



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106978480 A

(43)申请公布日 2017. 07. 25

(21)申请号 201710082290.2

(22)申请日 2011.09.15

(30)优先权数据

61/383,201 2010.09.15 US

61/490,039 2011.05.25 US

(62)分案原申请数据

201180047116.5 2011.09.15

(71)申请人 阿尔玛克诊断有限公司

地址 英国北爱尔兰

(72)发明人 T·戴维森 J·奥唐奈

M·比尔斯约 F·麦克戴尔

S·德阿里 L·A·希尔

K·E·基廷 V·普罗乌特斯基

D·P·哈金 R·肯尼迪

N·戈法尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51)Int.Cl.

C12Q 1/68(2006.01)

G06F 19/20(2011.01)

G06F 19/24(2011.01)

权利要求书2页 说明书43页

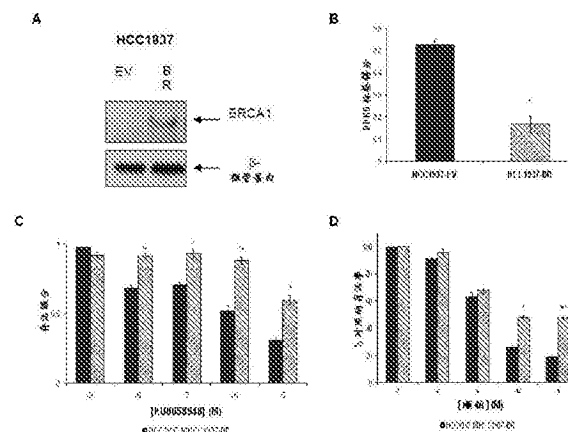
序列表70页 附图10页

(54)发明名称

用于癌症的分子诊断试验

(57)摘要

提供了用来鉴定用于癌症的分子诊断试验的方法和组合物。该试验定义了新型的DNA损伤修复缺陷分子亚型且能够将该亚型内的患者分类。本发明可用于在施用任何化学疗法之前确定患有癌症的患者对治疗方案是临床上应答的或非应答的。该试验可用于不同的癌症类型且可和直接或间接对DNA损伤或修复起作用的不同药物,例如目前使用中的许多标准细胞毒性化学治疗药物一起使用。特别地,本发明涉及预测标志物的某些组合的使用,其中预测标志物的表达与对治疗方案的应答性或非应答性相关联。



1. 用于测量一种或多种基因转录物水平的一种或多种试剂在制备用于预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,所述基因至少包括ID01,其中使用所述一种或多种试剂测量所述转录物水平,从该测量的转录物水平获得试验得分,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

2. 至少ID01核酸在制备用于预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,其中所述至少ID01的转录物水平被测量,所述转录物水平通过记录的试验得分获得,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

3. 如权利要求1或2所述的用途,其还包括测量至少一种或多种另外的生物标志物的转录物水平,其中至少一种所述生物标志物来自表2B。

4. 用于测量一种或多种基因转录物水平的一种或多种试剂在制备用于诊断个体患有与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症或易于发展与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症的试剂盒中的用途,所述基因至少包括ID01,其中使用所述一种或多种试剂测量所述转录物水平,从该测量的转录物水平获得试验得分,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和所述癌症的诊断相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时所述个体被诊断为患有所述癌症或易于发展所述癌症。

5. 至少ID01核酸在制备用于诊断个体患有与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症或易于发展与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症的试剂盒中的用途,其中所述至少ID01的转录物水平被测量,所述转录物水平通过记录的试验得分获得,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和所述癌症的诊断相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时所述个体被诊断为患有所述癌症或易于发展所述癌症。

6. 如权利要求4或5所述的用途,其还包括测量来自表2B的一种或多种生物标志物的转录物水平。

7. 用于测量一种或多种基因转录物水平的一种或多种试剂在制备用于通过诊断个体是否患有与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症或易于发展与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症而预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,所述基因至少包括ID01,其中使用所述一种或多种试剂测量所述转录物水平,从该测量的转录物水平获得试验得分,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

8. 至少ID01核酸在制备用于通过诊断个体是否患有与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症或易于发展与DNA损伤应答缺陷 (DDR) 有关的癌症而预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,其中所述至少ID01的转录物水平被测量,所述转录物水平通过记录的试验得分获得,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

9. 用于测量一种或多种基因转录物水平的一种或多种试剂在制备用于预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,所述基因至少包括ID01和表2B的一个其他生物标志物,其中使用所述一种或多种试剂测量所述转录物水平,从该测量的转录物水平获得试验得分,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

10. 至少ID01和表2B的一个其他生物标志物核酸在制备用于预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的试剂盒中的用途,其中所述至少ID01和表2B的一个其他生物标志物的转录物水平被测量,所述转录物水平通过记录的试验得分获得,阈值得分被提供,所述阈值得分包括将所述试验得分和应答性相关联的信息;并且所述试验得分被与所述阈值得分相比较;其中当所述试验得分高于所述阈值得分时预测有应答性。

用于癌症的分子诊断试验

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本发明要求于2010年9月15日提交的美国临时专利申请61/383,201和于2011年5月25日提交的美国临时专利申请61/490,039的优先权利益。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于诊断来自不同解剖位点的癌症的分子诊断试验,包括常见DNA损伤修复缺陷亚型的使用。本发明包括用于鉴定该DNA损伤修复缺陷分子亚型的44-基因分类模型的使用。一个应用是对包括DNA损伤诱导剂和DNA修复靶向治疗的乳腺癌治疗药物类别的应答进行分层并选择患者。另一个应用是将卵巢癌患者分层为对DNA损伤诱导剂应答的和对DNA损伤诱导剂非应答的。本发明提供了试验,所述试验可指导常规治疗选择以及可在新型治疗的临床试验评价中指导选择用于富集策略的患者群。DNA修复缺陷亚型可从新鲜/冷冻 (FF) 的患者样品或福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 的患者样品来鉴定。

[0004] 背景

[0005] 制药业一直在追求比目前施用的药物更有效的、更特异的或具有较少不良副作用的新型药物治疗。由于人类种群中的遗传变异性导致多种药物的有效性的实质性改变,药物治疗替代方案正在不断地开发中。因此,虽然多种药物治疗替代方案目前可用,但是在患者不应答事件中仍一直需要更多治疗。

[0006] 传统地,医生所用的治疗范例为开出产生对于治疗疾病可能为最高成功率的第一线药物治疗。若第一治疗无效,则开出替代的药物治疗。该范例显然并非某些疾病的最佳治疗方法。例如,在诸如癌症的疾病中,第一治疗通常是最重要的并提供成功治疗的最佳时机,因此对于选择将针对特定的患者疾病最有效的初始药物存在着增高的需求。

[0007] 预期今年在美国将有207,090例新增女性乳腺癌诊断,和39,840例女性乳腺癌相关死亡(American Cancer Society:Cancer Facts and Figures 2010)。标准化学治疗通常包括直接DNA损伤剂例如蒽环类和烷化剂以及抗代谢物和抗微管剂。

[0008] 在西方国家,卵巢癌是所有妇科癌症中的首要死亡原因。该高死亡率归因于大多数患者诊断于晚期。上皮性卵巢癌 (EOC) 占卵巢恶性肿瘤的90%,且被分为不同的组织学分类,包括浆液性亚型、粘液性亚型、子宫内膜样亚型、透明细胞亚型、过渡型亚型、混合型亚型和未分化型亚型。越来越多的证据表示这些不同的组织学源自不同的病因学。对于卵巢癌,目前的标准治疗是减瘤术 (debulking surgery) 和标准的基于铂紫杉烷的细胞毒性化学治疗。然而,并非所有患者都对其应答,且在对其应答的患者中约70%将会复发。基于组织学或分子学分类对卵巢癌特异性的靶治疗还未进入市场。相似地,对于其他类型的癌症,也仍无选择适当的细胞毒性化学治疗剂的准确途径。

[0009] 微阵列和分子基因组学的出现具有显著影响疾病的诊断能力和预后分类的潜力,其可能有助于预测个体患者对确定的治疗方案的应答。微阵列提供了对于大量遗传信息的分析,从而提供了个体的基因指纹。满载热情地是,该技术将最终为定制药物治疗方案提供必要工具。

[0010] 目前,医疗保健专业人员用来协助其鉴定将从化学治疗剂受益的癌症患者的机理还较少。因为没有方法来准确预测哪种药物治疗将对特定的癌症生理学最为有效,鉴定最佳的第一线药物是困难的。该缺陷导致了相对较差的单一剂应答率和增高的癌症发病率和死亡。并且,患者常经历不必要的无效的毒性药物治疗。

[0011] 已使用了分子标志物来选择适当的治疗,例如在乳腺癌中。不表达雌激素和孕酮激素受体以及HER2生长因子受体的乳腺肿瘤,称作“三阴性”,其表现出对PARP-1抑制剂治疗应答(Linn,S.C.,和Van't Veer,L.,J.Eur J Cancer 45增刊1,11-26(2009);O'Shaughnessy,J.,等人.N Engl J Med 364,205-214(2011))。最近研究表明乳腺肿瘤的三阴性状况可能指示对包括PARP-1抑制剂的联合治疗的应答性,但可能不足以指示对单独PARP-1抑制剂的应答性。(O'Shaughnessy等人,2011)。

[0012] 此外,还有其他研究已尝试鉴定与分子亚型相关联的基因分类器以指示化学治疗剂的应答性(Farmer等人.Nat Med 15,68-74(2009);Konstantinopoulos,P.A.,等人,J Clin Oncol 28,3555-3561(2010))。然而,目前为止还不存在一种诊断试验,其应用于所有癌症疾病而准确地确定表现DNA损伤修复缺陷的分子亚型,还可应用于所有疾病而预测对于直接或间接靶向DNA损伤修复的任何药物的敏感性。

[0013] 因此需要一种试验,该试验足够准确地鉴定DNA修复缺陷肿瘤以将患者分层为可能对损伤DNA的化学治疗剂应答的和应该接受替代治疗的。

[0014] 还需要的是应用于所有不同癌症类型的足够准确地预测治疗应答性的分子亚型分类器。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明涉及使用在癌症中表达的一系列基因产物标志物的方法,从而当转录物中的一些或全部过表达或低表达时,其鉴定具有DNA损伤修复缺陷的癌症的亚型。可认为对该亚型的指定是诊断试验,因为其与任何特异性药物无关,而是以具有用于筛查和选择适当的癌症治疗的用途的方式描述癌症的生物学。本发明还提供了指示对于DNA损伤治疗剂的应答性或抗性的方法。在不同的方面,该基因或基因产物列表可成为单参数或多参数预测试验的基础,所述试验可通过利用本领域中已知的方法例如微阵列、Q-PCR、免疫组织化学、ELISA或能够定量mRNA或蛋白表达的其他技术来实现。

[0017] 此外,本文中所描述的生物途径是癌症自身的特征,与等级和阶段相似,且从而不限于单一癌症疾病类型。因此,一系列的基因或基因产物可在跨越不同组织中的不同癌症类型用于预测癌症治疗的应答性。在本发明的一个实施方案中,这些基因或基因产物用于评价乳腺癌肿瘤和卵巢癌肿瘤。

[0018] 本文所描述的本发明不限于任何一种药物;其可用于鉴定对于直接或间接影响DNA损伤和/或DNA损伤修复的一系列药物中的任何的应答者和非应答者,所述药物例如,新辅助治疗基于5-氟尿嘧啶、蒽环类和环磷酰胺的新辅助治疗方案,例如FEC(5-氟尿嘧啶/表柔比星/环磷酰胺)和FAC(5-氟尿嘧啶/阿霉素/环磷酰胺)。在特定的方面,本发明对于评估乳腺癌中的紫杉醇、氟尿嘧啶、多柔比星(阿霉素)和环磷酰胺(T/FAC)新辅助治疗是有用的。在其他方面,本发明对于评估卵巢癌中的铂或铂加紫杉醇治疗是有用的。

[0019] 本发明涉及利用不同分类的应答例如总存活期、无进展存活期、放射性应答、如RECIST所定义的应答、完全应答、部分应答、稳定病情和血清学标志物例如但不限于,PSA、

CEA、CA125、CA15-3和CA19-9。在特定的实施方案中，本发明可用于评估单独地利用FEC或FAC或利用标准治疗环境中的FEC或FAC治疗的乳腺癌中的病理完全应答，或评估卵巢癌中的RECIST和血清CA125水平。

[0020] 在另一方面，本发明涉及对乳腺癌和卵巢癌中的DNA损伤应答缺陷(DDR)分子亚型的鉴定。该分子亚型可通过使用一个长度为40个基因和一个长度为44个基因的两个不同的基因分类器来检测。DDR分类器首次在Almac乳腺疾病特异性阵列(Almac Breast Disease Specific Array(DSATM))上通过由53个探针集组成的分类器而确定。为验证该分类器在其预测对包含DNA损伤的化学治疗方案的应答的能力的情况下的功能相关性，需要在基因水平上重新确定该分类器。利用来自在微阵列平台而非Almac Breast DSATM上总结的独立的数据组的微阵列数据，这将协助DDR分类器的评价。为协助在基因水平上确定分类器，需要确定Almac Breast DSATM探针集所映射的基因。这包括对公众可获得的基因组浏览器数据库例如Ensembl和NCBI Reference Sequence的利用。仅提供了针对44-基因DDR分类器模型的结果，因为该模型取代了40-基因DDR分类器模型的结果。这些结果表明分类器模型是对含DNA损伤治疗的化学治疗方案的应答的有效且重要的预测器。

[0021] 通过40-基因分类器模型和44-基因分类器模型两者对亚型的鉴定可用来预测对包括DNA损伤诱导剂和DNA修复靶向治疗的标准乳腺癌和卵巢癌治疗药物种类的应答，并选择适于其的患者。

[0022] 在另一方面，本发明涉及用于以上所列的例如qPCR、微阵列和免疫测定例如免疫组织化学、ELISA、蛋白质印迹等常规诊断应用的试剂盒。所述试剂盒包括测定基因或基因产物的表达和定量mRNA或蛋白表达的适当的试剂和说明书。

[0023] 本发明还提供了用于鉴定DNA损伤应答缺陷的(DDR)人类肿瘤的方法。很可能地是本发明可用于鉴定对直接损伤DNA、间接损伤DNA或抑制正常DNA损伤信号转导和/或修复过程的药物敏感和应答的或抵抗和不应答的患者。

[0024] 本发明还涉及指导患者的常规治疗。本发明还涉及选择适于临床试验的患者，所述临床试验中新型药物为直接或间接影响DNA损伤和/或DNA损伤修复的种类。

[0025] 本发明和方法使所保存的福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)活检物质以及新鲜/冷冻(F)组织适用于本发明中对所有转录物的测定，且因此与最普遍地可获得的活检组织物质的类型是相容的。表达水平可利用获自FFPE组织、新鲜冷冻组织或贮存于诸如RNAlater[®]的溶液中的新鲜组织的RNA来确定。

[0026] 附图简述

[0027] 图1提供了代表ER-阴性(A)和ER-阳性(B)BRCA1/2突变体和散发性野生型对照乳腺样品的层级分析的图。每幅图的右侧标注了探针集聚类组，左侧标注了每个探针集聚类组的通路分析。每幅图的图例指示了样品的突变状况，且每个样品分配了标签组以用于分类器生成。

[0028] 图2提供了在对于(A)组合样品集，(B)ER-阴性样品集和(C)ER-阳性样品集的5倍交叉验证的10次重复下比较每个分类模型的AUC性能的箱形图的图。(D)交叉验证预测的敏感性加特异性曲线图用来选择阈值。最大敏感性加特异性是1.682，同时相应的标签得分为~0.37。

[0029] 图3提供了利用44-基因分类器模型，通过交叉验证所评估的，关于预测BRCA状况

的分类性能的ROC曲线的图。应用分类器模型后AUC为 ~ 0.68 。已由自助法 (bootstrap) 以1000次迭代评估了95%置信界限。

[0030] 图4提供了在三个独立的数据集FEC、FAC1和FAC2 (Bonnetfoi等人, 2007; Iwamoto等人, J Natl Cancer Inst 103, 264-272 (2011); Lee, J.K., 等人 Clin Cancer Res 16, 711-718 (2010)) 的组合分析中44-基因分类器模型关于预测对基于蒽环类的化学治疗的应答的分类性能的ROC曲线的图。应用分类器模型后AUC为 ~ 0.78 。已由自助法以1000次迭代评估了95%置信界限。

[0031] 图5提供了在三个独立的数据集 (Hess等人, J Clin Oncol 24, 4236-4244 (2006); Lee等人, 2010; Tabchy, A., 等人 Clin Cancer Res 16, 5351-5361 (2010)) 的组合分析中44-基因分类器模型在T/FAC处理的样品中的应答中的分类性能的ROC曲线的图。各自应用分类器模型后AUC为 ~ 0.61 。已由自助法以1000次迭代确定了95%置信界限。

[0032] 图6提供了259个浆液卵巢癌样品中44-基因分类器模型在来自内部Almac诊断卵巢数据集的铂和紫杉醇处理的样品中的应答中的分类性能的ROC曲线的图。应用分类器模型后AUC为 ~ 0.68 。已由自助法以1000次迭代评估了95%置信界限。

[0033] 图7提供了在取自健康供者和具有范可尼贫血 (Fanconi Anaemia) 突变的患者的骨髓样品中44-基因DDR分类器得分的直方图。应用分类器模型后AUC为0.90。已由自助法以1000次迭代评估了95%置信界限。

[0034] 图8提供了将44-基因分类器模型与BRCA1突变体细胞系和野生型细胞系中的治疗应答相关联的图。(A) 蛋白质印迹分析确定与HCC1937-EV细胞相比较HCC1937-BR细胞中的BRCA1的表达增高。(B) 仅转染对照载体的HCC1937 (HCC1937-EV) 细胞系和具有恢复的BRCA1的外源性表达的HCC1937 (HCC1937-BR) 细胞系中的平均44-基因模型 (DDR) 分类器得分 ($\pm$ SEM)。持续暴露于一系列浓度的PARP抑制剂KU0058948 (C) 和顺铂 (D) 下的HCC1937亲代细胞和HCC1937-BR细胞的细胞存活力的直方图。

[0035] 发明详述

[0036] 除非另外定义, 本文所用的技术和科学术语具有本发明所述领域普通技术人员所通常理解的相同含义。虽然与本文所描述的相似或等同的任何方法、装置和物质可用于本发明的实践或试验中, 本文描述了优选的方法、装置和物质。

[0037] 本申请中所引用的所有出版物、公布的专利文献和专利申请显示了本申请所属领域技术人员的水平。本文所引用的所有出版物、公布的专利文献或专利申请在此通过引用并入, 如同特定地和单独地表明了每个单独的出版物、公布的专利文献或专利申请通过引用并入。

[0038] 本文所用的冠词“一个 (a)”和“一种 (an)”指一个或一个以上 (即, 至少一个) 语法上的冠词的宾语。例如, 除非明确地指明相反的, “一个要素”意为一个要素或一个以上要素。

[0039] 目前癌症研究的主要目标是通过将分子参数结合到临床治疗决策中而提高患者手术期间系统治疗的效力。药物遗传学/基因组学是对参与个体对外来化合物或药物的应答的遗传因子/基因组因子的研究。可将对本发明的标志物的表达具有刺激作用或抑制作用的试剂或调节剂施用于个体以在患者中 (预防性或治疗性) 治疗癌症。理想地是还将个体的药物基因组学与所述治疗联合考虑。治疗的代谢的差异通过改变药理活性药物的剂量和

血液浓度之间的关系可能导致严重的毒性或治疗失败。因此,了解个体的药物基因组学允许选择对于预防性治疗或治疗性治疗有效的试剂(例如,药物)。所述药物基因组学还可用来确定适当的剂量和治疗方案。因此,可在个体中确定本发明的标志物的表达水平,从而选择适于个体的治疗性治疗或预防性治疗的试剂。

[0040] 本发明涉及在癌症组织中表达的基因或基因产物标志物(本文以下称作“生物标志物”)的独特的集合。在不同的方面,生物标志物列表可形成单参数预测试验或多参数预测试验的基础,所述试验可利用本领域中已知的方法例如微阵列、Q-PCR、免疫组织化学、ELISA或其他可定量mRNA或蛋白表达的技术来实现。

[0041] 本发明还涉及用于细胞毒性化学治疗后的预后或选择癌症的特定治疗的试剂盒和方法。提供该方法从而当转录物的一些或全部过表达或低表达时,表达谱指示了对DNA损伤治疗剂的应答性或抗性。这些试剂盒和方法使用了在患有癌症的患者的肿瘤中差异表达的基因或基因产物标志物。在本发明的一个实施方案中,在统计学方法或关联模型下,将所保存的组织样品中的这些生物标志物的表达谱与临床结果(应答或存活)相关联以产生将表达谱与对一种或多种DNA损伤治疗剂的应答性相关联的数据库或模型。然后可将预测模型用于在其对DNA损伤治疗剂的应答性未知的患者中预测应答性。在许多其他的实施方案中,可基于患者的临床结果、预后或对DNA损伤治疗剂的应答性将患者群分为至少两类,且生物标志物与患者的这些种类之间的种类差异大体上相关联。本文所描述的生物途径是癌症疾病所共有的,与等级和阶段相似,且因此分类器和方法不限于单一癌症疾病类型。

[0042] 预测性标志物套组/表达分类器

[0043] 提供了用于确定对用于治疗癌症的治疗剂例如DNA损伤治疗剂的应答性或抗性的在癌症组织中作为遗传分类器表达的生物标志物的独特的集合。所述集合可称为“标志物套组”、“表达分类器”或“分类器”。

[0044] 表1中鉴定出在本方法中有用的生物标志物。这些标志物被鉴定为对确定患者对于治疗剂应答或无应答具有预测价值。其表达与对试剂的应答相关联,且更具体地为DNA损伤治疗剂。通过检查已鉴定的生物标志物的集合在肿瘤中的表达,可能地是确定哪种治疗剂或试剂的组合将最可能地降低癌症(并且在一些实施方案中为乳腺癌细胞或卵巢癌细胞)的生长速率。通过检查已鉴定的转录物基因或基因产物标志物的集合,还可能地是确定哪种治疗剂或试剂的组合将最少可能地降低癌症的生长速率。通过检查生物标志物的集合的表达,从而可能去除无效的或不适当的治疗剂。重要地是,在某些实施方案中,这些决策可根据不同的患者为基础或根据不同的试剂为基础来制定。因此,可确定特定的治疗方案是否可能使特定的患者或患者类型受益,和/或特定的方案是否应该继续。

[0045] 表1A

[0046]

正义基因(166)		已知基因的反义(24)		SEQ ID NO:
基因符号	EntrezGene 编号	Almac 基因编号	Almac 基因符号	
ABCA12	26154		不适用	1
ALDH3B2	222		不适用	
APOBEC3G	60489		不适用	
APOC1	341		不适用	
APOL6	80830		不适用	
ARHGAP9	64333		不适用	
BAMBI	25805		不适用	
BIK	638		不适用	
BIRC3	330	AS1_BIRC3	Hs127799.0C7n9_at	
BTN3A3	10384		不适用	
C12orf48	55010		不适用	
C17orf28	283987		不适用	
C1orf162	128346		不适用	
C1orf64	149563		不适用	
C1QA	712		不适用	
C21orf70	85395		不适用	
C22orf32	91689		不适用	
C6orf211	79624		不适用	
CACNG4	27092		不适用	
CCDC69	26112		不适用	
CCL5	6352		不适用	
CCNB2	9133		不适用	
CCND1	595		不适用	
CCR7	1236		不适用	
CD163	9332		不适用	
CD2	914		不适用	
CD22	933		不适用	
CD24	100133941		不适用	
CD274	29126		不适用	
CD3D	915		不适用	
CD3E	916		不适用	
CD52	1043		不适用	
CD53	963		不适用	
CD79A	973		不适用	
CDH1	999		不适用	
CDKN3	1033		不适用	
CECR1	51816		不适用	
CHEK1	1111		不适用	
CKMT1B	1159		不适用	

[0047]

CMPK2	129607		不适用	
CNTNAP2	26047		不适用	
COX16	51241		不适用	
CRIP1	1396		不适用	
CXCL10	3627		不适用	
CXCL9	4283		不适用	
CYBB	1536		不适用	
CYP2B6	1555		不适用	
DDX58	23586		不适用	
DDX60L	91351		不适用	
ERBB2	2064		不适用	
ETV7	51513		不适用	
FADS2	9415		不适用	
FAM26F	441168		不适用	
FAM46C	54855		不适用	
FASN	2194		不适用	
FBP1	2203		不适用	
FBXO2	26232		不适用	
FKBP4	2288		不适用	
FLJ40330	645784		不适用	
FYB	2533		不适用	
GBP1	2633		不适用	
GBP4	115361		不适用	
GBP5	115362	AS1_GBP5	BRMX.5143C1n2_at	2
GIMAP4	55303		不适用	
GLRX	2745		不适用	
GLUL	2752		不适用	
GVIN1	387751		不适用	
H2AFJ	55766		不适用	
HGD	3081		不适用	
HIST1H2BK	85236		不适用	
HIST3H2A	92815		不适用	
HLA-DOA	3111		不适用	
HLA-DPB1	3115		不适用	
HMGB2	3148		不适用	
HMGB3	3149		不适用	
HSP90AA1	3320		不适用	
IDO1	3620		不适用	
IFI27	3429		不适用	
IFI44	10561		不适用	
IFI44L	10964	AS1_IFI44L	BRSA.1606C1n4_at	3
IFI6	2537		不适用	
IFIH1	64135		不适用	
IGJ	3512	AS1_IGJ	BRIH.1231C2n2_at	4

[0048]

IKZF1	10320		不适用	
IL10RA	3587		不适用	
IL2RG	3561		不适用	
IL7R	3575		不适用	
IMPAD1	54928		不适用	
IQGAP3	128239	AS1_IQGAP3	BRAD.30779_s_at	5
IRF1	3659		不适用	
ISG15	9636		不适用	
ITGAL	3683		不适用	
KIAA1467	57613		不适用	
KIF20A	10112		不适用	
KITLG	4254		不适用	
KLRK1	22914		不适用	
KRT19	3880		不适用	
LAIR1	3903		不适用	
LCP1	3936		不适用	
LOC100289702	100289702		不适用	
LOC100294459	100294459	AS1_LOC100294459	BRSA.396C1n2_at	6
LOC150519	150519		不适用	
LOC439949	439949		不适用	
LYZ	4069		不适用	
MAL2	114569		不适用	
MGC29506	51237		不适用	
MIAT	440823		不适用	
MS4A1	931		不适用	
MX1	4599	AS1_MX1	BRMX.2948C3n7_at	7
NAPSB	256236		不适用	
NCKAP1L	3071		不适用	
NEK2	4751		不适用	
NLRC3	197358		不适用	
NLRC5	84166		不适用	
NPNT	255743		不适用	
NQO1	1728		不适用	
OAS2	4939		不适用	
OAS3	4940		不适用	
PAQR4	124222		不适用	
PARP14	54625		不适用	
PARP9	83666		不适用	
PIK3CG	5294		不适用	
PIM2	11040		不适用	
PLEK	5341		不适用	
POU2AF1	5450		不适用	
PP14571	100130449		不适用	
PPP2R2C	5522		不适用	

[0049]

PSMB9	5698		不适用	
PTPRC	5788		不适用	
RAC2	5880		不适用	
RAMP1	10267		不适用	
RARA	5914		不适用	
RASSF7	8045		不适用	
RSAD2	91543		不适用	
RTP4	64108		不适用	
SAMD9	54809		不适用	
SAMD9L	219285		不适用	
SASH3	54440		不适用	
SCD	6319		不适用	
SELL	6402		不适用	
SIX1	6495	AS1_SIX1	Hs539969.0C4n3_at	8
SLAMF7	57823		不适用	
SLC12A2	6558		不适用	
SLC9A3R1	9368	AS1_SLC9A3R1	Hs396783.3C1n4_at	9
SPOCK2	9806		不适用	
SQLE	6713		不适用	
ST20	400410		不适用	
ST6GALNAC2	10610		不适用	
STAT1	6772	AS1_STAT1	BRMX.13670C1n2_at	10
STRA13	201254		不适用	
SUSD4	55061		不适用	
SYT12	91683		不适用	
TAPI	6890		不适用	
TBC1D10C	374403		不适用	
TNFRSF13B	23495		不适用	
TNFRSF10	8743		不适用	
TOB1	10140	AS1_TOB1	BRAD.30243_at	11
TOM1L1	10040		不适用	
TRIM22	10346		不适用	
UBD	10537	AS1_UBD	BRMX.941C2n2_at	12
UBE2T	29089		不适用	
UCK2	7371		不适用	
USP18	11274		不适用	
VNN2	8875		不适用	
XAF1	54739		不适用	
ZWINT	11130		不适用	
		AS1_C1QC	BRMX.4154C1n3_s_at	13
		AS1_C2orf14	BRAD.39498_at	14
		AS1_EPSTII	BRAD.34868_s_at	15
		AS1_GALNT6	5505575.0C1n42_at	16

[0050]

AS1_HIST1H4H	BREM.1442_at	17
AS1_HIST2H4B	BRHP.827_s_at	18
AS2_HIST2H4B	BRRS.18322_s_at	19
AS3_HIST2H4B	BRRS.18792_s_at	20
AS1_KIAA1244	Hs632609.0C1n37_at	21
AS1_LOC100287927	Hs449575.0C1n22_at	22
AS1_LOC100291682	BRAD.18827_s_at	23
AS1_LOC100293679	BREM.2466_s_at	24

[0051] 表1B

新基因	
基因符号	SEQ ID NO:
BRAD.2605_at	25
BRAD.33618_at	26
BRAD.36579_s_at	27
BRAD1_5440961_s_at	28
BRAD1_66786229_s_at	29
BREM.2104_at	30
BRAG_AK097020.1_at	31
BRAD.20415_at	32
BRAD.29668_at	33
BRAD.30228_at	34
BRAD.34830_at	35
BRAD.37011_s_at	36
BRAD.37762_at	37
BRAD.40217_at	38
BRAD1_4307876_at	39
BREM.2505_at	40
Hs149363.0CB4n5_s_at	41
Hs172587.9C1n9_at	42
Hs271955.16C1n9_at	43
Hs368433.18C1n6_at	44
Hs435736.0C1n27_s_at	45
Hs493096.15C1n6_at	46
Hs493096.2C1n15_s_at	47
Hs592929.0CB2n8_at	48
Hs79953.0C1n23_at	49
BRMX.2377C1n3_at	50

[0053] 表1中所列的生物标志物的全部或部分可用于预测生物标志物套组。例如,选自表1中的生物标志物的生物标志物套组可利用本文中所提供的方法来生成,且可包括表1中所列出的生物标志物之一至所有生物标志物,包括一切组合(例如,4个选择的生物标志物、16个选择的生物标志物、74个选择的生物标志物等)。在一些实施方案中,预测生物标志物集包括至少5个、10个、20个、40个、60个、100个、150个、200个或300个或更多个生物标志物。在其他的实施方案中,预测标志物集包括不超过5个、10个、20个、40个、60个、100个、150个、200个、300个、400个、500个、600个或700个生物标志物。在一些实施方案中,预测生物标志

物集包括表1中所列的多个生物标志物。在一些实施方案中,预测生物标志物集包括表1中所列的生物标志物的至少约1%、约5%、约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%。选择的预测生物标志物集可利用本文所描述的方法和本领域中已知的类似的方法由所提供的预测生物标志物而汇集。在一个实施方案中,生物标志物套组包含表1中的全部203个生物标志物。在另一个实施方案中,生物标志物套组包含表1或2中的40或44个生物标志物。

[0054] 预测生物标志物集可与不同量值的实际标度的相应标量权重结合来确定,通过线性或非线性的、代数的、三角学的或相关的方法经由代数算法、统计学习算法、贝叶斯算法、回归算法或相似的算法将其进一步结合为单一标量值,连同标量值的数学推导的决策函数一起提供了预测模型,来自样品的表达谱通过所述预测模型可被解析为对于特定的药物或药物种类应答者或非应答者、抵抗或非抵抗的分离的种类。包括生物标志物成员的所述预测模型,来自具有已知药物应答和/或抵抗的既往患者样品的一组代表性表达谱,在交叉验证、自助法或相似的取样技术下,通过学习权重和决策阈值而开发,对敏感性、特异性、阴性和阳性预测值、危害比或其任何组合进行优化。

[0055] 在一个实施方案中,生物标志物用于形成其信号的加权和,其中单独的权重可以是正的或负的。将所得的和(“决策函数”)与预定的参考点或值相比较。与参考点或值的比较可用于诊断或预测临床病症或结果。

[0056] 如以上所描述的,本领域普通技术人员将理解,表1中所提供的包括于分类器中的标志物在对治疗剂的应答性或抗性的分类器中将具有不等权重。因此,虽然可仅用一个序列来诊断或预测结果例如对于治疗剂的应答性,利用更多序列可增高特异性和敏感性或诊断或预测准确度。

[0057] 如本文所用的,术语“权重”指统计计算中项目的相对重要性。每种生物标志物在基因表达分类器中的权重可利用本领域中已知的分析方法根据患者样品的数据集来确定。

[0058] 在一个实施方案中,生物标志物套组涉及表2A中详列的40个生物标志物,相应的排序和权重详列于表中,或可选的排序和加权取决于,例如,疾病情况。在另一个实施方案中,生物标志物套组涉及表2B中详列的44个生物标志物,相应的排序和权重详列于表中,或可选的排序和加权取决于,例如,疾病情况。表2A和2B将生物标志物按在分类器中降低的权重而排序,确定为在交叉验证下测量的综合决策得分函数中的平均权重的排序。表2C呈现了代表表2A和2B中的基因的根据其序列ID编号的探针集。表2D代表阵列上呈现的关于标签中的基因的反义探针序列。

[0059] 表2A

[0060] 40-基因DDRD分类器模型的具有相关排序和加权的Gene编号和EntrezGene编号

DDR 分类器 40 基因模型				
等级	基因符号	EntrezGene 编号	权重	
[0061]	1	GBP5	115362	0.022389581
	2	CXCL10	3627	0.021941734
	3	IDO1	3620	0.020991115
	4	MX1	4599	0.020098675
	5	IFI44L	10964	0.018204957
	6	CD2	914	0.018080661
	7	PRAME	23532	0.016850837
	8	ITGAL	3683	0.016783359
	9	LRP4	4038	-0.015129969
[0062]	10	SP140L	93349	0.014646025
	11	APOL3	80833	0.014407174
	12	FOSB	2354	-0.014310521
	13	CDR1	1038	-0.014209848
	14	RSAD2	91543	0.014177132
	15	TSPAN7	7102	-0.014111562
	16	RAC2	5880	0.014093627
	17	FYB	2533	0.01400475
	18	KLHDC7B	113730	0.013298413
	19	GRB14	2888	0.013031204
	20	KIF26A	26153	-0.012942351
	21	CD274	29126	0.012651964
	22	CD109	135228	-0.012239425
	23	ETV7	51513	0.011787297
	24	MFAP5	8076	-0.011480443
	25	OLFM4	10562	-0.011130113
	26	PII5	51050	-0.010904326
	27	FAM19A5	25817	-0.010500936
	28	NLRC5	84166	0.009593449
	29	EGR1	1958	-0.008947963
	30	ANXA1	301	-0.008373991
	31	CLDN10	9071	-0.008165127
	32	ADAMTS4	9507	-0.008109892
	33	ESR1	2099	0.007524594
	34	PTPRC	5788	0.007258669
	35	EGFR	1956	-0.007176203
	36	NAT1	9	0.006165534
	37	LATS2	26524	-0.005951091
	38	CYP2B6	1555	0.005838391
	39	PPP1R1A	5502	-0.003898835
	40	TERF1P1	348567	0.002706847

[0063] 表2B

[0064] 44-基因DDR分类器模型的具有相关排序和加权的Gene编号和EntrezGene编号

[0065]

DDR分类器 - 44 基因模型(不适用: 基因组序列)			
排序	基因符号	EntrezGene 编号	权重
1	CXCL10	3627	0.023
2	MX1	4599	0.0226
3	IDO1	3620	0.0221
4	IFI44L	10964	0.0191
5	CD2	914	0.019
6	GBP5	115362	0.0181
7	PRAME	23532	0.0177
8	ITGAL	3683	0.0176
9	LRP4	4038	-0.0159
10	APOL3	80833	0.0151
11	CDR1	1038	-0.0149
12	FYB	2533	-0.0149
13	TSPAN7	7102	0.0148
14	RAC2	5880	-0.0148
15	KLHDC7B	113730	0.014
16	GRB14	2888	0.0137
17	AC138128.1	不适用	-0.0136
18	KIF26A	26153	-0.0136
19	CD274	29126	0.0133
20	CD109	135228	-0.0129
21	ETV7	51513	0.0124
22	MFAP5	8076	-0.0121
23	OLFM4	10562	-0.0117
24	PII5	51050	-0.0115
25	FOSB	2354	-0.0111
26	FAM19A5	25817	0.0101
27	NLRC5	84166	-0.011
28	PRICKLE1	144165	-0.0089
29	EGR1	1958	-0.0086
30	CLDN10	9071	-0.0086
31	ADAMTS4	9507	-0.0085
32	SP140L	93349	0.0084
33	ANXA1	301	-0.0082
34	RSAD2	91543	0.0081
35	ESR1	2099	0.0079
36	IKZF3	22806	0.0073
37	OR2IIP	442197	0.007
38	EGFR	1956	-0.0066
39	NAT1	9	0.0065

[0066]

[0067]

40	LATS2	26524	-0.0063
41	CYP2B6	1555	0.0061
42	PTPRC	5788	0.0051
43	PPP1R1A	5502	-0.0041
44	AL137218.1	不适用	-0.0017

[0068] 表2C

[0069] 40-基因标签和44-基因标签中所含的基因的探针集编号和SEQ编号

[0070]

40 基因标签和 44 基因标签中所含的基因的探针集编号和 SEQ 编号		
基因符号	探针集编号	SEQ ID NO.
FYB	BRAD.10849_at	83
CLDN10	BRAD.10890_at	84
PPP1R1A	BRAD.11026_at	85
PII5	BRAD.12809_at	86
MFAP5	BRAD.14326_s_at	87
ESR1	BRAD.15436_s_at	88
FYB	BRAD.15833_s_at	89
ESR1	BRAD.19080_s_at	90
TERF1P1	BRAD.2707_at	91
PRICKLE1	BRAD.27716_s_at	92
LATS2	BRAD.28628_s_at	93
IKZF3	BRAD.28643_at	94
MX1	BRAD.28663_s_at	95
CD274	BRAD.29038_at	96
FAM19A5	BRAD.30917_at	97
LATS2	BRAD.31470_at	98
EGFR	BRAD.32716_at	99
EGFR	BRAD.33042_at	100
EGFR	BRAD.33341_at	101
ANXA1	BRAD.33405_at	102
EGFR	BRAD.33431_at	103
KLHDC7B	BRAD.35695_at	104
IKZF3	BRAD.35710_at	105
PTPRC	BRAD.37907_at	106
TERF1P1	BRAD.40353_at	107
EGFR	BRAD.40654_s_at	108
FYB	BRAD.4701_at	109

