



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

(12)

Patentschrift

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

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

(22) Anmelddatum: **02.03.2007**

C12Q 1/68 (2006.01)

(43) Offenlegungstag: **04.09.2008**

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

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

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

(74) Vertreter:
**WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS,
KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354, Freising,
DE**

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

(72) Erfinder:
**Rußwurm, Stefan, PD Dr., 07743, Jena, DE; Saluz,
Hans Peter, Prof., 07743, Jena, DE; Deigner, Hans-
Peter, Prof., 68623, Lampertheim, DE**

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

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

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

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

**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 Produkte 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 Kontrollgene 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, Waschschrifte 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:

- a) Isolieren von Kontrollgen-RNA sowie Testgen-RNA aus einer Blutprobe
- b) 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.
- c) quantitatives Erfassen der Markierungssignale der Kontrollgen und Testgen-RNA entsprechend b) und
- d) 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}P , ^{14}C , ^{125}I , ^{33}P oder ^3H 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 Peptidomukleinsäuren, 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 einer Kontrollprobe eines gesunden Probanden oder nicht-infektiösen Patienten isoliert. Die RNA wird anschließend markiert, beispielsweise radioaktiv mit ^{32}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 Patientendatenmanagementsystemen oder Expertensystemen) oder zur Modellierung zellulärer Signalübertragungswege.

[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) |
| | Scanner | |
| b) | Software zum Scannen: | GenPix Pro 4.0 |
| c) | Scan-Parameter: | Laser-Power: Cy3 Kanal – 100% Cy5 Kanal – 100% |
| | PMT-Spannung: | Cy3 Kanal – 700 V Cy5 Kanal – 800 V |

d) räumliche Auflösung (pixel space) – 10 µm.

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 arsinh transformiert. (so entspricht das transformierte Verhältnis von ± 0.4 etwa einer 1.5-fachen Veränderung (für große Zahlen ist arsinh (x) nahezu identisch mit dem $\ln(2x)$ }).

[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 Sueltmann 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 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 Sepis, 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 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 |
|---------------------|------------------|
| Herzkranzgefäß | 153 |
| Herzklappen | 65 |
| Gastrointestinal | 34 |
| Thorax | 17 |
| Polytrauma | 13 |
| Herzperipheriegefäß | 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% CO₂ 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 × 10⁷ Zeilen pro ml, 10 ml Gesamtvolumen, Gesamtzahl der Zellen: 1,5 × 10⁸. 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 cm²) 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 × 10⁸ Zellen ergab. Um die gewünschte Zellzahl von 2 × 10⁶ 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 Ca²⁺ und Mg²⁺ (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 10⁸ 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 Qualitäts-sicherung. 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-1 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 $[\text{Scy3}(j, k), \text{Scy5}(j, k)]$ das zugehörige Fluoreszenzsignalpaar bezeichnet. Für alle Gensonden wurde anschließend der Median der absoluten Abweichungen vom Median (MAD), d. h. $\text{MAD}(G_{I,1}, \dots, G_{I,261})$, 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 $\in [1, n]$ und $j \neq k$):

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

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

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

[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 Klammern 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 eingeengte RNA
- 10 µl H₂O
- 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 H₂O

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 }
58°C 30sec } 30 Zyklen
68°C 1min }

68°C 2min

[0098] Zuerst wurde bei 94°C die Template-DNA vollständig denaturiert und das Enzym aktiviert. Anschließend folgten 30 Amplifikationsszyklen 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, Mankani 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, Sueltmann 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-Salzler M, Moldawer LL. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J*. 2001 Apr; 15(6):879–92.
- [11] Andrejko K. M., 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. β 2 Integrin modulates platelet caspase activation and life span in mice. *European Journal of Cell Biology*, Volume 80, Number 2, February 2001, pp. 171–177(7).
- [13] Riedemann NC, Guo RF, Hollmann TJ, 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, Sueltmann 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

gagtttagagg ccagcctggc gaaacccat ctctactaaa aatacaaaaat ccaggcgtgg 60

tggcaca

67

<210> 2

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ttataggtgt gagctactgt acccagcctt aacctgtttc acagttgatt atacttcatg 60

ctgtttcc

69

<210> 3

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ccacactacc acattaaaaaa aattagaaag tagccacgta tggggctca tgtctataat 60

cccagcact

69

<210> 4

<211> 64

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

cccaaatgct gggattacag acatgaacca ccacgcctgg ctggataact tactcttgc 60

ggga

64

<210> 5

<211> 65

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

acgttagatag aggtggagac agaaaaaaga ctaagccaga cgtggtggtcacacctgta 60

atcccc

65

<210> 6
<211> 70
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
gttcaaaaacg aagactagct attaaaattt catgccgggc gcagtggctc acgcctgtaa 60
tccccagccct 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
ccacgctcggt ctccaaactcc 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
gagatgggtt ttcaccatc

19

<210> 15
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 15
caattctcct acctaacc

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
ttgagtgcat 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
tgtggccag gctggttcg

20

<210> 20
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

| | | |
|---|--|------|
| <400> 20 | cctgacctct ggtatctg | 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 | cccgaggaccga ggcaggaccc caccggcgc gtgttccccg ggcggccctc tgcgaacccc | 60 |
| aggcccttcc cagggttgcg cgccggggcc atccagaccc tgcggagagc gaggcccggaa | | 120 |
| gcgtcggcga ggtttgggg cgccggagac cgagggcctg gcggccgaag gaaccgcccc | | 180 |
| aagaagagcc tctggcccgg gggctgtgg aacatgtgcg gggggacaca gtttgtttga | | 240 |
| cagttgccag actatgttta cgcttctgg tctactcagc caactgccc cagttaccct | | 300 |
| ggggtttcct cattgcgcaa gaggtccaaa ggcttctaag catgcggag aagaagtgtt | | 360 |
| tacatcaaaa gaagaagcaa acttttcat acatagacgc cttctgtata atagatttga | | 420 |
| tctggagctc ttcaactcccg gcaacctaga aagagagtgc aatgaagaac tttgcaatta | | 480 |
| tgaggaagcc agagagattt ttgtggatga agataaaaacg attgcatttt ggcaggaata | | 540 |
| ttcagctaaa ggaccaacca caaatcaga tggcaacaga gagaaaatag atgttatggg | | 600 |
| ccttctgact ggattaattt ctgctggagt atttttgggtt atttttggat tacttggcta | | 660 |
| ctatcttgtt atcactaagt gtaataggct acaacatcca tgctttcag ccgtctatga | | 720 |
| aagggggagg cacactccct ccatcatttt cagaagaccc gaggaggctg ccttgtctcc | | 780 |
| attgccgcct tctgtggagg atgcaggatt accttcttattt gaacaggcag tggcgctgac | | 840 |
| cagaaaacac agtgtttcac caccaccacc atatcctggg cacacaaaag gatttagggt | | 900 |
| atttaaaaaaa tctatgtctc tcccatctca ctgactaccc tgtcattttt gtataagaaa | | 960 |
| tttgtttat ttgataggcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga | | 1020 |
| ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtaaac ccggctctta ctaaaaattc | | 1080 |
| aaaaattacc taggcgtcat gggcatgcc tgttagtccca cctacttggg aggctgaagc | | 1140 |
| aggagaattt ctcgaacctg ggaggcagag gttgcagtaa gctgagatca cgccactgca | | 1200 |
| ttccagcctg ggcgacagag caagactcca tctcaaaaat aaaataaaaa aagaaagaaa | | 1260 |
| gaaaagaaga agaaaagaga agaaggagaa ggagatgaag gaggaggagg aggagaagga | | 1320 |
| gaagaagaag aagaagaaga ccacaaaaga catgactatc caactttta tgacaaactg | | 1380 |
| caaggaataa aggaagaata agtccatgta ctgtaccaca gaagttctgt ctgcacatcttg | | 1440 |

| | |
|---|------|
| gacctgaact tgatcattat cagcttgata agagacttt tgactctata tccttgcagt | 1500 |
| taagaagaaa gcacttttt gtaatgttt ttttaatggt tcaaaaaaaaaa tctttcttat | 1560 |
| aaagagcata ggtagaattha gtgaactctt tggatccctt gtacagataaa aggttataga | 1620 |
| tttcttgtgt tgaatattaa aaaagcaagg atgtctaacc attaagatta tccaaagtca | 1680 |
| ggctggcgc agtggctcac gcctgtatc ccagcactt gggaggata ggtggcgga | 1740 |
| tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc cgtctctaca | 1800 |
| aaaatacaaaa agaaattagc cagacatgat ggcgggtgcc tctaatccca gctactgggg | 1860 |
| aggctgaggt gggagaatcg cttgaactcg ggaggtggag gttgttagtga ggcgagattg | 1920 |
| tgccattgca ctccaacctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaaaa aaaaaaaaaaa | 1980 |
| aaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaa | 2015 |

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

| | |
|---|-----|
| <400> 23 gtttgtttt ttttttaata ttttttaaga gctgtaaaga aggagaagag | 60 |
| aatgagaaa atgagaaaaga attattatta ttattggtgg tagtagtgat agagactgta | 120 |
| tgtggcctat aaaggctaac atattcactg tctgaccctt tagagaaagt ttgtcaaccc | 180 |
| ctggcctaga acatgggtgg cttcttacta gggctcagta agtgtctgaa tgaaggaagg | 240 |
| aacagttaa aactcagctt tgccggcgc agtggctcac gcctgcaatc ccagcaccct | 300 |
| gggaggccga ggcgggcgga tcatgaggc aggagttcga gaccagcccc gccaac | 356 |

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

| | |
|---|-----|
| <400> 24 aatggagacg aatgtttact atgttgccca ggcaagtctc aaactcctgg gttcaagcga | 60 |
| ctctcccacc tcactctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgaggcact gcacctggcc | 120 |
| taatccacaa actgtctaga agcaaacaac caaacatatac gagaattttt ctgagtgtaa | 180 |
| aaataaatct ctttgtggca tgattctatt acagatcact ggtatgcctg attaaagtgg | 240 |
| actacaataa agattacata caccagactt taaataattt caatccactg aaataacagc | 300 |
| atttactaat ctcagcgaat gctcaatttta ttgagcattt acacctgacc aaatgtctta | 360 |
| attcaacctt ttactcaatc ctgaatcatc tgtataaattt ggaaataaca gttgtcatac | 420 |
| aaactttaag taattccttc actgggtacc n | 451 |

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

<400> 25
ttttttttt ttttgagac gtagtcttc tctgtcacct aggttgaagt gcagtggcgc 60
aatcttggct cactgcaacc tccacctccc aggttgaagc gattctcccg cctcagcctc 120
cttagtagct gggattacag gcatgcacca tcacacctga ctttgtat ttagtagaga 180
cggggtttcg ccatgttgcc aggctggctcaaactcctg agctcagcca atctgcccgc 240
cttggcctcc caaaatgctg ggattacagg cgtgacacta gtgcctggcc tggctttca 300
gtaccatata caagcctgca ataaatctgt ttagacataa tgtcatagaa gtgagtgtat 360
ctgtggaca aatccctaga attgctgggt caaagg 397

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

<400> 26
tgaccaggat ctcactcagt cactcaggct agagtgcagt ggcatgatca tggctcacca 60
cagacttgac ctcccagact caggtgattc tcccacctca gcctcccgag tagctacgac 120
tacaggcgtg cgccaccacg cctggactaa ttttccata gaaacggggt tttaccatgt 180
tgccccaggc tggctcgaa ctcttgcgt taagagatcc tcctgcctca cactccaaa 240
gtgctggat tacaggtgtg agccacggtg cctggcctat actatcttt tcaactctct 300
caataactta caaatgaaga aactaggcgt tacagaggta aagggttaag tagggcaca 360
tggtaggaaa tcagaattct aacctacatc tatgcaaccc cgacatctgt gtccttcca 420
ttccattaaa aacatgttagg ctgaaaaaaaa ccacagg 457

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

<400> 27
acaaggcagg atgtgtgcgt gggaggaaga ttgacagtga ctgagcctgg acgggggaga 60
ccaggtatga ggtctgaagc acctggaaca gaaaggacag gacagatgtg ggcacactgc 120
acgtgttagaa tcaaaggact gacagcaggt cgaatgtgag gaatgaggga gggaaaagaat 180
caggactcaa gtgccatcct ggctgcctca aaaaatgata ctgtcttcca gagggaaagg 240
aaagataaca atagttactg cttgtggcg tacatgtgat gaatttcatt ttggacattc 300
cagtaggata tccaagtggaa atgcccagt aagccttaga cataaggatc tggatctcaa 360
gagaaaaatt gaggttgaac cataatatgt cttcccttc gaatcatgta ggtttcttt 420
ttgccttctt tcattggcct aagtggcct aaatgctact gctgatgctg tcttagttg 480
cgactgttgt ttgcacccca cttttccca aaggtaatct gtagacttgc atggattggg 540
ttaaggtggtaaacctgcag cttgctgtt caaagcttgg cttccacta ccagttgcc 600
aacttaatga gtacttcaac ttgagtcaaa ttagtattgt tccaaatatc ctaatagtat 660
cctctatgtg tgactctagg tcttacaaaa tcaaggtgtc ctttctcatt gagacttcct 720

| | |
|--|------|
| tattaataaa atatttccttc tattaaattc aacctggcac caagcatagt aggtatagg | 780 |
| cacacacaat gactgttat tgaatgaatg aataaaatga ttatgtttagg gcattctgag | 840 |
| caattcatcc taagcagcta atttctcct acttcttttta ttatagtgtg tgtttgttg | 900 |
| tgtgtgttg tttgtctgaa atgtcccattc ctacaggttc attaatattt aatagaaaatg | 960 |
| aaagaagaaa aatacctatt aagtgttttgc atttcattcct tttcattgaa ttgaaaaagt | 1020 |
| atattcatttta ttcctgaaga gaaatctaga ttttgcctta tattaaacat ttgacatttta | 1080 |
| ttggccctta atgctaatat agataccagc ctgctggttg tcacattcta tctgtttata | 1140 |
| cgaagggtgt agacacacag cgtatgtaca tatgcctagt tgctctcatt cctttgttt | 1200 |
| cacatctcaa gcctaaccctt gactgaaaag gtttgaagg ctgagattat tcattcaccctt | 1260 |
| atcattatag aaagcagggc tggcccaagg ttctcacagt gggagcaagg tggattttaa | 1320 |
| ctctgatcag tttgttagct caaatataaa aagaactgca gcacaaaagt cacaaggata | 1380 |
| aatgatcccc tcgttcttct cccataaaaaa taagcagcca attgaagggtg gaagtcagta | 1440 |
| cagtgcggca ttcccagagg cgacagaacc taagattcca tttctaaaga cactgctcaa | 1500 |
| caagaagacc acctgggatg tcttacataa aaccattggc ctggcagctt ttggctgagt | 1560 |
| tctctattct gtttcaagcc agcatcacag cctatctgtg gttttacaa ctgatggat | 1620 |
| ttgtatTTTg agaaccctca tccgttagca tgaagcaaac tcaaagcatt gttgctcatc | 1680 |
| agttgtcatc tttttgagaa agattttgtat ttgtttactt gtgtgaagc ttgaccatac | 1740 |
| ttctccaggg gcttttaaaa aagatgaatg tgcagcttg tagattgtc cccatgaatg | 1800 |
| aaaccacaaag caaattctct tctctcttcc agcctccctt cctcccttctt gtttcttcag | 1860 |
| tggccatctg tgcattatgt tccatttgcc aggcccttctt caagcagctt atctatgagt | 1920 |
| gaattcagaa acttcaaatt ataaaggaca cccagataat tggcctgttc tccaaagtat | 1980 |
| ctgtccctg tgctgctgcc agattcccttc ttaatgaata catccagtga cagtggatt | 2040 |
| cttgagcttgc tccgtatctg tgagaaaaatg agctctctg cttttaaca gcttggct | 2100 |
| cagggaaaaaa aatgacagcc attgcacaag tttccttga atgttagttt ctttccata | 2160 |
| aatgatactt tgagaataca gttttaggggt tattagttt ctatttcatg cctggcctgt | 2220 |
| gtgtgagaat aacacaagct gtcactgcaa atcagtagct aaaaatgctt tgtctggta | 2280 |
| atgtgaacat ttaatatttgc gctcaattaa aaattaaccg atgaaagtac atgtcattgg | 2340 |
| aatttgaaaa tacctttgtt acgaaatact taaagggcat cacccatgac taaaccagt | 2400 |
| cttttaaaat atggagaata tggggaaatt taatatgagt tggataactt gactctttt | 2460 |
| taaaacctctt ctacctgtttt ggcacaacag ggtattgata aagagtgggc tcattgttat | 2520 |
| ggcaaaggat tcacttgcat ctctgtgtttt ttaagtgggt aattgttttt ttgcactcag | 2580 |
| tcacatgattt aaagcagaca gaacaagaga tcagttattc atttataccat tactttaaa | 2640 |
| aaaatattga gccaggccctt gggaaagtgg gaagtgagag ccagagcggc gtggctgata | 2700 |
| gtcttagggca gtgctatccatcattttggc ttccctggc cacattggaa gaagaagaat | 2760 |

| | |
|---|------|
| tgtcttggc cacacgtaaa atacgctaac acgaatgata gctgatgagc t | 2811 |
| | |
| <210> 28 | |
| <211> 394 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 28 | |
| ttttttggag acggagtcgt ccccgtcacc caagctggaa cgcatggtgt ggatctcgcc | 60 |
| tcactgc当地 ctctgc当地 caggtaag tgattctc当地 gccccagc当地 cccaa当地 tagc | 120 |
| tgggattaca gaagc当地 ccc actacacccca gctaattttt gtat当地 tagagacagg | 180 |
| gtttcagtagt gttggc当地 ctggc当地 actctt当地 gacc tagtgatcca cccgc当地 cgg | 240 |
| cctcc当地 aaag tgctgg当地 att acaggc当地 gtc gactgc当地 ggc当地 gattc acatata | 300 |
| taagagacta aacataggaa agctaggaga tctt当地 gtgg当地 tggc当地 gaggtt当地 cttctg | 360 |
| ccac tagggtag gacactgggg caggggaggt ggcc | 394 |
| | |
| <210> 29 | |
| <211> 497 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 29 | |
| gcacgagaag agtctcattc caggaaccct ttgttagttag ttggctggca tgtttacttg | 60 |
| ctgctgttagc cagccaa当地 agat gagtgc当地 accct aggcc当地 ctaa aaaggat | 120 |
| ttttt当地 accctc当地 atccata tctgtgg当地 ttg cctctg当地 gagac gaacatccat | 180 |
| gctgat当地 tataa aatagttag gaatgccc当地 ggc当地 cagaactg aagctt当地 taaatgg | 240 |
| ttgg当地 acagctt当地 gatccagccc ctc当地 agtctcg gagttatgg gcagggtt当地 gg | 300 |
| ggc当地 cagttt当地 tacactgtaa agaattt当地 cca ggctggc当地 gc当地 ggtcat | 360 |
| gc当地 ctgttaatccat ccagcactt当地 gggaggcc当地 ga ggagggc当地 gga tcaca | 420 |
| aggatgtc aagagattga gatcatc当地 ctg gcca当地 acatgg taaaactccg tctctactaa | 480 |
| aaataaaaaa attagctgg catggtggca cgtgc当地 ctgta gtcc | 497 |
| | |
| <210> 30 | |
| <211> 206 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 30 | |
| tgagacagtg tcttactcag ttggactac aagtgtgtgc caccatgccc ggctatctta | 60 |
| tctacctatc gacctgagac aggtctccc cttctgttgc ctgggctgga gtgcaccgg | 120 |
| gtgatctcggt ctc当地 cccctatag cctccaccc local ttggcccaa gtgatc当地 ccc | 180 |
| aacctcagtc tcac | 206 |
| tcagtagt ctgggattac agctgc | |
| | |
| <210> 31 | |
| <211> 376 | |
| <212> RNA | |

<213> Homo sapiens

| | | | | | | |
|---------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> | 31 | | | | | |
| ttttttttt | taagtgtcag | tgttcataaaa | ggccctttt | cttttcaag | gatgggtata | 60 |
| aagtgttact | cggccgaacg | cggtggtca | cacctgtaat | tccaacactt | tgggattaca | 120 |
| ggcgtgagcg | accgcgccca | gccgaacttc | tgcctcttaa | atccagggtt | ctccctgtca | 180 |
| gtacagttag | gtggtaacta | gcaaaagcta | tgagatatga | ctgcctgggt | acatatccca | 240 |
| gctcttcac | ttatcttgt | ggcttacgc | aaattactta | acctctttat | gattgttct | 300 |
| tcatttgtaa | aaggaagata | ataacagtgc | ctatatatag | ggttttatg | aagaataaat | 360 |
| gagatagtagtat | atataaa | | | | | 376 |

<210> 32

<211> 337

<212> RNA

<213> Homo sapiens

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| <400> | 32 | | | | | |
| ttttttttt | ttttatTTT | agacaaagtc | ttgctctatt | gcccaaggctg | tagtgcagtg | 60 |
| gcacaatcat | agctcaactat | aaccctcgac | ctcccgggct | caagcaatcc | tcccacctca | 120 |
| gcctcccgaa | tagctggac | tacaggcatg | caccaccaag | cctggctaat | ttgctatTTT | 180 |
| tgtttttcat | agagacagag | tctggccatg | ttgcttaggc | aggtttcgaa | ttccctgcct | 240 |
| cagcctctca | aggaatttgc | attgtttta | atgaaaaaac | acacatatgg | tgaacagtaa | 300 |
| aagtgggaga | attgaacagc | cctaaaatca | agtagtc | | | 337 |

<210> 33

<211> 381

<212> RNA

<213> Homo sapiens

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> | 33 | | | | | |
| aagatggagt | cttactctgt | cggccagact | ggagtggtgc | gatctcggt | cactgcaacc | 60 |
| tccaaactcct | gggttcaagc | aattctcctg | cctcagctt | ccaagtagct | gggactacag | 120 |
| gtgtgcgcg | ccacacccag | ctaattttt | tatTTTTAG | tagagacagg | gtttcactat | 180 |
| atgttggcaa | gactggtctc | gaacccctga | cctcaggtaa | tctgcctgcc | ttggcttccc | 240 |
| taagtgcgg | gattacagtt | gtgagccacc | acgcccagcc | agcactacct | tttctattgt | 300 |
| gcatcctaatt | ggtctgttagt | atagacatat | ttatagggaa | aagaaaggaa | tagatgtggg | 360 |
| caaaaagaag | ctaaaaaaaca | t | | | | 381 |

<210> 34

<211> 494

<212> RNA

<213> Homo sapiens

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> | 34 | | | | | |
| ttatTTGGCT | aaattattga | tcctacttca | gagggaaagt | gtaccaggca | gtttgggtgg | 60 |
| gtggtgctga | agtctgggaa | gtgagtttag | tcttcagact | attcttggcg | acatcaccag | 120 |

tgttgcaggc accaccattc ccagttggc acttttgtc cctggtaaga cttgacctt 180
atctggaca ctcctttgt cccttagtg gggacctaaag gctcagcaaa agggcagaat 240
cagggaaagcc ttatgggtgt ggctaaagga gtggccagag ccttggact ctttgctgc 300
cttctccctg gttccagttg tcttagatt ttcacggctc ttactgctgt tacttaacag 360
tattttccag ccaggcatgg tggttcacgc ctctggccc tgcactttgg gaggccgagg 420
caggcgatc acctgggatt gggagttcg gaccagcctg tccaacatgg cgaacctcgt 480
ctcttctgag agta 494

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

<400> 35
ttttttttt ttttacttg ataatacgatt aagatttatt tattcagtaa gcgataacaa 60
ttttgaattt ttatgcctaa tggtattaac taaaataat aatacaagca atattgagaa 120
atctataaga aataacagac aaatctataa tcatacgagg aaatttcagc cactgctaga 180
taaggtagac aaaaaagtca gtaaggtgc aaaaggtgag cagaatgatt aaaaattaa 240
caagttggca gggcacagtg gctcatgcat gtaatcccag cacttagga ggccgaggca 300
ggctgatcac gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtaaa accccatctc 360
tactaaaaat aaaaaatttta tccgggtgta gtggtgcatt cctgtaatcc cagctactcg 420
ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaatc caggagggag agattgtggt gagccaagat 480
tgccctcactg cactccagcc tggggAACAG agaaaggccc t 521

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

<400> 36
tttggtctct ctttttatat ttatatactt ttgttagtaaa taagtataat tttataaattt 60
gtctgaacag aatgggcattt gtggctcatg cctgtaatgc caacacatcc agccttgtat 120
gtgttcttga ccggcatata ttgttagtgtt gcatgtatatt taactgatataaattgataag 180
ttcccttattt ctatgtgaac atataatcca ttactttgaa tcactacaca tttcacattt 240
ttacttaccc tccccatataca gacttccaaat tcctgggggg aacaattaaat attgtgacca 300
gcatccatac tttttttttt ggggtttttt gtggagttttt cttttttttt g 351

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

<400> 37
tttttggac acagtcttgc tctgtcaccc gggctggaaat acagtggtagtac aatctggcc 60
tccacccccc aagttcaagc aatttccttg cctcagcctc ccaagtagct aggattacag 120

| | |
|--|-----|
| gcacccacca ccacgcccgg ttaacttttgc gttttaagac ggtgtcttgc tctgttgccc | 180 |
| aggcttagggt gcaatggtgc catcttggct caccgcaacc tccacacctcat gggttcaagc | 240 |
| aattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacaa gcgcacccca ccacacccgg | 300 |
| ctaatttttgc tatTTTtagt agagacggag tttcaccatg ttggccaggc tggctggaa | 360 |
| ctcctgaccc caagtgtatcc gcccgcctcg gcctcccaag gtgcttaggat tacaggcgtg | 420 |
| agccacccgct cccagccgca ccgtttttt c | 451 |

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

| | |
|--|-----|
| <400> 38 ttatTTGGTG ttaaacaggt ttaatgacgg tcataggcaac tttttggcac aatgaaaaat | 60 |
| atcgccccatg atcaacgtgt tctgttctgg ggaagggggc aaaggcaggg tgaatcactt | 120 |
| tctaaaaaag tatagtctaa gttggggagtg cagagggaat ggggagaaaaa cccttcgct | 180 |
| gcctgtgtcg aagtgcagga gcccccaccc ccataactcac ctgagtcag cccctctggg | 240 |
| gaaagaaggg gtgcataac tccctttagt ccacaggcgc ctccctgtgg cccaaaggccc | 300 |
| tcttcacact ccatacttta gccccagcag gagctatTTT ccgaaaaagtg ctgggattac | 360 |
| aggcgtgagc cactgtgtccc agctgagatc tgatggTTT aaaaagagga gctccctgc | 420 |
| atgagatctc actttttgcc tgctaccatt tatgtaaat gtgacttgct ctttcttgcc | 480 |
| ttccatcatg actgtgtaaac ttccccccacc atatggaaatt gtaagttcaa taaaacttct | 540 |
| tttcttgga anttcnaaag ccctccctt acacttgcaa agggtcccaa aataacttcct | 600 |
| tgaggggggg gccccgtacc ccaattcgcc ctgggtggaa gtcgtttaa caattccctg | 660 |
| ccccggcgtt ttaa | 674 |

