgtaaag	tcttgtaa	ggtgaatg	3180
gaattctact	ttatctaaat	caaattttgg	agccccgcag	taaagttaca	atctatgaat	3240
ttaagtattt	aaagataaca	tactgaagcc	ttgttcaag	tgcatcagct	tctctaatta	3300
tgtgaatata	tgaacttaag	tgagttttta	atgagttgg	agattgtgat	ttctccaaac	3360
taaaaaatgc	aatgtttgga	attatggcta	tgggtgttaga	aaagcactaa	tatataggaa	3420
ataaaagaac	ttcacagtgt	gagggggaaa	tggctctgcaa	gtatttttgg	ctaaagactt	3480
cagagtcaga	cacattttat	cgagaacttg	taatatgcaa	atcagtttcc	aaattttgat	3540
cttaaggcct	tgtctccagg	gaatctctat	tacttacttc	taattgaaat	cagtgaacta	3600
aatgtttgaa	actgcagtgc	ttaactctta	aacatgaaat	tgtagtcagt	ctttgggtcaa	3660
aactaactaa	aatgttccca	acccttagca	tgatctagca	aagccatgg	ctcttctaag	3720
tactgtgaac	atgagcttac	tcacagcccc	accgaaacac	agctcccagg	acgtttgaat	3780
atctaaggcc	cagttattta	atgtctttga	aggcagctct	ctcagcccag	cccctgtgaa	3840
gaccacccac	actccccctg	gctgatccac	atgttctctc	atacggtttt	ggcagctctg	3900
tgttctcttc	acaattaaaa	aggaaacaga	gggtatgggtt	gggtctcact	ctacacgctt	3960



ggaggctgaa aacctttttt gcttctgttc ttttctcttg ttcagggatg acctggaccg	4020
agccattgag gaattttacac tgtcctgtgc tggctactgt gtagcttctt atgtccttgg	4080
gattggtgac agacatagtg acaacatcat ggtcaaaaaa actggccagg tgagctgctc	4140
ctcaggatct gccaaagggcc ttagtaatgc tatttcttat gtatagcata atctcttgtg	4200
caactcagcc agattctttt gtgattctta gtgtcatatc tttgtcttta cttcaatttc	4260
tcactacctc tcgtttcata tatagtctac tacatgtatt catttgtttg cttgcttgat	4320
ggtaagcatt tatttgttta aaaaattact aaaggctgtg tgtggtggct cacgcctgta	4380
atcccagcac tttgggatcc cgagccggcc ggattacctg aggtcaggag tttgagacca	4440
gcctgggtcaa catggcgaaa ccccgctctc actaaaaata taaaaattag ccaggcatgg	4500
tggcaggcgc ctgtaatccc agctacttgg gagactgagg caggagaatc acttgaacct	4560
gggaggcggg ggttgcagtg agccgagatc gcctcactgt gctccagcct gggcaacaag	4620
agtgaactc catctcaaaa aaaaattatt gaaaaattt ttgtagttaa agtggcctgt	4680
tcttcaatat aagaaatagt atttgggata catttgtacc taacagaagg agcggataat	4740
gtactggatg tattaaattt aaagattacc aatgctattc atatccttg cccacttttt	4800
gatggggttg tttgtttttt tcttgtaaatt ttgtttgagt tcattgtaga ttctggacat	4860
tagccatttg tcagatgagt aggttgcgaa aattttctcc cattttgtag gttgcctgtt	4920
cactctgatg gtagtttctt ttgctgtgca gaagctctt agtttaatta gatcccattt	4980
gtcaattttg gcttttgttg ccattgcttt tgggtgttta gacatgaagt ccttgcccat	5040
gcctatgtcc tgaatggtaa tgcctaagtt ttcttctagg gtttttatgg ttttaggtct	5100
aacgtttaag tctttaatcc aaaagaagac atttatgcag ccaacagaca catgaaaaaa	5160
tgctcatcat cactggccat cagagaaatg caaatcaaaa ccacagtggg ataccatctc	5220
acaccagtta gaatggcaat cattaanaag tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt	5280
ggagaaatag gaacactttt acattgttgg tgggactgta aactagtcca accattgttg	5340
aagtcagtgt ggcgattcct cagggatcta gaactagaaa taccatttga cccagccatc	5400
ccattactgg gtatataccc aaaggactat aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca	5460
cgtatgttta ttgcggcact attcacaata gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtcca	5520
acaatgatag actggattaa gaaaatgtgg cacatatata ccatggaata ctatgcagcc	5580
ataaaaaagg atgagttcat gtcctttgta gggacatgga tgaaattgga aatcatcatt	5640
ctcagtaaac tatcacaagg acaaaaaacc aaacaccgca tgttctcact catagatggg	5700
aattgaacaa tgagaacaca tggacacagg aagggggaaca tcacactctg gggactgttg	5760
tggggtgggg ggagggggga gggatagcat taggagatat acctaagtct aaaggacgag	5820
ttaatgggta cagcacacca gcatggcaca tgtatacata tgtaactaac cggcacattg	5880
tgcacatgta ccctaaaact taaaataaaa aaaaaaaaaa agattaccaa tgctaaaaaa	5940
aaaaagttgg gatgaacccc acttgagtta ttttctcttt tagaacatca tacctaatta	6000

tatatgggag aagggagaac agtcgtgtga gtaatagcat tctgggggtac ctagggaatc	6060
tagaccatgt tgttttataaa gtacttaagt tttcaaataa aaatttcatt tttcagagt	6120
acataatttgt aaacactttt tatgttaagc aaaaacagat gagatatctt agataatttt	6180
tcagtttagc ccccttagga attcccacat tagaggcata ctagaatgaa aatctctctg	6240
ggtcactgtg tgaactttgg ttctatgagg gacccacagt tttgtatctc cttggaaatc	6300
tggattagtt ctggcttggg ctttgagagt tgatgtggaa tgaatttgta atgcactata	6360
atacatgaat gcaccatgta cgattgagga atctcgtgtc cataactaaa aggagtcctt	6420
tggacttccg tccaatcaca ttaaactact agatttatct ccattttctt cttttacacc	6480
tctaaaacaa taataaggaa ttaagaaata tataaactca agaagtcaaa gatgatagga	6540
aaataggcca cagtgggtga aacctattac cagacttcgg ggtgatagaa agtgagatag	6600
agaagtggca gtgacttagc agaactgaga aaatagaaag tcagtacttg taaaggggta	6660
cgcaagtccc ataaaagctc tggaaatcaga ggcaccatgt atactgttca aggagggata	6720
cagaaagagg ctgaaacaga actagttggc agcttatata tggaaccagt taggcactca	6780
agtccccctt ccttatgcca agaaggagac agatttatct tctgaagaaa ctggttctga	6840
ctcaagcaca cttattttcta cagagactac aagaaagggg ccatatttaa aaatggagat	6900
ggagtgaag tcggcgtagt aaatggtaca atctgcagcc acttccactt gctttattct	6960
aagaacagtg gcagccagat gtatagttga ccctcatcaa aagactaggt gattctattc	7020
tagaaatctg attggttcca ttgaaaagtc ctgcagatct gacagttgag atttctccct	7080
agttttctata caaggaagtc caccaatcaa caagcaagcc taccatgtac atagaatttt	7140
cattcagctt tttagtgatt cattgttaaa tatgaatggg cagctaagga ttaatatact	7200
tttaaaaaat gacaaaaatt gaatatgttt atcatgtacg acatattggt ttgaagtatg	7260
tcttcattgt ggacttgata aattgagctg acctgtgtgt tacctcacat acttatcttt	7320
ttttgtgatg ataacattta aaacctagtc tttcagcagt tttcaggaat acaatatatt	7380
gttgtaact atagttgcca tgttgtaaga cagatctgtt gaacttatct ctcctaagt	7440
aaattttgta ttatttgacc agtatctccc cagcacctgc agccaccatt ctactctcta	7500
ctggattagc agacatttaa gggaaacctc taccatgaaa gatagaaacc aaataggcaa	7560
aatagggaag aaaagaaaag aactctggga aaacagggtg actgcagtaa acagagggtg	7620
attttaaaaa tcaaagcaaa aaaatatatt gtatctttaa agtaataata ggattctggt	7680
ttttacaatc agcacataga ggtcttgaaa attagaaata ggaacaaaca aaaagttaaa	7740
atagaaatag tgtaaatatt ttgtggcagg catagttgta agtgctttat atataatcta	7800
atgccttcag gcctgatgac aaccttatag agtggcggca atagcccat tttacaagt	7860
aggatattaa ggcaacagag agtagacata tcaggatttt aaccctggga gtttggtc	7920
tattcttttt ttttaatcca ccatgcctta atatctccaa aaaatatgat aaatagagag	7980
aagatccaga aacaatagag actcagtcca gggagggtata ctctcagcct aatggatatt	8040

ccagaaagaa	ggagaatggc	gtgaacctgg	gaggtggagc	ttgcagtaag	ctgaaatcac	8100
gccactgcac	tctagcctgg	gcgacagagc	gagactccgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	8160
aaaaaaagaa	gaggaaagaa	gggcacttac	taagcaaata	atatactaag	acattttcca	8220
gagccaatgt	tcatgaatat	ccagtcaaaa	tagcacaaaa	atcttctgag	aacggaagaa	8280
aaacacccctt	actaagtacc	tgcactatga	aatttcagtg	catcagacgt	aaagagaaag	8340
tcttaaaaact	ttcacagaga	cacagcaggc	cacataccag	agtttagaag	tcaaaatgac	8400
ttggctcctc	aatagctaca	ttggcaatta	taagacagtg	cacgttagcc	ttcataatct	8460
tgagggaaaa	tgattttctaa	cctaaaattc	gataaccaa	cttttttttt	tttttctgag	8520
acgggagactt	gctctgtcgc	ccaggctgga	gtgcagtggc	gtgatcccg	ctcactgcag	8580
cctccgcctc	ctgggttcaa	gtgattctcc	tgcctcagcc	tcccagggca	gctggggggac	8640
cacaggcatg	cgccaccacg	cccagtcaag	tataaagggt	agaatgaaga	catttttcca	8700
acttgacggg	tcacaaaact	tgtcactcct	ctgcactctt	tctcagaggc	tgccagaata	8760
aggacatcta	ccaaaacaag	tgcctaaacc	aataattatc	aagtgggggtg	atcttttact	8820
caggggacat	ttgttaatat	atgaaaacag	ttttagttgt	cataactggg	gggtggggta	8880
gtccagtgga	tagaggccag	ggatgctgct	aaacacccat	acaggacaga	accccatatc	8940
aaagaattat	atggcctatg	tcagtgtgtg	ccagtattga	gaaaccctgg	tctcaaccaa	9000
aagagaatgt	gatgtggaca	caaacggggc	tccaaatggg	agaagaggaa	aggggaaggcc	9060
caggatgatg	gctctgcagc	aacaccggag	aacaaccagc	ccagctagaa	accagtagat	9120
tacctgactg	tctggaaaac	agttttgaaa	atgatttgta	gatttgttgt	tgtttgattt	9180
gtagattttt	aaggagagtt	tgggaagaat	taatgctaag	gtcatagaac	actaagctaa	9240
atgaatgaat	gaatacatgc	gtacagtttt	ctaaaggaaa	aaaagggtgaa	catgtgaaaa	9300
ataaaaacac	tgaatattga	tgtaaccaga	aattatgaca	taatgtgcca	cagtgtgtag	9360
cattatgtta	gcataaaagt	actaaatctt	tatcttccat	aataagaata	gtaatatata	9420
attagggagc	aaaaataaat	ataaacatat	tatttagaaa	aatggaggca	gacaccagga	9480
aaaacaccta	gtgagaagag	taagaagtta	cctctaaaga	gtagcactca	atgtggggag	9540
ctagtagggc	aaggatgtac	ttttttgtgg	ttgttggtgt	tgttgagaca	gggtcttact	9600
ctgtcaccca	ggcaagagcg	tagtggcatc	atcatggccc	attgcagcct	cgacctccta	9660
ggctcaagca	attccccac	ctcaccctcc	ctgagtagct	gggaccacag	gtgtgtgcca	9720
ctatgcctga	ctaatttttt	ccttcatttg	tagagatggg	gtctcgctat	gttgcttagg	9780
ctggccttga	actcctgggt	tcaagtgate	ctcctgcctc	agcttcccaa	agtgtgagg	9840
ttgcagacat	gagccaccac	aaccaacctg	tactcttttc	ttgttatgtt	ttatagaact	9900
atctgacttt	ttaaaaatca	gacattttta	ttctttggat	gtatttttct	ttctaaagcg	9960
tctccttttc	cactagatat	ctacagttta	atatcagggt	tatttattat	tgattgtaaa	10020
agtcttaaga	gtgttagata	tggtctcttc	tcacctggct	cagtgggcta	taaacagagg	10080

gagaagggct	cagatgtgga	tgggtatagt	tcctgggggt	ctaggactat	ggaggttttg	10140
cctttatatt	tggaaccac	cagaaaaatg	aaggaaatta	aatcccat	gtttccagc	10200
tcttccacat	tgactttgga	catattcttg	gaaatttcaa	atctaagttt	ggcattaaaa	10260
gggagcgagt	gccttttatt	cttacctatg	atttcatcca	tgtcattcaa	caaggaaaaa	10320
caggaaatac	agaaaagttt	ggccggtgag	tactgccctt	gtgccaaggc	tgaacacttc	10380
taacattttc	ttatctgacc	aggtggacca	gcatttctta	gctgagatat	atttggatct	10440
gggagatatt	cagtctgatt	ataggaagct	tttgggggaa	tttgctgtc	agattattgt	10500
gctggttcag	aaattcccag	ataggagaaa	cagaatgcta	gaaatttaaa	atagttatta	10560
tattttattc	caataatata	ctacctttta	cctgtttcag	aacattctct	gaaactatta	10620
agacagttga	taggaagatg	ctgaaaagac	atctgctgtc	attgtgtatg	gagtacagta	10680
agggaaactag	aattcagggc	aaatttttta	atctctgac	tattactggc	tacctacatg	10740
ttccaagca	taatacttgt	ctttttgcct	ttgtatcatc	ttaaaatggg	gacaaaaata	10800
tgaaattaag	ggctactatg	atgggttagag	acatatcatg	taaccaacac	atacttaaca	10860
aatcattgtc	actatccttt	atagttctgt	ttgggtttct	gcagaatata	cctcagtggg	10920
tctagttttc	tctttggcaa	aataagggga	tacgattgga	tggtcctcag	cctggcgcg	10980
taggtcatgc	ctgtaatctc	agcactttgg	gaggccaagg	cacacagatc	actggaggtc	11040
ggagtttgag	accagcctga	ccaacatggt	gaaaccccg	ctctactaaa	aatacaaaaa	11100
gtagccaggt	gtgggtggc	acgcctgtaa	tctcagctac	tcaggaggct	gaggcagaat	11160
tgcttgaacc	tggaaggcag	aagttgcagt	gagccaagat	cacgccactg	cactccagcc	11220
tgggagacag	agcaagggtc	catctcaaaa	aaaaaacatt	ggatgatctt	cttgaggggac	11280
catcttgaag	aggagagaga	gggaaggcag	gatgacagga	aggagcaaaa	gcactgacac	11340
tgattgaggg	gactttttaa	aaattagttt	ctggaatcag	accacaaata	tagaaccag	11400
aagtatgttc	agaaatcctt	gtggattata	attataactg	atttaataat	cagttcttgt	11460
gtctcataga	attaaaaagt	ctagattatt	attaaaaatg	taatagcctt	tcgtcataga	11520
atttctat	agttttgttt	ttgaaaaata	tatctgtgat	gttagagaga	ttgattgttt	11580
tatgtagatt	ttagtcctgg	gacaattttc	gcagaagtaa	aaatcagaaa	tgaaccttta	11640
gttcagtagg	aattttctta	ttctaataga	aagtctagct	gtgttttctt	aatttcctgt	11700
atgaaatgtg	ctctctcccc	tctaactg	tgctcatgtg	gtttgctgca	tcacccaaag	11760
gttccgccag	tgttgtgagg	atgcatactc	gattttacga	cggcatggga	atctcttcat	11820
cactctcttt	gcgctgatgt	tgactgcagg	gcttctgaa	ctcacatcag	tcaaagatat	11880
acagtatctt	aagggtataaa	accacttttc	cttctctctt	ggactttgtg	ggcattgagc	11940
tcagtttttag	ctgcctgttt	tattcaagtg	gctgaaggaa	gtagaacaaa	gtcatttcct	12000
ctaagatggt	tcttagccag	gagggaaaga	atctgggaag	tacataaagg	aggaattttg	12060
tagagtagct	tgtaaccac	aagattttcc	catcagtaga	aggggcgtaa	agaagactgg	12120

