(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110382521 B
(45)授权公告日 2024.07.05

(21)申请号 201780084506.7
(22)申请日 2017.11.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110382521 A
(43)申请公布日 2019.10.25
(30)优先权数据
16200697.7 2016.11.25 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/080298 2017.11.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/096076 EN 2018.05.31
(73)专利权人 皇家飞利浦有限公司
地址 荷兰艾恩德霍芬
(72)发明人 A·范德斯托尔佩 R·韦尔特
W·F·J·费尔哈格
H·J·范奥义任
M·T·L·阿克塞
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 王健 林晓红
(51)Int.Cl.
C07K 14/47(2006.01)
(56)对比文件
CN 105492630 A,2016.04.13
CN 105492630 A,2016.04.13
Sun et al..Hydroxytyrosol induces apoptosis in human colon cancer cells through ROS generation.《Food Funct.》.2014,第1909页左栏第2段和第1913页左栏第2段及图5.
审查员 郝永利

权利要求书1页 说明书45页
序列表92页 附图17页

(54)发明名称

从氧化应激区分肿瘤抑制性FOXO活性的方法

(57)摘要

本发明涉及FOXO转录因子家族的某些靶基因,其是氧化应激状态的标志物并且可以用于推断医学受试者的机体的FOXO转录因子元件的氧化应激状态。本发明还涉及基于所述靶基因的表达水平推断FOXO转录元件的氧化应激状态的方法和推断FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性的方法以及用于实施所述方法的产品。

CN 110382521 B

1.一种非暂时性存储介质,其存储一种计算机程序,其包含使得数字处理装置执行至少基于受试者的FOXO转录因子元件的活性和SOD2基因的表达水平推断受试者的PI3K细胞信号传导通路的活性的方法的程序代码工具,所述方法包括:

至少基于在受试者的提取样品中测量的AGRP、BCL2L11、BCL6、BNIP3、BTG1、CAT、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、MXI1、NOS3、PCK1、POMC、PPARGC1A、PRDX3、RBL2、SOD2和TNFSF10基因的表达水平确定FOXO转录因子元件的活性水平,以及

基于受试者的提取样品中测量的SOD2基因的表达水平推断受试者的氧化应激状态,

其中当确定FOXO转录因子元件有活性且SOD2基因的表达水平与对照样品相比上调时,推断PI3K细胞信号传导通路有活性。

2.权利要求1的非暂时性存储介质,其中所述推断受试者的氧化应激状态还基于受试者的BNIP3基因的表达水平,其中当受试者的提取样品中BNIP3基因的表达水平与对照样品相比上调时且确定FOXO转录因子元件有活性,推断PI3K细胞信号传导通路有活性。

3.权利要求1或2的非暂时性存储介质,其中所述方法进一步包括:

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性确定受试者的PI3K细胞信号传导通路是否异常运行。

4.权利要求3的非暂时性存储介质,其中所述方法进一步包括:

给受试者推荐处方纠正PI3K细胞信号传导通路的异常运行的药物,其中如果基于PI3K细胞信号传导通路的推断的活性确定受试者的PI3K细胞信号传导通路是异常运行的,进行所述推荐。

5.权利要求1或2的非暂时性存储介质,其中所述方法用于指示受试者的癌症状态或癌前状态。

6.权利要求1或2的非暂时性存储介质,其中所述方法用于如下活动的至少一种:

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的诊断;

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的预后;

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的药物处方;

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的药物功效预测;

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的副作用预测;

监测药物功效;

药物开发;

测定法开发;

通路研究;

癌症分期;

基于受试者的PI3K细胞信号传导通路的推断的活性的临床试验受试者的招募;

要进行的后续测试的选择;和

伴随诊断测试的选择。

从氧化应激区分肿瘤抑制性FOXO活性的方法

发明领域

[0001] 本发明一般涉及生物信息学、基因组/转录组处理、蛋白组处理及相关技术领域。更具体地,本发明涉及FOXO转录因子家族的某些靶基因,这些靶基因是氧化应激状态的标志物并且可以用于推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态。本发明也涉及基于一或多个FOXO靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态的方法和基于在医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平并基于医学受试者中FOXO转录因子元件的推断的氧化应激状态推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性的方法。本发明进一步涉及一种产品,其包括用于确定FOXO靶基因的表达水平的引物和/或探针。本发明进一步涉及一种装置,其包括配置成执行所述方法的数字处理器、存储可被执行这种方法的数字处理设备可执行的指令的非暂时性存储介质、和包括用于使数字处理设备执行这种方法的程序代码工具的计算机程序。

背景技术

[0002] 基因组/转录组和蛋白组分析在诸如肿瘤学等医学领域中具有重要的、实际的和潜在的临床应用前景,其中已知多种癌症与基因组突变/变异的特定组合和/或特定基因的高或低表达水平是相关的,这些特定基因在癌症的生长和进化(例如细胞增殖和转移)中起作用。

[0003] 例如,对于乳腺癌样品中细胞膜上HER2受体过表达的筛选目前是用于鉴定适合HER2抑制剂如曲妥珠单抗的患者所执行的标准测试。ERBB2基因的过表达(其导致细胞膜上HER2受体的过表达)发生在所有乳腺癌的大约25％至30％中并与增加的疾病复发和不良预后是相关的。然而,HER2受体的表达决不是驱动肿瘤生长的决策性指标,这是因为通过HER2受体所启动的信号传导可以例如由下游细胞信号传导通路来抑制。这也似乎反映在用曲妥珠单抗所治疗的HER2阳性乳腺癌患者中26％的初始响应率中(Charles L.Vogel等,“Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer”,Journal of Clinical Oncology,Vol.20,No.3,February 2002,pages 719-726)。除此之外,HER2受体下游的细胞信号传导通路也可以由HER2受体下游蛋白中的突变/过表达来激活,导致(a)通过测量HER2表达水平将不会检测到的相对侵袭性肿瘤类型。

[0004] 已经表明,表征患有肿瘤(例如乳腺癌)的患者的可能性可以通过研究在HER2受体下游的细胞信号传导通路中发生的效果来改善。因而,使用靶基因表达的数学建模推断PI3K细胞信号传导通路的活性的方法已经在公开的国际专利申请WO 2015/101635 A1(“Assessment of the PI3K cellular signaling pathway activity using mathematical modelling of target gene expression”)中描述。

[0005] 根据WO2015/101635 A1,使用靶基因表达的数学建模推断PI3K细胞信号传导通路的活性的方法包括:

[0006] 至少基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性,其中该推断包括:

[0007] 确定医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平,FOXO转录因子元件控制PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的转录,该确定至少部分地基于评价将FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平与FOXO转录因子元件的活性水平相关联的数学模型;

[0008] 基于医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的所述确定的活性水平推断医学受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性。

[0009] 在本文中,已经认识到的是鉴定在HER2受体下游的细胞信号传导通路(诸如PI3K细胞信号传导通路)中发生效果的合适方式可以基于细胞信号传导通路的信号输出的测量,该细胞输出例如是通过转录因子(TF)(诸如FOXO转录因子元件,其被所述细胞信号传导通路控制)所控制的靶基因的转录。本文中所靶向的PI3K细胞信号传导通路不仅与乳腺癌相关,而且已知在许多类型的癌症中被不适当地激活(Jeffrey A.Engelman,"Targeting PI3K signalling in cancer:opportunities,challenges and limitations",Nature Reviews Cancer,No.9,August 2009,pages 550-562)。它被认为通过RTK受体家族来调控,RTK受体家族也包括HER家族。随后,PI3K细胞信号传导通路经通过多个过程传递其接收的信号,其中两个主要分支是mTOR复合物的激活和转录因子家族(通常称为FOXO)的失活(参见上面来自Jeffrey A.Engelman的文章中显示PI3K细胞信号传导通路的图)。该方法集中在PI3K细胞信号传导通路和FOXO TF家族上,FOXO TF家族的活性与PI3K细胞信号传导通路的活性实质上是负相关的,即FOXO的活性与PI3K细胞信号传导通路的无活性实质上是相关的,而FOXO的无活性与PI3K细胞信号传导通路的活性实质上是相关的。该方法通过(i)确定医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平,其中该确定是至少部分地基于评价将PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因(其转录通过FOXO转录因子元件来控制)的表达水平与FOXO转录因子元件的转录活性水平相关的数学模型,并且通过(ii)基于医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的所述确定的活性水平推断医学受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性,使得确定医学受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性成为可能。这允许改善表征患有肿瘤(例如乳腺癌)的患者的可能性,肿瘤至少部分地通过丧失调控的PI3K细胞信号传导通路来驱动,因此可能应答PI3K细胞信号传导通路的抑制剂。

[0010] 例如,细胞核FOXO3转录因子(FOXO转录因子家族的成员)可以在正常的细胞中而且也在细胞经历氧化应激的情况下(如在癌症细胞中)有活性。在两种情况下,FOXO都存在于细胞核中(参见图1)。当PI3K细胞信号传导通路变为有活性时,FOXO会从细胞核易位到细胞质,而这与FOXO的无活性是相关的。然而,当FOXO由于氧化应激而激活时,这是不可能的。

[0011] 因此,在发现FOXO有活性且在细胞核中的情况下,这可能是正常的细胞,其中PI3K通路无活性且FOXO处于肿瘤抑制性状态,或者它可能处于细胞经历氧化应激并且PI3K通路有活性但防止了FOXO从细胞核的易位和无活性的情况。因此,希望找到一种从氧化应激中区分肿瘤抑制性FOXO活性的方法,以便使得PI3K通路有活性或无活性的推断更加可靠。推断PI3K活动的决策树显示在图2中。

发明内容

[0012] 根据本发明的主要方面,上述问题通过一个FOXO靶基因或一组两个或更多个FOXO靶基因来解决,其用作医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态的标志物,所述氧化应激状态基于医学受试者的提取样品中所述一个FOXO靶基因或所述组的两个或更多个FOXO靶基因的表达水平,其中所述靶基因选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A和CAT。

[0013] 本发明基于以下认识:特异性FOXO靶基因在“正常的”(即肿瘤抑制性状态)与“氧化应激”状态之间是差异表达的,因此测量它们的表达水平允许区分这两种状态。

[0014] 在本文中,FOXO转录因子(TF)元件定义成含有至少一个FOXO TF家族成员(即FOXO1、FOXO3、FOXO4以及FOXO6)的蛋白复合物,其能够结合特异性DNA序列,从而控制靶基因的转录。

[0015] 本文中FOXO转录因子元件的氧化应激状态是指其中FOXO有活性且在细胞核中但其中PI3K通路可以是有活性或无活性的状态。如果PI3K通路有活性,则由于细胞经历氧化应激而不会发生FOXO的失活。特别地,氧化应激状态是指细胞的癌症期或癌前期的状态。

[0016] 相比之下,本文中FOXO转录因子元件的肿瘤抑制性状态是指其中FOXO在细胞核中有活性且PI3K通路无活性的状态。特别地,肿瘤抑制性状态是指细胞的正常健康状态。

[0017] 本文中的“PI3K细胞信号传导通路”或“PI3K通路”优选地是指最终导致与该通路相关的转录因子(TF)复合物的转录活性的细胞信号传导通路。在本案下,这些由上述FOXO TF家族成员组成。因此,该通路在本发明的上下文中也可称为“FOXO/PI3K细胞信号传导通路”。

[0018] “靶基因”可以是“直接靶基因”和/或“间接靶基因”。

[0019] 合适的靶基因在下文中描述。

[0020] SOD2(超氧化物歧化酶-2)是一种线粒体基质酶,其清除由线粒体中发生的广泛氧化还原和电子传递反应所产生的氧自由基。

[0021] BNIP3(BcL-2/腺病毒E1B-19-kDa蛋白相互作用蛋白3)通常表达为无活性的单体,但在毒性刺激后,它会形成稳定的同源二聚体,整合到线粒体外膜中,并且引起线粒体膜电位的丧失和细胞死亡(Sassone等,“BNIP3 has a key role in the mitochondrial dysfunction induced by mutant huntigtin”,Human Molecular Genetics,Vol.24,2015,pages 6530-6539)。

[0022] PCK1(磷酸烯醇丙酮酸羧激酶)是调控糖异生的主要靶点。PEPCK基因的转录由胰岛素、糖皮质激素、cAMP以及饮食来调控,以便将葡萄糖产生调节至生理要求。

[0023] MXI1基因编码基本的螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子,其在体外结合MAX,形成相似于MYC-MAX异二聚体的序列特异性DNA结合复合物。MXI1拮抗MYC功能且是候选的肿瘤抑制基因(Delpuech O,Griffiths B,East P,Essafi A,Lam EW,Burgering B,Downward J,Schulze A,“Induction of Mxi1-SR alpha by FOXO3a contributes to repression of Myc-dependent gene expression”,Molecular Cell Bio logy,Jul.2007;Vol.27(13),pages 4917-30)。

[0024] PPARGC1A是细胞核受体和调控代谢过程的其它转录因子的共激活物,所述代谢过程包括线粒体生物发生和呼吸、肝糖原异生和肌纤维型转换(Lin等,“Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1-alpha null

mice",Cell,2004,Vol.119,pages 121-135)。

[0025] 根据一优选的实施方案,本发明涉及至少四个FOXO靶基因、优选所有靶基因的组,其选自如上所述用作标志物的SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A和CAT。

[0026] 根据一特别优选的实施方案,本发明涉及两或更多个FOXO靶基因、优选所有靶基因的组,其选自如上所述用作标志物的SOD2、BNIP3、MXI1和PCK1。

[0027] 本发明的另一方面涉及一个FOXO靶基因或两或更多个FOXO靶基因的组作为标志物用于基于医学受试者的提取样品中所述一个FOXO靶基因或所述两或更多个FOXO靶基因的组的表达水平推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态的用途,其中所述靶基因选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A和CAT。

[0028] 术语"推断"在本发明的上下文中是指将创建的数学表达或模型应用于样品中所测量的数据集(诸如特定基因的表达水平)以获得与样品状态有关的信息的行为。例如,"推断"可以包括计算样品的评分(诸如氧化应激评分)和通过例如应用阈值推绎状态(诸如氧化应激状态),其中该评分根据样品状态高于或低于所述阈值。

[0029] "受试者"或"医学受试者"可以是人或动物。

[0030] 提取样品可以是医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的样品,或者可以来自细胞系和/或来源于医学受试者的组织培养物,并且如果适用的话,可以在实验室中进行体外培养(例如用于再生医学目的)。优选地经由活组织检查程序或其它样品提取程序,样品可以是例如从癌症病变、或从疑似癌症的病变、或从转移性肿瘤、或从存在被癌症细胞污染的液体的体腔(例如胸膜腔或腹腔或膀胱腔)、或从含有癌症细胞的其它体液等所获得的样品。提取样品的细胞也可以是来自血液恶性肿瘤(诸如白血病或淋巴瘤)的肿瘤细胞。在一些情况下,细胞样品也可以是循环肿瘤细胞(即已进入血流的肿瘤细胞)并可以使用合适的分离技术(例如单采血液成分术或常规静脉血液抽取)来提取。除了血液之外,提取样品的体液可以是尿液、胃肠道内容物或外渗液。如本文中所用,术语"提取样品"也包括以下情况,其中受试者的组织和/或细胞和/或体液已取自受试者并例如已放在显微镜载玻片上,和其中为了执行要求保护的方法,例如借助于激光捕获显微解剖(LCM)、或通过从载玻片上刮下感兴趣的细胞、或通过荧光激活细胞分选术来提取此样品的一部分。细胞或组织也可以来自正常的非恶性组织或来自除癌症之外的患病组织。

[0031] 优选的是如上所述的用途,其中推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态是基于在医学受试者的提取样品中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A和CAT的至少四个FOXO靶基因、优选所有靶基因的表达水平。

[0032] 进一步优选的是如上所述的用途,其中推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态是基于医学受试者的提取样品中选自SOD2、BNIP3、MX11和PCK1的两或更多个FOXO靶基因、优选所有靶基因的表达水平。

[0033] 根据另一主要方面,本发明涉及一种用于推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态的方法,其中该推断包括:

[0034] 确定医学受试者的提取样品中一或多个FOXO靶基因的表达水平,其中所述靶基因选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT;并且

[0035] 基于确定的医学受试者的提取样品中一或多个FOXO靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态。

[0036] 用于确定如与肿瘤抑制性状态相对的FOXO转录因子元件的氧化应激状态的靶基因区分组通过将FOXO有活性的正常乳腺组织和正常结肠组织样品中的靶基因表达谱与分别来自乳腺癌和结肠癌的样品中的靶基因表达谱进行比较来发现。

[0037] 优选的实施方案是如上所述的方法,其中所述推断是基于医学受试者的提取样品中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的至少四个、优选所有FOXO靶基因的表达水平。

[0038] 进一步优选的实施方案是如上所述的方法,其中所述推断是基于医学受试者的提取样品中选自SOD2、BNIP3、MXI1以及PCK1的两或更多个、优选所有FOXO靶基因的表达水平。

[0039] 已发现上面段落中所述的靶基因关于氧化应激状态可以特别提供有用的信息。

[0040] 在另一实施方案中,本发明涉及如上所述的方法,其中当在医学受试者的提取样品中SOD2和/或BNIP3的表达水平与对照样品相比上调时和/或当在医学受试者的提取样品中选自MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的一或多个靶基因的表达水平与对照样品相比下调时,推断FOXO转录因子元件的氧化应激状态。

[0041] 优选的实施方案是如上所述的方法,其中当在医学受试者的提取样品中SOD2和/或BNIP3的表达水平与对照样品相比上调时和/或当在医学受试者的提取样品中MXI1和/或PCK1的表达水平与对照样品相比下调时,推断FOXO转录因子元件的氧化应激状态。

[0042] 如上所述,用于确定如与肿瘤抑制性状态相对的FOXO转录因子元件的氧化应激状态的靶基因区分组通过将FOXO有活性的正常乳腺组织和正常结肠组织样品中的靶基因表达谱与分别来自乳腺癌和结肠癌的样品中的靶基因表达谱进行比较来发现。

[0043] 结果可以总结成这样,正常结肠中有活性的FOXO相对结肠癌中有活性的FOXO的比较显示:

[0044] 结肠癌中SOD2和BNIP3的表达水平增加、和

[0045] 正常结肠组织中MXI1、PCK1和PPARGC1A的表达水平增加。

[0046] 上述结果在FOXO有活性的乳腺癌相对FOXO有活性的正常乳腺组织中是可重现的:

[0047] 结肠癌中SOD2和BNIP3的表达水平增加、和

[0048] 正常结肠组织中MXI1、PCK1、CAT和PPARGC1A的表达水平增加。

[0049] 所述结果在FOXO有活性的食道癌相对FOXO有活性的正常食道组织中是可重现的:

[0050] 食道癌中SOD2的表达水平增加、和

[0051] 正常食道组织中MXI1和PPARGC1A的表达水平增加。

[0052] 因此,本发明方法可以用于指示医学受试者中的癌症或癌症前状态,特别地它可以用于确定结肠癌、乳腺癌和食道癌的存在或不存在。

[0053] 最显著区别的基因是SOD2、BNIP3(在癌症中两者均增加)和MXI1、PCK1(在癌症中两者均减少)。PPARGC1A在乳腺癌中提供较少的信息,因此是较少优选的。

[0054] 对照样品可以是从健康医学受试者提取的“正常”组织、细胞或体液的样品,或者它可以指来自多个健康医学受试者的收集样品的平均表达数据。这种表达数据可以来源于公共数据库。

[0055] 根据本发明方法也可以是至少基于受试者的氧化应激状态推断受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性的方法,包括,

[0056] 基于受试者中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的一或多个基因的

表达水平推断受试者的氧化应激状态。

[0057] 受试者的氧化应激状态优选是受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态。

[0058] 所述方法优选至少基于在受试者中所测量的PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平,受试者可以是医学受试者。优选地,所述方法使用受试者的提取样品来进行,即表达水平在受试者的提取样品中测量。

[0059] 根据本发明的进一步方面,上述方法可以整合到如例如WO 2015/101635 A1中所述的用于推断FOXO/PI3K细胞信号传导通路活性的方法中,并且改善如上所述结果的可靠性。

[0060] 优选地,推断受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性因此是基于受试者的推断的氧化应激状态和受试者中FOXO转录因子元件的活性水平。

[0061] 所述方法可以包括确定受试者中一或多个基因的表达水平。

[0062] 所述一或多个基因的表达水平优选地在受试者的提取样品中确定。

[0063] 优选地,推断受试者的氧化应激状态是基于受试者中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的至少四个、优选所有FOXO靶基因的表达水平。

[0064] 进一步优选地,推断受试者的氧化应激状态是基于受试者中选自SOD2、BNIP3、MXI1以及PCK1的两或更多个、优选所有FOXO靶基因的表达水平。

[0065] 进一步优选地,推断受试者的氧化应激状态是基于受试者中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的一个FOXO靶基因的表达水平。

[0066] 另一优选实施方案是如上所述的方法,其进一步包括至少基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性,其中该推断包括:

[0067] 确定医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平,所述FOXO转录因子元件控制FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的转录,该确定是至少部分地基于评价将FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平与FOXO转录因子元件的活性水平相关联的数学模型;

[0068] 基于所述确定的医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平和推断的医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性,

[0069] 其中推断FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性通过使用所述数学模型的数字处理设备来进行。

[0070] 本发明的进一步优选实施方案是至少基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性,其中该推断包括:

[0071] 确定医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平,所述FOXO转录因子元件控制FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的转录,该确定是至少部分地基于评价将FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平与FOXO转录因子元件的活性水平相关联的数学模型;

[0072] 基于医学受试者的提取样品中选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的一或多个FOXO靶基因的表达水平推断医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态;

[0073] 基于所述确定的医学受试者的提取样品中FOXO转录因子元件的活性水平和推断的医学受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性，

[0074] 其中推断FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性通过使用所述数学模型的数字处理设备来进行。

[0075] 通过不仅依赖于所述确定的FOXO转录因子元件的活性水平，而且包括推断的FOXO转录因子元件的氧化应激状态，推断的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性如上所述会变得更加可靠。

[0076] 如本领域技术人员将理解到，确定用于两种目的FOXO靶基因的表达水平、推断FOXO转录因子元件的氧化应激状态以及确定FOXO转录因子元件的活性水平，可以使用来自相同医学受试者的相同或不同样品和/或相同或不同探针来完成，并且可以基于如可适用靶基因的相同或不同或部分重叠的(组)。如果确定选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的靶基因的一个、两个或更多个、或所有的表达水平，则结果可以用于两种目的。优选地，仅使用用于医学受试者的一个样品来确定上述方法所需的所有表达水平。

[0077] 所述数学模型可以是概率模型、优选如WO 2015/101635 A1中所述的贝叶斯网络模型，其至少部分地基于与医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的提取样品中所测量的FOXO转录因子元件和PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平相关的条件概率，或者所述数学模型可以至少部分地基于医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的提取样品中所测量的PI3K细胞信号传导通路的一或多个靶基因的表达水平的一或多个线性组合。特别地，推断PI3K细胞信号传导通路的活性可以如公开的国际专利申请WO 2013/011479 A2(“Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression”)中所公开的那样或如公开的国际专利申请WO 2014/102668(“Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s)of target gene expressions”)中所述的那样来进行。

[0078] 根据本发明的一优选实施方案，当在医学受试者的提取样品中SOD2和/或BNIP3的表达水平与对照样品相比上调时和/或当在医学受试者的提取样品中选自MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT的一或多个靶基因的表达水平与对照样品相比下调时，推断氧化应激状态。

[0079] 根据本发明的一进一步优选实施方案，当在医学受试者的提取样品中SOD2和/或BNIP3的表达水平与对照样品相比上调时和/或当在医学受试者的提取样品中选自MXI1和/或PCK1的表达水平与对照样品相比下调时，推断氧化应激状态。

[0080] 优选地，氧化应激状态是受试者中FOXO转录因子元件的氧化应激状态。

[0081] 根据本发明的一优选实施方案，用于推断PI3K细胞信号传导通路活性的靶基因选自由下面靶基因组成的组中。

[0082] 在如上所述的优选方法中，受试者中FOXO转录因子元件的活性水平至少基于受试者的提取样品中所测量的PI3K细胞信号传导通路的一或多个、优选至少三个靶基因的表达水平来确定，所述靶基因选自AGRP、BCL2L11、BCL6、BNIP3、BTG1、CAT、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、MXI1、NOS3、PCK1、POMC、PPARGC1A、PRDX3、RBL2、SOD2以及TNFSF10。

[0083] 在如上所述的进一步优选方法中,FOXO转录因子元件的活性水平至少基于受试者的提取样中所测量的PI3K细胞信号传导通路的一或多个、优选至少三个靶基因的表达水平来确定,所述靶基因选自ATP8A1、C10orf10、CBLB、DDB1、DYRK2、ERBB3、EREG、EXT1、FGFR2、IGF1R、IGFBP1、IGFBP3、LGMN、PPM1D、SEMA3C、SEPP1、SESN1、SLC5A3、SMAD4以及TLE4和/或选自ATG14、BIRC5、IGFBP1、KLF2、KLF4、MYOD1、PDK4、RAG1、RAG2、SESN1、SIRT1、STK11以及TXNIP。

[0084] FOXO转录因子元件的活性水平优选地基于在受试者的提取样品中所测量的上述靶基因的表达水平来推断。

[0085] 特别优选的是一种方法,其中

[0086] 推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性至少基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的一或多个、优选至少三个靶基因的表达水平,所述靶基因选自AGRP、BCL2L11、BCL6、BNIP3、BTG1、CAT、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、MXI1、NOS3、PCK1、POMC、PPARGC1A、PRDX3、RBL2、SOD2以及TNFSF10和/或其中推断FOXO转录因子元件的氧化应激状态是基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO转录因子SOD2、BNIP3、MXI1以及PCK1的一或多个、优选所有靶基因的表达水平。

[0087] 进一步优选的是一实施方案,其中推断医学受试者中FOXO/PI3K细胞信号传导通路的活性是至少基于医学受试者的提取样品中所测量的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的六或更多个、优选十或更多个、更优选所有靶基因的表达水平,所述靶基因选自AGRP、BCL2L11、BCL6、BNIP3、BTG1、CAT、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、MXI1、NOS3、PCK1、POMC、PPARGC1A、PRDX3、RBL2、SOD2以及TNFSF10。

[0088] 进一步优选的是一种方法,其中所述推断进一步基于医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的提取样品中所测量的PI3K细胞信号传导通路的至少一个靶基因的表达水平,所述靶基因选自ATP8A1、C10orf10、CBLB、DDB1、DYRK2、ERBB3、EREG、EXT1、FGFR2、IGF1R、IGFBP1、IGFBP3、LGMN、PPM1D、SEMA3C、SEPP1、SESN1、SLC5A3、SMAD4以及TLE4。

[0089] 进一步优选的是一种方法,其中所述推断进一步基于医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的提取样品中所测量的PI3K细胞信号传导通路的至少一个靶基因的表达水平,所述靶基因选自ATG14、BIRC5、IGFBP1、KLF2、KLF4、MYOD1、PDK4、RAG1、RAG2、SESN1、SIRT1、STK11以及TXNIP。

[0090] 如果所述推断是进一步基于选自前述段落中所指定组中的至少一个靶基因的表达水平和选自前述段落之前段落中所指定组中的至少一个靶基因的表达水平两者,则关于这两组,上述提及的靶基因IGFBP1可以仅含有在这些组的一个中。

[0091] 本发明的另一方面涉及一种方法(如本文所述),其进一步包括:

[0092] 基于推断的医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中P13K细胞信号传导通路的活性确定PI3K细胞信号传导通路是否在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中正在异常运行。

[0093] 在一优选的实施方案中,如上所述的方法因此进一步包括基于推断的受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性确定在受试者中PI3K细胞信号传导通路是否正在异常运行。

[0094] 短语“细胞信号传导通路正在异常运行”是指该通路的“活性”不如所预期的情况,

其中术语“活性”可以指转录因子复合物驱动靶基因表达的活性。“正常”可以是当它在预期是无活性的组织中无活性并在预期是有活性的组织中有活性。再者,可能存在被认为是正常的某一活性水平,并且任何更高或更低的水平可被认为是异常的。

[0095] 本发明也涉及一种方法(如本文所述),其进一步包括:

[0096] 推荐为医学受试者处方校正PI3K细胞信号传导通路的异常运行的药物,

[0097] 其中,只有当基于推断的PI3K细胞信号传导通路的活性将PI3K细胞信号传导通路确定为在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中正在异常运行时,才进行该推荐。

[0098] 根据一优选实施方案,本发明方法因此进一步包括推荐为受试者处方校正PI3K细胞信号传导通路的异常运行的药物,其中如果基于推断的PI3K细胞信号传导通路的活性将PI3K细胞信号传导通路确定为正在受试者中异常运行,则进行该推荐。

[0099] 有利地,上述方法可以用于指示医学受试者中的癌症或癌症前状态,特别地它可以用于确定结肠癌、乳腺癌和食道癌的存在或不存在。

[0100] 本发明也涉及一种方法(如本文所述),其中所述推断包括:

[0101] 至少基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液的提取样品中所测量的PI3K细胞信号传导通路的靶基因的组的两个、三个或更多个靶基因的表达水平推断医学受试者中PI3K细胞信号传导通路的活性。

[0102] 优选地,

[0103] PI3K细胞信号传导通路的靶基因的组包括选自AGRP、BCL2L11、BCL6、BNIP3、BTG1、CAT、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、MXI1、NOS3、PCK1、POMC、PPARGC1A、PRDX3、RBL2、SOD2以及TNFSF10的至少九个、优选所有靶基因。

[0104] 一种方法是特别优选的,其中PI3K细胞信号传导通路的靶基因的组进一步包括选自ATP8A1、C10orf10、CBLB、DDB1、DYRK2、ERBB3、EREG、EXT1、FGFR2、IGF1R、IGFBP1、IGFBP3、LGMN、PPM1D、SEMA3C、SEPP1、SESN1、SLC5A3、SMAD4以及TLE4的至少一个靶基因。

[0105] 一种方法也是特别优选的,其中PI3K细胞信号传导通路的靶基因的组进一步包括选自ATG14、BIRC5、IGFBP1、KLF2、KLF4、MYOD1、PDK4、RAG1、RAG2、SESN1、SIRT1、STK11以及TXNIP的至少一个靶基因。

[0106] 如果靶基因的组进一步包括选自前述段落中所指定组中的至少一个靶基因和选自前述段落之前段落中所指定组中的至少一个靶基因两者,则关于这两组,上述靶基因IGFBP1可以仅含有在这些组的一个中。

[0107] 在进一步的方面中,本发明也涉及一种产品,其包括:

[0108] 用于确定医学受试者的提取样品中一个FOXO靶基因或者两或更多个FOXO靶基因、优选至少四个FOXO靶基因的组的基因表达水平的引物和/或探针,其中所述靶基因选自SOD2、BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGC1A以及CAT、优选选自SOD2、BNIP3、MXI1以及PCK1;并且

[0109] 任选地,进一步包括用于确定医学受试者的提取样品中除上述基因之外的基因、优选选自AGRP、BCL2L11、BCL6、BTG1、CAV1、CCND1、CCND2、CCNG2、CDKN1A、CDKN1B、ESR1、FASLG、FBXO32、GADD45A、INSR、NOS3、POMC、PRDX3、RBL2以及TNFSF1 0的FOXO/PI3K细胞信号传导通路的两或更多个靶基因的组的表达水平的引物和/或探针。

[0110] 在一优选的实施方案中,上述产品是PCR试剂盒、RNA测序试剂盒或微阵列试剂盒。

[0111] 用于本发明方法中的材料理想地合适于制备根据已知程序所产生的试剂盒。因

此,本发明提供了一种试剂盒,其包括用于检测公开的基因和序列表达的物质。这种试剂盒任选地包括具有识别描述或标签的物质或与其在本发明方法中使用相关的说明书。这种试剂盒可以含有容器,每个容器具有在这些方法中所用的各种试剂(通常以浓缩形式)中的一种或多种,这些试剂包括例如预制的微阵列、缓冲剂、适当的三磷酸核苷酸(例如dATP、dCTP、dGTP以及dTTP;或者rATP、rCTP、RGTP以及UTP)、逆转录酶、DNA聚合酶、RNA聚合酶、以及一或多种引物。典型地,也将包括一指令集。

[0112] 在本发明的上下文中,表达水平可以通过涉及检测由基因编码的mRNA的方法确定。

[0113] 例如,标志物基因表达的核酸水平的测量可以通过纯化从样品中所获的核酸分子(例如RNA或cDNA),然后通过与如上文中所定义的特异性寡核苷酸探针杂交来评估。表达水平的比较可以通过目测或借助于适当的设备来完成。检测mRNA或表达产物的方法对本领域技术人员是已知的。

[0114] 可替代地,标志物基因表达的核酸水平可以在DNA阵列或微阵列方法中检测。典型地,对来源于待测试患者的样品核酸进行处理并标记,优选地用荧光标记。随后,这种核酸分子可以用于用对应于本发明标志物基因的固定化捕获探针的杂交方法中。用于进行微阵列分析的合适装置对本领域技术人员是已知的。

[0115] 在标准设置中,DNA阵列或微阵列包括检测许多基因的固定化高密度探针。阵列上的探针与标志物基因序列的一或多个部分是互补的。典型地,cDNA、PCR产物和寡核苷酸可用作探针。

[0116] 基于DNA阵列或基于微阵列的检测方法典型地包括以下步骤:(1)从样品中分离mRNA并任选地将mRNA转化成cDNA,随后标记此RNA或cDNA。用于分离RNA、将其转化成cDNA和用于标记核酸的方法在微阵列技术手册中描述。(2)使来自步骤1的核酸与标志物基因的探针杂交。来自样品的核酸可以用诸如荧光染料Cy3(红色)或Cy5(蓝色)的染料标记。通常,对照样品用不同染料标记。(3)用探针检测来自样品的核酸的杂交,并且至少定性地(且更特别地定量地)确定样品中用于所研究标志物基因的mRNA的量。样品与对照之间的表达水平的差异可以基于信号强度的差异来估计。这些可以通过适当的软件(如但不限于例如由Affymetrix所提供的软件)来测量并分析。

[0117] 对应于所用标志物基因的探针数量不存在限制,将其点在DNA阵列上。此外,标志物基因可以由两或更多种探针来表示,探针与基因的不同部分杂交。探针针对每个选择的标志物基因来设计。这种探针典型地是包括5至50个核苷酸残基的寡核苷酸。更长的DNA可以通过PCR或化学地来合成。合成这种寡核苷酸并将它们应用于基材上的方法在微阵列领域中是众所周知的。也可以将除了标志物基因之外的基因点在DNA阵列上。例如,可以将表达水平没有显著改变的基因的探针点在DNA阵列上以使测定结果标准化或比较多个阵列或不同测定的测定结果。

[0118] 可替代地,标志物基因表达的核酸水平可以在逆转录感兴趣的转录物后以定量RT-PCR方法、优选实时PCR方法来检测。典型地,作为第一步,根据本领域技术人员已知的任何合适方法将转录物逆转录成cDNA分子。定量或实时PCR方法随后可以基于如上所述所获得的第一DNA链来进行。

[0119] 优选地,作为主要的基于FRET的此类型探针,Taqman或Molecular Beacon探针可

以用于定量PCR检测。在两种情况下,探针(用作与位于感兴趣的靶区域侧翼的一对相对引物结合使用的内部探针)优选地是如上文所定义的标志物基因特异性寡核苷酸组。在扩增靶区段后,探针可以在引物位位点之间的识别序列处选择性地结合产物,由此引起FRET信号传导相对于靶频率增加的增加。

[0120] 优选地,根据本发明待用于定量PCR方法的Taqman探针可以包括如上所定义的约22至30个碱基的特异性寡核苷酸,其在两端上用FRET对来标记。典型地,5′末端将具有更短波长的荧光团,诸如荧光素(例如FAM),并且3′末端通常用更长波长的荧光猝灭剂(例如TAMRA)或非荧光猝灭剂化合物(例如黑洞猝灭剂)来标记。优选的是待用于定量PCR的探针(特别是如上文所定义的探针)在与报告染料相邻的5′末端处没有鸟嘌呤(G)以避免在探针被降解后猝灭报告荧光。

[0121] 根据本发明待用于定量PCR方法的Molecular Beacon探针优选使用FRET相互作用来检测和定量PCR产物,其中每个探针具有5′荧光标记的末端和3′猝灭剂标记的末端。探针结构的此发夹或茎-环构型优选包括具有两个短自结合末端的茎和具有约20至30个碱基的长内部靶特异性区域的环。

[0122] 也可以用于本发明上下文中的替代性检测机制针对仅用环结构制造并且没有短互补茎区域的探针。也可以用于本发明上下文中的用于定量PCR的替代的基于FRET的方法基于使用结合靶上相邻位点的两个杂交探针,其中第一探针在3′末端具有荧光供体标记且第二探针在其5′末端具有荧光受体标记。

[0123] 根据另一公开的方面,一种装置包括数字处理器,其配置成如本文所述执行根据本发明的方法。

[0124] 根据另一公开的方面,一种非暂时性存储介质存储指令,其可由数字处理设备执行以如本文所述执行根据本发明的方法。非暂时性存储介质可以是计算机可读存储介质,诸如硬盘驱动器或其它磁存储介质、光盘或其它光存储介质、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、闪存或其它电子存储介质、网络服务器等等。数字处理设备可以是手持设备(例如个人数据助理或智能电话)、笔记本计算机、台式计算机、平板计算机或设备、远程网络服务器等等。

[0125] 根据另一公开的方面,一种计算机程序包括程序代码工具,其用于使得数字处理设备如本文所述执行根据本发明的方法。数字处理设备可以是手持设备(例如个人数据助理或智能电话)、笔记本计算机、台式计算机、平板计算机或设备、远程网络服务器等等。

[0126] 例如,本文所述的本发明也可以有利地结合以下活动来使用:

[0127] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的诊断;

[0128] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的预后;

[0129] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的药物处方;

[0130] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的药物功效预测;

[0131] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断

活性的不良反应的预测;

[0132] 监测药物功效;

[0133] 药物开发;

[0134] 测定开发;

[0135] 通路研究;

[0136] 癌症分期;

[0137] 基于在医学受试者的组织和/或细胞和/或体液中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的临床试验医学受试者的招募;

[0138] 要进行的后续测试的选择;以及

[0139] 伴随诊断测试的选择。

[0140] 根据优选的实施方案,本发明的方法因此用于以下活动的至少一种:

[0141] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的诊断;

[0142] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的预后;

[0143] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的药物处方;

[0144] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的药物功效预测;

[0145] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的不良反应预测;

[0146] 监测药物功效;

[0147] 药物开发;

[0148] 测定开发;

[0149] 通路研究;

[0150] 癌症分期;

[0151] 基于受试者中PI3K细胞信号传导通路的推断活性的临床试验受试者的招募;

[0152] 要进行的后续测试的选择;以及

[0153] 伴随诊断测试的选择。

[0154] 在阅读和理解附图、以下说明书且特别是在阅读本文下面所提供的详细示例后,进一步的优点对本领域普通技术人员将是显而易见的。

[0155] 应当理解的是本发明的方法、装置、非暂时性存储介质以及计算机程序具有相似和/或相同的优选实施方案,特别是如从属权利要求中所限定。

[0156] 应当理解的是本发明的优选实施方案也可以是从属权利要求或上面实施方案与相应独立权利要求的任何组合。

[0157] 参考下文所述的实施方案,本发明的这些和其它方面将显而易见并被阐明。

附图说明

[0158] 图1示意性地显示了细胞中的FOXO/PI3K细胞信号传导通路,其中FOXO3位于细胞核中。

[0159] 图2显示了用于推断PI3K细胞信号传导通路活性的示意性决策树。

[0160] 图3显示了使用表1中所示的所有基因和探针,在数据集中指定的每个亚组的氧化应激评分。

[0161] 图4显示了仅那些如由WO 2010/101635 A1中所述的FOXO活性模型所推断具有

FOXO活性的样品的氧化应激评分。

[0162] 图5显示了通过仅使用信息量最大的氧化应激诱导的FOXO靶基因SOD2、MXI1、PCK1以及BNIP3所获得的氧化应激评分。

[0163] 图6显示了通过添加氧化应激节点而结合氧化应激的示意性FOXO模型结构。出于可读性目的,未显示表示探针集的节点。

[0164] 图7显示了数据集GS20916上所测试的实施例2中所述和图6中所示的模型的结果。x轴显示了转录复合物(TC)节点有活性的概率,并且y轴显示了OXI(氧化应激状态)节点有活性的概率。黑色圆圈表示正常结肠样品,空心圆圈表示腺癌样品,并且十字表示结肠癌样品。

[0165] 图8显示了预测FOXO活性的贝叶斯计算模型。A.用作建模方法基础的贝叶斯网络结构显示为细胞信号转导通路的转录程序的简化模型,其由三种类型的节点组成:转录因子、靶基因和对应于靶基因的微阵列探针组。B.在公共GEO数据集GSE16573上训练计算FOXO3模型,高数据集由来自HUVEC的Affymetrix微阵列2.0Plus表达数据组成,HUVEC含有4OHT可诱导的FOXO3.A3-ER表达构建体。每个条柱表示样品分析结果。纵轴表示FOXO“有活性”(水平轴上方的值)相对于“无活性”(在水平轴下方的值)的概率。

[0166] 图9显示了乳腺癌症细胞系中正确预测的FOXO和PI3K活性。A.在不存在或存在多西环素(dox)培养16小时的MCF7-FOXO3.A3和MDA-MB-231细胞中FOXO3表达水平的Western印迹分析。更低的FOXO3印迹表示相同印迹的更长时间曝光。B.计算FOXO3模型的生物学验证使用了用20％FBS、PI3K抑制剂LY294002、多西环素或多西环素和LY294002的组合处理16小时的MCF7-FOXO3.A3细胞。每个条柱表示一个样品的分析结果。纵轴表示FOXO3“有活性”(水平轴上方的值)相对于“无活性”(在水平轴下方的值)的概率。C.计算FOXO3模型的生物学验证使用了用多西环素处理16小时的MCF7-FOXO3.A3和MDA-MB-231细胞。每个条柱表示一个样品的分析结果。纵轴表示FOXO3“有活性”(水平轴上方的值)相对于“无活性”(在水平轴下方的值)的概率。

[0167] 图10显示了抑制PI3K通路并诱导FOXO活性的靶向药物。公共数据集来自用靶向生长因子通路的药物处理的样品。FOXO活性评分指示为log2odds。由Wilcoxon秩统计测验产生的p值指示在图中。A.GEO GSE51212.如所示(从左至右),肺癌细胞系HCC827用载体(DMSO)或者用埃罗替尼、AZD6244(司美替尼)或BEZ235处理。埃罗替尼抑制EGFR;司美替尼特异性抑制MEK1/MEK2;BEZ235是PI3K/mTOR的双重抑制剂。B.GEO GSE30516数据集.表示三阴性(BT20)、ER阳性(MCF7)、和HER2阳性乳腺癌(MDA-MB-453)的三种乳腺癌症细胞系用埃罗替尼处理(所示的时间段,从左到右)。

[0168] 图11显示了结肠、结肠腺瘤和结肠癌中的FOXO活性和细胞定位。A.GSE8671数据集内相应正常结肠和结肠腺瘤患者样品中的计算FOXO模型的生物学验证。每个条柱表示一个样品的分析结果。纵轴表示FOXO3“有活性”(水平轴上方的值)相对于“无活性”(在水平轴下方的值)的概率。左侧的条柱表示正常组织,右侧的条柱表示腺瘤样品。B.计算FOXO3模型的生物学验证使用了具有正常结肠组织样品(“正常结肠,粘膜”:来自肿瘤组织的显微解剖正常的粘膜;“远端结肠,粘膜”:来自远端健康组织;“正常结肠,隐窝”:来自肿瘤组织的显微解剖正常的隐窝;“远端结肠,隐窝”:来自远端健康结肠的显微解剖隐窝;“结肠,手术”:来自正常的结肠的全厚度组织)、结肠腺瘤(在显微解剖粘膜、显微解剖隐窝和完整的手术样

品中所分离的)和癌(在显微解剖粘膜、显微解剖隐窝和完整的手术样品中所分离的)患者样品的公共数据集(GSE20916)。每个条柱表示一个样品的分析结果。纵轴表示FOXO3“有活性”(水平轴上方的值)相对于“无活性”(在水平轴下方的值)的概率。左侧的条柱表示正常组织,中间的条柱表示腺瘤样品,并且右侧的条柱表示结肠癌样品。C.正常结肠、结肠腺瘤和两个癌症患者样品中FOXO3和苏木精的免疫组织化学染色。下面一组是通过黑方框所示区域的放大。

[0169] 图12显示了预测的FOXO活性和FOXO活性的肿瘤抑制性模式与氧化应激模式之间的区分。为获得更大的用于分析的样品数量,编译并分析了来自GEO数据库的多个公共Affymetrix数据集(结肠:GSE14333、GSE20916、GSE2109、GSE37364、GSE39084、GSE40967、GSE4183、GSE8671;乳腺:EMTAB365、GSE10780、GSE12276、GSE18146、GSE21653、GSE26910、GSE42568、GSE45827、GSE6532、GSE7307、GSE20685、GSE9195、GSE17907;前列腺:GSE2109、GSE32982、GSE3325、GSE46602、GSE55945、GSE7307)。对于每个分析的样品,FOXO活性显示为Log2odds。虽然连续缩放,但是当FOXO活性评分高于0时,FOXO原则上被认为有活性。实心圆中的FOXO有活性样品具有高于FOXO有活性的正常健康组织样品中SOD表达的平均值±2SD的SOD2表达水平,指示氧化应激诱导的FOXO活性的高可能性。圆圈表示SOD2表达处于正常范围的FOXO有活性样品,指示FOXO可能在肿瘤抑制性模式中有活性。PI3K活性样品的数量表示FOXO无活性样品的数量加上FOXO有活性的高SOD2样品的数量。关于详细解释,参见正文。A.结肠癌B.乳腺癌。关于根据Perou的均匀乳腺癌亚分型的细节,参见实施例4中的方法。C.前列腺癌。

[0170] 图13显示了PI3K-FOXO通路和FOXO活性的肿瘤抑制性模式与氧化应激模式之间的区分。A.PI3K-FOXO通路和与SOD2靶基因表达的关系。在健康正常组织中,FOXO诱导了控制细胞分裂的靶基因的转录。当PI3K通路被激活时,或通过基因组突变或通过来自微环境的刺激,FOXO活性被阻断,对细胞分裂的控制丧失并且细胞代谢增加,与氧化应激相关。氧化应激诱导了FOXO的激活,其现在具有可替代功能以防御细胞中的应激情况的后果。略微改变FOXO靶基因表达谱以便现在也包括SOD2。B.就组织样品中PI3K活性进行决策的决策树。此简化决策树是有效的,基于以下假设:(1)FOXO在癌症细胞中表达,和(2)被健康的FOXO有活性细胞的有限污染。

具体实施方式

[0171] 以下实施例仅说明特别优选的方法和与其相关的选择的方面。其中所提供的教导可以用于构建几种测试和/或试剂盒,例如以检测、预测和/或诊断一或多个细胞信号传导通路的异常活性。再者,在使用如本文所述的方法时,可以有利地引导药物处方,可以进行药物预测和药物功效的监测(和/或不良反应),可以预测并监测药物抗性,例如以选择待进行的随后测试(如伴随诊断测试)。以下实施例不应解释为限制本发明的范围。

[0172] 实施例1:使用线性评分推断FOXO转录因子元件的氧化应激状态的示例性实施方案

[0173] 此处呈现了基于FOXO靶基因SOD2、BNIP3、PCK1、MXI1、PPARGC1A以及CAT的简单线性评分。对于与前述基因相关的每个探针组而言,在此实施例中,将每个靶基因的表达与其在健康样品中的表达进行比较,其中FOXO通路已知在其肿瘤抑制性形式中有活性而在其肿

瘤促进形式中没有活性。

[0174] 在此实施例中,阈值定义为健康组织样品中表达水平的平均值加上三倍标准偏差,可替代地如果基因由于FOXO通路的氧化应激诱导活性而上调(这是SOD2和BNIP3的情况),则可以使用两倍标准偏差或任何其它正数。如果基因在正常的FOXO活性中上调(这是PCK1、MXI1、PPARGC1A以及CAT的情况),则阈值设定为在健康样品中表达的平均值减去三倍标准偏差。然后对于每个样品,评分通过为每个表达(表达超过或低于对于分别通过氧化应激上调和通过肿瘤抑制性FOXO活性上调的基因的设定阈值)添加点来计算。

[0175] 此处,使用公共可获得的结肠样品数据集GSE20916的此评分结果使用表1中所示的所有基因和探针组来显示,该结肠样品含有描绘为正常结肠样品的健康结肠样品、腺(癌)和结肠癌。

[0176] 表1:氧化应激诱导的FOXO靶基因

[0177]

SOD2	1566342_at
SOD2	215078_at
SOD2	215223_s_at
SOD2	216841_s_at
SOD2	221477_s_at
MXI1	202364_at
PCK1	208383_s_at
BNIP3	201848_s_at
BNIP3	201849_at
CAT	201432_at
CAT	211922_s_at
CAT	215573_at
PPARGC1A	1569141_a_at
PPARGC1A	219195_at

[0178] GSE20916中指定的每个亚组的评分显示在图3中。如预期,癌样品的评分高于正常(健康)样品,这表明可以使用前述基因的表达水平检测结肠癌样品(第7组和第8组)中肿瘤促进FOXO活性,因为它们的FOXO氧化应激评分明显高于健康结肠样品(第1组至第4组)的评分。相比之下,如通过更高的FOXO氧化应激评分而显而易见的,许多腺瘤样品(第5组和第6组)与正常结肠组织相比也具有更高的FOXO氧化应激评分。

[0179] 图4描绘了仅那些来自GSE20916具有FOXO活性的样品的FOXO氧化应激评分,FOXO活性使用WO 2010/101635 A1中所述的FOXO活性模型确定。而且在此情况下,结肠癌样品(第7组和第8组)与绝大多数正常或健康结肠样品(第1组至第4组)相比具有更高的FOXO氧化应激评分。而且此处,腺癌样品(第5组)似乎位于正常样品与结肠癌样品之间,然而发现仅三分之一的腺癌样品具有有活性的正常FOXO TF元件。

[0180] 对于所有来自GSE20916的样品通过仅使用信息量最大的氧化应激诱导的FOXO靶基因SOD2、MXI1、PCK1以及BNIP3所获得的结果显示在图5中。观察到相似的行为。

[0181] 作为基于连续缩放上实际测量的基因表达水平的此离散评分的替代,提出了表达值的可替代变换:

[0182] “z-评分”,即连续表达水平缩放,使得跨越所有样品的平均值是0且标准偏差是1,

[0183] “模糊的”,即使用以下格式的sigmoid函数将连续表达水平转换成0与1之间的值:1/(1+exp((thr-expr)/se)),其中expr是连续表达水平,thr是如前所述的阈值,并且se是影响0与1之间差异的软化参数。

[0184] 实施例2:改善WO 2015/101635 A1中所述的贝叶斯网络的示例性实施方案

[0185] 作为对FOXO通路中的氧化应激建模的可替代方法,将WO 2010/101635 A1中所述的贝叶斯网络改善成包括表示氧化应激诱导的FOXO活性的单独模块。除了包括定义氧化应激状态的额外节点的事实之外,贝叶斯网络的结构保持不变。此节点称为OXI且它具有两种状态:它或是有活性的或是无活性的。图6示意性地表示通过添加氧化应激节点而整合了氧化应激的FOXO模型结构。出于可读性目的,尚未显示表示探针组的节点。表1显示了与BNIP3、SOD2、MXI1以及PCK1相关的探针组。与仅连接到TC(转录复合物)节点的靶基因相关的探针组在此实施例实施方案中与WO 2015/101635 A1中所述的相同。如在图6中可见,在FOXO通路与氧化应激之间存在有向边。这允许整合不可能具有无活性FOXO通路并同时具有氧化应激的知识。

[0186] 如先前所定义,存在四种基因(SOD2、BNIP3、PCK1以及MXI1),其对于氧化应激诱导的FOXO活性而言是信息量最大的指标。因此,可以在节点OXI与基因SOD2、BNIP3、PCK1以及MXI1之间找到有向边。基因SOD2和BNIP3在存在氧化应激的情况下具有更高的表达水平,而这就是为什么仅存在来自OXI而不是TC的有向边。基因PCK1和MXI1受氧化应激FOXO和‘正常’FOXO节点两者影响。因此,这些基因具有来自TC节点和OXI节点两者的有向边。此模型中其余的基因仅受FOXO通路影响,并且为此仅在TC状态与其余的靶基因之间存在有向边。此处显示了具有这四种FOXO氧化应激基因的贝叶斯网络,但本领域技术人员也可以容易地将此扩展到包括剩余的两个基因PPARGC1A和CAT。

[0187] 如在WO 2015/101635 A1中可见,网络中的所有节点必须借助于条件概率表(CPT)来定量以允许定量推理。由于氧化应激节点的添加,因此需要稍微改变如表1中所示的基因CPT和探针组的校准。在WO 2015/101635 A1中,探针组与靶基因节点之间的边的CPT在通路活性为已知的样品上来校准,但现在也需要使用已知具有氧化应激诱导的FOXO活性的样品。对此的原因是需要对受氧化应激影响的基因的表达水平做出区分。因此,仅受氧化应激节点影响的基因的探针组使用所述通路被关闭作为无活性样品的样品以及具有氧化应激的样品作为活性样品的样品来校准。对于PCK1和MXI1的探针组而言,使用了它们仅在氧化应激不是FOXO活性的原因的情况下在FOXO有活性的样品中具有更高表达水平的信息。因此,选择已知具有氧化应激诱导的FOXO活性的样品作为这些探针组的无活性样品,而选择正常活性FOXO样品(无氧化应激)作为这些探针组的活性样品。对于属于受FOXO TC节点影响的基因的探针组而言,仅校准保持不变。TC与靶基因之间的CPT和仅具有来自OXI状态的边的基因与WO 2015/101635 A1中的相同。TC与OXI之间新定义的CPT显示在表2中。此表反映了在不存在TC的情况下氧化应激是不可能发生的知识,而没有在存在TC的情况下关于氧化应激的现有知识。需要为具有来自TC节点和OXI节点两者的有向边的基因定义另一CPT。由于TC和OXI两者都具有两种状态,它们组合为总共四种可能性,因此此表具有八个表项。

此情况下为PCK1和MXI1定义的此表显示在表3中。

[0188] 表2:P[OXI|TC]的条件概率。

[0189] P[OXI|TC]	OXI＝无活性	OXI＝有活性
[0190] TC＝不存在	0.95	0.05
[0191] TC＝存在	0.5	0.5

[0192] 表3:受TC和OXI两者影响的靶基因的条件概率:P[TG|TC,OXI]。

[0193]

P[TG|OXI, TC]	OXI= '无活性'		OXI= '有活性'	
	TG ='下'	TG ='上'	TG ='下'	TG ='上'
TC ='不存在'	0.95	0.05	0.95	0.05
TC= '存在'	0.3	0.7	0.95	0.05

[0194] 在下文中,来自数据集GSE20916的样品用于校准这种贝叶斯网络。此数据集包含正常、腺瘤、腺癌和结肠癌样品。这些样品允许校准网络,这是因为实验证据表明在正常结肠样品中FOXO通路有活性,但不存在氧化应激。我们选择样品GSM523290、GSM523314、GSM523289以及GSM523310,这是因为这些正常结肠样品通过WO 2015/101635 A1的FOXO模型预测为最有活性的。所选的氧化应激状态FOXO校准样品是通过WO 2015/101635 A1的FOXO模型预测为最有活性的癌结肠样品:GSM523331、GSM523303、GSM523344以及GSM523323。最后,需要具有无活性FOXO通路的样品。如通过WO 2015/101635 A1的FOXO模型所预测,这些样品选择为最无活性的癌:GSM523372、GSM523313、GSM523332以及GSM523283。

[0195] 在图7中,描述的模型在数据集GSE20916上测试。对于此集中的每个样品,计算FOXO通路为有活性的概率、TC节点的概率和FOXO通路处于氧化应激状态中的概率,即OXI节点的概率。几乎所有如黑点所示的正常结肠样品都在没有氧化应激的情况下预测成具有活性FOXO通路,而这是符合预期的。腺癌且尤其是结肠癌样品与正常样品相比显示明显不同的FOXO活性和氧化应激诱导活性组合。这显示从氧化应激活性区分正常FOXO活性是可能的。

[0196] 这些结果证实前述FOXO靶基因,PCK1、MXI1、SOD2以及BNIP3将会指示氧化应激诱导的活性(换言之FOXO通路的肿瘤抑制性或肿瘤促进活性),并可以以这种贝叶斯网络来解释,该贝叶斯网络能够更好地检测FOXO通路的肿瘤抑制性活性或氧化应激相关的活性,该活性可能是肿瘤促进的。这是一种新颖且富有创造性的技术实现,因为在现有技术中并没有提及或暗示添加依赖于FOXO靶基因亚组节点的OXI节点(其指示FOXO通路的氧化应激诱导的活性)以及'正常'FOXO活性结果的节点。

[0197] 本文所示的方法可以用于例如诊断PI3K细胞信号传导通路的(异常)活性、基于推断的PI3K细胞信号传导通路的活性的预后、基于推断的PI3K细胞信号传导通路的活性的临床试验中医学受试者的招募、选择待执行的后续测试、选择伴随诊断测试、临床决策支持系统等等。在此方面,参考公开的国际专利申请WO 2013/011479 A2("Assessment of cellular signaling pathway activity using probabilistic modeling of target gene expression")和公开的国际专利申请WO 2014/102668 A2("Assessment of cellular signaling pathway activity using linear combination(s)of target gene

expressions”),这些专利申请更详细地描述了这些应用。

[0198] 实施例3:选择指示氧化应激的基因

[0199] 对于不同的组织来源而言,确定了具有如通过FOXO3模型所评估的活性FOXO3评分的癌症组织与根据所述模型具有活性FOXO3评分的相应正常组织之间的氧化应激相关基因的差异mRNA表达。如通过Affymetrix微阵列(GeneChip® Human Genome U133 Plus 2.0阵列)上的基因特异性探针组所测量的基因表达水平从公共GEO数据集获得,并在来自这种数据集的大量组织样品上取平均值。随后,从来自同一组织来源的癌症组织样品或非癌症状况中所测量的相同mRNA的各自平均水平中减去来自非恶性正常组织的氧化应激相关基因BNIP3、MXI1、PCK1、PPARGGC1、SOD2的平均mRNA表达水平。例如,从几种不同肺癌亚型的平均表达水平中减去SOD2基因(两个探针组,215223_s和216841_s)的正常肺平均表达水平。对于各自基因的每个探针组而言,减去的组织样品类型在表4中左侧来指示,减去的平均mRNA表达水平在右侧每个基因符号下方来指示。方框中的数字指示差异表达的水平且正值指示减法导致阳性结果;负水平指示阴性结果。在非恶性状况结肠腺瘤(A)、巴雷特食管(C)和子宫内膜(E)中,氧化应激相关基因没有过表达。相比之下,在大多数癌症类型(A-D,F-H)中,与相应的正常组织相比,氧化应激相关基因过表达。对于FOXO3和ESR表达水平而言显示了相似的减法结果,以指示这些转录因子水平没有差异表达。含有来自正常结肠、结肠腺瘤和结肠癌(A)的样品的GEO数据集用于引导集以发现氧化应激相关基因。呈现了其它GEO数据集(B-H)以验证非结肠相关癌症类型和非恶性状况中的氧化应激基因组。

[0200] 实施例4:SOD2在FOXO活性的两种功能状态之间进行区分的用途

[0201] PI3K信号转导通路通常在癌症中是过度激活的。肿瘤对PI3K通路抑制剂是潜在敏感的,但缺乏评估功能PI3K活性的可靠诊断测试。因为PI3K通路负调控FOXO转录因子,所以FOXO靶基因表达与PI3K活性是反向相关的。开发了基于知识的贝叶斯计算模型,使用FOXO靶基因mRNA水平推断癌症组织样品中的PI3K活性。在各种癌症细胞系中,用此模型观察到的是添加PI3K抑制剂引起FOXO活性的增加,证实PI3K通路活性的降低。在组织样品中,预测FOXO活性在具有不同侵袭性的多种癌症类型中有活性。细胞氧化应激与癌症和FOXO的可替代激活物相关,并时常与PI3K通路活性相关。发现SOD2在FOXO激活的两种模式之间差异表达。定义了健康组织SOD2表达的阈值水平,在该水平之上,FOXO活性被认为是氧化应激诱导的。在缓慢生长的Luminal A乳腺癌和低Gleason前列腺癌中,FOXO典型地以PI3K介导的方式有活性,指示无活性的PI3K通路。在更侵袭性的Luminal B中,发现HER2和基底样乳腺癌FOXO时常或无活性或通过氧化应激诱导而有活性,指示PI3K通路活性的高可能性。决策树有助于评估癌症样品中的PI3K通路活性。此基于mRNA的FOXO模型可用于ErbB-PI3K通路靶向药物的应答预测。

[0202] 在过去十年中,癌症的系统治疗从常规化疗转向在个体患者基础上靶向所选肿瘤性状的药物的施用。此“精准医学”方法需要可靠地预测对靶向药物的应答的生物标志物(1)。癌症生长和转移通过大约10至12个细胞信号转导通路来驱动,这些细胞信号转导通路相对独立于来源的癌症细胞类型(2-4)。由于如受体酪氨酸激酶扩增、PTEN丧失、激活PIK3CA中突变的基因组变化或者受来自癌症细胞微环境的刺激,因此这些细胞信号转导通路之一,PI3K通路,主要的细胞生长因子信号传导通路之一,在癌症中时常被过度激活。PI3K通路抑制剂或单独地或与其它靶向策略或常规化疗组合用于癌症治疗中(5-7)。尽管

基于PI3K通路突变分析选择了潜在应答患者,但是仅患者亚人群充分地应答药物(8,9)。为改善药物应答的预测并监测治疗效力或出现的耐药性,需要测量功能PI3K活性的测试。

[0203] 先前,基于测量通路特异性转录因子的靶基因mRNA水平,描述了基于知识的计算方法用于评估癌症组织样品中的信号转导通路活性(10,11)。现在,基于FOXO与PI3K通路活性之间众所周知的反向关系,报道了用于定量评估PI3K通路活性的基于mRNA的诊断学开发,其使用Forkhead Box O(FOXO)转录因子诱导的转录作为读出(12-16)。使用用PI3K通路抑制剂处理的或携带多西环素可诱导的活性FOXO3构建体的乳腺癌症细胞系和肺癌细胞系对该模型进行生物学验证。

[0204] 在癌症组织中,FOXO可以通过细胞氧化应激被可替代地激活,细胞氧化应激是癌症中的共同性状,其干扰与PI3K通路活性的反向关系。SOD2/MnSOD FOXO靶基因水平用于在FOXO活性的两种功能状态之间进行区分,导致评估个体患者癌症样品中PI3K通路活性的稳健方法。

[0205] 方法

[0206] 用于FOXO3活性的基于细胞培养的模型系统

[0207] 将MCF7和MDA-MB-231乳腺癌症细胞系在含有10%FBS(Lonza)、100U/ml青霉素和100μg/ml链霉素(Lonza)的DMEM-F12中培养。使用聚乙烯亚胺将第三代包装载体转染到慢病毒颗粒生成的HEK293T细胞中(17)。用含有pINDUCER20-FOXO3.A3的慢病毒稳定地转导MCF7和MDA-MB-231细胞,允许组成型活性FOXO3(FOXO3.A3)的多西环素诱导的表达(13,18,19)。细胞用20%FBS或10M PI3K抑制剂LY294002(Selleckchem)处理16小时以分别激活和失活内源性PI3K通路。通过用10ng/ml多西环素处理16小时诱导FOXO3.A3表达。

[0208] RNA分离和Affymetrix微阵列杂交

[0209] 处理的细胞在如所示各自孵育16小时后收获,使用RNeasy试剂盒(Qiagen)分离RNA,并通过ServiceXS(GenomeScan、Leiden、The Netherlands、http://www.genomescan.nl)和Eurofins AROS Denmark(http://arosab.com/)在Affymetrix HT HG-U133+PM阵列板上杂交。

[0210] Affymetrix的质量控制

[0211] 在所有Affymetrix微阵列数据中,从对此研究进行的实验和来自公共GEO数据库的数据集,都进行了广泛的质量控制。所用的所有微阵列都来自Affymetrix HG-U133Plus2.0或Affymetrix HG-U133+PM微阵列,这些微阵列已经用具有'随机效应'汇总的fRMA进行处理(23)。原则上,即使在一些少数重新选择的情况下,Affymetrix HG-U133+PM平台也含有HG-U133Plus2.0平台的所有完美匹配探针。为了使来自两种微阵列类型的处理数据是可比较的,使用了仅含有共享探针的芯片描述文件,并从HG-U133Plus2.0 frmavecs获取此子集的处理参数以处理来自这两个平台的数据。

[0212] 已使用几个质量检查执行微阵列样品的质量控制。这些检查包括所有PM探针强度的平均值、阴性或极端(>16位)强度值、poly-A RNA(样品制备加标)和标记的cRNA(杂交加标)对照、ACTB和GAPDH 3'/5'比率、通过affyQCReport包确定的阳性和阴性边界对照的强度值和强度中心和通过来自affy包的AffyRNAdeg函数确定的RNA降解值。来自未通过质量准则的乳腺癌和结肠癌数据集的样品从进一步分析中除去。

[0213] 表5显示了已使用的数据集和它们出现的图。

[0214] 表5：

[0215]

数据集	预处理	目的	出现
GSE16573	fRMA	校准	图 8
专有数据	PMfRMA	验证	图 9
GSE51212	fRMA	验证	图 10

[0216]

GSE30516	fRMA	验证	图 10
GSE8671	fRMA	结肠	图 11
GSE20916	fRMA	结肠	图 11
GSE14333	fRMA	结肠	图 12
GSE37364	fRMA	结肠	图 12
GSE39084	fRMA	结肠	图 12
GSE40967	fRMA	结肠	图 12
GSE4183	fRMA	结肠	图 12
E-MTAB-365	fRMA	乳腺	图 12
GSE10780	fRMA	乳腺	图 12
GSE12276	fRMA	乳腺	图 12
GSE17907	fRMA	乳腺	图 12
GSE20685	fRMA	乳腺	图 5
GSE21653	fRMA	乳腺	图 5
GSE26910	fRMA	乳腺	图 5
GSE42568	fRMA	乳腺	图 5
GSE45827	fRMA	乳腺	图 5
GSE6532	fRMA	乳腺	图 5
GSE7307	fRMA	乳腺	图 5
GSE9195	fRMA	乳腺	图 5

[0217] Westem印迹

[0218] Western印迹分析使用标准的6％-15％SDS-PAGE进行。蛋白用FOXO3的一抗兔抗体(1∶2000)(H144,Santa Cruz)检测。将印迹与HRP缀合的二抗在4℃下育16小时。使用ImageQuant LAS 4000扫描仪(GE healthcare),蛋白用增强的化学发光剂(Biorad)可视化。

[0219] 免疫荧光和免疫组织化学

[0220] 对于免疫荧光染色,细胞在玻璃盖玻片上生长,使用4％多聚甲醛固定并用含有2％牛血清白蛋白(BSA)(Invitrogen)和0.1％正常山羊血清(Invitrogen)的PBS封闭。将细胞与FOXO3抗体(Foxo3A Rabbit MAb,1:500CST-75D8)、二抗Alexa563缀合的抗体和DAPI(Sigma)温育。载玻片在Zeiss LSM710共聚焦显微镜上成像。

[0221] 对于FOXO3免疫组织化学染色,使4μm福尔马林固定石蜡包埋的(FFPE)组织样品的切片脱石蜡并再水合。在阻断内源性过氧化物酶活性后,用pH 9.0的TE缓冲液(Dako)在95℃至96℃的水浴中25分钟进行抗原恢复。在冷却至少15min并用PBS洗涤步骤后,样品用PBS中的1％BSA封闭15分钟。然后将切片与FOXO3抗体(1:50,CST-75D8)在室温温育1小时。可视化使用Dako Envision+TM-System抗-兔-HRP(DAB)实现。作为复染剂,使用了Gill’s 2Heamatoxilin。图像用3D Histech扫描仪生成。阴性对照由在不添加一抗的情况下经历相

似染色程序的切片构成。作为阳性对照,使用了非恶性扁桃体组织。

[0222] 用于预测FOXO活性的计算模型的开发

[0223] 如先前所述,FOXO转录活性的计算模型的开发是基于概率贝叶斯网络推断(11)。

[0224] 信号转导通路建模方法是基于使用概率贝叶斯网络推断从其靶基因的表达谱推断通路活性。先前,开发这种模型以确定Wnt和ER通路的功能活性。如早先所述,贝叶斯网络使用用于MATLAB的Bayes Net Toolbox来构建。用作建模方法基础的贝叶斯网络结构是细胞信号转导通路的转录程序的简化模型(图8A),其由三种类型的节点组成:(a)转录复合物、(b)靶基因和(c)对应于靶基因的微阵列探针组。该模型描述了(i)靶基因的表达如何依赖于转录复合物激活和(ii)探针组强度如何反过来依赖于各自靶基因的表达。

[0225] 使用实验数据对贝叶斯网络模型中的概率关系进行定量,以便使定量推理能够在新实验样品上进行。描述靶基因与它们各自探针组(ii)之间关系的参数在具有FOXO3.A3.ER构建体稳定转染的HUVEC细胞系上进行训练,其中用4-OHT刺激12小时产生了活性FOXO转录程序,用作FOXO3有活性训练样品,并在没有刺激的情况下用作FOXO3无活性训练样品(公共数据可在GSE16573(20)获得)。在PI3K通路的情况下,通路有活性的活性评分与FOXO3转录因子处于活性转录状态的概率成反比。如别处(11)所述,手动设定加强转录复合物与靶基因(i)之间关系的参数以改善模型跨越不同组织类型的一般化行为。

[0226] 一旦该模型已被校准,通过在底层中将探针组测量值作为观察结果输入,并通过在模型中倒推(inferring backwards)FOXO3转录因子的活性概率,它可以用于新肿瘤样品的微阵列(Affymetrix HG-U133Plus2.0)数据上。通过将探针组测量值作为观察结果输入该模型中,倒推FOXO转录因子活性评分为FOXO转录因子几率p/(1-p)的log-2值,将该模型固定(frozen)并应用于细胞系和组织样品的微阵列数据。如果通路活性超过高于0的活性评分(对应于高于1比1的通路为有活性的几率),则将样品分类为FOXO有活性,如果活性评分低于0,将样品分类为FOXO无活性。

[0227] 手动设定加强FOXO转录复合物与靶基因之间关系的参数以改善跨越不同组织类型的模型的一般化行为(11)。描述靶基因与其各自探针组之间关系的参数在携带可诱导的组成型活性FOXO3.A3-ER的Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC)的公共数据集上校准,设定FOXO活性的阈值(GSE16573)(20)。通过将探针组测量值作为观察结果输入该模型中,倒推FOXO转录因子活性评分为FOXO转录因子几率p/(1-p)的log-2值,将该模型固定并应用于细胞系和组织样品的微阵列数据。出于验证目的,FOXO活性分析总是在独立的fRMA(除非另有指示)预处理的来自描述实验和来自公共GEO数据集的Affymetrix HG-U133Plus2.0微阵列数据上进行。

[0228] FOXO3A的直接靶基因的鉴定

[0229] 为了最佳性能,跨越多种不同组织类型,数学模型应该含有FOXO转录因子的直接靶基因。不幸地,如KEGG(www.genome.jp/kegg)和Biocarta(www.biocarta.com)的通路数据库在此方面是不完整和不一致的(23)。因此,基于每个个体基因为各自转录复合物的直接靶基因的广泛科学证据来手动选择靶基因,广泛科学证据包括启动子区域增强子基序分析、转录因子结合实验(EMSA和ChIP)、基因启动子荧光素酶报告基因实验以及差异mRNA表达分析。广泛评价了使用PubMed从MEDLINE数据库中所检索的关于FOXO靶基因的可获得文献。此外,通过仅选择具有多个可靠证据源表明被一或多个FOXO家族成员转录调控的基因

从Thomson-Reuters的Metacore提取靶基因。最终,使用如早先所述的相似方法学(11),根据文献证据排序靶基因。也包括在通过van der Vos和Coffer(24)公开的列表中的仅排序最高的靶基因才被选为“真正的”靶基因。

[0230] 与氧化应激相关的SOD2水平

[0231] 为研究健康组织与肿瘤组织的FOXO活性样品之间个体FOXO靶基因表达水平的差异,使用了来自健康组织样品和相应的恶性前或恶性肿瘤组织样品的公共可获得的微阵列数据集(表7)。

[0232] 在通过计算FOXO模型评分为FOXO有活性的样品中,表7显示了如通过Affymetrix微阵列上指示的探针组所测的两个FOXO3靶基因SOD2和BNIP3的平均表达水平(标准偏差以斜体显示)。GEO数据集编号在该表中指示。A.样品基于高于5.6(概率高于0.98)的FOXO3活性概率评分(根据FOXO模型)从GEO样品集中选择;B.样品基于高于0的FOXO3活性概率评分(根据FOXO模型)从GEO样品集中选择。

[0233] 在微阵列上的不同基因特异性探针组上所测的log2-缩放的标准化强度反映了基因表达水平。FOXO靶基因表达水平在FOXO活性肿瘤与健康组织样品之间来比较。

[0234] 为了在不存在氧化应激的情况下确定SOD2表达水平的变化,对于健康正常组织的不同类型确定了Affymetrix SOD2探针组值的平均值+2SD。在SOD2 mRNA水平超过这些阈值水平的FOXO有活性样品中,FOXO被认为是氧化应激诱导的。

[0235] 根据Perou从公共数据集中对乳腺癌样品进行亚分型

[0236] 根据通过Parker和同事们所述的方法,所有乳腺癌样品的内在乳腺癌亚型从微阵列数据来确定(21,22)。使用如通过Parker和同事们(21)以及Prosigna Packet Insert (technologies,nanoString.Package Insert Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay,s.l.:http://prosigna.com/docs/Prosigna_Packet_Insert_US.pdf,2015)所述的方法学,内在亚型从Affymetrix微阵列数据确定。PAM50中所包括的所有50个基因的fRMA标准化基因表达使用与PAM50基因相关的探针组从微阵列数据中提取。如果一个以上的探针组与单个基因相关,则选择具有最高方差的探针组。luminal A、luminal B、富集的HER2、基础样以及正常样的质心使用来自具有给定亚型的GSE21653的样品来计算。接下来,对于所有样品计算与这些质心的Pearson相关系数。将每个样品分配到具有最高相关性的亚型。

[0237] 结果

[0238] 用于PI3K-FOXO活性的计算模型的开发

[0239] 创建了基于贝叶斯网络的FOXO活性的计算模型,其从组织样品中来自26个FOXO靶基因mRNA水平推断FOXO转录活性(图8A)。虽然从一个靶基因的mRNA水平推断转录因子活性不是充分特异的,但是从大量靶基因(典型地20-30个)的表达水平推断活性似乎是定量相关转录因子活性的高特异性方式。为了跨越多种不同组织类型的最佳性能,选择了直接靶基因。由于如KEGG(www.genome.jp/kegg)和Biocarta(www.biocarta.com)等的通路数据库在此方面是不一致的(23),因此基于文献(PubMed)和Thomson-Reuters的Metacore的科学证据来手动选择基因,并使用如早先所述的相似方法学排序(11)。选择排序最高的基因来构建计算FOXO通路模型(16,24)(表6)。具有可诱导的FOXO活性的HUVEC在未转化的环境中为FOXO活性状态提供“基础真相”证据,并在模型冻结前用于校准模型(图8B)。

[0240] 贝叶斯模型的预测与包括独立样品数据的完整HUVEC数据集中的已知实验FOXO活性状态是一致的(图8B)。如在增殖细胞中所预期,HUVEC、用4OHT处理的HUVEC和HUVEC-FOXO3.A3-ER预测为具有低FOXO活性并因此具有活性PI3K信号传导。用4OHT处理的HUVEC-FOXO3.A3-ER预测为具有高活性FOXO,与组成型活性FOXO3.A3的诱导是一致的。在表达FOXO3.A3-ER-H212R(具有降低的DNA结合能力的FOXO3突变版本)的HUVEC中,该模型预测FOXO在未处理的细胞中无活性并在用4OHT处理的细胞中具有低FOXO3活性(20)。这些观察结果证实该模型特异性地检测通过FOXO诱导的转录变化,并对低水平FOXO活性敏感。