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

| | |
|---|-----|
| <400> 39 tttttttaga aagaagtggg gtctcacatg ctgtccaggc tagtctcaa ctcctggct | 60 |
| caagccatcc tctcacctcg gcctccaaa gtgctggat tcaggcatga gccaccactc | 120 |
| ccggccctca attaataact tgacttaaga taatcttagt catattaact taatttcata | 180 |
| gcataaaaaa actatgcttc atttcttcct tccattattc tatcatgaat atggcacctt | 240 |
| tttgtgttat aagcccattg acacagtttta taattattgc ttatgcaggt gggtgtcttt | 300 |
| taaatcagag ataagagaat aaaatatcta | 330 |

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

<400> 40
ccagtttgta tttatatttatttata tttagagaca gagtctcgct ctgtcgcccta 60
gggggggtgca gtggcgcaat ctcagtcac tgcaacctcc acctccccggg ttcaagcgat 120
tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg attacaggcg tgtgccacca tgcccagcta 180
attttttgta ttttttagtag agacagggtt tcaccgtgtt agccagggtg gtcttgatct 240
cctgacctca tgatccgtcc gcctcagcct cccagagtgc tgggattaca ggcatgagcc 300
actgcgcctg gccaaattta ttttttttg tagtttcatt ctcctcacat ccaaacagct 360
acagcttcc ctccctttgt ggggtccccca aaccaagtct cttttcagga gagcagacat 420
gtgcctccac acagttctga agttcn 446

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

<400> 41
ttttttctga gacggagtct tgctctgtcc cccaggccgg agtgcagtgg cgccatctca 60
tctcactgca agctccgcct cccgggttca cgcccttctc ctgcctcagc ctcccagtt 120
gctggggacta caggcgccccg ccaccacgcc cggctaattt ttgtatTTTt agtagagaag 180
gggtttcacc gtgttagcca taatggtctc gatctcctga cctcatgatc cacccgtctc 240
agcctcccaa agtgcttagga ttacaggcgt gagccagcgc gcccggccta ccctccctat 300
tttcaaaaac attgtggcaa tggacaaaat tcacatgtac aaccgatcat tacaatcaga 360
caactctgtqa tacgtgttacc aacqacaaqq qctqaaataa tqactg 406
```

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

<400> 42
cacaccaggc taacttttg tattttgt agacagggtt tcaccttatt tctcaggctg 60
gtcttcaact tctgggctca agcaatccac ccgcctcagt caccaaaaat gctaggatta
caggcgtgag ccattgcgcc cagcctcaaa actcttctac ctaaaaatcac cttagagcc 120
atgctagaaa attagtatca ttcccttaca atcggaatcc aacttggcca ctaaaaatgtt
tccttagact tggtcctaaa tgattttgg attgttcaa aacctgaaaaa acaccttcac 180
aqqataaaaga taaaqaatg 240
300
320
```

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

<400> 43
tttcttttag acagggtctc actctgttgc ccagactgga atgcagtgg gcagtcttgg 60
ctcaactocaq cctcaacqtc ttqqoactcaa qcqatccctcc catctcagcc tttcaagtag 120
```

| | | | | | | |
|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|-----|
| ttgggactac | aggcatgctc | caccacatcc | agctaatttt | tgtattntgc | gtaaagatgg | 180 |
| nngtttgcc | atgctgcttc | tcgaactcct | ggagggggnc | aagtaattct | gtccacctca | 240 |
| acctacaaaa | gtgccggaac | tataagcatg | agccactgac | ccagcttcaa | atggtaatnt | 300 |
| aataaaaat | atcatttatt | tttcaaagac | tagatctacc | catganccac | agatctgaat | 360 |
| attttaaatt | gtctccctg | gtacatcatt | gccattacct | nnnaatggta | cactctacan | 420 |
| tatgctannn | nnnngtgcata | anaangaa | | | | 448 |
| | | | | | | |
| <210> | 44 | | | | | |
| <211> | 270 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 44 | | | | | |
| ttttttttt | ttttgtctca | cagaatgtat | acgtttattt | tttaacggag | ttaattcatg | 60 |
| gccgggtgtt | gtggctccca | cctgtaatcc | cagcactttg | ggaggctgag | gcgggtggat | 120 |
| cacctgaggt | caggagttca | agatcagcct | ggccaaaatg | gtgaaacctc | atctctacta | 180 |
| aaaatacaaa | aatttagccag | gtgtgatggc | atgtacctat | aatcccagct | actcaggagg | 240 |
| ctgagacagg | agaatcgctt | gaatctggaa | | | | 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 | catgttaggaa | agggagcaga | 180 |
| gattgccctt | gaggagatgc | tcccaggtgg | cagattgtc | ctacttgata | gattccaaaa | 240 |
| tggaaaacgg | attttctgc | tgccctctggg | gacactgaaa | aaagaacctc | cacatgagtt | 300 |
| cagaggcagc | accggcagct | tagggaaat | catggcttcc | actgcgtgtc | taggaagcgc | 360 |
| tctttcagga | tgctctgagg | ctgcca | | | | 386 |
| | | | | | | |
| <210> | 46 | | | | | |
| <211> | 413 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 46 | | | | | |
| tggtagagaca | gagatttact | cttggccc | aggctggagt | gcaatggcat | gatctcagct | 60 |
| caccgcattcc | tccacatcct | ccgcctccca | ggttcaagtgc | attctcctgc | ctcagcctcc | 120 |
| tgagtatctg | ggattacagg | catgtgccac | cacgccccgc | taatttgtat | cttttttagt | 180 |
| agagacgggg | tttcatagtg | ttgccttaggc | tgtatctaaa | ctcctgacct | caggtgatct | 240 |
| ccccgcctct | gcctccaaa | gtactggat | tacaggcgtg | agccactgctg | cccgccctac | 300 |

| | | | | | | |
|--------------------|------------|-------------|------------|--------------|--------------|-----|
| cagaactaat | tttaatcaa | atttcataaaa | taaatctagc | caatcttagc | tggttcatta | 360 |
| aggaccagca | aaatcatctg | ttgggacttg | ttagtggagc | tctcctagat | agt | 413 |
| <210> 47 | | | | | | |
| <211> 438 | | | | | | |
| <212> RNA | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | |
| <400> 47 | | | | | | |
| ttctttctc | ctttttttt | tttctttttt | tgagtcaag | tctgtcgccc | agcctggagg | 60 |
| gcagtggtgg | gatcttggct | cactgcaatc | tctgccttcc | aggctcaagc | aattctcctg | 120 |
| cctcagcctc | ctgagtagct | gggactacag | gcctgcacta | ccacacacctgg | ctaacttttg | 180 |
| tatTTTtagg | agacagggtt | tcaccatgtt | ggccaggctg | gtctcgaact | cctggcttca | 240 |
| agtgattcgc | ctgcctccca | aagtgtatggg | attacaggcg | tgagccactg | tgcccccggcca | 300 |
| gggttttttt | ttcctgaagg | gctgatcatg | gctttgttcc | actcactgtg | cccttcttcc | 360 |
| tctgcttga | actggacaga | agttccaata | agctactgtc | ttctattaaag | taaggaccag | 420 |
| acataaaaaa | ctttatgg | | | | | 438 |
| <210> 48 | | | | | | |
| <211> 651 | | | | | | |
| <212> RNA | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | |
| <400> 48 | | | | | | |
| tccatttgaa | agacactcat | ttatTTgtta | ataacacaag | ccaaacaaaaa | acatatctgg | 60 |
| ggatgaatct | gcgaaaccta | ctagggttaa | aatTTactt | ctcttaattt | tttggcttcc | 120 |
| aaaacatatt | tggcttccaa | aacagattca | aattcaaaaa | atatTTacgg | ccagctgtgg | 180 |
| tggctcatgc | ctgttatccc | agcaTTgg | gaggccaagg | tgggCggatc | acgaggtcag | 240 |
| gagatggaga | ccattctagc | caacatggtg | aaaccccgtc | tctactaaaa | atgcaaaaat | 300 |
| tatctggta | tggTggta | cgccTggagt | cccagctact | tcggaggctg | aggctggaga | 360 |
| atcactttca | cctggaaggg | cgaggTTgca | gtgagctgag | atttgcact | gcactccaac | 420 |
| ttggTgacag | agtgagactc | tgtctcanaa | aatggaaata | attaaataaa | aaataattgt | 480 |
| tcagagtgcc | actagggaga | ggtatattca | ttagaatgg | caatgcctt | taatggtatg | 540 |
| gttgcgggtg | gctggctcac | gcctgatccc | acaactttgg | 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 | tggTgtatat | 120 |
| taaatatgt | cgtctacagt | ttgcttttac | agctcaatag | tttaaaaaca | aaacaaaaaca | 180 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-----|
| aaaagctgca | gtaatcccc | tgccgttatt | catgaggatt | acatttcacg | accccccagt | 240 |
| gatgtctaaa | actagattag | tactaaatcc | tgtatacatt | ttcctataca | tatgtaccta | 300 |
| tgatggttta | atttataatg | tttgcacggg | agattaaaaaa | caataactaa | taataaaaata | 360 |
| gaataactag | gcaggccag | gcaaggtgac | tcacgcctgt | aatcccagct | cttgggagg | 420 |
| ctgaggtg | | | | | | 428 |

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

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> 50 | tttttttta | aaggatgaga | aaaaatttgtt | acacacgaac | aatgctcaca | aaacggctgg | 60 |
| gagaaaggca | aatctaacgc | atattataag | ggtgggattc | agaatacagg | agggcagagg | | 120 |
| gggctgccac | tgtgatgggt | gggaatgaag | aaagggact | gctactgctc | tgaaggagaa | | 180 |
| gggaaagccc | gctgtcgggc | agtgtgtgt | cagagacagg | aaactggctg | aagcatccac | | 240 |
| tgtgaagaat | ggaagactgg | gactacattt | cccaaattct | acttgtgtat | tataaactgc | | 300 |
| tacccatgaa | gatggttcta | tttgaagta | atatttaggc | cgggcgtaat | ctcagcactt | | 360 |
| tgggattaaa | cgcgtgagcc | accacacccg | gcccaagtct | taaaaagaaa | aaacaaaacg | | 420 |
| acagggatat | attatt | | | | | | 436 |

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

| | | | | | | | |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> 51 | tatgagatgg | gggtcttaact | atgttgccca | ggatggattt | gaaatcctgg | gcttaaggga | 60 |
| tcctcctgct | caggctctgg | actagctggg | attacaggtg | tgtgccacca | cacttgctt | | 120 |
| tcccactaat | tctgttcctg | ctagttctt | cccttacaag | taaggtgggt | catatttacc | | 180 |
| tgtgagaaac | tcagaaatac | tcactttcc | aggacagctg | gggtgaagag | aatatgtagt | | 240 |
| ggccactgta | ctttgttagga | aagacctagg | gctgcccagc | cagatgcagg | ggcttcccgg | | 300 |
| ggagaagttt | cccgagaagg | cccttctctt | gcctgagtag | catttgtg | ctccttccg | | 360 |
| tgatactcga | ttgtcaagtg | caacagaggg | agaagggtgt | catcatctag | caatacctt | | 420 |
| tgtgctgact | gttgaaggc | cacattcaca | tcatgctcag | ttactgcagt | gggtg | | 475 |

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

| | | | | | | | |
|------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> 52 | tggagagttg | gatctcgat | cctgcctaga | ctggcttga | acacctgggc | taagcgatcc | 60 |
| tccacttcag | cctccccaaag | ttcttgact | acaggcgtca | gccaccatgc | ccagctccta | | 120 |

| | | | | | | |
|-------------|--------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| gtgtcctttt | tagggtctta | agcaccacaa | aggaaatctt | gattaactag | tgacaatcac | 180 |
| aacaagtcca | cagccttgct | cctagcctgc | ctccatacag | acagcaatta | aataccacct | 240 |
| gtgtaaactg | caggagagta | gttcaaattt | ggctgagtaa | cttttcctg | gcatgaaaga | 300 |
| accggctcta | atgactagtt | cattccagat | ttcaactggac | attagatcta | gtgctttgtt | 360 |
| ttgtttgcaa | catttcctat | ttgcccacac | ataaatggac | tttggggtct | aaggccccac | 420 |
| tgctcttcaa | atggacatg | | | | | 439 |
| | | | | | | |
| <210> | 53 | | | | | |
| <211> | 519 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 53 | | | | | |
| tctttcctca | aatctttatt | gtcagtctat | cacctatata | tctatagttt | gggaagcttt | 60 |
| catatagagc | aagggtgcac | tccagatata | tgattcatct | actaattaat | aatgaataac | 120 |
| ttgcaatgtg | ccaggtgctc | tttaaaagc | attttagatgt | tttaacttat | ttaaatctgt | 180 |
| aaacatttct | tttaaaagta | tgttatcgt | aatgaaaatg | gcctacatcc | tactctataa | 240 |
| aggccagtag | tttacttctt | ggaatatcat | cttggtcagt | catgatctga | ggagaatata | 300 |
| cacctgttcc | aacagtgatt | atcattgtat | aaaattttt | aaacaccttt | tggaattact | 360 |
| aaagggttgt | gacacatctc | tatgtacatt | ctcagtaatg | aaaattttt | acttcaggga | 420 |
| gaattaaatt | ttggaaagaa | taaaaaat | ctaggccagg | catggtggt | ctaaaggtaa | 480 |
| ttntaaaagt | cctcaaaatg | ttttaattgt | agcattgcg | | | 519 |
| | | | | | | |
| <210> | 54 | | | | | |
| <211> | 319 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 54 | | | | | |
| tttttaatg | tgacccattt | atttatttat | ttatttatga | tggagtctca | aaaaaaaaaa | 60 |
| aaagaaaagaa | aaacaattct | tgtaatccca | gcactttggg | aggcatatca | cttggaggta | 120 |
| ggagttggag | acgacccctga | ccaacatgaa | accctatctc | taaaaaagaa | aaagacctct | 180 |
| ttgcaaacaa | ccttggtgca | aaagtttact | actaccattt | cattctcaac | attaaggacc | 240 |
| tagtgtgctt | ggtgggtgga | caagaaaaca | aatcttagaa | aggaaaagct | tttctacaca | 300 |
| aagagtagta | gcacctcaa | | | | | 319 |
| | | | | | | |
| <210> | 55 | | | | | |
| <211> | 352 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 55 | | | | | |
| tttttttttt | tttttttaat | tttttttat | ttatttattt | tgagacagag | tctcattctg | 60 |
| tcccccaggc | tggagtgcag | tgttacgatc | ttggctcact | gcagcctccg | cctcctggat | 120 |
| tcaagcgatt | ctcctgcctc | agcctgccga | gtggctggga | ttacaggtgt | gcaccaccat | 180 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|---------|--------|------|-------|-----|
| gccccggctaa | tctttgtat | ttttagtaga | tatggggttt | caccatgtg | gccaggttg | 240 | | | | | | | |
| tctcaagctc | ctgaccta | ggatccgccc | accttggctt | cccaaagtgg | ctgggttaca | 300 | | | | | | | |
| ggcgtgagcc | accatgccc | gccagaatgc | aaccatatgt | ttaaagataa | ta | 352 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 56 | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 232 | | | | | | | | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 56 | | | | | | | | | | | | |
| ttgagacgaa | gtgtcgctct | tgttgc | cccag | cctggagtgc | aatagcgcaa | tctccaccca | 60 | | | | | | |
| ctgcac | ccttc | ggc | gctcaagtga | ttctccc | tgagc | ctccc | gagtagctag | 120 | | | | | |
| gactacaggc | gccc | accacc | ggccc | agct | aattttt | ttttagta | gagatggg | 180 | | | | | |
| ttcac | catgt | tgg | ccaggct | gtctgg | aac | ttctgac | ctc | aggtgatcc | cc | 232 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 57 | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 446 | | | | | | | | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 57 | | | | | | | | | | | | |
| tgagacggag | tcttagttgt | ccaggctg | ga | gtcagtg | gtt | acgatctc | ag | ctcactg | caa | 60 | | | |
| ccactgactc | ccagg | ttca | gcaatt | tttc | tgt | gtcag | cc | tc | tgaggag | ttgggg | ctgc | 120 | |
| aggca | actc | ccac | acgt | cc | ttt | ta | gt | at | gagacgg | gg | tttc | acca | 180 |
| tatcg | ctc | ccac | gg | ct | ttt | ta | gt | at | ttt | ttt | ttt | ttt | 240 |
| gttgttggat | tacaggcgt | gt | actaccac | g | ct | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 300 |
| tctcatcatt | gggtatctac | ccaa | aaaa | atag | ttt | tatt | at | atg | aaa | at | at | gtata | 360 |
| cttgcacatt | tattgcagca | tg | ctcaca | ac | ag | caa | act | gt | at | at | at | caga | 420 |
| attcaaaata | tatagaaaat | tca | aaag | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 446 |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <210> | 58 | | | | | | | | | | | | |
| <211> | 510 | | | | | | | | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | | | | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| <400> | 58 | | | | | | | | | | | | |
| aattagctgg | gcatgg | ttt | gcacac | ctat | ag | tc | ctta | act | ttagg | agg | gt | gg | 60 |
| acgactgctt | gagcc | gg | ttt | gaagg | aa | ta | gag | ga | ct | gt | ttt | aa | 120 |
| aaatgtaaag | aca | aaatt | tct | c | ttt | c | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 180 |
| actcctat | at | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 240 |
| gatcttgc | cc | aa | gat | ttt | cc | ttt | cc | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 300 |
| ttccatctt | tta | aaat | at | ta | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 360 |
| tcaccg | aaat | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 420 |
| tcttccatt | tta | aaat | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | ttt | 480 |

| | | | | | | |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-----|
| aattcaactga | cttaatgggt | cttattcttt | 510 | | | |
| <210> 59 | | | | | | |
| <211> 245 | | | | | | |
| <212> RNA | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | |
| <400> 59 | | | | | | |
| ttcttaaga | gatggggcct | ctctatgttgc | tcaggctgg | tcatgaattc | cagccctcaa | 60 |
| atgatcctcc | cacccggct | tctccaagtgc | ctgggattac | aggtgtgact | caccatgctc | 120 |
| ggccagatca | tcactttct | gtcacttaaa | tctcttgata | aaggtgcttgc | atctcaaatt | 180 |
| ttctcttctt | taccttagct | cctataaccac | taaagtcttc | tttgaaaaaaa | aaaaaaaaatca | 240 |
| ctttt | | | | | | 245 |
| <210> 60 | | | | | | |
| <211> 479 | | | | | | |
| <212> RNA | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | |
| <400> 60 | | | | | | |
| ttttttttag | atggggtctc | gctctgtcgc | ccaggctgga | gtgcgtgcag | tggcacaatc | 60 |
| tcggctcacg | gcaaactctg | cctcccagat | accacacaag | gacttctccg | agccagcttt | 120 |
| ctgagggtta | actgagggtct | gaggggttca | agaaggagga | cacgggcaca | gggactcacg | 180 |
| ggcagtgaga | ggcagtgggg | ccaatggcgt | gaggagcacc | agagagcagg | agggAACGGG | 240 |
| ccccggggcgt | aatccggcc | ccatgagtgc | tcttcggccg | cccaaaaccg | gtcccatggg | 300 |
| taacagcgtg | gccttcggca | agtactaaa | gggcttcctg | cctcagcttc | cccacctgt | 360 |
| aacagaggat | aacaatggca | tgtactggat | ctggcataaaa | gtaaatgttc | aatagatagc | 420 |
| tagaaaaagaa | tgttttaaaa | cctcagagat | acattaggcg | aaaataaaag | ctgggctac | 479 |
| <210> 61 | | | | | | |
| <211> 480 | | | | | | |
| <212> RNA | | | | | | |
| <213> Homo sapiens | | | | | | |
| <400> 61 | | | | | | |
| tgagacagag | tctcacccctg | tcacccaggc | tggatggagt | gcagtggtgt | gatctcggt | 60 |
| cactgcaagc | tccgcctcct | gggtcacac | ttctcctgcc | tcagcctcct | gagtagctgg | 120 |
| gactacaggc | ccccgccacc | acgcccagct | aatttttttt | gtagtttag | tagagtcggg | 180 |
| gtttcaccgt | gttaaccagg | atggtctcga | tctcctgcc | ttgtgatccg | cccgccctcg | 240 |
| cctcccaaag | tgctgggatt | acaggcgtga | gctaccacgc | ccggccgtct | tgtgtttct | 300 |
| ttactgtgac | tgggtcggtt | ttaagaaaagg | ttatcagctt | tgtgttttgtt | ttcccacagt | 360 |
| tgataaaaat | ctatcaaaaa | cattataatt | tgcaaggaaa | aaggtttttc | aatggctgca | 420 |
| ggaaccagaa | agaaatagca | tttcttatct | gtataaacac | aaacatttaa | agctagtcac | 480 |
| <210> 62 | | | | | | |
| <211> 179 | | | | | | |

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-----|
| tttttttta | atttcagaca | aatctcaact | cggtcgccc | ggctggagt | aatggtgcg | 60 |
| atctcggtc | actgcaacct | ctgcctcctg | gattcaggca | attctccctgg | ctcagcctcc | 120 |
| ttagtagctg | ggattacagg | cacccaccac | catgcccagc | tattntctgt | attttttagt | 179 |

<210> 63

<211> 307

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| gtatTTTtag | tagagacggg | gtttcaccat | gttgggttagg | ctggtctcg | acccctcacc | 60 |
| ttgtgatcca | cccacctcgg | cctcccaaag | tgctgggatt | acaggcatga | gccaccgcac | 120 |
| ccggccctaa | acatttgtta | gacaatactt | ccgaatgttt | tgtctatgta | attagttca | 180 |
| caaatcatc | agctcataaaa | tcaacttgc | tagactcatg | ccctgggttc | acagaattag | 240 |
| aaataatact | atTTTACATT | agggactact | aagaacaacc | aggatgatga | taatagtcat | 300 |
| cactaaa | | | | | | 307 |

<210> 64

<211> 275

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tgtatTTca | gtagagacaa | ggtttcagtc | ttgaattcct | aacctccggt | gatccacctg | 60 |
| cctcagcctc | ccaaagttct | gggattacag | gcatgagaaa | ccatgcccag | ccgatttctc | 120 |
| tcattttttt | ttttttttt | tttaagaga | caagggtgc | gctgtgttc | ccaggnctgg | 180 |
| tctcaaactc | ctgggctcaa | gcaatcctcc | tgcctggcc | tcctgagtca | aaaagtgcat | 240 |
| ctcanatagt | tttaaaatgg | atgtgcaata | tttag | | | 275 |

<210> 65

<211> 306

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| ttttttttt | ttgagacagt | ctcactttgt | cggcaggctg | gagtgtggag | tgcagtggca | 60 |
| caatcttggc | tcactgcaac | ctctgcctcc | tgggtcaag | cgattctcct | gcttcagcct | 120 |
| cctaagttagc | tgggattaca | ggcacacccc | accacacccg | gctaattttt | atatttttag | 180 |
| tagaaagggg | gtttacccat | gttggccagc | tgggtcttga | actcctacct | ntntggatcc | 240 |
| acccgcctcg | gcttccaaaa | gggggaagtc | actgcaccca | gccttgctgg | atttttctaa | 300 |
| aacctt | | | | | | 306 |

<210> 66

<211> 444

<212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 66
 tttttttttt tttttttttt tttttagatg gaattttgtt cttgttgtcc aggctggagt 60
 gcaatgggtt gatctcggtt caccgaaacc tccagcctgg gtgacagagt gacaccctat 120
 ctcaaaaaaa aaaaattctt cattgctcat atacgtcaga ttattacaat tttggtatgc 180
 ttaaaaatca cagagagcca aataagggtgg ccaagagaga agaaaatgtat aagttgtcca 240
 cacaagcgct ctgatccaag ttaaaaacaa gcaaagtaag gtatggagt acaaaaatcac 300
 aaaaatattt tagagcattt taaaaagggg gctattataa ttatcttcctt ttaattattt 360
 attttaatat cttaacatgc caccaaatta aattcttcctt gaatagagaa agataagctt 420
 ttaaaaattc tgcatcatta ctgg 444

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

<400> 67
 tttttttttt tttttttttt attttagatg ggggttttgc tctgttgccc 60
 agngtggagt gcagtggcat gatcatagct cacagcagcc tctaactcat gggctcaagc 120
 aactcttaca cttcagccctc caaagtagct gggactacag gcatgagaaa ccacacttgg 180
 ctaacacaca cacacacaca cacacataat tgctatcatc tctatcaaatt 240
 atacacatat atttgatata tatgtatatt tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatatatata 300
 tatatatatgt t 311

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

<400> 68
 tttttttttt ttttagacag ggtctcaactc tgtcacccag gctagagtac agtggcacaa 60
 tctcggttta ctgcaacccctc tgcctcccaag gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctccc 120
 gagtaactag gaccacagggc acacaccacc atgccccggct aattttgca ttttagtag 180
 agacagggtt tcaccatgtt ggccagggtt ggtctcaatt tcttgacccctc atgatccacc 240
 agcatcggtt tcatgatgtg ctggggattt cagggcatga gncaacgcac tcgggccttag 300
 tattcaattt tacagggcag ggccacccctt tacctatttt cacagggaaaa ccagtnttta 360
 cacagganca gtnaggaacc actggaattt agtnggtctt ttcngggggg ttntaggttc 420
 acantggatt taaantacag g 441

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

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

```
<400> 70
ttttttttt tttttttttt tttttttttt aaagagatgg agtcttgcca tcttacgcag 60
gatgggtctca aactcctggg ctcaagcgag tctccctgcct tggtgtttca aagtgcctggg 120
attacaggtg tgagccactg tgcccagcca acttctcatt ttaaaaagaat ttcagattta 180
aaaaaaattgc aaaaatactg cgagagaatc cncatatact tttcacccag atccacccaaa 240
tgttaacatc ttaaataacc atattatgnt gatcaaaacc agaaaacta ttaactactc 300
tacaqacttq actcaaaatt caccaactgt ctgcctaatt tttagtcca 348
```

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

<400> 71 ttagagaca ggcgcttact atgttgccca ggctcggtt taaactccaa gcctaagtg 60
atcctcctgc ctggattcc aaagtgcgtt gattatagtt gtgagccact gcgcccaaca 120
ttcccatgac ttttttgtga aggaggcatt caccaagctt ttcctaatct ttaccataag 180
ccaggctctg cggtaaacac cccacaataa atgtttatca gaggacttag cagggaaatg 240
cattaaatgt taacgcctta atctgatact gaaaataaaa gataatttca acttggttt 300
tnaa 304

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