tattgggctg tagccttctt actcacatta ctgaaagacc gcagatcagg agcggggtgc 12180  
caccttgatt ttccacagtc tgcctttttc ttgccaggat cttagtaggt cttgagtcac 12240  
cttactggat ttgggtggta gtggcaagca gctgtgcatc ctgcagtaat tataaattat 12300  
tttcatcttc aaaaaccttt tggaagaagt catattatct ccctatcttg gggttctgcc 12360  
tcctgcagat gatatttaaa taagaacatg aagcatgctg cctgatgggtg gctggggagg 12420  
cacaaccaat ccagcctcct gcagactttg atatttgcac atctctacta aagttatata 12480  
aaatcatatt ttcccccttc catttttagga ctctcttgca ttagggaaga gtgaagaaga 12540  
agcactcaaa cagtttaagc aaaaatttga tgaggcgctc agggaaagct ggactactaa 12600  
agtgaactgg atggcccaca cagttcggaa agactacaga tcttaacgat cagccttcgc 12660  
tcctaatagta ttgtttgggt tcatttcatt ttcattttgc acttgcaacta aattgaacat 12720  
gaccctgtta gagatgttat aaaggggaatg aaatcctgga actcagagtt aaattaagaa 12780  
caaggcatcc cacagaacct aatctgaaca atccccgatg attccctctg ctttttgaat 12840  
gcttccaaga cttatcatga aaactgtcaa tggataatca tttcctgctg actttgcacg 12900  
ccaaggaatg ctactagggg ttgtttccgt tttgtttgt tttttctaata atttggtact 12960  
tcccagaatg gtgtaaatac ttcttttcaa tgtgtgacc aagtattgtc actcagccaa 13020  
caacttttcc acacctgggg gttgggtggct gttcttactg tccaaatgaa gctaaaaaga 13080  
aaggcatctt tcttcccttt taaaattgtg taaactgcaa attataatat aatttgaatt 13140  
tatgattatt ttccagaaga aatcttgtaa acctgtggat actcattaat tcttttgta 13200  
atatttattt ccatgatagc atcattccag ccagacttgc tgaaaatcta ctggtgaggc 13260  
aaatataata tatataaata tgctacatat atatttataa aatttctagt gggagttcta 13320  
tataaatgtt tctttggtat tcttcagcct gtgatttaaa gttttacaaa aagcagagct 13380  
ttttcctaag ttacttttca gttaggtaac tgtgtgatcc agttcttcca gctgcttcta 13440  
taatgaggca catattaata cagtttttat atgggtatcta tgaaagagtt cacttcacatg 13500  
agaataatac ttgagcaaat gtatccaaga aagcaagcaa atgaaaagaa acctatttat 13560  
ggaataaact ccagatctga aattcagtat tttagaaaaa tgccagctct tcttactgta 13620  
tttattaaaa cttgtaataa tgtgattttt ttcaaggata ttagttcaaa ttgaaatgg 13680  
ttcacgccac acggaaatct ttaagttatt tgttgaggta ccatatattt aggggtgctag 13740  
gggcaagtaa tgtaatatg tgcaatagga actactgggt tgaaatgtgta aatgggtgat 13800  
ctctctgagt cctggcaaca tccagcaaaa ctactgctta ttctccaaag aatattggga 13860  
gctctcaatc ctcggtgata tgggaaagag aactgagtat ttgccctatg actgagcttt 13920  
ctataggaat ttatttaaag aatgtttaat tttgttgctc ttcttaatgt tctcagtcaa 13980  
ataaatgagt gagctgggtt cggctgctct tggaatgggt gagcctcttc tttatgggta 14040  
gactgggcct ttggaacttg gcaactggaac tccaagaaat ggccaagtca gtagacaaac 14100  
caacctcagg aataggctaa ggcttattat ggcctcttcc ctgacttctc cccttgtttc 14160

ccagcctcat	caggcatggt	ataggaggcc	ccctggactt	tggtgggagc	ctgaggtaag	14220
gagccatgca	tatgggaggt	gtcctgaagt	ctgggtagtt	acttggcact	gagccaaggc	14280
cagactctgc	tgctttggag	ctcttggtca	tggggcagat	gctggagcag	tccagttcct	14340
tggaaataac	tcagctgagg	atgggagttg	gcccctgaat	tcctcatttc	cagggctggt	14400
gtagactcac	tgagacttcc	aggaatagaa	ctatggaagg	acaggtttgt	tcagagatct	14460
ttgtctagta	gccacccacc	atttcatgaa	ccaggccgca	ggtcagtggg	ttggagaatg	14520
gtgaacactg	ccaggaagaa	atggatacca	ttctttccag	aggggtctcc	tcagccaaaa	14580
ggagggcctt	gataaataca	tgccaaatca	gtgaagttca	agtcaactgt	ttttcccata	14640
tgggcaccaa	attgtatctt	tcctgttttc	tttgaagggg	taagtaacgt	gaccatagtc	14700
acagagtagt	tgatggagcc	agtattcaaa	cccagaaagt	aagaagccta	ttttaattat	14760
ctgtgctctt	tactcacaat	gcctcagtat	acatttcaga	tttattgggt	tccacaaata	14820
gaaacctatg	gaaattttga	atcaaattgc	attaagctat	agacaagggt	gagacaaatt	14880
gacatctcca	gaatattgag	ttttccaaaa	tatgtaagt	gagtacccat	ttatttagat	14940
tatctttcat	ttatatccgc	aatgatttat	agtattctgt	gtttacatat	tatgcatcgt	15000
ttgttagatt	cctgggtaag	tgactttatt	gtaagtttca	ttgttgtaa	tctatagcaa	15060
tcattctcca	agtgtggtcc	cctgatgagg	agcatcagca	tcaccagaga	gaactgggta	15120
aaaatgcaaa	ttcttaattt	ttaatttttg	tgagtacata	gtagatatat	atatgggata	15180
catggaatat	tttgatacag	gcatataaca	tgtaattatc	gcatcagggt	aattggggta	15240
tccattacct	caagcattta	tcctttgtat	tagaaacaat	ccagttatac	tcttttagtt	15300
attttaagat	ctataattaa	attatcgact	atagttactc	tgttgtgcta	tcaaatacta	15360
gatcttattc	attcttacta	ttttttttgt	acccatagaa	atgcagattc	ttggtggggc	15420
ctggcagctc	acacctgtaa	tcccagcatt	ttgggagggc	gaggccgggg	aatcacctga	15480
ggtcaggagt	tcaagattag	cctggccaac	atggtgaaac	ctgtatctac	taaaaacaca	15540
aaaattagct	gggcatggtg	gctggctcct	gtaatcccag	ctactcgaaa	ggctgaggta	15600
ggagaatcac	ttgaacccag	gaggcgagg	ttgcagtagc	cgagatcaca	ccactgcact	15660
ccagcctggg	taacagagtg	agactccatc	tcaaaaaaag	aaaaaaaaaa	gaaatgcaca	15720
tccttgagcc	ctgccctgga	gctactgatt	tagaaatggg	ggtggagccc	caaacctgta	15780
tttaatttaa	tttattttatt	tatttttttt	ttgagatgga	gtctcgcttt	gttgcccagg	15840
ctggagtgca	gtggtgtgat	ctcgattcac	ttcaacctcc	acctcccagg	ttcaagcaat	15900
tatgtctcaa	cctcccagat	ttagctggga	ctacaggtat	gcaccaccat	gtccagctaa	15960
tttttgattt	tttaataaag	acagggtttc	accatattgg	tcaggctggt	ctcgaactcc	16020
tgacctcagg	tgatccacct	acctcaacct	cccaaagtgc	tgggattata	ggcatgagcc	16080
accgcacca	gccaacctg	tattttcata	aagttccaga	gcaaagggtc	acaaatacat	16140
ttgatgtttg	tatttagcag	acttataaac	tttctaatta	atcctaacaa	tttatttgta	16200

tgaattttttt tttttttttt ttgagacagg gtctcactat gtcacccagg ctggagtga 16260  
 gtggcgact ctcggctcac tgcaacctct gtctcctggg cttaggtggt cctccgacct 16320  
 cagcctcctg aatagctggg gccacaggca tgcaccacca cacgcagcta atttttgttt 16380  
 gtttgtttgt ttgttttaag agacggaggt ttaccatgtt gcccagggtg gcctcaaact 16440  
 tctggactca agcagtctg 16459

<210> 87  
 <211> 1145  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 87  
 attctctccc cagcttgctg agccctttgc tcccctggcg actgcctgga cagtcagcaa 60  
 ggaattgtct cccagtgcat tttgccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct 120  
 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaaag gaacctcaga ccttcagat 180  
 cgcttcctct cgcaacaaac tatttgctgc aggaataaag atggctgctg aaccagtaga 240  
 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt actttatagc 300  
 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt 360  
 cataagaaat ttgaatgacc aagtctctct cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga 420  
 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat 480  
 gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat 540  
 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc ctctgataa 600  
 catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag gacatgataa 660  
 taagatgcaa ttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagcttggtg aaaaagagag 720  
 agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg ggggatagat ctataatgtt 780  
 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagtg gctcacgcct 840  
 gtaatcccag ccttttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag gtgttcaaga 900  
 ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt 960  
 gtagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc 1020  
 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgctcta gcctgggcaa 1080  
 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata 1140  
 atgtg 1145

<210> 88  
 <211> 732  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 88  
 tttttttttt ttttttttgg acacagggct ttgctgttgc ccaggctgga gtgcagtggc 60  
 atgaccatag ctactgcag ccttgacttc cttaactcaa gcaatcctct tgcctcagcc 120

tcctgtagca ctgtaggcac acacaactat gcctggctaa ttttaacatt tttctttcac	180
cttcttgacc cttatcttct ataccggct aattttttgt agagacagtg tcttgctatg	240
ttgtccaagc tggctttgaa ttcctcgcct caagcaatcc ttccacctca gcttcctgag	300
tgtaggatt acaggcatga gccactgcac ctggcctcca acaggtaatt ttagaacatt	360
tttccctcta cactaattac cctcctataa cctccatttg ttatcactta ctttctgatg	420
ttgtattcat agagcatgaa tatcttagaa agatggcacc atccttctat taataagacc	480
agcagaatag ctcagtttaa agttcctcta aaccaagaa aatatcaaac aaaaatgtct	540
tttttttagat aaatttgaag tcagaagata ttttgatatg agtctagtca tctcttggtg	600
tccatggggg attgggttctt gaaacccttg gatacaaaa tccacagaag gatgctcaag	660
tctctgtaaa atagcatagt atttatatat agcctatgca catttcccca tacactttag	720
attactctag at	732

<210> 89  
 <211> 2914  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 89	
gtgtcttgag tttttggttt ctgtttcacc ttgtgtctga gctggctga aggctgggtg	60
ttcagactga gcttcctgcc tgcctgtacc ccgccaacag cttcagaaga aggtgactgg	120
tggctgcctg aggaatacca gtgggcaaga gaattagcat ttctggagca tctgctgtct	180
gagcagcccc tgggtgcgtc cactttctgg gcacgtgagg ttgggccttg gccgcctgag	240
cccttgagtt ggtcacttga accttgggaa tattgagatt atattctcct gccttttaaa	300
aagatggact tcagcagaaa tctttatgat attggggaac aactggacag tgaagatctg	360
gcctccctca agttcctgag cctggactac attccgcaa ggaagcaaga acccatcaag	420
gatgccttga tgttattcca gagactccag gaaaagagaa tgttggagga aagcaatctg	480
tccttcctga aggagctgct cttccgaatt aatagactgg atttgctgat tacctaccta	540
aacactagaa aggaggagat ggaaaggga cttcagacac caggcagggc tcaaatttct	600
gcctacaggt tccacttctg ccgcatgagc tgggctgaag caaacagcca gtgccagaca	660
cagtctgtac ctttctggcg gagggctgat catctattaa taagggtcat gctctatcag	720
atttcagaag aagtgagcag atcagaattg aggtctttta agtttctttt gcaagaggaa	780
atctccaaat gcaaactgga tgatgacatg aacctgctgg atattttcat agagatggag	840
aagaggggtca tcctgggaga aggaaagttg gacatcctga aaagagtctg tgcccaaatc	900
aacaagagcc tgctgaagat aatcaacgac tatgaagaat tcagcaaagg ggaggagttg	960
tgtaggggtgaa tgacaatctc ggactctcca agagaacagg atagtgaatc acagactttg	1020
gacaaaagttt accaaatgaa aagcaaacct cggggatact gtctgatcat caacaatcac	1080
aattttgcaa aagcacggga gaaagtgcc aaacttcaca gcattagggg caggaatgga	1140
acacacttgg atgcaggggc tttgaccacg acctttgaag agcttcattt tgagatcaag	1200



```

ccccacgatg actgcacagt agagcaaadc tatgagattt tgaatatcta ccaactcatg 1260
gaccacagta acatggactg cttcatctgc tgtatcctct cccatggaga caagggcatc 1320
atctatggca ctgatggaca ggaggccccc atctatgagc tgacatctca gttcactggt 1380
ttgaagtgcc cttcccttgc tggaaaaccc aaagtgtttt ttattcaggc ttgtcagggg 1440
gataactacc agaaaggat acctgttgag actgattcag aggagcaacc ctatttagaa 1500
atggatttat catcacctca aacgagatat atcccgatg aggctgactt tctgctgggg 1560
atggccactg tgaataactg tgtttctac cgaaacctg cagagggaac ctggtacatc 1620
cagtcacttt gccagagcct gagagagcga tgctctcgag gcgatgatat tctcaccatc 1680
ctgactgaag tgaactatga agtaagcaac aaggatgaca agaaaaacat ggggaaacag 1740
atgcctcagc ctactttcac actaagaaaa aaacttgtct tcccttctga ttgatgggtgc 1800
tattttgttt gttttgtttt gttttgtttt tttagacag aatctcgctc tgtcgcccag 1860
gctggagtgc agtggcgtga tctcggtca ccgcaagctc cgctcccg gttcaggcca 1920
ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggg gcccgccacc acacctggct 1980
aattttttaa aaatatattt agtagagaca gggtttctact gtgttagcca ggggtggtctt 2040
gatctcctga cctcgtgatc caccacctc ggctcccaa agtgctggga ttacaggcgt 2100
gagccaccgc gcctggccga tgggtactatt tagatataac actatgttta ttactaatt 2160
ttctagattt tctactttat taattgtttt gcactttttt ataagagcta aagttaaata 2220
ggatattaac aacaataaca ctgtctcctt tctcttatgc ttaaggcttt gggaatgttt 2280
ttagctggtg gcaataaata ccagacacgt acaaaatcca gctatgaata tagagggtt 2340
atgattcaga ttgttatcta tcaactataa gccactgtt aatattctat taactttaat 2400
tctctttcaa agctaaattc cactaccca cattaaaaaa attagaaagt agccacgtat 2460
ggagggtcat gtctataatc ccagcacttt gggagggtga ggtgggagga ttgcttgaac 2520
ccaagaggtc aaggctgcag tgagccatgt tcacaccgct gcactcaagc ttgggtgaca 2580
gaacaagacc ccgtctcaaa aaaaattttt tttttaataa aaaaaattt gtttgaaatc 2640
ttttaaaaat tcaaatgatt tttaacaagt ttaataaagc tctcccaaa cttgctttat 2700
gccttcttat tgcttttatg atatatatat gcttggttaa ctatatttgc tttttgctaa 2760
caatgctctg gggctttttt atgcatttgc atttgctctt tcatctctgc ttggattatt 2820
ttaaatcatt aggaattaag ttatctttta aatttaagta tcttttttca aaaacatttt 2880
ttaatagaat aaaatataat ttgatcttat taaa 2914