	PTPRC	BRAD.5967_at	110
	EGFR	BRAD.7701_at	111
	ESR1	BREM.1048_at	112
	EGFR	BREM.1129_at	113
	NAT1	BREM.1226_at	114
	FOSB	BREM.1262_at	115
	OR2I1P	BREM.130_at	116
	ADAMTS4	BREM.1689_s_at	117
	CYP2B6	BREM.2334_at	118
	EGFR	BREM.2382_at	119
	ETV7	BREM.532_at	120
	ANXA1	BRHP.106_s_at	121
	ESR1	BRIH.10647C1n2_at	122
	EGFR	BRIH.1453C1n2_at	123
	EGR1	BRIH.1518C1n4_at	124
	ANXA1	BRIH.2770C3n31_at	125
	NAT1	BRIH.365C1n2_at	126
	IFI44L	BRIH.5410C1n7_at	127
	MX1	BRIH.5478C1n2_s_at	128
	ESR1	BRIH.5650C1n2_at	129
	CD109	BRIH.5952C1n2_s_at	130
[0071]	CXCL10	BRIH.7359C1n3_s_at	131
	FYB	BRIHRC.10930C1n2_s_at	132
	AC138128.1	BRMX.13731C1n18_at	133
	TERF1P1	BRMX.25436C1n2_at	134
	GBP5	BRMX.25712C1n2_at	135
	EGR1	BRMX.3079C1n3_at	136
	EGR1	BRMX.3079C2n3_at	137
	ESR1	BRPD.10690C1n5_at	138
	FYB	BRPD.4019C1n3_s_at	139
	GBP5	BRPD.5301C1n2_s_at	140
	NLRCS	BRRS.12588_at	141
	GBP5	BRRS.13369_s_at	142
	RSAD2	BRRS.13576_at	143
	PTPRC	BRRS.13647_at	144
	PTPRC	BRRS.13648_s_at	145
	CD109	BRRS.13767_at	146
	SP140L	BRRS.13859_at	147
	KLHDC7B	BRRS.13881_at	148
	APOL3	BRRS.14465_s_at	149
	PRICKLE1	BRRS.15053_at	150
	CLDN10	BRRS.16228_s_at	151
	EGFR	BRRS.16746_s_at	152
	EGFR	BRRS.16747_at	153

	PRAME	BRRS.16948_s_at	154
	TERF1P1	BRRS.17863_s_at	155
	TERF1P1	BRRS.17909_s_at	156
	AL137218.1	BRRS.18137_at	157
	KIF26A	BRRS.18652_s_at	158
	FYB	BRRS.2573_s_at	159
	CXCL10	BRRS.2644_at	160
	CD2	BRRS.2783_s_at	161
	EGR1	BRRS.2935_at	162
	IDO1	BRRS.3099_at	163
	ITGAL	BRRS.3131_at	164
	LRP4	BRRS.3220_at	165
	MX1	BRRS.3319_at	166
	MX1	BRRS.3319_s_at	167
	RAC2	BRRS.3645_s_at	168
	MFAP5	BRRS.4126_s_at	169
	NATI	BRRS.455_at	170
	CDR1	BRRS.4562_at	171
	ANXA1	BRRS.487_s_at	172
	GRB14	BRRS.4891_s_at	173
	TSPAN7	BRRS.4996_at	174
[0072]	CYP2B6	BRRS.524_s_at	175
	ADAMTS4	BRRS.5356_at	176
	EGFR	BRRS.5451_at	177
	OLFM4	BRRS.6371_at	178
	FOSB	BRRS.6611_at	179
	PPP1R1A	BRRS.6619_at	180
	PPP1R1A	BRRS.6619-22_at	181
	IFI44L	BRRS.6684_at	182
	CD274	BRRS.7616_at	183
	LATS2	BRRS.7901_at	184
	ESR1	BRRS.81_at	185
	ESR1	BRRS.81-22_at	186
	FAM19A5	BRRS.8480_s_at	187
	PI15	BRRS.8711_at	188
	ETV7	BRRS.8900_s_at	189
	EGR1	BRSA.1686C1n5_at	190
	RAC2	BRSA.8072C1n2_s_at	191
	SP140L	Hs369056.20C1n2_at	192
	EGFR	Hs488293.0CB1n69_at	193
	ANXA1	Hs494173.0CB4n15_at	194
	GBP5	Hs513726.0C2n39_s_at	195
	TERF1P1	Hs514006.0C1n8_at	196
	TERF1P1	Hs522202.0C1n6_at	197

	PRICKLE1	Hs524348.0CB1n97_at	198
	PRICKLE1	Hs524348.2C1n5_s_at	199
[0073]	NLRCS	Hs528836.0C1n3_s_at	200
	TERF1P1	Hs591893.1C1n4_s_at	201
	RSAD2	Hs7155.0CB1n102_at	202

[0074] 表2D

[0075] 40-基因标签中的反义探针集的Almac编号和Almac基因符号和SEQ ID编号

(D) 40 基因标签中的反义探针集的 Almac 编号和 Almac 基因符号和 SEQ ID 编号				
基因符号	EntrezGene	Almac 基因编号		SEQ ID NO:
	编号 (40)	(32)	Almac 基因符号	
ADAMTS4	9507			
ANXA1	301			
ANXA1	301	AS1_ANXA1	BRAD.33405_at	51
APOL3	80833			
CD109	135228			
CD2	914			
CD274	29126			
CD274	29126	AS1_CD274	Hs584242.2C1n64_at	52
CDR1	1038			
CDR1	1038	AS1_CDR1	BRRS1RC_NM_004065_at	53
CLDN10	9071			
CLDN10	9071	AS1_CLDN10	BRRS.8182_at	54
CXCL10	3627			
CXCL10	3627	AS1_CXCL10	BRMX.13815C1n5_at	55
CYP2B6	1555			
EGFR	1956			
EGFR	1956	AS1_EGFR	BRMX.2637C1n26_at	56
EGFR	1956	AS2_EGFR	BRAD.36737_at	57
EGFR	1956	AS3_EGFR	BRAD.3853_at	58
EGFR	1956	AS4_EGFR	BRAD1_19760734_at	59
EGR1	1958			
EGR1	1958	AS1_EGR1	BRMX.2797C4n2_at	60
ESR1	2099			
ESR1	2099	AS1_ESR1	BRMX.10399C1n5_at	61
ESR1	2099	AS2_ESR1	BRMX.8912C1n3_at	62
ETV7	51513			
FAM19A5	25817			

[0077]	FOSB	2354			
	FOSB	2354	AS1_FOSB	BRMX.13731C1n18_at	63
	FYB	2533			
	FYB	2533	AS1_FYB	BRAD.25947_at	64
	GBP5	115362			
	GBP5	115362	AS1_GBP5	BRMX.5143C1n2(2)_at	65
	GRB14	2888			
	IDO1	3620			
	IFI44L	10964			
	IFI44L	10964	AS1_IFI44L	Hs633116.0C1n30_at	66
	IFI44L	10964	AS2_IFI44L	BRSA.1606C1n4(2)_at	67
	ITGAL	3683			
	ITGAL	3683	AS1_ITGAL	BRAD.41047_at	68
	ITGAL	3683	AS2_ITGAL	BRAD.4420_at	69
	KIF26A	26153			
	KLHDC7B	113730			
	KLHDC7B	113730	AS1_KLHDC7B	Hs137007.0C1n9_at	70
	LATS2	26524			
	LATS2	26524	AS1_LATS2	BRSA.18050C1n3_at	71
	LRP4	4038			
	MFAP5	8076			
	MX1	4599			
	MX1	4599	AS1_MX1	BRMX.2948C3n7(2)_at	72
	MX1	4599	AS2_MX1	Hs43047.0C4n40_at	73
	MX1	4599	AS2_MX1	Hs926.1C10n7_at	74
	NAT1	9			
	NLRC5	84166			
	NLRC5	84166	AS1_NLRC5	Hs528836.0CB6n98_s_at	75
	OLFM4	10562			
	OLFM4	10562	AS1_OLFM4	BRMX.7284C1n6_at	76
	PI15	51050			
	PI15	51050	AS1_PI15	BRAD1_19751014_at	77
	PPP1R1A	5502			
	PRAME	23532			
	PTPRC	5788			
	RAC2	5880			
	RAC2	5880	AS1_RAC2	BRMX.13502C1n6_at	78
	RSAD2	91543			
	SP140L	93349			
	SP140L	93349	AS1_SP140L	BRMX.1111C4n3_at	79
	SP140L	93349	AS2_SP140L	Hs369056.9C26n3_at	80
	TERF1P1	348567			
	TERF1P1	348567	AS1_TERF1P1	BRMX.24432C1n2_at	81
	TERF1P1	348567	AS2_TERF1P1	BRRS.17773_at	82
[0078]	TSPAN7	7102			

[0079] 在不同的实施方案中,表2A和表2B中所列的生物标志物的子集可用于本文所描述

的方法中。这些子集包括但不限于在表2A或表2B中排序为1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-20、1-30、1-40、1-44、6-10、11-15、16-20、21-25、26-30、31-35、36-40、36-44、11-20、21-30、31-40和31-44的生物标志物。在一方面，在个体中预测治疗应答性通过以下来进行：在来自个体的生物样品上进行测定，并检测生物标志物值，每个生物标志物值对应于生物标志物GBP5、CXCL10、IDO1和MX1中的至少一种，且至少N种另外的生物标志物选自表2B中的生物标志物的列表，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36。如本文所用的，术语“生物标志物”可指基因、mRNA、cDNA、反义转录物、miRNA、多肽、蛋白、蛋白片段或指示基因表达水平或蛋白产生水平的任何其他核酸序列或多肽序列。在一些实施方案中，当提到生物标志物CXCL10、IDO1、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4、APOL3、CDR1、FYB、TSPAN7、RAC2、KLHDC7B、GRB14、AC138128.1、KIF26A、CD274、ETV7、MFAP5、OLFM4、PI15、FOSB、FAM19A5、NLRC5、PRICKLE1、EGR1、CLDN10、ADAMTS4、SP140L、ANXA1、RSAD2、ESR1、IKZF3、OR2I1P、EGFR、NAT1、LATS2、CYP2B6、PTPRC、PPP1R1A或AL137218.1时，所述生物标志物分别地包括CXCL10、IDO1、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4、APOL3、CDR1、FYB、TSPAN7、RAC2、KLHDC7B、GRB14、AC138128.1、KIF26A、CD274、ETV7、MFAP5、OLFM4、PI15、FOSB、FAM19A5、NLRC5、PRICKLE1、EGR1、CLDN10、ADAMTS4、SP140L、ANXA1、RSAD2、ESR1、IKZF3、OR2I1P、EGFR、NAT1、LATS2、CYP2B6、PTPRC、PPP1R1A或AL137218.1的mRNA。在另外的或其他的实施方案中，当提到生物标志物MX1、GBP5、IFI44L、BIRC3、IGJ、IQGAP3、LOC100294459、SIX1、SLC9A3R1、STAT1、TOB1、UBD、C1QC、C2orf14、EPSTI、GALNT6、HIST1H4H、HIST2H4B、KIAA1244、LOC100287927、LOC100291682或LOC100293679时，所述生物标志物分别地包括MX1、IFI44L、GBP5、BIRC3、IGJ、IQGAP3、LOC100294459、SIX1、SLC9A3R1、STAT1、TOB1、UBD、C1QC、C2orf14、EPSTI、GALNT6、HIST1H4H、HIST2H4B、KIAA1244、LOC100287927、LOC100291682或LOC100293679的反义转录物。

[0080] 在另一方面，在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行：在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值，每个生物标志物值对应于生物标志物GBP5、CXCL10、IDO1和MX1，和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36。在另一方面，在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行：在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值，每个生物标志物值对应于生物标志物GBP5和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38或39。在另一方面，在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行：在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值，每个生物标志物值对应于生物标志物CXCL10和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38或39。在另一方面，在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行：在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值，每个生物标志物值对应于生物标志物IDO1和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一，其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30、31、32、33、34、35、36、37、38或39。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物MX-1和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38或39。

[0081] 在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物CXCL10、MX1、IDO1和IFI44L中的至少两种和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物CXCL10、MX1、IDO1和IFI44L和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物CXCL10和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物MX1和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物IDO1和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43。在另一方面,在个体中预测治疗应答性或指示癌症诊断通过以下来进行:在来自个体的生物样品上进行测定并检测生物标志物值,每个生物标志物值对应于生物标志物IFI44L和选自表2B中的生物标志物的列表的至少N种另外的生物标志物其中之一,其中N等于2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、29、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42或43。

[0082] 在其他的实施方案中,表2C中所列的探针(SED ID NO:83-202)或其子集,可用于本文所描述的方法中。这些子集包括但不限于对应于GBP5、CXCL10、IDO1、MX1、IFI441、CD2、PRAME、ITGAL、LRP4和APOL3中的一个或多个的SEQ ID NO的子集。在其他的实施方案中,探针对应于生物标志物CXCL10、MX1、IDO1、IFI44L、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4、APOL3、CDR1、FYB、TSPAN7、RAC2、KLHDC7B、GRB14、AC138128.1、KIF26A、CD274、CD109、ETV7、MFAP5、OLFM4、PI15、FOSB、FAM19A5、NLRC5、PRICKLE1、EGR1、CLDN10、ADAMTS4、SP140L、ANXA1、

RSAD2、ESR1、IKZF3、OR211P、EGFR、NAT1、LATS2、CYP2B6、PTPRC、PPP1R1A和AL137218.1的全部。应理解的是每个子集可包括针对相同生物标志物的多个探针。例如,SEQ ID NO:135、140、142和195所代表的探针均针对GBP5。因此,包含针对或对应GBP5的探针的子集包括SEQ ID NO:135、140、142和195中的一个或多个。包含针对或对应CXCL10的探针的子集包括SEQ ID NO:131和160中的一个或多个。

[0083] 利用分类器模型测量基因表达

[0084] 已使用多种方法试图鉴定生物标志物和诊断疾病。对于基于蛋白的标志物,这些方法包括双向电泳、质谱测定法和免疫测定方法。对于核酸标志物,这些方法包括mRNA表达谱、微小RNA谱、FISH、基因表达系列分析(SAGE)、甲基化谱和大型基因表达阵列。

[0085] 当生物标志物在个体中指示异常进程、疾病或其他病症或作为异常进程、疾病或其他病症的标志时,该生物标志物与在个体中指示正常进程、无疾病或其他病症或作为正常进程、无疾病或其他病症的标志的生物标志物的表达水平或值相比较,通常被描述为过表达的或低表达的。“上调”、“上调的”、“过表达”、“过表达的”和其任何变化形式互换地用来指大于在健康或正常个体中通常检测到的生物标志物的值或水平(或值或水平的范围)的生物样品中的生物标志物的值或水平。该术语还可指大于在特定疾病的不同阶段可检测到的生物标志物的值或水平(或值或水平的范围)的生物样品中的生物标志物的值或水平。

[0086] “下调”、“下调的”、“低表达”、“低表达的”和其任何变化形式互换地用来指小于在健康或正常个体中通常检测到的生物标志物的值或水平(或值或水平的范围)的生物样品中的生物标志物的值或水平。该术语还可指小于在特定疾病的不同阶段可检测到的生物标志物的值或水平(或值或水平的范围)的生物样品中的生物标志物的值或水平。

[0087] 此外,与在个体中指示正常进程或无疾病或其他病症或作为正常进程或无疾病或其他病症的标记的生物标志物的“正常”表达水平或值相比较,过表达的或低表达的生物标志物还可称作“差异表达的”或称作具有“差异水平”或“差异值”。因此,生物标志物的“差异表达”还可称作生物标志物的“正常”表达水平的变化形式。

[0088] 术语“差异生物标志物表达”和“差异表达”互换地用来指相对于其在正常对象中的表达,或相对于其在对特定治疗不同地应答的或具有不同的预后的患者中的表达,其表达在患有特定疾病的对象中被激活为较高或较低水平的生物标志物。该术语还包括其表达在相同的疾病的不同的阶段被激活为较高或较低水平的生物标志物。还要理解的是差异表达生物标志物可在核酸水平或蛋白水平上被激活或被抑制,或可经受选择性剪接以产生不同的多肽产物。这种差异可通过包括mRNA水平、微小RNA水平、反义转录物水平或蛋白表面表达、分泌或多肽的其他划分的多种改变来证实。差异生物标志物表达可包括两个或更多个基因之间或其基因产物之间的表达的比较;或两个或更多个基因之间或其基因产物之间的表达的比率的比较;或甚至相同基因的两个不同加工的产物的比较,其在正常对象和患病对象之间是不同的;或在相同疾病的不同阶段是不同的。差异表达包括例如在正常细胞和病态细胞之间或在经历不同的疾病事件或疾病阶段的细胞之间,在生物标志物中瞬时表达模式或细胞表达模式中的定量和定性的差异。

[0089] 在某些实施方案中,所获得的表达谱是基因组或核酸表达谱,其中样品中的一种或多种核酸的量或水平是确定的。在这些实施方案中,对其进行测定以生成诊断或预后方法中所用的表达谱的样品是核酸样品。核酸样品包括含待分析的细胞或组织的表型决定生

物标志物的表达信息的核酸的群体。在一些实施方案中,核酸可包括RNA或DNA核酸,例如,mRNA、cRNA、cDNA等,条件是样品保留了获得其的宿主细胞或组织的表达信息。样品可以本领域中已知的多种不同的方法来制备,例如,通过从细胞分离mRNA,如差异基因表达领域所已知的,其中分离的mRNA作为分离的、扩增的来使用,或用来制备cDNA、cRNA等。因此,确定样品中的mRNA的水平包括从mRNA制备cDNA或cRNA,且然后测量cDNA或cRNA。通常利用标准方案从由需要治疗的对象中收获的细胞或组织来制备样品,其中可由其产生所述核酸的细胞类型或组织包括其中待确定的表型的表达类型存在的任何组织,包括但不限于,病态的细胞或组织、体液等。

[0090] 可利用任何常规方案从初始核酸样品中生成表达谱。虽然生成表达谱的多种不同的方式是已知的,例如在差异基因表达/生物标志物分析领域中所使用的那些,生成表达谱的一个代表性的和方便的类型的方案是基于阵列的基因表达谱生成方案。该应用是杂交测定,其中使用了关于在待生成的谱中待测定/谱分析的每个基因表现为“探针”核酸的核酸。在这些测定中,首先从待测定的初始核酸样品中制备靶核酸的样品,其中制备可包括用标记物标记靶核酸,所述标记物例如,信号产生系统的成员。制备靶核酸样品后,在杂交条件下将样品与阵列相接触,从而在与附着于阵列表面的探针序列互补的靶核酸之间形成复合物。然后定性地或定量地检测杂交复合物的存在。可实践以生成主题方法中所使用的表达谱的特定的杂交技术包括以下中所描述的技术:美国专利第5,143,854号、第5,288,644号、第5,324,633号、第5,432,049号、第5,470,710号、第5,492,806号、第5,503,980号、第5,510,270号、第5,525,464号、第5,547,839号、第5,580,732号、第5,661,028号、第5,800,992号;其公开内容在此通过引用并入;以及WO 95/21265、WO 96/31622、WO 97/10365、WO 97/27317、EP 373203和EP 785 280。在这些方法中,将包括针对其表达待测定的每个生物标志物的探针的“探针”核酸的阵列与以上所描述的靶核酸相接触。接触在杂交条件下进行,例如,以上所描述的严格杂交条件,然后除去未结合的核酸。所得的杂交核酸的类型提供了关于已被探针杂交的每个生物标志物的表达的信息,其中表达信息以基因是否被表达的方式来呈现,且通常地以在何种水平被表达来呈现,其中表达数据,即,表达谱可以是定性的和定量的。

[0091] 构建生物标志物表达分类器

[0092] 在一个实施方案中,测量癌症组织中的生物标志物的相对表达水平以生成基因表达谱。将来自患者组织样品的一组生物标志物的基因表达谱以综合决策得分的形式进行总结并与从患者数据的训练集中数学推导的得分阈值相比较。得分阈值根据不同的特征将患者组分开,所述特征例如但不限于,对治疗的应答性/非应答性。患者训练集数据优选地来源于已由预后、复发可能性、长期存活、临床结果、治疗应答、诊断、癌症分类或个体化的基因组谱表征的癌症组织样品。可将来自患者样品的表达谱和相应的决策得分与位于数学推导的得分决策阈值的同侧的训练集中的患者样品的特征相关联。优化线性分类器标量输出的阈值以使如在训练数据集中所观察到的交叉验证下敏感性与特异性的和最大化。

[0093] 利用本领域技术人员已知的方法对给定样品的整体表达数据进行标准化以校正起始物质的不同的量、提取和扩增反应的不同的效率等。利用基于标准化数据的线性分类器来有效地生成诊断或预后响应(例如,对于治疗剂的应答性或抗性)意为通过分离超平面的方式将数据空间,即,分类器中全部基因的表达值的所有可能的组合,分割为分开的两

半。该分割基于一大组训练实例凭经验来获得,所述训练实例例如来自对治疗剂表现出应答性或抗性的患者。不失一般性地,对于除一个生物标志物以外的全部生物标志物可假定某个固定组的值,其将自动地确定关于该剩余生物标志物的阈值,其中决策将变为,例如,对治疗剂的应答性或抗性。然后高于该动态阈值的表达值将指示抗性(对于具有负权的生物标志物)或应答性(对于具有正权的生物标志物)。该阈值的精确值取决于分类器中的所有其他生物标志物的实际测量的表达谱,但某些生物标志物的通用指示仍然是固定的,即,高的值或“相对过表达”常有助于应答性(具有正权的基因)或抗性(具有负权的基因)。因此,在整体基因表达分类器的情况下,相对表达可指示某生物标志物的上调或下调是否代表对治疗剂的应答性或抗性。

[0094] 在一个实施方案中,通过线性分类器评价患者组织样品的生物标志物表达谱。如本文所用的,线性分类器指单独的生物标志物强度加权总和为综合决策得分(“决策函数”)。然后将该决策得分与预定的截断得分阈值相比较,该阈值对应于按敏感性和特异性方式的某设定点,该设定点指示是否样品高于得分阈值(决策函数为正)或低于得分阈值(决策函数为负)。

[0095] 事实上,这意味着数据空间,即,生物标志物表达值的所有可能的组合的集合,被分割为对应于不同的临床种类或预测的互斥的两半,例如,一个对应于对治疗剂的应答性和另一个对应于抗性。在整体分类器的情况下,某些生物标志物的相对过表达可增高决策得分(正权)或降低决策得分(负权),且因此有助于整体决策,例如,对治疗剂的应答性或抗性。

[0096] 术语“曲线下面积”或“AUC”指受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积,二者是领域中熟知的。AUC测量对于跨全部数据范围比较分类器的准确度是有用的。具有较高AUC的分类器具有在两个目标组(例如,卵巢癌样品和正常样品或对照样品)之间进行正确分类未知的更高的能力。ROC曲线对于在两个群体(例如,对治疗剂应答和非应答的个体)之间进行区别时描绘特定特征(例如,本文所描述的任何生物标志物和/或另外的生物医学信息的任何条目)的性能是有用的。通常,以单个特征的值为基础以升序顺序跨越整个群体(例如,病例和对照)选出特征数据。然后,对于该特征的每个值,计算数据的真阳性和假阳性率。真阳性率通过计数高于该特征的值的病例的数目并除以病例总数而确定。假阳性率通过计数高于该特征的值的对照的数目并除以对照总数而确定。虽然该定义指与对照相比较在病例中特征是增高的情况,该定义还应用于与对照相比较在病例中特征较低的情况(在该情况中,将计数低于该特征的值的样品)。ROC曲线可关于单独特征来生成,且可关于其他单独输出来生成,例如,两个或更多个特征的组合可用数学方法结合(例如,相加、相减、相乘等)以提供单独的总和值,且该单独的总和值可绘制于ROC曲线中。另外,其中的组合源自单独的输出值的多个特征的任意组合可绘制于ROC曲线中。特征的这些组合可包括试验。ROC曲线是试验的真阳性率(敏感性)针对试验的假阳性率(1-特异性)的图。

[0097] 对于该量,即,对治疗剂的截断阈值应答性或抗性,其解释在发展期(“训练”)源自一组具有已知结果的患者。决策得分的相应加权和应答性/抗性截断阈值是固定的,通过本领域技术人员已知的方法来自训练数据的先验。在本方法的一个优选的实施方案中,使用偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)来确定加权。(L. Ståhle, S. Wold, J. Chemom. 1 (1987) 185-196; D. V. Nguyen, D. M. Rocke, Bioinformatics 18 (2002) 39-50)。当应用于癌症分类器的转

录物时,本领域技术人员已知的用于进行分类的其他方法也可与本文所描述的方法联合。

[0098] 可使用不同的方法将在这些生物标志物基础上测量的定量的数据转化为预后或其他预测用途。这些方法包括,但不限于来自模式识别的领域的方法(Duda等人Pattern Classification,第二版,John Wiley,New York 2001),机器学习(Schölkopf等人Learning with Kernels,MIT Press,Cambridge 2002,Bishop,Neural Networks for Pattern Recognition,Clarendon Press,Oxford 1995),统计学(Hastie等人The Elements of Statistical Learning,Springer,New York 2001),生物信息学(Dudoit等人,2002,J.Am.Statist.Assoc.97:77-87,Tibshirani等人,2002,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:6567-6572)或化学计量学(Vandeginste,等人,Handbook of Chemometrics and Qualimetrics,B部分,Elsevier,Amsterdam 1998)。

[0099] 在训练步骤中,关于应答性/抗性病例两者测量了一组患者样品,并利用来自该训练数据的固有信息优化了预测方法,以最佳地预测训练集或未来的样品集。在该训练步骤中,训练了所用的方法或使所用方法参数化以由特定强度类型到特定预测响应进行预测。在对其进行预后方法或算法之前可利用测量的数据进行适宜的转化或预处理步骤。

[0100] 在本发明的优选的实施方案中,对于每个转录物形成了预处理的强度值的加权总和,并将其与基于训练集优化的阈值相比较(Duda等人Pattern Classification,2nd ed.,John Wiley,New York 2001)。加权可通过多种线性分类方法获得,包括但不限于偏最小二乘法(PLS,(Nguyen等人,2002,Bioinformatics 18(2002) 39-50))或支持向量机(SVM,(Schölkopf等人Learning with Kernels,MIT Press,Cambridge2002))。

[0101] 在本发明的另一个实施方案中,在应用于如以上所描述的加权总和之前将数据转化为非线性的。该非线性转化可包括增加数据的维数。该非线性转化和加权总和可以隐式地进行,例如通过使用核函数(Schölkopf等人Learning with Kernels,MIT Press,Cambridge 2002)。

[0102] 在本发明的另一个实施方案中,将新型数据样品与作为真实测量的训练样品或人工产生的原型的两种或更多种原型相比较。该比较利用适宜的相似方式来进行,例如,但不限于,欧几里德距离(Duda等人Pattern Classification,2nd ed.,John Wiley,New York 2001),相关系数(Van't Veer,等人2002,Nature 415:530)等。然后将新型样品分配到具有最接近的原型或在附近具有最高数目原型的预后组。

[0103] 在本发明的另一个实施方案中,使用决策树(Hastie等人,The Elements of Statistical Learning,Springer,New York 2001)或随机森林(Breiman,Random Forests,Machine Learning 45:5 2001)从关于转录物集或其产物的测量强度数据生成预后响应。

[0104] 在本发明的另一个实施方案中,使用神经网络(Bishop,Neural Networks for Pattern Recognition,Clarendon Press,Oxford 1995)从关于转录物集或其产物的测量强度数据生成预后响应。

[0105] 在本发明的另一个实施方案中,使用判别分析(Duda等人,Pattern Classification,2nd ed.,John Wiley,New York 2001)包括但不限于线性分析、对角线性分析、二次判别分析和逻辑判别分析从关于转录物集或其产物的测量强度数据生成预后响

应。

[0106] 在本发明的另一个实施方案中,使用微阵列预测分析(PAM,(Tibshirani等人,2002,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:6567-6572))从关于转录物集或其产物的测量强度数据生成预后响应。

[0107] 在本发明的另一个实施方案中,使用软独立建模分类法(SIMCA,(Wold,1976,Pattern Recogn.8:127-139))从关于转录物集或其产物的测量强度数据生成预后响应。

[0108] 治疗剂

[0109] 如以上所描述的,本文描述的方法允许将患者分类为对靶向具有异常DNA修复的肿瘤的治疗剂(下文称作“DNA损伤治疗剂”)应答的或非应答的种类。如本文所用的,“DNA损伤治疗剂”包括已知直接损伤DNA的试剂,阻止DNA损伤修复的试剂,抑制DNA损伤信号转导的试剂,抑制DNA损伤诱导的细胞周期停滞的试剂和抑制间接导致DNA损伤的过程的试剂。目前一些用来治疗癌症的所述治疗包括,但不限于,以下的DNA损伤治疗剂。

[0110] 1) DNA损伤剂:

[0111] a.烷化剂(含铂的试剂,例如顺铂、卡铂和奥沙利铂;环磷酰胺;白消安)。

[0112] b.拓扑异构酶I抑制剂(依立替康;托泊替康)

[0113] c.拓扑异构酶II抑制剂(依托泊苷;蒽环类例如阿霉素和表柔比星)

[0114] d.电离辐射

[0115] 2) DNA修复靶向治疗

[0116] a.非同源末端连接的抑制剂(DNA-PK抑制剂、Nu7441、NU7026)

[0117] b.同源重组的抑制剂

[0118] c.核苷酸切除修复的抑制剂

[0119] d.碱基切除修复的抑制剂(PARP抑制剂、AG014699、AZD2281、ABT-888、MK4827、BSI-201、INO-1001、TRC-102、APEX 1抑制剂、APEX 2抑制剂、连接酶III抑制剂。

[0120] e.范可尼贫血通路的抑制剂

[0121] 3) DNA损伤信号通路的抑制剂

[0122] a.ATM抑制剂(CP466722、KU-55933)

[0123] b.CHK 1抑制剂(XL-844、UCN-01、AZD7762、PF00477736)

[0124] c.CHK 2抑制剂(XL-844、AZD7762、PF00477736)

[0125] 4) DNA损伤诱导的细胞周期停滞的抑制物

[0126] a.Weel激酶抑制剂

[0127] b.CDC25a、b或c抑制剂

[0128] 5) 对直接导致DNA损伤的过程的抑制

[0129] a.组蛋白脱乙酰基酶抑制剂

[0130] b.热休克蛋白抑制剂(格尔德霉素、AUY922)

[0131] 疾病和组织来源

[0132] 本文所描述的预测分类器对于确定用于治疗癌症的治疗剂的应答性或抗性是有用的。本文所描述的生物途径是癌症自身的特征,与等级和阶段相似,且从而不限于单一癌症疾病类型。因此,基因或基因产物的集合可跨不同组织中的不同癌症类型用于预测癌症治疗的应答性。在一个实施方案中,基因或基因产物的集合对于评估乳腺癌肿瘤和卵巢癌

肿瘤是有用的。

[0133] 如本文所用的,癌症包括但不限于,白血病、脑癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、胃癌、结肠直肠癌、咽喉癌、乳癌、皮肤癌、黑色素瘤、肺癌、肉瘤、宫颈癌、睾丸癌、膀胱癌、内分泌系统癌、子宫内膜癌、食管癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、胰腺癌、垂体肿瘤、肾癌等。

[0134] 在一个实施方案中,本文所描述的方法指用下列种类的化学治疗剂治疗的癌症:DNA损伤剂、DNA修复靶治疗、DNA损伤信号转导的抑制剂、DNA损伤诱导的细胞周期停滞的抑制剂和间接地导致DNA损伤的过程的抑制,但不限于这些种类。这些化学治疗剂中的每一种被认为是如本文所用的术语“DNA损伤治疗剂”。

[0135] “生物样品”、“样品”和“试验样品”在本文互换地使用以指从个体获得或用其他方式取得的任何物质、生物流体、组织或细胞。其包括血液(包括全血、白血球、外周血单核细胞、血沉棕黄层、血浆和血清)、痰液、泪液、粘液、鼻洗液、鼻抽吸物、呼吸样、尿液、精液、唾液、脑膜液、羊水、腺液、淋巴液、乳头抽吸物、支气管抽吸物、滑膜液、关节抽吸物、腹水、细胞、细胞提取物和脑脊液。其还包括上述全部的实验分离级分。例如,血液样品可分级为血清或含特定类型的血细胞的级分,例如红细胞或白细胞(白血球)。若需要,样品可以是来自个体的样品的组合,例如组织和流体样品的组合。术语“生物样品”还包括含均质固体物质的物质,例如来自粪便样品、组织样品或活检组织的物质。术语“生物样品”还包括来源于组织培养或细胞培养的物质。可利用用于获得生物样品的任何适宜的方法;示例性的方法包括,例如,静脉切开术、擦拭(例如,口腔擦拭),和细针穿刺活检过程。还可通过例如显微解剖(例如,激光捕获显微切割(LCM)或激光显微切割(LMD))、膀胱冲洗、涂片(例如,PAP涂片)或导管灌洗来收集样品。从个体获得或来源于个体的“生物样品”包括在从个体获得之后已以任何适宜的方式处理的任何这样的样品。

[0136] 在这样的情况下,靶细胞可以是肿瘤细胞,例如,结肠癌细胞或胃癌细胞。靶细胞来源于任何组织来源,包括人类和动物组织,例如但不限于,新获得样品、冷冻的样品、活检样品、体液样品、血样、保存的组织例如石蜡包埋固定的组织样品(即,组织块)或细胞培养。

[0137] 方法和试剂盒

[0138] 用于基因表达分析的试剂盒

[0139] 用于进行本文所描述的方法的试剂、工具和/或说明书可于试剂盒中提供。例如,试剂盒可包含用于确定关于癌症患者的适当治疗的试剂、工具和说明书。所述试剂盒可包括用于从患者收集组织样品的试剂,例如通过活检来收集,和用于处理该组织的试剂。试剂盒还可包括用于进行生物标志物表达分析的一种或多种试剂,例如用于进行RT-PCR、qPCR、RNA印迹、蛋白质组分析或免疫组织化学以确定患者的样品中的生物标志物的表达水平的试剂。例如,所述试剂盒中可包括用于进行RT-PCR的引物,用于进行RNA印迹分析的探针,和/或用于进行蛋白质组分析例如蛋白质印迹、免疫组织化学和ELISA分析的抗体。还可包括用于测定的适当的缓冲液。还可包括这些测定中的任何一种所需的检测试剂。以下详细描述了适当的试剂和方法。

[0140] 本文所表征的试剂盒还可包括描述如何进行用于测量生物标志物表达的测定的说明卡。说明卡还可包括如何确定参考组群的说明,包括如何确定参考组群中生物标志物的表达水平和如何集合表达数据以建立用于与试验患者相比较的参考。说明卡还可包括用

于测定试验患者中的生物标志物表达和用于将该表达水平与参考组群中的表达相比较从而确定用于试验患者的适当的化学治疗的说明。以上描述了用于确定适当的化学治疗的方法,且该方法可于说明卡中详细描述。

[0141] 试剂盒中包括的信息材料可以是与本文所描述的方法和/或用于本文所描述的方法的试剂的用途相关的描述的、指导的、销售的或其他的材料。例如,试剂盒的信息材料可包含联系信息,例如,物理地址、电子邮件地址、网站或电话号码,其中试剂盒的使用者可获得有关进行基因表达分析和解析结果的大量信息,尤其当应用于可能对特定治疗剂具有阳性应答的人类时。

[0142] 本文所表征的试剂盒还可包含从生物标志物表达推断可能对特定的治疗剂具有阳性应答的患者所必需的软件。

[0143] a) 基因表达谱分析方法

[0144] 在生物样品中测量mRNA可用作检测生物样品中的相应蛋白水平的替代。因此,本文所描述的任何生物标志物或生物标志物套组还可通过检测适当的RNA来检测。基因表达谱分析的方法包括,但不限于,微阵列、RT-PCT、qPCR、RNA印迹、SAGE、质谱测定法。

[0145] mRNA表达水平通过反转录定量聚合酶链式反应(RT-PCR,随后为qPCR)来测量。RT-PCR被用来从mRNA产生cDNA。cDNA可用于qPCR测定以随DNA扩增过程进行而产生荧光。通过与标准曲线比较,qPCR可产生绝对测量,例如每个细胞的mRNA拷贝数。与毛细管电泳结合的RNA印迹、微阵列、侵入测定和RT-PCR均已用于测量样品中的mRNA的表达水平。参见Gene Expression Profiling:Methods and Protocols,Richard A.Shimkets编,Humana Press,2004。

[0146] 微小RNA分子是非编码但可调节基因表达的小RNA。适合测量mRNA表达水平的任何方法也可用于相应的微小RNA。最近许多实验室已研究了微小RNA作为疾病的生物标志物的用途。许多疾病涉及广泛的转录调节,微小RNA可能作为生物标志物具有一定作用不是出人意料的。微小RNA浓度和疾病之间的关联常常不如蛋白水平和疾病之间的关联那么清楚,然而微小RNA生物标志物的值可能是显著的。当然,与疾病过程中差异表达的任何RNA一样,开发体外诊断产品面临的问题将包括以下必要条件:微小RNA存活于病态细胞中且易于提取以进行分析,或微小RNA被释放到血液或其他基质中,在那里微小RNA必须存活得足够久以被测量。蛋白生物标志物具有相似的必要条件,虽然许多潜在的蛋白生物标志物有意地在病理位点分泌并在疾病过程中以旁分泌的方式行使功能。许多潜在的蛋白生物标志物被设计为在合成那些蛋白的细胞外行使功能。

[0147] 基因表达还可利用质谱测定法来评估。多种配置的质谱仪可用于检测生物标志物值。若干类型的质谱仪是可用的或可利用不同的配置来产生。通常,质谱仪具有以下主要组件:进样口、离子源、质量分析器、检测器、真空系统和仪器控制系统和数据系统。进样口、离子源和质量分析器的差异通常限定了仪器的类型及其性能。例如,入口可以是毛细管柱液相色谱来源,或可以是直接进样探头或平台,例如基质辅助激光解析中所用的。常见的离子源为,例如,电喷射,包括纳升喷射和微喷射或基质辅助激光解析。常见的质谱仪包括四极滤质器、离子阱质量分析器和渡越时间质量分析器。另外的质谱测定法是本领域中熟知的(参见Burlingame等人,Anal.Chem.70:647R-716R(1998);Kinter和Sherman,New York(2000))。