```
<400> 72 gggcgctctcc ctatgttacc caggctggtc ttgaagtccct gggctcaagc aatgctcctg 60  
cctcagcctc ccaaagtact gggattatgg gcatgagcac tgccctgcac ccagtcagaa 120  
atgcttctct tgaataagca gttatttagag gaattaaaca ttcaagaacc ctaacatgcc 180
```

| | | |
|--|-----|-----|
| cccaaacatc gt | | 192 |
| | | |
| <210> 73 | | |
| <211> 487 | | |
| <212> RNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| | | |
| <400> 73 | | |
| tttttttttt tntctatttt tagcagagac ggggttcac catgttggtc aggctggct | 60 | |
| agagctcctg acctcaggcg atccaccgc ctcagcctcc caaaatgctg gtataacagg | 120 | |
| catgagccac agcgtctggc cagaatcata tcttaatagc aatcccataa tgtagttt | 180 | |
| ccagaaaatac catagtcaat ttacagggt gggttcagtt tttcttaaat tacttaccc | 240 | |
| taagattaaa gaatattttt aaatattgtt ataagngaca taactaaact attaggttt | 300 | |
| tgcaaaagta atttagtattt ttgccattaa aaggcaatta taaaggaaaa cggggatatt | 360 | |
| aatagngtt acttctaggc ttgnaagggn taacattctt tttggctac ttaaaagtaa | 420 | |
| tggcaaaaaa ctggcaattt ttttggcac caaccttata gggcaagaga acccnatggg | 480 | |
| ctttttt | 487 | |
| | | |
| <210> 74 | | |
| <211> 446 | | |
| <212> RNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| | | |
| <400> 74 | | |
| ttttttttt aatagagatg ggggatctca tcgtcaccca gtttggatg cagtataacc | 60 | |
| atcacagctc gctgcagcct ccaccccttg ggatcaaccc ctacccatt ctccctgactg | 120 | |
| ggactacagg cactcaccac cacactgggc taattaaaaa aaaaaattct ttttgtagg | 180 | |
| gaagtggct tgctatgtca cccaggttga tctagaactc ctgacctcaa gtcacccgtc | 240 | |
| cgcattatcc tcccaaagtg ctgaggatta cagacgtgag gccactgcac ttgggcstat | 300 | |
| ttaggggctt ctaatttact ttccctttcc ttcttgtcta aattttgtg tttttagaat | 360 | |
| ctggcattttt attttaaggt natcttcaan tcctttggg aagtagtgag gggagtaaat | 420 | |
| gcttaacctg tgttagaaac cttttt | 446 | |
| | | |
| <210> 75 | | |
| <211> 6213 | | |
| <212> RNA | | |
| <213> Homo sapiens | | |
| | | |
| <400> 75 | | |
| cagtcttga ttggttgctg agaggcgggg ctactcgact gctctggagg tagcggccgc | 60 | |
| ggtgaggaga gccatggac gggcagtcaa gttttacag ctctttaaaaa cactgcacag | 120 | |
| gaccagacaa caagtttta aaaatgtatgc cagacgatca gaagcagcca gaataaagat | 180 | |
| aatgaagaa ttcaaaaata ataaaagtga aacttcttct aagaaaatag aagagctaat | 240 | |
| gaaaataggt tctgatgtt aatttattact cagaacatct gttataacaag gtattcacac | 300 | |
| agaccacaat acactgaaac tggccctag gaaagacctt cttgtagaaa atgtgccata | 360 | |

| | |
|---|------|
| ttgtgatgca ccaactcaga agcaatgagt tttctagaat acaacaagtc tttgtacttt | 420 |
| ttaactttaa aatctacaac tctggcaaaa gtcctggaaa tgcagacatt ttccctgaac | 480 |
| tggcatattg aaaatgaatg aattacagaa tagcttcata tttaaatttc atgttaaaag | 540 |
| gtcattactg agaactaaag aacataatta agtatttcta aaggaaatta gataagaaaa | 600 |
| catttcattt tcattgaaaa tcaaatttca taaagcaaag taaatgctta gggagatata | 660 |
| ttcaatctt gaccttgatg agtatttgat cttaccatag ctatttgaga atgtggtgct | 720 |
| tttacaaattt ggtgagttt cctgccatgt gaaatgcaat tattacattt aaattgttag | 780 |
| attaaaatga tathtagtcc tgaaaaatata taaattggtc aaaaaaatca cagtgtatgc | 840 |
| cagctctcta cagaaagtgg ccttggggg ctaaagcact gggattattt ctgtagctaa | 900 |
| tatataattt tacagtttct ttttagagat agagagtatc tctgtgttct tatgaagaca | 960 |
| tttttatca gttttctgaa aatagatgaa taaaatatta tagtcaccta gggtcactat | 1020 |
| ggaataaaaga aatcctagtt taaagaggaa atagtggccc ttgatcaaac tatttaatat | 1080 |
| ggccttagta gaatttagctg tathtagaca aagttagact tttagtgaa atgtaatcg | 1140 |
| tggctacatt ctcatcgaaa taattaaatga aactttaaatg gcttctttc ttccacatgt | 1200 |
| cctgtccttg acaagatggg cagtttttttca aaggtcctg gcattctacc atctaacact | 1260 |
| aggaactgtt aaatactgtt taatattttt cttgtttctc ttttatctgt gtatcttgc | 1320 |
| cattctattt tctcagtgaa tagatgttt tctcccatcc actgataaat tctctcattt | 1380 |
| gatgatgata cagggtttt aatttttgc aagttctcaa tgcaagcatt gttatgtatc | 1440 |
| tagaaattat accttagagaa aaatgaaagt cgtttcaaat ttgaaatttg cccttttaag | 1500 |
| ayaatgctga atgtcatcgc agtatataat cactatataa atgtgctgac ttacagttat | 1560 |
| tttagtgtct atatgacata tttgaggaa agttggctga cgttatattaa atttaatata | 1620 |
| tattctatat tttagtgta ttgaatattt tatcactgag cttttttctt taacctgaat | 1680 |
| tccctgttcc atttttcatt catattaatt taaataactc cagatttctt tcttatagtc | 1740 |
| attatttagta gcagatgaga ttaataattc acatgtttat taaagatagt ggcttagaaa | 1800 |
| tttaagata tattgatata ggcccgcccg ctgtggctca cacctgtaat cccgcacttt | 1860 |
| gggaggctga ggcgggcaga tcacaaggc aggagttcga gaccagcctg gccaatgtgg | 1920 |
| tgaaacccca tctctactaa aaacacaaaaa attagccagg tatggtggcg ggcgcctgta | 1980 |
| gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga aaatcactt aacccgggag gtggaggttg | 2040 |
| cagtgaactg agattgtgcc actgcactcc agcctggggg acagagttag actctgtctc | 2100 |
| aaaaaaaaaaa aagaaaaaaaaa aaggaaaaag gaaaaaaaaa agatataattt atacagatag | 2160 |
| gtagatatga tattgtactt tcatgccata agactacaca ataaagttcc tgaaagttcc | 2220 |
| tggctggcg cagtggctca cgcctgtaat cccgcactt tgggaggccg aggcaggcag | 2280 |
| atcacctgag gtcaggagtt ctagaccagc ctgaccaaca tggggaaacc ctgtctctac | 2340 |
| taaaaaaaaaat acagaatttag ccaggtgtgg tggcacatgt ctgtaatccc agctactcg | 2400 |

| | |
|---|------|
| gagactgagg caggagaatt gcttgaaccc aggagacgga ggttgcagtg agccgagatc | 2460 |
| gcaccattgc actccagcct aggcaacaag agtcaaactc cgtctaaaa ataaataaat | 2520 |
| aaataaaagtt cctgtgaagt atataaacat gtcaacaaca ggcttgactg tcacaaaatt | 2580 |
| ctgaaagatg tcgcactcta ttcttatata gcatatgcta atttatttt ttatTTTtG | 2640 |
| agattgagtt ctgctgtgtc acccaggTTg gagtgcagtg gcatggcat ggtccactaa | 2700 |
| agcCTTgacc CCTGGGGCTC agcAGTTATG CCAACTAAGC CTCCCaaATA GCTGAGACTA | 2760 |
| gaggtatgcg ccaccacacc tagCTATTt ttttatttt agtaaggaca aggtCTCATT | 2820 |
| atgttggcca ggCTGGTCTC aaattCCTGA gCTCAGTTGA TCCCTCCACC TCAGCCTCCC | 2880 |
| aaagtgcTgg gattacaggt gtaAGCCACT GCACCCGTCC TATTCTTATA ATCATATATT | 2940 |
| tatatttcaa atggattttA actggTTatt taatagtta attagataaa gtaattcatg | 3000 |
| gCTGGGTGTG GTGGCTCACG CCTGTAATCC CAGCACTTG GCAGGCTGAG GCAGGTGGAT | 3060 |
| TACCTGAGGT CGGAAGTTCG AGACCAGCCC AACCAACGTG GAGAAACCCC ATCTCTTAA | 3120 |
| AAAATGCAAA ATTACGAGGA CATGGTATA cacacCTGTA ATCCCAGCTA GTCAGGAGGC | 3180 |
| TGAGGCAGGA GAATTACTTG AGCCAGGGAA GCAGAGGTTG TGGTAGCTA AGATTGTGCC | 3240 |
| ACTGCACTCC AGCCTGAGAG AACAAGACTC CGTCTAAAA AAAGAAAAAA AGAAAACCTT | 3300 |
| TTTACACATG GGTATCTCAC CATGTTGCC AggCTGGAGT GCAGTAGCTA TTCATAGGC | 3360 |
| CAGTCATAGC ACACTGCAGC CTAGAATTTC TGACCTCAAG CAATCATCCT GCCTCAGCCT | 3420 |
| CCTAAGTAGC TAGGACTACA GGTGCATAACC ACCATAACCA GCTTTAATTAA ATGTTTTT | 3480 |
| ATTTGGTTAT TTTTTTAAG TTTCTGTAT TCACACAAAGG GGTTGCCAA ATATAATTAA | 3540 |
| GCTTGTACTA TTGAGATCTA GTGAAAGTGG GGTATATGAA TTCTAATTGC AAATATCCAG | 3600 |
| GCTCAGAGGC CCAGCAGGAC TTTCTAACAC AATCTTTAG CGGAAGTTAG AAATGGTATA | 3660 |
| TAGCAGGAGA GTCAGATTG AGAACATAT GTAGATTGAGA AGCTGGGGGA ATATGGCAGG | 3720 |
| TAGTTGTAC AACATCTAAT TCAGAACATT AAAATTAAGA TTTAGTCAA ACTGTGTTA | 3780 |
| AGTTAGTTCT TATTTCTG TAGATGCATC TCACAGCATC AGTACAATAC CAAAAAAGCA | 3840 |
| CACAAAGATA AGAATATGTG GAATTCTAT ACCTATTGAC AAAGCACATA ATTTAACCAT | 3900 |
| AAACACAAAG CCAAGGTCA ACAAAAGAAAT GAAGATTCCA GTTCTGAAGG TGAGTTCT | 3960 |
| GAAGCCAAAG TGGATACATG CAAAATTAAAT ATAGTTTAC TGTATATCAG TTGTCACCAA | 4020 |
| TCAGAAATGG AAAACAGATC CTATTTATAA TTGCAAACAA AACTGTAAAAA TAGACTTTT | 4080 |
| AAAGTCTGGG AATAGACTTC TAAAATAAGC TATAACACTT AAAAAGGAGA GATAACTAT | 4140 |
| GTTCTAGAT AGGACAATTG AAAATTCTGG AGATGACAGT TTTCAAAAAA TCTATTGAGG | 4200 |
| CCAGGTGCAG TGGCCCATGC CTGTTAGTCC AGTACTTTGG GAGGCCTAGG TGGGTGGATC | 4260 |
| ACCTGAGGTT GGGAGTTGA GACCAGCCTG ACCAACATGG AGAAACCCCCG TCTCTACTAA | 4320 |
| AAATACAAAAA TTAGCCAGGC GTGGTGGTGC ATGCCTGTAA TCCCAGCTAC TCAGGAGGCT | 4380 |
| GAGGCAGTGAAG AATCGCTTGA ACCCGGTAGG CAGATGTTGC AGTGAGCCGA GATCGCACCA | 4440 |

| | | | | | | |
|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| ttgcactcca | gcctaggcaa | caagagcgaa | actccatctc | aaaaatagaa | aaaacattta | 4500 |
| tcgaaatccc | aacaagtga | caaatatatc | cacataaaaa | tataaaactt | ctgtattctg | 4560 |
| tgaaagctac | tataaataaa | gttagagaa | agttatttgc | cacctatgtc | atgattgaaa | 4620 |
| tagtaattg | atcctgtgaa | tcagttagca | aaacataact | caatggaaag | ataggcaaat | 4680 |
| gatacaaata | agaaattcac | aaaagaagaa | atactaagtc | tctagtgtat | agagaaaatgt | 4740 |
| aaataaaaat | gaaacatgtt | tgttcatcaa | gttgcacaa | gttagacaat | cataatccat | 4800 |
| atttttaaag | gttgtaagac | tataaggaaa | tagccactgt | catatcattt | ttaaaggaat | 4860 |
| ataaaattata | gggcctttg | tttctttggg | ttttttttt | tttagagacaa | gatctctccg | 4920 |
| tgttgtctag | gctggactca | aacttctgga | ctcaagcaat | cctcgcaaca | tcattaatag | 4980 |
| ctgagagtag | agacttgagc | caccacacct | gactataggg | ccttttggaa | aggaaaattg | 5040 |
| acatcatcaa | aattttaaat | atattcagtc | tatttctcaa | aaactcaaag | aatactaata | 5100 |
| aatgtgtact | caggtatatg | tacagaaatt | gctgtaacat | tataattttt | aacaatttaa | 5160 |
| aacagactga | gtttccaaag | ttagggtaca | atgaaagaaa | aggtggctta | tttatactct | 5220 |
| ggaatatttt | ccaagagttg | aaaaggatga | ggatacacac | acacacacac | acacacacac | 5280 |
| acacacacac | acacacacac | agtttggta | tccctaattcc | agaaattcaa | atgctccaaa | 5340 |
| gtccaaaact | ttctgaccca | ccaacatgac | tgtgctcaa | aggaaatggc | cactggaaga | 5400 |
| tttcagattt | tcagatttgg | agtgc当地 | cagtaagtat | ataatgcaaa | taatccaaaa | 5460 |
| tacaaaaaaaaa | aaaaaaaaaa | aatctgaaac | acttctgatc | ccaagcattt | cagaaaacgg | 5520 |
| atgttcattt | gtgtgtgtgt | gtgtgtgtaa | gcaggtgttg | ctagaaattc | acttatatac | 5580 |
| aagaaaaactt | tttgtgtaca | tatttgcata | tatatgtaca | aatgggtaga | aacgatacat | 5640 |
| gattaatctt | aatcgggaag | gaaaagagat | tttagggaagg | zaagcagtaag | tgagaacttt | 5700 |
| tattctat | actcctgcac | gtttaaatat | tgtttacagt | gagtatatac | acatgtaagt | 5760 |
| gtttaaaagac | aataagctac | tagtatttt | taatataaaa | ttaactataa | aatattttaa | 5820 |
| atattagcaa | ataatatacg | acactcatga | acctaattcc | cacatttgc | agttgttaca | 5880 |
| ttttgccatg | tttgtttaaa | ggtctaagtc | ataaaatctt | ataaagctaa | accccacccct | 5940 |
| tctctttctc | ctctctctcc | aggataatta | ctgtttata | gtttgtggat | atcattccct | 6000 |
| tacttgtt | tatacttttta | ccaagtgtgt | atgtattcaa | aaaacagttg | ttttgtgatt | 6060 |
| ttaaaatgt | aatgaatggc | gttatgctcc | atgtattctg | caactttca | tcatacatta | 6120 |
| ggttttggcg | attagccat | aatttggcat | gaattcaggt | cttttaagtt | ttattccatt | 6180 |
| gtaagaataa | acaagtttgt | tcattcatgt | ctc | | | 6213 |

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

| | | | | | | |
|-------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| gtaaaaggca | aaaatggag | acttataagc | tatatggtag | cttattttg | ggtgggaaag | 60 |
| aatgagaaa | agaatataac | atctcttact | ggcatgacac | attttataaa | aaaatcttat | 120 |
| tgtccttcc | tacttaggaat | gatccactgt | aaggcaaaa | ataatataca | aggcaaagtt | 180 |
| tttnttggg | aggacagagt | ctcactctgt | cacccggct | gggagtgcag | tgggtacgt | 240 |
| tcttgggctc | actggcaacc | tctccctccc | ggggttcaag | gtgattcttc | gtgcctcagc | 300 |
| ctctttagta | gctgggggtt | tacagggcgc | gtgccactgc | gnccggcta | nttt | 354 |
| | | | | | | |
| <210> | 77 | | | | | |
| <211> | 399 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 77 | | | | | |
| gcgtgtgt | aaccttgaac | tcctaggctc | aagtgatcct | cccaccttag | cctctcaagt | 60 |
| agctgggtct | acaggtgtgt | accaccatgt | ctggctaatt | tattaatttt | tttttagag | 120 |
| acagggtctc | actatgttgc | ccaggctgg | tttgaattcc | tggcttcaa | gtgancctaa | 180 |
| tgcctcagcc | tcctaaagct | ctggactac | aggcatgagc | tatcatgccc | agccagact | 240 |
| aaataatttt | taacaaaaga | ntaaatcatt | atttttata | taaggtttct | gtaaaaaaaaa | 300 |
| ctacaggatt | tattatactt | ttctgacatc | caaagnttcc | aaatttggtt | atattttcc | 360 |
| ngatatatgg | agggccaaa | atacttttt | aataacctt | | | 399 |
| | | | | | | |
| <210> | 78 | | | | | |
| <211> | 510 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 78 | | | | | |
| ttttgttagat | aatgggggtct | taccatattt | cccatgctgg | tgtcaaactc | ctgggctcaa | 60 |
| gcaatcctcc | cacctcagcg | tcccggatgt | ctgggaccac | aggcacccac | caccatgcca | 120 |
| cactaaaatt | tttttttgg | gggggggggt | agagaagggg | tcttaccatg | ttgcccaggc | 180 |
| tgggtcaaa | ctccctggct | caagcgatcc | tcccacctca | gcctccccac | atgtaaacgg | 240 |
| tggctacatt | tccgcacaat | ccccgcggtn | tccctcattc | tgttttacaa | ctactccac | 300 |
| ataaaagtaac | gttagaaaga | cggagccccg | ttattccctt | aggaagggtt | ggactggag | 360 |
| ntttgcaggg | aagctntagg | ggattaaaca | ttcagagggc | caacttgagg | attaaaacgg | 420 |
| aaacacccgg | ggtgattttt | aaggtaatt | caagaggccc | ctttcacgt | gggggtgatt | 480 |
| ttttaaactt | antcaggggn | cttttttca | | | | 510 |
| | | | | | | |
| <210> | 79 | | | | | |
| <211> | 392 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 79 | | | | | |
| ttcagagata | gggtctagct | ctgtcactta | ggctggagt | cagtagatga | tttatacgctc | 60 |
| actgcaacct | tgaactcctg | acctcgat | ccgcccacct | tggcctccca | aagtgggtgg | 120 |

| | |
|---|-----|
| attacaggcg tgcnccgttg cctggccatg ccagctaatt taaatttttt tttttgtaga | 180 |
| ggaaggagtc atgctacatt ccccaaggctg gtcttaagct cctggcctca agtcggcctg | 240 |
| ggcttccaaa ttctgggatt atgggtttt cctgggccag agaagatata tttgaatcaa | 300 |
| acttaggggg acaaggattt ctgtacatca gtgtgtcct tgaggaaact gaaatgcagc | 360 |
| tttggggaaa gatntttca gagcagagag aa | 392 |
| | |
| <210> 80 | |
| <211> 498 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 80 | |
| tttttaagta gagatggggt tttgccatgt tgnccagggtg gtctcaaact catagcctca | 60 |
| tgtaatccac ctgcctcgac ttccaaaagt gctgggatta caggtgtgag ccactgtgac | 120 |
| cagcctgact tcaaattcctg tggtaatag aagtagtgag atcgggcac tc ttcttttat | 180 |
| tcctgatctt ggaggcaag atttcagtct ttcacccaaa atgactgaaa gactttcagc | 240 |
| catgggcttt gcatgactgg cctttatccc gttgctgtac attccttctt ttcctggntt | 300 |
| tgggagtgtt ttaccagggg aaagggtntt caaggctggg ggcaccgtgg gcctcaagcc | 360 |
| ttgcaaattt cccagcactt ttggggaggg ccaagggtgg ggcgctccgt gccaatttc | 420 |
| ttgggnccctc gagggccaaa atttccccaa taagtgaagg ccgtatTTTaaattccgna | 480 |
| aatcaangtc aaaaggct | 498 |
| | |
| <210> 81 | |
| <211> 325 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 81 | |
| cccnncgtgt ttcaaactcc tgacctcaga tgatccaccc acctcagcct cccaaagtgc | 60 |
| tgggattaca ggcgtgaggc accacacccca gcccagatga gcttcttttc ttgtttattt | 120 |
| ccaaataaga gtcctttgaa ttatacatca tgggttttg agccattcac atgctgatga | 180 |
| acatttgagt tgttttcac 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 | |
| cggagtcccn tcgttggc ccaggntgga gtgcaatggc ngntctttgg ctcaccacaa | 60 |
| cctccgcctc ccgggttcaa gagattctcg tctcaaactt ccgagtagct gggattacag | 120 |
| gcatgcacca ccacacccgg ctaattttgtt attttttagtg gagacagggc ttctccatgt | 180 |

| | |
|---|-----|
| tggtcaggct ggtcttgaac tcccgacctc aggtgatccg cctgcctcg | 240 |
| tgctgggat tacaggcgtg cgacccacgn cccagccacc tnttaaattt cttaatcacg | 300 |
| gattgtttc agctcaggac atacacaagg gcaagtagga attactaata aaatcacttt | 360 |
| taccctcaac cattcanggt ctctaaggng catgcanagg ggttacatgn cgggggnaag | 420 |
| ggaaggcact t | 431 |

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

| | |
|--|------|
| <400> 83 atatgcctt ttaaaaaaaat tatctttcc attggtaact atgagggtga gagatgattc | 60 |
| tcctacattt ctggctgctc ctcttcaagt accttccctg gctcctctgg attttttgt | 120 |
| tttggggat tttgtttgt tttgttttg agacaaagtc ttgcttgtt gcccaggctg | 180 |
| gagtcagtg gcaggatctt ggctcaccag ctcactgcag cctccacctc ccggggtcga | 240 |
| gggattctgg tgcctcagcc tccagagtag ctggactac aggcccggct agttttgtt | 300 |
| ctttggtag agatgggggt ttcaccaggc tggcttggaa ctccctgcctc gggtgatctg | 360 |
| cccgccctgg cctcccaaag tgctgggatt ctaggcatga gccaccgcgc ctggcctggc | 420 |
| tcctcttctt cttccactca gatatgcctg accctgtcaa cactttggtt gaggtcttct | 480 |
| ttcttccttc tttttgctc cgacacattt gcttatgact tcaaccatca tttctcagag | 540 |
| catgggtctg gctcaacctc tctcctgaat ttcagaccta caagtctagc tacttgggg | 600 |
| agacctcccc agaatgacct gctgcttccc aaaagcagac tctccaaatt acagtcagta | 660 |
| tctccccgg aagcattccc ccaggcattt ctcttctgc cttcaattcc ccattctcct | 720 |
| acattgcctt gccagaagcc tgctggtcag ctggatttc ttttgcct ttttttcta | 780 |
| tattttgctg gtgcctagtc atgtagttgc tgcccttaca ctttcttctc ttaaaaaaaa | 840 |
| attattaaag caccacgtgc ttgttgaaa cattccaga aaatacagaa gtgctcaaag | 900 |
| tgaaaaaatg gaaatgcctt gtcccttcct cattccctgc cctaacctca cgccccagat | 960 |
| tcagctatgt aatagtctgt catgccaagt cttatttcca gctcctcttt tccatccccca | 1020 |
| ctgccatcat ctgaactaaa cggattgttt tccatctggc ctccttggct tttccttca | 1080 |
| gtgcagctca acagacatta atcaagtgcc ttccacacac caaagtccca ccctagatcc | 1140 |
| tagaggttca gagacaagta agatagttaa agagatccac attccagagc tgtttaactt | 1200 |
| tgggcaagtt acttaatctc tctgaccctt acttccttat ctgtaaaatg atgctaattcc | 1260 |
| cagcacctt ttcatgggtt tggacgagca ttaatgagat gatccatgta aaactctttg | 1320 |
| tactaactac ctggtacact gtatctgctc cataaatgtc agtgcacaaca atgataataa | 1380 |
| tgacaatgtt tggaggagtt tatacgcttaa tggagagact taaagcataa gaattatcta | 1440 |
| ggcgaagaat gatgagaaaa tattttgga aaagggaaac aaacagttct actaaaatta | 1500 |
| aaaggctgat gtagaggctt gggaaactgg gaggttaagag ctcggactgt gtcctctaag | 1560 |

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|-----------------|------|
| acagtaattc | ccgaagtgtg | agcaaaagtc | cacctgcac | agtcttactt | ggggtgattg | 1620 |
| ctcaaaatga | ggatttaatg | gctgcac | cgagcaagtt | ggtat | tac atatcggaat | 1680 |
| gctatccatc | aaggaaaatg | ggcagactac | agttacatgc | atcaacacag | acaagcttca | 1740 |
| aacaatattg | agtgtaaaaaa | gcaagacata | gaaatatata | tttagtaaga | gtaaaaatac | 1800 |
| agtaaaggta | aaaaagaggc | aaaactaaac | aatatattgc | ttaagcaata | aggatacaca | 1860 |
| aactaatgaa | aatcaaagga | tttactaata | caaacttcag | tatagtaatt | aatttggaaatg | 1920 |
| ggagagaaag | atgcaaagtt | tctat | tttttgc | tttttgagac | agtgtctcat | 1980 |
| tctgttgcca | aggcaggagt | gcgg | ggcag | gatctcagat | cactgcaggc | 2040 |
| gggttcaggt | ggttcttctg | cctcggc | ccgag | gggattgcag | gcatgcacca | 2100 |
| ccacgcccgg | ctgat | tttgc | taattttgg | agagatggag | tttcaccgtg | 2160 |
| tggtctcgaa | ctcctggtct | taagtaatcc | gcccac | ct | gcatcaaaag | 2220 |
| ttaagttggc | tgccgag | tac | acagg | tttgc | aaat aattttaa | 2280 |
| tgcattactt | atatgc | ttt | cattacaat | gtattt | caca agaaaaataa | 2340 |
| ataagaaaac | | | | | | 2350 |

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

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> 84 | gttgcagaga | tggtgaggat | gtcttgcttt | gttacccagg | ttggtcttga | atttgtggct | 60 |
| ttaagtgatc | ctcccac | ttt | ggcctccaa | agtgc | tggcgt | acaacagtgc | 120 |
| ctggcctgt | ta | tttattgt | atc | ccatt | tcaatgc | ttccaaatta | 180 |