```

<210> 90  
 <211> 2153  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 90
aagactgcga gctccccga cccctcgca ctccctctgg ccggcccagg gcgccttcag 60

```

cccaacctcc ccagccccac gggcgccacg gaacctgctc gatctcgccg ccaactggta	120
gacatggaga cccctgcctg gccccgggtc ccgcgccccg agaccgccgt cgctcggacg	180
ctcctgctcg gctgggtctt cgcccagggt gccggcgctt caggcactac aaatactgtg	240
gcagcatata atttaacttg gaaatcaact aatttcaaga caattttgga gtgggaaccc	300
aaacccgtca atcaagtcta cactgttcaa ataagcacta agtcaggaga ttggaaaagc	360
aaatgctttt acacaacaga cacagagtgt gacctaccg acgagattgt gaaggatgtg	420
aagcagacgt acttggcacg ggtcttctcc taccggcag ggaatgtgga gagcaccggt	480
tctgctgggg agcctctgta tgagaactcc ccagagttca caccttacct ggagacaaac	540
ctcggacagc caacaattca gagttttgaa cagggtgggaa caaaagtgaa tgtgaccgta	600
gaagatgaac ggacttttagt cagaaggaac aacactttcc taagcctccg ggatgttttt	660
ggcaaggact taatttatac actttattat tggaaatctt caagttcagg aaagaaaaca	720
gccaaaacaa acactaatga gtttttgatt gatgtggata aaggagaaaa ctactgtttc	780
agtgttcaag cagtgattcc ctcccgaaca gttaaccgga agagtacaga cagcccggta	840
gagtgtatgg gccaggagaa aggggaattc agagaaatat tctacatcat tggagctgtg	900
gtatttgtgg tcatcatcct tgtcatcatc ctggctatat ctctacacaa gtgtagaaag	960
gcaggagtgg ggcagagctg gaaggagaac tccccactga atgtttcata aaggaagcac	1020
tgttggagct actgcaaag ctatattgca ctgtgaccga gaacttttaa gaggatagaa	1080
tacatggaaa cgcaaagtag tatttcggag catgaagacc ctggagttca aaaaactctt	1140
gatatgacct gttattacca ttagcattct ggttttgaca tcagcattag tcactttgaa	1200
atgtaacgaa tgggtactaca accaattcca agttttaatt tttaacacca tggcaccttt	1260
tgcacataac atgctttaga ttatatattc cgcacttaag gattaaccag gtcgtccaag	1320
caaaaacaaa tgggaaaatg tcttaaaaaa tcctgggtgg acttttgaaa agcttttttt	1380
tttttttttt tttgagacgg agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtagcacga	1440
tctcggtca cttgcaccct ccgtctctcg ggttcaagca attgtctgcc tcagcctccc	1500
gagtagctgg gattacaggt gcgcactacc acgccaagct aatttttgta ttttttagta	1560
gagatgggggt ttcaccatct tggccaggct ggtcttgaat tcctgacctc agtgatccac	1620
ccaccttggc ctcccaaaga tgctagtatt atgggcgtga accaccatgc ccagccgaaa	1680
agcttttgag gggctgactt caatccatgt aggaaagtaa aatggaagga aattgggtgc	1740
atttctagga cttttctaac atatgtctat aatatagtgt ttaggttctt tttttttca	1800
ggaatacatt tggaaattca aaacaattgg gcaaactttg tattaatgtg ttaagtgcag	1860
gagacattgg tattctgggc agcttcctaa tatgctttac aatctgcact ttaactgact	1920
taagtggcat taaacatttg agagctaact atatttttat aagactacta tacaactac	1980
agagtttatg atttaaggta cttaaagctt ctatggttga cattgtatat ataatttttt	2040
aaaaaggttt ttctatatgg ggattttcta tttatgtagg taatattgtt ctatttgtat	2100

atattgagat aatttatttta atatacttta aataaagggtg actgggaatt gtt 2153

<210> 91  
 <211> 5133  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 91  
 cctctttcac cctgtctagg ttgccagcaa atcccacggg cctcctgacg ctgcccctgg 60  
 ggccacaggt cctcgcagtg ctggaaggat gaaggattcc tgcatcactg tgatggccat 120  
 ggcgctgctg tctgggttct ttttcttcgc gccggcctcg agctacaacc tggacgtgcg 180  
 gggcgcgcgag agcttctccc caccgcgcgc cgggaggcac tttggatacc gcgtcctgca 240  
 ggtcggaaac ggggtcatcg tgggagctcc aggggagggg aacagcacag gaagcctcta 300  
 tcagtgccag tcgggcacag gacactgcct gccagtcacc ctgagagggt ccaactatac 360  
 ctccaagtac ttgggaatga ccttggcaac agacccaca gatggaagca ttttggcctg 420  
 tgaccctggg ctgtctcgaa cgtgtgacca gaacacctat ctgagtggcc tgtgttacct 480  
 cttccgccag aatctgcagg gtcccatgct gcaggggcgc cctggttttc aggaatgtat 540  
 caagggcaac gtagacctgg tatttctggt tgatggttcg atgagcttgc agccagatga 600  
 atttcagaaa attctggact tcatgaagga tgtgatgaag aaactcagca acacttcgta 660  
 ccagtttgct gctgttcagt tttccacaag ctacaaaaca gaatttgatt tctcagatta 720  
 tgtaaatg aaggaccctg atgctctgct gaagcatgta aagcacatgt tgctgttgac 780  
 caataccttt ggtgccatca attatgtcgc gacagagggt ttccgggagg agctgggggc 840  
 ccggccagat gccaccaaag tgcttatcat catcacggat ggggaggcca ctgacagtgg 900  
 caacatcgat gcggccaaag acatcatccg ctacatcatc gggatttgaa agcattttca 960  
 gaccaaggag agtcaggaga ccctccacaa atttgcatca aaaccgcga gcgagtttgt 1020  
 gaaaattctg gacacatttg agaagctgaa agatctatc actgagctgc agaagaagat 1080  
 ctatgtcatt gagggcacia gcaaacagga cctgacttcc ttcaacatgg agctgtcctc 1140  
 cagcggcatc agtgctgacc tcagcagggg ccatgcagtc gtgggggcag taggagccaa 1200  
 ggactgggct gggggctttc ttgacctgaa ggcagacctg caggatgaca catttattgg 1260  
 gaatgaacca ttgacaccag aagtgagagc aggcattttg ggttacaccg tgacctggct 1320  
 gccctcccgg caaaagactt cgttgctggc ctcgggagcc cctcgatacc agcacatggg 1380  
 ccgagtgctg ctgttccaag agccacaggg cggaggacac tggagccagg tccagacaat 1440  
 ccatgggacc cagattggct cttatttcgg tggggagctg tgtggcgtcg acgtggacca 1500  
 agatggggag acagagctgc tgctgattgg tgccccactg ttctatgggg agcagagagg 1560  
 aggccgggtg tttatctacc agagaagaca gttgggggtt gaagaagtct cagagctgca 1620  
 gggggacccc ggctaccac tcgggcgggt tggagaagcc atcactgctc tgacagacat 1680  
 caacggcgat gggctggtag acgtggctgt gggggcccct ctggaggagc agggggctgt 1740  
 gtacatcttc aatgggaggg acggggggct tagtccccag ccaagtcagc ggatagaagg 1800

gacccaagtg ctctcaggaa ttcagtgggt tggacgctcc atccatgggg tgaaggacct	1860
tgaaggggat ggcttggcag atgtggctgt gggggctgag agccagatga tcgtgctgag	1920
ctcccggccc gtggtggata tggtcaccct gatgtccttc tctccagctg agatcccagt	1980
gcatgaagtg gagtgtctct attcaaccag taacaagatg aaagaaggag ttaatatcac	2040
aatctgtttc cagatcaagt ctctctaccc ccagttccaa ggccgcctgg ttgccaatct	2100
cacttacact ctgcagctgg atggccaccg gaccagaaga cgggggttgt tcccaggagg	2160
gagacatgaa ctcagaagga atatatgtgt caccaccagc atgtcatgca ctgacttctc	2220
atttcatttc ccggtatgtg ttcaagacct catctcccc atcaatgttt cctgaattt	2280
ctctcttttg gaggaggaag ggacaccgag ggaccaaagg gcgcagggca aggacatacc	2340
gccccatctg agaccctccc tgcactcgga aacctgggag atcccctttg agaagaactg	2400
tggggaggac aagaagtgtg aggcaaactt gagagtgtcc ttctctctg caagatccag	2460
agccctgcgt ctaactgctt ttgccagcct ctctgtggag ctgagcctga gtaacttggg	2520
agaagatgct tactgggtcc agctggacct gcacttcccc ccgggactct ccttccgcaa	2580
ggtggagatg ctgaagcccc atagccagat acctgtgagc tgcgaggagc ttctgaaga	2640
gtccaggcct ctgtccaggg cattatcttg caatgtgagc tctcccatct tcaaagcagg	2700
ccactcggtt gctctgcaga tgatgtttaa tacactggta aacagctcct ggggggactc	2760
ggttgaattg cacgccaatg tgacctgtaa caatgaggac tcagacctcc tggaggacaa	2820
ctcagccact accatcatcc ccactctgta ccccatcaac atcctcatcc aggaccaaga	2880
agactccaca ctctatgtca gtttcacccc caaaggcccc aagatccacc aagtcaagca	2940
catgtaccag gtgaggatcc agccttccat ccacgaccac aacataccca ccctggaggc	3000
tgtggttggg gtgccacagc ctcccagcga gggggccatc acacaccagt ggagcgtgca	3060
gatggagcct cccgtgccct gccactatga ggatctggag aggctcccgg atgcagctga	3120
gccttgtctc cccggagccc tgttccgctg ccctgttgtc ttcaggcagg agatcctcgt	3180
ccaagtgatc gggactctgg agctgggtgg agagatcgag gcctcttcca tgttcagcct	3240
ctgcagctcc ctctccatct ccttcaacag cagcaagcat ttccacctct atggcagcaa	3300
cgcctccctg gcccagggtg tcatgaaggt tgacgtgggt tatgagaagc agatgtctta	3360
cctctacgtg ctgagcggca tcggggggct gctgctgctg ctgctcattt tcatagtgt	3420
gtacaagggt ggtttcttca aacggaacct gaaggagaag atggaggctg gcagagggtg	3480
cccgaatgga atccctgcag aagactctga gcagctggca tctgggcaag aggctgggga	3540
tcccggctgc ctgaagcccc tccatgagaa ggactctgag agtgggtggg gcaaggactg	3600
agtccaggcc tgtgagggtg agagtgccca gaactggact caggatgccc agggccactc	3660
tgcctctgcc tgcattctgc cgtgtgccct cgggcgagtc actgcctctc cctggccctc	3720
agtttcccta tctcgaacat ggaactcatt cctgaatgtc tcctttgcag gctcataggg	3780
aagacctgct gagggaccag ccaagagggc tgcaaaagtg agggcttgtc attaccagac	3840

```

ggttcaccag cctctcttgg ttccttcctt ggaagagaat gtctgatcta aatgtggaga 3900
aactgtagtc tcaggaccta gggatgttct ggccctcacc cctgccctgg gatgtccaca 3960
gatgcctcca cccccagaa cctgtccttg cactctcccc tgcaactggag tccagtctct 4020
tctgctggca gaaagcaaat gtgacctgtg tcactacgtg actgtggcac acgccttggt 4080
cttggccaaa gaccaaattc cttggcatgc cttccagcac cctgcaaaat gagaccctcg 4140
tgcccttccc cagcctcttc tagagccgtg atgcctccct gttgaagctc tgggtgacacc 4200
agcctttctc ccaggccagg ctccttcctg tcttcttgca ttcacccaga cagctccctc 4260
tgccctgaacc ttccatctcg cccacccctc cttccttgac cagcagatcc cagctcacgt 4320
cacacacttg gttgggtcct cacatcttct acacttccac caccctgcac tactccctca 4380
aagcacacgt catgtttctt catccggcag cctggatgtt ttttccctgt ttaatgattg 4440
acgtacttag cagctatctc tcagtgaact gtgagggtaa aggctatact tgtcttggtc 4500
accttgggat gacgccgat gatatgtcag ggcgtgggac atctagtagg tgcttgacat 4560
aatctcactg aattaatgac agagccagtg ggaagataca gaaaaagagg gccggggctg 4620
ggcgcggtgg ttcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaggagg gtggatcacc 4680
tgaggctcagg agttagaggc cagcctggcg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaatc 4740
caggcgtggt ggcacacacc tgtagtccca gctactcagg aggttgaggt aggagaattg 4800
cttgaacctg ggagggtggag gttgcagtga gccaagattg cgccattgca ctccagcctg 4860
ggcaacacag cgagactccg tctcaaggaa aaaataaaaa taaaaagcgg gcacgggccc 4920
ggacatcccc acccttggag gctgtcttct caggctctgc cctgccctag ctccacaccc 4980
tctcccagga cccatcacgc ctgtgcagtg gccccacag aaagactgag ctcaagggtg 5040
gaaccacgtc tgctaacttg gagccccagt gccaagcaca gtgcctgcat gtatttatcc 5100
aataaatgtg aaattctgtc caaaaaaaaaaaa aaa 5133

```

```

<210> 92
<211> 2357
<212> RNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 92
cgagcttggc tgcttctggg gcctgtgtgg ccctgtgtgt cggaagatg gagcaagaag 60
ccgagcccga ggggcggccg cgacccctct gaccgagatc ctgctgcttt cgagccagg 120
agcaccgtcc ctccccggat tagtgctac gagcgcccag tgccctggcc cggagagtgg 180
aatgatcccc gagggccagg gcgtcgtgct tccgcgcgcc ccgtgaagga aactggggag 240
tcttgagggg cccccgactc caagcgcgaa aaccccgat ggtgaggagc aggcaaattg 300
gcaataccaa catgtctgta cctactgatg gtgctgtaac cacctcacag attccagctt 360
cggaacaaga gaccctgggt agaccaaagc cattgctttt gaagttatta aagtctgttg 420
gtgcacaaaa agacacttat actatgaaag aggttctttt ttatcttggc cagtatatta 480

```