[0148] 蛋白生物标志物和生物标志物值可通过任何以下方法来检测和测量：电喷射电离质谱法 (ESI-MS)、ESI-MS/MS、ESI-MS/(MS)_n、基质辅助激光解析离子化渡越时间质谱测定法 (MALDI-TOF-MS)、表面增强激光解析/电离渡越时间质谱测定法 (SELDI-TOF-MS)、硅表面的激光解吸/离子化质谱 (DLOS)、次级离子质谱法 (SIMS)、四极杆渡越时间 (Q-TOF)、串联渡越时间 (TOF/TOF) 技术，称作 ultraflex III TOF/TOF，大气压化学电离质谱法 (APCI-MS)、APCI-MS/MS、APCI- (MS) . sup.N、大气压光离子质谱法 (APPI-MS)、APPI-MS/MS 和 APPI- (MS) . sup.N、四极杆质谱测定法、傅立叶变换质谱测定法 (FTMS)、定量质谱测定法和离子阱质谱测定法。

[0149] 在对蛋白生物标志物进行质谱表征和确定生物标志物值之前使用样品制备策略来标记和富集样品。标记方法包括但不限于用于相对定量和绝对定量的等量异位标签 (iTRAQ) 和细胞培养中用氨基酸标记的稳定同位素 (SILAC)。在质谱分析之前用来关于候选生物标志物蛋白选择性地富集样品的捕捉试剂包括但不限于适体、抗体、核酸探针、嵌合体、小分子、F(ab')₂ 片段、单链抗体片段、Fv 片段、单链 Fv 片段、核酸、凝集素、配体结合受体、亲和体 (affibody)、纳米抗体、锚蛋白、域抗体、可选的抗体支架 (例如，双特异抗体等) 印迹的聚合物、avimer、多肽模拟物、类肽、肽核酸、苏糖核酸、激素受体、细胞因子受体和合成的受体和这些的修饰形式和片段。

[0150] 上述测定能够进行用于预测癌症治疗剂的应答性的方法中的生物标志物值的检测，其中所述方法包括在来自个体的生物样品中检测至少 N 个生物标志物值，其中每个生物标志物值对应于选自表 1 或 2 中提供的生物标志物组成的组，如以下所详细描述，其中利用生物标志物值的分类指示了个体是否将对治疗剂是应答性的。虽然所描述的预测性生物标志物中的某些仅对于预测对治疗剂的应答性是有用的，本文还描述了用于生物标志物的多个子集的分组的方法，所述每个子集作为一组两种或更多种生物标志物是有用的。因此，本申请的各个实施方案提供了包括 N 种生物标志物的组合，其中 N 为至少 3 种生物标志物。将被理解的是 N 可以被选择为以上所描述的范围，以及相似的但高阶范围中的任何范围中的任何数目。根据本文所描述的任何方法，可检测生物标志物值并单独地对其分类，或可对其进行检测并集体分类，例如以多重测定形式进行分类。

[0151] b) 微阵列方法

[0152] 在一个实施方案中，本发明利用了“寡核苷酸阵列” (本文也称作“微阵列”)。微阵列可用来分析细胞中生物标志物的表达，且尤其用来测量癌症组织的生物标志物的表达。

[0153] 在一个实施方案中，生物标志物阵列通过将代表细胞中存在的 mRNA 转录物的可检测标记的多核苷酸 (例如，从总细胞 mRNA 或标记的 cRNA 合成的荧光标记的 cDNA) 与微阵列杂交而产生。微阵列是具有细胞或生物体的基因组中的许多基因的产物的结合 (例如，杂交) 位点的有序的阵列的表面，所述许多基因优选地为大多数的基因或几乎全部的基因。微阵列可以本领域中已知的多种方法来生成。无论是怎样产生的，微阵列共有某些特征。阵列是可再现的，这使得产生了给定阵列的多个拷贝并使其易于相互比较。优选地，微阵列是小的，通常小于 5 cm²，且其由在结合 (例如，核酸杂交) 条件下稳定的材料制成。微阵列中给定的结合位点或结合位点的独特的集合将特异性地结合细胞中的单基因的产物。在特定的实施方案中，使用在每个位置处包含已知序列的附着核酸的位置可寻址阵列。

[0154] 将理解的是，当生成与细胞的 RNA 互补的 cDNA 并在适宜的杂交条件下将其与微阵

列杂交时,与阵列中对应于任何特定基因的位点的杂交水平将反映出在由该基因/生物标志物转录的mRNA的细胞中的广泛性。例如,当与总细胞mRNA互补的可检测标记(例如,利用荧光素)的cDNA或cRNA与微阵列杂交时,阵列上对应于未在细胞中转录的基因(即,能够特异性地结合基因的产物)的位点将具有很少信号或无信号(例如,荧光信号),且所编码的mRNA分布广泛的基因将具有相对强的信号。选择核酸杂交和洗涤条件以便探针与特定的阵列位点“特异性地结合”或“特异性地杂交”,即,探针与具有互补核酸序列的序列阵列位点杂交、形成双链体或结合,而不与具有非互补核酸序列的位点杂交。如本文所用的,当多核苷酸的较短部分少于或等于25个碱基时,利用碱基配对法则无错配,或若多核苷酸的较短部分长于25个碱基,不存在5%以上的错配时,则认为一个多核苷酸序列与另一个互补。优选地,多核苷酸完全地互补(无错配)。可表明的是,利用常规实验通过进行包括阴性对照的杂交测定的特定杂交条件导致特异性杂交。

[0155] 最佳杂交条件将取决于标记的探针和固定的多核苷酸或寡核苷酸的长度(例如,寡聚体对比大于200个碱基的多核苷酸)和类型(例如,RNA、DNA、PNA)。用于核酸的特定(即,严格)杂交条件的通用参数描述于Sambrook等人,同上,和于Ausubel等人,“Current Protocols in Molecular Biology”,Greene Publishing and Wiley-interscience, NY (1987),其以整体并入以用于所有目的。当使用cDNA微阵列时,典型杂交条件是在65℃时,在5xSSC加0.2% SDS中杂交,持续4小时,然后在25℃时在低严格洗涤缓冲液(1xSSC加0.2% SDS)中洗涤,然后在25℃时在高严格洗涤缓冲液(0.1SSC加0.2% SDS)中洗涤10分钟(参见Shena等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, p. 10614 (1996))。例如, Tijessen, “Hybridization With Nucleic Acid Probes”, Elsevier Science Publishers B.V. (1993) 和 Kricka, “Nonisotopic DNA Probe Techniques”, Academic Press, San Diego, Calif. (1992) 中也提供了有用的杂交条件。

[0156] c) 免疫测定方法

[0157] 免疫测定方法基于抗体与其相应靶标或分析物的反应,且可根据特定的测定形式在样品中检测分析物。为提高基于免疫反应性的测定方法的特异性和敏感性,单克隆抗体由于其特异性表位识别而经常被使用。在许多免疫测定中也已成功地使用了多克隆抗体,原因是它们与单克隆抗体相比对于靶标的亲和力增高。已设计了用于宽泛的范围的生物样品基质的免疫测定。已设计了提供定性、半定量和定量的结果的免疫测定形式。

[0158] 定量结果可通过利用待检测的特定分析物的已知浓度产生的标准曲线的应用来生成。基于标准曲线绘制来自未知样品的应答或信号的图,且建立对应于未知样品中的靶标的量或值。

[0159] 已设计了多种免疫测定形式。ELISA或EIA可以定量地检测分析物/生物标志物。该方法基于标记与分析物或抗体的连接,且标记组分直接地或间接地包括酶。可设计ELISA试验的格式以对分析物进行直接、间接、竞争性或三明治检测。其他基于标记的方法例如,放射性同位素(I^{125})或荧光。另外的技术包括,例如,凝集法、浊度法、比浊法、蛋白质印迹、免疫沉淀、免疫细胞化学、免疫组织化学、流式细胞术、Luminex测定和其他技术(参见ImmunoAssay: A Practical Guide, Brian Law编, Taylor&Francis, Ltd. 出版, 2005版)。

[0160] 示例性的测定形式包括酶联免疫测定(ELISA)、放射免疫测定、荧光测定、化学发光测定和荧光共振能量转移(FRET)或时间分辨-FRET(TR-FRET)免疫测定。用于检测生物标

志物的程序的实例包括生物标志物免疫沉淀,然后进行允许区分大小和肽水平的定量方法,例如凝胶电泳、毛细管电泳、平面电色谱等。

[0161] 检测和/或定量可检测的标记或信号生成物质的方法取决于标记的性质。由适当的酶催化的反应的产物(其中可检测的标记是酶;参见以上)可以是,但不限于,荧光产物、发光产物或放射活性产物,或其可吸收可见光或紫外线。适用于检测所述可检测的标记的检测物的实例包括,但不限于,x-射线薄膜、放射性计数器、闪烁计数器、分光光度计、比色计、荧光光度计、光度计和光密度计。

[0162] 任何用于检测的方法可以允许进行任何适宜的反应的制备、处理和分析的任何形式来进行。这可以是,例如,在多孔测定板(例如,96孔或384孔)中进行或利用任何适宜的阵列或微阵列进行。用于不同的试剂的贮存液可以手动地或机器地配制,且所有随后的吸取、稀释、混合、分配、洗涤、孵育、样品读数、数据采集和分析可利用能够检测可检测的标记的商业上可获得的分析软件、机器和检测设备在机器上进行。

[0163] 临床应用

[0164] 在一些实施方案中,提供了用于鉴定和/或选择对于治疗方案应答性的癌症患者的方法。特别地,所述方法涉及鉴定或选择对于治疗方案应答性的癌症患者,所述治疗方案包括施用直接或间接损伤DNA的试剂。还提供了用于鉴定对于治疗方案非应答性的患者的方法。这些方法通常包括确定患者肿瘤(原发性肿瘤、转移性肿瘤或来自肿瘤的其他衍生物,例如,但不限于,血液或血液中的组分、尿液、唾液和其他体液)(例如,患者的癌细胞)中一系列预测标志物的表达水平,将表达水平与参考表达水平相比较,并鉴定样品中的表达是否包括对应于所选择的对治疗剂的应答或非应答的预测标志物或标志物集的表达的类型或谱。

[0165] 在一些实施方案中,预测个体对DNA损伤治疗剂的应答性的方法包括以下步骤:从个体中获得试验样品;测量试验样品中的一种或多种生物标志物的表达水平,其中一种或多种生物标志物选自CXCL10、MX1、IDO1、IF144L、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4和APOL3组成的组;获得记录表达水平的试验得分;提供包括与试验得分和应答性有关的信息的阈值得分;以及将试验得分与阈值得分相比较;其中当试验得分超过阈值得分时预测有应答性。本领域普通技术人员利用本文提供的教导(包括实施例1中的教导)可确定适当的阈值得分,和适当的生物标志物加权。

[0166] 在其他的实施方案中,预测个体对于DNA损伤治疗剂的应答性的方法包括测量试验样品中的一种或多种标志物的表达水平,其中一种或多种生物标志物选自CXCL10、MX1、IDO1、IF144L、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4、APOL3、CDR1、FYB、TSPAN7、RAC2、KLHDC7B、GRB14、AC138128.1、KIF26A、CD274、CD109、ETV7、MFAP5、OLFM4、PI15、FOSB、FAM19A5、NLRC5、PRICKLE1、EGFR、CLDN10、ADAMTS4、SP140L、ANXA1、RSAD2、ESR1、IKZF3、OR211P、EGFR、NAT1、LATS2、CYP2B6、PTPRC、PPP1R1A和AL137218.1组成的组。表2A和2B提供了示例性的基因标签(或基因分类器),其中生物标志物分别由其中所列的40或44个基因产物组成,且其中阈值得分来源于其中所列的个体基因产物加权。在这些实施方案中的一个中,其中生物标志物由表2B所列出的44个基因产物组成,且生物标志物与表2B中所提供的加权相关联,超出阈值得分0.3681的试验得分指示了个体将对于DNA损伤治疗剂为应答性的可能性。

[0167] 若与不接触治疗剂的生长相比较,作为与治疗剂接触的结果癌症的生长速率被抑

制时,则癌症对于治疗剂是“应答性的”。癌症的生长可以多种方法来测量,例如,可测量肿瘤的大小或适用于该肿瘤类型的肿瘤标志物的表达。

[0168] 若与其不接触治疗剂的生长相比较时,作为与治疗剂接触的结果癌症的生长速率没有被抑制,或被抑制的程度非常低,则癌症对于治疗剂是“非应答性的”。如上所述,癌症的生长可用多种方法来测量,例如,可测量肿瘤的体积或适用于该肿瘤类型的肿瘤标志物的表达。对治疗剂非应答性的性质是高度可变的,不同的癌症对于给定的治疗剂表现出不同水平的“非应答性”。更进一步地,利用除肿瘤的生长大小之外的另外的标准可评估非应答性的测量,所述标准包括患者的生活质量、转移的程度等。

[0169] 该试验的应用将预测终点,包括但不限于,总存活期、无进展存活期、放射性应答、如RECIST所定义的应答、完全应答、部分应答、稳定病情和血清学标志物,例如但不限于,PSA、CEA、CA125、CA15-3和CA19-9。

[0170] 可选地,可使用在一种或多种核酸或其生物学衍生物例如编码的蛋白的样品中用于检测、定量和定性RNA、DNA或蛋白的基于非阵列的方法,包括定量PCR(QPCR)、酶联免疫吸附测定(ELISA)或免疫组织化学(IHC)等。

[0171] 从被测定的样品中获得表达谱之后,将表达谱与参考或对照谱相比较以产生关于细胞或组织的治疗应答性表型的诊断,且因此产生关于获得样品的宿主的治疗应答性表型的诊断。如本文所用的关于表达谱的术语“参考”和“对照”意为待用于解释给定患者的表达分类器并归于预后或预测种类的基因的标准化类型或基因产物表达或某些生物标志物的表达水平。参考表达谱或对照表达谱可以是获自己知具有需要的表型的样品的谱,所述表型例如,应答性表型,且因此可以是阳性参考或对照谱。此外,参考谱可以来自自己知不具有需要的表型的样品,且因此是阴性参考谱。

[0172] 如果使用定量PCR作为定量一种或多种核酸的水平的方法,该方法通过测量由双重标记的荧光探针(即,TaqMan[®]探针)释放的荧光来定量PCR产物积累。

[0173] 在某些实施方案中,将获得的表达谱与单一参考谱相比较以获得关于被测定的样品的表型的信息。在又其他的实施方案中,将获得的表达谱与两种或更多种不同的参考谱相比较以获得关于测定的样品的表型的更深入的信息。例如,可将获得的表达谱与阳性和阴性参考谱相比较以获得关于样品是否具有目标表型的确定的信息。

[0174] 获得的表达谱与一种或多种参考谱的比较可利用任何方便的方法来进行,其中多种方法是阵列领域的技术人员所已知的,例如,通过比较表达谱的数字图像、通过比较表达数据的数据库等来进行。描述比较表达谱的方法的专利包括,但不限于,美国专利第6,308,170号和第6,228,575号,其公开内容在此通过引用并入。以上还描述了比较表达谱的方法。

[0175] 比较步骤产生了关于所获得的表达谱与一种或多种参考谱的相似或相异程度的信息,该相似信息用来确定被测定的样品的表型。例如,与阳性对照的相似性指示了测定的样品具有与应答性参考样品相似的应答性表型。相似地,与阴性对照的相似性指示了测定的样品具有与非应答性参考样品相似的非应答性表型。

[0176] 可进一步将生物标志物的表达水平与不同的参考表达水平相比较。例如,参考表达水平可以是预定的标准表达参考水平,以评估生物标志物或生物标志物集的表达是否有信息含量的并关于确定患者是否为应答性或非应答性作出评价。此外,确定生物标志物的表达水平可以与同生物标志物同时测量的表达的内部参考标志物水平相比较以关于确

定患者是否为应答性或非应答性作出评价。例如,并非由本发明的生物标志物组成但已知表现恒定表达水平的不同的标志物套组的表达可作为内部参考标志物水平来评价,且当与参考相比较时生物标志物的表达水平是确定的。在一个可选的实例中,可将非肿瘤样品的组织样品中选择的生物标志物的表达评价作为内部参考标志物水平。在某些方面生物标志物的表达水平可被确定为具有增高的表达。在另外的方面生物标志物的表达水平可被确定为具有降低的表达。表达水平可被确定为与参考水平相比较表达上无信息含量的改变。在另外的方面,表达水平针对本文所提供的方法确定的预定的标准表达水平来确定。

[0177] 本发明还与指导患者的常规治疗有关。诊断试验显示其为对于术语直接或间接影响DNA损伤和/或DNA损伤修复的种类的药物的应答者的患者,可被施用该治疗,且该患者和肿瘤学家可有信心认为患者将是受益的。由诊断试验指定为非应答者的患者可被鉴定应用更可能使其受益的可选的治疗。

[0178] 本发明还涉及选择用于临床试验的患者,其中新型药物属于直接或间接影响DNA损伤和/或DNA损伤修复的种类。具有潜在应答者的试验群体的富集将利于在相关标准下对药物更彻底的评估。

[0179] 本发明还将涉及诊断患者为患有与DNA损伤应答缺陷(DDR)有关的癌症或易发展与DNA损伤应答缺陷(DDR)有关的癌症的方法。DDR在本文被定义为其中患者的一种或多种细胞具有降低的修复DNA损伤的能力的任何病症,其降低的能力是肿瘤的发展或生长中的诱发因素。DDR诊断可与范可尼贫血/BRCA通路中的突变相关联。DDR诊断还可与乳腺癌或卵巢癌相关联。这些诊断方法包括以下步骤:从个体中获得试验样品;测量试验样品中的一种或多种生物标志物的表达水平,其中一种或多种生物标志物选自CXCL10、MX1、IDO1、IF144L、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4和APOL3组成的组;取得记录表达水平的试验得分;提供包括与试验得分和癌症的诊断有关的信息的阈值得分;以及将试验得分与阈值得分相比较;当试验得分超过阈值得分时,其中个体被确定为患有所述癌症或易于发展所述癌症。利用本文所提供的教导(包括实施例1的教导),本领域普通技术人员可确定适当的阈值得分和适当的生物标志物加权。

[0180] 在其他的实施方案中,诊断患者为患有DDR相关的癌症或易于发展与DDR相关的癌症的方法包括测量试验样品中一种或多种生物标志物的表达水平,其中一种或多种生物标志物选自CXCL10、MX1、IDO1、IF144L、CD2、GBP5、PRAME、ITGAL、LRP4、APOL3、CDR1、FYB、TSPAN7、RAC2、KLHDC7B、GRB14、AC138128.1、KIF26A、CD274、CD109、ETV7、MFAP5、OLFM4、PI15、FOSB、FAM19A5、NLRC5、PRICKLE1、EGFR、CLDN10、ADAMTS4、SP140L、ANXA1、RSAD2、ESR1、IKZF3、OR211P、EGFR、NAT1、LATS2、CYP2B6、PTPRC、PPP1R1A和AL137218.1。表2A和2B提供了示例性的基因标签(或基因分类器),其中生物标志物分别由其中所列的40个基因产物或44个基因产物所组成,且其中阈值得分来源于其中所列的单独的基因产物加权。在这些实施方案中的一个中,其中生物标志物由表2B所列的44个基因产物所组成,且生物标志物与表2B中提供的加权相关联,超过0.3681的阈值得分的试验得分指示了癌症的诊断或易于发生癌症的诊断。

[0181] 以说明而非限制的方式提供了以下的实施例。

实施例

[0182] 实施例1

[0183] 组织处理、层次聚类、亚型鉴定和分类器发生

[0184] 肿瘤材料

[0185] 确定为在本方法中有用的基因(表2)从来源于罗切斯特市梅奥诊所(Mayo Clinic Rochester)的107个巨切的乳腺肿瘤FFPE组织样品组群的基因表达分析中被鉴定。该研究的伦理由机构审查委员会(Institutional Review Board)和北爱尔兰伦理研究办公室(Office of Research Ethics Northern Ireland)批准。

[0186] 该样品的组群可被进一步描述为如下:

[0187] ○47个样品是BRCA1和BRCA2的野生型,即,表达了生物学功能性的BRCA1和BRCA2蛋白。这些样品此后将被称作散发性对照。

[0188] ○31个样品是BRCA1突变体,即,不表达生物学功能性的BRCA1蛋白。

[0189] ○29个样品是BRCA2突变体,即,不表达生物学功能性的BRCA2蛋白。

[0190] 基因表达谱分析

[0191] 利用Roche高纯度RNA石蜡试剂盒(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)从巨切的FFPE肿瘤样品中提取总RNA。利用NuGEN WT-Ovation™FFPE系统(NuGEN Technologies Inc., San Carlos, CA, USA)扩增总RNA。然后使扩增的单链cDNA片段化并利用FL-Ovation™cDNA Biotin Module V2(NuGEN Technologies Inc.)进行生物素标记。然后将其与Almac Breast Cancer DSA™杂交。对Almac's Breast Cancer DSA™研究工具进行优化用于分析FFPE组织样品,使有价值的贮存的组织库的使用成为可能。Almac Breast Cancer DSA™研究工具是创新的微阵列平台,代表正常乳腺组织和癌症乳腺组织中的转录组。因此,Breast Cancer DSA™提供了乳腺疾病和组织背景中转录组的全面代表,利用普通微阵列平台是不可用的。利用Affymetrix Genechip®Scanner 7G(Affymetrix Inc., Santa Clara, CA)扫描阵列。

[0192] 数据准备

[0193] 利用MAS5预处理算法对被谱分析的样品进行质量控制(QC)。强调了不同的技术方面:平均噪声和背景均质性、当前响应的百分比(阵列质量)、信号质量、RNA质量和杂交质量。分析相应参数的分布和中位数绝对偏差并用来鉴定可能的逸出值。

[0194] Almac's Ovarian Cancer DSA™包含首先靶向自多核苷酸的3'端的300个核苷酸内的区域。因此修改标准Affymetrix RNA质量量度以适于3'端探针集的管家基因强度以及除通常的3'/5'比率之外使用了3'端探针集强度与平均背景强度的比率。检查杂交对照以确保其强度和当前响应符合Affymetrix所指定的必要条件。

[0195] 基于ESR1(雌激素受体1)的转录水平将来自BRCA1/2突变体和散发性对照训练集的肿瘤样品分成2个数据集。通过所有ESR1探针集(BRAD.15436_s_at、BRAD.19080_s_at、BREM.1048_at、BRIH.10647C1n2_at、BRIH.5650C1n2_at、BRPD.10690C1n5_at、BRRS.81_at和BRRS.81-22_at)的平均表达确定了每个样品的mRNA表达水平 E_{avg} 。对于所有样品计算mRNA中位数表达($E_{med.all}$)。当 $E_{avg} - E_{med.all} > 0.5$ 时认为样品是ER阳性的,和当 $E_{avg} - E_{med.all} < 0.5$ 时认为样品是ER阴性的。

[0196] 在具有稳健多阵列分析(RMA)的表达控制台v1.1中进行预处理(Irizarry等人, 2003),得到分别由56个样品和51个样品组成的ER阳性样品和ER阴性样品的2个数据矩阵。

进行另外的转化以去除如Alter所描述的 (Alter等人, 2000) 与阵列质量相关的差异。

[0197] 特征选择

[0198] 将组合的背景&差异过滤器应用于每个数据矩阵以鉴定最可变的探针集。背景过滤器基于探针集的选择, 表达E和表达差异 var_E 高于由背景标准偏差 σ_{Bg} (来自表达平台软件) 定义的阈值且若:

$$[0199] \quad E > \log_2((z_a \sigma_{Bg})) ; . \log_2((\text{var}_E) > 2 [\log_2(\sigma_{Bg}) - E - \log_2(\log(2))])$$

[0200] 则标准正态分布 z_a 在特定的显著性 a 探针集的分位点保持不变。其中显著性阈值为 $a = 6.3 \cdot 10^{-5}$, 关于选择的探针集列表及其基因注释参见表1。

[0201] 层次聚类分析

[0202] 利用卵巢癌DSA™ (疾病特异性阵列) 平台将层次聚类技术应用于来自所分析的199个上皮浆液性卵巢癌肿瘤的微阵列数据 (图1)。利用标准稳健多芯片算法 (RMA) 程序对粗表达数据进行预处理。鉴定并去除数据集中的非生物学系统差异。鉴定表达水平在肿瘤之间显著差异的那些探针集。这些探针集形成了内在列表。

[0203] 进行2-D聚类信息 (肿瘤, 探针集) 以建立基于内在列表的肿瘤关系。应用层次凝聚聚类 (皮尔逊相关系数和Ward关联)。利用GAP指数选择最佳分区数 (Tibshirani等人, 2002, J.R.Stat.Soc., 63:411-423)。将亚聚类中可获得的所有探针集映射至基因名称。

[0204] 基因聚类的功能分析

[0205] 为建立探针集聚类的功能显著性, 将探针集映射至基因 (Entrez基因编号) 并基于超几何函数 (应用错误发现率 (Benjamini和Hochberg, 1995, J.R.Stat.Soc. 57:289:300)) 进行富集分析。利用来自 GeneGo® 的Metacore™ 单一试验分析工作流程对于通过关于ER阳性和ER阴性样品的层次聚类生成的每个基因组分析生物过程和通路的过表达。从分析中排除反义探针集。对于每个富集的功能实体种类评估超几何p-值。选择具有最高p-值的功能实体种类作为组的代表, 并根据代表的显著性 (即, p-值) 将代表这些功能实体的一般功能种类分配到基因聚类。

[0206] 将富集IFN/DD一般功能条件的聚类中的基因分组到DNA损伤应答缺陷 (DDR) 样品组中并用于分类器生成。选择来自IFN/DD一般功能条件所代表的ER阳性和ER阴性数据集的样品聚类以用于分类并标记为DDR。不被这些功能条件所代表的那些被标记为非DDR。

[0207] 探针集水平上的分类器发生

[0208] 在鉴定形成DDR亚群的一类肿瘤之后, 根据功能性DDR基因列表 (表1) 进行这些肿瘤对比肿瘤组群中所有其他肿瘤 (非DDR) 的计算机分类, 以鉴定将DDR亚群分类的精细的基因分类模型。利用以下选择 (总18个) 的所有组合对其评估:

[0209] ● 三个样品集

[0210] ○ ER阴性样品和ER阳性样品的组合样品集 (组合样品集)

[0211] ○ 单独的ER阴性样品

[0212] ○ 单独的ER阳性样品

[0213] ● 两个特征集

[0214] ○ 具有75% 变异/强度的完全特征列表过滤和DDR列表的强迫列入。此处基于二者的平均等级去除具有最低组合差异和强度的探针集的75%。当使用时, 术语“VarInt”指该选择。

- [0215] ○仅DDRD列表。当使用时,术语“仅列表”指该选择。
- [0216] ●三种分类算法
- [0217] ○PLS(偏最小二乘法)(de Jong,1993)
- [0218] ○SDA(收缩判别分析)(Ahdesmaki和Strimmer,2010)
- [0219] ○DSDA(对角SDA)(Ahdesmaki和Strimmer,2010)
- [0220] 使用AUC来评估不同模型的性能。在每个模型的发生中执行迭代特征消除(IFE),其中最大AUC是在交叉验证期间选择最佳特征数目的主要标准。在跨越特征无可见的AUC差异的情况下,选择最小的特征长度。
- [0221] 基因水平的分类器发生
- [0222] 为协助跨多阵列平台对分类器的验证,将所选择的探针集分类器在基因水平上重新生成。探针集分类器在基因水平上的重新发生需要两个分别的步骤:
- [0223] 1.除反义探针集外,从映射每个基因的探针集的中值估计探针集分类器中单独的基因的表达强度。
- [0224] 2.对用于分类的分类器参数进行重新估计
- [0225] 在所有交叉验证预测期间根据最大敏感性和特异性选择阈值。
- [0226] 相似地,通过在训练数据集中的交叉验证中重新评估分类参数,基因水平限定的前10个基因(或当前44个基因标签中存在的任何特征数目)的表达强度可用于重新开发基于仅此10个基因(或当前44个基因标签中存在的任何特征数目)的分类器以及用于通过评估和最大化获自所有交叉验证预测的敏感性和特异性重新建立阈值。该方法将与从较大的特征集(以上所描述的)进行操作时所用的方法相似,除非将不包括特征选择:特征将保持不变但被分配新的权重。
- [0227] 计算验证数据集的分类器得分
- [0228] 公开的数据集
- [0229] 用于该分析的数据集为:即FAC1[GEO登录号GSE20271,(Tabchy等人,2010)]、FAC2[GEO登录号GSE22093,(Iwamoto等人,2011)]、FEC[GEO登录号GSE6861,(Bonnetfoi等人,2007)]、T/FAC1[<http://bioinformatics.mdanderson.org/pubdata.html>,(Hess等人,2006)]、T/FAC2[GEO登录号GSE16716,(Lee等人,2010)]和T/FAC3[GEO登录号GSE20271,(Tabchy等人,2010)]。必须注意的是在31个样品中在FAC1和FAC2数据集之间存在重叠。这些样品从FAC2数据集中除去且从而仅在FAC1、FAC2和FEC数据集的组合分析中包括一次。此外,样品GSM508092从FAC1中去除,因为它是转移性的淋巴结样品。
- [0230] 利用RMA对所有数据集进行预处理(Irizarry等人,2003)。对每个验证集,确定映射分类器基因的探针集,反义探针集(若可应用)除外。对于Affymetrix X3P和U133A阵列的注解从Affymetrix网站上是可获得的。计算跨映射分类器中的每个基因的所有探针集的中值强度,产生基因强度矩阵。然后将分类器应用于该数据矩阵以产生关于每个样品的分类器得分/预测。
- [0231] 计算性能矩阵
- [0232] 为计算NPV和PPV,利用对应的数据集中的每个种类的比例评估每个端点(BRCA状态/应答)的广泛性。
- [0233] 单变量和多变量分析

[0234] 进行单变量和多变量分析以分别评估DDR分类器和应答之间的关联,并确定关联(若有的话)是否独立于已知临床预测器。利用MATLAB中的逻辑回归计算表4中呈现的用于单变量分析的p-值。对于多变量分析,我们使用了步进式逻辑回归(Dupont, 2009),其中p-值代表变量的对数可能性。对数可能性是变量适合于模型的重要性的量度,因此强调了其作为预测器相对于其他预测器的独立性。在单变量分析和多变量分析中,使用p-值<0.05作为显著性的标准。并且,在该评估中排除具有未知临床因素的样品。

[0235] 结果

[0236] 选择用于分类器生成的样品

[0237] 本研究的目的是在转录组水平上表征可能能够确定病理细胞对DNA损伤治疗剂的应答性或抗性的一组基因。基于此,将选择Almac乳腺癌数据集中最佳表现该生物学的那些样品并且关于分类器生成将其与其余样品相比较(参见下一章节)。确定的是ER-ve样品集中来自样品聚类二的样品是该选择最相关的样品,因为这些样品表现出最高比例的BRCA突变体样品(64%)且其表现出最显著的生物学(IFN/免疫应答)。从ER+ve样品集中,选择来自样品聚类二和三的样品,因为这些样品聚类分别具有73%和67%的BRCA突变体肿瘤。此外,这些聚类中的最显著的生物学与细胞周期、DNA损伤应答和IFN/免疫应答相关。已报道免疫信号转导和细胞周期通路在对DNA-损伤的应答中受调节(Jackson, S.P., 和Bartek, J., Nature 461, 1071-1078 (2009); Rodier, F., 等人, Nat Cell Biol 11, 973-979 (2009); Xu, Y., Nat Rev Immunol 6, 261-270 (2006), 且这些亚群被组合以形成推定的DDR亚群。ER-ve样品集的聚类二中的那些样品(以下所描述的)和ER+ve样品集的聚类二和三中的那些样品(以下所描述的)是被标记DDR(DNA损伤应答缺陷)的种类(参见图1A),同时ER-ve样品集的样品聚类一和三中的样品和ER+ve样品集的样品聚类一、四、五和六中的样品是被标记为非DDR的种类(参见图1B)。

[0238] ER-ve样品集:在ER-ve样品集中,层次聚类分析确定了样品聚类和6个探针集聚类组。探针集聚类三被鉴定为ER-ve样品集中最显著的生物学且针对干扰素和免疫应答信号转导进行富集。

[0239] ER+ve样品集:在ER+ve样品集中,层次分析确定了6个样品组和6个探针集聚类组。探针集聚类五被鉴定为ER+ve样品集中最显著的生物学,且针对胞外基质重塑进行富集。ER+ve样品集中第二个最显著的探针集聚类是探针集聚类六,且仍针对干扰素和免疫应答信号转导进行富集。

[0240] DDR分类器模型的发生和验证

[0241] 在鉴定形成DDR亚群的肿瘤种类之后,进行这些肿瘤对比肿瘤组群中所有其他肿瘤关于功能性DDR(IFN/DNA损伤)基因列表的计算机分类以鉴定精细的基因分类模型,其将DDR亚群进行分类。

[0242] 利用组合的ER-ve和ER+ve乳腺癌样品的集使用分类管线来获得模型。分类管线按照公认的良好实践来开发[MAQC Consortium, Nat Biotechnol 2010]。该过程将并行地均在交叉验证下:1)从经验数据获得基因分类模型;和2)评估模型的性能。分类器生成的性能和成功取决于可变的大量参数,例如,分类方法或探针集过滤的选择。考虑到此,评估了两个特征集(i)具有75%差异/强度过滤的完全特征列表(DDR(IFN/DNA损伤)列表的强迫列入,表1)和(ii)仅DDR(IFN/DNA损伤)列表;且评估了三种分类算法,即PLS(偏最小二

乘);SDA(收缩判别分析)和DSDA(对角SDA)。在每个模型的开发中使用迭代特征消除(IFE),其为在每次迭代中去除最差排序的特征部分的迭代程序;当仅最小数目的特征存在时即停止。接受者工作特征曲线下面积(AUC-ROC),代表AUC,用于评估分类性能,因为该测量独立于数据的组和广泛率之间的截断。其也是用于分类性能的选择的可识别的量度之一。因此,基于交叉验证下的平均AUC选择每个模型的最佳数目的特征。

[0243] 模型的交叉比较通过以下来生成:首先基于最高平均AUC对每个模型选择最佳数目的特征,然后利用箱形图来显现每个模型的性能。这表现在图2中。从左到右,前三个图分别代表PLS、SDA和DSDA分类器,其利用探针集的初始过滤而开发,以除去最低平均差异和强度的75%(强迫基因列表的列入)。接下来的三个图分别代表着仅利用DDR(DNA损伤)开发的PLS、SDA和DSDA分类器。

[0244] 从图2中,清楚的是,包括53个探针集的‘PLS VarInt’分类器模型是最高执行模型,具有比其他5个模型的大多数显著高的AUC。然后该模型进行到下一阶段以基于独立的外部数据集进行验证,以评估DDR分类得分的能力而关于应答和预后将患者分层。

[0245] 由于验证数据集其中公开数据或内部数据利用不同的阵列平台的事实,采取了验证分类模型的非正统方法。通常所用的方法并未设计为针对可选的阵列平台可用的,且从而用于分类模型开发和独立验证的分阶段方法如下:

[0246] 1.阶段I-探针集水平的模型生成,在用于将DDR亚群分类的交叉验证下选择最佳模型(先前所描述的)

[0247] 2.阶段II-探针集水平分类模型到基因水平分类模型的转化

[0248] 3.阶段III-利用外部数据集对再开发的基因分类模型的验证

[0249] 使选择的候选模型发展为验证阶段,需要在基因水平上重建该模型(阶段II)。这包括将分类模型中的探针集映射到基因水平,并重新计算每个基因的权重。当注解管线的准确度通过进一步分析而提高时,将所选择的模型中的53个探针集映射到表2A中所列的40个基因,且随后映射到表2B中所列的44个基因。

[0250] 在基因分类模型的重新开发中,为确保使用与基因有关的所有信息,将与每个基因(表2C)有关的所有探针集的中值强度用作基因表达值。关于所有样品对其进行计算,得到基因表达数据矩阵,与用于模型开发和选择的阶段I中使用的探针集表达数据矩阵形成对照。为稳定跨不同批次的强度,将每个样品的全部探针集的中值从该样品的相应的每个基因的强度中减去。

[0251] 利用PLS回归计算每个基因的新权重,得到最终基因分类器模型(40-基因和44-基因分类器模型),其可用于在来自不同的阵列平台的外部数据集基础上进行验证(阶段III)。

[0252] 在阶段III中,利用可能来自其他阵列平台的数据集对分类器进行验证,采用以下的步骤:

[0253] 1.确定映射于分类器中的基因的探针集,排除反义探针集(若可用的话)

[0254] 2.计算关于分类器中的每个基因的所有探针集的中值强度,得到简化基因强度矩阵

[0255] a.若关于特定阵列平台上的基因不存在探针集时,从训练数据中观察到的平均值将用作替代。

[0256] 3.关于每个样品计算所有探针集的中值,并从简化的基因强度矩阵中减去。

[0257] 4.将每个基因的值乘以标签中该基因的“权重”。

[0258] 5.将在第4点获得的关于标签中的每个基因的值加在一起以产生该样品的标签得分。

[0259] 6.分类器产生了关于每个样品的得分,然后可将其用于从所谓的较可能应答的患者到较不可能应答的患者进行分层。

[0260] 实施例2

[0261] 44-基因DDR分类器模型的计算机模拟验证

[0262] 通过原始Almac乳腺数据集和三个独立的数据集中的ROC(受试者工作特征)曲线下的面积(AUC)对44-基因DDR分类器模型的性能进行验证。AUC是在所观察到的疾病规模上计算的统计数值,并且是利用分类器模型的表型的预测效率的量度(Wray等人,PLoS Genetics第6卷,1-9)。0.5的AUC是随机分类器的典型,且1.0的AUC将代表种类的理想分离。因此,为确定44-基因DDR分类器模型是否能够预测对于标准乳腺癌和卵巢癌治疗药物种类的应答,并能够选择用于标准乳腺癌和卵巢癌治疗药物种类的患者,所述药物种类包括DNA损伤诱导剂和DNA修复靶向治疗,前提为这些数据集内的应用之后的AUC应大于0.5,且最低置信区间也大于0.5。

[0263] 44-基因分类器模型从散发性肿瘤分离BRCA突变体的能力的评价

[0264] 预测DDR状态的分类器得分用于评价模型从散发性样品中分离BRCA突变体样品的能力。进行该分析以评价分类器模型和BRCA突变状态之间的关系。由于因为缺少功能性BRCA1/2导致的DNA损伤应答的缺陷,BRCA突变体肿瘤表现出高度的基因组不稳定性。从而,前提为DDR分类器模型应该能够将BRCA突变体样品与BRCA野生型散发性样品分离。

[0265] 图3显示了44-基因分类器模型将BRCA突变体与散发性样品分离,AUC为~0.68,其中对于两种模型而言较低的置信区间为~0.56(表3A);显示性能显著优于随机分类器。从而,该分析确定了44-基因DDR分类器模型能够鉴定由于不能修复DNA损伤导致的高基因组不稳定性的样品。

[0266] 分类器模型应用于独立的微阵列临床数据集

[0267] 独立的乳腺微阵列临床数据集

[0268] (1) 44-基因DDR分类器模型对于DNA损伤化学治疗的预测能力的评估

[0269] 为评估44-基因DDR分类器模型预测对于DNA损伤化学治疗的应答的能力,将其应用于由三个公众可获得的数据集组合的数据。在每个研究中,用基于新辅助治疗5-氟尿嘧啶、蒽环类和环磷酰胺的方案,直接损伤DNA的药物治疗乳腺癌患者。在利用氟尿嘧啶、阿霉素和环磷酰胺(FAC)的新辅助治疗后,第一(Tabchy等人,2010)和第二(Iwamoto等人,2011)数据集分别具有87个ER阳性原发乳腺肿瘤样品和50个ER阴性原发乳腺肿瘤样品的应答数据。在新辅助治疗5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺(FEC)治疗后,第三数据集(Bonnefoi等人,Lancet Oncol 8,1071-1078(2007))具有66个ER阴性原发乳腺肿瘤样品的应答数据。每个研究使用病理完全应答(pCR)或病变残存(RD)作为终点。由于每个数据集相对小,将数据组合以提高分析的能力。

[0270] 分析显示44-基因DDR分类器模型与对于基于蒽环类的化学治疗的应答显著相关(相对风险(RR)=4.13,CI=1.94-9.87;AUC=0.78,CI=0.70-0.85,P=0.001;表3B,图4)。

分类器的阴性预测值 (NPV) 显著地高于阳性预测值 (PPV) (0.90对比0.44,表3B),表明DDR-阴性肿瘤不可能对DNA损伤化学治疗应答。

[0271] 使用逐步逻辑回归来确定44-基因DDR分类器模型预测当调整用于临床变量时的组合数据集中的应答的能力(表4)。44-基因DDR分类器模型被确定为单变量分析中最有意义的临床变量。多变量分析确定了44-基因DDR分类器模型的预测值独立于阶段、等级且尤其是ER状态。

[0272] 已提议将对于雌激素、孕酮和HER2受体阴性作为异常DDR的生物标志物且因此作为对DNA损伤和DNA修复靶治疗的应答的生物标志物(Foulkes等人,2010)。然而,该方法排除了被报道为ER阳性的20%的BRCA1突变体肿瘤和40%的BRCA2突变体肿瘤(Foulkes等人,2004;Tung等人,2010)。相比之下,根据我们采用的分析方法,44-基因DDR分类器在ER阳性和ER阴性肿瘤两者中检测了DDR亚群,这通过FEC和FAC数据集的组合分析中的44-基因DDR分类器的预测值的多变量分析来验证,证明了其对于ER状态的独立性。临床上,这是DDR分类器的变换应用的重要方面,因为认为其可应用于所有乳腺癌患者来确定其对于DNA损伤治疗的预测的应答性,而无论ER状态如何。

[0273] (2) 44-基因DDR分类器模型对于含紫杉烷的化学治疗方案的预测能力的评估

[0274] 评估了44-基因DDR分类器模型预测对于含非DNA损伤剂(例如紫杉烷)的化学治疗方案的应答的能力。在利用紫杉醇和FAC(T/FAC)对321例原发乳腺癌患者进行新辅助治疗后,从应答数据的3个数据集中组合数据,其中应答被定义为pCR(Hess等人,2006;Lee等人,2010;Tabchy等人,2010)。虽然44-基因DDR分类器模型与应答相关联($AUC=0.61$, $CI \sim 0.52-0.69$,表3B,图5),该性能与仅用FAC/FEC处理的样品中的相比显著降低。此外,多变量分析显示DDR分类器在其预测对于T/FAC的应答的能力(表4)中并非与其他临床参数无关($P=0.21$)。这表明由DDR分类器检测的亚群对于单独的DNA损伤方案比还包含抗微管剂的方案更灵敏。

[0275] 独立的卵巢癌微阵列临床数据集

[0276] 决定在另一个疾病区域中探查44-基因DDR分类器模型的性能。从而,在一组具有浆液性癌病史的259个FFPE原发卵巢癌样品中评估了分类器模型的性能。这些样品来自接受辅助铂治疗或辅助铂和紫杉烷治疗的患者,且在卵巢癌DSATM上被谱分析。应答数据通过RESIST和/或血清标志物CA125水平来确定。将44-基因DDR分类器模型应用于这些样品以证明应答者与非应答者显著分离, AUC 为 ~ 0.68 和较低的置信限度为约0.59(图6)。44-基因DDR分类器模型检测了范可尼贫血/BRCA通路的功能障碍。

[0277] 包括BRCA1和BRCA2的范可尼贫血/BRCA(FA/BRCA)通路在DNA修复中起不可或缺的作用,且在乳腺癌中由于突变或表观遗传沉默可能是丧失的(Kennedy和D'Andrea,2006)。因此确定44-基因DDR分类器模型是否能够检测该通路除BRCA1和BRCA2之外的成员的缺失。利用从携带FA/BRCA通路中的一系列突变的21个FA患者和具有功能性的FA/BRCA通路的11个健康对照的骨髓中生成的微阵列数据鉴定公开的数据集(Vanderwerf,S.M.,等人,Blood 114,5290-5298(2009))。44-基因DDR分类器模型在FA/BRCA突变体和正常样品之间显著地不同, AUC 为0.90($CI=0.76-1.00$, $P<0.001$,图7),证明DDR分类器和FA/BRCA通路的功能障碍通过多重机制的强相关。

[0278] 44-基因DDR分类器模型的计算机模拟验证的总结

[0279] 44-基因DDR分类器模型的计算机模拟验证表明了以下：

[0280] (a) 44-基因DDR分类器模型能够显著地将BRCA突变体乳腺肿瘤样品与野生型BRCA(散发性)乳腺肿瘤样品相分离。这暗示了DDR分类器模型能够检测与具有高水平的基因组不稳定性相关的肿瘤例如BRCA突变体肿瘤的生物学。这些肿瘤通常对于DNA损伤化学治疗方案较好地应答。

[0281] (b) 在利用FAC和FEC(Bonnefoi等人,2007;Iwamoto等人,2011;Tabchy等人,2010)以及T/FAC(Hess等人,2006;Lee等人,2010;Tabchy等人,2010)进行新辅助治疗后,44-基因DDR分类器模型能够在3个独立的乳腺数据集的组合中将确定的应答者(表现pCR的那些)与非应答者(不表现pCR的那些)显著地分离。44-基因DDR分类器模型被发现独立于其他临床因子并且在FAC/FEC组合分析中是最显著的独立的预测器。这些研究的进行利用了新鲜冷冻(FF)的样品并利用了两种不同的微阵列平台,即,Affymetrix X3P微阵列和Affymetrix U133A微阵列。这些结果在独立的乳腺数据集中验证了44-基因DDR分类器模型的性能,所述乳腺数据集利用不同的样品材料(FF而非FFPE)以及利用来自两个不同的微阵列平台的微阵列数据。

[0282] (c) 44-基因DDR分类器模型能够在利用基于铂或铂/紫杉烷治疗的辅助治疗后的独立的Almac卵巢数据集中将应答者与非应答者显著地分离。该数据利用在Almac Ovarian DSA™上谱分析的FFPE样品而生成。

[0283] (d) 利用骨髓组织样品,44-基因DDR分类器模型能够在FA/BRCA突变体和正常样品之间显著地区分,表明了DDR分类器和FA/BRCA通路的功能障碍通过多重机制而强相关。

[0284] 总之,DDR分类器模型在跨越3个不同的疾病区域(乳腺、卵巢和FA)时在性能上具有独立验证和证明的稳健性,表现出了利用来自4个不同的微阵列平台(Almac Breast DSA™和Almac Ovarian DSA™,Affymetrix X3P微阵列和Affymetrix U133A微阵列)的数据将两个不同的样品类型(FFPE和FF)中对于4种不同的化学治疗方案(FAC、FEC、T/FAC和铂/紫杉烷)的应答者与非应答者相分离的能力。已证明DDR是对于DNA损伤治疗剂的应答的独立预测器且可预测FA/BRCA通路中的突变。这种性能的可塑性和可重复性暗示了经由44-基因分类器模型鉴定的DDR亚群中鉴定的生物学与预测对DNA损伤诱导剂的应答显著地和稳健地相关,且从而支持了本发明的权利要求,其为了鉴定可用于预测对标准乳腺癌和卵巢癌治疗药物种类应答并选择用于所述药物种类的患者,所述药物种类包括直接损伤DNA、间接损伤DNA或抑制正常DNA损伤信号转导和/或修复过程的药物。

[0285] 表3:

[0286] 乳腺数据集中44-基因DDR分类器模型的

[0287] 性能指标和独立性评价

[0288] 括号内的数字表示来自交叉验证(A)或来自具有1000次迭代的自助法(B)的+/-2SD的95%置信限度。AUC=接受者工作特征曲线下面积;ACC=准确度;SENS=敏感性;SPEC=特异性;PPV=阳性预测值;NPV=阴性预测值;RR=相对风险,pCR=病理完全应答,RD=病变残存。

[0289]

(A) 利用 44-基因 DDRD 分类器模型预测 BRCA 突变状态										
数据集	编号	治疗	临床结果	AUC (CI)	ACC (CI)	SENS (CI)	SPEC (CI)	PPV (CI)	NPV (CI)	RR (CI)
训练	107	不适用	BRCA 突变体对比野生型	0.68 (0.56-0.78)	0.70 (0.57-0.76)	0.58 (0.48-0.65)	0.79 (0.64-0.86)	0.78 (0.63-0.85)	0.60 (0.49-0.65)	1.93 (1.23-2.55)
(B) 利用 44-基因 DDRD 分类器模型预测 pCR										
数据集	编号	治疗	临床结果	AUC (CI)	ACC (CI)	SENS (CI)	SPEC (CI)	PPV (CI)	NPV (CI)	RR (CI)
FAC1 FAC2 和 FEC	203	FEC 和 FAC	pCR 对比 RD	0.78 (0.70-0.85)	0.76 (0.64-0.83)	0.82 (0.69-0.92)	0.58 (0.52-0.62)	0.44 (0.36-0.48)	0.90 (0.81-0.95)	4.13 (1.94-9.87)
T/ FAC	321	T/FAC	pCR 对比 RD	0.61 (0.53-0.69)	0.53 (0.43-0.62)	0.49 (0.38-0.60)	0.67 (0.64-0.70)	0.29 (0.22-0.35)	0.83 (0.80-0.87)	1.72 (1.05-2.65)

[0290] 表4

[0291] 44-基因DDRDR分类器模型的单变量和多变量分析

[0292] 44-基因DDRDR分类器模型与独立验证集中的标准病理参数的比较。利用具有来自对数可能性试验的p-值的逻辑回归模型在单变量和多变量分析中评估DDRDR分类器模型的预测值和显著的临床参数。

44-基因 DDRD 分类器模型的单变量和多变量分析		
FAC1、FAC2 和 FEC	单变量	多变量
变量	P 值	P 值
[0293] DDRD 分类器	0.0000	0.0014
ER	0.0004	0.0249
阶段	0.0459	0.0492
等级	0.0100	0.0468
T/FAC	单变量	多变量
变量	P 值	P 值
[0294] DDRD 分类器	0.0129	0.2100
ER	0.0000	0.0000
阶段	0.3626	0.0359
等级	0.0000	0.0115

[0295] 实施例3

[0296] 44-基因DDRDR分类器模型的体外验证

[0297] 为评价44-基因分类器模型中所包含的基因潜在的生物学,利用一组乳腺细胞系在体外进行了大量的研究。

[0298] 方法

[0299] 细胞系的维持

[0300] HCC1937亲代、HCC1937-EV和HCC1937-BR细胞系由贝尔法斯特女王大学 (Queen's University College Belfast, QUB) 的Paul Harkin教授所惠赠。细胞系通常维持在RPMI-

1640培养基中,补充有50U青霉素/ml,50 μ g链霉素/ml,2mM谷氨酰胺,1mM丙酮酸钠和20% (v/v) 胎牛血清(FBS)。HCC1937-EV和HCC937-BR细胞系还需要0.2ml/mg遗传霉素。在37℃下在5%CO₂的湿润空气中培养细胞系。

[0301] 克隆源性测定-PARP-1抑制剂敏感性的确定

[0302] 为测量PARP-1抑制剂的敏感性(KU0058948),将指数生长中的细胞接种到6孔板中。接种后24小时,细胞与含增加剂量的药物的培养基相接触。每4-5天补充细胞培养基。12-14天之后,在甲醇中固定细胞,用结晶紫染色并计数。计算关于给定剂量的对照的存活百分比,将关于该剂量的接种效率除以运载体处理的细胞的接种效率。利用GraphPad Prism计算存活曲线和半数最大抑制浓度(IC₅₀)值。

[0303] 细胞存活率测定-顺铂敏感性的确定

[0304] 为测量对于顺铂的敏感性,将指数生长的细胞接种到96孔板中。接种后24小时将细胞与含增加剂量的顺铂的培养基相接触。在药物存在下将细胞孵育96小时,然后利用Promega CellTitre-Glo发光细胞存活率测定评价细胞的生活力。计算细胞的敏感性作为运载体(DMSO)对照的百分比。利用GraphPad Prism计算存活曲线和半数最大抑制浓度(IC₅₀)值。

[0305] 结果

[0306] 可在乳腺癌细胞系模型中鉴定DDR亚群

[0307] 使用临床前模型系统来确定44-基因DDR分类器是异常DDR的量度。由于BRCA1突变HCC1937乳腺癌细胞系是DDR(Tomlinson等人,1998)。44-基因分类器被应用于HCC1937空载体对照细胞(HCC1937-EV)和HCC1937细胞,其中BRCA1功能性被校正(HCC1937-BR)(图7A)。发现DDR 44-基因分类器得分在HCC1937-EV中相对于HCC1937-BR细胞要高,平均得分分别为0.5111和0.1516(图7B)。与DDR 44-基因分类器得分相一致,HCC1937BRCA1突变体细胞系相对于BRCA1校正的细胞系对于PARP-1抑制剂KU0058948(图7C)和顺铂(图7D)更敏感。这些临床前数据表明DDR 44-基因分类器测量DDR阳性肿瘤细胞中的免疫信号转导并与对DNA损伤剂(顺铂)和DNA修复靶向剂(PARP-1抑制剂)的应答相关联。

[0308] DDR 44-基因分类器检测范可尼贫血/BRCA通路的功能障碍

[0309] 包括BRCA1和BRCA2的范可尼贫血/BRCA(FA/BRCA)通路在DNA修复中具有不可或缺的作用,且由于突变或表观遗传沉默在乳腺癌中可能是丧失的(Kennedy,R.D.,和D'Andrea,A.D.,J Clin Oncol24,3799-3808(2006))。确定DDR 44-基因分类器是否能够检测该通路除BRCA1和BRCA2之外的成员的缺失。利用从携带FA/BRCA通路中的一系列突变的21个FA患者和具有功能性的FA/BRCA通路的11个健康对照的骨髓中生成的微阵列数据鉴定公开的数据集(Vanderwerf等人,2009)。DDR44-基因分类器模型在FA/BRCA突变体和正常样品之间显著地不同,AUC为0.90(CI=0.76-1.00,P<0.001),证明DDR分类器和FA/BRCA通路的功能障碍通过多重机制的强相关。

[0310] 结论

[0311] DDR 44-基因分类器得分在BRCA1突变体HCC1937乳腺癌细胞系中相对于等基因BRCA1校正的细胞系中显著较高,且因此DDR亦如此。因为44-基因分类器得分在这些细胞中与DDR功能障碍相关联,证明了由DDR分类器检测的免疫信号转导是细胞固有的而非淋巴细胞性浸润的功能。BRCA1和BRCA2代表FA/BRCA DDR网络的部分,其包含被报道在约33%

的乳腺癌中突变的或低表达的大量其他蛋白 (Kennedy, R.D., 和 D'Andrea, A.D., J Clin Oncol 24, 3799-3808 (2006))。如先前所描述的, DDRD 44-基因分类器将来自患有 FA 突变的患者的骨髓样品与正常对照显著地分离。这表明 DDRD 分类器能够检测通路中的任何异常而非特异性地检测 BRCA1 或 BRCA2 功能障碍。可能是 DDRD 44 基因分类器可鉴定由于其他机制例如 PTEN 缺失, 细胞周期检验点功能障碍或代谢紊乱导致的增多的活性氧物质导致的 DDR 缺陷的肿瘤。由于组成型的 DNA 损伤, 这些肿瘤可能对于 DNA 修复靶向治疗例如 PARP-1 或 CHK1/2 抑制剂是应答的。

序列表

<110> Almac Diagnostics Limited

Mulligan, Jude

Bylesjo, Max

McDyer, Fionnuala

Deharo, Steve

Hill, Laura A.

Keating, Katherine E.

Davison, Timothy

Proutski, Vatali

Harkin, Dennis Paul

Kennedy, Richard

Goffard, Nicolas

<120> 用于癌症的分子诊断试验

<130> ADL-0702WP

<150> US 61/383,201

<151> 2010-09-15

<150> US 61/490,039

<151> 2011-05-25

<160> 202

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 541

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

gggaccaagg tggagatcaa acgtaagtgc acttttctaa tgctttttct tataaggttt 60
taaattttgga gcctttttgt gtttgagata ttagctcagg tcaattccaa agagtaccag 120
attctttcaa aaagtcagat gagtaaggga tagaaaagta gttcatctta aggaacagcc 180
aagcgctagc cagttaagtg aggcattctca attgcaagat tttctctgca tcggtcaggt 240
tagtgatatt aacagcgaaa agagattttt gtttagggga aagtaattaa gttaacactg 300
tggatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaaac gtaagtaatt tttcactatt 360
gtctttctgaa atttgggtct gatggccagt attgactttt agaggcttaa ataggagt 420
ggtaaagatt ggtaaatgag ggcatttaag atttgccatg ggttgcaaaa gttaaactca 480
gcttcaaaaa tggatttggg gaaaaaaaga ttaaattgct ctaaactgaa tgacacaaag 540
t 541

<210> 2

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 2

```

tttattggtc ttcagatgtg gctgcaaaca cttgagactg aactaagctt aaaacacggt 60
acttagcaat cgggttgcca gcaaagcact ggatgcaagc cttgccttcc agaagcttac 120
cagtcgggtt gccagcaaag cagtggatgc aagacttgcc ctccaggagc ttaccatcac 180
aacgaagaag acaaataaat gcataatata tagacgacat aaatccatac tgtacacatt 240
taagaataaa cagtccagta gtaagaggca gtacatattc aatctgctga gaaatgtaga 300
caataactac tataagaatc ctaatgctac agaagtcact ggctgctggg aaaccgggga 360
aaacttggct atggacgtgg gggcttgtgt cggactctga ataaagagca gaatgattgg 420
cgctcacttg agatacatag taaagggggc gagggcaggg aggaagtggc aagaataaca 480
tttgtgaaga tgtccagggt agaaaatagag gttttaatgc tcaagatgtt tccttttccc 540
ttttaaatct gacctgtgat ttccagcatt gctatttcga atatcactga ttgtttttaa 600

```

<210> 3

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3

```

tgtggcacat atacaccatg gaatactatg cagccataaa aaagaatggg atcatgtcct 60
gtgcagcaac gtggatggag ctggaagcca ttatcctaaa tgaactcact cagaaacaga 120
aaaccaaata ccacatgttc tcacttataa gtagaagcta aacattgagt acacatggat 180
acaaagaagg gaaccgcaga cactggggcc tacctgaggt cggagcatgg aaggagggtg 240
aggatcaaaa aactacctat ctggtactat gctttttatc tggatgatga aataatctgt 300
acaacaaacc ctggtgacat gcaatttacc tatatagcaa gcctacacat gtgcccctga 360
acctaaaaaa aaagttaaaa gaaaaacgtt tggattatit tccctctttc gaacaaagac 420
attggtttgc ccaaggacta caaataaacc aacgggaaaa aagaaagggt ccagttttgt 480
ctgaaaattc tgattaagcc tctgggccct acagcctgga gaacctggag aatcctacac 540
ccacagaacc cggctttgtc cccaaagaat aaaaacacct ctctaaaaaa aaaaaaaaaa 600

```

<210> 4

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 4

```

tccttatggg gcccggtatg tgggetccat ggtggetgat gttcatcgca ctctgggtcta 60
cggaggggata tttctgtacc ccgctaacaa gaagagcccc aatggaaagc tgagactgct 120
gtacgaatgc aaccccatgg cctacgtcat ggagaaggct gggggaatgg ccaccactgg 180
gaaggaggcc gtgttagacg tcattcccac agacattcac cagagggcgc cggatgatctt 240
gggatcccc gacgacgtgc tcgagttcct gaaggtgtat gagaagcact ctgcccagtg 300
agcacctgcc ctgcctgcat ccggagaatt gcctctacct ggaccttttg tctcacacag 360

```

cagtaccctg acctgctgtg caccttacat tcctagagag cagaaataaa aagcatgact 420
 atttccacca tcaaatgctg tagaatgctt ggcactccct aaccaaatgc tgtctccata 480
 atgccactgg tgtaaagata tattttgagt ggatggagga gaaataaact tattcctcct 540
 taataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 5

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 5

cgggcgtggt agcgggcgcc tgtagtccca gctactcggg aggctgaggc aggagaatgg 60
 cgtgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gccgagatcg cgccactgca ctccagcctg 120
 ggcgacagag cgagactccg tctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatac aaaaattagc 180
 cgggcgtggt ggcccacgcc tgtaatccca gctactcggg aggctaaggc aggaaaattg 240
 tttgaaccca ggaggtggag gctgcagtga gctgagattg tgccacttca ctccagcctg 300
 ggtgacaaag tgagactccg tcacaacaac aacaacaaaa agcttcccca actaaagcct 360
 agaagagctt ctgaggcgct gctttgtcaa aaggaagtct ctaggttctg agctctggct 420
 ttgccttggc tttgccaggg ctctgtgacc aggaaggaag tcagcatgcc tctagaggca 480
 aggaggggag gaacactgca ctcttaagct tccgccgtct caaccctca caggagctta 540
 ctggcaaaca tgaaaaatcg gcttaccatt aaagttctca atgcaacat aaaaaaaaaa 600

<210> 6

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 6

tacagatact cagaagccaa taacatgaca ggagctggga ctggtttgaa cacagggtgt 60
 gcagatgggg aggggggtact ggccttgggc ctctatgat gcagacatgg tgaatttaat 120
 tcaaggagga ggagaatgtt ttaggcaggt ggttatatgt gggaagataa tttattcat 180
 ggatccaaat gtttgttgag tcctttcttt gtgctaaggt tcttgcggtg aaccagaatt 240
 ataacagtga gctcatctga ctgttttagg atgtacagcc tagtgttaac attcttggtta 300
 tctttttgtg ccttatctaa aacatttctc gateactggt ttcagatgtt cattttattat 360
 attcttttca aagattcaga gattggcttt tgteatccac tattgtatgt tttgtttcat 420
 tgacctctag tgataccttg atctttccca ctttctgttt tcggattgga gaagatgtac 480
 cttttttgtc aactcttact tttatcagat gatcaactca cgtatttgga tctttatttg 540
 ttttctcaaa taaatattta aggttatata tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 7

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 7

tgagaagtag ttactgtgca catgtgtaga tttgcagttc tgtggctcct gatggatctg 60
 agaagatgga cgtggaggat gaaaatctgt ctgattatit tgaactgatg ttgtttgcta 120
 tggagatgct gcctatatgt tgatgttgca gacgttaagt cactagccca cagccttgta 180
 ttccatactc agagaccctg ctacttactt gacatctcaa cttgaaagtc caattaatat 240
 gcacttcaaa ctttaaatagg cttcaaacag aatttctttc attatctctg caaaacagct 300
 tctctcatca tcttgaaatt agtgaatggc attttactgt tttagttgga gtcatttctg 360
 tggtttttctt tcacatccta cataacaatc catcagtaag ttctatgagc tcttctttga 420
 aaacaaacag aatccaactg ttctattccc attctgctc tgggtcaagcc actgccaaca 480
 ctcaccttta ttattgtagc accctcattg cctagttctg tcccacagat ttccaataaa 540
 aggtgaataa aatcagggtc ctcttctgct aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 8

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (5)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (356) .. (364)

<223> n为a,c,g或t

<400> 8

nnnnntttgc tacagccagg gttagctcag caggtgaaaa ccccgagggt ggggtgaaacc 60
 cctctggggc tcagacatgc aaaccttggg catctctctg tcccagctgg ccccgccagc 120
 cggtaggaag tttcccctga gttctcagtt ttttcttctg aaaaatgagg ggttgatgc 180
 aaggttctcc tcctggcctg tgggtcccag agaagggcag gaaggaacct tagataattc 240
 tcatatgcat ttaacagacg aggaaactga gaccagagc cgtcacatca atacctcatt 300
 tgatcttcat aagagcacct ggaggagggg ggtgggggtg ttgtgtttgt ttaannnnn 360
 nnnngtgaaa aaaatgaaga taggcatttt gtagacaatc tggaagttct ggaccggaat 420
 ccatgatgta gtcagggaag aaatgaccgc tgtccagtaa cccaggcct cgagtgtgtg 480
 gtgtatTTTT ctacataatt gtaatcattc tatacatata aattcatgtc ttgaccatca 540
 tattaatatt tggtaagttt ctctctcttt agagactcca caataaagtt ttcaacatgg 600

<210> 9

<211> 394

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (2) .. (2)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5) .. (5)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7) .. (7)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (32) .. (32)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (201) .. (223)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (226) .. (227)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (229) .. (232)
 <223> n为a,c,g或t
 <400> 9
 tnttntnttt tttttttttt tttttttttt tncatagttg ttatcttaag gtgatttcca 60
 attttttttt ccatttacat tttccacaa gcattgtcca ctttattctg taaccttttc 120
 aactaccatt ttgaaatttg cttttatcca tgtggttggt tgtgatgaac tacaggttgc 180
 tgactttctt ccccttctgt nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnngtnntnn nnctcaagag 240
 gatctcatca gtggaatcat tagatcaaag gatatgactg ttgctcagct ctctgtgtgt 300
 atgtaaatta ataggctgtt tatttgagca gttgtagget tacaaaaata ttgagtcaaa 360
 agtatagaat tcccatatat tctcctette tccc 394
 <210> 10
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 10

atcttccac ctcgatgggg ggttgctgat aagaccttca ggctcetta ttaccatagg 60
 aactgcatga gtgagttcat gggactcatc cgaggtcact atgaggcaaa gcaaggtggg 120
 ttcttgccag ggggagggag tctacacagc acaatgacct cccatggacc tgatgctgac 180
 tgctttgaga aggccagcaa ggtcaagctg gcacctgaga ggattgccga tggcaccatg 240
 gcatttatgt ttgaatcatc ttttaagtctg gcggtcacaa agtggggact caaggcctcc 300
 aggtgttttg atgagaacta ccacaagtgc tgggagccac tcaagagcca cttcactccc 360
 aactccagga acccagcaga acctaattga gactggaaca ttgctaccat aattaagagt 420
 agattttgtga agattcttct tcagaatctc atgctttctg gtagtattgg aggaggggt 480
 tggttaaaat gaaaattcac ttttcatagt caagtaactc agaactttta tggaaacgca 540
 tttgcaaagt tctatggctg tcaccttaat tactcaataa acttgctggg gttctgtgga 600

<210> 11

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 11

gggagctaag tatccagcct ctcccaaacc tctttgaaca aagcttctgt cctcccaca 60
 cctctcacct cacaggcaca tcaggctgca gaatgcgctt tagaaagcat tgtttttagtc 120
 caggcacagt ggctcacgcc tgtaatccca gcactttggg aggccgaggt ggggtggatca 180
 caaggttggg agattgagac catcctggct aacacagtga aacctgtct ctactaaaaa 240
 aatacaaaaa attagcttgg cgtgggtgtg ggcgctgta gtcccagcag cttgggaggc 300
 tgaggctgga gaatggtgtg aaccaggag gcggagcttg cagttagcca agatcgcgcc 360
 actgcactcc agcccgggtg acagagcaag actccgtctc aaaaaaaga aaagaaaaaa 420
 gaaagcattg ttttaattga gaggggcagg gctggagaag gagcaagttg tggggagcca 480
 ggcttccctc acgcagcctg tgggtggatgt gggaaggaga tcaacttctc ctcactctgg 540
 gacagacgat gtatggaaac taaaagaac atgcggcacc ttaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 12

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 12

tttattggtc ttcagatgtg gctgcaaaca cttgagactg aactaagctt aaaacacggt 60
 acttagcaat cgggttgcca gcaaagcact ggatgcaagc cttgccttcc agaagcttac 120
 cagtcgggtt gccagcaaag cagtggatgc aagacttgcc ctccaggagc ttaccatcac 180
 aacgaagaag acaaataaat gcataatata tagacgacat aatccatac tgtacacatt 240
 taagaataaa cagtccagta gtaagaggca gtacatatc aatctgctga gaaatgtaga 300
 caataactac tataagaatc ctaatgtctac agaagtcact ggctgctggg aaaccgggga 360
 aaacttggct atggacgtgg gggttgtgt cggactctga ataaagagca gaatgattgg 420
 cgtcctactg agatacatag taaagggggc gagggcaggg aggaagtggc agaataaca 480
 tttgtgaaga tgtccagggt agaaaatagag gttttaatgc tcaagatgtt tccttttccc 540

ttttaaactct gacctgtgat ttccagcatt gctatttcga atatcactga ttgttttttaa 600
 <210> 13
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 13
 atcccaaagg cccttttttag ggccgaccac ttgctcatct gaggagttag acacttgact 60
 gcgtaaagtg caacagtaac gatgttggaa ggcttatgat ttactgtgt atgtatttgg 120
 gagaagaaat tctgtcagct cccaaaggat aaaccagcag ttgctttatt ggtcttcaga 180
 tgtggctgca aacacttgag actgaactaa gcttaaaaca cggtagcttag caatcgggtt 240
 gccagcaaag cactggatgc aagccttgcc ttccagaagc ttaccagtcg ggttgccagc 300
 aaagcagtgg atgcaagact tgccctccag gagcttacca tcacaacgaa gaagacaaat 360
 aaatgcataa tatatagacg acataaatcc ataactgtaca catttaagaa taaacagtcc 420
 agtagtaaga ggcagtacat attcaatctg ctgagaaatg tagacaataa ctactataag 480
 aatcctaag ctacagaagt cactggctgc tgggaaaccg gggaaaactt ggctatggac 540
 gtgggggctt gtgtcggact ctgaataaag agcagaatga ttggcaaaaa aaaaaaaaaa 600
 <210> 14
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 14
 cgtcttctaa atttcccat cttctaaacc caatccaaat ggcgtctgga agtccaatgt 60
 ggcaaggaaa aacaggtctt catcgaatct actaattcca caccttttat tgacacagaa 120
 aatgttgaga atcccaaatt tgattgattt gaagaacatg tgagaggttt gactagatga 180
 tggatgccaa tattaatct gctggagttt catgtacaag atgaaggaga ggcaacatcc 240
 aaaatagtta agacatgatt tccttgaatg tggcttgaga aatatggaca ctttaacta 300
 ccttgaaaat aagaatagaa ataaaggatg ggattgtgga atggagattc agttttcatt 360
 tggttcatta attctataag ccataaaaca ggtaataataa aaagcttcca tgattctatt 420
 tatatgtaca tgagaaggaa cttccaggtg ttactgtaat tctcaacgt attgtttcga 480
 cagcactaat ttaatgccga tatactctag atgaagtttt acattgttga gctattgctg 540
 ttctcttggg aactgaactc actttcctcc tgaggctttg gatttgacat tgcatttgac 600
 <210> 15
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 15
 actcaaatgc tcagaccagc tcttccgaaa accaggcctt atctccaaga ccagagatag 60
 tggggagact tcttggttg gtgaggaaaa gcggacatca gctggtcaaa caaactctct 120
 gaaccctcc ctccatcgtt ttcttactg tctccaagc cagcggaat ggcagctgcc 180

acgccgccct aaaagcacac tcatcccctc acttgccgcg tcgccctccc aggtctctcaa 240
 caggggagag tgtggtgttt cctgcaggcc aggccagctg cctccgcgtg atcaaagcca 300
 cactctgggc tccagagtgg ggatgacatg cactcagctc ttggctccac tgggatggga 360
 ggagaggaca agggaaatgt caggggcggg gaggtgaca gtggccgccc aaggcccacg 420
 agcttgttct ttgttctttg tcacagggac tgaaaacctc tcctcatgtt ctgctttcga 480
 ttcgttaaga gagcaacatt ttaccacac acagataaag tttcccttg aggaaacaac 540
 agctttaaaa gaaaaagaaa aaaaaagtct ttggtaaatg gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 16

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 16

gggatttgtt aaaatggagg tctttggtga cettaacaga aagggttttt gaggagtagt 60
 ggagtgggga ggggcagcag gaaggggaga ttgtacacac cccaggagac aagtcttcta 120
 gcatttctgc cagaatgggc aggagagaag tgccatagag ctggaaggct acattgaata 180
 gagaaatttc ttttaactgt tttttaagaa gggtgataaa aaggcatgtt ctgatggtga 240
 tagggatgtt tccataactg gaaagaaatt gatgtgcaag agaaagaata taattgcagg 300
 aggacttgaa gaagtggag agaaaaagcc tttagggacc ctgaaccaat gaatctgaaa 360
 ttcccaact gccagatgta tcttcatttt tcattttccg ggagatgtaa tatgtcctaa 420
 aaatcacagt cgctagattg aaatcaacct taaaaatcat ctagtccaat gtctactccc 480
 agtccactac ttgaatcccc tgtgtccct cccagtagtc gtcttgacaa cctccactga 540
 aaggcaattt ctacactcca tccacccac caccaacca tggttcatga tctcttcgga 600

<210> 17

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 17

ttactatatc aacaactgat aggagaaaca ataaactcat tttcaaagtg aatttgtagt 60
 aaatggatga taaaatattg gttgacttcc ggctttctaa gggatgatga ttggagttca 120
 agagacactt cctgaagatt aaagggaagc tgattgatat tgtgagcagc cagaaggttt 180
 ggcttcctgc cacatgatcg gaccatcggc tctggggaat cctgatggag tttcactctt 240
 gtctcccagg ctggagtaca atggcatgat ctgagcttac tgcaacctcc gtctcctggg 300
 ttcaagcgat tctcctgcct cagcettcca agtagctggg attacaggtg cccaccacca 360
 cacctggcta ggttttgtat ttttagtaga gatggggttt ttttcatgtt ggccaggctg 420
 atctggaaact cctgacctca agtgatccac ctgccttggc ctcccaaagt gctgggattt 480
 taggtgtgag ccacctcgcc tggcaaggga ttctgttctt agtccttgaa aaaataaagt 540
 tctgaatctt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 18

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 18

```

gtgtatcatg agccaaccct caaaggaccc gtattacagt gccacgttgg aaaacgctac 60
aggaagcatg acctatccac atctttccaa gatagacact aacatgtcat gtcccaaaca 120
ttagcacgtg ggggttgagc tctgtgcagt aatcgagatt gggagaattt gggcagcgcg 180
tgagaagtgc taagctactt gttttctcac ttgagcccgg gtaggctgtg ttggccctca 240
cttgggattc tcagcagtta catgaaagt gtgctgataa tctcttctct tgtaccaatt 300
ttagtcaggc agaaaaatggt aaacatgagg gtgctcttgt gacttaattt ttgttcaagg 360
gactaaattg cttatgttta ttccctgtca gcggagtgga gaatgtcatt catcaataaa 420
ccaaagccaa tagctggaga attgagatct ggttgaaagt ggtttatggt ttacatgctg 480
tactatcctg aggaattgcg agatattgct gaggggaaaa aaaaatgacc ttttcttgaa 540
atgtaacttg aaaacaaaaat aaaatgtgga acataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

```

<210> 19

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 19

```

ccagaggcag aaggattggg actaggccaa catagagatt ggcgatggtt gtgagattct 60
aagagtgtgt gtgcatcttg acaatattag aggaggctga gccaagcag gcacattctc 120
ttcgaccctt cctcattca gtctgctttg gactctactg aacatcaage ttgctatgag 180
caggatctta gagctgagga attggcctcc caatccgaac aggtgttata atcctttctt 240
aataggttgt gctgtggacc caatgtgagg gctgtgctgg tgtaaagtgt gacatattga 300
gctgggggga tgctttcggg gtggggggac tggttccatt ccatcaaagg ccctcttgag 360
agtctatcca gggaccattt gttttacttt aacagaccag aaaagatgtt tgttttccat 420
gtcattaccc ccaggggata ccgaatgtgt gggtagaaat ttctctgtag attaaaaatc 480
agatttttac atggattcaa caaaggagcg tcacttgat ttttgtttct atccatgaat 540
gtagctgctt ctgtgtaaaa tgccattttg ctattaaaaa tcaattcacg ctggaaaaaa 600

```

<210> 20

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 20

```

gcacgtctac ggggctggac agagtgtggt taaccgggga actgggcaag ccggcgccga 60
gcctgcgtca gccgtgcaag ccgtccttc aggaacttcc gcttgctgct ggtgtcgctc 120
cgctccttca ggagccagct gtaggtgtcc ttgtcctgea ggagctgcag catggccttc 180
tgaagctgct ggccgtacgt ctggagcatg aagaactgga tgatcaaagg gatgtggctg 240
gagatgcgct tgctggcctc ctggtgatag gccatcaggt gctgaaagat ctctccatg 300
gaagagtctg ttgccgagct ggactggaaa gccccaaaat cccaggattt cttcttcttt 360

```

tctttcttcca gctccttctc tctgaccttc tgcaatgcac ccctgtatac ctggctcttg 420
 cagtagacaa tctgttccat ctggaagtgg aggcggatca gcttctcacc ttctctctct 480
 tgtttctgctc taatgtcttc aattttggac ttggcggttc tgtggagggtt aaaaaactct 540
 tcaaaatttt ttatcgccaa cttttttgta caaagttggc cttataaaga aagcattgct 600

<210> 21

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (107)