| gaga | | | | | | | 184 |

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

| | | | | | | | | |
|-----------|----------|------------|------------|------------|------------|----------------|----------|-----|
| <400> 85 | aaaatatc | aggatgact | gtgctgcagg | aggcggctca | gtgtgaagaa | 60 | | |
| ctacgg | ttt | cctgatgtt | aagctcagaa | ttagccacac | tgac | ttctc | agtcatgc | 120 |
| gatgcc | agg | aaatcacagg | cttccattct | acagtgaagg | gttggagga | gcaggcaata | 180 | |
| atctgt | tagtc | cccagctact | tggaggcagt | ggacggaaag | atggctt | gag cccacggagt | 240 | |
| tccaa | gttgt | agtgcactat | catcatgcca | ctgc | atccagc | ct gggtgacaga | 300 | |
| atgaa | actct | gtgtctccat | tccccgt | ttgt | tttgg | tgggtctgg | 360 | |
| cttactact | g | ctgc | cttgc | actgg | actgg | ggcact | 410 | |

<210> 86
<211> 16459

<212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 86
 gtgcaatgg t gcaatctcag ctcgctgt aa cctccgc ctc ctgggttcaa gcaattctcc 60
 tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccatgcct ggctaatttt 120
 ttgtatTTTt agtagacaca gggtttcagc ttgttgcc a ggctggtctc gaacccctga 180
 tctcaggta tccacctgcc tcggccaccc aaagtgc tgg gattacaggc atgagccacc 240
 gtgcccggat gaaaagtgc t ttaaaaaaag cataccccgt ctctactaaa aataaaaaaa 300
 aaaaaattag ccagacatgg tggcaggcgc ctgtagtc ccc agctactcgg gaggctgagg 360
 caggataatg acgtgaaccc gggaggtgga gcttgcagtg agccgagatt gcgcactgc 420
 actccagcct gggcgacaga gcgagactct gtctaaaaaa ataaataaaat aaataaaata 480
 aaaataaaata aaaaagcata aaataattca attttttga aggactttt gaaactgttt 540
 aatttttagaa actatctgat tgtgatacat gctaacacac tcataactc ctcctcccc 600
 acaacacaca cacagcctct ctttgc tctcataaagtct tcggaaagctt tctcagtgc 660
 ttttaggat tgacagaagt ctttacatgg ccaacaggaa cctgcatttgc ct tttcacca 720
 cttaactgtgt ct ttcctc atc tttctgttgc tttccctt gtc tctc tttccctgc 780
 tgcattcct ccacatggaa gtc tttttt tttttttt tttttt gaga cagagtctcg 840
 ctctgtcgcc aggctggagt gcagtggcgc aatctcg tctgc acc tccgcctc 900
 gggttcaagc gattctcctg cctcagcccc cccaaatgc tggactata ggagcacacc 960
 accacgtcca gctaattttt gtatTTTt tagagacagg gtttccat gttggccaga 1020
 tctgctgacc tggcgtgat ctccctgaccc tgc tgc tccac ccacgttgc ctcccaatgt 1080
 gctgggatta cagggtgag ccacccgacc cggccaggaa gtc ttttttgc actcctgcca 1140
 ttttctcctg gcacttcttc ct tatacaga gatcacat gcacattgtt catttgc tca 1200
 gtgagtgtag ggactgctgc tctgg ttttgc ttgttgc ttttgc ttttgc ttttgc 1260
 caggatctaa cacaatgctt ggttagtgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc 1320
 atccattgtt ttttctgtag ctacctgatc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc 1380
 cattttggtg ttcttattat aatagaaatt agagaaaata tttgcaacca aaatgagaaa 1440
 aaggtaatat taatatacaa aaagctcata taagtactg aagaaaatgt ctaaaggccct 1500
 aataaaatagg caaagaatgt aaatagctaa gtcacaaaag aaatcttgc atgcttaaaa 1560
 gatccagggtg caatggtca tgcctgtaat cccacactt taggaggcca aggcaatgg 1620
 atcacttgc gcaaggat ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc 1680
 aaaaaaaaaat aaaaaaaaaacta gccaggcgta gtggcactca cctgtatgc cagctattct 1740
 agagccagg gaggaggat tgcctgagc ccaggattt gacgctatgg tgagctatga 1800
 tcgtgtcact gcactcagcc tggcaataa agagacacac tgc ttttgc ttttgc ttttgc 1860
 caaaagagat ctgagaataa ttatcttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc ttttgc 1920

| | |
|--|------|
| actgccacct attaattgag caaaacattt aattgataat ctatTTTca gaatgtattg | 1980 |
| gtctagttag aatatcaatt cttacCTTC tgacagatga cttagcCTT gtAAATAACCC | 2040 |
| agtCACCTCT tttcagttaa agttgcgttc tccaggagt ttgcaatcta attggggagg | 2100 |
| taaaaatctca actcaagaaa tgagaagtca gcatgaaaac ccattgatgt cgtattgCTT | 2160 |
| ttgctgCTCT gatgtggTgg ctcacacCTG taatcccAGC acTTGGGAG gctggggta | 2220 |
| gaggatcaCT gtaACCCAGG agttcaagAG cAGCCTGGGT AACATGGCCA AACCCGTGT | 2280 |
| caaaaaaaAGT ttttaaaaat tagcccggcg tggTggcaca tgcctgtAGT cccAGCTACT | 2340 |
| caggaggCTG aggtgagagg atggctggag gctggcaAGT agaggctgtA atgaactgag | 2400 |
| atggTgCCAC cagaaggacg gagTTCCCT taaccaAGAT aatATgtATA gtggCTAGTC | 2460 |
| tggcacatgg cacttactgg gtattccata aagAGTAGTT tatttccccA aaATgtAGAG | 2520 |
| taagAGTGAA agactttgat ccaatgtact tctgtccacc tacacaAGCA aatAGAATGT | 2580 |
| ttcaccAGAA taattAGACA aaaaATTTA tatgtAATTG gcacATTGGA atcCTTgtAA | 2640 |
| attactcCTT ctgtggCCA agagATTAC tcCTTGGTg gaACTTGTg tttccatAT | 2700 |
| gacaATAATA tagTAATGGC aagtATATCA ataATAATAA aactTTTTT aaaaAGTAAA | 2760 |
| gggAAAATCT taccaaATTa atgtttcATT ttaaggAAAA tatgACTCTA tgcccATTtT | 2820 |
| tttccTTCCA ggatgttgCC ttatggCTGT ttagcaACAG gagatcgCTC tggcCTCATT | 2880 |
| gaagTTGTgA gcacCTCTgA aacaATTGCT gacATTcAGC tgaACAGTAG caATGTggCT | 2940 |
| gCTGCAGCAG CCTTCAACAA agatGCCCTT ctgaACTGGC ttaaAGAATA caACTCTGGG | 3000 |
| ttAGTTTATT ctgtTTAATT atcATTtTC tgtacaAAACA gccaAAACAAA tactGTATgC | 3060 |
| tcccAAATAGA agTCAGCAGT gtgttagAGG AAATATTAGT gTTTTTATC tattgCTTCA | 3120 |
| tttCTTGTtA gaacAAAATg acacATAGCC CTTcgtAAAG tCTTGTAAAT ggtGAATgTT | 3180 |
| gaattCTACT ttatCTAAAT caaATTtGG agccccGcAg taaAGTTACA atCTATgAAT | 3240 |
| ttaAGTATTt AAAGATAACA tactGAAGCC tttgttcaAG tgcATCAGCT tCTCTAATTa | 3300 |
| tgtGAATATA tgaACTTAAG ttagTTTtA atgAGTTGGT agATTGTgAT ttCTCCAAAC | 3360 |
| taaaaaATGC aatgtttgGA attatggCTA tggTgttAGA aaAGCactAA tATATAGGAA | 3420 |
| ataaaAGAAC ttcACAGTGT gagggggAAA tggTCTGCAA gtATTTTGG ctaaAGACTT | 3480 |
| cAGAGTCAGA cacATTTAT cgagaACTTG taATATGCAA atcAGTTCC AAATTTGAT | 3540 |
| cttaAGGCCT tGTCTCCAGG gaATCTCTAT tactTACTTC taATTGAAAT cAGTgACTTA | 3600 |
| aatgtttgAA actgcAGTgC ttaACTCTTA aACATGAAAT tGAGTgCAGT cTTTGGTCAA | 3660 |
| aactAACTAA aatgtttCCA accCCTAGCA tGATCTAGCA aAGCCATGGT CTCTTCTAAG | 3720 |
| tactGTgAAC atgAGTCTAC tcACAGCCCC ACCGAAACAC AGCTCCAGG ACgTTGAAT | 3780 |
| atctaAGGCC cAGTTATTa atgtCTTGA aggCAGCTCT cTCAGCCCCAG CCCCTGTgAA | 3840 |
| gaccACCCAC ACTCCCCTTG GCTGATCCAC atgttCTCTC atacGGTTT ggcAGCTg | 3900 |
| tgttCTCTC ACAATTAAAA aggAAACAGA ggtatGGTTT gggTCTACT ctacACgCTT | 3960 |

ggaggcgtgaa aaccttttt gcttctgttc ttttctcttg ttcagggatg acctggaccg 4020
 agccatttagag gaatttacac tgtcctgtgc tggctactgt gtagcttctt atgtccttgg 4080
 gattggtgac agacatagtg acaacatcat ggtcaaaaaa actggccagg tgagctgctc 4140
 ctcaggatct gccaaaggcc ttagtaatgc tatttcttat gtatagcata atctttgtg 4200
 caactcagcc agattcttt gtgattctta gtgtcatatc tttgtctta cttcaatttc 4260
 tcactacctc tcgtttcata tatagtctac tacatgtatt catttgtttg cttgcttgat 4320
 ggtaagcatt tatttgttta aaaaattact aaaggctgtg tgggtggct cacgcctgta 4380
 atcccagcac tttgggatcc cgagccggcc ggattacctg aggtcaggag tttgagacca 4440
 gcctggtcaa catggcgaaa ccccgctct actaaaaata taaaaattag ccaggcatgg 4500
 tggcaggcgc ctgtaatccc agctacttgg gagactgagg caggagaatc acttgaacct 4560
 gggaggcggaa ggttgcagt agccgagatc gcctcactgt gctccagcct gggcaacaag 4620
 agtgaardtca catctcaaaa aaaaattatt gaaaaaattt ttgttagttaa agtggctgt 4680
 tcttcaatat aagaaatagt atttggata catttgtacc taacagaagg agcggataat 4740
 gtactggatg tattaaattt aaagattacc aatgcttattc atatcctttg cccactttt 4800
 gatggggttt tttttttt tcttgtaaat ttgttgagtt tcattgtaga ttctggacat 4860
 tagccatttgc tcagatgagt aggttgcgaa aattttctcc cattttgttag gttgcctgtt 4920
 cactctgatg gtagttctt ttgctgtgca gaagctttt agtttaatia gatcccattt 4980
 gtcaattttt gctttgttg ccattgctt tgggtttta gacatgaagt cttgccccat 5040
 gcctatgtcc tgaatggtaa tgcctaagtt ttcttctagg gttttatgg ttttaggtct 5100
 aacgttaag tcttaatcc aaaagaagac atttatgcag ccaacagaca cataaaaaaa 5160
 tgctcatcat cactggccat cagagaaatg caaatcaaaa ccacagtggg ataccatctc 5220
 acaccaggta gaatggcaat cattaaaaag tcagggaaaca acaggtgctg gagaggatgt 5280
 ggagaaatag gaacactttt acattgttgg tgggactgta aactagttca accattgtgg 5340
 aagtcaatgtt ggcgattcct cagggatcta gaactagaaa taccatttga cccagccatc 5400
 ccattactgg gtatataccc aaaggactat aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca 5460
 cgtatgttta ttgcggcact attcacaata gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtcca 5520
 acaatgatag actggattaa gaaaatgtgg cacatata ccatggaata ctatgcagcc 5580
 ataaaaaagg atgagttcat gtcctttgtt gggacatgga tgaaattgga aatcatcatt 5640
 ctcagtaaac tatcacaagg acaaaaaacc aaacaccgca ttttctcact catagatggg 5700
 aattgaacaa tgagaacaca tggacacagg aaggggaaca tcacactctg gggactgttg 5760
 tgggggtgggg ggagggggga gggatagcat taggagatat acctaattgtt aaaggacgag 5820
 ttaatggta cagcacacca gcatggcaca tgtatatacata tgtaactaac cggcacattt 5880
 tgcacatgtt ccctaaaact taaaataaaa aaaaaaaaaa agattaccaa tgctaaaaaa 5940
 aaaaagttgg gatgaacccc acttgagttt ttttctttt tagaacatca tacctaatta 6000

| | |
|--|------|
| tatatggag aaggagaac agtcgtgtga gtaatagcat tctgggtac ctaggaaatc | 6060 |
| tagaccatgt tgtttataaa gtacttaagt tttcaaattga aaatttcatt tttcagagt | 6120 |
| acatatttgt aaacacttt tatgttaagc aaaaacagat gagatatctt agataatttt | 6180 |
| tcagtttagc ccccctagga attcccacat tagaggcata ctagaatgaa aatctctcq | 6240 |
| ggtaactgtg tgaactttgg ttctatgagg gacccacagt tttgtatctc cttggaaatc | 6300 |
| tggatttagtt ctggcttggg ctttgagagt tgatgtggaa tgaatttcta atgcactata | 6360 |
| atacatgaat gcaccatgtc cgattgagga atctcggtc catacttaaa aggagtccct | 6420 |
| tggacttccg tccaaatcaca ttaaacactt agatttatct ccattttctt cttttacacc | 6480 |
| tctaaaacaa taataaggaa ttaagaaata tataaactca agaagtcaaa gatgatagga | 6540 |
| aaataggcca cagtgggtga aaccttattac cagacttcgg ggtgatagaa agtgagatag | 6600 |
| agaagtggca gtgacttagc agaactgaga aaatagaaag tcagtttttg taaagggta | 6660 |
| cgcaagtccc ataaaagctc tggaaatcaga ggcaccatgt atactgttca aggaggata | 6720 |
| cagaaaagagg ctgaaacaga actagttggc agcttataata tggaaaccagt taggcactca | 6780 |
| agtcccccttc ctttatgccca agaaggagac agatttatttc tctgaagaaa ctggttctga | 6840 |
| ctcaaggcaca cttatttcta cagagactac aagaaagggt cccatattaa aaatggagat | 6900 |
| ggagtgaaag tcggcgtagt aaatggtaca atctgcagcc acttccactt gctttattct | 6960 |
| aagaacagtgc gcagccagat gtatagttga ccctcatcaa aagacttaggt gattctattc | 7020 |
| tagaaatctg attgggttcca ttgaaaagtc ctgcagatct gacagtttag atttctccct | 7080 |
| agtttctata caaggaagtc caccaatcaa caagcaagcc taccatgtac atagaatttt | 7140 |
| cattcagctt ttttgtgatt cattgttaaa tatgaatggc cagctaagga ttaatataact | 7200 |
| tttaaaaaat gacaaaaatt gaatatgttt atcatgtacg acatattgtt ttgaagtatg | 7260 |
| tcttcattgt ggacttgata aattgagctg acctgtgt tacctcacat acttatctt | 7320 |
| ttttgtgatg ataacattta aaaccttagtc tttcagcagt tttcaggaat acaatataatt | 7380 |
| gttgttaact atagttgcca tgggttaaga cagatctgtt gaacttattc ctcctaagt | 7440 |
| aaattttgtt ttatttgacc agtatctccc cagcacctgc agccaccatt ctactctcta | 7500 |
| ctggatttagc agacatttaa gggaaacctc taccatgaaa gatagaaacc aaataggcaa | 7560 |
| aatagggaag aaaagaaaaag aactctggga aaacaggta actgcagtaa acagagggtg | 7620 |
| atttaaaaaa tcaaagcaaa aaaatataatt gtatcttaa agtaataata ggattctgtt | 7680 |
| ttttacaatc agcacataga ggtcttgaaa attagaataa ggaacaaaca aaaagttaaa | 7740 |
| atagaaatag tgtaaatatt ttgtggcagg catagttgtc agtgcctt atataatcta | 7800 |
| atgccttcag gcctgatgac aaccttataag agtggcggca atagccccat tttacaagt | 7860 |
| aggatattaa ggcaacagag agtagacata tcaggattt aaccctggga gtttggctca | 7920 |
| tattctttt ttttaatcca ccatgcctta atatctccaa aaaatatgtat aaatagagag | 7980 |
| aagatccaga aacaatagag actcagtcca gggaggtata ctctcagcct aatggatatt | 8040 |

| | |
|---|-------|
| ccagaaaagaa ggagaatggc gtgaacctgg gaggtggagc ttgcagtaag ctgaaatcac | 8100 |
| gccactgcac tctagcctgg gcgacagagc gagactccgt ctcaaaaaaaa aaaaaaaaaa | 8160 |
| aaaaaaaaagaa gaggaaagaa gggcaattac taagcaaata atatactaag acatttccca | 8220 |
| gagccaatgt tcatgaatat ccagtcaaaa tagcacaaaa attttctgag aacggaagaa | 8280 |
| aaacaccctt actaagtacc tgcactatga aatttcagtg catcagacgt aaagagaaag | 8340 |
| tcttaaaact ttcacagaga cacagcaggc cacataccag agtttagaag tcaaaatgac | 8400 |
| ttggctcctc aatagctaca ttggcaatta taagacagtg cacgttagcc ttcataattt | 8460 |
| tgagggaaaa tgatttctaa cctaaaattc gataaccaaa cttttttttt ttttctgag | 8520 |
| acggagactt gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc gtgatcccgg ctcactgcag | 8580 |
| cctccgcctc ctgggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tccccaggca gctgggggac | 8640 |
| cacaggcatg cgccaccacg cccagtcaag tataaagggt agaatgaaga cattttcca | 8700 |
| acttgcaggg tcacaaaact tgtcactcct ctgcacatctt tctcagaggg tgccagaata | 8760 |
| aggacatcta ccaaacaag tgcctaaacc aataattatc aagtggggtg atttttca | 8820 |
| caggggacat ttgttaatat atgaaaacag ttttagttgt cataactggg ggggtgggta | 8880 |
| gtccagtggaa tagaggccag ggtatgctgct aaacacccat acaggacaga accccatatc | 8940 |
| aaagaattat atggcctatg tcagtgtgtg ccagtattga gaaaccctgg tctcaaccaa | 9000 |
| aagagaatgt gatgtggaca caaaacgggc tccaaatggg agaagagggaa agggaaaggcc | 9060 |
| cagggatgtg gctctgcagc aacaccggag aacaaccagc ccagctagaa accagtagat | 9120 |
| tacctgactg tctggaaaac agtttgaaa atgatttta gatttgttgt tgtttgattt | 9180 |
| gtagattttt aaggagagtt tggttggaaat taatgctaag gtcatagaac actaagctaa | 9240 |
| atgaatgaat gaatacatgc gtacagttt ctaaaggaaa aaaaggtgaa catgtgaaaa | 9300 |
| ataaaaacac tgaatattga tctaaccaga aattatgaca taatgtgcca cagtgtgttag | 9360 |
| cattatgtta gcataaaaagt actaaatctt tatcttccat aataagaata gtaatataca | 9420 |
| attagggagc aaaaataaaat ataaacatat tatttagaaa aatggaggca gacaccagga | 9480 |
| aaaacaccta gtgagaagag taagaagtta cctctaaaga gtgcactca atgtggggag | 9540 |
| ctagtagggc aaggatgtac tttttgtgg ttgttgttgt tggtgagaca gggcttact | 9600 |
| ctgtcaccca ggcaagagcg tagtggcatc atcatggccc attgcagcct cgaccctcta | 9660 |
| ggctcaagca attcccccac ctcacccccc ctgagtagct gggaccacag gtgtgtgcca | 9720 |
| ctatgcctga ctaattttt ctttcatttg tagagatggg gtctcgctat gttgcctagg | 9780 |
| ctggccttga actcctggtt tcaagtgatc ctcctgcctc agcttcccaa agtgcgggaa | 9840 |
| ttgcagacat gagccaccac aaccaacctg tactctttc ttgttatgtt ttatagaact | 9900 |
| atttgacttt taaaaatca gacattttaa ttctttggat gtattttct ttctaaagcg | 9960 |
| tctcctttc cactagatat ctacagttt atatcagggt tatttattat tgattgtaaa | 10020 |
| agtcttaaga gtgttagata tggtctttc tcacctggct cagtggctaa taaacagagg | 10080 |

gagaagggct cagatgtgga tgggtatagt tcctgggggt ctaggactat ggaggtttg 10140
 ccttatatt tgaaaccac cagaaaaatg aaggaaatta aatcccattt gtttccagc 10200
 tcttcacat tgactttgga catattctt gaaatttcaa atctaagttt ggcattaaaa 10260
 gggagcgagt gcctttatt cttacctatg atttcatcca tgtcattcaa caaggaaaaa 10320
 cagggaaatac agaaaagttt ggccggtgag tactgccctt gtgccaaggc tgaacacttc 10380
 taacattttc ttatctgacc aggtggacca gcattctta gctgagatat atttggatct 10440
 gggagatatt cagtctgatt ataggaagct tttggggaa tttgcctgtc agattattgt 10500
 gctggttcag aaattccag ataggagaaa cagaatgcta gaaatttaaa atagttatta 10560
 tattttattc caataatata ctaccttta cctgttcag aacattctct gaaactattta 10620
 agacagttga taggaagatg ctgaaaagac atctgctgtc attgtgtatg gagtacagta 10680
 agggaaactag aattcagggc aaattttta atctctgatc tattactggc tacctacatg 10740
 ttcccaagca taatacttgt cttttgcct ttgtatcatc taaaatggg gacaaaaata 10800
 tgaaattaag ggctactatg atggtagag acatatcatg taaccaacac atacttaaca 10860
 aatcattgtc actatccctt atagttctgt ttgggtttct gcagaatata cctcagtggg 10920
 tctagtttc tcttggcaa aataaggggta tacgattgga tggcctcag cctggcgcgg 10980
 taggtcatgc ctgtaatctc agcactttgg gaggccaagg cacacagatc actggaggtc 11040
 ggagttttag accagcctga ccaacatggt gaaacccgt ctctactaaa aataaaaaaa 11100
 gtagccaggt gtggcggcac acgcctgtaa tctcagctac tcaggaggct gaggcagaat 11160
 tgctgaacc tggaaaggcag aagttgcagt gagccaagat cacGCCactg cactccagcc 11220
 tgggagacag agcaaggttc catctaaaaa aaaaaacatt ggatgatctt cttgagggac 11280
 catcttgaag aggagagaga gggaaaggcag gatgacagga aggagaaaaa gcactgacac 11340
 tgattgaggg gactttaaa aaatttagttt ctggaatcag accacaaata tagaaccagg 11400
 aagtatgttc agaaatcctt gtggattata attataactg attaataat cagttctgt 11460
 gtctcataga attaaaaagt ctagattatt attaaaaatg taatagccct tcgtcataga 11520
 atttctattt agtttgttt ttgaaaaata tatctgtat gtttagagaga ttgattgttt 11580
 tathtagatt ttagcctgg gacaatttc gcagaagtaa aaatcagaaa tgaaccttta 11640
 gttcagtagg aattttctta ttctaataga aagtcttagt gtgtttctt aatttcctgt 11700
 atgaaaatgtg ctctcccccc tctaacaactg tgctcatgtg gtttgctgca tcacccaaag 11760
 gttccgcccag tgggtgagg atgcatatct gatTTACGA CGGCGATGGGA atctcttcat 11820
 cactctctt gcgcgtatgt tgactgcagg gcttcctgaa ctcacatcag tcaaagatat 11880
 acagtatctt aaggataaaa accacttttc cttctctttt ggactttgt ggcattgagc 11940
 tcagtttag ctgcctgttt tattcaagtg gctgaaggaa gtagaacaaa gtcatttcct 12000
 ctaagatggt tcttagccag gagggaaaga atctggaaag tacataaagg aggaattttg 12060
 tagagtagct tgtaaccagg aagattttcc catcagtaga agggcgtaa agaagactgg 12120

tattgggctg tagccttctt actcacatta ctgaaagacc gcagatcagg agcgggtgc 12180
caccttgatt ttccacagtc tgccttttc ttgccaggat ctttagtaggt cttgagtcat 12240
cttactggat ttgggtggta gtggcaagca gctgtgcac ctgcagtaat tataaattat 12300
tttcatcttc aaaaaccttt tggaagaagt catattatct ccctatcttgggttctgcc 12360
tcctgcagat gatatttaaa taagaacatg aagcatgctg cctgatgggtg gctggggagg 12420
cacaaccaat ccagcctcct gcagactttg atatttgcac atctctacta aagtttatata 12480
aaatcatatt ttcccccttc catttttagga ctctcttgca tttaggaaaga gtgaagaaga 12540
agcactcaaa cagtttaagc aaaaatttga tgaggcgctc agggaaagct ggactactaa 12600
agtgaactgg atggcccaca cagttcgaa agactacaga tcttaacgt cagccttcgc 12660
tcctaattgtt tttgttgggt tcatttcatt ttcattttgc acttgcacta aattgaacat 12720
gaccctgtta gagatgttat aaagggaatg aaatcctgga actcagagtt aaattaagaa 12780
caaggcatcc cacagaacct aatctgaaca atccccgatg attccctctg cttttgaat 12840
gcttccaaga cttatcatga aaactgtcaa tggataatca tttcctgctg actttgcacg 12900
ccaaggaatg ctactaggga ttgtttccgt ttttgtttgt ttttctaattttgttact 12960
tcccagaatg gtgtaaatac ttctttcaa tggatgtacc aagtattgtc actcagccaa 13020
caactttcc acacctgggg gttggggct gttcttactg tccaaatgaa gctaaaaaga 13080
aaggcatctt tcttcccttt taaaattgtg taaactgcaa attataatat aatttgaatt 13140
tatgattatt ttccagaaga aatctgtaa acctgtggat actcattaaat tctttgtta 13200
atatttattt ccatgatagc atcattccag ccagacttgc tgaaaatcta ctggtgaggc 13260
aaatataata tatataaaata tgctacatat atatttataa aatttctagt gggagttcta 13320
tataaatgtt tctttggat tcttcagcct gtgatttaaa gttttacaaa aagcagagct 13380
ttttcctaag ttactttca gtttagtaac tgtgtgatcc agttcttcca gctgcttcta 13440
taatgaggca catattaata cagttttat atggtatcta tgaaagagtt cacttcata 13500
agaataatac ttgagcaa atgttccaa gaaatggcaaa atgaaaagaa acctatttt 13560
ggaataaaact ccagatctga aattcagtat tttagaaaaa tgccagctct tcttactgt 13620
tttattaaaa ctgtataaa tgtgattttt ttcaaggata ttgttcaaa ttgaaaatgtt 13680
ttcacgccac acggaaatct ttaagttatt tggtgaggta ccataatattt agggtgctag 13740
gggcaagtaa tgtaatatg tgcaatagga actactgggt tgaatgtgt aatgggtgat 13800
ctctctgagt cctggcaaca tccagcaaaa ctactgctta ttctccaaag aatattggga 13860
gctctcaatc ctcggtgata tggaaaagag aactgagttat ttgcctatg actgagctt 13920
ctataggaat ttattaaag aatgttaat ttgttgcctt ttcttaatgt tctcagtc 13980