```

tgactaaacg attatatgat gagaagcaac aacatatgtgt atattgttca aatgatcttc 540
taggagattt gtttggcgtg ccaagcttct ctgtgaaaga gcacaggaaa atatatacca 600
tgatctacag gaacttggtg gtagtcaatc agcaggaatc atcggactca ggtacatctg 660
tgagtgagaa caggtgtcac cttgaagggt ggagtgatca aaaggacctt gtacaagagc 720
ttcaggaaga gaaaccttca tcttcacatt tggtttctag accatctacc tcatctagaa 780
ggagagcaat tagtgagaca gaagaaaatt cagatgaatt atctggtgaa cgacaaagaa 840
aacgccacaa atctgatagt atttcccttt cctttgatga aagcctggct ctgtgtgtaa 900
taagggagat atgttggtgaa agaagcagta gcagtgaatc tacagggacg ccatcgaatc 960
cggatcttga tgctgggtgta agtgaacatt caggtgattg gttggatcag gattcagttt 1020
cagatcagtt tagtgtagaa tttgaagttg aatctctcga ctgagaagat tatagcctta 1080
gtgaagaagg acaagaactc tcagatgaag atgatgaggt atatcaagtt actgtgtatc 1140
aggcagggga gagtgataca gattcatttg aagaagatcc tgaaatttcc ttagctgact 1200
attggaaatg cacttcatgc aatgaaatga atccccccct tccatcacat tgcaacagat 1260
gttgggccct tcgtgagaat tggcttcctg aagataaagg gaaagataaa ggggaaatct 1320
ctgagaaagc caaactggaa aactcaacac aagctgaaga gggctttgat gttcctgatt 1380
gtaaaaaaac tatagtgaat gattccagag agtcatgtgt tgaggaaaat gatgataaaa 1440
ttacacaagc ttacacaatca caagaaagtg aagactattc tcagccatca acttctagta 1500
gcattattta tagcagccaa gaagatgtga aagagtttga aagggaagaa acccaagaca 1560
aagaagagag tgtggaatct agtttgcccc ttaatgccat tgaaccttgt gtgatttgtc 1620
aaggtcgacc taaaaatggt tgcatgttcc atggcaaaac aggacatctt atggcctgct 1680
ttacatgtgc aaagaagcta aagaaaagga ataagccctg cccagtatgt agacaaccaa 1740
ttcaaatgat tgtgctaact tatttccctt agttgacctg tctataagag aattatatat 1800
ttctaactat ataaccctag gaatttagac aacctgaaat ttattcacat atatcaaagt 1860
gagaaaatgc ctcaattcac atagatttct tctctttagt ataattgacc tactttggtg 1920
gtggaatagt gaatacttac tataatttga cttgaatatg tagctcatcc ttacaccaa 1980
ctcctaattt taaataattt ctactctgtc ttaaagtaga agtacttgggt tttttttttt 2040
cttaaatatg tatatgacat ttaaagttaa cttattattt tttttgagac cgagtcttgc 2100
tctgttacct aggctggagt gcagtggcgt gatcttggct cactgcaagc tctgcctccc 2160
gggttcgcac cattctcctg cctcagcctc ccaattagct tggcctacag tcatctgcca 2220
ccacacctgg ctaatttttt gtacttttag tagagacagg gtttcaccgt gtttagccagg 2280
atggtctcga tctcctgacc tcgtgatccg cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt 2340
acaggcatga gccaccg 2357

```

<210> 93  
<211> 4034  
<212> RNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 93