<223> n为a,c,g或t

<400> 21

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnncca aatgagtgat 120
 gcattgaccg ttcgtaattc ttggatgcaa aagtagaact caagctactt aataacaatc 180
 atgggtggcat gggcaccagc aagtcagggt ggacaacagc catagttctg gagcatggtc 240
 ctcaagacta ccttttgtat gcagagtatt aacactttaa ctcttagatc cttggaacat 300
 aaggaagaga ggctggaaca aaaaggggtt ggcatthtga ggtggagagg tagtgtaagg 360
 cacaactgtt tatcaactgg tatctaagta tttcaggcca gacacgtggc tcacacctct 420
 aatcccgaca ctttgggagc tgagccagga ggattgcttg agtctaggag ttcaagaccg 480
 gtctgggcaa catggtgaaa ccctgtctct acaaaaaaat acaaaaatta gccaggtgtg 540
 gtggggcacg cctatgggtcc cagctactgg ggaggctgag atgggaggat ccacctgagc 600

<210> 22

<211> 477

<212> DNA

<213> 智人

<400> 22

tttttttttaa ttaacttgac ttatttgata gttacagcac aatttattaa ttaacttgac 60
 ttatttgata gttacagcac aatctgtcca aaaccaccag aatatacatt cttttcaaga 120
 gctcaaatgg aacatttacc acaaaagacc atattctggg cttcaaaata agcctaaata 180
 aatacaaaaag catttaggac ctatgaatca gaagactgaa tatgcacata taaaaaatga 240
 gaatcattct ctcacataca aaacttatat aggtagttaa gatacagttg attaggtaga 300
 tttgaatgtt gaatcactga catttctga aggtagagct acaaattact tttttaaaac 360
 cactaaccca cccccacctt acctcaetta ctcttttttg ccttaccacc tacttttagtc 420
 ataccctata catgttactc agaccaaatg gctctcataa acaatctcag tatatgt 477

<210> 23

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (229) .. (316)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (572) .. (572)

<223> n为a,c,g或t

<400> 23

```
ttaagaaggt atggaaagag tctgggagtg actaaactat ccaatgtcat tgaaataaag 60
caatgaagaa taagagtaat ttttgttgct ttattaaatt ttttctcaca gaattcttta 120
taaaaacacc atgtccctaa aatgtcatte aacatatatg cacacctteg atgtatagga 180
cactgatcaa aaaagacaga gaaatgtgtc cctgggtgtt tgtttttggn nnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnnnnggga ctacaggcac ataccaccac acctggcttc atgttcccgg 360
tattagtaca atgccaaaat attttaaatt cttaaagggt aactcaaata tcttaagttt 420
tacttcactt acaatttcaa taatgctgaa attttgattg aatattgtgt ttgtagtgtc 480
acctcttttt cgttcataag aacaaaagcc tatcattctc ttagtttcta aaaaatatat 540
gttcatatgg tttagataca tatataaata tntacacaaa acaatgtttt ttgagttgta 600
```

<210> 24

<211> 429

<212> DNA

<213> 智人

<400> 24

```
gcccgtgccg ccccagccgc tgccgcctgc accggaccgc gagccgccat gccaagtgt 60
cccaagtgca acaaggaggt gtacttcgcc gagagggtga cctctctggg caaggactgg 120
catcgccctt gcctgaagtg cgagaaatgt gggaagacgc tgacctctgg gggccacgct 180
gagcacgaag gcaaacccta ctgcaaccac cctgctacg cagccatgtt tgggcctaaa 240
ggctttgggc ggggcgggag cgagagccac actttcaagt aaaccaggtg gtggagacct 300
catccttggc tgcttgagg gccactgtcc aggcaaatgc caggccttgt cccagatgc 360
ccagggtccc cttgttgccc ctaatgtctc cagtaaacct gaacacttgg aaaaaaaaaa 420
aaaaaaaaa 429
```

<210> 25

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 25

```
caaccaggaa gaaccgtacc agaaccactc cggccgattc gtctgcactg taccgggcta 60
```

ctactacttc accttccagg tgctgtccca gtgggaaatc tgctgtcca tcgtctctc 120
 ctcaaggggc cagggtccgac gctccctggg cttctgtgac accaccaaca aggggctctt 180
 ccagggtggg tcagggggca tgggtgcttca gctgcagcag ggtgaccagg tctgggttga 240
 aaaagacccc aaaaaggggc acatttacca gggctctgag gccgacagcg tcttcagcgg 300
 ctctctcatc ttcccatctg cctgagccag ggaaggaccc cctccccac ccacctctct 360
 ggcttccatg ctccgcctgt aaaatggggg cgctattgct tcagctgctg aaggaggagg 420
 gctggctctg agagccccag gactggctgc cccgtgacac atgctctaag aagctcgttt 480
 cttagacctc ttcttggaat aaacatctgt gtctgtgtct gctgaacatg agcttcagtt 540
 gctactcgga gcattgagag ggaggcctaa gaataataac aatccagtgc ttaagagtca 600

<210> 26

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 26

gggtcgaccc ttgccactac acttcttaag gcgagcatca aaagccgggg aggttgatgt 60
 tgaacagcac actttagcca agtatttgat ggagctgact ctcatcgact atgatatgg 120
 gcattatcat ctttctaagg tagcagcagc tgcttctgc ttgtctcaga aggttctagg 180
 acaaggaaaa tggaacttaa agcagcagta ttacacagga tacacagaga atgaagtatt 240
 ggaagtcatt cagcacatgg ccaagaatgt ggtgaaagta aatgaaaact taactaaatt 300
 catcgccatc aagaataagt atgcaagcag caaactcctg aagatcagca tgatccctca 360
 gctgaactca aaagccgtca aagacctgac ctccccactg ataggaaggt cctaggtctg 420
 cgtgggccct ggggatgtgt gcttcattgt gcccttttct ttattggttt agaactcttg 480
 attttgtaca tagtcctctg gtctatctca tgaaacctct tctcagacca gttttctaaa 540
 catatattga ggaaaaataa agcgattggg ttttcttaag gtaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 27

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 27

cagaaaggcc cgccccctcc cagacctcga gttcagccaa aacctcccca tggggcagca 60
 gaaaactcat tgcccccttc ctctaattaa aaaagataga aactgtcttt ttcaataaaa 120
 agcactgtgg atttctgccc tcttgatgtg catatccgta cttccatgag gtgttttctg 180
 tgtgcagaac attgtcacct cctgaggttg tgggccacag ccacctctgc atcttcgaac 240
 tcagccatgt ggtaacatc tggagttttt ggtctctca gagagctcca tcacaccagt 300
 aaggagaagc aatataagt tgattgcaag aatggttagag gaccgagcac agaaatctta 360
 gagatttctt gtcccccttc aggtcatgtg tagatgcgat aatcaagtg attggtgtgc 420
 ctgggtctca ctacaagcag cctatctgct taagagactc tggagtttct tatgtgccct 480
 ggtggacact tgcccacat cctgtgagta aaagtgaat aaaagctttg actagaaaaa 540
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 28

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (302) .. (302)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (570) .. (570)

<223> n为a,c,g或t

<400> 28

```

tcagcactga gtgttcaaag acagtaggac gtcggttget gacctgcctc ttagaagcta 60
gtttaactca gcgggtaagg atctaggact tctacattag ttaccactgt aatgataaca 120
ccaccagaaa agtctgtagt ttaatatattc ccacettatg cctgtttctt cattcacgca 180
aagaaaataa aaatataata cctaagcctc tttgtattac ataaagcaaa atgcaaagca 240
ctgtatcttc caaatacttc ctcttgatat ggtggaatta tagagtagta tcatttgtaa 300
cntgaaatgt cttctagggt tgctatgcga aagcaagact gtggtttcat tccaatttcc 360
tgtatatcgg aatcatcacc atctgtgtat gtgtgattga ggtgttgggg atgtcctttg 420
cactgaccct gaactgccag attgacaaaa ccagccagac catagggcta tgatctgcag 480
tagtcctgtg gtgaagagac ttgtttcatc tccgggaaat gcaaaacat ttataggcat 540
gaagccctac atgatcactt gcagggtgan cctcctccca tccttttccc ttttagggtc 600

```

<210> 29

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 29

```

gcctgggacg ctgctgctgt tcaggaaacg atggcagaac gagaagctcg ggttggatgc 60
cggggatgaa tatgaagatg aaaaccttta tgaaggcctg aacctggacg actgctccat 120
gtatgaggac atctcccgagg gcctccaggg cacctaccag gatgtgggca gcctcaacat 180
aggagatgtc cagctggaga agccgtgaca cccctactec tgccaggctg cccccgcctg 240
ctgtgcaccc agctccagtg tctcagetca ctccctggg acattctect ttcagecett 300
ctgggggctt ccttagtcat attccccag tgggggtgg gagggtaacc tcaactttct 360
ccaggccagg cctccttga ctccctggg ggtgtccac tcttttccc tctaaactgc 420
cccacctct aacctaatcc ccccgcccc ctgccttcc caggetcccc tccccage 480
gggtaatgag cccttaatcg ctgcctctag gggagctgat tgtagcagcc tcgttagtgt 540
caccctctc tccctgatct gtcagggcca cttagtgata ataaattctt cccaactgca 600

```

<210> 30

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 30

```

ggattcagcc agtgcggatt ttccatataa tccaggacaa ggccaagcta taagaaatgg 60
agtcaacaga aactcggcta tcattggagg cgtcattgct gtggtgattt tcaccatcct 120
gtgcaccctg gtcttcctga tccggtacat gttccgccac aagggcacct accataccaa 180
cgaagcaaaag ggggcggagt cggcagagag cgcggaagcc gccatcatga acaacgaccc 240
caacttcaca gagaccattg atgaaagcaa aaaggaatgg ctcatattgag ggggtggctac 300
ttggctatgg gatagggagg agggaattac tagggaggag agaaaggagc aaaagcacc 360
tgcttcatac tcttgagcac atccttaaaa tatcagcaca agttggggga ggcaggcaat 420
ggaatataat ggaatattct tgagactgat cacaaaaaaa aaaaaccttt ttaatatattc 480
tttatagctg agttttccct tctgtatcaa aacaaaataa tacaaaaaat gcttttagag 540
tttaagcaat ggttgaaatt tntaggtaat atctgtctta ttttgtgtgt gtttagaggt 600

```

<210> 31

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 31

```

atgtccaaaa agatacagaa gaactaaaga gctgtggtat acaagacata tttgttttct 60
gcaccagagg ggaactgtca aaatatagag tcccaaacct tctggatctc taccagcaat 120
gtggaattat caccatcat catccaatcg cagatggagg gactcctgac atagccagct 180
gctgtgaaat aatggaagag cttacaacct gccttaaaaa ttaccgaaaa accttaatac 240
actgctatgg aggacttggg agatcttgct ttgtagctgc ttgtctccta ctatacctgt 300
ctgacacaat atcaccagag caagccatag acagcctgag agacctaaga ggatccgggg 360
caatacagac catcaagcaa tacaattatc ttcattgagt tcgggacaaa ttagctgcac 420
atctatcatc aagagattca caatcaagat ctgtatcaag ataaaggaat tcaaatagca 480
tatatatgac catgtctgaa atgtcagttc tctagcataa tttgtattga aatgaaacca 540
ccagtgttat caacttgaat gtaaatgtac atgtgcagat attcctaaag ttttattgac 600

```

<210> 32

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 32

```

ggtttccttc ccaggacagc tgcagggtag agatcatttt aagtgcttgt ggagttgaca 60
tccctattga ctctttccca gctgatatca gagacttaga cccagcactc cttggattag 120
ctctgcagag tgtcttggtt gagagaataa cctcatagta ccaacatgac atgtgacttg 180
gaaagagact agaggccaca cttgataaat catggggcac agatatgttc ccaccaaca 240
aatgtgataa gtgattgtgc agccagagcc agccttcctt caatcaaggt ttccaggcag 300

```

agcaaatacc ctagagattc tctgtgatat aggaaatttg gatcaaggaa gctaaaagaa 360
 ttacagggat gtttttaate ccactatgga ctacgtctcc tggaaatagg tctgtccact 420
 cctggtcatt ggtggatgtt aaacccatat tcctttcaac tgctgcctgc tagggaaaac 480
 tgctcctcat tatcatcact attattgctc accactgtat cccctctact tggcaagtgg 540
 ttgtcaagtt ctagttgttc aataaatgtg ttaataatgc ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 33

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 33

attccaggaa gcatgggatt ttattttctgct tgattttggg cacatgaaat aatagctcta 60
 ggaaaatgcg catcttaatg actcttttcta aagagaggca tttcttaca ctgtgatgtt 120
 tgcttacata aaagttacct cataagttaa ttctaacttt tattcttgaa ttttatttca 180
 tttcaatagc ttgtttcatt tgcacgcctt tgtattttga ttgacctgta gaatggatgt 240
 taggaaactc aaaattgaac acagtgaac aaatgggtatt tgaagaaatg taatatcttt 300
 tatattctat ttatgatatc cataatcaaa tgagattatt ttaccacata aatgttttaa 360
 atatcagatt tttagtttgc agtttttagga aaatgcttta gatagaaaag gttcttatgc 420
 attgaatttg gactactacc aacaatgaat gaattttatt tttatattct tacacatttt 480
 attggtcatt gtcacagata gtaaatacta aaaatttcag gtcagtttgt tttgaaactg 540
 aaattggaaa taaatctgga aatgttttgt tgcactaaaa taataaaatg aattgtactg 600

<210> 34

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 34

taggccagcc ctgtcaccac ctccactgcc atgaccaggc cgaaggcagg gaacgccctc 60
 cccagtcccg ctgtccagca aggccccgag acttttcttc tgtgatttcc aaaagcaagg 120
 cagccgtgct gttctagtgc ctctccatcc gccacctccc ctcccgtgc cccagaagtt 180
 tctatcattc catggagaaa gctgtgttcc aatgaatcct acctcttgcc cagtcccagg 240
 cagagtaagc agggcccacc tagggacca gaaagagtag gaagaagggg acgagccggg 300
 agcaaaaacca cctcagacac ccgggccttc tcagccttct ccccgcggcc agctgggtct 360
 ccgggggaccc tgggcccctgg gccgcccatt cctggccctc ccgtgcac tcagacctga 420
 caccacacgg ggggatgtgg tggcctgtgc ccacctctc tccctctcc cgacctccc 480
 cctcgcccc acccctgtgt gtttcgccag ttaagcact gtgactccag tacctactac 540
 tggttttggg ttggtgttc tgtctttttt ttaattaaat aaaaacattt ttaaatgtt 600

<210> 35

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 35

tgctcagacc agctcttccg aaaaccaggc cttatctcca agaccagaga tagtggggag 60
 acttcttggc ttggtagga aaagcggaca tcagctggtc aaacaaactc tctgaacccc 120
 tccctccatc gttttcttca ctgtcctcca agccagcggg aatggcagct gccacgccgc 180
 cctaaaagca cactcatccc ctcaattgcc gcgtcgccct cccaggctct caacagggga 240
 gagtgtggtg tttcctgcag gccaggccag ctgcctccgc gtgatcaaag ccacactctg 300
 ggctccagag tggggatgac atgcactcag ctcttggctc cactgggatg ggaggagagg 360
 acaagggaaa tgtcaggggc ggggagggtg acagtggccg cccaaggccc acgagcttgt 420
 tctttgttct ttgtcacagg gactgaaaac ctctctcat gttctgcttt cgattcgta 480
 agagagcaac attttaccca cacacagata aagttttccc ttgaggaaac aacagcttta 540
 aaagaaaaaag aaaaaaaaaag tctttggtaa atggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 36

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 36

tccccagaca ccgccacatg gcttcctcct gcgtgcatgt gcgcacacac acacacacac 60
 gcacacacac acacacacac tcactgcgga gaaccttgtg cctggctcag agccagtctt 120
 tttggtgagg gtaaccccaa acctccaaaa ctctgcccc tgttctcttc cactctcctt 180
 gctaccagaa aatcatctaa atacctgccc tgacatgcac acctccctg cccaccagc 240
 ccactggcca tctccaccg gagctgctgt gtctctgga tctgctctg attttcttc 300
 ccttctccat ctctctggcc ctctaccct gatctgacat cccactcac gaatattatg 360
 ccagtttct gcctctgagg gaaagcccag aaaaggacag aaacgaagta gaaaggggc 420
 cagtcctggc ctggcttctc ctttggaagt gaggcattgc acggggagac gtacgtatca 480
 gcggccccctt gactctgggg actccgggtt tgagatggac aactggtgt ggattaacct 540
 gccagggaga cagagctcac aataaaaatg gctcagatgc cacttcaaag aaaaaaaaaa 600

<210> 37

<211> 420

<212> DNA

<213> 智人

<400> 37

gggcggttct ccaagcacc agcatcctgc tagacgcgcc gcgcaccgac ggaggggaca 60
 tgggcagagc aatggtggcc aggetcgggc tggggtgct gctgctggca ctgctctac 120
 ccacgcagat ttattccagt gaaacaacaa ctggaacttc aagtaactcc tccagagta 180
 cttccaactc tgggttggcc ccaaatacaa ctaatgccac caccaagtg gctggtggtg 240
 cctgcagtc aacagccagt ctctctgtgg tctactctc tcttctgcat ctctactctt 300
 aagagactca ggccaagaaa cgtcttctaa atttccccat cttctaaacc caatccaaat 360
 ggcgtctgga agtccaatgt ggcaaggaaa aacaggtctt catcgaatct actaattcca 420

<210> 38

<211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (187) .. (187)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (514) .. (515)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (517) .. (517)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (521) .. (521)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (523) .. (524)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (526) .. (527)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (583) .. (585)
 <223> n为a,c,g或t

<400> 38

```

accctgtgcc agaaaagcct cattcgttgt gcttgaacce ttgaatgcca ccagctgtca 60
tcactacaca gccctcctaa gaggettccet ggagggtttcg agattcagat gccctgggag 120
atcccagagt ttcctttccc tcttggccat attctggtgt caatgacaag gagtaccttg 180
gctttgncaac atgtcaagge tgaagaaaca gtgtetccaa cagagctcct tgtgttatct 240
gtttgtacat gtgcatttgt acagtaattg gtgtgacagt gttctttgtg tgaattacag 300
gcaagaattg tggtgagca aggcacatag tctactcagt ctattcctaa gtcctaactc 360
ctccttgtgg tgttggattt gtaaggcact ttatcccttt tgtctcatgt ttcacgtaa 420

```

atggcatagg cagagatgat acctaattct gcatttgatt gtcacttttt gtacctgcat 480
 taattttaata aaatatttctt atttattttg ttannntngta nannannatg tccattttct 540
 tgtttattttt gtgtttaata aaatgttcag tttacatcc cannnagaa agttaaaaaa 600

<210> 39

<211> 523

<212> DNA

<213> 智人

<400> 39

ctcctgggtc aaaagcagct aaacaaaaag aagcctccag acagccctga gatcacctaa 60
 aaagctgcta ccaagacagc cacgaagatc ctacaaaaat gaagcgttc ctcttctctc 120
 tactcaccat cagcctcctg gttatggtac agatacaaac tggactctca ggacaaaacg 180
 acaccagcca aaccagcagc ccctcagcat ccagcaacat aagcggagge attttccttt 240
 tcttcgtggc caatgccata atccacctct tctgttcag ttgaggtgac acgtctcagc 300
 cttagccctg tgccccctga aacagctgcc accatcactc gcaagagaat cccctccatc 360
 tttgggaggg gttgatgcca gacatcacca ggtttagtaa gttgacagge agtgccatgg 420
 gggcaacagc caaaataggg gggtaatgat gtaggggcca agcagtgcc agctgggggt 480
 caataaagtt acccttgtac ttgcaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 523

<210> 40

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 40

gccatcaaga atttactgaa agcagtttagc aaggaaaggt ctaaaagatc tccttaaaac 60
 cagaggggag caaaatcgat gcagtgttc caaggatgga ccacacagag gctgcctctc 120
 ccatcacttc cctacatgga gtatatgtca agccataatt gttcttagtt tgcagttaca 180
 ctaaaaggtg accaatcatg gtcaccaa atcagctgtac tactcctgta ggaagggtta 240
 tgttcatcat cctaagctat tcagtaataa ctctacctg gcactataat gtaagctcta 300
 ctgaggtgct atgttcttag tggatgttct gacctgtctt caaatatttc cctcaccttt 360
 cccatcttcc aagggtataa ggaatcttct tgccttgggg tttatcagaa ttctcagaat 420
 ctcaaataac taaaaggtat gcaatcaaat ctgtttttta aagaatgtc tttacttcat 480
 ggacttccac tgccatcctc ccaaggggcc caaattcttt cagtggctac ctacatacaa 540
 ttccaacac atacaggaag gtagaaatat ctgaaaatgt atgtgtaagt attcttattt 600

<210> 41

<211> 513

<212> DNA

<213> 智人

<400> 41

gggaaatcag tgaatgaagc ctctatgat ggcaaataca gctcctattg ataggacata 60
 gtggaagtgg gctacaacgt agtacgtgtc gtgtagtac atgtctagt atgagtttgc 120

taatacaatg ccagtcaggc cacctacggt gaaaagaaag atgaatccta gggctcagag 180
cactgcagca gatcatttca tattgcttcc gtggagtgtg gcgagtcagc taaatggcag 240
gggcagcaag atgggtgttc agaccagggt cttcatttct ctgttgctct ggatctctgg 300
tgcctacggg gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga 360
gagggccacc atcaagtga agtccagcca gagtatttta tataggtcca acaacaagaa 420
ctacttagct tgggtaccagc agaaagcagg acagcctcct aaattgttca tttactgggc 480
atctacccgg gaatccgggg tccctgaccg att 513

<210> 42

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 42

aacgaaagtc tagcctttcg taccctgata tataaagaca cccctgttct gattggacaa 60
ggcagccttt cccctgcagc tcgattgggt gagacgcca ctccctgaca gaacatctcc 120
tgcattgtag ccaaatatta aaactttcct ccgtccatct ttaactgtgt gtgttttcaa 180
ccctttcccc tctgtgcat gtttctagct tttatttaaa acgtactttg gttttccttg 240
gcaaaattgt gtctagctac taggatgacg tgtcttaatt tttttttaa tggtggcgct 300
gaaactggct ttgatcaacg ttttaaaaag acgcgcgcta gttgtgattg gccaaagtat 360
ttcttcttac cctcttaagt ttagaaaagg taatttcata tcttgatttg tctatttaaa 420
cttgagata ttttcaataa ttgttccaa atgcaccatg actattaact cataagtaac 480
aatatgaaac ctgatgttaa gctacatgaa cacatttaat ttcaccacaa tatgacatcc 540
tcatatgaaa gcactctctt atcttttaca agttcaactg gtatttgtgt aatctgctgt 600

<210> 43

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (102) .. (104)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (106) .. (106)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (108) .. (108)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature
<222> (126) .. (126)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (387) .. (387)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (389) .. (390)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (418) .. (418)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (420) .. (420)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (428) .. (428)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (433) .. (433)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (439) .. (439)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (441) .. (442)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (444) .. (445)
<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (544) .. (544)

<223> n为a,c,g或t

<400> 43

```

tgctaccatg cctgactagt ttttgtatit ttagtagaga cagggtttga ccatattggc 60
cagggttggtc ttggactcct gacaagtgat ccgcccctct cnnncncncg aagtgctagg 120
gttacnaggt gtgaaccacc atgcctaact atcgttgcta ctttctattg gaagagaagg 180
cagccctgat ttagtctgtt tacagtctgc attatgtgga gaatagagag ccatcatagt 240
ccctaaaact ttccttgcca gttaaccag caggacaacc tgtctttgtc tcttgacaac 300
tgttaactga gaacagggcc cttgtctctc taggtgtgca cattaaggac tttgcacagt 360
gtggatgtag ctcatgtctc tctgcctnn agtacatgct gcttgaattt tcatcatnan 420
cctccacncc ttncacctnc nngnnaaaaa aaaagcgtgc aggaagtagc atttcagatc 480
cttctccacc acctctgctt cccttctccc ttcttttctt ccttgacgca ttccctttag 540
tacnagggag ggatggtggt tgaaaatggg gggaatgatg ttgctcagaa aaaaaaaaaa 600

```

<210> 44

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (166) .. (166)

<223> n为a,c,g或t

<400> 44

```

ataatgctgg aaacagaagc accaaactga ttgtgcaatt actccttttg tagaagaggc 60
caaaatcctc ctctccttc ctttctccta tattcactcc tccaggatca taaagcctcc 120
ctcttgttta tctgtgtctg tctgtctgat tggtagatt tggctnccct tccaagctaa 180
tggtgtcagg tggagaacag agcaaccttc cctcggaagg agacaattcg aggtgctggt 240
acatttccct tgttttctat gttcttcttt ctagtgggtc tcatgtagag atagagatat 300
ttttttgttt tagagattcc aaagtatata ttttagtgt aagaaatgta ccctctccac 360
actccatgat gtaaatagaa ccaggaataa atgtgtcatt gtgataatcc catagcaatt 420
tatggtaaga acaagacccc tttccctcac caccgagtct cgtgggtctgt gtctgtgaac 480
cagggcaggt aattgtgaca ctgcatctca tagaactctg cctgcccaga tttttgtgtg 540
ctcacctcaa tgggtgaaaa ataaagtctg tgtaaactgt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

```

<210> 45

<211> 497

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (383) .. (384)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (464) .. (466)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (469) .. (469)

<223> n为a,c,g或t

<400> 45

```
tcctcagacc cagtaattcc acccetagga atccagetta cacacacaag aaagaaaaga 60
taaattgtaca aggttagtca ctgcacagtg agacagcaaa agattagaaa gaaccaagt 120
gattattgat ctgggtttta ttcctttata gccaacccat atgatggaat actataatgt 180
tgtaaaaatg ggtaagagt tctttatgaa ttggtgtgga aacatcgcca agatatgaaa 240
gccaaatgca gaaaaatata tgtggtatgc tattatctat gtgaaaaaga cattactatt 300
ctctggaagg ataaacacaa atttgagaat ggtggatc tggggtgaga ggtatccttt 360
tcaactgttct ttaaagttt tgnnattttg gtgtttgcct attcaaaaaa atggttaaaa 420
tcagttgcca ccaattaaaa attaggagaa tgcatataaa gaannnaant tcctgttaaa 480
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 497
```

<210> 46

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 46

```
gcccatagtc ccatcttttt acaggcattt tttacacctg gagcagccag aggacgcatg 60
catggctctt cggaaggtaa tttagggtat acccatgtaa gtttcctaag gatttcttta 120
acatggttct tctgattcag tccggccaat taaatctaaa tccaccctg aaagccatct 180
gggtgtggata acaagcccac aaatgagcag tcagcttttt gtgcccttta gggcctggga 240
caaccacggg atctaaaagg ggctggaact agaggtcttg agctcctgtt cctaaaatca 300
tcttcacctc atatctgcag ccttctcctg ccacggcatg caccacaca tgcgagcctc 360
ccgggtactg tcaccttgaa ttctgagacc atccagcact tcctttagtt ttgccctggg 420
gctgttgact tttgtttact gaagagtgtg ctggaggcag gacaaggac atggaaggct 480
gcaatttaag agtctaaaag gttttagaat cctgaaggag gtttaacaag ctgaattgaa 540
gaataatacc tttctcaact ggagagaatt tacatgattg cattattgtt aaaattaaca 600
```

<210> 47

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 47

atcatttagt tgaatcatta taagtctagg actgtctgta gatgtaaatt tgттаагаат 60
 taggactcaa gagtagaatt cctttaatcc acatagactt acaatgggtgc tgtgcacatg 120
 gagccccata atcattgctg actgagtaga tttcccaggg taagcccaag aagttactcc 180
 tagaagggggc tggtagggga aagagccaac atcccacatg cctgcccact ttgggtctgg 240
 tcccaagaaa caaactccag tggcctcgaa aatttaatat tgctgtcaga agggcctccc 300
 cttcaaagga acaggtcctg atagctcttg ttatatgcaa agtggaaagg taacgtgact 360
 gttctctgca tttcctgcct ttcaattgag tgaagacaga cagatgattt attgggcatt 420
 tcctagcctc cccttcacca taggaaacca gactgaaaaa aaggtgcaaa ttttaaaaag 480
 atgtgtgagt atcttgaggg ggctggggga gaattcctgt gtaccactaa agcaaaaaaa 540
 gaaaactctc taacagcagg acctctgate tggaggcata ttgaccataa atttacgcca 600

<210> 48

<211> 491

<212> DNA

<213> 智人

<400> 48

tttttctgag caacatcatt cccccattt tcaaccacca tccctccctg gtactaaagg 60
 gaatgctgca aggaggaaaa gaaggagaa gggaagcaga ggtggtggag aaggatctga 120
 aatgctactt cctgcacgct tttttcttc ttggaggtgg aaggagtga ggatgatgat 180
 gaaaattcaa gcagcatgta ctagacggca gagcagcatg agctacatcc aactgtgca 240
 aagtccttaa tgtgcacacc tagaggagca agggccctgt tctcagttaa cagttgtcaa 300
 gagacaaaga caggttgtcc tgctgggtta actggcaagg aaagttttag ggactatgat 360
 ggctctctat tctccacata atgcagactg taaacagact aaatcagggc tgccttctct 420
 tccaatagaa agtagcaacg atagttaggc atggtgggtc acaccttgta accctagcac 480
 ttcgtgggca g 491

<210> 49

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 49

atcagaacaa tttcatgtta tacaaataac atcagaaaaa tatcttaaatt tatatggcat 60
 attctattga ttcattcaca aatttataag tccttaccac ctttcattat attggtacta 120
 ggcatatag tagtgctagg cactatagta atgctggggt ataaacaaga ataaaacaaa 180
 ataagttcct tatctcaggt aacttacagt ataggtcagt ggttcttagc ttgcttttta 240
 attatgaatt cctttgaaag tctagtaaaa taatccaaca ccattattcc ccattgcaca 300
 tacccccaga tgtttttagac atattttcaa ttgtccatg gaccttaaga aaacttggtt 360
 ggtgtgcagt ttggtgtatt atgggtaaga ctggacctgg tgttagaaaa tctgcatttg 420
 aggctttgtt ctgacagtgt ctagtgtaaa catgggcaga ccacttaaac ctctcttttag 480

tcttctctgt agaatgatga taataccatc taattagcag gattgttggt ttattcagtg 540
 agacagcata tgtaaataac ttagtaaaat aaaaagcaac gtgtttataa tggtaaaaaa 600
 <210> 50

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 50

tgggaatcat gaactccttc gtcaacgaca ttttcgaacg catcgcgggt gaggcttccc 60
 gcctggcgca ttacaacaag cgctcgacca tcacctccag ggagatccag acggccgtgc 120
 gcctgctgct gcccggggag ttggccaagc acgccgtgtc cgagggcacc aaggccgtca 180
 ccaagtacac cagcgctaag taaacttgcc aaggaggac tttctctgga atttcctgat 240
 atgaccaaga aagcttctta tcaaaaagaag cacaattgcc ttcggttacc tcattatcta 300
 ctgcagaaaa gaagacgaga atgcaacat acctagatgg acttttccac aagctaaagc 360
 tggcctcttg atctcattca gattccaaag agaatcattt acaagttaat ttctgtctcc 420
 ttggctcatt ctttctctct aataatcatt tactgttctt caaagaattg tctacattac 480
 ccatctcttc ttttgctct gagaaagagt atataagctt ctgtaccca ctggggggtt 540
 ggggtaatat tctgtgtcc tcagccctgt accttaataa atttgtatgc cttttctctt 600
 <210> 51

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (38) .. (38)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (40) .. (40)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (44) .. (44)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (58) .. (58)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (60) .. (60)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (67) .. (67)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (74) .. (74)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (79) .. (79)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (87) .. (87)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (89) .. (89)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (102) .. (102)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (109) .. (109)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (111) .. (111)
<223> n为a,c,g或t
<220>
<221> misc_feature
<222> (116) .. (116)
<223> n为a,c,g或t
<220>

<221> misc_feature

<222> (120) .. (120)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (134) .. (134)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (141) .. (141)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (152) .. (152)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (185) .. (185)

<223> n为a,c,g或t

<400> 51

```
gaaagtgata atacagaaag gtggggctgg tgtagggntn aagncaggat gctttggnan 60
agcatgnaag gtcnccgant ccagtgntha ggaactaatg angggttnt naagancgtn 120
atgagatcaa tgcngatgag ncacttagaa gnagcaatta gtaggcaaa gggaagtga 180
tgtgnaggag gaacaagcat tccaggcaag aagaacaccc tatcgaaaag cctggaagca 240
aaacattagt gaggctacct ttcataaatt gctttctgta agtcatgcca ttgtgtagtc 300
ttaattgctt tctctcacca gggaagggtg gggaaggact tgtgaaatac atattcgagg 360
aaaaactatg cacaaggccg tgcatttaaa aataaactcc ctaaggctgg ggtgaaacct 420
gctacgggtc gcgcaagttg actgttaatg aatttgattc tcagggtgta gtgattaaaa 480
gaacactgat catgtcattt tctttttggt cactaattcc ctccctccct tctctttctt 540
ttcttttttc ttttcttttc tttttcttc tttcttcccg acagagaaag actccatctc 600
```

<210> 52

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 52

```
taagatgttt aagtatatcc aaccgtccca gaccacattg gcctatttcc tctctttggc 60
aacactgctc gggttttccc ctgcacatcat ccttatgcta tgacactgga ctaaattgta 120
ataatacatt ttcttgtaa tctcctcatt atactatgag ctccctgagg acaggtactt 180
tgtcttgctc acatctgtag attcaatgcc tggcacagcg attgatattg caagggcact 240
```

taataaatgg tttttgaata aaagaattgc ttaaagtaaa atatagctgt aaattgtatt 300
 ataaaaggac agtgggtggc agtctgaggt ctgctattta ctggtttggg caagttactt 360
 aatctgtttg cttcctcagc tgtacgatgg gtaaaataat agtggttatc acaacagggt 420
 ggttacacgc atgaaatgag attatgtgtg taggctacca cataattgta aagctgatat 480
 ttaaatggaa cagatactgc acagacactt gaggtctgag aataagatta ggtcaaccag 540
 agtattaatg ggtaaataa aggtgacatc ctatgcaacc aacggtttga tctttatgct 600

<210> 53

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 53

gtcttccagt cagtcagtgt cttccagaaa aatctacgtc ttccacaaa tccaggtctt 60
 ccagtcaatc cacatcttcc ggaaaaaatc caggtcttcc agccaatata tgtcttcttg 120
 aagatccacg tcttccagaa aatccatgtc ttccagaaaa tccatgtctt ccagtaacct 180
 ccagttcttc cagaaaatcc acgtcttccc aacaatccaa gtcttccgga taatttgggt 240
 cttcctgaaa atctacgtct tccaaaaaag ccatgtcttc cagaaaatcc acatcttcca 300
 atggcctcca ggtcttccag actatccatg tcttccagaa aatccttgtc ttcccttaaa 360
 tctatagctt ccaaaaaatc cgggtcttcc aggaaatccg tgtcttccag caagtccacg 420
 tcttccaaca aagccatgtc ttccagacta tccatgtctt ccagaaaatc cttgtcttcc 480
 ctcaaatcca tagcttccga aaaatccagg tcttccagga aatccgtgtc ttccagcaaa 540
 tccacgtctt ccaacaaagc catgtcttcc atcaaattaa tgtcttccag cctacttgtg 600

<210> 54

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 54

agcatcgttt atgaaaacaa ctaaattatc actaatgggtg ccagtgggaat aaatcagaga 60
 acatccccctg ctacgtaact ctctgcatac atcaaagaga atgggtgtggc tttgcttttt 120
 caacaatcta ctgagtggcc atgggcatgt ggatatggcc atgaatgagc aagatcctct 180
 ctgatcctgt agaagttaag ttctaccaga taacttgtgt cttcaacaaa aagatttacc 240
 tttttaaata aatgtttag aatacttaaa aaaaacaaac tagaatttgc ctgtgtgcag 300
 ccagtaacat gtctatttaa cctggacacc ttttgaggaa tattctcaga ttgccccat 360
 gctgtttata agacattgtt ccttatacac ctgtttatga atgaaaagaa acataaggag 420
 tgggtacaaa gacttctatc tatgaatgat taaaaaggct agagtacgaa tacttcttga 480
 acctttggta ctaaattgctt ttcatgttct atataaatgt agaaaacatt ttacaaatcc 540
 tgtaaataaa ctgtttattt tttatagaaa gccaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600

<210> 55

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 55

```
tctttcaaca tttagatagt ctttcttaat atttccagga gagtacctca tttttatttt 60
gaaaaccatt cagcacatth atcttatgta acatgcagag catatatcta tctgtattht 120
taaaatthtc ctgttactca ttgatacata gtacttaatt acatgttatt ccatgtacac 180
tgaaaacaat ataggaaata tatacatcta agacttctac tttgtacagt ctttcattaa 240
ataagaatac ttacacatac atthttcagat atthtctacct tcctgtatgt gtttggaatt 300
gtatgtaggt agccactgaa agaatthtggg ccccttggga ggatggcagt ggaagtccat 360
gaagtaaaga gcattcttht aaaagcagat ttgattgcat acctthtagt tathttgagat 420
tctgagaatt ctgataaacc ccaaagcaga aagattcctt agtacccttg gaagatggga 480
aaggtgaggg aaatathttga agcaggggtca gaacatccac taagaacata gcacctcagt 540
agagcttaca ttatagtgcc agggtagagt tattactgaa ccaactthttt tgtacaaagt 600
```

<210> 56

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 56

```
tccatcaggg cacggtagaa gttggagtct gtaggacttg gcaaatgcat tctttcatcc 60
ccctgaatga caaggtagcg ctgggggtct cgggccattht tggagaatthc gatgatcaac 120
tcacggaact ttgggcgact atctgcgtct atcatccagc acttgacct gatcatgtag 180
acatcgatgg tacatatggg tggctgaggg aggcgttctc ctttctccag gatggaggag 240
atctcgtctgg cagggattcc gtcatatggc ttggatccaa aggtcatcaa ctcccaaacg 300
gtcaccccgat agctccagac atcactctgg tgggtataga ttctgtgtaa aattgattcc 360
aatgccatcc acttgatagg cactthgcct ctttctgcat ggtattcttht ctcttccgca 420
cccagcagtt tggccagccc aaaatctgtg atcttgacat gctgcggtgt tttcaccagt 480
acgttctctgg ctgccaggtc gcggtgcacc aagcgacggt cctccaagta gttcatgccc 540
tttgcgatct gcacacacca gttgagcagg tactgggagc caatattgtc tttgtgcca 600
```

<210> 57

<211> 340

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (55) .. (55)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (95) .. (95)

<223> n为a,c,g或t

<400> 57
 ctgtccagaa tgtagaggac agacccatgg gaacttcaaa attcccctct caatncccat 60
 tttatgttag aaaatcaagt accgagaatg ttaangttaa attatgtgac caaaacaagg 120
 aaagaggctg gtaaaactgc attttgcaca aaagtgttga ttcaacatga agtcaaataa 180
 tatgtttctaa tgaaaccaca cctctcacac acatatcctt tctctcaaac ctcggtgtta 240
 ctctggccaa aagtcttagg tttcttgaag tgtttgtgga agagtagatg gagttttatt 300
 taacattatc aagaaatcca agctgcagac cccacacata 340
 <210> 58
 <211> 520
 <212> DNA
 <213> 智人
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (413) .. (413)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (416) .. (416)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (418) .. (419)
 <223> n为a,c,g或t
 <400> 58
 agacttttta gtagcttcca actacaaaaa aagagaaata atcaattatg tactaatcag 60
 acacttttta aaattacaac agtttattca gagaaacaag ctttgtgtga cattctaagc 120
 ggattttatt ctgcagggtcc ttttaacata atgagtaata ttttgtttgg gaatgactga 180
 gaagaaattt cataatgatg tgaagatcta cctgtaaata gttcctctgt cgtatgctgg 240
 tattttatatt ctagcatctc aacagtgetg atggtcactc atcttggagt tccctgaatt 300
 tttttttttt tttcaaaaact cctgtaatgt tacattacce atacttttgt tgttgctgct 360
 gttgttgttg ttttgagacg gagtgtcgt ctgtcgecca ggctggagtg cangtnngnc 420
 cgcgccccgc acatgactgc atactttcaa ggagaggact cagagctttt atttatttaa 480
 agaaacttga aaggaggaaa gtggattaag aaaaaaaaaa 520
 <210> 59
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 59
 tttttttttt ttttacataa aggcatgaat atacaaggta atgtcagcag ctgtactcca 60

ctcttttattc gttgcaaadc tacctatttg tttccaaagg atgtctgcaa ataaataggt 120
aacattgtac agctttcaac agtggatcag aacatagatg tctcttctaa ttcacaagta 180
ccaatggctc aattaattta agggacattt tctgagttgt gtgatttcac atgtatttat 240
cgtgtctaga agtgtgcaaa cttttgtttc atttctctct tagatttctg taggaagagt 300
taaaggatgt gaagtagtca ttttacttat tcataacaca ttttagggaa aattgtgctg 360
ttgctgttgg ggagaaagtt aaagctatca actataacct ggactccagt ccaatttttc 420
acatctgggt gctactttta aaaaggatca ttttaatttt taaatgcaga atgtgttgca 480
ctttaccttt gacattccag gtttcctcat ggtcatttag aaaaataaag caggaaattc 540
taatgcctta gcactactt taataagatg tttgcattta taaaaataac aagaaactga 600

<210> 60

<211> 463

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (302) .. (302)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (362) .. (362)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (419) .. (419)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (439) .. (439)

<223> n为a,c,g或t

<400> 60

tttaattttt tggaaggata tacaccacat atcccatggg caataaagcg cattcaatgt 60
gtttataagc caaacagtca ctttgtttaa gcaaacacaa gtacaaagta aaatagaacc 120
acaaaataat gaactgcatg ttcataacat acaaaaatcg ccgcctactc agtaggtaac 180
tacaacattc caactcctga atatatttat aaattttacat tttcagttta aaaaatagac 240
ttttgagagt tcagattttg ttttagattt tgttttctta cattctggag aacccgaagc 300
tncagctcag cccctcttcc cttattttgc tccccaaage ctcccccca aatcactact 360
cncctgcccc ccttaagggc tagagggtga ggcatgtccc tcacaattgg cacatggtnc 420
aaggccatca ggcaagggng cattcacaca aaagggcacc agg 463

<210> 61

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 61

gaaacaactg gtaaacacag taagcccatt tctgggcttt tagaaaaaca ttgctctctt 60
 ttcttttcccc acccagtgtg ttcccaagga cttaatgctg cactctgacc tagccctcaa 120
 tgatgggttaa aactgattct gaaccaaagg taaacagggt tcctcccat gccttgaga 180
 gctccagtct gcagaaagct aatgaagccc ttgaagcagt atcttgtctt ccatccacac 240
 tttattgaaa tgcttttgaa tcttattgtg ttgtaattac atactataga aaactccgcc 300
 aacctctatt tcaaggtttg ggcccatgac tctcgctaaa acatttcagt tccattttcc 360
 agaacatacc atttctaaat gcactctgtg gggccctcca caagtatttt cagtccacat 420
 ttcagaaaac ttgaaagtga cgcaggttcc tgacttagtt gatggtgggt aaagggaaatg 480
 ccattatgag tgggtggagg tgttttcttt tttcttgcca tattctcagc ataataattg 540
 aaacctacaa aagaagtttg ataataaac tgtatatatt atgcctgcac tagtggagga 600

<210> 62

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 62

gaggtaggaa ctgatattcc cattgtacag atgagaagac agatgctcag agagcttatt 60
 tgtctgttga agccaaaacc tgtgcccttg accacaatgg aactatate ttctgagctc 120
 cacttaatta gagaatttgg atcaagtgc taaataaatc acacaccaca cacattaaga 180
 tacgccagag tgacagggac attaaataaa tcaagtatcc atgaagtttg ctgccttcca 240
 aatcagcccc ctattctttt gccctaagat atcccatcat agtctgtttc cttcccttct 300
 ctctttgccc tcaacctttc cttccctctt atccatggga atgactctag gaatcctgtt 360
 gagtgtatgt gtgtgcgtgt tcttttcttt ttctctcatg aatattacac ttttattagc 420
 cagctatact tgtgttgatg aaaaagacaa aatggaattt tgttttctt taacaatcaa 480
 gtatgaatgg tctgcttaca ggatgtccct tcttggggtc cttggaggta acaaaagctc 540
 atcattaaac aggtagctat catttctaca tgcttagtat cacttccgat tatcttattc 600

<210> 63

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 63

gggctgaggg tcctgaggag agagagagag gccacgtgga tggaggactg tcacccctt 60
 ctcggttctg tcacccctt gagtctaaact cactgttgag gggaggaaga agggggatgg 120
 acggaaggga gaccgaggaa aggttttcgg gagtggggac attatcccc cagaggtgtg 180
 ctgccccacc cagctgcacc ccacaatctg gccaaactcat ttcacagtat aaatcactcc 240
 agcaggacgg catcacagca gcccctgctg cctgaaatca gagcggccca acgaggaagg 300

ccaggaggggt cggctggcag ggggcagggt cttgggataa cactgtcatc agaaacaagg 360
 ctgggggctg atttcgggggt ggggagcctt aggaggccag aaattccaat cagagccagt 420
 ttttctggga gggagtggct agacagtcaa ggaaggacgt tcacatttca aaagaagtcg 480
 ggtgggggga tgagattatt ctaggggggc atcgaattcc cttaagggg ggggctcact 540
 tctgcccaga gtaaagagga tctcacacca tggaaatgtg ccaacttttt tgtacaaagt 600

<210> 64

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 64

cttccattcc tcatgatttt agggttatcc tcattcagat ctactctagt tataatagta 60
 ctttaaacag agcacagaat taaaccatta gtatgtgaat ctgcaaaaag agaacttggt 120
 ttagactctt ctacagttta gacttcaatg tgcatactaa atgcataaca ttcgtatcaa 180
 ataattaaca tttatataca attaacaaat aaggacaaat tttatacaaa acttctacta 240
 ctgctataat ttttgaaaac atttaacca ctagcaagag gtaagacagc actgcctttt 300
 taaaagacag gtcacttgaa tagagaatat aagatataac cataagtagg agtataaaca 360
 ataatttttc ttcttggtga atgtttttaa atttccttct ttatattatt attcttcctt 420
 aggttttttt agacaggtea tttcttcctg aatgattttc ctttttcttt tattttttatt 480
 ttttgaagga ggattattta ctggtggtct aaaagaagta cettcaactt cttcataatt 540
 gtagccaaag cggaaatgga atatttaata attcttacat ctcactaatg tagtcttctg 600

<210> 65

<211> 427

<212> DNA

<213> 智人

<400> 65

aataattata aagtttattt aaatgttgat tgtcccaagg tctacagttt cttttctggt 60
 gtgtcatcag tgacaaagag taaaaaaaag gaaactccca tatttagcac tttagagtaa 120
 aacacatgga tcatcgttat taacagtcct ctgggcgtgc tggagctcac tgagaaggct 180
 tctattttga gcttggaatg ttgtgctgag ctgtgcagcc tgttcttgca tctgttggtc 240
 ctgcattttc tgttgctctg ccagccaatt ttgtttgget atctccattt aactcacttg 300
 ttctgatgg agtctctccc tctcctgcat catttgcctg ttctgccttt gaatcgccgc 360
 caacctttgc gcttcagcct tttcagcttc tgctttcact tgtgcctctg aggagaaaaa 420
 gataatc 427

<210> 66

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 66

gtgtcaacat ttatgctcct aaaggatgtt ggggtcaaatg aaatgttcct cattgtttct 60

ctctcttgat ctctccttca ctcccttctct tccttgcagg atctccaact ccttcataag 120
 ggcactctgt gttacccctt taaacaaaat aaagaagtcc tacattctgc ccagattttt 180
 ttcaggctcc accaaagggg tgggtgaatt atggcccaaa agttggtgag gatgatgggtg 240
 aaccttcaat caccttcagt ctcccaacca acaatgggtca tggcttggtt tctccctgga 300
 ttacatggag aaaatcatgc cctacttttt ggacctgttg cttctacatt tgtatggtaa 360
 ctgtgaaacc atcctaata acagcaaaca ttaaccacta cataaaatgt agactttgaa 420
 taaaaacaca gctaagtact aaccagcttg ccttttaage caattccctg tagctactta 480
 cagcacgact gttagctcct ttccttatag tttcttactg ccttaaagtc acatagatgt 540
 ggtcacaagg cactaacttc ccttagttat ttctataaga taatatatgt aacgttggca 600

<210> 67

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 67

agtgcagaga ggatgagaat atccttcatg ggggtccagtt ccaaactctga agcataattt 60
 ccaaccatca aaatatggga aataggaatg cctagcattt tatggacatt catgaccggg 120
 ctttgagaag tcatagatct actcatgttt aaaaagttgt cttgaagaac ctactgcaa 180
 tcatccactt tagtaagcaa ggccacatat gctataccac agtttaatac ttctttgtga 240
 acttgcttca cttttgccaa catttttagag tagagattgt caatagagtt gatgtctaag 300
 acataagcca cacagtgaat cctgtccttc agagatggag aggtgataaa agtagaatgc 360
 tcagggtgaa ttggtttacg ggaattaaac tggtataaaa acataaggta acattcagaa 420
 atcagagagc ctctgtttaa cccttaaaga cacaattaat gcttctaata ctgtaactac 480
 tgatctccct ctttctcctc agctactctt tccccaaaca gtagcacctc ctctttactt 540
 cctttctcac tggggggcat aatgccacca acttttttgt acaaagttcc ctttttaatg 600

<210> 68

<211> 577

<212> DNA

<213> 智人

<400> 68

ttatcttata ctaaattcca acatgtatct gagtttgett ctagattttc tgttctgtcc 60
 cagtggttgg atattttctc atacacgtct atcatactgt tttgactata gaggcttttc 120
 agtgtcattt aatatctgtg atggcaatcc ctactcaaag ctctttgttt tcagtgttcc 180
 tgtattgctc ttttgtaaat cccttaatat aaaagtaaat aataaccag ttggcatatt 240
 attttgatga cattaaattg gggagaatag atactgtgat ttttgaagct tcctacaaat 300
 atgatatgct tttcatttgt gcaagtactt tagtataatg ttaactgggtg gtggtaatgg 360
 aggaaattct gtcatgttcc ttacttttag tttcctctag cgttttctat ttttttattt 420
 tttttcagat ggagtcttgc tctgtcttct atccaggctg aggcaggagg atcacttgaa 480
 ccagtagtt caaggctgca gtgagctatg gttacaccac tgcactccag cctgggtgac 540
 agagcaagat gccatctctt aaaaaaaaaa aaaaaaa 577

<210> 69

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 69

```
gttaatatct ttttcgttta ttgtctgtct ctgaaggtag ggactttgcc tcatttactg 60
cttttcagtt cttggaacaa tgctcggcac ataggcaatc aacgaatgtt tgttgaataa 120
atgatttttt tctctggaaa ttgtcaaaat ctgcatgagg tgtatcaggc cagccattgt 180
cagccctcagt ttagaggcaa ggaaataggt tcagaaaggt tcaaggacgt gctgaagtca 240
cagggcgagg cagcagcaga gagcctgctt gttgagagcc aagtcttatg ggacttgcct 300
ccttctctcc cactgaggct ggggacacca ggtggcccag aggcatgtgg atacctccag 360
tgggagggtta ggagagtgtt acacagaaac tctgagttct aacactcttg ggaccataaa 420
aaatggaaca agtctgggca tggtaactca cgctgtaat cacagtatgt tgagaggctg 480
aggtgggagg atcacttgtg gccaggagtt cgaggetgca gtgagctatg atcctgccac 540
tgtactccag cctgggcaac acagagagac ctcacttctt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
```

<210> 70

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 70

```
aggagaaagg gaagtcaaat gtctcgtcca agtctacaca gctaaaaagg ggcagaacta 60
gggtgacgct caggcctcat ttagagatcg ggggttggcg agaagtgggg tgggcttctg 120
gaggggctgg gagagcccca caaggctgca gaggggtggg agcccggagt gggcctggcc 180
tggtgtgggc tgggggtatg ggcaggagct gcagacagca gggctgcacc agcggaccag 240
tttcagaggc aagggttcta ggcccttgag aatccacagt gccaaacaga ccagatagc 300
tacgggggtg gtacctgggg aggccttagg acaggcagaa agtcccagag gcgagggcgt 360
tgccctggga cgtttttgct cctgtcctg ctgacagagc ataggaagtg tgaatgtttt 420
ctaccccctc ctctctcggc tcagcagagc tccagcgagc caagtccttg tctgtggaga 480
cgcatcagtc cctggctcta gggaataggg agtcccacag acaggggggt gtcagcaagc 540
tgagagggtc tgtaagtagg tacggaattg agtcaggaaa cagtctgggt gtggagttag 600
```

<210> 71

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (65)..(83)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (132) .. (144)

<223> n为a,c,g或t

<400> 71

```
tgcaaaaagc caaaaaaagc agcttttaac attatatcat tatatcacia ttttgaaaca 60
tgggnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnccattgt gtggataaaa tggctctccgt gacattgagc 120
agagtgttat cnnnnnnnnn nnnnacatta ttgcacagag atttctcatc aatgttcttc 180
agtttttatg tcttttccta aatgtgaata agtgctatgg ataaaataca aatgtagaaa 240
ataacagcag catgatttgt caaagttaat ccctataatt tagtaagaaa aaatggatat 300
aaacaaaata agtgctcttt ctaaactgta ctaaattttc aaaaatattg ttttaatgca 360
gtgaaggctc tgaaaagcct attgaaagcg atgctgagtc ctgttttcaa aagtgtcctg 420
tttgggtttt cttggtgaag agcagaattt caagtgaagt aatcgacgga ctaatttaaa 480
acaaaacagc cctcggttc cctattggcc tgtgagggca ccggtccgg gacctgacc 540
tgaggaggcag cgagtgggtg gggtgctgg ccccatcta cacgtacaca ggctggccaa 600
```

<210> 72

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 72

```
gcacgtctac ggggctggac agagtgtggt taaccgggga actgggcaag ccggcgccga 60
gcctgcgtca gccgtgcaag ccgctccttc aggaacttcc gcttgteget ggtgtegetc 120
cgctccttca ggagccagct gtaggtgtcc ttgtcctgca ggagctgcag catggccttc 180
tgaagctgct ggccgtacgt ctggagcatg aagaactgga tgatcaaagg gatgtggctg 240
gagatgcgct tgctggcctc ctggtgatag gccatcaggt gctgaaagat ctctccatg 300
gaagagtctg ttgccgagct ggactggaaa gcccacaaat ccaggattt cttcttcttt 360
tcttcttcca gctccttctc tctgaccttc tgcaatgcac ccctgtatac ctggtcctgg 420
cagtagacaa tctgttccat ctggaagtgg aggcggatca gcttctcacc ttctctctct 480
tgttctgctc taatgtcttc aattttggac ttggcggttc tgtggagggt aaaaaactct 540
tcaaaatttt ttatcgccaa cttttttgta caaagttggc cttataaaga aagcattgct 600
```

<210> 73

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (261)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (522) .. (549)

<223> n为a,c,g或t

<400> 73

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nctaaaaaaa tatgtactgc ttatittgtt agcatacttt 300
taattatatt cttattcttt ctaccctctt caaaatgtat tttccagct tgccatttaa 360
ttggtaaaca gctgtaaagt tcaaacgtga aattcttaaa getccctaga gacatacaca 420
ataacttctg tggcatggac ttttctcggc attaaaaaaa tctagtacct ctcttggcca 480
gaaccctaa ttttacactt tatggtgttg cgtcgttttt cnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 540
nnnnnnnnnt tactggcaag ttttctctcc aaacagtttt ctaatcaagt ctaataagtt 600

```

<210> 74

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (1) .. (44)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (95) .. (121)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (144) .. (172)

<223> n为a,c,g或t

<400> 74

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnngatgag ccaggcatgg 60
tggtatgtgc ctttagtccc agctatctgg gaatnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
ntgacggcaa gagcctgtct ctgnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nntctgatca 180
gttaaataaa tatggaaaact taatcttgta cccctacct cccaagcata cagccacagt 240
ttaccgttgg aggatcttt ccacggaggt aaacagtget gttttctcca agtgccagaa 300
caaaaacaca acagcacaca cacaatgaga tggtttggct ctgtgtcccc aaccaaatct 360
catctcaaat tgtgtttggc tctgtgtccc caaccaaatc tcctctcaaa ttgtgtttgg 420
ctctgtgtcc ccatccaaat ctcatctcaa attgtaatcc ccatgtgtca agagagcaac 480
ctgggtgggag gtgactaggt catgggggtg gtttttctca tgctgtcttc atgatggtaa 540

```

gtgagttctc acaggatctg atagtttaaa agtgtttagg ggctgggagc agtggctcat 600
 <210> 75
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 75

gggtgaggac ccacagctct gatgtgggcg cttcaggcca tgggtggagct gagattcagg 60
 ttggcttttc ccctcagctc ccagctggct ggtgaaccca tcatcatagc caaaagtact 120
 cagcagcagc acctccaggt ccagaggcac ctccagctgc atgcacacac aatgaatgaa 180
 agactgccag gtgtccgaac cctggacatg cagcttggtg agttgcagga tgactctctg 240
 ttcagggtcc aaggctctcg tcttggaate caggctcgtg ttggggagga agaacttcat 300
 cttggcggtc agccattctg ggtctttggt gagcagctc acaagacagc tccacagggt 360
 cttgttgccg agctggagge caacggggtc catgaggage cagccttggt ctctctgttc 420
 atgataggtg ctctagggtc cccacggaga gggctctcat ggtgtctggg ctatgtgtgc 480
 cttgagctgg attgacaggt tgtttccata gtgcagactc cctcagcgt cgcggctcct 540
 ccgcgctctg cacgaaactg aaagtagaag ccgccgcta gagctgctcc gccagtgcac 600
 <210> 76
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 76

tggcaaggac attgtttttg tctagtgtct caagcttctc taccaagaga gtcatttttc 60
 ttatctccac ctccagctgg tcaacaattt ctgagcttcc accaaaactc tccttcagct 120
 gtatgaccag tttttccatc tccttcactt ctacctgat cagctcgaag tccagttcag 180
 tgtaagaaat ggtatccttc tccatgatgt caattcggac agttaggttt aacagtttct 240
 tttcatacac actaattaat tggacatatt ccctcacttt agaaagttct ttctcaaact 300
 tctgagaaaag aacatgagct gtgaattcca agcgttccac tctgtccacg ggaaagggtg 360
 tgtctggcag ggaaacagag cactggcagg tcccacggtc atccacggag ccggtgaaat 420
 tggaaaacaa ctgggacaca gaacctccgc tgcctaagct gcggctggag ctggagcccc 480
 acctggagct ggagctgaag ctggagctgg agtcaacacc tgggaaagag ctgaagccgg 540
 ggctgggaat tggagggtccc acatccccca aatccctgc agcttggtcca aggaagccaa 600
 <210> 77
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 77

tctttttattg aaagaaaaaa caatacaatg gacttttaaa agctacattt gttatggttc 60
 ataaggacag aggtttacac aggtttttata tatgtacaca ctgacaatac tatatcacia 120
 catcagagge accatttttg ccacagaatt aggtaaatgaa taaaacttct ccaaattaat 180

ctgttttaaaa aatatctaaa atggtacagt atatttgagg attatataaa tatgtgagac 240
 atatttagat atttttttaaa aatagtgttt atatatatgc atcacaatct tctctaattc 300
 tcaaaatatt atggcaccaa aattctgttt gtcaaataaa acacaagatg ctgtaatatg 360
 tatccaagca ccagcttagc acagtattta attctccccc aaactgaaag actgctaaca 420
 ggtacaaact gaactgaata tttcacacaa ccattgaaat aatttaggcc ctcaaatttt 480
 ttttttatta gctgattgtt tttagagaaa aaagagggag ctaaaccatt tacattaatg 540
 ttgctctgtg tgatagaatc aatcctaggg ctcagagaag atattcctag gcaactggaga 600

<210> 78

<211> 475

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (14) .. (14)

<223> n为a,c,g或t

<400> 78

tcaaaacttga atcnttttaaa tttattttct gettaagcag gtttgagttg ggttttctat 60
 ttgcaatagc aaaagtcctg actggcaagg tttaaaagtt tgaagactct cacaggttaag 120
 tgcagctcag gatcctgtga gtgcagcaga aagtcttaag aaatggcagg ggctggttga 180
 acccagattt tccattggct gagcagatat cccagaggc gtagaaaatt aaatttgttt 240
 tatgttggtc caaaagagga gaactgaggc cagaggagca cacttctgag acactcattt 300
 ttgctgggta gaggaactct ctgggcaagc aggaccatcg atattagagc agctggcctc 360
 aggaggggag taagagcccc atccctgaag gtacacaagt tgtggcagca accatctggc 420
 ctgcagtttc cagaggggag tcaggcgtgg ggtgggactg gagtgaacgg gtacc 475

<210> 79

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 79

ttttttcttc ttttctctt gggttttccc aaagtagagt tgtttgcaat atccacagta 60
 tccattttgc cacatgcttg gtcactttcc ttccttgctt ccgggctttc tggcacttct 120
 ccttgtttaa gacttagttt gatgtcaggc ctctcttccc tttcttttcg atcactttct 180
 tggaaagaca atttgtcttg gattgcattt ttgaagcttt tataaatgtg aattaaatcg 240
 gggtatccct gcatgttgac ctcgetgaac agtgettcca aaactgacag gttaaagtgc 300
 ttctccagtt cactgagaac attgtacacc actctttgta cagggaccag gtttctacaa 360
 gaatcttcag aatcttcaaa catthttatt gtgatgagtt cccgatcgcg gaggcctca 420
 aggaatggaa atgtcttttt tattgcattt gatctctcca gcttatgtct tttgaagtgc 480
 ttgaatacag tgcatagac aagtcctca tctacatcct ggtcttccgt gaacagcctg 540
 gctcggaagg tcctacgccc acggactctc actgattgct agcacagcag tctgagccaa 600

<210> 80

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 80

```
ccttccccat ttctcacttt ccacaggtgg gatgtggcag tcctcatgga agactcttga 60
acaagtgtcg caacagaaca gctccccctcc gtcccggcac acctcacact catccaagtt 120
tctcatctag aaggtaaaaac agtgtccacg tctctgggaa tcacaagatt caggaaggcc 180
acccctctgg gcatctagaa cacactgctt atgtgtgagc ctgtatagac aggcatatgc 240
ttctccctgg gatatgaagg aaaaatatgg catggagatt tcagaacaaa tcctgggtctg 300
cagtgaagtt caggaggaag ggggtatatgt cagaataaaa acgttttctt tataaaacca 360
gagattatga cacagaaaagc ctagcaacaa agcaagagga tgatcttata ggaatctgaa 420
taattgtatt atgtctcaga taaaaccagg ttttgaagta aaagtgttaa atccatttgt 480
ctatactaca aatcaactca tgaaaggag acccagagaa ttacatatga tggaataacc 540
ttctaagata tcatcacatc ccatattctt ggccataagt tccccatgag ttgaagacag 600
```

<210> 81

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (445)..(456)

<223> n为a,c,g或t

<400> 81

```
gtggctgttg ctggccccac ctccgcttat gtccttaaca tgcctcaggt ggttcatccc 60
ttttggcact catggtgccc cctgtgggct gatacaggag tgagtctact gtgaaggcac 120
tcagtatagt ggaaaaaaca aatatcaacc tcctgctttt tttcagtgtg aaaactataa 180
gctctatggg agtttctgca gatggtacca taatggcctg agggaggagt atcacagtca 240
cagagtattg gttctctcac tgcataagcc atggttttac ccaccttcac aggctaaagg 300
tgcttcataa ccttggttcat gtattgaggt tctgttgget cttgtaatgg taatttcaca 360
tgtgggcagt tgttcatatt gatgtttcta taggggtatg atagctggag aggtctgcgc 420
cactgtcttg ctctgccttg atcannnnnn nnnnnnaaca agaatttgte tcctcctagt 480
ttttcttttt ctcttaaccg acctaggttt agccttttaa tccttctccc tcctctgctt 540
ctaattgcat tgtttctttg tatgcctatc atatctacat gctacatgac cttcagctgg 600
```

<210> 82

<211> 600

<212> DNA

<213> 智人

<400> 82

agttttaagg aaaaattgta tgatttaaaa gattataaaa ctttattact gggctattta 60
 cacatttttaa ttgtttctca taaaatatat aacattacaa ttttatgga agtaggatat 120
 ttttgtatca tatgtacgat gataatttat agggattttt aaatgatgtt ttttagcctc 180
 cttaagttttt aagtggatct tgcaaatgaa aacaagtatt attgagtttg acatactcaa 240
 attgccc aaa tatcagctgt ttaacaacc aagtcacat tgatacttta gtaaaggtta 300
 gtaaatgtca tcaaaggctt atttgcagtt tacagttttt attacttagg agacttaagg 360
 agtacctgcc aggtttgtcc atgctaagtc tacgattttg tttttagt tcaaccatat 420
 tttgtatgga gatactttga ggctctgtaa atttctgggt actcctcaga acccactaga 480
 ttttagcattt catggatgac ttgtgtttga acaattatta ctataatggg tgccagatga 540
 ttatttttctt attctcttct ttgtttctaca tggagaaata aaaccaataa ataagggaga 600

<210> 83

<211> 276

<212> DNA

<213> 智人

<400> 83

gtgccaatgt gaagtctgga ttttaattgg catgttattg ggtatcaaga aaattaatgc 60
 acaaaaccac ttattatcat ttgttatgaa atcccaatta tctttacaaa gtgtttaaag 120
 tttgaacata gaaaataatc tctctgctta attgttatct cagaagacta cattagttag 180
 atgtaagaat tattaaatat tccatttccg ctttggctac aattatgaag aagttgaagg 240
 tacttctttt agaccaccag taaataatcc tccttc 276

<210> 84

<211> 184

<212> DNA

<213> 智人

<400> 84

aatgcttatg tctaaaagag ctgctggca agctgcctct tgagtttggt ataaaagcga 60
 actgttcaca aaatgatccc atcaaggccc tcccataatt aacactcaaa actattttta 120
 aaatatgcat ttgaagcatc tgttgattgt atggatgtaa gtgttcttac atagttagtt 180
 atat 184

<210> 85

<211> 206

<212> DNA

<213> 智人

<400> 85

ctgggcacct ctgggacagc aaaaaaaact gcagaatgca tccctaaaac tcacgagaga 60
 ggcagtaagg aaccagcac aaaagaaccc tcaacccata taccaccact ggattccaag 120
 ggagccaact cggctctgaga gaggaggagg tatcttggga tcaagactgc agtttgggaa 180
 tgcattggaca ccgatttgt ttctta 206

<210> 86

<211> 268

<212> DNA

<213> 智人

<400> 86

```
accatgttca tcttgtcctc caagttatgg gggatcttgt actgacaatc tgtgttttcc 60
aggagttacg tcaaactacc tgtactgggt taaataagtt taccttttcc tccaggaaat 120
ataatgattt ctgggaacat gggcatgtat atatataat ggagagagaa ttttgcacat 180
attatacata ttttgtgcta atcttggttt cctcttagta ttcctttgta taaattagtg 240
tttgtctagc atgtttgttt aatccttt 268
```

<210> 87

<211> 234

<212> DNA

<213> 智人

<400> 87

```
gatggctggg ctgcccccta ggagactccg tcgetccaat tacttccgac ttectccctg 60
tgaaaatgtg gatttgcaga gacccaatgg tctgtgatca ttgaaaaaga ggaaagaaga 120
aaaaatgtat ggggtgagagg aaggaggatc tcctttctct ccaaccattg acagctaacc 180
cttagacagt atttcttaaa ccaatccttt tgcaatgtcc agcttttacc ccta 234
```

<210> 88

<211> 231

<212> DNA

<213> 智人

<400> 88

```
ggcatggagc atctgtacag catgaagtgc aagaacgtgg tgcccctcta tgacctgctg 60
ctggagatgc tggacgcca cgcctacat gcgccacta gccgtggagg ggcattcctg 120
gaggagacgg accaaagcca cttggccact gcgggctcta cttcatcgca ttccttgcaa 180
aagtattaca tcacggggga ggcagagggt ttccctgcca cagtctgaga g 231
```

<210> 89

<211> 241

<212> DNA

<213> 智人

<400> 89

```
gaaattagag tcctatatc aactaaagtt acaacttcca taacttctaa aaagtgggga 60
accagagatc tacaggtaaa acctggtgaa tctctagaag ttatacaaac cacagatgac 120
acaaaagttc tctgcagaaa tgaagaagg aaatatggtt atgtccttcg gagttaccta 180
gcggacaatg atggagagat ctatgatgat attgctgatg gctgcatcta tgacaatgac 240
t 241
```

<210> 90

<211> 199

<212> DNA

<213> 智人

<400> 90

```
ttagatttcc agcttgtcac cttcaagggt accttgtgaa taggactttt ttgagctatt 60
tctatccagt tgactatgga ttttgcctgt tgctttgttt ccaccaactc tccctgaaga 120
tgaggcgcac agacagacaa ctcacaggca agaacagcct ggtccatctt gaaagattct 180
caagactatt ctccacaag 199
```

<210> 91

<211> 210

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (70) .. (70)

<223> n为a,c,g或t

<400> 91

```
tgttttaaaaa tgttgtgggt acatagtatg tgttgtgggt acatcgtatg tgttgtgggt 60
acatagtatn gtgggggtcca tgagatgttt tgatacaggc atgcaatgtg aaataagcac 120
atcatgggga atgggggtatc cctccctca agcgtttate cttcaagtta taaaaattc 180
aattacagtc ttagttatgt caaaatgtac 210
```

<210> 92

<211> 148

<212> DNA

<213> 智人

<400> 92

```
accagaatth atggatgaac tgattgctta ttttttagtc agggtttata aatgtagatg 60
gtcaaattta cattgcctag tgatggaaaa ttcaactttt ttgattttt tttccaata 120
ttaaaaaagg ctctgtatgc atggtggg 148
```

<210> 93

<211> 227

<212> DNA

<213> 智人

<400> 93

```
aagattcctg tgtactggtt tacatttgtg tgagtggcat actcaagtct gctgtgcctg 60
tcgtcgtgac tgtcagtatt ctgcctatth tatagtcgtg ccatgttggt actcacagcg 120
ctctgacata ctttcatgtg gtaggttctt tctcaggaac tcagtttaac tattatttat 180
tgatatatca ttaccttga aaagettcta ctggcacaat ttattat 227
```

<210> 94

<211> 245

<212> DNA

<213> 智人

<400> 94

tctcctctca tctgcatttc tcagaaatgc cctccctgcc cagtggtagac tttccctcgt 60
cactcctatg gagttctacc tggagcccag ccatgtgtgg aactgtgaag ttactcctc 120
tgtaaagatg gtttaaagaa agtcagcttc tgaaatgtaa caatgctaac ctttgctgga 180
accctgtaag aaatagccct gctgatatgt ttctaggttt atcatgtttg atttttacac 240
tgaaa 245

<210> 95

<211> 221

<212> DNA

<213> 智人

<400> 95

gaatTTTTCT ctatttccag cacgetgatt tgatttaaaa atgtaataag accaagagtt 60
ggagtaaagg gatattcatt ccatgtttaa agtggettca tagctactga caaatgtctg 120
aactattgtc gtgcccttca aaactggagt tttctaaaat aatcttattt ttatacttgt 180
atgttccagc aatttaagat atataccatt gaaagggaaa t 221

<210> 96

<211> 176

<212> DNA

<213> 智人

<400> 96

ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttgtggt 60
gttggatttg taaggcactt tatccctttt gtctcatggt tcatcgtaaa tggcataggc 120
agagatgata cctaattctg catttgattg tcactttttg tacctgcatt aattta 176

<210> 97

<211> 219

<212> DNA

<213> 智人

<400> 97

aacgcaggcc gctttattcc tctgtactta gateaacttg accgtactaa aatccctttc 60
tgttttaacc agttaaacat gcctcttcta cagctccatt tttagatgtt ggataatcca 120
gtatctgcca agagcatgtt gggctctccc tgactgetgc ctcacgata cccatttag 180
ctccagaaag caaagaaaac tcgagtaaca cttgtttga 219

<210> 98

<211> 171

<212> DNA

<213> 智人

<400> 98

tcattctccgt attcttcagc ttcattccaaa actgacttag aagcctccct tgaccctcac 60
 ctgactattc acaggttata gcactttatg tttttcagtt ctgttatttt aattggtgcc 120
 tctgtttgtg atctttaaga acataaaaatt ctggcaagta actatttgct a 171

<210> 99

<211> 262

<212> DNA

<213> 智人

<400> 99

cactttgcag ccttgagagg tgcagaagag acaccgaggg gttcaccacc agagccacca 60
 ttgtcagaga ggcgtccagc tgtgtccacc tgggactctg ccttcagggc ttcttgccctg 120
 gctgggagct gcacaggcag actcctggga cgggtgtgccg acagctctgg gcacccccctt 180
 ctaggatctg attcctgagg aatcaccaatg tggatttcac aatcacttcc agtgtctttt 240
 gccaacctct gtgaacagat gt 262

<210> 100

<211> 248

<212> DNA

<213> 智人

<400> 100

aagtttgcac agttctagac acgataaata catgtgaaat cacacaactc agaaaatgtc 60
 ccttaaatta attgagccat tggtagctgt gaattagaag agacatctat gttctgatcc 120
 actgttgaaa gctgtacaat gttacctatt tatttgcaga catcctttgg aaacaaatag 180
 gtagatttgc aacaaataaa gagtggagta cagctgctga cattaccttg tatattcatg 240
 cctttatg 248

<210> 101

<211> 252

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (123) .. (124)

<223> n为a,c,g或t

<400> 101

gactgcacag cagcaagaca gattgccatg gagcatgttg tgcccaacta gggacagcgc 60
 agatagattc tgtaatttgc ctaacaatgt ctataggatg atcccatttg tcaaaaaaaaa 120
 aanngaactg ggctttattg atgtcaccta aatgcaccta aacttctttt ttgccccatg 180
 ctctttctgta ctcttgatct ttccccaaat ttttaaaaac atgacactca ttcccttatt 240
 tttctactt ag 252

<210> 102

<211> 224

<212> DNA

<213> 智人

<400> 102

```
ttaattgctt tctctcacca gggaaggtgt gggaaggact tgtgaaatac atattcgagg 60
aaaaactatg cacaaggccg tgcatttaaa aataaactcc ctaaggctgg ggtgaaacct 120
gctacggtct gcgcaagttg actgttaatg aatttgattc tcaggtgtga gtgattaaaa 180
gaacactgat catgtcattt tcttttttgt cactaattcc ctcc 224
```

<210> 103

<211> 266

<212> DNA

<213> 智人

<400> 103

```
gtcatccaga gttataatgg cccattatct aatggtcaga gtttacttag gctttcacta 60
cttccactgc ccacttgaaa cagggaaaaa tattttcccc ccgcgctgtg agtgtgctat 120
ttagagctga ccacaagcgg ggggaagaga ggatggctcg gatgctgcat ttccactgag 180
aacacaaggc tggcaaagct tgtctgctgc ccagcaagca cttcaggctc acaccatttt 240
aggttcactt taagtagttt ctcaat 266
```

<210> 104

<211> 251

<212> DNA

<213> 智人

<400> 104

```
tggacagtgg acgtctgtca cccaagagag ttgtgggaga caagatcaca gctatgagca 60
cctcgcacgg tgtccaggat gcacagcaca atccatgatg cgttttctcc ccttacgcac 120
tttgaaaccc atgctagaaa agtgaataca tctgactgtg ctccactcca acctccagcc 180
tggatgtccc tgtctgggcc ctttttctgt tttttattct atgttcagca ccactggcac 240
caaatacatt t 251
```

<210> 105

<211> 247

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (55) .. (57)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (60) .. (60)

<223> n为a,c,g或t

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (105) .. (105)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (109) .. (109)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (115) .. (115)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (120) .. (120)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (122) .. (122)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (133) .. (133)
 <223> n为a,c,g或t
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (139) .. (141)
 <223> n为a,c,g或t
 <400> 105
 tccatggcaa cagtcceaac atgtttgaga cttcagctaa aggaatggat gtatnnnggn 60
 gtgtagtctt cagtatatca ctgtatttcc gtaatactag actenaagnt atgcnagatn 120
 gnttattccc ttngtgaann nggagttgct cattacgttc ttgaaatate gcacatcctg 180
 ttggttcttc aaaggaagcc tttccaccag attagtgttc aagtctttgc agaggagacc 240
 aacttttt 247
 <210> 106
 <211> 211
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 106

aaggctatgc tttcaatctc ctacacaaat tttacatctg gaatgatctg aaggttcttc 60
 aaagacattc aaaattaggc ttttttatgt cctgttttaa gtgaaaatat ttattcttct 120
 aagggtccat tttatttgta ttcattcttt tgtaaaccctc tttacatttc tctttacatt 180
 ttattctttg cccaaatcaa aagtgattcc t 211

<210> 107

<211> 187

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (146) .. (146)

<223> n为a,c,g或t

<400> 107

cttagcatta gaacactcag taatcatatg aattgtgcat ttgtttgttt tgcttaactc 60
 tttctgtttg tttatgtttg gggttttatt gttgtttgtt cacttttctc ccattctctc 120
 ctgacttggc caaatccaaa ggaatnttcc aaattgtggg gagcaaggca tctgaaatgg 180
 ctaaaac 187

<210> 108

<211> 234

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (120) .. (120)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (148) .. (148)

<223> n为a,c,g或t

<220>

<221> misc_feature

<222> (194) .. (194)

<223> n为a,c,g或t

<400> 108

atgctatatg ctgtatccca cttttctctg aatgttacat tttctcccct atcccagget 60
 gcatctaaga aaactcaaag ggaatatget atctatcttt tccgagcaat gaaagctctn 120
 gggttttttc cttgcttttc agggcacnat acttctcttt cttcctgggt agacaggata 180
 agttctgagt ccnttggtat catcagetta cttctctctt gttaaattatt caca 234

<210> 109

<211> 248

<212> DNA

<213> 智人

<400> 109

```
gtggtcttcc tctgaatatt agcagaagtt tcttattcaa aggcctcctc ccagaagaag 60
tcagtgggaa gagatggcca ggggaggaag tgggttttatt ttctgttgct attgatagtc 120
attgtattac tagaaatgaa ctgttgatga atagaatata ttcaggacaa tttggtcaat 180
tccaatgcaa gtacggaaac tgagttgtcc caaattgatg tgacagtcag gctgtttcat 240
cttttttg                                     248
```

<210> 110

<211> 277

<212> DNA

<213> 智人

<400> 110

```
tatcctatta ctgtacttag ttggctatgc tggcatgtca ttatgggtaa aagtttgatg 60
gatttatattg tgagttatgt gggttatgaaa atctagagat tgaagttttt cattagaaaa 120
taacacacat aacaagtcta tgatcatttt gcatttctgt aatcacagaa tagttctgca 180
atatttcatg tatattggaa ttgaagtcca attgaatttt atctgtatgt agtaaaaatt 240
aacttttagct ttgatactaa tgaataaagc tgggttt                                     277
```

<210> 111

<211> 245

<212> DNA

<213> 智人

<400> 111

```
gggattttga gctatcatct ctgcacatgc ttagtgagaa gactacacaa catttctaag 60
aatctgagat tttatattgt cagttaacca ctttcattat tcattcacct caggacatgc 120
agaaatatatt cagtcagaac tgggaaacag aaggacctac attctgctgt cacttatgtg 180
tcaagaagca gatgatcgat gaggcaggtc agttgtaagt gagtcacatt gtagcattaa 240
attct                                     245
```

<210> 112

<211> 284

<212> DNA

<213> 智人

<400> 112

```
ttgaatagat catcagtggc cactgatgta attaatcatg tctatgtaat gaagctgcc 60
taaaaaaccc aggaggacag tgttgagaga gttcttaggt tggatgaacac ttgggggtgt 120
ctggaagaca gcccacctgg agaggacacg gaggtcttcc gcaccttccc ccataacctgg 180
ctctctccat ctcttcattt gtccatctgt atctttttca ttatattatc cttgataata 240
aactggtaaa tataagtgtt tccctaagtt ctatgagcca ccat                                     284
```

<210> 113

<211> 290

<212> DNA

<213> 智人

<400> 113

```

aggcctctga ttgcacttgt gtaggatgaa gctggtgggt gatgggaact cagcacctcc 60
cctcaggcag aaaagaatca tctgtggagc ttcaaaagaa ggggcctgga gtctctgcag 120
accaattcaa cccaaatctc gggggctctt tcatgattct aatgggcaac cagggttgaa 180
acccttattt ctagggctctt cagttgtaca agactgtggg tctgtaccag agccccgctc 240
agagtagaat aaaaggctgg gtagggtaga gattcccatg tgcagtggag 290

```

<210> 114

<211> 270

<212> DNA

<213> 智人

<400> 114

```

atacgttttt cactttctga ccaggaccat gcctgtggag tagatgttga caagaaacac 60
tgaccagatc aaaatgtgtc tcaaggagaa tggcacaatt ttgtgcaaat gaatcaagga 120
agtcttattg cacaagagta tcctggaacc cagtgcattt gatttttttag aaaaatatat 180
cacatagggg aaaaaaactg gaatatgttg aaggagacgt atataatatt tagcatccag 240
attgatgact tctgccctaa ctatgcaatg 270

```

<210> 115

<211> 230

<212> DNA

<213> 智人

<400> 115

```

cgcttgaacc tggaaagtgg acattgcagt gagctgagat tgtgccactg cactccagcc 60
tgggcaacac agcgagactc tgtctcaaaa aaaaaaaaaa aagaaagaaa aaaaagagaa 120
aactcagaga ttcgtggaga ctggaaccac ggggtgtggag agaggggtta gtagagacca 180
gattctgcag gtactataat gacattccca ggctaaggag tttagatctt 230

```

<210> 116

<211> 283

<212> DNA

<213> 智人

<400> 116

```

atctacaccc tcaggaataa gaaagtgaag ggggcagcga ggaggctgct gcggagtctg 60
gggagaggcc aggctgggca gtgagtagtt ggggagggga gaaagtatta agccagaacc 120
caaggatgga aatacccctt agtgagtcag tttagacttc aggctgttca tttttgtatg 180
ataatctgca agatttgtcc taaggagtcc aatgggggat atgttttcct cccgtgagga 240
aatgtttagt tcttgaggga aaaatcccta aatcctctat ata 283

```

<210> 117
 <211> 111
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 117
 gggtagcaag ttcaccacag tgtaaatggg ggtcccaagg tattcttccc ccaggcctag 60
 gtatagggct attactcctc tctgctccag gtgtagacat acatttacat t 111
 <210> 118
 <211> 238
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 118
 tggagggtga aattctgata gacttgagge tttgagatgt ggtcctgggg tggagcaaga 60
 caagaaaagt actggagatt ggggtttgag gagtctatgc aattatTTTT atttttaaaa 120
 atctttgtgg ctacatagca ggtgtatata tttatgtggt aagttagata tttcgataca 180
 gacatacaat gtataatcac aggcatacaa tgtagacagg cataaagtgt atagtcac 238
 <210> 119
 <211> 299
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 119
 aatgtgaaac tgctccatga accccaaaga attatgcaca tagatgcgat cattaagatg 60
 cgaagccatc gagttaccac ctggcatgct taaactgtaa agagtgggtc aaagtaaact 120
 gaattggaaa atccaaagtt atgcagaaaa acaataaagg agatagtaaa aagggttaac 180
 gagccagtc aggggaagcg aagaagacaa aaagagtcct tttctgggcc aagtttgata 240
 aattaggcct cccgaccctt tgctctgttg ctttatcaac tctactcggc aataacaat 299
 <210> 120
 <211> 294
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 120
 gattaagaac agttttttca acaaatagtg ttgggacaat ggggtgtccac atgcaaaaga 60
 ataaagttgt ccccttacct tacaccatct ccaaaaatta actcaaaata tgtcaaagac 120
 ataaacgtaa gagctaaaac tgtaaaactc ctagaataaa acataggagt aaatcttcat 180
 gaccttggat taggccattg tgtcttaaat ataacaccaa aagaataagt aataaaaaaa 240
 tagataaatt gaactccatc aaaattaaaa gcctttgtgc ttcataggac acca 294
 <210> 121
 <211> 269
 <212> DNA

<213> 智人

<400> 121

tctcaagcta tgatcagaag actttaatta tatattttca tcctataagc ttaaataagga 60
 aagttttcttc aacaggatta cagtgtagct acctacatgc tgaaaaatat agccttttaa 120
 tcattttttat attataactc tgtataatag agataagtcc atttttttaa aatgttttcc 180
 ccaaaccata aaacctata caagttgttc tagtaacaat acatgagaaa gatgtctatg 240
 tagctgaaaa taaaatgacg tcacaagac 269

<210> 122

<211> 287

<212> DNA

<213> 智人

<400> 122

tctttctttt ccagacaact ttgaatggag aggagcaaat tagtcttttg gtttaattct 60
 gtctcagttt gcttatctaa agaaaggaaa acagagtggc tacacttggt tagaaccata 120
 tgcatactcc agagaaagat gctctattaa tccaaaaaaa tacagccact tgaaccage 180
 caaagcgaaa gtgtaaggga cttcatggaa aggaggcagt tcaccaaagt attgaggggt 240
 tttatatttt aaactccgcc agtgaattga cgtgttatgt cacttac 287

<210> 123

<211> 275

<212> DNA

<213> 智人

<400> 123

gaattttattg gagcatgacc acggaggata gtatgagccc taaaaatcca gactctttcg 60
 ataccagga ccaagccaca gcaggtcctc catcccaaca gccatgcccc cattagctct 120
 tagaccacaa gactggtttt gcaacgttta caccgactag ccaggaagta cttccacctc 180
 gggcacattt tgggaagttg cattcctttg tcttcaaact gtgaagcatt tacagaaacg 240
 catccagcaa gaatattgtc cctttgagca gaaat 275

<210> 124

<211> 276

<212> DNA

<213> 智人

<400> 124

tccccggtta ctacctctta tccatccccg gccaccacct catacccatc cctgtgccc 60
 acctccttct cctctcccgg ctctctgacc taccatccc ctgtgcacag tggcttcccc 120
 tccccgtcgg tggccaccac gtactcctct gttccccctg ctttcccggc ccaggtcage 180
 agcttccctt cctcagctgt caccaactcc ttcagegcct ccacagggtt ttcggacatg 240
 acagcaacct tttctcccag gacaattgaa atttgc 276

<210> 125

<211> 292

<212> DNA

<213> 智人

<400> 125

```

atgaagactt ggctgattca gatgccaggg ccttgtatga agcaggagaa aggagaaagg 60
ggacagacgt aaacgtgttc aataccatcc ttaccaccag aagctatcca caacttcgca 120
gagtgtttca gaaatacacc aagtacagta agcatgacat gaacaaagtt ctggacctgg 180
agttgaaagg tgacattgag aaatgcctca cagctatcgt gaagtgcgcc acaagcaaac 240
cagctttctt tgcagagaag cttcatcaag ccatgaaagt atgtaccatt ct          292

```

<210> 126

<211> 237

<212> DNA

<213> 智人

<400> 126

```

tgccttgtgt cttccgtttg acggaagaga atggattctg gtatctagac caaatcagaa 60
gggaacagta cattccaaat gaagaatttc ttattctga tctcctagaa gacagcaaat 120
accgaaaaat ctactccttt actcttaagc ctcgaacaat tgaagatttt gagtctatga 180
atacatacct gcagacatct ccatcatctg tgtttactag taatcatttt gttcctt    237

```

<210> 127

<211> 285

<212> DNA

<213> 智人

<400> 127

```

ggtatagcat atgtggcctt gcttactaaa gtggatgatt gcagtgaggt tcttcaagac 60
aactttttta acatgagtag atctatgact tctcaaagcc gggcatgaa tgtccataaa 120
atgctaggca ttcctatttc caatatatttg atggttggaa attatgcttc agatttggaa 180
ctggacccca tgaaggatat tctcatcctc tctgcactga ggcagatgct gcgggctgca 240
gatgatTTTT tagaagattt gcctcttgag gaaactgggt cattt          285

```

<210> 128

<211> 233

<212> DNA

<213> 智人

<400> 128

```

tgcttatccg ttagccgtgg tgatttagca ggaagctgtg agagcagttt ggtttctagc 60
atgaagacag agccccaccc tcagatgcac atgagctggc gggattgaaa gatgctgtct 120
tcgtactggg aaagggattt tcagccctca gaatcgetcc acctgcage tctccccttc 180
tctgtattcc tagaaactga cacatgetga acatcacage ttatttcttc att          233

```

<210> 129

<211> 270

<212> DNA

<213> 智人

<400> 129

```
taggcaccac atgggacccct tgttcttcct ccttgtaagc agtaattgaa atcagtttgg 60
cagcctgggtt tacagtgacc atgggtggctt gtctcccgtg ctcttacctc actctgttga 120
tgttgtaaaa cctccagcta acttcatggg gtggctgacc cacgttgctc atttattcat 180
tcaacacata ttcatgacc atctactcta tgccaggtat tgttatcagc actgggaata 240
gatcagtga cttattgatct atttgtctaa 270
```

<210> 130

<211> 79

<212> DNA

<213> 智人

<400> 130

```
ctcagttctg gtccttcaag cctgtatggt ttggatttcc agtaggggac agttgatgtg 60
gagtcaatct ctttgggtac 79
```

<210> 131

<211> 256

<212> DNA

<213> 智人

<400> 131

```
ctgaggtgct atgttcttag tggatgttct gaccctgctt caaatatttc cctcaccttt 60
cccattctcc aagggtataa ggaatcttcc tgctttgggg tttatcagaa ttctcagaat 120
ctcaaataac taaaagggtat gcaatcaaat ctgcttttta aagaatgctc ttacttcat 180
ggacttccac tgccatcctc ccaaggggcc caaattcttt cagtggctac ctacatacaa 240
ttccaaacac atacag 256
```

<210> 132

<211> 94

<212> DNA

<213> 智人

<400> 132

```
taacaaatca tcaacttcca ctggtcaata tatagatttt ggggtgtctga ggccccaaga 60
ttagatgcca ctaatctcca aagattccct ccaa 94
```

<210> 133

<211> 254

<212> DNA

<213> 智人

<400> 133

```
gcagggtctt gggataacac tgtcatcaga aacaaggctg ggggctgatt tcggggtggg 60
gagccttagg aggccagaaa ttccaatcag agccagtttt tctgggaggg agtggctaga 120
cagtcaagga aggacgttca catttcaaaa gaagtcgggt ggggggatga gattattcta 180
```

ggggggcatc gaattccctt taaggggggg gctcacttct gcccagagta aagaggatct	240
cacacatgg aaat	254
<210> 134	
<211> 298	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 134	
tagttatact tacacactcc tctcatgttg tctatggagt ggtggatgct gcaggaggagg	60
tgacatccta gttagtccta agagccagac tgccatgaagc tcactataac aagtcctgcc	120
ttggggaaga aggaagtgtg tctctgtgaa cctcccacct gggccgaaag ggaggccact	180
ctctctgctg cctctcccca accttggcct tctgtgetcc tagtgaacct ctcacccct	240
gcctacagcc tcgaatctca gaccatgatg acctctggte acctgaate agagcttt	298
<210> 135	
<211> 292	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 135	
gtaaaattcc tatgtcagca ccctaagtag acaaatgaca tcctaattct tccccttggc	60
ttgccagttt gtaggtacta gtttttcaga agttactcta aaatatttct gattgcagct	120
ccttcctaaa gagcagtatg agcagcatgt ggttatttat gtattcactc ttttctccta	180
cttctgttgt gacctggaac aaattctctt atgtatgtaa agattggaca gccacactga	240
ttccgatgtc acttagatac actgtttttg tatcagcctc ttctcttaga aa	292
<210> 136	
<211> 180	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 136	
gattgttggc caatagacct tccactccag tagagaggga ggacttggct ctgagaacct	60
ccatctgacc taagaggaaa cctcctctcc tatggccatc tcctcctcct gtcctttaag	120
tcctctgttg ttactatate tccttttccc tttcttacct tttegettag caatttcaat	180
<210> 137	
<211> 141	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 137	
aagttctttg ggatagaggg tgaagaactt gggacatggg ctgtttcagg gcagctgaag	60
ttcaaagggg aataggtaat tggggggaag gggggaagtt ggggcagaaa gggattgttg	120
ggccaatagg acctttccac t	141
<210> 138	

<211> 248

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<222> (161) .. (200)

<223> n为a,c,g或t

<400> 138

```
aggattatac ttcagtcctt gctttacatt tatttcttaa agaagcttct ggtaaattag 60
agcaatagca tcggcttagt ttagtggtgt tctgttggac taaggatata agttctatcc 120
gtatggctcg gcctaaagcc tgggaaatat ttaatgaagg nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ataacaaata acaaaacaaa aaccaagcca ttcccttta 240
tagtaaga 248
```

<210> 139

<211> 259

<212> DNA

<213> 智人

<400> 139

```
acagaagcca ttgcctcctt tgtttacctt gggtcacctt ccacaaaac ccaacagacc 60
accaaagtgt gacctgacga aattccacaa aacctcttct ggaaacagta ctagcaaagg 120
ccagacgtct tactcaacaa ctccctgcc accacctcca ccatcccatc cggccagcca 180
accaccattg ccagcatctc acccatcaca accaccagtc ccaagcctac ctcccagaaa 240
cattaaacct ccgtttgac 259
```

<210> 140

<211> 199

<212> DNA

<213> 智人

<400> 140

```
gcacagctca gcacaacatt ccaagctcaa aatagaagcc ttctcagtga gctccagcac 60
gcccagagga ctgttaataa cgatgatcca tgtgttttac tctaaagtgc taaatatggg 120
agtttccttt tttttactct ttgtcactga tgacacaaca gaaaagaaac tgtagacctt 180
gggacaatca acatttaaa 199
```

<210> 141

<211> 279

<212> DNA

<213> 智人

<400> 141

```
cctgccctgg aagtaatctt gctgtcctgg aatctcctcg gggatgaggc agctgccgag 60
ctggcccagg tgctgccgaa gatgggccgg ctgaagagag tggacctgga gaagaatcag 120
```

atcacagctt tgggggcctg gctcctggct gaaggactgg cccaggggtc tagcatccaa 180
 gtcacccgcc tctggaataa cccattccc tgcgacatgg cccagcacct gaagagccag 240
 gagcccaggc tggactttgc cttctttgac aaccagccc 279

<210> 142

<211> 198

<212> DNA

<213> 智人

<400> 142

gcacagctca gcacaacatt ccaagctcaa aatagaagcc ttctcagtga gctccagcac 60
 gccagagga ctgttaataa cgatgatcca tgtgttttac tctaaagtgc taaatatggg 120
 agtttccctt ttttactctt tgtcactgat gacacaacag aaaagaaact gtagaccttg 180
 ggacaatcaa catttaaa 198

<210> 143

<211> 183

<212> DNA

<213> 智人

<400> 143

gagagttcaa ctaagaaagg tcacatatgt gaaagcccaa ggacactgtt tgatatacag 60
 caggatttca atcagtgtta ttgaaacca aatctgaatt tgaagtttga atcttctgag 120
 ttggaatgaa tttttttcta gctgaggga actgtatttt tctttccca aagaggaatg 180
 taa 183

<210> 144

<211> 294

<212> DNA

<213> 智人

<400> 144

ctcgattatt ccctgtacaa tatttaaaat ttattgcttg atacttttga caacaaatta 60
 ggttttgtac aattgaactt aaataaatgt cattaaaata aataaatgca atatgtatta 120
 atattcattg tataaaaaata gaagaatata aacatatttg ttaaataattt acatatgaaa 180
 tttaatatag ctatttttat ggaatttttc attgatatga aaaatatgat attgcatatg 240
 catagttccc atgttaaate ccattcataa ctttcattaa agcatttact ttga 294

<210> 145

<211> 231

<212> DNA

<213> 智人

<400> 145

gcaaataaat tcatacatag tacatacaaa ataagagaaa aaattaaatt gcagatgggt 60
 aaatatcaca tcaacttaact gatgttactg aaaatgtatt ttctgcata atcatatggt 120
 tgacagtatg cattaagaag gtaagtaaaa caatgaagac aattttgatt taatatggta 180

atgcacaatt ccaactaacg tacattcaac agatcatgaa attgggttat t	231
<210> 146	
<211> 175	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 146	
ttgccttcta aatatactga aatgatttag atatgtgtca acaattaatg atcttttatt 60	
caatctaaga aatgggttag tttttctctt tagctctatg gcatttcact caagtggaca 120	
ggggaaaaaag taattgccat gggtccaaa gaatttgctt tatgttttta gctat 175	
<210> 147	
<211> 192	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 147	
cctggccact cgcaagacct tttatctgaa aaccagccaa gctttattca cgacacactt 60	
cttcccttca ctctccact tctgtgtgca actccctgca gaactccaa actgccgttc 120	
ttttgatag ctacgatgg tgtatgagtg tcaatcatct gacccttctt ggagtctcat 180	
atttcgtgga ac 192	
<210> 148	
<211> 187	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 148	
ctgaggaccg gctgcagacc tcactctgag tggcaggcag agaaccaaag ctgcttcgct 60	
gctctccagg gagaccctcc tgggatgggc ctgagaggcc ggggctcagg gaaggggctg 120	
ggatcggaac ttctgctct tgtttctgga caactttccc cttctgcttt aaaggttgct 180	
gattatt 187	
<210> 149	
<211> 254	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 149	
agtgtgatgg atccccctta gggtatttag gggtatatgt cccctgcttg aaccctgaag 60	
gccagtaat gagcatggc cattgtcccc agctgaggac caggtgtctc taaaaacca 120	
aacatcctgg agagtatgcg agaacctacc aagaaaaaca gtctcattac tcatatacag 180	
caggcaaaga gacagaaaat taactgaaaa gcagtttaga gactggggga ggccggatct 240	
ctagagccat cctg 254	
<210> 150	
<211> 192	

<212> DNA

<213> 智人

<400> 150

```
gcgttacaga tggacgtagc tgccttggtt ttccagtcct caagggaata ctgaagatgc 60
tgactgaagg ggattggatg ttgatttttag aagatggaga actccagcca cttttgtaaa 120
gcactagtgt ttgtcattta tgtaagtcag gtcggctcag gtcttgatag tccgtcttgg 180
tgtgaggcat gc 192
```

<210> 151

<211> 157

<212> DNA

<213> 智人

<400> 151

```
cacagtaatg tcgaaactag gcctttgaac caaggcagtc tagggtaaaa tatagtttca 60
aagtatgaat aagaattggt atttgtgtta tctttgagta agaaactgtc cgatatgaat 120
cacaacgtgg gtgaatgtag tattttcctg aagtgtg 157
```

<210> 152

<211> 187

<212> DNA

<213> 智人

<400> 152

```
ggccatgaac atcacctgca caggacgggg accagacaac tgtatccagt gtgcccacta 60
cattgacggc cccactgcg tcaagacctg cccggcagga gtcattggag aaaacaacac 120
cctggtctgg aagtacgcag acgccggcca tgtgtgccac ctgtgccatc caaactgcac 180
ctacggg 187
```

<210> 153

<211> 102

<212> DNA

<213> 智人

<400> 153

```
atcacagggt tgagctgaat tatcacatga atataaatgg gaaatcagtg ttttagagag 60
agaacttttc gacatatctt ctgttccctt ggaataaaaa ca 102
```

<210> 154

<211> 203

<212> DNA

<213> 智人

<400> 154

```
agtttcagac aaatgttcag tgtgagttag gaaaacatgt tcagttagga aaaaacattc 60
agacaaatgt tcagttagga aaaaaagggg aagttgggga taggcagatg ttgacttgag 120
gagttaatgt gatctttggg gagatacatc ttatagagtt agaaatagaa tctgaatttc 180
```

taaagggaga ttctggcttg gga	203
<210> 155	
<211> 273	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 155	
aacttaagct gaatgtgtaa tggatttgc tatagtttta catatttgga agcattttta 60	
aataggtttt aatcttacat aaaattactt ttatacttgt gttaacattt tcttctgtgc 120	
cttttgggta atttaatttc tgttatgaat ttctgggtgcc tatgagctag ctatcaccta 180	
cctgaaaggt gcttagaggt gaaggtactg tttctaaaaa cacatcactg tgacaccttt 240	
ctatcctcac attttcaagc ttgcctcttt tct	273
<210> 156	
<211> 135	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 156	
gtgactgctt atgaagggtt attgctcagc taagtatttc tgaatgagtc ttaggtctgt 60	
tggccttcaa tctctaccga aaccctgaga acttgatgat gcttttgttt tctgagaatc 120	
gtttcagtgt gctgg	135
<210> 157	
<211> 218	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 157	
catttgctgc aactctcagt ggtaagaatg attaagtga gctataggag aatacttcca 60	
ttggcatgcc acctgcgtaa aacacacaat ttgtttaaga tatacaataa aattattatg 120	
ctaatagcaa atattttatg tagctcacta tgttccatgt agtcttctaa gtgcttcatt 180	
ttagtcccca gttaaacacc tggtttttga aggctgag	218
<210> 158	
<211> 132	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 158	
gtgagcctgc cagcgtttgc gacgtccccg cacgacagge tcatactttc tgaggatcgt 60	
gcatagcata ggacgtctga acctttgtac aaatgtgtag atgacatctt gctacagctt 120	
ttatttgtga at	132
<210> 159	
<211> 129	
<212> DNA	

<213> 智人

<400> 159

gtaaattcaa tacaatgtca gtttttaaaa gtcaaagtta gatcaagaga atatttcaga 60
 gtttttggttt acacatcaag aaacagacac acatacctag gaaagattta cacaatagat 120
 aatcatctt 129

<210> 160

<211> 229

<212> DNA

<213> 智人

<400> 160

actgtacaaa gtataagtct tagatgtata tatttctat attgttttca gtgtacatgg 60
 aataacatgt aattaagtac tatgtatcaa tgagtaacag gaaaatttta aaaatacaga 120
 tagatatatg ctctgcatgt tacataagat aaatgtgctg aatggttttc aaataaaaat 180
 gaggtactct cctggaaata ttaagaaaga ctatctaaat gttgaaaga 229

<210> 161

<211> 181

<212> DNA

<213> 智人

<400> 161

gaggaccgag cacagaaatc ttagagattt cttgtcccct ctcaggtcat gtgtagatgc 60
 gataaatcaa gtgattgggtg tgcctgggtc tcaactacaag cagcctatct gcttaagaga 120
 ctctggagtt tcttatgtgc cctgggtggac acttgcccac catcctgtga gtaaaagtga 180
 a 181

<210> 162

<211> 280

<212> DNA

<213> 智人

<400> 162

tctgaactct caaaagtcta tttttttaac tgaaaatgta aatttataaa tatattcagg 60
 agttggaatg ttgtagttac ctactgagta ggcggcgatt tttgtatgtt atgaacatgc 120
 agttcattat tttgtggttc tattttactt tgtacttgtg tttgcttaaa caaagtgact 180
 gttttggtta taaacacatt gaatgcgctt tattgcccac gggatatgtg gtgtatatcc 240
 ttccaaaaaa ttaaaacgaa aataaaagtag ctgcgattgg 280

<210> 163

<211> 166

<212> DNA

<213> 智人

<400> 163

attcctgtca ttaccattg taacagagcc acaaactaat actatgcaat gttttaccaa 60

taatgcaata caaaagacct caaaataacct gtgcatttct tgtaggaaaa caacaaaagg 120
 taattatgtg taattatact agaagttttg taatctgtat cttatc 166
 <210> 164
 <211> 136
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 164
 caggacccat cacgcctgtg cagtggcccc cacagaaaga ctgagctcaa ggtgggaacc 60
 acgtctgcta acttgagacc ccagtgccaa gcacagtgcc tgcattgtatt tatccaataa 120
 atgtgaaatt ctgtcc 136
 <210> 165
 <211> 237
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 165
 aaagtggcat tttcttgatt ggaaaggggg aaggatctta ttgcacttgg gctgttcaga 60
 atgtagaaag gacatatctg aggaagtatc tatttgagca ctgatttact ctgtaaaaag 120
 caaaatctct ctgtcctaaa ctaatggaag cgattctccc atgctcatgt gtaatggttt 180
 taacgttact cactggagag attggacttt ctggagttaa ttaaccacta tgttcag 237
 <210> 166
 <211> 86
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 166
 tttataatgt cccttcacaa acccagtgtt ttaggagcat gaggccgtg tgtgtgcgtc 60
 ctgtcggagc cctgtctcct ctctct 86
 <210> 167
 <211> 159
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 167
 caccctcaga tgcacatgag ctggcgggat tgaaggatgc tgtcttcgta ctgggaaagg 60
 gattttcagc cctcagaatc gctccacett gcagctctcc cttctctgt attcctagaa 120
 actgacacat gctgaacatc acagettatt tcttcattt 159
 <210> 168
 <211> 175
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 168

aaattttaatt ttctacgcct ctggggatat ctgctcagcc aatggaaaat ctgggttcaa 60
 ccagccccctg ccattttctta agactttctg ctgcactcac aggatcctga gctgcactta 120
 cctgtgagag tcttcaaact tttaaaccct gccagtcagg acttttgcta ttgca 175
 <210> 169
 <211> 191
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 169
 ctactcctta cagtctctag aattaaatgt actcatttag acaacatatt aaatgcatat 60
 tttagccact ttagagaaac ctcataggca cagagtttcc aagattaatt ttaagaatat 120
 cttcacgaac ttgaccctcc tactccacat tgcaacattt ccatcagaca gcatttcaat 180
 tccagtatta t 191
 <210> 170
 <211> 172
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 170
 gtcacatcat ataatataac agctttttta agaaacataa ccacaaacct tttcaaataa 60
 taataataat aataataaaa aatgtatatt aaagatggcc tgttggttatc ttggaaattg 120
 gtgatttatg ctagaaagct tttaatgttg gtttattggt gaattcctag aa 172
 <210> 171
 <211> 239
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 171
 catggattag ctggaagatc tgtatttgat ggaagacctt gaaattattg gaagacatgg 60
 atttcctgga agacgtggat tttcctggaa gatctggatt tgggtggaaga ccagtaattg 120
 ctggaagact ggatttgctg gaagacttga ttactggaa gacttggagc ttcttggaag 180
 acatggattg tccggaagac atggattgtc tggaagatgt ggattttctg gaagctcag 239
 <210> 172
 <211> 255
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 172
 gtggaggaaa ctaaaccatt ccttgatggt ctcaagctat gatcagaaga ctttaattat 60
 atattttcat cctataagct taaataggaa agttttctta acaggattac agtgtagcta 120
 cctacatgct gaaaaatata gcctttaaat catttttata ttataactct gtataataga 180
 gataagtcca ttttttaaaa atgttttccc caaaccataa aaccctatac aagttgttct 240
 agtaacaata catga 255

<210> 173
 <211> 238
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 173
 tcaataaggg cggttcttcct tgcaagttga aacattattg tgctaggatt gctctctaga 60
 caagccagaa gtgacttatt aaactattga aggaaaagga ctcaagaaaa ataataaaag 120
 accataaata agggcgaaaa cattaccatg tgaaaagaat gtatttcacc tgcaagttac 180
 aaaaaaatag tttgtgcatt gcaaataagc aaagacttgg attgacttta cattcatc 238
 <210> 174
 <211> 230
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 174
 aagctgtgtt gttgcttctt gtgaaggcca tgatattttg tttttcccca attaattgct 60
 attgtgttat ttactactt ctctctgtat tttttcttgc attgacatta tagacattga 120
 ggacctcatc caaacaattt aaaaatgagt gtgaaggggg aacaagtcaa aatattttta 180
 aaagatcttc aaaaataatg cctctgtcta gcatgccaac aagaatgcat 230
 <210> 175
 <211> 166
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 175
 tgccgtgtgt agaccacagt cacacactgc tgtagtcttc ccagtcctc attcccagct 60
 gcctcttcct actgcttcg tctatcaaaa agcccccttg gccaggttc cctgagctgt 120
 gggattctgc actggtgctt tggattccct gatatgttcc ttcaaa 166
 <210> 176
 <211> 137
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 176
 gtcagacaga tgtggttgca tcctaactcc atgtctctga gcattagatt tctcatttgc 60
 caataataat acctccctta gaagtttggt gtgaggatta aataatgtaa ataaagaact 120
 agcataacac tcaaaaaa 137
 <210> 177
 <211> 227
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 177

tctgtgtgtg ccctgtaacc tgactggta acagcagtc tttgtaaaca gtgttttaaa 60
 ctctcctagt caatatccac cccatccaat ttatcaagga agaaatgggt cagaaaatat 120
 tttcagccta cagttatgtt cagtcacaca cacatacaaa atgttccttt tgcttttaaa 180
 gtaatttttg actcccagat cagtcagagc ccctacagca ttgttaa 227

<210> 178

<211> 218

<212> DNA

<213> 智人

<400> 178

gtttaagcct ggaacttgta agaaaatgaa aatttaattt ttttttctag gacgagctat 60
 agaaaagcta ttgagagtat ctagttaate agtgcagtag ttggaaacct tgctgggtgta 120
 tgtgatgtgc ttctgtgctt ttgaatgact ttatcateta gtctttgtct atttttcctt 180
 tgatgttcaa gtcctagtct ataggattgg cagtttaa 218

<210> 179

<211> 243

<212> DNA

<213> 智人

<400> 179

gactgagggga tcgtagattt ttacaatctg tatctttgac aattctgggt gcgagtgtga 60
 gagtgtgagc agggcttgct cctgccaacc acaattcaat gaatccccga cccccctacc 120
 ccatgctgta cttgtgggtc tctttttgta ttttgcattc gaccccgagg ggctgggaca 180
 gattggcaat gggccgtccc ctctcccctt ggttctgcac tgttgccaat aaaaagctct 240
 taa 243

<210> 180

<211> 267

<212> DNA

<213> 智人

<400> 180

ggagggaagg caagattctt tccccctccc tgctgaagca tgtggtacag aggcaagagc 60
 agagcctgag aagcgtcagg tcccattctt gccatgcagc tactatgagc cctcggggcc 120
 tcctcctggg cctcagcttg cccagataca tacctaaata tatatatata tatatgaggg 180
 agaacgcctc acccagattt tatcatgctg gaaagagtgt atgtatgtga agatgcttgg 240
 tcaacttgta cccagtgaac acacaaa 267

<210> 181

<211> 267

<212> DNA

<213> 智人

<400> 181

ggagggaagg caagattctt tccccctccc tgctgaagca tgtggtacag aggcaagagc 60

agagcctgag aagcgtcagg tcccacttct gccatgcagc tactatgagc cctcggggcc 120
 tctctctggg cctcagcttg cccagataca tacctaaata tatatatata tatatgaggg 180
 agaacgcctc acccagattt tatcatgctg gaaagagtgt atgtatgtga agatgcttgg 240
 tcaacttgta cccagtgaac acacaaa 267

<210> 182

<211> 206

<212> DNA

<213> 智人

<400> 182

tattcttcta taacactcta tatagagcta tgtgagtact aatcacattg aataatagtt 60
 ataaaattat tgtatagaca tctgttcttt aaacagattg tgagttcttt gagaaacagc 120
 gtggatttta cttatctgtg tattcacaga gcttagcaca gtgcttggtg atgagcaagc 180
 atacttgcca ttacttttcc ttccca 206

<210> 183

<211> 264

<212> DNA

<213> 智人

<400> 183

cctaatttga gggtcagttc ctgcagaagt gccctttgcc tccactcaat gcctcaattt 60
 gttttctgca tgactgagag tctcagtggt ggaacgggac agtatttatg tatgagtttt 120
 tctatattat tttagtctg tgaggctctt ttgtcatgtg agtgtggttg tgaatgattt 180
 cttttgaaga tatattgtag tagatgttac aattttgtcg ccaaactaaa cttgctgctt 240
 aatgatttgc tcacatctag taaa 264

<210> 184

<211> 226

<212> DNA

<213> 智人

<400> 184

ggacactttt gaaaacagga ctcagcatcg ctttcaatag gcttttcagg accttcactg 60
 cattaaaaca atatttttaa aaatttagta cagtttagaa agagcactta tttgttttat 120
 atccattttt tcttactaaa ttatagggat taactttgac aaatcatgct gctgttattt 180
 tctacatttg tattttatcc atagcactta ttcacattta ggaaaa 226

<210> 185

<211> 275

<212> DNA

<213> 智人

<400> 185

cagtttctgt tctctcacag gtgataaaca atgctttttg tgcactacat actcttcagt 60
 gtagagctct tgttttatgg gaaaaggctc aaatgccaaa ttgtgtttga tggattaata 120

tgcccttttg ccgatgcata ctattactga tgtgactcgg ttttgtegea gctttgcttt 180
gtttaatgaa acacacttgt aaacctcttt tgcactttga aaaagaatcc agcgggatgc 240
tcgagcacct gtaaacaatt ttctcaacct atttg 275

<210> 186

<211> 275

<212> DNA

<213> 智人

<400> 186

cagttttctgt tctctcacag gtgataaaca atgctttttg tgcactacat actcttcagt 60
gtagagctct tgttttatgg gaaaaggctc aaatgccaaa ttgtgtttga tggattaata 120
tgcccttttg ccgatgcata ctattactga tgtgactcgg ttttgtegea gctttgcttt 180
gtttaatgaa acacacttgt aaacctcttt tgcactttga aaaagaatcc agcgggatgc 240
tcgagcacct gtaaacaatt ttctcaacct atttg 275

<210> 187

<211> 114

<212> DNA

<213> 智人

<400> 187

agcaagtgtg gacaccttcg agggcagaga tcgggagatt taagatgtta cagcatattt 60
ttttttcttg ttttacagta ttcaattttg tgttgattca gctaaattat gaaa 114

<210> 188

<211> 205

<212> DNA

<213> 智人

<400> 188

gtctcacata tttatataat cctcaaatat actgtacat tttagatatt ttttaaacag 60
attaattttg agaagtttta ttcattacct aattctgtgg caaaaatggg gcctctgatg 120
ttgtgatata gtattgtcag tgtgtacata tataaaacct gtgtaaacct ctgtccttat 180
gaaccataac aaatgtagct tttta 205

<210> 189

<211> 158

<212> DNA

<213> 智人

<400> 189

cagccccacc cctgtaaag gaatttacca gatgaaggga atgaagtccc tcaactgagcc 60
tcagatttcc tcacctgtga aatgggctga ggcaggaaat gggaaaaagt gttagtgcct 120
ccaggcggca ctgacagcct cagtaacaat aaaaacaa 158

<210> 190

<211> 254

<212> DNA

<213> 智人

<400> 190

```

tcagctgccc tgaaacagcc catgtcccaa gttcttcacc tctatccaaa gaacttgatt 60
tgcattggatt ttggataaat catttcagta tcatctccat catatgcctg accccttgct 120
cccttcaatg ctagaaaatc gagttggcaa aatgggggtt gggccctca gagccctgcc 180
ctgcaccctt gtacagtgtc tgtgccatgg atttcgtttt tcttggggta ctcttgatgt 240
gaagataatt tgca                                     254

```

<210> 191

<211> 235

<212> DNA

<213> 智人

<400> 191

```

gagtgtctca gaagtgtgct cctctggcct cagttctcct cttttggaac aacataaac 60
aaatttaatt ttctacgct ctggggatat ctgtcagcc aatggaaaat ctgggttcaa 120
ccagccctg ccatttctta agactttctg ctccactcac aggatcctga gctgcactta 180
cctgtgagag tcttcaaact tttaaacctt gccagtcagg acttttgcta ttgca      235

```

<210> 192

<211> 296

<212> DNA

<213> 智人

<400> 192

```

gagggacgtc agaaaatcag tgcattgtgg agtcactttt ctgataaagg gcacatcaga 60
ctgcaaatgg tccagacagc cagattcagg acactgatga gtttctgggg tcaccatagc 120
atccctggag tcagctgtc tgcagcctga aggagggctg acagtgtgga gtcactgcta 180
ttacttaatg aaattatata gaaattctat aatgattatg taattgcata atgaaaactc 240
tccatatcag agttcagaat atctcccaat ttccagtaca gaatattatc cataac      296

```

<210> 193

<211> 290

<212> DNA

<213> 智人

<400> 193

```

gacagcaata acttcgtttt agaaacattc aagcaatagc tttatagctt caacatatgg 60
tacgttttaa ccttgaaagt tttgcaatga tgaaagcagt atttgtacaa atgaaaagca 120
gaattctctt ttatatggtt tatactgttg atcagaaatg ttgattgtgc attgagtatt 180
aaaaaattag atgtatatta ttcatgttc tttactcatg agtaccttat aataataata 240
atgtattctt tgtaacaat gccatgttgg tactagttat taatcatatc          290

```

<210> 194

<211> 269

<212> DNA

<213> 智人

<400> 194

```

ggcaggatat tgtaagcctt gaaaaagaat taggcaggat atcggaagcc ctgattagat 60
tctatcctaa gagcaacaga agatcactga cagtgtttta aatagataga ctagtttatt 120
agatttgcag tttagaagtt cctttttttt gtaattattg gacagtgtag agaccggatg 180
gtgagagatg agttaggaag ttgtgacagc tctctatacc taccgctaata gtagaggatt 240
atttatttttc atttcattac cattcgtgt

```

269

<210> 195

<211> 215

<212> DNA

<213> 智人

<400> 195

```

gtaatatgtt tataatcctt tagatcttat aaatatgttg tataaggaat gccatataat 60
gtgccaaaaa tctgagtgca ttttaatttaa tgcttgctta tagtgctaaa gttaaatgat 120
cttaattctt tgcaattata tatgaaaaat gactgatttt tcttaaaata tgtaacttat 180
ataaatatat ctgtttgtac agattttaac cataa

```

215

<210> 196

<211> 269

<212> DNA

<213> 智人

<400> 196

```

gtatccttga actggaaacc atccacgac gagtatcgag tcattcaaca ctatcaattc 60
ctgggtgact ttttgaaaaa gtagtatctc ttgttgcaag aaatgctcca tctgtgagtc 120
catgtctctc actggaattg gatggaagtg gtgaatttca gccaaagtgg ccaaagaaat 180
cctgttcctg tgattctgac gtcacacagc tctgcacctc tgtcttccct tctgccacat 240
gttgccctgtt ctccgtgact ttggtgaaga

```

269

<210> 197

<211> 268

<212> DNA

<213> 智人

<400> 197

```

gagagagtga tcacgctgct gtgcccacct atgcggtaga ccttgttcct gggttgggag 60
atgttttatg atcagggtgc agtagaaaga gcacactagt agcagtaaag agaggtagacc 120
ctggctgcag ttctgcctct aacttcctga gtgacctcag gctagtcaca cagtgactgc 180
tccccacatt tctttttgta agctgcaagg attgaatcag acaatagcct ctaagtttct 240
tctgaactct catactcagg gatgccaa

```

268

<210> 198

<211> 258

<212> DNA

<213> 智人

<400> 198

ttccctccca ctaatttggt ggcctttaac agcaattttg aaaactgggt cttctggtta 60
tgtttttggt ttaaaatctt taaattagag gatgctgtgc cattgagtac ttaagttaa 120
tatgagggtc tggttcaagg aaaacttacg ttggatctga accaatgagc agatattttg 180
atatgtgccca ctcttgcata tacatctcag tcctaactaa aggttctagt ggcatccagg 240
acctttaggg aggcattt 258

<210> 199

<211> 147

<212> DNA

<213> 智人

<400> 199

cactgcgtct ggcaataatg taactttgaa gettaaaaat taatcccagt ttgtagcaat 60
aacagaagac tatctacaac ggaagaaaga agcaactgcc ttacagttct gtaaagaatt 120
ggcaagaaaa taaagcctat agttgcc 147

<210> 200

<211> 274

<212> DNA

<213> 智人

<400> 200

cccttactta catactagct tccaaggaca ggtggaggta gggccagcct ggcgggagtg 60
gagaagccca gtctgtccta tgtaaggac aaagccaggt ctaatggtac tgggtagggg 120
gcactgccaa gacaataagc taggctactg ggtccagcta ctactttggt gggattcagg 180
tgagtctcca tgcacttcac atgttaccca gtgttcttgt tacttccaag gagaaccaag 240
aatggctctg tcacactcga agccagggtt gatc 274

<210> 201

<211> 155

<212> DNA

<213> 智人

<400> 201

cctcctttct aaatgcagcg acctgtgttc ttcageccta tccctttcta ttcctctgac 60
cccgcctcct ttctaaatgc agcgacctet gttettcage cctatccett tctattcctc 120
tgaccccgcc tcctttctaa atgcagcgac ctctg 155

<210> 202

<211> 275

<212> DNA

<213> 智人

<400> 202

ggcgtcggcg cctagggcga agtgagccag ggtgcagtcg ggaagctcca ggacgaagcg	60
gcgcggcgga gccatggccc cagcgcagac cccgcgccgc ccgagcagcg gccccgacag	120
tggccccgcgc aggagccggc gggcgaaggc catgggcgcc tcagcgacgc cgccctcggc	180
ccgcctcgg aaacgaaacc tggcgggagc caggcgccgg cgggaaacga aaccggagg	240
gagccaggcg ccagcgggaa acgaaagcga agcgt	275

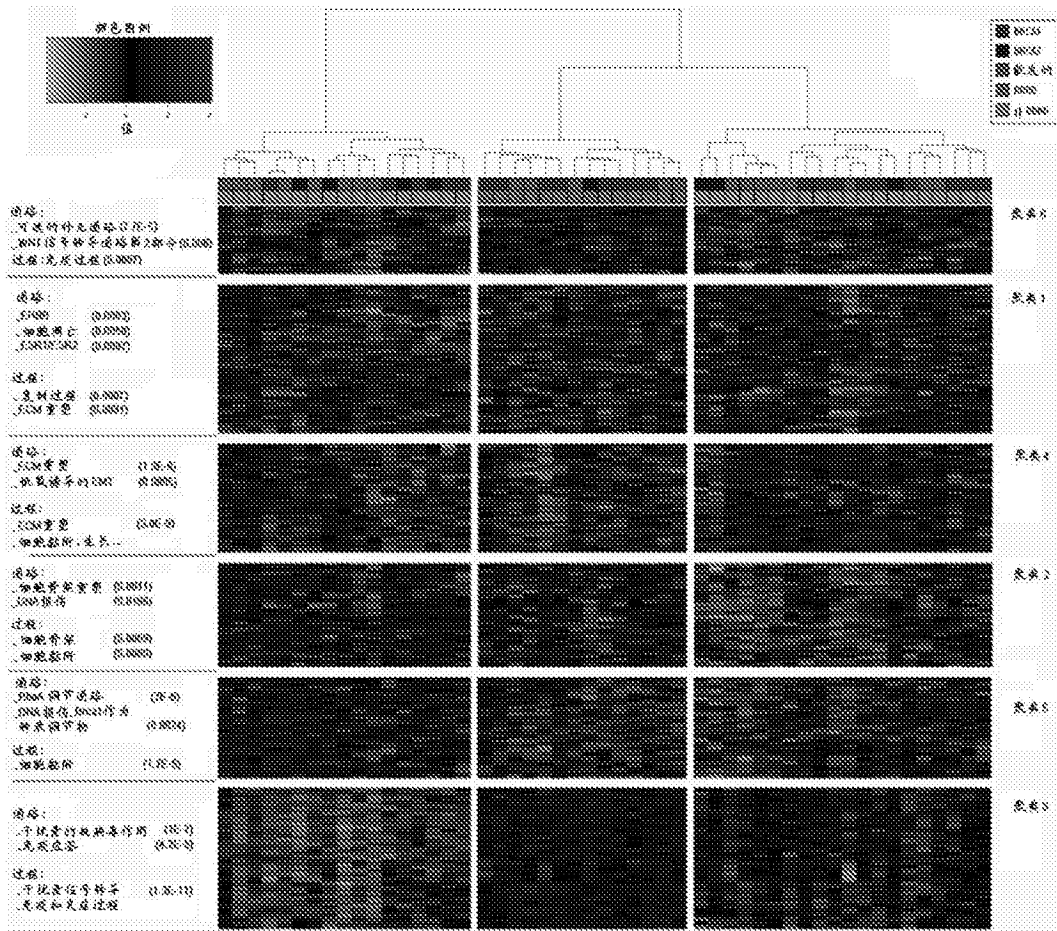


图1A

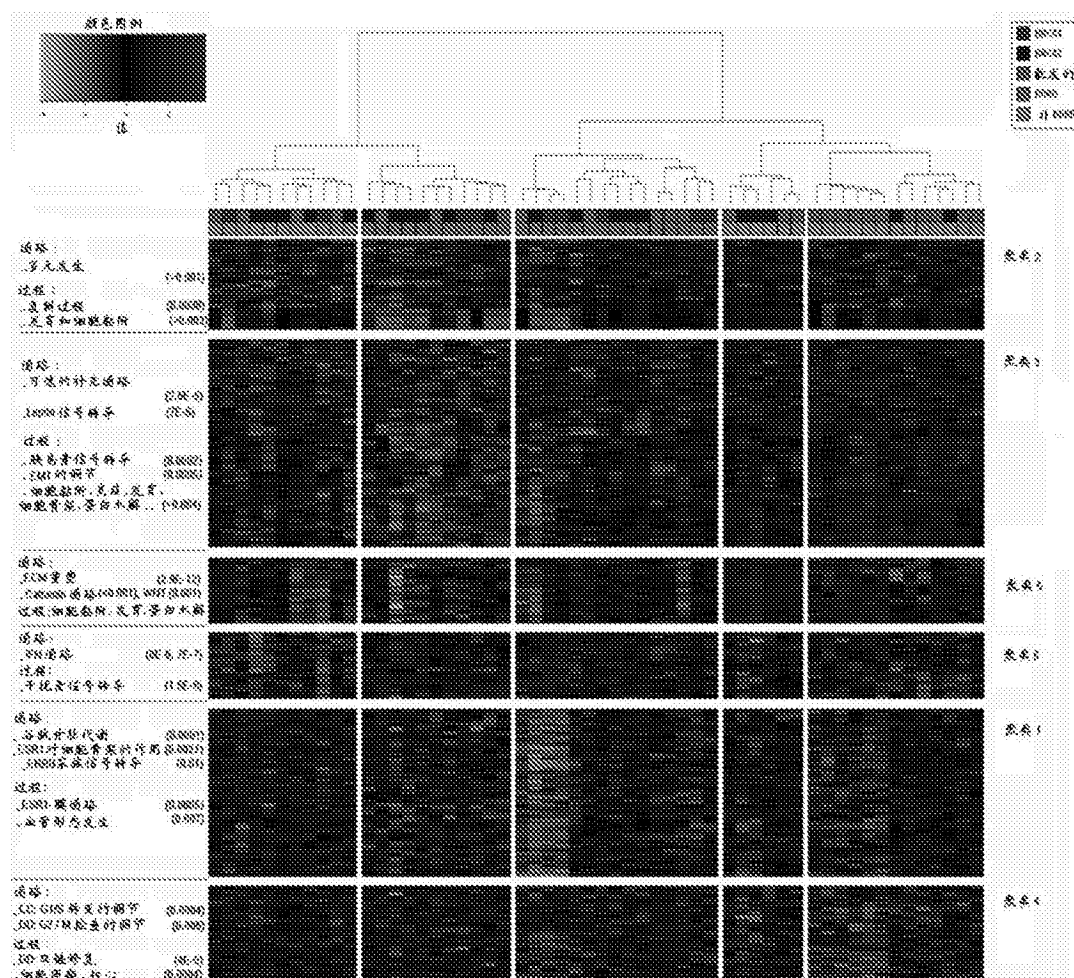


图 1B

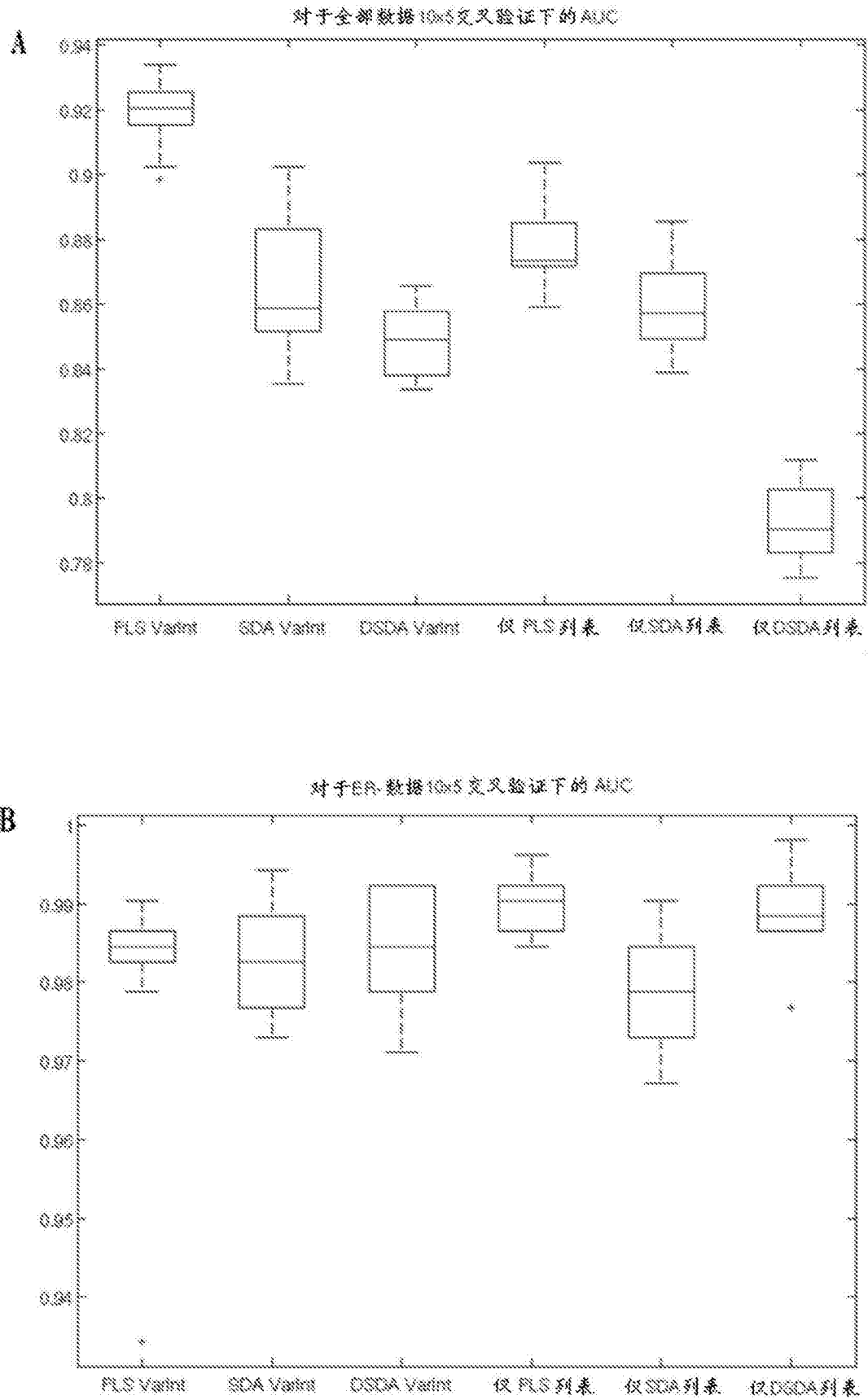


图2

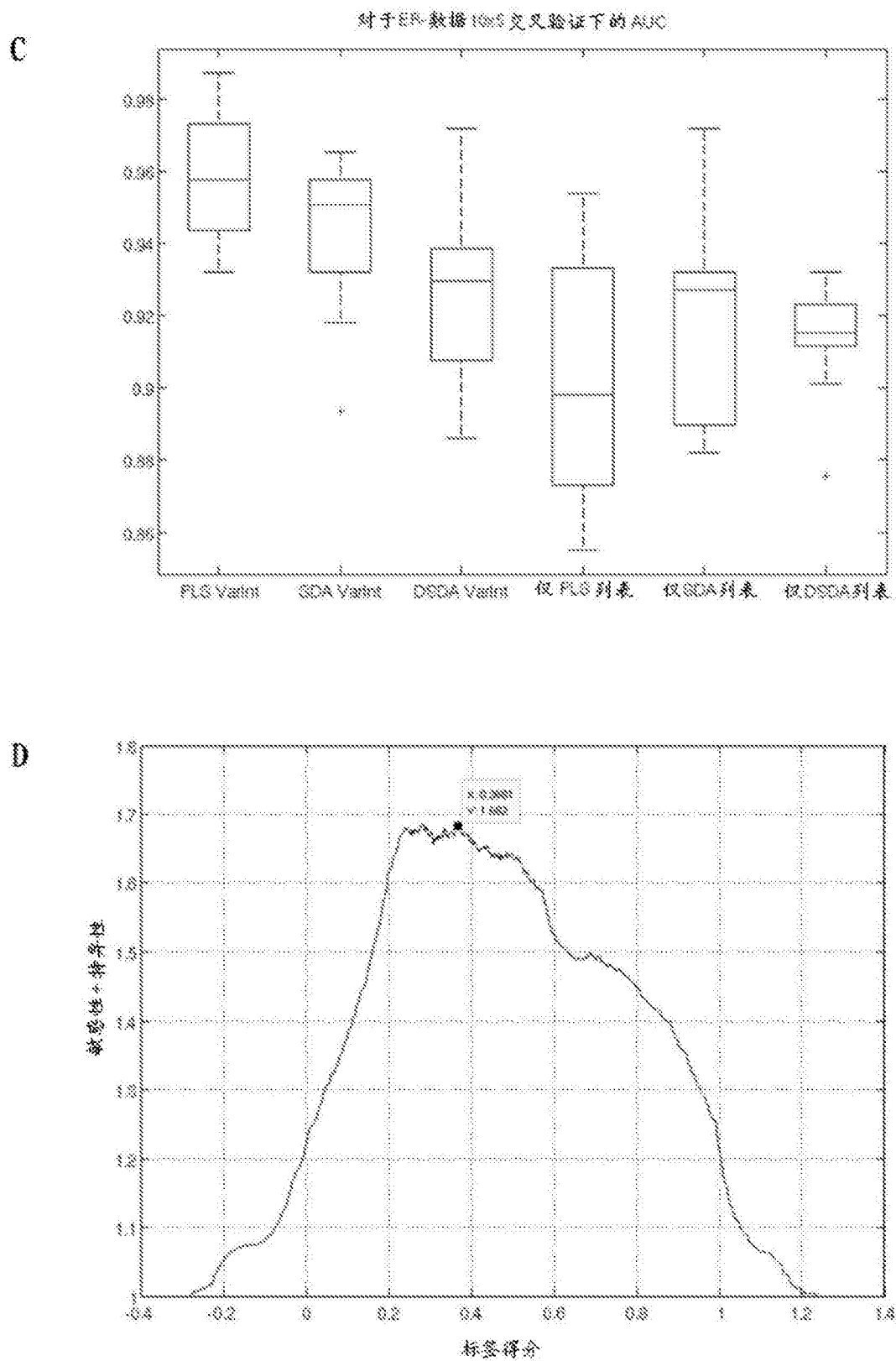


图2续

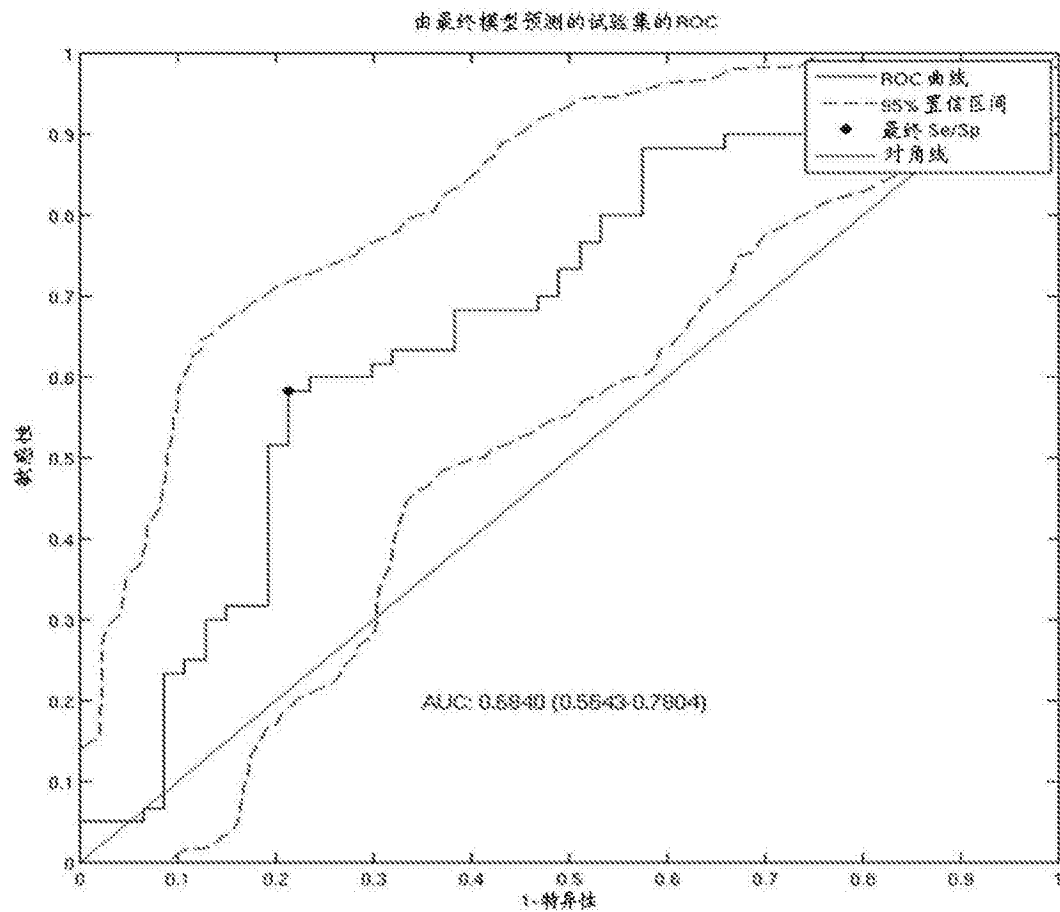


图3

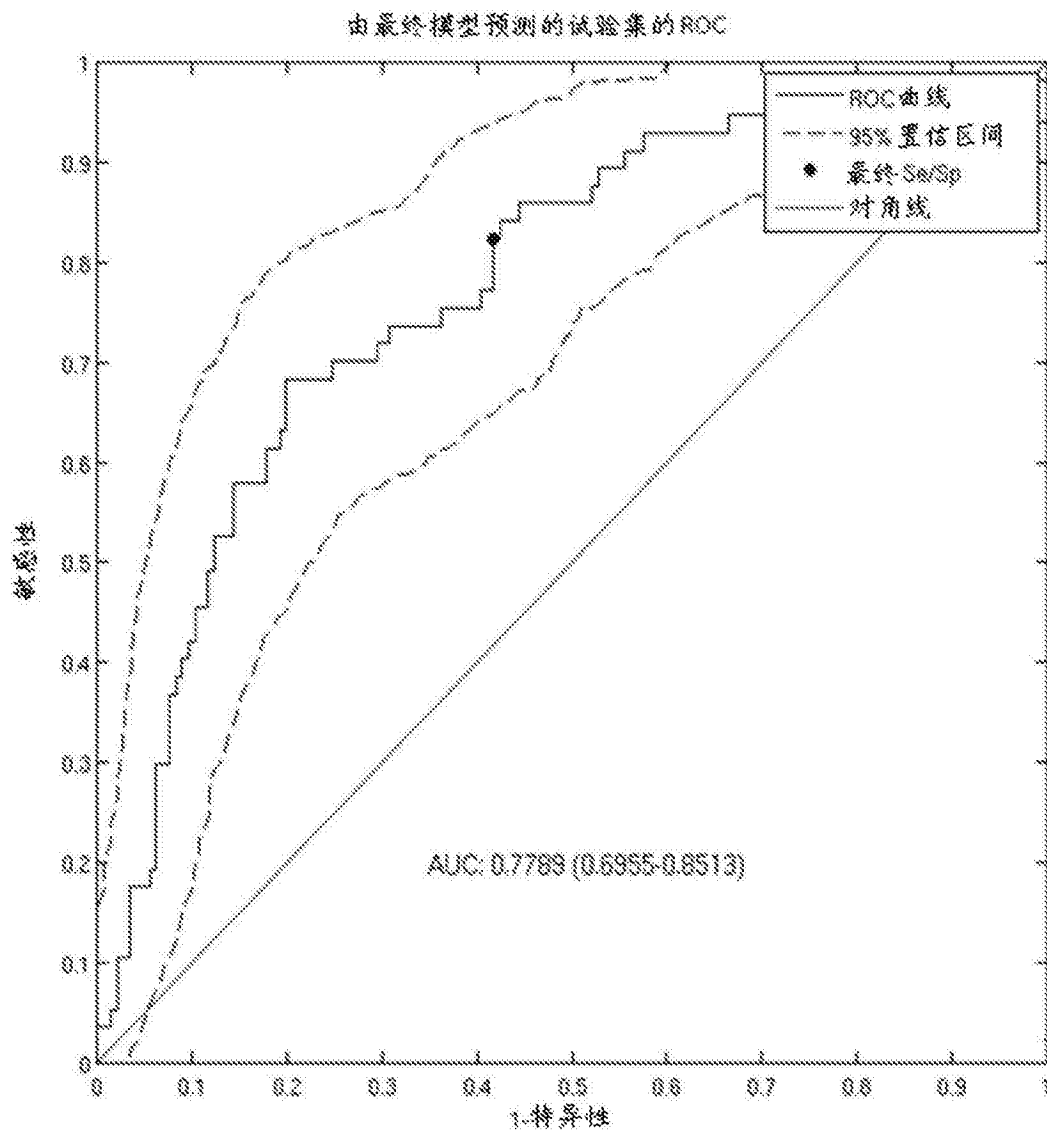


图4

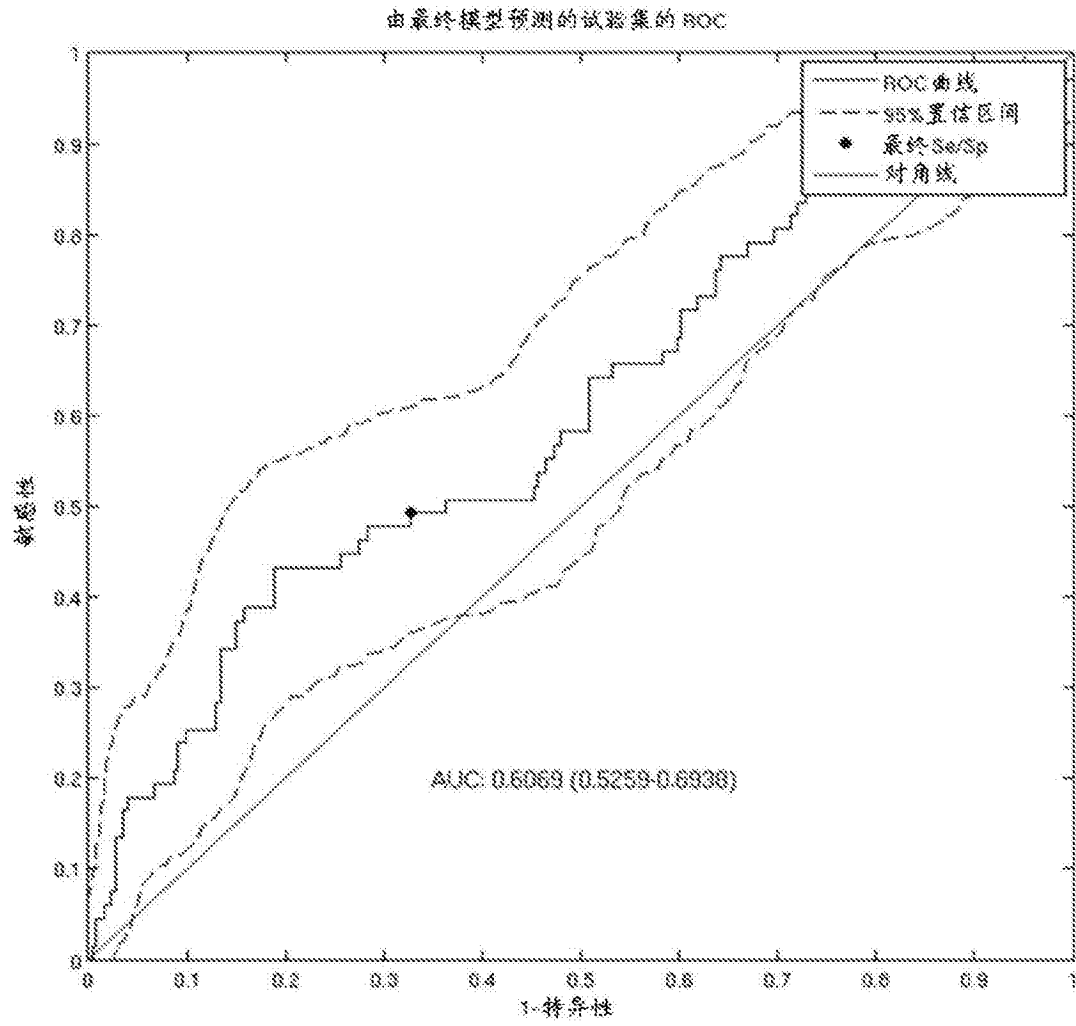


图5

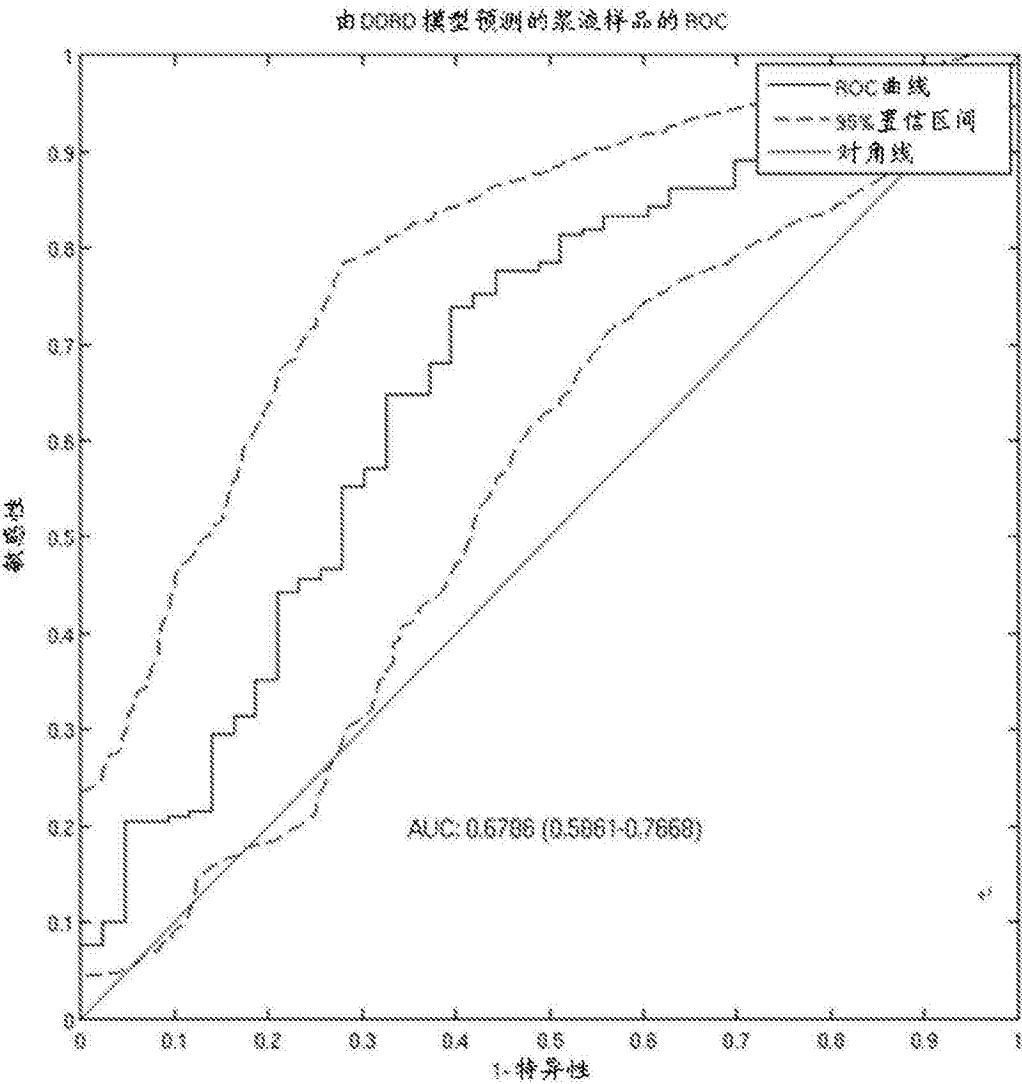


图6

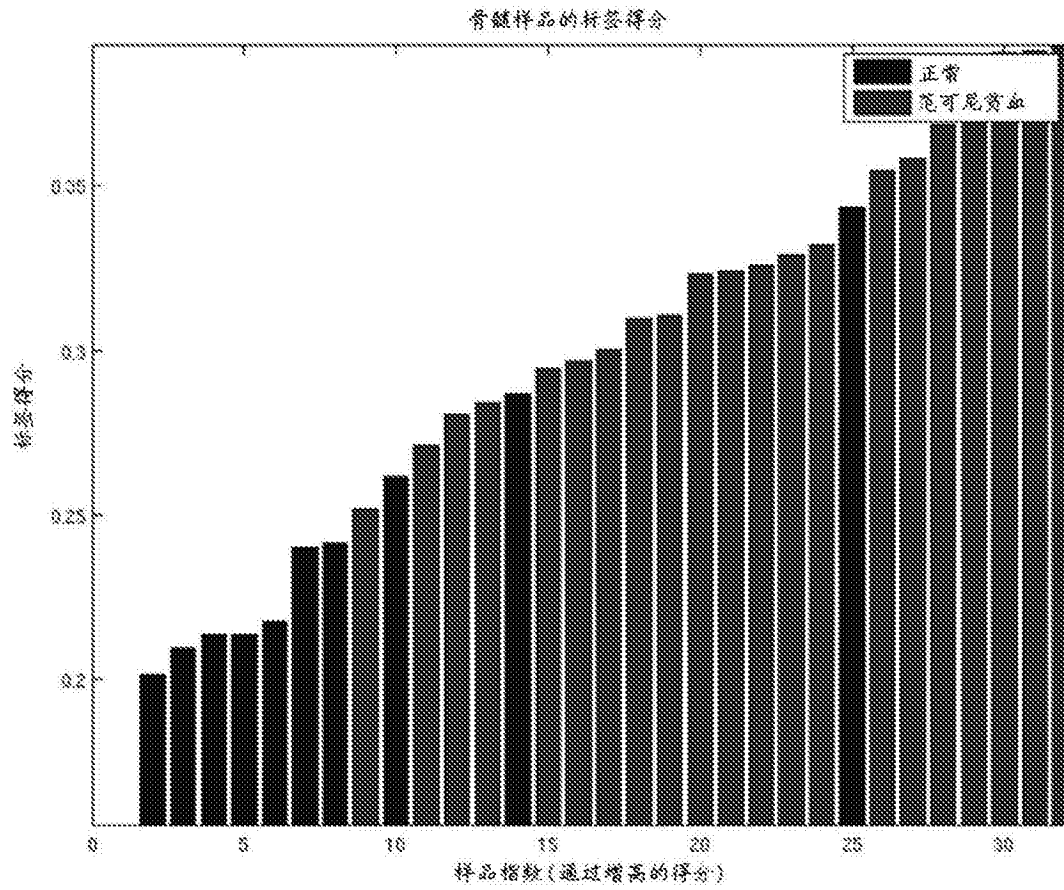


图7

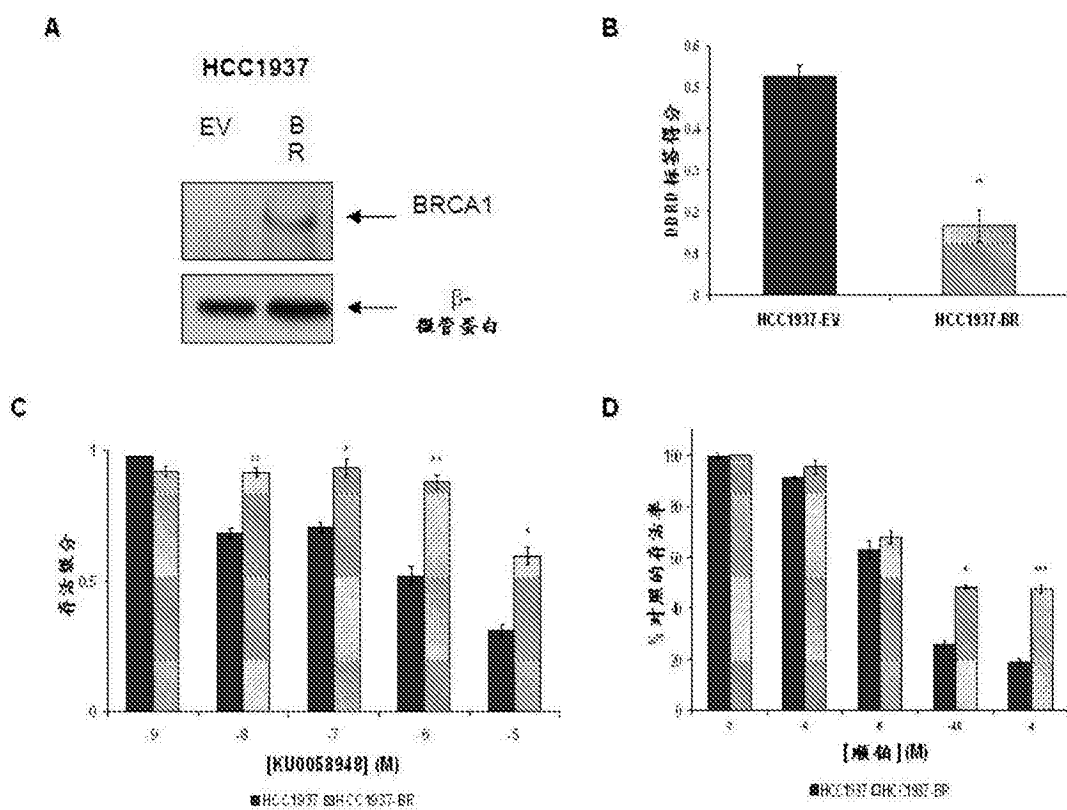


图8