[0241] 乳腺癌症细胞系中PI3K-FOXO模型的生物学验证

[0242] 校准后,所述模型在独立的乳腺癌症细胞系中进行生物学验证。ER阳性、$PIK3CA^{E545K}$突变体MCF7和三阴性MDA-MB-231细胞用多西环素可诱导的FOXO3.A3表达载体稳定转导,从而允许在用多西环素处理16小时后快速和受控诱导FOXO3蛋白表达和转录活性(图9A)。在未处理的细胞和20%FBS刺激的细胞中,FOXO3蛋白主要在细胞质中检测;在用多西环素、PI3K抑制剂LY294002、和多西环素组合LY294002所处理的细胞中转换成显性细胞核定位。这显示了FOXO3的细胞核易位在此实验细胞培养系统中以受控方式被诱导。在来自此细胞模型的Affymetrix mRNA表达数据上,FOXO模型分别预测了未处理的细胞中的低FOXO活性(PI3K通路有活性)、和多西环素处理的(PI3K通路无活性)MCF-FOXO3.A3细胞和MDA-MB-231-FOXO3.A3细胞中的高FOXO活性;20%FBS处理的MCF7细胞中的低FOXO活性(PI3K通路有活性),并且在多西环素、LY294002和组合的多西环素+LY294002处理的细胞中的高活性(所有PI3K通路无活性)(图9B/C)。这些结果一起证实了在独立的癌症细胞系样品中计算FOXO模型如所预期地预测了FOXO活性。

[0243] 通路模型用于预测和监测对药物应答的用途

[0244] 在FOXO活性与细胞系中PI3K活性成反向相关的前提下,研究的是FOXO模型是否在独立癌症细胞系数据集(GSE51212,GSE30516)中能够预测对靶向受体酪氨酸激酶活性的药物的应答。在用埃罗替尼(EGFR抑制剂)、司美替尼(MEK抑制剂)或BEZ235(PI3K/TOR双重抑制剂)处理的EGFR突变型HCC827肺癌细胞系中对FOXO3活性进行评分。FOXO在未处理的样品中评分为无活性,指示活性PI3K通路;在用所述三种药物的任一种处理后,FOXO评分为有活性,用EGFR抑制剂是最大的,证实所有三种药物在直接地和/或间接地阻断PI3K通路的活性中都是有效的(图10A)。在表示三阴性(BT20)、ER阳性(MCF7)和HER2阳性乳腺癌(MDA-MB-453)的三种乳腺癌细胞系中,当用埃罗替尼处理时,FOXO活性评分如预期增加(图10B)。

[0245] 健康结肠和结肠直肠癌组织样品中的FOXO活性

[0246] 为了在用于患者组织样品时模型的评估,使用了许多选择的公共数据集。首先,将FOXO活性模型应用于来源于32个正常结肠组织和32个腺瘤组织(GSE8671)的患者活组织检查的组织样品。在健康结肠与腺瘤组织之间观察到FOXO活性评分的明显差异,显示FOXO分别地有活性和无活性,表明结肠腺瘤中PI3K通路的预期激活(图11A)。

[0247] 其次,将FOXO模型应用于含有正常结肠、良性结肠腺瘤和结肠癌组织(GSE20916)的患者组织集(图11B)。在正常结肠组织样品中,FOXO预测为有活性。在大多数腺瘤组织样品中,FOXO预测为无活性,与第一数据集中的发现一致,指示PI3K通路活性。然而,在一半的结肠癌组织样品中,FOXO预测为有活性。由于结肠癌被认为由结肠腺瘤产生,因此预期了至少相同频率的PI3K通路活性。

[0248] 因而,在高达约三分之一的癌症组织样品中,高FOXO活性评分将预期指示无活性的PI3K通路。在其余的FOXO活性癌症样品中,可能存在高FOXO活性的另一原因,一个是FOXO通常为有活性的健康细胞的混合。为了对此进行研究,开发了FOXO3免疫组织化学(IHC)染色以确定组织样品中的细胞质和细胞核FOXO3定位。FOXO3发现主要在健康结肠隐窝细胞的细胞质中,但存在于健康粘膜细胞和其它非肿瘤健康细胞的细胞核中,与公共数据集GSE20916中所见的基于mRNA的FOXO活性评分一致(但不是相同的样品)(图11B/C)。这些结果表明正常细胞的混合可以导致假阳性FOXO评分。在结肠腺瘤细胞中,FOXO3显示了细胞质定位,而结肠癌症细胞明确显示了细胞核区域及具有细胞质染色的其它区域的异质的FOXO3定位。

[0249] FOXO活性可能存在于侵袭性癌症组织中的另一良好描述的原因是细胞氧化应激(12,25)。然而,正常组织中FOXO活性的功能明显不同于氧化应激期间的功能,并因此可能反映在转录靶基因的差异中。

[0250] 为了确定使用的FOXO靶基因的组内哪些基因将最好区分正常样品与癌样品中的FOXO活性,在正常结肠与结肠癌组织样品之间比较靶基因表达水平,在这些样品中FOXO通过模型预测为有活性。与正常结肠组织相比,SOD2和BNIP3基因表达在FOXO有活性的癌症组织样品中强烈增加(表7)。两种基因都在应答氧化应激中起作用并在这些情况下通过FOXO被转录,使它们成为在FOXO活性的两种模式之间进行区分的主要候选物(26,27)。

[0251] 实际上,比较各种FOXO活性正常组织与相应恶性前或恶性肿瘤组织样品(结肠癌、乳腺癌、巴雷特食管癌、食管癌、膀胱癌以及神经胶质瘤)之间的SOD2和BNIP基因表达水平证实了来自侵袭性癌症类型的FOXO活性样品中的SOD2和在较小程度上BNIP3的表达水平增加(表7)。与之形成鲜明对比的是,在两种良性过度增殖状况结肠腺瘤和巴雷特食管癌的FOXO活性样品中,FOXO活性与增加的SOD2和BNIP3表达不相关,指示在这些良性肿瘤中FOXO与健康组织同样以PI3K调控方式来激活。由于SOD2显示了FOXO活性正常组织样品与相应FOXO活性癌症类型之间最普遍和最深刻的差异表达,因此选择此基因作为在FOXO活性的两种模式之间进行区分的最可靠参数。PI3K调控的(非氧化应激)FOXO活性的SOD2上限阈值水平定义为高于正常组织中平均表达水平的两个标准偏差,并且计算健康结肠组织、乳腺组织和前列腺组织的SOD2上限阈值水平。

[0252] 随后,将与SOD2表达阈值组合的FOXO模型应用于独立公共可获得数据集,其具有来自患有结肠癌、乳腺癌和前列腺癌的个体患者的数据。在具有升高的SOD2表达的FOXO有活性样品中,PI3K通路活性不能从FOXO活性来直接推断。另外,如果FOXO通过所述模型评分为无活性,则关于FOXO表达的知识对于关于PI3K活性的结论而言是需要的。FOXO3被认为是癌症中最相关的FOXO基因并在迄今为止分析的所有癌症类型的所有样品中始终表达,所述癌症类型包括乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、膀胱癌以及食道癌(表7)。

[0253] 原发性结肠腺瘤和癌组织样品中的FOXO活性模式(经典或氧化应激)的预测

[0254] 对大的健康结肠组织样品集(n=121)的分析允许设定FOXO活性样品中正常SOD2mRNA水平的阈值(图12A)。随后,汇编了患者结肠腺瘤和癌样品数据的扩展独立集并且确定了FOXO活性和SOD2表达水平。在正常结肠样品中,仅2.6%的FOXO活性样品具有超过阈值水平的SOD2表达。在FOXO有活性的少数腺瘤样品中(n=12,16%),SOD2水平升高(超过阈值)一半。在癌样品中,三分之一的样品评分为FOXO有活性,其中53.9%具有升高的SOD2表

达。

[0255] 原发性乳腺癌组织样品中FOXO活性模式(经典相对氧化应激)的预测

[0256] 相似地,分析了来自乳腺癌患者的汇编数据集。在FOXO活性分析之前,所有癌症数据集中的乳腺癌肿瘤亚分型使用PAM50算法进行,以确保相似地确定所有数据集中的亚型(21)。与健康结肠组织中的发现一致,在正常乳腺组织中FOXO预测为一般是有活性的(85%)(图12B)。在luminal B、HER2和基底样亚型中,对于FOXO而言分别为37%、23%和20%评分为低,指示PI3K通路活性。随着癌症亚型侵袭性增加,观察到增加百分比的FOXO活性样品具有升高的SOD2(超过健康乳腺癌阈值):从luminal A中的4.7%到基底样乳腺癌中的71.4%。

[0257] 原发性前列腺癌样品中FOXO活性模式(经典相对氧化应激)的预测

[0258] 在来自汇编的公共患者数据集的正常前列腺组织和原发性前列腺癌样品中,FOXO活性分析显示了FOXO在91%的患有更低Gleason评分肿瘤(Gleason 4-7)的患者中有活性。具有较高Gleason评分(Gleason 8-9)的患者样品太少,不能得出任何比较性结论(图12C)。令人感兴趣地,在FOXO有活性的原发性前列腺癌样品中,SOD2表达都不会增加到超过为正常组织设定的阈值水平,指示对于前列腺癌而言,可以从FOXO活性评分安全地推断PI3K通路活性。在大多数原发性前列腺癌样品中,PI3K通路是无活性的。

[0259] 鉴定具有活性PI3K通路的肿瘤

[0260] 为了促进组织样品中功能PI3K通路活性的推断,基于以下前提创建简化决策树:(1)FOXO在来自样品的癌症细胞中表达和(2)测量的FOXO活性源自于癌症细胞(图13B)。假设PI3K通路在活性FOXO氧化应激的情况下有活性,那么对于每种研究的癌症类型而言这些样品可以添加(图12,FOXO有活性黑点)到具有无活性FOXO(指示活性PI3K通路)的大量样品中以计算可能患有具有活性PI3K通路的肿瘤的患者总数/百分比(图12,在带有星号的表中指示)。如此计算的PI3K通路活性样品的百分比在正常组织(结肠、乳腺、前列腺)中在8%与13%之间,并在Luminal A和正常样乳腺癌以及低Gleason评分的前列腺癌中是相当相似的(分别地13%、15%、15%);在Luminal B、HER2和基底样乳腺癌中,具有PI3K通路活性的样品的百分比高得多,分别为45%、45%和76%;而在结肠腺瘤和结肠癌中,几乎所有样品都评分为PI3K通路有活性(分别为样品的92%和85%)。

[0261] 讨论

[0262] 用于预测FOXO和PI3K活性的基于知识的贝叶斯模型

[0263] PI3K通路在癌症中是重要的增殖和存活通路并是ErbB生长因子信号转导机制的核心信号传导部分。许多靶向药物旨在阻断该通路中多个位置处的PI3K通路活性。改善对PI3K通路抑制剂的应答率需要可靠评估癌症样品中PI3K通路活性的测试。FOXO转录因子通过PI3K通路进行负调控,并原则上可以用作PI3K通路活性的反向读出(5、12、28)。为测量癌症组织样品中的PI3K通路活性,开发了基于计算知识的贝叶斯网络,从而从手边组织样品中待测量的已确立FOXO靶基因mRNA表达水平推断FOXO转录活性(11)。不同的FOXO成员是多余的,并且FOXO1、FOXO3和FOXO4诱导的基因调控的比较性分析指示每个FOXO成员的转录谱之间的较大重叠(16、24、29)。因此,所述FOXO活性模型,其整合了关于直接FOXO靶基因调控的知识,作为一般的FOXO活性预测机。

[0264] 在FOXO可诱导的HUVEC上校准此贝叶斯模型产生了计算FOXO模型,其如所预期预

测了具有组成型活性FOXO3或与PI3K通路靶向药物一起温育的乳腺癌症细胞系中的FOXO活性。MCF7细胞中的观察结果是FOXO与异位FOXO激活相比在用PI3K抑制剂药物LY294002处理的细胞中评分为较低活性,而这很容易通过异位表达所诱导的更高FOXO3蛋白水平和/或在用LY294002处理的情况下作为阳性生长因子信号传导反馈的结果来解释。PI3K通路的药理学抑制可以引发生长因子反馈应答,其可以重建构成癌症细胞中药物抗性开发的主要组分的生长因子信号传导(6、7、30)。与MCF7细胞相反,在未处理的MDA-MB-231细胞中检测到一些细胞核FOXO蛋白。然而,FOXO活性模型将此FOXO评分为转录上无活性-如在此快速分裂的细胞系中所预期的那样。因此,FOXO的细胞核存在不能总是用于推断转录活性。

[0265] 在三种乳腺癌症细胞系中以及在具有突变的过度活性EGFR的肺癌细胞中,该模型鉴定出增加的FOXO活性,其与通过EGFR抑制剂埃罗替尼有效抑制PI3K通路活性相关。此外,用双重mTOR-P13K抑制剂(BEZ235)和MEK1/2抑制剂(司美替尼)处理肺癌细胞系相似地导致增加的FOXO活性,从而降低了推断的PI3K通路活性。通过生长因子受体的ErbB家族(EGFR、HER2、HER3、HER4)启动的信号转导导致经由PI3K-AKT和RAS-MEK-ERK-MDM2的FOXO失活(31)。

[0266] 因此,所述贝叶斯模型在这些基于细胞培养的PI3K通路激活模型中稳健地预测了FOXO和PI3K活性,提供了所述模型的生物学验证。然而,肺癌细胞系对靶向EGFR下游信号传导通路的不同元件的三种药物的应答差异说明,为了做出关于靶向药物的最佳选择,可能需要进行额外分析(例如基因组突变分析)以确定PI3K通路活性的基础原因。

[0267] 预测组织样品中FOXO活性的计算模型

[0268] 将所述模型应用于组织材料以推断PI3K活性证明为更有挑战性。如所预期,在来自各种组织类型(结肠、乳腺、前列腺、食道、膀胱、脑)的健康组织样品中,FOXO评分为有活性。在结肠腺瘤样品中,FOXO活性时常丧失且将PI3K通路推断为有活性,再次强调FOXO在控制细胞分裂中的作用。在此情况下,生长因子诱导的PI3K通路激活启动促有丝分裂信号传导并阻断FOXO转录活性(12、32、33、34)。

[0269] 在调控FOXO活性的不同机制之间进行区分

[0270] 在癌症中,FOXO可以有活性的情况会变得更复杂。在PI3K通路时常被激活的结肠癌和luminal B、HER2和基底样乳腺癌亚型中,大多数样品预测为具有活性FOXO转录因子(2、35)。这表明在所有癌症组织样品中,简单地反转FOXO活性状态以推断PI3K通路活性是无效的。与控制细胞分裂相关的经典FOXO活性与生长因子/PI3K活性诱导的细胞增殖存在下的FOXO活性之间的区分子(differentiator)是必要的。

[0271] 虽然被认为是肿瘤抑制物,但是FOXO也作为细胞稳态的调节物起作用并应答各种不利的细胞条件,包括DNA损伤、高水平的活性氧和低营养物可获得性(12、36、37)。实际上,在癌症样品中,活性PI3K通路可以与活性FOXO转录组合存在,因为FOXO可以经由氧化应激以可替代方式被激活以保护细胞对抗ROS(图13A)。在低氧和快速增殖的癌症组织中,这种氧化应激状态是时常发生的现象(12、38-40)。

[0272] 对FOXO进行翻译后修饰以使其转录功能适应不同的细胞内条件(41)。假设FOXO的两种非常不同的功能作用将反映在FOXO靶mRNA表达谱的变化中。BNIP3和SOD2是所述计算模型所用的两个FOXO3靶基因并已知在细胞氧化应激存在时被诱导以保护细胞对抗此毒性状态的后果(26、27、42)。实际上,与FOXO有活性健康组织和良性过度增殖性结肠腺瘤相比,

SOD2和BNIP3两者的高表达通过比较多个FOXO有活性的癌症样品与相应健康组织样品之间的FOXO靶基因表达水平来发现。这些结果支持以下概念:与生长因子信号传导平行的氧化应激可以在快速增殖的癌症组织中通过可替代通路诱导FOXO活性。这两种基因中的SOD2表达似乎在来自大量癌症类型的FOXO活性样品中与健康组织相比普遍升高。为了能够在经典FOXO活性与氧化应激相关的FOXO活性之间进行区分,定义了健康组织中SOD2表达的阈值水平。将此信息添加到FOXO模型中可提高在各种类型的癌症中推断PI3K通路活性的可靠性。

[0273] 将此规则应用于乳腺癌亚型和前列腺癌亚型,其就初步临床验证所允许的侵袭性行为和预后方面是良好定义的。实际上,将SOD2表达水平的信息添加到FOXO活性评分,通常将luminal A乳腺癌和较低Gleason评分的前列腺癌中的FOXO活性分类为经典FOXO活性,具有推断的无活性PI3K通路。实际上,在不存在活性HER2-PI3K通路的情况下,这些癌症类型典型地更加可区分且缓慢地生长并通过ER通路来驱动。与之相反,在具有更侵袭性行为的乳腺癌亚型(即luminal B、HER2和基底样乳腺癌亚型)中,对FOXO无活性(指示活性PI3K通路)或FOXO活性的样品越来越多地分类为FOXO氧化应激活性。总之,在良好区分的缓慢生长的乳腺癌和前列腺癌中,FOXO通常在经典模式中有活性以控制细胞分裂,而在更侵袭性的癌症中FOXO通过PI3K通路激活来失活或在氧化应激模式中有活性。令人感兴趣地,氧化应激相关的FOXO活性实际上可以起作用以通过保护细胞免受通常导致细胞死亡的氧化应激损伤和刺激生长因子PI3K-AKT通路两者来支持肿瘤生长(43)。

[0274] 计算FOXO模型鉴定个体癌症组织样品中PI3K通路活性的用途

[0275] 计算模型的用途是评估个体癌症组织样品中的功能PI3K通路活性以支持选择针对ErbB生长因子信号传导通路(例如HER2-PI3K通路和EGFR通路)的靶向药物的决策和/或监测应答并检测对抗选定药物的出现的抗性。使用评估FOXO活性的FOXO计算模型组合指示FOXO活性模式的氧化应激SOD2基因标志物,PI3K通路有活性的可能性可以使用(略微简化的)决策树从高度特异的基因表达数据得出(图13B)。在FOXO评分为有活性的情况下,SOD2的表达水平解释成根据PI3K调控的相对于氧化应激诱导的FOXO活性做出决策。如果FOXO活性是通过氧化应激引起的,则隐藏PI3K通路活性的基础信息,并且不能就PI3K通路活性方面正式地做出决策。然而,细胞氧化应激相关的FOXO活性时常(如果不是总是)与高等级癌症中的生长因子通路活性同时发生(4、38)。因而,在活性FOXO/高SOD2存在时,存在PI3K通路为有活性的高可能性。将评分为FOXO无活性的或FOXO有活性的氧化应激的样品加起来提供了每个癌症亚型组内患者总数的指示,这些患者患有PI3K活性肿瘤并可能受益于PI3K通路抑制剂治疗。在低等级的Luminal A和较低Gleason评分的前列腺癌组中,由此计算的PI3K活性肿瘤的百分比接近于健康组织中所见的(粗略地约10%),而在更高等级的乳腺癌中,这在基底样乳腺癌组中增加到高达四分之三。实际上,PI3K通路可能是癌症中最时常激活的通路。

[0276] 当在组织样品中FOXO预测为有活性并且SOD2的表达水平落在正常范围内时,互补的IHC染色可能对排除FOXO活性是通过癌症样品的健康组织细胞污染来引起的情况是必要的。考虑到此点,FOXO模型提供了一种用于确定肿瘤样品中功能PI3K通路活性的稳健方法。鉴定异常PI3K通路活性的突变原因的靶向基因组分析可以限制于推断出活性PI3K通路的患者。此方法期望改善旨在增加治疗功效的采用靶向ErbB PI3K-AKT-mTOR通路的药物的决策,并期望适用于许多不同的肿瘤类型。如药物开发期间药物应答的定量评估那样,监测治

疗应答和耐药性例如在新佐剂或“机会窗口”设定中是另一种设想的应用。

[0277] 参考文献

[0278] 1.Ashley EA.Towards precision medicine.Nat Rev Genet 2016;17(9):507-22.

[0279] 2.Vogelstein B,Papadopoulos N,Velculescu VE,Zhou S,Diaz LA,Jr.,Kinzler KW.Cancer genome landscapes.Science 2013;339(6127):1546-58.

[0280] 3.van de Stolpe A.On the origin and destination of cancer stem cells:a conceptual evaluation.Am J Cancer Res 2013;3(1):107-16.

[0281] 4.Hanahan D,Weinberg RA.Hallmarks of cancer:the next generation.Cell 2011;144(5):646-74.

[0282] 5.Fruman DA,Rommel C.PI3K and cancer:lessons,challenges and opportunities.Nat Rev Drug Discov 2014;13(2):140-56.

[0283] 6.Engelman JA.Targeting PI3K signalling in cancer:opportunities,challenges and limitations.Nat Rev Cancer 2009;9(8):550-62.

[0284] 7.Arnedos M,Vicier C,Loi S,Lefebvre C,Michiels S,Bonnefoi H,et al.Precision medicine for metastatic breast cancer-limitations and solutions.Nature reviews Clinical oncology 2015.

[0285] 8.Rodon J,Dienstmann R,Serra V,Tabernero J.Development of PI3K inhibitors:lessons leamed from early clinical trials.Nat Rev Clin Oncol 2013;10(3):143-53.

[0286] 9.Kwiatkowski DJ,Wagle N.mTOR Inhibitors in Cancet:What Can We Learn from Exceptional Responses?EBioMedicine 2015;2(1):2-4.

[0287] 10.Verhaegh W,Van de Stolpe A.Knowledge-based computational models.Oncotarget 2014;5(14):5196-7.

[0288] 11.Verhaegh W,van Ooijen H,Inda MA,Hatzis P,Versteeg R,Smid M,et al.Selection of personalized patient therapy through the use of knowledge-based computational models that identify tumor-driving signal trahsduction pathways.Cancer Res 2014;74(11):2936-45.

[0289] 12.Eijkelenboom A,Burgering BM.FOXOs:signalling integrators for homeostasis maintenance.Nat Rev Mol Cell Biol 2013;14(2):83-97.

[0290] 13.Brunet A,Bonni A,Zigmond MJ,Lin MZ,Juo P,Hu LS,et al.Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor.Cell 1999;96(6):857-68.

[0291] 14.Kops GJ,de Ruiter ND,De Vries-Smits AM,Powell DR,Bos JL,Burgering BM.Direct control of the Forkhead transcription factor AFX by protein kinase B.Nature 1999;398(6728):630-4.

[0292] 15.Eijkelenboom A,Mokry M,de Wit E,Smits LM,Polderman PE,van Triest MH,et al.Genome-wide analysis of FO XO3 mediated transcription regulation through RNA polymerase II profiling.Mol Syst Biol 2013;9:638.

[0293] 16.Webb AE,Kundaje A,Brunet A.Characterization of the direct targets of FO XO transcription factors throughout evolution.Aging Cell 2016;15(4):673-85.

[0294] 17.Dull T,Zufferey R,Kelly M,Mandel RJ,Nguyen M,Trono D,et al.A third-generation lentivirus vector with a conditional packaging system.J Virol 1998;72(11):8463-71.

[0295] 18.Meerbrey KL,Hu G,Kessler JD,Roarty K,Li MZ,Fang JE,et al.The pINDUCER lentiviral toolkit for inducible RNA interference in vitro and in vivo.Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108(9):3665-70.

[0296] 19.Hornsveld M,Tenhagen M,van de Ven RA,Smits AM,van Triest MH,van Amersfoort M,et al.Restraining FOXO3-dependent transcriptional BMF activation underpins tumour growth and metastasis of E-cadherin-negative breast cancer.Cell Death Differ 2016.

[0297] 20.Czymai T,Viemann D,Sticht C,Molema G,Goebeler M,Schmidt M.FOXO3 modulates endothelial gene expression and function by classical and alternative mechanisms.J Biol Chem 2010;285(14):10163-78.

[0298] 21.Parker JS,Mullins M,Cheaug MC,Leung S,Voduc D,Vickery T,et al.Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes.J Clin Oncol 2009;27(8):1160-7.

[0299] 22.Perou CM,Sorlie T,Eisen MB,van de Rijn M,Jefirey SS,Rees CA,et al.Molecular portraits of human breast tumours.Nature 2000;406(6797):747-52.

[0300] 23.Shmelkov E,Tang Z,Aifantis I,Statnikov A.Assessing quality and completeness of human transcriptional regulatory pathways on a genome-wide scale.Biol Direct 2011;6:15.

[0301] 24.van der Vos KE,Coffer PJ.The extending network of FOXO transcriptional target genes.Antioxid Redox Signal 2011;14(4):579-92.

[0302] 25.van den Berg MCW,Burgering BMT.Integrating opposing signals toward forkhead box o.Antioxidants&redox signaling 2011;14(4):607-21.

[0303] 26.Kops GJPL,Dansen TB,Polderman PE,Saarloos I,Wirtz KWA,Coffer PJ,et al.Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cellsfrom ox idative sttess.Nature 2002;419(6904):316-21.

[0304] 27.Mammucari C,Milan G,Romanello V,Masiero E,Rudolf R,Del Piccolo P,et al.FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo.Cell Metab 2007;6(6):458-71.

[0305] 28.Kim HJ,Lee SY,Kim CY,Kim YH,Ju W,Kim SC.Subcellular localization of FOXO3a as a potential biomarker of response to combined treatment with inhibitors of PI3K and autophagy in PIK3CA-mutant cancer cells.Oncotarget 2017;8(4):6608-22.

[0306] 29.Paik JH,Kollipara R,Chu G,Ji H,Xiao Y,Ding Z,et al.FoxOs are

lineage-restricted redundant tumor suppressors and regulate endothelial cell homeostasis.Cell 2007;128(2):309-23.

[0307] 30.Chandarlapaty S,Sawai A,Scaltriti M,Rodrik-Outmezguine V,Grbovic-Huezo O,Serra V,et al.AKT inhibition relieves feedback suppression of receptor tyrosine kinase expression and activity.Cancer Cell 2011;19(1):58-71.

[0308] 31.Yang JY,Zong CS,Xia W,Yamaguchi H,Ding Q,Xie X,et al.ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FOXO3a via MDM2-mediated degradation.Nat Cell Biol 2008;10(2):138-48.

[0309] 32.Sheng H,Shao J,Townsend CM,Jr.,Evers BM.Phosphatidylinositol 3-kinase mediates proliferative siguals in intestinal epithelial cells.Gut 2003;52(10):1472-8.

[0310] 33.Clevers H.The intestinal crypt,a prototype stem cell compartment.Cell 2013;154(2):274-84.

[0311] 34.Clemons NJ,Phillips WA,Lord RV.Signaling pathways in the molecular pathogenesis of adenocarcino mas of the esophagus and gastroesophageal junction.Cancer Biol Ther 2013;14(9):782-95.

[0312] 35.Vanhaesebroeck B,Stephens L,Hawkins P.PI3K signalling:the path to discovery and understanding.Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13(3):195-203.

[0313] 36.van der Horst A,Burgering BM.Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease.Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8(6):440-50.

[0314] 37.Webb AE,Brunet A.FOXO transcription factors:key regulators of cellular quality control.Trends Biochem Sci 2014;39(4):159-69.

[0315] 38.Hornsveld M,Dansen TB.The Hallmarks of Cancer from a Redox Perspective.Antioxid Redox Signal 2016;25(6):300-25.

[0316] 39.Kbtz LO,Sanchez-Ramos C,Prieto-Arroyo I,Urbanek P,Steinbrenner H,Monsalve M.Redox regulation of FoxO transcription factors.Redox Biol 2015;6:51-72.

[0317] 40.van den Berg MC,van Gogh IJ,Smits AM,van Triest M,Dansen TB,Visscher M,et al.The sma.ll GTPase RALA controls c-Jun N-terminal kinase-mediated FOXO activation by regulation of a JIP1 scaffold complex.J Biol Chem 2013;288(30):21729-41.

[0318] 41.Calnan DR,Brunet A.The FoxO code.Oncogene 2008;27(16):2276-88.

[0319] 42.Lin A,Yao J,Zhuang L,Wang D,Han J,Lam EW,et al.The FoxO-BNIP3 axis exerts a unique regulation of mTORC1 and cell survival under energy stress.Oncogene 2014;33(24):3183-94.

[0320] 43.Coomans de Brachene A,Demoulin JB.FOXO transcription factors in cancer development and therapy Cell Mol Life Sci 2016;73(6):1159-72.

[0321]

表 4: 不同样品中靶基因的表达数据

A: 结肠

结肠		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
10 -10	腺瘤有活性 – 正常有活性	0,273798	0,269074	-1,48303	-3,13745	-1,67616	0,836813	0,236897	-0,25657
20 - 10	腺癌有活性 – 正常有活性	1,9587	1,710284	-1,22683	-3,37404	-2,15956	1,85336	1,628937	-0,34943
GSE37364, GSE39084, GSE40967, GSE2109, GSE4183, GSE8671, GSE1433, GSE20916									

B: 乳腺癌亚型

乳腺癌		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
15 - 15	基底有活性 - 正常有活性	1,667574	1,863761	-0,53552	-1,13966	-0,49688	3,044671	3,04274	0,351846
15 - 15	HER2 有活性 - 正常有活性	1,299157	1,300141	-1,06429	-1,25087	-0,59512	2,030035	2,445361	0,098959
15 - 15	LumA 有活性 - 正常有活性	1,192817	1,04744	-0,63432	-0,97879	-0,85001	1,13798	1,29578	0,115024
15 - 15	LumB 有活性 - 正常有活性	1,659292	1,666756	-0,55229	-1,06282	-0,94702	1,844972	2,066248	-0,15813
15 - 15	NormL 有活性 - 正常有活性	0,379788	0,199025	-0,29916	-0,1721	-0,45272	0,873948	1,067476	0,495257
GSE6532, GSE10780, GSE12276, GSE21653, GSE26910, GSE42568, GSE45827,GSE58697, EMTAB365, GSE7307, GSE54002									

C: 子宫内膜样子宫内膜(非恶性)

子宫内膜	BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常	201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at

[0322]

5 - 10	3 级子宫内膜子宫内膜样有活性 - 正常有活性	1,056748	0,942018	0,218929	0,78093	-0,53813	-0,27305	0,115214	0,327355
5 - 10	2 级子宫内膜子宫内膜样有活性 - 正常有活性	0,883182	0,515255	-0,25033	-0,29361	-1,20879	-0,54561	-0,00248	0,321328
5 - 10	1 级子宫内膜子宫内膜样有活性 - 正常有活性	-0,46113	-0,83605	-0,43501	1,758022	-0,84941	-1,32275	-0,93531	0,130646
GSE65986, GSE56026, GSE51981, GSE39099, GSE29437, GSE29436, GSE20854, GSE17025, GSE7307, GSE7305, GSE4888, GSE3526									

D: 膀胱癌

膀胱		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
15 - 10	尿路上皮细胞癌有活性 – 正常膀胱有活性	0,246742	0,634363	-0,26445	-0,05666	-0,33966	1,536777	1,668267	0,08466
GSE31684, GSE31189, GSE30522, GSE7476, GSE11839									

E: 巴雷特食管癌(非恶性)和食管癌

食管		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
5 - 8	巴雷特食管有活性 – 正常食管有活性	-1,16364	-3,01546	-1,25124	0,180396	-0,52154	-1,06208	-0,42729	-1,73071
5 - 8	食管腺癌有活性 – 正常食管有活性	-2,56948	-2,27944	-1,23093	1,887236	-0,59335	0,29449	0,752051	-0,78151
8 - 8	食管癌 ESCC 有活性 – 正常食管有活性	-0,12874	-0,17861	-0,42882	-1,46369	-1,52075	0,407411	0,966236	-1,32294
8 - 8	食管癌不清楚类型 有活性 – 正常食管有活性	0,185132	-1,55941	-1,48575	-1,44444	-0,86866	0,311418	1,63532	-2,8173
GSE26886,GSE32701, GSE42363, GSE45670, GSE7307, GSE40220, GSE14827, GSE17351,GSE33810									

[0323]

F: 脑肿瘤

脑	BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常	201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
15 - 15 星形细胞瘤有活性 - 正常有活性	0,146884	0,011696	-0,12663	-1,27425	0,15012	0,885691	1,335549	-0,16905
15 - 15 室管膜瘤有活性 - 正常有活性	1,366425	1,335516	0,200653	-1,35681	1,754186	1,674704	1,819496	-0,05665
15 - 15 胶质母细胞瘤有活性 - 正常有活性	0,432824	0,588991	-0,28271	-0,90651	-0,31045	2,443816	2,540678	-0,3791
5 - 15 神经胶质瘤有活性 - 正常有活性	1,025915	0,826212	0,235253	-1,14941	0,273865	1,628326	1,999869	-0,94771
5 - 15 寡星状细胞瘤有活性 - 正常有活性	-0,39944	-0,97413	-0,86394	-1,32875	-0,29759	0,485354	0,862014	-0,80434
15 - 15 髓母细胞瘤有活性 - 正常有活性	-0,3592	-0,33424	0,353031	-1,17693	0,374427	-1,3727	-1,36469	-0,14824
15 - 15 脑膜瘤有活性 - 正常有活性	-1,88971	-1,41137	0,044613	-1,0159	0,284705	0,487543	0,844608	0,155723
7 - 15 儿科 PNET 有活性 - 正常有活性	-0,46105	-0,27148	-0,19149	0,249276	0,796817	-0,72253	-0,52649	-0,04015
10 - 15 儿科 ETMR 有活性 - 正常有活性	-1,05009	-0,99756	-0,7645	-1,22548	-0,08409	-1,27778	-1,03669	-1,14498
4 - 15 非典型畸胎样/杆状有活性 - 正常有活性	0,127491	0,421646	-0,11917	-1,33723	-0,06481	-0,86283	-0,73715	-0,4772
15 - 15 釉质性颅咽管瘤有活性 - 正常有活性	-1,01281	-0,92224	-0,3828	-0,09534	-0,16296	-0,20932	-0,22166	-0,99084
6 - 15 恶性周边神经鞘肿瘤有活性 - 正常有活性	-1,69854	-1,20554	-1,58464	1,0569	-2,07102	-1,28197	-1,39175	0,329751
5 - 15 乳头状瘤有活性 - 正常有活性	-1,91215	-1,26686	-1,99798	-1,52666	1,835479	-0,75212	-1,08724	-0,68474
GSE50161, GSE16581, GSE44971, GSE15824, GSE19350, GSE68015, GSE11882, GSE7307, GSE4780, GSSE9438, GSE73066, GSE5675, GSE33331, GSE22927								

[0324]

	GSE53733, GSE45921, GSE50774, GSE34824, GSE36245, GSE13041, GSE43378, GSE4290, GSE73038, 37418, GSE67850, GSE 12992, GSE74195, GSE50161,
	GSE66354, GSE68015, GSE66354, GSE50385, GSE16155, GSE21687, GSE45437, GSE12141,GSE70678, GSE9832, GSE51455, GSE19348, GSE16910, GSE18180

G: 肺组织和癌

肺		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
15 - 10	肺腺癌有活性 – 正常肺有活性	0,862772	1,15117	0,146792	0,04439	-1,46338	0,340791	0,537944	-0,12852
15 - 10	肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,368504	1,523603	0,063306	0,834799	-1,13767	0,080692	0,346262	0,115441
5 - 10	基底细胞样肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,412481	1,779473	0,477305	1,438382	-1,55802	-0,27336	0,093518	0,369853
5 - 10	类癌肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,757095	1,681628	-0,21827	2,739352	1,139666	-2,50947	-2,52514	-0,51509
10 - 10	大细胞肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,52916	1,588956	0,191703	0,540628	-0,43365	0,046743	0,240385	-0,12804
5 - 10	肺癌恶性胸膜间皮瘤有活性 – 正常肺有活性	0,248672	-0,93022	-1,03017	0,574851	-1,55522	-0,74182	0,055374	-1,4961
15 - 10	非小细胞肺癌有活性 – 正常肺有活性	0,90711	1,028795	-0,05802	-0,02026	-0,65816	0,071709	0,337043	-0,20114
5 - 10	小细胞肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,938049	2,003627	0,354586	2,643471	-1,56829	-1,4894	-0,88207	-0,10044
10 - 10	鳞状细胞肺癌有活性 – 正常肺有活性	1,409648	1,776817	0,167414	0,212526	-1,82582	0,411398	0,6163	0,487339
15 – 5	肺腺癌有活性 – 正常肺实质有活性	0,181774	2,513496	0,921171	-0,09567	-2,33804	0,204362	-0,10273	0,512917
15 - 5	肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	0,687506	2,885929	0,837686	0,694743	-2,01234	-0,05574	-0,29441	0,756882
5 - 5	基底细胞样肺癌有活性 –	0,731483	3,141799	1,251684	1,298326	-2,43268	-0,40979	-0,54716	1,011294

[0325]

	正常肺实质有活性									
5 - 5	类癌肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	1,076097	3,043954	0,556111	2,599296	0,265004	-2,6459	-3,16581	0,12635
10 - 5	大细胞肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	0,848162	2,951282	0,966083	0,400572	-1,30831	-0,08969	-0,40029	0,513398
5 - 5	肺癌恶性胸膜间皮瘤有活性 – 正常肺实质有活性	-0,43233	0,432109	-0,25579	0,434795	-2,42988	-0,87825	-0,5853	-0,85466
15 - 5	非小细胞肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	0,226112	2,39112	0,716357	-0,16031	-1,53282	-0,06472	-0,30363	0,440297
5 - 5	小细胞肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	1,257051	3,365953	1,128966	2,503415	-2,44296	-1,62583	-1,52274	0,541004
10 - 5	鳞状细胞肺癌有活性 – 正常肺实质有活性	0,72865	3,139143	0,941793	0,07247	-2,70048	0,274968	-0,02438	1,12878
15 - 5	肺腺癌有活性 – 正常气管有活性	1,199132	1,473595	0,073019	0,00497	-0,07875	0,864836	1,319405	-0,46545
15 - 5	肺癌有活性 – 正常气管有活性	1,704864	1,846028	-0,01047	0,795379	0,24696	0,604736	1,127722	-0,22149
5 - 5	基底细胞样肺癌有活性 – 正常气管有活性	1,748841	2,101898	0,403532	1,398963	-0,17339	0,250685	0,874979	0,032925
5 - 5	类癌肺癌有活性 – 正常气管有活性	2,093455	2,004053	-0,29204	2,699932	2,524299	-1,98542	-1,74368	-0,85202
10 - 5	大细胞肺癌有活性 – 正常气管有活性	1,86552	1,911381	0,117931	0,501208	0,950987	0,570787	1,021845	-0,46497
5 - 5	肺癌恶性胸膜间皮瘤有活性 – 正常气管有活性	0,585033	-0,60779	-1,10394	0,535431	-0,17059	-0,21778	0,836834	-1,83303
15 - 5	非小细胞肺癌有活性 – 正常气管有活性	1,24347	1,351219	-0,1318	-0,05968	0,726472	0,595754	1,118503	-0,53807
5 - 5	小细胞肺癌有活性 – 正常气管有活性	2,27441	2,326052	0,280814	2,604051	-0,18366	-0,96536	-0,10061	-0,43737
10 - 5	鳞状细胞肺癌有活性 – 正常气管有活性	1,746008	2,099242	0,093641	0,173106	-0,44118	0,935442	1,39776	0,15041

[0326]

15 - 8	肺腺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,328557	1,475149	0,23599	0,063051	-0,42398	2,604758	2,681653	-0,06196
15 - 8	肺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,834289	1,847582	0,152505	0,85346	-0,09827	2,344659	2,489971	0,182004
5 - 8	基底细胞样肺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,878267	2,103452	0,566504	1,457043	-0,51861	1,990608	2,237227	0,436416
5 - 8	类癌肺癌有活性 – 正常大气道有活性	2,22288	2,005607	-0,12907	2,758013	2,179072	-0,2455	-0,38143	-0,44853
10 - 8	大细胞肺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,994945	1,912935	0,280902	0,559289	0,60576	2,31071	2,384093	-0,06148
5 - 8	肺癌恶性胸膜间皮瘤有活性 – 正常大气道有活性	0,714458	-0,60624	-0,94097	0,593512	-0,51581	1,522143	2,199083	-1,42954
15 - 8	非小细胞肺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,372895	1,352773	0,031176	-0,0016	0,381245	2,335676	2,480751	-0,13458
5 - 8	小细胞肺癌有活性 – 正常大气道有活性	2,403835	2,327606	0,443785	2,662132	-0,52889	0,774565	1,261639	-0,03387
10 - 8	鳞状细胞肺癌有活性 – 正常大气道有活性	1,875433	2,100796	0,256613	0,231187	-0,78641	2,675364	2,760008	0,553902
15 - 15	肺腺癌有活性 – 正常小气道有活性	0,627512	1,009811	-0,20951	-0,01811	-0,05601	1,666712	1,958862	-0,1256
15 - 15	肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,133244	1,382243	-0,29299	0,772296	0,2697	1,406613	1,76718	0,118366
5 - 15	基底细胞样肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,177222	1,638113	0,121005	1,37588	-0,15065	1,052562	1,514437	0,372778
5 - 15	类癌肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,521835	1,540268	-0,57457	2,676849	2,547039	-1,18355	-1,10422	-0,51217
10 - 15	大细胞肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,293901	1,447597	-0,1646	0,478125	0,973727	1,372664	1,661303	-0,12512
5 - 15	肺癌恶性胸膜间皮瘤有活性 – 正常小气道有活性	0,013413	-1,07158	-1,38647	0,512348	-0,14785	0,584097	1,476292	-1,49318
15 - 15	非小细胞肺癌有活性 – 正常小气道有活性	0,67185	0,887435	-0,41432	-0,08276	0,749212	1,39763	1,757961	-0,19822

[0327]

5 - 15	小细胞肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,70279	1,862267	-0,00171	2,580968	-0,16092	-0,16348	0,538849	-0,09751
10 - 15	鳞状细胞肺癌有活性 – 正常小气道有活性	1,174388	1,635458	-0,18889	0,150023	-0,41844	1,737319	2,037218	0,490264
	GSE63074, GSE30219, GSE28582, GSE50081, GSE77803, GSE31210, GSE33532, GSE51024, GSE19804, GSE10006, GSE19667, GSE13933, GSE43346, GSE7307.								

H: 前列腺癌

前列腺		BNIP3	BNIP3	MXI1	PCK1	PPARGC1A	SOD2	SOD2	Foxo3
样品数: 亚型 – 正常		201849_at	201848_s_at	202364_at	208383_s_at	219195_at	215223_s_at	216841_s_at	204132_s_at
10 - 5	前列腺腺癌有活性 – 正常前列腺有活性	0,882	0,787338	0,270096	0,232785	-0,75766	0,621324	0,444623	-0,45114
15 - 5	前列腺癌有活性 – 正常前列腺有活性	-0,89432	-0,53046	-0,00952	0,106124	0,196289	-0,72156	-1,10879	-0,33564
4 - 5	高级前列腺癌有活性 – 正常前列腺有活性	-0,84998	-0,65283	-0,62984	-0,0771	-1,79734	-2,79272	-1,79146	-1,70778
5 - 5	转移性前列腺癌 有活性 – 正常前列腺有活性	0,766682	0,048211	0,3789	0,603609	-0,20119	-2,41498	-2,09149	-0,49558
	GSE21887, GSE15392, GSE17482, GSE17906, GSE17951, GSE18676, GSE22606, GSE26910, GSE28403, GSE30304, GSE32967, GSE32982,								
	GSE3325, GSE33316, GSE34043, GSE40794, GSE45016, GSE46602, GSE56352, GSE73044, GSE9951, GSE2109, GSE7307								

表 6: 选择的 FOXO 靶基因

基因	探针组	参考文献
AGRP	207193_at	(Kim et al., 2006; Kitamura et al., 2006)
BCL2L11	1553096_s_at/1555372_at/ 1558143_a_at/ 208536_s_at/ 222343_at/ 225606_at	(Dijkers et al., 2000a; Gilley et al., 2003)

[0328]

BCL6	203140_at/ 215990_s_at	(Fernandez de Mattos et al., 2004; Tang et al., 2002)
BNIP3	201848_s_at/ 201849_at	(Mammucari et al., 2007; Zhao et al., 2007)
BTG1	1559975_at/ 200920_s_at/ 200921_s_at	(Bakker et al., 2004)
CAT	201432_at/ 211922_s_at/ 215573_at	(Nemoto and Finkel, 2002)
CAV1	203065_s_at/ 212097_at	(Roy et al., 2008; van den Heuvel et al., 2005)
CCND1	208711_s_at/ 208712_at/ 214019_at	(Schmidt et al., 2002)
CCND2	200951_s_at/ 200952_s_at/ 200953_s_at/ 231259_s_at	(Schmidt et al., 2002)
CCNG2	1555056_at/ 202769_at/ 202770_s_at/ 211559_s_at/ 228081_at	(Chen et al., 2006; Martinez-Gac et al., 2004)
CDKN1A	1555186_at/ 202284_s_at	(Nakae et al., 2003; Seoane et al., 2004)
CDKN1B	209112_at	(Dijkers et al., 2000b; Medema et al., 2000; Stahl et al., 2002)
ESR1	205225_at/ 211233_x_at/ 211234_x_at/ 211235_s_at/ 211627_x_at/ 215551_at/ 215552_s_at/ 217190_x_at/ 207672_at	(Guo and Sonenshein, 2004)
FASLG	210865_at/ 211333_s_at	(Brunet et al., 1999; Ciechomska et al., 2003)
FBXO32	225801_at/ 225803_at/ 225345_s_at/ 225328_at	(Sandri et al., 2004)
GADD45A	203725_at	(Furukawa-Hibi, 2002; Tran et al., 2002)
INSR	207851_s_at/ 213792_s_at/ 226212_s_at/ 226216_at/ 226450_at	(Puig and Tjian, 2005)
MXI1	202364_at	(Delpuech et al., 2007)
NOS3	205581_s_at	(Potente et al., 2005)
PCK1	208383_s_at	(Sekine et al., 2007)
POMC	205720_at	(Harada et al., 2006; Kim et al., 2006)

[0329]

PPARGC1A	1569141_a_at/ 219195_at	(Daitoku et al., 2003)
PRDX3	201619_at/ 209766_at	(Chiribau et al., 2008)
RBL2	212331_at/ 212332_at	(Chen et al., 2006; Kops et al., 2002b)
SOD2	215078_at/ 215223_s_at/ 216841_s_at/ 221477_s_at	(Kops et al., 2002a)
TNFSF10	202687_s_at/ 202688_at/ 214329_x_at	(Modur et al., 2002)

表 7：不同正常和肿瘤类型中 SOD2 和 BNIP3 表达水平

A:

GEO 数据集	样品总数	用于计算均值的样品	组织类型	BNIP3 探针平均强度和 StDv	BNIP3 探针平均强度和 StDv	SOD2 探针平均强度和 StDv	SOD2 探针平均强度和 StDv	FOXO3 平均强度和 StDv
				201849_at	*201848_s_at*	*215223_s_at*	*216841_s_at*	*204132_s_at*
GSE37364, GSE39084, GSE40967, GSE2109, GSE4183, GSE8671, GSE1433, GSE20916	121	10	正常结肠有活性	6.437889 *0.447166*	5.869242 *0.373749*	8.542018 *0.446035*	7.84363 *0.537961*	8.588602 *0.372467*
	67	10	结肠腺瘤有活性	6.711687 *1.426655*	6.138316 *1.252235*	9.378831 *1.461469*	8.080526 *1.439315*	8.332033 *0.395177*
	1394	20	结肠腺癌有活性	8.396589 *1.112439*	7.579526 *1.126591*	10.39538 *0.881171*	9.472567 *0.847033*	8.239174 *0.514963*
GSE6532, GSE10780, GSE12276, GSE21653, GSE26910, GSE42568,	161	15	正常乳腺有活性	8.319051 *0.28339*	7.357265 *0.27218*	7.219094 *0.553115*	5.77076 *0.533596*	8.241385 *0.764766*

[0330]

GSE45827,GSE58697, EMTAB365, GSE7307, GSE54002	440	15	Luminal A 乳腺癌有活性	9.511868 *0.800135*	8.404704 *0.925308*	8.357074 *0.823774*	7.06654 *0.792626*	8.356409 *0.398693*
	325	15	Luminal B 乳腺癌有活性	9.978344 *0.663878*	9.024021 *0.779164*	9.064066 *0.637656*	7.837008 *0.728711*	8.083252 *0.885695*
	159	15	HER2 乳腺癌有活性	9.618208 *1.07878*	8.657405 *1.224734*	9.249129 *0.860431*	8.216121 *0.980804*	8.340344 *0.548851*
	233	15	基底样乳腺癌有活性	9.316237 *0.874281*	8.305644 *0.897085*	10.26377 *0.92037*	8.8135 *0.825788*	8.593231 *0.566783*
GSE31684, GSE31189, GSE30522, GSE7476, GSE11839	43	10	正常膀胱有活性	8.577845 *0.607024*	6.271738 *0.894274*	8.365665 *1.405524*	8.032263 *2.304808*	6.757359 *1.061791*
	145	15	尿路上皮细胞癌有活性	8.824586 *0.984354*	6.906101 *1.109759*	9.902442 *1.550475*	9.70053 *1.682397*	6.842019 *0.963735*
GSE26886,GSE32701, GSE42363, GSE45670, GSE7307, GSE40220, GSE14827, GSE17351,GSE33810	42	8	正常食管有活性	9.511993 *0.521287*	8.643755 *0.556569*	9.754773 *0.805589*	8.51123 *0.655757*	8.663209 *0.585179*
	20	5	巴雷特食管有活性	8.348352 *1.608622*	5.628293 *1.997879*	8.692696 *0.954547*	8.083941 *0.973802*	6.932503 *0.327309*
	45	8	食管鳞状细胞癌有活性	9.383256 *1.483722*	8.465146 *1.511957*	10.16218 *0.82945*	9.477466 *0.806687*	7.340267 *1.020953*
	35	5	食管腺癌有活性	6.942516 *1.183051*	6.364311 *0.832998*	10.04926 *1.028668*	9.263281 *0.987494*	7.8817 *0.361725*
GSE50161, GSE16581, GSE44971, GSE15824, GSE19350, GSE68015, GSE11882, GSE7307, GSE4780, GSSE9438, GSE73066, GSE5675, GSE33331, GSE22927, GSE53733, GSE45921, GSE50774, GSE34824, GSE36245, GSE13041, GSE43378, GSE4290, GSE73038, GSE37418, GSE67850, GSE12992, GSE74195, GSE50161, GSE66354, GSE68015, GSE66354, GSE50385,		15	正常脑有活性	10.571 *0.93017*	9.165685 *0.918522*	8.420073 *1.815166*	7.401808 *2.073445*	8.411185 *0.742852*
		15	星形细胞瘤有活性	10.79248 *0.954059*	9.2328 *1.07454*	8.983583 *1.271324*	8.608461 *1.514669*	8.04843 *0.540728*
		15	室管膜瘤有活性	11.93806 *0.426621*	10.55883 *0.467185*	10.10958 *1.631254*	9.270556 *1.613944*	7.992423 *0.785697*
		5	神经胶质瘤有活性	11.60068 *0.513624*	10.003 *0.737599*	10.38833 *0.873492*	9.938395 *1.100576*	7.217868 *0.627584*
		15	胶质母细胞瘤有活性	11.21654 *0.733984*	10.02933 *0.901195*	10.80697 *0.949478*	9.990391 *0.960017*	7.959677 *0.600796*

[0331]

GSE16155, GSE21687, GSE45437, GSE12141, GSE70678, GSE9832, GSE51455, GSE19348, GSE16910, GSE18180							

B:

GEO 数据集	样品总数	用于计算均值的样品	组织类型	BNIP3 探针平均强度和 StDv	BNIP3 探针平均强度和 StDv	SOD2 探针平均强度和 StDv	SOD2 探针平均强度和 StDv	FOXO3 平均强度和 StDv
				201849_at	*201848_s_at*	*215223_s_at*	*216841_s_at*	*204132_s_at*
GSE37364, GSE39084, GSE40967, GSE2109, GSE4183, GSE8671, GSE1433, GSE20916	121	114	正常结肠有活性	6.766300 *0.551473*	6.026765 *0.507432*	8.196375983 *0.570831*	6.995536285 *0.790092*	8.415143741 *0.431592*
	76	12	结肠腺瘤有活性	6.904867 *1.383773*	6.305086 *1.205611*	9.439642059 *1.370847*	8.100363041 *1.318199*	8.30777867 *0.368975*
	1341	450	结肠腺癌有活性	7.417266 *1.412652*	6.773805 *1.18832*	9.715393514 *0.918502*	8.650113556 *0.955991*	8.014610253 *0.701335*
GSE6532, GSE10780, GSE12276, GSE21653, GSE26910, GSE42568, GSE45827, GSE58697, EMTAB365, GSE7307,	175	149	正常乳腺有活性	8.580632 *0.705929*	7.502588 0.623842	7.105725 *0.763677*	5.838791 *0.945085*	8.122807 *0.818499*
	624	536	Luminal A 乳腺癌有活性	8.967998 *0.74231*	7.772701 *0.693106*	7.603739 *0.715028*	6.430053 *0.835848*	8.185212 *0.603764*
	486	304	Luminal B 乳腺癌有活	9.394412	8.228799	8.127528	6.954036	8.048243

[0332]

GSE54002				性	0.934612	0.950355	0.875258	0.952059	0.784529
		267	206	HER2 乳腺癌有活性	9.306159	8.168413	8.580925	7.311002	8.275227
					0.967564	1.029658	0.846655	1.018047	0.636811
		319	255	基底样乳腺癌有活性	9.289813	8.300672	9.710912	8.375586	8.36859
					1.065399	1.082328	1.095402	1.186299	0.665996
GSE31684, GSE30522, GSE11839	GSE31189, GSE7476,	43	10	正常膀胱有活性	8.578437	6.272345	8.365931	8.03247	6.758705
					0.607002	0.893837	1.40522	2.303875	1.060427
		145	34	尿路上皮细胞癌有活性	8.376082	6.953712	9.394505	8.772433	6.779379
					1.336647	1.230363	1.605892	2.090078	0.935848
GSE26886, GSE42363, GSE7307, GSE14827, GSE33810.	GSE32701, GSE45670, GSE40220, GSE17351,	42	35	正常食管有活性	10.31495	8.398459	9.566248	8.839943	7.529135
					0.521287	0.746881	0.805589	1.158115	0.910611
		20	4	巴雷特食管有活性	8.721536	5.915304	8.924126	8.287561	7.061635
					1.608622	2.184687	0.954547	0.993971	0.177972
		44	37	食管鳞状细胞癌有活性	9.907335	8.888424	9.80937	9.353739	6.88251
					1.483722	1.134621	0.82945	0.609105	0.741576
		35	12	食管腺癌有活性	6.511577	5.959288	9.744908	9.155751	7.734009
					1.183051	1.352522	1.028668	0.942176	0.77448
GSE50161, GSE44971, GSE19350, GSE11882, GSE4780, GSE73066, GSE5675, GSE53733,	GSE16581, GSE15824, GSE68015, GSE7307, GSSE9438, GSE45921,	515	73	正常脑有活性	10.69179	9.183911	7.41698	6.147368	8.298635
					0.823843	0.938014	1.410068	1.682804	0.619204
		221	94	星形细胞瘤有活性	10.42371	8.827601	8.171173	7.642736	7.760604
					0.697635	0.752459	1.309707	1.45043	0.691973
		120	50	室管膜瘤有活性	11.18481	9.983857	9.51132	8.602994	7.933142
					0.801885	0.68127	1.496878	1.529031	0.797787
		39	20	神经胶质瘤有活性	10.93251	9.44152	8.81291	8.088357	7.554503

[0333]

GSE50774, GSE34824, GSE36245, GSE13041, GSE43378, GSE4290, GSE73038, GSE37418, GSE67850, GSE12992, GSE66354, GSE68015, GSE66354, GSE50385, GSE16155, GSE21687, GSE45437, GSE12141, GSE70678, GSE9832, GSE51455, GSE19348, GSE33331, GSE22927, GSE74195, GSE50161, GSE16910, GSE18180	289	179	胶质母细胞瘤有活性	*0.935365* 10.66393 *0.807012*	*1.044345* 9.005034 *1.162699*	*1.891867* 9.234986 *1.331689*	*1.994029* 8.592844 *1.434318*	*0.640079* 7.662142 *0.889288*

[0334] 序列表：

[0335]

Seq. No.:	基因:
Seq. 1	AGRP
Seq. 2	ATG14
Seq. 3	ATP8A1
Seq. 4	BCL2L11
Seq. 5	BCL6
Seq. 6	BIRC5
Seq. 7	BNIP3
Seq. 8	BTG1
Seq. 9	C10orf10
Seq. 10	CAT
Seq. 11	CAV1
Seq. 12	CBLB
Seq. 13	CCND1
Seq. 14	CCND2
Seq. 15	CCNG2
Seq. 16	CDKN1A
Seq. 17	CDKN1B
Seq. 18	DDB1
Seq. 19	DYRK2
Seq. 20	ERBB3
Seq. 21	EREG
Seq. 22	ESR1
Seq. 23	EXT1
Seq. 24	FASLG
Seq. 25	FBXO32
Seq. 26	FGFR2
Seq. 27	GADD45A
Seq. 28	IGF1R
Seq. 29	IGFBP1
Seq. 30	IGFBP3
Seq. 31	INSR
Seq. 32	KLF2
Seq. 33	KLF4
Seq. 34	LGMN
Seq. 35	MXI1
Seq. 36	MYOD1
Seq. 37	NOS3
Seq. 38	PCK1
Seq. 39	PDK4
Seq. 40	POMC
Seq. 41	PPARGC1A
Seq. 42	PPM1D
Seq. 43	PRDX3
Seq. 44	RAG1
Seq. 45	RAG2

[0336]

Seq. 46	RBL2
Seq. 47	SEMA3C
Seq. 48	SEPP1
Seq. 49	SESN1
Seq. 50	SIRT1
Seq. 51	SLC5A3
Seq. 52	SMAD4
Seq. 53	SOD2
Seq. 54	STK11
Seq. 55	TLE4
Seq. 56	TNFSF10
Seq. 57	TXNIP

[0001] 序列表

[0002] <110> 皇家飞利浦有限公司

[0003] <120> 从氧化应激区分肿瘤抑制性FOXO活性的方法

[0004] <130> 2016PF01211

[0005] <160> 57

[0006] <170> PatentIn version 3.5

[0007] <210> 1

[0008] <211> 783

[0009] <212> DNA

[0010] <213> Homo sapiens

[0011] <400> 1

[0012] agctcctagg tccctgtcct gtggaaattt gtggaccctg ggcaccctct cttgctccca 60

[0013] aattttaatc ggctcctgga aacctcaccc caaattggag ataggcactc ctcttgtaga 120

[0014] acaaaaggct caggttcagg gagtgagggc ctgaactgtg cccccaccct ccaggaaggg 180

[0015] tccttcacgg cctggctgca gggatcagtc acgtgtggcc cttcattagg ccctgccata 240

[0016] taagccaagg gcacggggtg gccgggaact ctctaggcaa gaatcccgga ggcagaggcc 300

[0017] atgctgaccg cagcggtgct gagctgtgcc ctgctgctgg cactgcctgc cacgcgagga 360

[0018] gcccagatgg gcttggcccc catggagggc atcagaaggc ctgaccaggc cctgctccca 420

[0019] gagctcccag gcctgggcct gcgggcccca ctgaagaaga caactgcaga acaggcagaa 480

[0020] gaggatctgt tgcaggaggc tcaggccttg gcagaggtac tagacctgca ggaccgcgag 540

[0021] ccccgctcct cacgtcgctg cgtaaggctg catgagtcct gcctgggaca gcaggtgcct 600

[0022] tgctgtgacc catgtgccac gtgctactgc cgcttcttca atgccttctg ctactgccgc 660

[0023] aagctgggta ctgccatgaa tccctgcagc cgcacctagc tggccaacgt cagggtcggg 720

[0024] gctagggtag gggcaaggaa actcgaataa aggatgggac caacaaaaaa aaaaaaaaaa 780

[0025] aaa 783

[0026] <210> 2

[0027] <211> 4760

[0028] <212> DNA

[0029] <213> Homo sapiens

[0030] <400> 2

[0031] aaaatcccac gtgactggct ctcctctcag gccatcatgg cgtctcccag tgggaaggga 60

[0032] gcccgggcgc tggaggctcc tggctgcggg ccccggccgc tcgcccggga cctggtggac 120

[0033] tccgtggacg atgcggaggg gctgtacgtg gctgtggagc gctgcccgct gtgcaacact 180

[0034] acccgccggc ggctgacctg cgccaaatgc gttcagagcg gcgatttcgt ctacttcgac 240

[0035] ggccgcgacc gggagaggtt tatcgacaag aaggaaaggt taagccgact taagagcaag 300

[0036] caagaagaat ttcagaaaga agtgttaaaa gctatggaag gaaaatggat aacagatcag 360

[0037] ttgagatgga aaataatgtc ctgcaagatg aggattgaac agttaaaaca aacaatatgt 420

[0038] aaaggaaatg aagaaatgga gaaaaattct gaaggccttc tcaaaaccaa ggaaaagaat 480

[0039] cagaagcttt acagtcgagc acaacggcac caagagaaaa aggagaagat tcagaggcat 540

[0040] aatcgcaaac ttggtgacct ggtagaaaaa aagaccattg acttaagaag tcattatgag 600

[0041] cgtctggcaa atcttcgacg atcccatata ttagagctca cctctgtcat ttttccaatc 660

[0042] gaggaagtaa agacgggtgt gagagacccc gcagatgtgt cttcagagag tgacagtgcc 720

[0043] atgacctcca gcactgtgag caagcttgct gaagcccgga ggacaactta cctctcagga 780

[0044] cgatgggtct gtgacgatca caacggagac accagcatta gcattacagg gccttggatt 840

[0045] agcctcccta acaatgggga ctactctgcc tactacagct gggtggagga gaagaaaaca 900

[0046] acccaggggc ctgacatgga gcagagtaac cctgcctaca ccatcagtgc tgcgctgtgc 960

[0047] tatgcaactc agctggtcaa cattctgtct catatacttg atgtaaatct tcccaaaaag 1020

[0048] ctctgcaaca gtgaattttg tggcgaaaat ctaagcaagc agaaatttac tcgagcagtg 1080

[0049] aagaaactga atgcaaatat tctttacctt tgtttttctc agcatgtaaa tttagatcaa 1140

[0050] ttacaaccac tgcataccct caggaatcta atgtacctgg tcagtccaag ctctgaacac 1200

[0051] ctaggcaggt cagggccctt tgaagtacga gcagaccttg aggagtccat ggaatttgtg 1260

[0052] gatcccggag ttgctggaga atcagatgag agcggagatg agcgcgtcag cgatgaagaa 1320

[0053] accgacctgg gcacagactg ggagaacttg cctagtcccc ggttttgtga tatcccttcc 1380

[0054] cagtctgtgg aagtctccca gagtcagagc acccaggcgt ccccacccat cgcgagcagc 1440

[0055] agtgcaggtg ggatgatctc ctctgcagca gcctcggtga cctcctggtt taaagcttac 1500

[0056] actggacacc gttaacgagc atggaccaaa acataccaaa tctgcatcaa gaaagttctt 1560

[0057] ctcccactac actctagtaa acattttctg tttaagttaa gatagtgtct ggaacaaaga 1620

[0058] ggttaaagtg ttgttttgtt ttgtcttttt aagcagggag acaaacattt ctatttgcca 1680

[0059] agtggcctgt gatggtgacc aacatgctta tgataattaa gagaacaggg gtcgaaggtc 1740

[0060] tttctaccca gaccagtgct ggtggaagga ggacctgtgc gtgtggccag ttctgccaag 1800

[0061] gaagcagttg atttgggttc cctctgggcc cgggccaccg ggcccacaga tatgggtcag 1860

[0062] tgtgctggtc cttgcggtgc tgagactgtt cctgacactt taagttttag aggttggttg 1920

[0063] aatcacaaga ggtgattctt gattattagg acatgaaaga taaaagctct ttaataagag 1980

[0064] tttttctgcc attgtttttt gtatgagaac cagcaggcaa tttaaaattt ctaatttggt 2040

[0065] cctttgattt tgtttgggag gggtgagtta cacgtatttt attcatgctg ctctgtcgta 2100

[0066] gtttgtcaga cattcctgtt tttctttccc ccacacacca aagaaaatga aagtcttttt 2160

[0067] ctttaggacc cacatccata aatggaagaa atcctggctg caataatgtc tagagagttt 2220

[0068] ttaactattt tcttgtattc tgaggggaat taagcttatt cttacctagt tgaattcctg 2280

[0069] ccatccacac tatgagcatt ttgaaattga acttatattt tctgggtgaa aataagtcat 2340

[0070] gaaggtcatt cccttatgta agctcaatgc ctgcctgggc acaggggaaa agccacttag 2400

[0071] ttaagtggcc tctggtcatt cttgtggtgt ccactttctt tctatgggat tgagtaggtg 2460

[0072] gcaggtgttt tcaggggaaa ccatcctact tgtttccccg aactctttgt tgctctgagg 2520

[0073] acacagcttt gctcagaaat gcagcgcaga tccttacggc tgatgctact ctgctctgtt 2580

[0074] ctggggaaag cacaatataa agaaagaatt tcccagccag gcgcagtggc tcacgcctgt 2640

[0075] aatcccagca ctttaggagg ccgaggcagg cggatcactt gaggtcagga gtttgagagc 2700

[0076] agcctggcta acatggtgaa accctgtttc tactaaaaat acaaaaaatt accgggtgtg 2760

[0077] gtggcgcacg cctgtaatcc cagctactcg ggaggctgcg gcaggagaat cgcttgaacc 2820

[0078] gggaggcaga ggttgcagtg agccgagatt gtgccattgc actccagcct gggcaacaag 2880

[0079] agcgaaactc cgtctcaaaa aaaaaaagaa tttccctcag caggagatca ttttcagctc 2940

[0080] acgtgtcttg tcattctttt agtgacaatc ttacaagaaa actataatga gagaggcatt 3000

[0081] atgtacaaat atgtaagtag tttatttta ataactgcaa aaaaatccta tgtaacaact 3060

[0082] accaaaagaa atcctatgaa agagtcctaa caggcattat taccatatct tatgtgattg 3120

[0083] gcatgatagc acctctgata aatcattcag aggtttgcca tgccccagct tcttttctca 3180

[0084] tcataataat tgtagttgat actttgcctc caagtccgag gtgctatata gcttttgcta 3240
[0085] atggtatatt tggtgttttg tatagttttg ggtagagttg cagaacggag tttatttcta 3300
[0086] tccggtagtc acaaattcct tggctctatg aattttccat gaaaggagga agtaggcttt 3360
[0087] tctcgttgtg ggtggtcttt ttttttttttg gagacggagt ctcactcagc tgcccaggct 3420
[0088] ggagtgtagt ggcaccatct ccgctcactg caaccaccat ctcctgggtt caagcaattc 3480
[0089] ttccatctca acctcccgag tagctgggat tataggcacc tgccatcatg cccagctaat 3540
[0090] ttttgtattt tagtaaagac gggggttttc accatgttgg ccaggctggt cttgaactcc 3600
[0091] tgacttcagg tgatccgctt gccttggcct cctaaagtgc taggattaca ggcctgagcc 3660
[0092] accgcgcccg gcccccttatg ggttcttcta cactgctggg atctctgttt taagtgctca 3720
[0093] gcttcatgat tgattgctgg gcttccattt tcccatccag ttctggagtt cgtagagagt 3780
[0094] gaagatggta gacttgaaca gataaataaa cttaacgatc ttgtaagagt tgtctagcta 3840
[0095] cttaaaaccc tcagaagtaa gagcttagtc tcacgagttg taagagtggg atttggagct 3900
[0096] tggtggtgga gactgacttc agctgagaga tgcacaacag tcatggtttt cttaagcctc 3960
[0097] ttatgaaacc atgaatgaga gatgaagcta aagaatagaa tccagagatc acaaactcat 4020
[0098] ctagagtact tccacaaaat ttacaaagat gtgggaactt tatggatagg atatattttg 4080
[0099] tttgttgttg ttaatatcaa ctagaggcac tttacatagg gttaagtgat cgaacccttt 4140
[0100] tgtggttttg aacaccaaca tactggctta cactgctgaa atattttggg tttcattatt 4200
[0101] ttgcactgga tccaccctgt aaatactctt aagtatacat ttcaaccact gttttttcta 4260
[0102] ctctttttgc tgctcattaa aatctttcat gtaggtgcca gaaccatatg taaacagctt 4320
[0103] tttaaaaaat tgaagctggt attttgttta aacaaaaagc catagaactt ggtcatgttt 4380
[0104] tccattttaa aatgatttac tgaaacaaag taatactaat aaaaacccac aggcaccaaa 4440
[0105] caggctgctt aaaatggtct gttaaagaca ttttttggtt atggaatata agaaaagttt 4500
[0106] tgcacatctg taaggggggaa aaacagtata tcaccattgg gtagagtgga cgggactcat 4560
[0107] gtaaggactc aatttgggga agagcattca gtggcatgct gttagaggac tagtgtccga 4620
[0108] gaatctcctc acagtatcat gttgcaggaa ttccccattg ctctgcaact tccaaaccag 4680
[0109] tttgagtcat acaaatgttt tctaaacttt tattgtatta ctgcaataaa tcttttaaca 4740
[0110] gtaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4760
[0111] <210> 3
[0112] <211> 8270
[0113] <212> DNA
[0114] <213> Homo sapiens
[0115] <400> 3
[0116] aagagctcgc ccagctctgc gggcgccgcc accttcgccg ccaccgctgc ctttctcctc 60
[0117] ctcctgtcgg cgtgcggggg ccgcgcccgg cggcagctct gccctaggtg ggcggcggcg 120
[0118] cggcccaggc tgcagctgag cgctctgcgc ggcgcagccg ggtctcccgc gtgtaccacg 180
[0119] ccgtgacagg tgcagagtcc gggctgagga cccacctgca gccgccgccg cgatgcccac 240
[0120] catgcggagg accgtgtcgg agatccgctc gcgcgccgaa ggttatgaga agacagatga 300
[0121] tgtttcagag aagacctcac tggctgacca ggaggaagta aggactattt tcatcaacca 360
[0122] gccccagctg acaaaattct gcaataacca tgtcagcact gcaaaataca acataatcac 420
[0123] attccttcca agatttctct actctcagtt cagaagagct gctaattcat tttttctctt 480
[0124] tattgcactg ctgcagcaaa tacctgatgt gtcaccaaca ggtcgttata caacactggt 540
[0125] tcctctctta tttattttag ctgtggcagc tatcaaagag ataatagaag atattaaacg 600

[0126] acataaagct gataatgcag tgaacaagaa acaaacgcaa gttttgagaa atggtgcttg 660

[0127] ggaaattgtc cactgggaaa aggtggcagt aggggagata gtgaaagtga ccaatgggga 720

[0128] acatctccca gcagatctca tcagtctgtc ctcaagtgag ccccaagcca tgtgctacat 780

[0129] tgaaacatcc aacttagatg gtgaaacaaa cttgaaaatt agacagggct taccagcaac 840

[0130] atcagatatc aaagacgttg acagtttgat gaggatttct ggcagaattg agtgtgaaag 900

[0131] tccaaacaga catctctacg attttgttgg aaacataagg cttgatggac atggcaccgt 960

[0132] tccactggga gcagatcaga ttcttcttcg aggagctcag ttgagaaata cacagtgggt 1020

[0133] tcatggaata gttgtctaca ctggacatga caccaagctg atgcagaatt caacaagtcc 1080

[0134] accacttaag ctctcaaatg tggaacggat tacaaatgta caaattttga ttttattttg 1140

[0135] tatcttaatt gccatgtctc ttgtctgttc tgtgggctca gccatttgga atcgaaggca 1200

[0136] ttctggaaaa gactggtatc tcaatctaaa ctatggtggc gctagtaatt ttggactgaa 1260

[0137] tttcttgacc ttcatcatcc ttttcaacaa tctcattcct atcagcttat tggttacatt 1320

[0138] agaagttgtg aaatttaccc aggcatactt cataaattgg gatcttgaca tgcactatga 1380

[0139] acccacagac actgctgcta tggctcgaac atctaatctg aatgaggaac ttggccaggt 1440

[0140] taaatacata ttttctgaca aaactggtac tctgacatgc aatgtaatgc agtttaagaa 1500

[0141] gtgcaccata gcgggagttg cttatggcca tgtccctgaa cctgaggatt atggctgctc 1560

[0142] tcctgatgaa tggcagaact cacagtttgg agatgaaaaa acatttagtg attcatcatt 1620

[0143] gctggaaaat ctccaaaata atcatccaac tgcacctata atatgtgaat ttcttacaat 1680

[0144] gatggcagtc tgtcacacag cagtgccaga gcgagaaggt gacaagatta tttatcaagc 1740

[0145] agcatctcca gatgagggag cattggtcag agcagccaag caattgaatt ttgttttcac 1800

[0146] tggaagaaca cccgactcgg tgattataga ttcactgggg caggaagaaa gatatgaatt 1860

[0147] gctcaatgtc ttggagttta ccagtgctag gaaaagaatg tcagtgattg ttcgcactcc 1920

[0148] atctggaaag ttacgactct actgcaaagg agctgacact gtaatttatg atcgactggc 1980

[0149] agagacgtca aaatacaaag aaattaccct aaaacattta gagcagtttg ctacagaagg 2040

[0150] gttaagaact ttatgttttg ctgtggctga gatttcagag agcgactttc aggagtggcg 2100

[0151] agcagtctat cagcgagcat ctacatctgt gcagaacagg ctactcaaac tcgaagagag 2160

[0152] ttatgagttg attgaaaaga atcttcagct acttggagca acagccattg aggataaatt 2220

[0153] acaagatcaa gtgcctgaaa ccatagaaac gctaatgaaa gcagacatca aaatctggat 2280

[0154] ccttacaggg gacaagcaag aaactgccat taacatcgga cactcctgca aactgttgaa 2340

[0155] gaagaacatg ggaatgattg ttataaatga aggctctctt gatggaacaa gggaaactct 2400

[0156] cagtcgtcac tgtactaccc ttggtgatgc tctccggaaa gagaatgatt ttgctcttat 2460

[0157] aattgatggg aaaaccctca aatatgcctt aacctttgga gtacgacagt atttcctgga 2520

[0158] cttagctttg tcatgcaaag ctgtcatttg ctgtcgggtt tctcctcttc aaaaatctga 2580

[0159] agttgttgag atggttaaga aacaagtcaa agtcgtaacg cttgcaatcg gtgatggagc 2640

[0160] aaatgatgtc agcatgatac agacagcgca cgttggtgtt ggtatcagtg gcaatgaagg 2700

[0161] cctgcaggca gctaattcct ctgactactc catagctcag ttcaaatatt tgaagaattt 2760

[0162] actgatgatt catggtgcct ggaactataa cagagtctcc aagtgcatct tatactgctt 2820

[0163] ctacaagaat atagtgctct atattatcga gatctggttt gcctttgtta atggcttttc 2880

[0164] tggacagatc ctctttgaaa gatggtgtat aggtctctat aacgtgatgt ttacagcaat 2940

[0165] gcctccttta actcttggaa tatttgagag atcatgcaga aaagagaaca tgttgaagta 3000

[0166] ccctgaatta tacaaaacat ctcagaatgc cctggacttc aacaccaagg ttttctgggt 3060

[0167] tcattgttta aatggcctct tccactcagt tattctgttt tggtttccac taaaagccct 3120

[0168] tcagtatggt actgcatttg gaaatgggaa aacctcggat tatctgctac tgggaaactt 3180
[0169] tgtgtacact tttgtggtga taactgtgtg tttgaaagct ggattggaga catcatattg 3240
[0170] gacatggttc agccacatag cgatatgggg gagcatcgca ctctgggtgg tgtttttgg 3300
[0171] aatctactca tctctgtggc ctgccattcc gatggcccct gatatgtcag gagaggcagc 3360
[0172] catgttgttc agttctggag tcttttggat gggcttgtta ttcatccctg tggcatctct 3420
[0173] gctccttgat gtggtgtaca aggttatcaa gaggactgct tttaaaacat tggtcgatga 3480
[0174] agttcaggag ctggaggcaa aatctcaaga cccaggagca gttgtacttg gaaaaagcct 3540
[0175] gaccgagagg gcgcaactgc tcaagaacgt ctttaagaag aaccacgtga acttgtaccg 3600
[0176] ctctgaatcc ttgcaacaaa atctgctcca tgggtatgcg ttctctcaag atgaaaatgg 3660
[0177] aatcgtttca cagtctgaag tgataagagc atatgatacc acgaaacaga ggcccgacga 3720
[0178] atggtgatgg ggagagcctg aaaggcaggc tctgttacct ctctaaggag agctaccagg 3780
[0179] ttgtcaccgc agtctgctaa ccaattccag tctggtccat gaagaggaaa ggtagatctg 3840
[0180] agctcatctc gctgatggac attcagattc atgtatatta tagacataag cactgtgcaa 3900
[0181] ctgtactgta acaccatctc ttttggattt ttttaaggta tttgctaagt ctttgtaaac 3960
[0182] ggaaattgaa aatgacctgg tatcttgcca gagggctttc ttaaacggag aataagtcag 4020
[0183] tattcttatg ccattactgt ggggctgtaa ctgactgtca gtttattggc tgtaccacaa 4080
[0184] ggtaaccaac cattaaaaaa ctctaaatga tatttagtta aagggactct tggtatccag 4140
[0185] acttagattt caggatatgc tgaaacaaac cagcattctt aaggaactga ctcaccttcc 4200
[0186] tgagcaaaat ttctaaacaa gcatttgtgt ccaaaattgt cttgataaat gtttgccaaa 4260
[0187] gaggttcagt aagtgttttt ctagttcagt agtcatatgc ccagaaatgt aagagaaagt 4320
[0188] ttacttccag ttccgctgta agatctgcat gcctgacttt ccaaatgtaa gagtgattta 4380
[0189] caaaaatgaa tatttcaagg catttgctac taaaatcggt gatgttgcac ctttggcctt 4440
[0190] acaaatgctt ctttgttgtt tgtcgtgttt atttgttaga ggacacacgt gttaatgtga 4500
[0191] ctctgttgtt atgacactga tttttcaaac tatgtatgtt tcaggtattt ctgatgaagt 4560
[0192] ttcatcatca tttagatttt tctaaaaatc tggctaatgc agtagattga gtgatgtcat 4620
[0193] tttgtcttaa agtttttcct cttaagaaac atatgctacg tatttacgtg ggatttccaa 4680
[0194] agcttctgtt gcaatatttg gaataacatg tcagataaat gcatgggctt ttgtcctgtg 4740
[0195] ttccagttcc cactagagat gcctgtgtct tgtgtagcac acccagtgtt atggtgactg 4800
[0196] ccccctatac tgaagactga aaattatttc acagttcact catcaaatag ttcccaaaat 4860
[0197] tcgtcacatg ctgcttattg ggacaaatag gtagtacatt ttccccattt aaaaaatgcg 4920
[0198] gattttactc aggccggtaa ctttacagtc agaggacacg ttcatcatga gtagcttttg 4980
[0199] ttagtatgtt ttaaaatgta tcttcagttc aattattttc agcatttaca agacatctga 5040
[0200] aaatggctat tttgctacca acagtaaatg aaggggctgt ttaaaaacca caaccagttt 5100
[0201] tctacactat tttttaaata atactttcat ttgaaaaaaa ggaattagtt ttcagataca 5160
[0202] cttcagagat tgaagcaaac tatttgcctt ttactcaaaa gcctgcttgc ctttacatgg 5220
[0203] acttaccagc aaaataggta gaactttctc ttttaaaaaa agtcaactag aattgagaag 5280
[0204] aggtgatttt ttttcagatc gcttctcgag tttaatattt tcacattctt ttcacccttt 5340
[0205] ttctcaatct agatttaaaa ttaggatata tgtcatttcc ttgtctgtat ttgtagctcc 5400
[0206] ttagttacca gtatgcctct ccattttcta caaataagag gttataacac atatacataa 5460
[0207] ttctaacctt aagggaacac acgtttacat actttacttc ccaagccctt cctgtttggg 5520
[0208] gtacagattg agagagtcat gaatcaacac atctagcaag accacaggtg taagagtcta 5580
[0209] agatcgtctt caaaattctg aagtcccagt ctttacctgt ccagtgaatg aatattcaga 5640

[0210] gcagcttttc ctgggcttcc cagtggtgat agctgaggtc aaaccacaaa aaataagaaa 5700
[0211] gcaagagtga aatgcacccc tccagagaaa cactttgtag tgtttaattc tgttaataga 5760
[0212] gaagagctgc ttctgtttgc gctcacttca tcagtggcac ccttctgcag aattttaata 5820
[0213] taaaaacatt atggatataa tagaactgga ttttctgact taaaaatgta agttttattt 5880
[0214] taatcttgaa acgtggattg tttctgtgga gctcttaaac atgagaagaa tacttacggt 5940
[0215] tgataatgtg taacatgatc tgaaatgtga ctaatttgag cctctttgtc ccatcgtcct 6000
[0216] gtttttgaat tattgacatt gtcagtctct ttgcttcctg ggtgagactt ggggtttgag 6060
[0217] ggacagggaa tgaccttctt ggtgaaactt aaaatataac attgcaattg cagtgacttt 6120
[0218] acagtgttaa attagagaaa atagtctgat tttttaaacc ttccttaact ggaaaaaagt 6180
[0219] cacatggttt taccaggatt gaaataaaca gtcaatgtga cttttaacat gtgtttttt 6240
[0220] gaaataaagg gcacgtactc ttcaattaaa aagttcctta tagggactct ggcaaatgct 6300
[0221] aacacagttg ctttacaatg tttacaattc agacaatacg acttataata gaaaatcctc 6360
[0222] attcatttag cattgaaaag ctggaagttg cttctttaat gttgaatagt atacagtggt 6420
[0223] attgagcatg gactttctaa atgttttata tatacatata aaaatatatt ggtgtctcac 6480
[0224] acccagaaag atgttatatt gtagatatta ttaggaaaac agtgtttctc aggaacgttg 6540
[0225] taaattttaa atgatatatg tacttcccgt cctcccacct ccactctgtg ctctaatgtg 6600
[0226] agactgcttc agcagtgttg ctaagttaat ggaaaacttt ttctaatcaa gtcaggtgaa 6660
[0227] tgtgtattct gctaaataat gttagccatt tacatgaatt gtatggtcat taaatggaat 6720
[0228] cagtgattcc tctttaattt ccagagggga aatgaattat ggaaatcagt cagcattctg 6780
[0229] atcattaaat tttatacttt aattttgccg ttcagcattc taaatatcca atgtgaaagt 6840
[0230] cacatgataa tttgttttgc attgcgtgca ctgtacaaca cttacaactt gtcatttaaa 6900
[0231] atgttttctc gggaaatgaa tgctagtcag aaagtaatag attgtattat tcatagtttt 6960
[0232] aaaattatga caatgtcata attactacaa agctaaataa tcgtgtttat ttttgtgcag 7020
[0233] ttgccctttg atagttcctg gttttaaaac ctattaagtg tataatctta caaatagtca 7080
[0234] tctacaaaat ttatggagaa agtgcccagc ccattcacat cacatggacc aggaattctt 7140
[0235] ttgtaaatga cttaaggtaa catcatgcag ttcagtgcct aataaatgct ttttaatgat 7200
[0236] gaacatttct ataatgactc gtaagatacc atagtctgat ttttctcaca ttaaaataac 7260
[0237] tgaagtcact tgtgtaacgt agttatactt tgctgcattt taattaacct tcaacagcta 7320
[0238] ttaaagtgga atgtaagtta aattttgaag gaaaggaaat aaatgttttc catatttcgt 7380
[0239] cttgatttac tttctgtatg agaacagctg tgtttttgat aggtttatgg tttgcatgag 7440
[0240] ttcatattta aagtgatcca ggccaatgca tggctattgc tgtaaatctt gatgtttatt 7500
[0241] tctgccttgt aaagttctat cacggcctac ctggaattta aaattcagta gacaaattaa 7560
[0242] ttggtcctct gcacaacttt tttaataagt agattatttt acaaagaaat ttgaacaaat 7620
[0243] ttaattgaat cttttgttta gcttgcctct aagaactttt cttaataaag ctcccaaaac 7680
[0244] ttctcagcaa ataaatctcc cttaagtagg aaagctagat ttcatatttg cttactttga 7740
[0245] attaacagca actttccaca ggtaaatctg ttcttgcaaa gatgtgagca gaatagttaa 7800
[0246] aaataatatt tttatgtttc atggttctaa atggaagcca taaatgcagt aaatactatc 7860
[0247] tgttgtttaa ctactttaat cgtcattttt tacattttca agtttattag gttaagaaaa 7920
[0248] acagggcagc cttggaaggc agctactaca gaaaactgca gttttgcgtt aaagataaag 7980
[0249] tagtattttc agctccctga aaaaccattc ctgctgaaac tgctgtagaa attgtgaagc 8040
[0250] tgcatgagtg gagagtattg aatctgtggt tatagtagtt ttctcaggtt tgtttatctt 8100
[0251] gatgtttgat gcactgtgtt ttatagttat taaaattgag taatattatt tctatgcagt 8160

[0252] gttatgtgtc attggccttt tgtgaatgtg catgttttaa actgcaaatt ttaaacattt 8220

[0253] tgtcctctaa ttgttattaa aaatgaaata aactttacca ttacttaaaa 8270

[0254] <210> 4

[0255] <211> 417

[0256] <212> DNA

[0257] <213> Homo sapiens

[0258] <400> 4

[0259] atggcaaagc aaccttctga tgtaagttct gagtgtgacc gagaaggtag acaattgcag 60

[0260] cctgcggaga ggcctcccca gctcagacct ggggccccta cctccctaca gacagagcca 120

[0261] caagacagga gcccagcacc catgagttgt gacaaatcaa cacaaacccc aagtcctcct 180

[0262] tgccaggcct tcaaccacta tctcagtgca atggcttcca tgaggcaggc tgaacctgca 240

[0263] gatatgcgcc cagagatatg gatcgcccaa gagttgcggc gtatcggaga cgagtttaac 300

[0264] gcttactatg caaggagggt atttttgaat aattaccaag cagccgaaga ccacccacga 360

[0265] atggttatct tacgactgtt acgttacatt gtccgcctgg tgtggagaat gcattga 417

[0266] <210> 5

[0267] <211> 3575

[0268] <212> DNA

[0269] <213> Homo sapiens

[0270] <400> 5

[0271] accatcgtct tgggcccggg gagggagagc caccttcagg cccctcgagc ctcgaaccgg 60

[0272] aacctccaaa tccgagacgc tctgcttatg aggacctcga aatatgccgg ccagtgaaaa 120

[0273] aatcttgtgg ctttgagggc ttttggttgg ccaggggcag taaaaatctc ggagagctga 180

[0274] caccaagtcc tcccctgcca cgtagcagtg gtaaagtccg aagctcaaat tccgagaatt 240

[0275] gagctctgtt gattcttaga actggggttc ttagaagtgg tgatgcaaga agtttctagg 300

[0276] aaaggccgga caccaggttt tgagcaaaat tttggactgt gaagcaaggc attggtgaag 360

[0277] acaaaatggc ctcgccggct gacagctgta tccagttcac ccgccatgcc agtgatgttc 420

[0278] ttctcaacct taatcgtctc cggagtcgag acatcttgac tgatgttgtc attgttgtga 480

[0279] gccgtgagca gtttagagcc cataaaacgg tcctcatggc ctgcagtggc ctgttctata 540

[0280] gcatctttac agaccagttg aaatgcaacc ttagtgtgat caatctagat cctgagatca 600

[0281] accctgaggg attctgcatc ctcctggact tcatgtacac atctcggctc aatttgcggg 660

[0282] agggcaacat catggctgtg atggccacgg ctatgtacct gcagatggag catgttgtgg 720

[0283] acacttgccg gaagtttatt aaggccagtg aagcagagat ggtttctgcc atcaagcctc 780

[0284] ctcgtgaaga gttcctcaac agccggatgc tgatgcccca agacatcatg gcctatcggg 840

[0285] gtcgtgaggt ggtggagaac aacctgccac tgaggagcgc ccctgggtgt gagagcagag 900

[0286] cctttgcccc cagcctgtac agtggcctgt ccacaccgcc agcctcttat tccatgtaca 960

[0287] gccacctccc tgtcagcagc ctcctcttct ccgatgagga gtttcgggat gtccggatgc 1020

[0288] ctgtggccaa ccccttcccc aaggagcggg cactcccatg tgatagtgcc aggccagtcc 1080

[0289] ctggtgagta cagccggccg actttggagg tgtcccccaa tgtgtgccac agcaatatct 1140

[0290] attcacccaa ggaaacaatc ccagaagagg cacgaagtga tatgcactac agtgtggctg 1200

[0291] agggcctcaa acctgctgcc ccctcagccc gaaatgcccc ctacttccct tgtgacaagg 1260

[0292] ccagcaaaga agaagagaga ccctcctcgg aagatgagat tgccctgcat ttcgagcccc 1320

[0293] ccaatgcacc cctgaaccgg aagggtctgg ttagtccaca gagcccccag aaatctgact 1380

[0294] gccagcccaa ctcgcccaca gagtcctgca gcagtaagaa tgcctgcatc ctccaggctt 1440

[0295] ctggctcccc tccagccaag agccccactg accccaaagc ctgcaactgg aagaaataca 1500

[0296] agttcatcgt gctcaacagc ctcaaccaga atgccaaacc agaggggcct gagcaggctg 1560

[0297] agctgggccg cctttcccca cgagcctaca cggccccacc tgcctgccag ccacccatgg 1620

[0298] agcctgagaa ccttgacctc cagtccccaa ccaagctgag tgccagcggg gaggactcca 1680

[0299] ccatcccaca agccagccgg ctcaataaca tcgttaacag gtccatgacg ggctctcccc 1740

[0300] gcagcagcag cgagagccac tcaccactct acatgcaccc cccgaagtgc acgtcctgcg 1800

[0301] gctctcagtc cccacagcat gcagagatgt gcctccacac cgctggcccc acgttccctg 1860

[0302] aggagatggg agagacccag tctgagtact cagattctag ctgtgagaac ggggccttct 1920

[0303] tctgcaatga gtgtgactgc cgcttctctg aggaggcctc actcaagagg cacacgctgc 1980

[0304] agacccacag tgacaaaccc tacaagtgtg accgctgcca ggcctccttc cgctacaagg 2040

[0305] gcaacctcgc cagccacaag accgtccata ccggtgagaa accctatcgt tgcaacatct 2100

[0306] gtggggccca gttcaaccgg ccagccaacc tgaaaaccca cactcgaatt cactctggag 2160

[0307] agaagcccta caaatgcgaa acctgcggag ccagatttgt acaggtggcc cacctccgtg 2220

[0308] cccatgtgct tatccacact ggtgagaagc cctatccctg tgaaatctgt ggcacccgtt 2280

[0309] tccggcacct tcagactctg aagagccacc tgcgaatcca cacaggagag aaaccttacc 2340

[0310] attgtgagaa gtgtaacctg catttccgtc acaaaagcca gctgcgactt cacttgcgcc 2400

[0311] agaagcatgg cgccatcacc aacaccaagg tgcaataccg cgtgtcagcc actgacctgc 2460

[0312] ctccggagct ccccaaagcc tgctgaagca tggagtgttg atgctttcgt ctccagcccc 2520

[0313] ttctcagaat ctacccaaag gatactgtaa cactttacaa tgttcatccc atgatgtagt 2580

[0314] gcctctttca tccactagtg caaatcatag ctgggggttg ggggtggtgg gggtcggggc 2640

[0315] ctgggggact gggagccgca gcagctcccc ctcccccact gccataaaac attaagaaaa 2700

[0316] tcatattgct tcttctccta tgtgtaaggt gaaccatgtc agcaaaaagc aaaatcattt 2760

[0317] tatatgtcaa agcaggggag tatgcaaaag ttctgacttg actttagtct gcaaaatgag 2820

[0318] gaatgtatat gttttgtggg aacagatgtt tcttttgtat gtaaatgtgc attcttttaa 2880

[0319] aagacaagac ttcagtatgt tgtcaaagag agggctttaa ttttttaac caaaggtgaa 2940

[0320] ggaatatatg gcagagttgt aaatatataa atatatatat atataaaata aatatatata 3000

[0321] aacctaaaaa agatatatta aaaatataaa actgcgttaa aggctcgatt ttgtatctgc 3060

[0322] aggcagacac ggatctgaga atctttattg agaaagagca cttaagagaa tattttaagt 3120

[0323] attgcatctg tataagtaag aaaatatttt gtctaaaatg cctcagtgta tttgtatttt 3180

[0324] tttgcaagtg aaggtttaca atttacaaag tgtgtattaa aaaaaacaaa aagaacaaaa 3240

[0325] aaatctgcag aaggaaaaat gtgtaatttt gttctagttt tcagtttgta tatacccgta 3300

[0326] caacgtgtcc tcacggtgcc ttttttcacg gaagttttca atgatgggcg agcgtgcacc 3360

[0327] atccctttt gaagtgtagg cagacacagg gacttgaagt tgttactaac taaactctct 3420

[0328] ttgggaatgt ttgtctcatc ccattctgcg tcatgcttgt gttataacta ctccggagac 3480

[0329] agggtttggc tgtgtctaaa ctgcattacc gcgttgtaaa atatagctgt acaaatataa 3540

[0330] gaataaaatg ttgaaaagtc aaactggaaa aaaaa 3575

[0331] <210> 6

[0332] <211> 2655

[0333] <212> DNA

[0334] <213> Homo sapiens

[0335] <400> 6

[0336] cccagaaggc cgcggggggt ggaccgccta agagggcgtg cgctcccgac atgccccgcg 60

[0337] gcgcgccatt aaccgccaga tttgaatcgc gggacccgtt ggcagaggtg gcggcggcgg 120

[0338] catgggtgcc ccgacgttgc cccctgcctg gcagcccttt ctcaaggacc accgcatctc 180

[0339] tacattcaag aactggccct tcttggaggg ctgcgcctgc accccggagc ggatggccga 240

[0340] ggctggcttc atccactgcc ccactgagaa cgagccagac ttggcccagt gtttcttctg 300

[0341] cttcaaggag ctggaaggct gggagccaga tgacgacccc atagaggaac ataaaaagca 360

[0342] ttcgtccggt tgcgctttcc tttctgtcaa gaagcagttt gaagaattaa cccttggtga 420

[0343] atttttgaaa ctggacagag aaagagccaa gaacaaaatt gcaaaggaaa ccaacaataa 480

[0344] gaagaaagaa tttgaggaaa ctgcggagaa agtgcgccgt gccatcgagc agctggctgc 540

[0345] catggattga ggcctctggc cggagctgcc tggtcccaga gtggctgcac cacttccagg 600

[0346] gtttattccc tggtgccacc agccttcctg tgggcccctt agcaatgtct taggaaagga 660

[0347] gatcaacatt ttcaaattag atgtttcaac tgtgctcttg ttttgtcttg aaagtggcac 720

[0348] cagaggtgct tctgcctgtg cagcgggtgc tgctggtaac agtggctgct tctctctctc 780

[0349] tctctctttt ttgggggctc atttttgctg ttttgattcc cgggcttacc aggtgagaag 840

[0350] tgagggagga agaaggcagt gtccctttg ctagagctga cagctttgtt cgcgtgggca 900

[0351] gagccttcca cagtgaatgt gtctggacct catgttgttg aggctgtcac agtcctgagt 960

[0352] gtggacttgg caggtgcctg ttgaatctga gctgcaggtt ccttatctgt cacacctgtg 1020

[0353] cctcctcaga ggacagtttt tttgttgttg tgtttttttg ttttttttt tttggtagat 1080

[0354] gcatgacttg tgtgtgatga gagaatggag acagagtccc tggctcctct actgtttaac 1140

[0355] aacatggctt tcttattttg tttgaattgt taattcacag aatagcacaa actacaatta 1200

[0356] aaactaagca caaagccatt ctaagtcatt ggggaaacgg ggtgaacttc aggtggatga 1260

[0357] ggagacagaa tagagtgata ggaagcgtct ggcagatact ccttttgcca ctgctgtgtg 1320

[0358] attagacagg cccagtgagc cgcggggcac atgctggccg ctcctccctc agaaaaaggc 1380

[0359] agtggcctaa atccttttta aatgacttgg ctcgatgctg tgggggactg gctgggctgc 1440

[0360] tgcaggccgt gtgtctgtca gcccaacctt cacatctgtc acgttctcca cacgggggag 1500

[0361] agacgcagtc cgcccaggtc cccgctttct ttggaggcag cagctcccgc agggctgaag 1560

[0362] tctggcgtaa gatgatggat ttgattcgcc ctcctccctg tcatagagct gcagggtgga 1620

[0363] ttgttacagc ttcgctggaa acctctggag gtcatctcgg ctgttcctga gaaataaaaa 1680

[0364] gcctgtcatt tcaaacactg ctgtggaccc tactgggttt ttaaaatatt gtcagttttt 1740

[0365] catcgtcgtc cctagcctgc caacagccat ctgcccagac agccgcagtg aggatgagcg 1800

[0366] tcctggcaga gacgcagttg tctctgggcg cttgccagag ccacgaaccc cagacctgtt 1860

[0367] tgtatcatcc gggctccttc cgggcagaaa caactgaaaa tgcacttcag acccacttat 1920

[0368] ttctgccaca tctgagtcgg cctgagatag acttttccct ctaaactggg agaatatcac 1980

[0369] agtggttttt gttagcagaa aatgcactcc agcctctgta ctcatctaag ctgcttattt 2040

[0370] ttgatatttg tgtcagtctg taaatggata cttcacttta ataactgttg cttagtaatt 2100

[0371] ggctttgtag agaagctgga aaaaaatggt tttgtcttca actcctttgc atgccaggcg 2160

[0372] gtgatgtgga tctcggcttc tgtgagcctg tgctgtgggc agggctgagc tggagccgcc 2220

[0373] cctctcagcc cgcctgccac ggcctttcct taaaggccat ccttaaaacc agaccctcat 2280

[0374] ggctaccagc acctgaaagc ttcctcgaca tctgttaata aagccgtagg cccttgtcta 2340

[0375] agtgcaaccg cctagacttt ctttcagata catgtccaca tgtccatttt tcaggttctc 2400

[0376] taagttggag tggagtctgg gaagggttgt gaatgaggct tctgggctat gggtgaggtt 2460

[0377] ccaatggcag gttagagccc ctcgggccaa ctgccatcct ggaaagtaga gacagcagtg 2520

[0378] cccgctgccc agaagagacc agcaagccaa actggagccc ccattgcagg ctgtcgccat 2580

[0379] gtggaaagag taactcacaa ttgccaataa agtctcatgt ggttttatct aaaaaaaaaa 2640

[0380] aaaaaaaaaa aaaaa 2655

[0381] <210> 7

[0382] <211> 789

[0383] <212> DNA

[0384] <213> Homo sapiens

[0385] <400> 7

[0386] gccaccgccc gcagctgaag cacatccgca gcccggcgcg actccgatcg ccgcagttgc 60

[0387] cctctggcgc catgtccgag aacggagcgc ccgggatgca ggaggagagc ctgcagggct 120

[0388] cctgggtaga actgcacttc agcaataatg ggaacggggg cagcgttcca gcctcggttt 180

[0389] ctatttataa tggagacatg gaaaaaatac tgctggacgc acagcatgag tctggacgga 240

[0390] gtagctccaa gagctctcac tgtgacagcc cacctcgctc gcagacacca caagatacca 300

[0391] acagggcttc tgaaacagat acccatagca ttggagagaa aaacagctca cagtctgagg 360

[0392] aagatgatat tgaaagaagg aaagaagttg aaagcatctt gaagaaaaac tcagattgga 420

[0393] tatgggattg gtcaagtcgg ccggaaaata ttccccccaa ggagttcctc tttaaacacc 480

[0394] cgaagcgcac ggccaccctc agcatgagga acacgagcgt catgaagaaa gggggcatat 540

[0395] tctctgcaga atttctgaaa gttttccttc catctctgct gctctctcat ttgctggcca 600

[0396] tcggattggg gatctatatt ggaaggcgtc tgacaacctc caccagcacc ttttgatgaa 660

[0397] gaactggagt ctgacttggt tcgttagtgg attacttctg agcttgcaac atagctcact 720

[0398] gaagagctgt tagatcctgg gccttcgtgg ctcgagagac tagaatcgca gatacgaaaa 780

[0399] ccccgcagc 789

[0400] <210> 8

[0401] <211> 2251

[0402] <212> DNA

[0403] <213> Homo sapiens

[0404] <400> 8

[0405] ctgctgaagc gggaaggagg agctagggct gggggcggag ctttcacacg cgcaccctct 60

[0406] gttccctccc tccctccctc gacacaagca actgggtctc cagccgccac tccgggttta 120

[0407] tttgtttaca agcggattac gtcagctcct ccctctcttc cctatctctg gacccgcctc 180

[0408] ctgaactctt ttcccgcccc tttcggctcc gaaccggctt gcgtcacaat ggtgcgatat 240

[0409] tcggattggc tggagtcggc catcacgctc cagctacgcc acttcctttt cgtggcacta 300

[0410] taaagggtgc tgcacggcgc ttgcatctct tcgcctctcg gagctggaaa tgcagctatt 360

[0411] gagatcttcg aatgctgcgg agctggaggc ggaggcagct ggggaggtcc gagcgatgtg 420

[0412] accaggccgc catcgctcgt ctcttcctct ctcctgccgc ctcctgtctc gaaaataact 480

[0413] tttttagtct aaagaaagaa agacaaaagt agtcgtccgc ccctcacgcc ctctcttcct 540

[0414] ctcagccttc cgcccggtga ggaagcccgg ggtggctgct ccgccgtcgg ggccgcgccg 600

[0415] ccgagcccca gccgcccccgg gccgcccccg cacgccgccc ccatgcatcc cttctacacc 660

[0416] cgggccgcca ccatgatagg cgagatcgcc gccgccgtgt ccttcatctc caagtttctc 720

[0417] cgcaccaagg ggctcacgag cgagcgacag ctgcagacct tcagccagag cctgcaggag 780

[0418] ctgctggcag gtgagcaggg gagtcctaag cgttgtttct ctgttcttct tttcttctat 840

[0419] agaacattat aaacatcact ggttcccaga aaagccatgc aagggatcgg gttaccgttg 900

[0420] tattcgcatc aaccataaaa tggatcctct gattggacag gcagcacagc ggattggact 960

[0421] gagcagtcag gagctgttca ggcttctccc aagtgaactc acactctggg ttgaccccta 1020

[0422] tgaagtgtcc tacagaattg gagaggatgg ctccatctgt gtgctgtatg aagcctcacc 1080

[0423] agcaggaggt agcactcaaa acagcaccaa cgtgcaaatg gtagacagcc gaatcagctg 1140

[0424] taaggaggaa cttctcttgg gcagaacgag cccttccaaa aactacaata tgatgactgt 1200

[0425] atcaggttaa gatatagtct gtggatggat catctgatga tgatggataa atttgatttt 1260

[0426] tgctttgggt gggctcctct tggggatgga ttatggaatt taaaccatgt cacagctgtg 1320

[0427] aagatctggc acaagataga atggtaaaaa aaaaaaaaaa ttttaagtga cagtgccata 1380

[0428] gtttggacag tacctttcaa tgattaattt taatagcctg tgagtccaag taaatgatca 1440

[0429] ctttatttgc tagggaggga agtcctaggg tggtttcagt ttctcccaga catacctaaa 1500

[0430] tttttacatc aatcctttta aagaaaatct gtatttcaaa gaatctttct ctgcagtaaa 1560

[0431] tctcgcaggg gaatttgcac tattacactt gaaagttgtt attgttaacc ttttcggcag 1620

[0432] cttttaatag gaaagttaaa cgttttaaac atggtagtac tggaaatttt acaagacttt 1680

[0433] tacctagcac ttaaatatgt ataaatgtac ataaagacaa actagtaagc atgacctggg 1740

[0434] gaaatggtca gaccttgtat tgtgtttttg gccttgaaag tagcaagtga ccagaatctg 1800

[0435] ccatggcaac aggctttaaa aaagaccctt aaaaagacac tgtctcaact gtggtgttag 1860

[0436] caccagccag ctctctgtac atttgctagc ttgtagtttt ctaagactga gtaaacttct 1920

[0437] tatttttaga aagtggaggt ctggtttgta actttccttg tacttaattg ggtaaaagtc 1980

[0438] ttttccacaa accaccatct attttgtgaa ctttgttagt catcttttat ttggtaaatt 2040

[0439] atgaactggt gtaaatttgt acagttcatg tatattgatt gtggcaaagt tgtacagatt 2100

[0440] tctatatttt ggatgagaaa tttttcttct ctctataata aatcgtttct tatcttggca 2160

[0441] ttttaatcaa tctctgtcat gatagaggtt gctaaagtat tttctagaga acggttctat 2220

[0442] aaactgaata tctgttgcac actggtcatg c 2251

[0443] <210> 9

[0444] <211> 2060

[0445] <212> DNA

[0446] <213> Homo sapiens

[0447] <400> 9

[0448] atttttggcc ctcgtgacag tgattgatag ctgctgggaa ggtataaaag cagcttgcct 60

[0449] gcgaaggttc ttcacactgc tcagggaaga gcctgctacg gtggactgtg agactcagtg 120

[0450] cactgtcctc ctcccagcga ccccacgctg gacccccctgc cggaccctcc acccttcggc 180

[0451] ccccaagctt cccaggggct tcctttggac tggactgtcc ctgctcatcc attctcctgc 240

[0452] caccccccaga cctcctcagc tccaggttgc cacctcctct cgccagagtg atgaggtccc 300

[0453] ggcttctgct ctccgtggcc catctgccca caattcggga gaccacggag gagatgctgc 360

[0454] ttgggggtcc tggacaggag cccccaccct ctcctagcct ggatgactac gtgaggtcta 420

[0455] tatctcgact ggcacagccc acctctgtgc tggacaaggc cacggcccag ggccaaccca 480

[0456] ggccacccca caggccagcc caggcctgcc ggaagggccg ccctgctgtg tccctgcgag 540

[0457] acatcaccgc acgtttcagt ggccagcagc ccacactgcc catggctgat actgtggacc 600

[0458] ccctggactg gctttttggg gagtcccagg aaaagcagcc aagccagagg gacctgccaa 660

[0459] ggaggactgg cccctctgct ggcctctggg gtccacatag acagatggac agcagcaagc 720

[0460] ccatgggggc ccccagaggg aggctctgtg aagccaggat gcctgggcat tccctggcaa 780

[0461] gaccaccgca ggatgggcag cagagctctg acctaagaag ctggactttt gggcagtctg 840

[0462] cccaagccat ggcctcccgc caccgccccc gccccagcag tgtcctcaga acactctact 900

[0463] cgcacctccc ggtgatccat gaactctgac ccctccccag taaaggcttc tgtagagagc 960

[0464] atgctgggtc tgcatctcct ctcgtctcct ccatggtggt cactgcccct ggcaggtctc 1020

[0465] tgaaagggaa atgcttttct gcagaggccc ctgcttgggc agttcacagt gagaccgacc 1080

[0466] ccctctgaat atgataacag cctgtttcac atgaggagat gttaccaatc ccgttcgctc 1140

[0467] tgacccttgc tggctgatca ccttgagcaa cttacttaac atctgtgttc ctcagtttct 1200

[0468] catgggtaat atagggataa ttactggcac ctgcctccca ggccattctg acgtgtaacc 1260

[0469] gcatatagga gcccactggc tgagtagcta ccatcatcgc tggtggggaa actggtggta 1320

[0470] ggggtgtgag ggtagtgggg gtgtcagccc cccaggtgtt tcagaacaag gcctcgggca 1380

[0471] ctcccaagtc tgcctcttgg ctcccaccct caaagcccat gttctgtgag gcccaagaga 1440

[0472] acacatggag tcttagcaaa tgcactaatg tattccgggg gactgtcacc tggcaccact 1500

[0473] ggggcactct gctggctaca actcatacgt cctgtggtgg cattgggaga gttcccccat 1560

[0474] gatgagggcc aagatagaat ctgtaccact cagtgctacc atccccaccc ctacaccact 1620

[0475] tccacacagg ggcctcatgg catggtcagg gtcccagctg tgggtgagag cagggcactg 1680

[0476] tccagctgtc cactggggaa gtcaagatgt cctaaggccc aggtcagggc atctggagtc 1740

[0477] tgaaggaccc tagttcctag aggcatctgg cagcaagaag gtgaggcatc agggaacggg 1800

[0478] aatcaggctg ggactgatca gaggtgaagg gacagagaga ggagaggagg aagattgagc 1860

[0479] tgggggcaac agccaagctc acctgggcag gtctctgcca cctccttgct ctgtgagctg 1920

[0480] tcagtctagg ttattctctt tttttgtggc tatttttaat tgctttggat ttgttaaatg 1980

[0481] ttttctgtct tctgttaagt gtgttttctc tggagataga atgtaaacca tattaaaagg 2040

[0482] aaaaagtttc agacaagcaa 2060

[0483] <210> 10

[0484] <211> 2300

[0485] <212> DNA

[0486] <213> Homo sapiens

[0487] <400> 10

[0488] actcggggca acaggcagat ttgcctgctg agggtggaga cccacgagcc gaggcctcct 60

[0489] gcagtgttct gcacagcaaa ccgcacgcta tggctgacag ccgggatccc gccagcgacc 120

[0490] agatgcagca ctggaaggag cagcgggccg cgcagaaagc tgatgtcctg accactggag 180

[0491] ctggtaaccc agtaggagac aaacttaatg ttattacagt agggccccgt gggccccttc 240

[0492] ttgttcagga tgtggttttc actgatgaaa tggctcattt tgaccgagag agaattcctg 300

[0493] agagagttgt gcatgctaaa ggagcagggg cctttggcta ctttgaggtc acacatgaca 360

[0494] ttaccaaata ctccaaggca aaggtatttg agcatattgg aaagaagact cccatcgcag 420

[0495] ttcggttctc cactgttgct ggagaatcgg gttcagctga cacagttcgg gaccctcgtg 480

[0496] ggtttgcagt gaaattttac acagaagatg gtaactggga tctcgttgga aataacaccc 540

[0497] ccattttctt catcagggat cccatattgt ttccatcttt tatccacagc caaaagagaa 600

[0498] atcctcagac acatctgaag gatccggaca tggtctggga cttctggagc ctacgtcctg 660

[0499] agtctctgca tcaggtttct ttcttgttca gtgatcgggg gattccagat ggacatcgcc 720

[0500] acatgaatgg atatggatca catactttca agctggttaa tgcaaatggg gaggcagttt 780

[0501] attgcaaatt ccattataag actgaccagg gcatcaaaaa cctttctgtt gaagatgcgg 840

[0502] cgagactttc ccaggaagat cctgactatg gcatccggga tctttttaac gccattgcca 900

[0503] caggaaagta cccctcctgg acttttttaca tccaggtcat gacatttaat caggcagaaa 960

[0504] cttttccatt taatccattc gatctcacca aggtttggcc tcacaaggac taccctctca 1020
[0505] tcccagttgg taaactggtc ttaaaccgga atccagttaa ttactttgct gaggttgaac 1080
[0506] agatagcctt cgacccaagc aacatgccac ctggcattga ggccagtcct gacaaaatgc 1140
[0507] ttcagggccg ccttttttgcc tatcctgaca ctcaccgcca tcgcctggga cccaattatc 1200
[0508] ttcatatacc tgtgaactgt ccctaccgtg ctcgagtggc caactaccag cgtgacggcc 1260
[0509] cgatgtgcat gcaggacaat cagggtggtg ctccaaatta ctaccccaac agctttggtg 1320
[0510] ctccggaaca acagccttct gccctggagc acagcatcca atattctgga gaagtgcgga 1380
[0511] gattcaacac tgccaatgat gataacgtta ctcaggtgcg ggcattctat gtgaacgtgc 1440
[0512] tgaatgagga acagaggaaa cgtctgtgtg agaacattgc cggccacctg aaggatgcac 1500
[0513] aaattttcat ccagaagaaa gcggtcaaga acttcactga ggtccaccct gactacggga 1560
[0514] gccacatcca ggctcttctg gacaagtaca atgctgagaa gcctaagaat gcgattcaca 1620
[0515] cctttgtgca gtccggatct cacttggcgg caagggagaa ggcaaatctg tgaggccggg 1680
[0516] gccctgcacc tgtgcagcga agcttagcgt tcatccgtgt aacccgctca tcactggatg 1740
[0517] aagattctcc tgtgctagat gtgcaaatgc aagctagtgg cttcaaaata gagaatccca 1800
[0518] ctttctatag cagattgtgt aacaatttta atgctatttc cccaggggaa aatgaaggtt 1860
[0519] aggatttaac agtcatttaa aaaaaaaatt tgttttgacg gatgattgga ttattcattt 1920
[0520] aaaatgatta gaaggcaagt ttctagctag aaatatgatt ttatttgaca aaatttgttg 1980
[0521] aaattatgta tgtttacata tcacctcatg gcctattata ttaaaatatg gctataaata 2040
[0522] tataaaaaga aaagataaag atgatctact cagaaatttt tatttttcta aggttctcat 2100
[0523] aggaaaagta catttaatac agcagtgtca tcagaagata acttgagcac cgtcatggct 2160
[0524] taatgtttat tcctgataat aattgatcaa attcattttt ttcactggag ttacattaat 2220
[0525] gttaattcag cactgatttc acaacagatc aatttgtaat tgcttacatt tttacaataa 2280
[0526] ataatctgta cgtaagaaca 2300
[0527] <210> 11
[0528] <211> 2723
[0529] <212> DNA
[0530] <213> Homo sapiens
[0531] <400> 11
[0532] gggagaaacg ttctcactcg ctctctgctc gctgcgggcg ctccccgccc tctgctgcca 60
[0533] gaaccttggg gatgtgccta gacccggcgc agcacacgtc cgggccaacc gcgagcagaa 120
[0534] caaacctttg gcgggcggcc aggaggctcc ctcccagcca ccgccccccct ccagcgcctt 180
[0535] tttttccccc catacaatac aagatcttcc ttcctcagtt cccttaaagc acagcccagg 240
[0536] gaaacctcct cacagttttc atccagccac gggccagcat gtctgggggc aaatacgtag 300
[0537] actcggaggg acatctctac accgttccca tccgggaaca gggcaacatc tacaagccca 360
[0538] acaacaaggc catggcagac gagctgagcg agaagcaagt gtacgacgcg cacaccaagg 420
[0539] agatcgacct ggtcaaccgc gaccctaaac acctcaacga tgacgtggtc aagattgact 480
[0540] ttgaagatgt gattgcagaa ccagaaggga cacacagttt tgacggcatt tggaaggcca 540
[0541] gcttcaccac cttcactgtg acgaaatact ggttttaccg cttgctgtct gccctctttg 600
[0542] gcatcccgat ggcactcatc tggggcattt acttcgccat tctctctttc ctgcacatct 660
[0543] gggcagttgt accatgcatt aagagcttcc tgattgagat tcagtgcatc agccgtgtct 720
[0544] attccatcta cgtccacacc gtctgtgacc cactctttga agctgttggg aaaatattca 780
[0545] gcaatgtccg catcaacttg cagaaagaaa tataaatgac atttcaagga tagaagtata 840

[0546] cctgattttt tttcctttta attttcctgg tgccaatttc aagttccaag ttgctaatac 900

[0547] agcaacaatt tatgaattga attatcttgg ttgaaaataa aaagatcact ttctcagttt 960

[0548] tcataagtat tatgtctctt ctgagctatt tcatctattt ttggcagtct gaatttttaa 1020

[0549] aacccattta aatttttttc cttacctttt tatttgcatg tggatcaacc atcgctttat 1080

[0550] tggctgagat atgaacatat tgttgaaagg taatttgaga gaaatatgaa gaactgagga 1140

[0551] ggaaaaaaaa aaaaaagaaa agaaccaaca acctcaactg cctactccaa aatgttggtc 1200

[0552] attttatgtt aagggaagaa ttccagggta tggccatgga gtgtacaagt atgtgggcag 1260

[0553] attttcagca aactcttttc ccactgttta aggagttagt ggattactgc cattcacttc 1320

[0554] ataatccagt aggatccagt gatccttaca agttagaaaa cataatcttc tgccttctca 1380

[0555] tgatccaact aatgccttac tcttcttgaa attttaacct atgatatttt ctgtgcctga 1440

[0556] atatttgtta tgtagataac aagacctcag tgccttcctg tttttcacat tttccttttc 1500

[0557] aaatagggtc taactcagca actcgcttta ggtcagcagc ctccctgaag accaaaatta 1560

[0558] gaatatccat gacctagttt tccatgcgtg tttctgactc tgagctacag agtctggtga 1620

[0559] agctcacttc tgggcttcat ctggcaacat ctttatccgt agtgggtatg gttgacacta 1680

[0560] gcccaatgaa atgaattaaa gtggaccaat agggctgagc tctctgtggg ctggcagtcc 1740

[0561] tggaagccag ctttccctgc ctctcatcaa ctgaatgagg tcagcatgtc tattcagctt 1800

[0562] cgtttatttt caagaataat cacgctttcc tgaatccaaa ctaatccatc accggggtgg 1860

[0563] tttagtggct caacattgtg ttcccatttc agctgatcag tgggcctcca aggaggggct 1920

[0564] gtaaaatgga ggccattgtg tgagcctatc agagttgctg caaacctgac ccctgctcag 1980

[0565] taaagcactt gcaaccgtct gttatgctgt gacacatggc ccctcccccc gccaggagct 2040

[0566] ttggacctaa tccaagcatc cctttgccca gaaagaagat gggggaggag gcagtaataa 2100

[0567] aaagattgaa gtattttgct ggaataagtt caaattcttc tgaactcaaa ctgaggaatt 2160

[0568] tcacctgtaa acctgagtcg tacagaaagc tgcctggtat atccaaaagc tttttattcc 2220

[0569] tcctgctcat attgtgattc tgcctttggg gacttttctt aaaccttcag ttatgatttt 2280

[0570] tttttcatac acttattgga actctgcttg atttttgcct cttccagtct tcctgacact 2340

[0571] ttaattacca acctgttacc tactttgact ttttgcattt aaaacagaca ctggcatgga 2400

[0572] tatagtttta cttttaaact gtgtacataa ctgaaaatgt gctatactgc atacttttta 2460

[0573] aatgtaaaga tatttttatc tttatatgaa gaaaatcact taggaaatgg ctttgtgatt 2520

[0574] caatctgtaa actgtgtatt ccaagacatg tctgttctac atagatgctt agtccctcat 2580

[0575] gcaaatcaat tactggtcca aaagattgct gaaattttat atgcttactg atatatttta 2640

[0576] caatttttta tcatgcatgt cctgtaaagg ttacaagcct gcacaataaa aatgtttaac 2700

[0577] ggttaaacag tcaaaaaaaa aaa 2723

[0578] <210> 12

[0579] <211> 3976

[0580] <212> DNA

[0581] <213> Homo sapiens

[0582] <400> 12

[0583] ctgggtcctg tgtgtgccac aggggtgggg tgtccagcga gcggtctcct cctcctgcta 60

[0584] gtgctgctgc ggcgtcccgc ggcctccccg agtcgggcgg gaggggagag cgggtgtgga 120

[0585] tttgtcttga cggtaattgt tgcgtttcca cgtctcggag gcctgcgcgc tgggttgctc 180

[0586] cttcttcggg agcgagctgt tctcagcgat cccactccca gccggggctc cccacacaca 240

[0587] ctgggctgcg tgcgtgtgga gtgggacccg cgcacacgcg tgtctctgga cagctacggc 300

[0588] gccgaaagaa ctaaaattcc agatggcaaa ctcaatgaat ggcagaaacc ctggtggtcg 360

[0589] aggaggaaat ccccgaaaag gtcgaatttt gggtattatt gatgctattc aggatgcagt 420

[0590] tggacccccc aagcaagctg ccgcagatcg caggaccgtg gagaagactt ggaagctcat 480

[0591] ggacaaagtg gtaagactgt gccaaaatcc caaacttcag ttgaaaaata gcccaccata 540

[0592] tatacttgat attttgcctg atacatatca gcatttacga cttatattga gtaaatatga 600

[0593] tgacaaccag aaacttgccc aactcagtga gaatgagtac tttaaaatct acattgatag 660

[0594] ccttatgaaa aagtcaaaac gggcaataag actctttaaa gaaggcaagg agagaatgta 720

[0595] tgaagaacag tcacaggaca gacgaaatct cacaaaactg tcccttatct tcagtcacat 780

[0596] gctggcagaa atcaaagcaa tctttcccaa tggtcaattc cagggagata actttcgtat 840

[0597] cacaaaagca gatgctgctg aattctggag aaagtttttt ggagacaaaa ctatcgtacc 900

[0598] atggaaagta ttcagacagt gccttcatga ggtccaccag attagctctg gcctggaagc 960

[0599] aatggctcta aaatcaacaa ttgatttaac ttgcaatgat tacatttcag tttttgaatt 1020

[0600] tgatattttt accaggctgt ttcagccttg gggctctatt ttgcggaatt ggaatttctt 1080

[0601] agctgtgaca catccaggtt acatggcatt tctcacatat gatgaagtta aagcacgact 1140

[0602] acagaaatat agcaccaaac ccggaagcta tattttccgg ttaagttgca ctcgattggg 1200

[0603] acagtgggcc attggctatg tgactgggga tgggaatatc ttacagacca tacctcataa 1260

[0604] caagccctta tttcaagccc tgattgatgg cagcagggaa ggattttatc tttatcctga 1320

[0605] tgggaggagt tataatcctg atttaactgg attatgtgaa cctacacctc atgaccatat 1380

[0606] aaaagttaca caggaacaat atgaattata ttgtgaaatg ggctccactt ttcagctctg 1440

[0607] taagatttgt gcagagaatg acaaagatgt caagattgag ccttgtgggc atttgatgtg 1500

[0608] cacctcttgc cttacggcat ggcaggagtc ggatggtcag ggctgccctt tctgtcgttg 1560

[0609] tgaaataaaa ggaactgagc ccataatcgt ggaccccttt gatccaagag atgaaggctc 1620

[0610] caggtgttgc agcatcattg acccctttgg catgccgatg ctagacttgg acgacgatga 1680

[0611] tgatcgtgag gagtccttga tgatgaatcg gttggcaaac gtccgaaagt gcactgacag 1740

[0612] gcagaactca ccagtcacat caccaggatc ctctcccctt gcccagagaa gaaagccaca 1800

[0613] gcctgaccca ctccagatcc cacatctaag cctgccaccc gtgcctcctc gcctggatct 1860

[0614] aattcagaaa ggcatagtta gatctccctg tggcagccca acgggttcac caaagtcttc 1920

[0615] tccttgcatg gtgagaaaac aagataaacc actcccagca ccacctcctc ccttaagaga 1980

[0616] tcctcctcca ccgccacctg aaagacctcc accaatccca ccagacaata gactgagtag 2040

[0617] acacatccat catgtggaaa gcgtgccttc cagagacccg ccaatgcctc ttgaagcatg 2100

[0618] gtgccctcgg gatgtgtttg ggactaatca gcttgtggga tgtcgactcc taggggaggg 2160

[0619] ctctccaaaa cctggaatca cagcgagttc aaatgtcaat ggaaggcaca gtagagtggg 2220

[0620] ctctgaccca gtgcttatgc ggaaacacag acgccatgat ttgcctttag aaggagctaa 2280

[0621] ggtcttttcc aatggtcacc ttggaagtga agaatatgat gttcctcccc ggctttctcc 2340

[0622] tcctcctcca gttaccaccc tcctccctag cataaagtgt actggtccgt tagcaaattc 2400

[0623] tctttcagag aaaacaagag acccagtaga ggaagatgat gatgaataca agattccttc 2460

[0624] atcccaccct gtttccctga attcacaacc atctcattgt cataatgtaa aacctcctgt 2520

[0625] tcggtcttgt gataatggtc actgtatgct gaatggaaca catggtccat cttcagagaa 2580

[0626] gaaatcaaac atccctgact taagcatata tttaaaggga gatgtttttg attcagcctc 2640

[0627] tgatcccgtg ccattaccac ctgccaggcc tccaactcgg gacaatccaa agcatggttc 2700

[0628] ttcactcaac aggacgccct ctgattatga tcttctcatc cctccattag gtgaagatgc 2760

[0629] ttttgatgcc ctcccctccat ctctcccacc tcccccacct cctgcaaggc atagtctcat 2820

[0630] tgaacattca aaacctcctg gctccagtag ccggccatcc tcaggacagg atctttttct 2880
[0631] tcttccttca gatccctttg ttgatctagc aagtggccaa gttcctttgc ctcctgctag 2940
[0632] aaggttacca ggtgaaaatg tcaaaactaa cagaacatca caggactatg atcagcttcc 3000
[0633] ttcatgttca gatggttcac aggcaccagc cagacccccc aaaccacgac cgcgcaggac 3060
[0634] tgcaccagaa attcaccaca gaaaacccca tgggcctgag gcggcattgg aaaatgtcga 3120
[0635] tgcaaaaatt gcaaaactca tgggagaggg ttatgccttt gaagaggtga agagagcctt 3180
[0636] agagatagcc cagaataatg tcgaagttgc ccggagcatc ctccgagaat ttgccttccc 3240
[0637] tcctccagta tccccacgtc taaatctata gcagccagaa ctgtagacac caaaatggaa 3300
[0638] agcaatcgat gtattccaag agtgtggaaa taaagagaac tgagatggaa ttcaagagag 3360
[0639] aagtgtctcc tcctcgtgta gcagcttgag aagaggcttg ggagtgcagc ttctcaaagg 3420
[0640] agaccgatgc ttgctcagga tgtcgacagc tgtggcttcc ttgtttttgc tagccatatt 3480
[0641] tttaaatcag ggttgaactg acaaaaataa tttaaagacg tttacttccc ttgaactttg 3540
[0642] aacctgtgaa atgctttacc ttgtttacag tttggcaaag ttgcagtttg ttcttgtttt 3600
[0643] tagtttagtt ttgttttggt gttttgatac ctgtactgtg ttcttcacag acccttttgta 3660
[0644] gcgtggtcag gtctgctgta acatttccca ccaactctct tgctgtccac atcaacagct 3720
[0645] aaatcattta ttcatatgga tctctaccat ccccatgcct tgcccaggtc cagttccatt 3780
[0646] tctctcattc acaagatgct ttgaaggttc tgattttcaa ctgatcaaac taatgcaaaa 3840
[0647] aaaaaaaagt atgtattctt cactactgag tttcttcttt ggaaaccatc actattgaga 3900
[0648] gatgggaaaa acctgaatgt ataaagcatt tatttgtcaa taaactgcct tttgtaaggg 3960
[0649] gttttcacat aacata 3976
[0650] <210> 13
[0651] <211> 4304
[0652] <212> DNA
[0653] <213> Homo sapiens
[0654] <400> 13
[0655] cacacggact acaggggagt tttgttgaag ttgcaaagtc ctggagcctc cagagggctg 60
[0656] tcggcgcagt agcagcgagc agcagagtcc gcacgctccg gcgaggggca gaagagcgcg 120
[0657] agggagcgcg gggcagcaga agcgagagcc gagcgcggac ccagccagga cccacagccc 180
[0658] tccccagctg cccaggaaga gccccagcca tggaacacca gctcctgtgc tgcgaagtgg 240
[0659] aaaccatccg ccgcgcgtac cccgatgcca acctcctcaa cgaccgggtg ctgcgggcca 300
[0660] tgctgaaggc ggaggagacc tgcgcgccct cggtgtccta cttcaaatgt gtgcagaagg 360
[0661] aggtcctgcc gtccatgcgg aagatcgtcg ccacctggat gctggaggtc tgcgaggaac 420
[0662] agaagtgcga ggaggaggtc ttcccgctgg ccatgaacta cctggaccgc ttcctgtcgc 480
[0663] tggagcccgt gaaaaagagc cgcctgcagc tgctgggggc cacttgcatg ttcgtggcct 540
[0664] ctaagatgaa ggagaccatc cccctgacgg ccgagaagct gtgcatctac accgacaact 600
[0665] ccatccggcc cgaggagctg ctgcaaatgg agctgctcct ggtgaacaag ctcaagtgga 660
[0666] acctggccgc aatgaccccg cacgatttca ttgaacactt cctctccaaa atgccagagg 720
[0667] cggaggagaa caaacagatc atccgcaaac acgcgcagac cttcgttgcc ctctgtgcca 780
[0668] cagatgtgaa gttcatttcc aatccgccct ccatggtggc agcggggagc gtggtggccg 840
[0669] cagtgcaagg cctgaacctg aggagcccca acaacttcct gtcctactac cgcctcacac 900
[0670] gcttcctctc cagagtgatc aagtgtgacc cggactgcct ccgggcctgc caggagcaga 960
[0671] tcgaagccct gctggagtca agcctgcgcc aggcccagca gaacatggac cccaaggccg 1020

[0672] ccgaggagga ggaagaggag gaggaggagg tggacctggc ttgcacaccc accgacgtgc 1080
[0673] gggacgtgga catctgaggg cgccaggcag gcgggcgcca ccgccacccg cagcgagggc 1140
[0674] ggagccggcc ccaggtgctc ccctgacagt ccctcctctc cggagcattt tgataccaga 1200
[0675] agggaaagct tcattctcct tgttgttggt tgtttttcc tttgctcttt ccccttcca 1260
[0676] tctctgactt aagcaaaaga aaaagattac ccaaaaactg tctttaaaag agagagagag 1320
[0677] aaaaaaaaaa tagtatttgc ataaccctga gcggtggggg aggagggttg tgctacagat 1380
[0678] gatagaggat tttatacccc aataatcaac tcgtttttat attaatgtac ttgtttctct 1440
[0679] gttgtaagaa taggcattaa cacaaaggag gcgtctcggg agaggattag gttccatcct 1500
[0680] ttacgtgttt aaaaaaaagc ataaaaacat tttaaaaaca tagaaaaatt cagcaaacca 1560
[0681] tttttaaagt agaagagggt tttaggtaga aaaacatatt cttgtgcttt tcctgataaa 1620
[0682] gcacagctgt agtggggttc taggcatctc tgtactttgc ttgctcatat gcatgtagtc 1680
[0683] actttataag tcattgtatg ttattatatt ccgtaggtag atgtgtaacc tcttcacctt 1740
[0684] attcatggct gaagtcacct cttggttaca gtagcgtagc gtgcccgtgt gcatgtcctt 1800
[0685] tgcgcctgtg accaccaccc caacaaacca tccagtgaca aaccatccag tggaggtttg 1860
[0686] tcgggcacca gccagcgtag cagggtcggg aaaggccacc tgtcccactc ctacgatacg 1920
[0687] ctactataaa gagaagacga aatagtgaca taatatattc tatttttata ctcttcctat 1980
[0688] ttttgtagtg acctgtttat gagatgctgg ttttctaccc aacggccctg cagccagctc 2040
[0689] acgtccaggt tcaacccaca gctacttggt ttgtgttctt cttcatattc taaaaccatt 2100
[0690] ccatttccaa gcactttcag tccaataggt gtaggaaata gcgctgtttt tgttgtgtgt 2160
[0691] gcagggaggg cagttttcta atggaatggt ttgggaatat ccatgtactt gtttgcaagc 2220
[0692] aggactttga ggcaagtgtg ggccactgtg gtggcagtgg aggtggggtg tttgggaggc 2280
[0693] tgcgtgccag tcaagaagaa aaaggtttgc attctcacat tgccaggatg ataagttcct 2340
[0694] ttccttttct ttaaagaagt tgaagtttag gaatcctttg gtgccaactg gtgtttgaaa 2400
[0695] gtagggacct cagaggttta cctagagaac aggtggtttt taagggttat cttagatgtt 2460
[0696] tcacaccgga aggtttttaa acactaaaat atataattta tagttaaggc taaaaagtat 2520
[0697] atttattgca gaggatgttc ataaggccag tatgatttat aaatgcaatc tccccttgat 2580
[0698] ttaaacacac agatacacac acacacacac acacacacaa accttctgcc tttgatgtta 2640
[0699] cagatttaat acagtttatt tttaaagata gatcctttta taggtgagaa aaaaacaatc 2700
[0700] tggaagaaaa aaaccacaca aagacattga ttcagcctgt ttggcgtttc ccagagtcat 2760
[0701] ctgattggac aggcatgggt gcaaggaaaa ttagggtact caacctaagt tcggttccga 2820
[0702] tgaattctta tcccctgccc cttcctttaa aaaacttagt gacaaaatag acaatttgca 2880
[0703] catcttggct atgtaattct tgtaattttt atttaggaag tgttgaaggg aggtggcaag 2940
[0704] agtgtggagg ctgacgtgtg agggaggaca ggcgggagga ggtgtgagga ggaggctccc 3000
[0705] gaggggaagg ggcggtgccc acaccgggga caggccgcag ctccattttc ttattgcgct 3060
[0706] gctaccgttg acttccaggc acggtttgga aatattcaca tcgcttctgt gtatctcttt 3120
[0707] cacattgttt gctgctattg gaggatcagt tttttgtttt acaatgtcat atactgccat 3180
[0708] gtactagttt tagttttctc ttagaacatt gtattacaga tgccttttt gtagtttttt 3240
[0709] tttttttat gtgatcaatt ttgacttaat gtgattactg ctctattcca aaaaggttgc 3300
[0710] tgtttcacaa tacctcatgc ttcacttagc catggtggac ccagcgggca ggttctgcct 3360
[0711] gctttggcgg gcagacacgc gggcgcgatc ccacacaggc tggcgggggc cggccccgag 3420
[0712] gccgcgtgcg tgagaaccgc gccggtgtcc ccagagacca ggctgtgtcc ctcttctctt 3480
[0713] ccctgcgcct gtgatgctgg gcacttcatc tgatcggggg cgtagcatca tagtagtttt 3540

[0714] tacagctgtg ttattctttg cgtgtagcta tggaagttgc ataattatta ttattattat 3600
[0715] tataacaagt gtgtcttacg tgccaccacg gcgttgtacc tgtaggactc tcattcggga 3660
[0716] tgattggaat agcttctgga atttgttcaa gttttgggta tgtttaatct gttatgtact 3720
[0717] agtgttctgt ttgttattgt tttgttaatt acaccataat gctaatttaa agagactcca 3780
[0718] aatctcaatg aagccagctc acagtgctgt gtgccccggt cacctagcaa gctgccgaac 3840
[0719] caaaagaatt tgcaccccgc tgcgggccca cgtggttggg gccctgccct ggcagggtca 3900
[0720] tcctgtgctc ggaggccatc tcgggcacag gcccaccccg ccccacccct ccagaacacg 3960
[0721] gctcacgctt acctcaacca tcctggctgc ggcgtctgtc tgaaccacgc gggggccttg 4020
[0722] agggacgctt tgtctgtcgt gatggggcaa gggcacaagt cctggatgtt gtgtgtatcg 4080
[0723] agaggccaaa ggctggtggc aagtgcacgg ggcacagcgg agtctgtcct gtgacgcgca 4140
[0724] agtctgaggg tctgggcggc gggcggctgg gtctgtgcat ttctggttgc accgcggcgc 4200
[0725] ttcccagcac caacatgtaa ccggcatgtt tccagcagaa gacaaaaaga caaacatgaa 4260
[0726] agtctagaaa taaaactggt aaaaccccaa aaaaaaaaaa aaaa 4304
[0727] <210> 14
[0728] <211> 6531
[0729] <212> DNA
[0730] <213> Homo sapiens
[0731] <400> 14
[0732] gcccagccag cttgcgtcac cgcttcagag cggagaagag cgagcagggg agagcgagac 60
[0733] cagttttaag gggaggaccg gtgcgagtga ggcagccccg aggctctgct cgcccaccac 120
[0734] ccaatcctcg cctcccttct gctccacctt ctctctctgc cctcacctct cccccgaaaa 180
[0735] ccccctattt agccaaagga aggaggtcag gggaacgctc tcccctcccc ttccaaaaaa 240
[0736] caaaaacaga aaaacccttt tccaggccgg ggaaagcagg agggagaggg gccgccgggc 300
[0737] tggccatgga gctgctgtgc cacgaggtgg acccggtccg cagggccgtg cgggaccgca 360
[0738] acctgctccg agacgaccgc gtcctgcaga acctgctcac catcgaggag cgctaccttc 420
[0739] cgcagtgctc ctacttcaag tgcgtgcaga aggacatcca accctacatg cgcagaatgg 480
[0740] tggccacctg gatgctggag gtctgtgagg aacagaagtg cgaagaagag gtcttccctc 540
[0741] tggccatgaa ttacctggac cgtttcttgg ctggggtccc gactccgaag tcccatctgc 600
[0742] aactcctggg tgctgtctgc atgttcctgg cctccaaact caaagagacc agcccgctga 660
[0743] ccgcggagaa gctgtgcatt tacaccgaca actccatcaa gcctcaggag ctgctggagt 720
[0744] gggaactggt ggtgctgggg aagttgaagt ggaacctggc agctgtcact cctcatgact 780
[0745] tcattgagca catcttgcgc aagctgcccc agcagcggga gaagctgtct ctgatccgca 840
[0746] agcatgctca gaccttcatt gctctgtgtg ccaccgactt taagtttgcc atgtacccac 900
[0747] cgtcgatgat cgcaactgga agtgtgggag cagccatctg tgggctccag caggatgagg 960
[0748] aagtgagctc gctcacttgt gatgccctga ctgagctgct ggctaagatc accaacacag 1020
[0749] acgtggattg tctcaaagct tgccaggagc agattgaggc ggtgctcctc aatagcctgc 1080
[0750] agcagtaccg tcaggaccaa cgtgacggat ccaagtcgga ggatgaactg gaccaagcca 1140
[0751] gcacccctac agacgtgcgg gatatcgacc tgtgaggatg ccagttgggc cgaaagagag 1200
[0752] agacgcgtcc ataatctggt ctcttcttct ttctggttgt ttttgttctt tgtgttttag 1260
[0753] ggtgaaactt aaaaaaaaaa ttctgccccc acctagatca tatttaaaga tcttttagaa 1320
[0754] gtgagagaaa aaggtcctac gaaaacggaa taataaaaag catttggtgc ctatttgaag 1380
[0755] tacagcataa gggaatccct tgtatatgcg aacagttatt gtttgattat gtaaaagtaa 1440

[0756] tagtaaaatg cttacaggaa aacctgcaga gtagttagag aatatgtatg cctgcaatat 1500
[0757] gggaacaaat tagaggagac ttttttttttt catgttatga gctagcacat acacccccctt 1560
[0758] gtagtataat ttcaaggaac tgtgtacgcc atttatggca tgattagatt gcaaagcaat 1620
[0759] gaactcaaga aggaattgaa ataaggaggg acatgatggg gaaggagtac aaaacaatct 1680
[0760] ctcaacatga ttgaaccatt tgggatggag aagcaccttt gctctcagcc acctgttact 1740
[0761] aagtcaggag tgtagttgga tctctacatt aatgtcctct tgctgtctac agtagctgct 1800
[0762] acctaaaaaa agatgtttta ttttgccagt tggacacagg tgattggctc ctgggtttca 1860
[0763] tgttctgtga catcctgctt cttcttccaa atgcagttca ttgcagacac caccatattg 1920
[0764] ctatctaatg gggaaatgta gctatgggcc ataaccaaaa ctcacatgaa acggaggcag 1980
[0765] atggagacca agggtgggat ccagaatgga gtcttttctg ttattgtatt taaaagggta 2040
[0766] atgtggcctt ggcatttctt cttagaaaaa aactaatttt tggtgctgat tggcatgtct 2100
[0767] ggttcacagt ttagcattgt tataaaccat tccattcgaa aagcactttg aaaaattgtt 2160
[0768] cccgagcgat agatgggatg gtttatgcaa gtcatgctga atactcctcc cctcttctct 2220
[0769] tttgcccccc cccttcctgc ccccagtctg ggttactctt cgcttctggt atctggcgtt 2280
[0770] ctttggtaca cagttctggt gttcctacca ggactcaaga gacacccctt cctgctgaca 2340
[0771] ttcccatcac aacattcctc agacaagcct gtaaactaaa atctgttacc attctgatgg 2400
[0772] cacagaagga tcttaattcc catctctata cttctccttt ggacatggaa agaaaagtta 2460
[0773] ttgctggtgc aaagatagat ggctgaacat cagggtgtgg cattttgttc ccttttccgt 2520
[0774] ttttttttttt ttattgttgt tgttaatttt attgcaaagt tgtattcagc gtacttgaat 2580
[0775] ttttcttcct ctccacttct tagaggcatt cagttagcaa agaggttgga gcaacaactt 2640
[0776] ttttttttttt ttttgcacaa ttgtaattga caggtaatga agctatttgt taaaatattt 2700
[0777] gccttttttaa gtaaaaaaga aaaatcagaa cagggctatt tgaagaatta ttttatacac 2760
[0778] agattctgcc ttgtttcata gtatgagggt tgaagacgga aaacaatcta agggtctctc 2820
[0779] atttttttaa ttttgttttg ttcagtttgg ttttttttttt ttttgcgct gctaagaagc 2880
[0780] taaagtcatc catccttatt cacgttgaca gtacctagct gtaatgtttc acagagtgtg 2940
[0781] ctgctatttt ataaacattt ttataatata ttattttact gcttaaattc caagtcctga 3000
[0782] agtagatggt tgagatatga gttcttcgta ctggaaaagc ccttccgtag tttgttttct 3060
[0783] tctggtagca tattcatggt tgtttttttt tttcttttttt ggtttttttgg ttttttttttt 3120
[0784] ttcctctgat cacattcttc aaagacggag tattctttac ctcaggttta ctggacaaaa 3180
[0785] tcaataacta caaaaggcaa tgattcacgc ttttgttttc ataatacctc acaaccgtac 3240
[0786] agtttctgct tgggagccca ttcgcatgag gaatacagaa gcagtgtgag cagggctgac 3300
[0787] tccctctcag gtggaaggca gggcggtctc actcccaggg acctttttgg tcatggaggc 3360
[0788] catcgggctc ccagttagac cctggtatcc tcatcatgat ggaaaaaata cattgaacca 3420
[0789] agggatcctc cctccccttc aaggcagacg ttcagtacaa acatttatgc ggtaggctca 3480
[0790] gatgtcgtaa tttgcactta ggtaccaggt gtcaggaaac agactaaaaa gaattccacc 3540
[0791] aggctgtttg gagatcctca tcttggagct ttttcaaaag cggggcttca tctgcaaagg 3600
[0792] gccctttcat cttgaagttt ttcccctccg tctttccccc cccctggcat ggacaccttg 3660
[0793] tgtttaggat catctctgca ggtttcctag gtctgaatct gcgagtagat gaacctgcag 3720
[0794] caagcagcgt ttatggtgct tccttctccc tcctctgtct caaactgcgc aggcaagcac 3780
[0795] tatgcaagcc caggccctct gctgagcggt actaaacggt cgggttttca atcacactga 3840
[0796] attggcagga taagaaaaat aggtcagata agtatgggat gatagttgaa gggaggtgaa 3900
[0797] gaggctgctt ctctacagag gtgaaattcc agatgagtca gtctcttggg aagtgtgttt 3960

[0798] agaagggttc aggactttgt gagttagcat gaccctaaaa ttctagggga tttctggtgg 4020
[0799] gacaatgggt ggtgaattct gaagttttgg agagggaagt ggagcagcca gcaagtaagc 4080
[0800] tagccagagt tttctcaaga gccagctttg ctcagcacac tctcctgggc cccaaggagt 4140
[0801] cccacggaat ggggaaagcg ggaaccctgg agttcttggg aatcttggag cctaaagaga 4200
[0802] aaccgaggtg caaattcatt tcatggtgac tgacccttga gcttaaacag aagcagcaaa 4260
[0803] tgaaagaacc ggacaaataa ggaagggcac aagcctaccc gactctattt acagtctgta 4320
[0804] actttccact cttcctgtag tcccgaggcc cctgggtcct tctagctttt ctctttccca 4380
[0805] tccttggggc cttgtgtgat gatgggtgtg gggctgccga tgggaaagtc gggggttgtt 4440
[0806] aggcttttct gcctgctcct gcttaaacac aagaaggaat cctggatttt gccctctcct 4500
[0807] tagctcttag tctctttggt aggagttttg ttccagagga gctctccccc ttggatttga 4560
[0808] acttgctctt tttgttgttg ttgttctttc tcttcttttt cttacctccc actaaagggg 4620
[0809] ttccaaatta tcctggtctt tttctacctt gttgtgtttc tatctcgtct ttacttccat 4680
[0810] ctgtttgttt ttttctccat cagtgggggc cgagttgttc ccccagcctg ccaaattttg 4740
[0811] atccttcccc tcttttggcc aaatcctagg gggaagaaat cctagtatgc caaaaatata 4800
[0812] tgctaagcat aattaaactc catgcgggtc cataacagcc aagaagcctg caggagaaag 4860
[0813] ccaagggcag ttccctccgc agaacacccc atgcgtgctg agaggcgagc tccttgaaga 4920
[0814] aggggctgtt cttccaggag gccttatttt gaactgcctc aggaccccac tggagagcac 4980
[0815] agcatgcctt actactgggt catccttggt ctatgtgctc tgtactggag gctctgttct 5040
[0816] gcctcttatc agccaggtca ggggcacaca tggcttaagt gacaaagcca gaggagaaga 5100
[0817] caaccctgac agcatcacgc tgcatcccat tgctagcagg attggcaact cttcagacgg 5160
[0818] agctgcgctt ccctgcagtc tagcacctct agggcctctc cagactgtgc cctgggagct 5220
[0819] ctgggactga aaggttaaga acataaggca ggatcagatg actctctcca agagggcagg 5280
[0820] ggaattttct ctccatgggc cacaggggac agggctggga gaagaaatag acttgcacct 5340
[0821] tatgtcatgt aaataattga ttttctagtt caagaagata atattggtag tgtgggaatt 5400
[0822] ggaggtagga aggggaggaa gtctgagtaa gccagttggc ttctaagcca aaaggattcc 5460
[0823] tctttgttta tctctgagac agtccaacct tgagaatagc tttaaaaggg aaattaatgc 5520
[0824] tgagatgata aagtcccctt aagccaacaa accctctgta gctatagaat gagtgcaggt 5580
[0825] ttctattggt gtggactcag agcaatttac aagagctgtt catgcagcca tccatttgtg 5640
[0826] caaaataggg taagaagatt caagaggata tttattactt cctcatacca catggctttt 5700
[0827] gatgattctg gattctaaac aacccagaat ggtcatttca ggcacaacga tactacattc 5760
[0828] gtgtgtgtct gcttttaaac ttggctgggc tatcagaccc tattctcggc tcaggttttg 5820
[0829] agaagccatc agcaaatgtg tacgtgcatg ctgtagctgc agcctgcatc ccttcgcctg 5880
[0830] cagcctactt tggggaaata aagtgcctta ctgactgtag ccattacagt atccaatgtc 5940
[0831] ttttgacagg tgcctgtcct tgaaaaacaa agtttctatt tttatttta attggtttag 6000
[0832] ttcttaactg ctggccaact cttacatccc cagcaaatca tcgggccatt ggatttttc 6060
[0833] cattatgttc atcaccctta tatcatgtac ctcagatctc tctctctctc ctctctctca 6120
[0834] gttatgtagt ttcttgtctt ggacttttt ttttctttc tttttctttt tttttttgct 6180
[0835] ttaaaacaag tgtgatgcca tatcaagtcc atgttattct ctcacagtgt actctataag 6240
[0836] aggtgtgggt gtctgtttgg tcaggatgtt agaaagtgct gataagtagc atgatcagtg 6300
[0837] tatgcgaaaa ggtttttagg aagtatggca aaaatgttgt attggctatg atggtgacat 6360
[0838] gatatagtca gctgcctttt aagaggtctt atctgttcag tgttaagtga tttaaaaaaa 6420
[0839] taataacctg ttttctgact agtttaaaga tggatttgaa aatggttttg aatgcaatta 6480

[0840] ggttatgcta tttggacaat aaactcacct tgacctaaat taaaaaaaaa a 6531

[0841] <210> 15

[0842] <211> 5489

[0843] <212> DNA

[0844] <213> Homo sapiens

[0845] <400> 15

[0846] gaaactctta acaaaaacaa ggggctcggg gaggtttccg ctgaggcggc gggggtgcgg 60

[0847] cggtgggctg gtcttccgcg gccggcgttg cgccgcggcg gagggtgggc gcgcggggag 120

[0848] cgggatggag ccggggctgt gaggccgagg cggcggtgcc tgggaggaag ggtcggatgc 180

[0849] cggaccgggg gcaccgctga ggcggtgggt ccccgacctg cgagacaggt ttggaagccc 240

[0850] ccgctgcgcc cagtccgtgc ggaccgcgag gccgcgggcg ggtggaggcg cgtctccggc 300

[0851] acgatgaagg atttgggggc agagcacttg gcaggtcatg aaggggtcca acttctcggg 360

[0852] ttgttgaacg tctacctgga acaagaagag agattccaac ctcgagaaaa agggctgagt 420

[0853] ttgattgagg ctaccccgga gaatgataac actttgtgtc caggattgag aaatgccaaa 480

[0854] gttgaagatt taaggagttt agccaacttt tttggatctt gcactgaaac ttttgtcctg 540

[0855] gctgtcaata ttttggacag gttcttggct cttatgaagg tgaaacctaa acatttgtct 600

[0856] tgcattggag tctgttcttt tttgctggct gctagaatag ttgaagaaga ctgcaatatt 660

[0857] ccatccactc atgatgtgat ccggattagt cagtgtaaat gtactgcttc tgacataaaa 720

[0858] cggatggaaa aaataatttc agaaaaattg cactatgaat tggaagctac tactgcctta 780

[0859] aacttttgc acttatacca tactattata ctttgtcata cttcagaaag gaaagaaata 840

[0860] ctgagccttg ataaactaga agctcagctg aaagcttgca actgccgact catcttttca 900

[0861] aaagcaaaac catctgtatt agccttgtgc cttctcaatt tggaagtgga aactttgaaa 960

[0862] tctgttgaat tactggaaat tctcttgcta gttaaaaaac attccaagat taatgacact 1020

[0863] gagttcttct actggagaga gttggtttct aaatgcctag ccgagtattc ttctcctgaa 1080

[0864] tgttgcaaac cagatcttaa gaagttggtt tggatcgttt caaggcgcac agcccagaac 1140

[0865] ctccacaaca gctactatag tgttcctgag ctgccaacga tacctgaggg gggttgtttt 1200

[0866] gatgaaagtg aaagtgagga ctcttgtgaa gatatgagtt gtggagagga gagtctcagc 1260

[0867] agctctcctc ccagtgatca agagtgcacc ttctttttca acttcaaagt ggcacaaaca 1320

[0868] ctgtgctttc catcttagaa atctgattgt tctgtcagaa tttatattta caggtttcaa 1380

[0869] agcaataaat gggggaatag gtagtttcct ggtttagccc ccatctagtc aggaattaat 1440

[0870] atactggaat acctaccttc tatttgttat tcagatcaga tctggcctat tttcatattt 1500

[0871] atcctaagcc atcaaatggg gtagtgcctc ttaaaccatt aacagtactt tagacattgg 1560

[0872] cactttattt ttctcgtaga tctttagcta ctttggggag gagggaaggt gctgatacct 1620

[0873] tcaatttgtt acttttcaag atttttaaaa ataactagtg tagcttatct taaacatttt 1680

[0874] ataaaacctt cagatgtctt taagcagatt ggaagtatgc aagtgcttcc ttagcaggga 1740

[0875] cagtggataa tccttaatgg tttatcatag atttcaccct ccccccttct cagaagagtg 1800

[0876] agtatgctct taaatgtcaa acacattttt gttgttttgt tttttaaatg atcagtgtct 1860

[0877] atttgatgtg atgcagatct tataaatttg ggaattataa tattgacatt tctgtgattt 1920

[0878] ttatatatgt aatgtcttaa ttgagatttc tgttaaggca gaaataatta ggctagggct 1980

[0879] cttagttttc attcctattg cccaagtatt gtcaaactat ggtattattt taatgttact 2040

[0880] ttaaaaatcc ataatctgct agttttgcat gtacttatat gaaaacagtg cagtaagttg 2100

[0881] aaaactcagt atctatggaa ttgataaatg ttgatctggt gtagtatatt ttatcgcatt 2160

[0882] ttcttatatt aaaaaatgtc tgcatgatta cattttattt cctttgtaat ttacatttca 2220
[0883] gaatagtgta ttgctatatg ggtgccaaga ttgaatatga agaacccgag tgtttgtagt 2280
[0884] attatagttt taagcaaatc tgtgtggtga tacagccata agaatggggc ttatataaac 2340
[0885] tctgtacatg taagattttg tacagagaat ttttaacttt ataaattgta tatgaacatg 2400
[0886] taaatctttt aaaatgtaca taaaatactg tatttttta ccttgtgtgt gatagtctag 2460
[0887] tcattgcatg taaatataat ttattatgta ttctgtagta taaatcatac attgatgact 2520
[0888] tacatttta ctggtaagtc aacatccgtt ggatgttttc tgaagtggct ctttttgaag 2580
[0889] tgataataga ttgtaattca aaataaaatt attaatgaat tctccttgtt tgggatcaca 2640
[0890] tcttaatttt taatctgtta aaagttcttg atgtatttta atgagaagac tttaggtgag 2700
[0891] gctacagtga ttccagagtg agccttctaa ctggctagca gaagttctct aggtttggca 2760
[0892] tctgtgcctt ggagatactg aaagagaatc tgtcatttga caattgacct ctttgtggga 2820
[0893] tggactcatt aagtatgctc tcagagactg gtatattacc agaatgccta ttaattttca 2880
[0894] gtgagaggca acaggtatta agtagaacag aatgctcagg ttggcagatt agaacgatct 2940
[0895] ttcaggagac aaagcaagtt ttaatcagtt gtttggttaa taagtatggg gtgttcgctg 3000
[0896] tgatagggcc ccgccagctt ctggctcttg tggacctcaa aagtatcagg tggttttgca 3060
[0897] agtggtggtc ctttcccctg ccccacccca ataggttccc catctgtcta gtttgatttt 3120
[0898] tgtagacctt tgttttctct agttagaaaa tcaggtacac tgaatatggt tttcatgtaa 3180
[0899] cacctcttct ctggagatag gggtatgttt tcctaccctt ctagtggaga atcctacttg 3240
[0900] aggatgacct ttcctctctt actaaataat attagtaaat agtgggcaat atattctgct 3300
[0901] ttcagatttt gatttgttga gatgtaaaag ttgtttgggg cttaccaaat ctcaagactc 3360
[0902] tctttagctc ctgcaggatt gtattgcttt tcttactgga tatttttcct gggtaagcat 3420
[0903] ctttgtggct tcatctcttc cccctgtggt tttcagtgta tttagtcgag acctctctgc 3480
[0904] tgagcttgca acctgtttat tcacatggcc tgccatgcca cttggaggtt tctgattact 3540
[0905] cccaaacctg ctggttcttt atgtctttct cagcgaataa ttccatctat tcatgttgga 3600
[0906] aacttaggtg atatgctcat ctccttttgc ctgtttatgg aggtcaccag cctctatcat 3660
[0907] ttgtatgatt tcgtttacac tgtttatatc tctctgtccc ccctttttct gccattggca 3720
[0908] tggtttagac ctgtactctt tatcagcaga ggtactgtaa tatatttgtg atccctcagc 3780
[0909] ttccaggctt actcctggtc tctgccttcc tatctacata tccttttaaa ataaaatttt 3840
[0910] aactatctcc tgaaaaattg ttgagtaggt cacgcacaat caggagaaaa atctattcat 3900
[0911] gacatacaag tctctgtcta atctgaacac tgcacctgtc tctggccttt ttttcttgtc 3960
[0912] atttcctaga ccttaaaaaa tgtgtattga gaaagaactc tgttagctat acagaagatg 4020
[0913] aactgggcaa tatagagtag cagcatggag accagtctga ctgaactaag gcagtggaag 4080
[0914] tgtggatgag gaagagaggt gaaaattgag aagcgctatc ctttctcttt gggcattatt 4140
[0915] aggaggctca cagacaagtc caggagcctg gttataccct cctgtgccat tcaaccaggt 4200
[0916] ggctttccca tgactgtgat gaataaaatt gagaagcccc tgccctttc agagcagagg 4260
[0917] gtgaggagaa agctaccatt ttgtcctcat ccttaccccc gttgacttgg cgagagattt 4320
[0918] gacctttcag gttttgatcc tgtcattttc taggatgtgg tgcacgcact ttgctgttgc 4380
[0919] gcatggtgaa gtattgtgcc taggtcctgg gtcttcatct gtttggctct gctactgttt 4440
[0920] cctcctccca ggaagtgtgg ttagacaaat aatgtgtttt aattacctgt cacactcagg 4500
[0921] attaatacat actcaggtta actgtagaga ggcattggct tcagaacact cctcgtgaca 4560
[0922] attttaacca ttttctttgt ctagagtctg ccttttttctt ttttacaatt tcttttattt 4620
[0923] caacactagg tttcaatatg gtgttcctgc tacctcccac ctccctcctc cctcatcaca 4680

[0924] catgcaaatt gtcagcttat tgagacaacc cacttagatt catatatgga caaggacaag 4740
[0925] gtattttgca tttgttactg gaattcagtt ttcctaacta tttactacca gaaatggtca 4800
[0926] ataacttact ttgtgtttag caaatcaaat tgtgtgatag atagtttccc agtatgatgg 4860
[0927] ccagtcagtc tttccatccc tgtgcctaca tgctgctctt cccgtccaca agtggagtct 4920
[0928] gtttctcttg agttttggct ggccttatga atggctttgc ttactgaagt gcagcagaag 4980
[0929] aaatttagta tatgtccaag cctaggcttt aagagactgg cagctttcct tttatccttt 5040
[0930] ttggaagcta gccaccatgc tgcaaagaag ctcagctgga ttactgaaag atgagaggcc 5100
[0931] atgtggagag agactcttga ggatgagaga ttatcttgga tgttccagcc ttaagctccc 5160
[0932] agctgaatgt gggtgtatcc tcagctacac cacagaaaac agaggaacta ctcagtcgat 5220
[0933] cccaatcaac ccacagactc actagaaata acaaattatt gttttaagcc acgaggtttt 5280
[0934] gggggagggt tgttaaacag taatagataa gtgagacaga ttgcttgtta tttatggtca 5340
[0935] aatggtgatt atctctggtg agattacagg tgatgttttt tttaagttat gcctatctgt 5400
[0936] agtttccttt ttttcctaaa attgatttga attattagtg tattaacaga ataaagaatg 5460
[0937] aactttaaaa cacaaaaaaa aaaaaaaaa 5489
[0938] <210> 16
[0939] <211> 2122
[0940] <212> DNA
[0941] <213> Homo sapiens
[0942] <400> 16
[0943] ggtggctatt ttgtccttgg gctgcctgtt ttcagctgct gcaaccacag ggatttcttc 60
[0944] tgttcaggcg ccatgtcaga accggctggg gatgtccgtc agaacccatg cggcagcaag 120
[0945] gcctgccgcc gcctcttcgg cccagtggac agcgagcagc tgagccgcga ctgtgatgcg 180
[0946] ctaatggcgg gctgcatcca ggaggcccgt gagcgatgga acttcgactt tgtcaccgag 240
[0947] acaccactgg agggtgactt cgcctgggag cgtgtgcggg gccttggcct gcccaagctc 300
[0948] taccttccca cggggccccg gcgaggccgg gatgagttgg gaggaggcag gcggcctggc 360
[0949] acctcacctg ctctgctgca ggggacagca gaggaagacc atgtggacct gtcactgtct 420
[0950] tgtacccttg tgcctcgctc aggggagcag gctgaagggt ccccaggtgg acctggagac 480
[0951] tctcagggtc gaaaacggcg gcagaccagc atgacagatt tctaccactc caaacgccgg 540
[0952] ctgatcttct ccaagaggaa gccctaatcc gcccacagga agcctgcagt cctggaagcg 600
[0953] cgagggcctc aaaggcccgc tctacatctt ctgccttagt ctcagtttgt gtgtcttaat 660
[0954] tattatttgt gttttaattt aaacacctcc tcatgtacat accctggccg ccccctgccc 720
[0955] cccagcctct ggcattagaa ttatttaaac aaaaactagg cggttgaatg agaggttcct 780
[0956] aagagtgctg ggcattttta ttttatgaaa tactatttaa agcctcctca tcccgtgttc 840
[0957] tccttttcct ctctcccgga ggttgggtgg gccggcttca tgccagctac ttcctcctcc 900
[0958] ccacttgtcc gctgggtggt accctctgga ggggtgtggc tccttcccat cgctgtcaca 960
[0959] ggcggttatg aaattcaccc cctttcctgg acactcagac ctgaattctt tttcatttga 1020
[0960] gaagtaaaca gatggcactt tgaaggggcc tcaccgagtg ggggcatcat caaaaacttt 1080
[0961] ggagtcccct cacctcctct aaggttgggc agggtgaccc tgaagtgagc acagcctagg 1140
[0962] gctgagctgg ggacctggta ccctcctggc tcttgatacc cccctctgtc ttgtgaaggc 1200
[0963] agggggaagg tggggtcctg gagcagacca ccccgcctgc cctcatggcc cctctgacct 1260
[0964] gcactgggga gcccgtctca gtgttgagcc ttttccctct ttggctcccc tgtacctttt 1320
[0965] gaggagcccc agctaccctt cttctccagc tgggctctgc aattcccctc tgctgctgtc 1380

[0966] cctccccctt gtcctttccc ttcagtaccc tctcagctcc aggtggctct gaggtgcctg 1440
[0967] tcccaccccc acccccagct caatggactg gaaggggaag ggacacacaa gaagaagggc 1500
[0968] accctagttc tacctcaggc agctcaagca gcgaccgccc cctcctctag ctgtgggggt 1560
[0969] gagggtccca tgtggtggca caggcccccc tgagtggggt tatctctgtg ttaggggtat 1620
[0970] atgatggggg agtagatctt tctaggaggg agacactggc ccctcaaatc gtccagcgac 1680
[0971] cttcctcatc caccccatcc ctccccagtt cattgcactt tgattagcag cggaacaagg 1740
[0972] agtcagacat tttaagatgg tggcagtaga ggctatggac agggcatgcc acgtgggctc 1800
[0973] atatggggct gggagtagtt gtctttcctg gcactaacgt tgagcccctg gaggcactga 1860
[0974] agtgcttagt gtacttggag tattggggtc tgaccccaaa caccttccag ctcctgtaac 1920
[0975] atactggcct ggactgtttt ctctcggctc cccatgtgtc ctggttcccg tttctccacc 1980
[0976] tagactgtaa acctctcgag ggcagggacc acaccctgta ctgttctgtg tctttcacag 2040
[0977] ctcctcccac aatgctgaat atacagcagg tgctcaataa atgattctta gtgactttac 2100
[0978] ttgtaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2122
[0979] <210> 17
[0980] <211> 2413
[0981] <212> DNA
[0982] <213> Homo sapiens
[0983] <400> 17
[0984] cttcttcgtc agcctccctt ccaccgccat attgggccac taaaaaaagg gggctcgtct 60
[0985] tttcggggtg tttttctccc cctcccctgt ccccgcttgc tcacggctct gcgactccga 120
[0986] cgccggcaag gtttggagag cggctgggtt cgcgggaccc gcgggcttgc acccgcccag 180
[0987] actcggacgg gctttgccac cctctccgct tgcctggtcc cctctcctct ccgccctccc 240
[0988] gctcgccagt ccatttgatc agcggagact cggcggccgg gccggggctt ccccgcagcc 300
[0989] cctgcgcgct cctagagctc gggccgtggc tcgtcggggt ctgtgtcttt tggctccgag 360
[0990] ggcagtcgct gggcttccga gaggggttcg ggctgcgtag gggcgctttg ttttgttcgg 420
[0991] ttttgttttt ttgagagtgc gagagaggcg gtcgtgcaga cccgggagaa agatgtcaaa 480
[0992] cgtgcgagtg tctaacggga gccctagcct ggagcggatg gacgccaggc aggcggagca 540
[0993] ccccaagccc tcggcctgca ggaacctctt cggcccggtg gaccacgaag agttaacccg 600
[0994] ggacttggag aagcactgca gagacatgga agaggcgagc cagcgcaagt ggaatttcga 660
[0995] ttttcagaat cacaaacccc tagagggcaa gtacgagtgg caagaggtgg agaagggcag 720
[0996] cttgcccgag ttctactaca gacccccgcg gccccccaaa ggtgcctgca aggtgccggc 780
[0997] gcaggagagc caggatgtca gcgggagccg cccggcggcg cctttaattg gggctccggc 840
[0998] taactctgag gacacgcatt tggtggaccc aaagactgat ccgtcggaca gccagacggg 900
[0999] gttagcggag caatgcgcag gaataaggaa gcgacctgca accgacgatt cttctactca 960
[1000] aaacaaaaga gccaacagaa cagaagaaaa tgtttcagac ggttccccaa atgccggttc 1020
[1001] tgtggagcag acgcccaaga agcctggcct cagaagacgt caaacgtaaa cagctcgaat 1080
[1002] taagaatatg tttccttgtt tatcagatac atcactgctt gatgaagcaa ggaagatata 1140
[1003] catgaaaatt ttaaaaatac atatcgctga cttcatggaa tggacatcct gtataagcac 1200
[1004] tgaaaaacaa caacacaata acactaaaat tttaggcact cttaaatgat ctgcctctaa 1260
[1005] aagcgttgga tgtagcatta tgcaattagg tttttcctta tttgcttcat tgtactacct 1320
[1006] gtgtatatag tttttacctt ttatgtagca cataaacttt ggggaaggga gggcagggtg 1380
[1007] gggctgagga actgacgtgg agcggggtat gaagagcttg ctttgattta cagcaagtag 1440

[1008] ataaatattt gacttgcatg aagagaagca attttgggga agggtttgaa ttgttttctt 1500
[1009] taaagatgta atgtcccttt cagagacagc tgatacttca tttaaaaaaa tcacaaaaat 1560
[1010] ttgaacactg gctaaagata attgctattt atttttacaa gaagtttatt ctcatttggg 1620
[1011] agatctggtg atctcccaag ctatctaaag tttgttagat agctgcatgt ggctttttta 1680
[1012] aaaaagcaac agaaacctat cctcactgcc ctccccagtc tctcttaaag ttggaattta 1740
[1013] ccagttaatt actcagcaga atggtgatca ctccaggtag tttggggcaa aaatccgagg 1800
[1014] tgcttgggag ttttgaatgt taagaattga ccatctgctt ttattaaatt tgttgacaaa 1860
[1015] attttctcat tttcttttca cttcgggctg tgtaaacaca gtcaaaataa ttctaaatcc 1920
[1016] ctcgatattt ttaaagatct gtaagtaact tcacattaaa aaatgaaata ttttttaatt 1980
[1017] taaagcttac tctgtccatt tatccacagg aaagtgttat ttttcaagga aggttcatgt 2040
[1018] agagaaaagc acacttgtag gataagtgaa atggatacta catctttaaa cagtatttca 2100
[1019] ttgcctgtgt atggaaaaac catttgaagt gtacctgtgt acataactct gtaaaaacac 2160
[1020] tgaaaaatta tactaactta tttatgttaa aagatttttt ttaatctaga caatatacaa 2220
[1021] gccaaagtgg catgttttgt gcatttgtaa atgctgtgtt gggtagaata ggttttcccc 2280
[1022] tcttttgtta aataatatgg ctatgcttaa aaggttgcat actgagccaa gtataatttt 2340
[1023] ttgtaatgtg tgaaaaagat gccaattatt gttacacatt aagtaatcaa taaagaaaac 2400
[1024] ttccatagct att 2413
[1025] <210> 18
[1026] <211> 4372
[1027] <212> DNA
[1028] <213> Homo sapiens
[1029] <400> 18
[1030] ggtgcctccg ggggcggggc ctccttcggt tggcggcctc gggcttcggg agtcctccaa 60
[1031] gaggccaggt gaggccgtcc cgtgatgccc cgcgccccgg ccgctctggc ctgcaacgtg 120
[1032] tctctggggc ggaggcagcg gcagtggagt tcgctgcgcg ctgttggggg ccacctgtct 180
[1033] tttcgcttgt gtccctcttt ctagtgtcgc gctcgagtcc cgacgggccg ctccaagcct 240
[1034] cgacatgtcg tacaactacg tggtaacggc ccagaagccc accgccgtga acggctgcgt 300
[1035] gaccggacac tttacttcgg ccgaagactt aaacctgttg attgccaaaa acacgagatt 360
[1036] agagatctat gtggtcaccg ccgaggggct tcggcccgtc aaagaggtgg gcatgtatgg 420
[1037] gaagattgcg gtcatggagc ttttcaggcc caagggggag agcaaggacc tgctgtttat 480
[1038] cttgacagcg aagtacaatg cctgcatcct ggagtataaa cagagtggcg agagcattga 540
[1039] catcattacg cgagcccatg gcaatgtcca ggaccgcatt ggccgcccct cagagaccgg 600
[1040] cattattggc atcattgacc ctgagtgccg gatgattggc ctgcgtctct atgatggcct 660
[1041] tttcaaggtt attccactag atcgcgataa taaagaactc aaggccttca acatccgcct 720
[1042] ggaggagctg catgtcattg atgtcaagtt cctatatggt tgccaagcac ctactatttg 780
[1043] ctttgtctac caggaccctc aggggcggca cgtaaaaacc tatgaggtgt ctctccgaga 840
[1044] aaaggaattc aataagggcc cttggaaaca ggaaaatgtc gaagctgaag cttccatggt 900
[1045] gatcgcagtc ccagagccct ttgggggggc catcatcatt ggacaggagt caatcaccta 960
[1046] tcacaatggt gacaaatacc tggctattgc ccctcctatc atcaagcaaa gcacgattgt 1020
[1047] gtgccacaat cgagtggacc ctaatggctc aagatacctg ctgggagaca tggaaggccg 1080
[1048] gctcttcatg ctgcttttgg agaaggagga acagatggat ggcaccgtca ctctcaagga 1140
[1049] tctccgtgta gaactccttg gagagacctc tattgctgag tgcttgacat accttgataa 1200

[1050] tggtgttgtg tttgtcgggt ctcgcctggg tgactcccag cttgtgaagc tcaacgttga 1260
[1051] cagtaatgaa caaggctcct atgtagtggc catggaaacc tttaccaact taggacccat 1320
[1052] tgtcgatatg tgcgtggtgg acctggagag gcaggggcag gggcagctgg tcacttgctc 1380
[1053] tggggctttc aaggaaggtt ctttgcggat catccggaat ggaattggaa tccacgagca 1440
[1054] tgccagcatt gacttaccag gcatcaaagg attatggcca ctgcggtctg accctaatcg 1500
[1055] tgagactgat gacactttgg tgctctcttt tgtgggccag acaagagttc tcatgttaaa 1560
[1056] tggagaggag gtagaagaaa ccgaactgat gggtttcgtg gatgatcagc agactttctt 1620
[1057] ctgtggcaac gtggctcatc agcagcttat ccagatcact tcagcatcgg tgaggttggt 1680
[1058] ctctcaagaa cccaaagctc tggtcagtga atggaaggag cctcaggcca agaacatcag 1740
[1059] tgtggcctcc tgcaatagca gccaggtggt ggtggctgta ggcagggccc tctactatct 1800
[1060] gcagatccat cctcaggagc tccggcagat cagccacaca gagatggaac atgaagtggc 1860
[1061] ttgcttggac atcaccccat taggagacag caatggactg tcccctcttt gtgccattgg 1920
[1062] cctctggacg gacatctcgg ctcgtatctt gaagttgccc tcttttgaac tactgcacaa 1980
[1063] ggagatgctg ggtggagaga tcattcctcg ctccatcctg atgaccacct ttgagagtag 2040
[1064] ccattacctc ctttgtgcct tgggagatgg agcgcttttc tactttgggc tcaacattga 2100
[1065] gacaggtctg ttgagcgacc gtaagaaggt gactttgggc acccagccca ccgtattgag 2160
[1066] gacttttcgt tctctttcta ccaccaacgt ctttgcttgt tctgaccgcc ccactgtcat 2220
[1067] ctatagcagc aaccacaaat tggtcttctc aaatgtcaac ctcaaggaag tgaactacat 2280
[1068] gtgtcccctc aattcagatg gctatcctga cagcctggcg ctggccaaca atagcaccct 2340
[1069] caccattggc accatcgatg agatccagaa gctgcacatt cgcacagttc ccctctatga 2400
[1070] gtctccaagg aagatctgct accaggaagt gtcccagtgt ttcggggtcc tctccagccg 2460
[1071] cattgaagtc caagacacga gtgggggcac gacagccttg aggcccagcg ctagcaccca 2520
[1072] ggctctgtcc agcagtgtaa gctccagcaa gctgttctcc agcagcactg ctcctcatga 2580
[1073] gacctccttt ggagaagagg tggaggtgca caacctactt atcattgacc aacacacctt 2640
[1074] tgaagtgctt catgcccacc agtttctgca gaatgaatat gccctcagtc tggtttcctg 2700
[1075] caagctgggc aaagacccca acacttactt cattgtgggc acagcaatgg tgtatcctga 2760
[1076] agaggcagag cccaagcagg gtcgcattgt ggtctttcag tattcggatg gaaaactaca 2820
[1077] gactgtggct gaaaaggaag tgaaaggggc cgtgtactct atggtggaat ttaacgggaa 2880
[1078] gctgttagcc agcatcaata gcacggtgcg gctctatgag tggacaacag agaaggagct 2940
[1079] gcgcactgag tgcaaccact acaacaacat catggccctc tacctgaaga ccaagggcga 3000
[1080] cttcatcctg gtgggcgacc ttatgcgctc agtgctgctg cttgcctaca agcccatgga 3060
[1081] aggaaacttt gaagagattg ctcgagactt taatcccaac tggatgagtg ctgtggaaat 3120
[1082] cttggatgat gacaatttc tgggggctga aaatgccttt aacttgtttg tgtgtcaaaa 3180
[1083] ggatagcgct gccaccactg acgaggagcg gcagcacctc caggaggttg gtcttttcca 3240
[1084] cctgggcgag tttgtcaatg tcttttgcca cggctctctg gtaatgcaga atctgggtga 3300
[1085] gacttccacc cccacacaag gctcggtgct cttcggcacg gtcaacggca tgatagggct 3360
[1086] ggtgacctca ctgtcagaga gctggtacaa cctcctgctg gacatgcaga atcgactcaa 3420
[1087] taaagtcatc aaaagtgtgg ggaagatcga gcactccttc tggagatcct ttcacaccga 3480
[1088] gcggaagaca gaaccagcca caggtttcat cgacggtgac ttgattgaga gtttcctgga 3540
[1089] tattagccgc cccaagatgc aggaggtggt ggcaaaccta cagtatgacg atggcagcgg 3600
[1090] tatgaagcga gaggccactg cagacgacct catcaaggtt gtggaggagc taactcggat 3660
[1091] ccattagcca agggcagggg gccccttttgc tgaccctccc caaaggcttt gccctgctgc 3720

[1092] cctccccctc ctctccacca tcgtcttctt ggccatggga ggcctttccc taagccagct 3780
[1093] gcccccagag ccacagttcc cctatgtgga agtggggcgg gcttcataga gacttgggaa 3840
[1094] tgagctgaag gtgaaacatt ttctccctgg atttttacca gtctcacatg attccagcca 3900
[1095] tcaccttaga ccaccaagcc ttgattggtg ttgccagttg tcctccttcc ggggaaggat 3960
[1096] tttgcagttc tttggctgaa aggaagctgt gcgtgtgtgt gtgtgtatgt gtgtgtgtgt 4020
[1097] atgtgtatct cacactcatg cattgtcctc tttttattta gattggcagt gtagggagtt 4080
[1098] gtgggtagtg gggaagaggg ttaggagggt ttcattgtct gtgaagtgag accttccttt 4140
[1099] tacttttctt ctattgcctc tgagagcatc aggcctagag gcctgactgc caagccatgg 4200
[1100] gtagcctggg tgtaaaacct ggagatggtg gatgatcccc acgccacagc ccttttgtct 4260
[1101] ctgcaaactg ccttcttcgg aaagaagaag gtgggaggat gtgaattgtt agtttctgag 4320
[1102] ttttaccaaa taaagtagaa tataagaaga aaggtaaaaa aaaaaaaaaa aa 4372
[1103] <210> 19
[1104] <211> 827
[1105] <212> DNA
[1106] <213> Homo sapiens
[1107] <400> 19
[1108] gtgatccttg gggccaggta tggcatgccc attgatatgt ggagcctggg ctgcatttta 60
[1109] gcagagctcc tgacgggtta ccccctcttg cctggggaag atgaagggga ccagctggcc 120
[1110] tgtatgattg aactgttggg catgccctca cagaaactgc tggatgcatc caaacgagcc 180
[1111] aaaaattttg tgagctccaa gggttatccc cgttactgca ctgtcacgac tctctcagat 240
[1112] ggctctgtgg tcctaaacgg aggccgttcc cggaggggga aactgagggg cccaccggag 300
[1113] agcagagagt gggggaacgc gctgaagggg tgtgatgatc ccctttcct tgacttctta 360
[1114] aaacagtgtt tagagtggga tcctgcagtg cgcatgaccc caggccaggc tttgcggcac 420
[1115] ccctggctga ggaggcggtt gccaaagcct cccaccgggg agaaaacgtc agtgaaaagg 480
[1116] ataactgaga gcaccggtgc tatcacatct atatccaagt tacctccacc ttctagctca 540
[1117] gcttccaaac tgaggactaa tttggcgcag atgacagatg ccaatgggaa tattcagcag 600
[1118] aggacagtgt tgccaaaact tgttagctga gctcacgtcc cctgatgctg gtaacctgaa 660
[1119] agatacgaca ttgctgagcc ttactgggtt gaaaaggagt agctcagacc tgtttttatt 720
[1120] tgctcaataa ctctactcat ttgtatcttt tcagcactta attttaatgt aagaaagttg 780
[1121] ttcattttgt ttttataaaa tacatgagga caatgaaaaa aaaaaaa 827
[1122] <210> 20
[1123] <211> 4975
[1124] <212> DNA
[1125] <213> Homo sapiens
[1126] <400> 20
[1127] ctctcacaca cacacacccc tcccctgcca tccctccccg gactccggct ccggctccga 60
[1128] ttgcaatttg caacctccgc tgccgtcgcc gcagcagcca ccaattcgcc agcggttcag 120
[1129] gtggctcttg cctcgatgtc ctagcctagg ggcccccggg ccggacttgg ctgggctccc 180
[1130] ttcaccctct gcggagtcat gagggcgaac gacgctctgc aggtgctggg cttgcttttc 240
[1131] agcctggccc ggggctccga ggtgggcaac tctcaggcag tgtgtcctgg gactctgaat 300
[1132] ggcctgagtg tgaccggcga tgctgagaac caataccaga cactgtacaa gctctacgag 360
[1133] aggtgtgagg tggtgatggg gaaccttgag attgtgctca cgggacacaa tgccgacctc 420

[1134] tccttcctgc agtggattcg agaagtgaca ggctatgtcc tcgtggccat gaatgaattc 480
[1135] tctactctac cattgcccaa cctccgcgtg gtgcgaggga cccaggtcta cgatgggaag 540
[1136] tttgccatct tcgtcatgtt gaactataac accaactcca gccacgctct gcgccagctc 600
[1137] cgcttgactc agctcaccga gattctgtca gggggtgttt atattgagaa gaacgataag 660
[1138] ctttgtcaca tggacacaat tgactggagg gacatcgtga gggaccgaga tgctgagata 720
[1139] gtggtgaagg acaatggcag aagctgtccc ccctgtcatg aggtttgcaa ggggcgatgc 780
[1140] tggggtcctg gatcagaaga ctgccagaca ttgaccaaga ccatctgtgc tcctcagtgt 840
[1141] aatggtcact gctttgggcc caaccccaac cagtgctgcc atgatgagtg tgccgggggc 900
[1142] tgctcaggcc ctcaggacac agactgcttt gcctgccggc acttcaatga cagtggagcc 960
[1143] tgtgtacctc gctgtccaca gcctcttgtc tacaacaagc taactttcca gctggaaccc 1020
[1144] aatccccaca ccaagtatca gtatggagga gtttgtgtag ccagctgtcc ccataacttt 1080
[1145] gtggtggatc aaacatcctg tgtcagggcc tgtcctcctg acaagatgga agtagataaa 1140
[1146] aatgggctca agatgtgtga gccttgtggg ggactatgtc ccaaagcctg tgagggaaca 1200
[1147] ggctctggga gccgcttcca gactgtggac tcgagcaaca ttgatggatt tgtgaactgc 1260
[1148] accaagatcc tgggcaacct ggactttctg atcaccggcc tcaatggaga cccctggcac 1320
[1149] aagatccctg ccctggaccc agagaagctc aatgtcttcc ggacagtacg ggagatcaca 1380
[1150] ggttacctga acatccagtc ctggccgccc cacatgcaca acttcagtgt tttttccaat 1440
[1151] ttgacaacca ttggaggcag aagcctctac aaccggggct tctcattgtt gatcatgaag 1500
[1152] aacttgaatg tcacatctct gggcttccga tccctgaagg aaattagtgc tgggcgtatc 1560
[1153] tatataagtg ccaataggca gctctgctac caccactctt tgaactggac caaggtgctt 1620
[1154] cgggggccta cggaagagcg actagacatc aagcataatc ggccgcgcag agactgcgtg 1680
[1155] gcagagggca aagtgtgtga cccactgtgc tcctctgggg gatgctgggg cccaggccct 1740
[1156] ggtcagtgct tgtcctgtcg aaattatagc cgaggaggtg tctgtgtgac ccactgcaac 1800
[1157] tttctgaatg gggagcctcg agaatttgcc catgaggccg aatgcttctc ctgccacccg 1860
[1158] gaatgccaac ccatgggggg cactgccaca tgcaatggct cgggctctga tacttgtgct 1920
[1159] caatgtgccc attttcgaga tgggccccac tgtgtgagca gctgccccca tggagtccta 1980
[1160] ggtgccaagg gcccaatcta caagtaccca gatgttcaga atgaatgtcg gccctgccat 2040
[1161] gagaactgca cccaggggtg taaaggacca gagcttcaag actgtttagg acaaacactg 2100
[1162] gtgctgatcg gcaaaaccca tctgacaatg gctttgacag tgatagcagg attggtagtg 2160
[1163] attttcatga tgctgggcgg cacttttctc tactggcgtg ggcgccggat tcagaataaa 2220
[1164] agggctatga ggcgatactt ggaacggggt gagagcatag agcctctgga ccccagtgag 2280
[1165] aaggctaaca aagtcttggc cagaatcttc aaagagacag agctaaggaa gcttaaagtg 2340
[1166] cttggctcgg gtgtctttgg aactgtgcac aaaggagtgt ggatccctga gggtgaatca 2400
[1167] atcaagattc cagtctgcat taaagtcatt gaggacaaga gtggacggca gagttttcaa 2460
[1168] gctgtgacag atcatatgct ggccattggc agcctggacc atgcccacat tgtaaggctg 2520
[1169] ctgggactat gcccagggtc atctctgcag cttgtcactc aatatttgcc tctgggttct 2580
[1170] ctgctggatc atgtgagaca acaccggggg gcactggggc cacagctgct gctcaactgg 2640
[1171] ggagtacaaa ttgccaaggg aatgtactac cttgaggaac atggtatggt gcatagaaac 2700
[1172] ctggctgccc gaaacgtgct actcaagtca cccagtcagg ttcaggtggc agattttggt 2760
[1173] gtggctgacc tgctgcctcc tgatgataag cagctgctat acagtgaggc caagactcca 2820
[1174] attaagtgga tggccccttga gagtatccac tttgggaaat acacacacca gagtgatgtc 2880
[1175] tggagctatg gtgtgacagt ttgggagttg atgaccttcg gggcagagcc ctatgcaggg 2940

[1176] ctacgattgg ctgaagtacc agacctgcta gagaaggggg agcggttggc acagccccag 3000
[1177] atctgcacaa ttgatgtcta catggtgatg gtcaagtgtt ggatgattga tgagaacatt 3060
[1178] cgcccaacct ttaaagaact agccaatgag ttcaccagga tggcccgaga cccaccacgg 3120
[1179] tatctggtca taaagagaga gagtgggcct ggaatagccc ctgggccaga gccccatggt 3180
[1180] ctgacaaaca agaagctaga ggaagtagag ctggagccag aactagacct agacctagac 3240
[1181] ttggaagcag aggaggacaa cctggcaacc accacactgg gctccgccct cagcctacca 3300
[1182] gttggaacac ttaatcggcc acgtgggagc cagagccttt taagtccatc atctggatac 3360
[1183] atgcccatga accagggtaa tcttgggggg tcttgccagg agtctgcagt ttctgggagc 3420
[1184] agtgaacggt gcccccgtcc agtctctcta cacccaatgc cacggggatg cctggcatca 3480
[1185] gagtcatcag aggggcatgt aacaggctct gaggctgagc tccaggagaa agtgtcaatg 3540
[1186] tgtagaagcc ggagcaggag ccggagccca cggccacgcg gagatagcgc ctaccattcc 3600
[1187] cagcgccaca gtctgctgac tcctgttacc ccactctccc cacccgggtt agaggaagag 3660
[1188] gatgtcaacg gttatgtcat gccagataca cacctcaaag gtactccctc ctcccgggaa 3720
[1189] ggcacccttt cttcagtggg tctcagttct gtcctgggta ctgaagaaga agatgaagat 3780
[1190] gaggagtatg aatacatgaa ccggaggaga aggcacagtc cacctcatcc ccctaggcca 3840
[1191] agttcccttg aggagctggg ttatgagtac atggatgtgg ggtcagacct cagtgcctct 3900
[1192] ctgggcagca cacagagttg cccactccac cctgtaccca tcatgcccac tgcaggcaca 3960
[1193] actccagatg aagactatga atatatgaat cggcaacgag atggaggtgg tcctgggggt 4020
[1194] gattatgcag ccatgggggc ctgcccagca tctgagcaag ggtatgaaga gatgagagct 4080
[1195] tttcaggggc ctggacatca ggcccccccat gtccattatg cccgcctaaa aactctacgt 4140
[1196] agcttagagg ctacagactc tgcctttgat aaccctgatt actggcatag caggcttttc 4200
[1197] cccaaggcta atgcccagag aacgtaactc ctgctccctg tggcactcag ggagcattta 4260
[1198] atggcagcta gtgcctttag agggtaccgt cttctcccta ttccctctct ctcccaggtc 4320
[1199] ccagcccctt ttccccagtc ccagacaatt ccattcaatc tttggaggct tttaaacatt 4380
[1200] ttgacacaaa attcttatgg tatgtagcca gctgtgcact ttcttctctt tcccaacccc 4440
[1201] aggaaaggtt ttccttattt tgtgtgcttt cccagtccca ttcctcagct tcttcacagg 4500
[1202] cactcctgga gatatgaagg attactctcc atatcccttc ctctcaggct cttgactact 4560
[1203] tggaactagg ctcttatgtg tgcctttgtt tcccatcaga ctgtcaagaa gaggaaaggg 4620
[1204] aggaaaccta gcagaggaaa gtgtaatttt ggtttatgac tcttaacccc ctagaaagac 4680
[1205] agaagcttaa aatctgtgaa gaaagaggtt aggagtagat attgattact atcataattc 4740
[1206] agcacttaac tatgagccag gcatcatact aaacttcacc tacattatct cacttagtcc 4800
[1207] tttatcatcc ttaaaacaat tctgtgacat acatattatc tcattttaca caaagggaag 4860
[1208] tcgggcatgg tggctcatgc ctgtaatctc agcactttgg gaggctgagg cagaaggatt 4920
[1209] acctgaggca aggagtttga gaccagctta gccaacatag taagaccccc atctc 4975
[1210] <210> 21
[1211] <211> 4627
[1212] <212> DNA
[1213] <213> Homo sapiens
[1214] <400> 21
[1215] tcacttgcct gatatttcca gtgtcagagg gacacagcca acgtggggtc ccttctaggc 60
[1216] tgacagccgc tctccagcca ctgccgcgag cccgtctgct cccgccctgc ccgtgcactc 120
[1217] tccgcagccg ccctccgcca agccccagcg cccgctccca tcgccgatga ccgcggggag 180

[1218] gaggatggag atgctctgtg ccggcagggt ccctgcgctg ctgctctgcc tgggtttcca 240
[1219] tcttctacag gcagtcctca gtacaactgt gattccatca tgtatcccag gagagtccag 300
[1220] tgataactgc acagctttag ttcagacaga agacaatcca cgtgtggctc aagtgtcaat 360
[1221] aacaaagtgt agctctgaca tgaatggcta ttgtttgcat ggacagtgca tctatctggt 420
[1222] ggacatgagt caaaactact gcaggtgtga agtgggttat actggtgtcc gatgtgaaca 480
[1223] cttcttttta accgtccacc aacctttaag caaagagtat gtggctttga ccgtgattct 540
[1224] tattattttg tttcttatca cagtcgtcgg ttccacatat tatttctgca gatggtacag 600
[1225] aaatcgaaaa agtaaagaac caaagaagga atatgagaga gttacctcag gggatccaga 660
[1226] gttgccgcaa gtctgaatgg cgccatcaaa cttatgggca gggataacag tgtgcctggt 720
[1227] taatattaat attccatttt attaataata tttatgttgg gtcaagtgtt aggtcaataa 780
[1228] cactgtattt taatgtactt gaaaaatgtt tttatttttg ttttattttt gacagactat 840
[1229] ttgctaatgt ataatgtgca gaaaatattt aatatcaaaa gaaaattgat atttttatac 900
[1230] aagtaatttc ctgagctaaa tgcttcattg aaagcttcaa agtttatatg cctggtgcac 960
[1231] agtgcttaga agtaagcaat tcccaggtca tagctcaaga attgttagca aatgacagat 1020
[1232] ttctgtaagc ctatatatat agtcaaatcg atttagtaag tatgtttttt atgttcctca 1080
[1233] aatcagtgat aattggtttg actgtaccat ggtttgatat gtagttggca ccatggtatc 1140
[1234] atatattaaa acaataatgc aattagaatt tgggagaagc aaatataggt cctgtgttaa 1200
[1235] acactacaca tttgaaacaa gctaaccctg gggagtctat ggtctcttca ctcaggtctc 1260
[1236] agctataatt ctgttatatg aggggcagtg gacagttccc tatgccaact cacgactcct 1320
[1237] acaggtacta gtcactcatc taccagattc tgcctatgta aaatgaattg aaaaacaatt 1380
[1238] ttctgtaatc ttttatttaa gtagtgggca tttcatagct tcacaatgtt cctttttgt 1440
[1239] atattacaac atttatgtga ggtaattatt gctcaacaga caattagaaa aaagtccaca 1500
[1240] cttgaagcct aaatttgtgc tttttaagaa tatttttaga ctatttcttt ttataggggc 1560
[1241] tttgctgaat tctaacatta aatcacagcc caaaatttga tggactaatt attattttaa 1620
[1242] aatatatgaa gacaataatt ctacatgttg tcttaagatg gaaatacagt tatttcatct 1680
[1243] tttattcaag gaagttttaa ctttaataca gctcagtaaa tggcttcttc tagaatgtaa 1740
[1244] agttatgtat ttaaagttgt atcttgacac aggaaatggg aaaaaactta aaaattaata 1800
[1245] tggtgtattt ttccaaatga aaaatctcaa ttgaaagctt ttaaaatgta gaaacttaaa 1860
[1246] cacaccttcc tgtggaggct gagatgaaaa ctagggctca ttttcctgac atttgtttat 1920
[1247] tttttggaag agacaaagat ttcttctgca ctctgagccc ataggtctca gagagttaat 1980
[1248] aggagtattt ttgggctatt gcataaggag ccactgctgc caccactttt ggattttatg 2040
[1249] ggaggctcct tcatcgaatg ctaaaccttt gagtagagtc tccctggatc acataccagg 2100
[1250] tcagggagga tctgttcttc ctctacgttt atcctggcat gtgctagggt aaacgaaggc 2160
[1251] ataataagcc atggctgacc tctggagcac caggtgccag gacttgtctc catgtgtatc 2220
[1252] catgcattat ataccctggt gcaatcacac gactgtcatc taaagtcctg gccctggccc 2280
[1253] ttactattag gaaaataaac agacaaaaac aagtaaatat atatggtcct atacatattg 2340
[1254] tatatatatt catatacaaa catgtatgta tacatgacct taatggatca tagaattgca 2400
[1255] gtcatttggt gctctgctaa ccatttatat aaaacttaaa aacaagagaa aagaaaaatc 2460
[1256] aattagatct aaacagttat ttctgtttcc tatttaatat agctgaagtc aaaatatgta 2520
[1257] agaacacatt ttaaatactc tacttacagt tggccctctg tggttagttc cacatctgtg 2580
[1258] gattcaacca accaaggacg gaaaatgctt aaaaaataat acaacaacaa caaaaaatac 2640
[1259] attataacaa ctatttactt ttttttttttt ctttttgaga tggagtctcg ctctgttgcc 2700

[1260] caggttggag tgcagtggca cgatctcggc tcactgcaac ctcacctccc gggttcaaga 2760
[1261] gatcctcctg cctcagcctc ctgagcagct gggactacag gcgcatgcca ccatgcccag 2820
[1262] ctaatttttg tatttttagt agaggcgggg tttcaccatg ttggccagga tggtctcaat 2880
[1263] ctcctaacct tgagatccac cctccacagc ctcccaaact gctgggatta caggcgtgag 2940
[1264] ccaccgcacg tagcatttac attaggtatt acaagtaatg taaagatgat ttaagtatac 3000
[1265] aggaggatgt gaataggtta tatgcaagca ctatgccctt ttatataagt gacttgaaca 3060
[1266] tctgtgcccg attttagtat gtgcaggggg gcgatctggg aatcagtccc ctgtggatac 3120
[1267] caaggtacaa ctgtatttat taacgcttac tagatgtgag gagagtctga atattttcag 3180
[1268] tgatcttggc tgtttcaaaa aaatctattg acttttcaat aaatcagctg caatccattt 3240
[1269] atttcattta caaaagattt attgtaagcc tctcaatctt ggtttttcag ttgatcttaa 3300
[1270] gcatgtcaat tcataaaaac aagtcatttt tgtatttttc atctttaaga atgcttaaaa 3360
[1271] aagctaatcc ctaaaatagt tagatctttg taaatgcata ttaaataata aagtatgacc 3420
[1272] cacattactt tttatgggtg aaaataagac aaaaataata gttttagtga ggatggtgct 3480
[1273] gagtaaacat aaaaactgat ttgctctcag ctgatgtgtc ctgtacacag tgggaagatt 3540
[1274] ttagttcaca cttagtctaa ctcccccatt ttacagattt ctcactatat atatttctag 3600
[1275] aaggggctat gcatattcaa tgtattgaga accaaagcaa ccacaaatgc ataaatgcat 3660
[1276] aatttatggt cttcaaccaa ggccacataa taacccagtt aacttactct ttaaccagga 3720
[1277] atattaagtt ctataactag tactcaaggt ttaaccttaa aattaagatt tccttaacct 3780
[1278] taaccttaaa attgatatta tattaaacat acataataca atgtaactcc actgttctcc 3840
[1279] tgaatatttt ttgctctaat ctctctgccg aaagtcaaag tgatgggaga attggtatac 3900
[1280] tggtatgact acgtcttaag tcagattttt atttatgagt ctttgagact aaattcaatc 3960
[1281] accaccaggt atcaaatcaa cttttatgca gcaaatatat gattctagtg tctgactttt 4020
[1282] gttaaattca gtaatgcagt ttttaaaaac ctgtatctga cccactttgt aatttttgct 4080
[1283] ccaatatcca ttctgtagac ttttgaaaaa aaagttttta atttgatgcc caatatattc 4140
[1284] tgaccgttaa aaaattcttg ttcatatggg agaaggggga gtaatgactt gtacaaacag 4200
[1285] tatttctggt gtatatttta atgtttttaa aaagagtaat ttcatttaaa tatctgttat 4260
[1286] tcaaatttga tgatgttaaa tgtaatataa tgtattttct ttttattttg cactctgtaa 4320
[1287] ttgcactttt taagtttgaa gagccatttt ggtaaacggt ttttattaaa gatgctatgg 4380
[1288] aacataaagt tgtattgcat gcaatttaaa gtaacttatt tgactatgaa tattatcgga 4440
[1289] ttactgaatt gtatcaattt gtttgtgttc aatatcagct ttgataattg tgtaccttaa 4500
[1290] gatattgaag gagaaaatag ataatttaca agatattatt aatttttatt tatttttctt 4560
[1291] gggaattgaa aaaaattgaa ataaataaaa atgcattgaa catcttgcat tcaaaatctt 4620
[1292] cactgac 4627
[1293] <210> 22
[1294] <211> 6450
[1295] <212> DNA
[1296] <213> Homo sapiens
[1297] <400> 22
[1298] gagttgtgcc tggagtgatg tttaagccaa tgtcagggca aggcaacagt ccctggccgt 60
[1299] cctccagcac ctttgtaatg catatgagct cgggagacca gtacttaaag ttggaggccc 120
[1300] gggagcccag gagctggcgg agggcgttcg tcctgggagc tgcacttgct ccgtcgggtc 180
[1301] gccggcttca ccggaccgca ggctcccggg gcagggccgg ggccagagct cgcgtgtcgg 240

[1302] cgggacatgc gctgcgtcgc ctctaacctc gggctgtgct ctttttccag gtggcccgcc 300
[1303] ggtttctgag ccttctgccc tgcggggaca cggtctgcac cctgcccgcg gccacggacc 360
[1304] atgaccatga ccctccacac caaagcatct gggatggccc tactgcatca gatccaaggg 420
[1305] aacgagctgg agcccctgaa ccgtccgcag ctcaagatcc ccctggagcg gcccctgggc 480
[1306] gaggtgtacc tggacagcag caagcccgcc gtgtacaact accccgaggg cgccgcctac 540
[1307] gagttcaacg ccgcggccgc cgccaacgcg caggtctacg gtcagaccgg cctcccctac 600
[1308] ggccccgggt ctgaggctgc ggcgttcggc tccaacggcc tgggggttt ccccccactc 660
[1309] aacagcgtgt ctccgagccc gctgatgcta ctgcacccgc cgccgcagct gtcgcctttc 720
[1310] ctgcagcccc acggccagca ggtgccctac tacctggaga acgagcccag cggctacacg 780
[1311] gtgcgcgagg ccggcccgcc ggcattctac aggccaaatt cagataatcg acgccagggt 840
[1312] ggcagagaaa gattggccag taccaatgac aagggaagta tggctatgga atctgccaag 900
[1313] gagactcgct actgtgcagt gtgcaatgac tatgcttcag gctaccatta tggagtctgg 960
[1314] tcctgtgagg gctgcaaggc cttcttcaag agaagtattc aaggacataa cgactatatg 1020
[1315] tgtccagcca ccaaccagtg caccattgat aaaaacagga ggaagagctg ccaggcctgc 1080
[1316] cggctccgca aatgctacga agtgggaatg atgaaaggtg ggatacgaaa agaccgaaga 1140
[1317] ggagggagaa tgttgaaaca caagcgccag agagatgatg gggagggcag gggtgaagtg 1200
[1318] gggtctgctg gagacatgag agctgccaac ctttggccaa gcccgctcat gatcaaacgc 1260
[1319] tctaagaaga acagcctggc cttgtccctg acggccgacc agatggtcag tgccttgttg 1320
[1320] gatgctgagc cccccatact ctattccgag tatgatccta ccagaccctt cagtgaagct 1380
[1321] tcgatgatgg gcttactgac caacctggca gacagggagc tggttcacat gatcaactgg 1440
[1322] gcgaagaggg tgccaggctt tgtggatttg accctccatg atcaggtcca ccttctagaa 1500
[1323] tgtgcctggc tagagatcct gatgattggt ctcgtctggc gctccatgga gcacccagtg 1560
[1324] aagctactgt ttgctcctaa cttgctcttg gacaggaacc agggaaaatg tgtagagggc 1620
[1325] atggtggaga tcttcgacat gctgctggct acatcatctc ggttccgcat gatgaatctg 1680
[1326] cagggagagg agtttgtgtg cctcaaatct attattttgc ttaattctgg agtgtacaca 1740
[1327] tttctgtcca gcaccctgaa gtctctggaa gagaaggacc atatccaccg agtcctggac 1800
[1328] aagatcacag acactttgat ccacctgatg gccaaggcag gcctgaccct gcagcagcag 1860
[1329] caccagcggc tggcccagct cctcctcatc ctctcccaca tcaggcacat gagtaacaaa 1920
[1330] ggcatggagc atctgtacag catgaagtgc aagaacgtgg tgcccctcta tgacctgctg 1980
[1331] ctggagatgc tggacgccca ccgcctacat gcgcccacta gccgtggagg ggcatccgtg 2040
[1332] gaggagacgg accaaagcca cttggccact gcgggctcta cttcatcgca ttccttgcaa 2100
[1333] aagtattaca tcacggggga ggcagagggt ttccctgcca cagtctgaga gctccctggc 2160
[1334] tcccacacgg ttcagataat ccctgctgca ttttaccctc atcatgcacc actttagcca 2220
[1335] aattctgtct cctgcataca ctccggcatg catccaacac caatggcttt ctagatgagt 2280
[1336] ggccattcat ttgcttgctc agttcttagt ggcacatctt ctgtcttctg ttgggaacag 2340
[1337] ccaaagggat tccaaggcta aatctttgta acagctctct ttccccttg ctatgttact 2400
[1338] aagcgtgagg attcccgtag ctcttcacag ctgaactcag tctatgggtt ggggctcaga 2460
[1339] taactctgtg catttaagct acttgtagag acccaggcct ggagagtaga cattttgcct 2520
[1340] ctgataagca ctttttaaat ggctctaaga ataagccaca gcaaagaatt taaagtggct 2580
[1341] cctttaattg gtgacttgga gaaagctagg tcaagggttt attatagcac cctcttgtat 2640
[1342] tcctatggca atgcatcctt ttatgaaagt ggtacacctt aaagctttta tatgactgta 2700
[1343] gcagagtatc tggtgattgt caattcactt ccccctatag gaatacaagg ggccacacag 2760

[1344] ggaaggcaga tcccctagtt ggccaagact tattttaact tgatacactg cagattcaga 2820
[1345] gtgtcctgaa gctctgcctc tggctttccg gtcatgggtt ccagttaatt catgcctccc 2880
[1346] atggacctat ggagagcaac aagttgatct tagttaagtc tccctatatg agggataagt 2940
[1347] tcctgatttt tgtttttatt tttgtgttac aaaagaaagc cctccctccc tgaacttgca 3000
[1348] gtaaggtcag cttcaggacc tgttccagtg ggcactgtac ttggatcttc ccggcgtgtg 3060
[1349] tgtgccttac acaggggtga actgttcact gtggtgatgc atgatgaggg taaatggtag 3120
[1350] ttgaaaggag caggggccct ggtgttgcat ttagccctgg ggcatggagc tgaacagtac 3180
[1351] ttgtgcagga ttgttgtggc tactagagaa caagagggaa agtagggcag aaactggata 3240
[1352] cagttctgag cacagccaga cttgctcagg tggccctgca caggctgcag ctacctagga 3300
[1353] acattccttg cagaccccgc attgcctttg ggggtgccct gggatccctg gggtagtcca 3360
[1354] gctcttattc atttcccagc gtggccctgg ttggaagaag cagctgtcaa gttgtagaca 3420
[1355] gctgtgttcc tacaattggc ccagcaccct ggggcacggg agaagggtgg ggaccgttgc 3480
[1356] tgtcactact caggctgact ggggcctggt cagattacgt atgcccttgg tggtttagag 3540
[1357] ataatccaaa atcagggttt ggtttgggga agaaaatcct ccccttcct cccccgcccc 3600
[1358] gttccctacc gcctccactc ctgccagctc atttccttca atttcctttg acctataggc 3660
[1359] taaaaaagaa aggctcattc cagccacagg gcagccttcc ctgggccttt gcttctctag 3720
[1360] cacaattatg ggttacttcc tttttcttaa caaaaaagaa tgtttgattt cctctgggtg 3780
[1361] accttattgt ctgtaattga aaccctattg agaggtgatg tctgtgttag ccaatgaccc 3840
[1362] aggtagctgc tcgggcttct cttggtatgt cttgtttgga aaagtggatt tcattcattt 3900
[1363] ctgattgtcc agttaagtga tcaccaaagg actgagaatc tgggagggca aaaaaaaaaa 3960
[1364] aaaaagtttt tatgtgcact taaatttggg gacaatttta tgtatctgtg ttaaggatat 4020
[1365] gcttaagaac ataattcttt tgttgctgtt tgtttaagaa gcaccttagt ttgtttaaga 4080
[1366] agcaccttat atagtataat atatattttt ttgaaattac attgcttgtt tatcagacaa 4140
[1367] ttgaatgtag taattctgtt ctggatttaa tttgactggg ttaacatgca aaaaccaagg 4200
[1368] aaaaatattt agtttttttt ttttttttg tatacttttc aagctacctt gtcatgtata 4260
[1369] cagtcattta tgcctaaagc ctggtgatta ttcatttaaa tgaagatcac atttcatatc 4320
[1370] aacttttgta tccacagtag acaaaatagc actaatccag atgcctattg ttggatattg 4380
[1371] aatgacagac aatcttatgt agcaaagatt atgcctgaaa aggaaaatta ttcagggcag 4440
[1372] ctaattttgc ttttaccaaa atatcagtag taatattttt ggacagtagc taatgggtca 4500
[1373] gtgggttctt tttaatgttt atacttagat tttcttttaa aaaaattaaa ataaaacaaa 4560
[1374] aaaaatttct aggactagac gatgtaatac cagctaaagc caaacaatta tacagtggaa 4620
[1375] ggttttacat tattcatcca atgtgtttct attcatgtta agatactact acatttgaag 4680
[1376] tgggcagaga acatcagatg attgaaatgt tcgcccaggg gtctccagca actttggaaa 4740
[1377] tctctttgta tttttacttg aagtgccact aatggacagc agatattttc tggctgatgt 4800
[1378] tggtattggg tgtaggaaca tgatttaaaa aaaaaactct tgcctctgct ttcccccact 4860
[1379] ctgaggcaag ttaaaatgta aaagatgtga tttatctggg gggctcaggt atggtgggga 4920
[1380] agtggattca ggaatctggg gaatggcaaa tatattaaga agagtattga aagtatttgg 4980
[1381] aggaaaatgg ttaattctgg gtgtgcacca aggttcagta gagtccactt ctgccctgga 5040
[1382] gaccacaaat caactagctc catttacagc catttctaaa atggcagctt cagttctaga 5100
[1383] gaagaaagaa caacatcagc agtaaagtcc atggaatagc tagtggtctg tgtttctttt 5160
[1384] cgccattgcc tagcttgccg taatgattct ataatgccat catgcagcaa ttatgagagg 5220
[1385] ctaggtcatc caaagagaag accctatcaa tgtaggttgc aaaatctaac ccctaaggaa 5280

[1386] gtgcagtctt tgatttgatt tccctagtaa ccttgcagat atgtttaacc aagccatagc 5340
[1387] ccatgccttt tgagggctga acaaataagg gacttactga taatttactt ttgatcacat 5400
[1388] taaggtgttc tcaccttgaa atcttataca ctgaaatggc cattgattta ggccactggc 5460
[1389] ttagagtact ccttcccctg catgacactg attacaaata ctttcctatt catactttcc 5520
[1390] aattatgaga tggactgtgg gtactgggag tgatcactaa caccatagta atgtctaata 5580
[1391] ttcacaggca gatctgcttg gggaagctag ttatgtgaaa ggcaaataaa gtcatacagt 5640
[1392] agctcaaaag gcaaccataa ttctctttgg tgcaagtctt gggagcgtga tctagattac 5700
[1393] actgcaccat tcccaagtta atcccctgaa aacttactct caactggagc aaatgaactt 5760
[1394] tggtcccaaa tatccatctt ttcagtagcg ttaattatgc tctgtttcca actgcatttc 5820
[1395] ctttccaatt gaattaaagt gtggcctcgt ttttagtcat ttaaaattgt tttctaagta 5880
[1396] attgctgcct ctattatggc acttcaattt tgcactgtct tttgagattc aagaaaaatt 5940
[1397] tctattcatt tttttgcatc caattgtgcc tgaactttta aaatatgtaa atgctgccat 6000
[1398] gttccaaacc catcgtcagt gtgtgtgttt agagctgtgc accctagaaa caacatactt 6060
[1399] gtcccatgag caggtgcctg agacacagac ccctttgcat tcacagagag gtcattggtt 6120
[1400] atagagactt gaattaataa gtgacattat gccagtttct gttctctcac aggtgataaa 6180
[1401] caatgctttt tgtgcactac atactcttca gtgtagagct cttgttttat gggaaaaggc 6240
[1402] tcaaatgcca aattgtgttt gatggattaa tatgcccttt tgccgatgca tactattact 6300
[1403] gatgtgactc ggttttgtcg cagctttgct ttgtttaatg aaacacactt gtaaacctct 6360
[1404] tttgcacttt gaaaaagaat ccagcgggat gctcgagcac ctgtaaacaa ttttctcaac 6420
[1405] ctatttgatg ttcaaataaa gaattaaact 6450
[1406] <210> 23
[1407] <211> 3376
[1408] <212> DNA
[1409] <213> Homo sapiens
[1410] <400> 23
[1411] ggcgaccgaa cgcggcggtc ggcagcgttc gcgcgggggc ctgcgaagcg ctgctcgggg 60
[1412] ccggcactgc ccgcggggag gacgcgccgc cgccgccacc cagcgccgcc gccgccgccg 120
[1413] cctccagccg ggccgccgcg cgtcccgggg gccggccccg cgagcgcagg agtaaacacc 180
[1414] gccggagtct tggagccgct gcagaaggga ataaagagag atgcagggat ttgtgaggtt 240
[1415] acggcgcccc agctgcaaga tgcactagcc ggctgaaccc gggatcggct gacttgttgg 300
[1416] aaccggagtg ctctgcacgg agagtggtgg atgagttgaa gttgccttcc cggggctcat 360
[1417] tttccacgct gccgagagga atccgagagg caaggcaatc acttcgtctt gccattgatt 420
[1418] gggtatcggg agctttttt ttctcccctc tctctttctt ttcctccgtc ttgttgcatg 480
[1419] caagaaaatt acagtccgct gctcgcccgc cctgggtgcg agatattcag ccccgctctc 540
[1420] tcccgtgcat tgtgcaaccc aaagatgaaa gaccgaaggg gagaaagtta aagaaatcgc 600
[1421] ccacatgcgc tggatcagtc cacggcttgg ggaaaggcat ccagagaagg tgggagcgga 660
[1422] gagtttgaag tctttacagg cgggaagatg gcggactgga gctgaaagtg ttgattggga 720
[1423] aacttgggtg attcttgtgt ttatttacaa tcctcttgac ccaggcagga cacatgcagg 780
[1424] ccaaaaaacg ctatttcatc ctgctctcag ctggctcttg tctcgccctt ttgttttatt 840
[1425] tcggaggctt gcagtttagg gcatcgagga gccacagccg gagagaagaa cacagcggta 900
[1426] ggaatggctt gcaccacccc agtccggatc atttctggcc ccgcttcccg gacgctctgc 960
[1427] gccccttcgt tccttgggat caattggaaa acgaggattc cagcgtgcac atttcccccc 1020

[1428] ggcagaagcg agatgccaac tccagcatct acaaaggcaa gaagtgccgc atggagtcct 1080
[1429] gcttcgattt cacccttttgc aagaaaaacg gcttcaaagt ctacgtatac ccacagcaaa 1140
[1430] aaggggagaa aatcgccgaa agttaccaaa acattctagc ggccatcgag ggctccaggt 1200
[1431] tctacacctc ggaccccagc caggcgtgcc tctttgtcct gagtctggat actttagaca 1260
[1432] gagaccagtt gtcacctcag tatgtgcaca atttgagatc caaagtgcag agtctccact 1320
[1433] tgtggaacaa tggtaggaat catttaattt ttaatttata ttccggcact tggcctgact 1380
[1434] acaccgagga cgtggggttt gacatcggcc aggcgatgct ggccaaagcc agcatcagta 1440
[1435] ctgaaaactt ccgacccaac tttgatgttt ctattccccc cttttctaag gatcatccca 1500
[1436] ggacaggagg ggagaggggg tttttgaagt tcaacaccat ccctcctctc aggaagtaca 1560
[1437] tgctggtatt caaggggaag aggtacctga cagggatagg atcagacacc aggaatgcct 1620
[1438] tatatcacgt ccataacggg gaggacgttg tgctcctcac cacctgcaag catggcaaag 1680
[1439] actggcaaaa gcacaaggat tctcgctgtg acagagacaa caccgagtat gagaagtatg 1740
[1440] attatcggga aatgctgcac aatgccactt tctgtctggt tcctcgtggt cgcaggcttg 1800
[1441] ggtccttcag attcctggag gctttgcagg ctgcctgcgt ccctgtgatg ctcagcaatg 1860
[1442] gatgggagtt gccattctct gaagtgatta attggaacca agctgccgtc ataggcgatg 1920
[1443] agagattgtt attacagatt ccttctacaa tcaggtctat tcatcaggat aaaatcctag 1980
[1444] cacttagaca gcagacacaa ttcttgtggg aggcttattt ttcttcagtt gagaagattg 2040
[1445] tattaactac actagagatt attcaggaca gaatattcaa gcacatatca cgtaacagtt 2100
[1446] taatatggaa caaacatcct ggaggattgt tcgtactacc acagtattca tcttatctgg 2160
[1447] gagattttcc ttactactat gctaatttag gtttaaagcc cccctccaaa ttcactgcag 2220
[1448] tcatccatgc ggtgaccccc ctggtctctc agtcccagcc agtgttgaag cttctcgtgg 2280
[1449] ctgcagccaa gtcccagtac tgtgcccaga tcatagttct atggaattgt gacaagcccc 2340
[1450] taccagccaa acaccgctgg cctgccactg ctgtgcctgt cgtcgtcatt gaaggagaga 2400
[1451] gcaaggttat gagcagccgt tttctgccct acgacaacat catcacagac gccgtgctca 2460
[1452] gccttgacga ggacacggtg ctttcaacaa cagaggtgga tttcgccttc acagtgtggc 2520
[1453] agagcttccc tgagaggatt gtggggtacc ccgcgcgcag ccacttctgg gataactcta 2580
[1454] aggagcggtg gggatacaca tcaaagtgga cgaacgacta ctccatggtg ttgacaggag 2640
[1455] ctgctattta ccacaaatat tatcactacc tatactccca ttacctgcca gccagcctga 2700
[1456] agaacatggt ggaccaattg gccaattgtg aggacattct catgaacttc ctggtgtctg 2760
[1457] ctgtgacaaa attgcctcca atcaaagtga cccagaagaa gcagtataag gagacaatga 2820
[1458] tgggacagac ttctcgggct tcccgttggg ctgaccctga ccactttgcc cagcgacaga 2880
[1459] gctgcatgaa tacgtttgcc agctggtttg gctacatgcc gctgatccac tctcagatga 2940
[1460] ggctcgaccc cgtcctcttt aaagaccagg tctctatttt gaggaagaaa taccgagaca 3000
[1461] ttgagcgact ttgaggaatc cggctgagtg ggggagggga agcaagaagg gatgggggtc 3060
[1462] aagctgctct ctcttcccag tgcagatcca ctcatcagca gagccagatt gtgccaacta 3120
[1463] tccaaaaact tagatgagca gaatgacaaa aaaaaaaagg ccaatgagaa ctcaactcct 3180
[1464] ggctcctggg actgcaccag actgctccaa actcacctca ctggcttctg tgtcccaaga 3240
[1465] ctaggttgtg tacagtttaa ttatggaaca ttaaataatt atttttgaaa tgattgctat 3300
[1466] gcaggtttaa actttttaa tgatcaaaac tattaaaaac cagagttctt tgtttaatca 3360
[1467] aaaaaaaaaa aaaaaa 3376
[1468] <210> 24
[1469] <211> 972

[1470] <212> DNA

[1471] <213> Homo sapiens

[1472] <400> 24

[1473] tctagactca ggactgagaa gaagtaaaac cgtttgctgg ggctggcctg actcaccagc 60

[1474] tgccatgcag cagcccttca attacccata tccccagatc tactgggtgg acagcagtgc 120

[1475] cagctctccc tgggcccctc caggcacagt tcttccctgt ccaacctctg tgcccagaag 180

[1476] gcctggtcaa aggaggccac caccaccacc gccaccgcca ccactaccac ctccgccgcc 240

[1477] gccgccacca ctgcctccac taccgctgcc acccctgaag aagagaggga accacagcac 300

[1478] aggcctgtgt ctccttgtga tgtttttcat ggttctggtt gccttggtag gattgggcct 360

[1479] ggggatgttt cagctcttcc acctacagaa ggagctggca gaactccgag agtctaccag 420

[1480] ccagatgcac acagcatcat ctttggagaa gcaaataggc caccccagtc caccccctga 480

[1481] aaaaaaggag ctgaggaaag tggcccattt aacaggcaag tccaactcaa ggtccatgcc 540

[1482] tctggaatgg gaagacacct atggaattgt cctgctttct ggagtgaagt ataagaaggg 600

[1483] tggccttgtg atcaatgaaa ctgggctgta ctttgtatat tccaaagtat acttccgggg 660

[1484] tcaatcttgc aacaacctgc ccctgagcca caaggtctac atgaggaact ctaagtatcc 720

[1485] ccaggatctg gtgatgatgg aggggaagat gatgagctac tgcactactg ggcagatgtg 780

[1486] ggcccgcagc agctacctgg gggcagtgtt caatcttacc agtgctgatc atttatatgt 840

[1487] caacgtatct gagctctctc tggtcaattt tgaggaatct cagacgtttt tcggcttata 900

[1488] taagctctaa gagaagcact ttgggattct ttccattatg attctttgtt acaggcaccg 960

[1489] agatgttcta ga 972

[1490] <210> 25

[1491] <211> 1391

[1492] <212> DNA

[1493] <213> Homo sapiens

[1494] <400> 25

[1495] tgcaccccga gcatccgccc cgggtggcac gtccccgagc ccaccaggcc ggccccgtct 60

[1496] ccccatccgt ctagtccgct cgcggtgcca tgccattcct cgggcaggac tggcggtccc 120

[1497] ccgggcagaa ctgggtgaag acggccgacg gctggaagcg cttcctggat gagaagagcg 180

[1498] gcagtttcgt gagcgacctc agcagttact gcaacaagga ggtatacaat aaggagaatc 240

[1499] ttttcaacag cctgaactat gatgttgcag ccaagaagag aaagaaggac atgctgaata 300

[1500] gcaaaaccaa aactcagtat ttccaccaag aaaaatggat ctatgttcac aaaggaagta 360

[1501] ctaaagagcg ccatggatat tgcaccctgg gggaagcttt caacagactg gacttctcaa 420

[1502] ctgccattct ggattccaga agatttaact acgtggtccg gctgttggag ctgatagcaa 480

[1503] agtcacagct cacatccctg agtggcatcg cccaaaagaa cttcatgaat attttggaaa 540

[1504] aagtggtact gaaagtcctt gaagaccagc aaaacattag actaataagg gaactactcc 600

[1505] agaccctcta cacatcctta tgtacactgg tccaaagagt cggcaagtct gtgctggtcg 660

[1506] ggaacattaa catgtgggtg tatcggatgg agacgattct ccactggcag cagcagctga 720

[1507] acaacattca gatcaccagg cctgccttca aaggcctcac cttcactgac ctgcctttgt 780

[1508] gcctacaact gaacatcatg cagaggctga gcgacgggcg ggacctggtc agcctgggcc 840

[1509] aggctgcccc cgacctgcac gtgctcagcg aagaccggct gctgtggaag aaactctgcc 900

[1510] agtaccactt ctccgagcgg cagatccgca aacgattaat tctgtcagac aaagggcagc 960

[1511] tggattggaa gaagatgtat ttcaaacttg tccgatgtta cccaaggaaa gagcagtatg 1020

[1512] gagataccct tcagctctgc aaacactgtc acatcctttc ctggaagggc actgaccatc 1080
[1513] cgtgcactgc caataaccca gagagctgct ccgtttcact ttcaccccag gactttatca 1140
[1514] acttgttcaa gttctgaatc ccagcacatg acaacacttc agaagggtcc ccctgctgac 1200
[1515] tggagagctg ggaatatggc atttggacac ttcatttgta aatagtgtac attttaaaca 1260
[1516] ttggctcgaa acttcagaga taagtcatgg agaggacatt ggaggggaga aatgcagttg 1320
[1517] ctgactggga atttaagaat gtgaacttct cactagaatt ggtatggaaa agcaaaatac 1380
[1518] tgtaaataaa c 1391
[1519] <210> 26
[1520] <211> 4654
[1521] <212> DNA
[1522] <213> Homo sapiens
[1523] <400> 26
[1524] ggcggcggct ggaggagagc gcggtggaga gccgagcggg cgggcggcgg gtgcggagcg 60
[1525] ggcgagggag cgcgcgcggc cgccacaaag ctcgggcgcc gcggggctgc atgcggcgta 120
[1526] cctggcccgg cgcggcgact gctctccggg ctggcggggg ccggccgcga gccccggggg 180
[1527] ccccgaggcc gcagcttgcc tgcgcgctct gagccttcgc aactcgcgag caaagtttgg 240
[1528] tggaggcaac gccaagcctg agtcctttct tcctctcgtt ccccaaatcc gagggcagcc 300
[1529] cgcgggcgtc atgcccgcgc tcctccgcag cctggggtac gcgtgaagcc cgggaggctt 360
[1530] ggcgccggcg aagacccaag gaccactctt ctgcgtttgg agttgctccc cgcaaccccg 420
[1531] ggctcgtcgc tttctccatc ccgacccacg cggggcgcgg ggacaacaca ggtcgcggag 480
[1532] gagcgttgcc attcaagtga ctgcagcagc agcggcagcg cctcggttcc tgagcccacc 540
[1533] gcaggctgaa ggcattgcgc gtagtccatg cccgtagagg aagtgtgcag atgggattaa 600
[1534] cgtccacatg gagatatgga agaggaccgg ggattggtac cgtaaccatg gtcagctggg 660
[1535] gtcgtttcat ctgcctggtc gtggtcacca tggcaacctt gtccctggcc cggccctcct 720
[1536] tcagtttagt tgaggatacc acattagagc cagaagagcc accaaccaaa taccaaatct 780
[1537] ctcaaccaga agtgtacgtg gctgcgccag gggagtcgct agaggtgcgc tgcctgttga 840
[1538] aagatgccgc cgtgatcagt tggactaagg atggggtgca cttggggccc aacaatagga 900
[1539] cagtgcttat tggggagtac ttgcagataa agggcgccac gcctagagac tccggcctct 960
[1540] atgcttgtac tgccagtagg actgtagaca gtgaaacttg gtacttcatg gtgaatgtca 1020
[1541] cagatgccat ctcatccgga gatgatgagg atgacaccga tggtgcggaa gattttgtca 1080
[1542] gtgagaacag taacaacaag agagcaccat actggaccaa cacagaaaag atggaaaagc 1140
[1543] ggctccatgc tgtgcctgcg gccaacactg tcaagtttcg ctgcccagcc ggggggaacc 1200
[1544] caatgccaac catgcggtgg ctgaaaaacg ggaaggagtt taagcaggag catcgcattg 1260
[1545] gaggctacaa ggtacgaaac cagcactgga gcctcattat ggaaagtgtg gtcccatctg 1320
[1546] acaagggaaa ttatacctgt gtagtggaga atgaatacgg gtccatcaat cacacgtacc 1380
[1547] acctggatgt tgtggagcga tcgcctcacc ggcccatcct ccaagccgga ctgccggcaa 1440
[1548] atgcctccac agtggtcgga ggagacgtag agtttgtctg caaggtttac agtgatgccc 1500
[1549] agccccacat ccagtggatc aagcacgtgg aaaagaacgg cagtaaatac gggcccgacg 1560
[1550] ggctgcccta cctcaaggtt ctcaaggccg ccggtgttaa caccacggac aaagagattg 1620
[1551] aggttctcta tattcggaat gtaacttttg aggacgctgg ggaatatacg tgcttggcgg 1680
[1552] gtaattctat tgggatatcc tttcactctg catggttgac agttctgcca gcgcctggaa 1740
[1553] gagaaaagga gattacagct tccccagact acctggagat agccatttac tgcatagggg 1800

[1554] tcttcttaat cgcctgtatg gtggtaacag tcatcctgtg ccgaatgaag aacacgacca 1860
[1555] agaagccaga cttcagcagc cagccggctg tgcacaagct gaccaaacgt atccccctgc 1920
[1556] ggagacaggt aacagtttcg gctgagtcca gctcctccat gaactccaac accccgctgg 1980
[1557] tgaggataac aacacgcctc tcttcaacgg cagacacccc catgctggca ggggtctccg 2040
[1558] agtatgaact tccagaggac ccaaaatggg agtttccaag agataagctg acactgggca 2100
[1559] agcccctggg agaaggttgc tttgggcaag tggtcatggc ggaagcagtg ggaattgaca 2160
[1560] aagacaagcc caaggaggcg gtcaccgtgg ccgtgaagat gttgaaagat gatgccacag 2220
[1561] agaaagacct ttctgatctg gtgtcagaga tggagatgat gaagatgatt gggaaacaca 2280
[1562] agaatatcat aaatcttctt ggagcctgca cacaggatgg gcctctctat gtcatagttg 2340
[1563] agtatgcctc taaaggcaac ctccgagaat acctccgagc ccggaggcca cccgggatgg 2400
[1564] agtactccta tgacattaac cgtgttcctg aggagcagat gaccttcaag gacttggtgt 2460
[1565] catgcaccta ccagctggcc agaggcatgg agtacttggc ttcccaaaaa tgtattcatc 2520
[1566] gagatttagc agccagaaat gttttggtaa cagaaaacaa tgtgatgaaa atagcagact 2580
[1567] ttggactcgc cagagatatc aacaatatag actattacaa aaagaccacc aatgggcggc 2640
[1568] ttccagtcaa gtggatggct ccagaagccc tgtttgatag agtatacact catcagagtg 2700
[1569] atgtctggtc cttcggggtg ttaatgtggg agatcttcac tttaggggggc tcgccctacc 2760
[1570] cagggattcc cgtggaggaa ctttttaagc tgctgaagga aggacacaga atggataagc 2820
[1571] cagccaactg caccaacgaa ctgtacatga tgatgaggga ctgttggcat gcagtgccct 2880
[1572] cccagagacc aacgttcaag cagttggtag aagacttgga tcgaattctc actctcacaa 2940
[1573] ccaatgagga atacttggac ctcagccaac ctctcgaaca gtattcacct agttaccctg 3000
[1574] acacaagaag ttcttgttct tcaggagatg attctgtttt ttctccagac cccatgcctt 3060
[1575] acgaaccatg ccttcctcag tatccacaca taaacggcag tgttaaaaca tgaatgactg 3120
[1576] tgtctgcctg tccccaaaca ggacagcact gggaacctag ctacactgag cagggagacc 3180
[1577] atgcctccca gagcttgttg tctccacttg tatatatgga tcagaggagt aaataattgg 3240
[1578] aaaagtaatc agcatatgtg taaagattta tacagttgaa aacttgtaat cttccccagg 3300
[1579] aggagaagaa ggtttctgga gcagtggact gccacaagcc accatgtaac ccctctcacc 3360
[1580] tgccgtgcgt actggctgtg gaccagtagg actcaaggtg gacgtgcgtt ctgccttcct 3420
[1581] tgttaatttt gtaataattg gagaagattt atgtcagcac acacttacag agcacaaatg 3480
[1582] cagtatatag gtgctggatg tatgtaaata tattcaaatt atgtataaat atatattata 3540
[1583] tatttacaag gagttatttt ttgtattgat tttaaatgga tgtcccaatg cacctagaaa 3600
[1584] attggtctct ctttttttaa tagctatttg ctaaatgctg ttcttacaca taatttctta 3660
[1585] attttcaccg agcagaggtg gaaaaatact tttgctttca gggaaaatgg tataacgtta 3720
[1586] atttattaat aaattggtaa tatacaaaac aattaatcat ttatagtttt ttttgtaatt 3780
[1587] taagtggcat ttctatgcag gcagcacagc agactagtta atctattgct tggacttaac 3840
[1588] tagttatcag atcctttgaa aagagaatat ttacaatata tgactaattt ggggaaaatg 3900
[1589] aagttttgat ttatttgtgt ttaaatgctg ctgtcagacg attgttctta gacctcctaa 3960
[1590] atgccccata ttaaaagaac tcattcatag gaaggtgttt cattttggtg tgcaaccctg 4020
[1591] tcattacgtc aacgcaacgt ctaactggac ttcccaagat aaatggtacc agcgtcctct 4080
[1592] taaaagatgc cttaatccat tccttgagga cagaccttag ttgaaatgat agcagaatgt 4140
[1593] gcttctctct ggcagctggc cttctgcttc tgagttgcac attaatcaga ttagcctgta 4200
[1594] ttctcttcag tgaattttga taatggcttc cagactcttt ggcgttggag acgcctgtta 4260
[1595] ggatcttcaa gtcccatcat agaaaattga aacacagagt tgttctgctg atagttttgg 4320

[1596] ggatacgtcc atctttttaa gggattgctt tcatctaatt ctggcaggac ctcaccaaaa 4380
[1597] gatccagcct catacctaca tcagacaaaa tatcgccgtt gttccttctg tactaaagta 4440
[1598] ttgtgttttg ctttggaaac acccactcac tttgcaatag ccgtgcaaga tgaatgcaga 4500
[1599] ttacactgat cttatgtgtt acaaaattgg agaaagtatt taataaaacc tgttaatttt 4560
[1600] tatactgaca ataaaaatgt ttctacagat attaatgtta acaagacaaa ataaatgtca 4620
[1601] cgcaacttat ttttttaata aaaaaaaaaa aaaa 4654
[1602] <210> 27
[1603] <211> 1398
[1604] <212> DNA
[1605] <213> Homo sapiens
[1606] <400> 27
[1607] ggagagcggg gccctttgtc ctccagtggc tggtaggcag tggctgggag gcagcggccc 60
[1608] aattagtgtc gtgcggcccg tggcgaggcg aggtccgggg agcgagcgag caagcaaggc 120
[1609] gggaggggtg gccggagctg cggcggctgg cacaggagga ggagcccggg cgggcgaggg 180
[1610] gcggccggag agcgccaggg cctgagctgc cggagcggcg cctgtgagtg agtgcagaaa 240
[1611] gcaggcgccc gcgcgctagc cgtggcagga gcagcccgca cgccgcgctc tctccctggg 300
[1612] cgacctgcag tttgcaatat gactttggag gaattctcgg ctggagagca gaagaccgaa 360
[1613] aggatggata aggtgggggа tgccctggag gaagtgctca gcaaagccct gagtcagcgc 420
[1614] acgatcactg tcggggtgta cgaagcggcc aagctgctca acgtcgaccc cgataacgtg 480
[1615] gtgttgtgcc tgctggcggc ggacgaggac gacgacagag atgtggctct gcagatccac 540
[1616] ttcaccctga tccaggcgtt ttgctgcgag aacgacatca acatcctgcg cgtcagcaac 600
[1617] ccgggccggc tggcggagct cctgctcttg gagaccgacg ctggccccgc ggcgagcgag 660
[1618] ggcgccgagc agcccccgga cctgcactgc gtgctggtga cgaatccaca ttcatctcaa 720
[1619] tggaaggatc ctgccttaag tcaacttatt tgtttttgcc gggaaagtcg ctacatggat 780
[1620] caatgggttc cagtgattaa tctccctgaa cggtgatggc atctgaatga aaataactga 840
[1621] accaaattgc actgaagttt ttgaaatacc tttgtagtta ctcaagcagt tactccctac 900
[1622] actgatgcaa ggattacaga aactgatgcc aaggggctga gtgagttcaa ctacatgttc 960
[1623] tgggggcccg gagatagatg actttgcaga tggaaagagg tgaaaatgaa gaaggaagct 1020
[1624] gtgttgaaac agaaaaataa gtcaaaagga acaaaaatta caaagaacca tgcaggaagg 1080
[1625] aaaactatgt attaatttag aatggttgag ttacattaaa ataaaccaaa tatgttaaag 1140
[1626] tttaagtgtg cagccatagt ttgggtattt ttggtttata tgccctcaag taaaagaaaa 1200
[1627] gccgaaaggg ttaatcatat ttgaaaacca tattttattg tattttgatg agatattaaa 1260
[1628] ttctcaaagt tttattataa attctactaa gttattttat gacatgaaaa gttatttatg 1320
[1629] ctataaattt tttgaaacac aatacctaca ataaactggt atgaataatt gcatcatttc 1380
[1630] aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1398
[1631] <210> 28
[1632] <211> 11242
[1633] <212> DNA
[1634] <213> Homo sapiens
[1635] <400> 28
[1636] ttttttttttt ttttttttga gaaaggggaa tttcatccca aataaaagga atgaagtctg 60
[1637] gctccggagg agggtccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc gccgcgctct 120

[1638] cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc aacgactatc 180
[1639] agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac atcctgctca 240
[1640] tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttccccaa gctcacggtc attaccgagt 300
[1641] acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc cccaacctca 360
[1642] cggtcatccg cggctggaaa ctcttctaca actacgccct ggtcatcttc gagatgacca 420
[1643] atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcgggggccc atcaggattg 480
[1644] agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccctgatc ctggatgcgg 540
[1645] tgtccaataa ctacattgtg gggaataagc ccccaaagga atgtggggac ctgtgtccag 600
[1646] ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag tacaactacc 660
[1647] gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg aagcgggcgt 720
[1648] gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgcctggg cagctgcagc gcgcctgaca 780
[1649] acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cggtgtctgt gtgcctgcct 840
[1650] gcccgcccaa cacctacagg tttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac ttctgcgcca 900
[1651] acatcctcag cgccgagagc agcgactccg aggggtttgt gatccacgac ggcgagtgca 960
[1652] tgcaggagtg cccctcgggc ttcatccgca acggcagcca gagcatgtac tgcatccctt 1020
[1653] gtgaaggtcc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc attgattctg 1080
[1654] ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg ctcattaaca 1140
[1655] tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc atcgaggtgg 1200
[1656] tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgccttggt ctccttgtcc ttcctaaaaa 1260
[1657] accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc tacgtcctcg 1320
[1658] acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc atcaaagcag 1380
[1659] ggaaaatgta ctttgctttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaaatttac cgcatggagg 1440
[1660] aagtgacggg gactaaaggg cgccaaagca aaggggacat aaacaccagg aacaacgggg 1500
[1661] agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccacg tcgaagaatc 1560
[1662] gcatcatcat aacctggcac cggtaccggc cccctgacta cagggatctc atcagcttca 1620
[1663] ccgtttacta caaggaagca ccctttaaga atgtcacaga gtatgatggg caggatgcct 1680
[1664] gcggctccaa cagctggaac atggtggacg tggacctccc gcccaacaag gacgtggagc 1740
[1665] ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccgtttac gtcaaggctg 1800
[1666] tgaccctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag atcttgtaca 1860
[1667] ttcgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggacgt tctttcagca tcgaactcct 1920
[1668] cttctcagtt aatcgtgaag tggaaccctc cctctctgcc caacggcaac ctgagttact 1980
[1669] acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggctacct ttaccggcac aattactgct 2040
[1670] ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt gaggaggtca 2100
[1671] cagagaaccc caagactgag gtgtgtggtg gggagaaagg gccttgctgc gcctgcccca 2160
[1672] aaactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaaa gtctttgaga 2220
[1673] atttcctgca caactccatc ttcgtgccca gacctgaaag gaagcggaga gatgtcatgc 2280
[1674] aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca gacacctaca 2340
[1675] acatcaccga cccggaagag ctggagacag agtacccttt ctttgagagc agagtggata 2400
[1676] acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggcctttcac attgtaccgc atcgatatcc 2460
[1677] acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc gtctttgcaa 2520
[1678] ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttcctgggcc agtgacctgg gagccaaggc 2580
[1679] ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga ttgattctaa 2640

[1680] tgtatgaaat aaaatacgga tcacaagttg aggatcagcg agaatgtgtg tccagacagg 2700
[1681] aatacaggaa gtatggaggg gccaagctaa accggctaaa cccggggaac tacacagccc 2760
[1682] ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg ttcttctatg 2820
[1683] tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgat catcgctctg cccgtcgctg 2880
[1684] tcctgttgat cgtgggaggg ttggtgatta tgctgtacgt cttccataga aagagaaata 2940
[1685] acagcaggct ggggaatgga gtgctgtatg cctctgtgaa cccggagtac ttcagcgctg 3000
[1686] ctgatgtgta cgttcctgat gagtgggagg tggctcggga gaagatcacc atgagccggg 3060
[1687] aacttgggca ggggtcgttt gggatggtct atgaaggagt tgccaagggt gtggtgaaag 3120
[1688] atgaacctga aaccagagtg gccattaaaa cagtgaacga ggccgcaagc atgcgtgaga 3180
[1689] ggattgagtt tctcaacgaa gcttctgtga tgaaggagtt caattgtcac catgtggtgc 3240
[1690] gattgctggg tgtggtgtcc caaggccagc caacactggt catcatggaa ctgatgacac 3300
[1691] ggggcgatct caaaagttat ctccggtctc tgaggccaga aatggagaat aatccagtcc 3360
[1692] tagcacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggccgg agagattgca gacggcatgg 3420
[1693] catacctcaa cgccaataag ttcgtccaca gagaccttgc tgcccggaat tgcatggtag 3480
[1694] ccgaagattt cacagtcaaa atcggagatt ttggtatgac gcgagatatc tatgagacag 3540
[1695] actattaccg gaaaggaggg aaagggctgc tgcccgtgcg ctggatgtct cctgagtccc 3600
[1696] tcaaggatgg agtcttcacc acttactcgg acgtctggtc cttcggggtc gtcctctggg 3660
[1697] agatcgccac actggccgag cagccctacc agggcttgtc caacgagcaa gtccttcgct 3720
[1698] tcgtcatgga gggcggcctt ctggacaagc cagacaactg tcctgacatg ctgtttgaac 3780
[1699] tgatgcgcat gtgctggcag tataacccca agatgaggcc ttccttcctg gagatcatca 3840
[1700] gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac tacagcgagg 3900
[1701] agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg gagagcgtcc 3960
[1702] ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac tcaggacaca 4020
[1703] aggccgagaa cggccccggc cctggggtgc tggtcctccg cgccagcttc gacgagagac 4080
[1704] agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg ctgccccagt 4140
[1705] cttcgacctg ctgatccttg gatcctgaat ctgtgcaaac agtaacgtgt gcgcacgcgc 4200
[1706] agcggggtgg gggggagag agagttttaa caatccattc acaagcctcc tgtacctcag 4260
[1707] tggatcttca gaactgccct tgctgcccgc gggagacagc ttctctgcag taaaacacat 4320
[1708] ttgggatgtt ccttttttca atatgcaagc agcttttat tccctgccca aacccttaac 4380
[1709] tgacatgggc ctttaagaac cttaatgaca acacttaata gcaacagagc acttgagaac 4440
[1710] cagtctcctc actctgtccc tgtccttccc tgttctccct ttctctctcc tctctgcttc 4500
[1711] ataacggaaa aataattgcc acaagtccag ctgggaagcc ctttttatca gtttgaggaa 4560
[1712] gtggctgtcc ctgtggcccc atccaaccac tgtacacacc cgcctgacac cgtgggtcat 4620
[1713] tacaaaaaaa cacgtggaga tggaaatttt tacctttatc tttcaccttt ctagggacat 4680
[1714] gaaatttaca aagggccatc gttcatccaa ggctgttacc attttaacgc tgcctaattt 4740
[1715] tgccaaaatc ctgaactttc tccctcatcg gcccggcgct gattcctcgt gtccggaggc 4800
[1716] atgggtgagc atggcagctg gttgctccat ttgagagaca cgctggcgac acactccgtc 4860
[1717] catccgactg cccctgctgt gctgctcaag gccacaggca cacaggtctc attgcttctg 4920
[1718] actagattat tatttggggg aactggacac aataggtctt tctctcagtg aaggtgggga 4980
[1719] gaagctgaac cggcttccct gccctgcctc cccagccccc tgcccaaccc ccaagaatct 5040
[1720] ggtggccatg ggccccgaag cagcctggcg gacaggcttg gagtcaaggg gccccatgcc 5100
[1721] tgcttctctc ccagccccag ctcccccgcc cgcccccaag gacacagatg ggaaggggtt 5160

[1722] tccagggact cagccccact gttgatgcag gtttgcaagg aaagaaattc aaacaccaca 5220
[1723] acagcagtaa gaagaaaagc agtcaatgga ttcaagcatt ctaagctttg ttgacatttt 5280
[1724] ctctgttcct aggacttctt catgggtctt acagttctat gttagaccat gaaacatttg 5340
[1725] catacacatc gtctttaatg tcacttttat aacttttta cggttcagat attcatctat 5400
[1726] acgtctgtac agaaaaaaaa aagctgctat ttttttgtt cttgatcttt gtggatttaa 5460
[1727] tctatgaaaa ccttcaggtc caccctctcc cctttctgct cactccaaga aacttcttat 5520
[1728] gctttgtact agagtgcgtg actttcttcc tcttttcccg gtaatggata cttctatcac 5580
[1729] ataatttgcc atgaactgtt ggatgccttt ttataaatac atcccccatc cctgctccca 5640
[1730] cctgcccctt tagttgtttt ctaacccgta ggctctctgg gcacgaggca gaaagcaggc 5700
[1731] cgggcaccca tcctgagagg gccgcgctcc tctccccagc ctgccctcac agcattggag 5760
[1732] cctgttacag tgcaagacat gatacaaact caggtcagaa aaacaaaggt taaatatttc 5820
[1733] acacgtcttt gttcagtgtt tccactcacc gtggttgaga agcctcaccc tctctttccc 5880
[1734] ttgcctttgc ttaggttgtg acacacatat atatatattt ttttaattct tgggtacaac 5940
[1735] agcagtgtta accgcagaca ctaggcattt ggattactat ttttcttaat ggctatttaa 6000
[1736] tccttccatc ccacgaaaaa cagctgctga gtccaaggga gcagcagagc gtggtccggc 6060
[1737] agggcctgtt gtggccctcg ccacccccct caccggaccg actgacctgt ctttggaacc 6120
[1738] agaacatccc aagggaactc cttcgcactg gcgttgagtg ggaccccggg atccaggctg 6180
[1739] gcccagggcg gcaccctcag ggctgtgccc gctggagtgc taggtggagg cagcacagac 6240
[1740] gccacggtgg cccaagagcc cctttgcttc ttgctggggg accagggctg tggtgctggc 6300
[1741] ccactttccc tcggccagga atccaggtcc ttggggccca ggggtcttgt cttgtttcat 6360
[1742] ttttagcact tctcaccaga gagatgacag cacaagagtt gcttctggga tagaaatgtt 6420
[1743] taggagtaag aacaaagctg ggatacggtg attgctagtt gtgactgaag attcaacaca 6480
[1744] gaaaagaaag tttatacggc ttttttgctg gtcagcagtt tgtcccactg ctttctctag 6540
[1745] tctctatccc atagcgtgtt ccctttaaaa aaaaaaaaaa ggtattatat gtaggagttt 6600
[1746] tcttttaatt tattttgtga taaattacca gtttcaatca ctgtagaaaa gccccattat 6660
[1747] gaatttaaat ttcaaggaaa gggtgtgtgt gtgtgtatgt gtggggtgtg tgtgtgtgag 6720
[1748] agtgatggga cagttcttga ttttttgggt ttttttttccc ccaaacattt atctacctca 6780
[1749] ctcttatttt ttatatgtgt atatagacaa aagaatacat ctcacctttc tcagcacctg 6840
[1750] acaataggcc gttgatactg gtaacctcat ccacgccaca ggcgccacac ccaggtgatg 6900
[1751] caggggggaag ccaggctgta ttccggggtc aaagcaacac taactcacct ctctgctcat 6960
[1752] ttcagacagc ttgccttttt ctgagatgtc ctgttttgtg ttgctttttt tgttttgttt 7020
[1753] tctatcttgg tttccaccaa ggtgttagat ttctcctcct cctagccagg tggccctgtg 7080
[1754] aggccaacga gggcaccaga gcacacctgg gggagccacc aggctgtccc tggctggttg 7140
[1755] tctttggaac aaactgcttc tgtgcagatg gaatgaccaa cacatttcgt ccttaagaga 7200
[1756] gcagtggttc ctcaggttct gaggagagga aggtgtccag gcagcaccat ctctgtgcga 7260
[1757] atccccaggg taaaggcgtg gggcattggg tttgctcccc ttgctgctgc tccatccctg 7320
[1758] caggaggctc gcgctgaggc aggaccgtgc ggccatggct gctgcattca ttgagcacaa 7380
[1759] aggtgcagct gcagcagcag ctggagagca agagtcaccc agcctgtgcg ccagaatgca 7440
[1760] gaggctcctg acctcacagc cagtccctga tagaacacac gcaggagcag agtcccctcc 7500
[1761] ccctccaggc tgccctctca acttctccct cacctccttc cctaggggta gacagagatg 7560
[1762] taccaaacct tccggctgga aagcccagtg gccggcgccg aggctcgtgg cgtcacgccc 7620
[1763] cccccgccag ggctgtacct ccgtctccct ggtcctgctg ctcacaggac agacggctcg 7680

[1764] ctcccctctt ccagcagctg ctcttacagg cactgatgat ttcgctggga agtgtggcgg 7740
[1765] gcagctttgc ctaagcgtgg atggctcctc ggcaattcca gcctaagtga aggcgctcag 7800
[1766] gagcctcctg ctggaacgcg acccatctct cccaggaccc cggggatctt aaggtcattg 7860
[1767] agaaatactg ttggatcagg gttttgttct tccacactgt aggtgacccc ttggaataac 7920
[1768] ggcctctcct ctcgtgcaca tacctaccgg tttccacaac tggatttcta cagatcattc 7980
[1769] agctggttat aagggttttg tttaaactgt ccgagttact gatgtcattt tgtttttgtt 8040
[1770] ttatgtaggt agcttttaag tagaaaacac taacagtgta gtgcccatca tagcaaatgc 8100
[1771] ttcagaaaca cctcaataaa agagaaaact tggcttgtgt gatggtgcag tcactttact 8160
[1772] ggaccaaccc acccaccttg actataccaa ggcatcatct atccacagtt ctagcctaac 8220
[1773] ttcatgctga tttctctgcc tcttgatttt tctctgtgtg ttccaaataa tcttaagctg 8280
[1774] agttgtggca ttttccatgc aacctccttc tgccagcagc tcacactgct tgaagtcata 8340
[1775] tgaaccactg aggcacatca tggaattgat gtgagcatta agacgttctc ccacacagcc 8400
[1776] cttccctgag gcagcaggag ctggtgtgta ctggagacac tgttgaactt gatcaagacc 8460
[1777] cagaccaccc caggtctcct tcgtgggatg tcatgacgtt tgacatacct ttggaacgag 8520
[1778] cctcctcctt ggaagatgga agaccgtgtt cgtggccgac ctggcctctc ctggcctgtt 8580
[1779] tcttaagatg cggagtcaca tttcaatggt acgaaaagtg gcttcgtaaa atagaagagc 8640
[1780] agtcactgtg gaactaccaa atggcgagat gctcggtgca cattggggtg ctttgggata 8700
[1781] aaagatttat gagccaacta ttctctggca ccagattcta ggccagtttg ttccactgaa 8760
[1782] gcttttccca cagcagtcca cctctgcagg ctggcagccg aatggcttgc cagtggctct 8820
[1783] gtggcaagat cacactgaga tcgatgggtg agaaggctag gatgcttgtc tagtgttctt 8880
[1784] agctgtcacg ttggctcctt ccagggtggc cagacggtgt tggccactcc cttctaaaac 8940
[1785] acaggcgccc tcctggtgac agtgacccgc cgtggtatgc cttggcccat tccagcagtc 9000
[1786] ccagttatgc atttcaagtt tggggtttgt tcttttcgtt aatgttcctc tgtgttgtca 9060
[1787] gctgtcttca tttcctgggc taagcagcat tgggagatgt ggaccagaga tccactcctt 9120
[1788] aagaaccagt ggcgaaagac actttctttc ttcactctga agtagctggt ggtacaaatg 9180
[1789] agaacttcaa gagaggatgt tatttagact gaacctctgt tgccagagat gctgaagata 9240
[1790] cagaccttgg acaggtcaga gggtttcatt tttggccttc atcttagatg actggttgcg 9300
[1791] tcatttggag aagtgagtgc tccttgatgg tggaatgacc gggtggtggg tacagaacca 9360
[1792] ttgtcacagg gatcctggca cagagaagag ttacgagcag cagggtgcag ggcttggaag 9420
[1793] gaatgtgggc aaggttttga acttgattgt tcttgaagct atcagaccac atcgaggctc 9480
[1794] agcagtcatc cgtgggcatt tggtttcaac aaagaaacct aacatcctac tctggaaact 9540
[1795] gatctcggag ttaaggcgaa ttgttcaaga acacaaacta catcgcactc gtcagttgtc 9600
[1796] agttctgggg catgacttta gcgttttgtt tctgcgagaa cataacgatc actcattttt 9660
[1797] atgtcccacg tgtgtgtgtc cgcatctttc tggtcaacat tgttttaact agtcactcat 9720
[1798] tagcgttttc aatagggctc ttaagtccag tagattacgg gtagtcagtt gacgaagatc 9780
[1799] tggtttacaa gaactaatta aatgtttcat tgcatttttg taagaacaga ataattttat 9840
[1800] aaaatgtttg tagtttataa ttgccgaaaa taatttaaag acacttttt tttctctgtg 9900
[1801] tgtgcaaatg tgtgtttgtg atccattttt ttttttttt tttaggacac ctgtttacta 9960
[1802] gctagcttta caatatgcca aaaaaggatt tctccctgac cccatccgtg gttcaccctc 10020
[1803] ttttcccccc atgctttttg ccctagttta taacaaagga atgatgatga tttaaaaagt 10080
[1804] agttctgtat cttcagtatc ttggtcttcc agaaccctct ggttgggaag gggatcattt 10140
[1805] tttactggtc atttcccttt ggagtgtagc tactttaaca gatggaaaga acctcattgg 10200

[1806] ccatggaaac agccgaggtg ttggagccca gcagtgcatg gcaccgttcg gcatctggct 10260
[1807] tgattggtct ggctgccgtc attgtcagca cagtgccatg gacatgggaa gacttgactg 10320
[1808] cacagccaat ggttttcatg atgattacag catacacagt gatcacataa acgatgacag 10380
[1809] ctatggggca cacaggccat ttgcttacat gcctcgtatc atgactgatt actgctttgt 10440
[1810] tagaacacag aagagaccct attttattta aggcagaacc ccgaagatac gtatttccaa 10500
[1811] tacagaaaag aatttttaat aaaaactata acatacacaa aaattggttt taaagttgac 10560
[1812] tccacttcct ctaactccag tggattgttg gccatgtctc cccaactcca caatatctct 10620
[1813] atcatgggaa acacctgggg tttttgcgct acataggaga aagatctgga aactatttgg 10680
[1814] gttttgtttt caacttttca tttggatgtt tggcgttgca cacacacatc caccggtgga 10740
[1815] agagacgccc ggtgaaaaca cctgtctgct ttctaagcca gtgaggttga ggtgagaggt 10800
[1816] ttgccagagt ttgtctacct ctgggtatcc ctttgtctgg gataaaaaaa atcaaaccag 10860
[1817] aaggcgggat ggaatggatg caccgcaaat aatgcatttt ctgagttttc ttgttaaaaa 10920
[1818] aaaatttttt taagtaagaa aaaaaaaggt aataacatgg ccaatttgtt acataaaatg 10980
[1819] actttctgtg tataaattat tcctaaaaaa tcctgtttat ataaaaaatc agtagatgaa 11040
[1820] aaaaatttca aaatgttttt gtatattctg ttgtaagaat ttattcctgt tattgcgata 11100
[1821] tactctggat tctttacata atggaaaaaa gaaactgtct attttgaatg gctgaagcta 11160
[1822] aggcaacgtt agtttctctt actctgcttt tttctagtaa agtactacat ggtttaagtt 11220
[1823] aaataaaata attctgtatg ca 11242
[1824] <210> 29
[1825] <211> 1660
[1826] <212> DNA
[1827] <213> Homo sapiens
[1828] <400> 29
[1829] ggtgcactag caaaacaaac ttattttgaa cactcagctc ctagcgtgcg gcgctgccaa 60
[1830] tcattaacct cctggtgcaa gtggcgcggc ctgtgcccтt tataaggtgc gcgctgtgtc 120
[1831] cagcgagcat cggccaccgc catcccatcc agcgagcatc tgccgccgcg ccgccgccac 180
[1832] cctcccagag agcactggcc accgctccac catcacttgc ccagagtttg ggccaccgcc 240
[1833] cgccgccacc agcccagaga gcatcggccc ctgtctgctg ctcgcgcctg gagatgtcag 300
[1834] aggtccccgt tgctcgcgtc tggctggtac tgctcctgct gactgtccag gtcggcgtga 360
[1835] cagccggcgc tccgtggcag tgcgcgccct gctccgccga gaagctcgcg ctctgcccgc 420
[1836] cggtgtccgc ctcgtgctcg gaggtcaccc ggtccgccgg ctgcggctgt tgcccgatgt 480
[1837] gcgccctgcc tctgggcgcc gcgtgcggcg tggcgactgc acgctgcgcc cggggactca 540
[1838] gttgccgcgc gctgccgggg gagcagcaac ctctgcacgc cctcacccgc ggccaaggcg 600
[1839] cctgcgtgca ggagtctgac gcctccgctc cccatgctgc agaggcaggg agccctgaaa 660
[1840] gcccagagag cacggagata actgaggagg agctcctgga taatttccat ctgatggccc 720
[1841] cttctgaaga ggatcattcc atcctttggg acgccatcag tacctatgat ggctcgaagg 780
[1842] ctctccatgt caccaacatc aaaaaatgga aggagccctg ccgaatagaa ctctacagag 840
[1843] tcgtagagag tttagccaag gcacaggaga catcaggaga agaaatttcc aaattttacc 900
[1844] tgccaaactg caacaagaat ggattttatc acagcagaca gtgtgagaca tccatggatg 960
[1845] gagaggcggg actctgctgg tgcgtctacc cttggaatgg gaagaggatc cctgggtctc 1020
[1846] cagagatcag gggagacccc aactgccaga tatattttaa tgtacaaaac tgaaaccaga 1080
[1847] tgaaataatg ttctgtcacg tgaaatattt aagtatatag tatatttata ctctagaaca 1140

[1848] tgcacattta tatatatatg tatatgtata tatatatagt aactactttt tatactccat 1200
[1849] acataacttg atatagaaag ctgtttattt attcactgta agtttatttt ttctacacag 1260
[1850] taaaaacttg tactatgtta ataacttgtc ctatgtcaat ttgtatatca tgaaacactt 1320
[1851] ctcatcatat tgtatgtaag taattgcatt tctgctcttc caaagctcct gcgtctgttt 1380
[1852] ttaaagagca tggaaaaata ctgcctagaa aatgcaaaat gaaataagag agagtagttt 1440
[1853] ttcagctagt ttgaaggagg acggttaact tgtatattcc accattcaca tttgatgtac 1500
[1854] atgtgtaggg aaagttaaaa gtgttgatta cataatcaaa gctacctgtg gtgatgttgc 1560
[1855] cacctgttaa aatgtacact ggatatgttg ttaaacacgt gtctataatg gaaacattta 1620
[1856] caataaatat tctgcatgga aatactgtta aaaaaaaaaa 1660
[1857] <210> 30
[1858] <211> 2638
[1859] <212> DNA
[1860] <213> Homo sapiens
[1861] <400> 30
[1862] agatgcgagc actgcggctg ggcgctgagg atcagccgct tcctgcctgg attccacagc 60
[1863] ttcgcgccgt gtactgtcgc cccatccctg cgcgcccagc ctgccaagca gcgtgccccg 120
[1864] gttgcaggcg tcatgcagcg ggcgcgaccc acgctctggg ccgctgcgct gactctgctg 180
[1865] gtgctgctcc gcgggccgcc ggtggcgcgg gctggcgcga gctcggcggg cttgggtccc 240
[1866] gtggtgcgct gcgagccgtg cgacgcgcgt gcactggccc agtgcgcgcc tccgcccgcc 300
[1867] gtgtgcgcgg agctggtgcg cgagccgggc tgcggctgct gcctgacgtg cgcactgagc 360
[1868] gagggccagc cgtgcggcat ctacaccgag cgctgtggct ccggccttcg ctgccagccg 420
[1869] tcgcccgacg aggcgcgacc gctgcaggcg ctgctggacg gccgcgggct ctgcgtcaac 480
[1870] gctagtgccg tcagccgcct gcgcgcctac ctgctgccag cgccgccagc tccaggtgag 540
[1871] ccgcccgcgc caggaaatgc tagtgagtcg gaggaagacc gcagcgccgg cagtgtggag 600
[1872] agcccgtccg tctccagcac gcaccgggtg tctgatccca agttccaccc cctccattca 660
[1873] aagataatca tcatcaagaa agggcatgct aaagacagcc agcgctacaa agttgactac 720
[1874] gagtctcaga gcacagatac ccagaacttc tcctccgagt ccaagcggga gacagaatat 780
[1875] ggtccctgcc gtagagaaat ggaagacaca ctgaatcacc tgaagttcct caatgtgctg 840
[1876] agtcccaggg gtgtacacat tcccaactgt gacaagaagg gattttataa gaaaaagcag 900
[1877] tgtcgccctt ccaaaggcag gaagcggggc ttctgctggt gtgtggataa gtatgggcag 960
[1878] cctctcccag gctacaccac caaggggaag gaggacgtgc actgctacag catgcagagc 1020
[1879] aagtagacgc ctgccgcaag gttaatgtgg agctcaaata tgccttattt tgcacaaaag 1080
[1880] actgccaagg acatgaccag cagctggcta cagcctcgat ttatatttct gtttgtggtg 1140
[1881] aactgatttt ttttaaacca aagtttagaa agaggttttt gaaatgccta tggtttcttt 1200
[1882] gaatggtaaa cttgagcatc ttttcacttt ccagtagtca gcaaagagca gtttgaattt 1260
[1883] tcttgtcgct tcctatcaaa atattcagag actcgagcac agcacccaga cttcatgcgc 1320
[1884] ccgtggaatg ctcaccacat gttggtcgaa gcggccgacc actgactttg tgacttaggc 1380
[1885] ggctgtgttg cctatgtaga gaacacgctt caccccccact ccccgtacag tgcgcacagg 1440
[1886] ctttatcgag aataggaaaa cctttaaacc ccggtcatcc ggacatccca acgcatgctc 1500
[1887] ctggagctca cagccttctg tggtgtcatt tctgaaacaa gggcgtggat ccctcaacca 1560
[1888] agaagaatgt ttatgtcttc aagtgacctg tactgcttgg ggactattgg agaaaataag 1620
[1889] gtggagtcct acttgtttaa aaaatatgta tctaagaatg ttctagggca ctctgggaac 1680

[1890] ctataaaggc aggtatttcg ggccctcctc ttcaggaatc ttcctgaaga catggcccag 1740
[1891] tcgaaggccc aggatggctt ttgctgcggc cccgtggggt aggagggaca gagagacagg 1800
[1892] gagagtcagc ctccacattc agaggcatca caagtaatgg cacaattctt cggatgactg 1860
[1893] cagaaaatag tgttttgtag ttcaacaact caagacgaag cttatttctg aggataagct 1920
[1894] ctttaaaggc aaagctttat tttcatctct catcttttgt cctccttagc acaatgtaaa 1980
[1895] aaagaatagt aatatcagaa caggaaggag gaatggcttg ctggggagcc catccaggac 2040
[1896] actgggagca catagagatt cacccatgtt tgttgaactt agagtcattc tcatgctttt 2100
[1897] ctttataatt cacacatata tgcagagaag atatgttctt gttaacattg tatacaacat 2160
[1898] agccccaaat atagtaagat ctatactaga taatcctaga tgaaatgtta gagatgctat 2220
[1899] atgatacaac tgtggccatg actgaggaaa ggagctcacg cccagagact gggctgctct 2280
[1900] cccggaggcc aaacccaaga aggtctggca aagtcaggct cagggagact ctgccctgct 2340
[1901] gcagacctcg gtgtggacac acgctgcata gagctctcct tgaaaacaga ggggtctcaa 2400
[1902] gacattctgc ctacctatta gcttttcttt atttttttaa ctttttgggg ggaaaagtat 2460
[1903] ttttgagaag tttgtcttgc aatgtattta taaatagtaa ataaagtttt taccattaaa 2520
[1904] aaaatatctt tccctttgtt attgaccatc tctgggcttt gtatcactaa ttattttatt 2580
[1905] ttattatata ataattattt tattataata aaatcctgaa aggggaaaat aaaaaaaa 2638
[1906] <210> 31
[1907] <211> 4723
[1908] <212> DNA
[1909] <213> Homo sapiens
[1910] <400> 31
[1911] gggggctgc gcggccgggt cggtgcgcac acgagaagga cgcgcggccc ccagcgctct 60
[1912] tgggggccgc ctcggagcat gacccccgcg ggccagcgcc gcgcgcctga tccgaggaga 120
[1913] ccccgcgctc ccgcagccat gggcaccggg ggccggcggg gggcggcggc cgcgccgctg 180
[1914] ctggtggcgg tggccgcgct gctactgggc gccgcgggcc acctgtaccc cggagaggtg 240
[1915] tgtcccggca tggatatccg gaacaacctc actaggttgc atgagctgga gaattgctct 300
[1916] gtcatcgaag gacacttgca gatactcttg atgttcaaaa cgaggcccga agatttccga 360
[1917] gacctcagtt tccccaaact catcatgatc actgattact tgctgctctt ccgggtctat 420
[1918] gggctcgaga gcctgaagga cctgttcccc aacctcacgg tcatccgggg atcacgactg 480
[1919] ttctttaact acgcgctggt catcttcgag atggttcacc tcaaggaact cggcctctac 540
[1920] aacctgatga acatcacccg gggttctgtc cgcatcgaga agaacaatga gctctgttac 600
[1921] ttggccacta tcgactggtc ccgtatcctg gattccgtgg aggataatca catcgtgttg 660
[1922] aacaaagatg acaacgagga gtgtggagac atctgtccgg gtaccgcgaa gggcaagacc 720
[1923] aactgccccg ccaccgtcat caacgggcag tttgtcgaac gatgttggac tcatagtcac 780
[1924] tgccagaaag tttgcccgac catctgtaag tcacacggct gcaccgccga aggcctctgt 840
[1925] tgccacagcg agtgcctggg caactgttct cagcccgacg accccaccaa gtgcgtggcc 900
[1926] tgccgcaact tctacctgga cggcaggtgt gtggagacct gcccgccccc gtactaccac 960
[1927] ttccaggact ggcgctgtgt gaacttcagc ttctgccagg acctgcacca caaatgcaag 1020
[1928] aactcgcgga ggcagggctg ccaccaatac gtcattcaca acaacaagtg catccctgag 1080
[1929] tgtccctccg ggtacacgat gaattccagc aacttgctgt gcaccccatg cctgggtccc 1140
[1930] tgtcccaagg tgtgccacct cctagaaggc gagaagacca tcgactcggt gacgtctgcc 1200
[1931] caggagctcc gaggatgcac cgtcatcaac gggagtctga tcatcaacat tcgaggaggc 1260

[1932] aacaatctgg cagctgagct agaagccaac ctcggcctca ttgaagaaat ttcagggtat 1320
[1933] ctaaaaatcc gccgatccta cgctctggtg tcactttcct tcttccggaa gttacgtctg 1380
[1934] attcgaggag agaccttgga aattgggaac tactccttct atgccttgga caaccagaac 1440
[1935] ctaaggcagc tctgggactg gagcaaacac aacctcacca ccactcaggg gaaactcttc 1500
[1936] ttccactata accccaaact ctgcttgtca gaaatccaca agatggaaga agtttcagga 1560
[1937] accaaggggc gccaggagag aaacgacatt gccctgaaga ccaatgggga caaggcatcc 1620
[1938] tgtgaaaatg agttacttaa attttcttac attcggacat cttttgacaa gatcttgctg 1680
[1939] agatgggagc cgtactggcc ccccgacttc cgagacctct tggggttcat gctgttctac 1740
[1940] aaagaggccc cttatcagaa tgtgacggag ttcgatgggc aggatgcgtg tggttccaac 1800
[1941] agttggacgg tggtagacat tgacccaccc ctgaggtcca acgaccccaa atcacagaac 1860
[1942] cacccagggt ggctgatgcg gggtctcaag ccctggaccc agtatgccat ctttgtgaag 1920
[1943] accctggtca ccttttcgga tgaacgccgg acctatgggg ccaagagtga catcatttat 1980
[1944] gtccagacag atgccaccaa ccctctgtg cccctggatc caatctcagt gtctaactca 2040
[1945] tcatcccaga ttattctgaa gtggaaacca ccctccgacc ccaatggcaa catcacccac 2100
[1946] tacctggttt tctgggagag gcaggcggaa gacagtgagc tgttcgagct ggattattgc 2160
[1947] ctcaaagggc tgaagctgcc ctcgaggacc tggtctccac cattcgagtc tgaagattct 2220
[1948] cagaagcaca accagagtga gtatgaggat tcggccggcg aatgctgctc ctgtccaaag 2280
[1949] acagactctc agatcctgaa ggagctggag gagtcctcgt ttaggaagac gtttgaggat 2340
[1950] tacctgcaca acgtggtttt cgtccccaga aaaacctctt caggcactgg tgccgaggac 2400
[1951] cctaggccat ctcggaaacg caggtccctt ggcgatgttg ggaatgtgac ggtggccgtg 2460
[1952] cccacggtgg cagctttccc caacacttcc tcgaccagcg tgcccacgag tccggaggag 2520
[1953] cacaggcctt ttgagaaggt ggtgaacaag gagtcgctgg tcatctccgg cttgcgacac 2580
[1954] ttcacgggct atcgcatcga gctgcaggct tgcaaccagg acacccctga ggaacggtgc 2640
[1955] agtgtggcag cctacgtcag tgcgaggacc atgcctgaag ccaaggctga tgacattgtt 2700
[1956] ggccctgtga cgcatgaaat ctttgagaac aacgtcgtcc acttgatgtg gcaggagccg 2760
[1957] aaggagccca atggtctgat cgtgctgtat gaagtgagtt atcggcgata tggtgatgag 2820
[1958] gagctgcatc tctgcgtctc ccgcaagcac ttcgctctgg aacggggctg caggctgcgt 2880
[1959] gggctgtcac cggggaacta cagcgtgcga atccgggcca cctcccttgc gggcaacggc 2940
[1960] tcttggacgg aacccaccta tttctacgtg acagactatt tagacgtccc gtcaaatatt 3000
[1961] gcaaaaatta tcatcggccc cctcatcttt gtctttctct tcagtgttgt gattggaagt 3060
[1962] atttatctat tcctgagaaa gaggcagcca gatgggccgc tgggaccgct ttacgcttct 3120
[1963] tcaaaccctg agtatctcag tgccagtgat gtgtttccat gctctgtgta cgtgccggac 3180
[1964] gagtgggagg tgtctcgaga gaagatcacc ctccttcgag agctggggca gggctccttc 3240
[1965] ggcatggtgt atgagggcaa tgccagggac atcatcaagg gtgaggcaga gacccgcgtg 3300
[1966] gcggtgaaga cggtcaacga gtcagccagt ctccgagagc ggattgagtt cctcaatgag 3360
[1967] gcctcggtca tgaagggctt cacctgccat cacgtggtgc gcctcctggg agtggtgtcc 3420
[1968] aagggccagc ccacgctggt ggtgatggag ctgatggctc acggagacct gaagagctac 3480
[1969] ctccgttctc tgcggccaga ggctgagaat aatcctggcc gccctccccc taccttcaa 3540
[1970] gagatgattc agatggcggc agagattgct gacgggatgg cctacctgaa cgccaagaag 3600
[1971] tttgtgcatc gggacctggc agcgagaaac tgcatggtcg cccatgattt tactgtcaaa 3660
[1972] attggagact ttggaatgac cagagacatc tatgaaacgg attactaccg gaaaggggc 3720
[1973] aagggtctgc tccctgtacg gtggatggca ccggagtccc tgaaggatgg ggtcttcacc 3780

[1974] acttcttctg acatgtggtc ctttggcgtg gtcctttggg aaatcaccag cttggcagaa 3840
[1975] cagccttacc aaggcctgtc taatgaacag gtgttgaaat ttgtcatgga tggagggtat 3900
[1976] ctggatcaac ccgacaactg tccagagaga gtcactgacc tcatgcgcat gtgctggcaa 3960
[1977] ttcaacccca agatgaggcc aaccttcctg gagattgtca acctgctcaa ggacgacctg 4020
[1978] caccccagct ttccagaggt gtcgttcttc cacagcgagg agaacaaggc tcccgagagt 4080
[1979] gaggagctgg agatggagtt tgaggacatg gagaatgtgc ccctggaccg ttcctcgcac 4140
[1980] tgtcagaggg aggaggcggg gggccgggat ggagggtcct cgctgggttt caagcggagc 4200
[1981] tacgaggaac acatccctta cacacacatg aacggaggca agaaaaacgg gcggattctg 4260
[1982] accttgcctc ggtccaatcc ttcctaacag tgcctaccgt ggcgggggcg ggcaggggtt 4320
[1983] cccatttttcg ctttcctctg gtttgaaagc ctctggaaaa ctcaggattc tcacgactct 4380
[1984] accatgtcca gtggagttca gagatcgttc ctatacattt ctgttcatct taaggtggac 4440
[1985] tcgtttggtt accaatttaa ctagtcctgc agaggattta actgtgaacc tggagggcaa 4500
[1986] ggggtttcca cagttgctgc tcctttgggg caacgacggt ttcaaaccag gattttgtgt 4560
[1987] tttttcgttc cccccacccg cccccagcag atggaaagaa agcacctgtt tttacaaatt 4620
[1988] ctttttttttt ttttttttttt ttttttttttg ctggtgtctg agcttcagta taaaagacaa 4680
[1989] aacttcctgt ttgtggaaca aaatttcgaa agaaaaaacc aaa 4723
[1990] <210> 32
[1991] <211> 3017
[1992] <212> DNA
[1993] <213> Homo sapiens
[1994] <400> 32
[1995] ggatccctga gcgtcacgcc gctgttgtgg agcgcgtgtt gacaacgtcg ccggggagac 60
[1996] gggcgggggc ggggcccggg agagggggag gcgcggccct ggcggcgcgc gaggggccgg 120
[1997] gctgtcagcg caaggcccag gccgccgcag tggccacggc cgctgccgcc cgccggctta 180
[1998] tataccgcgg ctaaatttag gctgcgcccg gagctcgtcc ccatccggga cgcgtttccg 240
[1999] ccgccgccgc tttggcccgg cccccgcgcg cgccgcgcct ataaggcttg ggcgggcccg 300
[2000] gccgcggccc acagagccgt ccccgcccgc ccgcgccccg accagcccgg cctcgggcag 360
[2001] ccactcaccg gtgtccccgt ccgcgtcctt cctccccggg tcccggccat ggcgctgagt 420
[2002] gaacccatcc tgccgtcctt ttccactttc gccagcccgt gccgcgagcg cggcctgcag 480
[2003] gaggtgaggg cggcggggac ggcggggcga ccgggaccgt gggcggcggg ctcggggtag 540
[2004] tagaacgtgg gctgcggggt gacaggacgc gaaggcgggg actgcagact caggagagga 600
[2005] ggatgcgggc cacggggatc gcggacttag ggtggtaaaa ggcaagcagc gccccccgag 660
[2006] ccccgccgcc cgctcacgcc cattgccctg tcgcccgcag cgctggccgc gcgccgaacc 720
[2007] cgagtccggc ggcaccgacg acgacctcaa cagcgtgctg gacttcatcc tgtccatggg 780
[2008] gctggatggc ctgggcgccg aggccgcccc ggagccgccg ccgccgcccc cgccgcctgc 840
[2009] gttctattac cccgaacccg gcgcgccccc gccctacagc gcccccgcgg gtggcctggt 900
[2010] gtctgagctg ctgcgacccg agctggatgc gccgccgggg cccgcactgc acggccgctt 960
[2011] tctgctggcg ccgcccggcc gcctggtcaa ggccgagccc cctgaagcgg acggcggcgg 1020
[2012] cggctacggc tgcgcccccg ggctgacccg tggaccgcgc ggcctcaagc gcgagggcgc 1080
[2013] cccaggcccg gcggcttcgt gcatgcgagg tcccgggggc cgcccccccgc cgccgcccga 1140
[2014] cacaccgccg ctcagccccg acggccccgc gcgcctgccc gcgcccggtc cgcgcgcctc 1200
[2015] cttcccgccg cctttcggtg gccctggttt cggcgcgccc gggcccggcc tgcattacgc 1260

[2016] gccgcctgcg cccccagcct tcggtctttt cgacgacgcg gccgccgccg cggcagccct 1320
[2017] gggcctggcg cccccccgccg cccgcggtct cctcacgccg cctgcgtccc cgctggagct 1380
[2018] gctggaggcc aagccaaagc gcggccgccg ctcttggccc cgcaaacgca ccgccactca 1440
[2019] cacctgcagc tacgcgggct gcggcaagac ctacaccaag agttcgcatc tgaaggcgca 1500
[2020] tctgcgcacg cacacaggtg ggcggcacgc acgagccagg agcgcaggcg gggggacgcg 1560
[2021] ggaggagagg tcggattccc agcgcgcgcc agaaaatgaa tttaggacct cccttggggc 1620
[2022] gtggctcagg gggatctggc agtggtgcac gcttaggact ccccaggagc gtggctcggg 1680
[2023] aggttggttg gggggggcaca caggaacact ccctaaggaa gtgtgatccg agaggttggg 1740
[2024] gtgggggctt gcacgcttag gacgaggggg gcctccggag gttgggaaga gcacttagaa 1800
[2025] aacctcctgg aggcgtggct agggagacag tctcagaaag ttggggaggg ggagcaggtt 1860
[2026] taggagccgc tgggcacttg gctcagaatc cccggggctg aggctcaggt agttggggag 1920
[2027] taggtgcgcg tttaggaacc ccggggagat gctgcgtctc aggaagttgg ggagggcgct 1980
[2028] caggcttggg actcctctgg ggacaaggct caggaccttg gggagggagt gttcgctggg 2040
[2029] aaaccttgag agattccgtg tcttagaatg ctggagagag gtgcatgctt aggaccgtcg 2100
[2030] gggagcgtgg ctgacaacag tggggagtgg accttgcgct cctccgaccc cctgggggtg 2160
[2031] aggatccgga ttgtgggggg agttggggat gtagggcaag gatccctcag gggcgcaaca 2220
[2032] ctaccgcggg gagcgcgtca aggccctggt tagggatagg ttgcgctcgc cggggtagcc 2280
[2033] atacgtgccc tgtcctggga ggggaactga cgcttactct cgccccctcc ctgcaggtga 2340
[2034] gaagccctac cactgcaact gggacggctg cggctggaag tttgcgcgct cagacgagct 2400
[2035] cacgcgccac taccgaaagc acacgggcca ccggccattc cagtgccatc tgtgcgatcg 2460
[2036] tgccttctcg cgctccgatc acctggcgct gcacatgaaa cggcacatgt agccgggacg 2520
[2037] cccccgccca cctgcgcgcg gccgtggcgg gtcccacgcg ccgggcgcgg ccccctccca 2580
[2038] aactgtgact ggtatttatt ggacccagag aaccgggccg ggcacagcgt ggctacagag 2640
[2039] ggtctccctc gatgacgacg acgacgacgc caccacccca gcccccgtct gtgactgaag 2700
[2040] gcccggtggg aaaagaccac gatcctcctt gacgagtttt gtttttcaaa atggtgcaat 2760
[2041] aatttaagtg gcatcttctc tcccaccggg tctacactag aggatcgagg cttgtgatgc 2820
[2042] cttgtaagaa ataagggcct taatttgtac tgtctgcggc atttttata atattgtata 2880
[2043] tagtgactga caaatattgt attactgtac atagagagac aggtgggcat ttttgggcta 2940
[2044] cctggttcgt ttttataaga ttttgctggg ttggtttttt tttttattaa aaagttttgc 3000
[2045] atcttttaaa aaaaaaa 3017
[2046] <210> 33
[2047] <211> 2949
[2048] <212> DNA
[2049] <213> Homo sapiens
[2050] <400> 33
[2051] agtttcccga ccagagagaa cgaacgtgtc tgcgggcgcg cggggagcag aggcggtggc 60
[2052] gggcggcggc ggcaccggga gccgccgagt gaccctcccc cgcccctctg gccccccacc 120
[2053] ctcccacccg cccgtggccc gcgcccatgg ccgcgcgcgc tccacacaac tcaccggagt 180
[2054] ccgcgccttg cgccgccgac cagttcgcag ctccgcgcca cggcagccag tctcacctgg 240
[2055] cggcaccgcc cgcccaccgc cccggccaca gcccctgcgc ccacggcagc actcgaggcg 300
[2056] accgcgacag tggtgggggа cgctgctgag tggaagagag cgcagcccgg ccaccggacc 360
[2057] tacttactcg ccttgctgat tgtctatttt tgcgtttaca acttttctaa gaacttttgt 420

[2058] atacaaagga acttttaaa aaagacgctt ccaagttata tttaatccaa agaagaagga 480
[2059] tctcggccaa tttggggttt tgggttttgg cttcgtttct tctcttcgtt gactttgggg 540
[2060] ttcaggtgcc ccagctgctt cgggctgccg aggaccttct gggccccccac attaatgagg 600
[2061] cagccacctg gcgagtctga catggctgtc agcgacgcgc tgctcccatc tttctccacg 660
[2062] ttcgcgtctg gcccggcggg aagggagaag acactgcgtc aagcaggtgc cccgaataac 720
[2063] cgctggcggg aggagctctc ccacatgaag cgacttcccc cagtgcttcc cggccgcccc 780
[2064] tatgacctgg cggcggcgac cgtggccaca gacctggaga gcggcggagc cggtgcggct 840
[2065] tgcggcggta gcaacctggc gcccctacct cggagagaga ccgaggagtt caacgatctc 900
[2066] ctggacctgg actttattct ctccaattcg ctgacccatc ctccggagtc agtggccgcc 960
[2067] accgtgtcct cgtcagcgtc agcctcctct tcgtcgtcgc cgtcgagcag cggccctgcc 1020
[2068] agcgcgccct ccacctgcag cttcacctat ccgatccggg ccgggaacga cccgggcgtg 1080
[2069] gcgccgggcg gcacgggcgg aggcctcctc tatggcaggg agtccgctcc ccctccgacg 1140
[2070] gctcccttca acctggcgga catcaacgac gtgagcccct cgggcggctt cgtggccgag 1200
[2071] ctcctgcggc cagaattgga cccggtgtac attccgccgc agcagccgca gccgccaggt 1260
[2072] ggcgggctga tgggcaagtt cgtgctgaag gcgtcgctga gcgcccctgg cagcgagtac 1320
[2073] ggcagcccgt cggtcatcag cgtcagcaaa ggcagccctg acggcagcca cccggtggtg 1380
[2074] gtggcgccct acaacggcgg gccgccgcgc acgtgcccca agatcaagca ggaggcggtc 1440
[2075] tcttcgtgca cccacttggg cgctggaccc cctctcagca atggccaccg gccggctgca 1500
[2076] cacgacttcc ccctggggcg gcagctcccc agcaggacta ccccgaccct gggtcttgag 1560
[2077] gaagtgctga gcagcaggga ctgtcaccct gccctgccgc ttcctcccgg cttccatccc 1620
[2078] cacccggggc ccaattaccc atccttcctg cccgatcaga tgcagccgca agtcccgccg 1680
[2079] ctccattacc aagagctcat gccacccggt tcctgcatgc cagaggagcc caagccaaag 1740
[2080] aggggaagac gatcgtggcc ccggaaaagg accgccaccc acacttgtga ttacgcgggc 1800
[2081] tgcggcaaaa cctacacaaa gagttcccat ctcaaggcac acctgcgaac ccacacaggt 1860
[2082] gagaaacctt accactgtga ctgggacggc tgtggatgga aattcgcccg ctcagatgaa 1920
[2083] ctgaccaggc actaccgtaa acacacgggg caccgcccgt tccagtgcca aaaatgcgac 1980
[2084] cgagcatttt ccaggtcgga ccacctcgcc ttacacatga agaggcattt ttaaatccca 2040
[2085] gacagtggat atgacccaca ctgccagaag agaattcagt atttttact tttcacactg 2100
[2086] tcttcccgat gagggaagga gcccagccag aaagcactac aatcatggtc aagttcccaa 2160
[2087] ctgagtcatc ttgtgagtgg ataatcagga aaaatgagga atccaaaaga caaaaatcaa 2220
[2088] agaacagatg gggtctgtga ctggatcttc tatcattcca attctaaatc cgacttgaat 2280
[2089] attcctggac ttacaaaatg ccaaggggt gactggaagt tgtggatatc agggtataaa 2340
[2090] ttatatccgt gagttggggg agggaagacc agaattccct tgaattgtgt attgatgcaa 2400
[2091] tataagcata aaagatcacc ttgtattctc tttaccttct aaaagccatt attatgatgt 2460
[2092] tagaagaaga ggaagaaatt caggtacaga aaacatgttt aaatagccta aatgatggtg 2520
[2093] cttggtgagt cttggttcta aaggtaccaa acaaggaagc caaagttttc aaactgctgc 2580
[2094] atactttgac aaggaaaatc tatatttgtc ttccgatcaa catttatgac ctaagtcagg 2640
[2095] taatatacct ggtttacttc tttagcattt ttatgcagac agtctgttat gcactgtggt 2700
[2096] ttcagatgtg caataatttg tacaatggtt tattcccaag tatgccttaa gcagaacaaa 2760
[2097] tgtgtttttc tatatagttc cttgccttaa taaatatgta atataaattt aagcaaacgt 2820
[2098] ctattttgta tatttgtaaa ctacaaagta aaatgaacat tttgtggagt ttgtattttg 2880
[2099] catactcaag gtgagaatta agttttaaat aaacctataa tattttatct gaaaaaaaaa 2940

[2100] aaaaaaaaa 2949

[2101] <210> 34

[2102] <211> 2073

[2103] <212> DNA

[2104] <213> Homo sapiens

[2105] <400> 34

[2106] agatgccacg ccccatagct ccaccagtca ccgcggcaca gtggccctta agcgaggagc 60

[2107] ggcggcgccc gcagcaatca cagcagtgcc gacgtcgtgg gtgtttggtg tgaggctgcg 120

[2108] agccgccgcg agttctcacg gtcccgccgg cgccaccacc gcggtcactc accgccgccg 180

[2109] ccgccaccac tgccaccacg gtcgcctgcc acaggtgtct gcaattgaac tccaaggtgc 240

[2110] agaatggttt ggaaagtagc tgtattcctc agtgtggccc tgggcattgg tgccgttcct 300

[2111] atagatgatc ctgaagatgg aggcaagcac tgggtggtga tcgtggcagg ttcaaatggc 360

[2112] tggtataatt ataggcacca ggcagacgcg tgccatgcct accagatcat tcaccgcaat 420

[2113] gggattcctg acgaacagat cgttgtgatg atgtacgatg acattgctta ctctgaagac 480

[2114] aatcccactc caggaattgt gatcaacagg cccaatggca cagatgtcta tcagggagtc 540

[2115] ccgaaggact acactggaga ggatgttacc ccacaaaatt tccttgctgt gttgagaggc 600

[2116] gatgcagaag cagtgaaggg cataggatcc ggcaaagtcc tgaagagtgg cccccaggat 660

[2117] cacgtgttca tttacttcac tgaccatgga tctactggaa tactggtttt tcccaatgaa 720

[2118] gatcttcatg taaaggacct gaatgagacc atccattaca tgtacaaaca caaaatgtac 780

[2119] cgaaagatgg tgttctacat tgaagcctgt gagtctgggt ccatgatgaa ccacctgccg 840

[2120] gataacatca atgtttatgc aactactgct gccaacccca gagagtcgtc ctacgcctgt 900

[2121] tactatgatg agaagaggtc cacgtacctg ggggactggt acagcgtcaa ctggatggaa 960

[2122] gattcggacg tggaagatct gactaaagag accctgcaca agcagtacca cctggtaaaa 1020

[2123] tcgcacacca acaccagcca cgtcatgcag tatggaaaca aaacaatctc caccatgaaa 1080

[2124] gtgatgcagt ttcagggtat gaaacgcaaa gccagttctc ccgtcccccc acctccagtc 1140

[2125] acacaccttg acctcacccc cagccctgat gtgcctctca ccatcatgaa aaggaaactg 1200

[2126] atgaacacca atgatctgga ggagtccagg cagctcacgg aggagatcca gcggcatctg 1260

[2127] gatgccaggc acctcattga gaagtcagtg cgtaagatcg tctccttgct ggcagcgtcc 1320

[2128] gaggctgagg tggagcagct cctgtccgag agagccccgc tcacggggca cagctgctac 1380

[2129] ccagaggccc tgctgcactt ccggacccac tgcttcaact ggcactcccc cacgtacgag 1440

[2130] tatgcgttga gacatttgta cgtgctggtc aacctttgtg agaagccgta tccgcttcac 1500

[2131] aggataaaat tgtccatgga ccacgtgtgc cttggtcact actgaagagc tgcctcctgg 1560

[2132] aagcttttcc aagtgtgagc gccccaccga ctgtgtgctg atcagagact ggagaggtgg 1620

[2133] agtgagaagt ctccgctgct cgggccctcc tggggagccc ccgctccagg gctcgctcca 1680

[2134] ggaccttctt cacaagatga cttgctcgct gttacctgct tccccagtct tttctgaaaa 1740

[2135] actacaaatt agggtgggaa aagctctgta ttgagaaggg tcatatttgc tttctaggag 1800

[2136] gtttgttgtt ttgcctgtta gttttgagga gcaggaagct catgggggct tctgtagccc 1860

[2137] ctctcaaaag gagtctttat tctgagaatt tgaagctgaa acctctttaa atcttcagaa 1920

[2138] tgattttatt gaagagggcc gcaagcccca aatggaaaac tgtttttaga aaatatgatg 1980

[2139] atttttgatt gcttttgtat ttaattctgc aggtgttcaa gtcttaaaaa ataaagattt 2040

[2140] ataacagaac ccaaataaaa aaaaaaaaaa aaa 2073

[2141] <210> 35

[2142] <211> 3470

[2143] <212> DNA

[2144] <213> Homo sapiens

[2145] <400> 35

[2146] atacacacag actcacagcg agaccgacac acactcccat acactcacac acacaactgc 60

[2147] aggcagcgag gctcgggaag tcaggccggc ttttcgcccc ggcgccttct ctgctccagc 120

[2148] cggccgggtc tccctggggg cccggagctc ggccgggccg cgcagccccg ttagaggacg 180

[2149] agctcggcgg acccccgctc ctccatgggc aaacgcgggc ggccgcgcaa ggaggcgcgc 240

[2150] tgcgagggcg cggggctggc ccccgccgcg cccccggctg tgcccccccgc cgtggccgcg 300

[2151] ccccagcccc cggccctgcc cgaggacccc gctggggcca agcccaggtg ccccttctca 360

[2152] gacattttca acaccagcga gaactcgatg gagaagcaca tcaacacttt tctgcagaac 420

[2153] gtgcagattc tgctcgaggc cgccagctac ctggagcaga tcgagaaaga aaacaaaaag 480

[2154] tgtgaacatg gctacgcctc ttcattcccg tccatgccga gcccccgact gcagcattca 540

[2155] aagccccccac ggaggttgag ccgggcacag aaacacagca gcgggagcag caacaccagc 600

[2156] actgccaaca gatctacaca caatgagctg gaaaagaatc gacgagctca tctgcgcctt 660

[2157] tgtttagaac gcttaaaagt tctgattcca ctaggaccag actgcacccg gcacacaaca 720

[2158] cttggtttgc tcaacaaagc caaagcacac atcaagaaac ttgaagaagc tgaaagaaaa 780

[2159] agccagcacc agctcgagaa tttggaacga gaacagagat ttttaaagtg gcgactggaa 840

[2160] cagctgcagg gtcctcagga gatggaacga atacgaatgg acagcattgg atcaactatt 900

[2161] tcttcagatc gttctgattc agagcgagag gagattgaag tggatgttga aagcacagag 960

[2162] ttctcccatg gagaagtgga caatataagt accaccagca tcagtgacat tgatgaccac 1020

[2163] agcagcctgc cgagtattgg gagtgacgag ggttactcca gtgccagtgt caaactttca 1080

[2164] ttcacttcat agaacccagc atgacataac agtgcagggc aaaatattca ctgggccaat 1140

[2165] tcaatacaaa caatctctta aattgggttc atgatgcagt ctcctcttta aaacaaaaca 1200

[2166] aaacaaaaca aaactatact tgaacaaaag ggtcagagga cctgtattta agcaaatact 1260

[2167] tagcaaaaag tggggcagag cctcccaagg agaacaaata ttcagaatat tcatattgga 1320

[2168] aaaatcacaa tttttaatgg cagcagaaaa cttgtgtgaa attttcttga tttgagttga 1380

[2169] ttgagaagag gacattggag atgccatcct ctttctcttt tctagtttgc tcatactaca 1440

[2170] ttgagtagac acatttaagg atggggttat gaacccttcc tgagctttat ggtcctaaaa 1500

[2171] gcaaaataaa aactattcga atgaaaagac aagaaaatca ggtattaatc ttggatagct 1560

[2172] aataatgagc tattaaaact cagcctggga cagtttatca tgaagcctgt ggatgatcaa 1620

[2173] tcctttatta ttatttttt tttttgaaaa aagctcattt catgctctgc aaaaggagag 1680

[2174] actcccatga agccttttga aagggatcat catgcagctc aactttctgt tggattccat 1740

[2175] gctaagcaag ctaaccttat cctgcattgt tagcactagg cacccagctg ccacctctcc 1800

[2176] atcctgctgc ccttaggcca catgggagca gtccatgcat gacagcctct atcctacaag 1860

[2177] gcctatgagt atggattggg ggggccaaaa ggaaaaagct ccatgtgcct ctttgtctgc 1920

[2178] gtgggtcaga agagttgtgc acgcagatta gcaggccaag gtctgagcca cagcagcatt 1980

[2179] tttatttcag attttgataa ctgtttatat gtgttgaaaa ccaaaatgac atctttttaa 2040

[2180] agcttatcca taaaaaaaaa tagatgtctt ttatagtgga aaaacacatg gggaaaaaaa 2100

[2181] tcatctattt tgatgcagca tttgataatg ataaaacacc tcacacctca ctctttatag 2160

[2182] tgcacaaaat gaatgaggtc tgggctaggt agaaaaaggg tcaatgctat ttttgttttt 2220

[2183] agaatcatta ccttttacca gcttttaacc atctgatatc tatagtagac acactatcat 2280

[2184] agttaacata gtaagttcag cacttgtctc attttaatgt aaagatttgc ttccattttc 2340
[2185] ctacaggcag tctctctctt cctcacagtc ccactgtgca ggtgctattg ttactcttac 2400
[2186] gaatattttc agtaatgtta ttttcttcta agtgaaattt ctagcctgca ctttgatgtc 2460
[2187] atgtgttccc tttgtctttc aaactccaag gttcccttgt ggccctctcc cttaccctgg 2520
[2188] gaaggcctct tggagacctt acccctggct gtttggactt tgtatacttt aaataattta 2580
[2189] actaccctta attacttaaa aaaaaaaaaa agctttatga ttttcataac ttattgctga 2640
[2190] ttttaatgga ttgttaattt cagtcctgta gttttatttt atgtttagat agggctgggc 2700
[2191] aaggaaaaag aaaataaaga caaccatatt tagcagtgca gttgagttgt gtgttaatgt 2760
[2192] tagactatcc ctttgtgagt gacactttaa cagcattcac tgcttctata tatagtgtac 2820
[2193] catcttggtc atacattacg cctcaacata tacttgtgct cttcctttgc ctccagaaga 2880
[2194] agtttttcct tgattgtgct atgtttcagt ggaagaaatt ctttgaagta gatgtgagtg 2940
[2195] aaaaactgca tgcctttaga agcccagtat cagaacttgc tacgtttcag gtgctaggga 3000
[2196] cttaatgaaa aacaggacaa aacaattcct ttttgtggcc caggtaaatt atttctggtt 3060
[2197] tcacttataa ttactaatgg ctgagtcaag atgttgtctc tgtgtttgct tactcttgat 3120
[2198] caagtgtgag acagtttgaa gactgtgcta ccatacaaag tgaatgaagc cagtgactaa 3180
[2199] gcttctgttt gttttgttat tctcatggcc ttcgcttgca ttatttgggc cttcattcag 3240
[2200] atgaacttga ggtgccattt tgttgcatat gtacaggatt atgggctgga aagcatttgt 3300
[2201] tataaaccta tagtgcacat tttaactgcc ccctaaatta cccttccctg ggtttgtttt 3360
[2202] ccttggggtg gtgtagattg tatgagtaag aagtattaat tttttaaaag acaaatcaac 3420
[2203] tttgaagaca caaaagttaa ttggaagaaa taaaaactgt gaacgaagaa 3470
[2204] <210> 36
[2205] <211> 1823
[2206] <212> DNA
[2207] <213> Homo sapiens
[2208] <400> 36
[2209] gagaagctag gggtgaggaa gccctggggc gctgccgccg ctttccttaa ccacaaatca 60
[2210] ggccggacag gagagggagg ggtgggggac agtgggtggg cattcagact gccagcactt 120
[2211] tgctatctac agccggggct cccgagcggc agaaagttcc ggccactctc tgccgcttgg 180
[2212] gttgggcgaa gccaggaccg tgccgcgcca ccgccaggat atggagctac tgtcgccacc 240
[2213] gctccgcgac gtagacctga cggcccccga cggctctctc tgctcctttg ccacaacgga 300
[2214] cgacttctat gacgacccgt gtttcgactc cccggacctg cgcttcttcg aagacctgga 360
[2215] cccgcgcctg atgcacgtgg gcgcgctcct gaaacccgaa gagcactcgc acttccccgc 420
[2216] ggcggtgcac ccggccccgg gcgcacgtga ggacgagcat gtgcgcgcgc ccagcgggca 480
[2217] ccaccaggcg ggccgctgcc tactgtgggc ctgcaaggcg tgcaagcgca agaccaccaa 540
[2218] cgccgaccgc cgcaaggccg ccaccatgcg cgagcggcgc cgcctgagca aagtaaatga 600
[2219] ggcctttgag acactcaagc gctgcacgtc gagcaatcca aaccagcggt tgcccaaggt 660
[2220] ggagatcctg cgcaacgcca tccgctatat cgagggcctg caggctctgc tgcgcgacca 720
[2221] ggacgccgcg ccccctggcg ccgcagccgc cttctatgcg ccgggcccgc tgcccccggg 780
[2222] ccgcggcggc gagcactaca gcggcgactc cgacgcgtcc agcccgcgct ccaactgctc 840
[2223] cgacggcatg atggactaca gcggcccccc gagcggcgcc cggcggcgga actgctacga 900
[2224] aggcgcctac tacaacgagg cgcccagcga acccaggccc gggaagagtg cggcggtgtc 960
[2225] gagcctagac tgcctgtcca gcatcgtgga gcgcatctcc accgagagcc ctgcggcgcc 1020

[2226] cgccctcctg ctggcggacg tgccttctga gtcgcctccg cgcaggcaag aggctgccgc 1080
[2227] ccccagcgag ggagagagca gcggcgaccc cacccagtca ccggacgccg ccccgcagtg 1140
[2228] ccctgcgggt gcgaacccca acccgatata ccaggtgctc tgaggggatg gtggccgccc 1200
[2229] acccgcccga gggatggtgc ccctagggtc cctcgcgccc aaaagattga acttaaatgc 1260
[2230] ccccctccca acagcgcttt aaaagcgacc tctcttgagg taggagaggc gggagaactg 1320
[2231] aagtttccgc ccccgcccca cagggcaagg acacagcgcg gttttttcca cgcagcaccc 1380
[2232] ttctcggaga cccattgcga tggccgctcc gtgttcctcg gtgggccaga gctgaacctt 1440
[2233] gaggggctag gttcagcttt ctcgcgccct cccccatggg ggtgagaccc tcgcagacct 1500
[2234] aagccctgcc ccgggatgca ccggttattt gggggggcgt gagacccagt gcactccggt 1560
[2235] cccaaatgta gcaggtgtaa ccgtaaccca cccccaaccc gtttcccggt tcaggaccac 1620
[2236] tttttgtaat acttttgtaa tctattcctg taaataagag ttgctttgcc agagcaggag 1680
[2237] cccctggggc tgtatttatc tctgaggcat ggtgtgtggt gctacaggga atttgtacgt 1740
[2238] ttataccgca ggcgggcgag ccgcgggcgc tcgctcaggt gatcaaaata aaggcgctaa 1800
[2239] tttataaaaa aaaaaaaaaa aaa 1823
[2240] <210> 37
[2241] <211> 4345
[2242] <212> DNA
[2243] <213> Homo sapiens
[2244] <400> 37
[2245] actgaaacta ggggcaagga gacgaagaga acatgaaagt taaactttaa gatgaagaac 60
[2246] aaagctgaac atactgatgc attggatctt tggagaggat ctcagaactc attgtactta 120
[2247] atttacaggc taaaacctta gaagaggaat ttattatatc ctacacaaga ctccagggaa 180
[2248] gcacatggcc ttggactgaa ggctggcatc tggaagctgt cagccaccag caccttctgc 240
[2249] agcaggaaaa ggccagggct ctgctggagc aggcagcaga gtggacgcac agtaacatgg 300
[2250] gcaacttgaa gagcgtggcc caggagcctg ggccaccctg cggcctgggg ctggggctgg 360
[2251] gccttgggct gtgcggcaag cagggcccag ccaccccggc ccctgagccc agccgggccc 420
[2252] cagcatccct actcccacca gcgccagaac acagcccccc gagctccccg ctaacccagc 480
[2253] ccccagaggg gcccaagttc cctcgtgtga agaactggga ggtggggagc atcacctatg 540
[2254] acaccctcag cgcccaggcg cagcaggatg ggccctgcac cccaagacgc tgcctgggct 600
[2255] ccctggtatt tccacggaaa ctacagggcc ggccctcccc cggccccccg gcccctgagc 660
[2256] agctgctgag tcaggcccgg gacttcatca accagtacta cagctccatt aagaggagcg 720
[2257] gctcccaggc ccacgaacag cggcttcaag aggtggaagc cgaggtggca gccacaggca 780
[2258] cctaccagct tagggagagc gagctggtgt tcggggctaa gcaggcctgg cgcaacgctc 840
[2259] cccgctgcgt gggccggatc cagtggggga agctgcaggt gttcgatgcc cgggactgca 900
[2260] ggtctgcaca ggaaatgttc acctacatct gcaaccacat caagtatgcc accaaccggg 960
[2261] gcaaccttcg ctcggccatc acagtgttcc cgcagcgctg ccctggccga ggagacttcc 1020
[2262] gaatctggaa cagccagctg gtgcgctacg cgggctaccg gcagcaggat ggctctgtgc 1080
[2263] ggggggaccc agccaacgtg gagatcaccg agctctgcat tcagcacggc tggaccccag 1140
[2264] gaaacggtcg cttcgacgtg ctgcccctgc tgctgcaggc cccagatgat cccccagaac 1200
[2265] tcttccttct gccccccgag ctggtccttg aggtgcccct ggagcacccc acgctggagt 1260
[2266] ggtttgcagc cctgggcctg cgctggtacg ccctcccggc agtgtccaac atgctgctgg 1320
[2267] aaattggggg cctggagttc cccgcagccc ccttcagtgg ctggtacatg agcactgaga 1380

[2268] tcggcacgag gaacctgtgt gaccctcacc gctacaacat cctggaggat gtggctgtct 1440
[2269] gcatggacct ggatacccgg accacctcgt ccctgtggaa agacaaggca gcagtggaaa 1500
[2270] tcaacgtggc cgtgctgcac agttaccagc tagccaaagt caccatcgtg gaccaccacg 1560
[2271] ccgccacggc ctctttcatg aagcacctgg agaatgagca gaaggccagg gggggctgcc 1620
[2272] ctgcagactg ggcctggatc gtgcccccca tctcgggcag cctcactcct gttttccatc 1680
[2273] aggagatggt caactatttc ctgtccccgg ccttccgcta ccagccagac ccctggaagg 1740
[2274] ggagtgccgc caagggcacc ggcatcacca ggaagaagac ctttaaagaa gtggccaacg 1800
[2275] ccgtgaagat ctccgcctcg ctcatgggca cggtgatggc gaagcgagtg aaggcgacaa 1860
[2276] tcctgtatgg ctccgagacc ggccgggccc agagctacgc acagcagctg gggagactct 1920
[2277] tccggaaggc ttttgatccc cgggtcctgt gtatggatga gtatgacgtg gtgtccctcg 1980
[2278] aacacgagac gctggtgctg gtggtaacca gcacatttgg gaatggggat cccccggaga 2040
[2279] atggagagag ctttgcagct gccctgatgg agatgtccgg cccctacaac agctcccctc 2100
[2280] ggccggaaca gcacaagagt tataagatcc gcttcaacag catctcctgc tcagacccac 2160
[2281] tggtgtcctc ttggcggcgg aagaggaagg agtccagtaa cacagacagt gcaggggccc 2220
[2282] tgggcaccct caggttctgt gtgttcgggc tcggctcccg ggcatacccc cacttctgcg 2280
[2283] cctttgctcg tgccgtggac acacggctgg aggaactggg cggggagcgg ctgctgcagc 2340
[2284] tgggccaggg cgacgagctg tgcggccagg aggaggcctt ccgaggctgg gcccaggctg 2400
[2285] ccttccaggc cgcctgtgag accttctgtg tgggagagga tgccaaggcc gccgcccgag 2460
[2286] acatcttcag ccccaaacgg agctggaagc gccagaggta ccggctgagc gcccaggccg 2520
[2287] agggcctgca gttgctgcca ggtctgatcc acgtgcacag gcggaagatg ttccaggcta 2580
[2288] caatccgctc agtggaaaac ctgcaaagca gcaagtccac gagggccacc atcctggtgc 2640
[2289] gcctggacac cggaggccag gaggggctgc agtaccagcc gggggaccac ataggtgtct 2700
[2290] gcccgcccaa ccggcccggc cttgtggagg cgctgctgag ccgcgtggag gacccgccgg 2760
[2291] cgcccactga gcccgtggca gtagagcagc tggagaaggg cagccctggt ggccctcccc 2820
[2292] ccggctgggt gcgggacccc cggctgcccc cgtgcacgct gcgccaggct ctcaccttct 2880
[2293] tcctggacat cacctcccca cccagccctc agctcttgcg gctgctcagc accttggcag 2940
[2294] aagagcccag ggaacagcag gagctggagg ccctcagcca ggatccccga cgctacgagg 3000
[2295] agtggaagtg gttccgctgc cccacgctgc tggaggtgct ggagcagttc ccgtcggtgg 3060
[2296] cgctgcctgc cccactgctc ctcacccagc tgcctctgct ccagccccgg tactactcag 3120
[2297] tcagctcggc acccagcacc cacccaggag agatccacct cactgtagct gtgctggcat 3180
[2298] acaggactca ggatgggctg ggccccctgc actatggagt ctgctccacg tggctaagcc 3240
[2299] agctcaagcc cggagaccct gtgccctgct tcatccgggg ggctccctcc ttccggctgc 3300
[2300] cacccgatcc cagcttgccc tgcatcctgg tgggtccagg cactggcatt gccccccttcc 3360
[2301] ggggattctg gcaggagcgg ctgcatgaca ttgagagcaa agggctgcag cccactccca 3420
[2302] tgactttggt gttcggctgc cgatgctccc aacttgacca tctctaccgc gacgaggtgc 3480
[2303] agaacgccca gcagcgcggg gtgtttggcc gagtcctcac cgccttctcc cgggaacctg 3540
[2304] acaaccccaa gacctacgtg caggacatcc tgaggacgga gctggctgcg gaggtgcacc 3600
[2305] gcgtgctgtg cctcgagcgg ggccacatgt ttgtctgcgg cgatgttacc atggcaacca 3660
[2306] acgtcctgca gaccgtgcag cgcatcctgg cgacggaggg cgacatggag ctggacgagg 3720
[2307] ccggcgacgt catcggcgtg ctgcgggatc agcaacgcta ccacgaagac attttcgggc 3780
[2308] tcacgctgcg cacccaggag gtgacaagcc gcatacgcac ccagagcttt tccttgcagg 3840
[2309] agcgtcagtt gcggggcgca gtgccctggg cgttcgaccc tcccggctca gacaccaaca 3900

[2310] gcccctgaga gccgcctggc tttcccttcc agttccggga gagcggctgc ccgactcagg 3960
[2311] tccgcccgac caggatcagc cccgctcctc ccctcttgag gtggtgcctt ctcacatctg 4020
[2312] tccagaggct gcaaggattc agcattattc ctccaggaag gagcaaaacg cctcttttcc 4080
[2313] ctctctaggc ctgttgcctc gggcctgggt ccgccttaat ctggaaggcc cctcccagca 4140
[2314] gcggtacccc agggcctact gccacccgct tcctgtttct tagtcgaatg ttagattcct 4200
[2315] cttgcctctc tcaggagtat cttacctgta aagtctaatc tctaaatcaa gtatttatta 4260
[2316] ttgaagattt accataaggg actgtgccag atgttaggag aactactaaa gtgcctaccc 4320
[2317] cagctcatgt ggattacaaa aaaaa 4345
[2318] <210> 38
[2319] <211> 2692
[2320] <212> DNA
[2321] <213> Homo sapiens
[2322] <400> 38
[2323] tttaaagctg ggaggttctg ccaccaagca cggccttccc actgggaaca caaacttgct 60
[2324] ggcgggaaga gcccggaaag aaacctgtgg atctcccttc gagatcatcc aaagagaaga 120
[2325] aaggtgacct cacattcgtg ccccttagca gcactctgca gaaatgcctc ctcagctgca 180
[2326] aaacggcctg aacctctcgg ccaaagttgt ccagggaagc ctggacagcc taccccaggc 240
[2327] agtgagggag tttctcgaga ataacgctga gctgtgtcag cctgatcaca tccacatctg 300
[2328] tgacggctct gaggaggaga atgggcggct tctgggccag atggaggaag agggcatcct 360
[2329] caggcggctg aagaagtatg acaactgctg gttggctctc actgacccca gggatgtggc 420
[2330] caggatcgaa agcaagacgg ttatcgtcac ccaagagcaa agagacacag tgcccatccc 480
[2331] caaaacaggc ctcagccagc tcggtcgctg gatgtcagag gaggattttg agaaagcgtt 540
[2332] caatgccagg ttcccagggt gcatgaaagg tcgcaccatg tacgtcatcc cattcagcat 600
[2333] ggggccgctg ggctcgcctc tgtcaaagat cggcatcgag ctgacggatt caccctacgt 660
[2334] ggtggccagc atgcggatca tgacgcggat gggcacgccc gtcctggaag cagtgggcga 720
[2335] tggggagttt gtcaaatgcc tccattctgt ggggtgccct ctgcctttac aaaagccttt 780
[2336] ggtcaacaac tggccctgca acccggagct gacgctcatc gcccacctgc ctgaccgcag 840
[2337] agagatcatc tcctttggca gtgggtacgg cgggaactcg ctgctcggga agaagtgctt 900
[2338] tgctctcagg atggccagcc ggctggccaa ggaggaaggg tggctggcag agcacatgct 960
[2339] gattctgggt ataaccaacc ctgagggtga gaagaagtac ctggcggccg catttcccag 1020
[2340] cgcctgcggg aagaccaacc tggccatgat gaaccccagc ctccccgggt ggaaggttga 1080
[2341] gtgcgtcggg gatgacattg cctggatgaa gtttgacgca caaggtcatt taagggccat 1140
[2342] caacccagaa aatggctttt tcggtgtcgc tcctgggact tcagtgaaga ccaaccccaa 1200
[2343] tgccatcaag accatccaga agaacacaat ctttaccaat gtggccgaga ccagcgacgg 1260
[2344] gggcgtttac tgggaaggca ttgatgagcc gctagcttca ggtgtcacca tcacgtcctg 1320
[2345] gaagaataag gagtggagct cagaggatgg ggaaccttgt gcccacccca actcgaggtt 1380
[2346] ctgcacccct gccagccagt gccccatcat tgatgctgcc tgggagtctc cggaaggtgt 1440
[2347] tcccattgaa ggcattatct ttggaggccg tagacctgct ggtgtccctc tagtctatga 1500
[2348] agctctcagc tggcaacatg gagtctttgt gggggcggcc atgagatcag aggccacagc 1560
[2349] ggctgcagaa cataaaggca aaatcatcat gcatgacccc tttgccatgc ggcccttctt 1620
[2350] tggctacaac ttcggcaaat acctggccca ctggcttagc atggcccagc acccagcagc 1680
[2351] caaactgccc aagatcttcc atgtcaactg gttccggaag gacaaggaag gcaaattcct 1740

[2352] ctggccaggc tttggagaga actccagggt gctggagtgg atgttcaacc ggatcgatgg 1800
[2353] aaaagccagc accaagctca cgcccatagg ctacatcccc aaggaggatg ccctgaacct 1860
[2354] gaaaggcctg gggcacatca acatgatgga gcttttcagc atctccaagg aattctggga 1920
[2355] gaaggaggtg gaagacatcg agaagtatct ggaggatcaa gtcaatgccg acctcccctg 1980
[2356] tgaaatcgag agagagatcc ttgccttgaa gcaaagaata agccagatgt aatcagggcc 2040
[2357] tgagtgcttt acctttaaaa tcattccctt tcccatccat aaggtgcagt aggagcaaga 2100
[2358] gagggcaagt gttcccaaat tgacgccacc ataataatca tcaccacacc gtgagcagat 2160
[2359] ctgaaaggca cactttgatt tttttaagga taagaaccac agaacactgg gtagtagcta 2220
[2360] atgaaattga gaagggaaat cttagcatgc ctccaaaaat tcacatccaa tgcatagttt 2280
[2361] gttcaaattt aaggttactc aggcattgat cttttcagtg ttttttcact ttagctatgt 2340
[2362] ggattagcta gaatgcacac caaaaaaata cttgagctgt atatatatat gtgtgtgtgt 2400
[2363] gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgcatgt atgtgcacat gtgtctgtgt ggtatatttg 2460
[2364] tgtatgtgta tttgtatgta ctgttattga aaatatattt aataccttg gaaaaatctt 2520
[2365] gggcaagatg acctactagt tttccttgaa aaaaagttgc tttgttatta atattgtgct 2580
[2366] taaattattt ttatacacca ttgttcctta cctttacata attgcaatat ttccccctta 2640
[2367] ctacttcttg gaaaaaaatt acaaaatgaa gttttataga aaagaaaaaa aa 2692
[2368] <210> 39
[2369] <211> 3710
[2370] <212> DNA
[2371] <213> Homo sapiens
[2372] <400> 39
[2373] aggacgcgtt tccaagttcc agtgactcct cctgtttggg actcgggggg agagtgcggg 60
[2374] gagacaaata aaacctcggg cggcggcggc tggtgggaag acttgaactt gaatctcgaa 120
[2375] ccactgcatc tccgactctg cccagactct tcactccgcg gcaccctcaa accccagccc 180
[2376] aggccggggc gcacaagcca gccagcgcac ctgcagtcct cgcccggacg cgccgcgccc 240
[2377] cctcggaacc aggctctgct ccgagcagcc ttcgcccctc aagccagcca cagtccccgc 300
[2378] caggccgggt gggcgtcaag atgaaggcgg cccgcttcgt gctgcgcagc gctggctcgc 360
[2379] tcaacggcgc cggcctggtg ccccgagagg tggagcattt ctcgcgctac agcccgtccc 420
[2380] cgctgtccat gaagcagcta ctggactttg gttcagaaaa tgcatgtgaa agaacttctt 480
[2381] ttgcattttt gcgacaagaa ttgcctgtga gactcgccaa cattctgaag gaaattgata 540
[2382] tcctcccgac ccaattagta aatacctctt cagtgcaatt ggttaaaagc tggtatatac 600
[2383] agagcctgat ggatttggtg gaattccatg agaaaagccc agatgaccag aaagcattat 660
[2384] cagactttgt agatacactc atcaaagttc gaaatagaca ccataatgta gtccctacaa 720
[2385] tggcacaagg aatcatagag tataaagatg cctgtacagt tgacccagtc accaatcaaa 780
[2386] atcttcaata tttcttggat cgattttaca tgaaccgtat ttctactcgg atgctgatga 840
[2387] accagcacat tcttatattt agtgactcac agacaggaaa cccaagccac attggaagca 900
[2388] ttgatcctaa ctgtgatgtg gtagcagtgg tccaagatgc ctttgagtgt tcaaggatgc 960
[2389] tctgtgatca gtattattta tcatctccag aattaaagct tacacaagtg aatggaaaat 1020
[2390] ttccagacca accaattcac atcgtgtatg ttccttctca cctccatcat atgctctttg 1080
[2391] aactatttaa gaatgcaatg cgggcaacag ttgaacacca ggaaaatcag ccttccctta 1140
[2392] caccaataga ggttattgtt gtcttgggaa aagaagacct taccattaag atttcagaca 1200
[2393] gaggaggtgg tgttcccctg agaattattg accgcctctt tagttataca tactccactg 1260

[2394] caccaacgcc tgtgatggat aattcccgga atgctccttt ggctggtttt ggttacggct 1320
[2395] tgccaatttc tcgtctgtat gcaaagtact ttcaaggaga tctgaatctc tactctttat 1380
[2396] caggatatgg aacagatgct atcatctact taaaggcttt gtcttctgag tctatagaaa 1440
[2397] aacttccagt ttttaacaag tcagccttca aacattatca gatgagctct gaggctgatg 1500
[2398] actggtgtat cccaagcagg gaaccaaaga acctggcaaa agaagtggcc atgtgaagag 1560
[2399] ggacactcag gacactttac gggatcaaag tgggtctaca ccagtgctgc ttcctgaatg 1620
[2400] tttgtgtgtg aacccttgtt tcctccaaaa caaacgacag caacgaaaac tccttaatca 1680
[2401] gaacactgat ccaatgagga atggagcttg tttctgtgac ccaggagaac ttagtgcaag 1740
[2402] actacaggag ttaacagatg gccagctcct tatttttaa tgtagaataa ctcctgagtt 1800
[2403] tatatcaaat cctgaagaaa taagcctcag ttttccatct gtttttgata agaataagaa 1860
[2404] agggagtgag tgtgaagatg gtggttagca gtttcactaa gactgatatt ttaggcctct 1920
[2405] tgttcacatc aaaagatatt ggtgtcagaa taccagcatt ttcctgccat gcaaaggatt 1980
[2406] aaaacttagt ttacactatg tggttacaaa tatatgtcaa tgtacatttt gaacatattt 2040
[2407] atgtgctatg gaaggaaatg ctggtgacta aaataaggtt tactctgaaa gaggaggaat 2100
[2408] tttattcaaa gcattcaaac attttattca agtgtttcaa aattcaaagc attgtattca 2160
[2409] aagttgcagt gaaggcatca acttatgtaa aaactcagaa ggaaggctcc tctgataaaa 2220
[2410] acacagctcc tttattatgc tgcttttctt gttcacttta cacactaagt aaacacttat 2280
[2411] tgtcaggtgc ctagtcttga gtgaattgtt agatgtgcac tgaactcggg atgttgggga 2340
[2412] ttggagagag agaattgcca aagtaacagc aaaaatatct cttactttgc tttgtttata 2400
[2413] aataaattag tagattggaa aaactagtgt tagggaaaga aatcacatgt tcagagccta 2460
[2414] attcagtagg aagggctttt ctctaccctg aaatgaaggt aatccaaagg catccatttt 2520
[2415] ctaggcttaa aagatatatt tttgatatat ttaattatat tctctacact ccagcattaa 2580
[2416] tatgtctgtt taaaaattac taattctcaa atggctcaag aacattagaa tttaagtacc 2640
[2417] ttttagagta attattttaa gcaaatagcc tggacgtaag agattctcat gccagcatgc 2700
[2418] tttcatttgt cagttgttgt gactgagaga taatgaatga cacctgaaat gcatatggta 2760
[2419] tttttgggag agttaaggta taatttgaag gttggcagac cagttgcgct gattactctt 2820
[2420] agagaagaag aaatggaaaa atgaaagaag gcaggaagga aagaaaggat ataggaagag 2880
[2421] agggaagcag aaggcaggca tttttctatt ttccccacaa attatttcaa aaaaaatctg 2940
[2422] tattttctgg gatatgtcat tggcaagagg aagaactggt gttttgaaag cagtatggat 3000
[2423] tctttaaatg cctctcactc ttacaagata gtaggctttg agataataaa cttacccgtg 3060
[2424] tcaattaaca tttaaactgg catatagaaa aaaaggagga tttttctgca ttgtaaaata 3120
[2425] atcagtatgg tttatatgtt gaatttgaca tttgtgtgta atttcatggt ggcctagtgt 3180
[2426] tgtggtgctt ctggtaatgg taatagaagc tcaactattt ttttgtggat ttcagttttt 3240
[2427] atcatcagaa gtcctagaca gtgacatttc ttaatggtgg gagtccagct catgcatttc 3300
[2428] tgattataca aaacagtttg cagtaggtta tttgtcattt cagtttttta ctgaaatttg 3360
[2429] agctaaacat ttttacatgt aaatacttgt atttaccaaa gatttaaatc agttgattaa 3420
[2430] ttaattaact caaatactgt gaactatctc taaaacacta gaaaaaagaa atgttagtat 3480
[2431] ctcaattaca ccaactgtgc aaatgaactt tgataaaata gaaataatct acattggcct 3540
[2432] ttgtgaaatc tggggaagag ctttaggatt ctagtagatg gatactgaat actcaggccc 3600
[2433] acttaaatta ttaatgtata cattgtgttt ttgtctttat gctatgtaca gagaaatgtg 3660
[2434] ataatttttt ataataaata ttttttatga tgataaaaga aaaaaaaaaa 3710
[2435] <210> 40

[2436] <211> 1295
[2437] <212> DNA
[2438] <213> Homo sapiens
[2439] <400> 40
[2440] ccttcccctg gcccggggag ctgctccttg tgctgccggg aaggtcaaag tcccgcgccc 60
[2441] accaggagag ctcggcaagt atataaggac agaggagcgc gggaccaagc ggcggcgaag 120
[2442] gaggggaaga agagccgcga ccgagagagg ccgccgagcg tccccgccct cagagagcag 180
[2443] cctcccgaga caggcacttg ctggattctc caaaagtatc tgcagtggct gttccaccag 240
[2444] gagagcctca gcctgcctgg aagatgccga gatcgtgctg cagccgctcg ggggccctgt 300
[2445] tgctggcctt gctgcttcag gcctccatgg aagtgcgtgg ctggtgcctg gagagcagcc 360
[2446] agtgtcagga cctcaccacg gaaagcaacc tgctggagtg catccgggcc tgcaagcccg 420
[2447] acctctcggc cgagactccc atgttcccgg gaaatggcga cgagcagcct ctgaccgaga 480
[2448] acccccggaa gtacgtcatg ggccacttcc gctgggaccg attcggccgc cgcaacagca 540
[2449] gcagcagcgg cagcagcggc gcagggcaga agcgcgagga cgtctcagcg ggcgaagact 600
[2450] gcggcccgct gcctgagggc ggccccgagc cccgcagcga tggtgccaag ccgggcccgc 660
[2451] gcgagggcaa gcgctcctac tccatggagc acttccgctg gggcaagccg gtgggcaaga 720
[2452] agcggcgccc agtgaaggtg taccctaacg gcgccgagga cgagtcggcc gaggccttcc 780
[2453] ccctggagtt caagagggag ctgactggcc agcgactccg ggagggagat ggccccgacg 840
[2454] gccctgccga tgacggcgca ggggcccagg ccgacctgga gcacagcctg ctggtggcgg 900
[2455] ccgagaagaa ggacgagggc ccctacagga tggagcactt ccgctggggc agcccgccca 960
[2456] aggacaagcg ctacggcggt ttcatgacct ccgagaagag ccagacgccc ctggtgacgc 1020
[2457] tgttcaaaaa cgccatcatc aagaacgcct acaagaaggg cgagtgaggg cacagcgggg 1080
[2458] ccccagggct accctccccc aggaggtcga ccccaaagcc ccttgctctc ccctgccctg 1140
[2459] ctgccgcctc ccagcctggg gggtcgtggc agataatcag cctcttaaag ctgcctgtag 1200
[2460] ttaggaaata aaacctttca aatttcacat ccacctctga ctttgaatgt aaactgtgtg 1260
[2461] aataaagtaa aaatacgtag ccgtcaaata acagc 1295
[2462] <210> 41
[2463] <211> 6318
[2464] <212> DNA
[2465] <213> Homo sapiens
[2466] <400> 41
[2467] tagtaagaca ggtgccttca gttcactctc agtaaggggc tggttgcctg catgagtgtg 60
[2468] tgctctgtgt cactgtggat tggagttgaa aaagcttgac tggcgtcatt caggagctgg 120
[2469] atggcgtggg acatgtgcaa ccaggactct gagtctgtat ggagtgacat cgagtgtgct 180
[2470] gctctggttg gtgaagacca gcctctttgc ccagatcttc ctgaacttga tctttctgaa 240
[2471] ctagatgtga acgacttgga tacagacagc tttctgggtg gactcaagtg gtgcagtgac 300
[2472] caatcagaaa taatatccaa tcagtacaac aatgagcctt caaacatatt tgagaagata 360
[2473] gatgaagaga atgaggcaaa cttgctagca gtcctcacag agacactaga cagtctccct 420
[2474] gtggatgaag acggattgcc ctcatttgat gcgctgacag atggagacgt gaccactgac 480
[2475] aatgaggcta gtccttcctc catgcctgac ggcacccctc caccccagga ggcagaagag 540
[2476] ccgtctctac ttaagaagct cttactggca ccagccaaca ctcagctaag ttataatgaa 600
[2477] tgcagtggtc tcagtaccca gaaccatgca aatcacaatc acaggatcag aacaaaccct 660

[2478] gcaattgtta agactgagaa ttcatggagc aataaagcga agagtatttg tcaacagcaa 720
[2479] aagccacaaa gacgtccctg ctcggagctt ctcaaatatc tgaccacaaa cgatgaccct 780
[2480] cctcacacca aacccacaga gaacagaaac agcagcagag acaaatgcac ctccaaaaag 840
[2481] aagtcccaca cacagtcgca gtcacaacac ttacaagcca aaccaacaac tttatctctt 900
[2482] cctctgaccc cagagtcacc aaatgacccc aagggttccc catttgagaa caagactatt 960
[2483] gaacgcacct taagtgtgga actctctgga actgcaggcc taactccacc caccactcct 1020
[2484] cctcataaag ccaaccaaga taacccttttt agggcttctc caaagctgaa gtcctcttgc 1080
[2485] aagactgtgg tgccaccacc atcaaagaag cccaggtaca gtgagtcttc tggtacacaa 1140
[2486] ggcaataact ccaccaagaa agggccggag caatccgagt tgtatgcaca actcagcaag 1200
[2487] tcctcagtcc tcactggtgg acacgaggaa aggaagacca agcggcccag tctgcggctg 1260
[2488] tttggtgacc atgactattg ccagtcaatt aattccaaaa cagaaatact cattaatata 1320
[2489] tcacaggagc tccaagactc tagacaacta gaaaataaag atgtctcctc tgattggcag 1380
[2490] gggcagattt gttcttccac agattcagac cagtgctacc tgagagagac tttggaggca 1440
[2491] agcaagcagg tctctccttg cagcacaaga aaacagctcc aagaccagga aatccgagcc 1500
[2492] gagctgaaca agcacttcgg tcatcccagt caagctgttt ttgacgacga agcagacaag 1560
[2493] accggtgaac tgagggacag tgatttcagt aatgaacaat tctccaaact acctatgttt 1620
[2494] ataaattcag gactagccat ggatggcctg tttgatgaca gcgaagatga aagtgataaa 1680
[2495] ctgagctacc cttgggatgg cacgcaatcc tattcattgt tcaatgtgtc tccttcttgt 1740
[2496] tcttctttta actctccatg tagagattct gtgtcaccac ccaaatcctt attttctcaa 1800
[2497] agaccccaaa ggatgcgctc tcgttcaagg tccttttctc gacacaggtc gtgttcccga 1860
[2498] tcaccatatt ccaggtcaag atcaaggtct ccaggcagta gatcctcttc aagatcctgc 1920
[2499] tattactatg agtcaagcca ctacagacac cgcacgcacc gaaattctcc cttgtatgtg 1980
[2500] agatcacgtt caagatcgcc ctacagccgt cggcccaggt atgacagcta cgaggaatat 2040
[2501] cagcacgaga ggctgaagag ggaagaatat cgcagagagt atgagaagcg agagtctgag 2100
[2502] agggccaagc aaagggagag gcagaggcag aaggcaattg aagagcgccg tgtgatttat 2160
[2503] gtcggtaaaa tcagacctga cacaacacgg acagaactga gggaccgttt tgaagttttt 2220
[2504] ggtgaaattg aggagtgcac agtaaatctg cgggatgatg gagacagcta tggtttcatt 2280
[2505] acctaccgtt atacctgtga tgcttttgct gctcttgaaa atggatacac tttgcgcagg 2340
[2506] tcaaacgaaa ctgactttga gctgtacttt tgtggacgca agcaattttt caagtctaac 2400
[2507] tatgcagacc tagattcaaa ctcagatgac tttgaccctg cttccaccaa gagcaagtat 2460
[2508] gactctctgg attttgatag tttactgaaa gaagctcaga gaagcttgcg caggtaacat 2520
[2509] gttccctagc tgaggatgac agagggatgg cgaatacctc atgggacagc gcgtccttcc 2580
[2510] ctaaagacta ttgcaagtca tacttaggaa tttctcctac tttacactct ctgtacaaaa 2640
[2511] acaaaacaaa acaacaacaa tacaacaaga acaacaacaa caataacaac aatggtttac 2700
[2512] atgaacacag ctgctgaaga ggcaagagac agaatgatat ccagtaagca catgtttatt 2760
[2513] catgggtgtc agctttgctt ttcctggagt ctcttggtga tggagtgtgc gtgtgtgcat 2820
[2514] gtatgtgtgt gtgtatgtat gtgtgtggtg tgtgtgcttg gtttagggga agtatgtgtg 2880
[2515] ggtacatgtg aggactgggg gcacctgacc agaatgcgca agggcaaacc atttcaaatg 2940
[2516] gcagcagttc catgaagaca cgcttaaaac ctagaacttc aaaatgttcg tattctattc 3000
[2517] aaaaggaaat atatatatat atatatatat atatatatat atatataaat taaaaaggaa 3060
[2518] agaaaactaa caaccaacca accaaccaac caaccacaaa ccaccctaaa atgacagccg 3120
[2519] ctgatgtctg ggcatcagcc tttgtactct gtttttttaa gaaagtgcag aatcaacttg 3180

[2520] aagcaagctt tctctcataa cgtaatgatt atatgacaat cctgaagaaa ccacaggttc 3240
[2521] catagaacta atatcctgtc tctctctctc tctctctctc tctctttttt ttttcttttt 3300
[2522] ccttttgcca tggaatctgg gtgggagagg atactgcggg caccagaatg ctaaagtttc 3360
[2523] ctaacatttt gaagtttctg tagttcatcc ttaatcctga cacccatgta aatgtccaaa 3420
[2524] atgttgatct tccactgcaa atttcaaaag ccttgtcaat ggtcaagcgt gcagcttgtt 3480
[2525] cagcggttct ttctgaggag cggacaccgg gttacattac taatgagagt tgggtagaac 3540
[2526] tctctgagat gtgttcagat agtgtaattg ctacattctc tgatgtagtt aagtatttac 3600
[2527] agatgttaaa tggagtattt ttattttatg tatatactat acaacaatgt tctttttgt 3660
[2528] tacagctatg cactgtaaat gcagccttct tttcaaaact gctaaatttt tcttaatcaa 3720
[2529] gaatattcaa atgtaattat gaggtgaaac aattattgta cactaacata tttagaagct 3780
[2530] gaacttactg cttatatata tttgattgta aaaacaaaaa gacagtgtgt gtgtctgttg 3840
[2531] agtgcaacaa gagcaaaatg atgctttccg cacatccatc ccttaggtga gcttcaatct 3900
[2532] aagcatcttg tcaagaaata tcctagtccc ctaaaggtat taaccacttc tgcgatattt 3960
[2533] ttccacattt tcttgtcgct tgtttttctt tgaagtttta tacactggat ttgttagggg 4020
[2534] aatgaaattt tctcatctaa aatttttcta gaagatatca tgattttatg taaagtctct 4080
[2535] caatgggtaa ccattaagaa atgtttttat tttctctatc aacagtagtt ttgaaactag 4140
[2536] aagtcaaaaa tcttttaaa atgctgtttt gttttaattt ttgtgatttt aatttgatac 4200
[2537] aaaatgctga ggtaataatt atagtatgat ttttacaata attaatgtgt gtctgaagac 4260
[2538] tatctttgaa gccagtattt ctttcccttg gcagagtatg acgatggtat ttatctgtat 4320
[2539] tttttacagt tatgcatcct gtataaatac tgatatttca ttcctttgtt tactaaagag 4380
[2540] acatatttat cagttgcaga tagcctattt attataaatt atgagatgat gaaaataata 4440
[2541] aagccagtgg aaattttcta cctaggatgc atgacaattg tcaggttgga gtgtaagtgc 4500
[2542] ttcatttggg aaattcagct tttgcagaag cagtgtttct acttgcacta gcatggcctc 4560
[2543] tgacgtgacc atggtgttgt tcttgatgac attgcttctg ctaaatttaa taaaaacttc 4620
[2544] agaaaaacct ccattttgat catcaggatt tcatctgagt gtggagtccc tggaatggaa 4680
[2545] ttcagtaaca tttggagtgt gtattcaagt ttctaaattg agattcgatt actgtttggc 4740
[2546] tgacatgact tttctggaag acatgataca cctactactc aattgttctt ttcctttctc 4800
[2547] tcgcccaaca cgatcttgta agatggattt caccccccagg ccaatgcagc taattttgat 4860
[2548] agctgcattc atttatcacc agcatattgt gttctgagtg aatccactgt ttgtcctgtc 4920
[2549] ggatgcttgc ttgatttttt ggcttcttat ttctaagtag atagaaagca ataaaaatac 4980
[2550] tatgaaatga aagaacttgt tcacaggttc tgcgttacaa cagtaacaca tctttaatcc 5040
[2551] gcctaattct tgttgttctg taggttaaat gcaggtattt taactgtgtg aacgccaaac 5100
[2552] taaagtttac agtctttctt tctgaatttt gagtatcttc tgttgtagaa taataataaa 5160
[2553] aagactatta agagcaataa attatttta agaaatcgag atttagtaaa tcctattatg 5220
[2554] tgttcaagga ccacatgtgt tctctatttt gcctttaaat ttttgtgaac caattttaaa 5280
[2555] tacattctcc tttttgccct ggattgttga catgagtgga atacttggtt tcttttctta 5340
[2556] cttatcaaaa gacagcacta cagatatcat attgaggatt aatttatccc ccctaccccc 5400
[2557] agcctgacaa atattgttac catgaagata gttttcctca atggacttca aattgcatct 5460
[2558] agaattagtg gagcttttgt atcttctgca gacactgtgg gtagcccatc aaaatgtaag 5520
[2559] ctgtgctcct ctcattttta tttttatttt tttgggagag aatatttcaa atgaacacgt 5580
[2560] gcaccccatc atcactggag gcaaatttca gcatagatct gtaggatttt tagaagaccg 5640
[2561] tgggccattg ccttcatgcc gtggtaagta ccacatctac aattttggta accgaactgg 5700

[2562] tgctttagta atgtggattt ttttcttttt taaaagagat gtagcagaat aattcttcca 5760
[2563] gtgcaacaaa atcaattttt tgctaaacga ctccgagaac aacagttggg ctgtcaacat 5820
[2564] tcaaagcagc agagagggaa ctttgcacta ttggggtatg atgtttgggt cagttgataa 5880
[2565] aaggaaacct tttcatgcct ttagatgtga gcttccagta ggtaatgatt atgtgtcctt 5940
[2566] tcttgatggc tgtaatgaga acttcaatca ctgtagtcta agacctgatc tatagatgac 6000
[2567] ctagaatagc catgtactat aatgtgatga ttctaaattt gtacctatgt gacagacatt 6060
[2568] ttcaataatg tgaactgctg atttgatgga gctactttaa gatttgtagg tgaaagtgta 6120
[2569] atactgttgg ttgaactatg ctgaagaggg aaagtgagcg attagttgag cccttgccgg 6180
[2570] gccttttttc cacctgccaa ttctacatgt attgttgtgg ttttattcat tgtatgaaaa 6240
[2571] ttcctgtgat ttttttaaa tgtgcagtac acatcagcct cactgagcta ataaagggaa 6300
[2572] acgaatgttt caaatcta 6318
[2573] <210> 42
[2574] <211> 4790
[2575] <212> DNA
[2576] <213> Homo sapiens
[2577] <400> 42
[2578] ggggaagcgc agtgcgcagg cgcaactgcc tggctctgct cgctccggcg ctccggccca 60
[2579] gctctcgcgg acaagtccag acatcgcgcg ccccccccttc tccgggtccg ccccctcccc 120
[2580] cttctcggcg tcgtcgaaga taaacaatag ttggccggcg agcgcctagt gtgtctcccg 180
[2581] ccgccggatt cggcgggctg cgtgggaccg gcgggatccc ggccagccgg ccatggcggg 240
[2582] gctgtactcg ctgggagtga gcgtcttctc cgaccagggc gggaggaagt acatggagga 300
[2583] cgttactcaa atcgttgtgg agcccgaacc gacggctgaa gaaaagccct cgccgcggcg 360
[2584] gtcgctgtct cagccgttgc ctccgcggcc gtcgccggcc gcccttcccg gcggcgaagt 420
[2585] ctcggggaaa ggcccagcgg tggcagcccg agaggctcgc gaccctctcc cggacgccgg 480
[2586] ggcctcgccg gcacctagcc gctgctgccg ccgccgttcc tccgtggcct ttttcgccgt 540
[2587] gtgcgacggg cacggcgggc gggaggcggc acagtttgcc cgggagcact tgtggggttt 600
[2588] catcaagaag cagaagggtt tcacctcgtc cgagccggct aaggtttgcg ctgccatccg 660
[2589] caaaggcttt ctcgcttgtc accttgccat gtggaagaaa ctggcggaat ggccaaagac 720
[2590] tatgacgggt cttcctagca catcagggac aactgccagt gtggtcatca ttcggggcat 780
[2591] gaagatgtat gtagctcacg taggtgactc aggggtggtt cttggaattc aggatgaccc 840
[2592] gaaggatgac tttgtcagag ctgtggaggt gacacaggac cataagccag aacttcccaa 900
[2593] ggaaagagaa cgaatcgaag gacttggtgg gagtgtaatg aacaagtctg gggtgaatcg 960
[2594] tgtagtttgg aaacgacctc gactcactca caatggacct gttagaagga gcacagttat 1020
[2595] tgaccagatt ccttttctgg cagtagcaag agcacttggt gatttgtgga gctatgattt 1080
[2596] cttcagtggt gaatttgtgg tgtcacctga accagacaca agtgtccaca ctcttgaccc 1140
[2597] tcagaagcac aagtatatta tattggggag tgatggactt tggaatatga ttccaccaca 1200
[2598] agatgccatc tcaatgtgcc aggaccaaga ggagaaaaaa tacctgatgg gtgagcatgg 1260
[2599] acaatcttgt gccaaaatgc ttgtgaatcg agcattgggc cgctggaggc agcgtatgct 1320
[2600] ccgagcagat aacactagtg ccatagtaat ctgcatctct ccagaagtgg acaatcaggg 1380
[2601] aaactttacc aatgaagatg agttatacct gaacctgact gacagccctt cctataatag 1440
[2602] tcaagaaacc tgtgtgatga ctccttcccc atgttctaca ccaccagtca agtcactgga 1500
[2603] ggaggatcca tggccaaggg tgaattctaa ggaccatata cctgccctgg ttcgtagcaa 1560

[2604] tgccttctca gagaattttt tagaggtttc agctgagata gctcgagaga atgtccaagg 1620
[2605] tgtagtcata ccctcaaaag atccagaacc acttgaagaa aattgcgcta aagccctgac 1680
[2606] tttaaggata catgattctt tgaataatag ccttccaatt ggccttgtgc ctactaattc 1740
[2607] aacaaacact gtcatggacc aaaaaaattt gaagatgtca actcctggcc aaatgaaagc 1800
[2608] ccaagaaatt gaaagaaccc ctccaacaaa ctttaaaagg acattagaag agtccaattc 1860
[2609] tggccccctg atgaagaagc atagacgaaa tggcttaagt cgaagtagtg gtgctcagcc 1920
[2610] tgcaagtctc cccacaacct cacagcgaaa gaactctgtt aaactcacca tgcgacgcag 1980
[2611] acttaggggc cagaagaaaa ttggaaatcc tttacttcat caacacagga aaactgtttg 2040
[2612] tgtttgctga aatgcatctg ggaaatgagg tttttccaaa cttaggatat aagagggctt 2100
[2613] tttaaatttg gtgccgatgt tgaacttttt ttaaggggag aaaattaaaa gaaatataca 2160
[2614] gtttgacttt ttggaattca gcagttttat cctggccttg tacttgcttg tattgtaaat 2220
[2615] gtggattttg tagatgttag ggtataagtt gctgtaaaat ttgtgtaaat ttgtatccac 2280
[2616] acaaattcag tctctgaata cacagtattc agagtctctg atacacagta attgtgacaa 2340
[2617] tagggctaaa tgtttaaaga aatcaaaaga atctattaga ttttagaaaa acatttaaac 2400
[2618] tttttaaaat acttattaaa aaatttgtat aagccacttg tcttgaaaac tgtgcaactt 2460
[2619] tttaaagtaa attattaagc agactggaaa agtgatgtat tttcatagtg acctgtgttt 2520
[2620] cacttaatgt ttcttagagc caagtgtctt ttaaacatta ttttttattt ctgatttcat 2580
[2621] aattcagaac taaatttttc atagaagtgt tgagccatgc tacagttagt cttgtcccaa 2640
[2622] ttaaaatact atgcagtatc tcttacatca gtagcatttt tctaaaacct tagtcatcag 2700
[2623] atatgcttac taaatcttca gcatagaagg aagtgtgttt gcctaaaaca atctaaaaca 2760
[2624] attcccttct ttttcatccc agaccaatgg cattattagg tcttaaagta gttactccct 2820
[2625] tctcgtgttt gcttaaaata tgtgaagttt tccttgctat ttcaataaca gatggtgctg 2880
[2626] ctaattccca acatttctta aattatttta tatcatacag ttttcattga ttatatgggt 2940
[2627] atatattcat ctaataaatc agtgaactgt tcctcatgtt gctgaatttg tagttgttgg 3000
[2628] tttattttaa tggtatgtac aagttgagta tcccttatcc aaaatgcttg ggaccagaag 3060
[2629] tgtttcagat tttttaaaat tttggaatat ttgctttata ctgagctttt gagtgttccc 3120
[2630] aatctgaaat tcaaaatgct ctaatgagca tttcctttga gcatcatgcc tgctctgaaa 3180
[2631] aagtttctga ttctggagca ttttggattt tggattttca gattagggat gcttaacctg 3240
[2632] gattaacatt ctgttgtgcc atgatcatgc tttacagtga gtgtatttta tttatttatt 3300
[2633] attttgtttg tttgtttgag atggagtctc actctgtcat ccaggctaga gtgcagtggc 3360
[2634] gtgatctcgg ctgactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gtgattctcc tgcctcaatc 3420
[2635] tctctcccca gaagctggga ttacaggtgt gtgccaccac acccggctaa ttttttttt 3480
[2636] ttttttgag atggagtcta gctctgtcat ccaggctgga gtgcagtggt gtgatctcgg 3540
[2637] ctccctgcaa cctctgcctt ctgggttcct gcgattctcc tgcctcagcc tcctgagtag 3600
[2638] ctgagattac aggcacgcgc cactgtgccc agccaatttt tgtattttta gtagagatgg 3660
[2639] ggtttcacat gtcagtcatg ctggtcttga tctcctgacc tcgtgatcca cccgcctcga 3720
[2640] cctcccaaag tactgggatt acaggcgtga gccaccgcat ccggcctgag ttttatgctt 3780
[2641] tcaatgtatt tcttacattt cagttcaagt gattttcatg tctcagcctc ctgagtagct 3840
[2642] ggaactacag gtgcgtgcca ccatgcctgg ctaagttttg tatttttagt agagatgggt 3900
[2643] tttcatcatg ttggccaaga tggtcttgat ctcttgacct catgatccac cagcctaggc 3960
[2644] ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccgtgcc cagccaacta tgccattatt 4020
[2645] taaccatgtc cacacattct ggttattttc aatattttgc agaagataat tcttgatcgg 4080

[2646] tgtgtcttat gccacaagga ttaaaatatg tattcattgc tacaaaacaa tatctcgaaa 4140
[2647] tttagcagtt taaaacaaca aatattatct ccagtttctg agcctcagaa atctgagagt 4200
[2648] ggtttagctg ggtgatagtc tcgtggtttt ggtcaagcta ccaaccaggg ctacaatctt 4260
[2649] tcgaaggtgt cattggggct agaagatctg cttcccgcaa gactcacagc tgttggcagg 4320
[2650] agacctcagt ttgttgccac atgttcccct ccagagggcc tctcacaaca tggcagttat 4380
[2651] ttgtccccag agcaagcaac accggagggc aaggaagaag ccatgatgtt ttttgtaacc 4440
[2652] tagcctctga aagtgtcata ccaattctgt attttgttgg tcacacagac caagtcaact 4500
[2653] acaacgtggg agactcctac acaaggcatg aattctagga ggtgggcatt tttaagtgtc 4560
[2654] atctggaagg aggctgtcac aacctggaag ttaaaagcat tgatattctg aaatacagcg 4620
[2655] tgtataacat tgttttagta gggtgtgcaa tagttatgtt ttggtaatag cattaatgaa 4680
[2656] caatgttatt ttcatcttcc agacatctgg aagattgctc tagtggagta aaacatctta 4740
[2657] atgtattttg tccctaaata aactatctca ctaacaaaaa aaaaaaaaaa 4790
[2658] <210> 43
[2659] <211> 1637
[2660] <212> DNA
[2661] <213> homo sapiens
[2662] <400> 43
[2663] agagggcccg ctcaccaccc cgtaggcccc gcccctgcgt ctctgcccgc cccgtggcgc 60
[2664] ccgagtgcac tgaagatggc ggctgctgta ggacggttgc tccgagcgtc ggttgcccga 120
[2665] catgtgagtg ccattccttg gggcatttct gccactgcag ccctcaggcc tgctgcatgt 180
[2666] ggaagaacga gcttgacaaa tttattgtgt tctggttcca gtcaagcaaa attattcagc 240
[2667] accagttcct catgccatgc acctgctgtc acccagcatg caccctattt taagggtaca 300
[2668] gccgttgtca atggagagtt caaagaccta agccttgatg actttaaggg gaaatatttg 360
[2669] gtgcttttct tctatccttt ggatttcacc tttgtgtgtc ctacagaaat tgttgctttt 420
[2670] agtgacaaag ctaacgaatt tcacgacgtg aactgtgaag ttgtcgcagt ctcagtggat 480
[2671] tcccacttta gccatcttgc ctggataaat acaccaagaa agaatggtgg tttgggccac 540
[2672] atgaacatcg cactcttgtc agacttaact aagcagattt cccgagacta cggtgtgctg 600
[2673] ttagaaggtt ctggtcttgc actaagaggt ctcttcataa ttgaccccaa tggagtcatc 660
[2674] aagcatttga gcgtcaacga tctcccagtg ggccgaagcg tggaagaaac cctccgcttg 720
[2675] gtgaaggcgt tccagtatgt agaaacacat ggagaagtct gcccagcgaa ctggacaccg 780
[2676] gattctccta cgatcaagcc aagtccagct gcttccaaag agtactttca gaaggtaaat 840
[2677] cagtagatca cccatgtgta tctgcacctt ctcaactgag agaagaacca cagttgaaac 900
[2678] ctgcttttat cattttcaag atggttattt gtagaaggca aggaaccaat tatgcttgta 960
[2679] ttcataagta ttactctaaa tgttttgttt ttgtaattct ggctaagacc ttttaaacat 1020
[2680] ggttagttgc tagtacaagg aatcctttat tggtaacatc ttggtggctg gctagctagt 1080
[2681] ttctacagaa cataatttgc ctctatagaa ggctattctt agatcatgtc tcaatggaaa 1140
[2682] cactcttctt tcttagcctt acttgaatct tgcctataat aaagtagagc aacacacatt 1200
[2683] gaaagcttct gatcaacggt cctgaaattt tcatcttgaa tgtctttgta ttaaactgaa 1260
[2684] ttttctttta agctaacaaa gatcataatt ttcaatgatt agccgtgtaa ctcctgcaat 1320
[2685] gaatgtttat gtgattgaag caaatgtgaa tcgtattatt ttaaaaagtg gcagagtgac 1380
[2686] ttaactgatc atgcatgatc cctcatccct gaaattgagt ttatgtagtc attttactta 1440
[2687] ttttattcat tagctaactt tgtctatgta tatttctaga tattgattag tgtaatcgat 1500

[2688] tataaaggat atttatcaaa tccagggatt gcattttgaa attataatta ttttctttgc 1560
[2689] tgaagtattc attgtaaaac atacaaaata aacatatttt aaaacatttg cattttacca 1620
[2690] ccaaaaaaaa aaaaaaa 1637
[2691] <210> 44
[2692] <211> 6582
[2693] <212> DNA
[2694] <213> Homo sapiens
[2695] <400> 44
[2696] agagggcaag gagagagcag agaacacact ttgccttctc tttggtattg agtaatatca 60
[2697] accaaattgc agacatctca acactttggc caggcagcct gctgagcaag gtacctcagc 120
[2698] cagcatggca gcctctttcc cacccacctt gggactcagt tctgccccag atgaaattca 180
[2699] gcacccacat attaaatttt cagaatggaa atttaagctg ttccgggtga gatcctttga 240
[2700] aaagacacct gaagaagctc aaaaggaaaa gaaggattcc tttgagggga aaccctctct 300
[2701] ggagcaatct ccagcagtcc tggacaaggc tgatggtcag aagccagtcc caactcagcc 360
[2702] attgttaaaa gcccacccta agttttcaaa gaaatttcac gacaacgaga aagcaagagg 420
[2703] caaagcgatc catcaagcca accttcgaca tctctgccgc atctgtggga attcttttag 480
[2704] agctgatgag cacaacagga gatatccagt ccatggtcct gtggatggta aaaccctagg 540
[2705] ccttttacga aagaaggaaa agagagctac ttcctggccg gacctcattg ccaaggtttt 600
[2706] ccggatcgat gtgaaggcag atgttgactc gatccacccc actgagttct gccataactg 660
[2707] ctggagcatc atgcacagga agtttagcag tgccccatgt gaggtttact tcccgaggaa 720
[2708] cgtgaccatg gagtggcacc cccacacacc atcctgtgac atctgcaaca ctgcccgtcg 780
[2709] gggactcaag aggaagagtc ttcagccaaa cttgcagctc agcaaaaaac tcaaaactgt 840
[2710] gcttgaccaa gcaagacaag cccgtcagcg caagagaaga gctcaggcaa ggatcagcag 900
[2711] caaggatgtc atgaagaaga tcgccaactg cagtaagata catcttagta ccaagctcct 960
[2712] tgcagtggac ttcccagagc actttgtgaa atccatctcc tgccagatct gtgaacacat 1020
[2713] tctggctgac cctgtggaga ccaactgtaa gcatgtcttt tgccgggtct gcattctcag 1080
[2714] atgcctcaaa gtcatgggca gctattgtcc ctcttgccga tatccatgct tccctactga 1140
[2715] cctggagagt ccagtgaagt cctttctgag cgtcttgaat tccctgatgg tgaaatgtcc 1200
[2716] agcaaaagag tgcaatgagg aggtcagttt ggaaaaatat aatcaccaca tctcaagtca 1260
[2717] caaggaatca aaagagattt ttgtgcacat taataaaggg ggccggcccc gccaacatct 1320
[2718] tctgtcgctg actcggagag ctcagaagca ccggctgagg gagctcaagc tgcaagtcaa 1380
[2719] agcctttgct gacaaagaag aaggtggaga tgtgaagtcc gtgtgcatga ccttgttcct 1440
[2720] gctggctctg agggcgagga atgagcacag gcaagctgat gagctggagg ccatcatgca 1500
[2721] gggaaagggc tctggcctgc agccagctgt ttgcttggcc atccgtgtca acaccttcct 1560
[2722] cagctgcagt cagtaccaca agatgtacag gactgtgaaa gccatcacag ggagacagat 1620
[2723] ttttcagcct ttgcatgccc ttcggaatgc tgagaaggta cttctgccag gctaccacca 1680
[2724] ctttgagtgg cagccacctc tgaagaatgt gtcttccagc actgatgttg gcattattga 1740
[2725] tgggctgtct ggactatcat cctctgtgga tgattaccca gtggacacca ttgcaaagag 1800
[2726] gttccgctat gattcagctt tggtgtctgc tttgatggac atggaagaag acatcttgga 1860
[2727] aggcatgaga tcccaagacc ttgatgatta cctgaatggc cccttcactg tggtggtgaa 1920
[2728] ggagtcttgt gatggaatgg gagacgtgag tgagaagcat gggagtgggc ctgtagttcc 1980
[2729] agaaaaggca gtccgttttt cattcacaat catgaaaatt actattgccc acagctctca 2040

[2730] gaatgtgaaa gtatttgaag aagccaaacc taactctgaa ctgtgttgca agccattgtg 2100
[2731] ccttatgctg gcagatgagt ctgaccacga gacgctgact gccatcctga gtcctctcat 2160
[2732] tgctgagagg gaggccatga agagcagtga attaatgctt gagctgggag gcattctccg 2220
[2733] gactttcaag ttcatcttca ggggcaccgg ctatgatgaa aaacttgtgc gggaagtgga 2280
[2734] aggcctcgag gcttctggct cagtctacat ttgtactctt tgtgatgcca cccgtctgga 2340
[2735] agcctctcaa aatcttgtct tccactctat aaccagaagc catgctgaga acctggaacg 2400
[2736] ttatgaggtc tggcgttcca acccttacca tgagtctgtg gaagaactgc gggatcgggt 2460
[2737] gaaaggggtc tcagctaaac ctttcattga gacagtccct tccatagatg cactccactg 2520
[2738] tgacattggc aatgcagctg agttctacaa gatcttccag ctagagatag gggaagtgta 2580
[2739] taagaatccc aatgcttcca aagaggaaag gaaaaggtgg caggccacac tggacaagca 2640
[2740] tctccggaag aagatgaacc tcaaaccaat catgaggatg aatggcaact ttgccaggaa 2700
[2741] gctcatgacc aaagagactg tggatgcagt ttgtgagtta attccttccg aggagaggca 2760
[2742] cgaggctctg agggagctga tggatcttta cctgaagatg aaaccagtat ggcgatcatc 2820
[2743] atgccctgct aaagagtgcc cagaatccct ctgccagtac agtttcaatt cacagcgttt 2880
[2744] tgctgagctc ctttctacga agttcaagta taggtatgag ggaaaaatca ccaattattt 2940
[2745] tcacaaaacc ctggcccatg ttcctgaaat tattgagagg gatggctcca ttggggcatg 3000
[2746] ggcaagtgag ggaaatgagt ctggtaacaa actgtttagg cgcttccgga aaatgaatgc 3060
[2747] caggcagtcc aaatgctatg agatggaaga tgtcctgaaa caccactggt tgtacacctc 3120
[2748] caaatacctc cagaagttta tgaatgctca taatgcatta aaaacctctg ggtttaccat 3180
[2749] gaaccctcag gcaagcttag gggacccatt aggcatagag gactctctgg aaagccaaga 3240
[2750] ttcaatggaa ttttaagtag ggcaaccact tatgagttgg tttttgcaat tgagtttccc 3300
[2751] tctgggttgc attgagggct tctcctagca ccctttactg ctgtgtatgg ggcttcacca 3360
[2752] tccaagaggt ggtaggttgg agtaagatgc tacagatgct ctcaagtcag gaatagaaac 3420
[2753] tgatgagctg attgcttgag gcttttagtg agttccgaaa agcaacagga aaaatcagtt 3480
[2754] atctgaaagc tcagtaactc agaacaggag taactgcagg ggaccagaga tgagcaaaga 3540
[2755] tctgtgtgtg ttggggagct gtcatgtaaa tcaaagccaa ggttgtcaaa gaacagccag 3600
[2756] tgaggccagg aaagaaattg gtcttgtggt tttcattttt ttccccctg attgattata 3660
[2757] ttttgtattg agatatgata agtgccttct atttcatttt tgaataattc ttcattttta 3720
[2758] taattttaca tatcttggct tgctatataa gattcaaaag agctttttaa atttttctaa 3780
[2759] taatatctta catttgtaca gcatgatgac ctttacaaag tgctctcaat gcatttaccc 3840
[2760] attcgttata taaatatgtt acatcaggac aactttgaga aaatcagtcc ttttttatgt 3900
[2761] ttaaattatg tatctattgt aaccttcaga gtttaggagg tcatctgctg tcatggattt 3960
[2762] ttcaataatg aatttagaat acacctgtta gctacagtta gttattaaat cttctgataa 4020
[2763] tatatgttta cttagctatc agaagccaag tatgattctt tatttttact ttttcatttc 4080
[2764] aagaaattta gagtttccaa atttagagct tctgcataca gtcttaaagc cacagaggct 4140
[2765] tgtaaaaata taggttagct tgatgtctaa aaatatattt catgtcttac tgaaacattt 4200
[2766] tgccagactt tctccaaatg aaacctgaat caatttttct aaatctaggt ttcatagagt 4260
[2767] cctctcctct gcaatgtgtt attctttcta taatgatcag tttactttca gtggattcag 4320
[2768] aattgtgtag caggataacc ttgtattttt ccatccgcta agtttagatg gagtccaaac 4380
[2769] gcagtacagc agaagagtta acatttacac agtgcttttt accactgtgg aatgttttca 4440
[2770] cactcatttt tccttacaac aattctgagg agtaggtgtt gttattatct ccatttgatg 4500
[2771] ggggtttaaa tgatttgctc aaagtcattt aggggtaata aatacttggc ttggaaattt 4560

[2772] aacacagtcc ttttgtctcc aaagcccttc ttctttccac cacaaattaa tcactatgtt 4620
[2773] tataaggtag tatcagaatt tttttaggat tcacaactaa tcactatagc acatgacctt 4680
[2774] gggattacat ttttatgggg caggggtaag caagttttta aatcatttgt gtgctctggc 4740
[2775] tcttttgata gaagaaagca acacaaaagc tccaaagggc cccctaaccc tcttgtggct 4800
[2776] ccagttattt ggaaactatg atctgcatcc ttaggaatct gggatttgcc agttgctggc 4860
[2777] aatgtagagc aggcatggaa ttttatatgc tagtgagtca taatgatatg ttagtgttaa 4920
[2778] ttagtttttt cttcctttga ttttattggc cataattgct actcttcata cacagtatat 4980
[2779] caaagagctt gataatttag ttgtcaaaag tgcatcggcg acattatctt taattgtatg 5040
[2780] tatttggtgc ttcttcaggg attgaactca gtatctttca ttaaaaaaca cagcagtttt 5100
[2781] ccttgctttt tatatgcaga atatcaaagt catttctaat ttagttgtca aaaacatata 5160
[2782] catattttaa cattagtttt tttgaaaact cttggttttg ttttttgga aatgagtggg 5220
[2783] ccactaagcc acactttccc ttcatcctgc ttaatccttc cagcatgtct ctgcactaat 5280
[2784] aaacagctaa attcacataa tcatcctatt tactgaagca tggtcatgct ggtttataga 5340
[2785] ttttttaccc atttctactc tttttctcta ttggtggcac tgtaaatact ttccagtatt 5400
[2786] aaattatcct tttctaacac tgtaggaact attttgaatg catgtgacta agagcatgat 5460
[2787] ttatagcaca acctttccaa taatccctta atcagatcac attttgataa accctgggaa 5520
[2788] catctggctg caggaatttc aatatgtaga aacgctgcct atggtttttt gcccttactg 5580
[2789] ttgagactgc aatatcctag accctagttt tatactagag ttttattttt agcaatgcct 5640
[2790] attgcaagtg caattatata ctccagggaa attcaccaca ctgaatcgag catttgtgtg 5700
[2791] tgtatgtgtg aagtatatac tgggacttca gaagtgcaat gtatttttct cctgtgaaac 5760
[2792] ctgaatctac aagttttcct gccaagccac tcaggtgcat tgcagggacc agtgataatg 5820
[2793] gctgatgaaa attgatgatt ggtcagtgag gtcaaaagga gccttgggat taataaacat 5880
[2794] gcactgagaa gcaagaggag gagaaaaaga tgtctttttc ttccaggtga actggaattt 5940
[2795] agttttgcct cagatttttt tcccacaaga tacagaagaa gataaagatt tttttggttg 6000
[2796] agagtgtggg tcttgcatta catcaaacag agttcaaatt ccacacagat aagaggcagg 6060
[2797] atatataagc gccagtggta gttgggagga ataaaccatt atttggatgc aggtggtttt 6120
[2798] tgattgcaaa tatgtgtgtg tcttcagtga ttgtatgaca gatgatgtat tcttttgatg 6180
[2799] ttaaaagatt ttaagtaaga gtagatacat tgtacccatt ttacattttc ttattttaac 6240
[2800] tacagtaatc tacataaata tacctcagaa atcatttttg gtgattattt tttgttttgt 6300
[2801] agaattgcac ttcagtttat tttcttacaa ataaccttac attttgttta atggcttcca 6360
[2802] agagcctttt tttttttgt atttcagaga aaattcaggt accaggatgc aatggattta 6420
[2803] tttgattcag gggacctgtg tttccatgtc aaatgttttc aaataaaatg aaatatgagt 6480
[2804] ttcaatactt tttatatttt aatatttcca ttcattaata ttatggttat tgtcagcaat 6540
[2805] tttatgtttg aatatttgaa ataaaagttt aagatttgaa aa 6582
[2806] <210> 45
[2807] <211> 2457
[2808] <212> DNA
[2809] <213> Homo sapiens
[2810] <400> 45
[2811] attagatcag tgttcataag aacatctgta ggcacacata cacactctct ttacagtcag 60
[2812] ccttctgctt gccacagtca tagtgggcag tcagtgaatc ttccccaagt gctgacaatt 120
[2813] aatacctggt ttagcggcaa agattcagag aggcgtgagc agcccctctg gccttcagac 180

[2814] aaaaatctac gtaccatcag aaactatgtc tctgcagatg gtaacagtca gtaataacat 240
[2815] agccttaatt cagccaggct tctcactgat gaattttgat ggacaagttt tcttctttgg 300
[2816] acaaaaaggc tggcccaaaa gatcctgccc cactggagtt ttccatctgg atgtaaagca 360
[2817] taaccatgtc aaactgaagc ctacaatttt ctctaaggat tcctgctacc tccctcctct 420
[2818] tcgctaccca gccacttgca cattcaaagg cagcttggag tctgaaaagc atcaatacat 480
[2819] catccatgga gggaaaacac caaacaatga ggtttcagat aagatttatg tcatgtctat 540
[2820] tgtttgcaag aacaacaaaa aggttacttt tcgctgcaca gagaaagact tggtaggaga 600
[2821] tgttcctgaa gccagatatg gtcattccat taatgtggtg tacagccgag ggaaaagtat 660
[2822] gggtgttctc tttggaggac gctcatacat gccttctacc cacagaacca cagaaaaatg 720
[2823] gaatagtgta gctgactgcc tgccctgtgt tttcctggtg gattttgaat ttgggtgtgc 780
[2824] tacatcatac attcttccag aacttcagga tgggctatct tttcatgtct ctattgccaa 840
[2825] aaatgacacc atctatattt taggaggaca ttcacttgcc aataatatcc ggcctgccaa 900
[2826] cctgtacaga ataagggttg atcttcccct gggtagccca gctgtgaatt gcacagtctt 960
[2827] gccaggagga atctctgtct ccagtgcaat cctgactcaa actaacaatg atgaatttgt 1020
[2828] tattgttggt ggctatcagc ttgaaaatca aaaaagaatg atctgcaaca tcatctcttt 1080
[2829] agaggacaac aagatagaaa ttcgtgagat ggagacccca gattggaccc cagacattaa 1140
[2830] gcacagcaag atatggtttg gaagcaacat gggaaatgga actgtttttc ttggcatacc 1200
[2831] aggagacaat aaacaagttg tttcagaagg attctatttc tatatgttga aatgtgctga 1260
[2832] agatgatact aatgaagagc agacaacatt cacaaacagt caaacatcaa cagaagatcc 1320
[2833] aggggattcc actccctttg aagactctga agaattttgt ttcagtgcag aagcaaatag 1380
[2834] ttttgatggt gatgatgaat ttgacaccta taatgaagat gatgaagaag atgagtctga 1440
[2835] gacaggctac tggattacat gctgccctac ttgtgatgtg gatatcaaca cttgggtacc 1500
[2836] attctattca actgagctca acaaacccgc catgatctac tgctctcatg gggatgggca 1560
[2837] ctgggtccat gctcagtgca tggatctggc agaacgcaca ctcatccatc tgtcagcagg 1620
[2838] aagcaacaag tattactgca atgagcatgt ggagatagca agagctctac acactcccca 1680
[2839] aagagtccta cccttaaaaa agcctccaat gaaatccctc cgtaaaaaag gttctggaaa 1740
[2840] aatcttgact cctgccaaga aatcctttct tagaaggttg tttgattagt tttgcaaaag 1800
[2841] cctttcagat tcaggtgtat ggaatttttg aatctatttt taaaatcata acattgattt 1860
[2842] taaaaataca tttttgttta tttaaaatgc ctatgttttc ttttagttac atgaattaag 1920
[2843] ggccagaaaa aagtgtttat aatgcaatga taaataaagt cattctagac cctatacatt 1980
[2844] ttgaaaatat tttacccaaa tactcaattt actaatttat tcttcactga ggatttctga 2040
[2845] tctgattttt tattcaacaa accttaaaca cccagaagca gtaataatca tcgaggtatg 2100
[2846] tttatattta ttatataagt cttggtaaca aataacctat aaagtgttta tgacaaattt 2160
[2847] agccaataaa gaaattaaca cccaaaagaa ttaaattgat tattttgtgc aacataacaa 2220
[2848] ttcggcagtt ggccaaaact taaaagcaag atctactaca tcccacatta gtgttcttta 2280
[2849] tataccttca agcaaccctt tggattatgc ccatgaacaa gttagtttct catagcttta 2340
[2850] cagatgtaga tataaatata aatatatgta tacatataga tagataatgt tctccactga 2400
[2851] cacaaaagaa gaaataaata atctacatca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2457
[2852] <210> 46
[2853] <211> 4903
[2854] <212> DNA
[2855] <213> Homo sapiens

[2856] <400> 46

[2857] gtcgtttgcg gcggcgcagg cgcggtgcgg gcggcggacg ggcgggcgct tcgccgtttg 60

[2858] aatggctgcg ggcccgggcc ctcacctcac ctgaggtccg gccgcccagg ggtgcgctat 120

[2859] gccgtcggga ggtgaccagt cgccaccgcc cccgcctccc cctccggcgg cggcagcctc 180

[2860] ggatgaggag gaggaggacg acggcgaggc ggaagacgcc gcgccgcctg ccgagtcgcc 240

[2861] caccccctcag atccagcagc ggttcgacga gctgtgcagc cgcctcaaca tggacgaggc 300

[2862] ggcgcgggcc gaggcctggg acagctaccg cagcatgagc gaaagctaca cgctggaggg 360

[2863] aaatgatctt cattggttag catgtgcctt atatgtggct tgcagaaaat ctgttccaac 420

[2864] tgtaagcaaa gggacagtgg aaggaaacta tgtatcttta actagaatcc tgaaatgttc 480

[2865] agagcagagc ttaatcgaat tttttaataa gatgaagaag tgggaagaca tggcaaatct 540

[2866] acccccacat ttcagagaac gtactgagag attagaaaga aacttcactg tttctgctgt 600

[2867] aatttttaag aaatatgaac ccatttttca ggacatcttt aaataccctc aagaggagca 660

[2868] acctcgtcag cagcgaggaa ggaaacagcg gcgacagccc tgtactgtgt ctgaaatttt 720

[2869] ccatttttgt tgggtgcttt ttatatatgc aaaaggtaat ttccccatga ttagtgatga 780

[2870] tttggtcaat tcttatcacc tgctgctgtg tgctttggac ttagtttatg gaaatgcact 840

[2871] tcagtgttct aatcgtaaag aacttgtgaa ccctaatttt aaaggcttat ctgaagattt 900

[2872] tcatgctaaa gattctaaac cttcctctga ccccccttgt atcattgaga aactgtgttc 960

[2873] cttacatgat ggcctagttt tggaagcaaa ggggataaag gaacatttct ggaaacccta 1020

[2874] tattaggaaa ctttatgaaa aaaagctcct taagggaaaa gaagaaaatc tcactgggtt 1080

[2875] tctagaacct gggaactttg gagagagttt taaagccatc aataaggcct atgaggagta 1140

[2876] tgttttatct gttgggaatt tagatgagcg gatatttctt ggagaggatg ctgaggagga 1200

[2877] aattgggact ctctcaaggt gtctgaacgc tggttcagga acagagactg ctgaaagggt 1260

[2878] gcagatgaaa aacatcttac agcagcattt tgacaagtcc aaagcactta gaatctccac 1320

[2879] accactaact ggtgttaggt acattaagga gaatagccct tgtgtgactc cagtttctac 1380

[2880] agctacgcat agcttgagtc gtcttcacac catgctgaca ggcctcagga atgcaccaag 1440

[2881] tgagaaactg gaacagattc tcaggacatg ttccagagat ccaacccagg ctattgctaa 1500

[2882] cagactgaaa gaaatgtttg aaatatattc tcagcatttc cagccagacg aggatttcag 1560

[2883] taattgtgct aaagaaattg ccagcaaaca ttttcgtttt gcggagatgc tttactataa 1620

[2884] agtattagaa tctgttattg agcaggaaca aaaaagacta ggagacatgg atttatctgg 1680

[2885] tattctggaa caagatgcgt tccacagatc tctcttggcc tgctgccttg aggtcgtcac 1740

[2886] tttttcttat aagcctcctg ggaattttcc atttattact gaaatatttg atgtgcctct 1800

[2887] ttatcatttt tataaggtga tagaagtatt cattagagca gaagatggcc tttgtagaga 1860

[2888] ggtggtaaaa caccttaatc agattgaaga acagatctta gatcatttgg catggaaacc 1920

[2889] agagtctcca ctctgggaaa aaattagaga caatgaaaac agagttccta catgtgaaga 1980

[2890] ggtcatgcca cctcagaacc tggaaagggc agatgaaatt tgcattgctg gctccccttt 2040

[2891] gactcccaga agggtgactg aagttcgtgc tgatactgga ggacttggaa ggagcataac 2100

[2892] atctccaacc acattatacg ataggtacag ctccccacca gccagcacta ccagaaggcg 2160

[2893] gctatttgtt gagaatgata gcccctctga tggagggacg cctgggcgca tgcccccaca 2220

[2894] gcccctagtc aatgctgtcc ctgtgcagaa tgtatctggg gagactgttt ctgtcacacc 2280

[2895] agttcctgga cagactttgg tcaccatggc aaccgccact gtcacagcca acaatgggca 2340

[2896] aacggtaacc attcctgtgc aaggtattgc caatgaaaat ggagggataa cattcttccc 2400

[2897] tgtccaagtc aatgttgggg ggcaggcaca agctgtgaca ggctccatcc agcccctcag 2460

[2898] tgctcaggcc ctggctggaa gtctgagctc tcaacaggtg acaggaacaa ctttgcaagt 2520
[2899] ccctggtcaa gtggccattc aacagatttc cccaggtggc caacagcaga agcaaggcca 2580
[2900] gtctgtaacc agcagtagta atagacccag gaagaccagc tctttatcgc ttttctttag 2640
[2901] aaaggtatac catttagcag ctgtccgcct tcgggatctc tgtgccaaac tagatatttc 2700
[2902] agatgaattg aggaaaaaaa tctggacctg ctttgaattc tccataattc agtgtcctga 2760
[2903] acttatgatg gacagacatc tggaccagtt attaatgtgt gccatttatg tgatggcaaa 2820
[2904] ggtcacaaaa gaagataagt ccttccagaa cattatgcgt tgttatagga ctcagccgca 2880
[2905] ggcccggagc caggtgtata gaagtgtttt gataaaaggg aaaagaaaaa gaagaaattc 2940
[2906] tggcagcagt gatagcagaa gccatcagaa ttctccaaca gaactaaaca aagatagaac 3000
[2907] cagtagagac tccagtccag ttatgaggtc aagcagcacc ttgccagttc cacagcccag 3060
[2908] cagtgctcct cccacaccta ctcgcctcac aggtgccaac agtgacatgg aagaagagga 3120
[2909] gaggggagac ctcattcagt tctacaacaa catctacatc aaacagatta agacatttgc 3180
[2910] catgaagtac tcacaggcaa atatggatgc tcctccactc tctccctatc catttgtaag 3240
[2911] aacaggctcc cctcgccgaa tacagttgtc tcaaaatcat cctgtctaca tttccccaca 3300
[2912] taaaaatgaa acaatgcttt ctcctcgaga aaagattttc tattacttca gcaacagtcc 3360
[2913] ttcaaagaga ctgagagaaa ttaatagtat gatacgcaca ggagaaactc ctactaaaaa 3420
[2914] gagaggaatt cttttggaag atggaagtga atcacctgca aaaagaattt gcccagaaaa 3480
[2915] tcattctgcc ttattacgcc gtctccaaga tgtagctaat gaccgtggtt cccactgagg 3540
[2916] ttagtctctt gtattaaact cttcacaaaa tctgtttagc agcagccttt aatgcatcta 3600
[2917] gattatggag ctttttcct taatccagct gatgagttac agcctgttag taacatgagg 3660
[2918] ggacattttg gtgagaaatg ggacttaact ccttccagtg tccttagaac attttaattc 3720
[2919] atcccaactg tctttttttc cctaccattc agtgattact gtcaaggctg cttagaatcc 3780
[2920] aaacttggat ttttgactct ggcaaagctt ttagaaatac tgcaagaaaa tgatgtgtac 3840
[2921] ccaaacgtga gcataggagg cttctgttga cgtactccaa cagaagaact gtgtttcaag 3900
[2922] ttcaatccta cctgttttgt ggtcagctgt agtcctcata aaaagcaaaa caaaaattag 3960
[2923] gtattttgtc ctaaaacacc tggtaggagt gtgtgatttt ttgcattcct gacaaaggag 4020
[2924] agcacaccca ggtttggagg tcctaggtca ttagccctcg tctcccgttc cctttgtgca 4080
[2925] catcttccct ctccccattc ggtgtggtgc agtgtgaaaa gtccttgatt gttcgggtgt 4140
[2926] gcaatgtctg agtgaacctg tataagtgga ggcactttag ggctgtaaaa tgcatgattt 4200
[2927] tgtaacccag attttgctgt atatttgtga tagcactttc tacaatgtga actttattaa 4260
[2928] atacaaaact tccaggctaa acatccaata ttttctttaa tgcttttata ttttttaaa 4320
[2929] atgttaaaac ccctatagcc acctttttggg aatgttttaa attctccagt tttttgttat 4380
[2930] atagggatca accagctaag aaaagatttt aatcaagttg aattgagggg attaatatga 4440
[2931] aaacttatga cctcttcctt taggagggag ttatctaaaa gaaatgtcta ttaaggtgat 4500
[2932] atatttaaaa atatttttgg gtgttcctgg cagtttaaaa aaattggttg gagaatttag 4560
[2933] gtttttatta gtaccatagt accatttata caaattagaa aatgttattt aacagctgaa 4620
[2934] ttatctatac atatctttat taatcactat tgttccagca gttttcaagt caaattaata 4680
[2935] atcttattag ggagaaaatt caattgtaaa ttgaatcagt ataaacaaag ttactaggta 4740
[2936] acttcatatt gctgagagaa atatggaact tacattgttc aattagaata gtgttctgca 4800
[2937] aaaatattta taaaacttct caagatactg ctactgtaat tttatatgaa gataagtgta 4860
[2938] tttttcaata aagcatttat aaattaaaaa aaaaaaaaaa aaa 4903
[2939] <210> 47

[2940] <211> 5189

[2941] <212> DNA

[2942] <213> Homo sapiens

[2943] <400> 47

[2944] ggactgcgaa aggagcaggg ttgcggagct agggctccag cctgcggccg cgcattcttg 60

[2945] cgtctggcca gccgcgagct ctaagggtcg gccccgcccg gtccgcccc gcggctccct 120

[2946] gccaggctct cgcgggcgcg ctcggggtgg ggcctcgcgg ctggcggaga tgcggccggg 180

[2947] gctgcgcggt ggtgatgcga gcctgctggg cggcgcgccg gggcagccgg agccgcgcgc 240

[2948] cgcggcgctg taatcggaca ccaagagcgc tcgcccccgg cctccggcca ctttccattc 300

[2949] actccgaggt gcttgattga gcgacgcgga gaagagctcc gggtgccgcg gcactgcagc 360

[2950] gctgagattc ctttacaaag aaactcagag gaccgggaag aaagaatttc acctttgcga 420

[2951] cgtgctagaa aataaggtcg tctgggaaaa ggactggaga cacaagcgca tccaaccccg 480

[2952] gtagcaaact gatgactttt ccgtgctgat ttctttcaac ctcggtattt tcccttggat 540

[2953] attaacttgc atatctgaag aaatggcatt ccggacaatt tgcgtgttgg ttggagtatt 600

[2954] tatttgttct atctgtgtga aaggatcttc ccagccccaa gcaagagttt atttaacatt 660

[2955] tgatgaactt cgagaaacca agacctctga atacttcagc ctttcccacc atcctttaga 720

[2956] ctacaggatt ttattaatgg atgaagatca ggaccggata tatgtgggaa gcaaagatca 780

[2957] cattctttcc ctgaatatta acaatataag tcaagaagct ttgagtgttt tctggccagc 840

[2958] atctacaatc aaagttgaag aatgcaaaat ggctggcaaa gatcccacac acggctgtgg 900

[2959] gaactttgtc cgtgtaattc agactttcaa tcgcacacat ttgtatgtct gtgggagtgg 960

[2960] cgctttcagt cctgtctgta cttacttgaa cagagggagg agatcagagg accaagtttt 1020

[2961] catgattgac tccaagtgtg aatctggaaa aggacgctgc tctttcaacc ccaacgtgaa 1080

[2962] cacggtgtct gttatgatca atgaggagct tttctctgga atgtatatag atttcatggg 1140

[2963] gacagatgct gctatttttc gaagtttaac caagaggaat gcggtcagaa ctgatcaaca 1200

[2964] taattccaaa tggctaagtg aacctatgtt tgtagatgca catgtcatcc cagatggtac 1260

[2965] tgatccaaat gatgctaagg tgtacttctt cttcaaagaa aaactgactg acaataacag 1320

[2966] gagcacgaaa cagattcatt ccatgattgc tcgaatatgt cctaatgaca ctggtggact 1380

[2967] gcgtagcctt gtcaacaagt ggaccacttt cttaaaggcg aggctggtgt gctcggtaac 1440

[2968] agatgaagac ggcccagaaa cacactttga tgaattagag gatgtgtttc tgctggaaac 1500

[2969] tgataacccg aggacaacac tagtgtatgg catttttaca acatcaagct cagttttcaa 1560

[2970] aggatcagcc gtgtgtgtgt atcatttatc tgatatacag actgtgttta atgggccttt 1620

[2971] tgcccacaaa gaagggccca atcatcagct gatttcctat cagggcagaa ttccatatcc 1680

[2972] tcgccctgga acttgtccag gaggagcatt tacacccaat atgcgaacca ccaaggagtt 1740

[2973] cccagatgat gttgtcactt ttattcggaa ccatcctctc atgtacaatt ccatctaccc 1800

[2974] aatccacaaa aggcctttga ttgttcgtat tggcactgac tacaagtata caaagatagc 1860

[2975] tgtggatcga gtgaacgctg ctgatgggag ataccatgtc ctgtttctcg gaacagatcg 1920

[2976] gggtactgtg caaaaagtgg ttgttcttcc tactaacaac tctgtcagtg gcgagctcat 1980

[2977] tctggaggag ctggaagtct ttaagaatca tgctcctata acaacaatga aaatttcatc 2040

[2978] taaaaagcaa cagttgtatg tgagttccaa tgaaggggtt tcccaggtat ctctgcaccg 2100

[2979] ctgccacatc tatggtacag cctgtgctga ctgctgcctg gcgcgggacc cttattgcgc 2160

[2980] ctgggatggc cattcctgtt ccagattcta cccaactggg aaacggagga gccgaagaca 2220

[2981] agatgtgaga catggaaacc cactgactca atgcagagga tttaatctaa aagcatacag 2280

[2982] aaatgcagct gaaattgtcc agtatggagt aaaaaataac accacttttc tggagtgtgc 2340
[2983] ccccaagtct ccgcaggcat ctatcaagtg gctgttacag aaagacaaag acaggaggaa 2400
[2984] agaggttaag ctgaatgaac gaataatagc cacttcacag ggactcctga tccgctctgt 2460
[2985] tcagggttct gaccaaggac tttatcactg cattgctaca gaaaatagtt tcaagcagac 2520
[2986] catagccaag atcaacttca aagttttaga ttcagaaatg gtggctgttg tgacggacaa 2580
[2987] atggtcccca tggacctggg ccagctctgt gagggcttta cccttccacc cgaaggacat 2640
[2988] catgggggca ttcagccact cagaaatgca gatgattaac caatattgca aagacactcg 2700
[2989] gcagcaacat cagcagggag atgaatcaca gaaaatgaga ggggactatg gcaagttaaa 2760
[2990] ggccctcatc aatagtcgga aaagtagaaa caggaggaat cagttgccag agtcataata 2820
[2991] ttttcttatg tgggtcttat gcttccatta acaaatgctc tgtcttcaat gatcaaattt 2880
[2992] tgagcaaaga aacttgtgct ttaccaaggg gaattactga aaaaggtgat tactcctgaa 2940
[2993] gtgagtttta cacgaactga aatgagcatg cattttcttg tatgatagtg actagcacta 3000
[2994] gacatgtcat ggtcctcatg gtgcatataa atatatttaa cttaacccag attttattta 3060
[2995] tatctttatt cacctttttct tcaaaatcga tatggtggct gcaaaactag aattgttgca 3120
[2996] tccctcaatt gaatgagggc catatccctg tggtattcct ttcctgcttt ggggctttag 3180
[2997] aattctaatt gtcagtgatt ttgtatatga aaacaagttc caaatccaca gcttttacgt 3240
[2998] agtaaaagtc ataaatgcat atgacagaat ggctatcaaa agaaatagaa aaggaagaca 3300
[2999] gcatttaaag ttgtataaaa acatgagtta ttcataaaga gaaaatgatg agtttttatg 3360
[3000] gttccaatga aatatgttgg ggtttttta agattgtaaa aataatcagt tactggtatc 3420
[3001] tgtcactgac ctttgtttcc ttattcagga agataaaaat cagtaaccta ccccatgaag 3480
[3002] atatttggtg ggagttatat cagtgaagca gtttggttta tattcttatg ttatcacctt 3540
[3003] ccaaacaaaa gcacttactt tttttggaag ttatttattt tagactcaaa gaatataatc 3600
[3004] tggcactact cagttattac tgtttgttct cttattccct agtctgtgtg gcaaattaaa 3660
[3005] caatataaga aggaaaaatt tgaagtatta gacttctaaa taaggtgtga aatcatcaaa 3720
[3006] aagaaaaatc aaagtagaaa ctactaattt tttaagagga atttataaca aatatggcta 3780
[3007] gttttcaact tcagtactca aattcaatga ttcttccttt tattaaaacc agtctcagat 3840
[3008] atcatactga tttttaagtc aacactatat attttatgat cttttcagtg tgatggcaag 3900
[3009] gtgcttgtta tgtctagaaa gtaagaaaac aatatgagga gacattctgt ctttcaaaag 3960
[3010] gtaatggtac atacgttcac tggtctctaa gtgtaaaagt agtaaatttt gtgatgaata 4020
[3011] aaataattat ctcctaattg tatgttagaa taattttatt agaataattt catactgaaa 4080
[3012] ttattttctc caaataaaaa ttagatggaa aaatgtgaaa aaaattattc atgctctcat 4140
[3013] atatatttta aaaacactac ttttgctttt ttatttacct tttaagacat tttcatgctt 4200
[3014] ccaggtaaaa acagatattg taccatgtac ctaatccaaa tatcatataa acattttatt 4260
[3015] tatagttaat aatctatgat gaaggtaatt aaagtagatt atggcctttt taagtattgc 4320
[3016] agtctaaaac ttcaaaaact aaaatcattg tcaaaattaa tatgattatt aatcagaata 4380
[3017] tcagaatatg attcactatt taaactatga taaattatga taatatatga ggaggcctcg 4440
[3018] ctatagcaaa aatagttaaa atgctgacat aacaccaaac ttcatttttt aaaaaatctg 4500
[3019] ttgttccaaa tgtgtataat tttaaagtaa tttctaaagc agtttattat aatggtttgc 4560
[3020] ctgcttaaaa ggtataatta aacttctttt ctcttctaca ttgacacaca gaaatgtgtc 4620
[3021] aatgtaaagc caaaaccatc ttctgtgttt atggccaatc tattctcaaa gttaaaagta 4680
[3022] aaattgtttc agagtcacag ttccctttat ttcacataag cccaaactga tagacagtaa 4740
[3023] cggtgtttag ttttatacta tatttgtgct atttaattct ttctattttc acaattatta 4800

[3024] aattgtgtac actttcatta cttttaaaaa tgtagaaatt cttcatgaac ataactctgc 4860
[3025] tgaatgtaaa agaaaatttt ttttcaaaaa tgctgttaat gtatactact ggtggttgat 4920
[3026] tggttttatt ttatgtagct tgacaattca gtgacttaat atctattcca tttgtattgt 4980
[3027] acataaaatt ttctagaaat acacttttt ccaaagtgta agtttgtgaa tagattttag 5040
[3028] catgatgaaa ctgtcataat ggtgaatgtt caatctgtgt aagaaaacaa actaaatgta 5100
[3029] gttgtcacac taaaatttaa ttggatattg atgaaatcat tggcctggca aaataaaaca 5160
[3030] tgttgaattc cccaaaaaaa aaaaaaaaa 5189
[3031] <210> 48
[3032] <211> 2164
[3033] <212> DNA
[3034] <213> Homo sapiens
[3035] <400> 48
[3036] ataaatatca gagtgtgctg ctgtggcttt gtggagctgc cagagtaaag caaagagaaa 60
[3037] ggaagcaggc ccgttggaag tggttgtgac aaccccagca atgtggagaa gcctggggct 120
[3038] tgccctggct ctctgtctcc tcccatcggg aggaacagag agccaggacc aaagctcctt 180
[3039] atgtaagcaa cccccagcct ggagcataag agatcaagat ccaatgctaa actccaatgg 240
[3040] ttcagtgact gtggttgctc ttcttcaagc cagctgatac ctgtgcatac tgcaggcatc 300
[3041] taaattagaa gacctgcgag taaaactgaa gaaagaagga tattctaata tttcttatat 360
[3042] tgttgttaat catcaaggaa tctcttctcg attaaaatac acacatctta agaataaggt 420
[3043] ttcagagcat attcctgttt atcaacaaga agaaaaccaa acagatgtct ggactctttt 480
[3044] aaatggaagc aaagatgact tcctcatata tgatagatgt ggccgtcttg tatatcatct 540
[3045] tggtttgcct ttttccttcc taactttccc atatgtagaa gaagccatta agattgctta 600
[3046] ctgtgaaaag aaatgtggaa actgctctct cacgactctc aaagatgaag acttttgtaa 660
[3047] acgtgtatct ttggctactg tggataaaac agttgaaact ccatcgcctc attaccatca 720
[3048] tgagcatcat cacaatcatg gacatcagca ccttggcagc agtgagcttt cagagaatca 780
[3049] gcaaccagga gcaccaaatg ctcctactca tcctgctcct ccaggccttc atcaccacca 840
[3050] taagcacaag ggtcagcata ggcagggtca cccagagaac cgagatatgc cagcaagtga 900
[3051] agatttacaa gatttacaaa agaagctctg tcgaaagaga tgtataaatc aattactctg 960
[3052] taaattgccc acagattcag agttggctcc taggagctga tgctgccatt gtcgacatct 1020
[3053] gatatttgaa aaaacagggt ctgcaatcac ctgacagtgt aaagaaaacc tcccatcttt 1080
[3054] atgtagctga cagggacttc gggcagagga gaacataact gaatcttgtc agtgacgttt 1140
[3055] gcctccagct gcctgacaaa taagtcagca gcttataccc acagaagcca gtgccagttg 1200
[3056] acgctgaaag aatcaggcaa aaaagtgaga atgaccttca aactaaatat ttaaaatagg 1260
[3057] acatactccc caatttagtc tagacacaat ttcatttcca gcatttttat aaactaccaa 1320
[3058] attagtgaac caaaaataga aattagattt gtgcaaacat ggagaaatct actgaattgg 1380
[3059] cttccagatt ttaaatttta tgtcatagaa atattgactc aaaccatatt ttttatgatg 1440
[3060] gagcaactga aaggtgattg cagcttttgg ttaatatgtc ttttttttc ttttccagt 1500
[3061] gttctatttg ctttaatgag aatagaaacg taaactatga cctaggggtt tctgttggat 1560
[3062] aattagcagt ttagaatgga ggaagaacaa caaagacatg ctttccattt ttttctttac 1620
[3063] ttatctctca aaacaatatt actttgtctt ttcaatcttc tacttttaac taataaaata 1680
[3064] agtggatttt gtattttaag atccagaaat acttaacacg tgaatatttt gctaaaaaag 1740
[3065] catatataac tattttaaat atccatttat cttttgtata tctaagactc atcctgattt 1800

[3066] ttactatcac acatgaataa agcctttgta tctttctttc tctaatgttg tatcatactc 1860
[3067] ttctaaaact tgagtggctg tcttaaaaga tataagggga aagataatat tgtctgtctc 1920
[3068] tatattgctt agtaagtatt tccatagtca atgatggttt aataggtaaa ccaaacccta 1980
[3069] taaacctgac ctcctttatg gttaatacta ttaagcaaga atgcagtaca gaattggata 2040
[3070] cagtacggat ttgtccaaat aaattcaata aaaaccttaa agctgaaaaa aaaaaaaaaa 2100
[3071] aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
[3072] aaaa 2164
[3073] <210> 49
[3074] <211> 3212
[3075] <212> DNA
[3076] <213> Homo sapiens
[3077] <400> 49
[3078] gaacccggtg gctgcacaga caaaaaagcc ccgaatggct ggagggcgtt cagctgttaa 60
[3079] cagccttttg gggcagagca cggatttgac agctccacaa cgtgaggata tccactgacc 120
[3080] ccgcgagacg gaggagaacg cttccccgaa attctctgcc caccaaagcc agcgctgcaa 180
[3081] ggttgcaact ttcaaacttt gtttttccag aaagaagact gcccttcgt gtacaaggag 240
[3082] agggtgagag ggtgacctag cttgtagatc ggctgaaggc accagtggtt ccaaatgtca 300
[3083] cccagatgtg tgttttcatg acgatttgat ttctctgatt ttatttttac atttttcatt 360
[3084] ttaaaaatac aaagcaattt ttttggggca tgctgaaagg taactgaaga ccgcaaagga 420
[3085] aaaactattg tcatggctga aggagagaat gaagtgagat gggatggact ctgcagcaga 480
[3086] gattcaacta ctagggagac agcattggaa aacattaggc aaaccatttt gaggaaaacc 540
[3087] gagtatcttc gttcggtgaa agaaacacct catcgtccat cagacgggct ttcaaatacc 600
[3088] gagtcttcgg atgggttgaa taagctactt gctcatctgc ttatgctttc taagaggtgt 660
[3089] cccttcaaag atgtgagaga gaaaagtgag tttattctga agagcatcca ggaacttggc 720
[3090] attagaattc ctcgaccact aggacaggga ccaagcagat tcatcccaga aaaggagatc 780
[3091] ctccaagtgg ggagtgaaga cgcacagatg catgctttat ttgcagattc ttttgctgct 840
[3092] ttgggccgtt tggataacat tacgttagtg atggttttcc acccacaata tttagaaagt 900
[3093] ttcttaaaaa ctcagcacta tctactgcaa atggatgggc cgttacccct acattatcgt 960
[3094] cactacattg gaataatggc tgcggcaaga catcagtgct cctacttagt gaacctgcat 1020
[3095] gtaaatgatt tccttcatgt tggtggggac cccaagtggc tcaatggttt agagaatgct 1080
[3096] cctcaaaaac tacagaattt aggagaactt aacaaagtgt tagcccatag accttggctt 1140
[3097] attaccaaag aacacattga gggactttta aaagctgaag agcacagctg gtcccttgcg 1200
[3098] gaattggtac atgcagtagt tttactcaca cactatcatt ctcttgcctc attcacattc 1260
[3099] ggctgtggaa tcagtccaga aattcattgt gatggtggcc acacattcag acctccttct 1320
[3100] gttagcaact actgcatctg tgacattaca aatggcaatc acagtgtgga tgagatgccg 1380
[3101] gtcaactcag cagaaaatgt ttctgtaagt gattctttct ttgaggttga agccctcatg 1440
[3102] gaaaagatga ggcagttaca ggaatgtcga gatgaagaag aggcaagtca ggaagagatg 1500
[3103] gcttcacgtt ttgaaataga aaaaagagag agtatgtttg tcttctcttc agatgatgaa 1560
[3104] gaagttacac cagcaagagc tgtatctcgt cattttgagg atactagtta tggctataaa 1620
[3105] gatttctcta gacatgggat gcatgttcca acatttcgtg tccaggacta ttgctgggaa 1680
[3106] gatcatggtt attctttggt aaatcgcctt tatccagatg tgggacagtt gattgatgaa 1740
[3107] aaatttcaca ttgcttacaa tcttacttat aatacaatgg caatgcacaa agatgttgat 1800

[3108] acctcaatgc ttagacgggc aatttggaac tatattcact gcatgtttgg aataagatat 1860
[3109] gatgattatg actatggtga aattaaccag ctattggatc gtagctttaa agtttatatc 1920
[3110] aaaactgttg tttgcactcc tgaaaaggtt accaaaagaa tgtatgatag cttctggagg 1980
[3111] cagttcaagc actctgagaa ggttcatgtt aatctgcttc ttatagaagc taggatgcaa 2040
[3112] gcagaactcc tttatgctct gagagccatt acccgctata tgacctgatg cctttccttc 2100
[3113] attaaagatg attctggaat gatcagcaga tatagtctac aaggggggaag gtactaagcc 2160
[3114] ccaggaccaa tggtagacaa aataattcag aaatccattg tgccatgatt cctttagttt 2220
[3115] ctgctatttt tctgtggaaa accactgctg gcacaagcag tgactgtttg gcagcttcaa 2280
[3116] gtttagagct gtgaagacag gctgccattc acagtatttt gctttttgac agtacaagat 2340
[3117] gctgtgtaac tgttttaata cagcaaatag taactctcca aatcctgttg cttttatgtt 2400
[3118] aaataagata acaagaattg gagcatgcaa agaatgggac ttggataatg acttaagctt 2460
[3119] tatatgtaaa gaattttaga agatcttggt gctgctattc ctgctggagg aatgaataga 2520
[3120] tggctgtttc agttaagcta ttagtaataa aagtgaacat tgctactatc tgagcctaca 2580
[3121] tacataactt gtgtgatttc aaattaaact tgcattatgt gttaattttc ttgcatctaa 2640
[3122] aaaagcatag aattcctact cacacagctc agcaacaacc attttgatgg taacagttaa 2700
[3123] tttctttcat tagtttttta aattcagggt tctggatatt aaattaaaat ggcattctta 2760
[3124] aagattttct tcaaaaagca atcctaaatg aaagtgtgta aattataaga agctggcgat 2820
[3125] cttttgatat gctgtttcac aggatcctga cactggaggg cagctgtctt gtgcattact 2880
[3126] tgtgtttcca gcaccaaagt tgtgggacat gttgctgtag actgctgcgc agtcctgggt 2940
[3127] gcattcagtc tctctgcctc tgcctgcctc ctggtcccca ctttaaaggc tgtgcagctc 3000
[3128] cttaaataat aaagctggaa aatattttta gtcgggttat caaatttgat ttacaaaaac 3060
[3129] gctaactttg tttgaaatgc aaacaggttt gaaaatatgt attaagtact ttgtattctg 3120
[3130] gaagcgtgaa ttgcttttga agtctgtcag tattactggt atttttaaat aaagaagaat 3180
[3131] ttttctccaa ttttaaaaaa aaaaaaaaaa aa 3212
[3132] <210> 50
[3133] <211> 4086
[3134] <212> DNA
[3135] <213> Homo sapiens
[3136] <400> 50
[3137] gtcgagcggg agcagaggag gcgagggagg agggccagag aggcagttgg aagatggcgg 60
[3138] acgaggcggc cctcgccctt cagcccggcg gctccccctc ggcggcgggg gccgacaggg 120
[3139] aggccgcgtc gtcccccgcc ggggagccgc tccgcaagag gccgcggaga gatggtcccg 180
[3140] gcctcgagcg gagcccgggc gagcccggtg gggcggcccc agagcgtgag gtgccggcgg 240
[3141] cggccagggg ctgcccgggt gcggcggcgg cggcgctgtg gcgggaggcg gaggcagagg 300
[3142] cggcggcggc aggcggggag caagaggccc aggcgactgc ggcggctggg gaaggagaca 360
[3143] atgggccggg cctgcagggc ccatctcggg agccaccgct ggccgacaac ttgtacgacg 420
[3144] aagacgacga cgacgagggc gaggaggagg aagaggcggc ggcggcggcg attgggtacc 480
[3145] gagataacct tctgttcggt gatgaaatta tcactaatgg ttttcattcc tgtgaaagtg 540
[3146] atgaggagga tagagcctca catgcaagct ctagtgactg gactccaagg ccacggatag 600
[3147] gtccatatac ttttgttcag caacatctta tgattggcac agatcctcga acaattctta 660
[3148] aagatttatt gccggaaaca atacctccac ctgagttgga tgatatgaca ctgtggcaga 720
[3149] ttgttattaa tatcctttca gaaccaccaa aaaggaaaaa aagaaaagat attaatacaa 780

[3150] ttgaagatgc tgtgaaatta ctgcaagagt gcaaaaaaat tatagttcta actggagctg 840
[3151] gggtgtctgt ttcatgtgga atacctgact tcaggtcaag ggatggtatt tatgctcgcc 900
[3152] ttgctgtaga cttcccagat cttccagatc ctcaagcgat gtttgatatt gaatatttca 960
[3153] gaaaagatcc aagaccattc ttcaagtttg caaaggaaat atatcctgga caattccagc 1020
[3154] catctctctg tcacaaattc atagccttgt cagataagga aggaaaacta cttcgcaact 1080
[3155] atacccagaa catagacacg ctggaacagg ttgcgggaat ccaaaggata attcagtgtc 1140
[3156] atggttcctt tgcaacagca tcttgcctga tttgtaaata caaagttgac tgtgaagctg 1200
[3157] tacgaggaga tatttttaat caggtagttc ctcgatgtcc taggtgccca gctgatgaac 1260
[3158] cgcttgctat catgaaacca gagattgtgt tttttggtga aaatttacca gaacagtttc 1320
[3159] atagagccat gaagtatgac aaagatgaag ttgacctcct cattgttatt gggtcttccc 1380
[3160] tcaaagtaag accagtagca ctaattccaa gttccatacc ccatgaagtg cctcagatat 1440
[3161] taattaatag agaacctttg cctcatctgc attttgatgt agagcttctt ggagactgtg 1500
[3162] atgtcataat taatgaattg tgtcataggt taggtggtga atatgccaaa ctttgctgta 1560
[3163] accctgtaaa gctttcagaa attactgaaa aacctccacg aacacaaaaa gaattggctt 1620
[3164] atttgtcaga gttgccaccc acacctcttc atgtttcaga agactcaagt tcaccagaaa 1680
[3165] gaacttcacc accagattct tcagtgattg tcacactttt agaccaagca gctaagagta 1740
[3166] atgatgattt agatgtgtct gaatcaaaag gttgtatgga agaaaaacca caggaagtac 1800
[3167] aaacttctag gaatgttgaa agtattgctg aacagatgga aaatccggat ttgaagaatg 1860
[3168] ttggttctag tactggggag aaaaatgaaa gaacttcagt ggctggaaca gtgagaaaat 1920
[3169] gctggcctaa tagagtggca aaggagcaga ttagtaggcg gcttgatggt aatcagtatc 1980
[3170] tgtttttgcc accaaatcgt tacattttcc atggcgctga ggtatattca gactctgaag 2040
[3171] atgacgtctt atcctctagt tcttgtggca gtaacagtga tagtgggaca tgccagagtc 2100
[3172] caagtttaga agaacccatg gaggatgaaa gtgaaattga agaattctac aatggcttag 2160
[3173] aagatgagcc tgatgttcca gagagagctg gaggagctgg atttgggact gatggagatg 2220
[3174] atcaagaggc aattaatgaa gctatatctg tgaaacagga agtaacagac atgaactatc 2280
[3175] catcaaacaa atcatagtgt aataattgtg caggtacagg aattgttcca ccagcattag 2340
[3176] gaactttagc atgtcaaaat gaatgtttac ttgtgaactc gatagagcaa ggaaaccaga 2400
[3177] aaggtgtaat atttataggt tggtaaaata gattgttttt catggataat ttttaacttc 2460
[3178] attatttctg tacttgtaca aactcaacac taacttttt ttttttaaaa aaaaaaaggt 2520
[3179] actaagtatc ttcaatcagc tgttgggtca agactaactt tcttttaaag gttcatttgt 2580
[3180] atgataaatt catatgtgta tatataattt tttttgtttt gtctagtgag tttcaacatt 2640
[3181] tttaaagttt tcaaaaagcc atcggaatgt taaattaatg taaagggaca gctaatctag 2700
[3182] accaaagaat ggtattttca cttttctttg taacattgaa tggtttgaag tactcaaaat 2760
[3183] ctgttacgct aaacttttga ttctttaaca caattatttt taaacactgg cattttccaa 2820
[3184] aactgtggca gctaacttttt taaaatctca aatgacatgc agtgtgagta gaaggaagtc 2880
[3185] aacaatatgt ggggagagca ctcggttgtc tttacttta aaagtaatac ttggtgctaa 2940
[3186] gaatttcagg attattgtat ttacgttcaa atgaagatgg cttttgtact tcctgtggac 3000
[3187] atgtagtaat gtctatattg gctcataaaa ctaacctgaa aaacaaataa atgctttgga 3060
[3188] aatgtttcag ttgctttaga aacattagtg cctgcctgga tccccttagt tttgaaatat 3120
[3189] ttgccattgt tgtttaaata cctatcactg tggtagagct tgcattgatc ttttccacaa 3180
[3190] gtattaaact gccaaaatgt gaatatgcaa agcctttctg aatctataat aatggtactt 3240
[3191] ctactgggga gagtgtaata ttttggactg ctgttttcca ttaatgagga gagcaacagg 3300

[3192] cccctgatta tacagttcca aagtaataag atgttaattg taattcagcc agaaagtaca 3360
[3193] tgtctcccat tgggaggatt tggtgttaaa taccaaactg ctagccctag tattatggag 3420
[3194] atgaacatga tgatgtaact tgtaatagca gaatagttaa tgaatgaaac tagttcttat 3480
[3195] aatttatctt tatttaaaag cttagcctgc cttaaaacta gagatcaact ttctcagctg 3540
[3196] caaaagcttc tagtctttca agaagttcat actttatgaa attgcacagt aagcatttat 3600
[3197] ttttcagacc atttttgaac atcactccta aattaataaa gtattcctct gttgctttag 3660
[3198] tatttattac aataaaaagg gtttgaaata tagctgttct ttatgcataa aacacccagc 3720
[3199] taggaccatt actgccagag aaaaaaatcg tattgaatgg ccatttccct acttataaga 3780
[3200] tgtctcaatc tgaatttatt tggctacact aaagaatgca gtatatttag ttttccattt 3840
[3201] gcatgatgtt tgtgtgctat agatgatatt ttaaattgaa aagtttgttt taaattattt 3900
[3202] ttacagtgaa gactgttttc agctcttttt atattgtaca tagtctttta tgtaatttac 3960
[3203] tggcatatgt tttgtagact gtttaatgac tggatatctt ccttcaactt ttgaaataca 4020
[3204] aaaccagtgt tttttacttg tacactgttt taaagtctat taaaattgtc atttgacttt 4080
[3205] tttctg 4086
[3206] <210> 51
[3207] <211> 11579
[3208] <212> DNA
[3209] <213> Homo sapiens
[3210] <400> 51
[3211] cggaccgtgc tttcgccgcc tgggagccgt ccggcgcagc agtttctagg tccccactgt 60
[3212] ccccgccgtc ccgccccttc gcgtcccggg aaccggctgg cttccgagcc gcactcgccg 120
[3213] atcctccagg catgccccgc tacgagctgg ctttaatcct gaaagccatg cagcggggtt 180
[3214] ggtacagtag gcttcactag acttagctgc aactcagaat ttctcctcca gcacctgagt 240
[3215] aaatgctgat ggtcttgtgg agagtggatt aagagtacga gctaagttct caatcccaat 300
[3216] taagaagcgg aaaatttaaa ctgtcttctt caaagtttat cacaaccacc accatcaaga 360
[3217] cagcaaacca aaggacaaag actttgaccc tgctgtgttg ctctgtgtag tccagttcac 420
[3218] gtatggttta cagacttggc tggggttact aaaaataaat aaaaagttgg acacttctgt 480
[3219] cattggagcg ctattattca caagttacca gaatgagagc tgtactggac acagcagaca 540
[3220] ttgccatagt ggccctgtat tttatcctgg tcatgtgcat tggttttttt gccatgtgga 600
[3221] aatctaatag aagcaccgtg agtggatact tcctggcggg gcgctctatg acctgggtaa 660
[3222] caattggtgc ctctctgttt gtgagcaata ttgggagtga gcacttcatt gggctggcag 720
[3223] gatctggagc tgcaagtgga tttgcagtgg gcgcatggga attcaatgcc ttactgcttt 780
[3224] tacaacttct gggatgggtt ttcatcccaa tttacatccg gtcaggggta tataccatgc 840
[3225] ctgaatactt gtccaagcga tttggtggcc ataggattca ggtctatttt gcagccttgt 900
[3226] ctctgattct ctatattttc accaagctct cggtggatct gtattcgggt gccctttta 960
[3227] tccaggagtc tttgggttgg aatctttatg tgtctgtcat cctgctcatt ggcatgactg 1020
[3228] ctttgctgac tgtcaccgga ggccttgttg cagtgatcta cacagacact ctgcaggctc 1080
[3229] tgctcatgat cattggggca cttacactta tgattattag cataatggag attggcgggt 1140
[3230] ttgaggaagt taagagaagg tacatgttgg cctcacccga tgtcacttcc atcttattga 1200
[3231] catacaacct ttccaacaca aattcttgta atgtctcccc taagaaagaa gccctgaaaa 1260
[3232] tgctgcggaa tccaacagat gaagatgttc cttggcctgg attcattctt gggcagaccc 1320
[3233] cagcttcagt atggtactgg tgtgctgacc aagtcatcgt gcagagggtc cttgcagcca 1380

[3234] aaaacattgc tcatgccaaa ggctctactc ttatggctgg cttcttaaag ctcctgccaa 1440
[3235] tgtttatcat agttgtccca ggaatgattt ccaggatact gtttactgat gatatagctt 1500
[3236] gcatcaaccc agagcactgc atgctggtgt gtggaagcag agctggttgc tccaatattg 1560
[3237] cttacccacg cctggtgatg aagctggttc ctgtgggcct tcggggttta atgatggcag 1620
[3238] tgatgattgc agctctgatg agtgacttag actctatctt taacagtgcc agtaccatat 1680
[3239] tcaccctcga tgtgtacaaa cttatccgca agagcgcaag ctcccgggag ttaatgattg 1740
[3240] tggggaggat atttgtggca tttatggtgg tgatcagcat agcatgggtg ccaatcatcg 1800
[3241] tggagatgca aggaggccag atgtaccttt acattcagga ggtagcagat tacctgacac 1860
[3242] ccccagtggc agccttgttc ctgctggcaa ttttctggaa gcgctgcaat gaacaagggg 1920
[3243] ctttctatgg tggaatggct ggctttgttc ttggagcagt ccgtttgata ctggcctttg 1980
[3244] cctaccgtgc cccagaatgt gaccaacctg ataataggcc gggcttcatc aaagacatcc 2040
[3245] attatatgta tgtggccaca ggattgtttt gggtcacggg actcattact gtaattgtga 2100
[3246] gccttctcac accacctccc acaaaggaac agattcgaac caccaccttt tggtctaaga 2160
[3247] agaacctggt ggtgaaggag aactgctccc caaaagagga accataccaa atgcaagaaa 2220
[3248] agagcattct gagatgcagt gagaataatg agaccatcaa ccacatcatt cccaacggga 2280
[3249] aatctgaaga cagcattaag ggccttcagc ctgaagatgt taatctgttg gtaacctgca 2340
[3250] gagaggaggg caacccagtg gcatccttag gtcattcaga ggcagaaaca ccagttgacg 2400
[3251] cttactccaa tgggcaagca gctctcatgg gtgagaaaga gagaaagaaa gaaacggatg 2460
[3252] atggaggtcg gtactggaag ttcatagact ggttttgtgg ctttaaaagt aagagcctca 2520
[3253] gcaagaggag tctcagagac ctgatggaag aggaggctgt ttgtttacag atgctagaag 2580
[3254] agactcggca agttaaagta atactaaata ttggactttt tgctgtgtgt tcacttggaa 2640
[3255] ttttcatgtt tgtttatttc tccttatgaa cttaaggata tggtgagaca ctaacttaag 2700
[3256] acaatactga ctggtctttg gggaaaaaag ttatgtaact gtgcatctct caggcattgt 2760
[3257] ttacgctgta ggttttagcc aaattttact tagcagaaaa tcatctaatt acaagacttt 2820
[3258] attttcccag agatggatta aagtaaatct tcaacttaag tgaagccaaa cctaacagac 2880
[3259] tgaattgtgc aaatgtggtt ttaaattttg cataccaaag taagaagaga ccaattattc 2940
[3260] tcacagagca cttagagcag aatatatgtt aagttaccat gaattaaggt atactgtctg 3000
[3261] cactgccaag tcttggcaga ccttaccctg aagtagaaga tttgctcatt tctaaagttt 3060
[3262] tttttctgtc tctgtaatcc ctcctaccat taagaaaaac ttatttctta gacattgtac 3120
[3263] aatcagttat gtactgaaaa tcgaatgtgc ttgtgtgata cttgtttcag gacaagttca 3180
[3264] tttgccaggt tcattttgtt agcatgagcc tacggattct gatttcccaa agaaagaatg 3240
[3265] ttttcctgta ggtatttttg taccaccagt atatggaatg ttagggaaaa actttgttcc 3300
[3266] agttccttt tttttttctt tctactttca agtttaagtg aaccatactg aaatgaccaa 3360
[3267] caagtctgcc tgtaaagtta catgtcatga ttgtgttgtt aaatgattat gggggagaaa 3420
[3268] atgaagtaaa tgttgctgat gatccccata tttattgatc atattaaggt tgtttatata 3480
[3269] gtttggaaat gaccagcccc ctaagcagtg tttgattaac ttatgctaat cagatgatta 3540
[3270] ctcatatatt ctgctaattt tctagcttta ttcttgttat ttggaaaaat tattagccaa 3600
[3271] atgccttcct aggtggatcc agttggaaga tatgtccaga aacctgaaga aaaattgacg 3660
[3272] ctgcctttgt gtgctggatt gctctacttg attagatcat gatatatcaa ggttgaattt 3720
[3273] ttagagggaa aatttaattc tgatatctta ttgcatcctt gataagtttt tccctgattt 3780
[3274] ttttttttcct caaaagactt tccatctgta cacagcctct acatttttgt tgtagtgact 3840
[3275] tagagcataa ggatgtttca gtgcaaactg gccgtcggta acagaaaact cagtgcatac 3900

[3276] tttgctgttg ttaggttgtc aatatagtct ttctgtagga tggatagcat gtttgagagg 3960
[3277] tgccaaacaa gaacttttgg ggttagtagt gtgtcttgtg gagggtatta caggactgtg 4020
[3278] taattatagg actctaactt gacatggctt ggcacccact tgcagctagt gggtacaggg 4080
[3279] tacaaaagat gttagagaaa agctctacag attacgtact tctgtgtctt cgtatgctca 4140
[3280] acactgtcct ttgtcctcca tgaaagatga aggaagcaaa ttatgtatgt actttctttg 4200
[3281] accttcttta atctctgata ctttttagat tgcatgattt tactaggctt gtatttaggg 4260
[3282] aaattacttt cataaatact tttgtagatt ttgaatcaaa actcagtctt tttaattttt 4320
[3283] ttgtagtcta taaactagtt tcattatgat ggacttgatt agtccaaagt taattttaga 4380
[3284] aattgtcagg tagcatagtg tcttcccatg atcaggaggc tttctgaagg actgagtctg 4440
[3285] taaatgaaaa aataatttat gtatgaatag catgtatttc tgaagagctt agagtgcctt 4500
[3286] gtagaatttt tttctcaatt ttattcttga ggtttataat ttgggggcca aatagataga 4560
[3287] gctcatcatt ttcttgtttg gaagttgagg ctgcgacatg tccaaggtta tgaagtctct 4620
[3288] tttgggaaga acagaaacca ggtctccaaa tctggactca tggtttgttc agatgtgtct 4680
[3289] ggacaaatgg ttgtcaatgt tttgtcctgt tttttcaaag gaactgttct tcctttggga 4740
[3290] caacctttg gtgtttggga aagtaataag atcttggatt tttcaaatta acattaagtt 4800
[3291] gtaagaacta aaattttctt tgaaccacat tactgtgtaa ttcactgata attgacatat 4860
[3292] tggctgggca gcctatctct tccatatcca gcgtaaatga ataggaggtg tttgtgattt 4920
[3293] ttttttttctc cctttattta acattgagtc ctagtagttt ggagaattag ggtccctcta 4980
[3294] ccttctttct gctcttgtct tagtaagata cataaggtac atcatcttgt gtctgtgtgt 5040
[3295] atatagcagt aggtcaagtt tagagtacta aagtctgtaa ataaggaatg actattagca 5100
[3296] tattcattag aattgtttat tcttgccagt ataaacatca ttttatttag actaaagtcc 5160
[3297] ctgaagcttg tctttcttat tgcttcccag taatagataa tgtgctcgag taagtttgtg 5220
[3298] aattgctgat tgcaacttaa ttcagggacc agtcttcaat ctatatttca ttagaatgat 5280
[3299] tgttcctgga atgatcatac atggactgtc ttaagctagc aaaatgttca tactttacac 5340
[3300] tgactaaatg ggtcctaaat gatgacattg gtctttagac attaacatgt gtatattttt 5400
[3301] atattagctc aagctaaggt tcagaattga agcttgatat tgactagaat agctaaaagt 5460
[3302] caaaatgagg tgaggacact ggtcttggaa ggtagagaaa aataaatgtc ttaccaggtg 5520
[3303] ttaatggtat ccccagttct tagacttttg tcttctcagg caattttcat ctcaagatct 5580
[3304] gatgagaagg gcatattaca ttggtatgca ggatgattat tgcatatttt gtgggacctc 5640
[3305] taatttccct ggtcatcttt cagaatattc tgttctgcca cccccagaga gtaaacactt 5700
[3306] gagccgattt cttcttcccc agctattctt tcctgggggt aattatgctt tgtctttaga 5760
[3307] ttagagaagc atcaagcaat agcaatggtg ctgtgtcctt cggcctaaat tcaatagatc 5820
[3308] tcatctccta gggcttcctt ttcacttggc tcaaaggatc cattgtattt tggcacaaag 5880
[3309] agcctggcca gggtcatgta gccatagctc ttagggatga tacctcaaga aattagctgg 5940
[3310] gacccatcac tctgtgaaac ttcacatttt aagaactgag ttgagggggt tgttatgcac 6000
[3311] ttctgtaact tgaggctaag caaggggtta actcttgtga gagccaatag agtgtgtctg 6060
[3312] tattcgcagt ccatggctca ttttctttat agtaggcata tggatcttcc cctctgactt 6120
[3313] tgaatatcat ttggtgtggc ctgtgggtta ttttcattct ttaccaccaa ataaagcggc 6180
[3314] ttattagcta ctcagttact tgctactcaa aggttaggtc ttccctgttc ctgcttggca 6240
[3315] gtgttaaagc ttacagggtt aacttatgat gattctcctg gctcattttc atcagaggca 6300
[3316] tgatgactgg aaagggatca catgggtcgt tggtggtgac acctcactgt ttcctaggtt 6360
[3317] tggatagaga gatgtataca agacctttcc tgttaaatta cgtgactaca gagacttgcc 6420

[3318] aggacaaaat tttcctaaga aatcagaaaa atgattaagt gagataagta cctgggtgac 6480
[3319] acagatatta gcccgttggt aaaagacaac aaatattagc ttaaaatctg catatgtaga 6540
[3320] atcattttca ttagatttag agcttgaagc accttggctc tcagctactt taaactcctc 6600
[3321] cccatataaa tcagggcacc aataaataag tttcagcttt ttaaaccctg gtttgatgtt 6660
[3322] aagcattata aagtacgaag tttgttacca cagtagagat aatttagtag aaaaatgctt 6720
[3323] tgaggcttca gtatttgtaa gattttgcat tagccagatg ctaggttgtt gaaggcattt 6780
[3324] cagtgttgat aatagcctga gcagacttct ttacaaatgg gatctgtttc tatatgtgta 6840
[3325] tatgcccact taccattcag agagactggt ctttctcttt gtcttccttc acattgctgt 6900
[3326] gtcagttcta cacctagtct tttcagcact tagcaaattc aaattttgat ttttttgtca 6960
[3327] gcttagttca ctttaaggca tattggcatg gtgtgtgaaa gtgatgtttt gccccagtat 7020
[3328] tgaggacttt tagatccaaa taatgactca ttaaatataa ttatgtttta agtatactga 7080
[3329] atttctgtta gcttaaaatg ttaattctca ggaatgattt tctcacactt tgtgttggct 7140
[3330] aataataaaa gcactgtttt attctcaaaa ctccttttc aaaaattagg gagagagcag 7200
[3331] tagtgatcat ttatgtgagc ccctttgaaa tgatggtgtc agagtgcaga gaaacaatgg 7260
[3332] agttttgatg ccaaaaaggt ttttttgcag taaaagtaaa aatttggaat tagttggcat 7320
[3333] atagaggaac ccttttgtac tggaacgtat gaggctggat tgtgaaaagg taatctttcg 7380
[3334] attgctagac ttggttaact tagggctgca aatctttttc ttctgtcaag gtcacttaat 7440
[3335] atggaatgtt tttgtcagac tgtcctttgt tggaatactt tagctgttca gctactttga 7500
[3336] ctcctaggag agaatttagt taaggttcaa agtaattaac tggctttgcc agtggtgagt 7560
[3337] cccacaccat tattcactta gtagtcatat aaatgttttt atttaaactt ctctctcttc 7620
[3338] aatgctgaga ataaggcttt aaattactga ttcaccttta aaggaatgtt gtgagaattg 7680
[3339] atgtaatttc tgtttctgtt tccatctaaa cttctttata aaaagaggga ttagtttttt 7740
[3340] tgttttgggg taagcaccta atttatccag taaccaacaa ccctaaccat tggcatatat 7800
[3341] agtctttcac tcagaaataa acaaaaactg tttggtatat ctgtatcatt gctaatcttg 7860
[3342] tgcactttac tttttgggca gtaccataca tagtctgagg ctattgactt aaaccaataa 7920
[3343] ctgtacttta tgtaatgact cttaaatttg gttacctggg ttcacagctt gcttgaagag 7980
[3344] aaaggatgct agaataaagt aagcagctga agagcgagca aatcaagaca aaacacagtg 8040
[3345] gtctcagatt tttcgtagtg tgggaacagt ggttttgctc tataccactg aaaagcacta 8100
[3346] taacataatt gttgtccatg atactgaagc ttttcccctc acttctaggt tgtttacatt 8160
[3347] cagagctcta tcaataagag gaatacatat tacagtgaat tcgacaaccg cacaagttgg 8220
[3348] cagtaggtat ccccaaccta atttatcttg gtaaattcac cctgtttcct agtgctgctg 8280
[3349] gataaaagag tgtttacttt ttattgctct tagacagagt agtctagata agttttcaat 8340
[3350] ttatcaacat agcctagact tctgtaagtg gaatgttcat tagtaactca tctttttgtt 8400
[3351] gttataattg gaaacagaaa cgaggcttat tgctattgca gaaatcccaa actggcaaag 8460
[3352] gccagtatat atggtattcc ataatataac cagcttttga aatttatgtg tttggattag 8520
[3353] tgccttctgg ttaccagtat tgactctgct agtttgcacc tttccgttct taacagaaaa 8580
[3354] tttgtatttg ttattcctct taaattttgt cgtaactagt gaaggaagta aaaaaaaaaa 8640
[3355] aaaaacatgc attacattga catactttat gtgcagcctt tatttaggtt cagtgaaacc 8700
[3356] aggtagttct gtatttgtgt tgtagcctaa atgttgtttc ttttatatcc attaaaaact 8760
[3357] taaagttact tatgttctgt gatcttaatt ttgttgtgtt tccattgtag gttgataggt 8820
[3358] atatcgagaa caggtacgtg acaacagttt atattccatg atagaaagct aaagtccata 8880
[3359] gaaagcacaa aatcgtgttc acacattagt gtacccacac atagaaagca caagactaat 8940

[3360] agtattctct gtatcccaca agtgccagtc ataaaggcca ccaggtattt gtctcagagt 9000
[3361] tgctatgagc actacagtat tgataagccc aagacaatgc ggtatctaaa ctggtcctaa 9060
[3362] tggtaaggga cccaaaggaa taatctcaat aagtttgtac cacattgatg gagggagaga 9120
[3363] atataaatgt caagaatgcc aaaattatat ttgggggtta ctagctaaaa tggggtttga 9180
[3364] gggcttttta ctgcaacttg aaactggaga aatagggaca gatgtctagg tttttggtgg 9240
[3365] gtggaacagg tgacatattt ctgttttaag ctgtagtgtg attggggttt tttgtaaaaa 9300
[3366] atcttaaatc ttttaggaaa tattacctct taacagtgcc cccccaaaca tgcagaaagt 9360
[3367] catactttaa cagggcaaat actacttgtc tttgattttt tttgtgtacg tttgtatgtg 9420
[3368] agagatgaag ttacctttat ttttttccta tacttgactg tgcttcattt taataaagga 9480
[3369] taatttgatc tgagtgttct gagcatcaga ctaattctga agcatatttg ctagaggagc 9540
[3370] tactttgctt ttcacaatgg ggtggagagg attctttcac ttgtcccatt aaccctcttc 9600
[3371] tagtctagat gagatgaaat ctgttaatgt gtgtgtagaa gaaaacgtat gttcttctac 9660
[3372] tcagcattgc ccttttccac ctcctcactt cacctccgag tagcttgttt atcaagaatg 9720
[3373] aatgaatgtc tttgtcttaa attttgccca tgtgttaaaa gatgtaattc tcagaatggg 9780
[3374] agagaaatga ctacctttgt tcctactctt ttatataatt atccttttag ggaaagactt 9840
[3375] ggtcaactct aatatatcta gaaggaagac tatatctggt gtagactaat atgagatgtt 9900
[3376] ttagaagagt taacctgaac actttgaggg agagattatt cttgccagca aaaagctagc 9960
[3377] caggaatgag cctaccacat tatttgagaa tatcaaacct caggcctggg gggatgaggg 10020
[3378] gaagaagatt accagaagtg caggaaagag aagtttgagg aacacccttg gcttagcaac 10080
[3379] atgtgataat gcaaagctgt tataacctgt taatcctacg tactatgtgt tctgtacctt 10140
[3380] tacatgtttt taaatttaag atagtttgta agaactgtac aaaaaaatgc ttctggagat 10200
[3381] ttctttggca gaaatgcctt tcatctataa tttcatggag aactgcttta attagcctag 10260
[3382] gtgaaaagta gtcctagcag tgtaaatatg tataattaga gttttctaat ttcactgtga 10320
[3383] gatctctaac ttttgagtgg caaacagatc aagtcttttg ctcatagact tttctgtggg 10380
[3384] gttattaaaa tgcaaaagct ttatttttt taataatgcc atactccatt agtgtcagat 10440
[3385] gatggtatgg aatttgttcc cttgctttcc cccactgtta ctgcttcagt ttatagattg 10500
[3386] ccagcagagt tcagaaatag agcagggatt tacccgttct ttgcttggac atcccatttt 10560
[3387] cttttgtcca gacccatgtt ggcaatcatg tatgaactgt gttatacttc tcagtgcttt 10620
[3388] ctttttttctt tttgataaga tggatatcaa aaatagttgc tgtgcaaaag ttagtagtct 10680
[3389] tcttcaagaa gaaaaccaat tctttttcta ataatatcct gtgaaattgc ttcattcatt 10740
[3390] catttatttt taagccaaat gtcagcagag tgctgctgct tttatctagt aattttgata 10800
[3391] tgtaagtatt aatgcatttt taaaagatgt ctacattgaa acatgttctt cccagtgtcc 10860
[3392] tgcttatgat gctttgttca gatttttttgt aagagaccag ttagtacact gggggtgtat 10920
[3393] attgtgtaca tgtgtcattt tagttaggca ttgtaggcca aatgtgatta taaatgaagt 10980
[3394] tgatgaacat taattttgtt attagtgagt tttttgaatt gtaaatggat ttccagttta 11040
[3395] ccttctgttg tctacagctt ttttaatttt aaggtttgac taattgtatc catctcattg 11100
[3396] tacagtgttt tagttgcaag cagaaagtag aatttggtat aaagcaggtt atttctatat 11160
[3397] tgaaaggagt acagttgaaa ttgtagattt aagattgtta aaatcatgac aattctaact 11220
[3398] tgtctattct aacctattgt gtacaatctg atttttaaa attgtaaaca tgtatgatct 11280
[3399] tggtttcatg tgtttttgaa agtgttattg tttaaaaaat gaaaaaagca tatctgctaa 11340
[3400] agagctgtca gttttcatta ctgactctgt aaaatacact gttctttgtg tactgtgtgt 11400
[3401] tattttgcca gctgctgcat tagccttcaa aagtatttgg aaacttaaga tgaactacat 11460

[3402] ttcttgcaaa gtacattcct ttctgtggta ttttgtcctg taactgaagt atagtaatta 11520

[3403] ttttatggaa atgttagcaa ttctgtacca actttgaata aaatgaaaaa tttataaaa 11579

[3404] <210> 52

[3405] <211> 8789

[3406] <212> DNA

[3407] <213> Homo sapiens

[3408] <400> 52

[3409] atgctcagtg gcttctcgac aagttggcag caacaacacg gccctggtcg tcgtcgccgc 60

[3410] tgcggtaacg gagcggtttg ggtggcggag cctgcgttcg cgccttcccg ctctcctcgg 120

[3411] gaggcccttc ctgctctccc ctaggctccg cggccgccca gggggtggga gcgggtgagg 180

[3412] ggagccaggc gcccagcgag agaggccccc cgccgcaggg cggcccggga gctcgaggcg 240

[3413] gtccggcccg cgcgggcagc ggcgcggcgc tgaggagggg cggcctggcc gggacgcctc 300

[3414] ggggcggggg ccgaggagct ctccgggccg ccggggaaag ctacgggccc ggtgcgtccg 360

[3415] cggaccagca gcgcgggaga gcggactccc ctcgccaccg cccgagccca ggttatcctg 420

[3416] aatacatgtc taacaatttt ccttgcaacg ttagctgttg tttttcactg tttccaaagg 480

[3417] atcaaaattg cttcagaaat tggagacata tttgatttaa aaggaaaaac ttgaacaaat 540

[3418] ggacaatatg tctattacga atacaccaac aagtaatgat gcctgtctga gcattgtgca 600

[3419] tagtttgatg tgccatagac aaggtggaga gagtgaaaca tttgcaaaaa gagcaattga 660

[3420] aagtttggta aagaagctga aggagaaaaa agatgaattg gattctttaa taacagctat 720

[3421] aactacaaat ggagctcatc ctagtaaatg tgttaccata cagagaacat tggatgggag 780

[3422] gcttcaggtg gctggtcgga aaggatttcc tcatgtgatc tatgcccgtc tctggaggtg 840

[3423] gcctgatctt cacaaaaatg aactaaaaca tgttaaatat tgtcagtatg cgtttgactt 900

[3424] aaaatgtgat agtgtctgtg tgaatccata tcactacgaa cgagttgtat cacctggaat 960

[3425] tgatctctca ggattaacac tgcagagtaa tgctccatca agtatgatgg tgaaggatga 1020

[3426] atatgtgcat gactttgagg gacagccatc gttgtccact gaaggacatt caattcaaac 1080

[3427] catccagcat ccaccaagta atcgtgcatc gacagagaca tacagcaccc cagctctgtt 1140

[3428] agccccatct gagtctaatg ctaccagcac tgccaacttt cccaacattc ctgtggcttc 1200

[3429] cacaagtcag cctgccagta tactgggggg cagccatagt gaaggactgt tgcagatagc 1260

[3430] atcagggcct cagccaggac agcagcagaa tggatttact ggtcagccag ctacttacca 1320

[3431] tcataacagc actaccacct ggactggaag taggactgca ccatacacac ctaatttgcc 1380

[3432] tcaccaccaa aacggccatc ttcagcacca cccgcctatg ccgccccatc ccggacatta 1440

[3433] ctggcctgtt cacaatgagc ttgcattcca gcctcccatt tccaatcatc ctgctcctga 1500

[3434] gtattggtgt tccattgctt actttgaaat ggatgttcag gtaggagaga catttaaggt 1560

[3435] tccttcaagc tgccctattg ttactgttga tggatacgtg gacccttctg gaggagatcg 1620

[3436] cttttgtttg ggtcaactct ccaatgtcca caggacagaa gccattgaga gagcaaggtt 1680

[3437] gcacataggc aaaggtgtgc agttggaatg taaaggtgaa ggtgatgttt gggtcaggtg 1740

[3438] ccttagtgac cacgcggtct ttgtacagag ttactactta gacagagaag ctgggcgtgc 1800

[3439] acctggagat gctgttcata agatctaccc aagtgcatat ataaaggtct ttgatttgcg 1860

[3440] tcagtgtcat cgacagatgc agcagcaggc ggctactgca caagctgcag cagctgccca 1920

[3441] ggcagcagcc gtggcaggaa acatccctgg cccaggatca gtaggtggaa tagctccagc 1980

[3442] tatcagtctg tcagctgctg ctggaattgg tgttgatgac cttcgtcgct tatgcatact 2040

[3443] caggatgagt tttgtgaaag gctggggacc ggattaccca agacagagca tcaaagaaac 2100

[3444] accttgctgg attgaaattc acttacaccg ggccctccag ctcctagacg aagtacttca 2160
[3445] taccatgccg attgcagacc cacaaccttt agactgaggt cttttaccgt tggggccctt 2220
[3446] aaccttatca ggatggtgga ctacaaaata caatcctgtt tataatctga agatatattt 2280
[3447] cacttttgtt ctgctttatc ttttcataaa gggttgaaaa tgtgtttgct gccttgctcc 2340
[3448] tagcagacag aaactggatt aaaacaattt tttttttcct cttcagaact tgtcaggcat 2400
[3449] ggctcagagc ttgaagatta ggagaaacac attcttatta attcttcacc tgttatgtat 2460
[3450] gaaggaatca ttccagtgct agaaaattta gccctttaaa acgtcttaga gccttttatc 2520
[3451] tgcagaacat cgatatgtat atcattctac agaataatcc agtattgctg attttaaagg 2580
[3452] cagagaagtt ctcaaagtta attcacctat gttattttgt gtacaagttg ttattgttga 2640
[3453] acatacttca aaaataatgt gccatgtggg tgagttaatt ttaccaagag taactttact 2700
[3454] ctgtgtttaa aaagtaagtt aataatgtat tgtaatcttt catccaaaat atttttgca 2760
[3455] agttatatta gtgaagatgg tttcaattca gattgtcttg caacttcagt tttatttttg 2820
[3456] ccaaggcaaa aaactcttaa tctgtgtgta tattgagaat cccttaaaat taccagacaa 2880
[3457] aaaaatttaa aattacgttt gttattccta gtggatgact gttgatgaag tatacttttc 2940
[3458] ccctgttaaa cagtagttgt attcttctgt atttctaggc acaaggttgg ttgctaagaa 3000
[3459] gcctataaga ggaatttctt ttccttcatt catagggaaa ggttttgtat tttttaaaac 3060
[3460] actaaaagca gcgtcactct acctaatgtc tcactgttct gcaaaggtgg caatgcttaa 3120
[3461] actaaataat gaataaactg aatattttgg aaactgctaa attctatgtt aaatactgtg 3180
[3462] cagaataatg gaaacattac agttcataat aggtagtttg gatatttttg tacttgattt 3240
[3463] gatgtgactt tttttggtat aatgtttaaa tcatgtatgt tatgatattg tttaaaattc 3300
[3464] agtttttgta tcttggggca agactgcaaa ctttttttata tcttttggtt attctaagcc 3360
[3465] ctttgccatc aatgatcata tcaattggca gtgactttgt atagagaatt taagtagaaa 3420
[3466] agttgcagat gtattgactg taccacagac acaatatgta tgctttttac ctagctggta 3480
[3467] gcataaataa aactgaatct caacatacaa agttgaattc taggtttgat ttttaagatt 3540
[3468] tttttttttct tttgcacttt tgagtccaat ctcagtgatg aggtaccttc tactaaatga 3600
[3469] caggcaacag ccagttctat tgggcagctt tgtttttttc cctcacactc taccgggact 3660
[3470] tccccatgga cattgtgtat catgtgtaga gttggttttt ttttttttta atttttattt 3720
[3471] tactatagca gaaatagacc tgattatcta caagatgata aatagattgt ctacaggata 3780
[3472] aatagtatga aataaaatca aggattatct ttcagatgtg tttacttttg cctggagaac 3840
[3473] ttttagctat agaaacactt gtgtgatgat agtcctcctt atatcacctg gaatgaacac 3900
[3474] agcttctact gccttgctca gaaggtcttt taaatagacc atcctagaaa ccactgagtt 3960
[3475] tgcttatttc tgtgatttaa acatagatct tgatccaagc tacatgactt ttgtctttaa 4020
[3476] ataacttatc taccacctca tttgtactct tgattactta caaattcttt cagtaaacac 4080
[3477] ctaattttct tctgtaaaag tttggtgatt taagttttat tggcagtttt ataaaaagac 4140
[3478] atcttctcta gaaattgcta actttaggtc cattttactg tgaatgagga ataggagtga 4200
[3479] gttttagaat aacagatttt taaaaatcca gatgatttga ttaaaacctt aatcatacat 4260
[3480] tgacataatt cattgcttct tttttttgag atatggagtc ttgctgtgtt gcccaggcag 4320
[3481] gagtgcagtg gtatgatctc agctcactgc aacctctgcc tcccgggttc aactgattct 4380
[3482] cctgcctcag cctccctggt agctaggatt acaggtgccc gccaccatgc ctggctaact 4440
[3483] tttgtagttt tagtagagac ggggttttgc ctgttggcca ggctggtctt gaactcctga 4500
[3484] cctcaagtga tccatccacc ttggcctccc aaagtgctgg gattacgggc gtgagccact 4560
[3485] gtccctggcc tcattgttcc cttttctact ttaaggaaag ttttcatgtt taatcatctg 4620

[3486] gggaaagtat gtgaaaaata tttgttaaga agtatctctt tggagccaag ccacctgtct 4680
[3487] tggtttcttt ctactaagag ccataaagta tagaaatact tctagttgtt aagtgcttat 4740
[3488] atttgtacct agatttagtc acacgctttt gagaaaacat ctagtatgtt atgatcagct 4800
[3489] attcctgaga gcttggttgt taatctatat ttctatttct tagtggtagt catctttgat 4860
[3490] gaataagact aaagattctc acaggtttaa aattttatgt ctactttaag ggtaaaatta 4920
[3491] tgaggttatg gttctgggtg ggttttctct agctaattca tatctcaaag agtctcaaaa 4980
[3492] tgttgaattt cagtgcaagc tgaatgagag atgagccatg tacacccacc gtaagacctc 5040
[3493] attccatgtt tgtccagtgc ctttcagtgc attatcaaag ggaatccttc atggtgttgc 5100
[3494] ctttattttc cggggagtag atcgtgggat atagtctatc tcatttttaa tagtttaccg 5160
[3495] cccctggtat acaaagataa tgacaataaa tcactgccat ataaccttgc tttttccaga 5220
[3496] aacatggctg ttttgtattg ctgtaaccac taaataggtt gcctatacca ttcctcctgt 5280
[3497] gaacagtgca gatttacagg ttgcatggtc tggcttaagg agagccatac ttgagacatg 5340
[3498] tgagtaaact gaactcatat tagctgtgct gcatttcaga cttaaaatcc atttttgtgg 5400
[3499] ggcagggtgt ggtgtgtaaa ggggggtgtt tgtaatacaa gttgaaggca aaataaaatg 5460
[3500] tcctgtctcc cagatgatat acatcttatt atttttaaag tttattgcta attgtaggaa 5520
[3501] ggtgagttgc aggtatcttt gactatggtc atctggggaa ggaaaatttt acattttact 5580
[3502] attaatgctc cttaagtgtc tatggaggtt aaagaataaa atggtaaatg tttctgtgcc 5640
[3503] tggtttgatg gtaactggtt aatagttact caccatttta tgcagagtca cattagttca 5700
[3504] cacccttttct gagagccttt tgggagaagc agttttattc tctgagtgga acagagttct 5760
[3505] ttttgttgat aatttctagt ttgctccctt cgttattgcc aactttactg gcattttatt 5820
[3506] taatgatagc agattgggaa aatggcaaat ttaggttacg gaggtaaatg agtatatgaa 5880
[3507] agcaattacc tctaaagcca gttaacaatt attttgtagg tggggtacac tcagcttaaa 5940
[3508] gtaatgcatt tttttttccc gtaaaggcag aatccatctt gttgcagata gctatctaaa 6000
[3509] taatctcata tcctcttttg caaagactac agagaatagg ctatgacaat cttgttcaag 6060
[3510] cctttccatt tttttccctg ataactaagt aatttctttg aacataccaa gaagtatgta 6120
[3511] aaaagtccat ggccttattc atccacaaag tggcatccta ggcccagcct tatccctagc 6180
[3512] agttgtccca gtgctgctag gttgcttatc ttgtttatct ggaatcactg tggagtgaaa 6240
[3513] ttttccacat catccagaat tgccttattt aagaagtaaa acgttttaat ttttagcctt 6300
[3514] tttttggtgg agttatttaa tatgtatatc agaggatata ctagatggta acatttcttt 6360
[3515] ctgtgcttgg ctatctttgt ggacttcagg ggcttctaaa acagacagga ctgtgttgcc 6420
[3516] tttactaaat ggtctgagac agctatggtt ttgaattttt agttttttt ttttaaccca 6480
[3517] cttcccctcc tggtctcttc cctctctgat aattaccatt catatgtgag tgttagtgtg 6540
[3518] cctcctttta gcattttctt cttctctttc tgattcttca tttctgactg cctaggcaag 6600
[3519] gaaaccagat aaccaaactt actagaacgt tctttaaaac acaagtacaa actctgggac 6660
[3520] aggacccaag acactttcct gtgaagtgct gaaaaagacc tcattgtatt ggcatttgat 6720
[3521] atcagtttga tgtagcttag agtgcttcct gattcttgct gagtttcagg tagttgagat 6780
[3522] agagagaagt gagtcatatt catattttcc cccttagaat aatattttga aaggtttcat 6840
[3523] tgcttccact tgaatgctgc tcttacaaaa actggggtta caagggttac taaattagca 6900
[3524] tcagtagcca gaggcaatac cgttgtctgg aggacaccag caaacaacac acaacaaagc 6960
[3525] aaaacaaacc ttgggaaact aaggccattt gttttgtttt ggtgtcccct ttgaagccct 7020
[3526] gccttctggc cttactcctg tacagatatt tttgacctat aggtgccttt atgagaattg 7080
[3527] agggtctgac atcctgcccc aaggagtagc taaagtaatt gctagtgttt tcagggattt 7140

[3528] taacatcaga ctggaatgaa tgaatgaaac tttttgtcct ttttttttct gttttttttt 7200
[3529] ttctaatgta gtaaggacta aggaaaacct ttggtgaaga caatcatttc tctctgttga 7260
[3530] tgtggatact tttcacaccg tttatttaaa tgctttctca ataggtccag agccagtgtt 7320
[3531] cttgttcaac ctgaaagtaa tggctctggg ttgggccaga cagttgcact ctctagtttg 7380
[3532] ccctctgcca caaatttgat gtgtgacctt tgggcaagtc atttatcttc tctgggcctt 7440
[3533] agttgcctca tctgtaaaat gagggagttg gagtagatta attattccag ctctgaaatt 7500
[3534] ctaagtgacc ttggctacct tgcagcagtt ttggatttct tccttatctt tgttctgctg 7560
[3535] tttgaggggg ctttttactt atttccatgt tattcaaagg agactaggct tgatatttta 7620
[3536] ttactgttct tttatggaca aaaggttaca tagtatgccc ttaagactta attttaacca 7680
[3537] aaggcctagc accaccttag gggctgcaat aaacacttaa cgcgcgtgcg cacgcgcgcg 7740
[3538] cgcacacaca cacacacaca cacacacaca cacaggtcag agtttaaggc tttcgagtca 7800
[3539] tgacattcta gcttttgaat tgcgtgcaca cacacacgca cgcacacact ctggtcagag 7860
[3540] tttattaagg ctttcgagtc atgacattat agcttttgag ttggtgtgtg tgacaccacc 7920
[3541] ctcctaagtg gtgtgtgctt gtaatttttt ttttcagtga aaatggattg aaaacctgtt 7980
[3542] gttaatgctt agtgatatta tgctcaaaac aaggaaattc ccttgaaccg tgtcaattaa 8040
[3543] actggtttat atgactcaag aaaacaatac cagtagatga ttattaactt tattcttggc 8100
[3544] tctttttagg tccattttga ttaagtgact tttggctgga tcattcagag ctctcttcta 8160
[3545] gcctaccctt ggatgagtac aattaatgaa attcatattt tcaaggacct gggagccttc 8220
[3546] cttggggctg ggttgagggt ggggggttgg ggagtcctgg tagaggccag ctttgtggta 8280
[3547] gctggagagg aagggatgaa accagctgct gttgcaaagg ctgcttgtca ttgatagaag 8340
[3548] gactcacggg cttggattga ttaagactaa acatggagtt ggcaaacttt cttcaagtat 8400
[3549] tgagttctgt tcaatgcatt ggacatgtga tttaagggaa aagtgtgaat gcttatagat 8460
[3550] gatgaaaacc tggtgggctg cagagcccag tttagaagaa gtgagttggg ggttggggac 8520
[3551] agatttggtg gtggtatttc ccaactgttt cctcccctaa attcagagga atgcagctat 8580
[3552] gccagaagcc agagaagagc cactcgtagc ttctgctttg gggacaactg gtcagttgaa 8640
[3553] agtcccagga gttcctttgt ggctttctgt atacttttgc ctggttaaag tctgtggcta 8700
[3554] aaaaatagtc gaacctttct tgagaactct gtaacaaagt atgtttttga ttaaaagaga 8760
[3555] aagccaacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 8789
[3556] <210> 53
[3557] <211> 1593
[3558] <212> DNA
[3559] <213> Homo sapiens
[3560] <400> 53
[3561] gcggtgccct tgcggcgcag ctggggtcgc ggccctgctc cccgcgcttt cttaaggccc 60
[3562] gcgggcggcg caggagcggc actcgtggct gtggtggctt cggcagcggc ttcagcagat 120
[3563] cggcggcatc agcggtagca ccagcactag cagcatgttg agccgggcag tgtgcggcac 180
[3564] cagcaggcag ctggctccgg ttttggggta tctgggctcc aggcagaagc acagcctccc 240
[3565] cgacctgccc tacgactacg gcgccctgga acctcacatc aacgcgcaga tcatgcagct 300
[3566] gcaccacagc aagcaccacg cggcctacgt gaacaacctg aacgtcaccg aggagaagta 360
[3567] ccaggaggcg ttggccaagg gagatgttac agcccagata gctcttcagc ctgcactgaa 420
[3568] gttcaatggt ggtggtcata tcaatcatag cattttctgg acaaacctca gccctaacgg 480
[3569] tggtggagaa cccaaagggg agttgctgga agccatcaaa cgtgactttg gttcctttga 540

[3570] caagtttaag gagaagctga cggctgcatc tgttggtgtc caaggctcag gttggggttg 600
[3571] gcttggtttc aataaggaac ggggacactt acaaattgct gcttgtccaa atcaggatcc 660
[3572] actgcaagga acaacaggcc ttattccact gctggggatt gatgtgtggg agcacgctta 720
[3573] ctaccttcag tataaaaatg tcaggcctga ttatctaaaa gctatttgga atgtaatcaa 780
[3574] ctgggagaat gtaactgaaa gatacatggc ttgcaaaaag taaaccacga tcgttatgct 840
[3575] gagtatgtta agctctttat gactgttttt gtagtggtat agagtactgc agaatacagt 900
[3576] aagctgctct attgtagcat ttcttgatgt tgcttagtca cttatttcat aaacaactta 960
[3577] atgttctgaa taatttctta ctaaacattt tgttattggg caagtgattg aaaatagtaa 1020
[3578] atgctttgtg tgattgaatc tgattggaca ttttcttcag agagctaaat tacaattgtc 1080
[3579] atttataaaa ccatcaaaaa tattccatcc atatactttg gggacttgta gggatgcctt 1140
[3580] tctagtccta ttctattgca gttatagaaa atctagtctt ttgccccagt tacttaaaaa 1200
[3581] taaaatatta acactttccc aagggaaaca ctcggctttc tatagaaaat tgcacttttt 1260
[3582] gtcgagtaat cctctgcagt gatacttctg gtagatgtca cccagtggtt tttgttaggt 1320
[3583] caaatgttcc tgtatagttt ttgcaaatag agctgtatac tgtttaaatg tagcaggtga 1380
[3584] actgaactgg ggtttgctca cctgcacagt aaaggcaaac ttcaacagca aaactgcaaa 1440
[3585] aaggtggttt ttgcagtagg agaaaggagg atgtttattt gcagggcgcc aagcaaggag 1500
[3586] aattgggcag ctcatgcttg agacccaatc tccatgatga cctacaagct agagtattta 1560
[3587] aaggcagtgg taaatttcag gaaagcagaa gtt 1593
[3588] <210> 54
[3589] <211> 3286
[3590] <212> DNA
[3591] <213> Homo sapiens
[3592] <400> 54
[3593] gcgtgtcggg cgcggaaggg ggaggcggcc cggggcgccc gcgagtgagg cgcggggcgg 60
[3594] cgaagggagc gcgggtggcg gcacttgctg ccgcggcctt ggatgggctg ggccccctc 120
[3595] gccgctccgc ctcctccaca cgcgcggcgg ccgcggcgag ggggacgcgc cgcccggggc 180
[3596] ccggcacctt cgggaacccc ccggcccgga gcctgcggcc tgcgccgcct cggccgccgg 240
[3597] gagccccgtg gagcccccgc cgccgcgccg ccccgcggac cggacgctga gggcactcgg 300
[3598] ggcggggcgc gcgctcgggc agacgtttgc ggggaggggg gcgcctgccg ggccccggcg 360
[3599] accaccttgg gggtcgcggg ccggctcggg gggcgcccag tgcgggccct cgcgggcgcc 420
[3600] gggcagcgac cagccctgag cggagctgtt ggccgcggcg ggaggcctcc cggacgcccc 480
[3601] cagccccccg aacgctcgcc cgggccggcg ggagtcggcg ccccccggga ggtccgctcg 540
[3602] gtcgtccgcg gcggagcgtt tgctcctggg acaggcggtg ggaccggggc gtcgccggag 600
[3603] acgcccccag cgaagttggg ctctccaggt gtgggggtcc cgggggggtag cgacgtcgcg 660
[3604] gacccggcct gtgggatggg cggcccggag aagactgcgc tcggccgtgt tcatacttgt 720
[3605] ccgtgggcct gaggtccccg gaggatgacc tagcactgaa aagccccggc cggcctcccc 780
[3606] agggtccccg aggacgaagt tgaccctgac cgggccgtct cccagttctg aggcccgggt 840
[3607] cccactggaa ctcgcgtctg agccgccgtc ccggaccccc ggtgcccgcc ggtccgcaga 900
[3608] ccctgcaccg ggcttggact cgcagccggg actgacgtgt agaacaatcg tttctgttgg 960
[3609] aagaagggtt tttcccttcc ttttggggtt tttgttgcct ttttttttttc ttttttcttt 1020
[3610] gtaaaatttt ggagaaggga agtcggaaca caaggaagga ccgctcaccc gcggactcag 1080
[3611] ggctggcggc gggactccag gaccctgggt ccagcatgga ggtggtggac ccgcagcagc 1140

[3612] tgggcatgtt cacggagggc gagctgatgt cggtgggtat ggacacgttc atccaccgca 1200
[3613] tcgactccac cgaggtcatc taccagccgc gccgcaagcg ggccaagctc atcggcaagt 1260
[3614] acctgatggg ggacctgctg ggggaaggct cttacggcaa ggtgaaggag gtgctggact 1320
[3615] cggagacgct gtgcaggagg gccgtcaaga tcctcaagaa gaagaagttg cgaaggatcc 1380
[3616] ccaacgggga ggccaacgtg aagaaggaaa ttcaactact gaggaggtta cggcacaaaa 1440
[3617] atgtcatcca gctggtggat gtgttataca acgaagagaa gcagaaaatg tatatggtga 1500
[3618] tggagtactg cgtgtgtggc atgcaggaaa tgctggacag cgtgccggag aagcgtttcc 1560
[3619] cagtgtgcca ggcccacggg tacttctgtc agctgattga cggcctggag tacctgcata 1620
[3620] gccagggcat tgtgcacaag gacatcaagc cggggaacct gctgctcacc accggtggca 1680
[3621] ccctcaaaat ctccgacctg ggcgtggccg aggcactgca cccgttcgcg gcggacgaca 1740
[3622] cctgccggac cagccagggc tccccggctt tccagccgcc cgagattgcc aacggcctgg 1800
[3623] acaccttctc cggcttcaag gtggacatct ggtcggctgg ggtcaccctc tacaacatca 1860
[3624] ccacgggtct gtacccccttc gaaggggaca acatctacaa gttgtttgag aacatcggga 1920
[3625] aggggagcta cgccatcccg ggcgactgtg gccccccgct ctctgacctg ctgaaaggga 1980
[3626] tgcttgagta cgaaccggcc aagaggttct ccatccggca gatccggcag cacagctggt 2040
[3627] tccggaagaa acatcctccg gctgaagcac cagtgcccat cccaccgagc ccagacacca 2100
[3628] aggaccggtg gcgcagcatg actgtggtgc cgtacttgga ggacctgcac ggcgcggacg 2160
[3629] aggacgagga cctcttcgac atcgaggatg acatcatcta cactcaggac ttcacggtgc 2220
[3630] ccggacaggt cccagaagag gaggccagtc acaatggaca gcgccggggc ctccccaagg 2280
[3631] ccgtgtgtat gaacggcaca gaggcggcgc agctgagcac caaatccagg gcggagggcc 2340
[3632] gggccccaa ccctgcccgc aaggcctgct ccgccagcag caagatccgc cggctgtcgg 2400
[3633] cctgcaagca gcagtgaggc tggccgcctg cagcccgtgt ccaggagccc cgccaggtgc 2460
[3634] ccgcgccagg ccctcagtct tcctgccggt tccgcccgcc ctcccggaga ggtggccgcc 2520
[3635] atgcttctgt gccgaccacg ccccaggacc tccggagcgc cctgcagggc cgggcagggg 2580
[3636] gacagcaggg accgggcgca gccctccccc ctcggccgcc cggcagtgca cgcggcttgt 2640
[3637] tgacttcgca gccccgggcg gagccttccc gggcgggcgt gggaggaggg aggcggcctc 2700
[3638] catgcacttt atgtggagac tactggcccc gcccgtggcc tcgtgctccg cagggcgccc 2760
[3639] agcgccgtcc ggcggccccg ccgcagacca gctggcgggt gtggagacca ggctcctgac 2820
[3640] cccgccatgc atgcagcgcc acctggaagc cgcgcggccg ctttggtttt ttgtttggtt 2880
[3641] ggttccattt tctttttttc ttttttttt taagaaaaaa taaaaggtgg atttgagctg 2940
[3642] tggctgtgag gggtgtttgg gagctgctgg gtggcagggg ggctgtgggg tcgggctcac 3000
[3643] gtcgcggccg cctttgcgct ctcgggtcac cctgctttgg cggcccggcc ggagggcagg 3060
[3644] accctcacct ctcccccaag gccactgcgc tcttgggacc ccagagaaaa cccggagcaa 3120
[3645] gcaggagtgt gcggtcaata tttatatcat ccagaaaaga aaaacacgag aaacgccatc 3180
[3646] gcgggatggt gcagacgcgg cggggactcg gagggtgccg tgcgggcgag gccgcccaaa 3240
[3647] tttggcaata aataaagctt gggaagcttg gacctgaaaa aaaaaa 3286
[3648] <210> 55
[3649] <211> 5174
[3650] <212> DNA
[3651] <213> Homo sapiens
[3652] <400> 55
[3653] ggagagctcg ccagagcgct cgcatggcgg gccggtgatt gtagtcaatc tggccgtatt 60

[3654] ctcaggcagg gtcgcccggg gcggactaca tctcccggga tgctgcgcgg ccgccccgcg 120
[3655] gaagattgtg aatatgtatc agaatgttaa tgattagctg ctgctaaatt tggtcaaaga 180
[3656] agtcacctac acagagcgtg ttgttagagc tgtgctgagc gggtgtttgg gttgttggct 240
[3657] gctttcttcc ccctttctca cacacttgta tattattttg aggtggtgtt cgcagagttt 300
[3658] gaaaggagag agaattaaaa aaaaaagccg caagcgtttc actcttttat ttttataatc 360
[3659] cccttcaatt tggggttaaa aaaaagacaa gaaaacagga aggaagagaa ataaggaaat 420
[3660] gagatgtggt aaaagaagct aaaaggtgcc ttttaaaaga tcgttgctgt gaagtgaaaa 480
[3661] aaatctccag agaaaccaaa aagcaccgcc gagacctctt ccgaaccaaa ggagtttgtg 540
[3662] tttgctttta gggaagaaga aagatcattc attcggagga ataacaacca attaaaagac 600
[3663] aaataaaaaa agtttggagt gggacgcaga gcgagcgaga ggagctgccg gcgggcggtg 660
[3664] gggcgcggag cccgcacttt cccggccggg tgagcggcgg ccgcggcgcc gggctcggcg 720
[3665] ggtgcgcctc ggcggagcga acgtcggagc gttgccttgg gagacgcgcg ccggacaatg 780
[3666] cccgcggcgg gccagtgacg cccgcgggga atgcggagcg gcccggcagc cggcacccag 840
[3667] ccgccgccgc gcgttcctgc cgcccgtgtc acgcgagacc cggcgggggc cgggaccgcc 900
[3668] cgagccgccc ctcagaccga gccggccgcc tccgctgccg cggccgcctc ctcttcgggg 960
[3669] tcattaaagc caatgagccg cgcgcctctg ccgagcgcag ccaactaaat cggcttggat 1020
[3670] gattcgcgac ctgagcaaga tgtacccgca gaccagacac ccggcaccgc atcagcctgc 1080
[3671] tcaacccttt aaatttacaa tttccgaatc ctgtgatcgg attaaggaag agtttcagtt 1140
[3672] tttacaggct caataccaca gtctgaagct ggaatgtgag aaactcgcca gtgagaagac 1200
[3673] agagatgcag cggcattatg tcatgtatta tgaaatgtcc tatgggttga atatagaaat 1260
[3674] gcacaagcag gcagagattg tcaagaggct gaatgctatc tgtgcacaag tcattccttt 1320
[3675] cctgtcccaa gagcaccagc aacaagtggt gcaggctgtg gaacgggcca agcaggtgac 1380
[3676] catggcagaa ctgaacgcca tcattgggca acaactccag gcccagcatt tatcacatgg 1440
[3677] acatggtctc cccgtacctc tgactccaca cccttcaggg ctccagcccc ctgccattcc 1500
[3678] acccatcggt agcagtgccg ggcttctggc cctctccagt gctctaggag gtcagtccca 1560
[3679] tcttccaatt aaagatgaga agaagcacca tgacaatgat caccaaagag acagagactc 1620
[3680] catcaagagc tcttcagtat ccccatcagc cagtttccga ggtgctgaga agcacagaaa 1680
[3681] ctccgcagac tactcctcag agagcaaaaa gcagaaaact gaagaaaagg aaattgcagc 1740
[3682] tcgttatgac agcgatggtg agaaaagtga tgacaacttg gtggttgacg tttccaatga 1800
[3683] ggatccatct tcccctcgag ggagcccagc acattccccc agagagaatg gcctagacaa 1860
[3684] gacacgcctg ctcaagaaag atgccccgat tagtccagcc tctattgcat cttccagcag 1920
[3685] tactccctcc tccaaatcca aagaacttag ccttaagagg gatatgggga aattgagtga 1980
[3686] aacacgtctt agcgaagatg aacaatgcac attggggtta cagagatggt tttgtcgcct 2040
[3687] gtggtttatg aatgaaaaat ctactactcc cgtctcaaag tccaataccc ctactccacg 2100
[3688] aactgatgcg cccaccccag gcagtaactc tactcccgga ttgaggcctg tacctggaaa 2160
[3689] accaccagga gttgaccctt tggcctcaag cctaaggacc ccaatggcag taccttgtcc 2220
[3690] atatccaact ccatttggga ttgtgcccca tgctggaatg aacggagagc tgaccagccc 2280
[3691] cggagcggcc tacgctgggc tccacaacat ctcccctcag atgagcgcag ctgctgccgc 2340
[3692] cgccgctgct gctgctgcct atgggagatc accagtggtg ggatttgatc cacaccatca 2400
[3693] catgcgtgtg ccagcaatac ctccaaacct gacaggcatt ccaggaggaa aaccagcata 2460
[3694] ctccttccat gttagcgcag atggtcagat gcagcctgtc ccttttccac ccgacgccct 2520
[3695] catcggacct ggaatccccc ggcatgctcg ccagatcaac accctcaacc acggggaggt 2580

[3696] ggtgtgcgcg gtgaccatca gcaaccccac gagacacgtg tacacgggtg ggaagggctg 2640
[3697] cgtcaaggtc tgggacatca gccacccagg caataagagt cctgtctccc agctcgactg 2700
[3698] tctgaacagg gataactaca tccgttcctg cagattgctc cctgatggtc gcaccctaat 2760
[3699] tgttggaggg gaagccagta ctttgtccat ttgggacctg gcggctccaa ccccacgcat 2820
[3700] caaggcagag ctgacatcct cggcccccgc ctgctatgcc ctggccatca gccccgattc 2880
[3701] caaggtctgc ttctcatgct gcagcgacgg caacatcgct gtgtgggatc tgcacaacca 2940
[3702] gaccttggtg aggcaattcc agggccacac agatggagcc agctgtattg acatttctaa 3000
[3703] tgatggcacc aagctctgga caggtggttt ggacaacacg gtcaggtcct gggacctgcg 3060
[3704] cgaggggcgg cagctgcagc agcacgactt cacctcccag atcttttctc tgggctactg 3120
[3705] cccaactgga gagtggcttg cagtggggat ggagaacagc aatgtggaag ttttgcatgt 3180
[3706] caccaagcca gacaaatacc aactacatct tcatgagagc tgtgtgctgt cgctcaagtt 3240
[3707] tgcccattgt ggcaaatggt ttgtaagcac tggaaaggac aaccttctga atgcctggag 3300
[3708] aacaccttat ggggccagta tattccagtc caaagaatcc tcatcggtgc ttagctgtga 3360
[3709] catctccgtg gacgacaaat acattgtcac tggctctggg gataagaagg ccacagttta 3420
[3710] tgaagttatt tattaaagac aaatcttcat gcagactgga cttctcctcc tggtagcact 3480
[3711] ttgctctgtc atccttttg ttcaccccca tccccgcatc taaaaccaag gatttcagat 3540
[3712] actcattgca gttgtggagt ttaatcccct ttcttaacct cacttcccac ttgctattga 3600
[3713] attgtgaata gtcattaaaa acctgtgata ccaaatcttc agctgtctac ttggaagaac 3660
[3714] atggaataag catacttaac agtgaaaaga atctttaatt atgtattata tctgtaatat 3720
[3715] atttattttg tttaaagaag gctttctaac aatgactgac taaataaagc tgtctgctcc 3780
[3716] tgcattgata atgaaggtgc gttgtatttg ataccctcc ccccctttt ttggcaaagg 3840
[3717] aggggaaagg aaggtttaaa ataattgatt taaaatgtca ctaagtgtag actgatgact 3900
[3718] gtatagagat gtgaaatgta taattacaca tggaagcaat atgttgctgt gttgttatta 3960
[3719] ggtttttttt gtttttgttt tctacatctt ttaaagactt ttggaaattt ggctgaacaa 4020
[3720] ttagaacaca acaggccaac tcatactcat ttggatctat ttagacaacg ttaaccaata 4080
[3721] tatctatagc tttagattat attcgataaa agtaattgga ctttttttct ttttttgact 4140
[3722] cgttgacaag tgtctttgta atatgttttt agttcccttt ttttgttgta ttataggcag 4200
[3723] atgaacaaat taaatttggc ctcaaagaga gaacttactc ccttctggat atttttgcca 4260
[3724] catttctttg caaaaggaga tatatatatc tttagtcagt tttgttgtta tgagaaatta 4320
[3725] tgggttattt tgtggcatgc tctttgggag ctgcacagtt atggggagga ctcccactgc 4380
[3726] tgtgcaagtt aagtctttta caaaacaagg acagcagagg agggtttgca gagacctccc 4440
[3727] tctgaaaaac acaaagaatg gactctctcc tgggatgagg acttgctttc tttacctccg 4500
[3728] gttctttcca tgtcttagtt ggatgtccct gaaatggaca caggctgtgc cattgtgcca 4560
[3729] gaaacattgt gttatctttt atgttgttgt tgttgctgtt aaactataat atgtgacttc 4620
[3730] ttttttatt atttttgtt tgaatgcttt aaaaatcttt taagtctgtg gatctgctga 4680
[3731] tgtacagtgc ctttgctgct atggatcaaa atcaaaagaa ccgtgtagat atactttatt 4740
[3732] gtataagtag aaaattactt aatttcatac tagaaatgga tggatgctgc aagttgaaat 4800
[3733] ggactgtcca ttgacgttcc taatgtggta gcagaaaaaa aaaaatggtg tcttaagtgc 4860
[3734] ttagtgtttg atgtcattaa cagtttcgta aaactctaca gtgtagaaag attttgatac 4920
[3735] taaactgtgc gttgtacata gttctaatgc attgtattga ccaccagtac ttctataatg 4980
[3736] gtagattgtt tgtgaattca gacttttaag cattaaacat aaataacttc tagtatgctt 5040
[3737] atttttctaa ttctttgtct tgatgacatt agtttatttt ttatctttgg ctgtgccact 5100