```

agggagagggc agagagggcag gcagcctgct gggctcttcc tgctgttgaa aacttacccg      60
gcccttacag aggaaatctt cctcctctct tctgccctga atgttttccc aaacatgaag      120
gtgataagct tattcatttt ggtgggattt ataggagagt tccaaagttt ttcaagtgcc      180
tcctctccag tcaactgcca gtgggacttc tatgccctt ggtcagaatg caatggctgt      240
accaagactc agactcgag gcggtcagtt gctgtgtatg ggcagtatgg aggccagcct      300
tgtgttgga atgcttttga aacacagtcc tgtgaacct caagaggatg tccaacagag      360
gagggatgtg gagagcgttt cagggtgctt tcaggtcagt gcatcagcaa atcattgggt      420
tgcaatgggg attctgactg tgatgaagac agtgctgatg aagacagatg tgaggactca      480
gaaaggagac cttcctgtga tatcgataaa cctcctccta acatagaact tactggaaat      540
ggttacaatg aactcactgg ccagtttagg aacagagtca tcaataccaa aagttttggt      600
gggtcaatgta gaaagggtgt tagtggggat ggaaaagatt tctacaggct gagtggaaat      660
gtcctgtcct atacattcca ggtgaaaata aataatgatt ttaattatga attttacaat      720
agtacttgggt cttatgtaaa acatacgtcg acagaacaca catcatctag tcggaagcgc      780
tcctttttta gatcttcac atcttcttca cgcagttata cttcacatac caatgaaatc      840
cataaaggaa agagttacca actgctgggt gttgagaaca ctgttgaagt ggctcagttc      900
attaataaca atccagaatt tttaacaact gctgagccat tctggaagga gctttccac      960
ctcccccttc tgtatgacta cagtgcctac cgaagattaa tcgaccagta cgggacacat     1020
tatctgcaat ctgggtcggt aggaggagaa tacagagttc tattttatgt ggactcagaa     1080
aaattaaaac aaaatgattt taattcagtc gaagaaaaga aatgtaaatc ctcaggttgg     1140
cattttgtcg ttaaattttc aagtcatgga tgcaaggaac tggaaaacgc tttaaaagct     1200
gcttcaggaa cccagaacaa tgtattgcga ggagaaccgt tcatcagagg gggagggtgca     1260
ggcttcatat ctggccttag ttacctagag ctggacaatc ctgctggaaa caaaaggcga     1320
tattctgcct gggcagaatc tgtgactaat cttcctcaag tcataaaaca aaagctgaca     1380
cctttatatg agctggtaaa ggaagtacct tgtgcctctg tgaaaaaact atacctgaaa     1440
tgggctcttg aagagtatct ggatgaattt gaccctctg attgccggcc ttgtcaaaat     1500
ggtgggtttg ctactgttga ggggacccat tgtctgtgcc attgcaaacc gtacacattt     1560
ggtgcggcgt gtgagcaagg agtcctcgta gggaatcaag caggaggggt tgatggaggt     1620
tggagtgtgt ggtcctcttg gagccctgt gtccaaggga agaaaacaag aagccgtgaa     1680
tgcaataacc cacctcccag tgggggtggg agatcctgcg ttggagaaac gacagaaagc     1740
acacaatgcg aagatgagga gctggagcac ttgaggttgc ttgaaccaca ttgctttcct     1800
ttgtcttttg ttccaacaga attctgtcca tcacctctg ccttgaaaga tggatttgtt     1860
caagatgaag gtacaatgtt tcctgtgggg aaaaatgtag tgtacacttg caatgaagga     1920
tactctctta ttggaaaccc agtgggcaga tgtggagaag atttacggtg gcttgttggg     1980

```

gaaatgcatt gtcagaaaat tgcctgtgtt ctacctgtac tgatggatgg catacagagt	2040
cacccccaaa aacctttcta cacagttggt gagaagggtga ctgtttcctg ttcaggtggc	2100
atgtccttag aaggctcttc agcatttctc tgtggctcca gccttaagtg gagtcctgag	2160
atgaagaatg cccgctgtgt acaaaaagaa aatccgttaa cacaggcagt gcctaaatgt	2220
cagcgtctgg agaaactgca gaattcaaga tgtgtttgta aaatgcccta cgaatgtgga	2280
ccttccttgg atgtatgtgc tcaagatgag agaagcaaaa ggatactgcc tctgacagtt	2340
tgcaagatgc atgttctcca ctgtcagggg agaaattaca cccttactgg tagggacagc	2400
tgtactctgc ctgcctcagc tgagaaagct tgtgggtgcct gccactgtg gggaaaatgt	2460
gatgctgaga gcagcaaatg tgtctgccga gaagcatcgg agtgcgagga agaagggttt	2520
agcatttgtg tggaagtga cggcaaggag cagacgatgt ctgagtgtga ggcgggcgct	2580
ctgagatgca gagggcagag catctctgtc accagcataa ggccttgtgc tgcggaaacc	2640
cagtaggctc ctggaggccc tggtcagctt gcttggaatc cagcaggcag ctggggctga	2700
gtgaaaacat ctgcacaact gggcactgga cagcttttcc ttcttctcca gtgtctacct	2760
tcctcctcaa ctcccagcca tctgtataaa cacaatcctt tgttctccca aatctgaatc	2820
gaattactct tttgcctcct ttttaatgtc agtaaggata tgagcctttg cacaggctgg	2880
ctgcgtgttc ttgaaatagg tgttaccttc tctgggcctt ggttttttaa aatctgtaaa	2940
attagaggat tgcactagag aaacttgaat gctccattca ggcctatcat tttattaagt	3000
atgattgaca cagcccatgg gccagaacac actctacaaa atgactagga taacagaaag	3060
aacgtgatct cctgattaga gaggggtggtt ttcttcaatg gaaccaaata taaagaggac	3120
ttgaacaaaa atgacagata caaactatct ctatcctgag tagtaatctc acacttcac	3180
ctatagagtc aaccaccaca gataggaatt ccttattctt tttttaattt ttttaagaca	3240
gagtctcact ttgttgccca ggctggagcg cagtgggggtg atctcatctc cctgcaacct	3300
ccgcctcctg ggttcaagcg attcttgtgc ctacgcttcc caagcagctg ggattacagg	3360
tgcccgccac cagccccagc taatttttgc attttttagta gagatggggg ttcaccatgt	3420
tggccacgct cgtctccaac tcctgacctc aggtaatccg cctgccttgg cctcccaaag	3480
tgctgggatt acagacatga accaccacgc ctggctggaa tacttactct tgtcgggaga	3540
ttgaaccact aaaatgttag agcagaattc attatgctgt ggtcacaggg gtgtcttgtc	3600
tgagaacaaa tacaattcag tcttctcttt ggggttttag tatgtgtcaa acataggact	3660
ggaagtttgc ccctgttctt ttttcttttg aaagaacatc agttcatgcc tgaggcatga	3720
gtgactgtgc atttgagaat agttttccct attctgtgga tacagtccca gagttttcag	3780
ggagtacaca ggtagattag tttgaagcat tgacctttta tttattcctt atttctcttt	3840
catcaaaaca aaacagcagc tgtgggagga gaaatgagag ggcttaaagt aaatttaaaa	3900
taagctatat tatacaata ctatctctgt attgttctga ccctggtaaa tatatttcaa	3960
aacttcagat gacaaggatt agaacactca ttaaagatgc tattcttcag aaaaaaaaaa	4020



aaaaaaaaaa aaaa

4034

<210> 94  
 <211> 2964  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 94  
 agtcggcggc ggctgctgct gcctgtggcc cgggcggctg ggagaagcgg agtggttggtg 60  
 agtgacgcgg cggaggtgta gtttgacgcg gtgtgttacg tgggggagag aataaaaactc 120  
 cagcgagatc cgggccgtga acgaaagcag tgacggagga gcttgtacca ccggtacta 180  
 aatgaccatg gaatctggag ccgagaacca gcagagtgga gatgcagctg taacagaagc 240  
 tgaaaaccaa caaatgacag ttcaagccca gccacagatt gccacattag cccaggtatc 300  
 tatgccagca gctcatgcaa catcatctgc tcccaccgta actctagtac agctgcccac 360  
 tgggcagaca gttcaagtcc atggagtcac tcaggcggcc cagccatcag ttattcagtc 420  
 tccacaagtc caaacagttc agatttcaac tattgcagaa agtgaagatt cacaggagtc 480  
 agtggatagt gtaactgatt cccaaaagcg aagggaatt ctttcaagga ggccttccta 540  
 caggaaaatt ttgaatgact tatcttctga tgcaccagga gtgccaagga ttgaagaaga 600  
 gaagtctgaa gaggagactt cagcacctgc catcaccact gtaacggtgc caactccaat 660  
 ttaccaaact agcagtggac agtatattgc cattaccag ggaggagcaa tacagctggc 720  
 taacaatggt accgatggg tacagggcct gcaaacatta accatgacca atgcagcagc 780  
 cactcagccg ggtactacca ttctacagta tgcacagacc actgatggac agcagatctt 840  
 agtgcccagc aaccaagttg ttgttcaagc tgccctctgga gacgtacaaa cataccagat 900  
 tcgcacagca cccactagca ctattgcccc tggagttggt atggcatcct cccagcact 960  
 tcctacacag cctgctgaag aagcagcacg aaagagagag gtccgtctaa tgaagaacag 1020  
 ggaagcagct cgagagtgtc gtagaaagaa gaaagaatat gtgaaatggt tagaaaacag 1080  
 agtggcagtg cttgaaaatc aaaacaagac attgattgag gagctaaaag cacttaagga 1140  
 cttttactgc cacaaatcag attaatattg gatttaaatt ttcacctgtt aagggtggaaa 1200  
 atggactggc ttggccacaa cctgaaagac aaaataaaca ttttattttc taaacatttc 1260  
 tttttttcta tgcgcaaaac tgccagaaag caactacaga atttcattca tttgtgcttt 1320  
 tgcattaaac tgtgaatggt ccaacacctg cctccacttc tcccccaag aaattttcaa 1380  
 cgccaggaat catgaagaga cttctgcttt tcaaccccca cctcctcaa gaagtaataa 1440  
 tttgtttact tgtaaatgta tgggagaaat gaggaaaaga aaatcttttt aaaaatgatt 1500  
 tcaaggtttg tgctgagctc cttgattgcc ttagggacag aattacccca gcctcttgag 1560  
 ctgaagtaat gtgtgggccc catgcataaa gtaagtaagg tgcaatgaag aagtgttgat 1620  
 tgccaaattg acatgtttgc acattctcat tgtgaattat gtaaagttgt taagagacat 1680  
 accctctaaa aaagaacttt agcatggtat tgaaggaatt agaaatgaat ttggagtgc 1740

ttttatgtat gttgtcttct tcaatactga aaatttgtcc ttggttctta aaagcattct	1800
gtactaatac agctcttcca tagggcagtt gttgcttctt aattcagttc tgtatgtgtt	1860
caacattttt gaatacatta aaagaagtaa ccaactgaac gacaaagcat ggtatttgaa	1920
ttttaaatta aagcaaagta aataaaagta caaagcatat tttagttagt actaaattct	1980
tagtaaaatg ctgatcagta aaccaatccc ttgagttata taacaagatt tttaaataaa	2040
tgttattgtc ctcaccttca aaaatattta tattgtcact catttacgta aaaagatatt	2100
tctaattttac tgttgcccat tgcacttaca taccaccacc aagaaagcct tcaagatgtc	2160
aaataaagca aagtgatata tatttgttta tgaaatgtta catgtagaaa aatactgatt	2220
ttaaatattt tccatattaa caatttaaca gagaatctct agtgaatttt ttaaataaaa	2280
gaagttgtaa ggatataaaa agtacagtgt tagatgtgca caaggaaagt tattttcaga	2340
catatttgaa tgactgctgt actgcaatat ttggattgtc attcttacia aacatttttt	2400
tgttctcttg taaaaagagt agttattagt tctgctttag ctttccaata tgctgtatag	2460
cctttgtcat ttataaattt taattcctga ttaaaacagt ctgtatttgt gtatatcata	2520
cattgttttc aataccactt ttaattgtta ctcattttat tctaagct cgataaatct	2580
aacagttact cttaaaaaaa aaaaaaagac taagggtgat tttaaaaatt ggaaactgac	2640
ataatgtag gttataattt ctcatttgga gccgggcgca gtggctcacg cctgtaatcc	2700
cagcactttg ggaggccaag gtgggtggat cacctgtggt caagagttca agaccagcct	2760
ggccatcatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc	2820
tggcgctgt aatcccagct actcaggagg ttgaggcagc agaattgctt gaaccagga	2880
ggcagagggg tgcatgagc cgagatagca ccattgcact ccagcctggg cgactccatc	2940
tcaaaaaata aaaaaaaaaa aaaa	2964

<210> 95  
 <211> 1977  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 95	
gttttggcag gagcgggaga attctgcgga gcctgcggga cggcggcggg ggcgccgtag	60
gcagccggga cagtgttgta cagtgttttg ggcagtcacg tgatactcac acagtggctt	120
ctgctcacca acagatgaag acagatgcac caacgaggct gatgggaacc atcctgtaga	180
ggtccatctg cgttcagacc cagacgatgc cagagctatg actgggcctg cagggtgtggc	240
gccgagggga gatcagccat ggagcagcca caggaggaag cccctgaggt ccgggaagag	300
gaggagaaag aggaagtggc agaggcagaa ggagccccag agctcaatgg gggaccacag	360
catgcacttc cttccagcag ctacacagac ctctcccgga gctcctcgcc accctcactg	420
ctggaccaac tgcagatggg ctgtgacggg gcctcatgcg gcagcctcaa catggagtgc	480
cgggtgtgcg gggacaaggc atcgggcttc cactacggtg ttcatgcatg tgaggggtgc	540
aagggcttct tccgtcgtac gatccgcatg aagctggagt acgagaagtg tgagcgcagc	600

tgcaagattc agaagaagaa ccgcaacaag tgccagtact gccgcttcca gaagtgcctg	660
gcactgggca tgtcacacaa cgctatccgt tttggtcgga tgccggaggc tgagaagagg	720
aagctggtgg cagggctgac tgcaaatgag gggagccagt acaaccacaca ggtggccgac	780
ctgaaggcct tctccaagca catctacaat gcctacctga aaaacttcaa catgacaaa	840
aagaaggccc gcagcatcct caccggcaaa gccagccaca cggcgccctt tgtgatccac	900
gacatcgaga catttgtggca ggcagagaag gggctggtgt ggaagcagtt ggtgaatggc	960
ctgcctccct acaaggagat cagcgtgcac gtcttctacc gctgccagtg caccacagtg	1020
gagaccgtgc gggagctcac tgagttcgcc aagagcatcc ccagcttcag cagcctcttc	1080
ctcaacgacc aggttaccct tctcaagtat ggcgtgcacg aggccatctt cgccatgctg	1140
gcctctatcg tcaacaagga cgggctgctg gtagccaacg gcagtggctt tgtcaccctg	1200
gagttcctgc gcagcctccg caaaccttc agtgatatca ttgagcctaa gtttgaattt	1260
gctgtcaagt tcaacgccct ggaacttgat gacagtgcac tggccctatt cattgcggcc	1320
atcattctgt gtggagggtga gtgagagtgg ggcaggtggg ctggcctggc acaccagtc	1380
gtcctggggg ttggccctca ctgcaggga ctgtgcctga gctctgacag tgtggggaag	1440
tgtccctgtg atcttggcag tggaacatgc aaggcactga ctgagcatgc aggatcagct	1500
ccatctcatt atgtacgtag atagagggtg agacaggaaa aagactaagc cagacgtggt	1560
ggctcacacc tgtaatccca gcactttggc aggccgaggc gggtaggatca cttgaggcca	1620
ggagttcgaa accagcctgg ccaacatggt gaaacccctg ctctactaaa aatacaaaaa	1680
attagccaga tgtggtggca cgcgcctgta atcccagcta cttgggaggc tgagccagga	1740
gaatcgcttg aacccgagag gtggagggtg cagtgcagca aaatcccacc actgcactcc	1800
agcctgggtg acagagtgc accctgtctc aaaaaaaagg aaaaggacta acaggcagta	1860
tgctgtcatg ttaatgtggg gtggaaaaat tgtctgcatt ttttctgcat ttttaaaatt	1920
ccaacacaat aaatacaata ataactatgc taiaaaaaaa aiaiaaaaaa aiaiaaaa	1977

<210> 96  
 <211> 2594  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 96	
gcttcgggtg ccatggggac tcctcccggc ctgcagaccg actgagaggc gctgctcagc	60
cgcttccagg agacggacag tgtacgcttc gaggacttca cggagctctg gagaaacatg	120
aagttcgggg ctatcttctg tggcagaatg agaaatttag aaaagaacat gtttacaana	180
gaagcttttag ctttggttg gcgatatttt ttacctccat acaccttcca gatcagagtt	240
ggtagctttgt atctgctata tggattatat aatacccaac tgtgtcaacc aaaacaaaag	300
atcagagttg ccctgaagga ttgggatgaa gttttaaaat ttcagcaaga tttagtaaatt	360
gcacagcatt ttgatgcagc ttatatTTTT aggaagctac gactagacag agcattttcac	420

tttacagcaa	tgcccaaatt	gctgtcatat	aggatgaaga	aaaaaattca	ccgagctgaa	480
gttacagaag	aatttaagga	cccaagtgat	cgtgtgatga	aacttatcac	ttctgatgta	540
ttagaggaaa	tgctgaatgt	tcatgatcat	tatcagaaca	tgaaacatgt	aatttcagtt	600
gataagtcca	agccagataa	agccctcagc	ttgataaagg	atgatttttt	tgacaatatt	660
aagaacatag	ttttggagca	tcagcagtg	cacaaagaca	gaaagaatcc	atccttaaag	720
tcaaaaacta	atgatggaga	agaaaaaatg	gaaggaaatt	cacaagaaac	ggagagatgt	780
gaaagggcag	aatcattagc	gaaaataaaa	tcaaaggcct	tttcagttgt	catacaggca	840
tccaaatcaa	gaaggcatcg	tcaagtcaaa	ctcgactctt	ctgactctga	ttctgcatct	900
ggatcaagggc	aagtcaaagc	aactaggaaa	aaagagaaga	aagaaagatt	gaaaccagca	960
ggaaggaaga	tgtctctcag	aaacaaaggc	aatgtgcaga	atatacacia	ggaagataaa	1020
cctttaagtc	tgagtatgcc	tgtaattaca	gaagaagaag	agaatgaaag	tttgagtggg	1080
acagagttca	ctgcatccaa	gaagaggaga	aaacactgaa	caaagagcct	gggtgtagttt	1140
ttaattttga	gttttctgac	agaagaaaag	attgatattt	tgtgtattga	acaggaagac	1200
tgccagtatt	aaaaaaatcc	ttctgggaat	ctgtagggtta	tttcttgga	attgcaatac	1260
gtagttctag	aataaaagta	caaaaaatta	gaataagaat	tctttaacat	tttctttaat	1320
gatttgcata	aatggagata	aaacttgat	ttagtatgta	atagaaaaaa	ttctgttatt	1380
cgcagattgt	tactatttcc	tataagggtt	tgtgatacta	tactgtccta	atacagtctg	1440
gtaatactat	tctattttat	ttaaaatatt	ttttattgaa	atattaatgt	ttattacatg	1500
caaataacta	ttttgtatct	acagtcggat	aatggatttt	ttattttgta	tatttattct	1560
attttgtata	ttgttaagtg	caataaagtt	tttgccttgc	tttatttttt	aatacataaa	1620
acttacattc	tcataacgtg	attgataact	taggaagttc	acaatgtatt	ttctacttct	1680
gcaattaaat	attcttttagt	gcttgtttat	tattactaaa	tactaattaa	gtactaacia	1740
gtacttaaat	actaatgtat	taagtattta	agtactttct	aataaaaatct	ttaacaataa	1800
taatgtaaat	ttcagaatgt	gtctctggta	cagaatagtt	gatattaaca	gaaaaaaaaa	1860
aatctgtagc	ttcatgaata	tgccactctg	ttaatttctt	gttccagaca	ttttaataga	1920
gattgcttga	gccatgttgt	ttgaattgct	gccaatagca	gaccatatcc	ctatcatgtt	1980
gttggctcaa	ctgttttttt	tttttcccta	atagagatgg	agtatcgcta	tgttgctcag	2040
gctggctctg	aactcctggg	ctcaagctat	cctcctgcct	cagcctccca	aagtactggg	2100
attataggtg	tgagctactg	taccagcct	taacctgttt	cacagttgat	tatacttcat	2160
gctgttttcc	agcatgggat	tattaagggg	tttaaagttt	gggttgcatg	cctgtaatcc	2220
cagcattttg	ggaggccgag	gtgggcggat	cacgagggtca	ggagatcgag	accatcgtga	2280
ctaacacagt	gaaaccccg	ctctaataaa	aatacgaaaa	attagccagg	cgtgggtggc	2340
ggcgcctgta	atcccagcta	ctcgggaagc	tgaggcagga	gaatgggtgt	aaccagtgta	2400
gccgagatcg	tgccactgca	ctccagcctg	ggcaacagag	tgagacttct	tctcaaaaaa	2460

aaaaaaaaa gtttgggttg aagatcaaat tcgtgatatc tctatatcta atcttttaaaa 2520  
 atcagaatgc taatgctgac gcaaataaaa ttttcattta ttagcaaaaa aaaaaaaaaa 2580  
 aaaaaaaaaa aaaa 2594

<210> 97  
 <211> 273  
 <212> RNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 97  
 tttttttttt tttttttttt gggacggagt tcgctctgtc gcccaggctg gagcgcactg 60  
 gtgcaatctc agcttgctac accctctacc tcccgggtgt caccatgttg gccaggctgg 120  
 ttttgaactt ctgactcaag tgatctgcac acctcagcct ttaaagtgt aggattacaa 180  
 gcatgagcca ccacacctgc tccttctatt tcattttaac ataaataagt aatagtagct 240  
 aagacttact aagcactatg tattagacag ttt 273

<210> 98  
 <211> 5059  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 98  
 ctggttctca acttcttttg aaataatgtt catagagaag gagggctgtc tgagattcga 60  
 gggaaacaag ctctcaggac ttccggctgc catgatggct gtgggcggta aacgcggtta 120  
 gtgcaagcat ctgggccatc ttcaatggta aaaaagatac agtaaagaca taaataccac 180  
 atttgacaaa tggaaaaaaa ggagtgtcca gaaaagagta gcagcagtga ggaagagctg 240  
 ccgagacggg tatacaggga gctaccctgt gtttctgaga ccttttgtga catctcacat 300  
 tttttccaag aagatgatga gacagaggca gagccattat tgttccgtgc tgttcctgag 360  
 tgtcaactat ctggggggga cattcccagg agacatttgc tcagaagaga atcaaatagt 420  
 ttctctttat gcttctaaag tctgttttga gatcgaagaa gattataaaa atcgtcagtt 480  
 tctggggcct gaaggaaatg tggatgttga gttgattgat aagagcacia acagatacag 540  
 cgtttggttc cccactgctg gctggtatct gtggtcagcc acaggcctcg gcttcctggt 600  
 aagggatgag gtcacagtga cgattgcgtt tggttcctgg agtcagcacc tggccctgga 660  
 cctgcagcac catgaacagt ggctgggtggg cgcccccttg tttgatgtca ctgcagagcc 720  
 agaggaggct gtcgccgaaa tccacctccc ccacttcac tccctccaag gtgaggtgga 780  
 cgtctcctgg tttctcgttg cccatttttaa gaatgaaggg atggtcctgg agcatccagc 840  
 ccgggtggag cttttctatg ctgtcctgga aagccccagc ttctctctga tgggcatcct 900  
 gctgcggatc gccagtggga ctgcctctc catccccatc acttccaaca cattgatcta 960  
 ttatcacccc caccgccgaag atattaagtt ccacttgtag cttgtcccca gcgacgcctt 1020  
 gctaacaaag gcgatagatg atgaggaaga tcgcttccat ggtgtgcgcc tgcagacttc 1080  
 gcccctaag gaaccctga actttggttc cagttatatt gtgtctaatt ctgctaacct 1140

gaaagtaatg	cccaaggagt	tgaaattgtc	ctacaggagc	cctggagaaa	ttcagcactt	1200
ctcaaaattc	tatgctgggc	agatgaagga	acccattcaa	cttgagatta	ctgaaaaaag	1260
acatgggact	ttgggtgtggg	atactgaggt	gaagccagtg	gatctccagc	ttgtagctgc	1320
atcagccccct	cctccttttct	caggtgcagc	ctttgtgaag	gagaaccacc	ggcaactcca	1380
agccaggatg	ggggacctga	aaggggtgct	cgatgatctc	caggacaatg	aggttcttac	1440
tgagaatgag	aaggagctgg	tggagcagga	aaagacacgg	cagagcaaga	atgaggcctt	1500
gctgagcatg	gtggagaaga	aaggggacct	ggccctggac	gtgctcttca	gaagcattag	1560
tgaaagggac	ccttacctcg	tgtcctatct	tagacagcag	aatttgtaaa	atgagtcagt	1620
taggtagtct	ggaagagaga	atccagcgtt	ctcattggaa	atggataaac	agaaatgtga	1680
tcattgattt	cagtgttcaa	gacagaagaa	gactgggtaa	catctatcac	acaggctttc	1740
aggacagact	tgtaacctgg	catgtaccta	ttgactgtat	cctcatgcat	tttcctcaag	1800
aatgtctgaa	gaaggtagta	atattccttt	taaatttttt	ccaaccattg	cttgatatat	1860
cactatttta	tccattgaca	tgattcctga	agaccagga	taaaggacat	ccggataggt	1920
gtgtttatga	aggatggggc	ctggaaaggc	aacttttcct	gattaatgtg	aaaaataatt	1980
cctatggaca	ctccgtttga	agtatcacct	tctcataact	aaaagcagaa	aagctaacaa	2040
aagcttctca	gctgaggaca	ctcaaggcat	acatgatgac	agtctttttt	ttttttgtat	2100
gttaggactt	taacacttta	tctatggcta	ctgttattag	aacaatgtaa	atgtattttgc	2160
tgaaagagag	cacaaaaatg	ggagaaaatg	caaacatgag	cagaaaatat	tttcccactg	2220
gtgtgtagcc	tgctacaagg	agttgttggg	ttaaattgtc	atggtcaact	ccaaggaata	2280
ctgagatgaa	atgtggtaaa	tcaactccac	agaaccacca	aaaagaaaat	gagggttaatt	2340
cagcttattc	tgagacagac	attcctggca	atgtaccata	caaaaaataa	gccaaactctg	2400
acatttggat	tctaccatag	actctgtcat	tttgtagcca	tttcagctgt	cttttgatta	2460
atgttttcgt	ggcacacata	tttccatcct	tttatgttta	atctgtttta	aacaagttcc	2520
tagtagacac	catctggttg	agtcagtttt	ttttatggtg	tattttgaac	ccattctgat	2580
agtctctttt	aactggaaga	tttcaattac	ttacgttaat	gtaattatta	atatgttagg	2640
atttatcctc	agtcagccag	tttgttatgt	cttttctatt	ctactgttat	cacatttgta	2700
ccacttaaa	tggaatctag	gcactttatc	accattttaga	tcctattacc	ttttctcatc	2760
taggatatag	ttatcttcta	cataatcttt	ctgtatctta	aaacccatca	ataaattatt	2820
atatattttc	tacttttaat	cactcagaag	atttaaaaaa	ctcatgagaa	gagtaatctg	2880
ttatgttttt	ccagatattt	accatttctg	ttgctcttcc	ttcattattt	tccaaatttc	2940
gttctgcaaa	tttccacttc	ttctgataga	cgttttttag	ttctttttaga	gtggttctga	3000
taggtacaga	ttctcttatt	ttttgcttcc	tctgaggaca	tctttttctc	accttcattc	3060
tcagtgatgt	tttttgcttg	tagtattttt	agttgacatt	gttttctggt	cagcagtttc	3120
cttttagctt	ccgtatttcc	tgatgagaaa	tctgcagtca	ttcaaattgt	tgtttccctg	3180

tatgtagtgt gtcatttttc tgtcagatgt caaggtatgt atcttttagtt tttagccatt	3240
tcattatgtt ggggatgagt ttccttggtt tattcccttt ggaatttgct ccaattcata	3300
aatttgcagt tttatgtctt ttaccaaact tagagggttt cagcctaatt tctaaaaata	3360
ctttttatta gcctgatttt catctttata ggaaatagtt taagtgatga caagttccaa	3420
tagcttatat gccagaagg ccttcaaat aagaattttg aaagaatata gaaaacaaac	3480
ttttatatcc ttctcatgtc ttctactgta aaattcatat gctttgctac tctaaaccta	3540
gtttgaaatc aacagtcttg agaatagatg aaaattttga tgaatagtggt aattctttta	3600
aatggaaacc tcttacatgt gattttcctt gccatctaga aataaaccat agtatttatg	3660
ttgaatcaat caatattata ttttggtttt ttctcctct tctgagactc ttattgtgga	3720
aatgttagac ttttatgttt tcctaaatgt ccctgatatt ctacttattt agaacatctt	3780
ttcatttttt ccattattct gattgggtaa ttttaatttg tctattttca aatttgctgg	3840
agtgttcacc tgtgtgtgtc tgtgtcgtcc cactgagtgc attcaccacc ttttaaattt	3900
tggctcactgt atgtatcagt tctaaaattt ccattttgtt ctctatattt taaatttctt	3960
ggcttatatt ctattttcct gcaaagtgtg cagcatttgc ttgtttgagc tttttttttt	4020
tcaagacagg gtctcaactc tgttaccag gctggagtgc agtgggtgcga tctcagctca	4080
ctgcaacctc tgctcctgg ttcaagcgat tattgtgcct cagcctcctg agtagctggg	4140
attacaggca tgcaccacca cagcccagct aattttttgt attttttagta gagacagagt	4200
tttgctatgt tggccaggct gggtttgaac tcctggcctc aagtgatcca ccacctcag	4260
cctcccaaag tgctgggatt acaggccact acacctggca catttgagta tttttttttt	4320
tttttttttt ttgagatgga gtctcgtctc gtcacttagg ctggagtgcg gtgggtgtgat	4380
ctcagctcac tgcagcctct gtctcccggg ctcaagcgat tctcttgcct cagcctcctg	4440
agtagctagg actacagggt catgccaaca cgcccggcta atttttttaa aaaatatttt	4500
tagtagagac agggtttcac catttttgcc aggatggtct cgatctcctg acctcatgat	4560
ccaccgcct cggccttcca aagtgtctggg attacaggca tgagccaccg tgcttggcct	4620
catttgagta tttttataat gtctctttta aagtctttgt cagataattc cactgtacat	4680
gttattcagt gtttgggtgt cactgagttg tcatttgcca gacaagtgga gatttttgca	4740
gtcatcctt gtattctcag tagttccgat atgtacctc gacatgtgaa tgttatctta	4800
tgagactctg ttttattttg atccaacaga agatgtttat tattttattg gctttctgtg	4860
aactgaggtc ttaatatcag ctcattttaa aagtctttgc agtgggtattc ggatctatcc	4920
tgtgtgtgcc tatgagattg ggtgcagtgt atcctgttag ctccattctc agggcgtttg	4980
aatgtgaatt aggaccagcg caatgaatgc tcaagttggg gttgggcgtt agaattcata	5040
aaagtcttta tatgctcag	5059

<210> 99  
 <211> 2962  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 99