ataaaatgtt gagctgggtt cggctgctct tgaaatgggt gggcttc tttatggta 14040
gactgggcct ttggaaacttg gcactggAAC tccaaagaaat ggccaaatgtca gtagacaaac 14100
caacctcagg aataggctaa ggcttattat ggcctttcc ctgacttctc cccttgc 14160

ccagcctcat caggcatggt ataggaggcc ccctggactt tgggggagc ctgaggtaag 14220
 gagccatgca tatgggaggt gtcctgaagt ctggtagtt acttggcact gagccaaggc 14280
 cagactctgc tgctttggag ctcttgttca tggggcagat gctggagcag tccagttcct 14340
 tggaaataac tcagctgagg atgggagttg gccctgaaat tcctcatttc cagggctggt 14400
 gtagactcac tgagacttcc aggaatagaa ctatgaaagg acaggttgt tcagagatct 14460
 ttgtctagta gccacccacc atttcatgaa ccaggccgca ggtcagtggt ttggagaatg 14520
 gtgaacactg ccaggaagaa atggatacca ttcttccag aggggtctcc tcagccaaaa 14580
 ggagggcctt gataaataca tgccaaatca gtgaagttca agtcaactgt tttcccata 14640
 tgggcaccaa attgtatctt tcctgtttc tttgaagggt taagtaacgt gaccatagtc 14700
 acagagtagt ttagggagcc agtattcaaa cccagaaaagt aagaagccta ttttaattat 14760
 ctgtgctctt tactcacaat gcctcagttt acatttcaga tttattgggt tccacaaata 14820
 gaaacctatg gaaattttga atcaaattgc attaagctat agacaagggt gagacaaatt 14880
 gacatctcca gaatatttgag tttccaaaa tatgtaagtg gagtacccat ttatttagat 14940
 tatcttcat ttatatccgc aatgatttat agtattctgt gtttacatat tatgcatcgt 15000
 ttgttagatt cctggtaag tgactttatt gtaagttca ttgttgttta tctatagcaa 15060
 tcattctcca agtgtggtcc cctgatgagg agcatcagca tcaccagaga gaactggta 15120
 aaaatgcaaa ttcttaattt ttaattttt tgagtacata gtagatatat atatggata 15180
 catggaatat tttgatacag gcatataaca tgtaatttac gcatcagggt aattgggta 15240
 tccattacct caagcattta tccttgtat tagaaacaat ccagttatac tcttttagtt 15300
 attttaagat ctataattaa attatcgact atagttactc tggtgctt tcaaatacta 15360
 gatcttattt attcttacta tttttttgt acccatagaa atgcagattc ttggggggc 15420
 ctggcagctc acacctgtaa tcccagcatt ttggggggc gaggccgggg aatcacctga 15480
 ggtcaggagt tcaagattag cctggccaac atggtaaac ctgtatctac taaaaacaca 15540
 aaaatttagct gggcatggtg gctggctcct gtaatcccag ctactcgaaa ggctgaggta 15600
 ggagaatcac ttgaacccag gaggcggagg ttgcagtagc cgagatcaca ccactgcact 15660
 ccagcctggg taacagagt agactccatc taaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaatgcaca 15720
 tcctttagcc ctgccctgga gctactgatt tagaaatggg ggtggagccc caaacctgta 15780
 tttaatttaa ttttatttatttattttt ttgagatgga gtctcgctt gttccccagg 15840
 ctggagtgca gtgggtgtat ctcgattcac ttcaacctcc acctcccagg ttcaagcaat 15900
 tatgtctcaa cctcccgagt tttagctggta ctacaggtat gcaccaccaat gtccagctaa 15960
 tttttgtatt tttaataaaag acagggtttc accatattgg tcaggctggt ctcgaactcc 16020
 tgacccagg tgatccaccc acctcaacct cccaaagtgc tgggattata ggcatgagcc 16080
 accgcaccca gccaaacctg tattttcata aagttccaga gcaaagggtcc acaaatacat 16140
 ttgatgtttg tatttagcag acttataaaac tttctaatta atcctaacaa tttattttgt 16200

tgaatttttt ttttttttc ttgagacagg gtctcaactat gtcacccagg ctggagtgc 16260
 gtggcgtact ctcggctcac tgcaacctct gtctccctggg ctttaggtggt cctccgacct 16320
 cagcctcctg aatagctggg gccacaggca tgcaccacca cacgcagcta atttttgtt 16380
 gtttgtttgt ttgttttaag agacggaggt ttaccatgtt gcccaggttg gcctcaaact 16440
 tctggactca agcagtctg 16459

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

<400> 87
 attctctccc cagcttgctg agcccttgc tccccctggcg actgcctgga cagtcagcaa 60
 ggaattgtct cccagtgcata tttgcccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct 120
 gccacctgct gcagtctaca cagttcggg aagagggaaag gaacctcaga ccttccagat 180
 cgcttcctct cgcaacaaaac tatttgcgc aggaataaaag atggctgctg aaccagtaga 240
 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgctt actttatagc 300
 tgaagatgat gaaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt 360
 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga 420
 agatatgact gattctgact gttagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat 480
 gtataaaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaaat 540
 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttcccttaag gaaatgaatc ctccctgataa 600
 catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtgtcccg gacatgataa 660
 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagttgtg aaaaagagag 720
 agacccctttt aaactcattt tgaaaaaaga ggtatgaaatggggatagat ctataatgtt 780
 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgcagtg gtcacgcct 840
 gtaatcccg ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcg gtgtcaaga 900
 ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaaa ttagctgagt 960
 gtagtgacgc atgcccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc 1020
 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgtctca gcctggcaa 1080
 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataat aaacaaataa aaaattcata 1140
 atgtg 1145

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

<400> 88
 tttttttttt ttttttttgg acacagggtc ttgctgttgc ccaggctgga gtgcagtggc 60
 atgaccatag ctcactgcag ctttgacttc cttaactcaa gcaatcctct tgcctcagcc 120

| | |
|---|-----|
| tcctgttagca ctgttaggcac acacaactat gcctggctaa ttttaacatt tttcttcac | 180 |
| cttcttgacc cttatcttct atacccggct aattttttgt agagacagtg tcttgctatg | 240 |
| ttgtccaaggc tggcttgaa ttccctgcct caagcaatcc ttccacctca gcttcctgag | 300 |
| tgttaggatt acaggcatga gccactgcac ctggcctcca acaggttaatt tttagaacatt | 360 |
| tttccctcta cactaattac cttccataaa cttccatttg ttatcaactt ctttctgatg | 420 |
| ttgtattcat agagcatgaa tatcttagaa agatggcacc atccttctat taataagacc | 480 |
| agcagaatag ctcagttaa agttcctcta aacccaagaa aatatcaaac aaaaatgtct | 540 |
| tttttagat aaatttgaag tcagaagata ttttgatatg agtctagtca tctcttgta | 600 |
| tccatggggg attgggtcct gaaacccttg gataccaaaa tccacagaag gatgctcaag | 660 |
| tctctgtaaa atagcatagt atttatatac agcctatgca catttccccca tacactttag | 720 |
| attactcttag at | 732 |

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

| | |
|---|------|
| <400> 89 gtgcctcttag ttttggttt ctgttcacc ttgtgtctga gctggctctga aggctggttg | 60 |
| ttcagactga gcttcctgcc tgcctgtacc ccggccaaacag cttcagaaga aggtgactgg | 120 |
| tggctgcctg aggaatacca gtggcaaga gaatttagcat ttctggagca tctgctgtct | 180 |
| gagcagcccc tgggtgcgtc cactttctgg gcacgtgagg ttggccttg gcccctgag | 240 |
| ccctttagtt ggtcacttga accttggaa tattgagatt atattctcct gcctttaaa | 300 |
| aagatggact tcagcagaaa tctttatgat attgggaac aactggacag tgaagatctg | 360 |
| gcctccctca agttcctgag cctggactac attccgaaaa ggaagcaaga acccatcaag | 420 |
| gatgccttga tgttattcca gagactccag gaaaagagaa tggggagga aagcaatctg | 480 |
| tccttcctga aggagctgct ctccgaatt aatagactgg atttgctgtat tacctaccta | 540 |
| aacactagaa aggaggagat ggaaaggaa cttcagacac caggcaggc tcaaatttct | 600 |
| gcctacaggt tccacttctg ccgcattgagc tggctgaag caaacagcca gtgccagaca | 660 |
| cagtctgtac ctttctggcg gagggtcgat catctattaa taagggtcat gctctatcag | 720 |
| atttcagaag aagtgagcag atcagaattt aggtctttt agtttctttt gcaagaggaa | 780 |
| atctccaaat gcaaactgga tcatgacatg aacctgctgg atattttcat agagatggag | 840 |
| aagagggtca tcctgggaga aggaaagttt gacatcctga aaagagtctg tgcccaaatc | 900 |
| aacaagagcc tgctgaagat aatcaacgac tatgaagaat tcagcaaagg ggaggagttt | 960 |
| tgtgggtaa tgacaatctc ggactctcca agagaacagg atagtgaatc acagactttt | 1020 |
| gacaaagttt accaaatgaa aagcaaacct cggggatact gtctgatcat caacaatcac | 1080 |
| aattttgcaa aagcacggga gaaagtgcctt aaacttcaca gcattaggga caggaatgga | 1140 |
| acacacttgg atgcaggggc tttgaccacg acctttgaag agcttcattt tgagatcaag | 1200 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------|
| ccccacgatg | actgcacagt | agagcaaatc | tatgagattt | tgaaaatcta | ccaactcatg | 1260 |
| gaccacagta | acatggactg | cttcatctgc | tgtatccct | cccatggaga | caagggcatc | 1320 |
| atctatggca | ctgatggaca | ggaggcccc | atctatgagc | tgacatctca | gttcactgg | 1380 |
| ttgaagtgcc | cttccctgc | tggaaaaccc | aaagtgttt | ttattcaggc | ttgtcagggg | 1440 |
| gataactacc | agaaaggat | acctgtttag | actgattcag | aggagcaacc | ctatttagaa | 1500 |
| atggatttat | catcacctca | aacgagatat | atcccggatg | aggctgactt | tctgctgggg | 1560 |
| atggccactg | tgaataactg | tgtttcctac | cgaardccctg | cagagggAAC | ctggtacatc | 1620 |
| cagtcacttt | gccagagcct | gagagagcga | tgtccitcgag | gcgatgat | tctcaccatc | 1680 |
| ctgactgaag | tgaactatga | agtaagcaac | aaggatgaca | agaaaaacat | ggggaaacag | 1740 |
| atgcctcagc | ctactttcac | actaagaaaa | aaacttgtct | tcccttctga | ttgatggtgc | 1800 |
| tatTTTgttt | gttttgtttt | gttttgtttt | tttgagacag | aatctcgctc | tgtcgcccag | 1860 |
| gctggagtgc | agtggcgtga | tctcgctca | ccgcaagctc | cgcctccgg | gttcaggcca | 1920 |
| ttctcctgcc | tcagcctccc | gagtagctgg | gactacaggg | gcccgccacc | acacctggct | 1980 |
| aatttttaa | aaatattttt | agtagagaca | gggtttca | gtgttagcca | gggtggtctt | 2040 |
| gatctcctga | cctcgtgatc | cacccacctc | ggcctcccaa | agtgcgggaa | ttacaggcgt | 2100 |
| gagccaccgc | gcctggccga | tggta | ctt | tagatataac | actatgttt | 2160 |
| ttcttagattt | tctactttat | taattgtttt | gcactttttt | ataagagcta | aagttaata | 2220 |
| ggatattaac | aacaataaca | ctgtctcctt | tctcttatgc | ttaaggcttt | ggaaatgttt | 2280 |
| ttagctggtg | gcaataaata | ccagacacgt | acaaaatcca | gctatgaata | tagagggctt | 2340 |
| atgattcaga | ttgttatcta | tcaactataa | gccactgtt | aatattctat | taactttaa | 2400 |
| tctcttcaa | agctaaattc | cacactacca | cattaaaaaa | attagaaagt | agccacgtat | 2460 |
| ggtggctcat | gtctataatc | ccagcac | ttt | gggaggttga | ggtgggagga | 2520 |
| ccaagaggc | aaggctgcag | tgagccatgt | tcacaccgct | gcactcaagc | ttgggtgaca | 2580 |
| gaacaagacc | ccgtctcaa | aaaaattttt | tttttaataa | acaaaat | gtttgaaatc | 2640 |
| ttttaaaaat | tcaa | atgattt | tttacaagtt | ttaaataagc | tctccccaaa | 2700 |
| gccttcttat | tgctttatg | atatatata | gttggctaa | ctatattgc | ttttgctaa | 2760 |
| caatgctctg | gggtctttt | atgcatttgc | atttgcttt | tcatctctgc | ttggattatt | 2820 |
| ttaaatcatt | aggaat | ttatctttaa | aatttaagta | tctttttca | aaaacatttt | 2880 |
| ttaatagaat | aaaatataat | ttgatctt | taaa | | | 2914 |

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

<400> 90
aagactgcga gctcccgca cccccctcgca ctccctctgg ccggcccaagg gcgccttcag 60

| | | | | | | |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cccaacctcc | ccagccccac | gggcgccacg | gaaccgcgtc | gatctcgccg | ccaactggta | 120 |
| gacatggaga | cccctgcctg | gccccgggtc | ccgcgccccg | agaccgcccgt | cgctcgacg | 180 |
| ctcctgctcg | gctgggtctt | cgcggcgtt | caggcactac | aaatactgtg | | 240 |
| gcagcatata | attnaacttg | gaaatcaact | aatttcaaga | caatttggaa | gtggaaaccc | 300 |
| aaacccgtca | atcaagtcta | cactgttcaa | ataagcacta | agttaggaga | ttggaaaagc | 360 |
| aatatgtttt | acacaacaga | cacagagtgt | gacctcaccg | acgagattgt | gaaggatgtg | 420 |
| aagcagacgt | acttggcacg | ggtcttctcc | tacccggcag | ggaatgtgga | gagcaccggt | 480 |
| tctgctgggg | agcctctgta | tgagaactcc | ccagagttca | caccttacct | ggagacaaac | 540 |
| ctcggacagc | caacaattca | gagtttgaa | caggtggaa | caaaagtgaa | tgtgaccgta | 600 |
| gaagatgaac | ggacttttagt | cagaaggaac | aacactttcc | taagcctccg | ggatgtttt | 660 |
| ggcaaggact | taatttatac | actttattat | tggaaatctt | caagttcagg | aaagaaaaaca | 720 |
| gccaaaacaa | acactaatga | gttttgatt | gatgtggata | aaggagaaaa | ctactgttcc | 780 |
| agtgttcaag | cagtgattcc | ctcccgaaca | gttaaccgga | agagtacaga | cagccggta | 840 |
| gagtgtatgg | gccaggagaa | aggggaattc | agagaaatat | tctacatcat | tggagctgtg | 900 |
| gtatttgtgg | tcatcatcct | tgtcatcatc | ctggctatat | ctctacacaa | gtgtagaaag | 960 |
| gcaggagtgg | ggcagagctg | gaaggagaac | tccccactga | atgtttcata | aaggaagcac | 1020 |
| tgttggagct | actgcaaatg | ctatattgca | ctgtgaccga | gaacttttaa | gaggatagaa | 1080 |
| tacatggaaa | cgcaaatgag | tatttcggag | catgaagacc | ctggagttca | aaaaactctt | 1140 |
| gatatgacct | gttattacca | ttagcattct | ggtttgaca | tcagcattag | tcactttgaa | 1200 |
| atgtaacgaa | tggtactaca | accaattcca | agtttaatt | ttaacacca | tggcaccttt | 1260 |
| tgcacataac | atgctttaga | ttatataattc | cgcacttaag | gattaaccag | gtcgccaag | 1320 |
| caaaaacaaa | tggaaaatg | tctaaaaaaa | tcctgggtgg | actttgaaa | agcttttttt | 1380 |
| ttttttttt | tttgagacgg | agtcttgctc | tgttgcccg | gctggagtgc | agtagcacga | 1440 |
| tctcggtca | ttgcacccct | ccgtctctcg | ggttcaagca | attgtctgcc | tcagcctccc | 1500 |
| gagtagctgg | gattacaggt | gcmcactacc | acgccaagct | atttttcta | tttttttagta | 1560 |
| gagatgggtt | ttcaccatct | tggccaggct | ggtcttgaat | tcctgacctc | agtatccac | 1620 |
| ccaccttggc | ctccccaaaga | tgcttagtatt | atggcgtga | accaccatgc | ccagccgaaa | 1680 |
| agctttgag | gggctgactt | caatccatgt | aggaaagtaa | aatggaaagga | aattgggtgc | 1740 |
| atttctagga | cttttctaac | atatgtctat | aatatagtgt | ttaggttctt | ttttttttca | 1800 |
| ggaatacatt | tggaaattca | aaacaattgg | gcaaactttg | tattaatgtg | ttaagtgcag | 1860 |
| gagacattgg | tattctggc | agcttcctaa | tatgccttac | aatctgcact | ttaactgact | 1920 |
| taagtggcat | taaacatttg | agagctaact | atattttat | aagactacta | tacaaactac | 1980 |
| agagtttatg | attnaaggta | cttaaagctt | ctatggtga | cattgtatata | ataattttt | 2040 |
| aaaaaggtt | ttctatatgg | ggattttcta | tttatgttagg | taatattgtt | ctatttgtat | 2100 |

| | |
|--|------|
| atattttagat aattttatTTA atataactTTA aataaaaggTG actgggaATT gtt | 2153 |
| | |
| <210> 91 | |
| <211> 5133 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 91 | |
| cctctttcac cctgtctagg ttGCCAGCAA atcccacGGG CCTCCtGACG CTGCCCTGG | 60 |
| ggccacaggt ccCTCAGGT ctggAAaggat gaaggattcc tgcAtcaCTG tgATGGCCat | 120 |
| ggcGCTGCTG tctgggttct ttttCTTCGC GCCGGCCTG agctacaACC tggacGTGCG | 180 |
| gggcGCGCGG agcttCTCCC caccGCGCgc CGGGAGGCAc tttggataCC gCgtCCtGCA | 240 |
| ggTCGGAAAC ggggtcatcg tgggAGCTCC AGGGGAGGGG AACAGCACAG gaAGCCTCTA | 300 |
| tcaGtGCCAG tcGGGcacAG gacACTGcCT GCCAGtCACC CTGAGAGGTT CCAACTATAc | 360 |
| ctccaAGTAC ttggGAATGA CCTTGGCAAC AGACCCACA GATGGAAGCA ttttggCCTG | 420 |
| tGACCCtGGG CTGTCTCGAA CGTGTGACCA GAACACCTAT CTGAGTGGCC TGTGTTACCT | 480 |
| cttCCGCCAG aatCTGcAGG GTCcccATGCT GCAGGGCGC CCTGGTTTC AGGAATGTAT | 540 |
| caAGGGCAAC GTAGACCTGG tatttCTGTT tgATGGTTG ATGAGCTTGC AGCCAGATGA | 600 |
| atTTcAGAAA attCTGGACT tCATGAAGGA TGTGATGAAG AAACtCAGCA ACACtTCGTA | 660 |
| CCAGTTGCT GCTGTTCAgT tttCCACAAG CtACAAAACA GAATTGATT TCTCAGATTa | 720 |
| TGTTAAATGG aaggACCCtG ATGCTCTGCT GAAGCATGTA AAGCACATGT TGCTGTTGAC | 780 |
| caatacCTTT GGTGCCATCA ATTATGTCGC GACAGAGGTG TTCCGGGAGG AGCTGGGGC | 840 |
| CCGGCCAGAT GCCACCAAAG TGCTTATCAT CATCACGGAT GGGGAGGCA CTGACAGTGG | 900 |
| CaACATCGAT GCGGCCAAAG ACATCATCCG CTACATCATC GGGATTGGAA AGCATTTCa | 960 |
| GACCAAGGAG AGTCAGGAGA CCCTCCACAA ATTtGCAtCA AAACCCGCGA GCGAGTTGT | 1020 |
| GAAAATTCTG GACACATTG AGAAGCTGAA AGATCTATTc ACTGAGCTGC AGAAGAAGAT | 1080 |
| CTATGTCATT GAGGGCACAA GCAAACAGGA CCTGACTTCC TTCAACATGG AGCTGTCCTC | 1140 |
| CAGCGGCATC AGTGTGACC TCAGCAGGGG CCATGCAgTC GTGGGGCAG TAGGAGCCA | 1200 |
| GGACTGGGCT GGGGGCTTtC TTGACCTGAA GGCAGACCTG CAGGATGACA CATTtATTGG | 1260 |
| GAATGAACCA TTGACACCAG AAGTGAAGAGC AGGCTATTG GTTACACCG TGACCTGGCT | 1320 |
| GCCCTCCCGG CAAAAGACTT CGTTGCTGGC CTCGGGAGCC CCTCGATAcc AGCACATGGG | 1380 |
| CCGAGTGTG CTGTTCCAAG AGCCACAGGG CGGAGGACAC TGGAGCCAGG TCCAGACAA | 1440 |
| CCATGGGACC CAGATTGGCT CTTATTCGG TGGGGAGCTG TGTGGCGTcG ACgtGGACCA | 1500 |
| AGATGGGGAG ACAGAGCTGC TGCTGATTGG TGCCCCACTG TTCTATGGGG AGCAGAGAGG | 1560 |
| AGGCCGGGTG TTTATCTACC AGAGAAGACA GTTGGGGTTT GAAGAAGTCT CAGAGCTGCA | 1620 |
| GGGGGACCCC GGCTACCCAC TCAGGGCGGTT TGGAGAAGCC ATCACTGCTC TGACAGACAT | 1680 |
| CAACGGCGAT GGGCTGGTAG ACgtGGCTGT GGGGGCCCT CTGGAGGAGC AGGGGGCTGT | 1740 |
| GTACATCTTC AATGGGAGGC ACGGGGGGCT TAGTCCCCAG CCAAGTCAGC GGATAGAAGG | 1800 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------|
| gacccaagtgc | ctctcaggaa | ttagtggtt | tggacgctcc | atccatgggg | tgaaggacct | 1860 |
| tgaaggggat | ggcttggcag | atgtggctgt | gggggctgag | agccagatga | tcgtgctgag | 1920 |
| ctcccgcccc | gtggtgata | tggtcaccct | gatgtccttc | tctccagctg | agatcccagt | 1980 |
| gcatgaagtgc | gagtgctcct | attcaaccag | taacaagatg | aaagaaggag | ttaatatcac | 2040 |
| aatctgtttc | cagatcaagt | ctctctaccc | ccagttccaa | ggccgcctgg | ttgccaatct | 2100 |
| cacttacact | ctgcagctgg | atggccaccg | gaccagaaga | cgggggttgt | tcccaggagg | 2160 |
| gagacatgaa | ctcagaagga | atatacgat | caccaccagc | atgtcatgca | ctgacttctc | 2220 |
| atttcatttc | ccggtatgtg | ttcaagacct | catctcccc | atcaatgttt | ccctgaattt | 2280 |
| ctctcttgg | gaggaggaag | ggacaccgag | ggaccaaagg | gchgagggca | aggacatacc | 2340 |
| gcccatcctg | agaccctccc | tgcactcgga | aacctggag | atccctttt | agaagaactg | 2400 |
| tggggaggac | aagaagtgtg | aggcaaactt | gagagtgtcc | ttctctcctg | caagatccag | 2460 |
| agccctgcgt | ctaactgctt | ttgcccgcct | ctctgtggag | ctgagcctga | gtaacttgga | 2520 |
| agaagatgct | tactgggtcc | agctggacct | gcacttcccc | ccgggactct | ccttccgcaa | 2580 |
| ggtaggatg | ctgaagcccc | atagccagat | acctgtgagc | tgcgaggagc | ttccctgaaga | 2640 |
| gtccaggcct | ctgtccaggg | cattatctr | caatgtgagc | tctccatct | tcaaagcagg | 2700 |
| ccactcgggtt | gctctgcaga | tgtgtttaa | tacactggta | aacagctcct | ggggggactc | 2760 |
| ggttgaattt | cacgccaatg | tgacctgtaa | caatgaggac | ttagacctcc | tggaggacaa | 2820 |
| ctcagccact | accatcatcc | ccatcctgta | ccccatcaac | atcctcatcc | aggaccaaga | 2880 |
| agactccaca | ctctatgtca | gtttcacccc | caaaggcccc | aagatccacc | aagtcaagca | 2940 |
| catgtaccag | gtgaggatcc | agccttccat | ccacgaccac | aacataccca | ccctggaggc | 3000 |
| tgtggttggg | gtgccacagc | ctcccgacga | ggggcccatc | acacaccagt | ggagcgtgca | 3060 |
| gatggagcct | cccgccct | gccactatga | ggatctggag | aggctcccg | atgcagctga | 3120 |
| gccttgcctc | cccgagcccc | tgtcccgctg | ccctgttgc | ttcaggcagg | agatcctcgt | 3180 |
| ccaagtgatc | gggactctgg | agctgggggg | agagatcgag | gcctttcca | tgttcagcct | 3240 |
| ctgcagctcc | ctctccatct | ccttcaacag | cagcaagcat | ttccacctct | atggcagcaa | 3300 |
| cgcctccctg | gcccaggttt | tcatgaaggt | tgacgtggtg | tatgagaagc | agatgctcta | 3360 |
| cctctacgtg | ctgagcggca | tggggggct | gctgctgctg | ctgctcat | tcatagtgt | 3420 |
| gtacaagggtt | ggtttcttca | aacggAACCT | gaaggagaag | atggaggctg | gcagaggtgt | 3480 |
| cccgaatgga | atccctgcag | aagactctga | gcagctggca | tctggcaag | aggctgggaa | 3540 |
| tcccgctgc | ctgaagcccc | tccatgagaa | ggactctgag | agtgggtgg | gcaaggactg | 3600 |
| agtccaggcc | tgtgaggtgc | agagtgc | gaactggact | caggatgccc | aggccactc | 3660 |
| tgcctctgcc | tgcattctgc | cgtgtccct | cggcgagtc | actgcctc | cctggccctc | 3720 |
| agtttcccta | tctcgaacat | ggaactcatt | cctgaatgtc | tcctttgcag | gctcataggg | 3780 |
| aagacctgct | gagggaccag | ccaagagggc | tgcaaaagtgc | agggcttgc | attaccagac | 3840 |

| | |
|---|------|
| ggttcaccag cctctcttgg ttcccttcctt ggaagagaat gtctgatcta aatgtggaga | 3900 |
| aactgttagtc tcaggaccta gggatgttct ggccctcacc cctgccttgg gatgtccaca | 3960 |
| gatgcctcca ccccccaagaa cctgtccttg cacactcccc tgcactggag tccagtctct | 4020 |
| tctgctggca gaaagcaaataat gtgacctgtg tcactacgtg actgtggcac acgccttgg | 4080 |
| cttggccaaa gaccaaattc cttggcatgc cttccagcac cctgcaaaat gagaccctcg | 4140 |
| tggccttccc cagcctcttc tagagccgtg atgcctccct gttgaagctc tggtgacacc | 4200 |
| agcctttctc ccaggccagg ctcccttcctg tcttcctgca ttcacccaga cagctccctc | 4260 |
| tgcctgaacc ttccatctcg cccacccctc cttccttgcac cagcagatcc cagctcacgt | 4320 |
| cacacacttg gttgggtcct cacatcttc acacttccac caccctgcac tactccctca | 4380 |
| aagcacacgt catgtttctt catccggcag cctggatgtt tttccctgt ttaatgattg | 4440 |
| acgtacttag cagctatctc tcagtgaact gtgaggtaa aggctatact tgtcttgg | 4500 |
| accttggat gacgcccgtat gatatgtcag ggcgtggac atctagtagg tgcttgacat | 4560 |
| aatttcactg aattaatgac agagccagt ggaagataca gaaaaagagg gccggggctg | 4620 |
| ggcgcggtgg ttcacgcctg taatcccagc actttggag gccaggagg gtggatcacc | 4680 |
| tgaggtcagg agtttagaggc cagcctggcg aaacccatc tctactaaaa atacaaaatc | 4740 |
| caggcgtgg ggcacacacc tctactccca gctactcagg aggttgggtt aggagaattg | 4800 |
| cttgaacctg ggaggtggag gttgcagtga gccaaaggattg cgccattgca ctccagcctg | 4860 |
| ggcaacacag cgagactccg tctcaaggaa aaaataaaaaa taaaaagcgg gcacgggccc | 4920 |
| ggacatcccc acccttggag gctgtttct caggctctgc cctgccttag ctccacaccc | 4980 |
| tctccagga cccatcacgc ctgtgcagtg gccccacag aaagactgag ctcaaggtgg | 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 cgaaaaagatg gagcaagaag | 60 |
| ccgagcccgaa ggggcggcccg cgacccctct gaccgagatc ctgctgttt cgccagg | 120 |
| agcaccgtcc ctccccggat tagtgcgtac gagcgtccag tgccctggcc cggagagtgg | 180 |
| aatgatcccc gaggcccagg gcgtcgtgct tccgcgcgcc ccgtgaagga aactggggag | 240 |
| tcttgaggga ccccgactc caagcgcgaa aaccccgat ggtgaggagc aggcaaatgt | 300 |
| gcaataccaa catgtctgtt cctactgtat gtgcgttaac cacctcacag attccagctt | 360 |
| cggacaaga gaccctgggtt agaccaaagc cattgtttt gaagtttatta aagtctgttg | 420 |
| gtgcacaaaa agacacttat actatgaaag agttttttt ttatcttggc cagtatatta | 480 |

| | |
|--|------|
| tgactaaacg attatatgtat gagaagcaac aacatattgtat attttgttca aatgatcttc | 540 |
| taggagattt gtttggcgtg ccaagcttct ctgtgaaaga gcacaggaaa atatatacca | 600 |
| tgatctacag gaacttggtat gtagtcaatc agcaggaatc atcggactca ggtacatctg | 660 |
| tgagtgagaa caggtgtcac cttaaagggtg ggagtgtatca aaaggaccat gtacaagagc | 720 |
| ttcaggaaga gaaaccttca tcttcacatt tggtttcttag accatctacc tcatacttagaa | 780 |
| ggagagcaat tagtgagaca gaagaaaatt cagatgaatt atctggtcaa cgacaaaagaa | 840 |
| aacgccacaa atctgatagt atttccctt cctttgtatca aagcctggct ctgtgtgtaa | 900 |
| taagggagat atgttgtaa agaagcagta gcagtgaatc tacagggacg ccatacgatc | 960 |
| cggatcttga tgctgggtatca agtgaacatt caggtgattt gttggatcatg gattcagttt | 1020 |
| cagatcagtt tagtgtagaa ttgttttttgc aatctctcgat ctcagaagat tatagcctta | 1080 |
| gtgaagaagg acaagaactc tcagatgaag atgatgaggt atatcaagtt actgtgtatc | 1140 |
| aggcagggga gagtgatatacattttt aagaagatcc tgaaatttcc ttagctgact | 1200 |
| attggaaatg cacttcatgc aatgaaatga atccccccct tccatcacat tgcaacagat | 1260 |
| gttggccct tcgtgagaat tggcttcctg aagataaagg gaaagataaa gggaaatct | 1320 |
| ctgagaaagc caaactggaa aactcaacac aagctgaaga gggctttgat gttcctgatt | 1380 |
| gtaaaaaaaaac tatagtgaat gattccagag agtcatgtgt tgaggaaaat gatgataaaa | 1440 |
| ttacacaagc ttcacaatca caagaaagtga aagactattt tcagccatca acttctagta | 1500 |
| gcattattta tagcagccaa gaagatgtatca aagagtttga aaggaaagaa acccaagaca | 1560 |
| aagaagagag tgtggaatct agtttgcctt ttaatgccat tgaaccttgcgt gtgattttgc | 1620 |
| aaggtcgacc taaaaatggt tgcattgtcc atggcaaaac aggacatctt atggcctgct | 1680 |
| ttacatgtgc aaagaagcta aagaaaagga ataagccctg cccagttatgt agacaaccaa | 1740 |
| ttcaaataatgtat ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 1800 |
| ttctaactat ataacccttagt gaatttttagac aacctgaaat ttattcacat atatcaaagt | 1860 |
| gagaaaatgc ctcaattcac atagatttct tctcttttagt ataattgacc tactttggta | 1920 |
| gtggaaatgtt gataacttac tataatttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 1980 |
| ctcctaattt taaataattt ctactctgttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 2040 |
| cttaaatatgttatgttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 2100 |
| tctgttaccc aggctggagt gcagtggcgt gatctggct cactgcaagc tctgcctccc | 2160 |
| gggttcgcac cattcttcctg cctcagccctc ccaatttagct tggcctacag tcatacgatc | 2220 |
| ccacacccctgg ctaatttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 2280 |
| atggtctcgatc tctccatcgatccgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc ttttttttttgc | 2340 |
| acaggcatga gccaccgc | 2357 |

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

<213> Homo sapiens

| | | |
|---|------|--|
| <400> 93 | | |
| agggagaggc agagaggcag gcagcctgct gggctttcc tgctgttcaa aacttacccg | 60 | |
| gcccttacag agaaatctt ctcctctct tctgcctga atgtttccc aaacatgaag | 120 | |
| gtgataagct tattcatttt ggtgggattt ataggagat tccaaagttt ttcaagtgc | 180 | |
| tcctctccag tcaactgcca gtgggacttc tatgcccctt ggtcagaatg caatggctgt | 240 | |
| accaagactc agactcgca gcggtcagtt gctgttatg ggcagtatgg aggccagcct | 300 | |
| tgtgttgaa atgctttga aacacagtcc tgtgaaccta caagaggatg tccaaacagag | 360 | |
| gagggatgtg gagagcgitt caggtgctt tcaggtcagt gcatcagcaa atcattggtt | 420 | |
| tgcaatgggg attctgactg tcatgaagac agtgcgtatg aagacagatg tgaggactca | 480 | |
| gaaaggagac ctccctgtga tatkataaa ctcctcccta acatagaact tactggaaat | 540 | |
| ggttacaatg aactcaactgg ccagtttagg aacagagtca tcaataccaa aagtttttgt | 600 | |
| ggtcaatgta gaaagggttt tagtggggat ggaaaagatt tctacaggtt gagtggaaat | 660 | |
| gtccctgtcct atacattcca ggtaaaata aataatgatt ttaattatga attttacaat | 720 | |
| agtacttggt cttatgtaaa acatacgtcg acagaacaca catcatctag tcggaagcgc | 780 | |
| tccttttta gatcttcattc atcttcttca cgcatgtata ctccacatac caatgaaatc | 840 | |
| cataaaggaa agagttacca actgctggtt gttgagaaca ctgttgaagt ggctcagttc | 900 | |
| attaataaca atccagaatt ttatcaactt gctgagccat tctggaaagga gctttccac | 960 | |
| ctcccccttc tcatgtacta cagtcctac cgaagattaa tcgaccagta cggcacat | 1020 | |
| tatctgcaat ctgggtcggtt aggaggagaa tacagatcc tattttatgt ggactcagaa | 1080 | |
| aaataaaaac aaaatgattt taattcagtc gaagaaaaga aatgtaaatc ctcaggttgg | 1140 | |
| cattttgtcg tttaaattttc aagtcatgga tgcaaggaac tggaaaacgc tttaaaagct | 1200 | |
| gcttcaggaa cccagaacaa tgtattgcga ggagaaccgt tcatacagg gggaggtgca | 1260 | |
| ggcttcatat ctggccttag ttaccttagag ctggacaatc ctgctggaaa caaaaggcga | 1320 | |
| tattctgcct gggcagaatc tgtactaat ctccctcaag tcataaaaaca aaagctgaca | 1380 | |
| cctttatatg agctggtaaa ggaagtaccc tgcctctg tgaaaaaact atacctgaaa | 1440 | |
| tggctcttg aagagtatct ggatgaattt gacccctgtc attgccggcc ttgtcaaaat | 1500 | |
| ggtggtttgg ctactgttga ggggacccat tgtctgtgcc attgcaaaacc gtacacattt | 1560 | |
| ggtgccgcgt gtgagcaagg agtcctcgta gggaatcaag caggaggggt tgcgttgg | 1620 | |
| tggagttgtt ggtcctcttgc gagccctgtc gtccaaaggaa agaaaacaag aagccgtgaa | 1680 | |
| tgcaataacc cacctcccag tgggggtggg agatcctgcg ttggagaaac gacagaaagc | 1740 | |
| acacaatgcg aagatgagga gctggagcactt ttgaggttgc ttgaaccaca ttgccttc | 1800 | |
| ttgtctttgg ttccaacaga attctgtcca tcacccctgt cttgaaaga tggatttgg | 1860 | |
| caagatgaag gtacaatgtt tcctgtgggg aaaaatgttag tgtacacttg caatgaagga | 1920 | |
| tactctctta ttggaaaccc agtggccaga tgtggagaag atttacgggt gcttgggg | 1980 | |

| | |
|--|------|
| gaaatgcatt gtcagaaaaat tgccctgtgtt ctacccgtac tgcatggatgg catacagagt | 2040 |
| caccccc当地 aacccccc当地 cacagttggt gagaaggta ctgtttccctg ttccagggtggc | 2100 |
| atgtcccttag aaggcccttc agcatttctc tgtggctcca gccttaagtg gagtcctgag | 2160 |
| atgaagaatg cccgctgtgt acaaaaaagaa aatccgttaa cacaggcagt gcctaaatgt | 2220 |
| cagcgctggg agaaaactgca gaattcaaga tgtgtttgtt aaatgcccta cgaatgtgga | 2280 |
| ccttccttgg atgtatgtgc tcaagatgag agaagcaaaa ggatactgcc tctgacagtt | 2340 |
| tgcaagatgc atgttctcca ctgtcagggt agaaaattaca cccttactgg tagggacagc | 2400 |
| tgtactctgc ctgcctcagc tgagaaagct tgtgggtgcct gccccactgtg gggaaaaatgt | 2460 |
| gatgctgaga gcagcaaatg tgtctgccga gaagcatcg agtgcgagga agaagggtt | 2520 |
| agcatttggc tggaaagtgaa cggcaaggag cagacgatgt ctgagttgtga ggcggggcgct | 2580 |
| ctgagatgca gagggcagag catctctgtc accagcataa ggccttgc tgcggaaacc | 2640 |
| cagtaggctc ctggaggccc tggcagctt gcttgaatc cagcaggcag ctggggctga | 2700 |
| gtgaaaacat ctgcacaact gggcaactgga cagctttcc ttcttctcca gtgtctacct | 2760 |
| tcctcctcaa ctcccagcca tctgtataaa cacaatcctt ttttctccca aatctgaatc | 2820 |
| gaattactct tttgcctcct ttttaatgtc agtaaggata tgagcctttg cacaggctgg | 2880 |
| ctgcgtgttc ttgaaatagg ttttaccttc tctggcctt gtttttttaa aatctgtaaa | 2940 |
| attagaggat tgcacttagag aaacttgaat gctccattca ggccttatcat tttttaatgt | 3000 |
| atgattgaca cagccccatgg gccagaacac actctacaaa atgacttagga taacagaaag | 3060 |
| aacgtgatct cctgatttgc gagggtgggtt ttcctcaatg gaaccaaata taaagaggac | 3120 |
| ttgaacaaaa atgacagata caaactattt ctatcctgag tagtaatctc acacccatc | 3180 |
| ctatagagtc aaccaccaca gataggaatt ctttattctt ttttaattt ttttaagaca | 3240 |
| gagtctcaact ttgttgcctt ggctggagcg cagtgggggt atctcatctc cctgcaacct | 3300 |
| ccgcctcctg gttcaagcg attcttgc ttcagcttcc caagcagctg ggattacagg | 3360 |
| tgcccgccac cacgcccagc taattttgc atttttagta gagatgggtt ttcaccatgt | 3420 |
| tggccacgct cgtctccaac tcctgacctc aggtaatccg cctgccttgg cctcccaaag | 3480 |
| tgctgggatt acagacatga accaccacgc ctggctggaa tacttactct tgcgggaga | 3540 |
| ttgaaccact aaaatgttag agcagaattt attatgtgtt ggtcacaggg gtgtcttgc | 3600 |
| tgagaacaaa tacaatttgc ttttctcttt ggggttttag tatgtgtcaa acataggact | 3660 |
| ggaagtttgc ccctgttctt ttttcttttgg aaagaacatc agttcatgcc tgaggcatga | 3720 |
| gtgactgtgc atttgagaat agttttccct attctgtggta tacagtccca gagtttgc | 3780 |
| ggagtacaca ggttagattt tttgaagcat tgacctttta ttttatttccctt atttctcttt | 3840 |
| catcaaaaaca aaacagcagc tgcggggagga gaaatgagag ggctaaatgt aaattaaaa | 3900 |
| taagctatat tatacaaata ctatctgtt attgttctga ccctggtaaa tatatttcaa | 3960 |
| aacttcagat gacaaggatt agaacactca taaaagatgc tatttcttgc aaaaaaaaaaa | 4020 |

aaaaaaaaaaa aaaa

4034

| | | | | | | |
|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| <210> | 94 | | | | | |
| <211> | 2964 | | | | | |
| <212> | RNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| <400> | 94 | | | | | |
| agtccggcggc | ggctgctgct | gcctgtggcc | cgggcggctg | ggagaagcgg | agtgttggtg | 60 |
| agtacgcgg | cggaggtgta | gtttgacgcg | gtgtgttacg | tgggggagag | aataaaactc | 120 |
| cagcgagatc | cgggcccgtga | acgaaagcag | tgacggagga | gcttgtacca | ccggtaacta | 180 |
| aatgaccatg | gaatctggag | ccgagaacca | gcagagtgg | gatgcagctg | taacagaagc | 240 |
| tgaaaaccaa | caa atgacag | ttcaagccc | gccacagatt | gccacattag | cccaggat | 300 |
| tatgccagca | gctcatgcaa | catcatctgc | tcccaccgt | actctagtag | agctgccc | 360 |
| tggcagaca | gttcaagtcc | atggagtcat | tcaggcggcc | cagccatca | ttattcagtc | 420 |
| tccacaagtc | caa acagttc | agat ttcaac | tattcagaa | agtgaagatt | cacaggagtc | 480 |
| agtggatagt | gtaactgatt | ccccaaagcg | aaggaaatt | ctttcaagga | ggccccccta | 540 |
| cagaaaatt | ttgaatgact | tatcttctga | tgcaccagga | gtgccaagga | ttgaagaaga | 600 |
| gaagtctgaa | gaggagactt | cagcacctgc | catcaccact | gtaacggtgc | caactccaa | 660 |
| ttaccaaact | agcagtggac | agtatattgc | cattacccag | ggaggagcaa | tacagctggc | 720 |
| taacaatggt | accgatgggg | tacagggcct | gcaa acatta | accatgacca | atgcagcagc | 780 |
| cactcagccg | ggtactacca | ttctacagta | tgcacagacc | actgatggac | agcagatctt | 840 |
| agtgc ccagc | aaccaagttg | ttgttcaagc | tgcctctgga | gacgtacaaa | cataccagat | 900 |
| tgcacagca | cccactagca | ctattgcccc | tggagttgtt | atggcatcct | ccccagcact | 960 |
| tcctacacag | cctgctgaag | aagcagcacg | aaagagagag | gtccgtctaa | tgaagaacag | 1020 |
| ggaagcagct | cgagagtgtc | gtagaaagaa | gaaagaatat | gtgaaatgtt | tagaaaacag | 1080 |
| agtggcagtg | cttgaaaatc | aaaacaagac | attgattgag | gagctaaaag | cacttaagga | 1140 |
| cctttactgc | cacaaatcag | attaatttg | gatttaaatt | ttcacctgtt | aaggtggaaa | 1200 |
| atggactggc | ttggccacaa | cctgaaagac | aaaataaaca | ttttat ttc | taaacatttc | 1260 |
| ttttttctta | tgcgcaaaac | tgcctgaaag | caactacaga | at ttcattca | tttgc ttt | 1320 |
| tgcattaaac | tgtgaatgtt | ccaacacctg | cctccacttc | tcccctcaag | aaat tttcaa | 1380 |
| cgc caggaat | catgaagaga | cttctgcttt | tcaaccccc | ccctcctcaa | gaagtaataa | 1440 |
| tttgc tttact | tgtaaattga | tgggagaaat | gaggaaaaga | aaat ttttt | aaaaatgatt | 1500 |
| tcaaggtttgc | tgctgagctc | cttgattgcc | ttagggacag | aattacccca | gcctcttgag | 1560 |
| ctgaagtaat | gtgtggccg | catgcataaa | gtaagtaagg | tgcaatgaag | aagtgttgc | 1620 |
| tgccaaatttgc | acatgttg | tcat | tgtgaattat | gtaaagtgt | taagagacat | 1680 |
| accctctaaa | aaagaacttt | agcatggat | tgaaggaaatt | agaaatgaat | ttggagtgct | 1740 |

| | |
|---|------|
| tttatgtat gttgtcttct tcaatactga aaatttgtcc ttggttctta aaagcattct | 1800 |
| gtactaatac agctcttcca tagggcagtt gttgcttctt aattcagttc tgtatgtgtt | 1860 |
| caacattttt gaatacatta aaagaagtaa ccaactgaac gacaaagcat ggtatttgaa | 1920 |
| ttttaaatta aagcaaagta aataaaaagta caaagcatat tttagttagt actaaattct | 1980 |
| tagtaaaatg ctgatcagta aaccaatccc ttgagttata taacaagatt tttaaataaa | 2040 |
| tgttattgtc ctcaccccaaaaatattta tattgtcaact catttacgta aaaagatatt | 2100 |
| tctaatttac tgttgccccat tgcaacttaca taccaccacc aagaaagcct tcaagatgtc | 2160 |
| aaataaaagca aagtgatata tatttggtaa tgaaatgtta catgtagaaaa aatactgatt | 2220 |
| ttaaatattt tccatattaa caatttaaca gagaatctct agtgaatttt ttaaatgaaa | 2280 |
| gaagttgtaa ggatataaaaa agtacagtgt tagatgtgca caaggaaagt tattttcaga | 2340 |
| catatttgcata gactgctgt actgcaatat ttggattgtc attcttacaa aacattttt | 2400 |
| tgttctcttg taaaaagagt agttatttagt tctgctttag ctttccaata tgctgtatag | 2460 |
| ccttgcata tttataattt taattcctga ttaaaaacagt ctgtatttgcgtatcata | 2520 |
| cattgttttc aataccactt ttaattgtta ctcattttat tcactaagct cgataaatct | 2580 |
| aacagttact cttaaaaaaaaaaaaaagac taaggtggat tttaaaaattt ggaaactgac | 2640 |
| ataatgttag gttataattt ctcatttggaa gccggcgca gtggctcacg cctgtatcc | 2700 |
| cagcactttg ggaggccaag gtgggtggat cacctgtggt caagagttca agaccagcct | 2760 |
| ggccatcatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc | 2820 |
| tggcgcctgt aatcccagct actcaggagg ttgaggcagc agaattgctt gaaccaggaa | 2880 |
| ggcagagggt tgcaagtgagc cgagatagca ccattgcact ccagcctggg cgactccatc | 2940 |
| tcaaaaaata aaaaaaaaaaaa aaaa | 2964 |

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

| | |
|--|-----|
| <400> 95 gttttggcag gagcgggaga attctgcgga gcctgcggga cggcggcggt ggcgccgttag | 60 |
| gcagccggga cagtgttgta cagtgttttgcgtatgcac tgataactcac acagtggctt | 120 |
| ctgctcacca acagatgaag acagatgcac caacgaggct gatggaaacc atcctgtaga | 180 |
| ggtccatctg cgttcagacc cagacgatgc cagagctatg actgggcctg caggtgtggc | 240 |
| gccgagggga gatcagccat ggagcagcca caggaggaag cccctgaggt ccggaaagag | 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 ttcatgcatt tgaggggtgc | 540 |
| aagggtttct tccgtcgtac gatccgcattt aagctggagt acgagaagtg tgagcgcagc | 600 |

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| tgcaagattc | agaagaagaa | ccgcaacaag | tgccagtact | gccgcttcca | gaagtgcctg | 660 |
| gcactggca | tgtcacacaa | cgttatccgt | tttggtcgga | tgccggaggc | tgagaagagg | 720 |
| aagctggtgg | cagggctgac | tgcaaattgag | gggagccagt | acaacccaca | ggtggccgac | 780 |
| ctgaaggcct | tctccaagca | catctacaat | gcctacctga | aaaacttcaa | catgaccaaa | 840 |
| aagaaggccc | gcagcatcct | caccggcaaa | gccagccaca | cggcgccctt | tgtatccac | 900 |
| gacatcgaga | cattgtggca | ggcagagaag | gggctggtgt | ggaagcagtt | ggtaatggc | 960 |
| ctgcctccct | acaaggagat | cagcgtgcac | gtcttctacc | gctgccagtg | caccacagt | 1020 |
| gagaccgtgc | gggagctcac | ttagttcgcc | aagagcatcc | ccagcttcag | cagcctcttc | 1080 |
| ctcaacgacc | aggttaccct | tctcaagtat | ggcgtgcacg | aggccatctt | cgcctatgt | 1140 |
| gcctctatcg | tcaacaagga | cgggctgctg | gtagccaacg | gcagtggctt | tgtcaccctgt | 1200 |
| gagttcctgc | gcagcctccg | caaacccttc | agtatatca | ttgagcctaa | gtttgaattt | 1260 |
| gctgtcaagt | tcaacgcctt | ggaacttgat | gacagtgacc | tggccctatt | cattgcggcc | 1320 |
| atcattctgt | gtggaggtga | gtgagagtgg | ggcaggtggg | ctggcctggc | acacccagtc | 1380 |
| gtcctggggg | ttggccctca | ctgcagggca | ctgtccctga | gctctgacag | tgtgggaag | 1440 |
| tgtccctgtg | atcttggcag | tggAACATGC | aaggcactga | ctgagcatgc | aggatcagct | 1500 |
| ccatctcatt | atgtacgtag | atagaggtgg | agacaggaaa | aagactaagc | cagacgtggt | 1560 |
| ggctcacacc | tgtaatccca | gcactttggc | aggccgaggc | gggtggatca | cttgaggta | 1620 |
| ggagttcgaa | accagcctgg | ccaacatgg | gaaacccgt | ctctactaaa | aataaaaaaa | 1680 |
| attagccaga | tgtggtggca | cgcgcctgta | atcccagcta | tttgggaggc | tgagccagga | 1740 |
| gaatcgctt | aacccgagag | gtggaggttg | cagtgagcca | aaatcccacc | actgcactcc | 1800 |
| agcctgggtg | acagagtgag | accctgtctc | aaaaaaaaagg | aaaaggacta | acaggcagta | 1860 |
| tgctgtcatg | ttaatgtggg | gtggaaaaat | tgtctgcatt | ttttctgcat | ttttaaaatt | 1920 |
| ccaacacaat | aaatacaata | ataactatgc | taaaaaaaaaa | aaaaaaaaaa | aaaaaaaaaa | 1977 |

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

| | | | | | | | |
|----------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| <400> 96 | gcttcgggtg | ccatggggac | tcctccggc | ctgcagaccg | actgcgaggc | gctgctcagc | 60 |
| | cgcttccagg | agacggacag | tgtacgcttc | gaggactca | cgagactctg | gagaacatg | 120 |
| | aagttcggga | ctatcttctg | tggcagaatg | agaaatttag | aaaagaacat | gtttacaaaa | 180 |
| | gaagctttag | ctttggcttg | gcgatatttt | ttacctccat | acaccttcca | gatcagagtt | 240 |
| | ggtgctttgt | atctgctata | tggattata | aatacccaac | tgtgtcaacc | aaaacaaaaag | 300 |
| | atcagagttg | ccctgaagga | ttggatgaa | gtttaaaat | ttcagcaaga | tttagtaat | 360 |
| | gcacagcatt | ttgatgcagc | ttatattttt | aggaagctac | gactagacag | agcatttcac | 420 |

| | |
|--|------|
| tttacagcaa tgcccaaatt gctgtcatat aggatgaaga aaaaaattca ccgagctgaa | 480 |
| gttacagaag aatttaagga cccaaagtat cgtgtatga aacttatcac ttctgtatgt | 540 |
| ttagaggaaa tgctgaatgt tcatgtatcat tatcagaaca taaaacatgt aatttcagtt | 600 |
| gataagtcca agccagataa agccctcagc ttgataaagg atgattttt tgacaatatt | 660 |
| aagaacatag ttttggagca tcagcagtgg cacaaagaca gaaagaatcc atccttaaag | 720 |
| tcaaaaacta atgatggaga agaaaaaaatg gaaggaaatt cacaagaaac ggagagatgt | 780 |
| gaaagggcag aatcattagc gaaaataaaa tcaaaggcct tttcagttgt catacaggca | 840 |
| tccaaatcaa gaaggcatcg tcaagtcaa ctgcactctt ctgactctga ttctgcatct | 900 |
| ggtaaggc aagtcaaagc aacttaggaaa aaagagaaga aagaaagatt gaaaccagca | 960 |
| ggaaggaaga tgtctctcag aaacaaaggc aatgtcaga atatacaca ggaagataaa | 1020 |
| ccttaagtc tgagtatgcc tgtaattaca gaagaagaag agaatgaaag tttgagtgga | 1080 |
| acagagttca ctgcattccaa gaagaggaga aaacactgaa caaagagcct ggtgtatgtt | 1140 |
| ttaattttga gtttctgac agaagaaaag attgatattt tgtgtattga acaggaagac | 1200 |
| tgccagtatt aaaaaatcc ttctggaat ctgtaggtt tttcttgaa attgcaatac | 1260 |
| gtagttctag aataaaagta caaaaaatta gaataagaat tcttaacat tttcttaat | 1320 |
| gatttgcata aatggagata aaacttgtat ttagtatgt atagaaaaaa ttctgttatt | 1380 |
| cgcagattgt tactatttcc tataagggtt tgtgatacta tactgtccta atacagtctg | 1440 |
| gtaatactat tctatttat taaaatatt ttttattgaa atattaatgt ttattacatg | 1500 |
| caaataacta ttttgtatct acagtcggat aatggatttt ttatttgtt tatttattct | 1560 |
| attttgtata ttgttaagtg caataaaagtt tttgccttgc tttatTTTT aatacataaa | 1620 |
| acttacattc tcataacgtg attgataact taggaagttc acaatgtatt ttctacttct | 1680 |
| gcaattaaat attctttagt gctgtttat tattactaaa tactaattaa gtactaacaa | 1740 |
| gtacttaaat actaatgtat taagtattt agtactttct aataaaatct ttaacaataa | 1800 |
| taatgtaaat ttcagaatgt gtctctggta cagaatagtt gatattaaca gaaaaaaaaa | 1860 |
| aatctgttagc ttcatgaata tgccactctg ttaatttctt gttccagaca ttttaataga | 1920 |
| gattgcttga gccatgttgt ttgaattgct gccaatagca gaccatatcc ctatcatgtt | 1980 |
| gttggctcaa ctgtttttt ttttcccta atagagatgg agtatcgcta tggtgctcag | 2040 |
| gctggcttg aactcctggg ctcaagctat cctcctgcct cagcctccc aagtactggg | 2100 |
| attataggtg tgagctactg taccctggct taacctgttt cacagttgtat tatacttcat | 2160 |
| gctgtttcc agcatggat tattaaggaa tttaaagtt gggttgcatt cctgtatcc | 2220 |
| cagcattttg ggaggccgag gtggggcggat cacgaggtca ggagatcgag accatcgta | 2280 |
| ctaacacagt gaaacccgt ctctaataaa aatacgaaaa attagccagg cgtggtggcg | 2340 |
| ggcgccctgta atcccagcta ctcggaaagc tgaggcagga gaatggtgtg aacccagtga | 2400 |
| gccgagatcg tgccactgca ctccagcctg ggcaacagag tgagacttcg tctcaaaaaaa | 2460 |

| | |
|--|------|
| aaaaaaaaaa gtttggggttg aagatcaaat tcgtgatatc tctatatcta atcttaaaa | 2520 |
| atcagaatgc taatgctgac gcaaataaaa ttttcattt tagcaaaaa aaaaaaaaaa | 2580 |
| aaaaaaaaaa aaaa | 2594 |
| | |
| <210> 97 | |
| <211> 273 | |
| <212> RNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 97 | |
| ttttttttt tttttttttt gggacggagt tcgctctgtc gcccaggctg gagcgcactg | 60 |
| gtgcaatctc agcttgctac accctctacc tcccgggtgt caccatgttg gccaggctgg | 120 |
| ttttgaacctt ctgactcaag tgatctgcac acctcagcct taaaagtgtt aggattacaa | 180 |
| gcatgagcca ccacacctgc tccttctatt tcatttaac ataaataagt aatagtagct | 240 |
| aagacttact aagcactatg tattagacag ttt | 273 |
| | |
| <210> 98 | |
| <211> 5059 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 98 | |
| ctggttctca acttcttttgg aaataatgtt catagagaag gagggctgtc tgagattcga | 60 |
| gggaaacaag ctctcaggac ttccggtcgc catgatggct gtgggcggta aacgcgggta | 120 |
| gtgcaagcat ctgggccatc ttcaatggta aaaaagatac agtaaagaca taaataaccac | 180 |
| atttgacaaa tggaaaaaaaaa ggagtgtcca gaaaagagta gcagcagtga ggaagagctg | 240 |
| ccgagacggg tatacagggg gctaccctgt gtttctgaga ccctttgtga catctcacat | 300 |
| tttttccaag aagatgtatga gacagaggca gagccattat tgttccgtgc tgttccgtgag | 360 |
| tgtcaactat ctggggggga cattcccagg agacatttgc tcagaagaga atcaaatagt | 420 |
| ttcctcttat gcttctaaag tctgttttga gatcgaagaa gattataaaa atcgtcagtt | 480 |
| tctggggcct gaaggaaatg tggatgttga gttgattgat aagagcacaa acagatacag | 540 |
| cgtttggttc cccactgctg gctggtatct gtggtcagcc acaggcctcg gcttcctgg | 600 |
| aaggatgag gtcacagtga cgattgcgtt tggttccctgg agtcagcacc tggccctgg | 660 |
| cctgcagcac catgaacagt ggctggtgaa cggcccccttg tttgatgtca ctgcagagcc | 720 |
| agaggaggct gtcgcccggaa tccacccccc ccacttcatc tccctccaag gtgaggtgga | 780 |
| cgtctccctgg tttctcggtt cccattttaa gaatgaaggg atggtcctgg agcatccagc | 840 |
| ccgggtggag cctttctatg ctgtccctgg aagccccage ttctctctga tgggcattcct | 900 |
| gctgcggatc gccagtgaaa ctcgcctctc catccccatc acttccaaca cattgatcta | 960 |
| ttatcaccccc caccccgaaag atattaagtt ccacttgcac cttgtccccca ggcacgcctt | 1020 |
| gctaacaaag gcgatagatg atgaggaaga tcgcttccat ggtgtgcgcc tgcagacttc | 1080 |
| ccccccaatg gaacccctga actttggttc cagttatatt gtgtctaatt ctgctaacct | 1140 |

| | |
|--|------|
| gaaagtaatg cccaaggagt taaaattgtc ctacaggagc cctggagaaa ttcagcactt | 1200 |
| ctcaaaattc tatgctggc agatgaagga acccattcaa cttgagatata ctgaaaaaag | 1260 |
| acatggact ttggtgtgg atactgaggt gaagccagt gatctccagc ttgtagctgc | 1320 |
| atcagccccct ctcctttct caggtgcagc ctttgtgaag gagaaccacc ggcaactcca | 1380 |
| agccaggatg ggggacctga aaggggtgct cgatgatctc caggacaatg aggttcttac | 1440 |
| tgagaatgag aaggagctgg tggagcagga aaagacacgg cagagcaaga atgaggcctt | 1500 |
| gctgagcatg gtggagaaga aaggggacct ggccctggac gtgccttca gaagcattag | 1560 |
| tgaaaggac ctttacctcg tgtccttatct tagacagcag aatttgtaaa atgagtcagt | 1620 |
| tagtagtct ggaagagaga atccagcgtt ctcattggaa atggataaac agaaatgtga | 1680 |
| tcattgattt cagtgttcaa gacagaagaa gactggtaa catctatcac acaggcttc | 1740 |
| aggacagact tgtaacctgg catgtaccta ttgactgtat cctcatgcat ttccctcaag | 1800 |
| aatgtctgaa gaaggttagta atattccttt taaattttt ccaaccatg cttgatatat | 1860 |
| cactatTTTA tccattgaca tgattcttga agacccagga taaaggacat ccggataggt | 1920 |
| gtgttatga agatggggc ctggaaaggc aactttcct gattaatgtg aaaaataatt | 1980 |
| cctatggaca ctccgttga agtacccacct tctcataact aaaagcagaa aagctaacaa | 2040 |
| aagcttctca gctgaggaca ctcaaggcat acatgatgac agttttttt tttttgtat | 2100 |
| gttaggactt taacacttta tctatggcta ctgttattag aacaatgtaa atgtatttgc | 2160 |
| tgaaagagag cacaaaaatg ggagaaaaatg caaacatgag cagaaaaatat ttcccactg | 2220 |
| gtgttagcc tgctacaagg agttgttggg ttaaatgttc atggtcaact ccaaggaata | 2280 |
| ctgagatgaa atgtggtaaa tcaactccac agaaccacca aaaagaaaaat gaggttaatt | 2340 |
| cagcttattc tgagacagac attcctggca atgtaccata caaaaataaa gccaaactctg | 2400 |
| acatttggat tctaccatag actctgtcat ttttagcca ttccagctgt ctggat | 2460 |
| atgtttcgat ggcacacata ttccatcct ttatgttta atctgtttaa aacaagttcc | 2520 |
| tagtagacac catctggttg agtcagttt tttatggtg tattttgaac ccattctgat | 2580 |
| agtcttttt aactggaaaga ttcaattac ttacgttaat gtaattattat atatgttagg | 2640 |
| atttatccctc agtcagccag ttgttatgt cttttctatt ctactgttat cacattgtat | 2700 |
| ccacttaaag tggaatctag gcactttatc accattttaga tcctattacc ttctcatc | 2760 |
| taggatatac ttatcttcta cataatctt ctgtatctta aaacccatca ataaattatt | 2820 |
| atatattttc tacttttaat cactcagaag attaaaaaaa ctcattgagaa gagtaatctg | 2880 |
| ttatgtttt ccagatattt accatttctg ttgccttcc ttccattttt tccaaatttc | 2940 |
| gttctgaaa ttccacttc ttctgtataga cgtttttag ttcttttaga gtgggtctga | 3000 |
| taggtacaga ttctcttatt ttgttcttcc tctgaggaca tcttttctc accttcattc | 3060 |
| tcagtgtatgt ttgttcttgc tagtattttt agttgacatt gtttctgtt cagcagttc | 3120 |
| cttttagctt ccgttattcc tggatgagaaa tctgcagtca ttcaaattgt tgttccctg | 3180 |

| | |
|---|------|
| tatgtagtgt gtcattttc tgtcagattt caaggtattt atcttttagtt tttagccatt | 3240 |
| tcatttatgtt ggggatgagt ttccctgttt tattccctt ggaatttgct ccaattcata | 3300 |
| aatttgcagt tttatgtctt ttacccaaact tagaggtttt cagcctaatt tctaaaaata | 3360 |
| cttttatta gcctgatttt catcttata ggaaatagtt taagtgtatca caagttccaa | 3420 |
| tagcttataat gcccagaagg ccttcaaaat aagaattttg aaagaataca gaaaacaaac | 3480 |
| ttttatatcc ttctcatgtc ttctactgtt aaattcatat gctttgctac tctaaaccta | 3540 |
| gtttgaaatc aacagtctt agaatagatg aaaattttga tgaatagtgg aattctttta | 3600 |
| aatgaaacc tcttacatgt gattttcctt gccatctaga aataaaccat agtattttat | 3660 |
| ttgaaatcaat caatattata ttttgtttt ttccctcctt tctgagactc ttattgtgg | 3720 |
| aatgttagac ttttatgttt tcctaaatgt ccctgatatt ctacttattt agaacatctt | 3780 |
| ttcatttttt ccattattct gattggtaa ttttaatttg tctattttca aatttgctgg | 3840 |
| agtgttcacc tggtgttgc tgtgtcgcc cactgagtgc attcaccacc ttttaaattt | 3900 |
| tggtcactgt atgtatcagt tctaaaattt ccattttgtt ctctatattt taaatttctt | 3960 |
| ggcttatattt ctatttcct gcaaattgtt cagcatttgc ttgtttgagc tttttttttt | 4020 |
| tcaagacagg gtctcaactc tgtaacccag gctggagtgc agtgggtgcga tctcagctca | 4080 |
| ctgcaacctc tgccctcctgg ttcaagcgat tattgtgcct cagcctcctg agtagctgg | 4140 |
| attacaggca tgcaccacca cagcccagct aattttttgt attttttagta gagacagagt | 4200 |
| tttgcattgt tggccaggct ggtttgaac tcctggcctc aagtgtatcca cccacccctcag | 4260 |
| cctcccaaag tgctgggatt acaggccact acacctggca catttgagta tttttttttt | 4320 |
| ttttttttt ttgagatgga gtctcgctt gtcatctagg ctggagtgcgtt gttttttttt | 4380 |
| ctcagctcac tgcagccctc gtctcccccggg ctcaagcgat tctcttgcct cagcctcctg | 4440 |
| agtagctagg actacaggtg catgccaaca cgcccggtta attttttaa aaaatatttt | 4500 |
| tagtagagac agggtttccac cattttggcc aggatggtct cgatctcctg acctcatgtat | 4560 |
| ccacccgcct cggccttcca aagtgtggg attacaggca tgagccaccg tgccctggcct | 4620 |
| catttgagta tttttataat gtcttttttta aagtctttgt cagataattc cactgtacat | 4680 |
| gttattcagt gtttgggtgc cactgagttt tcatttgcca gacaagtggaa gatttttgc | 4740 |
| gctcatcctt gtattctcag tagttccgat atgtaccctc gacatgtgaa tggttatctt | 4800 |
| tgagactctg ttttatttgtt atccaaacaga agatgtttat tatttttttg gctttctgtg | 4860 |
| aactgagggtc ttaatatcag ctcattttaa aagtctttgc agtgggtatttcc ggatctatcc | 4920 |
| tgtgtgtgcc tatgagattt ggtgcagtgt atcctgttag ctccattctc agggcgtttgg | 4980 |
| aatgtgaattt aggaccagcg caatgaatgc tcaagttggg gttgggcgtt agaattcata | 5040 |
| aaagtcttta tatgctcag | 5059 |

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

<213> Homo sapiens

| | |
|--|------|
| <400> 99 | |
| ggatccttc tggaaatggag gtcttatgag ctgctattga acacggcaga gcctgttgt | 60 |
| gacctgcaca caggagccct ccagtcagta ctgattgaat tactcaaggc tgccctctg | 120 |
| caaagtttag cactacagga cgtcgggact gggcatttcc ttccaacatg gccgccactg | 180 |
| cctctccgca gccactcgcc actgaggatg ccgattctga gaatagcagc ttctattact | 240 |
| atgactacct ggatgaagtgc gccttcatgc tctgcaggaa ggatgcagtg gtgtcctttg | 300 |
| gcaaagtctt cctcccagtc ttctatagcc tgattttgt gttgggcctc agcggaaacc | 360 |
| tccttcttct catggtcttg ctccgttacg tgccctcgag gcggatgggt gagatctatc | 420 |
| tgctgaatct ggccatctcc aaccttctgt ttctggtgac actgccccttc tggggcatct | 480 |
| ccgtggcctg gcattgggtc ttccggagtt tcttggcata gatggtgagc actcttata | 540 |
| ctattaactt ttacagtggc atcttttca ttagctgcat gagcctggac aagtacctgg | 600 |
| agatcgttca tgctcagccc taccacaggc tgaggacccg ggccaagagc ctgctccttg | 660 |
| ctaccatagt atgggctgtg tccctggccg tctccatccc tgatatggtc tttgtacaga | 720 |
| cacatgaaaa tccccagggt gtgtggaaact gccacgcaga ttccggcggg catggacca | 780 |
| tttggaaagct cttccctccgc ttccagcaga acctccctagg gtttctcctt ccactccttg | 840 |
| ccatgatctt cttctactcc cgtattgggt gtgtcttggt gaggctgagg cccgcaggcc | 900 |
| agggccgggc tttaaaaata gctgcagcct tggtggtggc cttttcgtg ctatggttcc | 960 |
| catacaatct caccttgttt ctgcatacgc tggggacact gcaagtattc ggaaactgtg | 1020 |
| aggtcagcca gcatctagac tacgcactcc aggtAACAGA gagcatcgcc ttcccttact | 1080 |
| gctgcttttc ccccatcctg tatgccttct ccagtcaccg cttccgcccag tacctgaagg | 1140 |
| ctttcctggc tgccgtgctt ggtggcacc tggcacctgg cactgcccag gcctcattat | 1200 |
| ccagctgttc tgagagcagc atacttactg cccaaagagga aatgactggc atgaatgacc | 1260 |
| ttggagagag gcagtctgag aactacccta acaaggagga tgtggaaat aaatcagcct | 1320 |
| gagtgaccaa atttgggtct ggtggaaaca gatgggaacc agctcaattt ggtgtccact | 1380 |
| caaagtgctc tctccagggg cctcagtgac tgtgttgcta aaccctgg tcagttctca | 1440 |
| gttctcagcc atcagcagca tttgctcgcc ccgccttctt cctccacttt cttcaactgc | 1500 |
| ttccaggata ccacgctttc tttctgaat tgctacaatc tttcttctt cttcccttgc | 1560 |
| ttccttcctt cttcccttcc ctctctccct ccctccctcc ctcgcttctt ccctccctcc | 1620 |
| tttcctccct tcctactttc cttcccttccct tctgacaggg tcttgctcta ttgctctgtc | 1680 |
| acccaggctg gaatgcagtg gcgagatctc cgctcaactgt agcctccctcc ccctgggttg | 1740 |
| aagcaattct catgcctcag cctcccaagt agccaggact ataggcacct gccaccatgc | 1800 |
| ctggctaatt tttgtatTTT ttttcttctt ttctttctt tctttttttt ttttttttga | 1860 |
| gacggagtct cactctgtt gccaggctg gacaacaatg gcgcgatctc ggctcaactgc | 1920 |
| aacctccacc tccccggattc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt agctggaaact | 1980 |

| | |
|--|------|
| acatgcgcgt gccaccacgc acagctaatt tttataattt tagtagagat ggggtttcac | 2040 |
| tgcgttggcc aggatgatct cgatctttg accttggat ccacccgcct tggcctccca | 2100 |
| aagtgcgtgg attacagggtg tgagccacca tgcctggccc taattttgtt gtttttatta | 2160 |
| gaaacagagt ttccacatgt tggccaggct ggagaattgc tgtaatagtt ttccaaactgg | 2220 |
| ccccgtcct tcctctctc tgctctcctc ccatctcatc tgcacctagc agccagagt | 2280 |
| atccgtatac tctcggcctt tactccgccc tccctcagag cagcagcctg tcaaaacacc | 2340 |
| agattacaac aaatttagtt taaaggcttc aattagcggtt attggcaatt ctagaatcag | 2400 |
| gcaacagact cattgaatca ggaacagatt cactccataa aatacagaga gtgctgcaat | 2460 |
| gagctggta gaagaggtaa gtttataga caggaagggg ctgtcaaagg cagaaagaaa | 2520 |
| tgaagaacaa aaaaaaagat tgattttttt tttttgaga caggatctca ctctgtcatc | 2580 |
| caggctgaag tccaatccca caatcatggc tcactgcagc caccacctcc tgagctcaag | 2640 |
| tgatcctccc atctaagccc ccaagtagct aggactacag gagcacacca ccacacctgg | 2700 |
| ctaatttttgc tatttttgtt ggagacaggg tctcagtatg ttacccaggt tggactggaa | 2760 |
| acccttggct caagcaattt gcctgcctca gcctccaaa gtgctggat tacaggcgtg | 2820 |
| agccactgca cagggccaga ttcatcattt caaagttact ttctatatgc ggccggaaca | 2880 |
| gggtgggtga catcagttt cttaggtta ctttttaata atgattaaaa cggggaaactt | 2940 |
| cattatcaaa aaaaaaaaaa aa | 2962 |

| | |
|--|-----|
| <210> 100 | |
| <211> 562 | |
| <212> DNA | |
| <213> Homo sapiens | |
| | |
| <400> 100 | |
| ctggaaattga ggctgagcca aagaccccaag ggccgtctca gtctcataaa agggatcag | 60 |
| gcaggaggag tttgggagaa acctgagaag ggcctgattt gcagcatcat gatgggcctc | 120 |
| tccctggcct ctgctgtgct cctggcctcc ctccctgagtc tccaccttgg aactgccaca | 180 |
| cgtggagtg acatatccaa gacctgctgc ttccaaataca gccacaagcc cttccctgg | 240 |
| acctgggtgc gaagctatga attcaccagt aacagctgct cccagcgggc tgtgatattc | 300 |
| actaccaaaa gaggcaagaa agtctgtacc catccaagga aaaaatgggt gcaaaaatac | 360 |
| atttctttac tggaaactcc gaaacaattt tgactcagct gaattttcat ccgaggacgc | 420 |
| ttggaccccg ctcttggctc tgccagccctc tggggagcct gcggaatctt ttctgaaggc | 480 |
| tacatggacc cgctggggag gagagggtgt ttccctccag agttacttta ataaaggttt | 540 |
| ttcatagagt tgacttggat at | 562 |

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

<400> 101
gacgatacgc cggcgccagg cgcaagaagcc gcgcgggtcc gcggcgccgc cagccaggc 60
ggaaacggct gcggcttcgc tagggacgca tgcgcgggtc ctttagttt cgcgagataa 120
cggtcgaaaa cgcgcttcgt tcgatttcct gtagtgaatc aggcaccgga gtgcagggtc 180
gggggtggaa tccttgggcc gctgggcaag cggcgagacc tggccaggc cagcgagccg 240
aggacagagg ggcgcacggag ggccgggccc cagccccggc cgcttgcaga ccccgccatg 300
gaccggttcc tggtgctgtc gcaactcggtc tcgtccagcc tgtcgagcag cgagctgacc 360
gagctcaagt tcctatgcct cggcgccgtc ggcaagcgca agctggagcg cgtcagagc 420
ggcctagacc ttttctccat gctgctggag cagaacgacc tggagcccg gcacaccgag 480
ctccctgcgc agctgctcgc ctccctgcgg cgcacgcacc tgctgcggcg cgtcgacgac 540
ttcgaggcgg gggcgccggc cggggccgcg cctggggaaag aagacctgtg tgcaagcattt 600
aacgtcatat gtgataatgt gggaaagat tggagaaggc tggctcgtca gctcaaagtc 660
tcagacacca agatcgacag catcgaggac agataaaaaa gcaacctgac agagcgtgtg 720
cgggagtcac tgagaatctg gaagaacaca gagaaggaga acgcaacagt ggcccacctg 780
gtgggggctc tcaggtcctg ccagatgaac ctgggtggctc acctggtaca agaggttcag 840
caggcccgta acctccagaa caggagtggg gccatgtccc cgatgtcatg gaactcagac 900
gcacatctacct ccgaagcgac ctgatggcc gctgcittgc gctgggtggac cacaggcatc 960
tacacagcct ggacttttgt tctctccagg aaggtagccc agcaactgtgaa agacccagca 1020
ggaagccagg ctgagtgagc cacagaccac ctgcttctga actcaagctg cgtttattaa 1080
tgcctctccc gcaccaggcc gggcttgggc cctgcacaga tatttccatt tcttcctcac 1140
tatgacactg agcaagatct tgtctccact aaatgagctc ctgcgggagt agttggaaag 1200
ttggAACCGT gtccagcaca gaaggaatct gtgcagatga gcagtcacac tgttactcca 1260
cagcggagga gaccagctca gaggcccagg aatcgagcg aagcagagag gtggagaact 1320
gggatttggaa ccccccgcatt cttcaccagg agcccatgct caaccactgt ggcgttctgc 1380
tgccccctgca gttggcagaa aggatgtttt gtcccatatc cttggaggcc accgggacag 1440
acctggacac tagggtcagg cgggggtgcgt ggtggggaga ggcattggctg ggggtgggggt 1500
ggggagaccc ggttggccgt ggtccagctc ttggcccttg tgtgagttga gtctcctctc 1560
tgagactgct aagttaggggc agtgtatggtt gccaggacga atttagataa tatctgtgag 1620
gtgctgatga gtgattgaca cacagcactc tctaaatctt cttgtgagg attatgggtc 1680
ctgcaattct acagtttctt actgttttgt atcaaaatca ctatcttct gataacagaa 1740
ttgccaaggc agcgggatct cgtatctta aaaaggcagtc ctcttattcc taaggtaatc 1800
ctattaaaac acagctttac aacttccata tcacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa 1860
aaaaaaaaaaa aaa 1873

<210> 102
<211> 4082

<212> DNA
 <213> Homo sapiens

| | |
|--|------|
| <400> 102 | |
| ggcggtcccc tttttccccc gtcagggtgc ggcgctgtgg caggaagcca ccccccgggt | 60 |
| cggccggtgtc gcggggctgt tgccatcc gctccggct tcgttaaccgc accctggac | 120 |
| ggcccagaga cgctccagcg cgagttccctc aaatgtttc ctgcgttgcc aggaccgtcc | 180 |
| gccgctctga gtcatgtgcg agtggaaagt cgcaactgaca ctgagccggg ccagagggag | 240 |
| aggagccgag cgccggcgcc ggccgaggga ctgcgtgt gtgttagagag ccgggctcct | 300 |
| gcggatgggg gctgcccccg gggcctgagc ccgcctgccc gcccaccgccc ccgccccgccc | 360 |
| cctgccaccc ctggcccccgttccatttgcctgtccgc ctctgcggga ccatggagtgt | 420 |
| gtagccgagg aggaagcatg ctggccgtcg gctgcgcgt gctggctgcc ctgctggcccg | 480 |
| cgccgggagc ggcgctggcc ccaaggcgct gccctgcgca ggaggtggcg agaggcgtgc | 540 |
| tgaccagtct gccaggagac agcgtgactc tgacctgccc ggggttagag ccgaaagaca | 600 |
| atgccactgt tcactgggtg ctcaggaagc cggctgcagg ctcccacccca agcagatggg | 660 |
| ctggcatggg aaggaggctg ctgctgaggt cggtgcagct ccacgactct ggaaactatt | 720 |
| catgctaccg ggccggccgc ccagctggga ctgtgcactt gctggtgat gttcccccccg | 780 |
| aggagccccca gctctcctgc ttccggaaga gccccctcag caatgttgtt tgtgagtggg | 840 |
| gtcctcggag caccccatcc ctgacgacaa aggctgtgt cttggtgagg aagtttcaga | 900 |
| acagtccggc cgaagacttc caggagccgt gccagtattc ccaggagtcc cagaagttct | 960 |
| cctgccagtt agcagtcccg gagggagaca gctctttcta catagtgtcc atgtgcgtcg | 1020 |
| ccagtagtgt cgggagcaag tttagaaaaa ctcaaaccctt tcagggttgtt ggaatcttgc | 1080 |
| agcctgatcc gcctgccaac atcacagtca ctggccgtggc cagaaacccc cgctggctca | 1140 |
| gtgtcacctg gcaagacccc cactcctgga actcatctt ctacagacta cggttgagc | 1200 |
| tcagatatcg ggctgaacgg tcaaagacat tcacaacatg gatggtcaag gacctccagc | 1260 |
| atcactgtgt catccacgac gcctggagcg gcctgaggca cgtggtgca cttcgtgccc | 1320 |
| aggaggagtt cgggcaaggc gagttggagcg agtggagccc ggaggccatg ggcacgcctt | 1380 |
| ggacagaatc caggagtccct ccagctgaga acgaggtgtc caccccatg caggcactta | 1440 |
| ctactaataa agacgatgtat aatattctct tcagagattc tgcaaatgcg acaagcctcc | 1500 |
| caggttcaag aagacgtgga agctgcgggc tctgaaggaa ggcaagacaa gcatgcattcc | 1560 |
| gccgtactct ttggggcagc tggcccggg gaggcctcga cccacccca gtcgttgttcc | 1620 |
| tctcatctcc ccaccgggtgt ccccccagcag cctggggct gacaataccct cgagccacaa | 1680 |
| ccgaccagat gccagggacc cacggagccc ttatgacatc agcaatacag actacttctt | 1740 |
| ccccagatag ctggctgggt ggcaccagca gcctggaccc tgtggatgt aaaacacaaa | 1800 |
| cgggctcagc aaaagatgtct tctcaactgccc atgcctagtt atctcagggg tgtgcggcct | 1860 |
| ttggcttcac ggaagagcct tgcggaaagggt tctacgcccag gggaaaatca gcctgctcca | 1920 |

| | |
|--|------|
| gctgttcagc tggttgaggt ttcaaaccctc cctttccaaa tgcccagctt aaaggggcta | 1980 |
| gagtgaactt gggccactgt gaagagaacc atatcaagac tctttggaca ctcacacgga | 2040 |
| cactcaaaag ctgggcaggt tggtgggggc ctcggtgtgg agaagcggct ggcagcccac | 2100 |
| ccctcaacac ctctgcacaa gctgcacccct caggcaggtg ggatggattt ccagccaaag | 2160 |
| cctcctccag cgcgcattgtc cctggcccac tgcattgtt catcttccaa ctcaaactct | 2220 |
| taaaaacccaa gtgccttagc aaattctgtt tttctaggcc tggggacggc tttacttaa | 2280 |
| accgccaagg ctgggggaag aagctctctc ctccctttct tccctacagt tgaaaaacag | 2340 |
| ctgagggtga gtgggtgaat aatacagtat ctcagggcct ggtcgtttc aacagaatta | 2400 |
| taatttagttc ctcattagca tttgctaaa tgtgaatgat gatccttaggc atttgctgaa | 2460 |
| tacagaggca actgcattgg ctttgggttg caggacctca ggtgagaagc agaggaagga | 2520 |
| gaggagaggg gcacagggtc tctaccatcc cctgttaggtt gggagctgag tgggggatca | 2580 |
| cagcctctga aaaccaatgt tctctttct ccacccccc caaaggagag ctagcagcag | 2640 |
| ggagggcttc tgccatttct gagatcaaaa cggtttact gcagcttgc ttgtgtcag | 2700 |
| ctgaacctgg gtaacttaggg aagataatat taaggaagac aatgtgaaaa gaaaaatgag | 2760 |
| cctggcaaga atgttttaa acttggttt taaaaaactg ctgactgtt tctcttgaga | 2820 |
| gggttggata tccaatattc gctgtgtcag catagaagta acttacttag gtgtggggga | 2880 |
| agcaccataa ctttggtag cccaaaacca agtcaagtga aaaaggagga agaaaaaaa | 2940 |
| tatttcctg ccaggcatgg tggcccacgc acttcggag gtcgaggcag gaggatcact | 3000 |
| tgagtccaga agttttagat cagcctggc aatgtgataa aaccccatct ctacaaaaag | 3060 |
| cataaaaatt agccaagtgt ggtagagtgt gcctgaagtc ccagatactt gggggctga | 3120 |
| ggtgggagga tctcttgagc ctgggagggtc aaggctgcag tgagccgaga ttgaccact | 3180 |
| gcactccagc ctgggtgaca gagcaagtga gaccctgtct caaaaaaaga aaaagaaaa | 3240 |
| gaaaaaatat ttcccttatt agagaagaga ttgtggttt attctgtatt ttgttttgc | 3300 |
| ctaaaaagt gaaaaatag cctgccttct ctctactcta gggaaaaacc agcgtgtgac | 3360 |
| tactccccca ggtggttatg gagagggtgt ccggccctg tcccagtgcc gagaaggaag | 3420 |
| cctcccacga ctgccccggca gggccctaga aattccccac cctgaaagcc ctgagcttc | 3480 |
| tgctatcaaa gaggtttaa aaaaatcccc ttaaaaaaaa atcccttacc tcggtgccctt | 3540 |
| cctctttta tttagttcct tgagttgatt cagctctgca agaattgaag caggactaaa | 3600 |
| tgtctagttg taacaccatg attaaccact tcagctgact tttctgtccg agctttgaaa | 3660 |
| attcagtggc gtttagtggtt acccagttag ctctcaagtt atcagggtat tccagagtgg | 3720 |
| ggatatgatt taaatcagcc gtgtaccat ggaccaata ttaccagac cacaaaactt | 3780 |
| ttcttaact ctacccttctt agaaaaacca ccaccatcac cagacaggtg cgaaaggatg | 3840 |
| aaagtgacca tgtttgc acgggtttcc aggttaagc tgttactgtc ttcagtaagc | 3900 |
| cgtgattttc attgctggc ttgtctgttag atttttagacc ctattgctgc ttgaggcaac | 3960 |

| | |
|--|------|
| tcatcttagg ttggcaaaaa ggcaggatgg ccgggcgcgg tggctcacgc ctgttaatcct | 4020 |
| agcactttg gaggccaagg tgggaggatt gctttagctc aggagttga gaccaacctg | 4080 |
| gg | 4082 |

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

| | |
|---|------|
| <400> 103 ggagctgaga ggaacaggaa gtgtcaggac tttacgaccc gcgcctccag ctgaggttc | 60 |
| tagacgtgac ccagggcaga ctggtagcaa agccccacg cccagccagg agcaccgccc | 120 |
| aggactccag cacaccgagg gacatgctgg gcctgcgccc cccactgctc gccctggtgg | 180 |
| ggctgctctc cctcgggtgc gtcctctctc aggagtgcac gaagttcaag gtcagcagct | 240 |
| gccgggaatg catcgagtcg gggcccggtc gcacctggtg ccagaagctg aacttcacag | 300 |
| ggccggggga tcctgactcc attcgctgcg acacccggcc acagctgctc atgaggggct | 360 |
| gtgcggctga cgacatcatg gaccccacaa gcctcgctga aacccaggaa gaccacaatg | 420 |
| ggggccagaa gcagctgtcc ccacaaaaag tgacgctta cctgcgacca ggccaggcag | 480 |
| cagcgttcaa cgtgacccctc cggcgggcca agggctaccc catcgacctg tactatctga | 540 |
| tggacctctc ctactccatg ctgtatgacc tcaggaatgt caagaagcta ggtggcgacc | 600 |
| tgctccgggc cctcaacgag atcaccgagt ccggccgcat tggcttcggg tccttcgtgg | 660 |
| acaagaccgt gctgccgttc gtgaacacgc accctgataa gctgcgaaac ccatgccccca | 720 |
| acaaggagaa agagtgccag ccccccgtttg cttcaggca cgtgctgaag ctgaccaaca | 780 |
| actccaacca gtttcagacc gaggtcggga agcagctgat ttccggaaac ctggatgcac | 840 |
| ccgagggtgg gctggacgccc atgatgcagg tcgcccctg cccggaggaa atcggctggc | 900 |
| gcaacgtcac gcccgtctg gtgtttgcca ctgtatgacgg cttccatttc gcggcgcacg | 960 |
| ggaagctggg cgccatccctg acccccaacg acggccgctg tcacctggag gacaacttgt | 1020 |
| acaagaggag caacgaattc gactacccat cggtgccca gctggcgac aagctggctg | 1080 |
| aaaacaacat ccagccatc ttccgcgtga ccagttaggat ggtgaagacc tacgagaaac | 1140 |
| tcaccgagat catccccaaag tcagccgtgg gggagctgtc tgaggactcc agcaatgtgg | 1200 |
| tccaaactcat taagaatgtc tacaataaaac tctccctccag ggtcttcctg gatcacaacg | 1260 |
| ccctccccga caccctgaaa gtcacccatcg actccctctg cagcaatgga gtgacgcaca | 1320 |
| ggaaccagcc cagaggtgac tgtgtatggcg tgcagatcaa tgtcccgatc accttccagg | 1380 |
| tgaaggtcac ggccacagag tgcacccatcg agcagtcgtt tgtcatccgg ggcgtggct | 1440 |
| tcacggacat agtgcacccatcg caggttcttc cccagtcgtga gtgcgggtgc cgggaccaga | 1500 |
| gcagagaccg cagccctctgc catggcaagg gcttcttggaa gtgcggcatc tgcaggtgtg | 1560 |
| acactggcta cattggaaaa aactgtgagt gccagacaca gggccggagc agccaggagc | 1620 |
| tggaaaggaag ctgcccggaaag gacaacaact ccatcatctg ctcagggctg gggactgtg | 1680 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|------|
| tctgcgggca | gtgcctgtgc | cacaccagcg | acgtccccgg | caagctgata | tacggcagt | 1740 |
| actgcgagtg | tgacaccatc | aactgtgagc | gctacaacgg | ccaggtctgc | ggcggcccgg | 1800 |
| ggagggggct | ctgttctgc | gggaagtgcc | gctgccaccc | gggctttag | ggctcagcgt | 1860 |
| gccagtgcga | gaggaccact | gagggctgcc | tgaaccgcg | gcgtgttag | tgtagtggtc | 1920 |
| gtggccggtg | ccgctgcaac | gtatgcgagt | gccattcagg | ctaccagctg | cctctgtgcc | 1980 |
| aggagtgcgg | cggctgcccc | tcaccctgtg | gcaagtacat | ctcctgcgcc | gagtgcctga | 2040 |
| agttcgaaaa | gggccccctt | gggaagaact | gcagcgcggc | gtgtccgggc | ctgcagctgt | 2100 |
| cgaacaaccc | cgtgaagggc | aggacctgca | aggagaggga | ctcagagggc | tgctgggtgg | 2160 |
| cctacacgct | ggagcagcag | gacggatgg | accgctacct | catctatgtg | gatgagagcc | 2220 |
| gagagtgtgt | ggcaggcccc | aacatcgccg | ccatcgccg | gggcaccgtg | gcaggcatcg | 2280 |
| tgctgatcgg | catttcctg | ctggtcatct | ggaaggctct | gatccacctg | agcgcaccc | 2340 |
| gggagttacag | gcgttttag | aaggagaagc | tcaagtccca | gtgaaacaat | gataatcccc | 2400 |
| ttttcaagag | cgcaccacg | acggtcatga | accccaagtt | tgctgagagt | taggagact | 2460 |
| tggtaagac | aaggccgtca | ggacccacca | tgtctgcccc | atcacgcggc | cgagacatgg | 2520 |
| cttgccacag | ctcttgagga | tgtcaccaat | taaccagaaa | tccagttatt | ttccgcctc | 2580 |
| aaaatgacag | ccatggccgg | ccgggtgctt | ctgggggctc | gtcgaaaaaa | cagctccact | 2640 |
| ctgactggca | cagtcttgc | atggagactt | gaggagggag | ggctttaggt | tggtaggtt | 2700 |
| aggtgcgtgt | ttccctgtca | agtcaggaca | tcagtctgat | taaaggtgg | gccaatttat | 2760 |
| ttacattnaa | acttgtcagg | gtataaaaatg | acatcccatt | aattatattg | ttaatcaatc | 2820 |
| acgtgtatag | aaaaaaaaata | aaacttcaat | acaggctgtc | catggaaaaaa | aaaaaaaaaa | 2880 |
| aaaaaaaa | | | | | | 2887 |

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

| | | | | | | | |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| <400> 104 | ctggcgcgcg | cggccctgca | ggtgacaggc | aggcggaaag | gggcggggcc | tcgggcgggg | 60 |
| | ccgcccgtgg | gaggagggcg | gtgggagggg | aggagtggag | atggcggcgg | cggcggctca | 120 |
| | ggggggcggg | ggcggggagc | cccgtagaac | cgagggggtc | ggcccggggg | tcccgaaaaa | 180 |
| | ggtgagatg | gtgaagggc | agccgttcga | cgtggccccc | cgctacacgc | agttgcagta | 240 |
| | catcgccgag | ggcgcgtacg | gcatggtcag | ctcgccctat | gaccacgtgc | gcaagactcg | 300 |
| | cgtggccatc | aagaagatca | gccccttcga | acatcagacc | tactgccagc | gcacgctccg | 360 |
| | ggagatccag | atccctgtgc | gcttccgcca | tgagaatgtc | atcggcatcc | gagacattct | 420 |
| | gcgggcgtcc | accctggaag | ccatgagaga | tgtctacatt | gtgcaggacc | tgtatggagac | 480 |
| | tgacctgtac | aagttgtca | aaagccagca | gctgagcaat | gaccatatct | gctacttcct | 540 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| ctaccagatc | ctgcggggcc | tcaagtacat | ccactccgcc | aacgtgctcc | accgagatct | 600 |
| aaagccctcc | aacctgctca | tcaacaccac | ctgcgacctt | aagatttgtg | atttcgccct | 660 |
| ggcccgatt | gccgatcctg | agcatgacca | caccggcttc | ctgacggagt | atgtggctac | 720 |
| gcgctggtag | cggggccccag | agatcatgct | gaactccaag | ggctataccca | agtccatcga | 780 |
| catctggct | gtgggctgca | ttctggctga | gatgctctct | aaccggccca | tcttcctgg | 840 |
| caagca | ctggatcagc | tcaaccacat | tctggcatac | ctgggctccc | catcccagga | 900 |
| ggac | ctgaa | acatgaaggc | ccgaaactac | ctacagtctc | tgccctccaa | 960 |
| gaccaaggtg | gcttggcca | agctttccc | caagtcagac | tccaaagccc | ttgacctgct | 1020 |
| ggaccggatg | ttaacctta | accccaataa | acggatcaca | gtggaggaag | cgctggctca | 1080 |
| cccctacctg | gagcagtact | atgacccgac | ggatgagcca | gtggccgagg | agcccttcac | 1140 |
| cttcgccatg | gagctggatg | acctaccaa | ggagcggctg | aaggagctca | tcttcagga | 1200 |
| gacagcacgc | ttccagccc | gagtgctgga | ggccccc | ccagacaga | catcttgca | 1260 |
| ccctggggcc | tggacctgcc | tcctgcctgc | ccctctccc | ccagactgtt | agaaaatgga | 1320 |
| cactgtgccc | agcccggacc | ttggcagccc | aggccgggt | ggagcatggg | cctggccacc | 1380 |
| tcttccttt | gctgaggcct | ccagcttcag | gcaggccaag | gccttctcct | ccccacccgc | 1440 |
| cctccccacg | gggcctcggg | acctcaggtg | gccccagttc | aatctccgc | tgctgctgct | 1500 |
| gcgccttac | ttcccccagc | gtcccagtct | ctggcagttc | tggatggaa | gggttctggc | 1560 |
| tgcccccaacc | tgctgaaggg | cagaggtgga | gggtgggggg | cgctgagtag | ggactcaggg | 1620 |
| ccatgcctgc | ccccctcatac | tcattcaa | cccaccc | tttccctgaa | ggaacattcc | 1680 |
| ttagtctcaa | gggctagcat | ccctgaggag | ccagggcggg | ccgaatcccc | tccctgtcaa | 1740 |
| agctgtca | tcgcgtgccc | tcgctgcttc | tgtgtgttgt | gagcagaagt | ggagctgggg | 1800 |
| ggcgtggaga | gcccggcgcc | cctgccacct | ccctgaccc | tctaataat | aaatata | 1860 |
| atgtgtctat | ggctgaaaaa | aaaaaaaaaa | aaaaaaaaaa | aa | | 1902 |

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

| | | | | | | | |
|-----------|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| <400> 105 | tcgagac | tc aaggtagag | gtgggcaccc | ccgcctccgc | actttgctc | ggggctccag | 60 |
| | attgtagg | gc agggcggcgc | ttctcgaaa | gcgaaagccg | gcggggcggg | gcgggtgcgg | 120 |
| | caggaga | aaag | aggaagcgct | ggcagacaat | gcgacccgac | cgcgctgagg | 180 |
| | gcccgc | catg | gctgcaggag | gtcccgccgc | gggtctgcg | gccccggtct | 240 |
| | c | tcggctgctc | tcaacatgcg | agtgcggcgc | cgcctgtctc | tgttctgaa | 300 |
| | cgtcggaca | caggtaggcgg | ccgactggac | cgcgctggcg | gaggagatgg | actttgagta | 360 |
| | cttggagatc | cgcaactgg | agacaca | ggacccact | ggcaggctgc | tggacgcctg | 420 |
| | gcagg | gacgc | cctggcgcc | ctgtaggccg | actgctcgag | ctgcttacca | 480 |

cgacgacgtg ctgctggagc tgggaccagg cattgaggag gattgccaaa agtatatctt 540
gaagcagcag caggaggagg ctgagaagcc tttacaggtg gccgctgtag acagcagtgt 600
cccacggaca gcagagctgg cgggcatcac cacacttgc gacccctgg ggcataatgcc 660
tgagcgtttc gatgccttca tctgctattg cccagcgcac atccagtttgc tgcaggagat 720
gatccggcaa ctggaacaga caaaactatcg actgaagttg tgtgtgtctg accgcgtatgt 780
cctgcctggc acctgtgtct ggtctattgc tagtgagctc atcggaaaaga ggtgccgccc 840
gatgggtgt gtgtctctg atgattacct gcagagcaag gaatgtgact tccagaccaa 900
atttgcaclc agcctctctc caggtgcccc tcagaagcga ctgatcccc tcaagtacaa 960
ggcaatgaag aaagagttcc ccagcatcct gaggttcattc actgtctgcg actacaccaa 1020
cccctgcacc aaatcttgggt tctggactcg cttggccaag gccttgtccc tgccctgaag 1080
actgttctga gggccctgggt gtgtgtgtat ctgtctgcct gtccatgtac ttctgcccctg 1140
cctcctcctt tcgttgttagg aggaatctgt gctctactta cctctcaatt cctggagatg 1200
ccaaacttcac agacacgtct gcagcagctg gacatcacat ttcatgtcct gcatggaaacc 1260
agtggctgtg agtggcatgt ccacttgctg gattatcagc caggacacta tagaacagga 1320
ccagctgaga ctaagaagga ccagcagagc cagctcagct ctgagccatt cacacatctt 1380
caccctcagt ttccctcactt gaggagtggg atggggagaa cagagagtag ctgtgtttga 1440
atcccctgttag gaaatggtga agcatagctc tgggtctcct gggggagacc aggcttgct 1500
gcgggagagc tggctgttgc tggactacat gctggccact gctgtgacca cgacactgct 1560
ggggcagctt ctcccacagt gatgcctact gatgcttcag tgcccttgca caccgccccat 1620
tccacttcct ccttccccac agggcaggtg gggaaagcagt ttggcccagc ccaaggagac 1680
cccaccttga gccttatttc ctaatgggtc cacctctcat ctgcatctt cacacctccc 1740
agcttctgcc caaccttcag cagtgacaag tccccaaagag actcgcttgc gcagcttggg 1800
ctgctttca tttccacctg tcaggatgcc tgtggtcatg ctctcagctc cacctggcat 1860
gagaaggat cctggcctct ggcattattca tcaagtatga gttctgggaa tgagtcactg 1920
taatgtatgtg agcagggagc ttccctccct gggccacctg cagagagctt tccccaccaac 1980
tttgtacctt gattgcctta caaagttatt tgtttacaaa cagcggaccat ataaaaggct 2040
cctgccccaa agcttgggg cacatggca catacagact cacatacaga cacacacata 2100
tatgtacaga catgtactct cacacacaca ggcaccagca tacacacgtt tttcttaggt 2160
cagctccctg gaacagctag gtggggaaagt cccatcactg agggagccta accatgtccc 2220
tgaacaaaaa ttgggcactc atctattcct tttctcttgc gtccctactc attgaaacca 2280
aactctggaa aggacccaat gtaccagtat ttatacctct aatgaagcgc acagagagga 2340
agagagctgc ttaaactcactc acaacaatga actgcagaca cagctgttct ctccctctc 2400
ccttccaga gcaattata ctttaccctc aggctgtcct ctggggagaa ggtgccatgg 2460
tcttaaggat ctgtccccca qqacqacccc taqqacccta aatccaatag aaaatgcata 2520

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| tcttgctcc | actttcagcc | aggctggagc | aaggtacctt | ttcttaggat | cttgggaggg | 2580 |
| aatggatgcc | cctctctgca | tgatcttgtt | gaggcattta | gctgccatgc | acctgtcccc | 2640 |
| cttaataact | gggcatttta | aagccatctc | aagaggcatc | ttctacatgt | tttgtacgca | 2700 |
| ttaaaataat | ttcaaagata | tctgagaaaa | gccgatattt | gccattcttc | ctatatcctg | 2760 |
| gaatatatct | tgcatcctga | gttataata | ataaataata | ttctaccttg | aaaaaaaaaa | 2820 |
| | | | | | aaaaaaaaaa | 2826 |

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

| | | | | | | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|--------------|------|
| <400> 106 | ctccctcagc | aaggacagca | gaggaccagc | taagagggag | agaagcaact | acagacccccc | 60 |
| | cctgaaaaca | accctcagac | gccacatccc | ctgacaagct | gccaggcagg | ttctttcct | 120 |
| | ctcacatact | gaccacggc | tccaccctct | ctccccctgga | aaggacacca | tgagcactga | 180 |
| | aagcatgatc | cgggacgtgg | agctggccga | ggaggcgctc | ccaaagaaga | caggggggccc | 240 |
| | ccagggctcc | aggcggtgct | tgttcctcag | cctcttctcc | ttcctgatcg | tggcaggcgc | 300 |
| | caccacgctc | ttctgcctgc | tgcactttgg | agtatcgcc | ccccagaggg | aagagttccc | 360 |
| | cagggacctc | tctctaatac | gcctctggc | ccaggcagtc | agatcatctt | ctcgaacccccc | 420 |
| | gagtgacaag | cctgttagccc | atgtttagc | aaaccctcaa | gctgaggggc | agctccagtg | 480 |
| | gctgaaccgc | cgggccaatg | ccctcctggc | caatggcgtg | gagctgagag | ataaccagct | 540 |
| | ggtgtgcca | ttagagggcc | tgtacctcat | ctactccag | gtcctttca | agggccaagg | 600 |
| | ctgccccctcc | acccatgtgc | tcctcacccca | caccatcagc | cgcacgcgcg | tctcctacca | 660 |
| | gaccaaggtc | aacccctct | ctgccatcaa | gagccctgc | cagagggaga | ccccagaggg | 720 |
| | ggctgaggcc | aagccctggt | atgagccat | ctatctggga | gggtcttcc | agctggagaa | 780 |
| | gggtgaccga | ctcagcgctg | agatcaatcg | gcccgactat | ctcgactttg | ccgagtctgg | 840 |
| | gcaggtctac | tttggatca | ttgcccctgt | aggaggacga | acatccaacc | ttcccaaacg | 900 |
| | cctccctgc | cccaatccct | ttattacccc | ctccttcaga | caccctcaac | ctcttctggc | 960 |
| | tcaaaaagag | aattggggc | ttagggtcgg | aacccaagct | tagaacttta | agcaacaaga | 1020 |
| | ccaccacttc | gaaacctggg | attcaggaat | gtgtggcctg | cacagtgaag | tgctggcaac | 1080 |
| | cactaagaat | tcaaactggg | gcctccagaa | ctcactgggg | cctacagctt | tgatccctga | 1140 |
| | catctggaat | ctggagacca | gggagcctt | ggttctggcc | agaatgctgc | aggacttgag | 1200 |
| | aagacctcac | ctagaaattt | acacaagtgg | accttaggcc | ttcctctctc | cagatgttc | 1260 |
| | cagacttcct | tgagacacgg | agccccagccc | tccccatgg | gccagctccc | tctatattat | 1320 |
| | tttgcacttg | tgattatttta | ttatattattt | attatattt | tatcacaga | tgaatgtatt | 1380 |
| | tatattggag | accggggtat | cctgggggac | ccaatgtagg | agctgccttg | gctcagacat | 1440 |

| | | | | | | |
|------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------|------|
| gttttccgtg | aaaacggagc | tgaacaatag | gctgttccca | tgttagcccc | tggcctctgt | 1500 |
| gccttcttt | gattatgtt | tttaaaatat | ttatctgatt | aagttgtcta | aacaatgctg | 1560 |
| attttgtac | caactgtcac | tcattgctga | gcctctgctc | cccaggggag | ttgtgtctgt | 1620 |
| aatcgcccta | ctattcagtg | gcgagaaaata | aagtttgctt | agaaaagaa | | 1669 |
| | | | | | | |
| <210> | 107 | | | | | |
| <211> | 948 | | | | | |
| <212> | DNA | | | | | |
| <213> | Homo sapiens | | | | | |
| | | | | | | |
| <400> | 107 | | | | | |
| attgtggtgc | ctttagtctg | tcccgggagc | cctcagcagc | agttggagct | ggtgcacagg | 60 |
| aaggatgagg | aagaccaggc | tctggggct | gctgtggatg | ctctttgtct | cagaactccg | 120 |
| agctgcaact | aaattaactg | aggaaaagta | tgaactgaaa | gagggggcaga | ccctggatgt | 180 |
| gaaatgtgac | tacacgctag | agaagttgc | cagcagccag | aaagcttggc | agataataag | 240 |
| ggacggagag | atgccaaga | ccctggcatg | cacagagagg | ccttcaaaga | attccatcc | 300 |
| agtccaagtg | gggaggatca | tactagaaga | ctaccatgat | catggtttac | tgcgcgtccg | 360 |
| aatggtcaac | cttcaagtgg | aagattctgg | actgtatcag | tgtgtatct | accagcctcc | 420 |
| caaggagcct | cacatgctgt | tcgatcgcat | ccgcttggtg | gtgaccaagg | gttttcagg | 480 |
| gaccctggc | tccaatgaga | attctaccca | gaatgtgtat | aagattcctc | ctaccaccac | 540 |
| taaggccttg | tgcccactct | ataccagccc | cagaactgtg | acccaagctc | caccaagtc | 600 |
| aactgccat | gtctccactc | ctgactctga | aatcaacctt | acaaatgtga | cagatatcat | 660 |
| cagggttccg | gtgttcaaca | ttgtcattct | cctggctgg | ggattcctga | gtaagagcct | 720 |
| ggtcttctct | gtcctgtttg | ctgtcacgct | gaggtcattt | gtaccctagg | cccacgaacc | 780 |
| cacgagaatg | tcctctgact | tccagccaca | tccatctggc | agttgtgcca | agggaggagg | 840 |
| gaggaggtaa | aaggcaggg | gttaataaca | tgaattaaat | ctgtaatcac | cagctatttc | 900 |
| taaagtca | 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 Sondensatz 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 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