[3738] cctatatatt aaaaatgcct agttttttca agggagattg ttgttaaagt aaagtggttt 5160
[3739] tttttgttgt taaa 5174
[3740] <210> 56
[3741] <211> 1769
[3742] <212> DNA
[3743] <213> Homo sapiens
[3744] <400> 56
[3745] cctcactgac tataaaagaa tagagaagga agggcttcag tgaccggctg cctggctgac 60
[3746] ttacagcagt cagactctga caggatcatg gctatgatgg aggtccaggg gggacccagc 120
[3747] ctgggacaga cctgcgtgct gatcgtgatc ttcacagtgc tcctgcagtc tctctgtgtg 180
[3748] gctgtaactt acgtgtactt taccaacgag ctgaagcaga tgcaggacaa gtactccaaa 240
[3749] agtggcattg cttgtttctt aaaagaagat gacagttatt gggaccccaa tgacgaagag 300
[3750] agtatgaaca gcccctgctg gcaagtcaag tggcaactcc gtcagctcgt tagaaagatg 360
[3751] attttgagaa cctctgagga aaccatttct acagttcaag aaaagcaaca aaatatttct 420
[3752] cccctagtga gagaaagagg tcctcagaga gtagcagctc acataactgg gaccagagga 480
[3753] agaagcaaca cattgtcttc tccaaactcc aagaatgaaa aggctctggg ccgcaaaata 540
[3754] aactcctggg aatcatcaag gagtgggcat tcattcctga gcaacttgca cttgaggaat 600
[3755] ggtgaactgg tcatccatga aaaagggttt tactacatct attcccaaac atactttcga 660
[3756] tttcaggagg aaataaaaga aaacacaaag aacgacaaac aaatggtcca atatatttac 720
[3757] aaatacacaa gttatcctga ccctatattg ttgatgaaaa gtgctagaaa tagttgttgg 780
[3758] tctaaagatg cagaatatgg actctattcc atctatcaag ggggaatatt tgagcttaag 840
[3759] gaaaatgaca gaatttttgt ttctgtaaca aatgagcact tgatagacat ggaccatgaa 900
[3760] gccagttttt tcggggcctt tttagttggc taactgacct ggaaagaaaa agcaataacc 960
[3761] tcaaagtgac tattcagttt tcaggatgat acactatgaa gatgtttcaa aaaatctgac 1020
[3762] caaaacaaac aaacagaaaa cagaaaacaa aaaaacctct atgcaatctg agtagagcag 1080
[3763] ccacaaccaa aaaattctac aacacacact gttctgaaag tgactcactt atcccaagaa 1140
[3764] aatgaaattg ctgaaagatc tttcaggact ctacctcata tcagtttgct agcagaaatc 1200
[3765] tagaagactg tcagcttcca aacattaatg caatggttaa catcttctgt ctttataatc 1260
[3766] tactccttgt aaagactgta gaagaaagcg caacaatcca tctctcaagt agtgtatcac 1320
[3767] agtagtagcc tccaggtttc cttaagggac aacatcctta agtcaaaaga gagaagaggc 1380
[3768] accactaaaa gatcgcagtt tgcctggtgc agtggctcac acctgtaatc ccaacatttt 1440
[3769] gggaacccaa ggtgggtaga tcacgagatc aagagatcaa gaccatagtg accaacatag 1500
[3770] tgaaacccca tctctactga aagtgcaaaa attagctggg tgtgttggca catgcctgta 1560
[3771] gtcccagcta cttgagaggc tgaggcagga gaatcgtttg aacccgggag gcagaggttg 1620
[3772] cagtgtggtg agatcatgcc actacactcc agcctggcga cagagcgaga cttggtttca 1680
[3773] aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cttcagtaag tacgtgttat ttttttcaat aaaattctat 1740
[3774] tacagtatgt caaaaaaaaa aaaaaaaaa 1769
[3775] <210> 57
[3776] <211> 2979
[3777] <212> DNA
[3778] <213> Homo sapiens
[3779] <400> 57

[3780] gtggctcttc tggcccgggc tactatatag agacgtttcc gcctcctgct tgaaactaac 60
[3781] ccctcttttt ctccaaagga gtgcttgtgg agatcggatc ttttctccag caattggggg 120
[3782] aaagaaggct ttttctctga attagcttag tgtaaccagc ggcgtatatt ttttaggcgc 180
[3783] cttttcgaaa acctagtagt taatattcat ttgtttaaat cttattttat ttttaagctc 240
[3784] aaactgctta agaatacctt aattccttaa agtgaaataa ttttttgcaa aggggtttcc 300
[3785] tcgatttgga gctttttttt tcttccaccg tcatttctaa ctcttaaaac caactcagtt 360
[3786] ccatcatggt gatgttcaag aagatcaagt cttttgaggt ggtctttaac gaccctgaaa 420
[3787] aggtgtacgg cagtggcgag aaggtggctg gccgggtgat agtggaggtg tgtgaagtta 480
[3788] ctcgtgtcaa agccgttagg atcctggctt gcggagtggc taaagtgctt tggatgcagg 540
[3789] gatcccagca gtgcaaacag acttcggagt acctgcgcta tgaagacacg cttcttctgg 600
[3790] aagaccagcc aacaggtgag aatgagatgg tgatcatgag acctggaaac aaatatgagt 660
[3791] acaagttcgg ctttgagctt cctcaggggc ctctgggaac atccttcaaa ggaaaatatg 720
[3792] ggtgtgtaga ctactgggtg aaggcttttc ttgaccgccc gagccagcca actcaagaga 780
[3793] caaagaaaaa ctttgaagta gtggatctgg tggatgtcaa tacccctgat ttaatggcac 840
[3794] ctgtgtctgc taaaaaagaa aagaaagttt cctgcatgtt cattcctgat gggcgggtgt 900
[3795] ctgtctctgc tcgaattgac agaaaaggat tctgtgaagg tgatgagatt tccatccatg 960
[3796] ctgactttga gaatacatgt tcccgaattg tggtccccaa agctgccatt gtggcccgcc 1020
[3797] acacttacct tgccaatggc cagaccaagg tgctgactca gaagttgtca tcagtcagag 1080
[3798] gcaatcatat tatctcaggg acatgcgcat catggcgtgg caagagcctt cgggttcaga 1140
[3799] agatcaggcc ttctatcctg ggctgcaaca tccttcgagt tgaatattcc ttactgatct 1200
[3800] atgttagcgt tcctggatcc aagaaggtca tccttgacct gcccctggta attggcagca 1260
[3801] gatcaggtct aagcagcaga acatccagca tggccagccg aaccagctct gagatgagtt 1320
[3802] gggtagatct gaacatccct gataccccag aagctcctcc ctgctatatg gatgtcattc 1380
[3803] ctgaagatca ccgattggag agcccaacca ctcctctgct agatgacatg gatggctctc 1440
[3804] aagacagccc tatctttatg tatgcccctg agttcaagtt catgccacca ccgacttata 1500
[3805] ctgaggtgga tccctgcatc ctcaacaaca atgtgcagtg agcatgtgga agaaaagaag 1560
[3806] cagctttacc tacttgtttc tttttgtctc tcttcctgga cactcacttt ttcagagact 1620
[3807] caacagtctc tgcaatggag tgtgggtcca ccttagcctc tgacttccta atgtaggagg 1680
[3808] tggtcagcag gcaatctcct gggccttaaa ggatgcggac tcatcctcag ccagcgccca 1740
[3809] tgttgtgata caggggtgtt tgttggatgg gtttaaaaat aactagaaaa actcaggccc 1800
[3810] atccattttc tcagatctcc ttgaaaattg aggccttttc gatagtttcg ggtcaggtaa 1860
[3811] aaatggcctc ctggcgtaag cttttcaagg ttttttggag gctttttgta aattgtgata 1920
[3812] ggaactttgg accttgaact tacgtatcat gtggagaaga gccaatttaa caaactagga 1980
[3813] agatgaaaag ggaaattgtg gccaaaactt tgggaaaagg aggttcttaa aatcagtgtt 2040
[3814] tccccttttgt gcacttgtag aaaaaaaaga aaaaccttct agagctgatt tgatggacaa 2100
[3815] tggagagagc tttccctgtg attataaaaa aggaagctag ctgctctacg gtcatctttg 2160
[3816] cttagagtat actttaacct ggcttttaaa gcagtagtaa ctgccccacc aaaggtctta 2220
[3817] aaagccattt ttggagccta ttgcactgtg ttctcctact gcaaatattt tcatatggga 2280
[3818] ggatggtttt ctcttcatgt aagtccttgg aattgattct aaggtgatgt tcttagcact 2340
[3819] ttaattcctg tcaaattttt tgttctcccc ttctgccatc ttaaatgtaa gctgaaactg 2400
[3820] gtctactgtg tctctagggt taagccaaaa gacaaaaaaa attttactac ttttgagatt 2460
[3821] gccccaatgt acagaattat ataattctaa cgcttaaatc atgtgaaagg gttgctgctg 2520

[3822] tcagccttgc ccactgtgac ttcaaaccca aggaggaact cttgatcaag atgcccaacc 2580

[3823] ctgtgatcag aacctccaaa tactgccatg agaaactaga gggcaggtct tcataaaagc 2640

[3824] cctttgaacc cccttcctgc cctgtgttag gagataggga tattggcccc tcactgcagc 2700

[3825] tgccagcact tggtcagtca ctctcagcca tagcactttg ttcactgtcc tgtgtcagag 2760

[3826] cactgagctc cacccttttc tgagagttat tacagccaga aagtgtgggc tgaagatggt 2820

[3827] tggtttcatg tttttgtatt atgtatcttt ttgtatggta aagactatat tttgtactta 2880

[3828] accagatata tttttacccc agatggggat attctttgta aaaaatgaaa ataaagtttt 2940

[3829] tttaatggaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 2979

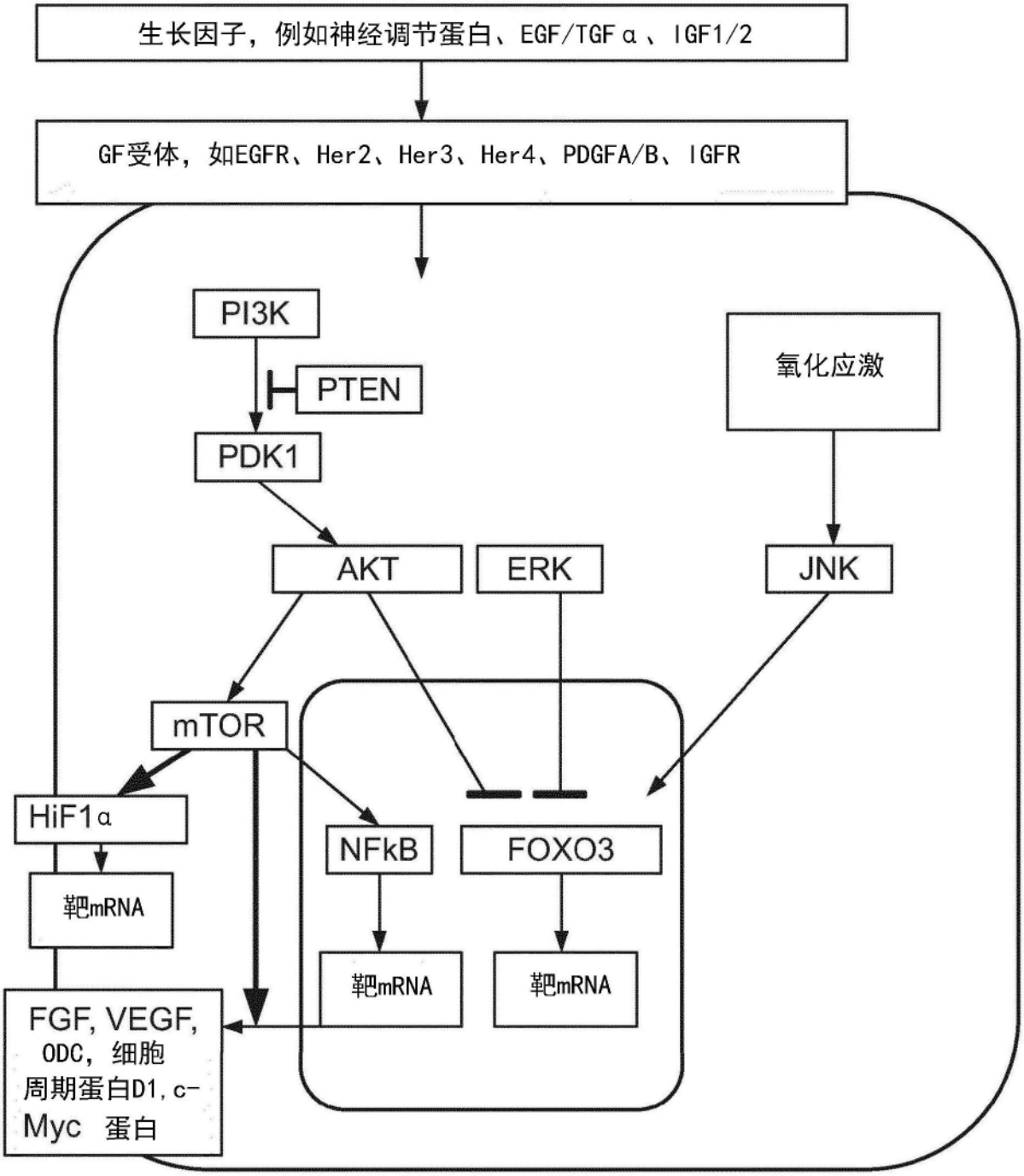

生长因子，例如神经调节蛋白、EGF/TGFα、IGF1/2
GF受体，如EGFR、Her2、Her3、Her4、PDGFA/B、IGFR
PI3K
PTEN
PDK1
氧化应激
AKT
ERK
JNK
mTOR
HiF1α
NFkB
FOXO3
靶mRNA
靶mRNA
靶mRNA
FGF, VEGF,
ODC，细胞
周期蛋白D1, c-
Myc 蛋白

图1

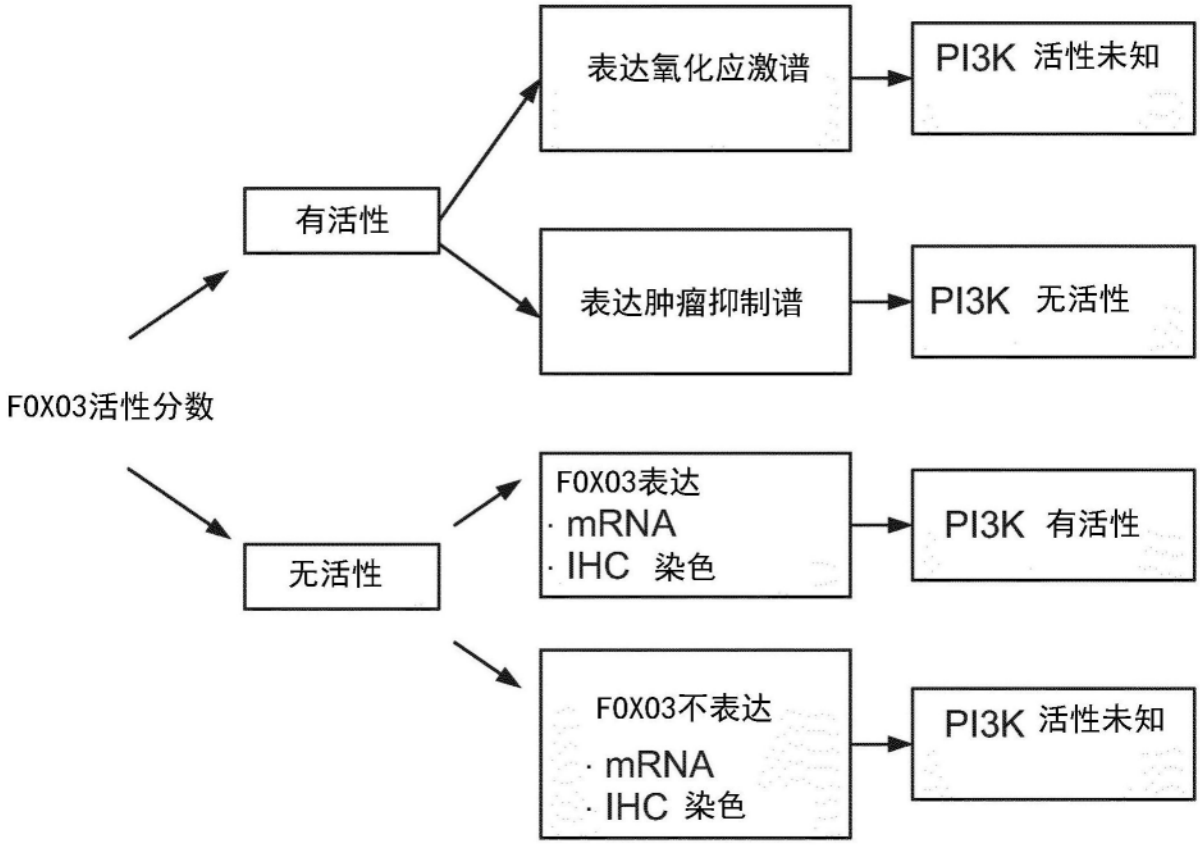

表达氧化应激谱
PI3K 活性未知
有活性
表达肿瘤抑制谱
PI3K 无活性
FOXO3活性分数
FOXO3表达
· mRNA
· IHC 染色
PI3K 有活性
无活性
FOXO3不表达
· mRNA
· IHC 染色
PI3K 活性未知

图2

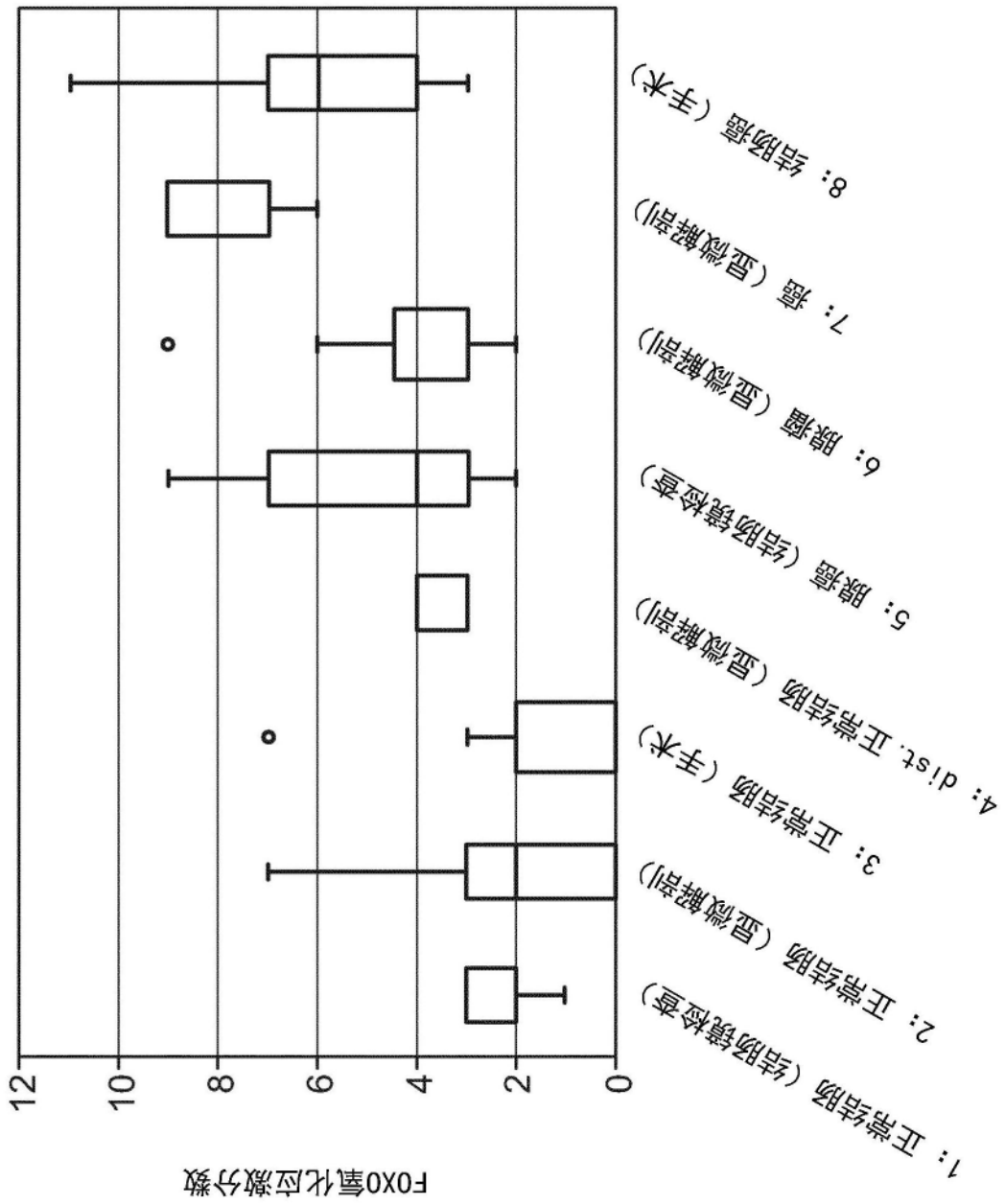

FOXO氧化应激分数
0
2
4
6
8
10
12
1: 正常结肠（结肠镜检查）
2: 正常结肠（显微解剖）
3: 正常结肠（手术）
4: dist. 正常结肠（显微解剖）
5: 腺瘤（结肠镜检查）
6: 腺瘤（显微解剖）
7: 癌（显微解剖）
8: 结肠癌（手术）

图3

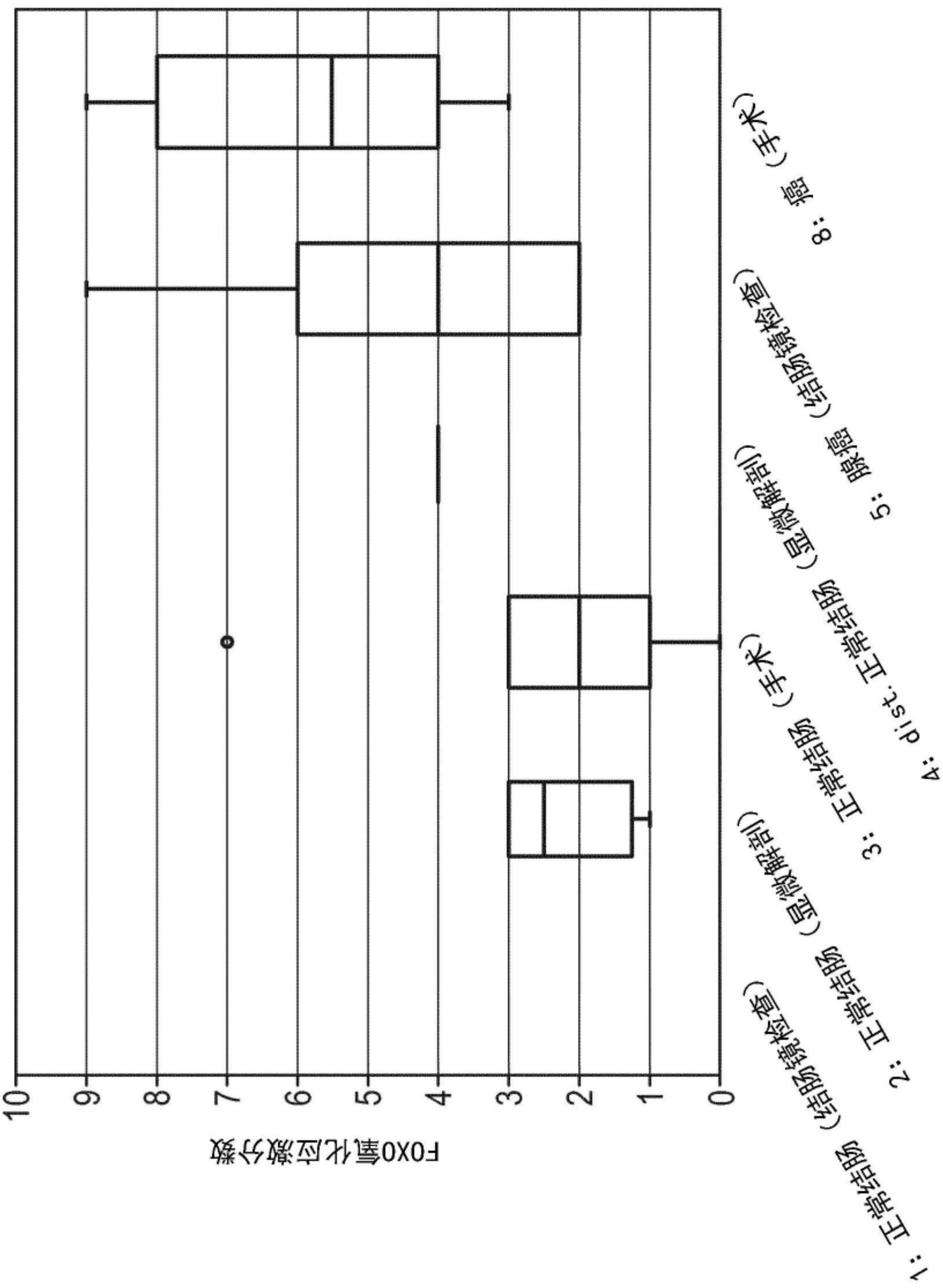

FOXO氧化应激分数
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
1：正常结肠（结肠镜检查）
2：正常结肠（显微解剖）
3：正常结肠（手术）
4：dist. 正常结肠（显微解剖）
5：腺癌（结肠镜检查）
8：癌（手术）

图4

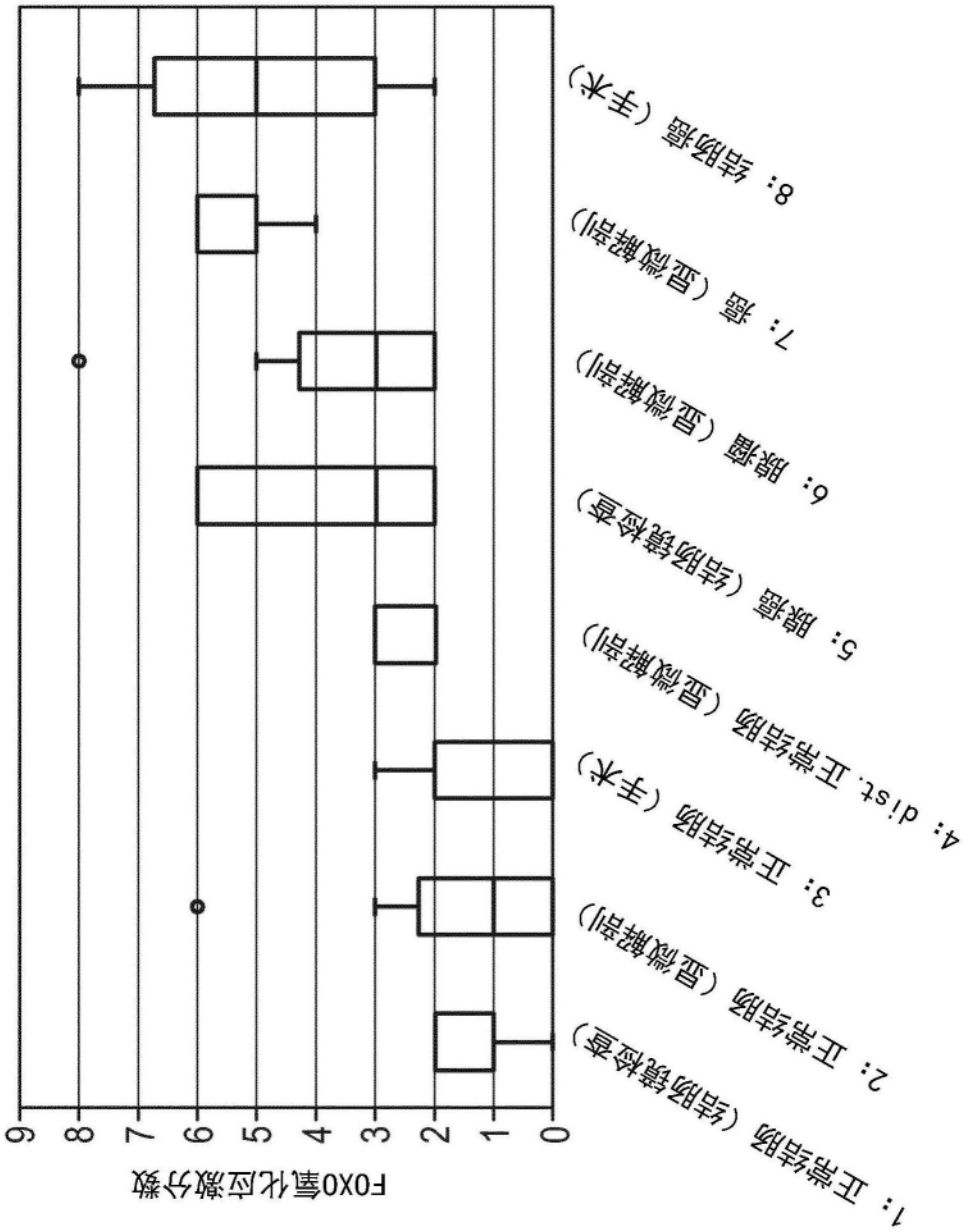

FOXO氧化应激分数
0
1
2
3
4
5
6
7
8
1：正常结肠（结肠镜检查）
2：正常结肠（显微解剖）
3：正常结肠（手术）
4：dist. 正常结肠（显微解剖）
5：腺癌（结肠镜检查）
6：腺瘤（显微解剖）
7：癌（显微解剖）
8：结肠癌（手术）

图5

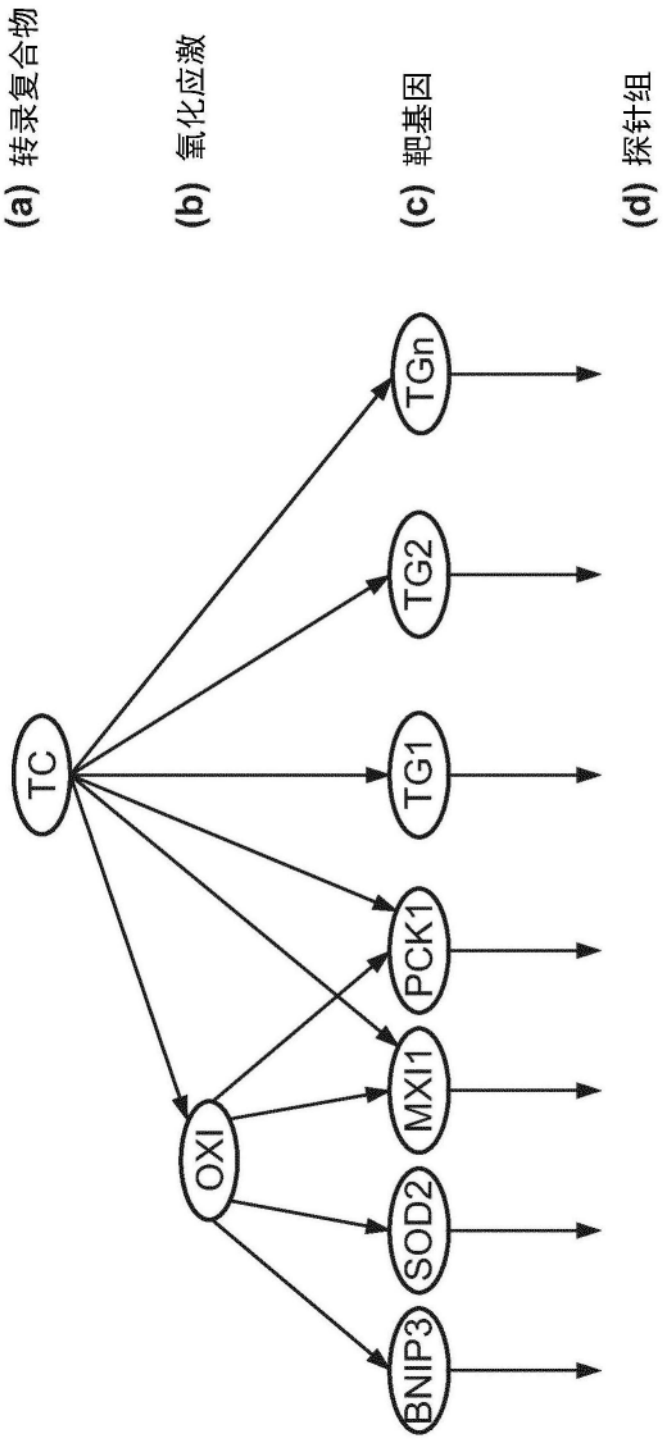

(a) 转录复合物
(b) 氧化应激
(c) 靶基因
(d) 探针组
TC
OXI
TGn
TG2
TG1
PCK1
MXI1
SOD2
BNIP3

图6

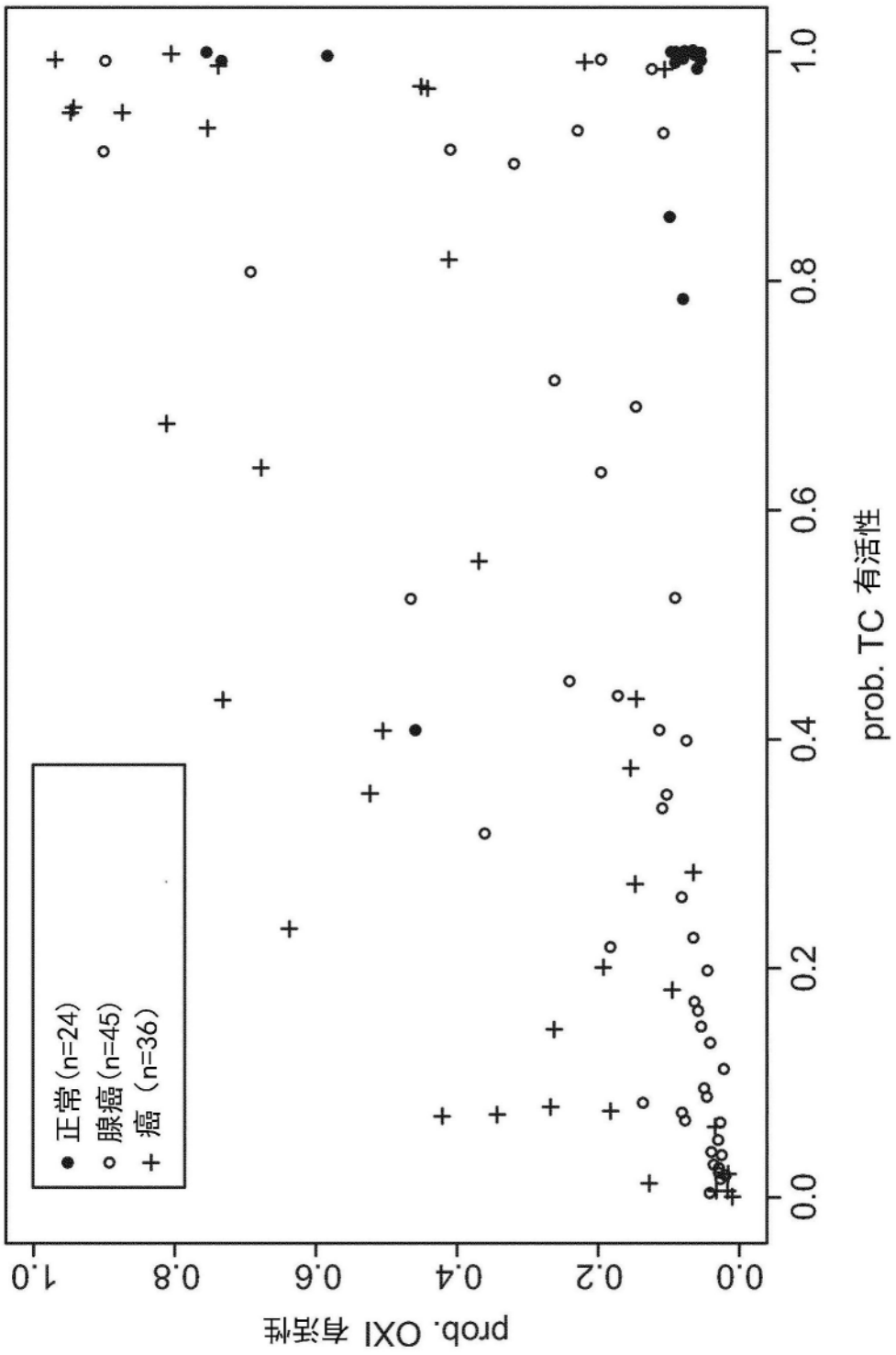

prob. OXI 有活性
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
prob. TC 有活性
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
正常 (n=24)
腺瘤 (n=45)
癌 (n=36)

图7

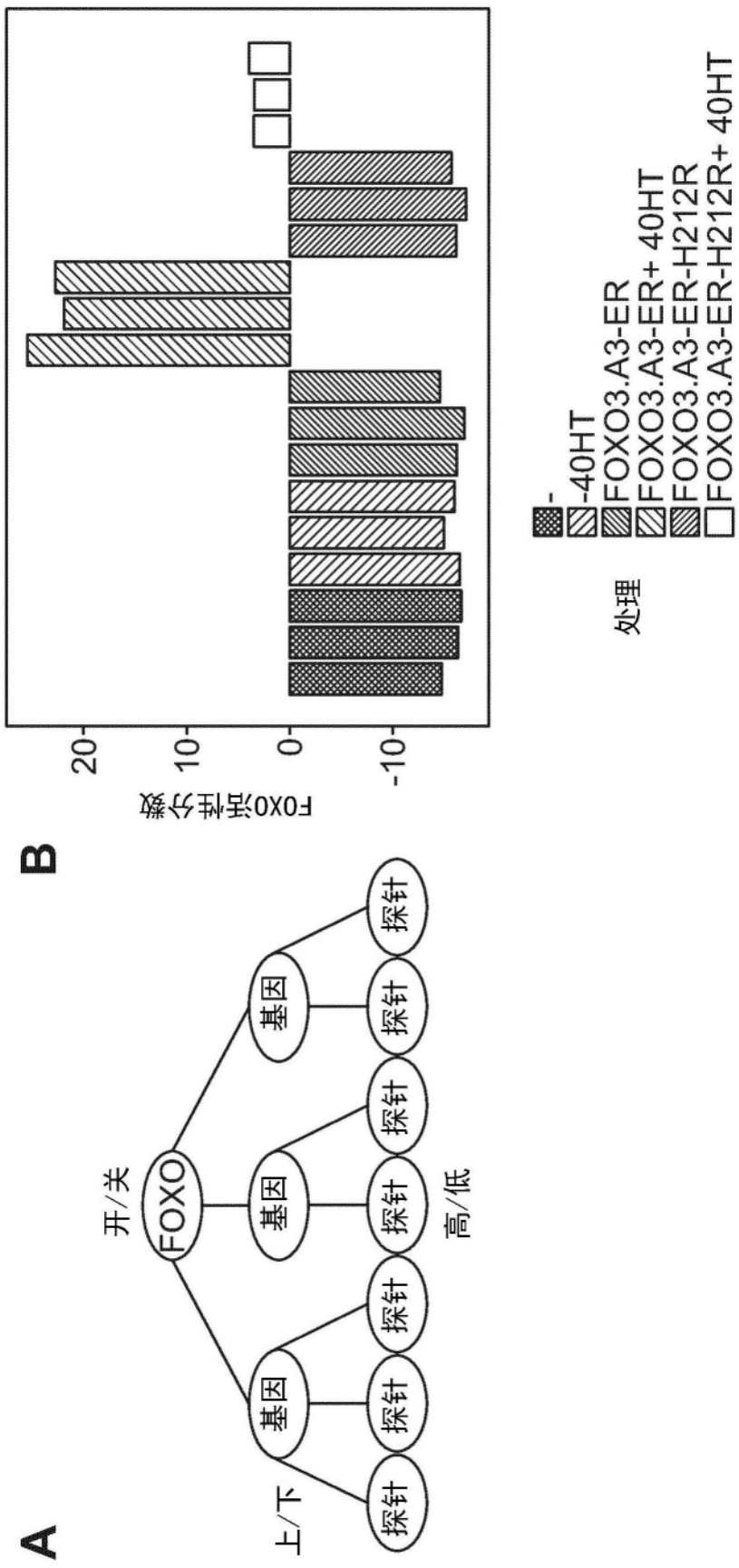

A
开/关
FOXO
基因
探针
上/下
高/低
B
FOXO活性分数
20
10
0
-10
处理
-
-40HT
FOXO3.A3-ER
FOXO3.A3-ER+ 40HT
FOXO3.A3-ER-H212R
FOXO3.A3-ER-H212R+ 40HT

图8

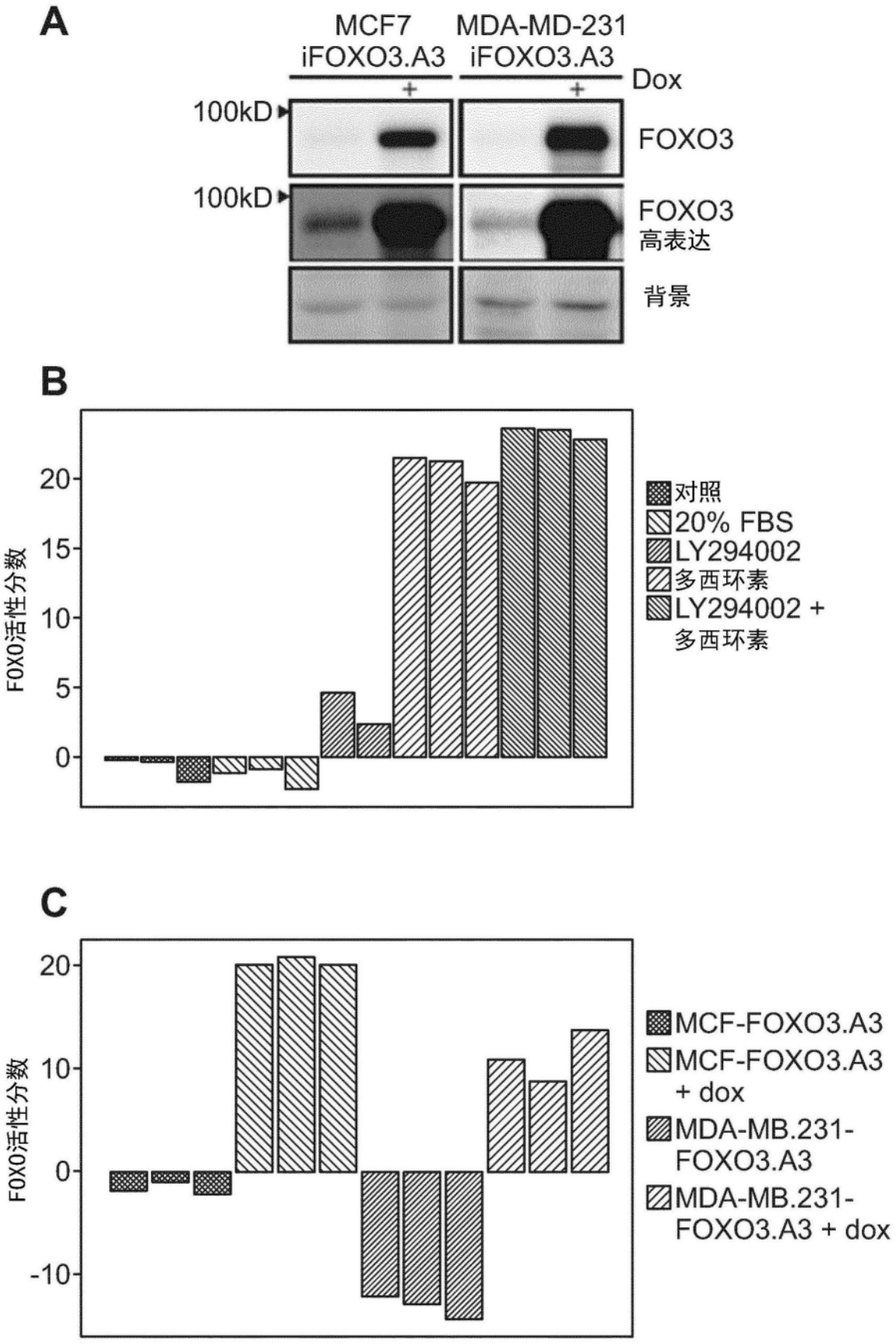

A
MCF7 iFOXO3.A3
MDA-MD-231 iFOXO3.A3
Dox
+
+
100kD
FOXO3
100kD
FOXO3 高表达
背景
B
FOXO活性分数
20
15
10
5
0
对照
20% FBS
LY294002
多西环素
LY294002 + 多西环素
C
FOXO活性分数
20
10
0
-10
MCF-FOXO3.A3
MCF-FOXO3.A3 + dox
MDA-MB.231-FOXO3.A3
MDA-MB.231-FOXO3.A3 + dox

图9

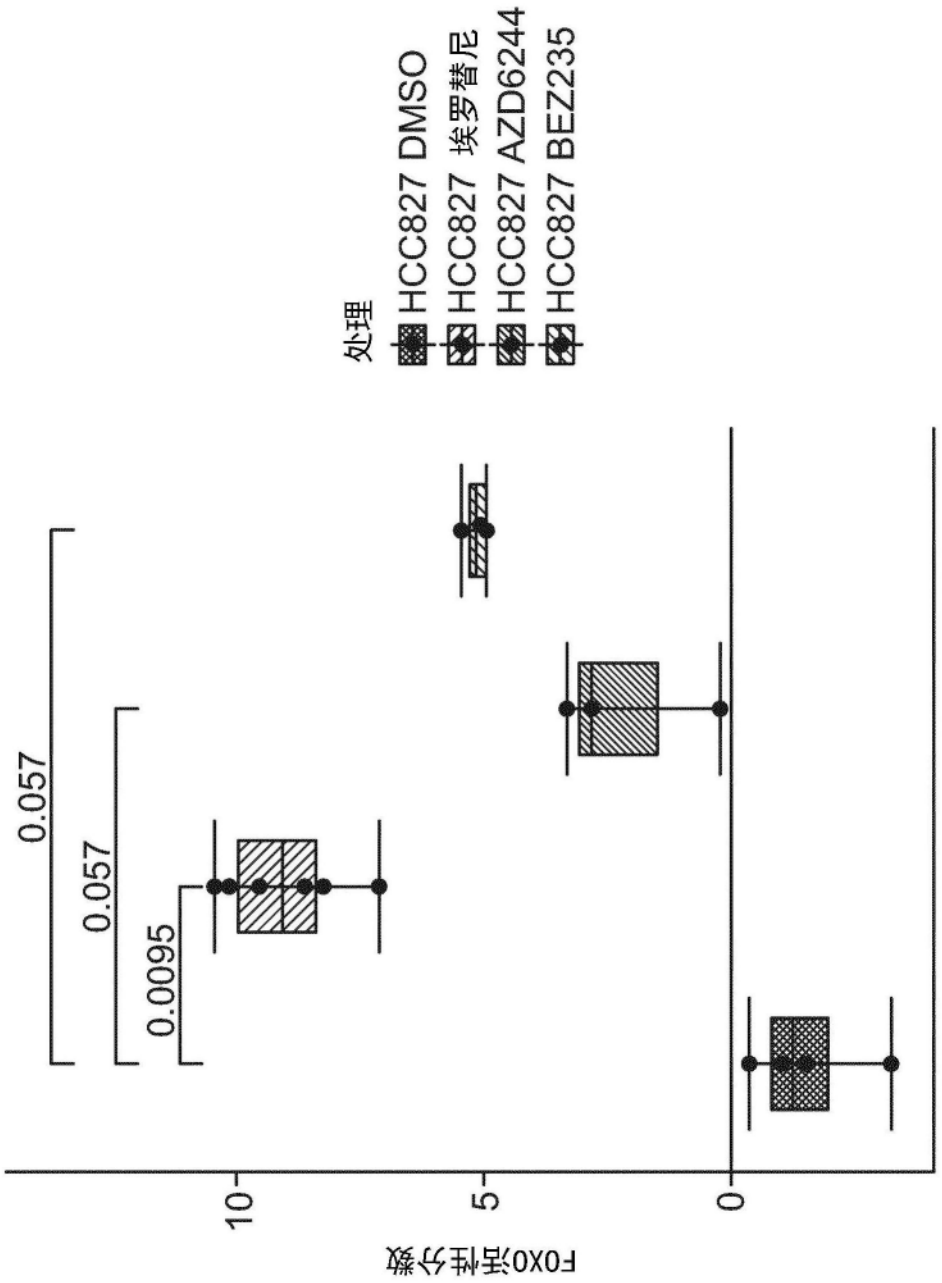

处理
HCC827 DMSO
HCC827 埃罗替尼
HCC827 AZD6244
HCC827 BEZ235
0.057
0.057
0.0095
10
5
0
FOXO活性分数

图10A

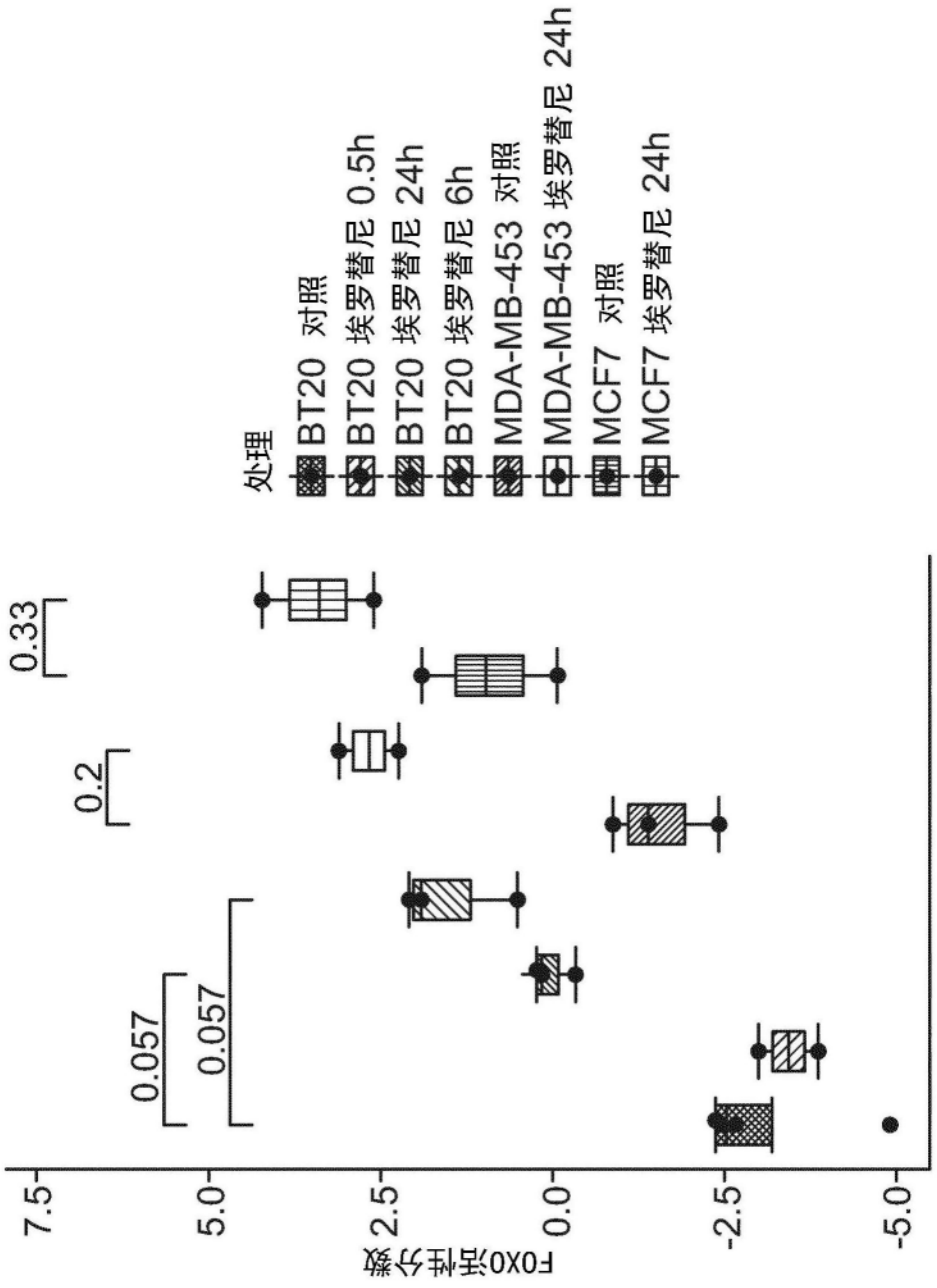

处理
BT20 对照
BT20 埃罗替尼 0.5h
BT20 埃罗替尼 24h
BT20 埃罗替尼 6h
MDA-MB-453 对照
MDA-MB-453 埃罗替尼 24h
MCF7 对照
MCF7 埃罗替尼 24h
0.33
0.2
0.057
0.057
7.5
5.0
2.5
0.0
-2.5
-5.0
FOXO活性分数

图10B

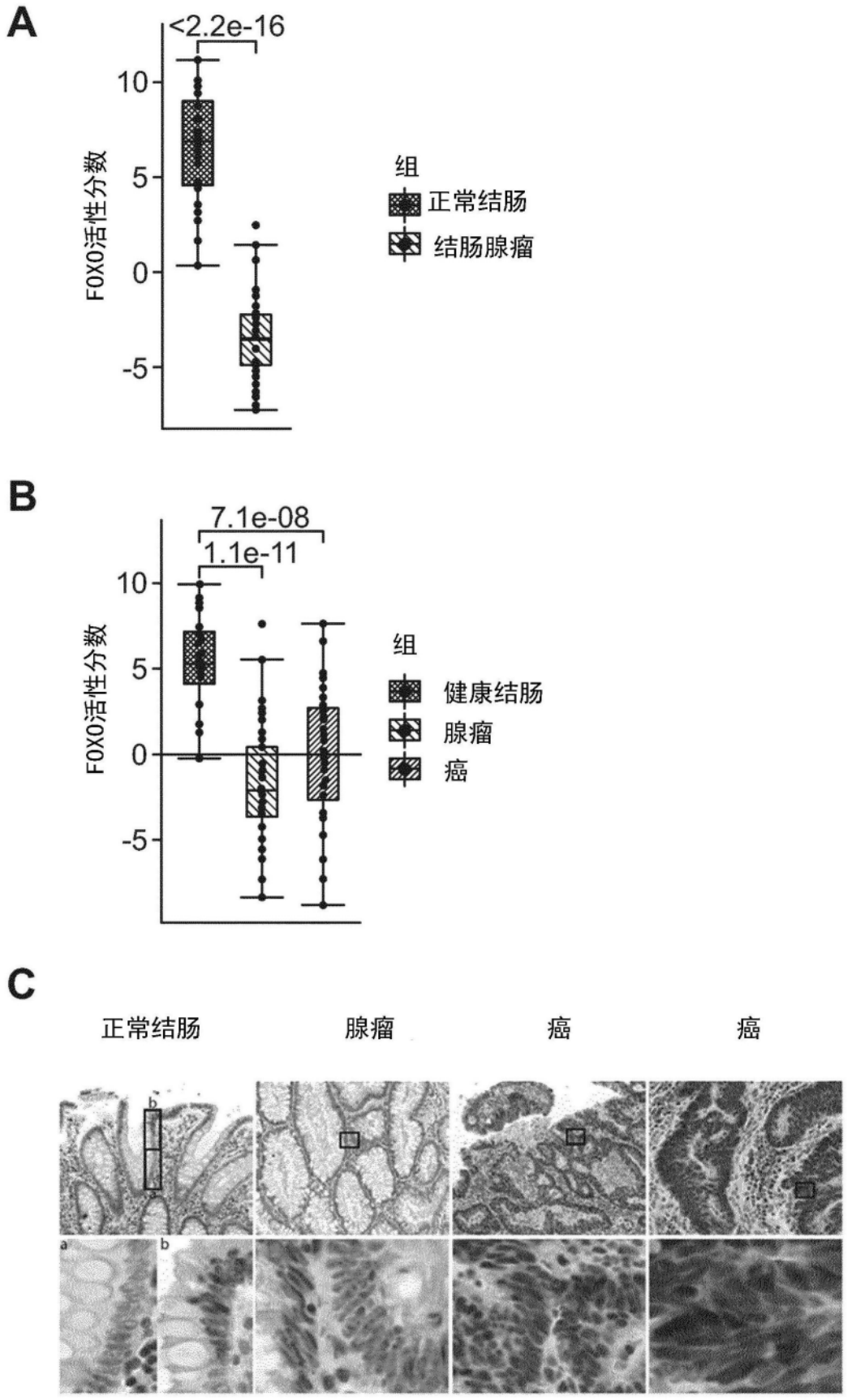
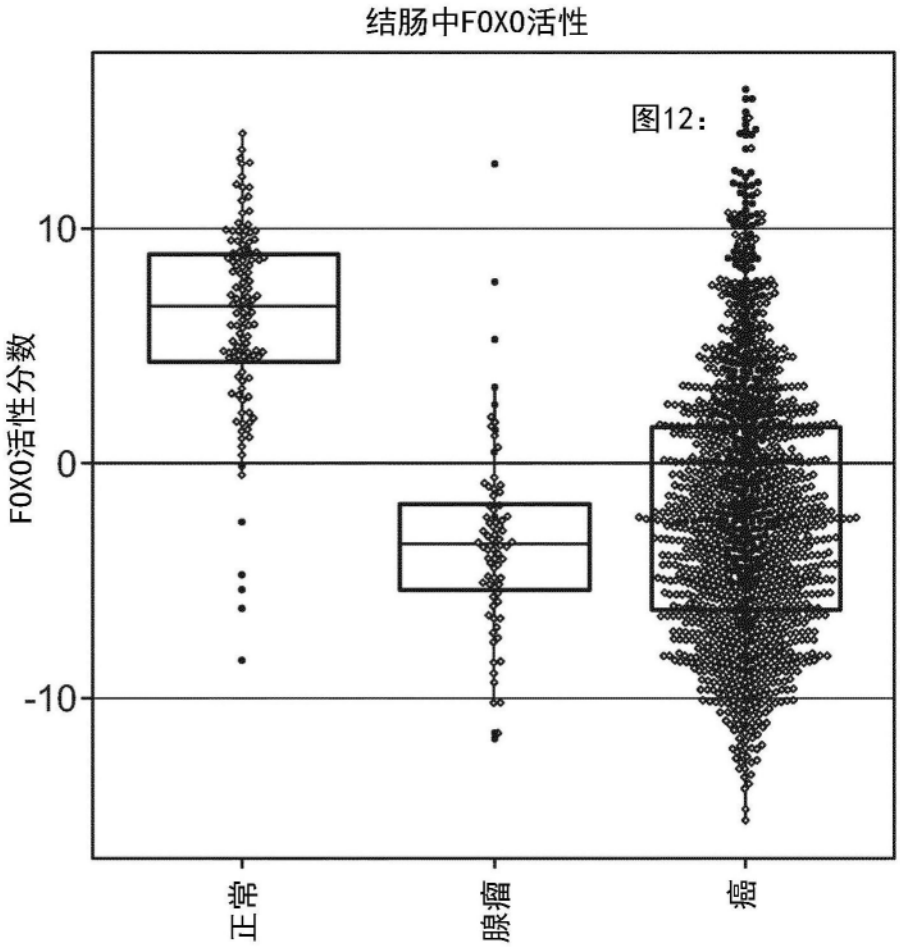
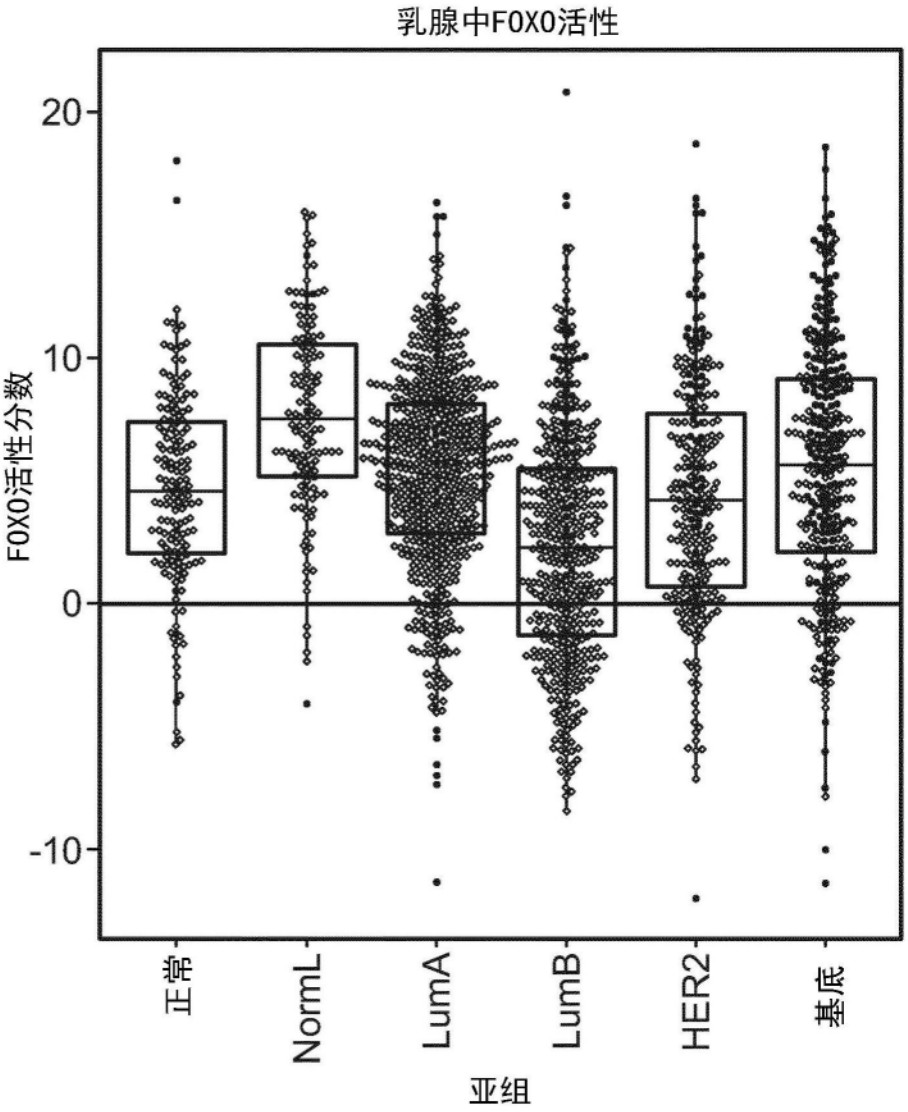

A
<2.2e-16
10
5
0
-5
FOXO活性分数
组
正常结肠
结肠腺瘤
B
7.1e-08
1.1e-11
10
5
0
-5
FOXO活性分数
组
健康结肠
腺瘤
癌
C
正常结肠
腺瘤
癌
癌
a
b

图11



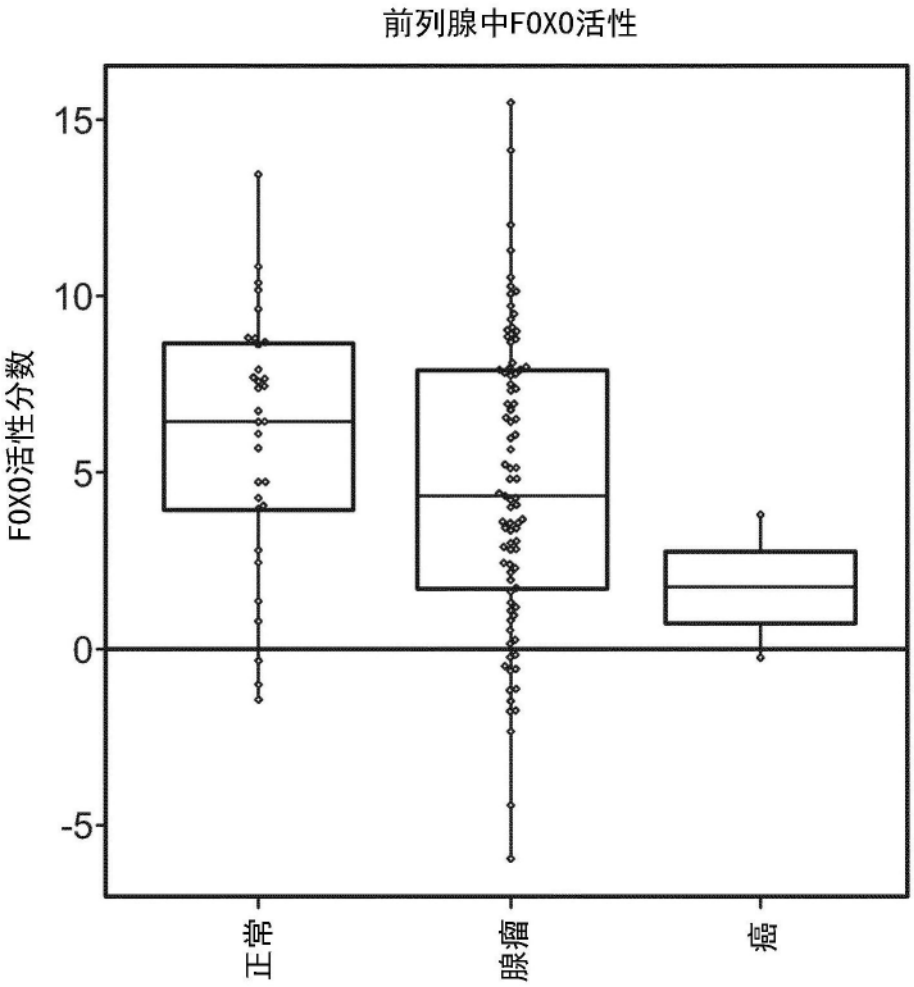
	亚组		
	正常	腺瘤	癌
样品数	121	76	1386
FOXO有活性样品数	114 (94%)	12 (16%)	465 (34%)
FOXO无活性样品数	7	64	921
高SOD2的FOXO有活性样品数	3 (2.6%)	6 (50%)	251 (54%)
PI3K有活性样品数	10 (8%)	70 (92%)	1172 (85%)

图12A



	正常	NormL	LumA	LumB	HER2	基底
样品数	157	132	596	449	249	300
FOXO有活性样品数	141 (90%)	127 (96%)	531 (89%)	298 (66%)	203 (82%)	248 (83%)
FOXO无活性样品数	16	5	65	151	46	52
高SOD2的FOXO有活性样品数	5 (3.5%)	8 (6.3%)	25 (4.7%)	53 (18%)	65 (32%)	177 (71%)
PI3K有活性样品数	21 (13%)	13 (13%)	90 (15%)	204 (45%)	111 (45%)	229 (76%)

图12B



样品数	33	89	2
FOXO有活性样品数	30 (91%)	76 (85%)	1 (50%)
FOXO无活性样品数	3	13	1
高SOD2的FOXO有活性样品数	1 (3.3%)	0	0
PI3K有活性样品数	4 (12%)	13 (15%)	1 (50%)

图12C

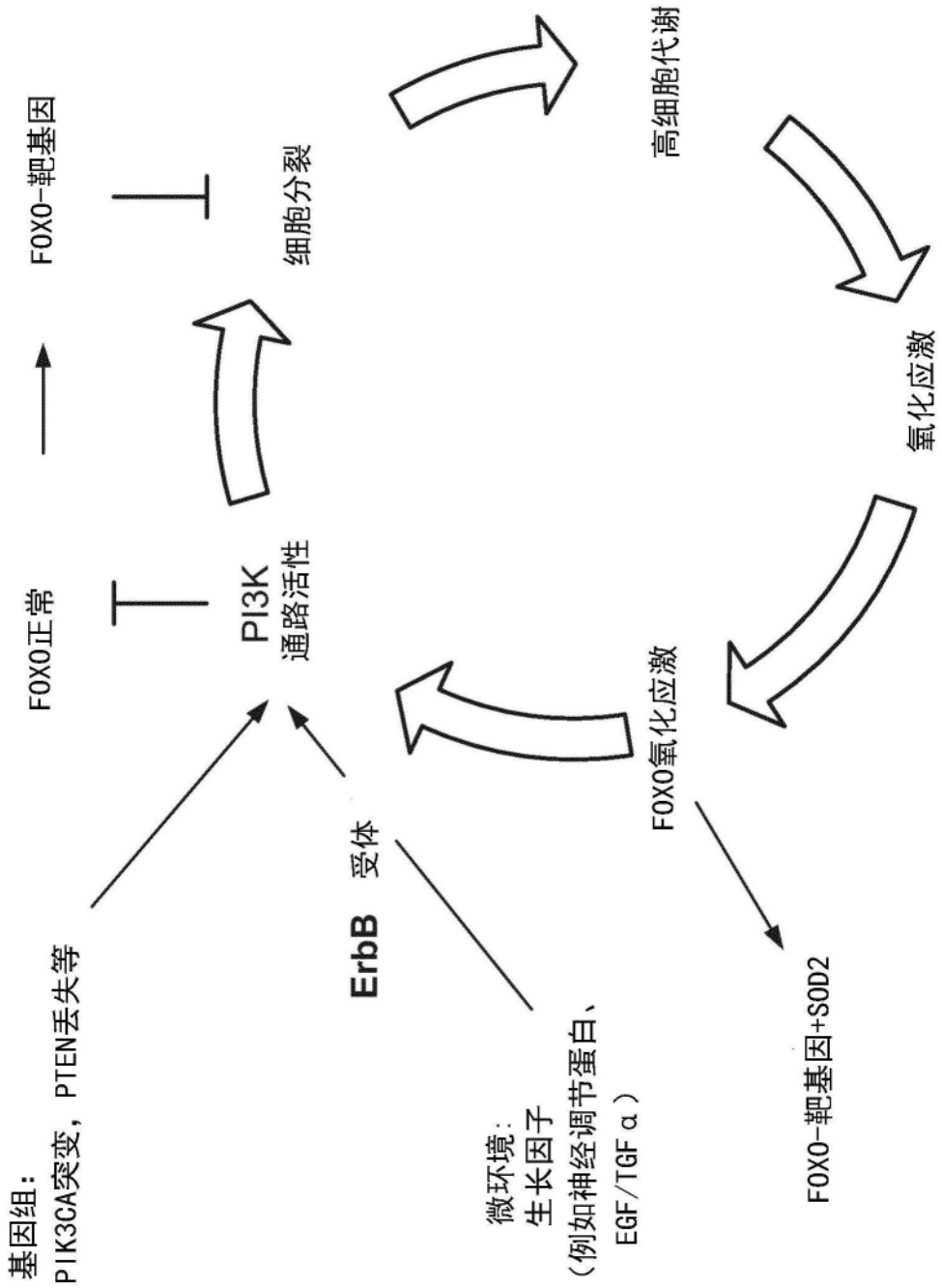

基因组：
PIK3CA突变，PTEN丢失等
ErbB 受体
微环境：
生长因子
（例如神经调节蛋白、
EGF/TGFα）
PI3K
通路活性
FOXO正常
FOXO-靶基因
细胞分裂
高细胞代谢
氧化应激
FOXO氧化应激
FOXO-靶基因+SOD2

图13A

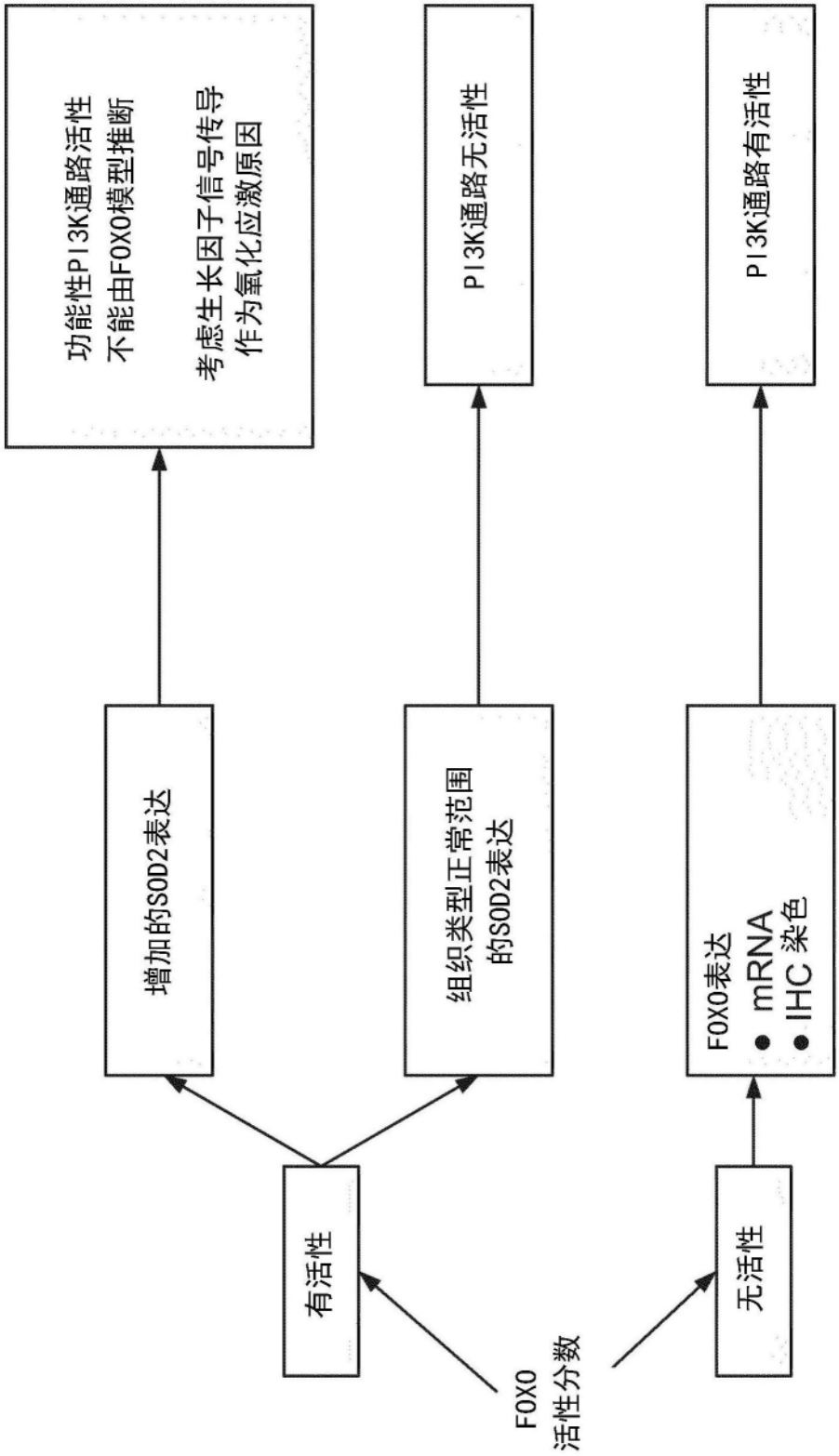

FOXO
活性分数
有活性
无活性
增加的SOD2表达
组织类型正常范围
的SOD2表达
FOXO表达
• mRNA
• IHC 染色
功能性PI3K通路活性
不能由FOXO模型推断
考虑生长因子信号传导
作为氧化应激原因
PI3K通路无活性
PI3K通路有活性

图13B