```

ggatcctttc tggaatggag gtcttatgag ctgctattga acacggcaga gcctgttggt      60
gacctgcaca caggagccct ccagtcagta ctgattgaat tactcaaggc tgcctctctg    120
caaagttgag cactacagga cgtcgggact gggcatttcc ttccaacatg gccgccactg    180
cctctccgca gccactcgcc actgaggatg ccgattctga gaatagcagc ttctattact    240
atgactacct ggatgaagtg gccttcacgc tctgcaggaa ggatgcagtg gtgtcctttg    300
gcaaagtctt cctcccagtc ttctatagcc tgatttttgt gttgggcctc agcgggaacc    360
tccttcttct catggtcttg ctccgttacg tgcctcgagc gcggatgggt gagatctatc    420
tgctgaatct ggccatctcc aaccttctgt ttctggtgac actgcccttc tggggcatct    480
ccgtggcctg gcattgggtc ttcgggagtt tcttggtgaa gatggtgagc actctttata    540
ctattaactt ttacagtggc atctttttca ttagctgcat gagcctggac aagtacctgg    600
agatcgttca tgctcagccc taccacaggc tgaggacccg ggccaagagc ctgctccttg    660
ctaccatagt atgggctgtg tccctggccg tctccatccc tgatatggtc tttgtacaga    720
cacatgaaaa tcccaagggg gtgtggaact gccacgcaga tttcggcggg catgggacca    780
tttggaagct cttcctccgc ttccagcaga acctcctagg gtttctcctt ccactccttg    840
ccatgatctt cttctactcc cgtattgggt gtgtcttggt gaggctgagg cccgcaggcc    900
agggccgggc tttaaaaata gctgcagcct tgggtggtggc cttcttcgtg ctatggttcc    960
catacaatct cactttgttt ctgcatacgc tgttggaact gcaagtattc ggggaactgtg   1020
aggtcagcca gcatctagac tacgcactcc aggtaacaga gagcatcgcc ttccttcact   1080
gctgcttttc ccccatcctg tatgccttct ccagtcaccg cttccgccag tacctgaagg   1140
ctttcctggc tgccgtgctt ggatggcacc tggcacctgg cactgcccag gcctcattat   1200
ccagctgttc tgagagcagc atacttactg cccaagagga aatgactggc atgaatgacc   1260
ttggagagag gcagtctgag aactacccta acaaggagga tgtggggaat aaatcagcct   1320
gagtgaccaa attttgggtct ggtgggaaca gatgggaacc agctcaattg ggtgtccact   1380
caaagtgtc tctccagggg cctcagtgac tgtgttgcta aaccagtggt tcagttctca   1440
gttctcagcc atcagcagca tttgctcgcc ccgccttctt cctccacttt cttcacttgc   1500
ttccaggata ccacgctttc ttttctgaat tgctacaatc tttcttctt ccttccttgc   1560
ttcttctctt ccttccttcc ctctctccct ccctccctcc ctgcttctt ccttctctcc   1620
tttctctctt tctactttc cttcttctct tctgacaggg tcttgctcta ttgctctgtc   1680
accaggctg gaatgcagtg gcgagatctc cgctcactgt agcctcctcc ccctggggtg   1740
aagcaattct catgcctcag cctcccaagt agccaggact ataggcacct gccaccatgc   1800
ctggctaatt tttgtatttt ttttctttct ttctttcttt tctttttttt ttttttttga   1860
gacggagtct cactcttggt gccaggtg gacaacaatg gcgcgatctc ggctcactgc   1920
aacctccacc tcccgatttc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt agctggaact   1980

```



```

acatgcgcgt gccaccacgc acagctaatt ttataaattt tagtagagat ggggtttcac 2040
tgcgttgccc aggatgatct cgatctcttg accttgggat ccacccgcct tggcctccca 2100
aagtgtctggg attacaggtg tgagccacca tgcctggccc taatTTTTgt gTTTTatta 2160
gaaacagagt ttcacatgt tggccaggct ggagaattgc tgtaatagtt ttccaactgg 2220
ccccgtcct tcctctctct tgctctctct ccctctctct tgcacctagc agccagagtg 2280
atcctgatac tctcggcctt tacttccgcc tccctcagag cagcagcctg tcaaaacacc 2340
agattacaac aaatttagtt taaaggctct aattagcgtt attggcaatt ctagaatcag 2400
gcaacagact cattgaatca ggaacagatt cactccataa aatacagaga gtgctgcaat 2460
gagctgggta gaagagggtt gTTTTataga caggaagggg ctgtcaaagg cagaaagaaa 2520
tgaagaacaa aaaaaaagat tgattttttt ttttttgaga caggatctca ctctgtctct 2580
caggctgaag tccaatccca caatcatggc tctctgcagc caccacctcc tgagctcaag 2640
tgatcctccc atctaagccc ccaagtagct aggactacag gagcacacca ccacacctgg 2700
ctaatttttg tattttttgt ggagacaggg tctcagtatg ttaccaggt tggactggaa 2760
accttggct caagcaattt gcctgcctca gcctcccaa gtgctgggat tacaggcgtg 2820
agccactgca cagggccaga ttcctcattt caaagttact ttctatatgc ggccggaaca 2880
gggtggttga catcagtttt ctccaggtta ctttttaata atgattaaaa cggggaactt 2940
cattatcaaa aaaaaaaaaa aa 2962

```

<210> 100  
 <211> 562  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 100
ctggaattga ggctgagcca aagaccccag ggccgtctca gtctcataaa aggggatcag 60
gcaggaggag tttgggagaa acctgagaag ggcctgattt gcagcatcat gatgggcctc 120
tccttggcct ctgctgtgct cctggcctcc ctctgagtc tccaccttgg aactgccaca 180
cgtgggagtg acatatcaa gacctgtgc ttccaatata gccacaagcc ctttccctgg 240
acctgggtgc gaagctatga attcaccagt aacagctgct ccagcgggc tgtgatattc 300
actacaaaa gaggaagaa agtctgtacc catccaagga aaaaatgggt gcaaaaatac 360
atttctttac tgaaaactcc gaaacaattg tgactcagct gaattttcat ccgaggacgc 420
ttggaccccg ctcttggtc tgcagccctc tggggagcct gcggaatctt ttctgaaggc 480
tacatggacc cgctggggag gagaggggtg ttctcccag agttacttta ataaagggtg 540
ttcatagagt tgacttggtc at 562

```

<210> 101  
 <211> 1873  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 101  
 gacgatacgc cgggcgagc cgcagaagcc gcgcccgtcc gcggcgccgc cagccagggc 60  
 ggaaacggct gcggcttcgc tagggacgca tgcgcgggtc ccttagtttt cgcgagataa 120  
 cggtcgaaaa cgcgctcttg tcgatttcct gtagtgaatc aggcaccgga gtgcaggttc 180  
 ggggggtggaa tccttgggcc gctgggcaag cggcgagacc tggccagggc cagcgagccg 240  
 aggacagagg gcgcacggag ggccggggccg cagccccggc cgcttgacaga ccccgccatg 300  
 gacccgttcc tgggtgctgct gcaactcggtg tcgtccagcc tgtcgagcag cgagctgacc 360  
 gagctcaagt tcctatgcct cgggcgcggtg ggcaagcgca agctggagcg cgtgcagagc 420  
 ggcctagacc tcttctccat gctgctggag cagaacgacc tggagccccg gcacaccgag 480  
 ctctgcgcg agctgctcgc ctccctgcgg cgccacgacc tgcgcgggc cgtcgacgac 540  
 ttcgaggcgg gggcgggcgg cggggccgcg cctggggaag aagacctgtg tgcagcattt 600  
 aacgtcatat gtgataatgt ggggaaagat tggagaaggc tggctcgtca gctcaaagtc 660  
 tcagacacca agatcgacag catcgaggac agatacccc gcaacctgac agagcgtgtg 720  
 cgggagtcac tgagaatctg gaagaacaca gagaaggaga acgcaacagt ggcccacctg 780  
 gtgggggctc tcaggctcctg ccagatgaac ctgggtggctg acctggtaca agaggttcag 840  
 caggccccgtg acctccagaa caggagtggg gccatgtccc cgatgtcatg gaactcagac 900  
 gcatctacct ccgaagcgtc ctgatgggcc gctgctttgc gctggtggac cacaggcatc 960  
 tacacagcct ggactttggt tctctccagg aaggtagccc agcactgtga agaccagca 1020  
 ggaagccagg ctgagtgagc cacagaccac ctgcttctga actcaagctg cgtttattaa 1080  
 tgcctctccc gcaccaggcc gggcttgggc cctgcacaga ttttccatt tcttctcac 1140  
 tatgacactg agcaagatct tgtctccact aaatgagctc ctgcgggagt agttgaaaag 1200  
 ttggaaccgt gtccagcaca gaaggaatct gtgcagatga gcagtcacac tgttactcca 1260  
 cagcggagga gaccagctca gaggcccagg aatcggagcg aagcagagag gtggagaact 1320  
 gggatttgaa ccccgccat ccttcaccag agcccatgct caaccactgt ggcgttctgc 1380  
 tgccccctgca gttggcagaa aggatgtttt gtcccatttc cttggaggcc accgggacag 1440  
 acctggacac tagggtcagg cggggtgcgt ggtggggaga ggcattggctg ggggtgggggt 1500  
 ggggagacct ggttggccgt ggtccagctc ttggcccctg tgtgagttga gtctcctctc 1560  
 tgagactgct aagtaggggc agtgatggtt gccaggacga attgagataa tatctgtgag 1620  
 gtgctgatga gtgattgaca cacagcactc tctaaatctt cttgtgagg attatgggtc 1680  
 ctgcaattct acagtttctt actgttttgt atcaaatca ctatcttctt gataacagaa 1740  
 ttgccaaggc agcgggatct cgtatcttta aaaagcagtc ctcttattcc taaggtaatc 1800  
 ctattaaaac acagctttac aacttcata tcacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1860  
 aaaaaaaaaa aaa 1873

<210> 102  
 <211> 4082

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 102  
 ggcggtcccc tgttctcccc gtcaggtgc ggcgctgtgg caggaagcca cccctcggt 60  
 cgcccggtgc gcggggctgt tgcgccatcc gctccggctt tcgtaaccgc accctgggac 120  
 ggcccagaga cgctccagcg cgagttcctc aaatgttttc ctgcgttgcc aggaccgtcc 180  
 gccgctctga gtcattgtgc agtgggaagt cgcactgaca ctgagccggg ccagagggag 240  
 aggagccgag cgcggcgcg ggccgagggg ctcgcagtgt gtgtagagag ccgggctcct 300  
 gcggatgggg gctgcccccg gggcctgagc ccgcctgccc gccaccgcc ccgccccgcc 360  
 cctgccaccc ctgccgcccc gtcccatc gcctgtccgc ctctgcggga ccatggagtg 420  
 gtagccgagg aggaagcatg ctggccgtcg gctgcgcgct gctggctgcc ctgctggccg 480  
 cgccgggagc ggcgctggcc ccaaggcgct gccctgcgca ggaggtggcg agaggcgtgc 540  
 tgaccagtct gccaggagac agcgtgactc tgacctgcc ggggtagag ccggaagaca 600  
 atgccactgt tcaactgggtg ctcaggaagc cggctgcagg ctcccacccc agcagatggg 660  
 ctggcatggg aaggaggctg ctgctgaggt cgggtgcagct ccacgactct ggaaactatt 720  
 catgctaccg ggccggccgc ccagctggga ctgtgcactt gctggtggat gtccccccg 780  
 aggagcccca gctctcctgc ttccggaaga gccccctcag caatgttggt tgtgagtggg 840  
 gtcctcggag caccatcc ctgacgacaa aggtgtgct cttggtgagg aagtttcaga 900  
 acagtcggc cgaagacttc caggagccgt gccagtattc ccaggagtcc cagaagttct 960  
 cctgccagtt agcagtcctg gaggagaca gctctttcta catagtgtcc atgtgcgtcg 1020  
 ccagtagtgt cgggagcaag ttcagcaaaa ctcaaacctt tcagggttgt ggaatcttgc 1080  
 agcctgatcc gcctgccaac atcacagtca ctgccgtggc cagaaacccc cgctggctca 1140  
 gtgtcacctg gcaagacccc cactcctgga actcatcttt ctacagacta cggtttgagc 1200  
 tcagatatcg ggctgaacgg tcaaagacat tcacaacatg gatggtcaag gacctccagc 1260  
 atcacttgtt catccacgac gcctggagcg gcctgaggca cgtggtgcag cttcgtgccc 1320  
 aggaggagtt cgggcaaggc gaggtagcg agtggagccc ggaggccatg ggcacgcctt 1380  
 ggacagaatc caggagtcct ccagctgaga acgaggtgtc ccccccatg caggcactta 1440  
 ctactaataa agacgatgat aatattctct tcagagattc tgcaaagcg acaagcctcc 1500  
 caggttcaag aagacgtgga agctgcgggc tctgaaggaa ggcaagacaa gcatgcatcc 1560  
 gccgtactct ttggggcagc tgggtccgga gaggcctcga cccacccag tgcttggtcc 1620  
 tctcatctcc ccaccggtgt ccccagcag cctggggtct gacaatacct cgagccacaa 1680  
 ccgaccagat gccagggacc cacggagccc ttatgacatc agcaatacag actacttctt 1740  
 cccagatag ctggctgggt ggcaccagca gcctggaccc tgtggatgat aaaacacaaa 1800  
 cgggctcagc aaaagatgct tctcactgcc atgccagctt atctcagggg tgtgcggcct 1860  
 ttggcttcac ggaagagcct tgcggaaggt tctacgccag gggaaaatca gcctgtcca 1920

gctgttcagc	tggttgaggt	ttcaaacctc	cctttccaaa	tgcccagctt	aaaggggcta	1980
gagtgaactt	gggccactgt	gaagagaacc	atatcaagac	tctttggaca	ctcacacgga	2040
cactcaaaaag	ctgggcaggt	tggtgggggc	ctcgggtgtg	agaagcggct	ggcagcccac	2100
ccctcaacac	ctctgcacaa	gctgcaccct	caggcaggtg	ggatggattt	ccagccaaaag	2160
cctcctccag	ccgccatgct	cctggcccac	tgcatcgttt	catcttccaa	ctcaaactct	2220
taaaacccaa	gtgccttagc	aaattctgtt	tttctaggcc	tggggacggc	ttttacttaa	2280
accgccaagg	ctgggggaag	aagctctctc	ctccctttct	tccctacagt	tgaaaaacag	2340
ctgaggggtga	gtgggtgaat	aatacagtat	ctcagggcct	ggtcgttttc	aacagaatta	2400
taattagttc	ctcattagca	ttttgctaaa	tgtgaatgat	gacccataggc	atttgctgaa	2460
tacagaggca	actgcattgg	ctttgggttg	caggacctca	ggtgagaagc	agaggaagga	2520
gaggagaggg	gcacagggtc	tctaccatcc	cctgtagagt	gggagctgag	tgggggatca	2580
cagcctctga	aaaccaatgt	tctctcttct	ccacctccca	caaaggagag	ctagcagcag	2640
ggagggcttc	tgccatttct	gagatcaaaa	cggttttact	gcagctttgt	ttgttgtcag	2700
ctgaacctgg	gtaactaggg	aagataatat	taaggaagac	aatgtgaaaa	gaaaaatgag	2760
cctggcaaga	atgtgtttaa	acttggtttt	taaaaaactg	ctgactgttt	tctcttgaga	2820
gggtggaata	tccaatattc	gctgtgtcag	catagaagta	acttacttag	gtgtggggga	2880
agcaccataa	ctttgttttag	cccaaaacca	agtcaagtga	aaaaggagga	agagaaaaaa	2940
tattttcctg	ccaggcatgg	tggcccacgc	acttcgggag	gtcagggcag	gaggatcact	3000
tgagtccaga	agtttgagat	cagcctgggc	aatgtgataa	aaccccatct	ctacaaaaag	3060
cataaaaatt	agccaagtgt	ggtagagtgt	gcctgaagtc	ccagatactt	ggggggctga	3120
ggtgggagga	tctcttgagc	ctgggaggtc	aaggctgcag	tgagccgaga	ttgcaccact	3180
gcactccagc	ctgggtgaca	gagcaagtga	gaccctgtct	caaaaaaaga	aaaagaaaaa	3240
gaaaaaatat	tttcctatt	agagaagaga	ttgtggtttc	attctgtatt	ttgtttttgt	3300
cttaaaaagt	ggaaaaatag	cctgcctctt	ctctactcta	gggaaaaacc	agcgtgtgac	3360
tactccccca	ggtggttatg	gagaggggtg	ccggtccctg	tcccagtgcc	gagaaggaag	3420
cctcccacga	ctgcccggca	gggtcctaga	aattccccac	cctgaaagcc	ctgagctttc	3480
tgctatcaaa	gaggttttta	aaaaatccca	tttaaaaaaa	atcccttacc	tcggtgcctt	3540
cctcttttta	tttagttcct	tgagttgatt	cagctctgca	agaattgaag	caggactaaa	3600
tgtctagttg	taacaccatg	attaaccact	tcagctgact	tttctgtccg	agctttgaaa	3660
attcagtggt	gttagtggtt	accagtttag	ctctcaagtt	atcaggggat	tccagagtgg	3720
ggatatgatt	taaatcagcc	gtgtaaccat	ggacccaata	tttaccagac	cacaaaactt	3780
ttctaatact	ctaccctctt	agaaaaacca	ccaccatcac	cagacaggtg	cgaaaggatg	3840
aaagtgacca	tgttttgttt	acggttttcc	aggtttaagc	tgttactgtc	ttcagtaagc	3900
cgtgattttc	attgctgggc	ttgtctgtag	atttttagacc	ctattgctgc	ttgaggcaac	3960

tcatcttagg ttggcaaaaa ggcaggatgg cggggcgcgg tggctcacgc ctgtaatcct	4020
agcacttttg gaggccaagg tgggaggatt gcttgagctc aggagtttga gaccaacctg	4080
gg	4082

<210> 103  
 <211> 2887  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 103	
ggagctgaga ggaacaggaa gtgtcaggac tttagacccc gcgcctccag ctgaggtttc	60
tagacgtgac ccagggcaga ctggtagcaa agccccacg cccagccagg agcaccgccg	120
aggactccag cacaccgagg gacatgctgg gcctgcgccc cccactgctc gccctggtgg	180
ggctgctctc cctcgggtgc gtcctctctc aggagtgcac gaagttcaag gtcagcagct	240
gccgggaatg catcgagtcg gggcccggt gcacctggtg ccagaagctg aacttcacag	300
ggccggggga tcctgactcc attcgctgcg acaccggcc acagctgctc atgaggggct	360
gtgcggctga cgacatcatg gacccacaa gcctcgctga aaccaggaa gaccacaatg	420
ggggccagaa gcagctgtcc ccacaaaaag tgacgcttta cctgcgacca ggccaggcag	480
cagcgttcaa cgtgaccttc cggcgggcca agggctaccc catcgacctg tactatctga	540
tggacctctc ctactccatg cttgatgacc tcaggaatgt caagaagcta ggtggcgacc	600
tgctccgggc cctcaacgag atcaccgagt cggcccgcat tggcttcggg tccttcgtgg	660
acaagaccgt gctgccgttc gtgaacacgc accctgataa gctgcgaaac ccatgccccca	720
acaaggagaa agagtgccag cccccgtttg ccttcaggca cgtgctgaag ctgaccaaca	780
actccaacca gtttcagacc gaggtcggga agcagctgat ttccggaaac ctggatgcac	840
ccgaggggtg gctggacgcc atgatgcagg tcgccgcctg cccggaggaa atcggtggc	900
gcaacgtcac gcggtgctg gtgtttgcca ctgatgacgg cttccatttc gcgggcgacg	960
ggaagctggg cgccatcctg accccaacg acggccgctg tcacctggag gacaacttgt	1020
acaagaggag caacgaattc gactacccat cgggtgggcca gctggcgcac aagctggctg	1080
aaaacaacat ccagcccatc ttgcggtga ccagtaggat ggtgaagacc tacgagaaac	1140
tcaccgagat catccccaag tcagccgtgg gggagctgtc tgaggactcc agcaatgtgg	1200
tccaactcat taagaatgct tacaataaac tctcctccag ggtcttcctg gatcacaacg	1260
ccctccccga caccctgaaa gtcacctacg actccttctg cagcaatgga gtgacgcaca	1320
ggaaccagcc cagaggtgac tgtgatggcg tgcagatcaa tgtcccgatc accttccagg	1380
tgaaggtcac ggccacagag tgcattccagg agcagtcggt tgtcatccgg gcgctgggct	1440
tcacggacat agtgaccgtg caggttcttc cccagtgtga gtgccggtgc cgggaccaga	1500
gcagagaccg cagcctctgc catggcaagg gcttcttggg gtgcggcatc tgcaggtgtg	1560
acactggcta cattgggaaa aactgtgagt gccagacaca gggccggagc agccaggagc	1620
tggaaggaag ctgccggaag gacaacaact ccatcatctg ctcagggctg ggggactgtg	1680

tctgcgggca	gtgcctgtgc	cacaccagcg	acgtccccgg	caagctgata	tacgggcagt	1740
actgcgagtg	tgacaccatc	aactgtgagc	gctacaacgg	ccaggtctgc	ggcggcccgg	1800
ggagggggct	ctgcttctgc	gggaagtgcc	gctgccaccc	gggctttgag	ggctcagcgt	1860
gccagtgcga	gaggaccact	gagggctgcc	tgaacccgcg	gcgtgttgag	tgtagtggtc	1920
gtggccggtg	ccgctgcaac	gtatgcgagt	gccattcagg	ctaccagctg	cctctgtgcc	1980
aggagtgtcc	cggctgtccc	tcacctgtg	gcaagtacat	ctcctgcgcc	gagtgcctga	2040
agttcgaaaa	gggccccctt	gggaagaact	gcagcgcggc	gtgtccgggc	ctgcagctgt	2100
cgaacaaccc	cgtgaagggc	aggacctgca	aggagaggga	ctcagagggc	tgctgggtgg	2160
cctacacgct	ggagcagcag	gacgggatgg	accgctacct	catctatgtg	gatgagagcc	2220
gagagtgtgt	ggcaggcccc	aacatcgccg	ccatcgctcg	gggcaccgtg	gcaggcatcg	2280
tgctgatcgg	cattctcctg	ctggatcatc	ggaaggctct	gatccacctg	agcgacctcc	2340
gggagtacag	gcgctttgag	aaggagaagc	tcaagtccca	gtggaacaat	gataatcccc	2400
ttttcaagag	cgccaccacg	acggatcatg	acccaagtt	tgctgagagt	taggagcact	2460
tggtgaagac	aaggccgtca	ggaccacca	tgtctgcccc	atcacgcggc	cgagacatgg	2520
cttgccacag	ctcttgagga	tgacaccaat	taaccagaaa	tccagttatt	ttccgccctc	2580
aaaatgacag	ccatggccgg	ccgggtgctt	ctgggggctc	gtcgggggga	cagctccact	2640
ctgactggca	cagtctttgc	atggagactt	gaggaggag	ggcttgaggt	tggtgaggtt	2700
aggtgcgtgt	ttcctgtgca	agtcaggaca	tcagtctgat	taaagggtgt	gccaatttat	2760
ttacatttaa	acttgtcagg	gtataaaatg	acatcccatt	aattatattg	ttaatcaatc	2820
acgtgtatag	aaaaaaaaata	aaacttcaat	acaggctgtc	catggaaaaa	aaaaaaaaaaa	2880
aaaaaaa						2887

<210> 104  
 <211> 1902  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 104	
ctggcgcgcg	cggccctgcg ggtgacaggc aggcgggaag gggcggggcc tcgggcgggg 60
ccgccgtggg	gaggagggcg gtgggagggg aggagtggag atggcggcgg cggcggctca 120
ggggggcggg	ggcggggagc cccgtagaac cgaggggggc ggcccggggg tcccggggga 180
ggtggagatg	gtgaaggggc agccgttcga cgtggggccc cgctacacgc agttgcagta 240
catcggcgag	ggcgcgtagc gcatggtcag ctccggcctat gaccacgtgc gcaagactcg 300
cgtggccatc	aagaagatca gccccttcga acatcagacc tactgccagc gcacgctccg 360
ggagatccag	atcctgctgc gcttcgcgca tgagaatgtc atcggcatcc gagacattct 420
gcgggcgtcc	accctggaag ccatgagaga tgtctacatt gtgcaggacc tgatggagac 480
tgacctgtac	aagttgctga aaagccagca gctgagcaat gaccatatct gctacttcct 540

```

ctaccagatc ctgcggggcc tcaagtacat ccactccgcc aacgtgctcc accgagatct 600
aaagccctcc aacctgctca tcaacaccac ctgcgacctt aagatttggtg atttcggcct 660
ggccccggatt gccgatcctg agcatgacca caccggcttc ctgacggagt atgtggctac 720
gcgctggtac cgggccccag agatcatgct gaactccaag ggctatacca agtccatcga 780
catctggtct gtgggctgca ttctggctga gatgctctct aaccggccca tcttccttgg 840
caagcactac ctggatcagc tcaaccacat tctgggcata ctgggctccc catcccagga 900
ggacctgaat tgtatcatca acatgaaggc ccgaaactac ctacagtctc tgccctccaa 960
gaccaagggtg gcttggggcca agcttttccc caagtcagac tccaaagccc ttgacctgct 1020
ggaccggatg ttaaccttta accccaataa acggatcaca gtggaggaag cgctggctca 1080
ccccctacctg gagcagtact atgacccgac ggatgagcca gtggccgagg agcccttcac 1140
cttcgccatg gagctggatg acctacctaa ggagcggctg aaggagctca tcttccagga 1200
gacagcacgc ttccagcccc gagtgctgga gggccccctag cccagacaga catctctgca 1260
ccctggggcc tggacctgcc tctgcctgc ccctctccc ccagactgtt agaaaatgga 1320
cactgtgccc agccccgacc ttggcagccc aggccggggt ggagcatggg cctggccacc 1380
tctctccttt gctgaggcct ccagcttcag gcaggccaag gccttctcct cccacccgc 1440
cctccccacg gggcctcggg acctcaggtg gccccagttc aatctcccgc tgctgctgct 1500
gcgcccttac ctccccagc gtcccagtct ctggcagttc tggaatggaa gggttctggc 1560
tgccccaacc tgctgaaggg cagaggtgga ggggtggggg cgctgagtag ggactcaggg 1620
ccatgcctgc cccccctac tcattcaaac cccaccctag tttccctgaa ggaacattcc 1680
ttagtctcaa gggctagcat ccctgaggag ccaggccggg ccgaatcccc tcctgtcaa 1740
agctgtcact tcgctgccc tcgctgcttc tgtgtgtggt gagcagaagt ggagctgggg 1800
ggcgtggaga gcccggcgcc cctgccacct ccctgacccg tctaatatat aaatatagag 1860
atgtgtctat ggctgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1902

```

```

<210> 105
<211> 2826
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 105
tcgagacctc aagggtagag gtgggcaccc ccgcctccgc acttttgctc ggggctccag 60
attgtagggc agggcggcgc ttctcgaaa gcgaaagccg gcggggcggg gcgggtgccg 120
caggagaaag aggaagcgtt ggcagacaat gcgacccgac cgcgctgagg ctccaggacc 180
gcccgccatg gctgcaggag gtcccggcgc ggggtctgct gcccgggtct cctccacatc 240
ctcccttccc ctggctgctc tcaacatgcg agtgccggcg cgctgtctc tgttcttgaa 300
cgtgcggaca caggtggcgg ccgactggac cgcgctggcg gaggagatgg actttgagta 360
cttgagatc cggcaactgg agacacaagc ggacccact ggcaggctgc tggacgcctg 420
gcagggacgc cctggcgctt ctgtaggccg actgctcgag ctgcttacca agctgggccg 480

```

cgacgacgtg	ctgctggagc	tgggacccag	cattgaggag	gattgccaaa	agtatatctt	540
gaagcagcag	caggaggagg	ctgagaagcc	tttacagggtg	gccgctgtag	acagcagtgt	600
cccacggaca	gcagagctgg	cgggcatcac	cacacttgat	gaccccctgg	ggcatatgcc	660
tgagcgtttc	gatgccttca	tctgctattg	ccccagcgac	atccagtttg	tgcaggagat	720
gatccggcaa	ctggaacaga	caaactatcg	actgaagttg	tgtgtgtctg	accgcgatgt	780
cctgcctggc	acctgtgtct	ggtctattgc	tagtgagctc	atcgaaaaga	ggtgccgccg	840
gatggtggtg	gttgtctctg	atgattacct	gcagagcaag	gaatgtgact	tccagaccaa	900
atttgcactc	agcctctctc	cagggtgcca	tcagaagcga	ctgatcccca	tcaagtacaa	960
ggcaatgaag	aaagagtcc	ccagcatcct	gaggttcatc	actgtctgcg	actacaccaa	1020
ccccgcacc	aaatcttggt	tctggactcg	ccttgccaag	gccttgctcc	tgcctgaag	1080
actgttctga	ggccctgggt	gtgtgtgtat	ctgtctgcct	gtccatgtac	ttctgcctg	1140
cctcctcctt	tcgttgtagg	aggaatctgt	gctctactta	cctctcaatt	cctggagatg	1200
ccaacttcac	agacacgtct	gcagcagctg	gacatcacat	ttcatgtcct	gcatggaacc	1260
agtggctgtg	agtggcatgt	ccacttgctg	gattatcagc	caggacacta	tagaacagga	1320
ccagctgaga	ctaagaagga	ccagcagagc	cagctcagct	ctgagccatt	cacacatctt	1380
caccctcagt	ttcctcactt	gaggagtggg	atggggagaa	cagagagtag	ctgtgtttga	1440
atccctgtag	gaaatgggtga	agcatagctc	tgggtctcct	gggggagacc	aggcttggt	1500
gcgggagagc	tggctgttgc	tggactacat	gctggccact	gctgtgacca	cgacactgct	1560
ggggcagctt	cttcacagt	gatgcctact	gatgcttcag	tgcctctgca	caccgccccat	1620
tccacttcct	ccttccccac	agggcaggtg	gggaagcagt	ttggcccagc	ccaaggagac	1680
cccaccttga	gccttatctt	ctaattgggtc	cacctctcat	ctgcatcttt	cacacctccc	1740
agcttctgcc	caaccttcag	cagtgacaag	tccccaaagag	actcgcttga	gcagcttggg	1800
ctgcttttca	tttccacctg	tcaggatgcc	tgtggtcatg	ctctcagctc	cacctggcat	1860
gagaagggat	cctggcctct	ggcatattca	tcaagtatga	gttctgggga	tgagtcactg	1920
taatgatgtg	agcagggagc	cttcctccct	gggccacctg	cagagagctt	tcccaccaac	1980
tttgtacctt	gattgcctta	caaagttatt	tgtttacaaa	cagcgaccat	ataaaagcct	2040
cctgccccaa	agcttgtggg	cacatgggca	catacagact	cacatacaga	cacacacata	2100
tatgtacaga	catgtactct	cacacacaca	ggcaccagca	tacacacgtt	tttctaggta	2160
cagctcccag	gaacagctag	gtgggaaagt	cccatcactg	agggagccta	accatgtccc	2220
tgaacaaaaa	ttgggcactc	atctattcct	tttctcttgt	gtccctactc	attgaaacca	2280
aactctggaa	aggaccaat	gtaccagtat	ttatacctct	aatgaagcac	agagagagga	2340
agagagctgc	ttaaactcac	acaacaatga	actgcagaca	cagctgttct	ctccctctct	2400
ccttcccaga	gcaatttata	ctttaccctc	aggctgtcct	ctggggagaa	ggtgccatgg	2460
tcttaggtgt	ctgtgcccc	ggacagaccc	taggacccta	aatccaatag	aaaatgcata	2520



tctttgctcc	acttttcagcc	aggctggagc	aaggtacctt	ttcttaggat	cttgggaggg	2580
aatggatgcc	cctctctgca	tgatcttggt	gaggcattta	gctgccatgc	acctgtcccc	2640
ctttaatact	gggcatttta	aagccatctc	aagaggcatc	ttctacatgt	tttgtacgca	2700
ttaaaataat	ttcaaagata	tctgagaaaa	gccgatattt	gccattcttc	ctatatcctg	2760
gaatatatct	tgcatcctga	gtttataata	ataaataata	ttctaccttg	gaaaaaaaaa	2820
aaaaaa						2826

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

<400> 106						
ctccctcagc	aaggacagca	gaggaccagc	taagagggag	agaagcaact	acagaccccc	60
cctgaaaaca	accctcagac	gccacatccc	ctgacaagct	gccaggcagg	ttctcttcct	120
ctcacatact	gacccacggc	tccaccctct	ctcccttgga	aaggacacca	tgagcactga	180
aagcatgatc	cgggacgtgg	agctggccga	ggaggcgctc	ccaagaaga	cagggggggc	240
ccagggtctc	aggcggtgct	tgttcctcag	cctcttctcc	ttcctgatcg	tggcaggcgc	300
caccacgctc	ttctgcctgc	tgacttttgg	agtgatcggc	ccccagaggg	aagagttccc	360
caggggacctc	tctctaataca	gccctctggc	ccaggcagtc	agatcatctt	ctcgaacccc	420
gagtgcacaag	cctgtagccc	atgttgtagc	aaaccctcaa	gctgaggggc	agctccagtg	480
gctgaaccgc	cgggccaatg	ccctcctggc	caatggcgtg	gagctgagag	ataaccagct	540
ggtggtgcca	tcagagggcc	tgtacctcat	ctactcccag	gtcctcttca	agggccaagg	600
ctgcccctcc	acccatgtgc	tcctcaccca	caccatcagc	cgcacgccc	tctcctacca	660
gaccaagggtc	aacctcctct	ctgccatcaa	gagcccctgc	cagagggaga	ccccagaggg	720
ggctgaggcc	aagccctggt	atgagcccat	ctatctggga	ggggtcttcc	agctggagaa	780
gggtgaccga	ctcagcgctg	agatcaatcg	gcccgaactat	ctcgactttg	ccgagtctgg	840
gcagggtctac	tttgggatca	ttgccctgtg	aggaggacga	acatccaacc	ttcccaaacg	900
cctcccctgc	cccaatccct	ttattacccc	ctccttcaga	cacctcaac	ctcttctggc	960
tcaaaaagag	aattgggggc	ttagggtcgg	aaccaagct	tagaacttta	agcaacaaga	1020
ccaccacttc	gaaacctggg	attcaggaat	gtgtggcctg	cacagtgaag	tgctggcaac	1080
cactaagaat	tcaaactggg	gcctccagaa	ctcactgggg	cctacagctt	tgatccctga	1140
catctggaat	ctggagacca	gggagccttt	ggttctggcc	agaatgctgc	aggacttgag	1200
aagacctcac	ctagaaattg	acacaagtgg	accttaggcc	ttcctctctc	cagatgtttc	1260
cagacttcct	tgagacacgg	agcccagccc	tccccatgga	gccagctccc	tctattttatg	1320
tttgcacttg	tgattattta	ttattttattt	attattttatt	tattttacaga	tgaatgtatt	1380
tatttgggag	accgggggtat	cctggggggac	ccaatgtagg	agctgccttg	gctcagacat	1440

```

gttttccgtg aaaacggagc tgaacaatag gctgttccca tgtagccccc tggcctctgt 1500
gccttctttt gattatgttt tttaaaatat ttatctgatt aagttgtcta aacaatgctg 1560
atttggtgac caactgtcac tcattgctga gcctctgctc cccaggggag ttgtgtctgt 1620
aatcgcccta ctattcagtg gcgagaaata aagtttgctt agaaaagaa 1669

```

```

<210> 107
<211> 948
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 107
attgtggtgc cttgtagctg tcccgggagc cctcagcagc agttggagct ggtgcacagg 60
aaggatgagg aagaccaggc tctgggggct gctgtggatg ctctttgtct cagaactccg 120
agctgcaact aaattaactg aggaaaagta tgaactgaaa gaggggcaga ccctggatgt 180
gaaatgtgac tacacgctag agaagtttgc cagcagccag aaagcttggc agataataag 240
ggacggagag atgccaaga ccctggcatg cacagagagg ccttcaaaga attcccatcc 300
agtccaagtg gggaggatca tactagaaga ctaccatgat catggtttac tgcgcgtccg 360
aatggtcaac cttcaagtgg aagattctgg actgtatcag tgtgtgatct accagcctcc 420
caaggagcct cacatgctgt tcgatcgcat ccgcttggtg gtgaccaagg gtttttcagg 480
gacccctggc tccaatgaga attctacca gaatgtgtat aagattcctc ctaccaccac 540
taaggccttg tgcccactct ataccagccc cagaactgtg acccaagctc caccgaagtc 600
aactgccgat gtctccactc ctgactctga aatcaacctt acaaagtga cagatatcat 660
cagggttccg gtgttcaaca ttgtcattct cctggctggt ggattcctga gtaagagcct 720
ggtcttctct gtctgttttg ctgtcacgct gaggtcattt gtaccctagg cccacgaacc 780
cacgagaatg tcctctgact tccagccaca tccatctggc agttgtgcca agggaggagg 840
gaggaggtaa aaggcaggga gttaataaca tgaattaaat ctgtaatcac cagctatttc 900
taaagtcagc gtctcacctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 948

```

### Patentansprüche

1. Kontrollgen-Satz zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten aus Blutproben eines Patienten mit Erkrankungen mit systemischer Immunreaktion, insbesondere SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock oder Multiorganversagen, Trauma, entzündlichen Erkrankungen, lokalen Infektionen, sowie eines post-operativen Patienten, wobei der Kontrollgen-Satz folgende RNA-Sequenzen umfasst: SEQ-ID 87, SEQ-ID 89, SEQ-ID 90, SEQ-ID 91, SEQ-ID 93, SEQ-ID 95 und SEQ-ID 96.

2. Primer-Satz, abgeleitet aus dem Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 zur Normalisierung von auf Nukleinsäureamplifikation basierenden Genexpressionsanalysedaten, aus Blutproben eines Patienten, wobei der Primer-Satz folgende DNA-Sequenzen umfasst: SEQ-ID 8 bis SEQ-ID 21.

3. Sonden-Satz, abgeleitet aus dem Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten aus Blutproben eines Patienten, wobei der Sondenatz folgende DNA-Sequenzen umfasst: SEQ-ID 1 bis SEQ-ID 7 sowie deren komplementäre Nukleinsäuresequenzen.

4. Verfahren zur Normalisierung von Genexpressionsanalysedaten mit einem Kontrollnukleinsäure-Satz, ausgewählt aus einem Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 oder einem Primer-Satz gemäß Anspruch 2 oder einem Sonden-Satz gemäß Anspruch 3,

wobei

- a) wenigstens ein Genexpressionsanalyse-Assay an Blutproben eines Patienten in vitro durchgeführt wird, wobei das Genexpressions-Assay ausgewählt wird aus: i) Isolation von Nukleinsäuren aus einer Blutprobe; ii) ggf. einer Co-amplifikation eines Kontrollnukleinsäuresatzes sowie den zu testenden Nukleinsäuren; und iii) Sondenhybridisierung;
- b) als Basis für die Normalisierung der Genexpressionsanalysedaten der zu untersuchenden Proben der Kontrollnukleinsäure-Satz im selben Assay mit untersucht wird;
- c) Signale aus den Genexpressionsanalysen erfasst werden, welche das Ausmaß der Genexpression einer Mehrzahl von Genen sowie des Kontrollnukleinsäure-Satzes wiedergeben;
- d) die in Schritt c) erhaltenen Signaldaten einer mathematischen Transformation unterzogen werden, um die technische Variabilität der Signaldaten wenigstens abzuschwächen, wobei die mathematische Transformation der Signaldaten mittels des  $\text{arsinh}$  oder mittels eines logarithmischen Ansatzes durchgeführt wird; und
- e) um somit die transformierten Signaldaten der zu untersuchenden Proben zu normalisieren.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Nukleinsäuren mRNA oder microRNA umfassen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, wobei die Nukleinsäuren mittels PCR, real time-PCR, NASBA, TMA oder SDA amplifiziert werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei die Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren mittels Hybridisierungsverfahren ermittelt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 7, wobei die Messung der Expressionswerte der Kontroll- und/oder Testnukleinsäuren in Lösung oder an Nukleinsäuren, die an einem Träger immobilisiert sind, erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der Träger ein Microarray, Partikel, Bead, Glas, Metall oder Membran ist.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 9, wobei die Kontroll- und/oder Test-Nukleinsäuren indirekt über andere Bindungspartner wie Antikörper, Antigene, Oligonukleotide, Molecular beacons oder Enzyme an den Träger gekoppelt sind.

11. Verwendung der mit dem Verfahren gemäß Anspruch 4 in vitro aus einer Patientenprobe ermittelten Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren als Inputparameter für die Herstellung von Software für die Beschreibung der individuellen Prognose eines Patienten, für Diagnosezwecke, für Therapieentscheidungen und/oder Patientendatenmanagementsysteme.

12. Verwendung eines Kontrollnukleinsäure-Satzes, ausgewählt aus einem Kontrollgen-Satz gemäß Anspruch 1 oder einem Primer-Satz gemäß Anspruch 2 oder einem Sonden-Satz Anspruch 3, zur Normalisierung eines Genexpressionsanalyse-Verfahrens zur Diagnose von Erkrankungen mit systemischer Immunreaktion.

13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei die Erkrankungen ausgewählt sind aus: Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen.

14. Verwendung nach Anspruch 12 oder 13 in einem Verfahren zur in vitro Diagnose von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen in einem Individuum unter Verwendung von Kontrollnukleinsäuresätzen und Testnukleinsäuren, deren Expression spezifisch für SIRS oder Sepsis sind, die folgenden Schritte umfassend:

- a) gleichzeitige Isolation der Kontroll- und Testnukleinsäuren aus einer Probe des Individuums;
- b) gegebenenfalls Amplifikation der Kontroll- und Testnukleinsäuren;
- c) Bestimmung der Expressionswerte der Kontroll- und Testnukleinsäuren;
- d) eine Normalisierung der Genexpression der Testnukleinsäuren basierend auf den Expressionswerten der Kontrollnukleinsäuren; und
- e) Bestimmung ob die normalisierten Expressionswerte der Testnukleinsäure einen spezifischen Wert für SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis, septischem Schock oder Multiorganversagen erreicht haben.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen