



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128281** (13) **C2**
(51) МПК**A01H 1/04** (2006.01)**C12Q 1/68** (2018.01)**C12N 15/82** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 04883	(72) Винахідник(и): Гао Хойжун (US), Лі Байлінг (US), Мілі Роберт Б. (US), Перуджині Леандро Даніель (US), Табор Гірма М. (US)
(22) Дата подання заявки: 10.10.2017	(73) Володілець (володільці): ПІОНІР ХАЙ-БРЕД ІНТЕРНЕТНЛ, ІНК., 7100 NW 62ND AVENUE, P.O. BOX 1014, Johnston, Iowa 50131-1014, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 30.05.2024	(74) Представник: Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/407,867	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010045211 A2, 22.04.2010 US 2015315605 A1, 05.11.2015 HURNI SEVERINE et al. The maize disease resistance gene Htn1 against northern corn leaf blight encodes a wall-associated receptor- like kinase / Severine Hurni, Daniela Scheuermann, Simon G. Krattinger, Bettina Kessel, Thomas Wicker, Gerhard Herren, Mirjam N. Fitze, James Breen, Thomas Presterl, Milena Ouzunova and Beat Keller // PNAS, PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. 2015. Vol. 112. no. 28. P. 8780-8785
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.10.2016	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2019, Бюл.№ 12	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 29.05.2024, Бюл.№ 22	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2017/055835, 10.10.2017	

(54) ОДЕРЖАННЯ МАЇСУ, СТИЙКОГО ДО ПІВНІЧНОЇ ПЛЯМИСТОСТІ ЛИСТЯ**(57) Реферат:**

У даному документі передбачено композиції і способи для одержання рослинних клітин з модифікованими нуклеотидними послідовностями Ht1, модифікованими послідовностями NLB18 або як одними, так і іншими. Способи включають введення в геном маїсу двониткових розривів в ендегенній послідовності, яка кодує Ht1, ендегенній послідовності, яка кодує NLB18, або як в одній, так і в іншій, для модифікації геномної послідовності з метою підвищення стійкості до північної плямистості листя рослини, одержаної з рослинної клітини. Додатково передбачено способи, за допомогою яких пов'язані зі стійкістю алелі Ht1 і/або NLB18 вводять у специфічні сайти у геномі. Також охоплюються рослини, одержані з рослинних клітин, і насіння, одержане від рослин. Також передбачено гідові полінуклеотиди для застосування системи CRISPR-Cas в індукуванні двониткових розривів.

UA 128281 C2

Даний винахід належить до галузі молекулярної біології і, більш конкретно, до способів редагування геному рослинної клітини для одержання кукурудзи, стійкої до північної плямистості листя.

ПОСИЛАННЯ НА ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ, НАВЕДЕНИЙ В ЕЛЕКТРОНОМУ ВИГЛЯДІ

Офіційна копія даного переліку послідовностей надана в електронному вигляді за допомогою EFS-Web як перелік послідовностей у файлі формату ASCII під назвою "7156WO_SEQLIST.txt", який було створено 13 жовтня 2016 року і який має розмір 240 кілобайт, і подана одночасно з описом. Перелік послідовностей, що міститься у даному документі у форматі ASCII, є частиною опису й включено у даний документ за допомогою посилання у повному обсязі.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

Північна плямистість листя (NLB), яку спричинює патогенний гриб *Exserohilum turcicum* (що раніше називали *Helminthosporium turcicum*), являє собою важке судинне захворювання листя маїсу, яке спостерігається у багатьох тропічних і помірних умовах навколишнього середовища. Симптоми можуть варіювати від ушкоджень у формі сигари на нижніх листках до повного руйнування листя, що призводить до зменшення розміру площі поверхні листя, доступної для фотосинтезу. Зниження фотосинтетичної здатності призводить до нестачі вуглеводів, необхідних для наливання зерна, що впливає на врожай зерна. Регіони помірних широт тропіків, що знаходяться на висоті приблизно 900-1600 м над рівнем моря, характеризуються особливо сприятливим кліматом для північної плямистості листя завдяки тривалим періодам присутності роси й помірним значенням температури. Однак північна плямистість листя може також призводити до втрат урожаю, що становлять 30-50 %, за помірних умов навколишнього середовища, як, наприклад, у Сполучених Штатах Америки протягом періоду дощів, особливо, якщо інфекція розвивається на верхніх листках рослини до стадії викидання маточкових стовпчиків.

Найбільш ефективним і найбільш переважним способом контролю північної плямистості листя є вирощування стійких гібридів. Стійкість до певних штамів патогену можна контролювати за допомогою певних нативних генів стійкості маїсу до захворювань, таких як Ht1, Ht2, Ht3, Htm1, Htn1, HtN, HtP, ht4 і rt (Welz and Geiger 2000. Plant Breeding. 119(1):1-14; Ogliari et al. 2005. Genet Moř Biol 28:435-439; Hurni et al. 2015 PNAS 112(28):8780-5). Однак інтрогресія генів стійкості в інші інбреди є складним завданням, яке може призвести або може не призводити до погіршення врожаю через шлейф зчеплення. Існує необхідність одержання рослин маїсу, стійких до північної плямистості листя, з більшою ефективністю і шляхом, який зменшить шлейф зчеплення, асоційований з інтрогресією декількох локусів стійкості в елітні лінії маїсу за допомогою традиційних способів.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Обмеження традиційної селекції щодо інтрогресії стійкості до північної плямистості листя в лінії маїсу можна подолати шляхом редагування генів, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, таких як, наприклад, Ht1 і NLB18, або шляхом переміщення пов'язаних зі стійкістю алелів Ht1 і NLB18 до іншого сайту в геномі у такий спосіб, щоб підвищену стійкість до північної плямистості листя можна було одержати за допомогою інтрогресії одного геномного локусу, що містить декілька нуклеотидних послідовностей, кожна з яких надає підвищену стійкість до північної плямистості листя, в рослини маїсу.

У даному документі передбачено способи одержання клітини рослини маїсу з модифікованою нуклеотидною послідовністю Ht1. Способи включають введення двониткового розриву або сайт-специфічної модифікації в один або декілька цільових сайтів у ендегенній послідовності, яка кодує HT1, в клітині рослини маїсу й одержання клітини рослини маїсу, яка містить модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1. Спосіб може додатково включати введення матриці для заміни НИ у клітину рослини маїсу, де вказана матриця для заміни Ht1 передбачає щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, яка кодує HT1, і де вказана матриця для заміни Ht1 включена в ендегенну послідовність, що кодує HT1. Двонитковий розрив можна індукувати за допомогою нуклеази, такої як без обмеження TALEN, мегануклеаза, нуклеаза з "цинковими пальцями" або нуклеаза, асоційована з CRISPR. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка містить модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

У деяких аспектах модифікована нуклеотидна послідовність Ht1 передбачає делецію у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує HT1. Способи можуть передбачати застосування ендонуклеази Cas9 й однієї або декількох гідових РНК. В одному варіанті здійснення застосовують щонайменше дві гідові РНК, де перша гідова РНК містить варіабельний

націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO:2 [Ht1-TS4]. В іншому варіанті здійснення перша гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 3 [Ht1-ST1-TS1].

В інших аспектах застосовують матрицю для заміни Ht1, яка містить нуклеотидну послідовність Ht1 з PH4GP (Ht1-PH4GP). Нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP може містити SEQ ID NO: 59. В іншому варіанті здійснення нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP може містити нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 52, де поліпептид надає стійкість до північної плямистості листя. Нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP може також містити SEQ ID NO: 65. Способи можуть передбачати застосування ендонуклеази Cas9 й однієї або декількох гідових РНК. В одному варіанті здійснення застосовують щонайменше дві гідові РНК, де перша гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 14 [Ht1-TS6], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 16 [Ht1-TS9]. В іншому варіанті здійснення перша гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 15 [Ht1-TS7], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 17 [Ht1-TS10].

У даному документі передбачено способи одержання клітини рослини маїсу з модифікованою нуклеотидною послідовністю NLB18. Способи включають введення двониткового розриву або сайт-специфічної модифікації в один або декілька цільових сайтів в ендегенній послідовності, яка кодує NLB18, в клітині рослини маїсу й одержання клітини рослини маїсу, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність NLB18. Способи можуть додатково передбачати введення матриці для заміни NLB18 у клітину рослини маїсу, де вказана матриця для заміни NLB18 містить щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, яка кодує NLB18, і де вказана матриця для заміни NLB18 включена в ендегенну послідовність, яка кодує NLB18. Двонитковий розрив можна індукувати за допомогою нуклеази, такої як без обмеження TALEN, мегануклеаза, нуклеаза з "цинковими пальцями" або нуклеаза, асоційована з CRISPR. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка містить модифіковану нуклеотидну послідовність NLB18, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

У деяких аспектах модифікована нуклеотидна послідовність NLB18 містить модифікацію у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує NLB18. У деяких варіантах здійснення модифікація у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує Ht1, передбачає делецію ділянки повторюваних послідовностей у промоторі НІ. В одному варіанті здійснення модифікація у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує Ht1, передбачає делецію SEQ ID NO: 71 з промотора Ht1.

В інших аспектах застосовують матрицю для заміни NLB18, яка містить нуклеотидну послідовність NLB18 з PH26N або PH99N (NLB18-PH26N або NLB18-PH99N). В одному варіанті здійснення нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N передбачає будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 64, де поліпептид надає стійкість до північної плямистості листя. У деяких аспектах нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N містить SEQ ID NO: 70. Нуклеотидна послідовність NLB18-PH99N може включати будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 % 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 62, де поліпептид надає стійкість до північної плямистості листя. Способи можуть передбачати застосування ендонуклеази Cas9 й однієї або декількох гідових РНК. В одному варіанті здійснення застосовують щонайменше дві гідові РНК, де перша гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 30 [NLB18-TS1], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 32 [NLB18-TS4]. В іншому варіанті здійснення перша гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 31 [NLB18-TS8], а друга гідова РНК містить варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 32 [NLB18-TS4].

У даному документі передбачено способи одержання клітини рослини маїсу з редагованим геномним локусом, який містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя. Способи включають 1) введення двониткового розриву або сайт-специфічної модифікації в один або декілька цільових сайтів у

геномному локусі у клітині рослини маїсу; 2) введення однієї або декількох нуклеотидних послідовностей, які кодують поліпептид, що надає підвищену стійкість до північної плямистості листя, де кожна нуклеотидна послідовність фланкована 300-500 суміжними нуклеотидами нуклеотидних послідовностей, які знаходяться у напрямку 5' або 3' відносно відповідних цільових сайтів; і 3) одержання клітини рослини маїсу, яка має геномний локус, що містить одну або декілька нуклеотидних послідовностей, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя. Двонитковий розрив або сайт-специфічну модифікацію можна індукувати за допомогою нуклеази, такої як без обмеження TALEN, мегануклеаза, нуклеаза з "цинковими пальцями" або нуклеаза, асоційована з CRISPR. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка має редагований геномний локус, що містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка забезпечує підвищену стійкість до північної плямистості листя, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

У деяких аспектах редагована рослинна клітина містить одну або декілька нуклеотидних послідовностей, які передбачають будь-яку з наступних: Ht1-PH4GP (SEQ ID NO: 51), NLB18-PH26N (SEQ ID NO: 63) і NLB18-PH99N (SEQ ID NO: 61). В інших аспектах геномний локус являє собою CTL1. Нуклеотидна послідовність HH-PHAGP може містити SEQ ID NO: 59 або будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 52, де вказаний поліпептид надає підвищену стійкість рослині маїсу до північної плямистості листя. У деяких аспектах нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP містить SEQ ID NO: 65. Нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N може містити будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 64, де вказаний поліпептид надає рослині маїсу підвищену стійкість до північної плямистості листя. У деяких аспектах нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N містить SEQ ID NO: 70. Нуклеотидна послідовність NLB18-PH99N може містити будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 62, де вказаний поліпептид надає рослині маїсу підвищену стійкість до північної плямистості листя.

У ще інших аспектах нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH26N, націлена на TS8 CTL1; нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH4GP, націлена на TS10 CTL1; і/або нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH26N, націлена на TS45 CTL1.

В одному аспекті спосіб редагування рослинної клітини передбачає застосування ендонуклеази Cas9 як засобу, який індукує DSB, і однієї або декількох гідових PHK для націлювання Cas9 на сайти у локусі CTL1. Одна гідова PHK може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 36 [CTL1-TS8]; одна гідова PHK може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 37 [CTL1-TS10], і одна гідова PHK може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 38 [CTL1-TS45].

Також передбачені клітини рослин маїсу, одержані за допомогою способів, представлених у даному документі, а також рослини маїсу, які продукують клітини рослин маїсу, і насіння, яке продукується рослинами маїсу.

У даному документі також передбачені гідові полінуклеотиди, які містять варіабельні націлювальні домени, комплементарні цільовим сайтам в ендегенній послідовності, яка кодує Ht1, ендегенній послідовності, яка кодує NLB18, або геномному локусі CTL1. Гідові полінуклеотиди можуть являти собою послідовності PHK, послідовності ДНК або комбіновані послідовності PHK-ДНК. Гідові полінуклеотиди для Ht1 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, або SEQ ID NO: 3. Гідові полінуклеотиди для NLB18 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, або SEQ ID NO: 32. Гідові полінуклеотиди для CTL1 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, або SEQ ID NO: 38.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ І ПЕРЕЛІКУ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

На фіг. 1 показано схематичне зображення локусу Ht1; місце розташування кожного цільового сайту в геномній послідовності Ht1 для делеції повторюваної послідовності у промоторній ділянці; і місце розташування праймерів, які використовуються для перевірки. Інтрони між екзонами виділені білим кольором, а цільові сайти позначені трикутниками, спрямованими вгору. E1 являє собою екзон 1; e2 являє собою екзон 2; і pго являє собою промоторну ділянку.

На фіг. 2A і 2B показані очікувані послідовності ділянки межі сплайсингу після видалення повторюваних послідовностей у промоторній ділянці гена Ht1. На фігурі 2A показана очікувана послідовність ділянки межі сплайсингу CR2/CR4 (послідовності, виділені курсивом, являють собою послідовності TS2, а підкреслені послідовності являють собою послідовності TS4). На

фігурі 2B показана очікувана послідовність ділянки межі сплайсингу CR2/ST1-CR1 (послідовності, виділені курсивом, являють собою послідовності TS2, а підкреслені послідовності являють собою послідовності ST1-TS1). Ділянки в рамці вказують на ділянки межі сплайсингу.

На фіг. 3 показано місце розташування кожного цільового сайту і схематичне зображення обміну алелями Ht1. Алель Ht1 PH4GP показаний темно-сірим, а алель, який він замінює, показаний світло-сірим.

На фіг. 4 показані місце розташування праймерів, які застосовують для оцінки обміну алелями Ht1.

На фіг. 5 показано місце розташування кожного цільового сайту і схематичне зображення обміну алелями NLB18.

На фіг. 6 показано місце розташування трьох локусів, які містять цільові сайти (TS8, TS45 і TS10) для системи гідова РНК/ендонуклеаза Cas у CTL1 на хромосомі 1 маїсу.

На фіг. 7 показано схематичне зображення вставки NLB18-PH26N в TS8.

На фіг. 8 показано схематичне зображення вставки Ht1-PH4GP в TS10.

На фіг. 9 показано схематичне зображення вставки NLB18-PH26N в TS45.

На фіг. 10 показана експресія NLB18 із застосуванням qRT-PCR у рослинах маїсу T2 TS45 NLB18-BC26N.

На фіг. 11 показана експресія Ht1 із застосуванням qRT-PCR у рослинах маїсу T2 TS10 Ht1-ED4GP.

SEQ ID NO: 1 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту HH-TS2.

SEQ ID NO: 2 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту Ht2-TS4.

SEQ ID NO: 3 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту Ht1-ST1-TS1.

SEQ ID NO: 4 являє собою нуклеотидну послідовність гена Cas9.

SEQ ID NO: 5 являє собою амінокислотну послідовність одинарного аміно-кінцевого сигналу внутрішньоядерної локалізації SV40.

SEQ ID NO: 6 являє собою нуклеотидну послідовність промотора U6 полімерази III.

SEQ ID NO: 7 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатну експресувати гідову РНК Ht1-CR2.

SEQ ID NO: 8 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатну експресувати гідову РНК Ht1-CR4.

SEQ ID NO: 9 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатну експресувати гідову РНК Ht1-ST1-CR1.

SEQ ID NO: 10 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для Ht1f3.

SEQ ID NO: 11 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для Ht1r4v2.

SEQ ID NO: 12 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера, який застосовують у другій реакції ПЛР.

SEQ ID NO: 13 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера, який застосовують у другій реакції ПЛР.

SEQ ID NO: 14 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту Ht1-TS6.

SEQ ID NO: 15 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту HT1-TS7.

SEQ ID NO: 16 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту HT1-TS9.

SEQ ID NO: 17 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту HT1-TS10.

SEQ ID NO: 18 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову РНК HT1-CR6.

SEQ ID NO: 19 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову РНК HT1-CR9.

SEQ ID NO: 20 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову РНК HT1-CR7.

SEQ ID NO: 21 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову РНК HT1-CR10.

SEQ ID NO: 22 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для Ht1HR1f1.

SEQ ID NO: 23 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для Ht1HR1r1.

SEQ ID NO: 24 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для Ht1HR2f1.

SEQ ID NO: 25 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для Ht1HR2r1.

SEQ ID NO: 26 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для hdr2b_f.

- SEQ ID NO: 27 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для hdr2b_r.
 SEQ ID NO: 28 являє собою нуклеотидну послідовність зонда hdr2b_PV.
 SEQ ID NO: 29 являє собою нуклеотидну послідовність зонда hdr2b_PG.
 SEQ ID NO: 30 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту NLB18-TS1.
 5 SEQ ID NO: 31 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту NLB18-TS8.
 SEQ ID NO: 32 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту NLB18-TS4.
 SEQ ID NO: 33 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову
 PHK NLB18-CR1.
 SEQ ID NO: 34 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову
 10 PHK NLB18-CR8.
 SEQ ID NO: 35 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову
 PHK NLB18-CR4.
 SEQ ID NO: 36 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту CTL1-TS8.
 SEQ ID NO: 37 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту CTL1-TS45.
 15 SEQ ID NO: 38 являє собою нуклеотидну послідовність цільового сайту CTL1-TS10.
 SEQ ID NO: 39 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для 8HR1f1.
 SEQ ID NO: 40 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для PH26NPr.
 SEQ ID NO: 41 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для PH26NTf.
 SEQ ID NO: 42 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для 8HR2r1.
 20 SEQ ID NO: 43 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для 10HR1f.
 SEQ ID NO: 44 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для Ht1Pr.
 SEQ ID NO: 45 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для Ht1Tf.
 SEQ ID NO: 46 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для 10HR2r.
 SEQ ID NO: 47 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для 45hr1f1.
 25 SEQ ID NO: 48 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для PH26NPr.
 SEQ ID NO: 49 являє собою нуклеотидну послідовність прямого праймера для PH26NTf.
 SEQ ID NO: 50 являє собою нуклеотидну послідовність зворотного праймера для 45hr2r1.
 SEQ ID NO: 51 являє собою нуклеотидну послідовність cDNA Ht1, виявлену в інбредній лінії
 PH4GP.
 30 SEQ ID NO: 52 являє собою амінокислотну послідовність поліпептида, що кодується SEQ ID
 NO: 51.
 SEQ ID NO: 53 являє собою нуклеотидну послідовність cDNA Ht1, виявлену в інбредній лінії
 PH1W2.
 SEQ ID NO: 54 являє собою амінокислотну послідовність поліпептида, що кодується SEQ ID
 35 NO: 53.
 SEQ ID NO: 55 являє собою нуклеотидну послідовність cDNA Ht1, виявлену в інбредній лінії
 B73, і яка у даному документі називається "алелем B73-high".
 SEQ ID NO: 56 являє собою амінокислотну послідовність поліпептида, що кодується SEQ ID
 NO: 55.
 40 SEQ ID NO: 57 являє собою нуклеотидну послідовність cDNA Ht1, виявлену в інбредній лінії
 B73, і яка у даному документі називається "алелем B73-low".
 SEQ ID NO: 58 являє собою амінокислотну послідовність поліпептида, що кодується SEQ ID
 NO: 57.
 SEQ ID NO: 59 являє собою нуклеотидну послідовність геномної ДНК Ht1, виявлену в
 45 інбредній лінії PH4GP.
 SEQ ID NO: 60 являє собою амінокислотну послідовність ділянки, виявленої у поліпептидах
 алелів Ht1, пов'язаних зі стійкістю.
 SEQ ID NO: 61 являє собою послідовність cDNA NLB18 з PH99N.
 SEQ ID NO: 62 являє собою амінокислотну послідовність білка, що кодується SEQ ID NO: 61.
 50 SEQ ID NO: 63 являє собою послідовність cDNA NLB18 з PH26N.
 SEQ ID NO: 64 являє собою амінокислотну послідовність білка, що кодується SEQ ID NO: 63.
 SEQ ID NO: 65 являє собою нуклеотидну послідовність ZM-HT1-PH4GP, яка містить
 промотор ZM-HT1-PH4GP, екзон 1, інтрон 1 і термінатор.
 SEQ ID NO: 66 являє собою нуклеотидну послідовність NLB18 з PH184C, у тому числі від 5'
 55 NLB18-CR8 до 3' NLB18-CR4.
 SEQ ID NO: 67 являє собою послідовність плеча гомології, яка фланкує 5 NLB18-TS1 в
 PH184C.
 SEQ ID NO: 68 являє собою послідовність плеча гомології, яка фланкує 3' NLB18-TS4 в
 PH184C.

SEQ ID NO: 69 являє собою послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' NLB18-TS8 в PH184C.

SEQ ID NO: 70 являє собою нуклеотидну послідовність NLB18 з PH26N, яка містить промотор NLB18 PH26N, екзон 1, інтрон 1, екзон 2, інтрон 2, екзон 3 і термінатор.

5 SEQ ID NO: 71 являє собою нуклеотидну послідовність ділянки повторюваних послідовностей у промоторі Ht1 PH184C.

SEQ ID NO: 72 являє собою нуклеотидну послідовність касети експресії, яка включає убіквітиновий промотор *Zea mays*, 5'-UTR гена убіквітину ZM, інтрон 1 гена убіквітину ZM, сигнал внутрішньоядерної локалізації SV40, екзон 1 Cas9 (ST1), інтрон LS1 картоплі, екзон 2 Cas9 (ST1), сигнал внутрішньоядерної локалізації ендонуклеази VirD2 і термінатор ріпі.

10 SEQ ID NO: 73 являє собою нуклеотидну послідовність, що містить Cas9, яку застосовують у прикладі 4; SEQ ID NO: 73 містить екзон 1 (SP) cas9, інтрон 2 ST-LS1, екзон 2 (SP) Cas9 і сигнал внутрішньоядерної локалізації VirD2.

15 SEQ ID NO: 74 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову PHKZM-U6:08CR1.

SEQ ID NO: 75 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову PHKZM-U6:45CR1.

SEQ ID NO: 76 являє собою нуклеотидну послідовність ДНК, здатної експресувати гідову PHKZM-U6:10CR3.

20 SEQ ID NO: 77 являє собою нуклеотидну послідовність матриці для репарації 8CR1HR2 геномної послідовності 08CR1HR1-NLB18 (PH26N), націленої на TS8 CTL1.

SEQ ID NO: 78 являє собою нуклеотидну послідовність матриці для репарації 45CR1HR2 геномної послідовності 45CR1HR1-NLB18 (PH26N), націленої на TS45 CTL1.

25 SEQ ID NO: 79 являє собою нуклеотидну послідовність матриці для репарації 10CR3HR2 геномної послідовності 10CR3HR1-HT1 (PH4GP), націленої на TS10 CTL1.

SEQ ID NO: 80 являє собою амінокислотну послідовність двоскладової послідовності сигналу внутрішньоядерної локалізації карбоксильного кінця ендонуклеази VirD2 для суміжних ділянок T-DNA *Agrobacterium tumefaciens*.

30 SEQ ID NO: 81 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' HT1-TS6 в PH184C (приклад 2).

SEQ ID NO: 82 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 3' HT1-TS9 в PH184C (приклад 2).

SEQ ID NO: 83 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' HT1-TS7 в PH184C (приклад 2).

35 SEQ ID NO: 84 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' HT1-TS10 в PH184C (приклад 2).

SEQ ID NO: 85 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' CTL1-TS8 в PH184C (приклад 4).

40 SEQ ID NO: 86 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 3' CTL1-TS8 в PH184C (приклад 4).

SEQ ID NO: 87 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' CTL1-TS45 в PH184C (приклад 4).

SEQ ID NO: 88 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 3' CTL1-TS45 в PH184C (приклад 4).

45 SEQ ID NO: 89 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 5' CTL1-TS10 в PH184C (приклад 4).

SEQ ID NO: 90 являє собою нуклеотидну послідовність плеча гомології, яка фланкує 3' CTL1-TS10 в PH184C (приклад 4).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

50 Також слід розуміти, що термінологія, яка застосовується у даному документі, призначена лише для опису конкретних варіантів здійснення і не передбачається як обмежувальна. Використовувані у даному описі та у доданій формулі винаходу терміни в однині та форми однини, наприклад, включають об'єкти у множині, якщо тільки значення явно не передбачає інше. Отже, наприклад, посилання на "рослину", "певну рослину" або "деяку рослину" також

55 включає множину рослин; також, залежно від контексту, застосування терміну "рослина" може також включати генетично подібних або ідентичних потомків такої рослини; застосування терміну "нуклеїнова кислота" необов'язково на практиці включає багато копій такої молекули нуклеїнової кислоти; аналогічним чином термін "зонд" необов'язково (і зазвичай) охоплює багато подібних або ідентичних молекул зондів. Якщо не зазначено інше, усі технічні й наукові

терміни, що застосовуються у даному документі, мають таке саме значення, яке звичайно зрозуміло фахівцю у галузі техніки, до якої належить даний винахід, якщо явно не вказано інше.

У даному документі представлені композиції та способи для редагування геному маїсу з метою одержання рослин маїсу, які характеризуються підвищеною стійкістю до північної плямистості листя.

Термін "алель" стосується однієї з двох або більше різних нуклеотидних послідовностей, які знаходяться в певному локусі.

"*Exserohilum turcicum*", який раніше називався *Helminthosporium turcicum*, являє собою патогенний гриб, який спричинює інфекцію північної плямистості листя. У даному документі патогенний гриб також називається *Exserohilum* або *Et*.

"Стійкість до захворювань" (як, наприклад, стійкість до північної плямистості листя) є характерною властивістю рослин, де у рослин усуваються, зводяться до мінімуму, зменшуються симптоми захворювання, які є результатом взаємодій рослини й патогену, таких як взаємодії маїсу і *Exserohilum turcicum*. Іншими словами, патогени не спричинюють захворювань рослин і пов'язаних із ними симптомів захворювань, або альтернативно симптоми захворювання, спричинені патогеном, мінімізуються або зменшуються.

"Локус" являє собою положення на хромосомі, де знаходиться ген або маркер.

"Стійкість" є відносним терміном, який вказує на те, що інфікована рослина характеризується кращим здоров'ям рослини або дає кращий урожай маїсу, ніж інша, більш сприйнятлива рослина, що зазнала аналогічного впливу. Іншими словами, умови спричинюють зменшення зниження виживаності маїсу, росту та/або врожаю у стійкої рослини маїсу порівняно зі сприйнятливою рослиною маїсу. Спеціалісту буде зрозуміло, що стійкість рослин маїсу до північної плямистості листя або патогену, який її спричинює, може передбачати спектр більш стійких або менш стійких фенотипів, і може варіювати залежно від тяжкості інфекції. Однак шляхом простого спостереження фахівець може визначати відносну стійкість або сприйнятливості різних рослин, ліній рослин або родин рослин до північної плямистості листя і, крім того, також буде розпізнавати фенотипові градації "стійкості". Наприклад, можна застосовувати візуальну оцінку від 1 до 9 для визначення рівня стійкості до північної плямистості листя. Більш високий показник вказує на більш високу стійкість. Дані слід збирати лише за існування достатнього тиску відбору в експерименті з вимірюваннями. Терміни "толерантність" і "стійкість" застосовуються у даному документі взаємозамінно.

Стійкість може бути "щойно набутою" або "підвищеною". "Щойно набута" або "підвищена" стійкість стосується підвищеного рівня стійкості до певного патогену, широкого спектру патогенів або інфекції, спричиненої патогеном(патогенами). Підвищений рівень стійкості до конкретного патогенного гриба, такого як *Et*, наприклад, являє собою "підвищену" або поліпшену стійкість до грибів. Варіанти здійснення можуть забезпечувати посилення або поліпшення стійкості рослин до патогенного гриба.

I. Редагування генів

У деяких варіантах здійснення редагування генів можна полегшити за допомогою індукції двониткового розриву ("DSB") у визначеному положенні у геномі поблизу бажаної зміни. DSB можна індукувати із застосуванням будь-якого доступного засобу, який індукує DSB, у тому числі без обмеження TALEN, мегануклеаз, нуклеаз із "цинковими пальцями", систем Cas9-gRNA (на основі бактеріальних систем CRISPR-Cas) тощо. У деяких варіантах здійснення введення DSB можна комбінувати із введенням матриці для модифікації полінуклеотиду.

Матрицю для модифікації полінуклеотиду можна вводити в клітину будь-яким способом, відомим із рівня техніки, таким як без обмеження способи тимчасового введення, трансфекція, електропорація, мікроін'єкція, опосередкована частинками доставка, місцеве застосування, опосередкована віскерами доставка, доставка за допомогою пептидів, які проникають до клітини, або пряма доставка, опосередкована наночастинками мезопористого діоксиду кремнію (MSN).

Матрицю для модифікації полінуклеотиду можна вводити у клітину у вигляді одониткової полінуклеотидної молекули, двониткової полінуклеотидної молекули або у вигляді частини кільцевої ДНК (векторної ДНК). Матриця для модифікації полінуклеотиду також може бути зв'язаною з гідною РНК і/або ендонуклеазою Cas. Зв'язані ДНК можуть забезпечувати спільну локалізацію цільової і матричної ДНК, застосовних для редагування геному і цільової регуляції геному, а також можуть бути застосовними для націлювання на постмітотичні клітини, де очікується, що функція механізму ендогенної гомологічної рекомбінації HR буде значно зменшеною (Mali et al. 2013 Nature Methods Vol. 10: 957-963). Матриця для модифікації полінуклеотиду може бути тимчасово присутня у клітині, або вона може бути введена за допомогою вірусного реплікону.

"Модифікований нуклеотид" або "редагований нуклеотид" стосується нуклеотидної послідовності, що становить інтерес, яка містить щонайменше одну зміну порівняно з немодифікованою нуклеотидною послідовністю. Такі "зміни" включають, наприклад: (i) заміну щонайменше одного нуклеотиду, (ii) делецію щонайменше одного нуклеотиду, (iii) вставку щонайменше одного нуклеотиду або (iv) будь-яку комбінацію (i) - (iii). "Редагована клітина" або "редагована рослинна клітина" стосується клітини, яка містить щонайменше одну зміну в геномній послідовності порівняно з контрольною клітиною або рослинною клітиною, яка не містить такої зміни у геномній послідовності.

Використовуваний у даному документі термін "матриця для модифікації полінуклеотиду" або "матриця для модифікації" стосується полінуклеотиду, який містить щонайменше одну модифікацію нуклеотиду порівняно з цільовою нуклеотидною послідовністю, яка підлягає редагуванню. Модифікація нуклеотиду може являти собою щонайменше одну заміну, додавання або делецію нуклеотиду. Необов'язково матриця для модифікації полінуклеотиду може додатково містити гомологічні нуклеотидні послідовності, які фланкують щонайменше одну нуклеотидну модифікацію, де фланкувальні гомологічні нуклеотидні послідовності забезпечують достатню гомологію з бажаною нуклеотидною послідовністю, яка підлягає редагуванню.

Спосіб редагування геномної послідовності, в якому комбінуються DSB і матриці для модифікації, зазвичай передбачає доставку до клітини-хазяїна засобу, що індукуює DSB, або нуклеїнової кислоти, яка кодує засіб, що індукуює DSB, який розпізнає цільову послідовність у хромосомній послідовності, і де засіб, що індукуює DSB, здатний індукувати DSB у геномній послідовності; і доставку щонайменше однієї матриці для модифікації полінуклеотиду, яка містить щонайменше одну зміну нуклеотиду порівняно з нуклеотидною послідовністю, яка підлягає редагуванню. Ендонуклеази можна доставляти до клітини будь-яким способом, відомим із рівня техніки, наприклад, без обмеження за допомогою способів тимчасового введення, трансфекції, мікроін'єкції і/або місцевого застосування або опосередковано за допомогою конструкцій для рекомбінації. Ендонуклеази можна доставляти у вигляді білка або у вигляді спрямовуваного полінуклеотидного комплексу безпосередньо у клітину або опосередковано через конструкції для рекомбінації. Ендонуклеази можна вводити у клітину тимчасово або можна включати у геном клітини-хазяїна із застосуванням будь-якого способу, відомого з рівня техніки. У випадку системи CRISPR-Cas поглинання ендонуклеази і/або спрямовуваного полінуклеотиду до клітини можна полегшити за допомогою пептиду, який проникає в клітини (CPP), як описано в WO2016073433.

Використовуваний у даному документі термін "геномна ділянка" стосується сегменту хромосоми у геномі клітини. В одному варіанті здійснення геномна ділянка включає сегмент хромосоми у геномі клітини, який наявний на будь-якій стороні цільового сайту або альтернативно також містить частину цільового сайту. Геномна ділянка може містити щонайменше 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 5-35, 5-40, 5-45, 5-50, 5-55, 5-60, 5-65, 5-70, 5-75, 5-80, 5-85, 5-90, 5-95, 5-100, 5-200, 5-300, 5-400, 5-500, 5-600, 5-700, 5-800, 5-900, 5-1000, 5-1100, 5-1200, 5-1300, 5-1400, 5-1500, 5-1600, 5-1700, 5-1800, 5-1900, 5-2000, 5-2100, 5-2200, 5-2300, 5-2400, 5-2500, 5-2600, 5-2700, 5-2800, 5-2900, 5-3000, 5-3100 або більше основ, отже, геномна ділянка має достатню гомологію для здійснення гомологічної рекомбінації з відповідною ділянкою гомології.

TAL-ефекторні нуклеази (TALEN) є класом нуклеаз, специфічних до конкретних послідовностей, які можна застосовувати для одержання двониткових розривів у конкретних цільових послідовностях у геномі рослини або іншого організму, (див. Miller et al. (2011) Nature Biotechnology 29:143-148).

Ендонуклеази являють собою ферменти, які розщеплюють фосфодіестерний зв'язок у ланцюгу полінуклеотиду. Ендонуклеази включають рестрикційні ендонуклеази, які розщеплюють ДНК у специфічних сайтах без пошкодження основ, і мегануклеази, також відомі як хомінг-ендонуклеази (HEази), які, подібно рестрикційним ендонуклеазам, зв'язують і розрізають специфічні сайти розпізнавання, однак сайти розпізнавання для мегануклеаз зазвичай довші, приблизно 18 п. о. або більше (заявка на патент PCT/US12/30061, подана 22 березня 2012 р.). Мегануклеази були розподілені в чотири родини на основі консервативних мотивів послідовностей, при цьому родини являють собою родини LAGLIDADG, GIY-YIG, H-N-H і His-Cys-бокс. Ці мотиви беруть участь у координації іонів металів і гідролізі фосфодіестерних зв'язків. HEази вирізняються своїми довгими сайтами розпізнавання і тим, що допускають деякі поліморфізми послідовностей у їхніх ДНК-субстратах.

Правила номенклатури мегануклеаз подібні до правил для інших рестрикційних ендонуклеаз. Мегануклеази також характеризують за префіксом F-, I- або PI- для ферментів, що

кодуються відповідно автономними ORF, інтронами й інтеїнами. Одна стадія у процесі рекомбінації включає розщеплення полінуклеотиду у сайті розпізнавання або поруч із ним. Цю розщеплювальну активність можна використовувати для одержання двониткового розриву. Огляди сайт-специфічних рекомбіназ та їхніх сайтів розпізнавання див. у Sauer (1994) Curr Op Biotechnol 5:521-7 і Sadowski, (1993) FASEB 7:760-7. У деяких прикладах рекомбінази належать до родин інтеграз або резольваз.

Нуклеази з "цинковими пальцями" (ZFN) являють собою сконструйовані засоби, що індукують двонитковий розрив, які містять ДНК-зв'язувальний домен з "цинковими пальцями" і домен засобу, що індукує двонитковий розрив. Специфічність сайту розпізнавання забезпечується доменом з "цинковими пальцями", який зазвичай містить два, три або чотири "цинкових пальця", які, наприклад, мають структуру C₂H₂, проте відомі і були сконструйовані інші структури з "цинковими пальцями". Домени з "цинковими пальцями" придатні для конструювання поліпептидів, які специфічно зв'язують вибрану полінуклеотидну послідовність розпізнавання. ZFN включають сконструйований ДНК-зв'язувальний домен з "цинковими пальцями", зв'язаний із неспецифічним ендонуклеазним доменом, наприклад, нуклеазним доменом ендонуклеази II типу, таким як FokI. З доменом, що зв'язує "цинковий палець" можуть бути злиті додаткові функціональні засоби, у тому числі домени активаторів транскрипції, домени репресорів транскрипції та метилази. У деяких прикладах для розщеплювальної активності необхідна димеризація нуклеазного домену. Кожний "цинковий палець" розпізнає три послідовні пари основ у цільовій ДНК. Наприклад, 3-пальцевий домен розпізнає послідовність із 9 суміжних нуклеотидів; причому для зв'язування 18-нуклеотидної послідовності розпізнавання використовуються два набори триплетів "цинкових пальців" з необхідністю димеризації нуклеази.

Редагування геному з використанням засобів, що індукують DSB, таких як комплекси Cas9-gRNA, описано, наприклад, у заявці на патент США US 2015-0082478 A1, WO 2015/026886 A1, WO 2016007347 і WO 201625131, всі з яких включено у даний документ за допомогою посилання.

Термін "ген Cas" у даному документі стосується гена, який зазвичай з'єднаний, зв'язаний або знаходиться поблизу або поряд з фланкувальними локусами CRISPR в бактеріальних системах. Терміни "ген Cas", "CRISPR-асоційований (Cas) ген" використовуються у даному документі взаємозамінно. Термін "ендонуклеаза Cas" у даному документі стосується білка або комплексу білків, які кодуються геном Cas. Розкрита у даному документі ендонуклеаза Cas, якщо вона знаходиться у комплексі з придатним полінуклеотидним компонентом, здатна розпізнавати, зв'язувати і необов'язково розрізати або розщеплювати всю або частину певної цільової послідовності ДНК. Ендонуклеаза Cas, описана у даному документі, містить один або декілька нуклеазних доменів. Ендонуклеази Cas за даним винаходом включають такі, які мають HNH або HNH-подібний нуклеазний домен і/або RuvC або RuvC-подібний нуклеазний домен. Ендонуклеаза Cas за даним винаходом може включати білок Cas9, білок Cpf1, білок C2c1, білок C2c2, білок C2c3, Cas3, Cas5, Cas7, Cas8, Cas10 або їх комплекси.

Використовувані у даному документі терміни "комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas", "система гідів полінуклеотид/ендонуклеаза Cas", "комплекс гідовий полінуклеотид/Cas", "система гідовий полінуклеотид/Cas", "система спрямовуваної Cas" використовуються взаємозамінно у даному документі і стосуються щонайменше одного гідового полінуклеотиду і щонайменше однієї ендонуклеази Cas, які здатні утворювати комплекс, де вказаний комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas може спрямовувати ендонуклеазу Cas у цільовий сайт ДНК, забезпечуючи розпізнавання, зв'язування і необов'язково розрізання або розщеплення (введення одониткового або двониткового розриву) цільового сайту ДНК ендонуклеазою Cas. Комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas у даному документі може передбачати білок(білки) Cas і придатний(придатні) полінуклеотидний(полінуклеотидні) компонент(компоненти) будь-якої із чотирьох відомих систем CRISPR (Horvath and Barrangou, 2010, Science 327: 167-170), таких як система CRISPR типу I, II або III. Ендонуклеаза Cas розкручує ДНК-дуплекс у місці цільової послідовності та необов'язково розщеплює щонайменше одну нитку ДНК, що опосередковується розпізнаванням цільової послідовності за допомогою полінуклеотиду (такого як без обмеження crRNA або гідова РНК), який знаходиться у комплексі з білком Cas. Таке розпізнавання і розрізання цільової послідовності ендонуклеазою Cas зазвичай відбувається, якщо на 3'-кінці цільової послідовності ДНК або поблизу нього знаходиться вірний суміжний із протоспейсером мотив (PAM). Альтернативно білок Cas згідно з даним документом може не володіти активністю розщеплення ДНК або внесення одониткового розриву в ДНК, але може продовжувати специфічно зв'язуватися з цільовою послідовністю ДНК, знаходячись у комплексі з придатним РНК-компонентом. (Див. також заявки на патент США US

2015-0082478 A1 і US 2015-0059010 A1, обидві з яких включені у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas може розщеплювати одну або обидві нитки цільової послідовності ДНК. Комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas, який може розщеплювати обидві нитки цільової послідовності ДНК, зазвичай містить білок Cas, в якому всі його ендонуклеазні домени знаходяться у функціональному стані (наприклад, являють собою ендонуклеазні домени дикого типу або їх варіанти, що зберігають деяку ступінь активності або повну активність кожного ендонуклеазного домену). Отже, білок Cas дикого типу (наприклад, білок Cas9, розкритий у даному документі) або його варіант, що зберігає деяку ступінь активності або повну активність кожного ендонуклеазного домену білка Cas, являють собою придатні приклади ендонуклеази Cas, яка може розщеплювати обидві нитки цільової послідовності ДНК. Білок Cas9, що містить функціональні нуклеазні домени RuvC і HNH, являє собою приклад білка Cas, який може розщеплювати обидві нитки цільової послідовності ДНК. Комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas, який може розщеплювати одну нитку цільової послідовності ДНК, у даному документі можна охарактеризувати як такий, що володіє ніказною активністю (наприклад, здатністю часткового розщеплення). Ніказа Cas зазвичай містить один функціональний ендонуклеазний домен, який дозволяє Cas розщеплювати тільки одну нитку (тобто робити одонитковий розрив) цільової послідовності ДНК. Наприклад, ніказа Cas9 може містити (i) мутантний, домен RuvC з порушеним функціонуванням і (ii) функціональний домен HNH (наприклад, домен HNH дикого типу). Як інший приклад, ніказа Cas9 може містити (i) функціональний домен RuvC (наприклад, домен RuvC дикого типу) і (ii) мутантний домен HNH з порушеним функціонуванням. Необмежувальні приклади ніказ Cas9, придатних для застосування у даному документі, розкрито у публікації заявки на патент США № 2014/0189896, яка включена у даний документ за допомогою посилання.

Для підвищення специфічності націлювання на ДНК можна застосовувати пару ніказ Cas9. Загалом це можна здійснювати шляхом забезпечення двох ніказ Cas9, які завдяки тому, що вони асоційовані з РНК-компонентами з відмінними гідовими послідовностями, націлюються на протилежні нитки у бажаній ділянці націлювання й утворюють одониткові розриви у прилеглих послідовностях ДНК. Таке близько розміщене розщеплення кожної з ниток ДНК утворює двонитковий розрив (тобто DSB з одонитковими виступаючими кінцями), який потім розпізнається як субстрат для негомологічного з'єднання кінців NHEJ (що характеризується схильністю до незавершеного відновлення, яке призводить до мутацій) або гомологічної рекомбінації HR. У даних варіантах здійснення кожний з одониткових розривів може знаходитися, наприклад, на відстані щонайменше приблизно 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, або 100 (або будь-яке ціле число від 5 до 100) основ один від одного. Один або два білка нікази Cas9 згідно з даним документом можна застосовувати у парі ніказ Cas9. Наприклад, можна застосовувати ніказу Cas9 з мутантним доменом RuvC, але функціонуючим доменом HNH (тобто Cas9 HNH+/RuvC-) (наприклад, Cas9 HNH+/RuvC- з *Streptococcus pyogenes*). Кожну ніказу Cas9 (наприклад, Cas9 HNH+/RuvC-) буде націлено на специфічні сайти ДНК, які знаходяться близько один від одного (на відстані до 100 пар основ), із застосуванням придатних РНК-компонентів згідно з даним документом із гідовими послідовностями РНК, які націлюють кожен ніказу на кожний специфічний сайт ДНК.

Білок Cas може являти собою частину злитого білка, який містить один або декілька гетерологічних білкових доменів (наприклад, 1, 2, 3 або більше доменів на додаток до білка Cas). Такий злитий білок може містити будь-яку додаткову білкову послідовність і необов'язково лінкерну послідовність між будь-якими двома доменами, як наприклад, між Cas і першим гетерологічним доменом. Приклади білкових доменів, які можуть бути злитими з білком Cas згідно з даним документом, включають без обмежень епітопні мітки (наприклад, гістидин [His], V5, FLAG, гемаглютинін вірусу грипу [HA], тус, VSV-G, тіоредоксин [Trx]), репортери (наприклад, глутатіон-S-трансферазу [GST], пероксидазу хрину [HRP], хлорамфенікол-ацетилтрансферазу [CAT], бета-галактозидазу, бета-глюкуронідазу [GUS], люциферазу, зелений флуоресцентний білок [GFP], HcRed, DsRed, блакитний флуоресцентний білок [CFP], жовтий флуоресцентний білок [YFP], синій флуоресцентний білок [BFP]) і домени, які володіють однією або декількома з наступних активностей: метилазна активність, деметилазна активність, активність активації транскрипції (наприклад, VP16 або VP64), активність пригнічення транскрипції, активність фактора термінації транскрипції, активність модифікації гістонів, активність розщеплення РНК і активність зв'язування нуклеїнових кислот. Білок Cas також може бути злитим з білком, який зв'язує молекули ДНК або інші молекули, таким як білок зв'язування мальтози (MBP), S-tag, ДНК-зв'язувальний домен (DBD) Lex A, ДНК-зв'язувальний домен GAL4A і VP16 вірусу простого герпесу (HSV). Див. заявки на патент згідно PCT PCT/US16/32073,

подану 12 травня 2016 р., і PCT/US16/32028, подану 12 травня 2016 р. (обидві заявки включені у даний документ за допомогою посилання), для отримання додаткових прикладів білків Cas.

У певних варіантах здійснення комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas може зв'язуватися з послідовністю цільового сайту ДНК, але не розщеплює жодної нитки в послідовності цільового сайту. Такий комплекс може містити білок Cas, в якому всі його нуклеазні домени є мутантними, з порушеним функціонуванням. Наприклад, у даному документі білок Cas9, який може зв'язуватися з послідовністю цільового сайту ДНК, але не розщеплює жодної нитки в послідовності цільового сайту, може містити як мутантний домен RuvC з порушеним функціонуванням, так і мутантний домен HNH з порушеним функціонуванням. Білок Cas згідно з даним документом, який зв'язує, але не розщеплює цільову послідовність ДНК, можна застосовувати для модуляції експресії гена, наприклад, у цьому випадку білок Cas можна зливати з фактором транскрипції (або його частиною) (наприклад, репресором або активатором, таким як будь-який з розкритих у даному документі). В інших аспектах інактивованій білок Cas може бути злитим з іншим білком, який володіє ендонуклеазною активністю, таким як ендонуклеаза Fok I.

Ген ендонуклеази Cas у даному документі може кодувати ендонуклеазу Cas9 типу II, як, наприклад, без обмеження гени Cas9, перераховані в SEQ ID NOs: 462, 474, 489, 494, 499, 505, та 518 WO 2007/025097 і включені у даний документ за допомогою посилання. В іншому варіанті здійснення ген ендонуклеази Cas являє собою мікробний або оптимізований ген ендонуклеази Cas9. Ген ендонуклеази Cas може бути функціонально зв'язаним з сигналом внутрішньоядерного націлювання SV40 вище від ділянки кодона Cas і двоскладовим сигналом внутрішньоядерної локалізації VirD2 ("Finland et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7442-6) нижче ділянки кодона Cas.

Інші ендонуклеазні системи Cas були описані в заявках на патент згідно PCT PCT/US16/32073 і PCT/US16/32028, обидві заявки включені у даний документ за допомогою посилання.

"Cas9" (яка раніше називалась Cas5, Csn1 або Csx12) згідно з даним документом стосується ендонуклеази Cas із системи CRISPR типу II, яка утворює комплекс з cr-нуклеотидом і tracr-нуклеотидом або з одним гідовим полінуклеотидом для специфічного розпізнавання і розщеплення всієї або частини цільової послідовності ДНК. Білок Cas9 містить домен нуклеази RuvC і домен нуклеази HNH (H-N-H), кожен з яких може розщеплювати одну нитку ДНК у цільовій послідовності (узгоджена дія обох доменів призводить до двониткового розщеплення ДНК, тоді як активність одного домену призводить до утворення одониткового розриву). Загалом домен RuvC містить субдомени I, II і III, при цьому домен I знаходиться біля N-кінця Cas9, а субдомени II і III знаходяться в середній частині білка, фланкуючи HNH-домен (Hsu et al, Cell 157:1262-1278). Система CRISPR типу II включає систему розщеплення ДНК, в якій ендонуклеаза Cas9 використовується у комплексі із щонайменше одним полінуклеотидним компонентом. Наприклад, Cas9 може знаходитися у комплексі з PHK CRISPR (crRNA) і трансактивувальною PHK CRISPR (tracrRNA). В іншому прикладі Cas9 може знаходитися у комплексі з одинарною гідовою PHK.

Білок Cas згідно з даним документом, такий як Cas9, може містити гетерологічну послідовність ядерної локалізації (NLS). Гетерологічна амінокислотна послідовність NLS згідно з даним документом може характеризуватися ефективністю, достатньою, наприклад, для того щоб призвести до накопичення білка Cas в кількості, яку можна виявити, в ядрі дріжджової клітини згідно з даним документом. NLS може містити одну (одинарна) або декілька (наприклад, двоскладова) коротких послідовностей (наприклад, таких, що мають від 2 до 20 залишків) з основних, позитивно заряджених залишків (наприклад, лізину і/або аргініну) і може бути розміщена у будь-якому місці амінокислотної послідовності Cas, але так, щоб вона знаходилася на поверхні білка. NLS може бути функціонально зв'язаним, наприклад, з N-кінцем або C-кінцем білка Cas згідно з даним документом. З білком Cas можуть бути зв'язані дві або більше послідовностей NLS, як, наприклад, як з N-, так і з C-кінцями білка Cas. Необмежувальні приклади придатних послідовностей NLS включають розкриті у патенті США № 7309576, який включено у даний документ за допомогою посилання.

Ендонуклеаза Cas може передбачати модифіковану форму поліпептида Cas9. Модифікована форма поліпептида Cas9 може включати зміну амінокислоти (наприклад, делецію, вставку або заміну), яка знижує природну нуклеазну активність білка Cas9. Наприклад, у деяких випадках модифікована форма білка Cas9 має менше 50 %, менше 40 %, менше 30 %, менше 20 %, менше 10 %, менше 5 % або менше 1 % нуклеазної активності відповідного поліпептида Cas9 дикого типу (заявка на патент США US20140068797 A1). У деяких випадках модифікована форма поліпептида Cas9 не володіє достатньою нуклеазною активністю і

називається каталітично "інактивованим Cas9" або "дезактивованим cas9 (dCas9)". Каталітично інактивовані варіанти Cas9 включають варіанти Cas9, які містять мутації в нуклеазних доменах HNH і RuvC. Такі каталітично інактивовані варіанти Cas9 здатні взаємодіяти з sgRNA і зв'язуватися з цільовим сайтом *in vivo*, але не можуть розщеплювати жодної з ниток цільової ДНК.

Каталітично неактивний Cas9 може бути злитий з гетерологічною послідовністю (заявка на патент США US20140068797 A1). Придатні партнери по злиттю включають без обмеження поліпептид, який забезпечує активність, яка опосередковано підвищує транскрипцію, впливаючи безпосередньо на цільову ДНК або на поліпептид (наприклад, гістон або інший ДНК-зв'язувальний білок), зв'язаний із цільовою ДНК. Додаткові придатні партнери по злиттю включають без обмеження поліпептид, який забезпечує метилтрансферазну активність, деметилазну активність, ацетилтрансферазну активність, деацетилазну активність, кіназну активність, фосфатазну активність, убіквітинлігазну активність, активність деубіквітинування, активність аденілування, активність деаденілування, активність сумоїлування, активність десумоїлування, активність рибозилування, активність дерибозилування, активність миристоїлування або активність демиристоїлування. Інші придатні партнери по злиттю включають без обмеження поліпептид, який безпосередньо забезпечує підвищену транскрипцію цільової нуклеїнової кислоти (наприклад, активатор транскрипції або його фрагмент, білок або його фрагмент, який рекрутує активатор транскрипції, низькомолекулярний/чутливий до лікарських засобів регулятор транскрипції тощо). Каталітично неактивний Cas9 також можна зливати з нуклеазою FokI для утворення двониткових розривів (Guilinger et al. *Nature Biotechnology*, том 32, номер 6, червень 2014 р.).

Терміни "функціональний фрагмент", "фрагмент, який є функціонально еквівалентним" і "функціонально еквівалентний фрагмент" ендонуклеази Cas використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються частини або підпослідовності послідовності ендонуклеази Cas за даним винаходом, в якій зберігається здатність розпізнавати, зв'язувати і необов'язково розрізати або розщеплювати (вводити одно- або двонитковий розрив) цільовий сайт.

Терміни "функціональний варіант", "варіант, який є функціонально еквівалентним" і "функціонально еквівалентний варіант" ендонуклеази Cas використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються варіанту ендонуклеази Cas за даним винаходом, в якому зберігається здатність розпізнавати, зв'язувати і необов'язково розрізати або розщеплювати (вводити одно- або двонитковий розрив) цільовий сайт. Фрагменти та варіанти можна одержувати за допомогою способів, таких як сайт-спрямований мутагенез і конструювання синтетичних послідовностей.

У способах, розкритих у даному документі, можна застосовувати будь-яку спрямовану ендонуклеазу. Такі ендонуклеази включають без обмежень ендонуклеази Cas9 і Cpf1. До теперішнього часу було описано багато ендонуклеаз, які можуть розпізнавати специфічні послідовності PAM (див., наприклад, Jinek et al. (2012) *Science* 337 p 816-821, заявки на патент згідно PCT PCT/US16/32073 і PCT/US16/32028 і Zetsche B et al. 2015. *Cell* 163, 1013) і розщеплювати цільову ДНК у певних положеннях. Зрозуміло, що беручи за основу описані у даному документі способи та варіанти здійснення, в яких використовується система спрямовуваної Cas, у даній ситуації ці способи можна пристосувати у такий спосіб, щоб використовувати в них будь-яку систему спрямовуваної ендонуклеази.

Використовуваний у даному документі термін "гідовий полінуклеотид" стосується полінуклеотидної послідовності, яка може утворювати комплекс з ендонуклеазою Cas і забезпечує здатність ендонуклеази Cas розпізнавати, зв'язувати і необов'язково розщеплювати цільовий сайт ДНК. Гідовий полінуклеотид може являти собою одиночну молекулу або димерну молекулу. Гідова полінуклеотидна послідовність може являти собою послідовність РНК, послідовність ДНК або їх комбінацію (комбінована послідовність ДНК-РНК). Необов'язково гідовий полінуклеотид може передбачати щонайменше одну модифікацію нуклеотиду, фосфодіестерного зв'язку або зв'язку, таку як без обмеження закрита нуклеїнова кислота (LNA), 5-метил-dC, 2,6-діамінопурин, 2'-фтор-A, 2'-фтор-U, 2'-О-метил-РНК, тіофосфатний зв'язок, зв'язок з молекулою холестерину, зв'язок з молекулою поліетиленгліколю, зв'язок з молекулою спейсера 18 (ланцюг гексаетиленгліколю) або 5'-3'-ковалентний зв'язок, який призводить до циркуляризації. Гідовий полінуклеотид, який містить лише рибонуклеїнові кислоти, також називається "гідовою РНК" або "gRNA" (див. також заявку на патент США US 2015-0082478 A1 і US 2015-0059010 A1, обидві з яких включено у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Гідовий полінуклеотид може являти собою димерну молекулу (яка також називається дуплексним гідовим полінуклеотидом), яка містить послідовність sg-нуклеотиду і послідовність

tracr-нуклеотиду. Сг-нуклеотид передбачає першу нуклеотидну послідовність у вигляді домену (який називається варіабельним націлювальним доменом або доменом VT), яка може гібридизуватися з нуклеотидною послідовністю в цільовій ДНК, і другу нуклеотидну послідовність (яка також називається парною послідовністю для tracr), яка є частиною домену розпізнавання ендонуклеази (CER). Парна послідовність для tracr може гібридизуватися з tracr-нуклеотидом уздовж ділянки комплементарності й разом утворювати домен розпізнавання ендонуклеази Cas або домен CER. Домен CER здатний взаємодіяти з поліпептидом ендонуклеази Cas. Сг-нуклеотид і tracr-нуклеотид дуплексного гідового полінуклеотиду можуть являти собою послідовності РНК, ДНК і/або комбінації РНК-ДНК. У деяких варіантах здійснення молекулу сг-нуклеотиду дуплексного гідового полінуклеотиду називають "crDNA" (якщо вона складається з безперервного відрізка з ДНК-нуклеотидів), або "crRNA" (якщо вона складається з безперервного відрізка з РНК-нуклеотидів), або "crDNA-RNA" (якщо вона складається з комбінації ДНК- і РНК-нуклеотидів). Сг-нуклеотид може містити фрагмент cRNA, що трапляється у природі у Bacteria й Archaea. Розмір фрагмента cRNA, що трапляється у природі у Bacteria й Archaea, який може бути присутнім у сг-нуклеотиді, розкритому у даному документі, може варіювати без обмеження в діапазоні 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або більше нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення tracr-нуклеотид називають "tracrRNA" (якщо вона складається з безперервного відрізка з РНК-нуклеотидів), або "tracrDNA" (якщо вона складається з безперервного відрізка з ДНК-нуклеотидів), або "tracrDNA-RNA" (якщо вона складається з комбінації ДНК- і РНК-нуклеотидів). В одному варіанті здійснення РНК, яка спрямовує комплекс РНК/ендонуклеаза Cas9, являє собою дуплексну РНК, яка містить дуплекс crRNA-tracrRNA.

tracrRNA (трансактивувальна РНК CRISPR) містить у напрямку 5'-3' (i) послідовність, яка піддається відпалюванню з повторюваною ділянкою CRISPR типу II crRNA і (ii) частину, яка містить структуру стебло-петля (Deltcheva et al., Nature 471: 602-607). Дуплексний гідовий полінуклеотид може утворювати комплекс з ендонуклеазою Cas, де вказаний комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas (який також називається системою гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas) може спрямовувати ендонуклеазу Cas до геномного цільового сайту, забезпечуючи розпізнавання, зв'язування і необов'язково розрізання або розщеплення (введення одониткового або двониткового розриву) цільового сайту ендонуклеазою Cas. (Див. також заявку на патент США US 2015-0082478 A1, опубліковану 19 березня 2015 р., і US 2015-0059010 A1, обидві з яких включено у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Одиночний гідовий полінуклеотид може утворювати комплекс з ендонуклеазою Cas, де вказаний комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas (який також називається системою гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas) може спрямовувати ендонуклеазу Cas до геномного цільового сайту, забезпечуючи розпізнавання, зв'язування і необов'язково розрізання або розщеплення (введення одониткового або двониткового розриву) цільового сайту ендонуклеазою Cas. (Див. також заявку на патент США US 2015-0082478 A1 і US 2015-0059010 A1, обидві з яких включено у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.)

Терміни "варіабельний націлювальний домен" або "VT-домен" використовуються у даному документі взаємозамінно та включають нуклеотидну послідовність, яка може гібридизуватися (є комплементарною) з однією ниткою (нуклеотидною послідовністю) цільового сайту двониткової ДНК. Відсоток комплементарності між першим доменом нуклеотидної послідовності (VT-доменом) і цільовою послідовністю може становити щонайменше 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 63 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. Варіабельний націлювальний домен може мати довжину щонайменше 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 або 30 нуклеотидів. У деяких варіантах здійснення варіабельний націлювальний домен містить безперервний відрізок із 12-30 нуклеотидів. Варіабельний націлювальний домен може складатися з послідовності ДНК, послідовності РНК, модифікованої послідовності ДНК, модифікованої послідовності РНК або будь-якої їх комбінації.

Терміни "домен розпізнавання ендонуклеази Cas" або "CER-домен" (гідового полінуклеотиду) використовуються у даному документі взаємозамінно і передбачають нуклеотидну послідовність, яка взаємодіє з поліпептидом ендонуклеази Cas. CER-домен містить парну послідовність для tracr-нуклеотиду, слідом за якою йде послідовність tracr-нуклеотиду. CER-домен може складатися з послідовності ДНК, послідовності РНК, модифікованої послідовності ДНК, модифікованої послідовності РНК (див., наприклад, US 2015-

0059010 A1, включений у даний документ у повному обсязі за допомогою посилання) або будь-якої їх комбінації.

Терміни "функціональний фрагмент", "фрагмент, який є функціонально еквівалентним" і "функціонально еквівалентний фрагмент" гідової РНК, crRNA або tracrRNA використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються частини або послідовності гідової РНК, crRNA або tracrRNA відповідно за даним винаходом, при цьому здатність функціонувати відповідно як гідова РНК, crRNA або tracrRNA зберігається.

Терміни "функціональний варіант", "варіант, який є функціонально еквівалентним" і "функціонально еквівалентний варіант" гідової РНК, crRNA або tracrRNA (відповідно) використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються варіанту гідової РНК, crRNA або tracrRNA відповідно за даним винаходом, при цьому здатність функціонувати відповідно як гідова РНК, crRNA або tracrRNA зберігається.

Терміни "одиночна гідова РНК" і "sgRNA" використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються синтетичного злиття двох молекул РНК, crRNA (CRISPR РНК), що містять варіабельний націлювальний домен (зв'язаний з парною послідовністю для tracr, яка гібридується з tracrRNA), злитий з tracrRNA (трансактивувальна РНК CRISPR). Одиночна гідова РНК може містити crRNA або фрагмент crRNA та tracrRNA або фрагмент tracrRNA системи CRISPR/Cas II типу, які можуть утворювати комплекс з ендонуклеазою Cas II типу, де вказаний комплекс гідова РНК/ендонуклеаза Cas може спрямовувати ендонуклеазу Cas до цільового сайту ДНК, забезпечуючи розпізнавання, зв'язування і необов'язково розрізання або розщеплення (введення одониткового або двониткового розриву) цільового сайту ДНК ендонуклеазою Cas.

Терміни "комплекс гідова РНК/ендонуклеаза Cas", "система гідова РНК/ендонуклеаза Cas", "комплекс гідова РНК/Cas", "система гідова RNA/Cas", "комплекс gRNA/Cas", "система gRNA/Cas", "РНК-спрямовувана ендонуклеаза", "RGEN" використовуються взаємозамінно у даному документі і стосуються щонайменше одного РНК-компоненту і щонайменше однієї ендонуклеази Cas, які здатні утворювати комплекс, де вказаний комплекс гідова РНК/ендонуклеаза Cas може спрямовувати ендонуклеазу Cas до цільового сайту ДНК, забезпечуючи розпізнавання, зв'язування і необов'язково розрізання або розщеплення (введення одониткового або двониткового розриву) цільового сайту ДНК ендонуклеазою Cas. Комплекс гідова РНК/ендонуклеаза Cas у даному документі може містити білок(білки) Cas і придатний(придатні) РНК-компонент(компоненти) будь-якої з чотирьох відомих систем CRISPR (Horvath and Barrangou, 2010, Science 327: 167-170), таких як система CRISPR типу I, II або III. Комплекс гідова РНК/ендонуклеаза Cas може містити ендонуклеазу Cas9 типу II і щонайменше один РНК-компонент (наприклад, crRNA та tracrRNA або gRNA). (Див. також заявки на патент США US 2015-0082478 A1 і US 2015-0059010 A1, обидві з яких включені у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Гідовий полінуклеотид можна тимчасово вводити в клітину у вигляді одониткового полінуклеотиду або двониткового полінуклеотиду із застосуванням будь-якого способу, відомого з рівня техніки, такого як без обмеження бомбардування частинками, трансформація *Agrobacterium* або місцеві застосування. Гідовий полінуклеотид також можна вводити в клітину опосередковано, шляхом введення рекомбінантної молекули ДНК (за допомогою таких способів, як без обмеження бомбардування частинками або трансформація *Agrobacterium*), яка містить фрагмент гетерологічної нуклеїнової кислоти, що кодує гідовий полінуклеотид, функціонально зв'язаний зі специфічним промотором, який здатний транскрибувати гідову РНК у вказаній клітині. Специфічний промотор може являти собою без обмеження промотор РНК-полімерази III, який забезпечує транскрипцію РНК з точно визначеними немодифікованими 5'-і 3'-кінцями (DiCarlo et al., Nucleic Acids Res. 41: 4336-4343; Ma et al., Mol. Ther. Nucleic Acids 3:e161), як описано в WO 2016025131, включеному у даний документ за допомогою посилання у повному обсязі.

Терміни "цільовий сайт", "цільова послідовність", "послідовність цільового сайту", "цільова ДНК", "цільовий локус", "геномний цільовий сайт", "геномна цільова послідовність", "геномний цільовий локус" і "протоспейсер" використовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються полінуклеотидної послідовності, у тому числі без обмеження нуклеотидної послідовності у хромосомі, епісомі або будь-якій іншій молекулі ДНК в геномі (у тому числі хромосомній, хлоропластовій, мітохондріальній ДНК, плазмідній ДНК) клітини, яку комплекс гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas може розпізнавати, зв'язувати і необов'язково розрізати або розщеплювати. Цільовий сайт може бути ендегенним сайтом у геномі клітини, або альтернативно цільовий сайт може бути гетерологічним щодо клітини і, отже, не траплятися у природі у геномі клітини, або цільовий сайт може бути виявлено у гетерологічному

місцерозташуванні у геномі порівняно з тим, в якому він трапляється в природі. Використовувані у даному документі терміни "ендогенна цільова послідовність" і "нативна цільова послідовність" використовуються у даному документі взаємозамінно для позначення цільової послідовності, яка є ендогенною або нативною для геному клітини. Клітини включають без обмеження клітини людини, клітини, відмінні від людських, клітини тварин, бактерій, грибів, комах, дріжджів, нетрадиційних видів дріжджів і рослинні клітини, а також рослини і насіння, одержані за допомогою способів, описаних у даному документі. Терміни "штучний цільовий сайт" або "штучна цільова послідовність" застосовуються у даному документі взаємозамінно і стосуються цільової послідовності, яку було введено у геном клітини. Така штучна цільова послідовність може бути ідентичною за послідовністю щодо ендогенної або нативної цільової послідовності у геномі клітини, але знаходиться в іншому положенні (тобто неендогенному або ненативному положенні) у геномі клітини.

Терміни "змінений цільовий сайт", "змінена цільова послідовність", "модифікований цільовий сайт" і "модифікована цільова послідовність" використовуються у даному документі взаємозамінно та стосуються цільової послідовності, розкритої у даному документі, яка містить щонайменше одну зміну порівняно з незмінною цільовою послідовністю. Такі "зміни" включають, наприклад: (i) заміну щонайменше одного нуклеотиду, (ii) делецію щонайменше одного нуклеотиду, (iii) вставку щонайменше одного нуклеотиду або (iv) будь-яку комбінацію (i) - (iii).

Довжина послідовності цільової ДНК (цільового сайту) може варіювати і передбачає, наприклад, цільові сайти, довжина яких становить щонайменше 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 або більше нуклеотидів. Крім того, можливим є те, що цільовий сайт може бути паліндромним, тобто послідовність однієї нитки читається так само в зворотному напрямку на комплементарній нитці. Сайт одониткового розриву/розщеплення може знаходитися у межах цільової послідовності, або сайт одониткового розриву/розщеплення може знаходитися поза межами цільової послідовності. В іншому варіанті розщеплення може відбуватися у положеннях нуклеотидів безпосередньо один напроти одного з одержанням розрізу з тупими кінцями, або, в інших випадках, розрізи можна розміщувати ступінчасто з одержанням одониткових виступаючих кінців, що також називаються "липкими кінцями", які можуть бути 5'-липкими кінцями або 3'-липкими кінцями. Також можна застосовувати активні варіанти геномних цільових сайтів. Такі активні варіанти можуть містити послідовність, ідентичну даному цільовому сайту на щонайменше 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або більше, при цьому активні варіанти зберігають біологічну активність і, отже, здатні розпізнаватися і розщеплюватися ендонуклеазою Cas. Аналізи для оцінювання одониткового або двониткового розриву цільового сайту ендонуклеазою відомі з рівня техніки і зазвичай застосовуються для вимірювання загальної активності і специфічності засобу на ДНК-субстратах, які містять сайти розпізнавання.

"Мотив, який прилягає до протоспейсера" (PAM) у даному документі стосується короткої нуклеотидної послідовності, яка прилягає до цільової послідовності (протоспейсера), що розпізнається (щодо якої здійснюється націлювання) системою гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas, описаною у даному документі. Ендонуклеаза Cas може не розпізнавати успішно послідовність цільової ДНК, якщо слідом за послідовністю цільової ДНК не йде послідовність PAM. Послідовність і довжина PAM згідно з даним документом можуть відрізнятися залежно від того, який білок Cas або комплекс білка Cas застосовують. Послідовність PAM може бути будь-якої довжини, але зазвичай довжина становить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 нуклеотидів.

Терміни "націлювання", "націлювання на гени" і "націлювання на ДНК" використовуються у даному документі взаємозамінно. Націлювання на ДНК згідно з даним документом може являти собою специфічне введення нокауту, редагування або нокіну у певну послідовність ДНК, яка знаходиться у хромосомі або плазміді клітини. Загалом націлювання на ДНК згідно з даним документом може здійснюватися шляхом розщеплення однієї або обох ниток у специфічній послідовності ДНК у клітині за допомогою ендонуклеази, асоційованої з придатним полінуклеотидним компонентом. Таке розщеплення ДНК, у випадку двониткового розриву (DSB), може стимулювати процеси NHEJ або HDR, які можуть призводити до модифікацій у цільовому сайті.

Спосіб націлювання згідно з даним документом можна здійснювати у такий спосіб, щоб у способі націлювання здійснювалося щодо, наприклад, двох або більше цільових сайтів ДНК. Такий спосіб необов'язково можна охарактеризувати як мультиплексний спосіб. У певних варіантах здійснення націлювання одночасно може здійснюватися щодо двох, трьох, чотирьох,

п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти, десяти або більше цільових сайтів. Мультиплексний спосіб зазвичай здійснюють за допомогою способу націлювання згідно з даним документом, в якому забезпечено декілька різних РНК-компонентів, кожний з яких сконструйовано для спрямовування комплексу гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas на унікальний цільовий сайт ДНК.

Терміни "нокаут", "нокаут гена" і "генний нокаут" використовуються у даному документі взаємозамінно. Нокауту згідно з даним документом відповідає послідовність ДНК у клітині, яка стала частково або повністю непрацездатною внаслідок націлювання білка Cas; причому така послідовність ДНК до нокауту, наприклад, могла кодувати амінокислотну послідовність або могла володіти регуляторною функцією (наприклад, промоторною). Нокаут можна одержати шляхом вставки/делеції (вставки або делеції нуклеотидних основ у послідовності цільової ДНК з використанням NHEJ) або шляхом специфічного видалення послідовності, що зменшує або повністю руйнує функцію послідовності у цільовому сайті або поблизу нього.

Для забезпечення редагування (модифікації) геномної нуклеотидної послідовності, що становить інтерес, систему гідовий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas можна застосовувати у комбінації з матрицею для модифікації полінуклеотиду, доставка якої здійснюється спільно. (Див. також заявку на патент США US 2015-0082478 A1 і WO2015/026886 A1, обидві з яких включено у даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Терміни "нокін", "нокін гена", "вставка гена" та "нокін гена" використовуються у даному документі взаємозамінно. Нокіну відповідає заміна або вставка послідовності ДНК у специфічній послідовності ДНК у клітині шляхом націлювання за допомогою білка Cas (за допомогою HR, де також застосовується придатний донорний полінуклеотид ДНК). Приклади нокінів включають без обмеження специфічну вставку гетерологічної послідовності, яка кодує амінокислоту, в кодувальну ділянку гена або специфічну вставку елемента регуляції транскрипції в локус гена.

Для одержання клітини або організму, в яких полінуклеотид, що становить інтерес, вставлено у цільовий сайт для ендонуклеази Cas, можна застосовувати різні способи й композиції. У таких способах для забезпечення інтеграції полінуклеотиду, що становить інтерес, у цільовий сайт можна застосовувати гомологічну рекомбінацію. В одному із запропонованих способів полінуклеотид, що становить інтерес, доставляють у клітину організму в донорній ДНК-конструкції. Використовуваний у даному документі термін "донорна ДНК" стосується ДНК-конструкції, яка містить полінуклеотид, що становить інтерес, який підлягає вставці в цільовий сайт ендонуклеази Cas. Донорна ДНК-конструкція може додатково містити першу і другу ділянки гомології, які фланкують полінуклеотид, що становить інтерес. Перша та друга ділянки гомології донорної ДНК володіють гомологією щодо першої та другої ділянок геному відповідно, які наявні в цільовому сайті клітини або геномі організму або фланкують його. Під "гомологією" розуміють послідовності ДНК, які є подібними. Наприклад, "ділянка гомології щодо ділянки геному", яка знаходиться у донорній ДНК, являє собою ділянку ДНК, яка має послідовність, подібну до даної "ділянки геному" у клітині або геномі організму. Ділянка гомології може мати будь-яку довжину, яка є достатньою для забезпечення гомологічної рекомбінації у розщепленому цільовому сайті. Наприклад, ділянка гомології може мати довжину щонайменше 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 5-35, 5-40, 5-45, 5-50, 5-55, 5-60, 5-65, 5-70, 5-75, 5-80, 5-85, 5-90, 5-95, 5-100, 5-200, 5-300, 5-400, 5-500, 5-600, 5-700, 5-800, 5-900, 5-1000, 5-1100, 5-1200, 5-1300, 5-1400, 5-1500, 5-1600, 5-1700, 5-1800, 5-1900, 5-2000, 5-2100, 5-2200, 5-2300, 5-2400, 5-2500, 5-2600, 5-2700, 5-2800, 5-2900, 5-3000, 5-3100 або більше основ, таку щоб ділянка гомології володіла достатньою гомологією, щоб піддаватися гомологічній рекомбінації з відповідною ділянкою геному. "Достатня гомологія" вказує на те, що дві послідовності полінуклеотидів мають достатню структурну подібність, щоб виконувати функцію субстратів для реакції гомологічної рекомбінації. Структурна подібність включає загальну довжину кожного фрагмента полінуклеотиду, а також подібність послідовностей полінуклеотидів. Подібність послідовностей може бути описано за допомогою відсоткової ідентичності послідовностей упродовж всієї довжини послідовностей, і/або за допомогою консервативних ділянок, які містять локалізовані подібності, такі як суміжні нуклеотиди, які характеризуються 100 % ідентичністю послідовностей, і відсоткової ідентичності послідовностей упродовж частини довжини послідовностей.

"Відсоткову (%) ідентичність послідовностей" щодо контрольної послідовності (вихідної) визначають як відсоткову долю амінокислотних залишків або нуклеотидів у кандидатній послідовності (досліджуваній), які є ідентичними відповідним амінокислотним залишкам або нуклеотидам у контрольній послідовності, у разі потреби після вирівнювання послідовностей і внесення гепів, для досягнення максимального значення відсоткової ідентичності послідовності і без урахування будь-яких амінокислотних консервативних заміन як частини ідентичності послідовності. Вирівнювання з метою визначення відсоткової ідентичності послідовностей може

бути досягнуто різними способами, які відомі фахівцям в даній галузі, наприклад з використанням загальнодоступного комп'ютерного програмного забезпечення, такого як BLAST, BLAST-2. Фахівці в даній галузі можуть визначати відповідні параметри для вирівнювання послідовностей, зокрема будь-які алгоритми, необхідні для досягнення максимального вирівнювання уздовж усієї довжини порівнюваних послідовностей. Для визначення відсоткової ідентичності двох амінокислотних послідовностей або двох послідовностей нуклеїнових кислот здійснюють вирівнювання послідовностей з метою оптимального порівняння. Відсоткова ідентичність двох послідовностей є функцією кількості ідентичних положень, наявних в обох послідовностях (наприклад, відсоткова ідентичність досліджуваної послідовності = кількість ідентичних положень між досліджуваною послідовністю і вихідною послідовністю/загальна кількість положень у досліджуваній послідовності (наприклад, положення, що перекриваються)* 100).

Величина гомології або ідентичності послідовностей, наявної між цільовим і донорним полінуклеотидами, може варіювати і включає загальні довжини і/або ділянки, які характеризуються цілими одиницями вимірювання в діапазонах приблизно 1-20 п. о., 20-50 п. о., 50-100 п. о., 75-150 п. о., 100-250 п. о., 150-300 п. о., 200-400 п. о., 250-500 п. о., 300-600 п. о., 350-750 п. о., 400-800 п. о., 450-900 п. о., 500-1000 п. о., 600-1250 п. о., 700-1500 п. о., 800-1750 п. о., 900-2000 п. о., 1-2,5 т. о., 1,5-3 т. о., 2-4 т. о., 2,5-5 т. о., 3-6 т. о., 3,5-7 т. о., 4-8 т. о., 5-10 т. о., або до загальної довжини цільового сайту включно. Такі діапазони включають кожне ціле число у межах діапазону, наприклад, діапазон 1-20 п. о. включає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 та 20 п. о. Величину гомології також можна описати за допомогою відсоткової ідентичності послідовності уздовж усієї вирівняної довжини двох полінуклеотидів, що включає відсоткову ідентичність послідовності, яка становить щонайменше приблизно 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. Достатня гомологія передбачає будь-яку комбінацію довжини полінуклеотиду, загального відсотку ідентичності послідовностей і необов'язково локального відсотку ідентичності послідовностей або відсотку ідентичності консервативних ділянок суміжних нуклеотидів, наприклад достатня гомологія може бути описана як ділянка з 75-150 п. о., яка характеризується щонайменше 80 % ідентичністю послідовності з ділянкою цільового локусу. Достатню гомологію можна також описати за допомогою прогнозованої здатності двох полінуклеотидів до специфічної гібридизації за умов високої жорсткості, дивіться, наприклад, Sambrook et al., (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Нью-Йорк); *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel et al., Eds (1994) *Current Protocols* (Greene Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc.) і Tijssen (1993) *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Acid Probes* (Elsevier, Нью-Йорк).

Структурна подібність між даною ділянкою геному і відповідною ділянкою гомології, яка знаходиться в донорній ДНК, може становити будь-який ступінь ідентичності послідовностей, що забезпечує виникнення гомологічної рекомбінації. Наприклад, величина гомології або ідентичності послідовності, наявна між "ділянкою гомології" донорної ДНК і "геномною ділянкою" геному організму, може становити щонайменше 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 % ідентичності послідовностей, отже, послідовності піддаються гомологічній рекомбінації.

Ділянка гомології в донорній ДНК може мати гомологію до будь-якої послідовності, що фланкує цільовий сайт. Тоді як у деяких варіантах здійснення ділянки гомології мають значну гомологію послідовності щодо геномної послідовності, що безпосередньо фланкує цільовий сайт, слід враховувати, що ділянки гомології можуть бути розроблені із забезпеченням достатньої гомології щодо ділянок, які можуть знаходитися далі в напрямку 5' або 3' відносно цільового сайту. У ще одних варіантах здійснення ділянки гомології також можуть мати гомологію щодо фрагменту цільового сайту разом з ділянками геному, які знаходяться нижче. В одному варіанті здійснення перша ділянка гомології додатково містить перший фрагмент цільового сайту, а друга ділянка гомології містить другий фрагмент цільового сайту, де перший і другий фрагменти відрізняються.

Термін "гомологічна рекомбінація", використовуваний у даному документі, передбачає обмін фрагментами ДНК між двома молекулами ДНК у сайтах гомології. На частоту гомологічної рекомбінації впливає ряд факторів. Різні організми відрізняються за величиною гомологічної рекомбінації і відносним співвідношенням гомологічної і негомологічної рекомбінації. Зазвичай довжина ділянки гомології впливає на частоту подій гомологічної рекомбінації: чим довша

ділянка гомології, тим більша частота. Довжина ділянки гомології, необхідна для спостереження гомологічної рекомбінації, також змінюється залежно від виду. У багатьох випадках застосовували щонайменше 5 т.о. з гомологією, але гомологічна рекомбінація спостерігалася всього лише для 25-50 п.о. з гомологією. Див., наприклад, Singer et al. (1982) *Cell* 31:25-33; Shen and Huang (1986) *Genetics* 112:441-57; Watt et al. (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:4768-72, Sugawara and Haber (1992) *Mol Cell Biol* 12:563-75, Rubnitz and Subramani (1984) *Mol Cell Biol* 4:2253-8; Ayares et al. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:5199-203; Liskay et al. (1987) *Genetics* 115:161-7.

Спрямовувана гомологією репарація (HDR) являє собою механізм репарації двониткових і одониткових розривів ДНК у клітинах. Спрямовувана гомологією репарація передбачає гомологічну рекомбінацію (HR) і одонитковий відпал (SSA) (Lieber. 2010 *Annu. Rev. Biochem.* 79:181-211). Найбільш поширена форма HDR називається гомологічною рекомбінацією (HR), яка вимагає найбільшої довжини гомології послідовності міждонорною й акцепторною ДНК. Інші форми HDR включають одонитковий відпал (SSA) і реплікацію, що індукується розривом, і вони вимагають коротшої довжини гомології послідовності порівняно з HR. Спрямовувана гомологією репарація у місцях ніків (одониткових розривів) може відбуватися за допомогою механізму, відмінного від HDR під час двониткових розривів (Davis і Maizels. (2014) *PNAS* (0027-8424), 111 (10), p. E924-E932).

Перебудова геному рослинної клітини, наприклад, за допомогою гомологічної рекомбінації (HR), є потужним інструментом для генної інженерії. Гомологічну рекомбінацію було продемонстровано у рослин (Halfter et al. (1992) *Mol Gen Genet* 231: 186-93) і комах (Dray and Gloor, 1997, *Genetics* 147: 689-99). Гомологічну рекомбінацію також здійснювали в інших організмах. Наприклад, для гомологічної рекомбінації у паразитичному найпростішому *Leishmania* було необхідно щонайменше 150-200 п. о. з гомологією (Papadopoulou and Dumas, (1997) *Nucleic Acids Res* 25:4278-86). У міцеліальному грибі *Aspergillus nidulans* заміну гена було здійснено за допомогою всього лише 50 п. о. з гомологією щодо фланкувальних послідовностей (Chaverocche et al., (2000) *Nucleic Acids Res* 28:e97). Заміну генів з націлюванням також було продемонстровано в інфузорії *Tetrahymena thermophila* (Gaertig et al., (1994) *Nucleic Acids Res* 22:5391-8). У ссавців гомологічна рекомбінація була найбільш успішною у мишей у разі застосування плюрипотентних ліній ембріональних стовбурових клітин (ES), які можна вирощувати у культурі, трансформувати, відбирати й вводити в ембріон миші (Watson et al., 1992, *Recombinant DNA*, 2nd Ed., (Scientific American Books distributed by WH Freeman & Co.).

Механізми репарації схильних до помилок ДНК можуть спричинювати мутації в сайтах двониткових розривів. Шляхи репарації за допомогою з'єднання негомологічних кінців (NHEJ) є найбільш поширеним механізмом репарації для з'єднання розірваних кінців один з одним (Bleuyard, et al., (2006) *DNA Repair* 5:1-12). Структурна цілісність хромосом зазвичай зберігається під час репарації, але можливі делеції, вставки або інші перестановки. Два кінці одного двониткового розриву є найбільш розповсюдженими субстратами для NHEJ (Kirik, et al., (2000) *EMBO J* 19:5562-6), однак, якщо виникає два різних двониткових розриви, вільні кінці з різних розривів можуть бути ліговані й зумовлювати хромосомні делеції (Siebert and Puchta, (2002) *Plant Cell* 14:1121-31) або хромосомні транслокації між різними хромосомами (Pacher, et al., (2007) *Genetics* 175:21-9).

Донорну ДНК можна вводити за допомогою будь-якого способу, відомого з рівня техніки. Донорна ДНК може бути забезпечена за допомогою будь-якого способу трансформації, відомого з рівня техніки, у тому числі, наприклад, за допомогою трансформації, опосередкованої *Agrobacterium*, або бомбардування частинками під час біолістичної трансформації. Донорна ДНК може знаходитися в клітині тимчасово або вона може бути введена за допомогою вірусного реплікону. За наявності ендонуклеази Cas і цільового сайту донорна ДНК вбудовується у геном трансформованої рослини (див. інструкцію).

Описано додаткові варіанти застосування систем гідова РНК/ендонуклеаза Cas (див. заявку на патент США US 2015-0082478 A1, WO 2015/026886 A1, US 2015-0059010 A1, заявку на патент США 62/023246 і заявку на патент США 62/036652, усі з яких включено у даний документ за допомогою посилання), які включають без обмеження модифікацію або заміну нуклеотидних послідовностей, що становлять інтерес (таких як регуляторні елементи), вставку полінуклеотидів, що становлять інтерес, нокаут гена, нокін гена, модифікацію сайтів сплайсинга і/або введення альтернативних сайтів сплайсинга, модифікації нуклеотидних послідовностей, які кодують білок, який становить інтерес, злиття амінокислот і/або білків і сайленсинг генів шляхом експресії інвертованого повтору у ген, що становить інтерес.

II. Способи одержання рослин маїсу з модифікованими нуклеотидними послідовностями Ht1 і/або NLB18 A.Ш1

Картування QTL, асоційованого зі стійкістю до північної плямистості листя, на хромосомі 2 описано у заявці на патент США US2010095395. Ген Ht1 було клоновано й ідентифіковано як імовірний ген CC-NB-LRR (суперспіраль, нуклеотидзв'язувальна, з повторами, багатими на лейцин) (US 62/242691). Послідовності cDNA Ht1 з PH4GP і PH1W2 (іншого джерела пов'язаного зі стійкістю алеля Ht1; заявка на патент США US2010095395) представлено відповідно під SEQ ID NO: 51 і 53, тоді як амінокислотні послідовності кодованих поліпептидів представлені під SEQ ID NO: 52 і 54 і є ідентичними на 99,6 %. Для B73 (який має пов'язаний зі сприйнятливістю алель) є два варіанти сплайсинга, і новий варіант (який також називається у даному документі B73-high) експресується на рівні, що є набагато вищим, ніж відомий варіант (який також називається у даному документі B73-low). SEQ ID NO: 55 являє собою послідовність cDNA алеля B73-high, тоді як амінокислотна послідовність кодованого поліпептиду представлена під SEQ ID NO: 56. SEQ ID NO: 57 являє собою послідовність cDNA алеля B73-low, тоді як амінокислотна послідовність кодованого поліпептиду представлена під SEQ ID NO: 58. Геномна послідовність алеля PH4GP (стійкого) представлена у даному документі як SEQ ID NO: 59. Пов'язаний зі сприйнятливістю алель (B73) і пов'язані зі стійкістю алелі (від PH4GP і PH1W2) дуже подібні за доменами CC і NB, як показано в US 62/242691. Проте, B73 має делецію в LRR. Амінокислотна послідовність даної ділянки у пов'язаних зі стійкістю алелях Ht1 представлена під SEQ ID NO: 60.

Способи одержання клітини рослини маїсу з модифікованою нуклеотидною послідовністю Ht1 включають введення двониткового розриву в один або декілька цільових сайтів в ендегенній послідовності, яка кодує HT1, в клітині рослини маїсу й одержання клітини рослини маїсу, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1. В інших аспектах способи включають введення двониткового розриву в один або декілька цільових сайтів в ендегенній послідовності, яка кодує Ht1, в клітині рослини маїсу й одержання клітини рослини маїсу, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1. Спосіб може додатково включати введення матриці для заміни NLB18у клітину рослини маїсу, де вказана матриця для заміни Ht1 містить щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, яка кодує Ht1, і де вказана матриця для заміни Ht1 включена в ендегенну послідовність, яка кодує Ht1. Спосіб може додатково включати введення матриці для заміни НИ у клітину рослини маїсу, де вказана матриця для заміни Ht1 передбачає щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, яка кодує HT1, і де вказана матриця для заміни Ht1 включена в ендегенну послідовність, що кодує HT1. Двонитковий розрив можна індукувати за допомогою нуклеази, у тому числі без обмеження TALEN, мегануклеази, нуклеази з "цинковими пальцями" або CRISPR-асоційованої нуклеази. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка містить модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

"Нуклеотидна послідовність Ht1", представлена у даному документі, може стосуватися промотору, екзонів, інтронів і/або термінаторних послідовностей Ht1, як загалом, так і у вигляді фрагментів.

"Ендегенна послідовність, яка кодує HT1" стосується нуклеотидної послідовності, яка знаходиться у немодифікованій клітині рослини маїсу і кодує поліпептид HT1.

"Матриця для заміни Ht1" являє собою матрицю для модифікації полінуклеотиду, яка містить сприятливу версію нуклеотидної послідовності Ht1 (тобто таку, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя).

Рослини маїсу виявляють підвищену стійкість до північної плямистості листя порівняно з еквівалентними рослинами маїсу, в яких відсутня модифікована нуклеотидна послідовність Ht1. "Еквівалент" означає, що рослини маїсу є генетично подібними, за винятком послідовності Ht1.

У деяких аспектах модифікована нуклеотидна послідовність Ht1 передбачає делецію у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує HT1. У даному випадку може передбачатися застосування ендонуклеази Cas9 і однієї або декількох гідових РНК. Якщо застосовують дві гідові РНК, перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 2 [Ht1-TS4]; або перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 3 [Ht1-ST1-TS1].

В інших аспектах застосовують матрицю для заміни Ht1, яка містить нуклеотидну послідовність Ht1 з PH4GP або її фрагмент або нуклеотидну послідовність Ht1, яка у разі введення у клітину рослини маїсу кодує поліпептид з амінокислотною послідовністю, яка на

щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % ідентична SEQ ID NO: 52. У даному випадку може передбачатися застосування ендонуклеази Cas9 і однієї або декількох гідових РНК. Якщо застосовують дві гідові РНК, перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 14 [Ht1-TS6], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 16 [Ht1-TS9]; або перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 15 [Ht1-TS7], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 17 [Ht1-TS10]. В. NLB18

Картування QTL, асоційованого зі стійкістю до північної плямистості листя, на хромосомі 8 описано у міжнародній заявці на патент WO 2011163590. Безпосередньо поруч були ідентифіковані два протеїнкінази (РК)-подібних гени з висококонсервативними кіназними каталітичними доменами, і в міжнародній заявці на патент WO 2011163590 вони позначені як NLB17 і NLB18. Підтверджено, що NLB18 є геном, який забезпечує підвищену стійкість до північної плямистості листя (не опубліковано). Послідовності cDNA NLB18 з PH26N і PH99N, двох джерел, пов'язаних зі стійкістю, описаних у WO 2011163590, представлено відповідно під SEQ ID NO: 61 і 63, тоді як амінокислотні послідовності кодованих поліпептидів представлено під SEQ ID NO: 62 і 64. SEQ ID NO: 62 і SEQ ID NO: 64 є ідентичними на 92,4 %.

У даному документі передбачено способи одержання клітини рослини маїсу з модифікованою нуклеотидною послідовністю NLB18. Способи включають введення двониткового розриву в один або декілька цільових сайтів в ендегенній послідовності, яка кодує NLB18, в клітині рослини маїсу й одержання клітини рослини маїсу, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність NLB18. Спосіб може додатково включати введення матриці для заміни NLB18 в клітину рослини маїсу, де вказана матриця для заміни NLB18 містить щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, яка кодує NLB18, і де вказана матриця для заміни NLB18 включена в ендегенну послідовність, яка кодує NLB18. Двонитковий розрив можна індукувати за допомогою нуклеази, такої як без обмеження TALEN, мегануклеаза, нуклеаза з "цинковими пальцями" або нуклеаза, асоційована з CRISPR. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка містить модифіковану нуклеотидну послідовність NLB18, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

"Нуклеотидна послідовність NLB18", представлена у даному документі, може стосуватися промотору, екзонів, інтронів, термінаторних послідовностей NLB18 і/або будь-якої іншої геномної нуклеотидної послідовності, яка знаходиться у геномному локусі NLB18, як загалом, так і у вигляді фрагментів.

"Ендегенна послідовність, яка кодує NLB18" стосується нуклеотидної послідовності, яка знаходиться в немодифікованій клітині рослини маїсу і кодує поліпептид NLB18.

"Матриця для заміни NLB18" являє собою матрицю для модифікації полінуклеотиду, яка містить сприятливу версію нуклеотидної послідовності NLB18 (тобто таку, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя).

Рослини маїсу виявляють підвищену стійкість до північної плямистості листя порівняно з еквівалентними рослинами маїсу, в яких відсутня модифікована нуклеотидна послідовність NLB18. "Еквівалент" означає, що рослини маїсу є генетично подібними, за винятком послідовності NLB18.

У деяких аспектах модифікована нуклеотидна послідовність NLB18 містить модифікацію у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує NLB18.

В інших аспектах застосовують матрицю для заміни NLB18, яка містить нуклеотидну послідовність NLB18 з PH26N або PH99N або нуклеотидну послідовність NLB18, яка у разі введення у клітину рослини маїсу кодує поліпептид з амінокислотною послідовністю, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % ідентична SEQ ID NO: 62 або SEQ ID NO: 64. У деяких аспектах матриця для заміни NLB18 передбачає SEQ ID NO: 70. У деяких варіантах здійснення застосування матриці для заміни NLB18 може передбачати застосування ендонуклеази Cas9 і однієї або декількох гідових РНК. Якщо застосовують дві гідові РНК, перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 30 [NLB18-TS1], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 32 [NLB18-TS4]; або перша гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 31 [NLB18-TS8], а друга гідова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 32 [NLB18-TS4].

III. Способи одержання клітин рослин маїсу з геномним локусом, який містить нуклеотидні послідовності, що надають підвищену стійкість до північної плямистості листя

Полінуклеотиди, що становлять інтерес, і/або ознаки можна об'єднувати разом у складному локусі ознак, як описано в US 2013/0263324-A1 і в PCT/US13/22891, обидві з яких включено у даний документ за допомогою посилання.

У даному документі представлено способи одержання клітини рослини маїсу з геномним локусом, який містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя. Розкриті способи включають введення двониткового розриву в один або декілька цільових сайтів у геномному локусі клітини рослини маїсу; введення однієї або декількох нуклеотидних послідовностей, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, де кожна нуклеотидна послідовність фланкована 300-500 п. о. нуклеотидних послідовностей, які знаходяться у напрямку 5' або 3' відносно відповідних цільових сайтів; і одержання клітини рослини маїсу, яка має геномний локус, що містить одну або декілька нуклеотидних послідовностей, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя. Двонитковий розрив можна індукувати за допомогою нуклеази, такої як без обмеження TALEN, мегануклеаза, нуклеаза з "цинковими пальцями" або нуклеаза, асоційована з CRISPR. Спосіб може додатково включати вирощування рослини маїсу з клітини рослини маїсу, яка має геномний локус, що містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка забезпечує підвищену стійкість до північної плямистості листя, і при цьому рослина маїсу може виявляти підвищену стійкість до північної плямистості листя.

Рослини маїсу виявляють підвищену стійкість до північної плямистості листя порівняно з еквівалентними рослинами маїсу, які не мають нуклеотидних послідовностей, що надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, у геномному локусі, який становить інтерес. "Еквівалент" означає, що рослини маїсу є генетично подібними, за винятком геномного локусу, що становить інтерес.

У деяких аспектах одна або декілька нуклеотидних послідовностей, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, включають будь-яку з наступних: Ht1-PH4GP, NLB18-PH26N і NLB18-PH99N. Нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP може містити SEQ ID NO: 59 або будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 52, де вказаний поліпептид надає підвищену стійкість рослині маїсу до північної плямистості листя. У деяких аспектах нуклеотидна послідовність Ht1-PH4GP являє собою SEQ ID NO: 65. Нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N може містити будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % SEQ ID NO: 64, де вказаний поліпептид надає рослині маїсу підвищену стійкість до північної плямистості листя. У деяких аспектах нуклеотидна послідовність NLB18-PH26N являє собою SEQ ID NO: 70. Нуклеотидна послідовність NLB18-PH99N може передбачати будь-яку нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що має амінокислотну послідовність, яка на щонайменше 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % або 99 % SEQ ID NO: 62, де вказаний поліпептид надає рослині маїсу підвищену стійкість до північної плямистості листя.

В інших аспектах геномний локус, який надає підвищену стійкість до північної плямистості листя, містить CTL1. У ще одних аспектах нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH26N, націлена на TS8 CTL1; нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH4GP, націлена на TS10 CTL1; і/або нуклеотидна послідовність, яка кодує NLB18-PH26N, націлена на TS45 CTL1.

Описана у даному документі система гіловий полінуклеотид/ендонуклеаза Cas9 забезпечує ефективну систему для утворення двониткових розривів і дозволяє складати ознаки в складний локус ознак. Отже, в одному аспекті ендонуклеаза Cas9 застосовують як засіб, що індукує DSB, і одну або декілька гілових РНК застосовують для націлювання Cas9 на сайти в локусі CTL1. Одна гілова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 36 [CTL1-TS8]; одна гілова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 37 [CTL1-TS10], і одна гілова РНК може містити варіабельний націлювальний домен, який є комплементарним SEQ ID NO: 38 [CTL1-TS45].

Одержання рослин маїсу за допомогою способів, описаних у даному документі, може забезпечувати тривалу стійкість і стійкість широкого спектра до північної плямистості листя і може сприяти селекції рослин маїсу, стійких до північної плямистості листя. Наприклад, оскільки нуклеотидні послідовності, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, знаходяться у тісному зв'язку одна з одною (в одному локусі), це призводить до зменшення кількості певних локусів, які потребують інтрогресії ознаки за допомогою зворотного схрещування, і зведення до мінімуму шлейфа зчеплених ознак від неелітних стійких донорів.

Використовуваний у даному документі термін "гетерологічна" щодо послідовності означає, що послідовність походить зі стороннього виду або, якщо вона походить із того ж виду, є

значною мірою модифікованою за складом і/або геномним локусом порівняно з її нативною формою внаслідок навмисного втручання людини. Наприклад, промотор, функціонально зв'язаний із гетерологічним полінуклеотидом, походить із виду, що відрізняється від виду, з якого одержано полінуклеотид, або, якщо він походить з того самого/аналогічного виду, то один або обидва з них є значною мірою модифікованими порівняно з їхньою початковою формою та/або геномним локусом, або промотор не є нативним промотором для функціонально зв'язаного полінуклеотиду.

IV. Клітини рослини, рослини і насіння маїсу

"Маїс" стосується рослини *Zea mays* L. ssp. *mays*, яка також відома як "кукурудза".

Використання "ZM" перед об'єктом, описаним у даному документі, вказує на той факт, що об'єкт походить від *Zea mays*.

Також передбачено рослини маїсу, клітини рослини маїсу, частини рослини і насіння маїсу, а також зерно маїсу, які мають модифіковані послідовності Ht1 або NLB18, розкриті у даному документі.

Використовуваний у даному документі термін рослина включає рослинні клітини, протопласти рослин, тканинні культури рослинних клітин, з яких можна регенерувати рослини, рослинні калюси, скупчення рослинних клітин і рослинні клітини, які є інтактними у рослинах або частинах рослин, таких як зародки, пилок, насіннєві зачатки, насіння, листки, квітки, зерна, колоски, качани, листяні обгортки, стебла, корені, кінчики коренів, пиляки тощо. Передбачається, що зерно означає зріле насіння, одержане промисловими рослинниками для цілей, відмінних від вирощування або відтворення видів.

V. Гідові полінуклеотиди

У даному документі також передбачені гідові полінуклеотиди, які містять варіабельні націлювальні домени, комплементарні цільовим сайтам в ендегенній послідовності, яка кодує Ht1, ендегенній послідовності, яка кодує NLB18, або геномному локусу CTL1. Такі гідові полінуклеотиди можуть являти собою послідовності РНК, послідовності ДНК або комбіновані послідовності РНК-ДНК. Гідові полінуклеотиди для Ht1 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 або SEQ ID NO: 3. Гідові полінуклеотиди для NLB18 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 або SEQ ID NO: 32. Гідові полінуклеотиди для CTL1 можуть мати варіабельний націлювальний домен, комплементарний SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 або SEQ ID NO: 38.

ПРИКЛАДИ

Наступні приклади передбачено для ілюстрації, а не для обмеження доданої формули винаходу. Зрозуміло, що приклади й варіанти здійснення, описані в даному документі, призначені лише для ілюстративних цілей, і що фахівці у даній галузі визначають різні реагенти або параметри, які можуть бути змінені без відступу від суті даного винаходу або обсягу доданої формули винаходу.

ПРИКЛАД 1

РЕДАГУВАННЯ ГЕНА HT1 ЗА ДОПОМОГОЮ ЗДІЙСНЕННЯ ДЕЛЕЦІЇ ПОВТОРЮВАНИХ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ У ПРОМОТОРНІЙ ДІЛЯНЦІ

Відбір цільового сайту

Сайт-спрямовану нуклеазну систему gRNA/Cas9, описану в WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886, використовували для редагування гена Ht1 у маїсі (WO 2017066597, який включено у даний документ за допомогою посилання). Наступні пари цільових сайтів використовували для здійснення делеції повторюваної послідовності в промоторній ділянці Ht1 PH184C (представлений під SEQ ID NO: 71): HT1-TS2 і HT1-TS4, а також HT1-TS2 і HT1-ST1-TS1. Місце розташування кожного цільового сайту у геномній послідовності Ht1 і схематичне зображення результату здійснення делеції показано на фігурі 1, а цільові послідовності перелічено у таблиці 1.

Таблиця 1

Послідовності геномних цільових сайтів у промоторній ділянці Ht1

Позначення цільового сайту	Послідовність геномного цільового сайту у маїсі	Послідовність PAM
Ht1-TS2	SEQ ID NO: 1	TGG
Ht1-TS4	SEQ ID NO: 2	AGG
Ht1-ST1-TS1	SEQ ID NO: 3	TTAGAAA

Векторна конструкція Cas9

5 Ген Cas9 з *Streptococcus pyogenes* M1 GAS (SF370) (SEQ ID NO: 4) піддавали кодон-оптимізації для маїсу за допомогою стандартних методик, відомих з рівня техніки, і введенню інтрона картоплі ST-LS1 з метою усунення його експресії в *E.coli* і *Agrobacterium*. Для забезпечення внутрішньоядерної локалізації білка Cas9 в клітинах маїсу, на аміно-кінці відкритої рамки зчитування Cas9 включали одинарний аміно-кінцевий сигнал внутрішньоядерної локалізації вірусу мавп 40 (SV40) (SEQ ID NO: 5). Оптимізований для маїсу ген Cas9

10 функціонально зв'язували з убіквітиновим промотором маїсу за допомогою стандартних методик молекулярної біології. На додаток до аміно-кінцевого сигналу внутрішньоядерної локалізації SV40, в кінці екзону 2 здійснювали злиття з С-кінцевим двоскладовим сигналом внутрішньоядерної локалізації ендонуклеази VirD2 *Agrobacterium tumefaciens*. Одержана послідовність являє собою SEQ ID NO: 72, яка містить убіквітиновий промотор *Zea mays*, 5'-UTR

15 гена убіквітину ZM, інтрон 1 гена убіквітину ZM, сигнал внутрішньоядерної локалізації SV40, екзон 1 Cas9 (ST1), інтрон LS1 картоплі, екзон 2 Cas9 (ST1), сигнал внутрішньоядерної локалізації ендонуклеази VirD2 і термінатор pinII.

Векторна конструкція гідової РНК

20 З метою спрямування нуклеази Cas9 до зазначених геномних цільових сайтів (у таблиці 1) промотор U6 полімерази III маїсу (SEQ ID NO: 6; див. WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886) і його споріднені термінаторні послідовності U6 полімерази III (TTTTTTTTT) використовували для керування ініціацією та термінацією експресії gRNA. Варіабельні націлювальні домени гідової РНК для редагування гена HT1 ідентифіковані як HT1-CR2 і HT1-CR4, що відповідає геномним цільовим сайтам HT1-TS2, HT1-TS4, і HT1-ST1-CR1,

25 відповідно відповідає HT1-ST1-TS. ДНК, яка кодує кожний із варіабельних доменів, що націлюються на нуклеотиди, клонували в касету експресії gRNA за допомогою сайтів BspI із використанням двониткових олігонуклеотидів. Кожна касета експресії гідової РНК складається з промотора U6 полімерази III маїсу, функціонально зв'язаного з однією з ДНК-версій гідової РНК (таблиця 2), і далі спорідненою термінаторною послідовністю U6 полімерази III. ДНК-версія гідової РНК складається з відповідного нуклеотидного варіабельного націлювального домену,

30 слідом за яким іде полінуклеотидна послідовність, здатна взаємодіяти з ендонуклеазою, яка індукує двонитковий розрив. Касету експресії гідової РНК для HT1-ST1-CR1 вбудовували в касету експресії ST1 Cas9 за допомогою стандартних процедур.

Таблиця 2

Касети експресії гідової РНК

Назва	ДНК-версія гідової РНК
Ht1-CR2	SEQ ID NO: 7
Ht1-CR4	SEQ ID NO: 8
Ht1-ST1-CR1	SEQ ID NO: 9

Доставка ДНК системи гідова РНК/ендонуклеаза Cas9 у маїс

35 Плазмідами, які містили касети експресії Cas9 і гідової РНК, описані вище, спільно з плазмідами, які містили селективний маркер трансформації NPTII і гени ODP2, що контролюють розвиток, які підсилюють трансформацію (фактор транскрипції ODP2 з доменами AP2 (білок 2, що відповідає за розвиток насіннєвого зачатка)) і Wuschel (20151030-6752 USPSP) здійснювали бомбардування геномів елітних ліній маїсу. Трансформацію незрілих зародків маїсу можна здійснювати із застосуванням будь-якого способу, відомого з рівня техніки, або способу, описаного нижче.

40

В одному способі трансформації початки очищали від листяної обгортки, піддавали поверхневій стерилізації в 30-50 % вибілювачі Clorox разом з 0,5 % миючого засобу Micro протягом 10 хвилин і двічі промивали стерильною водою. Незрілі зародки виділяли і поміщали рубчиком униз (щитком догори), по 25 зародків на планшет, у середовище 13224E на 2-4 години і потім вирівнювали в межах зони мішеней розміром 2,5 см у препараті для бомбардування.

ДНК плазмід приклеювали до гранул золота розміром 0,6 мкм (середній діаметр) із застосуванням запатентованої ліпід-полімерної суміші TransIT®-2020 (№ за кат. MIR 5404, Mirus Bio LLC, Медісон, Вісконсин 5371). Розчин ДНК готували з використанням 1 мкг плазмідної ДНК і необов'язково інші конструкції готували для спільного бомбардування з використанням 10 нг (0,5 мкл) кожної плазмиди. До попередньо перемішаної ДНК додавали 50 мкл підготовлених частинок золота (30 мг/мл) і 1 мкл TransIT®-2020 і обережно перемішували. Забезпечували інкубування кінцевої суміші за постійного перемішування на вихровій мішалці з низькою швидкістю протягом 10 хвилин. Після періоду осадження пробірки швидко центрифугували й видаляли рідину. Частинки золота осаджували у мікроцентрифузі за 10000 об./хв. протягом 1 хв. і видаляли водну надосадову рідину. Додавали 120 мкл 100 % EtOH і частинки ресуспендували шляхом швидкої ультразвукової обробки. Потім 10 мкл наносили на центр кожного макроносія й забезпечували висушування протягом приблизно 2 хвилин перед бомбардуванням, з кожної пробірки з підготовленими частинками/ДНК відбирали загалом по десять аліквот.

Планшети зі зразками бомбардували за допомогою Biolistic PDA-1000/He (Bio-Rad). Зародки знаходилися на відстані 6 см від макроносія з проміжком 1/8 дюйма між розривним диском з тиском розриву 200 фунтів на квадратний дюйм і макроносієм. Всі зразки одержували по одному пострілу.

Після бомбардування зародки інкубували на бомбардувальній пластині протягом ~ 20 годин, потім переносили в 13266L (середовище для відпочинку/індукції) на 7-9 днів за значень температури у діапазоні 26-30 °C. Потім зародки переносили в середовище для дозрівання 289H на - 21 день. Потім зрілі соматичні зародки переносили в середовище для проростання 272G і переміщували на світло. Приблизно через 1-2 тижні для аналізу відбирали проростки, які містили життєздатні пагони і корені, і відправляли у теплицю, де їх переносили у лотки (еквівалентні 2,5-дюймовому горщику), які містили ґрунт для горщиків. Через 1-2 тижні рослини переносили в 600 класичних горщиків (1,6 галона) і вирощували до зрілості.

Середовище

Середовище для бомбардування (13224E) містило 4,0 г/л основних солей N6 (SIGMA C-1416), 1,0 мл/л вітамінної суміші Еріксона (1000X SIGMA-1511), 0,5 мг/л тіаміну-HCl, 190,0 г/л сахарози, 1,0 мг/л 2,4-D і 2,88 г/л L-проліну (доведених до об'єму за допомогою D-I H₂O після доведення pH до 5,8 за допомогою KOH); 6,3 г/л агару Sigma (доданого після доведення до об'єму за допомогою D-I H₂O) і 8,5 мг/л нітрату срібла (доданого після стерилізації середовища й охолодження до кімнатної температури).

Селективне середовище (13266L) містить 1650 мг/л нітрату амонію, 277,8 мг/л сульфату амонію, 5278 мг/л нітрату калію, хлорид кальцію, 407,4 мг/л безводного хлориду кальцію, 234,92 мг/л безводного сульфату магнію, 410 мг/л безводного фосфату калію, 8 мг/л одноосновної борної кислоти, 8,6 мг/л сульфату цинку•7H₂O, 1,28 мг/л йодиду калію, 44,54 мг/л сульфату заліза•7H₂O, 59,46 мг/л Na₂edta•2H₂O, 0,025 мг/л хлориду кобальту•6H₂O, 0,4 мг/л молібденової кислоти (натрієва сіль)•2H₂O, 0,025 мг/л сульфату міді•5H₂O, 6 мг/л моногідрату сульфату марганцю, 2 мг/л тіаміну, 0,6 мл/л b5n мікросолей 1000x, 0,4 мл/л вітамінів Еріксона 1000x, 6 мл/л s&h вихідного розчину вітамінів 100x, 1,98 г/л L-проліну, 3,4 мг/л нітрату срібла, 0,3 г/л казеїнового гідролізату (кислоти), 20 г/л сахарози, 0,6 г/л глюкози, 0,8 мг/л 2,4-d, 1,2 мг/л дикамби, 6 г/л tc агару, 100 мг/л карбеніциліну Agribio, 25 мг/л цефотаксиму і 150 мг/л генетицину (g418).

Середовище для регенерації рослин (289H) містило 4,3 г/л солей за MS (GIBCO 11117-074), 5,0 мл/л вихідного розчину вітамінів за MS (0,100 г нікотинової кислоти, 0,02 г/л тіаміну-HCl, 0,10 г/л піридоксину-HCl і 0,40 г/л гліцину, доведених до об'єму за допомогою очищеної D-I H₂O) (Murashige and Skoog (1962) Physiol. Plant. 15:473), 100 мг/л міоінозиту, 0,5 мг/л зеатину, 60 г/л сахарози і 1,0 мл/л 0,1 мМ абсцизової кислоти (доведених до об'єму очищеною D-I H₂O після доведення pH до 5,6); 8,0 г/л агару Sigma (доданого після доведення до об'єму за допомогою D-I H₂O), а також 1,0 мг/л індолілоцтової кислоти і 150 мг/л генетицину (G418) (доданих після стерилізації середовища і охолодження до 60 °C).

Безгормональне середовище (272G) містило 4,3 г/л солей за MS (GIBCO 11117-074), 5,0 мл/л вихідного розчину вітамінів за MS (0,100 г/л нікотинової кислоти, 0,02 г/л тіаміну-HCl, 0,10 г/л піридоксину-HCl і 0,40 г/л гліцину, доведених до об'єму за допомогою очищеної D-I H₂O), 0,1

г/л міоінозиту і 40,0 г/л сахарози (доведених до об'єму за допомогою очищеної D-I H₂O після доведення pH до 5,6); і 0,5 мг/л IBA і 150 мг/л генетицину (G418) і 6 г/л бактоагару (доданого після доведення до об'єму за допомогою очищеної D-I H₂O), її стерилізували і охолоджували до 60 °С. Скринінг рослин T0 і визначення характеристик трансформанта

5 Для ідентифікації позитивних трансформантів з делецією повторюваних послідовностей геному ДНК виділяли з тканини листя рослин T0 і виконували ПЛР з використанням мастер-міксу Phusion (Thermo Scientific F-581) і праймерів, перелічених у таблиці 3. Місце розташування праймерів показано на фігурі 1. Амплікони одержували під час розщеплення TS2/TS4 або TS2/ST1-TS1; послідовність (~35 т. о.) між двома сайтами видаляли, а послідовності, що залишилися, об'єднували разом. Одержували варіанти з делецією з очікуваним розміром продукту.

10 Для оцінки послідовностей ділянки межі сплайсингу у позитивних трансформантів з делецією застосовували секвенування нового покоління (NGS). Ділянки межі сплайсингу ампліфікували шляхом ПЛР за допомогою мастер-міксу для високоточної ПЛР PHUSION® Flash (Thermo Scientific, F-531). Одні й ті ж праймери можна застосовувати для здійснення делецій як CR2/CR4, так і CR2/ST1-CR1. Праймери, які застосовували у першій реакції ПЛР, показані у таблиці 3, а праймери, які застосовували у другій реакції ПЛР, представлені під SEQ ID NO: 12 і SEQ ID NO: 13. "NNNNNNNN" у зворотному праймері являє собою послідовність штрих-коду, який відповідає місцерозташуванню зразка на планшеті. На фігурі 2A показана послідовність ділянки межі сплайсингу, одержана у разі делеції TS2/TSS4; і на фігурі 2B показані послідовності ділянки межі сплайсингу, одержані у разі делеції TS2/ST1-TS1. Короткий опис одержаних трансформантів T0 з делецією представлено у таблиці 4.

Таблиця 3

Праймери, які використовуються для скринінгу делецій повторюваних послідовностей

Назва делеції	Назва праймера	Орієнтація праймера	SEQ ID NO праймера
Ht1-CR2-CR4 de	Ht1f3	Прямий	SEQ ID NO: 10
	Ht1r4v2	Зворотний	SEQ ID NO: 11

Таблиця 4

Короткий опис трансформантів T0 з делецією

Гідова послідовність	Кількість зародків, які піддавали бомбардуванню	Кількість рослин T0, які піддавали скринінгу	Кількість рослин з делецією
CR2/CR4	2000	178	59
CR2/ST1	1000	108	29

25

Аналіз T1

Рослини T0 з делецією повторюваної послідовності Ht1 переносили в контрольоване середовище. Пилки з рослин T0 переносили на рекурентні батьківські рослини для одержання насіння. Рослини T1 піддавали більш повному молекулярному дослідженню не лише з метою підтвердження того, що мутації, які спостерігалися у рослині T0, стабільно успадковувалися, але також щоб пересвідчитися у тому, що рослини T1 або більш пізнього покоління не містили будь-яких чужорідних елементів ДНК, які використовувалися у процесі трансформації. По-перше, для всіх хелперних генів, у тому числі Cas9, гідової РНК, селективного маркера трансформації (NPTII) і генів ODP2 і WUS2, які підсилюють трансформацію, здійснювали qPCR, щоб пересвідчитися у тому, що гени видалено з одержаних мутантних алелів. Зразки рослин T1 будуть відбирати з використанням аналізу на основі Саузерн-секвенування (SbS), щоб додатково продемонструвати, що рослини не містять будь-якої чужорідної ДНК.

ПРИКЛАД 2

РЕДАГУВАННЯ ГЕНІВ HT1 ШЛЯХОМ ЗАМІЩЕННЯ АЛЕЛІВ

40 Відбір цільового сайту

Сайт-спрямовану нуклеазну систему gRNA/Cas9, описану в WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886, використовували для редагування гена Ht1 шляхом заміни нативного алеля зв'язаним зі стійкістю алелем Ht1 з PH4GP (US2010095395; SEQ ID NO:65). Для видалення з лінії PH184C всього алеля Ht1 (US 8445763), який містить заявлений промотор, кодувальну послідовність і 3'-UTR довжиною 1 т. о., використовували

45

наступні пари цільових сайтів: HT1-TS6 і HT1-TS9, а також HT1-TS7 і HT1-TS10. Місце розташування кожного цільового сайту і схематичне зображення обміну алелями показано на фігурі 3. Цільові послідовності перелічені у таблиці 5. Матрицю для репарації ДНК доставляли спільно з плазмідами Cas9 і гідової РНК.

5

Таблиця 5

Послідовності цільового сайту для заміщення алелів HT1

Позначення цільового сайту	Послідовність геномного цільового сайту у маїсі	Послідовність РАМ
HT1-TS6	SEQ ID NO: 14	TGG
HT1-TS7	SEQ ID NO: 15	CGG
HT1-TS9	SEQ ID NO: 16	AGG
HT1-TS10	SEQ ID NO: 17	AGG

Векторна конструкція Cas9

Див. приклад 1.

Векторна конструкція гідової РНК

- 10 З метою спрямування нуклеази Cas9 до зазначених геномних цільових сайтів (таблиця 4) промотор U6 полімерази III (SEQ ID NO: 6; див. WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886) і його споріднені термінаторні послідовності U6 полімерази III (TTTTTTTT) використовували для керування ініціацією та термінацією експресії gRNA.
- 15 Варіабельні націлювальні домени гідової РНК для редагування генів HT1 ідентифіковані як HT1-CR6, HT1-CR7, HT1-CR9 і HT1-CR10, що відповідає геномним цільовим сайтам відповідно HT1-TS6, HT1-TS7, HT1-TS9 і HT1-TS10. Олігонуклеотиди, що містять ДНК, яка кодує кожний із варіабельних доменів, що націлюються на нуклеотиди, синтезували і клонували у касету експресії gRNA, як описано у прикладі 1. Кожна касета експресії гідової РНК складається з промотора U6 полімерази III маїсу, функціонально зв'язаного з однією з ДНК-версій гідової РНК
- 20 (таблиця 6), слідом за якою йде споріднена термінаторна послідовність U6 полімерази III. ДНК-версія гідової РНК складається з відповідного нуклеотидного варіабельного націлювального домену, слідом за яким іде полінуклеотидна послідовність, здатна взаємодіяти з ендонуклеазою, яка індукує двонитковий розрив.

Таблиця 6

Касети експресії гідової РНК для обміну алелів Ht1

Назва	ДНК-версія гідової РНК SEQ ID NO:
HT1-CR6	SEQ ID NO: 18
HT1-CR9	SEQ ID NO: 19
HT1-CR7	SEQ ID NO: 20
HT1-CR10	SEQ ID NO: 21

25

Векторна конструкція матриці для репарації

- Матриця для заміщення/заміни для CR6/CR9 містить зв'язаний зі стійкістю алель ZM-HT1-(PH4GP) і послідовності гомології, які фланкують 5' HT1-TS6 і 3' HT1-TS9; матриця для заміни для CR7/CR10 містить той самий зв'язаний зі стійкістю алель ZM-HT1-(PH4GP) і послідовності гомології, які фланкують 5' HT1-TS7 і 3' HT1-TS11 в лінії PH184C. Послідовності плечей гомології (SEQ ID NO: 81-84) синтезували і потім клонували з геномними послідовностями ZM-HT1-(PH4GP) для заміщення за допомогою стандартного безшовного способу клонування Гібсона.
- 30

Доставка ДНК системи гідова РНК/ендонуклеаза Cas9 у маїс

- 35 Плазмідами, які містили касети експресії Cas9, гідової РНК і матрицю для заміни, описані вище, спільно з плазмідами, які містили селективний маркер трансформації NPTII і гени ODP2, що контролюють розвиток, які підсилюють трансформацію (фактор транскрипції ODP2 з доменами AP2 (білок 2, що відповідає за розвиток насіннєвого зачатка)) і Wuschel (20151030-6752 USPSP) здійснювали бомбардування геномів елітних ліній маїсу. Трансформацію незрілих зародків маїсу можна здійснювати із застосуванням будь-якого способу, відомого з рівня
- 40 техніки, або способу, описаного у прикладі 1.

Скринінг рослин T0 і визначення характеристик трансформанта

Протокол екстракції ДНК з тканин листя рослин T0 є таким самим, як описано у прикладі 1. Для ідентифікації позитивних щодо обміну трансформантів здійснювали ПЛР з використанням готової суміші для ПЛР Sigma Extract-N-Amp. Для аналізу ділянки межі сплайсингу HR1 здійснювали ПЛР з використанням пари праймерів Ht1HR1f1/Ht1HR1ii, тоді як для скринінгу ділянки межі сплайсингу HR2, зумовленої високою гомологією ймовірних відредагованих варіантів і немодифікованої геномної послідовності, першу ПЛР з парою праймерів Ht1HR2 f1 і Ht1 HR2r1 комбінували з другою qPCR для диференціації алелів. Праймери для першої ПЛР і праймери і зонди для 2-ї qPCR перелічено у таблиці 7. Той самий аналіз, описаний раніше для обміну CR6/CR9, також використовується для скринінгу трансформантів з обміном алелів CR7/CR10.

Таблиця 7

Праймери, які використовуються для скринінгу варіантів з обміном алелів Ht1

	Назва праймера	Орієнтація праймера	Послідовність праймера для першої ПЛР
Ділянка межі сплайсингу HR1	Ht1HR1f1	Прямий	SEQ ID NO: 22
	Ht1HR1r1	Зворотний	SEQ ID NO: 23
Ділянка межі сплайсингу HR2	Ht1HR2f1	Прямий	SEQ ID NO: 24
	Ht1HR2r1	Зворотний	SEQ ID NO: 25
	hdr2b_f	Прямий	SEQ ID NO: 26
	hdr2b_r	Зворотний	SEQ ID NO: 27
Ділянка межі сплайсингу HR2 2-ї qPCR	hdr2b_PV	Зонд	6FAM-SEQ ID NO: 28
	hdr2b_PG	Зонд	VIC-SEQ ID NO: 29

Ідентифіковані варіанти з обміном алелів будуть додатково піддавати молекулярному дослідженню і qPCR буде використовуватися для скринінгу рослин T1 (BCO) щодо нульових сегрегантів, які, як очікується, не міститимуть плазмідну ДНК, яку застосовують під час ініціації трансформації. Для підтвердження нульових сегрегантних рослин також будуть проводити Саузерн-секвенування. В таблиці 8 показано короткий опис результатів аналізу T0, одержаних в експериментах щодо обміну алелями. З 300 рослин T0, яких піддавали скринінгу, три рослини T0 були ідентифіковані як такі, що потенційно містять варіанти з обміном алелів.

Таблиця 8

Короткий опис результатів скринінгу T0 щодо обміну алелів

Кількість T0, які піддавали скринінгу	Кількість T0 лише з HR1	Кількість T0 лише з HR2	Кількість TC 3HR1+HR2
100	2	2	1
150	13	3	1
50	4	3	1

ПРИКЛАД 3

РЕДАГУВАННЯ ГЕНА NLB18 ШЛЯХОМ ЗАМІЩЕННЯ АЛЕЛІВ

Відбір цільового сайту

Ген асоційованої з клітинною стінкою кінази (WAK), NLB18, було ідентифіковано і підтверджено як ген стійкості до північної плямистості листя (WO 2011163590). Ген NLB18 утворює кластер з NLB17 на довгому плечі хромосоми 8. Гени NLB18 і NLB17 знаходяться на відстані 6,9 т. о. і характеризуються високим ступенем гомології; отже, ідентифікація унікального цільового сайту для обміну алелями NLB18 являє собою складну задачу. Було ідентифіковано декілька сайтів і досліджено декілька гідових РНК. Для обміну алелів NLB18 були відібрані гідові послідовності, які вирізали лише ділянку гена NLB18, а не ділянку гена NLB17.

Для редагування гена NLB18 використовували сайт-спрямовану нуклеазну систему gRNA/Cas9, описану в WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886. Для видалення з лінії PH184C всього алеля NLB18, який містить передбачений промотор, кодувальну послідовність і 3'-UTR, використовували наступні пари цільових сайтів: NLB18-TS1 і

NLB18-TS4, а також NLB18-TS8 і NLB18-TS4. Місце розташування кожного цільового сайту в локусі NLB18 і схематичне зображення обміну алелями показані на фігурі 5. Цільові послідовності перелічено у таблиці 9. Видалений алель заміщується зв'язаним зі стійкістю алелем NLB18 з PH26N (US 6765132; SEQ ID NO:70); матрицю для репарації ДНК доставляли спільно з плазмідами Cas9 і гідової РНК.

Таблиця 9

Послідовності цільового сайту для заміщення алелів NLB18

Позначення цільового сайту	Послідовність геномного цільового сайту у маїсі	Послідовність РАМ
NLB18-TS1	SEQ ID NO: 30	TGG
NLB18-TS8	SEQ ID NO: 31	CGG
NLB18-TS4	SEQ ID NO: 32	GGG

Векторна конструкція Cas9

Див. приклад 1. Векторна конструкція гідової РНК

- З метою спрямовування нуклеази Cas9 до зазначених геномних цільових сайтів (таблиця 9) промотор U6 полімерази III (SEQ ID NO:6; див. WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886) і його споріднені термінаторні послідовності U6 полімерази III (TTTTTTTT) використовували для керування ініціацією та термінацією експресії gRNA. Варіабельні націлювальні домени гідової РНК для гена NLB18 ідентифіковані як NLB18-CR1, NLB18-CR8 і NLB18-CR4, що відповідають геномним цільовим сайтам NLB18-TS1, NLB18-TS8 і NLB18-TS4 відповідно. Олігонуклеотиди, що містять ДНК, яка кодує кожний із варіабельних доменів, що націлюються на нуклеотиди, синтезували і клонували у касету експресії gRNA, як описано у вищенаведеному прикладі 1. Кожна касета експресії гідової РНК складається з промотора U6 полімерази III маїсу, функціонально зв'язаного з однією з ДНК-версій гідової РНК (таблиця 10), і далі спорідненою термінаторною послідовністю U6 полімерази III. ДНК-версія гідової РНК складається з відповідного нуклеотидного варіабельного націлювального домену, слідом за яким іде полінуклеотидна послідовність, здатна взаємодіяти з ендонуклеазою, яка індукує двонитковий розрив.

Таблиця 10

Касети експресії гідової РНК для обміну алелів NLB18

Назва	ДНК-версія гідової РНК SEQ ID NO:
NLB18-CR1	SEQ ID NO: 33
NLB18-CR8	SEQ ID NO: 34
NLB18-CR4	SEQ ID NO: 35

Векторна конструкція матриці для заміни

- Матриці для заміщення/заміни для NLB18-CR1/CR4 містять зв'язаний зі стійкістю алель ZM-NLB18 (з PH26N) і послідовності гомології, які фланкують 5' NLB18-TS1 (SEQ ID NO: 67) і 3' NLB18-TS4 (SEQ ID NO: 68) в PH184C; матриці для заміни для NLB18-CR1/CR4 містять той самий зв'язаний зі стійкістю алель ZM-NLB18 (з PH26N) і послідовності гомології, які фланкують 5' NLB18-TS8 (SEQ ID NO: 69) і 3' NLB18-TS4 (SEQ ID NO: 68) в PH184C. SEQ ID NO:66 являє собою нуклеотидну послідовність NLB18 з PH184C, у тому числі від 5' NLB18-CR8 до 3' NLB18-CR4. Послідовності плечей гомології синтезували з додатковою послідовністю, яка містить сайти рестрикції; після рестрикційного розщеплення їх складали разом з бажаним зв'язаним зі стійкістю алелем NLB18 (з PH26N) в дріжджовому каркасі з використанням стандартних протоколів складання у дріжджах *in vivo*. Плазміді з об'єднаних дріжджових трансформантів, одержаних в результаті реакції складання, виділяли в *E. coli*, і плазміді, які проходили контроль якості, використовували як матриці для спільного бомбардування.

Доставка ДНК системи гідова РНК/ендонуклеаза Cas9 у маїс

- Плазмідами, які містили касети експресії Cas9, гідової РНК і матриці для заміни, описані вище, спільно з плазмідами, які містили селективний маркер трансформації NPTII і гени ODP2, що контролюють розвиток, які підсилюють трансформацію (фактор транскрипції ODP2 з доменами AP2 (білок 2, що відповідає за розвиток насіннєвого зачатка)) і Wuschel (20151030-

6752 USPSP) здійснювали бомбардування геномів елітних ліній маїсу. Трансформацію незрілих зародків маїсу можна здійснювати із застосуванням будь-якого способу, відомого з рівня техніки, або із застосуванням способу, описаного у прикладі 1.

Скринінг рослин T0 і визначення характеристик трансформанта

5 Скринінг буде проводитись аналогічно експериментам, описаним раніше.

ПРИКЛАД 4

ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗВ'ЯЗАНИХ ЗІ СТІЙКІСТЮ АЛЕЛІВ HT1 І NLB18 У СКЛАДНИЙ ЛОКУС ОЗНАК

Відбір цільових сайтів

10 Геномне вікно маїсу, що тягнеться від ZM01:13.7MM до ZM01:16.4MM на хромосомі 1, ідентифікували і модифікували у складний локус ознак (CTL) 1 (WO 2016040030). В CTL1 були відібрані три сайти, TS8, TS10 і TS45, для переміщення генів, стійких до NLB, відповідно NLB18-PH26N (SEQ ID NO: 70), Ht1-PH4GP (SEQ ID NO: 65) і NLB18-PH26N (SEQ ID NO: 70). У таблиці 11 вказані положення на генетичній карті цільових сайтів для ендонуклеази Cas (TS8, TS45, 15 TS10), а на фігурі 6 схематично показано місце розташування даних сайтів. ТАБЛИЦЯ 11. Цільові сайти для ендонуклеази Cas у складному локусі ознак (CTL1) на хромосомі 1 маїсу

Цільовий сайт	Послідовність цільового сайту	Послідовність PAM	Генетичне положення PH B73v2 (cM)
CTL1-TS8	SEQ ID NO: 36	TGG	52,56
CTL1-TS45	SEQ ID NO: 37	AGG	53,66
CTL1-TS10	SEQ ID NO: 38	GGG	54,56

Векторна конструкція Cas9, гідової РНК і донорної матриці

20 Ген Cas9 із *Streptococcus pyogenes* M1 GAS (SF370) піддавали кодон-оптимізації для маїсу за допомогою стандартних методик, відомих із рівня техніки, і введенню інтрона картоплі ST-LS1 з метою усунення його експресії в *E.coli* і *Agrobacterium*. Для забезпечення внутрішньоядерної локалізації білка Cas9 в клітинах маїсу на аміно- і карбокси-кінцях відкритої рамки зчитування Cas9 включали одинарний аміно-кінцевий сигнал внутрішньоядерної локалізації вірусу мавп 40 (SV40) (SEQ ID NO: 5) і двоскладову послідовність сигналу 25 внутрішньоядерної локалізації карбоксильного кінця ендонуклеази VirD2 для суміжних ділянок T-DNA *Agrobacterium tumefaciens* (SEQ ID NO:80) відповідно. SEQ ID NO: 73 являє собою нуклеотидну послідовність, що містить Cas9, яку застосовують у прикладі 4; SEQ ID NO: 73 містить екзон 1 (SP) cas9, інтрон 2 ST-LS1, екзон 2 (SP) Cas9 і сигнал внутрішньоядерної локалізації VirD2. (Версія SP Cas9 відрізняється від версії ST, яка використовувалася у 30 попередніх прикладах, за використовуваними кодонами; однак версія SP і версія ST, які кодуються SEQ ID NO: 4, є ідентичними). Оптимізований для маїсу ген Cas9 функціонально зв'язували з убіквітиновим промотором маїсу за допомогою стандартних методик молекулярної біології.

35 Промотор U6 полімерази III маїсу (SEQ ID NO: 6; див. WO 2015026885, WO 20158026887, WO 2015026883 і WO 2015026886) застосовували для експресії гідових РНК, які спрямовують нуклеазу Cas9 до зазначених геномних сайтів. Кодувальна послідовність гідової РНК мала довжину 77 п.о. і містила варіабельний націлювальний домен довжиною 12-30 п.о. з вибраного цільового сайту геному маїсу на 5'-кінці термінатора U6 полімерази III маїсу.

40 Щоб ендонуклеаза Cas9 і гідова РНК утворювали комплекс білок/РНК для забезпечення сайт-специфічного розщеплення двониткової ДНК, ендонуклеаза Cas9 і гідова РНК повинні бути присутніми одночасно. Для поліпшення їхньої спільної експресії і підвищення рівня присутності касети експресії ендонуклеази Cas9 і гідової РНК об'єднували в одну ДНК-конструкцію. Синтезували послідовність з 480-490 п. о., яка містила кодувальну послідовність гідової РНК, 45 варіабельний націлювальний домен з 12-30 п. о. з вибраного цільового сайту геному маїсу і частину промотора U6. Потім послідовність клонували у каркас, в якому вже містилася касета експресії cas9 і решта касети експресії gRNA, за допомогою сайтів рестрикції BstBI/HindIII.

Матриця для переміщення для CTL1-8CR1 містить зв'язаний зі стійкістю алель ZM-NLB18 (з PH26N) (SEQ ID NO: 70) і послідовності гомології, які фланкують 5' CTL1-TS8 (SEQ ID NO: 85) і 50 3' CTL1-TS8 (SEQ ID NO:86) в PH184C. Матриця для переміщення для CTL1-45CR1 містить зв'язаний зі стійкістю алель ZM-NLB18 (з PH26N) (SEQ ID NO: 70) і послідовності гомології, які фланкують 5' CTL1-TS45 (SEQ ID NO: 87) і 3' CTL1-TS45 (SEQ ID NO: 88) в PH184C. Матриця для переміщення для CTL1-10CR3 містить зв'язаний зі стійкістю алель ZM-HT1 (з PH4GP) (SEQ ID NO: 65) і послідовності гомології, які фланкують 5' CTL1-TS10 (SEQ ID NO: 89) і 3' CTL1-TS10 55 (SEQ ID NO: 90) в PH184C. Синтезували послідовності плечей гомології з 300-500 п. о. і потім

клонували з бажаною послідовністю зв'язаного зі стійкістю алеля за допомогою стандартного безшовного способу клонування Гібсона.

Плазмиду, яка містила касету експресії ендонуклеази Cas9, кодон-оптимізовану для маїсу, і касети експресії гідової РНК, доставляли спільно з плазмидою, яка містила ДНК-матрицю, що містила NLB18-PH26N (фігура 7 або фігура 8) або ZM-HT1 (PH4GP) (фігура 9), які в результаті інтеграції генів шляхом гомологічної рекомбінації (спрямовуваної гомологією репарації) інтегрувалися у вказаному сайті під час розщеплення сайтів за допомогою Cas9.

Гідові конструкції РНК-ДНК, що націлюються на різні геномні сайти маїсу, і матричні ДНК-конструкції, які були сконструйовані для введення стійких генів в цільові сайти ендонуклеази Cas за допомогою гомологічної рекомбінації (спрямовуваної гомологією репарації), представлено у таблиці 12. Такі гідові РНК, ДНК-конструкції Cas9 і матриці для репарації ДНК спільно доставляли в геном елітного маїсу (наприклад, PH184C) за допомогою процедури стабільної трансформації, описаної в прикладі 1.

Таблиця 12

Гідова РНК/Cas9 і матриця для репарації ДНК, які застосовувалися за стабільної трансформації маїсу для вставки Ht1-PH4GP або NLB18-PH26N в ZM01 CTL1

Експеримент	Гідова РНК	SEQ ID NO:	Матрична ДНК для переміщення	SEQ ID NO:
CTL1-TS8	ZM-U6:08CR1	74	08CR1HR1-NLB18(PH26N) геномна послідовність - 8CR1HR2	77
CTL1-TS45	ZM-U6:45CR1	75	45CR1HR1-NLB18(PH26N) геномна послідовність-45CR1HR2	78
CTL1-TS10	ZM-U6:10CR3	76	10CR3HR1-HT1 (PH4GP) геномна послідовність-10CR3HR2	79

Поставка ДНК системи гідова РНК/ендонуклеаза Cas9 в маїс

Див. приклад 1.

Скринінг рослин T0 і визначення характеристик трансформанта

Для ідентифікації трансформантів з переміщенням (позитивних щодо вставки трансформантів) з тканини листа рослин T0 виділяли геномну ДНК і здійснювали ПЛР ділянки межі сплайсингу із застосуванням готової суміші для ПЛР Sigma Extract-N-Amp. Місце розташування праймерів показано на фігурах 7, 8 і 9, а послідовності праймерів наведено у таблиці 13. За допомогою ПЛР-скринінгу ділянки межі сплайсингу у трансформантів зі вставкою була показана наявність трьох рослин T0 з обома ділянками межі сплайсингу HR1 і HR2 для експерименту CTL1-TS8, чотирьох рослин T0 з обома ділянками межі сплайсингу HR1 і HR2 для експерименту CTL1-TS10 і чотирьох рослин T0 з обома ділянками межі сплайсингу HR1 і HR2 для експерименту CTL1-TS45. Ідентифіковані рослини T0 будуть додатково охарактеризовані в наступному поколінні.

Таблиця 13

Праймери, які застосовуються для скринінгу щодо вставки (переміщення) у трансформанта

Експерименти	Назва праймера	Орієнтація праймера	Послідовність праймера
NLB18-PH26N до CTL1 TS8	8HR1f1	Прямий	SEQ ID NO: 39
	PH26NPr	Зворотний	SEQ ID NO: 40
	PH26NTf	Прямий	SEQ ID NO: 41
	8HR2r1	Зворотний	SEQ ID NO: 42
Ht1-PH4GP до CTL1 TS10	10HR1f	Прямий	SEQ ID NO: 43
	Ht1Pr	Зворотний	SEQ ID NO: 44
	Ht1Tf	Прямий	SEQ ID NO: 45
	10HR2r	Зворотний	SEQ ID NO: 46
NLB18-PH26N до CTL1 TS45	45hr1f1	Прямий	SEQ ID NO: 47
	PH26NPr	Зворотний	SEQ ID NO: 48
	PH26NTf	Прямий	SEQ ID NO: 49
	45hr2r1	Зворотний	SEQ ID NO: 50

Скринінг рослин T2 і визначення характеристик трансформанта

Рослини T0, які містили переміщення NLB18 (BC26N) і HT1 (ED4GP), піддавали зворотному схрещуванню з рекурентними батьками дикого типу для одержання насіння BCO (T1). Проростки BCO піддавали молекулярному дослідженню ділянки межі сплайсингу за допомогою ПЛР для підтвердження наявності вставки NLB18 (BC26) в CTL1-TS45 і вставки HT1 (ED4GP) в CTL1-TS10, яка успадковується в наступному поколінні. Також здійснювали qPCR для хелперних генів, використовуваних під час процесу трансформації, щоб пересвідчитися у тому, що їх видалено з рослин з переміщенням, нульові сегреганти також були підтверджені за допомогою SbS (Саузерн-секвенування). Насіння, одержане під час схрещування рослин-нащадків зворотного схрещування між собою (BC0F2), висаджували в поле, здійснювали аналізи зиготності на зразках листя, при цьому як для вставки BC26N в CTL1-TS45, так і для вставки HT1 (ED4GP) в CTL1-TS10, було показано, що співвідношення гомозиготи за вставкою:гомозиготи за вставкою:рослини без вставки становило 1:2:1. Рослини також порівнювали щодо експресії РНК із застосуванням qRT-PCR після інокуляції за допомогою NLB. Порівняно з рослинами без вставки, як гомозиготи, так і гомозиготи показали стійкість до інфекції, і експресія як NLB18, так і HT1 була підвищеною (фіг. 10 і 11).

Трансформантів піддавали експериментам у польових умовах для встановлення ефективності щодо збудника північної плямистості листя (*Exserohilum turcicum*). Спочатку всіх трансформантів заражали патогеном, щодо якого, як відомо, гени Ht1 і NLB18 забезпечують стійкість. Усі позитивні трансформанти, встановлені за допомогою qPCR, були стійкими до дії патогену. Результати наведено у таблицях 14 і 15. Кількість рослин для кожного трансформанта вказано у стовпчику "N", що відповідає кількості досліджених рослин. Показник стійкості для NLNB знаходиться у діапазоні від 1 до 9, причому 9 відповідає найбільшій стійкості.

Таблиця 14

TS10 Ht1-ED4GP

Зиготність	Середнє значення NLFBLT	Станд. помилка NLFBLT	N
Гомозиготні	7,3	0,1	16
Гемізіготні	6,3	0,1	28
Нульові	4,9	0,1	12

Таблиця 15

TS45 NLB18-BC26N

Зиготність	Середнє значення NLFBLT	Станд. помилка NLFBLT	N
Гомозиготні	8,5	0,1	53,0
Гемізіготні	6,2	0,1	91,0
Нульові	4,7	0,1	55,0

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> ПІОНІР ХАЙ-БРЕД ІНТЕРНЕТШНЛ, ІНК.
 ГАО, Хойжун
 ЛІ, Байлінь
 МІЛІ, Роберт
 ПЕРУДЖІНІ, Леандро
 ТАБОР, Гірма
 <120> Одержання маїсу, стійкого до північної плямистості листя
 <130> 7156-WO-РСТ
 <150> 62/407,867
 <151> 2016/10/13
 <160> 90
 <170> Patentin версія 3.5
 <210> 1
 <211> 21
 <212> ДНК
 <213> Zea mays

	<400> 1	
	gatgggtcct gcgctcgatg t	21
	<210> 2	
	<211> 20	
5	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 2	
	gctcgggtgta cttgtcaacg	20
	<210> 3	
10	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 3	
	gctagcgaagc ttgtcgagtg	20
15	<210> 4	
	<211> 4296	
	<212> ДНК	
	<213> Streptococcus pyogenes	
	<400> 4	
	atggataaga agtacagcat cggcctcgac atcgggaacca acagcgtcgg ctggggcrgtc	60
	atcaccgacg aatataaggt gccagcaag aagttcaagg tgctcgggaa tacagaccgc	120
20	cacagcatra agaagaacct gatcggcgcc ctctgttgg actcgggcga gaccgctgag	180
	gccaccagac taaagaggac cgctcgccgc cgctacacc gccgcaagaa ccgratatgc	240
	tacctccagg agatcttcag caacgagatg gccaaaggagg acgacagctt ctccaccgc	300
	cttgaggagt cgttccctgt ggaggaggac aagaagcatg agaggcaccr gatcttcggg	360
	aacatcgtgg acgaggtaag ttctgtctc taectttgat atatatataa taattatcat	420
	taattagtag taatataata ttcaaatat ttttttcaa aaaaaagaa gtagtatata	480
	gcaattgctt ttctgtagtt tataagtgtg tatattttaa ttataactt ttctaataa	540
	tgaccaaaac atggtgatgt gcagggtggcg taccacgaga agtaccgcac gatctaccac	600
	ctccgraaga agctggtcga ctccacagac aaggccgacc tcagactgat ctacctggcc	660
	ctcgcgaca tgatcaagtt cggcgggcar ttctcatcg agggcgacct gaacctggac	720
	aactcgcagc tggacaagct ctccatcag ctgggtccaga cctacaatca actgttcgag	780
	gagaaccrca tcaacgcgtc cggcgtggac gcgaaggcca tcttcagcgc gaggctcagc	840
	aaatcaagac ggctggagaa cctgatcgcc cagctcccg gcgagaagaa aaacggcttg	900
	ttcggcaaac tgatcgcgt ctgcctcggc ctcaagccca acttcaaatc aaacttgcac	960
	ctggxcgagg acgcgaaact gcagctgtcc aaggacactt acgacgacga cctcgacaac	1020

ctgctggcgc aaatcgggtga ccagtaacga gacctcttcc tggccgccaa gaacctctcg	1080
gacgccatcc tgcctgiccga tatcctgaga gtgaatacgg agatcaacca ggcgcgcctc	1140
agcgcttcca tgattaaaaag gtacgacgag caccaccagg acctgacgct gcicaaggcc	1200
ctgggtgcgc agcagctccc cgagaagtac aaggagatct tcttcgacca atcaaaaaac	1260
ggctacgcgc gctacatcga cggggggccc tcccaggagg agttctacaa gticcatcaaa	1320
ccaattctcg agaagatgga cggcacggag gagcttctcg tgaagctcaa ccgggaggac	1380
ctcctgagga agcagaggac gttcgacaac ggctcgatac cgcatacagat ccacctgggc	1440
gagctccacg ccatectgcg ccggcaggag gatttctatc cgttctcaa ggacaacagg	1500
gagaagatcg agaaaattct gacgttccgc atcccgtaet acgtgggccc tctcgccgcg	1560
gggaacagtc ggttcgcctg gatgactcgg aagtcggagg agacgatac gccgtggaac	1620
ttcgaggagg tgggtggacaa gggcgccctc gccagtcgt tcatcgagcg catgacgaac	1680
ttcgataaaa atctgccccaa tgaaaaagtg ctcccgaagc acagcctcct ctacgagtac	1740
ttcacggigt acaacgagct cacgaagggtg aagtarctga ccgagggtat gcggaagctg	1800
gcgttcttga gcggcgagca gaagaaggcc atcgtggacc tctctttcaa gacgaaccgg	1860
aaagtcaccg tgaagcaatt aaaggaggac tacttcaaga aaatagagtg cttcgacagc	1920
gtcgagatct cgggcgtcga ggacaggttc aacgcgtcgc tgggcacata ccacgacctc	1980
ctcaagatca ttaaagacaa ggacttcttg gacaacgagg agaacgagga catectcgag	2040
gacatcgtgc tgaccttcac cctgtttgag gaccgggaga tgatcgagga gcgcctcaag	2100
acgtacgctc accttttga cgacaagggtg atgaaacagc tgaagcggcg ccgctacacc	2160
ggatggggcc ggctctcccg caagctcatt aatgggatca gggacaagca gtcgggcaag	2220
acratactcg atttctgaa gagcgacggc ttccccaacc ggaacttcat gcagctcacc	2280
cacgacgact cctcacttt caaggaggac atccagaagg cccaggtcag cggacagggc	2340

gactcgcctcc acgaacacat cgccaaccig gccgggtcgc ctgcgattaa aaagggaatc 2400
 cttcagaccg tcaaggctgt ggacgagctg gtgaagggtga tgggcaggca caagcccgaa 2460
 aatctcgtca ttgagatggc ccgggagaaac cagaccacgc agaaaggcca gaagaacagc 2520
 cgggagcgca tgaaacggat cgaggagggt atcaaggagc tgggctcgca gatcctcaag 2580
 gagcaccctg tggaaaatag ccagctgtag aatgaaaagc tctacctcta ctacctccag 2640
 aacggccgcg acatgtacgt ggactaggag ctggacatta atcgctcttc ggactacgac 2700
 gtgcaccaca tctgcccgca gtccttcttg aaggacgaca gcatcgacaa caaggctctg 2760
 acccgctccg ataaaaatcg cgggaagtcg gacaacgtgc cgtcggagga ggtgggtcaag 2820
 aagatgaaaa actactggcg ccagctgttc aacgtcaagc taatcacgca gcgcaagttc 2880
 gacaacctca ccaaggccga acgcggcggt ctctccgagc ttgataaggc tgggttcac 2940
 aagagacagc tgggtggagc cggcagatc accaagcatg tgcgccagat cctggactcg 3000
 cgcatgaata ctaagtacga tgaaaacgac aagctcatcc gcgaggtgaa ggtgatcacc 3060
 ctgaagagca agctgggttc ggacttccgg aaggacttcc agttctacaa ggtccgggag 3120
 atraacaact accacacgc gcacgacgcc tacctgaacg cgggtgggtgg cacagccctt 3180
 ataaagaagt accctaagct cgagtcgag ttctgtgtag gcgactacaa ggtgtacgac 3240
 gtccgcaaga tgatcgcaa gagcgagcag gagatcgga aggccaccgc aaaatacttc 3300
 ttctactcca acatcatgaa cttcttcaag accgagatca ccttggccaa cggggagatc 3360
 cgcaagcgcc cgctgattga gacgaacgga gagacaggcg agatagtctg ggacaagggc 3420
 agggacttcg ccaccgtgcg caaggttctg tccatgcgc aggtgaacat cgtgaagaag 3480
 actgagggtg agacaggcgg ctctctgaag gagtccatcc tgcccaagcg gaacagcgac 3540
 aagctcatcg cgcggaagaa ggactgggac ctaaaaaat atggcgggtt cgactcgccc 3600
 accgtggctt actcggtcct cgtgggtggc aaggctgaga agggcaaaag caagaagctg 3660
 aagaagctca aggagctcct cggcatcacc atcatggagc ggtccagctt cgagaagaac 3720

 ccgatcgact tctcagaggc gaagggatat aaggagggtga agaaggacct catcattaaa 3780
 ctgccgaagt actcgtatt cgaactggag aatggctcga agaggatgct cgcgagcgct 3840
 ggcgagctgc agaaagggaa cgagctggct ctcccgagca agtacgtcaa ctctctctac 3900
 ctggctctcc actatgaaaa gctcaagggc tcgccggagg acaacgagca gaagcagctg 3960
 ttctctgagc agcacaagca ttacctcgac gagatcatcg agcagatctc ggagttcagc 4020

aagcgcgtga tcctggccga cgccaacctc gacaagggtc fgtrcgcata taacaagcac 4080
 cgrgacaaac caatacggga gcaggecgaa aatatcatcc acctgttcac cctcaggaac 4140
 ctggggcgccc ccgcgcggtt caagtacttc gacacaaaca tgcaccgcaa gcgggtacacg 4200
 agcacgaagg aggtgcctga cgccacgttg attcaccagt ccatcarggg cctgtatgaa 4260
 acaaggatcg atctcagcca gctcggcggc gactag 4296

<210> 5

<211> 9

<212> Білок

<213> Вірус мавп 40

<400> 5

5

Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
 1 5

<210> 6

<211> 1000

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 6

10

tgagagtaca atgatgaacc tagattaatc aatgccaaag tctgaaaaat gcacccctcag 60
 tctatgatcc agaaaaatca gattgcttga ggcctctgtc ggttggttccg gattagagcc 120
 ccggattaat tcctagccgg attacttctc taatttatat agattttgat gagctggaat 180
 gaatcctggc ttattccggf acaaccgaac aggccttgaa ggataccagt aatcgtgag 240
 ctaaattggc atgtgtcag agtgtcagta ttgcagcaag gtagtgagat aaccggcatc 300
 atgggtgccag ttgatggca ccattagggt tagagatggf ggcctggggc gcatgtctctg 360
 gcccaacttg tatgatatat ggcaggggtg ataggaaaagt aaaattgtat tgtaaaaagg 420
 gatttcttct gtttgttagc gcatgtacaa ggaatgcaag ttttgagcga gggggcatca 480
 aagatctggc tgtgtttcca gctgtttttg ttagcccat cgaatccttg acataatgat 540
 cccgcttaaa taagcaacct cgttgtata gttccttgtg cictaacaca cgatgatgat 600
 aagtcgtaaa atagtgggtg ccaaagaatt tccaggccca gttgtaaaag ctaaatgct 660
 attcgaattt ctactagcag taagtcgtgt ttagaaatta tttttttata tacctttttt 720
 ccttctatgt acagtaggac acagtgtcag cgccgcgttg acggagaata ttgcaaaaa 780
 agtaaaagag aaagtcatag cggcgtatgt gccaaaaact tcgtcacaga gagggccata 840
 agaaacatgg ccacggccc aatcgaagc accgcgacga agcccaaaac gcagtcgta 900
 ggtggagcaa agcgttgggt aatcgcgaaa cgtttgttcc caecttgact aatcacaaga 960
 gtggagcgtc ccttataaac cgagccgcaa gcaccgaatt 1000

<210> 7

15

<211> 21
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 5 <223> ДНК-версія гідової РНК Ht1-CR2
 <400> 7
 gatgggtctt gcgctcgatg t 21
 <210> 8
 <211> 20
 10 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> ДНК-версія гідової РНК Ht1-CR4
 <400> 8
 15 gctcgggtgta cttgtcaacg 20
 <210> 9
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 20 <220>
 <223> ДНК-версія гідової РНК Ht1-STH1-CR1
 <400> 9
 gctagcgaagc ttgtcgagtg 20
 <210> 10
 25 <211> 37
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Прямий праймер Ht1f3
 30 <400> 10
 atcgggaagc tgaagaggaa gaatcgctg tgaagga 37
 <210> 11
 <211> 38
 <212> ДНК
 35 <213> Штучна
 <220>
 <223> Зворотний праймер Ht1r4v2
 <400> 11
 atccgacggt agtggttgat ggcaatcagc tcttctct 38
 40 <210> 12
 <211> 58
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 45 <223> Прямий праймер, застосовуваний у другій Rхп ПЛР
 <400> 12
 aatgatccgg cgaccaccga gatctacaca tacgagatcc gtaatcggga agctgaag 58
 <210> 13
 <211> 56
 50 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Зворотний праймер, застосовуваний у другій Rхп ПЛР
 <220>
 55 <221> інша_ознака
 <222> (25)...(32)
 <223> η являє собою а, с, г або т
 <400> 13

	c>agcagaag acggcatacg agatnnnnnn nnacacgcac gatcgcgcgg tagtgt	56
	<210> 14	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
5	<213> Zea mays	
	<400> 14	
	gtttggatgt cacatgattg g	21
	<210> 15	
	<211> 23	
10	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 15	
	gttggttgggt atatgcagag cgg	23
	<210> 16	
	<211> 23	
15	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 16	
	gctgctcacc tgatcagcca agg	23
20	<210> 17	
	<211> 22	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 17	
25	gttgggttaga atgaaaaacta gg	22
	<210> 18	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> ДНК-версія гідової РНК HT1-CR6	
	<400> 18	
	gtttggatgt cacatgat	18
	<210> 19	
35	<211> 20	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> ДНК-версія гідової РНК HT1-CR9	
40	<400> 19	
	gctgctcacc tgatcagcca	20
	<210> 20	
	<211> 20	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> ДНК-версія гідової РНК HT1-CR7	
	<400> 20	
	gttggttgggt atatgcagag	20
50	<210> 21	
	<211> 19	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
55	<223> ДНК-версія гідової РНК HT1-CR10	
	<400> 21	
	gttgggttaga atgaaaaact	19
	<210> 22	

	<211> 25	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
5	<223> Прямий праймер Ht1HR1f1	
	<400> 22	
	attatgtttt caaatggttg gcact	25
	<210> 26	
	<211> 22	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Прямий праймер hdr2b_f	
	<400> 26	
15	gatctagagg gatgccgtga tc	22
	<210> 27	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> Зворотний праймер hdr2b_r	
	<400> 27	
	ccaggtatct cagatgaaac aagc	24
	<210> 28	
25	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> зонд hdr2b_PV	
30	<400> 28	
	cagtcagggt cgtcgat	17
	<210> 29	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> зонд hdr2b_PG	
	<400> 29	
	cagtcagggt cgacgat	17
40	<210> 30	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 30	
45	gaagatagaa gtaggccg	18
	<210> 31	
	<211> 17	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
50	<400> 31	
	gtaacgatg tcaacgt	17
	<210> 32	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
55	<213> Zea mays	
	<400> 32	
	gttcgcatta gtctaggatt a	21
	<210> 33	

	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
5	<223> ДНК-версія гідової РНК NLB18-CR1	
	<400> 33	
	gaagatagaa gtaggccg	18
	<210> 34	
	<211> 17	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> ДНК-версія гідової РНК NLB18-CR8	
	<400> 34	
15	gttaacgatg tcaacgt	17
	<210> 35	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
20	<220>	
	<223> ДНК-версія гідової РНК NLB18-CR4	
	<400> 35	
	gttcgcattt gtctaggatt	21
	<210> 36	
25	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 36	
	gtacgtaacg tgcagtactg g	21
30	<210> 37	
	<211> 24	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
	<400> 37	
35	gcataatgag gatcgaggat gagg	24
	<210> 38	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Zea mays	
40	<400> 38	
	gctcgtgttg gagatacagg g	21
	<210> 39	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
45	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Прямий праймер 8HR1f1	
	<400> 39	
	cagtcctgtgg attgaagcca t	21
50	<210> 40	
	<211> 22	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
55	<223> Зворотний праймер PH26NPG	
	<400> 40	
	accctctcag ttccatgaca ga	22

<210> 41
 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 5 <220>
 <223> Прямий праймер PH26NTf
 <400> 41
 aacgagctga gtcgagtcac 20
 <210> 42
 10 <211> 23
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Зворотний праймер 8HR2r1
 15 <400> 42
 ctggtagctc tgtctccgag acg 23
 <210> 43
 <211> 21
 <212> ДНК
 20 <213> Штучна
 <220>
 <223> Прямий праймер 10HR1f
 <400> 43
 tggcttgtct atgcgcctct c 21
 25 <210> 44
 <211> 24
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 30 <223> Зворотний праймер Ht1Pr
 <400> 44
 tgacagttga taaagaccgg atga 24
 <210> 45
 <211> 24
 35 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Прямий праймер Ht1Tf
 <400> 45
 tgaaccggct aggaagttt agtt 24
 40 <210> 46
 <211> 25
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 45 <220>
 <223> Зворотний праймер 10HR2r
 <400> 46
 ggacatctat acttgagggc ttcac 25
 <210> 47
 50 <211> 20
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Прямий праймер 45HR1f1
 55 <400> 47
 gcgtgcgtgc ttacatgatg 26
 <210> 48
 <211> 22

<212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Зворотний праймер PH26NPr
 5 <400> 48
 acccatcag ttccatgaca ga 22
 <210> 49
 <211> 20
 <212> ДНК
 10 <213> Штучна
 <220>
 <223> Прямий праймер PH26NTf
 <400> 49
 aacgagccga gtcgagtc aa 20
 15 <210> 50
 <211> 30
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 20 <223> Зворотний праймер 45hr2r1
 <400> 50
 agtcgacatt aaacaatgtt agttgtagcc 30
 <210> 51
 <211> 2658
 25 <212> ДНК
 <213> Zea mays
 <400> 51
 atggagaacc cagacgcgca ggcgaaggcg tgggcggcgg agatgcgcga gctggcctac 60
 gacatggagg acagratcga tctcttcact caccacgtcg accacgaacc ggccgacacc 120
 gccaccaccg ggcgtcaagag gttcttcttc cggatcatcc ggaagcttaa gaaactccac 180
 taccgccaca ggtttgttca ggagatcaaa caactccaag accttgccaa cgaatcgtac 240
 cggcgttagga agaggtacag gattgaggag ggcgggtcaa gcctctcgca cgcggagatc 300
 gatctcgggt tagaggcgct ctacgtggag gtagagaaac tegtgggcat ccagggccca 360
 agccaggaga tcattggaca gctcgtcggc gagaacgcag cggagcgacc gagggttgtc 420
 gccgttgttg gatctggagg ttcaggcaag accacacttg ccaaacaggt gtargagaaa 480
 atcaggtagcc aattctcttg tgcagccttt gtgtctgtgt cgraaaagcc caacatgaat 540
 agcctcttgt gggagttgct atctcaaatc gagaaccatg gtagagattt aggaatgatg 600

gcagtaggat attgcagtga caaacaactg atcgacagac taagaicaca tcttgaaaag 660
 cagagggtatc tegtgtgat agatgatgtt tggacaaact cagcgtggga gaccatacaa 720
 tgtgcgctcc ctaaaaatgc ccatgcaagt aaataattc tgacaacacg aatcaacagt 780
 gtagggcagt tctctgcac tccagatgag ggttttatct atcagatgaa gcctctttgc 840
 agaaacgatt ctgaaaatct gtttctgaaa aggcactat gtgataaga taagtctct 900
 gctcagctgg aggggattaa aacagagata atcagagaaat gcgatgggtt gccactggct 960
 attgttactc tagctagcat gtttagctact aacagagaa caogggaga atgggagagg 1020
 gcacttgatt caatccattc tatgcacaag aaagatagtg gccctggagt gatggacaag 1080
 atactgtctc tgagttacag ggatctacct cacaacaiga gaaattgctt gctgtatctc 1140
 agtacatttc cagaggacca cagatttac aaagatgccc tagtatggag atggatggct 1200
 gaagggttta tgcctgaaac acaaggcttt actttggagc aggttgccga gggctacttc 1260
 targagtttg tgaacaggag tttaggtcag ccataacct tgcgttcaag atatgaaatg 1320
 cgtggagaag gaggttgccg agtccatgac attgtactga acttctcat ctctcgtgca 1380
 gctgaagaga actttttaac tagctgtat ggcccccagg ggttccatc ttcagaccga 1440
 aggattcgcc ggctctctgt ctgggaagt ccagaacacg cactggcagt ctctagagcg 1500
 accatgaatc tgtccatct cgggtcagtt agaatatgca acgttggaga ctggcccgta 1560
 cctgtgttc tagactaac tgtccttga gtgttagatc tagagggatg ccgtgatctg 1620
 aggatcgacg aacctgactg cattctaagc ttgtttcatc tgagatacct gggtttccgc 1680
 agcgcaagtg gtgtgtgct accggctcaa atcggaatt tacaccatct gtagaccatc 1740
 gatttaagcg ggactggagt gacacagctg ccagaaagca ttgtccagct caagcgactg 1800
 atgcattctg ttgggcaacg gtcacatcag ccagacgggt ttggtagcat ggaatccctt 1860
 gaggagtiag gtactatcga ctgctgcaag tgcccgcga gttttgggga agacctagca 1920
 ctctgagca ggcctgagggt gctccagtg gctttcatc ggtcgaac aagtgaatg 1980
 gaaaccagaa ggaatcttt gatgtcatc ctctgcaac tggaggaga caaccttcg 2040
 cgtgtcacta ttatcgacct cgctggcggg agagattgct ttgtggagtc gtggcacctt 2100
 cctctctgtc tctccagaa gttcaterat atcagtcagc aacagcatt ctccagggtt 2160
 cragaatgga tcagttctg cctatgtgat ctccaccacc tggatataaa ggccgaaaag 2220
 atggaaaggg agcatctaag tgttcttgaa caactgccg ccactcgttg cctatacctt 2280
 ttctgaagc gagtctcga agacgggctc gccatcagcc acggcgcgtt rrgatgtcta 2340

```

cggcgctctcg agttctgcaa cgtagatgga cctgggttga tgtttgcagg aggcgttcca 2400
atgttgggaat ggctgaggct cgggttcgac ggggatagag cgcaatcgac atacggcggt 2460
ctggagggttg gcatccagcg cctctcgtct ctcaaatatg tcgtgcttat tgtatggatg 2520
gtttctgaag gcggtgatga tccagcggag caagccgtct ggtctgccat caatggcraa 2580
gtagagatgc tccccaactc tccgacgggt gatatccggt ttcgtagacg gagtcagctg 2640
caggcaagct cagaataa 2658

```

<210> 52

<211> 885

<212> Білок

<213> Zea mays

<400> 52

5

```

Met Glu Asn Pro Asp Ala Gln Ala Lys Ala Trp Ala Ala Glu Met Arg
1           5           10           15

```

```

Glu Leu Ala Tyr Asp Met Glu Asp Ser Ile Asp Leu Phe Thr His His
20           25           30

```

```

Val Asp His Glu Pro Ala Asp Thr Ala Thr Thr Gly Val Lys Arg Phe
35           40           45

```

```

Phe Leu Arg Ile Ile Arg Lys Leu Lys Lys Leu His Tyr Arg His Arg
50           55           60

```

```

Phe Val Gln Glu Ile Lys Gln Leu His Asp Leu Ala Asn Glu Ser Tyr
65           70           75           80

```

```

Arg Arg Arg Lys Arg Tyr Arg Ile Glu Glu Gly Gly Ser Ser Leu Ser
85           90           95

```

```

His Ala Glu Ile Asp Pro Arg Leu Glu Ala Leu Tyr Val Glu Val Glu
100          105          110

```

Lys Leu Val Gly Ile Gln Gly Pro Ser Gln Glu Ile Ile Gly Gln Leu
 115 120 125
 Val Gly Glu Asn Ala Ala Glu Arg Arg Arg Val Val Ala Val Val Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Ala Lys Gln Val Tyr Glu Lys
 145 150 155 160
 Ile Arg Cys Gln Phe Ser Cys Ala Ala Phe Val Ser Val Ser Gln Lys
 165 170 175
 Pro Asn Met Asn Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gln Ile Gly Asn
 180 185 190
 His Gly Gly Asp Leu Gly Met Met Ala Val Gly Tyr Cys Ser Asp Lys
 195 200 205
 Gln Leu Ile Asp Arg Leu Arg Ser His Leu Glu Lys Gln Arg Tyr Leu
 210 215 220
 Val Val Ile Asp Asp Val Trp Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Ile Gln
 225 230 235 240
 Cys Ala Leu Pro Lys Asn Ala His Ala Ser Lys Ile Ile Leu Thr Thr
 245 250 255
 Arg Ile Asn Ser Val Gly Gln Phe Ser Cys Thr Pro Asp Glu Gly Phe
 260 265 270
 Ile Tyr Gln Met Lys Pro Leu Cys Arg Asn Asp Ser Glu Asn Leu Phe
 275 280 285
 Leu Lys Arg Thr Leu Cys Asp Lys Asp Lys Phe Pro Ala Gln Leu Glu
 290 295 300
 Gly Ile Lys Asn Glu Ile Ile Glu Lys Cys Asp Gly Leu Pro Leu Ala
 305 310 315 320
 Ile Val Thr Leu Ala Ser Met Leu Ala Thr Lys Gln Arg Thr Arg Glu
 325 330 335
 Glu Trp Glu Arg Ala Leu Asp Ser Ile His Ser Met His Lys Lys Asp

340	345	350
Ser Gly Leu Glu Val Met Asp Lys Ile Leu Ser Leu Ser Tyr Arg Asp		
355	360	365
Leu Pro His Asn Met Arg Asn Cys Leu Leu Tyr Leu Ser Thr Phe Pro		
370	375	380
Glu Asp His Thr Ile Tyr Lys Asp Ala Leu Val Trp Arg Trp Met Ala		
385	390	395 400
Glu Gly Phe Ile Ala Glu Thr Gln Gly Phe Thr Leu Glu Gln Val Ala		
405	410	415
Glu Gly Tyr Phe Tyr Glu Phe Val Asn Arg Ser Leu Val Gln Pro Ile		
420	425	430
Thr Leu Arg Ser Arg Tyr Glu Met Arg Gly Glu Gly Gly Cys Arg Val		
435	440	445
His Asp Ile Val Leu Asn Phe Leu Ile Ser Arg Ala Ala Glu Glu Asn		
450	455	460
Phe Leu Thr Thr Leu Tyr Gly Ala Gln Gly Val Pro Ser Ser Asp Arg		
465	470	475 480
Arg Ile Arg Arg Leu Ser Val Trp Asp Ser Pro Glu His Ala Leu Ala		
485	490	495
Val Ser Arg Ala Thr Met Asn Leu Ser His Leu Arg Ser Val Arg Ile		
500	505	510
Cys Asn Val Gly Asp Trp Pro Val Pro Ala Val Leu Asp Leu Pro Val		
515	520	525
Leu Arg Val Leu Asp Leu Glu Gly Cys Arg Asp Leu Arg Ile Asp Glu		
530	535	540
Pro Asp Cys Ile Leu Ser Leu Phe His Leu Arg Tyr Leu Gly Phe Arg		
545	550	555 560
Ser Ala Ser Gly Val Val leu Pro Ala Gln Ile Gly Asn Leu His His		
565	570	575

Leu Gln Thr Ile Asp Leu Ser Gly Thr Gly Val Thr Gln Leu Pro Glu
580 585 590

Ser Ile Val Gln Leu Lys Arg Leu Met His Leu Val Gly Gln Arg Leu
595 600 605

Ile Met Pro Asp Gly Phe Gly Ser Met Glu Ser Leu Glu Glu Leu Gly
610 615 620

Thr Ile Asp Cys Cys Lys Cys Pro Val Ser Phe Gly Glu Asp Leu Ala
625 630 635 640

Leu Leu Ser Arg Leu Arg Val Leu Arg Val Ala Phe Ile Gly Val Glu
645 650 655

Thr Ser Asp Met Glu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Met Ser Ser Leu Cys
660 665 670

Lys Leu Gly Gly Asp Asn Leu Arg Arg Val Thr Ile Ile Asp Leu Ala
675 680 685

Gly Gly Gly Asp Cys Phe Val Glu Ser Trp His Pro Pro Pro Arg Leu
690 695 700

Leu Gln Lys Phe Ile His Ile Ser Gln Gln Gln His Phe Ser Arg Phe
705 710 715 720

Pro Glu Trp Ile Ser Ser Cys Leu Cys Asp Leu Thr His Leu Asp Ile
725 730 735

Lys Ala Glu Lys Met Glu Arg Glu His Leu Ser Val Leu Glu His Leu
740 745 750

Pro Ala Ile Arg Cys Leu Tyr Leu Phe Val Lys Arg Val Ser Glu Asp
755 760 765

Gly Leu Ala Ile Ser His Gly Ala Phe Arg Cys Leu Arg Arg Leu Glu
770 775 780

Phe Cys Asn Val Asp Gly Pro Gly Leu Met Phe Ala Gly Gly Val Pro
785 790 795 800

Met Leu Glu Trp Leu Arg Leu Gly Phe Asp Ala Asp Arg Ala Gln Ser
805 810 815

Thr Tyr Gly Gly Leu Glu Val Gly Ile Gln Arg Leu Ser Ser Leu Lys
820 825 830

His Val Val Leu Ile Val Trp Met Val Ser Glu Gly Gly Asp Asp Pro
835 840 845

Ala Glu Gln Ala Val Trp Ser Ala Ile Asn Gly Gln Val Glu Met Leu
850 855 860

Pro Asn Ser Pro Thr Val Asp Ile Arg Phe Arg Arg Arg Ser Gln Leu
865 870 875 880

Gln Ala Ser Ser Glu
885

5
<210> 53
<211> 2652
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 53

```
atggagaacc cagacgcgca ggcgaaggcg tgggcggcgg agatgcgcga gctggcctac      60
gacatggagg acagcatcga tctcttcacc caccacgtcg accacgaacc ggccgacacc      120
gccacraccg gcgtcaagag gtcttctctc cggatcatcc ggaagcttaa gaaactccac      180
taccgccaca ggtttggttc ggagatcaaa caactctacg accttgccaa cgaatcgtac      240
cggcgtaggga agaggtacag gattgaggag ggcgggttaa gcctctcgca cgtggagatc      300
gatcctcggt tagaggcgct ctacgtggag gtggagaaac tcgtgggcat ccagggtcca      360
agccaggaga tcattggata gctcgtcggc gagaacgcag cggagcgacg gagggttgtr      420
gccgttggtg gatctggagg ttcaggcaag accacacttg ccaaacaggt gtacgagaaa      480
```

atcagggtgcc aattctcttg tgcagccttt ggtctgtgt cgcataagcc caacatgaat 540
 agcctctctgt gggagttgct atctcaaatc gggaaacatg gtgagattt aggaatgatg 600
 gcagtaggat attgcagtga caaacaactg atgacagac taagatcaca tcttgaaaag 660
 cagaggtatc tcgttgatg atgatagtt tggacaaact cagcgtggga gaccatacaa 720
 tgtgctctcc ctaaaaatgc ccatgcaagt aaaataattc tgacaacacg aatcaacagt 780
 gtaggccagt tctctgcac tccagatgag ggttttatct atcagatgaa gcctctttgc 840
 agaaaacgatt ctgaaaatct gtttctgaaa aggacactat gtgataaaga taagtttcct 900
 gctcagctgg aggggattaa aaacgagata atcgagaaat gcgatggttt gccactggct 960

 attgttactc tagctagcat gttagctact aaacagagaa caaggggaaga atgggagagg 1020
 gcatttgatt caatccattc tatgacaaag aaagatagtg gccctggaagt gatggacaag 1080
 atactgtctc tgagttacag ggaactacct cacaacatga gaaattgctt gctgtatctc 1140
 agtacatttc cagaggacca cagatctac aaagatgccc tagtatggag atggatggct 1200
 gaaggggtta tcgtgaaac acaaggcttt actttggagc aggttgccga gggctacttc 1260
 tacgagtttg tgaacaggag tttggttcag cccataacct tgcgttcaag atatgaaatg 1320
 cgtggagaag gaggttgccg agtccatgac attgtactga acttctcat ctctctgca 1380
 gctgaagaga actttttaac tacgtgtat ggcgccagg gggttccatc ttcagaacca 1440
 aggattcgcc ggctctctgt ctgggacagt ccagaacacg cactggcagt ctctagagcg 1500
 accatgaatc tgtccatct ccggtcagtt agaataatga acgttgaga ctggcccggtg 1560
 cctgctgttc tagacttacc tgccttcga gtgttagatc tagagggatg ccgtgatctg 1620
 aggatcgacg aacctgactg caattctaagc ttgtttcatc tgagatacct gggtttcgac 1680
 agcgcaagtg gtgtctgtct accggctcaa atcggaatt tacaccatct gcagaccatc 1740
 gatttaagcg ggactggagt gacacagctg ccagaaagca ttgtccagct caagcgactg 1800

```

atgcaccttg ttgggcaacg gtcacatcag ccagacgggt ttggtagcat ggaatccctt 1860
gaggagttag gtactatcga ctgctgcaag tgccccgta gttttgggga agacctagca 1920
ctctcgagca ggtgaggggt gtcacgagtg gctttcatcg gggtcgaaac aagtgcacatg 1980
gaaaccagaa ggaatctttt gatgtcatcc ctctgcaaac tcggaggaga caaccttcgg 2040
cggtgcaata ttatcgacct cgtcggcggt ggagattgct ttgtggagtc gtggcaccct 2100
cctctcgtc tctccagaa gtccatccat atcagtcagc acttcaccag gttccagaa 2160
tggatcagtt cctgcctatg tgatctcacc caccctggata taaaggcga aaagatggaa 2220
agggagcatc taagtgttct tgaacacctg cccgcacatc gttgcctata ccttttcgtg 2280
aagcgagttt cgaagacgg gctcgcacat agccacggcg cgttcgatg tctacggcgt 2340
ctcgagttct gtaacgtaga tggacctggt ttgatgtttg caggagggcg tccaatgttg 2400
gaatggctga ggtcggggtt cgacgcggt agagcgcaat cgacatacgg cggctcggag 2460
gttggcatcc agcgcctcgc gtctctcaaa catgtcgtgc tcattgtatg gatggtttct 2520
gaagggcggtg atgatccagc ggagcaagcc gtctggctcg ceatcaatgg ccaagtagag 2580
atgctcccca actctccgac ggttgatata cggtttcgta gacggagtc gctgcaggca 2640
agctcagaat aa 2652

```

5

<210> 54
 <211> 883
 <212> Білок
 <213> Zea mays
 <400> 54

```

Met Glu Asn Pro Asp Ala Gln Ala Lys Ala Trp Ala Ala Glu Met Arg
1              5              10              15

Glu Leu Ala Tyr Asp Met Glu Asp Ser Ile Asp Leu Phe Thr His His
                20              25              30

Val Asp His Glu Pro Ala Asp Thr Ala Thr Thr Gly Val Lys Arg Phe
35              40              45

Phe Leu Arg Ile Ile Arg Lys Leu Lys Lys Leu His Tyr Arg His Arg
50              55              60

```

Phe Val Gln Glu Ile Lys Gln Leu His Asp Leu Ala Asn Glu Ser Tyr
65 70 75 80

Arg Arg Arg Lys Arg Tyr Arg Ile Glu Glu Gly Gly Ser Ser Leu Ser
85 90 95

His Ala Glu Ile Asp Pro Arg Leu Glu Ala Leu Tyr Val Glu Val Glu
100 105 110

Lys Leu Val Gly Ile Gln Gly Pro Ser Gln Glu Ile Ile Gly Gln Leu
115 120 125

Val Gly Glu Asn Ala Ala Glu Arg Arg Arg Val Val Ala Val Val Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Ala Lys Gln Val Tyr Glu Lys
145 150 155 160

Ile Arg Cys Gln Phe Ser Cys Ala Ala Phe Val Ser Val Ser Gln Lys
165 170 175

Pro Asn Met Asn Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gln Ile Gly Asn
180 185 190

His Gly Gly Asp Leu Gly Met Met Ala Val Gly Tyr Cys Ser Asp Lys
195 200 205

Gln Leu Ile Asp Arg Leu Arg Ser His Leu Glu Lys Gln Arg Tyr Leu
210 215 220

Val Val Ile Asp Asp Val Trp Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Ile Gln
225 230 235 240

Cys Ala Leu Pro Lys Asn Ala His Ala Ser Lys Ile Ile Leu Thr Thr
245 250 255

Arg Ile Asn Ser Val Gly Gln Phe Ser Cys Thr Pro Asp Glu Gly Phe
260 265 270

Ile Tyr Glu Met Lys Pro Leu Cys Arg Asn Asp Ser Glu Asn Leu Phe
275 280 285

Leu Lys Arg Thr Leu Cys Asp Lys Asp Lys Phe Pro Ala Gln Leu Glu
290 295 300

Gly Ile Lys Asn Glu Ile Ile Glu Lys Cys Asp Gly Leu Pro Leu Ala
305 310 315 320

Ile Val Thr Leu Ala Ser Met Leu Ala Thr Lys Gln Arg Thr Arg Glu
325 330 335

Glu Trp Glu Arg Ala Leu Asp Ser Ile His Ser Met His Lys Lys Asp
340 345 350

Ser Gly Leu Glu Val Met Asp Lys Ile Leu Ser Leu Ser Tyr Arg Asp
355 360 365

Leu Pro His Asn Met Arg Asn Cys Leu Leu Tyr Leu Ser Thr Phe Pro
370 375 380

Glu Asp His Thr Ile Tyr Lys Asp Ala Leu Val Trp Arg Trp Met Ala
385 390 395 400

Glu Gly Phe Ile Ala Glu Thr Gln Gly Phe Thr Leu Glu Gln Val Ala
405 410 415

Glu Gly Tyr Phe Tyr Glu Phe Val Asn Arg Ser Leu Val Gln Pro Ile
420 425 430

Thr Leu Arg Ser Arg Tyr Glu Met Arg Gly Glu Gly Gly Cys Arg Val
435 440 445

His Asp Ile Val Leu Asn Phe Leu Ile Ser Arg Ala Ala Glu Glu Asn
450 455 460

Phe Leu Thr Thr Leu Tyr Gly Ala Gln Gly Val Pro Ser Ser Asp Arg
465 470 475 480

Arg Ile Arg Arg Leu Ser Val Trp Asp Ser Pro Glu His Ala Leu Ala
485 490 495

Val Ser Arg Ala Thr Met Asn Leu Ser His Leu Arg Ser Val Arg Ile
500 505 510

Cys Asn Val Gly Asp Trp Pro Val Pro Ala Val Leu Asp Leu Pro Val
515 520 525

Leu Arg Val Leu Asp Leu Glu Gly Cys Arg Asp Leu Arg Ile Asp Glu
530 535 540

Pro Asp Cys Ile Leu Ser Leu Phe His Leu Arg Tyr Leu Gly Phe Arg
545 550 555 560

Ser Ala Ser Gly Val Val Leu Pro Ala Gln Ile Gly Asn Leu His His
565 570 575

Leu Gln Thr Ile Asp Leu Ser Gly Thr Gly Val Thr Gln Leu Pro Glu
580 585 590

Ser Ile Val Gln Leu Lys Arg Leu Met His Leu Val Gly Gln Arg Leu
595 600 605

Ile Met Pro Asp Gly Phe Gly Ser Met Glu Ser Leu Glu Glu Leu Gly
610 615 620

Thr Ile Asp Cys Cys Lys Cys Pro Val Ser Phe Gly Glu Asp Leu Ala
625 630 635 640

Leu Leu Ser Arg Leu Arg Val Leu Arg Val Ala Phe Ile Gly Val Glu
645 650 655

Thr Ser Asp Met Glu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Met Ser Ser Leu Cys
660 665 670

Lys Leu Gly Gly Asp Asn Leu Arg Arg Val Thr Ile Ile Asp Leu Ala
675 680 685

Gly Gly Gly Asp Cys Phe Val Glu Ser Trp His Pro Pro Pro Arg Leu
690 695 700

Leu Gln Lys Phe Ile His Ile Ser Gln His Phe Ser Arg Phe Pro Glu
705 710 715 720

Trp Ile Ser Ser Cys Leu Cys Asp Leu Thr His Leu Asp Ile Lys Ala
725 730 735

Glu Lys Met Glu Arg Glu His Leu Ser Val Leu Glu His Leu Pro Ala
740 745 750

Ile Arg Cys Leu Tyr Leu Phe Val Lys Arg Val Ser Glu Asp Gly Leu
755 760 765

Val Ile Ser His Gly Ala Phe Arg Cys Leu Arg Arg Leu Glu Phe Cys
770 775 780

Asn Val Asp Gly Pro Gly Leu Met Phe Ala Gly Gly Val Pro Met Leu
785 790 795 800

Glu Trp Leu Arg Leu Gly Phe Asp Ala Asp Arg Ala Gln Ser Thr Tyr
805 810 815

Gly Gly Leu Glu Val Gly Ile Gln Arg Leu Ser Ser Leu Lys His Val
820 825 830

Val Leu Ile Val Trp Met Val Ser Glu Gly Gly Asp Asp Pro Ala Glu
835 840 845

Gln Ala Val Trp Ser Ala Ile Asn Gly Gln Val Glu Met Leu Pro Asn
850 855 860

Ser Pro Thr Val Asp Ile Arg Phe Arg Arg Arg Ser Gln Leu Gln Ala
865 870 875 880

Ser Ser Glu

<210> 55

<211> 2631

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 55

5

atggagaacc cagacgcgca gscgaaggcg tgggcggcgg agatgcgcga gctggcctac	60
gacatggagg acagcatcga tctcttcacc caccacgtcg acccargaacc ggccgacacc	120
gccaccacag gcgtrcaagag gttcttcctc cggatratcc ggaagcttaa gaaatccac	180
taccgccaca gggttgctca ggagatcaaa caatccacg accttgccaa cgaatcgtac	240
cggcgttagga agaggtacag gattgaggag gscggttcaa gcttcccgca cgcggagatc	300
gaterctcgt tagaggcgt ctacgtggag gtggagaaac tcgtgggcat ccaggggcca	360
agccaggaga tcattggaca gtcgtcggc gagaacgcag cggagcggc gagggtgtc	420
gccgttggtg gatctggagg ttcaggcaag accacacttg ccaaacagg gtacgagaaa	480
atcagggtgc aattctcttg tgcagccttt ggtcgtgtg cgaaaaagc caacatgaat	540
agcctccgtg gggagttgtt atcicaaatc gggaaaccatg gtggagattt aggaatgatg	600
gcagtaggat attgcagtga caaacaactg atcgaragac taagatcaca tcttgaaaag	660
cagaggtatc tcgttgtgat agatgatgtt tggacaaat cagrgtggga gaccatacaa	720
tgtgcgtctc ctaaaaatgc ccatgcaagt aaaataattc tgacaacag aatcaacagt	780
gtaggccagt tctcctgcac tccagatgag gattttatct atcagatgaa gcttctttgc	840

agaaacgatt ctgaaaatct gttctgaaa aggcactat gtgataaaga taagtttcct 900
 gctcagctgg aggggattaa aaacgagata atcgagaaat gcgatgggtt gccactggct 960
 attgttactc tagctagcat gttagctact aaacagagaa caaggggaaga atgggagagg 1020
 gcacttgatt caatccattc tacgcacaag aaagatagta gcttgggaagt gatggacaag 1080
 atactgtctc tgagttacag ggatctacct cacaacatga gaaatigctt gctgtatata 1140
 agtacatttc cagaggacca cagatcttac aaagatgctc tagtatggag atggatggct 1200
 gaagggttta tgcctgaaac acaaggcttt actttggagc aggttgccga gggctacttc 1260
 tacgagtttg tgaacaggag ttggttcag ccataacct tgcgttcaag atatgaaatg 1320
 cgtggagaag gaggttgccg agtccatgac attgtactga acttctcat ctctcgtgca 1380
 gctgaagaga actttttaac tacgctgtat ggcccccagg gggttccatc ttragaccga 1440
 aggattcgcc ggctctctgt ctgggacagt ccagaaacag cactggcagt ctctagagcg 1500
 accatgaatc tgtccatct cgggtcagtt agaatatgca acgttggaga ctggcccgte 1560
 cctgctgttc tagacttacc tgtccttcga gtgttagatc tagagggatg cgtgtatctg 1620
 aggatcgteg acctgactg catctaaagc ttgtttcatc tgaggtaact gggtttcgc 1680
 agcgcaagtg ggtctgtgct acgggcicac ataggaaatt tacacatctc gcagaccatc 1740
 gatttaagcg ggaactggagt gacacagctg ccagaaagca ttgtccagct caagcgactg 1800
 atgcatcttg ttgggcaacg gctcatcatg ccagacgggt ttggtagcat ggaatccctt 1860
 gaggagttag gtactatcga ctgctgcaag tgccccgtg agggtgctcc gagtgaaccg 1920
 gtggctttcg tcggggtcga aacaagtga atggaaacca gaaggaaatc ttgtatgca 1980
 tccctctgca aactcggagg agacaacctt cggcgtgtca ctattatcga cctcgctggc 2040
 ggtggagatt gctttgtgga gtgtggcac cctctctc gtctctcca gaagtctac 2100
 catatcagtc agcaacagca ctctccagg ttccagaat ggatcagttc ctgctatgt 2160
 gatctaccc acctggatat aaaggccgaa agatggaaa gggagcatct aagtgttctt 2220

```

gaaracctgc ccgccatcgc ttatctatgc cttttcgtga agcgagcttc cgaagacggg 2280
ctcgtcatca gcracagcgc gttccgatgt ctacggcgtr tccagttctg taacttagat 2340
ggacrtgggt tcatgtttgc aggagggcgtt ccaatgctgg aatggctgag gctcgggttc 2400
gacgcggata gagcgcaatc gacatacggc ggtctggagg ttggcatcca ggcctctcgc 2460
tcttcaaac atgtcgtgct cattgtctgt atggtttctg aaggcgggtg tgatccagcg 2520
gagcaagccg tctggctctg catcaatggc caagtagaga tgcctcccaa ttctccgacg 2580
gttgatatcc ggtttcgtag acggagtcag ctgcaggcaa gctcagaata a 2631

```

<210> 56

<211> 876

<212> Білок

<213> Zea mays

<400> 56

5

```

Met Glu Asn Pro Asp Ala Gln Ala Lys Ala Trp Ala Ala Glu Met Arg
1           5           10           15

```

```

Glu Leu Ala Tyr Asp Met Glu Asp Ser Ile Asp Leu Phe Thr His His
20           25           30

```

```

Val Asp His Glu Pro Ala Asp Thr Ala Thr Thr Gly Val Lys Arg Phe
35           40           45

```

```

Phe Leu Arg Ile Ile Arg Lys Leu Lys Lys Leu His Tyr Arg His Arg
50           55           60

```

```

Phe Ala Gln Glu Ile Lys Gln Leu His Asp Leu Ala Asn Glu Ser Tyr
65           70           75           80

```

```

Arg Arg Arg Lys Arg Tyr Arg Ile Glu Glu Gly Gly Ser Ser Leu Pro
85           90           95

```

```

His Ala Glu Ile Asp Pro Arg Leu Glu Ala Leu Tyr Val Glu Val Glu
100          105          110

```

```

Lys Leu Val Gly Ile Gln Gly Pro Ser Gln Glu Ile Ile Gly Gln Leu
115          120          125

```

```

Val Gly Glu Asn Ala Ala Glu Arg Arg Arg Val Val Ala Val Val Gly
130          135          140

```

Ser Gly Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Ala Lys Gln Val Tyr Glu Lys
145 150 155 160

Ile Arg Cys Gln Phe Ser Cys Ala Ala Phe Val Ser Val Ser Gln Lys
165 170 175

Pro Asn Met Asn Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gln Ile Gly Asn
180 185 190

His Gly Gly Asp Leu Gly Met Met Ala Val Gly Tyr Cys Ser Asp Lys
195 200 205

Gln Leu Ile Asp Arg Leu Arg Ser His Leu Glu Lys Gln Arg Tyr Leu
210 215 220

Val Val Ile Asp Asp Val Trp Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Ile Gln
225 230 235 240

Cys Ala Leu Pro Lys Asn Ala His Ala Ser Lys Ile Ile Leu Thr Thr
245 250 255

Arg Ile Asn Ser Val Gly Gln Phe Ser Cys Thr Pro Asp Glu Gly Phe
260 265 270

Ile Tyr Gln Met Lys Pro Leu Cys Arg Asn Asp Ser Glu Asn Leu Phe
275 280 285

Leu Lys Arg Thr Leu Cys Asp Lys Asp Lys Phe Pro Ala Gln Leu Glu
290 295 300

Gly Ile Lys Asn Glu Ile Ile Glu Lys Cys Asp Gly Leu Pro Leu Ala
305 310 315 320

Ile	Val	Thr	Leu	Ala	Ser	Met	Leu	Ala	Thr	Lys	Gln	Arg	Thr	Arg	Glu	325	330	335	
Glu	Trp	Glu	Arg	Ala	Leu	Asp	Ser	Ile	His	Ser	Thr	His	Lys	Lys	Asp	340	345	350	
Ser	Ser	Leu	Glu	Val	Met	Asp	Lys	Ile	Leu	Ser	Leu	Ser	Tyr	Arg	Asp	355	360	365	
Leu	Pro	His	Asn	Met	Arg	Asn	Cys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Ser	Thr	Phe	Pro	370	375	380	
Glu	Asp	His	Thr	Ile	Tyr	Lys	Asp	Ala	Leu	Val	Trp	Arg	Trp	Met	Ala	385	390	395	400
Glu	Gly	Phe	Ile	Ala	Glu	Thr	Gln	Gly	Phe	Thr	Leu	Glu	Gln	Val	Ala	405	410	415	
Glu	Gly	Tyr	Phe	Tyr	Glu	Phe	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Val	Gln	Pro	Ile	420	425	430	
Thr	Leu	Arg	Ser	Arg	Tyr	Glu	Met	Arg	Gly	Glu	Gly	Gly	Cys	Arg	Val	435	440	445	
His	Asp	Ile	Val	Leu	Asn	Phe	Leu	Ile	Ser	Arg	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	450	455	460	
Phe	Leu	Thr	Thr	Leu	Tyr	Gly	Ala	Gln	Gly	Val	Pro	Ser	Ser	Asp	Arg	465	470	475	480
Arg	Ile	Arg	Arg	Leu	Ser	Val	Trp	Asp	Ser	Pro	Glu	His	Ala	Leu	Ala	485	490	495	
Val	Ser	Arg	Ala	Thr	Met	Asn	Leu	Ser	His	Leu	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	500	505	510	

Cys Asn Val Gly Asp Trp Pro Val Pro Ala Val Leu Asp Leu Pro Val
515 520 525

Leu Arg Val Leu Asp Leu Glu Gly Cys Arg Asp Leu Arg Ile Val Asp
530 535 540

Pro Asp Cys Ile Leu Ser Leu Phe His Leu Arg Tyr Leu Gly Phe Arg
545 550 555 560

Ser Ala Ser Gly Val Val Leu Pro Ala Gln Ile Gly Asn Leu His His
565 570 575

Leu Gln Thr Ile Asp Leu Ser Gly Thr Gly Val Thr Gln Leu Pro Glu
580 585 590

Ser Ile Val Gln Leu Lys Arg Leu Met His Leu Val Gly Gln Arg Leu
595 600 605

Ile Met Pro Asp Gly Phe Gly Ser Met Glu Ser Leu Glu Glu Leu Gly
610 615 620

Thr Ile Asp Cys Cys Lys Cys Pro Ala Glu Gly Ala Pro Ser Asp Arg
625 630 635 640

Val Ala Phe Val Gly Val Glu Thr Ser Asp Met Glu Thr Arg Arg Lys
645 650 655

Ser Leu Met Ser Ser Leu Cys Lys Leu Gly Gly Asp Asn Leu Arg Arg
660 665 670

Val Thr Ile Ile Asp Leu Ala Gly Gly Gly Asp Cys Phe Val Glu Ser
675 680 685

Trp His Pro Pro Pro Arg Leu Leu Gln Lys Phe Ile His Ile Ser Gln
690 695 700

Gln Gln His Phe Ser Arg Phe Pro Glu Trp Ile Ser Ser Cys Leu Cys
705 710 715 720

Asp Leu Thr His Leu Asp Ile Lys Ala Glu Lys Met Glu Arg Glu His
725 730 735

Leu Ser Val Leu Glu His Leu Pro Ala Ile Arg Tyr Leu Tyr Leu Phe
740 745 750

Val Lys Arg Val Ser Glu Asp Gly Leu Val Ile Ser His Ser Ala Phe
755 760 765

Arg Cys Leu Arg Arg Leu Glu Phe Cys Asn Leu Asp Gly Pro Gly Leu
770 775 780

Met Phe Ala Gly Gly Val Pro Met Leu Glu Trp Leu Arg Leu Gly Phe
785 790 795 800

Asp Ala Asp Arg Ala Gln Ser Thr Tyr Gly Gly Leu Glu Val Gly Ile
805 810 815

Gln Arg Leu Ser Ser Leu Lys His Val Val Leu Ile Val Cys Met Val
820 825 830

Ser Glu Gly Gly Asp Asp Pro Ala Glu Gln Ala Val Trp Ser Ala Ile
835 840 845

Asn Gly Gln Val Glu Met Leu Pro Asn Ser Pro Thr Val Asp Ile Arg
850 855 860

Phe Arg Arg Arg Ser Gln Leu Gln Ala Ser Ser Glu
865 870 875

- 5
<210> 57
<211> 2667
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 57

atggagaacc cagacgcgca ggcgaaggcg tgggcggcgg agatgcgcga gctggcctac 60
 gacatggagg acagcatcga tctcttcacc caccacgtcg accacgaacc ggctgacacc 120
 gccaccacsg gcgtcaagag gttcttcctc cggatcatcc ggaagcttaa gaaacttacc 180
 taccgctaca gggttgctca ggagatcaaa caaciccacg accttgccaa cgaatcgtac 240
 cggcgttagga agaggtaacg gattgaggag ggcggttcaa gctccccga cgcggagatc 300
 gatcttcggt tagaggcgct ctacgtggag gtggagaaaac tcgtgggcat ccaggggcca 360
 agccaggaga tcattggaca gttcgtcggt gagaacgcag cggagcggcg gagggttgtc 420
 gccgtttgtt gatctggagg ttcaggcaag accacacttg ccaaaccagg gtacgagaaa 480
 atcagggtgc aattctcttg tgcagccttt ggtctgtgt cgcaaaagcc caacatgaat 540
 agcctcttgt gggagttgtt atctcaaac ggggaaccatg gtggagattt aggaatgatg 600
 gcagtaggat attgcagtga caaacaactg atcgacagac taagatcaca tcttgaaaag 660
 cagagaactg atttttcaac tgcttcacaa tctgctctta ggtatctctg tgtgatagat 720
 gatgttttga caaactcagc gtggggagacc atacaatgtg cgtctcccaa aaatgcccat 780
 gcaagtaaaa taattctgac aacacgaatc aacagtgtag gccagttctc ctgcactcca 840
 gatgagggtt ttatctatca gatgaagcct cttagcagaa acgattctga aaatctgttt 900
 ctgaaaagga cactatgtga taaagataag tticctgtct agctggaggg gattaaaaac 960

 gagataatcg agaaatgcga tggtttgcca ctggctatig ttactctagc tagcatgtta 1020
 gctactaaac agagaacaag ggaagaatgg gagagggcac ttgattcaat ccattctacg 1080
 cacaagaaag atagttagctt ggaagtgatg gacaagatac tgtctctgag ttacagggat 1140
 ctacctcaca acatgagaaa ttgcttgctg tatatcagta catitccaga ggaccacacg 1200
 atttacaag atgctctagt atggagatgg atggctgaag ggtttatcgc tgaaacacaa 1260
 ggctttacit tggagcaggt tgccgagggc tacttttacc agtttgtgaa caggagittg 1320
 gttcagccca taaccttgcg ttcaagatat gaaatgcgtg gagaaggagg ttgccagtc 1380
 catgacattg tactgaactt cctcatctct cgtgcagctg aagagaactt tttactacg 1440

```

ctgtatggcg cccaggggggt tccatcttca gaccgaagga ttgcccggct ctctgtctgg 1500
gacagtcacg aacacgcact ggcagtcctt agagcgacca tgaatctgtc ccctctccgg 1560
tcagttagaa tatgcaacgt tggagactgg cccgtgctg ctgttctaga cttacctgtc 1620
cttcgagtgt tagatctaga gggatgacgt gatctgagga tcgtcgacct tgactgcatt 1680
ctaagcttgt ttcatctgag gtacctgggt ttccgcagcg caagtgggtgt cgtgctaccg 1740
gctcaaatag gaaatttaca ccctctgcag accatcgatt taagcggggac tggagtgaca 1800
cagctgccag aaagcatigt ccagctcaag cgactgatgc atcttggttg gcaacggctc 1860
atcatgccag acgggtttgg tagcatggaa tcccttgagg agttaggtac tatcgactgc 1920
tgcaagtgc cgcctgaggg tgctccgagt gaccgagtgg ctftcgtcgg ggtcgaaaca 1980
agtgcacatg aaaccagaag gaaatctttg atgtcatccc tctgcaaaact cggaggagac 2040
aaccttcggc gtgtcactat tatcgacctc gctggcggtg gagattgctt tgtggagtcg 2100
tggcaacctc ctctcgtct cctccagaag ttcatccata tcagtcagca acagcacttc 2160
tccaggtttc cagaatggat cagttcctgc ctatgtgatc taccacact ggatataaag 2220
gccgaaaaga tggaaaagga gcatctaagt gttcttgaa acctgccgc catccgttat 2280
ctataccitt tctgaaagcg agtcttcgaa gacgggctcg tcatcagcca cagcgcgttc 2340
cgatgictac ggcgtcttga gttctgtaac ttagatggac ctggtttgat gtttcagga 2400
gggttccaa tcttggaaat gctgaggctc gggttcgac cggatagagc gcaatcgaca 2460
tacggcggtc tggaggttgg catccagcgc ctctcgtctc tcaaaccatgt cgtgctcatt 2520
gtctglatgg ttctgaagg cggtgatgat ccagcggagc aagccgtctg gtctgcatc 2580
aatggccaag tagagatgct cccaattct cggacggttg atatccggtt tctagacgg 2640
agtcagctgc aggcaagtc agaataa 2667

```

5

<210> 58

<211> 888

<212> Білок

<213> Zea mays

<400> 58

Met Glu Asn Pro Asp Ala Gln Ala Lys Ala Trp Ala Ala Glu Met Arg
1 5 10 15

Glu Leu Ala Tyr Asp Met Glu Asp Ser Ile Asp Leu Phe Thr His His
20 25 30

Val Asp His Glu Pro Ala Asp Thr Ala Thr Thr Gly Val Lys Arg Phe
35 40 45

Phe Leu Arg Ile Ile Arg Lys Leu Lys Lys Leu His Tyr Arg His Arg
50 55 60

Phe Ala Gln Glu Ile Lys Gln Leu His Asp Leu Ala Asn Glu Ser Tyr
65 70 75 80

Arg Arg Arg Lys Arg Tyr Arg Ile Glu Glu Gly Gly Ser Ser Leu Pro
85 90 95

His Ala Glu Ile Asp Pro Arg Leu Glu Ala Leu Tyr Val Glu Val Glu
100 105 110

Lys Leu Val Gly Ile Gln Gly Pro Ser Gln Glu Ile Ile Gly Gln Leu
115 120 125

Val Gly Glu Asn Ala Ala Glu Arg Arg Arg Val Val Ala Val Val Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Ser Gly Lys Thr Thr Leu Ala Lys Gln Val Tyr Glu Lys
145 150 155 160

Ile Arg Cys Gln Phe Ser Cys Ala Ala Phe Val Ser Val Ser Gln Lys
165 170 175

Pro Asn Met Asn Ser Leu Leu Trp Glu Leu Leu Ser Gln Ile Gly Asn
180 185 190

His Gly Gly Asp Leu Gly Met Met Ala Val Gly Tyr Cys Ser Asp Lys
195 200 205

Gln Leu Ile Asp Arg Leu Arg Ser His Leu Glu Lys Gln Arg Thr Asp
210 215 220

Phe Ser Thr Ala Ser Gln Ser Ala Leu Arg Tyr Leu Val Val Ile Asp
225 230 235 240

Asp Val Trp Thr Asn Ser Ala Trp Glu Thr Ile Gln Cys Ala Leu Pro
245 250 255

Lys Asn Ala His Ala Ser Lys Ile Ile Leu Thr Thr Arg Ile Asn Ser
260 265 270

Val Gly Gln Phe Ser Cys Thr Pro Asp Glu Gly Phe Ile Tyr Gln Met
275 280 285

Lys Pro Leu Cys Arg Asn Asp Ser Glu Asn Leu Phe Leu Lys Arg Thr
290 295 300

Leu Cys Asp Lys Asp Lys Phe Pro Ala Gln Leu Glu Gly Ile Lys Asn
305 310 315 320

Glu Ile Ile Glu Lys Cys Asp Gly Leu Pro Leu Ala Ile Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ser Met Leu Ala Thr Lys Gln Arg Thr Arg Glu Glu Trp Glu Arg
340 345 350

Ala Leu Asp Ser Ile His Ser Thr His Lys Lys Asp Ser Ser Leu Glu
355 360 365

Val Met Asp Lys Ile Leu Ser Leu Ser Tyr Arg Asp Leu Pro His Asn
370 375 380

Met	Arg	Asn	Cys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Ser	Thr	Phe	Pro	Glu	Asp	His	Thr
385					390					395					400
Ile	Tyr	Lys	Asp	Ala	Leu	Val	Trp	Arg	Trp	Met	Ala	Glu	Gly	Phe	Ile
				405					410					415	
Ala	Glu	Thr	Gln	Gly	Phe	Thr	Leu	Glu	Gln	Val	Ala	Glu	Gly	Tyr	Phe
				420				425					430		
Tyr	Glu	Phe	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	Val	Gln	Pro	Ile	Thr	Leu	Arg	Ser
			435				440					445			
Arg	Tyr	Glu	Met	Arg	Gly	Glu	Gly	Gly	Cys	Arg	Val	His	Asp	Ile	Val
450					455						460				
Leu	Asn	Phe	Leu	Ile	Ser	Arg	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Phe	Leu	Thr	Thr
465					470					475				480	
Leu	Tyr	Gly	Ala	Gln	Gly	Val	Pro	Ser	Ser	Asp	Arg	Arg	Ile	Arg	Arg
				485					490					495	
Leu	Ser	Val	Trp	Asp	Ser	Pro	Glu	His	Ala	Leu	Ala	Val	Ser	Arg	Ala
				500				505					510		
Thr	Met	Asn	Leu	Ser	His	Leu	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Cys	Asn	Val	Gly
			515				520					525			
Asp	Trp	Pro	Val	Pro	Ala	Val	Leu	Asp	Leu	Pro	Val	Leu	Arg	Val	Leu
530					535						540				
Asp	Leu	Glu	Gly	Cys	Arg	Asp	Leu	Arg	Ile	Val	Asp	Pro	Asp	Cys	Ile
545					550					555				560	

Leu Ser Leu Phe His Leu Arg Tyr Leu Gly Phe Arg Ser Ala Ser Gly
565 570 575

Val Val Leu Pro Ala Gln Ile Gly Asn Leu His His Leu Gln Thr Ile
580 585 590

Asp Leu Ser Gly Thr Gly Val Thr Gln Leu Pro Glu Ser Ile Val Gln
595 600 605

Leu Lys Arg Leu Met His Leu Val Gly Gln Arg Leu Ile Met Pro Asp
610 615 620

Gly Phe Gly Ser Met Glu Ser Leu Glu Glu Leu Gly Thr Ile Asp Cys
625 630 635 640

Cys Lys Cys Pro Ala Glu Gly Ala Pro Ser Asp Arg Val Ala Phe Val
645 650 655

Gly Val Glu Thr Ser Asp Met Glu Thr Arg Arg Lys Ser Leu Met Ser
660 665 670

Ser Leu Cys Lys Leu Gly Gly Asp Asn Leu Arg Arg Val Thr Ile Ile
675 680 685

Asp Leu Ala Gly Gly Gly Asp Cys Phe Val Glu Ser Trp His Pro Pro
690 695 700

Pro Arg Leu Leu Gln Lys Phe Ile His Ile Ser Gln Gln Gln His Phe
705 710 715 720

Ser Arg Phe Pro Glu Trp Ile Ser Ser Cys Leu Cys Asp Leu Thr His
725 730 735

Leu Asp Ile Lys Ala Glu Lys Met Glu Arg Glu His Leu Ser Val Leu
740 745 750

Glu His Leu Pro Ala Ile Arg Tyr Leu Tyr Leu Phe Val Lys Arg Val
755 760 765

Ser Glu Asp Gly Leu Val Ile Ser His Ser Ala Phe Arg Cys Leu Arg
770 775 780

Arg Leu Glu Phe Cys Asn Leu Asp Gly Pro Gly Leu Met Phe Ala Gly
785 790 795 800

Gly Val Pro Met Leu Glu Trp Leu Arg Leu Gly Phe Asp Ala Asp Arg
805 810 815

Ala Gln Ser Thr Tyr Gly Gly Leu Glu Val Gly Ile Gln Arg Leu Ser
820 825 830

Ser Leu Lys His Val Val Leu Ile Val Cys Met Val Ser Glu Gly Gly
835 840 845

Asp Asp Pro Ala Glu Gln Ala Val Trp Ser Ala Ile Asn Gly Gln Val
850 855 860

Glu Met Leu Pro Asn Ser Pro Thr Val Asp Ile Arg Phe Arg Arg Arg
865 870 875 880

Ser Gln Leu Gln Ala Ser Ser Glu
885

5

<210> 59

<211> 2930

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 59

atggagaaacc cagacgagca ggcgaaggcg tgggcggcgg agatgcgcga gctggcctac	60
gacatggagg acagcatcga tctcttcacc caccacgtcg acccgaacc ggtcgacacc	120
gccaccacgg gcgtrcaagag gtctcttcctt cggatcatcc ggaagcttaa gaaactccac	180
tacrgtcaca ggtttgttca ggagatcaaa caactccacg accttgccaa cgaatcgtac	240
cggcgtagga agaggtacag gattgaggag ggcggttcaa gcctctcgca cgcggagatc	300
gattctcggt tagaggrgtt ctacgtggag gtagagaaac tcgtgggcat ccagggccca	360
agccaggaga tcattggaca gctcgtcggc gagaacgcag cggagcgacg gagggttgtc	420

gccgttggtg gatctggagg ttcaggcaag accacacttg ccaaacaggt gtacgagaaa 480
 atcaggtagcc aattctcttg tgcagccttt gfgtctgtgt cgcaaaaagcc caacatgaat 540
 agcctcctgt gggagttgct atctcaaatc gggaaacctg gttgagattt aggaatgatg 600
 gcagtaggat attgcagtga caaacaaactg atcgacagac taagatcaca tcttgaaaag 660
 cagagggttag ttacccttt cattccggtt agcttaattc ggtacaccaa cttagagattt 720
 gtgatttgct attaattaca ccaaatctct cctacacaac aataactggt ttagcatgat 780
 ggggatccaa agtcaaaaact atctcttact actagtgtat gccatactca tatagatatt 840
 ttcttttcat aaactctcgt agcattttta catgcattca tattcctatt gccttttatac 900
 agaactgatt ttctactgct tcacaatctg ctcttaggtt tctcgtttgt atagatgatg 960
 ttgggacaaa ctacagcgtgg gagaccatac aatgtgtcgt ccciaaaaaat gcccatgcaa 1020
 gtaaaataat tctgacaaca cgaatcaaca gtgtaggcca gttctcctgc actccagatg 1080
 agggttttat ctatcagatg aagcctcttt gcagaaaaga ttctgaaaat ctgtttctga 1140
 aaaggacact atgtgataaa gataagttc ctgctcagct ggaggggatt aaaaacgaga 1200
 taatcgagaa atgcatggtt ttgccactgg ctattgttcc tctagctagc atgttagcta 1260
 ctaaacagag aacaaggga gaatgggaga gggcacttga ttcaatccat tctatgcaca 1320
 agaaagatag tggcctggaa gtgatggaca agatactgtc tctgagttac agggatctac 1380
 rtcacaacat gagaaattgc ttgtgtatc tcagtiacatt tccagaggac cacacgattt 1440
 acaaagatgc cctaglatgg agatggatgg ctgaagggtt tatcgtgaa acacaaggct 1500
 ttactttgga gcaggttgcc gagggctact tctacagatt tgtgaacagg agtttggttc 1560
 agcccataac ctgtcgttca agatatgaaa tgcgtggaga aggaggttgc cgagtccatg 1620
 acattgtact gaacttctc atctctcgtg cagctgaaga gaactttta actacgcigt 1680
 atggcgccca ggggggtcca tcttcagacc gaaggatttg ccggctctct gtctgggaca 1740

 gtccagaaca cgcactggca gtctctagag cgacratgaa tctgtcccat ctccggtcag 1800
 ttagaatatg caacgttggg gactggcccg tgcctgctgt tctagactta cctgtccttc 1860
 gagtgtttag tctagagggg tgcctgtatc tgaggatcga cgaacctgac tgcattctaa 1920
 gcttgittca tctgagatac ctgggttttc gcagcgraag tgggtgtcgt ctaccggctc 1980
 aaatcggaaa ttatcccat ctgcagacca tgatttaag cgggactgga gtgacacagc 2040
 tgccagaaag cattgtccag ctcaagcgac tgatgcattt tgttgggcaa cggctcatca 2100
 tgccagacgg gtttggtagc atggaatccc ttgaggagtt aggtactatc gactgtgtca 2160

```

agtgcacctgt cagttttggg gaagacctag cacttcigag caggctgagg gtgctccgag 2220
tggctttcat cggggtcgaa acaagtgcac tggaaaccag aaggaaatct ttgatgtcat 2280
ctctctgcaa actcggagga gacaaccttc ggctgtgtac tattatcgac ctgctggcgc 2340
gtggagattg ctttctggag tcgtggcacc ctctctctcg tctctccag aagttcatcc 2400
atatcagtcg gcaacagcac ttctccaggt ttccagaatg gatcagttcc tgcctatgtg 2460
atctcaacca cctggatata aaggccgaaa agatggaaag ggagcatcra agtgttcttg 2520
aacaactgac cggcatcctg tgcctatacc tttctgtgaa gcgagttctc gaagacgggc 2580
tcgcatcag ccacggcgcg ttccgaigtc tacggcgtct cagttctgc aacgtagatg 2640
gacctgggtt gatgtttgca ggaggcgttc caatgttgga atggctgagg ctgaggttcg 2700
atcgcgatag agcgcaatg acatacggcg gtctggaggt tggcatccag cgcctctctg 2760
ctctcaaca tgtctgtctc attgtatgga tggtttctga aggcgggtgat gatccagcgg 2820
agcaagccgt ctggctctgc atcaatggcc aagtagagat gtcctccaac tctccgacgg 2880
ttgatatccg gtttctaga cggagtcagc tgcaggcaag ctccagaataa 2930

```

5
 <210> 60
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Zea mays
 <400> 60

Val Ser Phe Gly Glu Asp Leu Ala Leu Leu Ser Arg Leu Arg Val Leu
 1 5 10 15

10
 <210> 61
 <211> 2064
 <212> ДНК
 <213> Zea mays
 <400> 61

```

tccacctcgt ctaccagtc ttctccccg catggctgct caccagcttc acctctcgt 60
ctctctctc gtctctctcg ctgccatgt cgtctccacc tccgccatg gcgagcctc 120
tcttccgagc cttacaaca cctccgccca tggcgagcct ctctttrga gcattacaa 180
cgcctccatg tgtctgtcgt tctgggtggt cggcgtcgag atccgtacc cgttctatct 240
tgccaacgca atcgccgact acagcgggag ctactactcc tgcggctaca ccgacttgag 300
cgtttctctg gaactcgagg tcgagggttc gccagcagc tggaccctta ccatccgtct 360
cggcggcggc gactacaccg tcaagaacat ctctactctc tacgarragc agacratctc 420

```

actggcggac agagatgtgc tccgaggcgg cggctgcccc gtcgtccgcc acaargtcag 480
 cttcgargag acgtggctgc acctgacaaa cgcacagccc ttcgacaacc tcaccttctt 540
 cttcggatgc cactgggggc caccgaatac accgcctgaa ttgcccgaat acaacatcag 600
 ctgcgcgggg ttcaatactc caactatcag cggtggaagg tctttcgtgt tcaagaactgg 660
 agatcttgac gaacaagagg agcaggagtt ggctttacac tgcgargagg tttctccgt 720
 gccagtgaga agagatgttc tgcaggcgat cgtcagcaac tttagccctc cccgggacgg 780
 gtacggcgag gtgcttaggc aggggttcga gttagaatgg aatcggacat cggaggatca 840
 gtgiggcggg tgcgagggat cgggctccgg cggatgggic gccctacagc agaagagaga 900
 attcctgggc tgccttgcca gggaggggaa ggtgggcagc ccgttctgca aaccatcgag 960
 atcaaaaagg aaagaaggac ctattgttgg tgcgtttgcc gttgcattcc tgtgtctagt 1020
 cattctcaca tgcctcttgg cttgtagaca tgggtcgtcg ccttcaaat cggagaaaca 1080
 accaggggca aggattgagt ctttctaca gaagaacgag agtatacatc cgaagagata 1140
 cactacgcg gacgtgaaaa gaatgacaaa atccttcgct gtgaagctag gccaaagggtg 1200
 gtttggtgct gtatacaaag gcagccctca ccatggccga caggtagcag tcaagatgct 1260
 gaaggacacc caaggtagc gcgaggaatt catgaacgag gtggctagca tcagcaggac 1320
 ttctcatgtc aacgtcgtga cacttctagg gttttgcctg caagggtcga aaagagcact 1380
 gatctacgag tacatgccca atgggttcgt cgaaggttat gccttcaccg gtgacatgaa 1440
 cagtgagaat ttgctaacct gggaaaggct atttgacata gcaattggca cggccagagg 1500
 gtcgaatac ctacaccggg gatgcaacac tcggatcgtg catittgaca tcaagccaca 1560
 caacatcctg ttagaccagg atttctgtcc taagatctct gactttggac tggccaagct 1620
 atgtctgaac aaagagagcg ctatctccat tgcctggcga agaggagca tagggatat 1680
 cgcgccggag gtctactcaa agcaatttgg aataataagc agcaagtctg atgtctatag 1740
 ctatgggatg atggtccttg agatggttgg agcaagggac aggaatocaa grgcagatag 1800
 tgaccatagc agccaatatt tccctcagtg gctttatgaa catttggacg actatttgtt 1860
 tgggtgcttc gagattaatg gtgagaccac agagctcgtg aggaagatga tagttgtagg 1920
 tctgtgggtc atacaagtga ttccgactga tcgacraaca atgacgagag tcttrgagat 1980
 gttggaaggg agcacaagta atctagagtt gccaccaga gttctcttga gctgacaaag 2040
 cgtagatatt ttctctatca aatg 2064

<210> 62
 <211> 667
 <212> Білок
 <213> Zea mays
 <400> 62

5

Met Ala Ala His Gln Pro His Leu Ser Val Leu Leu Leu Val Leu Leu
 1 5 10 15

Ala Ala His Val Val Ser Thr Ser Ala His Gly Glu Pro Pro Leu Pro
 20 25 30

Ser Pro Tyr Asn Thr Ser Ala His Gly Glu Pro Pro Leu Pro Ser Thr
 35 40 45

Tyr Asn Ala Ser Met Cys Ser Ser Phe Trp Cys Gly Gly Val Glu Ile
 50 55 60

Arg Tyr Pro Phe Tyr Leu Ala Asn Ala Ile Ala Asp Tyr Ser Gly Ser
 65 70 75 80

Tyr Tyr Ser Cys Gly Tyr Thr Asp Leu Ser Val Ser Cys Glu Leu Glu
 85 90 95

Val Glu Gly Ser Pro Thr Thr Trp Thr Pro Thr Ile Arg Leu Gly Gly
 100 105 110

Gly Asp Tyr Thr Val Lys Asn Ile Ser Tyr Leu Tyr Asp Gln Gln Thr
 115 120 125

Ile Ser Leu Ala Asp Arg Asp Val Leu Gly Gly Gly Gly Cys Pro Val
 130 135 140

Val Arg His Asn Val Ser Phe Asp Glu Thr Trp Leu His Leu His Asn
 145 150 155 160

Ala	Ser	Ala	Phe	Asp	Asn	Leu	Thr	Phe	Phe	Phe	Gly	Cys	His	Trp	Gly	165	170	175
Pro	Arg	Asn	Thr	Pro	Pro	Glu	Phe	Ala	Asp	Tyr	Asn	Ile	Ser	Cys	Ala	180	185	190
Gly	Phe	Asn	Thr	Pro	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Arg	Ser	Phe	Val	Phe	Lys	195	200	205
Thr	Gly	Asp	Leu	Asp	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Leu	Ala	Leu	His	Cys	210	215	220
Asp	Glu	Val	Phe	Ser	Val	Pro	Val	Arg	Arg	Asp	Ala	Leu	Gln	Ala	Ile	225	230	235
Val	Ser	Asn	Phe	Ser	Leu	Thr	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gly	Glu	Val	Leu	Arg	245	250	255
Gln	Gly	Phe	Glu	Leu	Glu	Trp	Asn	Arg	Thr	Ser	Glu	Asp	Gln	Cys	Gly	260	265	270
Arg	Cys	Glu	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Trp	Cys	Ala	Tyr	Ser	Gln	Lys	275	280	285
Arg	Glu	Phe	Leu	Gly	Cys	Leu	Cys	Ser	Gly	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Pro	290	295	300
Phe	Cys	Lys	Pro	Ser	Arg	Ser	Lys	Arg	Lys	Glu	Gly	Pro	Ile	Val	Gly	305	310	315
Ala	Val	Ala	Val	Ala	Phe	Leu	Cys	Leu	Val	Ile	Leu	Thr	Cys	Phe	Leu	325	330	335
Ala	Cys	Arg	His	Gly	Ser	Leu	Pro	Phe	Lys	Ser	Glu	Asn	Lys	Pro	Gly	340	345	350

Thr	Arg	Ile	Glu	Ser	Phe	Leu	Gln	Lys	Asp	Glu	Ser	Ile	His	Pro	Lys	355	360	365	
Arg	Tyr	Thr	Tyr	Ala	Asp	Val	Lys	Arg	Met	Thr	Lys	Ser	Phe	Ala	Val	370	375	380	
Lys	Leu	Gly	Gln	Gly	Gly	Phe	Gly	Ala	Val	Tyr	Lys	Gly	Ser	Leu	His	385	390	395	400
Asp	Gly	Arg	Gln	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Asp	Thr	Gln	Gly	Asp	405	410	415	
Gly	Glu	Glu	Phe	Met	Asn	Glu	Val	Ala	Ser	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	His	420	425	430	
Val	Asn	Val	Val	Thr	Leu	Leu	Gly	Phe	Cys	Leu	Gln	Gly	Ser	Lys	Arg	435	440	445	
Ala	Leu	Ile	Tyr	Glu	Tyr	Met	Pro	Asn	Gly	Ser	Leu	Glu	Arg	Tyr	Ala	450	455	460	
Phe	Thr	Gly	Asp	Met	Asn	Ser	Glu	Asn	Leu	Leu	Thr	Trp	Glu	Arg	Leu	465	470	475	480
Phe	Asp	Ile	Ala	Ile	Gly	Thr	Ala	Arg	Gly	Leu	Glu	Tyr	Leu	His	Arg	485	490	495	
Gly	Cys	Asn	Thr	Arg	Ile	Val	His	Phe	Asp	Ile	Lys	Pro	His	Asn	Ile	500	505	510	
Leu	Leu	Asp	Gln	Asp	Phe	Cys	Pro	Lys	Ile	Ser	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	515	520	525	

Lys Leu Cys Leu Asn Lys Glu Ser Ala Ile Ser Ile Ala Gly Ala Arg
530 535 540

Gly Thr Ile Gly Tyr Ile Ala Pro Glu Val Tyr Ser Lys Glu Phe Gly
545 550 555 560

Ile Ile Ser Ser Lys Ser Asp Val Tyr Ser Tyr Gly Met Met Val Leu
565 570 575

Glu Met Val Gly Ala Arg Asp Arg Asn Thr Ser Ala Asp Ser Asp His
580 585 590

Ser Ser Gln Tyr Phe Pro Gln Trp Leu Tyr Glu His Leu Asp Asp Tyr
595 600 605

Cys Val Gly Ala Ser Glu Ile Asn Gly Glu Thr Thr Glu Leu Val Arg
610 615 620

Lys Met Ile Val Val Gly Leu Trp Cys Ile Gln Val Ile Pro Thr Asp
625 630 635 640

Arg Pro Thr Met Thr Arg Val Val Glu Met Leu Glu Gly Ser Thr Ser
645 650 655

Asn Leu Glu Leu Pro Pro Arg Val Leu Leu Ser
660 665

5 <210> 63
<211> 2061
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 63

tcacccgtgt ctaccacgtc ttctctctgc catggctgct caccacccac gcttcccggt	60
cctctctctc gtctctctcg ctgctcatgt cgtctccacc tcgcccctg ccgagcctcc	120
ttttccgagc cttacagca cctccgccca tggcgagct cctttccga gcacttaca	180
cgtctccatg tgctcggaat cgttctgggt cggcgccgtc gaaatccgt acccgttcta	240
tcttgcacac gcaaccgctg actacagcgg gagctactac tctgcccgt acacggactt	300
gagcgtttcc tgraaactcg aggtcgaggg gccgacgacg acatggacc ctaccatcgg	360
tctcgccggc gacaactaca ccgtcaagaa catcttgfac gactatcata ccatctcact	420

ggccgacagc gatgtgctcg gaggcggcga gggcccgctc gtcaccaca acgtcagctt 480
 cgacgagagc tggctgraca accccagcgc ctccgacaac ctcaccttct tcttcggatg 540
 ccactggggg ccacgcgata cactgcttga atttgcggg aacaacatca gttgcgccgg 600
 gttcagtaat ccagctatca gcggtggagg ctccttcgtg ttcaagctg aagatcttga 660
 cgaacatgag gagcaggagt tggcttcaca ctgcgacgag gttttctcgg tgccagttag 720
 aagrgaggct ctgcagcagg cgatcgtcag caacctcagc ctgggggacg ggtacggcga 780
 gctgcttagg caggggatcg agttggaatg gaaacggaca tcggaggatc agttggcca 840
 gtgcgaggaa tcgggctccg gggacggtg cgcctacagc cagaagagag aattcttgg 900
 ctgcttgtgc agcggaggga aggcgggcaa cccgttctgc aaaccaatca gatcaaaaag 960
 gaaagaagca tctattgttg gtgctgttgc cgttgcaatc ctgtgtctag tcattctcac 1020
 atgcttcttg gcttgttagc atggttcgtt gcccttcaaa tcggagaaca aacragggac 1080
 aaggatigag tcttctctac agaagaacga gagtatacat ccgaaaagat acacctaac 1140
 ggaggtgaaa agaattgaca aatccttcgc tgtgaagcta ggccaaggta ggtttggctc 1200
 tgtatacaaa ggcagcctcc acgatggccg acaggtagca gtaagatgc tcaaggacac 1260
 ccaaggtagc ggcgaggagt tcatgaacga ggtggctagc atcagcagga ctctcatgt 1320

 caacgtctgt acacttctag ggttttgttt gcaagggtcg aaaagagcac tgatctacga 1380
 gtacatgccc aatggttcgc tcgaaaggta tgccttcacc ggtgacatga acagttagaa 1440
 ttgtctaacc tgggaaaggc tatttgacat agcaattggc acggccagag ggtctgaata 1500
 cctacacagg ggaigcaaca ctggatcgt gcattttgac atcaagccac acaacatctt 1560
 gttagaccag gatctctgtc ctaagatctc tgactttgga ctggccaagc tatgtctgaa 1620
 caaagagagc gctatctcca ttgttgggc aagaggagcg atagggtata tgcctccgga 1680
 ggtctactca aagcaatttg gaacaatcag tagcaagctt gatgtctata gctatgggat 1740
 gatggctctt gagatgggtg gagcaaggga aaggaatata agcgcaagcg cagatagtga 1800
 ccatagcagc caatatttcc ctacgtggat ttatgaacat ttggacgact attgtgttgg 1860
 tgcttccgag attaatggtg agaccacaga gcctgtgagg aagatgatag ttgtaggtct 1920
 gtggtgcaat caagtgattc cgactgacg accaacaatg acgagagtcg tcgagatgtt 1980
 ggaaggagc acgagtaatc tagagtggc acccagagtt ctcttgagct gacaaagcgt 2040
 agatattttt cctatcaaat g 2061

<211> 666

<212> Білок

<213> Zea mays

<400> 64

Met Ala Ala His Leu Pro Arg Leu Pro Val Leu Leu Leu Val Leu Leu
 1 5 10 15

Ala Ala His Val Val Ser Thr Ser Ala His Ala Glu Pro Pro Leu Pro
 20 25 30

Ser Pro Tyr Ser Thr Ser Ala His Gly Glu Pro Pro Leu Pro Ser Thr
 35 40 45

Tyr Asn Val Ser Met Cys Ser Glu Ser Phe Trp Cys Gly Gly Val Glu
 50 55 60

Ile Arg Tyr Pro Phe Tyr Leu Ala Asn Ala Thr Ala Asp Tyr Ser Gly
 65 70 75 80

Ser Tyr Tyr Ser Cys Gly Tyr Thr Asp Leu Ser Val Ser Cys Lys Leu
 85 90 95

Glu Val Glu Gly Pro Thr Thr Thr Trp Thr Pro Thr Ile Arg Leu Gly
 100 105 110

Gly Asp Asn Tyr Thr Val Lys Asn Ile Leu Tyr Asp Tyr His Thr Ile
 115 120 125

Ser Leu Ala Asp Ser Asp Val Leu Gly Gly Gly Glu Cys Pro Val Val
 130 135 140

His His Asn Val Ser Phe Asp Glu Thr Trp Leu His Asn Pro Ser Ala
 145 150 155 160

5

Phe Asp Asn Leu Thr Phe Phe Phe Gly Cys His Trp Gly Pro Arg Asp
165 170 175

Thr Leu Pro Glu Phe Ala Gly Asn Asn Ile Ser Cys Ala Gly Phe Ser
180 185 190

Thr Pro Ala Ile Ser Gly Gly Gly Ser Phe Val Phe Lys Pro Glu Asp
195 200 205

Leu Asp Glu His Ala Glu Gln Glu Leu Ala Ser His Cys Asp Glu Val
210 215 220

Phe Ser Val Pro Val Arg Ser Glu Ala Leu Gln Gln Ala Ile Val Ser
225 230 235 240

Asn Leu Ser Leu Gly Asp Gly Tyr Gly Glu Leu Leu Arg Gln Gly Ile
245 250 255

Glu Leu Glu Trp Lys Arg Thr Ser Glu Asp Gln Cys Gly Gln Cys Glu
260 265 270

Glu Ser Gly Ser Gly Gly Arg Cys Ala Tyr Ser Gln Lys Arg Glu Phe
275 280 285

Leu Gly Cys Leu Cys Ser Gly Gly Lys Ala Gly Asn Pro Phe Cys Lys
290 295 300

Pro Ser Arg Ser Lys Arg Lys Glu Ala Ser Ile Val Gly Ala Val Ala
305 310 315 320

Val Ala Phe Leu Cys Leu Val Ile Leu Thr Cys Phe Leu Ala Cys Arg
325 330 335

His Gly Ser Leu Pro Phe Lys Ser Glu Asn Lys Pro Gly Thr Arg Ile
340 345 350

Glu Ser Phe Leu Gln Lys Asn Glu Ser Ile His Pro Lys Arg Tyr Thr
355 360 365

Tyr Thr Asp Val Lys Arg Met Thr Lys Ser Phe Ala Val Lys Leu Gly
370 375 380

Gln Gly Gly Phe Gly Ala Val Tyr Lys Gly Ser Leu His Asp Gly Arg
385 390 395 400

Gln Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Thr Gln Gly Asp Gly Glu Glu
405 410 415

Phe Met Asn Glu Val Ala Ser Ile Ser Arg Thr Ser His Val Asn Val
420 425 430

Val Thr Leu Leu Gly Phe Cys Leu Gln Gly Ser Lys Arg Ala Leu Ile
435 440 445

Tyr Glu Tyr Met Pro Asn Gly Ser Leu Glu Arg Tyr Ala Phe Thr Gly
450 455 460

Asp Met Asn Ser Glu Asn Leu Leu Thr Trp Glu Arg Leu Phe Asp Ile
465 470 475 480

Ala Ile Gly Thr Ala Arg Gly Leu Glu Tyr Leu His Arg Gly Cys Asn
485 490 495

Thr Arg Ile Val His Phe Asp Ile Lys Pro His Asn Ile Leu Leu Asp
500 505 510

Gln Asp Phe Cys Pro Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Cys
515 520 525

Leu Asn Lys Glu Ser Ala Ile Ser Ile Val Gly Ala Arg Gly Thr Ile
530 535 540

Gly Tyr Ile Ala Pro Glu Val Tyr Ser Lys Gln Phe Gly Thr Ile Ser
545 550 555 560

Ser Lys Ser Asp Val Tyr Ser Tyr Gly Met Met Val Leu Glu Met Val
565 570 575

Gly Ala Arg Glu Arg Asn Thr Ser Ala Ser Ala Asp Ser Asp His Ser
580 585 590

Ser Gln Tyr Phe Pro Gln Trp Ile Tyr Glu His Leu Asp Asp Tyr Cys
595 600 605

Val Gly Ala Ser Glu Ile Asn Gly Glu Thr Thr Glu Leu Val Arg Lys
610 615 620

Met Ile Val Val Gly Leu Trp Cys Ile Gln Val Ile Pro Thr Asp Arg
625 630 635 640

Pro Thr Met Thr Arg Val Val Glu Met Leu Glu Gly Ser Thr Ser Asn
645 650 655

Leu Glu Leu Pro Pro Arg Val Leu Leu Ser
660 665

5

<210> 65

<211> 5930

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 65

gatattgaat ccaattcaat tctataacct ccaaaatrga tatctcaaca tagcatgata 60

gtttttttga gagggtgat ttaacataat agatgaatt tcttttttta atacgclatg 120

tcttagatgt ctgacgatga atggagccgc tctgcatata ccaaagcta tctaagtttg 180

tgaacaaatg actaaattat ccacacgacc acaattgggc gctgataaga tccacacttg 240

cgggttttaa ttcatcgggt cttaatacaac tgcacatca gttatagatt attatcaact 300

tttatctaca atigatgttg taatacacgg tcaacttaaga caatgtttag gtacaatgtc 360

tctcaaaact atgattttac ttatgatgac aataccgtag ttttgaatag ctctaaaaat 420

atcatgggttc taaaaatatt gtttggattc aacattatna atcgtgggtat taagcaaaaag	480
ctagtcatgt taaaaaaact ttaggttgaa gttagagtttt caatactaaa aaaaatcat	540
ggtaattaga atatratgat tttaaaaata tagttcttac gaatgcaacc aaacacctta	600
tgaatataaa taatatggta ttgcctacaa actacaaaaa taaatractc ccaagcattt	660
cataaacatc atttttataa actttttagt aaaataaagc gcaatgtttt tattaaatag	720
aaatttatac aagtatatat aattaagcaa ataaaaacta cgttatccat aaaaagctaa	780
taaaaagtaa aaagtaaaaa ctatataatt cataaaaaaa tcgttatctt tctcttccat	840
cttattatct atttttagtt gttttgtcaa atttaagget attttatggg ttctttttat	900
ctttgtacat gtcgtgagcc aataacttat tgaattgggc aatcaattta ggttgagttt	960
tacttttaac taacctagta tagtttggtc aacacctttt tticataatc ggggactcat	1020
tccacttggt gttgacccat ttttcttct actgagttct tgccttttg caatcaatag	1080
gacgtgggtg gcccatatct ttaggtgtta tggatttata atcacgggtc aaatttgaat	1140
gaatatitg tttttattat tgaagtcttc gtcaatcgtt atratgcctc gcataccact	1200
tagaccgagc aagtccaaca tatttctccc ccgacgagga gagattcttc gtaaaattgc	1260
tactgggtat actggtaatg aatagaagat aaggggtgcgt ttgggttgcct gcactacgc	1320
gtgcttgcat cacggaatgc ggggtgggtc tgtttgggtt ctataagcta gactatacat	1380
atgcaagttt tgtgttttgt tggctgcctg cagatttcga tccaactcg cacgatccac	1440
acagcaccct gggccaggct taccagatac gattagattg gtgcctctt tggagcctagg	1500
cittagcggc ccgcggctct ggctgacacg gccagattgc cgagagaaac caaccaaca	1560
gggtctaaat gtccaatcgt ttgactgcta ctggatgaaa aaagaatgtc acaacttta	1620
aattgtatct tatttatact cctacaratg aaataactac tatactcaga ttctttttac	1680
attcagattt tttctcagcc actgaaacat accagccctt tactaccaaa aacagggaact	1740
ccacgggtcc atgattatgt gattcggagg agagggggagg aagaatcgcc tttgaaggag	1800
ggagggaggg agggaggtcc gatccgaaga tgggaaggagc tggggagggg agcgccttga	1860
cggggatgat gggctctgag ctgcacaagc tcgttagcct cgttgacaag taraccgagc	1920
tcagaaacgt gaggaagaag atggagcagc tgggaaggga gctgatttgc atcaacctcg	1980
cgttgagaa gcacgcggcc atggagaacc cagacgcgca ggcgaaggcg tgggcggcgg	2040
agatgcgcga gttggcctac gacatggagg acagcatcga tctcttcacc caccacgtcg	2100

accacgaacc ggccgacacc gccaccaccc gcgtcaagag gttcttcctc cggatcatcc	2160
ggaagcttaa gaaactccac taccgccaca gggttggtta ggagatcaaa caactccacg	2220
accttgccaa cgaatcgta cggcgttaga agaggtacag gattgaggag ggcggttcaa	2280
gcctctcgca cgcggagatc gatcctcggg tagaggcgct ctacgtggag gtggagaaa	2340
tcgtgggcat ccagggccca agccaggaga tcattggaca gctcgtcggc gagaatgcag	2400
cggagcgacg gagggttgct gccgttggtg gatctggagg ttcaggcaag accacacttg	2460
ccaaacaggt gtacgagaaa atcaggcgcc aattctcttg tgcagccttt gtgtctgtgt	2520
cgcaaaagcc caacatgaat agcctcatgt gggagttggt atctcaaatc gggaaccatg	2580
gtggagattt aggaatgatg gcagtaggat attgcagtga caaacaactg atcgacagac	2640
taagatcaca tcttgaaaag cagagggttag ttaccctttt cattecggtt agcttaattc	2700
ggtaacacaa ctagagattt gtagtttgct attaattaca ccaaatttct cctacacaa	2760
aataactggg ttagcatgat ggcgatccaa agtcaaaaact atcttctact actagtgtat	2820
gccatactca tatagatatt ticttttcat aaactctcgt agcattttta catgcattca	2880
tattcctatt gcccttatac agaactgatt ttactctgct tcacaatctg ctcttaggta	2940
tctcgttggt atagatgatg ttgggacaaa ctacgcgtgg gagaccatac aatgtgcgct	3000
ccctaaaaat gcccatgcaa gtaaaataat tctgacaaca cgaatcaaca gtgtaggcca	3060
gttctctcgc actccagatg aggggttttat ctatcagatg aagcctcttt gcagaaacga	3120
ttctgaaaat ctgtttciga aaaggacact atgtgataaa gataagtttc ctgctcagct	3180
ggaggggatt aaaaacgaga taatcgagaa atgcgatggg ttgccactgg ctattgttac	3240
tctagctagc atgttagcta ctaaacagag aacaaggga gaaatgggaga gggcacttga	3300
ttcaatccat tctatgcaca agaaagatag tggcctggaa gtgatggaca agatactgtc	3360
tctgagttac agggatctac ctcaacaacat gagaatttgc ttgctgtatc ttagtacatt	3420

tccagaggac cacacgattt acaaagatgc cctagtatgg agatggatgg ctgaaggggtf 3480
 tatcgctgaa acacaaggct ttacttttggg gragggttggc gagggtact tctacgagtt 3540
 tctgaacagg agttttgggtc agcccataac cttgcgttca agatatgaaa tgcgtggaga 3600
 aggaggttgc cgagtcraig acattgtact gaacttcctc atctctctgtg cagctgaaga 3660
 gaacttttta actacgcigt atggcgccca gggggttcca tcttcagacc gaaggattcg 3720
 cggcctctct gtcctgggaca gtccagaaca cgcactggca gtctctagag cgcccatgaa 3780
 tctgtcccat ctccggtcag ttagaatatg caacgttggg gactggcccg tgcctgctgt 3840
 tctagactta cctgtccttc gagtgttaga tctagagggg tgcctgcatc tgaggatcga 3900
 cgaacctgac tgcattctaa gcttgtttca tctgagatcc ctgggtttcc gcagcgcaag 3960
 tggigtctgt ctaccggctc aaatcggaaa ttacacccat ctgcagacca tgcatttaag 4020
 cgggacttga gtgacacagc tgccagaaag cattgtccag ctcaagcgac tgatgcactc 4080
 tgttgggcaa cggctcatca tgccagacgg gtttggtagc atgggaatccc ttgaggagtt 4140
 aggtactatc gactgctgca agtgccccgt cagttttggg gaagacctag cacttctgag 4200
 caggctgagg gtgctccgag tggctttcat cggggtcgaa acaagtgaca tggaaaccag 4260
 aaggaaaact ttgatgtcat cctctctgaa atcggagaga gacaaccttc ggcgtgtcac 4320
 tattatcgac ctgctggcg gtggagattg ctttgtggag tctgtgcacc ctctctctg 4380

 tctcttcag aagttcatcc atatractca graacagrac ttctccaggt ticcagaatg 4440
 gatcagttcc tgcttatgtg atctaccca cctggatata aaggccgaaa agatggaaag 4500
 ggagcatcta agtgtttctt aacacctgcc cgcctccgt tgcctatacc ttttctgtaa 4560
 gcgagtcttc gaagacgggc tgcctatcag ccacggcgcg ttccgatgtc tacggcgctc 4620
 cgagttctgc aacgtagatg gacctgggtt gatgtttgca ggaggcgttc caatgttggg 4680
 atggctgagg ctgggttcc atcgggatag agcgcaatcg acatcggcg gtctggaggt 4740
 tggcatccag cgcctctct ctctcaaaac tctctgtctc attgtatgga tggtttctga 4800
 aggcggtgat gatccagcgg agcaagcgt ctggctctgc atcaatggcc aagtagagat 4860

gctccccaac tctccgacgg ttgatatacc gtttcgtaga cggagtcagc tgcaggcaag 4920
 ctcagaataa ggagcagcaa aaagacgatg atgttggatg tgcctgcta gctgtagtat 4980
 gtigtgtctt ctgtttgttg ccaacacatt tttttgggt taggggtggg tacaaccata 5040
 aaatgtgtgt ggatgtgctt gtaagcatta ctgtatgtt ttttttggta aagcacaata 5100
 tagatagatg catatatgtg tgcgtgcaaa gctatgatta tcgacactca cacttgtaca 5160
 ttagctagat gaaggctcgc acagagcaga gcatagtaca catctctggg agttggactg 5220
 gacactataa cggggatgct gcagcagaaa ctcaaaagct acatgcatgt cacttggctc 5280
 atcggcgcag gaagcaacgc aggtccatca cgcgcagcac ctggaacccg tccaggctac 5340
 accccagcag cagctcgggc ttcttcggcg ccggcgggca gcgcgggggg cgttcggctc 5400
 cagcgcaact cgcctgcgcc gacgacagcg gcgagagctt ccgtggacct tcttctctct 5460
 cgtcgccgcc gcggggagtaa gaccgcttca gcttracggg ccgcagctcc accagctgcg 5520
 gaatgctaac atcttcttca ggcacctgcc ggggtggttct ctttccaga atcttcgct 5580
 ggagacccat ggcgagctcg gttcggttta acctgcaatt aatgcgcaat agcggagtag 5640
 gaagcgagat tgttagctca ggcgagcaga gatgaaccgg ctaggaaagt ttagttgctc 5700
 gtgcatgcta ccagctagct tgttggagac tcttgctttg gacaccaagc aacggatatg 5760
 acagcagaat gtgcgtgctt ataagcaagc aagcagagca gcagttgcaa agaagggaag 5820
 aggtggagtg gaaaaaggag ttgccattga agtgcacgag tgagcgagca tcatgtcaag 5880
 gaaccaggag ggaagttgca caacagatga aaagcggaga gctgtttccg 5930

<210> 66

<211> 13125

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 66

tgaactcgtg ctatcgcaaa gtaagggcac ctgatgaaaa tacaagccaa aatcccataa 60
 agtagccatc atccaaatca gctgcgagca atagttagcg gcaacgacat actcggctag 120
 atagtgggcaa caacaactag cgacttgatg ttgatctgcc cttttagatc tggtttgggtg 180
 ataggagaat tagaggggaat ctatgggaaa ggaatctctt tggtaactca ttttaaatag 240
 taagggaatt actctccata gtttccctct aaatcagttg tctcccaacc aacaagtccr 300
 aaagatatgt agtgtccaac atcaactata agactgtatc cagcagttta cgratatggt 360
 cactcaaat tttgttttgt actgtaaatt gtactgttct gcacttttcg cagagtggag 420

tttgaatgtg tgtatgtgga tgggcaagat gctagagcta ggccaaggcg cataatcatac	480
tagtctcaga cgttagacatc gttaacgagt aagcggctgc aatcggctgc ccgcgcctcc	540
acgtgaacct caccctcagc atcgtctggc ttaggcttgc accctccagc tccaacatca	600
cattctctta caattgcaag aagaacatta gaccatctcc aacaggctgt gtaaataccc	660
gtgcaaaata caattttgta ttatggatta cacigtttgc agagttaaagt ttaagataaa	720
gagttggata aggaatcagc tgaacatatt accctaccct ctgtcgtgga actgagtgga	780
tgcacacaa cacaagaaga tagaagtagg ccgtggatgg cgggatcatg ggtgctgagg	840
cgtacgtata catgtccaaa taggcaggct gggccgacct ggcccgagcc tggctaggct	900
cggcacggat tgggatcatg ttggcctgac ccggattagt aagcgggtcg tgtcgtgcct	960
gtccacgggt ctggaacgag gctcagacac aacatgctaa gatattaacc gtgtcgggtc	1020
ggccacggc ccgacaggcc taacaagctt ataatagtat atggcattta aatgataaaa	1080
catagtttaa aatatacata tatgaaagtt taaaccatag ttattagctc taacacctat	1140
ttacacccac ataaccsaca aaacaaatat ttttactgta ttttatacta tatattcaag	1200
tataatgtat gtatttgtat taaaaaatag gaaaaaaatt aaaaacgggt catgtctagc	1260
ctgtcgtgac ggtctctaga ccagacacg acttagtcac caggccgagc caaccagtgc	1320
ctgagtttcg gaccgcccga cccgcctgga catctattgg cgtacaagca cgggtgcgag	1380
ggcgtggtag tggcgtgac tgtgctggat gtacccaaga agggcttgtt cggttctacc	1440
ttccatatgg attgaggggg attgaggggt ttcaactcta gtaagtcaaa aactctctta	1500
atccatatca atctctctta ttatatgga ttgaaaatag gaccactgg cggctccgct	1560
ccggaacggg tcgtccgtc ggttgctgca ggacgggtt gagctgaact acaacactca	1620
ctccgagcag tgcgaccgat gtaggggctc cggcgatgg tgtgtggcta ccagcgcgag	1680
gagacgccc cggcgaggat gacattgccc tgtttctgag acggcgggca gaccacgggc	1740
cgatcgggtg ccggtatgtc tctgtttttt tttcttcgaa caagggttgg catgtgttct	1800
accgtttcaa ctagttaaag attacatiga gctagccaca cttttcttg aatgattttc	1860
tttgattaaa ctgatgtttt ctctcatgac gtgaacaacg ggcttgcaag ctgccacata	1920
cttagggaga ctatttcgtg acctctttta cagctctct ctacttgcca ctgggagttg	1980
acgcgcctcg gtctgccac ttgtgacgt tcaaccagag tctagagatg taattctctg	2040
cgaatacagg actagttaga gctaacacg cagcttgacg aggggtgaacc cagctccaca	2100
ctcgtctac cagctcttct cctgcgcatg gctgtctacc taaccgctct cccgctctc	2160

ctcctcgctcc tccctcgctgc ccaatgctgtc tccacctcca cccgtgcccga gacitcttctt 2220
 cccagcacctt acaacgtctc catgfgctcg gaatcgltct ggtgcggcgg cgctcgagatc 2280
 cgctaccctgt tctatcttgc caacgcaacc gctgactaca gcgggagcta ctactcttgc 2340
 ggctacacctg acttgagcgt ttcttgcgaa ctcgaggctcg aggggcccgc gacgacctgg 2400
 acccttacca tccgtctcgg cggcgacaac tacaccgtca agaacatctt gtacgactat 2460
 cataccatct cactggcggga cagcgatgtg ctgggaggcg gcgagtgccc cgtcgtccgc 2520
 cacaacgtca gtttcgacga gacgtggctg cacaacgccg gcgccttcaa caacctcacc 2580
 ttcttcttgg gatgccaatg ggggcacgc gatacactgc ctgaatttgc cggctataac 2640
 atcagctgcg acgggttcag tactccaact atcagcggtg gaggctctt cgtgttcaag 2700
 actgaagatc ttgacgaaca agaggagcag gatttcgtt cacactgca cgaggtttc 2760
 tccgtgccag tgggaagcga ggctctgcg gcgaccgaca ccttcagcct ctcaaggta 2820
 gggtagggcg agctgcttag gcgggggttc gagtgggaat ggaatcggac atcggaggat 2880
 cagtgtggcc agtgcgaggg atcgagctcc ggtagacggg gcgcctacaa ccagaagaga 2940
 gaattcttgg gctgcttctg cagcggaggg aaggcgggca acccgttctg caaacctca 3000
 agtaaaagtc tgaaccgagc ctcccttatt tttttcatt ttttgcaatc accagagagc 3060
 acgcctcggt tgcgtcagta gcttgcacc tcgtagctag cccgcagtg tccctgtgt 3120
 gcgagtaccg cgtgctcca gcttgcttcc tgctaacgc taacggtgaa tgccttatgc 3180
 ttgacatgat ctagctagtc tacacttgc ttgggggttg cctgggagct ggaattctg 3240
 tggctctgt ttgcatcact cgacaaggac gctttcagac ttgcgagct cgttctgctt 3300
 ttgcaccaaa tccgtgtttt ttcatlctg gatcgagatt aatcagcat agagatgaca 3360
 ataggatatc gaaactcaaa actcaatagg ttttactct attatggtac aagtttgagt 3420
 caattttcat atcatagatt tgttaatagg cacaatcfa tatcaacag gtcatagat 3480
 acgggtttgt tctacaata atcaaatcg taaacctatg agtttlttag acccgacca 3540

acctagtgcg	tattgtcatt	ttattttata	aacgaacaat	attatctctc	tatttacitt	3600
ctatttttta	tgggttggg	aatgtataag	tagttgggga	gagtgttggc	tgcttgctat	3660
tataaatatt	agttatttac	tagtggtata	tatgtgggga	tggataacit	agtgcaaggt	3720
cacttgattg	tacaacttat	tatttgtatt	cattctttct	actaataaatt	tttataccaa	3780
atcargaact	cgggtgtttat	catataaatt	tgggaccatg	atctcattaa	tcatacagat	3840
agttattgat	tatgagaaaa	acaaacatat	tggagataaa	atcctcgggt	aaccctgtaa	3900
cccgatgggt	acgggtttga	acagaatttc	aaacccattg	tgaatataag	ttttttaaca	3960
aatatagata	tgtttcacgg	atagagtttg	agatgacaaa	atcacaacgga	tttggttgcca	4020
tctctatccg	ggggccctta	ccgtgcttca	cgagtagagg	tcgtatccct	cttcccggt	4080
cgcctgcttc	gcgttgccga	acggagacgt	tggtagcgt	tggccggctc	tagcagtcgg	4140
gtcaattttt	ttgttgttgt	tttcgatggt	gttggatttt	tgttccgtat	aagccatggt	4200
ttagttaatt	atttagtcca	gccgaatccg	agacgtgttt	gctgggttgg	agacttggag	4260
ttgctagtca	tgatatgctt	tctactcggg	ttgatttcaa	cccagttagg	ctatatttga	4320
tactccagta	tttatctcaa	tataaatggg	ttgaaagggg	tttaaggata	aatttagttt	4380
atttatatct	ttaatctctc	tcaaccata	tgtattgggc	tgaatactaa	gtatccaaac	4440
aaacccctat	ttaagatgca	tttcccttag	gtctcgtttg	tttcgttggg	attgaattct	4500
attttaaatg	ttataatata	tttatatatg	aaatatattt	gaatattatc	ctaaatcata	4560
tgagagagat	agttatatat	tacatttatg	ttatatgaa	gaaagtataa	gagtgtgata	4620
taagtgtgct	atcggaaaaa	tagtatgtaa	atctataaaa	tcaatttcca	tctctacccc	4680
aatgaatttg	agataggata	atatgataac	tttgtaaaagt	gggggaatat	cacatttcaa	4740
aaaaatagtc	tattccatta	gtaagatttc	aatttctcaa	aatgaaaggg	aaacaaacgg	4800
gaccatagtt	acacgtggcc	actgttgtgt	gggggtgggg	gtgaaggggg	acaggccaat	4860

cctactcgtc agtgrtcatt cgagagcaaa gataccgaag gagattagag agactaaaaa 4920
 ctttttacta tttaaaatta gataataaga cgatttaac cgttccata tctttgtct 4980
 aaacaaaacc tcaatgatca tatatctega aagatccggc cggctgttct ttatttatca 5040
 agtgatgact gctgaccgct tatagaatat atatttttaa gcaaaatttc ttctacagca 5100
 gtaaaaggac tagacgaac aatgatgrat ttctctaaca aaagaaagta gaattatcaa 5160
 gcggagagcc aagaccaaaa gccctgcac tatgggcgtc aaccaatgat accgcgacgg 5220
 aacraaccas gctgggtctat actgtctgtc acgaccragc gagtaaccgt gtggctacgc 5280

 tgttagccta ggattcgacg aaatgctcga ttcatlaaca aaccagctca cgaattaaat 5340
 gatttatatt ataacgaat tatatgcata ttatttacca gtgtgacgac agagggcata 5400
 ggtgggcaat attcagctc tctaattcta tagggattgt taatttcttt agctaattat 5460
 catgtaaagc atataaaaaa tgtttctaac agcactcgg tccacctaa tcttagaccc 5520
 tagcttcgcc catgtcattt acgtaacast tggtaaatat gttatacatg tgtagtgtct 5580
 atgtcctaig aattaaacta atgattgatg aattgtgctt atatattaaa ttgggtctatg 5640
 cgaatataac tatgtgttaa actgatgaat atgtgtgtga atgtggaatt gataagtac 5700
 gagttgtgtc taatttagtg ttatatgat gtgttttatg aaactatgag tataattaat 5760
 attttctata attaaatttg ttgaaatta actagaatt gattattata tatafatatt 5820
 gttttctgct ctaattcgca agctaacaac gcaagctraa gctcgtaac gagccgaacc 5880
 gagctgacac tggggtcat taacttaaca acccgagccg ggccaacttg ttagcttaac 5940
 gagccagctc gaatacggac gagttagcc gagctggcat gatatcragc cttaattagg 6000
 ctctaccag tgcaacatat cctctcgc ttgtcactgt ccagacatgt caatgggccc 6060
 cgattccgc aaggaattcc tctattaaga gatgaggatg agaaagtgc tcccacgga 6120

```

aaaattctct cctgacgcct aaacgggggac aaractccac atcccrattc ctctgiggga 6180
cctattaaac ttacatatgg tgatgttttc atgtaaaagt taatgataaa aataaataat 6240
tactttgtca agataicact tttgtacaa atgtgctcat tctgatgtag gcatattttt 6300
ttttacatct acaaatgigt ataagtgaga atgttttcta ttaataacaa agtaagtatg 6360
tcttaattat aatttaagcg gggccgggta tccccgatgg ggattttatc ctttgggaaa 6420
cgaagatggg gaagaaatgt cctacacaag ttttcatggc gatcctcggg gggaaatttt 6480
tcgtcgtggg gatagggaag gggagctaaa acccgatgag gaatttctcg ttgccatccc 6540
cagtracatc aactctcgac tccactattg tctatgctgc atagtctatg gtagactata 6600
gcttcagcct atagcacatc agcttttcta tttcagaatt aagtaattca tgcagittta 6660
tttcaacgct cgaasattac acaacataat attttttatt gaattaaaaa ttataaagtg 6720
catacaaatc aaaaataaaaa aatattataa ttaaaacata tataaatcta atcggagacc 6780
tcgatcttat cctcgtcttc caccacctct ttccgttttg cttctgggtc ctcttcttcg 6840
tcatraacca gaccacgtcc ttttttcgaa catctttatg gccttggcat gggtttatct 6900
ttcggctagg tccatatccc tggttgaatg gctctttaga atattccgtt gctttaaaag 6960
cttgggtctc actaatccac cccacaagtt cttcatftta aatgcttcac ttgttgaccg 7020
ttgcttgttg cttcttccc tttcccttc accctcatct ttaacgcagc cgcctttgct 7080

ctatcagccc ctactgatcg gggcacttcc ttcttggtat ctttagtgcc tccagaacta 7140
tattcactag agactccgag tcgggttatc ttattcgtag tcccatttta tcctagaacc 7200
tcgtcattgc tgcctcraag accattgocct cgtctgtctc gctctgatgc aacttttctt 7260
ctcgaaggta gtatccattt aacttgggtc cctcttgggt gtaggtgccc taatgatttt 7320
taagttgctt ggcggtttga ggatctcaag ggtcggaggt ggagttatat gtgtcgtcta 7380
tttgactcca aaaacatgat ccaaacitat tattgacggg ggttgaatta ttagaatgca 7440
tattccaaga attaacctat aatataagta aactacaaat ataaatatta aataaatgag 7500

```

aaatgattca ctcaaccaact tttcttcacg gtcatttcac cattctagcc tctttggacg 7560
 cttttcttfc ggcccaggat tttctcragc ttggttttca aatccaacat attggaacatg 7620
 tatgtgaat tggaggagggt ggcccataca gaggtggagc atatgcagga ggggcatacg 7680
 gaggtaciga gaaagaagti tgacttcac cgcagcagg tggaggagcat acagacgtac 7740
 cgaggaaaaa gcttgaattc tggcttggga agttggaggt tgaccatctg aaggcggcga 7800
 gtatgaatar agatgatagg aaaagggtat ggtagtggtg ggcgcgaac tgaanaatgt 7860
 gcatggggac tgaagctgaa gcatcagagc gacaatgtag tggagagact catcaaacgg 7920
 aggggtttgt gcccatcgg actacaagag atctatgaag gtgttcaat ctagggaaca 7980
 acccgacatt gtgtgaacag aggggagtti ggaagagaga aacgaaatga aatgggtgtt 8040
 ggaatgagat caaccacagt agaggtaact acaaggagat tgggtgaaa ttigtgattt 8100
 ttttgcaatt ttttatittt tggattccaa acgattcaaaa acaactagtt gcaatagcta 8160
 gcacacgtga accaattgaa agccccacc ttgctctgtt tccggccagc gcgtcaccta 8220
 cccactgcgc cctctcatcc tctttgcccg agaaagtgtt tcagagcagg cgagagtgga 8280
 gccatctgc ccaactctcat tgggcaacgg cggtatcgcc cgagggatgc atctctctt 8340
 cctctcacc cgggccaggc tacaacagcc cctactgcc caaccactg cctcgttgg 8400
 caccaaccat actaccacaa cactccaatg cacagttttt aatgttagcc tatagtcacc 8460
 ttagcatcac atcatatttc tttacaaaa tcatatttag aacgaaacat gatgttttgc 8520
 ttggaatttt ttgggtggag tagaaaaaat ataattcaaa aaaaattact aaaaatagta 8580
 aataaaaaaa tatagctctt aaaagttaaa attactcact attctaccc tctcgtttt 8640
 cttctcgtc tagttttaat tgcgtgatca attttcaga accaactag accctctca 8700
 taccagtggg gatgtgttc agtaacttgg tgaactggc gtacaatttt ttgattgatt 8760
 tctcgtgtca ctaacttga ataactgctt tgttatgggt ttcttttga caagggaactc 8820

attgglaactc attcatgggc cctaaccctt gttttgtgct ctggcccaat caccaccaat 8880
 aggggtgagt ggtttggcac tatcagacga tctagagtta taatcaccct ccacgttgag 8940
 gcaagatcat ttgctctcat tcttagagtt tgaatcacca tgtcacgtgc accacttgaa 9000
 ttgatgatga agagcacacc attagittca tcgagccgtt tgtggagag tagcatcaca 9060
 ttatttgatc tgccttggtag gttatacgtg gtcgatattt ggcaccaaaa ggtcaaacat 9120
 ttttgttgtt tccctcaaac cttttttggc ctaaaaaagg tcaaaccttt tttggcttc 9180
 catccctgtc cccacgaaca gtcacgagta actttttatc ccatccacgt tcgctgggg 9240
 gaatttatcc ccatgggaaa tctatccctg ttagagaatg taatattttc gaggcaaggt 9300
 caaatlgata aaccaatata aattgaacaa ataagattta aatttacaag agaaatttac 9360
 ttiagagttg agcttgctat ttataaaaag gctatgtgtt gaatttttat tataacttta 9420
 acatatcaat ggattgattt tagatttaag gaagttcgtg gggcggatat gcgagggaaca 9480
 gggatgggga atgggtcacc attctcgtcc caccgaacccg gcaaggacta aatttttctc 9540
 gttcaaatct ccgtggggac taaattacac ctattccctg cactaataa agggataccc 9600
 cgcgggggaat tagggatcac gtccccattt cacattttta gacttctcac atlgagcaac 9660
 aacaaaacat ttatgaatt tctagccatt ttacttatct aaaaacaatt ctattgaatc 9720
 ttaatcatit tgtgcaaaat aaagaatgaa cttaaattttg ggtcgggtgt gggtcacccg 9780
 taggttgaaa taaaaactcg caccacaaac gtagaaattt gggtcagatg cgggttacac 9840
 ccgtggatta aaatctctac ccataccac acccgtcaga tcgagtaccc aaagattttg 9900
 ggittgrggg ttaaattgtc atccctagac acgagcgtga tggaggattt ggaagtttcg 9960
 caatgcgtac ttaccaagtg tttgglicta tggattaaac tttagcatgt gtcgrattag 10020
 atgatigaat gcctattatg agtattaaat attgtctaata tattaatcaa attacacaag 10080
 tgaaggctaa acaactagac aaatttatta agccigatta atttatgatt agcaaatatt 10140
 tatagtagca gcactttagt gaatcatgaa ctatttaggt ttaattaggtt cgtcttaacg 10200

tttagttctt atctatgtaa ttagttttat aagtaaaacta tatttaatat tcctaattag	10260
ccctccaaaca tccgatataa catagactaa aatttagtgg tgggtgtgct ggctcctttt	10320
catttcatcc gacataatgt ttctctcca atttattgtg ttgtttgtt tgtgctttaa	10380
aaatgacttg tccctgtctt gxtgtatcaa ggtcgtgatg tgtgcttaac ttattccctt	10440
ccttgcctagc tgcctttagc atttatatag gggatattgg ttacagggac taaagttag	10500
tttagtccgt atccaattat aaaaactaatt acataattaa atactaaaat accaaaatc	10560
gagaaaaatt attaaacctt attaatattt ttttggcaa atgtttattg taacatcaca	10620
taagaaaagc atagactaat ttagittaat aggttcgtct tatcatttag tcttgatctg	10680
tataattagt ttgttaatta gactatattt actattttta actagtatcc aaacacattt	10740
aatgtgacat ggattaaaat ttagtttagtg accttaggtt tttagagttg agttagtgtt	10800
agcttgggtt agttacttgt ttgttctctt acgtttattt aggaaccttc tataatgttt	10860
tatcaccttc ttaatacaaa ttaaaatacg cagctcttgc gtattgcagg cgtgtgtgtt	10920
actatatttt ttagtcaaat tatgaaggaa attattctca gcgagcatat aacrgttttc	10980
gaggtaaaat gaactaaaag catatggggc tgcctgttcg cataagttaca cccctcgtct	11040
aaaaageata aaaaatccat tcttgatga gtcaaaagaag ttcaaattta agaaaatata	11100
tgttacgaca cgaatattta taatgcgtaa taagtactgc tagattaat ttaaaataaa	11160
attttcataa taaacctatt tgaagataca agtattggta ctatttctaa taaaictaat	11220
caaactggtg ttatatcttt tgaacaaat ttgtgcttta tgtttctggg tgacgtgaat	11280
cagcttaatc ttgtgaaat ctacatttgt ctttgttcg ttggcataca ggatcaaaaa	11340
ggaatgaagg acctattgtt ggtaagagcc tatagccaat accaatgttc atttcgtcta	11400
aaagagcaga agaaaagcat atgatgaatt attgccatgt ctgtttaaa atacagaatt	11460
ctcaaaaaa aaaaacaaaa aaacttggaa tccactaacc actgatagca ttgtagaaaa	11520

```

tttcatccct cctttggggc atacactgat gagtttacat grtgactagt ggtgcatttg 11580
ttcttttgca attgagtttt tagaatgctt tgcagctgaa ttcarttgig gtgttttttt 11640
tttgigtgat gcaggigctg tigtigccgt tgcattccctg tgtctagtca ttctcacatg 11700
cttcttgggt tglagacatg gtccgctgcc cticaaatg aagaacaaac cagggacaag 11760
gattgagtc ttcctacaga agaacgagag tagtatcat ccgaaaagat acacrtacgc 11820
ggacgtgaaa agaattgacaa aatccttgc tgtgaagcta ggccaagggtg ggtttgggtg 11880
tgtatacaaa ggacgcttc ccggccgaaa ggtagcagtc aagatgctga aggaraccca 11940
aggtgacggc gaggaattca tgaacgaggt ggctagcctc agcaggacit ctcatgtcaa 12000
cgtcgtgaca ctcttagggt ttgtcttgca agggctgaaa agagcactga tctacagata 12060
catgcccaat ggctcgtctg aaaggtaigc ctccaccggt gacatgaaca gtgagaattt 12120
gctaagctgg gaaagactat ttgacatagc gattggcacc gccagagggc tcaatacct 12180
acaccggggg tgaacactc ggatcgtgca ttgtgacatc aagccacaca acatccigt 12240
agaccaggat ttctgcccta agatctctga ctctggactg gccaaagctat gtctgaacaa 12300
agagagcgt atcttcattg ttggcgcaag agggacgata gggtatatcg ccccgagggt 12360

ctactcaaag caatttggaa cgataagcag caagctctgat gtctatagct atgggatgat 12420
ggctcttgag atggttggag caaggacag gaatacaagc gcagatagtg accatagcag 12480
ccaatatttc cctcagtggc ttatgaaca ttgggacgac tatttggttg gtgcttccga 12540
gattaatggg gagaccacag agctcgtgag gaagatgata gttgtaggtc tgtggtgcat 12600
acaagtgatt ccgactgac ggccaacaat gaggagagtc gtcgagatgt tgggaaggag 12660
cacaagtaat ctagagttgc caccagagt tctcttgagc tgccaaagcg tagatatttt 12720
tctatcaaaa tgctgcttcc aggtcacaca aatgcaata ttgtggaga cgagtgccta 12780
gtaacctcat acactgtatc tgtatgacaa agtcccacg actcactgga caccgaaatg 12840
tcgcttgact agccaattt tctaaaaaga ttggccaat taatggggct tatagcggta 12900
acttgggtt gcattagict aggatlaggg ttgaatatg atcaaatcg acccagcttg 12960
gtcagctca agctagctcc gctcagctta ttaaagaatc cagctagaga atcaatccag 13020
gtcgtttacg agttaattg ctggctcgtt taggtcgtaa atcaaacaa aaacaatata 13080
cacatataa caataatata attaatata gtaattcta gacta 13120

```

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 67

```

agtgtccaac atcaactata agactgtatc cagcagttta cgcataatggt cactcaaatt      60
attgttttgt actgtaaatt gtactgttct gcacttttcg cagagtgagg tttgaatgtg      120
tgtatgtgga tgggcaagat gctagagcta ggccaaggcg catatcatatc tagtctccga      180
cgttgacatc gtttaacgagt aagcggctgc aatcggctgc ccgcgcctcc acgtgaacct      240
caccttcgac atcgtctggc taeggcttgc accctccagc iccaacatca cattccctta      300
caattgcaag aagaacatta gaccatctcc aacaggctgt gtaaataccr gtgcanaata      360
caattttgta ttatggatta cactgtttgc agagttaaagt ttaagataaa gagtgggata      420
aggaattcagc tgaacatatt accctaccct ctgtcgtgga acfgagtgga tgcccacaac      480
aacaagaaga tagaagtagg

```

5

<210> 68

<211> 201

<212> ДНК

<213> zea mays

<400> 68

```

ttagggttga atattgatca aactcgacgc agcttggctg agctcaagct agctccgctc      60
agcttattaa agaattccagc tagagaatca acccaggctg ttacagagtt aatttgrtgg      120
ctcgttttagg tctgaaatca caacaaaaac aatatacaca tatatacaat aatataatta      180
atactagtta attctagact a

```

201

<210> 69

<211> 492

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 69

15

```

tgaactcgtg ctatcgcaaa gtaagggcac ctgatgaaa tacaagrcaa aatcccataa      60
agtagctatc atccaaatca gctgcgagca atagttagcg gcaacgacat actcggctag      120
atagtggcaa caacaactag cgacttgatg ttgatctgcr cttttagatc tggtttggtg      180
ataggagast tagaggggaat ctatgggaaa ggaatrtctt tggfactcaa ttttaaatag      240
taagggattt actctecata gtffccctct aaatcagttg tctcraaacc aacaagtcct      300
aaagataigt agtgtccaac atcaactata agactgtatc cagcagttta cgcataatggt      360
cactcaaatt attgttttgt actgtaaatt gtactgttct gcacttttcg cagagtgagg      420
tttgaatgtg tgtatgtgga tgggcaagat gctagagcta ggccaaggcg catatcatatc      480
tagtctccga cg

```

492

<210> 70

<211> 13643

<212> ДНК

20

<213> Zea mays

<400> 70

tctaaccgccc acaccgtcga cgagtaagag gtcgtggccc gtcgccaca cgtctgtgtg	60
aacctcacca tcgacaccac cgtcgcctg cggcctacgg cctcgaactc caacatcaca	120
tictctaca actgcaigaa gaacattacc ctaccccttg tcatggaaat gagtgggttc	180
ccacaacaac aagaagatag atgtaggctg tacgtgctgt gggatggcgg gatcacgggt	240
gctcaggcgt acgggtatgg gtgcgaggac ttggtggtag cgtcggagct ggatgtacac	300
aaaaaaggag aaggcgatcc acctcggaa cggatcgctc catcgggttg ccgcatgacg	360
ggatcgagct gaactacgac actcactcta agcagtgaga cctagggatg aaaacggctg	420
gtaaacacta aagcaattac cgttttcata ttttttttat cgaaaacaaa atcgaaaacg	480
gtaactccgg aaatggaaac gatatcggtt ttccggaac atcgtaaacg aaagttcgggt	540
gcgaaaaata cacaagtaac gtgcgaaatc taaaatcga tcgataaaca tatcaaatc	600
cataatacaa caaagttgac aaaagatcac aaagaccaca agttcacaaat tcatgatata	660
acaagtttaa aatataacaa gttcacaaagg atcacaattt tataatataa aaaaattaca	720
aagatcacaa gttcacaaat taacaagttc acagtataac aagtttcataa agatcacaa	780
ttcacaaact caagggtcac aattcacaaat atccactcga tttagctgac atggcatgct	840
tactcatgaa atattttttc ctcaaataaa gagtttttca cagactcgtt ggaaaaccct	900
aaaatctagt atgtggaaaa gacagactgt cggctctatc attatatatt actaatacat	960
aacatgtgga cagaaaaatg tggattcgtt cgagagacca aatcgtaaat ctcaactgcc	1020
ttccaacacc atctatcaaa aaaaatctta aggcgttcaa aaaatacaaa aaataagtaa	1080
tccttatcta gagacgtaca ggcgatgcga aaaaaatcac atgctgaata attccgaaaa	1140
aaattccgga aaattctgag acataaatcc ggtaatttcc gacaaaaacc ggtaaccgaa	1200
ggaaacagtc ggtaaaaacac cagcgcgatt cggataccga ctctaataga aatttccgaa	1260
aaccgatttc gttttcgaaa aatctctgta ccgggtgaata caatcgaaaa atttcgaat	1320
cggtttccgg aataccaaaa aattgtgaaa ctgttttcat cactagtggg accgatgtga	1380
tggctccgac ggatgggtgtg gctaccagcg tgatgagacg accaccggcg ggatgacatt	1440

cgcctgtttt tgcraaacgca gcccgatcac atgtgcacaa tegttagtgg cgcgttttaa 1500
 aaaaagacgta actacgaaaa aaaatagcga catgttttta gccagtgta caaacgtcat 1560
 attcgagcac ttttgatgta gtgtatacaa tctactagtc aaattaaaaa gaataacata 1620
 cagcaaatgg ticataactt ttatatagtt aaacaataat aaatttataa aaatccctaa 1680
 acaaacacaa aaaggttggg caccctcccg ctatttatgg cggatggccc gcccaattga 1740
 cgttaattcc acatcgaaat cgaagaaacg gtcgctgtga ccagtcaccc caacctccgt 1800
 caattgtctc tcacgcgcgc gcaacatcgc cgagaaaaac agaacagacc tccggattgg 1860
 tctctcccc gtccacacga gcacattgcg atggctcttc tgctcttget gctctcttc 1920
 cccgtccagc tccccctcgc agtagccgac gccgtctcgc gtccctgcac cagagccaca 1980
 tgcgcgggcc aggaagttca ttaccgttc tggctcaagt cctccgcgcc cgactgcgtc 2040
 tateccggtg tgggcttgt ggccttgtc tgcgaggcca actcgacgt gatctctcc 2100
 ttcaagtcac acagatacgt agtgctcagc atcgactaca agacgcgtac cgtgttggtc 2160
 tccgacgcgc acatgttca cgagtacgac gcggcgggct gcccgcgct ccgcgtgaac 2220
 ctcaccatcg acacgcctg gctgcggccc agggctcgc actccaacat caccctctc 2280
 tacaaatgca agaagaacat caccctgccc tccgctgtgg aactgagcgg gtgccagcag 2340
 cagcagcaac aagaaggcag caggctgtat tcgtacgagc tgcgggacgg cggggtcacg 2400

 ggcgtgagg cgcaccagta cgggtgcgag gaatttggtg tggcgccggt gcaggacgtc 2460
 cacaggaggg cgatcttgag ggcgcctggc ggcgcgactc tggagaacgg gtgcctccgt 2520
 cggttgctgc agggcgggtt cgagctgaac tacgacactc actccgagca gtgcgaccga 2580
 tgcgaggcct cggcggggtg gtgtggctac cagcgcgagc agacgcccgc cggctgggatg 2640
 acgttcgctt gttctgcga cggcgggcrs acgaccacgg cccgatgcgg tgcgggtatg 2700
 tctttttttt ttcttcgaac aaggtgtggc atgigtcta cgttttcaac tagtaaatga 2760
 ttacattgag ctaggcagct agccacacat ttcttgaat gattttcttt gatgaacctg 2820

ctgttttgctt ttatgaagtg aacaacgggg cctgcaagct gccacatacc tagggagact 2880
 agttcgtgac cttctttaca cgtcttctct actcgccact gggagttgac gccgctcggt 2940
 cgtcccaactt tgtgacgttc aaccagagtc tagagatgta attctctgcg aatacaggac 3000
 tagttggagc taacaacgca gcttgacgag ggtgaaccca gctccacctr gcttaccacg 3060
 tcttctcttc gccatggctg ctcacctacc aggcctcccr gtcctctctc tggctctctt 3120
 cgtgtctcat gtcgtctcca cctccgccca tgcgagagct cctcttccga gcccttacag 3180
 cactctcgcc catggcgagc ctctcttcc ggcacttac aacgtctcca tgtgctcgga 3240
 atcgtttctgg tgcggcggcg tcgaaatcgg ctaccggttc tatcttgcca acgcaaccgc 3300
 cgaactacgc gggagctact actcctgagg ctacacgac ttgagcgitt cctgcaaaact 3360
 cgaggctgag gggccgacga cgacatggac ccttaccatc cgtctcgggc ggcacaacta 3420
 caccgtcaag aacatcttgt acgaatatca taccatctca ctggcgggac gcgatgtgct 3480
 cggaggcggc gagtgcctcg tegtccacca caacgtcagc ttcgacgaga cgtggctgca 3540
 caaccccgac gcttcgaca acctcacctt cttcttcgga tgcactggg ggccacgcga 3600
 tacactgctt gaattgctg gcaacaacat cagctgcgct gggttcagta ctccagctat 3660
 cagcgggtga ggctcttctg tgttcaagc tgaagatctt gacgaacatg cggagcagga 3720
 gttggcttca cactgcgacg aggttttctt cgtgccagtg agaagcgagg ctctgcagca 3780
 ggcgatcgtc agcaaccica gcctcgggga cgggtacggc gagctgctta ggcaggggat 3840
 cgagttggaa tggaaacgga catcggagga tcagtgtggc cagtgcgagg aatcgggctc 3900
 cggcggacgg tgcgcctaca gccagaagcg agaattcctt ggctgcttgt gcagcggagg 3960
 gaaggcgggc aaccggttct gcaaaccatc aagtaaagtc ctgaaccgag cctcccttat 4020
 ttttttttca ttttttgcaa tccaccagag agcaacgcat ggttgcgtca gtatcttgca 4080
 acctcgtagc tagccccga gtgtccctg tgtgcgagta ccgctgtgct ccagcttgcc 4140
 tcctgctaac gcctaacggg gaatgcttca tgcctgacat gatctagcta gcttacactt 4200
 tgcttggggg ttgcctggga gctggaaatt ctggctctcg ttgcatcac tcgacaagga 4260
 cgttttcaga cttgcgactc tcgtttctgt tttgcacca atccgtgttt ttttcatttc 4320
 gtgacgaga ttaacttagc tttagatga caatgggtat ccgaaactcg aaacttgatg 4380
 gatttttact ccatlagggg atagggttga atcaatttct atatttatgg atttgtaaat 4440
 aggcataaat atataacca caggtttata gatacgagtt tgtttctaca gtactcaaat 4500
 ccgtgaacac atgagggttt taaacccgac caaacctagt gcataattgt attttatitt 4560

```

ataaacgaac aacaaaattg ttatctctat ttacttccta ttttttatcg attggtgaat 4620
gtataagtag ttggtgagaa tgtttcttgc ttgctattat agttttacta gcgttatata 4680
tgttggtgggt ggataaacta gtgcaatgtc acttgattat acaacttatt atttgtattc 4740
attctctcta ctaataattt ttataaccaaa tcatgaactc ggigtattat atataaaatt 4800
tggaccataa tctcattaat catcacgata gttattgatt atgagaaaaa acaagcatat 4860
tggagataaa accctcgggt aacccgtaa ccgcatgggt acgggttga acaaaaattc 4920
aaacctatta tgaatataag ttttttaaca agtatagata tatttcacgg atagagtta 4980
agatgacaaa atccaacgga ttgtatcca ttgccatcic tatccggcgg cctttaccgg 5040
gcggccctta cegtgcctca cgagcagagg tcgtatcgtc cctcttcccg tgtcgctgc 5100
ttcgcttgc cgaacggaga cgtttggtag cgttgccgg ccttagcagt tgggtcaact 5160
cttttgggtg ttgttttga tgttggtgga ttttgttcc gtataagcca tgttttagta 5220
atttatttag tccagccgaa tccgaagacg tgttgctgg gtggagact ttggagtgc 5280
tagtcatgat atgctttcta ctgggttga ttcaaccca gttaggctat atttaact 5340
ctagtattta ttcaatata aatgggttga aacggattaa ggtataaatt agtttaattt 5400
atatatttaa ttctctcaa tccatagtta ttgggctgaa tactgaggta gtgttgggt 5460
gaagagccat atagaacgga gcgttctgt tccagttttg ttgtgtttg gttataaagt 5520
aactagaacg gaatgacttc aattaaggaa tattcttctc agatccagaa ceattccgt 5580
ctaaaaaatc aaccggacgg agccgctcgg tttrcatcct gctcttacag tcaagctccg 5640
ttcgtttcac tctgaacca aacaaaaaac agagccgtc cgttccaaat taaccasac 5700
agaacagagc ggcttcattc ctagaattag gaatggaacg actctgttct acttgactcc 5760
tcaaccaaac actactaag tatccaaaca agccttatt taagatgcct ttctttaca 5820
gttaacatg accactattg tgtgggggca ggctgaacaa gccctattt aagatgcatt 5880
tcttttagag ttacacgtgg ccactattgt gggggggggg gggggggggc aggcgatcc 5940

```

tactgttcag tgctcattcg agagcaaaga taccgaagga gatttagagag actaaaaact	6000
ttttactatt taasattago taataagacg atttaatecc gttecatatc tttgtcttaa	6060
acaaaccctc aatgatcata tatctcggaa gatccggcrg gctgttcctt atttatcaag	6120
tgatgactgc tgaccgctta tagaatatat attttaaagc aaaatttctt ctacagcagt	6180
aaaaggacta gacgaacaa tgatgcattt ctctaacaaa agaaagtaga attatcaagc	6240
ggagagccaa gaccaaaagc cttacttcta tgggcgtcaa caaatgatac cgcgacggaa	6300
ccatcccagc aggtctatac tgtctgtcac gaccagcga gtaatcgtgt ggctacgcta	6360
ttagacttag gattggatga aatgctcggg ttattaatga gccagctcgt gagttaagag	6420
tgtttgggtt gatgaatgaa gtaattcatc ttctttcac tcccacttt tttatttggg	6480
ttgtgtata gaatgagttg atccatcacc accacattca tcataagcta ataattagta	6540
tatcatgag tagtgagttg attccaccaa aattgatgaa atgaacttat gatgcattat	6600
ctcatgaagc atagagtga cccacaaacc aaacacacca taaatgatct attacataac	6660
gaaattatat gcatatcatt tatcagggcg agacagggg gcatagggag gcaatattcc	6720
ccaatgctc cccaaattct atagggattg ttagtttctt ttagctaatt ctcatglaaa	6780
caatataaaa aatgcttcta acagtcctc ctaattataa ttgggtccac cctaacttta	6840
gatcctggct tegtccgtgc catttacgta acaattggta aatatgttat acatgtgtgg	6900
tatctatggc ctatgaattg aactaatgat tgatgaattg tgcttatgtg ttaatttggg	6960
ctatgcgaat ataactatgg gttaaacgga tgaacatgtg tgttcattgt taattcatga	7020
gtgatgaatt atgtataatt tgggtgtata ttgatgtgtt ttgtgaact atgtgtataa	7080
ttattatitt ctataattaa atttgtttga aattoactag aaattgattt ttatatatat	7140
atatatatat atattgtttt tctgtctcag tctgcaagct aaacgagcaa gctcaagctc	7200
gtaaacgata cgaaccgagc tgactttgtg gctcattaac ttaacaagcc gatttggggc	7260

aacttgttag cttaacgagt cagctcgaat acggacaagt tgagccgagt tggcatgata	7320
tccagcccta attaggcttg taccagtgcg acatatccct ctgcccittg tcacgtccag	7380
acatgtcaat gggcccccgt tcccgraagg aatttcicta ttaagggatg aggatgggaa	7440
agtttctcct cccacagaaa aattctctcc cgacggataa gcgggggacaa cactcccat	7500
ccccattccc cgtgggggacc tattagactt acatatggtg atgttttcat gtaaaagtta	7560
atgataaaaa taacaatta cttgtttgtc ggcgtttcga ccccgagggg tccctggacc	7620
gacgagtaaa ttgtcgtctg gtgtcccagc ccagatgggt cgacgcgaga cgggaacacaa	7680
gggggaaaca ataaggggaa tcgcggcctc gtgttgtcct gcgccagggg cggatgcgt	7740
tgcagtaagg ggttacaagc gttcgtgagg gagagagaga gagagccigt gcgccagccc	7800
gtctcccg cgcggccacct tctcgtacga gggccctgga ctttcttt atagatgtaa	7860
ggagagggtc caggtgtaca acagggagcg tagcaatgtg ctaacgtgtc tagcagaggg	7920
aagccagaat cctatgtaca ggccgacgtg actgtcgaag aggttttggc gccctgttca	7980
tgtgatgtcg tggcgtcgg aggagcgctt gagccctgta ggagcacagc tgtcggagct	8040
gtcgggtcct tgcgtacgtc tcattgtctc catagggagc tgagaaccgc cgtcgtcatg	8100
gagcacgcgg ggtgccatca ttacttgttt taccgggacg agccagatgg gacgttggc	8160
ttgttccag tagcctgagg tagctagagg tagggtaatg atgtgccctc ctgcgacgtg	8220
gtcggtcgga gcccaggtc gggcgaggcg gaggtctctc cgaggtcgag gctgagtcg	8280
agacctgggg tcgggcgagg cggagaccgt cgtccgaggt cgaggttgag tccgagccct	8340
ggggtcgggc gaggcagagt ccacgtctcg aggtcgaggt tgagtcgag ccttggggtc	8400
gggcgaggcg gagacagtcg tccgaggtca aggttgagtc cgagccctgg ggtcggcgga	8460
ggcggagttc gtcttccgag gtgaggtgg agtctgagcc ctagggtcag gcgaggcggg	8520

gaccgtcgtc cgaggctcgag gttgagtrcg agctctgggg tcgggcgagg tggagcttcc	8580
tatggcgctt gaggcaggac ttggcggctg tcagccctca cctgacgggt ggcacagcag	8640
tcgaagcagc gcaggcggcg ctgtttttct atraggctcag ccagtggagg ggcgaagtga	8700
ctgcggtcac ttgggtcttg tcgactgaag agcgtgcgtc aggataaggt gtcaggcgat	8760
ccttgcattg aatgctcttg cgatccggtc ggctggcgag gcgacttgg ctaaggttgc	8820
ttctccgca agcctgcctg agctgggcct cgggcgagtc ggagggtgcgc ccgttgcttg	8880
aggaggccct cgggcgaggc gtgaacctgc ctgggcctgc tgtttctgcc cgaggctggg	8940
ctcgggtgag gcgagatcgt gtcccttgag cggacagagc ttgtcctgt gttgcgcccc	9000
tcaggccctt gcagctttgt gctgatggtg ttaccagcc gagtttaaga gtcttggggg	9060
taccccta attggttccc gacacttgtc aagagatcac tttttgtaca aatataattc	9120
ttctgatgta cacataattt ttctttacat ctaacaatgt gtataagtga gaatgtttta	9180
tatttaatac aaatgaagta tgtcctaatt agactttctc cattgagcag caacaaaaca	9240
ttttatgaat tagtaacctt ttctttact aaaaataatta ctattgtatc ttaatcattt	9300
tgtgcaaaat aaagaatgaa ccaaattttg ggtragggtg gggtcactcg caggttgaaa	9360
taaaaaccgc caccacact cgtgaaactt tgggtcagat gcgggttaca cccgcggatt	9420
aaaatctcta cccataccca cactcctcag atcgagtacc caaagatttt aagtttgagg	9480
gtaaaattgt catccctega caccaacgtg ttggaggatt tgggaagtgc gcgatgcgta	9540
cttaccaagt gtttggttct atgataaaag tttagcctgt gtcgcattag atgattgaat	9600
gtctattatg agtattaaat attgtcta attaaatcaa attacacaag tgaaggctaa	9660
acaacgagac aaatttatta agcctaatta atctaigatt agcaaatgtt tacagtagca	9720
ccatctagta gcaccatctg agcgaatcat gaactaatta ggtttaatat gttcgtctta	9780
acgtttaatt ctatctatg taattagttt tataagtaaa ttatatttaa tacttcta at	9840
tagcctccaa acattcgata taacatagac taaaatttag ttagtggtgc tgctgctggc	9900

tcttttccctt	cattcgacgt	aatgttttcc	tcccaattta	tigtgttgtt	ttgttttgtc	9960
tttaaaaactg	acttgctctc	tgcttgctgt	atcaaaagtc	tgatgtgtgc	ttagcttatt	10020
cccttcccttg	ctagctgccc	ttagcatcta	tataggagata	tttggttata	gggactaaag	10080
tttagtttag	tccgtgtcca	attataaaaac	taattacata	actgaatact	aaaagacgag	10140
aaaattttat	taaacttaat	taatttatga	ttagcaaatg	tttattgtaa	cattcacataa	10200
gtaaattata	gactaaatit	gtttaaatagg	ttcatcttat	catttagtct	tcacttatgt	10260
aattagtttt	gtaattagac	tataatttact	atttctaact	agtatctaaa	cattaaatgt	10320
gacatggatt	aaaattttagt	tagagcaact	ccagtagttt	tctaaaagac	ttcctaaatr	10380
aataatttag	gtagttaaca	tgaaaactat	tctccaacag	ttctctaaat	aaactttcta	10440
aatttaacaa	cttgtcatct	aacctcatit	tctctctaca	tttggaacc	atttaataac	10500
tccctaattca	aaaatgttga	ctgcattata	tagtttttgt	gacttatit	ttatgtggat	10560
aaatacaaa	taaaattaca	acctatatt	agagaactat	tggagaaccc	acttatitit	10620
atttcaaaaag	tcatttagca	acttcttaaa	tctgtaatt	agaaagctaa	aatttacata	10680
actatttagag	ttgctcttag	tgacgttagg	cttttagagt	tgagttggtc	gtagcttggc	10740
ttagttacgt	gtttgttctc	ttgcgtttat	ttaggacctc	tctataatgt	tttatcacct	10800
tcttaataca	aattaaaaata	cgcagctctc	ttgcgtattg	gaggcggtgt	ttcctatatt	10860
ttttaggctc	aattatgaat	gaaattattc	tcagcgagca	tataaccgtt	ttcgaggtaa	10920
aatgaactaa	aagcatatgg	gcctgcctgt	tcgcataagt	acacctccg	tctaaaaaag	10980
aataaaaaata	tcatttcttg	atgagtcaaa	aaagttcaaa	tttaagaaaa	tatatgttac	11040
gacaccaata	tttataatgt	gtaataagta	ctgctgatta	attttaaaat	aaaattttca	11100
taataaacct	atttgaagat	acaagtattg	gtactatttc	taataaatct	aattcaaacg	11160
gtgttatatc	ttttgtaaca	aatttgtgct	tttgttttct	ggttgacgtg	aatcagctta	11220

atcttgcctga aatctaacat tgtcttttgt tctgtggcat acaggatcaa aaaggasaga	11280
agcatctatt gtiggttaaga gcttatagtc aatacccatg ttcatttcgt ctaaaagagc	11340
agaagaaaag cataatgatga attattgccg tgcattgttt aaatatcaga attctcaaaa	11400
acaaaaacaa aaaaaacttg gaatccacta accagtaacc acigatagca ttgtagaaaa	11460
tttcatcctc cctttgggca atacactgat gagtttacat gctgactagt ggtgcrattg	11520
ttctttgccg attgaatttt tagaatgctt tgcagctgaa ttcacttgtg attttttttt	11580
gtgatgcagg tctgtttgcc gttagcattcc tgtgtctagt cattctcaca tgcctcttgg	11640
cttgtagaca tggttcgttg cctttcaaat cggagaacaa accagggaca aggatigagt	11700
ccttctaca gaagaacgag agtatacatc cgaanaagata cacctacacg gacgtgaaaa	11760
gaatgacaaa atccttcgct gtgaagctag gccaaaggtg gtttgggtgc gtatocaaag	11820
gcagcttcca cgtatggcca caggtagcag tcaagatgct caaggacacc caaggtgacg	11880
gcgaggaatt catgaacgag gtggctagca tcagcaggac ttctcaltg aacgtcgtga	11940
cacttctagg gttttgcttg caagggtcga aaagagcact gatctacgag tacatgcccc	12000
atggttcgct cgaagggtat gccttraccg gtgacatgaa cagtggagaat ttgctaacct	12060
gggaaaggct atttgacata gcaattggca cggccagagg gctcgaatac ctacaccggg	12120
gatgcaacac tcggatcgtg cattttgaca tcaagccaca caacatcctg ttagaccagg	12180
atttctgtcc taagatctct gactttggac tggccaagct atgtctgaac aaagagagcg	12240
ctatctccat tgttggcgca agagggacga tagggatatat cgtcccggag gtctactcaa	12300
agcaatttgg aacaatcagc agcaagtctg atgtctatag ctatgggatg atggtccttg	12360
agatggtttg agcaagggaa aggaatacaa gcgcgaagcg agatagtga catagcagcc	12420
aatatttccc tcagtggatt tatgaacatt tggacgacta ttgtgttggg gcttcagaga	12480
ttaatgggtg gaccacagag ctcttgagga agatgatagt tgtaggctcg tgggtcatac	12540

```

aagtgaattcc gactgatcga ccaacaatga cgagagtcgt cgagatgttg gaagggagca 12600
cgagtaattct agagttgccg cccagagttc tcttgagctg acaaaagcga gatatttttc 12660
ctatcaaattg ttgcttccag gtcacacaaa tgcataaatat ttgtggagac gagtgcctat 12720
ttacctcata cactgtatct gtatgacaaa agtccacga ctactggac gcggaaatgt 12780
cgcttgacta cgccaatttt ctaaaaagat tggcagcaat taatggaggc ttatagcggc 12840
aactttgggt cgcattaatc ctaggactag ggttgaatat cgatctaact cgacgcggct 12900
tggtcaagct caagctagct ccactcatct cattaaagaa tccagctaga aatcaaccc 12960
aagtcgttta cgaacagagt ttgagctgac tcttttagat cgtaaatcac aacaaaaaca 13020

atatgcacat atatacaata atataatcaa tactagttaa ttctagacta gtttaacact 13080
agaaaagagt aatgatctc ataatttcac atacaatgtc aatccaacac caatttaaca 13140
cacttcatca cttattagtt catcaacca agtgtaggct ttgatttact aacaaafggc 13200
tgctcgttcg agctagcgag ctgtcttggt aacaaactga gttgagatgc tagcttaact 13260
tgtgacaaaa ttaaaacgag ccgagtcgag tcaagttgag ctacgatga gtcgagcaag 13320
ctcacaaacc acgagtattt ttttagtctt atctaagact aaagttaaat cctaaaacta 13380
aattttaatc tctatttggc tggttctata aactaaacag gttcagaaaa cctaaatata 13440
attatagaaa acctgaaata ccttctata ctttaaggcat cactaagaga gagcaataaa 13500
taaagggtag agagaggaat aaatctgctt tattcccttt tagctaccct ttgagagagt 13560
aaacactaaa atgaaaggat ccttgaggat tttgatgttt tggatgacaa ctaacacaat 13620
taaaggctca attaggatgt taa 13643

```

5

```

<210> 71
<211> 35391
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 71

```

tgttggatta atgtggcctt ggcctaaatt aatattcaat aatagtraat gctaattggcc	60
cactttaatg ttatgggtga ctaattatct agtaccatct ttgaagttca aaggacaaat	120
caatcaactt aaatagggtg accattggtg catctattga gaagtigaga aaaggatgaa	180
ggactggcac acgcgcgcgc gcgcgcgcgc ctgctgttct tcttcccgcc gaccgttcga	240
ggactggcac agcgtatctc ttctgcacc gacttcgtac ggctacatcg aacaaacaca	300
cgagatgtct cgtgtgaatg gtgtgacata ttctattgct gttaactact tatcgagta	360
gttatacaca catgcacata catgtcatca catatatcgc actgtttttc tggattaaat	420
taaaactaaa aatgcctaac ttctaacaa tccaaaaatc tgatattagg catttttctg	480
ttagtggttt tgctgctgcg ttaaaaccaa gigaaccttt tgatgggacg tttacaaga	540
gatggcgtag taagatgata ctgtggttga ccgcaatgaa ctgctatcac gccgcacagg	600
ggaaacccga acagttcact cctgaagagg agagaatgtt cgacgttgcc gataacctgt	660
ttcgaggcgc cgtgatttgt gctcttgcca acaagtatgt tgattcttat ctaacgtgca	720
catctgcaaa agagttaagg gatgcattag atgagaagtt tgggtgttct gatgctgata	780
gcgagctgta catcatggag cagctatrtg actataagat ggtggaaaac cgtcctgtag	840
ttgaacaggc tcatgaaata caggcactgg cttaaagaact cgaacaattc ccatgtgtct	900
tgcttgacaa gtctgtggcc ggcgggtatt tcgciaaact gccaccttct tggacggact	960
ttgtaccac tctaatacat aagagacaag agtttagcgt ggctgagctt attgggtctc	1020
ttgatgttga ggagagggcg agagcaaaag acactcgtgg aaaaggagtt gagacttcta	1080
gtgccaatat ggtacaaaag aagaactcca atgcatacaca taataataaa aagaagaaca	1140
agcaacagaa tgcacgaag cccaagcagg cagcttcgtt caaaaagaag aacaaaggag	1200
ctggttgctt tgtttgcgg agtactgac attgggcaag cgtttgtcca gactgcaaat	1260
ttaagcaga gaaaaacca gctcaagaga agaaaacagt aaacatggtt gttagcgaga	1320

ctgcagaagg aacatcgggg tatggtaatc ttttacctac tgttccttca gtgtgtcaat	1380
ccccagagtg gtgggctgat accgggtgcta atattcatgt gtgtgctgat atttccttat	1440
tttcttctta tcagtgcaaa gggactggag ccttgctgat ggggaacgga tcacatgcgc	1500
gtgttcttgg tgttggtaca gtcattctga agtttacttc gggaaagacg gtgctattga	1560
agaacgtgca gcatgtcccc tccatcraaaa agaactctagt tagtggctct caatttgttc	1620
gagatggcta caaaattgtc tttagtcta ataaatgtat actgtctaag tatggaocgt	1680
ttgttggaag aggctatgac agcggagget tgttccgctt atctttgcat gatgcgtgta	1740
ataagtcctg gaacaatgtt gtttcgaatg agtcgtatat ttggcattca cgactttgtc	1800
atatcaattt tggttgtgtg tcgcggttag cagatttaaa tttaatcccg aaatttgatt	1860
tagtcaaagg ttctaagtgc cagggtgtgc tgcactctaa gcaacctgc aagcctcaca	1920
aggctgcaga ggcgaggaat ttggcaccac tagacttaat acattccgat ttatgtgaga	1980
tgaacggaat attgactaaa ggaggcaagc gataatttat tacttttalc gatgactcta	2040
ctagattttg ttatgtgtat ctcttaaaaat caaaagatga agctttgcat tattttaaga	2100
cctacaaagc tgaagttgaa aatcaactcg agaggaaaat taaacggtta aggtctgac	2160
gtgggtggaga atatttttcg ggtgattttt ctgatttttg tgtggaacat ggtattatic	2220
atgagaggac accgccatac tcaccacaat ccaatggggf tactgaaaga aagaaccgta	2280
ctctaactaa tttaggttaac gccatgttag agacttcagg gctatctaag gaatggtagg	2340
gtgaggcgat cttagcggcg tgtatgtcc tgaataaagt tccacaaaag aacaaagaaa	2400
tcacaccatt cgaggaaatga gaaaagaaga aattaatat ctctatttg cgcacctggg	2460
gttgttttgg taaagtgaat gtgccaatta acaagaagcg caaattagga ccgaaaactg	2520
ttgatttgtt tttcttggg tatgtttcc acagcattgg atatagggtt tiaattataa	2580
actctggagt accggacatg ttggttggtt caattatgga gtccagagat gctacgtttt	2640

ttgaggacga atttcccatg aaagctacac atgatacgtc taatgatgaa ccaacgatac	2700
cccatgagca ttttattccg gtagaacaca ctgaggaatc ccatatacat aatcatgtgg	2760
aaaatgacaa tgtatcaact cgaaagagta agagaccaag gattgcaaaag tcccttgggtg	2820
atgattacat tgtatatctt gtggatgaca caccaagtac catggaagag gcatacttctt	2880
ctccctgatgc tgacttttgg aaggaagcaa taaggagtga gatggatctt attatgtcta	2940
atgcaacttg ggaggtagtt gagcgtcttt atgggtgtaa gcccatggga agtaaatggg	3000
tgttcaaggga aaaacttagg cctgatggta ctattgaaag gtacaaggcg aggrttgtaa	3060
ttaaaggcta ttcacagaag gaagggtgagg atttctttga tacttatcca cctgtggctc	3120
gattgacctc aattcggtg ctactttctt tggctgctc tcatgggtta ctrgtccatc	3180
aaatggatgt taagacagca ttctaaatg gagagctaga tgaggaaatt tacatggagc	3240
agccagctgg gtttgtagca aacgggtcag aaggcatggg gtgtaaatta ttgaaatctt	3300
tatatggcct aaaacaagca cctaagcaat ggcatgaaaa gtctgataga acttfgacat	3360
ctgccgggtt tgttgtgaac gaagcagaca agtgtgtata ctatctgtcg gggaccataa	3420
ttaggggtac cctcaagagc cctaattctc agctggtaac ccccatcagc ataaagctgc	3480
aaaggcctga tgggtacgat taagtcaggg atcgggtccac acgagtgact cgatcacgtt	3540
tcaccgagc ctaggctcgg caaggggcag ctgacctga gagacttctg tctcgccga	3600
ggcccccttt ttacggcgga cacatcacg gctcgccga ggcttggct tcgctcagaa	3660
gtaaccctga ctaaatcgc acaccgactg accaagttgc aggagcattt aacgcaaagg	3720
tggcctgaca cctttatctt gacacgcgc cccccccc cgggcagagc cgaagtgacc	3780
gcgctactc caccgtcca ctgaccagtc tgacagaagg acagcgcgc ctgcgtaact	3840
cgcactgcag tgccactga cagagtgagt ctgacaagca gtggggccct gccaaaggcg	3900
ccatgggaaa ctccactccg cccgaccca gggctcggac tggggctaaa accgggaaga	3960

cggcgaactc cgctccgcc gaccccaggg ctccggactcg ggctaagacc cgggaagacgg 4020
 cgaactccgc tccgcccgac cccagggctc ggactcgggc taagacccgg aagacggcga 4080
 actccgctcc gcccgacccc agggctcggg ctccgggctaa aacccgggaag acggcgaact 4140
 ccgctccgcc cgaccccagg gctcggactc gggttaagac ccggaagacg gcgaactccg 4200
 ctcgcccgga ccccagggct cggactcggg ctaagaacca gaagacggcg aatctccgc 4260
 tcgcccgacc ccagggctcg gactccgcc tggcctcggc caaacgatct ccgctccgc 4320
 cgacccgggg gctcgggctc ggctcggca acggaaggca aactcgacct cgacttcgga 4380
 ggagccccc cgtcgccatg cctagggcac aggtccgcca cgtaacagg aagcgcctc 4440
 accaacctac cccgagccga ctggggacac gaaggacaag accggcgctc catctggcca 4500
 gctccgcgg atgggcaatg atggcgccc caagctctgt gacgacggcg gctcttagct 4560
 ctcttacggc agcagagcga cgtcagcaag gactcgaccg ctccaacagc tgtccctcg 4620
 ccaggctccg tcgctccctc gacagctacg acatcacgac agcaaggctc caagacctc 4680
 ccggctgcca cattggcatg taccagggc gctagctctc tctctcttc cgctagacac 4740
 gtagcactct gtaaccccc attgtacacc tggatcctct ccttacgact ataaaaggaa 4800
 ggaccagggc cttcttagag aaggctggcc gcgcgggacc gaggacggga caggcgctc 4860
 ctgggggccc ctgccttccc tcacccgcgt ggacgcttgt aacccctac tgcaagcgca 4920
 cctgaacctg gcgcgggacg aacacgaagg ccgcgggact tccaccttc tcacgctcga 4980
 ctccggccac ctgcctctc ccccttccg gctcgccac gcgctcgacc catctgggct 5040
 ggggcacgca tcacactcac tctcggctt agggaccccc tgtctcgaaa cactgacagt 5100
 tggcgcgcca ggtaggacct gctgcgtgct gacgaacagc tcccgcgcaa gctccagatg 5160
 ggcagtctcc agcaacctct ccggcccggg gcggtgcttc gtttcgggac tcttgagttc 5220
 atgtccttcg acggcagcta cgacatgata cttcttcac cgccgcgca cgacgacaat 5280
 ggcggccgac agcccgcccg ccggcggcgg aatcgacgac atcttccccg cgtggtggaa 5340

gagcaacatt cgagctcact cggttctctc ccccgccaac ggaggaggag gggggccgt 5400
 caaggccagg cgggaggccg cgttcgttg gccgtgggc gaatcgagc ccccgagcc 5450
 ccgacggag gcacgctgga cgtcgacctc gcgttcaaga cggaggcaag cggcgtctcc 5520
 ccgagacag ccgaccccaa acaagaagac gacgccagcg cgtctcgga aagcctgcag 5580
 gacgtcgccc tcgtacctga gatgacggtg caaccagtc ccgatgtgac tacgtctctc 5640
 ctgctcgacc aaaaggctacc aactaactcc catcttgggt catttcgact cggcctcgac 5700
 ccgcaaacg acctcgctt ggccggcgct ctcatcgagg cgagtgcaac cccactgggg 5760
 ttctgtatgc ggtcgcttg ggaccggctg accgacgtct cgacctacgg gctctctggg 5820
 tccgaggaag atgacgatcc cagcatctgt tgggatttct cggacttgg caaccccagt 5880
 gccgtcgagg acctcatgac cgcattgtac tactgcctct ccgactgttc cgacgaaagc 5940
 cgcagccttg gcgacgagag ctgcggccca agccgcgaat gttccacat cgagctaggg 6000
 gatctctccg aaggcaacca tctcggcatg ccggaggacg gtgatcttct taggcgggtg 6060
 cctcgcgccg acatcccacg ggagctagct gtggtccctg ctccggcggg ggttacgacc 6120
 cacaactcga gcaagtcgc gaggtgcagg ccaggctcaa cgagggaaca ggaagccttg 6180

 agccgatccg tcgggacgtc ggacaggcat gggcgggcca accctggcc ggagaaatat 6240
 gccacctgcc ccaaggcttc cagcaccgcg tcgccaacga tgtcagggtc aggcrcgcgc 6300
 ccgcatccag cggggtttgt cagaacctgg cagccgcagc gatgtctctc cgcgcgatgc 6360
 cggagccatc aaccaccgag ggtcagcgaa tccagggaga gctcagaat cttctggaag 6420
 gcgttcgggc ccgacgggct gagagcactg cctccgaag gcaaggatac cctcggaacc 6480
 tcacgcrcgc acttcccgat tcattcgggg agctcgggtc tacaccgagc gcacgcgca 6540
 cactcgccct gcggccccgg gccacctcgg caacgagcac catcgagcg accgtcgggc 6600
 tcacctcgac gaaagggtgc gccgaggcta ccacccragg cgtgggggcg ctacgacagc 6660
 ggggaggatc ggagtccttc gccgaaacca cccggctcgc aggccttcag tcgggcatc 6720
 cgacgggtgc cattctcgac cgggttcga ccccggcta ctatcagaa gtactcgggg 6780
 gaaacgagac cggaaactgt gctcgcggac tacgccttg cctgccaaat gggtaggacg 6840
 gacgacgaca acctcatcat ccgtaacctc cccctgttcc tcttcgacac tgcccgcgc 6900
 tggttggagc accgcctcc ggggcagatc tccaactggg agcacttggc ctaggcttc 6960
 gctggcaatt tccagggcac ataegtgcgc cccgggaatt cctgggacct tcgaagctgc 7020

cggcaacagc caggggagtc gctttgggac tacatrcggc gatctctgaa gcagrgcacc 7080
 gagrtgcccc acatcacaga ctccgatgtc atcggcgctt tctctgccgg acgccggcac 7140
 caattgcgcg gacctgggtg gcaagctggg tcgcaagacc cccaccaggg cgagcgagct 7200
 gatggacatc gccaccaagt tgcctctctg ccaggaggcg gtcgaggcta tcttcggaaa 7260
 ggacaaccag ccccagggcc gcccatcgga agaggctccc gagggctctg ctccgcgcgg 7320
 cgtcaagaag aaagggaaga agaagtcgca atcgaaaagc gacgctgctg acgccggact 7380
 tgtegcgcgc gccgagtaca agaaccctcg gaagcccccg gaggtgcaaa cctcttcgac 7440
 aagatgttca aggagccgtg cctttacctt cagggggccc tcaagcacac cctcgaggag 7500
 tgcgttatgc ttccggctca ctccacacag gccggggcac ccgccagggg tggcagggcc 7560
 cgcgacgacg acaagaacga agatcaccaa gcaggagagt tccccagggt ccgcgactgc 7620
 ttcttgatct atggagggca tgcgacgaat gccctcgctc ggcatcgcaa gcaagagcgc 7680
 cgggaggtct gctcggtgaa ggtggcgggc ccagttctac taaactggtc cgacaagtcc 7740
 atcaccttcg accaggccga ccacccagc catgtgcga gcccggggaa ataccgcctc 7800
 gtcgtcgacc ccgttgctcg caatggcagg ctccaccaag tcttgatgga tggggcgagc 7860
 tgcctcaaca tcatctagc cgagaccctc aagctctctg gcttgatct atctctcgtc 7920
 cgagctggcg ctgcgccctt ccacgggac atccctggga agcgcgtcca gccctcgggc 7980
 gactcgactt cccgtctgc ttccgggacg cctccaactt ccgaaggag acctgacgt 8040
 tggaggtggt cgggttcga ggaacctacc acgctgact agggaggcca tgcctacrga 8100
 agttcatggc cgtccccagc tacacctacc tgaagctcaa gatgcggggc ccraacgggg 8160
 tcatcaactg cgacccacg tacaaacag cgttcgaatg cgaactgggg tgcgtgggt 8220
 acgccagggc cctcgccgag tccaaggccc tcatcgccga cctggagaac ctctccaagg 8280
 aggtgccaga cgtgaaagc catgcggga acttrgagcc agcggagacg gtcaaggccg 8340
 tccctcttga tccgggtggc gacaccacca agragatcg gatcggttc gggcccgacc 8400
 ccaaatagga agcagtgctc gtrgactttc tccgctgaa cgcgcagtc ttgctcgga 8460

gtccctcgga catgcccggr ataccgaggg atgtcgccaa acactcgctg gatataccggg 8520
 ccggagcccg acccgtragg cagcctctgr gccgatttga cggagagaag cgcaaagtga 8580
 ttggcgaaag gatccacaag ctaatggcag caggggttcat caaagaggtg ttccatcccg 8640
 aatggcttgc caacctgtg cttgtgagga agaaaggggg aatggcgga tgtgtgtaga 8700
 ctacactggg ctcaacaaag catgtccgaa gggtccctac ccttgcctc gcctcgatca 8760
 aatcgtggat tccaccgctg ggtagaagc cctgtccttc ctcatgctt actcagggtg 8820
 tcaccagatc cggatgaagg agtcgacca gtttgcgact tcttcatca cggcgttcgg 8880
 catgtactgc tacgtacca tgcgttcgg tttaggaat gcgggcgga cgtaccagg 8940
 gtgcatgaac catgtgttcg gcgaacacat cggtcgaca gtcgaggctt acgtcgatga 9000
 catcgtagtc aagacaagga aggtttcga cctcctctc gacttgaag tgacattcg 9060
 atgtctcag gcgaaggag tcaagctcaa tctgagaag tgtgtttc gggtgcccga 9120
 ggcatgctc taggggttcat cgtctcgag cggggcatcg aagccaaccc ggagaagatc 9180
 gcggccatca ccagcatggg acccatcaag gacttaaaag gtgtacagag ggtcatggga 9240
 tgcctcggg ccctgagccg ctcatctcg cgcctggcg aaagaggtct gcctctgtac 9300
 cgcctcttaa ggaaggcga gtgtttcgt tggacctg aggcgagga agccctcggc 9360
 aacctgaagg cgtccttac aaaggcgcat gtcttgggtc cccggcgga tggagaagcc 9420
 ctcttggctt acgtcgccg gaccactcag gtggttagcg ccgcgattgt ggtcgagagg 9480
 caagaggaag ggcatgcatt gccgttcag aggcgggtt acttcgtcag cgaagtgcg 9540
 tccgagacca agatccgta cccacaagtt caaagctgc tgtatgcagt gatcctgaca 9600
 aggttgaagc tgcgacacta cttcgagtct caccggtaa ctgtggtgtc atccttcccc 9660
 ctgggggaga tcatccagt cggagaagcc tggggcagga tcgcaaagtg ggcggtggaa 9720
 atcatgggag aaacgatctc gttcgccctt cggaaaggca tcaagtcca ggtgttggcg 9780
 gacttcgtgg ccgaatgggt cgacaccag ttgcgacgg ctccgatcca accggagctc 9840
 tggaccaagt ttttcgacag gtgcgtgat aagacaggag cggcgcggg cctgtcttc 9900
 atctcgcccc tgggaagca cttgcgtac gtgctgcgc tccatttccc ggcgtccaac 9960
 aatgtggcgg agtaagaaac tcttgtcaac gggttcgga tggcatcga gctaggggtc 10020
 agagcctcg acccgcggg tgattcgag ctgctcatcg accaagtcac gaagaactcc 10080
 cactgctgcg accgaagat ggaggctac tgcgacgagg ttgggcctt ggaagacaag 10140

ttcttcggggc tgcagctcaa ccacatcggt cggcgctaca acgaaaccgc agacgagctg	10200
gctaaaatag cctcggggcg aacgacggtc ccccgagctt cttctccggg gatctgcac	10260
aacctcttgt caagatcgac gacgcgcacg agctcgaggt accctcggct cagctccgagg	10320
cacctcggc acagctcgag gtacctcgg ccccgagggg cgaggcactg gacgtcgagg	10380
aagagcagag cggggccacg ccagatcgag atggcagggc cccgtacatg cagtatcttc	10440
gccgaggaga gctaccccg accaagtrga ggctcggcgg gtagcgcgac tgatagtcgc	10500
ctagaggggg gtgaataggg cgaacctgaa atttacaaat ataacacaa ctacaagccg	10560
ggttagcgtt agaaatataa acgagtcggt gagagagggc gcaaaacaaa tcgcgagcaa	10620
atgatgaagt gtgacacacg gatttgtttt accgaggttc ggtctctca aacctactcc	10680
ccgttgagga ggccacaaag gccgggtctc ttccaacct tccctctctc aaacggctcc	10740
tcggaccgag tgagcttctc ttctcaaatc aaagccggga acaaaacttc cccgcaaggg	10800
ccaccacaca atgggtgcct ctggccttga ttacaatgga gttgtgatct caagaacaat	10860
tgagaaogaa aagaagcaat ccaagcgaa gagtcaaat gaacacggca aatcactctc	10920
actagtcact agggctttgt gtggaattgg agaggatttg atctctttag tgtgtctaga	10980
attgaatgct agagctcttg tagtagttga gaagtggaaa acttggatgc aatgaatggt	11040
gggtggttgg ggtatttata gcccacaca ccaacttga ccgttggctg gaggcgtctg	11100
ctcgatggcg caaccgacag tccggtgcac accggacagt ccggtgcccc tgccacgtca	11160
tcactgcctg tggattctga ccgttggagc ttctgacttg tgggcccgc tgggtgtccg	11220
gtgcacaccg gacatgtact gtttgatgtc cggtgcaacc gcattgggga ttctgacttc	11280
tgcgcgctgct gagcgcgcat taaatgctcc gcagggagcc gttggcgccg aaaagagcgc	11340
ttgtccgct gttacaccgg acagtcgggt gcaacaccgg cagtcagggt aatttttagcg	11400
gagcggctgc cggcgaaac cgaggctggc gagttctgga gaccgcgctt ccttggagca	11460
ccggacatgt ccggtgcaca ccggacagtc cggtaatta tagcgcgccg gctctcgaga	11520

attccccgagg gcgaagagtt tgagtcctgag tccccctgggtg caccggacag gtactgtttca 11580
 ctgtccgggtg gcacaccgga cagtcgggtg ccccagacca ggggtgcttt eggttcccc 11640
 ttgtctctt tattgaatcc aaaacttgggt ctltttattg gctgagggtg aaccttttac 11700
 accgtgtaaaa tctatacaact tgggcgaact agtttagtcca attatttgtg ttggggcaatt 11760
 caaccacca aattatttag gaactagggtg taagcctaact tccccttcaa tctccccctt 11820
 ttgggtgatt gatgccaaca caaaccaaaag caaatagaga agtgcataat tgaactagtt 11880
 tgcataatgt aagtgtaaag gttgcttggg attgagccaa tataactact ttacaagata 11940
 tgcattggaat gttcttttct ttatttagca ttttggacca cgtttgcacc acgagatttg 12000
 tttttgcaaa ttcttttga aatccttttc aaagttcttt tgcaaatagt caaaggtaaa 12060
 tgaataagag ttgcaaaagc attttcaatt tcttttgact taacaaaact cccccaaaa 12120
 gagatccacc tcttagtgtt caagagggtt ttgatatacc attttgaaa tactactttc 12180
 tccccctttg aacacaatag tataccaaat gataaatact ttgggaaagc actaagtttt 12240
 tgaatttgggt ggtggtgggt cggtcctttt gccttgggct catttctccc cctttttggc 12300
 atgaatcgcc aaaaacggaa tcattagagc cctcgaagta atttctfccc ctttgggtcat 12360
 aagtaaatga gttaagatta taccaaagac gaatccgggt ccttttgctt tgggcctttta 12420
 ctttctcccc caaagataag gtccgtttag tggagcgatg gcgaaggatg agttacggag 12480
 tggaaagcctt tgtctttgcc gaagactcca attccctttc aatacaccta tgacttgggt 12540
 tgaatatagc tcgaaaaaca cattagtcac agcatatgaa agagatatga tcaaagggtat 12600
 tcaatgagct atgtgtgcaa gctaacaata gaaatttcta gaatcaagaa tattgagctc 12660
 atgcctaagt ctggtaaaag attgttcatt aagaggcttg gtaaaatat cggttaattg 12720
 atcttttagta ttaatgtaag aaatctcgat atcccccttt gttgggtgat cctaagaata 12780
 tgataccgaa tggctaigtg cttagtgagg ctatgctcga cgggattgtc ggccattttg 12840

attgcactct cattatcaca tagcraaaggg actttgggta atttgtaacc atagtcccgc 12900
 agggtttgcc tcatccaaag caattgcgcg caacaatgac ctgaggcaat gtactcgggt 12960
 tcggcggtgg aaagagcgac cgaattttgc ttctttgaag cccaagacac caaggatctt 13020
 cccaagaact ggcaagtrcc cgaatgtgctc ttctattga ttttgcaccc cgcccaatcg 13080
 gcatccgaat aaccaatcaa atcaaatgtg gatccccgag ggtaccaaaag cccaaactta 13140
 ggtgagtaag ccaaatatct caagattcgt ttacggcgcg taagggtggga ttctttaggg 13200
 tcggattgga attttgcaca catgcataag gaaagcataa tgtrcggtcg agatgcacat 13260

 aaataaaggta atgaaccaat catcgaccgg tatacctttt gatccacgga cttaacctct 13320
 gtgtcgaggc cgagatgccc attgggtccc atgggagctt tgatgggctt ggcatacttc 13380
 attccaact tggttagaat gtcttgagtg tacttctgtt ggctaataaa ggtgccccct 13440
 tggagttgct tgacttggaa tcttagaaaa tacttcaact ccccatcat cgacatctcg 13500
 aatttcgtg tcatgatcct actaaactct tcaatgttag actcgttagt agacccaaat 13560
 ataatacat caacataaat ttggcataca aataagtcct ttcaagagt tttagtgaag 13620
 agtgtaggat cggccttgcg gactttgaag ccattagaaa taaggaaaac tcttaggcct 13680
 tcataccatg ctcttggggc ttgcttgagc ccataaagcg ccttagagag cctatagaca 13740
 tggttagggt actcactgtc ttcaaaagccg ggagggtgct caacgtagac ctcttccttg 13800
 attggctcgt tgaggaaggc acitttcacg tccatttgat agagcttaaa gccatggtaa 13860
 gtagcatagg ccaataatat gcgaattgac tcaagcctag ctacgggtgc ataggtttca 13920
 cggaaatcca aaccttcgac ttgtgaatac cctttggcca cgagtcgagc tttgttcctt 13980
 gtcaccacac catgctcact ttgcttggtg cggaaagacc atttgggttc tacaacattt 14040
 tggttaggac gtggaactaa atgccatacc tcatctctcg tgaatttgtt gagctcctct 14100
 tgcattgcca tcaccaate cgaatcttga agtgcttctt ctaccctgtg tggctcaata 14160

gaggaacaa aagagtaatg ttcacaaaaa tgtgcaaac gagatcgagt gggtaccctt 14220
 tatggatgtc gcagaggatg gtgtcgargg ggtgatctcg ttggattgct tggtaggactc 14280
 ttgggtgtgg cggccttggt tcttctcat cctccttttc ttgatcattt gcctctccc 14340
 ttgatcatig ccattatctt gaggtggctc atcttcttga ttttgccctt catcaacttg 14400
 agcctcatcc tcattttgag ttggtggaga tgccttgcatg gaggaggacg gttgatcttg 14460
 tgcatttggg ggctcttcgg atcccttagg acacacatcc ccaatggaca tgttcttag 14520
 tgctatgcat ggagcctggt cttcacctat ctcatcaaga tcaacttgct ctacttgaga 14580
 gccgttaggt tcacaaaca caacgtcaca tgagacttca actagtcacg tggacttggt 14640
 aaagacccta tatgcccttg tgtttgagtc ataaccaagt gaaaagcctt ctacagtttt 14700
 aggagcaaat tiagattttc tccctctttt aacaagaata aagcatttgc taccaaaaac 14760
 tctaaagtat gaaatgttgg gctttttacc ggttaggagt tcatatgatg tctcttgag 14820
 gattcagtga agatataacc ggttgatggc gtagcaggcg gtgttgaccg ctccggccca 14880
 aaaccggicc gggtcttgt actcatcaag catgggtctt gccatgtcca atagagttcg 14940
 attctctctc tccctacac cattttggtg tggcgtgtag ggagaggaga actcatgctt 15000
 gatgcctccc tctcaaggc agctttcaat ttgagagttc ttgaactccg tcccgttgtc 15060

 gcttcttatt tcttgatct ttaagcrgaa ctcattttga gccgtctca agaaccctt 15120
 taaggctctt tgggtttgag attttcttg taaaaagaat acccaagtga agrgagaata 15180
 atcatccact attacaagac aatacttact ccgcgcgatg cttatgtaag caatcgggct 15240
 gaaaagggtc atgtggagta gctcaagtgg cctgtcggtc gtcatgatgt tcttgtgtgg 15300
 atgatggact ccaacttgct tccctgctg gcatgctga caatcctgt cttctcaaaa 15360
 atgaacattt gtaactcta aatgtgttc tccctttaga agcttgtaga gattcttcat 15420
 cccaacatgg gctagtcggc ggtagcagag ccaaccatg ttagtcttag caattaagca 15480

tgtgtcgagc	tcagctctat	caaaatctac	taagtatagc	tgaccctcta	acacacccctt	15540
aaatgctatt	gaatcatcac	ttcttctaaa	gacagtgaca	cctacatcag	taaagagaca	15600
gttgtagccc	atttgacata	attgtgaaac	agaaagcaag	ttgtaatcta	aggaatcaac	15660
aagaaaaaca	tiggaastag	aatggtcagg	agatatagca	attttaccaa	gtcctttgac	15720
caaaccttga	tttccatccc	cgaatgtgat	agctcgttgg	ggatcttggg	ttttctcata	15780
tgaggagAAC	atccttttct	ccccggtcac	gtgggtttgt	cacccgctgt	cgagtatcra	15840
acttgagccc	cgggatgcac	aaacctarac	aaacaattta	gttcttgact	ttaggtaccc	15900
aaacggtttt	gggtcctttg	gcattagaca	caagaacitt	gggaacccaa	acacaagtct	15960
tggaaacccct	gtgtttgccc	ccaacaaact	tggcaacgac	cttgccggat	ttgttagtca	16020
aaacatatga	tgcatcaaaa	gtcttaaatg	aaatgctatg	ttcatttgat	gcattagaaa	16080
ttttctttct	aggcaacttg	gcacgggttg	gttgccctaga	gttagatgtc	tcaccccttat	16140
acataaaaagc	atgattaggg	ccagagtgag	acttccctgga	atgaattttc	ctaattttgc	16200
tctcgggata	accggcaggg	tacaaaatgt	aacctctggt	atcctgaggc	atgggagcct	16260
tgcccttaac	aaagttagac	aaatttttag	gaggggcatt	aagtttgaca	ttgtctcccc	16320
tttggaaagcc	aatgccatcc	ttaatgccag	ggcgtctccc	attataaagc	atgctacgag	16380
raaatttaaa	tttctcattt	tctaggttgt	gtcgggcaat	tttagcatct	agttttgtcta	16440
tatgatcatt	ttgttgitta	attaaagcca	tatgatcatg	aatagratca	atatcaacat	16500
ttctacatct	agtacaaata	gatacatgct	caacaataga	tgtagatggg	ttgcaagaat	16560
caagttcaac	aatcttagca	tgaagaatat	cattttttatc	tctaagattg	gcaatggtaa	16620
ctttgcaaac	gtcaaaatct	ttagccttag	caatcaaaact	ttcattctct	aatctaaggc	16680
tagcaagaga	aatggttaat	tcttcaatcc	tagcaagcaa	atcatcatto	ttattttctag	16740
gatitgggaat	tgaaacatta	caaacatgag	aatcaacrtt	agcattttaa	ctagcatttt	16800

catttctaaag gttgtcaatc atctcagggc aagtgccttag ctactagat aatttttcaac	16860
atttttctac ttctagagca taagcctttt taaccttaac atgtttcttg ttttctttaa	16920
ttagacaatc ctttggggag tccaaaaggt catccttttc atgaatagca ctaactaatt	16980
catttaattt ttctttttga gctatgttaa gggtggcaaa aaggggaagc aaattatctt	17040
cttcacact agcattatca tcaactagaag attcataatt agtggaggag ttagatttaa	17100
cctttttccg ttgcccgtcc ttggccatga ggcacttggt gccgacgttg ggggaagagga	17160
gtcccttggt gacggcgatg ttggcggcgt cctcgtcgtc ggaggagtcg cttagatttt	17220
cgtcgggaatc ccattcccga caaacatggg catcgccgcc cttttcttg tagtaccttt	17280
tcttctctt tcttctccc ttcttgctgt cgcctcggtc actgtcacta gatataggac	17340
atttagcaat aaaatgaccg ggcttaccac acttgtagca aaatttcttg gagcgggact	17400
tgtaatctt cccctctctt tgcctgagga ttggcggaa actcttgatg acgagcgcta	17460
tttctcatt gtcgagtttg gaggcgcta ttggtgtcg acttggtga gactctctt	17520
ccttctctc cgttgccttg aatgcaacgg gtgggcctt ggatgggtcg ccaagctcgt	17580
tgttttctt cgagccttct atcatgcact caaaactaac aaaatgccg ataacttctt	17640
cgggggtcat tttagtatat ctaggattgc catgaatcaa ttgaactga gtgggattaa	17700
gaaaaatgag agatctttaa ataacattta ccttctcttg gtcgtccac ttcttgctcc	17760
cggggttgc cacttgggtc accaaagtct tgagcgggt gtacatgtgt tgtggctctt	17820
cccttttggt aagccggaac cgaccgagct cccctcgat cgtttccgc ttggtgatct	17880
tggtagctc atctccctcg tgcgcagttt tgagcacatc ccaaactctt ttggcgtctt	17940
tcaaccttg cacttggtta tactcttct tacttaaga ggcgagaaat atcgttgtcg	18000
cttagagatt gaagtgcctg atttgggcca cctcatctc atcatagttc tcatccccta	18060
tggatggtag ctgcgcacca aactcaacaa catcccatat gcttttgttg agcgaggtta	18120

gatgaaatcg cattaaatcg ctcacactag cgtaatcttc accatcaaaa gttaggtggtt 18180
tgccfaatgg gacggaaaagt aaaggtgtat gtttggaaat gcgagggtag cgtaggggga 18240
tcttactata cttcttgcgc tcttggcgt taaaagtac gaagggcgca tcggagtcgg 18300
aggtcgatgt tgatgaagtg tcggtctcgt agtagaccac cttcctcctc ctcttgtagt 18360
tgtcgccctt ccgatgcggc ttgtgggaag aagatttttc cttcttctct ttgttgtagg 18420
aagaagattt cttctccttc cctttgtggg aggagctctt cttcttctcc ctctttttgg 18480
tgcgggacac ttccgatgaa gtgctccggt gccttgtagt gggcttttcg ccggtctcca 18540
tctcttctt ggagtgatct ccgacatca cttcgagcgg ttaggetcta atgaagcarr 18600

gtgctccgat accaattgat agtcgcctag aggggggtga atagggcgaa actgaattt 18660
acaaatatac acacaactac aagccgggtt agcgttagaa atataaaca gtccgcgaga 18720
gagggcgcaa aacaaatcgc gagcaaatga tgaagtgtga cacacggatt tgttttaccg 18780
aggctcgggt cttcaaaccc tactccccgt tgaggaggcc acaaaggccg ggtctcttc 18840
aaccttccc tctctcaaac ggtccctcgg accgagttag cttctcttct caaatcaaac 18900
ccgggaacaa aacttccccg caagggccac catacaattg gtgctcttgg ccttgattac 18960
aatggagttg tgatctcaag aacaagttag aaagaaaaga agcaatccaa gcgcaagagc 19020
tcaaatgaac acggcaaatc actctacta gtractaggg ctttgtgtgg aattggagag 19080
gatttgatct ctttagtgtg tctagaattg aatgctagag ctcttgtagt agttgagaag 19140
tggaaaactt ggatgcaatg aatgggtggg ttgttggggg atttatagcc ccaaccacca 19200
aacttgaccg ttggctggag gegtctgctc gatggcgac cggacagtcc ggtgcacacc 19260
ggacagtcgg gtgccccg cagctcatca ctgccgttgg attctgaacc ttggagcttc 19320
tgacttgtag gcccgccctg gtgtccggtg cacaccggac atgtactgtt tgatgtcgg 19380
tgacccggca tgggcgattc tgacttctgc gcgcgtgag cgcgcattaa atgctcgcga 19440
ggagccggtt ggcccgaaa agagccgtt gcgcgaaaa gagccgttgc tccgtgtta 19500

caccggacag tccgggtgcac accggacagt ccgggtgaatt ttagcggagc ggctgcccgc 19560
cgaacccgag gctggcgagt tctggagacc gcgcttcctt ggagcaccgg acatgtccgg 19620
tgcacaccgg acagtccggt gaattatagc gcgccggctc tcgagaattc ccgagggcga 19680
agagttagag tctgagtrcc ttgggtgcacc ggacaggtae tgttcaactgt ccgggtggcac 19740
accggacagt ccgggtgcgc agaccagggg tgccctcgggt tccccctttg ctccctttatt 19800
gaatccaaaa cttaggtcttt gatagtcgcc tagagggggg tgaatagggc gaaactgaaa 19860
tttacaaaaa ataatacaca ctacaagcgc gggttagcgt tagtaataat aaatgagtc 19920
tcaagagagg gcgcaaaaaca aatcgcaagc aaataaagag agtgacacgt ggatttgttt 19980
taccgaggtt cggttcttgc aaacctactc cccgttgagg aggccacaaa ggccgggtct 20040
ctttcaacc ttcctctctc caaacgggtc ctgggaccga gtgagcttcc ctctctctca 20100
atcaaccggg aacaaagctt ccccgcaagg gccaccacac aatcgggtgc tcttgecttg 20160
gttacaattg agtgttgatc acaagagcat aagagaaaga aagaatgcga tccaagcgca 20220
agagctcaaa agaacacggc aaatracict cactagtcac tagggttttg tgtggaattg 20280
gagaggattt gatctctttg aatgtgtcta gaattgaatg cctagctctt gtaagtgtt 20340
gagaagtggg aaacttggat ggctatgaat ggggggtggt tggggtatit atagcccaaa 20400
ccaaccaaaa tgaacgttgg ctggaggctt ctgttcgatg gcgcaccgga cagtcgggtg 20460
cacaccggac agtcgggtgc cctgccacg tcatcgttgc cgttggattc tgaccgttgg 20520
agcttctgac ttgtggggcc gcctgggtgt ccgggtgcac ccggacatgc actgtttgat 20580
gtccggtagc ccggtatggg cagccctgac gtctgcgcgc gcgcgcgcgc catttaatgc 20640
accgcagggg gccgttggcg ccgcagggag cgtttgcttc gctggcacac cggacagtec 20700
gggtcacacc ggacagtccg gigaattata gcggagcggc tgccgcgcga acccgaggct 20760
ggcgagtcca ggaggccgag ctctcttggg gcaccggaca tgtccgggtc acaccggaca 20820
gtccggtgaa ttatagcgcg ccggcttcca cgaattcccg agggcgaagg gttggagtct 20880
gagtcctctg gtgcaccgga caggtactgt tcaactgtccg gtggcacacc ggacagtcrg 20940
gtgcgccaga ccaagggtgc cctcgggtgc cctttgtctc ctctattgaa tccaaacttg 21000
gtctttttat tggctgagtg tgaacctttt acacctgtat aatctatata cttagggcaaa 21060
ctagttagtc caaagatttg tgttgacaaa ticaaccacc aaaattatat aggaactagg 21120
tgtaaacctt attcccttcc aatctcccc tttttgggtg ttgatgccaa cacaacacaa 21180

agcaaatata gaagtgcata attgaactag ttgacataat gtaagtgtaa aggttgcttg	21240
gaattgagcc aataaaaacta cttacaagat atgcatggaa tgtttctttc ttatataaca	21300
ttttggacca cgtttgcacc acttgttttg tttttgcaaa acccttttga aatctctttc	21360
atagatcttt tgcaaatagi caaaggtaaa taastgagag ttgcaaaaag catcttcaag	21420
atttgaaatt tcttccccct gtttcaaatg ctttttcttt tgactaaaca aaactcccc	21480
taaaagagat ccacctctta gtgttcaaga gggttttgat atactacttt cttccccctt	21540
tgagcaaaat aggataccaa atgataaata tttttagaaa gactaagtt tttaaatttg	21600
gtgggtgttg tgcggctctt ttgctttggg ctcatttctc cccctttttg gcatgaatcg	21660
ccaaaaacgg aatcattaga gcccctgaag tgcaatcttc ccccttggtc ataaataagt	21720
gagttaggat tataccaaag acgaagtcct ttgctgtttg agcttttact cttcccccca	21780
aggatgaagt ccttttcttt gatgctcatt tctccccaa agacgagaga gttgctcgga	21840
gtgatggcga agtatgagtt acggagtggg agccctttgtc ttgctcgaag acttcaattc	21900
ccctttcaata tacctatgac ttggtttgaa ataaacttga aaacacatta gtcatagrat	21960
ataaaagaga tatgatcaaa ggtattcaaa tgagctatgt gtgcaagctt agcaaaagaa	22020
attttataga tcaagaatat tgagctcatg cctaagtcig gtaaaagatt gttcatraag	22080
tggcttggtg aagatatcgg cttaattgatc tttagtgta atgtaagaaa tctcgatctc	22140
cccttttggt ggtagtccct aagaaaatga taccgaatgg ctatgtgctt agtgcggtca	22200
tgctcgacgg gattgtcggc cattttaatt gcactctcat tatcacatag caaagggact	22260
ttggtttaatt tgtaaccgta gtcccgagg gtttgcttca tccaaagcaa ttgcgcgcaa	22320
caatgtcctg cggcaatgta ctcggtttcg gcgggtggaaa gagcgaccga attttgcttc	22380
tttgaagccc aagacacca ggaatcttcc aagaactggc aagtcctcga tgtgctcttc	22440
ctattgattt tgcaccccg ccaatgggca tccgaataac caattaatc aaatgtggat	22500
cccctagggt accaaaagccc aaacttagga gtgtaagcca aatattctca gattcgtttt	22560

acggccgtaa ggtgggattc cttagggctg gattgggaatc tggcacacat gcaaacggaa	22620
agcataaigt cgggtcgaga tgcacataaa taaagcaatg aarcaatcat cgaccgggat	22680
accttttgat caaggactt acctcccggt ttgaggtcga gatgcccatt agttcccatg	22740
ggtgtcttga tgggtttggc atcttccatc ccaacttag caagaatgtc ttgagtgtac	22800
ttcgtttggc taatgaaggt gcccctcctg agttgcctga cttgggaatcc cagaaaatat	22860
ttcaacttcc ccatcatcga catctcgaat tictgtgtca tgatcctact aaactcttca	22920
catgtagact cgttagtaga cccaaatata atatcatcaa cataaatttg gcatacaaac	22980
aagtcatttt caagagttt agtaaagagt gtaggatcgg ctttgccaac ttgaaagcca	23040
ttagcaataa ggaaatctct taggcattca taccatgctc ttggggcttg cttgagccca	23100
taaagcgctt tagagagcct atagacatgg ttaggatact tactgtcttc aaagccggga	23160
ggttgcctca catagacctc ttctttgatt ggttcattga ggaaggcact ttccacgtcc	23220
atttgataaa gcttaaagcc atggtaagta gcataggcta ataalatgct aattgactca	23280
agcctagcta cgggtgcata ggtttcaccc aaatccaaac cttcgacttg tgaataccct	23340
ttggccaega gtcgagcctt gttccttgct accacaccat gctcatcttg cttgttgagg	23400
aagaccattt tggttectac aacattttgg ttaggacgtg gaactaaatg ccataacctg	23460
ttctctgtga aattgttgag ctctcttgct atcgccacca cccaatccga atcttggaga	23520
gcttctctta cctgtgtgtg ctcaatggag gaaacaaaag agtaatgttc aaaaaatga	23580
gcaaccggag atcgagtagt taccctctta tgaatgtcgc cgaggatggt gtcgacgggg	23640
tgatctcgtt ggattgcttg gtggactctt ggggtgtggc gtccttggtc ttctcatcc	23700
tccttttctt gatcatttgt atctccccct tgatcattgc tatcatcttg aggtggctcg	23760
tcttcttgat ttgtctcttc atcattttga gccatcctct catittgagt tggtaggat	23820
gcttgcatgg aggaggatgg ttgatcttgt gtaettggag gcttttcgga ttcttagga	23880

cacacatccc	cgatggacat	gttccttagc	gcgatgcacg	gagcctgttc	ttcacctatc	23940
tcgtaagat	caacttgctc	tacttgagag	cagttagtff	catcaaacac	aacgtracaa	24000
gagacttcaa	ctagtcacgt	ggacttgfta	aagaccctat	atgcccttgt	gtttgagtca	24060
taaccaagta	aaaaaccttc	tacagtftta	ggagcaaat	tigattttct	acctctttta	24120
ataagaatga	agcatttgct	accaaaaact	ctaaaaatag	aaatatggg	ctttttacrg	24180
gttaggagtt	catatgatgt	cttcttgagg	atttggtgaa	gatataacrg	gttgatggcg	24240
tagcaggcgg	tgftgactgc	ttcggcccaa	aaacgggttc	gtgtcttgta	ctcatcaagc	24300
atggttcttg	ccatgtccaa	tagagtcca	ttcttctct	ccactacacc	attttgttgt	24360
gacgtgtagg	gagaagagaa	ctcatgcttg	atgccctect	ctcaaggaa	gctttcaatt	24420
tgagagttct	tgaactcagt	cccattgtcg	cttcttattt	tcttgatcct	taagccgaac	24480
tcatttttag	ctcgtctcca	gaatcccttt	aaggctctct	gggtttgaga	tttttctgt	24540
aaaaagaata	cccaagtga	gcgagaataa	tcattracaa	taactagaca	gtacttactc	24600
ccgccgatgc	ttatgtaagc	gacgggccg	aatagatcca	tgtgtaggag	ctccagtggc	24660
ctgtcagtcg	tcattatggt	cttgtgtgga	tgatgagtgc	caacttgctt	ccctgcttgg	24720
catgcgttac	aaatcctgtc	tttctcaaaa	tgaacattgg	ttagtcttaa	aatgtgcctc	24780
ctttttagaa	gcctatgaag	atttttcatc	ccaacatggg	ctagtcggcg	gtgccagagc	24840
caecccatgt	tagtcttagc	aattaaacat	gtgtcgagct	cagctctatc	aaaatctact	24900
aagtatagct	gaccctctaa	cacaccccta	aatgctattg	aatcatcact	tcttctaaag	24960
acagtgcac	ctatatcagt	aaaaagatag	ttgtagccca	ttgacataa	ttgggaacaa	25020
gaaagcaagt	tgtaatctaa	tgaatcaaca	agaaaaacat	tggaaatgga	atggctaggt	25080
gaaatagcaa	ttttacccaa	acctttgacc	aaccttgat	ttccatcccc	aaatgtgata	25140
gctcgttggg	gtctttgttt	ttctcatatg	aggagaacat	ccctttctcc	ccggtcatgt	25200

```

ggttttgtgca cccgctgtcg agtatccaac ttgagccccc ggaatgcataa acctacaaaa 25260
caaaatttagt tctttgtttt aggtacccaa acggtttttg gtccttttagc attagataca 25320
agaactttgg gtacccaasc acaagtcctg gagcctttgt gtttgccccc aacaattttg 25380
gcaactacct tgccagattt gctagtcgat acataagatg catcaaaagt tttaaatgaa 25440
atggcatgat catttgatgc attaggagtt ttctttctag gcaacttggc acgggttggg 25500
tgctatagagc tagatgtctt acccttatac ataaaagcat ggtaggggc agagttagac 25560
ttcttagagt gaattctctt aattttgctt tctgggataac cggcagggtt caaaatgtaa 25620
ccctcgttat cttagaggcat gggagccttg cctttaacaa aattagacaa atttttaggt 25680
ggggcattaa ttttgacatt gtctccctt tgaagccaa tgcctctctt aatgccggg 25740
cgtctccctt tatagagcat gcttctagcc aatttaaat tttcattttc taagtcatgc 25800
tctctaattt tagcattaag ttgtgctatg tgatcattt gttttttaat taaggcaagg 25860
tgatcatgga tagcatcaac attaatatct ctacatctag tgcaaatgga cacatgctca 25920
atagtagatg tagaggggtt graagacttt aattcaataa ctttagcatg caacaaatca 25980
ttcttagttc taaggctaga aatagtagta ttgcaaacat caaaatcctt agccttagca 26040
attaatttct cattctcatt tctaaggcta gcgatggaag cattcaattc atcaatctta 26100
gcaagcaaat caacatcatc atttctagga tcaatgcaaa catgagaatc aaccttagcc 26160
aacaatttag cattttcatt tctaagggtg tctagaatct catggcaagt gcttagctca 26220
ctagataaatt tttcacattt ttctctttct agagcataag catttttaac cttaacatgt 26280
ttcttatttt ccttgattag gaaatcctct tgggagttca agagatcatt cttttcattg 26340
atagcactaa ttagctcatt taatttttcc tttgttctca tgttaagggt ggcaaaaaga 26400
atagcaagt tatctctctc atttttatca tcttcatcac tagatgtttc atatttagtg 26460
gaggactttg attttacctt ctttttgccg tctttggcca tgaggcactt gtggccgagc 26520

```

ttggggaaga ggaggccttt ggtgacggcg atgttggcgg cgtcctcgtc gtcggaggag	26580
tgccttgagc tttcgtcgga gtcccactcc cgacaaacat gggcatcgcc gcccttcttc	26640
ttgtagtaact tcttcttctc ctccctcttg ccttctctgt cgttgccct gtcactgtca	26700
cttgataatg gacatttagc aataaagiga ccgggcttac cacacttgta gcaaaccttc	26760
ttggaacggg atttgtagtc ctcccccttc cgttgcttga ggatttgccg gaagcttttg	26820
atgattaggg ccactctctc gtgtcggagc ttggaggcgt caattgggtg tctacttggc	26880
gtagactcct cctccgttgc ctrgaaggcc acgggttgcg cctcggatgt ggaagggtca	26940
tcaagctcgt tgaacttctt ggagccctta atcatgcatt caaaactaac aaaattcccg	27000
atgacttcct cgggggtcat ttgtgtatat ctaggattgc caggaattaa ttgtacttga	27060
gtagggttaa ggaaaataag ggctctcaga ataaccttaa ccacttcgtg gtcacccrat	27120
tttgtgtcc cgaggttgcg cacttgggtc accaagggtc tgagccggtt gtacatgtct	27180
tgtggctcct ccccttggcg aagaagggaag cgaccgagct cccctcgtat cgtttccgc	27240
ttggtgatct tgggtgagtc atcaccttca tgcgcctctt tgagtaggtc ccaaatctcc	27300
ttggcgttct tcaaccttgc tactttgttg taactctctt tgrttaaaga ggcaaggaga	27360
atggttgtgg cttgagagtt gaagtgtctg atttgggcca cttcgtccgt gtcgtagtcc	27420
tcaccccta cggatggtac ctgtacacca tactcaacaa catcccataa tcttttgtgg	27480
agagagggtt gatgaaatcg catcaaatga ctccacatag cataatcttc accattaaaa	27540
gttgggtggt tgcctaattg gacggaaagt aaagggtgat gtttaggaac gcgagggtag	27600
cgtaggggac ctactatcc ttcttacgct ctgggcgttt agaagtgaag gacgccgcgt	27660
cggagccgga ggtggagatc gatgaagtgt cggctctgta gaagaccac ttctcatcc	27720
ttttgtgctt gtcccaactc cgatggggct tgtagagaaga tttttcttc ttctcttat	27780
ggtgagaaga ggaagatctt ttctccttcc gcttggagga ttcttcttc ttctctcttc	27840

tcctgggtgcg	ggattctctcc	gatgaagatg	aagtgtctccc	tgggcttgta	gtaggcttgt	27900
cgtcgcctgg	ctccatcttc	ttcttggcgt	gactctccga	catcacttcg	agcgggttagg	27960
ctctaattgaa	gcaccggggt	ccgataccaa	ttgatagtcg	cttagagggg	ggtagaatagg	28020
gcgaaactga	aattttacaaa	aaataatcac	aactacaagc	cgggggttagc	gttagtaata	28080
ataaattgagt	cttcaagaga	gggcgcacaaa	caaatcgcaa	gcaaataaag	agagtgacac	28140
gtggatttgt	tttaccgagg	ttcgggttctt	gcaaacctac	tccccgttga	ggaggccaca	28200
aaggccgggt	ctctttcaac	ccttccctct	ctcaaacggg	cctcgggacc	gagtgaagctt	28260
tcctttctct	caatcaaccg	ggaacaaaagc	ttccccgcaa	gggccaccac	acaatcgggtg	28320
ccctctgctt	tggttacaat	tgagtgttga	tcacaagagc	ataagagaaa	gaaagaatgc	28380
gatccaagcg	caagagctca	aaagaacaag	gcaaatacact	ctcactagtc	actagggttt	28440
tgtgtggaat	tggagaggat	ttgatctctt	tgaatgtgtc	tagaattgaa	tgcctagctc	28500
tigtaagtgg	ttgagaagtg	gaaaacttgg	atggctaiga	atgtggggtg	gttggggtat	28560
ttatagcccc	aaccacaaaa	catgaccggt	ggctggaggg	ttctgttcga	tggcgcaccg	28620
gacagtcagg	tgcacaccgg	acagtcgggt	gccccgcca	cgtcatcggt	gccgttggat	28680
tctgaccggt	ggagttctct	acttgtgggc	ccgcctgggt	gtcgggtgca	caccggacat	28740
gcactgtttg	atgtccggtg	caccggtatg	ggcagccctg	acgtctgggc	gcgctgcgcg	28800
cgcatttaat	gcaccgcagg	gagccgttgg	cggcgcaggg	agcgtttgct	cgcctggcac	28860
accggacagt	ccggtgcaca	cgggacagtc	cgggtgaatta	tagcggagcg	gtcgcgcgcg	28920
gaacctcgagg	ctggcgaggt	caggaggccg	agcttccttg	gagcaccgga	catgtccggt	28980
gcacaccgga	cagtcgggtg	aattatagcg	cgcgggcttc	cacgaattcc	cgagggcgaa	29040
gggttggagt	ctgagtcctc	tgggtgcaccg	gacaggtact	gttcactgtc	cgggtggcaca	29100
cgggacagtc	cgggtgcgcca	gaccaggggt	gccccgggtt	gcccccttgc	tcctttattg	29160
aatrcaaaact	tgggtctttt	attggctgag	tgtgaacctt	ttacacctgt	ataatctata	29220

cacttggggca aactagtttag tccaaagatt tgtgttggac aattcaacca ccaaaattat 29280
 ataggaacta ggtgtaagcc taattccctt tcagtctttt tattggctga gggtagaact 29340
 tttaacacctg taaaatctat acacttgggc aaactagtta gtccaattat ttgtgttggg 29400
 caattcaacc accaaaatta tttaggaact aggtgtaagc ctaattccct ttcagcgarg 29460
 cgccaagtgc ttctgtctgc tgggcgatga agaggagctc taccatcgca gccctcggg 29520
 catcttcag cgatgcattt ccctgcgga aggtcgggaa ctgttgcag aaatacactc 29580
 gggggcttgc ggccatcacg cagcaccctg agccttctgc gggatgtt tccgacaagg 29640
 cttctactgg ccaacggcgg tggatgacgc cactagaatt ttccgcacct gcgaagggtg 29700
 ccaatttat ggcgaagcaga cccacctgcc cgtcaggct ctgcagacaa taccatcac 29760
 ctggcccttc gctgtatggg gtctggacct cgtcggctcc ttgcagaagg cgcctggggc 29820
 tacacgracc tgcgtgtcgc catcgacaaa ttctccaagt ggcgcagggt ccgaccttg 29880
 aacagcatca ggtccgagca ggcgggtggcg ttcttcacca acatcatca tgcctcggg 29940
 gtccgaact caatcatcac cgacaacgggt acccagttca cccgtcgca ttaactctgc 30000
 ggcgggacac gggcgccctc tggcgggaga agtgcgcga gcttcgctt cgcctgaata 30060
 accgcgtcaa aaagaggtac gccacgtgt tgggtttcgt atctcttcc ttttccctt 30120
 ttctctatct ctgtcaacag ggaacgggaa aggggatacc cggaaaagga ccttcttcg 30180
 cgaaggaaacc gggctccgag cccctctact gatcaggggt tcgaagactg gccctccgaa 30240
 gggttcaaca gtgccttag atgcgtggg cccgacaacc actactggtc aggggttcga 30300
 agggcagccc ccaaggggtt ctatggcgc ctcaggctac tcgggtccg cgcctattac 30360
 tgatcagggg ttcgaaaggct ggcctccgaa gggttcacag tgcctcaga caccgagcga 30420
 gggatgacca ggggtacgtt cgatcacataa ccgaggtcgc ggttgcgtc ccgaggtacc 30480
 ctaggacatt tccgagacca gggggaacga tcttgaacg gaatccatc ggaggggggc 30540

atcgagccct cggaccctgt cggcagggga cggggtccgg caaatcaccc gcaggtaactt	30600
ttgggcgtgc ctctggggccc ctagccgacc cccaacgaac ggggcacgga cgtccactcg	30660
gattaccergc ttgcagctca ccggagacac caigtctgat gccatcgag ggtaacatgg	30720
cgcactcccc cctcctcttt ggggaaaggg gacgtagggg cgtatgtaaa aagccgagtc	30780
tgtccctgat cgtctctctg cctgtgtcag aggcctgggg gctgctctcg cgaaaaacgg	30840
ctcggccga accgttgaca gcgtcaacat accagcccga gagcttgggc ccgaccgtg	30900
cacccgggct acggccagtt cgcattgaggg aacgaccaga ccagccgaag cgttacgcaa	30960
ggtattaaga cctcgaagga gtgtaacrac tctctcgagg cctcggggct acaccggcg	31020
ggcgcgtcg cgcgaccca ccggaacgaa atgcaaccga gaaaggctgg tccccctgca	31080
aaaaagtcg acgaaagctt ccaagcgagt gctaacactc ccttcgaggg tcgggggcta	31140
ctgtcgggga ccataattag gggtaacctc aagacgcta attctcagct ggtaaccccc	31200
atcataataa agctgcaaaag gccatgatggg tacgattaaq tcagggatcg gtccacacga	31260
gtaactcgat cagctttrac ccgagctag cctcggcraa gggcagccga cctcgagaga	31320
cttcggtctc gcargaggcc ccccttttta cggcggacac atcaccggct cgcccaaggg	31380
cttggtctcg ctragaagta acctgacta aatcgccaca ccgactgacc aagttgcagg	31440
agcatttaac gcaaaaggtg cctgacacct ttatcctgac acgagccccc cggcagagcc	31500
gaagtgaacg ccgtcactcc accgctcrac tgaccagtct gacagaagga cagcgccgcc	31560
tgcgccactc cgactgcagt gccactcgac agagtgaatc tgacaagcag tcggggcctg	31620
ccaaagggcg catgggaaac tccgtctcgc ccgaccrag ggctcggact cgggctaata	31680
cccgggaagac ggcgaactcc gctccgctcg acccagggc tcggactcgg gctaagagcc	31740
ggaagacggc gaactcctt cgcctcgacc ccagggctcg gactcgggct aagaccgga	31800
agacggcgaa ctccgctcrg cccgactcca gggctcggac tcgggctaag atccggaaga	31860

cggcgaactc cgtccgccc gaccccaggg ctccgactcg ggctaagacc cgggaagacgg 31920
 cgaactccgc tccgcctcgc cccagggctc ggactcgggc taagaccrcc aagacggcga 31980
 actccgctcc gcccgacccc agggctcggg ctccggctaa gaccgggaag acggcgaatc 32040
 tccgcctcgc cggaccccag ggctcggact cggccctggc ctccggccaa cgatctccgc 32100
 ctgccccgac cggggctcgc ggctcggcct cggcaacggg aggcnaactc gacctcgact 32160
 tcggaggagc cccacgtrg ccttgcttag ggtacaggtc cgcacgtca acaggaagcg 32220
 ccatcaccaa tctaccccg gctgacttgg gacacgaagg acaagaccgg cgtcccatct 32280
 ggccagctcc gccggatggg caatgatggc gcccccaag ctctgtgacg acggcggctc 32340
 ttagctctct tacggcagca gagcgacgtc agcaaggact cgaccgctcc aacagctgtc 32400
 cctcggccag gctccgtcgc tectcgaca gccacgacat cagccagca aggtgccaa 32460
 acctctccgg ctgccacatt ggcatgtacg cggggcgta gctctctctc tctctctctc 32520
 cgctagacac gtagcactct gctacccca ttgtacacct ggatctctc cttacgacta 32580
 taaaaggaag gaccagggcc ttcttagaga aggttggrcg cgggggaccg aggcagggac 32640
 aggcgctctc ttggggccgc tcgttccct caccggcgtg gacgcttgta acccctact 32700
 gcaagcgcac ctgacctggg cgggggacga acacgaaggc cgggggactt ccacctctct 32760
 caccctrgac tccggccaac tggctctcc ccccttcggg ctggrccaag cgtcgcactc 32820
 atctgggctg gggcacgtag cacactcact cgtgggetta ggccccct gtctcgaaac 32880
 gccgacacta tcggtatggg gggggcaggg agtaatttta tgcttatatg ttgatgacat 32940
 tctaactctg gggacgagtc ttgatgtgat taaagagaca aaagactttc tgtctaataa 33000
 ttttgaatg aaagatttgg gagaagctga tgttattctt aacattcagc tacigagaga 33060
 aggcatttgg gggatcacac ttgtgcaatc ccattatgtg gaaaagggtt tgagtcgttt 33120
 tggtttttagc gaatgtgaac ctgctcaac gcttatgat cctagtaagc tattaaagaa 33180

aaatcgaagg atagtiaggg atcaattgag atattcccaa ataattgggt cactcatgta	33240
tttagctagc gctacgaggg ctaacatctc atttgctgtg agcaaaactta gtctgattgt	33300
ttcaaatccg ggagatgatc actggcgtgc tcttgagaga gttttgcgct atctaagggg	33360
tactatgagt ttaggcatac attataccgg gtacccaaca gtctggagg gttattgtga	33420
tgc aaactgg atactctgat ctgatgagat atatgccaca agtggatata gtttttcaat	33480
tggaggtagt grtgtttcat ggaagtcttg caagcagacc atcttaacga ggtcgactat	33540
ggaagcagaa ctacacagcat tagataccgc ttcagttgag gctgagtgcc ttrgtgaact	33600
ccttatggat ttaccggtag ttgaaaaacc tgtgccggct atttccatga actgtgataa	33660
tcagactgtg ataattaaga taacacagttc taaggataat atgaagtcga caaggcacat	33720
aaagaggcgt ttgaaatctg tcaggaaatt gagaactcc ggagtaatag cgttggatta	33780
tgtccatacg tctaaaaatc tggcagatca atttactaag gggctatcac gtagtgtgat	33840
agatagtgca tcaagtgaga tgggcctgag acccacctaa agtttatcat agtggtaacr	33900
tgttctatgt gatcggagat cccgtgaatt agaattggta aacaagctag tggtagactg	33960
agaggaaaga cctttaataa ggctcatttc agatgcatac ctttctttac tgtaaggtag	34020
gttgggtgtt acactttaat atgttccaag tggctttgtg aagcaagat gttgtcttac	34080
agaacatctt tagaggaaca tacctatatg ggttaactgc tagtcacagt tlatgagatc	34140
tgggtgggtt ctagataccc atgaaaggct atggagtttg acttatatgc tccaaccaga	34200
ggggatgcgt tcaacaatct agtactggta aagagittag atgaaactca ttcacgcaa	34260
aactgccaat tcaaggctta gtccattgtg cagttgtggt caagtgtagt ctaagttcta	34320
ggtaggatgt caacttaaca gtctccatct aaacaccagt atatcaaacg tttagatga	34380
tgagagcttt ttgtgtgac ttagcatttg gtggggattg ttggattaat gtgggcttgg	34440
cccaaatcaa tattcaataa tagtcaatgc taatggccc ctttaatgct atgggtgtact	34500

```

aattatttag taccatattg gaagttcaaa ggacaaatca atcaacttaa atagggtggac 34560
cattgggtgca tctattgaga agttgagaaa aggacgaagg actgccacac gcgcgcgcgc 34620
cgcgcgcgcgc cgcgcgcgcgc gccaggcrrgg gccgtgtccg tgttcgaata ttcccttcaa 34680
acgggttgcgc attttgcctg gagcgatgac cgtcatgata accgcccgtt tcttgtctta 34740
tggctaglaa cggacgtcag ttactgtcgt cagtttcag ttctaattgc cgaccgtttc 34800
tgtccgttgt tcttctccct ccttctgacc gccatataaga atggagagggg agggctcttc 34860
cagttatgcg aattatctca cagcaattgc aaacaacaca ttcccgttcc atcttctgcg 34920
agcacagaga gagggggaga gcaggcctcc gaaatcactg accgcagaga tacacttgca 34980
cgggtgtgcg ggcatcaga tttttgggga gcgtcttcgc gactgctcgc gtgatctgtt 35040
tgtccagctg cttcgttcac agcttgttgt tcgtcgccct cccgagttga cgcgtgctgc 35100
tgttcttctt cccggcgacc gttcgagggg ctgcacagcg tacatcttcc tgcaccgact 35160
tcgtacggct acatcgaaca aacacacgag atgtctcgtg tgaatggagc cactgatgcc 35220
ttgagcatcg gtccctccgc tgggtacact ctgtttatcg tatttgtaca tgtttcattg 35280
ctgtttacta cttatgctgag tagttatata cacatgcaca tacatgtcat cacatatatc 35340
gcactgtttt tctggattaa attaaaacta aaaatgccta actttctaac a 35391

```

<210> 72

<211> 5966

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Конструкція експресії Cas9

<400> 72

```

gtgcagcgtg acccggctcg gccctctctc agagataatg agcattgcct gtctaagtta 60
taaaaaatta ccacatattt tttttgtcac acttggttga agtgcagttt atctatcttt 120
atacatatat ttaaacttta ctctacgaat aatataatct atagtaetac aataatatca 180
gtgttttaga gaatcatata aatgaacagt tagacatggc ctaaaggaca attgagtatt 240
ttgacaacag gactctacag ttttatcttt ttagtgtgca tgtgttctcc ttttttttgg 300
caaatagcct cacctatata atacttcata ctttttatta gtacatccat ttagggttta 360
gggttaatgg tttttataga ctaatttttt tagtacatct attttatctt attttagcct 420
ctaaattaag aaaactaaaa ctctatltta gtltttttat ttaataattt agatataaaa 480
tagaataaaa taaagtgact aaaaattaaa caaataccct ttaagaaatt aaaaaaacta 540
aggaaacatt tttcttgthf cgagtagata atgccagcct gttaaacgcc gtrgacgagt 600

```

ctaacggaca ccaaccagcg aaccagcagc gtcgcgtcgg gccaaagcgaa gcagacggca 660
 cggcatctct gtgcgtgcct ctggacccct ctcgagagtt ccgctccacc gttggacttg 720
 ctcgcgtgfc ggcatccaga aattgcgigg cggagcggca gacgtgagcc ggcaaggcag 780
 ggggcctcct cctactctca xggcaccggc agctacgggg gattccttfc ccaccgctcc 840
 ttgcgtttcc ctctctcgcc cgccgtaata aatagacacc cctccarac cctttttccc 900
 caacctcgtg ttgttcggag cgcacacaca cacaaccaga tctccccaa atccaccctt 960
 cggcacctcc gttcaagggt acgccgctcg tcttccccr ccccccttc taccttctct 1020
 agatcggcgt tccgggccat gcattggtag ggcccggtag ttctacttct gttcatgttt 1080
 gtgttagatc cgtgtttgtg ttgatccgt gctcctagcg ttctacacg gatgcgacct 1140
 gtacgtcaga cacgttciga ttgctaactt gccagtgttt ctccttgggg aatcctggga 1200
 tggctctagc cgttcgcgag acgggatcga ttcatgatt tttttgttt cgttgcatag 1260
 ggtttgggtt gcccttttc tttatttcaa tatatgccgt gcacttggtt gtcgggtcat 1320
 cttttcatgc tttttttgt ctiggttggt atgatgtggt ctggttgggc ggtcgttcta 1380
 gatcggagta gaattctgt tcaaactacc tgggtgattt attaatittg gatctgtatg 1440
 tgtgtgccat acataattcat agttacgaat tgaagatgat ggatggaaat atcgatctag 1500
 gataggtata catgttgatg cgggttttac tgatgcatac acagogatgc tttttgttcg 1560
 cttgggttggt atgatgtggt gtggttgggc ggtcgttcat tcgttctaga tcggagtaga 1620
 atactgttfc aaactaccig gtgtatttat taattttgga actgtatgtg tgtgtcatac 1680
 atcttcatag ttacgagttt aagatggatg gaaatatcga tctaggatag gtatacatgt 1740
 tgatgtgggt tttactgatg catatacatg atggcatatg cagcatctat tcatatgctc 1800
 taaccttgag tacctatcta ttataataaa caagtatgtt ttataattat ttgatcttg 1860
 atatacttgg atgatggcat atgcagcagc tatatgtgga ttttttttagc cctgccctca 1920

tacgctatTT atttgctTgg tacTgtttct tttgtcgatg ctracctgt tgtttgggtgt	1980
tacttctgca ggtcgactct agaggatcca tggcaccgaa gaagaagcgc aaggtgatga	2040
gcgacctcgt cctcggactc gacatcggaa taggcagcgt cggagtcggt atcttgaaca	2100
aggtcacrgg cgagatcatc cataaaaaaa gcaggatcgt aagtTctTgc ttctaccttt	2160
gatatatata taataattat cattaattag tagtaatata atatttcaaa tatttttttc	2220
aaaataaaaag aatgtagtat atagcaattg cttttctgta gtttataagt gtgtatatTT	2280
taatttataa cttttctaatt atatgaccaaa aacatgggtga tgtgcagttc ccagcagcac	2340
aagetgaaaa taacctcgtc agaaggacca accgccaagg caggaggctt gcacgcagga	2400
agaagcacag aagggtgagg ctcaaccgcc tcttgaaga gagcggattt atcacagact	2460
tcaccaagat ctcaattaat ctcaaccctt accagctcag agtcaagggg ctracagacg	2520
agctcagcaa cgaggagctc ttrctcgccc tcaaaaatat ggTcaagcac agggggcatc	2580
gctacctga cgacgcata gacgacggaa acagcagcgt cggcgactac gccagatcg	2640
traaggaaaa tagtaagcag ctcgagacca agaccccagg acagattcag ctggaacgt	2700
accagacata cggccagctc agagggcact traccgtcga aaaggacggc aagaagcacc	2760
gcctcattaa tgtcttcccc acaagcgctt acaggagcga agcactcggg attctccaga	2820
cccagcagga gttcaacccc cagatcaacg acgagttcat taatcgctac ctagagatcc	2880
tcacrggcaa gcgcaaatat tatcaggac cagggaaatga aaagagccgc acagactatg	2940
gacgctarag aacragcggc gagacctcg acaacatatt cggcatctc atcggcaagt	3000
gcaccttcta cctcgacgag ttcagagcgg caaaggcatc ctataccgcc caagagttca	3060
acctactaaa cgaccttaac aacttcacag tccccaccga aaccaaaaaag ctacgcaagg	3120
agcagaagaa tcaaatcatt aattacgtca agaattgaaaa ggcgatgggc ccagccaagc	3180
tcttcaagta catcgcaag ctcttcagct gctatgtcgc cgacatcaag ggataccgca	3240

tcgacaaaag	cggcaaggcc	gaaatccaca	ccttcgaagc	ctaccgcaag	atgaaaaacc	3300
tcgagaccct	cgacatcgag	caaatggacc	gcgagaccct	cgacaagctc	gcctacgtcc	3360
tcacattaaa	cacagagcgc	gaaggcatcc	aggaggcact	cgaacacgag	ttcgcagacg	3420
gctcttcag	craaaaagcag	gtcgaacgaac	tgttccaatt	ccgcaaggcc	aacagcagca	3480
ttttcgaaaa	aggctggcac	aatttcagcg	tcaagctcat	gatggaactc	atcccragcc	3540
tctacgaaac	cagcgaggag	caaatgacca	tcctcacaag	gctrggcaag	cagaagacca	3600
ccagcagcag	caataaaaaca	aaatatatcg	atgaaaaact	cctcacagag	gaaatctaca	3660
accccgctgt	cgcaaaagagc	gtcaggcagg	ccataaaaat	cgtaaacgcc	gccatttaag	3720
agtaaggcga	cctcgacaac	atcgtcacgc	agatggcaag	ggagaccaac	gaggacgatg	3780
aaaagaagc	catccagaag	afacagaagg	ccaacaagga	tgaaaaagac	gcagccatgc	3840
tcaaggcagc	caaccaatat	aatggcaagg	cragctccc	acactcagtc	ttccacggcc	3900
acaagcaact	agccaccaag	atagcctgt	ggcaaccaaca	aggcgaacgc	tgcctctaca	3960
caggcaagac	catcagcacc	cacgacctca	tcaataatag	caaccagttc	gaggtcgacc	4020
acatctctcc	actcagcacc	accttcgacg	acagcttcgc	caacaaggtc	ctcgtctacg	4080
caaccgcaaa	ccaagagaag	ggacaaaagaa	ccccgtacca	agcctctgac	agcatggacg	4140
acgcctggag	cttcgcgaa	ttaaaagcct	tcgtcaggga	gagcaagacc	ctcagcaaca	4200
agaagaaaga	gtacctcttc	accgaggagg	acatcagcaa	attcgacgtr	cgcaagaagt	4260
tcacgaarg	caacctcgtc	gacacaaggt	acgcragcag	agtcgtcttc	aacgcactcc	4320
aggagcactt	cagagcccac	aagatcgaca	ccaaggtcag	cgtcgtcaga	ggacagtcca	4380
ccagccaact	cagacgccac	tgggggatcg	agaagacarg	cgacacctac	caccaccarg	4440
ccgtcgacgc	cctcatcacc	gragcaagca	gccaaactcaa	ctcttggaag	aagcagaaga	4500
acacccctgt	cagctacagc	gaagarragc	tcctcgacat	agagaccggc	gagctcatca	4560

gcgacgacga atacaaggag agcgtcttca aggccttcta ccagcacttc gtcgatacat 4620
tgaagagcaa agagttcgag gacagcatatc tcttcagcta ccagggtcgac agcaaattca 4680
accgcaaaat aagcgagcgc accatctatg ccacagaca ggccaaggtc ggaaaggaca 4740
aggccgatga aacttacgtc ctgggcaaaa taaagacat ataccccag gacggatagc 4800
acgcattcat gaagaictac aagaaggaca agagcaagtt cctcatgtac agacacgacc 4860
cacagacatt cgagaaggtc atcgagccca tcttcgaaaa ctaccccaac aagcaaatat 4920
atgaaaaagg aaaggaggtc ccatgcaacc ccttcctaaa atataaagag gacgacggct 4980
acatcaggaa gtacagcaag aaaggaaaacg gccccgaaat caagagcctc aaatactatg 5040
acagcaagct cggcaaccac atcgacatca cccccaagga cagcaacaat aaagtgctcc 5100
tccaaagcgt cagccccctgg agagccgacg tctacttcaa caagaccacc ggaaaatacg 5160
agatcctcgg cctaaagtac gctgacctcc aattcgaaaa aggcaccggc acatataaga 5220
tcagccagga aaaatacaat gacatcaaga agaggaagg agtcgacagc gacagcgaat 5280
tcaagttcac cctctataaa aatgacctcc tctctgtcaa ggacaccgag accaaggagc 5340
agcagctctt ccgtttcctc agcagaacca tgcccaagca gaagcattac gtcgaattaa 5400
aaccctacga caagcagaag ttcgaaaggc gcgaagcctt aattaaagtc ctgggcaacg 5460
tcgccaaacg cggacagtcg aaaaaggggc tcggcaaatc aaatafcagc atatacaagg 5520
tccgcacaga cgtctctgga aaccaacaca tcatcaagaa cgaaggagac aagcccaagc 5580
tcgacttcaa gagaccacgg gaccgccacg atggcgagct gggaggccgc aagcgggcaa 5640
ggtaggtacc gttaacctag acttgtccat ctcttggtat ggccaactta attaatgtat 5700
gaaataaaaag gatgcacaca taglgacatg cttaatracta taatgtgggc atcaaagtg 5760
tgtgttatgt gtaattacta gttatctgaa taaaagagaa agagatcatc catatttctt 5820
atcctaagt aatgtcacgt gtcittataa ttctttgatg aaccagatgc atttcattaa 5880
ccaaatcat atacatataa atattaatca tatataatta atatcaattg ggtttagcaaa 5940
acaaatctag tctaggtgtg ttttgc 5960

5

<210> 73
<211> 4377
<212> ДНК
<213> Штучна
<220>

10

<223> SP Cas9, застосовувана у прикладі 4
<400> 73

```

atggcaccga agaagaagcg caagggtgatg gacaagaagt acagcatcgg cctcgacatc      60
ggcaccgaact cgggtgggctg ggccggtcatc acggacgaat ataagggtccc gtcgaagaag      120
ttcaagggttc tcggcaatat agaccggccac agcatcaaga aaaacttgat cggcggccctc      180
ctgttcgata gggcgagac cggggaggcg accaggctca agaggaccgc caggagacgg      240
tacctaggtc gcaagaacag gatctgctac ctgcaggaga tcttcagcaa cgagatggcg      300
aagggtggacg actccttctt ccaccgctc gaggaaatcat tcttggtgga ggaggacaag      360
aagcatgagc ggccaccaat ctccggcaac atgtctgacg aggttaagtt ctgcttctac      420
cttgatata tatataataa ttatcattaa ttagtagtaa tataatattt caaatatttt      480
tttcaaaata aaagaatgta gtatatagta attgcttttc ttagtittat aagtgtgtat      540
attttaattt ataacttttc taatatatga ccaaaacatg gtaatgtgca ggtggcctac      600
cagagaaggt acccgacaat ctaccacctc cgggaagaac tggtaggacg cacagacaag      660
ggggaccttc ggctcatcta ccttgcttc ggcctatga tcaagttccg cggccacttc      720
ctcatcgagg ggcacctgaa crrggacaa tccgaggtgg acaagctgt catccagctc      780
gtgcagacgt acaatcaact gttcgaggag aaccccataa acgctagcgg cgtggacgcc      840
aaggccatcc tctgggccag gctctcgaaa tcaagaaggc tggagaacct tatcgccag      900
ttgccaggcg aaaagaagaa cggcctcttc ggcaacctta ttgcgtcag cctcggcctg      960
acgccgaact tcaaatcaaa ctccgacctc ggggaggagc caaggtcca gctctcaag      1020
gacactaag acgaagacct cgacaacctc ctggcccaga taggagacca gtacgggac      1080
ctcttctctg ccgccaagaa cttctccgac gctatctctg ttagcgacat ccttcgggtc      1140
aacaccgaaa ttaccaaggc accgctgttc gcraggatga ttaaacgcta cgacgagcac      1200
catcaggacc tcacgtctct caaggcactc gtcggtcagc agctcccgga gaagtacaag      1260
gagatcttct tcgaccaatc aaaaaaggc taccgggat atatcgacgg cggtgccagc      1320
caggaagagt tctacaagtt catcaaacca atcttgaga agatggacgg caccgaggag      1380

```

ttgctgggtca agctcaacag ggaggacctc ctraggaagc agaggacctt cgacaacggc	1440
tccatccccg atcagatcca cctggggcgaa ctgcatgcc a tctgcggcg ccaggaggac	1500
tictacccgt tctgaagga taaccgggag aagatcgaga agatcttgac gtcccgcatc	1560
ccatactacg tgggcccgct ggctcgggc aactcccggt tcgctggat gaccgggaag	1620
tggaggaga ccatcacacc ctggaacttt gaggaggtag tcgataaggg cgctagcgct	1680
cagagcttca tggagcgcat gaccaacttc gataaaaaacc tgcccaatga aaaagttctc	1740
cccaagcact cgctgctcta cgagtaactc accgtgtaca acgagctcac caagggtcaaa	1800
tacgtcaccc agggcatgcg gaagcggcg tttctgagcg gcgagcgaga gaaggcgata	1860
gtggaccttc tcttcaagac caacaggaag gtgacgtga agcaattaaa agaggactac	1920
ttcaagaaaa tagagtgttt cgacttcgtg gagatctcgg gcgtggagga tcggttcaac	1980
gcctcactcg gcacgtatca cgacctctc aagatcatta aagacaagga ctctctcgac	2040
aacgaggaga acgaggacat cctcgaggac atcgtcttca cctgacctf gttcgaggac	2100
cgcgaaatga tggaggagag gctgaagacc tacggctacc tgttcgacga caagggtcatg	2160
aaacagrtca agaggcgccg ctacactggt tggggaaggc tgtcccgcaa gctcattaat	2220
ggcatcaggg acaagcagag cggcaagacc atcctggact tctcaagtc cgacgggttc	2280
gccaaaccga acttcatgca gctcatcac gacgactcgc tcacgttcaa ggaagacatc	2340
cagaaggcac aggtgagcgg gcagggtgac tctctccacg aacacatcgc caacctggcc	2400
ggctcgccgg ccattaaaaa gggcatcttg cagacgggtca aggtcgtrga cgagctcgtg	2460
aagggtgatgg gcgggcacaa gcccgaaaat atcgtcatag agatggccag ggagaaccag	2520
accacccaaa aagggcagaa gaactcggcg gaggcgatga aacggatcga ggagggcatt	2580
aaagagctcg ggtccagat cctgaaggag caccctgtg aaaaaccra gctccagaat	2640
gaaaagrtct acrtctacta cctgcagAAC ggacgcgaca tgtacgtgga ccaggagctg	2700

gacattaatc ggctatcgga ctacgacgtc gaccacatcg tgcccgagtc gttcctcaag 2760
gacgatagca tcgacaacaa ggtgttcacc cggtcggata aaaatcgggg caagagcgac 2820
aacgtgccca gcgaggaggt cgtgaagaag atgaaaaact actggcgcca gctcctcaac 2880
gcgaaactga tcacccagcg caagttcgac aacctgacga aggcgggaacg cggtaggcttg 2940
agcgaactcg ataaggcggg ctccataaaa aggcragctgg tcgagacgcg ccagatcacg 3000
aagcatgtcg ccagatcct ggacagccgc atgaatacta agtacgatga aaacgacaag 3060
ctgatccggg aggtgaaggt gatcacgtg aagtcacaagc tcgtgtcgga ctcccgcaag 3120
gacttccagt tctacaaggt ccgcgagatc aacaactacc accacgccc aagcgcctac 3180
ctgaatgcgg tggtcgggac cggcctgac aagaagtacc cgaagctgga gtcggagttc 3240
gtgtacggcg actacaaggt ctargacgtg cgcaaaatga tcgccaagtc cgagcaggag 3300
atcggraaag ccacggcaaa atacttcttc tactcgaaca tcatgaactt ctccaagacc 3360
gagatcacc tcgcgaacgg cgagatccgc aagcgccgc tcacgaaac caacggcgag 3420
acggcgagga tcgtctggga taaggccgg gatttcgga cggtcgcaa ggtgctctc 3480
atgcrgcaag tcaatatcgt gaaaaagac gaggtccaga cgggcgggtt cagcaaggag 3540
ttcatccttc cgaagcgcaa ctccgacaag ctcacgcca ggaagaagga ttgggaacccg 3600
aaaaaatatg gcggcttrga cagcccgacc gtccataca gcgtcctcgt cgtggcggaag 3660
gtggagaaag gcaagtcaaa gaagctcaag tccgtgaagg agctgctcgg gatcacgatt 3720
atggagcgggt cctccttcga gaagaacccg atcgacttcc tagaggccaa gggatataag 3780
gaggtaaga aggacctgat tattaaactg ccgaagtact cgctcttcga gctggaaaac 3840
ggcgcgaaga gaatgctcgc ctccgcaggc gaggtcgaga agggcaacga gctcgcctc 3900
ccgagcaaat acgtcaattt cctgtacctc gtagccact atgaaaagct caagggcagc 3960
cggagggaca acgagcagaa gcagctcttc gtaggcagc acaagcatta cctggacgag 4020
atcatcgagc agatcagrga gttctcgaag cgggtgacct tcgccgacgc gaacctggac 4080
aaggtgctgt cggcatataa caagcaccgc gacaaacca tacgcgagca ggcrgaaaat 4140
atcatccacc tcttcacctt caccacctc ggcgtctcgg cagccttcaa gtacttcgac 4200
accacgattg accggaagcg gtacacgagc acgaaggagg tgctcgatgc gacgtgac 4260
caccagagca tcacagggct ctatgaaaca cgcctcgacc tgagccagct gggcggagac 4320
aagagaaccac gggaccgcca cgaaggcgag ctgggaggcc gcaagcgggc aaggtag 4377

	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> ZM-U6:08CR1	
5	<400> 74	
	gtacgtaacg tgcagtac	18
	<210> 75	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> ZM-U6:45CR1	
	<400> 75	
	gcataatgag gatcgaggat g	21
15	<210> 76	
	<211> 18	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
20	<223> ZM-U6:10CR3	
	<400> 76	
	gctcgtggtg gagataca	18
	<210> 77	
	<211> 14124	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Матриця для репарації ДНК CTL1-TS8	
	<400> 77	
	cagaattttac gggtccaggcac gggcatgccg cgcgggctga ctttgcctca ctgaactcga	60
	catgtgcgga ttccatcgcg gcgtagcgta gccaaaccga acgcaaacgg atttcatctt	120
	ttttttttat tatgaacaaa aggagatcga gagaabccgtg aacggtaaat aatatactcg	180
	atcccatgca tgcacgcctg ctgggtcgat ctgcctctcg ctgcgccag acgaacatgc	240
	atgctgggtca ggctcaacgc ttaggcgggc aagctgtggg aggcacatgg atgggagagg	300
	aggacacatg catgctggcc agtcaggcac tgtgctggca catgaggtag ggcctagggg	360
	gcccccgcc agtgctcagg ccgcctgcct gcatgcccc cctgctgctc gaccgaacaa	420
	cggtggatgc ctggattgat gcaacagttt ggacggagg accatacgtt atgtaccagt	480
30	atctaacgcc gacaccgtcg acgagtaaga ggtcgtggcc ggctgcccac aegttctgtgt	540
	gaacctcacc atcgacacca ccgtcgcctt ggggcttag gccttgaact ccaacatcac	600
	attcctctac aactgcatga agaacattac cctaccctct gtcattggaac tgagtgggtt	660
	cccacaacaa caagaagata gatgtaggtc gtacgtgctg tgggctggcg ggatcacggg	720
	tgctcaggcg tacgggtatg ggtgcgagga cttaggtgta gcgtcggagc tggatgtaca	780
	caaaaaggga gaaggcgatc caccctcggg acggatcgct ccctcgggtt gccgcctgac	840
	gggatcgagc tgaactacga cactcactct aagcagtggg acctagggat gaaaacggct	900

```

ggtaaacact aaagcaatta ccgttttcct atttttttta tcgaaaacaa aatcgaaaac 960
ggtaacttcg gaaatggaaa cgatctcggt atttcggaaa catcgcaaac gaaagttcgg 1020
tgcgaaaaat acacaagtaa cggtcgaaat ctaaaatcgc atcgataaac atatcaaaact 1080
tcataatata acaaaagtga caaaagatca caaagaccac aagttcacaa ttcatgatat 1140
aacaagttaa aaatataaca agttcacaaag gatcacaaat ttataatata aaaaaattac 1200
aaagatcaca agttcacaaat ataacaagtt cacagtataa caagttcata aagatcacaa 1260
gttcacaaac tcaagggtca caattcacaa tatccactcg atttagctga catggcatgc 1320
ttactcarga aatatttttt cctcaaataa agagtttttc acagactcgt aggaaaaacc 1380
taaaatctag tatgtggaaa agacagactg tcggctctat cattatatac tactaataca 1440
taacatgigg acagaaaatg gtggattcgt tcgagagacc aaatcgtaa tctcaactgc 1500
cttccaacac tatctatcaa aaaaaatttt aaggcgctca aaaaatocaa aaaataagta 1560
atcttatct agagacgtac aggcgatgcg aaaaaaatca catgctgaat aatttcgaaa 1620
aaaattccgg aaaattctga gacataaatc cgglaatttc cgacaaaaac cggtaaccga 1680
aggaaacagt cggtaaaaaca ccacgccgat tccgataaccg actctaatag aaatttcga 1740
aaaccgatit cgttttcgaa aaatactggt accggtgaaat acaatcgaaa aatttcgaaa 1800
tcggtttcg gaatarcaaa aaattgtgaa actgttttca tcaatagtgg gaccgatgtg 1860
atggctccga cggatgggtg ggctaccrag gtgatgagac gccacccggc gggatgacat 1920
tcgcatgttt ttgraaacgc agcccgatca catgtgcaca atcgtttagt gcgcgtttta 1980
aaaaagacgt aactacgaaa aaaaatagcg acatgttttt agccagtgtc araaacgtca 2040
tttcgagca ctttgaatgt agtgtatata atctactagt caaatataaa agaataacat 2100
acacgaaatg gttcataact ttatatagt taacaataaa taaatttata aaatcccta 2160
aaabaacaa aaaacgttgg acaectccc gctatftatg gcggatggcc cgcccaatg 2220

```

acgtaatttc cacatagaag tcgaagaacc ggctgctgtg accagtcacc ccaacctccg 2280
 tcaatttgtct ctacgcgcgc cgcaacatcg ccgagaaaaac cagaacagac ctccggattg 2340
 gtctctcccc cgttcacacg agcacattgc gatggctctt ctgctcttgc tgcctctctt 2400
 ccccgctcag ctccccctcg cagtagccga cgcctgtctc ggctcctgca ccagagccac 2460
 atgcgcgggc caggacgtcc attaccctgt ctgactcaag tcttcgcgcg ccgactgcgt 2520
 ctatcccggg gtgggccttg tggcccttgt ctgcgagggc aactcgacgc tgatctctcc 2580
 cttcaagtc cccagatacg tagtgctcag catcgactac aagacgcgta ccgtgctggg 2640
 ctccgagcgc gacatcgttc acgagtcaga cgcggccggc tgcctgcgcg tccgcgtgaa 2700
 cctaccatc gacacgcctt ggctgcgggc caccgctctc gactccaaca tcaacttctt 2760
 ctacaactgc aagaagaaca tcacctgccc ctccgctgtg gaactgagcg ggtgccagca 2820
 gcagcagcaa caagacggca gcaggctgta ttctgtacgt ctgctggagc gcggggctac 2880
 gggcgtcag gcgcaccagt acgggtgcga ggaattggtg gtggcgcgcg tgctggacgt 2940
 ccacaggagg gcgacttga gggcgcctgg cggcccgact ctggagaacg ggtcgtctcg 3000
 tcggttgctg cagggcgggt tcgagctgaa ctacgacact cacttcgagc agtgcgaccg 3060
 atgcgaggcc tccggcgggt ggtgtggcta ccagcgcgac gagacgcctg ccggctggat 3120
 gacgttcgct tgcttctgcg acggcgggct gacgaccacg gcccgatgag gtgccagtat 3180
 gtcttttttt ttctctcgaa caagggtgag catgtgttct accgtttcaa ctagttaagt 3240
 attacattga gctaggcagc tagccacaca tttctctgaa tgattttctt tgatgaacct 3300
 gctgtttgct ttatgacgt gaacaacggg gcttgcgaac tgccacatac ctaggggagac 3360
 tagttcgtga ccttctttac acgtctctc tactcgccac tgggagttga cgcgcctcgg 3420
 tegtccact ttgtgacgtt caaccagagt ctgagatgtt aattctctgc gaatacagga 3480
 ctagttagag ctaacaacgc agcttgacga gggtgaaacc agctccacct cgtctaccac 3540
 gtcttctctt cgccttggtt gctaacctac caccgctccc cgtcctctc ctgctctctc 3600
 tcgtgtctca tgtgtctctc acctcgcgc atgcgagcc tctctctcgc agcccttaca 3660
 gcacctcgc ccatggcgag cctctcttc cgagcactta caacgtctc atgtgtcgg 3720
 aatcgttctg gtgcggcggc gtcgaaatcc gctaccctgt ctatcttgcc aacgcaaccg 3780
 ccgactacag cgggagctac tactcttgcg gctacaccga ctgagcgtt tcttgcacac 3840
 tcgaggtcga ggggcgcgac acgacatgga cccctaccat ccgtctcggc ggcgacaact 3900
 acaccgtcaa gaacatcttg tagactatc ataccatctc actggcggac agcgargtgc 3960

tcggaggcgg cgagtgcgcc gtcgtccacc acaacgtcag ctccgacgag acgtggctgc 4020
 acaaccccag cgccttcgac aacctcaact tcttcttcgg atgccactgg gggccacgcs 4080
 atacactgcc tgaatttgcg ggcaacaaca tcagctgcgc cgggttcagt actccagcta 4140
 tcagcgggagg aggttccttc gtgttcaagc ctgaagatct tgacgaacat grggagcagg 4200
 agttggcttc acactgcgac gaggttttct ccgtgccagt gagaagcgag gctctgcragc 4260
 aggcgatcgt cagcaacctc agcctcgggg argggfacgg cgagctgctt aggcagggga 4320
 tcgagttgga atggaaaagg acatcggagg atcagtgtag ccagtgcgag gaatcgggct 4380
 cggcgggacg gtcgcctac agccagaaga gagaattctt tggctgcttg tgcagcggag 4440
 ggaaggcggg caaccggttc tgcaaacat caagtaaaagt cctgaaccga gcctccctta 4500
 ttttttttc attttttgca atccaccaga gacacgcat cgggtgcgtc agtatcttgc 4560
 aacctcgtag ctageccgcg agtgctccct gfgtgcgagt accgcgctgc tccagcttgc 4620
 ctctcgttaa cgcctaacgg tgaatgcttc atgcttgaca tgatctagct agtctact 4680
 ttgcttgggg ttgctcggg agctggaaat tctggctcct gtttgcacca ctgcacaagg 4740
 acgctttcag acttgcgact ctggttctgc ttttgcacca aatccgtgtt ttttcattt 4800
 cgtgatcgag attaatctag cttagagatg acaatgggta tcgaaactc gaaacttgat 4860
 ggatttttac tccattaggg tataggtttg aatcaatttt catatttatg gatttgttaa 4920
 taggcataaa tatatatcca acaggtttat agatacgagt ttgtttctac agtactcaaa 4980
 tccgtgaaca catgagggtt ttaaaccgga ccaaacctag tgcataatgt cattttattt 5040
 tataaacgaa caacaaaatt gttatctcta ttacttctt attttttatc gattggtgaa 5100
 tgtataagta gttggtgaga atgtttcttg ctgtctatta tagttttact agcgttatat 5160
 atgttgtagg tggataacct agtgcaatgt caattgatta tacaacttat tatttgtatt 5220
 cattctctct actaataaatt ttatatccaa atcatgaact cgggtgtttat tatataaatt 5280
 ttggaccata atctcattaa tcatcagat agttattgat tatgagaaaa aacaagcata 5340

tiggagataa aaccctcggc taacccgtaa acccgatggg tacgggtttg aacaaaattt	5400
caaacctatt atgaatataa gttttttaac aagtatagat atatttcacg gatagagttt	5460
aagatgacaa aatccaargg atttgatcc attgccatct ctatccggcg gcccttaccc	5520
ggcgcccttt accgtgctcc acgagcagag gtcgtatcgt cctcttccc gtgtcgctg	5580
cttcgcgttg ccgaacggag acgttttgta ggtttggcgc gctctagcag tcgggtcaac	5640
tctttttggt gttgttttcg atgtttgttg atttttgttc cgtataagcc atgttttagt	5700
aatftattta gtccagccga atcgaagac gttttgtcgc ggttggagac tttggagtgc	5760
ctagtcatga tatgctttct actcggtttg atttcaaccc agttaggcta tatttaatac	5820
tctagtattt atttcaatat aaatggtttg aaacggatta aggtataaat tagtttaatt	5880
tatataatta attcctctca atccatattg attgggctga atactgaggt agtgttttgt	5940
tgaagagcca tatagaacgg agccgttctg ttcagtttt gttgtttgtt gttataaag	6000
taactagaac ggaatgactt caattaagga atattcttct cagatccaga accattccgc	6060
tctaaaaaat caaccggacg gagccgctcc gtttccatcc tgcctttaca gtcacgctcc	6120
gttccgttca ctctgcaacc aaacaaaaaa cagagccgct ccgttccaaa ttaccabaca	6180
cagaacagag cggcttcatt cctagaatta ggaatggaac gactctgttc tacttgactc	6240
ctcaaccaaa cactacctaa gtafccaaac aagcccttat ttaagatgca ttctctttac	6300
agttacacat gaccactatt gtgtgggggc aggcctgaaca agcccttatt taagaigcat	6360
ttcttttaga gttacacgtg gccactattg tggggggggg gggggggggg caggccgctc	6420
ctactcgtrc gtgtctattc gagagcaaac ataccgaagg agattagaga gactaaaaac	6480
tttttactat ttaaaattag ataataagac gatttaattc cgttccatat ctttgctata	6540
aacaaacrci caatgatcat atctctcgga agatccggcc ggctgttctt tatttatcaa	6600
gtgatgactg ctgaccgttt atagaatata tattttaaaag caaaatttct tctacagcag	6660

taaaaggact	agacgaaaca	atgatgcatt	tctctaacaa	aagaaagtag	aattatcaag	6720
cggagagcca	agacaaaaag	ccttaattct	atgggcgta	acaaatgata	ccgcgacgga	6780
accatccacg	caggctctata	ctgtctgtca	cgaaccagcg	agtaatcgtg	tggctacgct	6840
attagacita	ggattggaig	aaatgcicgg	tttattaatg	agccagctcg	tgagttaaga	6900
gtgtttgggt	tgaigaaatga	agtaattcat	cttcttttca	ctccccactt	ttttatttgg	6960
tttggtaat	agaatgagtt	gatccatcac	caccacattc	atcataagct	aataattagt	7020
atatacatga	gtagtgaagt	gattccacca	aaattgatga	aatgaactta	tgatgcatca	7080
tctcatgaag	tatagagtga	ctccacaaac	caaacacacc	ataaatgata	tattacataa	7140
cgaatattata	tgcataatcat	ttatcagggc	gacgacaggg	ggcatagggg	ggcaatatcc	7200
ccctaattgct	ccccaaattc	tatagggatt	gttagtttct	tttagctaast	tctcatgtaa	7260
acaatatataa	aatgtcttct	aacagtcctt	cctaattata	atttgggtcca	ccctaattctt	7320
agatcctggc	tctgtccgtg	ccatttacgt	aacaattggg	aatatgtta	tacatgtgtg	7380
gtatctatgg	cctatgaatt	gaactaatga	ttgatgaatt	gtgcttatgt	gttaaattgg	7440
tctatgcgaa	tataactatg	ggtaaaccgg	atgaacatgt	gtgttcattg	ttaattcatg	7500
agtgatgaat	tatgtataat	ttgggtttat	attgatgigt	tttgtgaaac	tatgtgtata	7560
attattattt	tctataatta	aatgtgtttg	aaattaaacta	gaaattgatt	attatatata	7620
tatatatata	tatattgitt	ttctgtctta	gtctgcaagc	taaacgagca	agctcaagct	7680
cgtaaacgat	ccgaaccgag	ctgactttgt	ggctcattaa	cttaacaagc	cgagttgggc	7740
caacttggtta	gcttaacgag	tcagctcgaa	tacggacaag	ttgagccgag	ttggcatgat	7800
atccagccct	aattaggett	gtaccagtgc	aacatatccc	tctcgccctt	gtcacgtccg	7860
gacatgtcaa	tgggccccga	ttcccgcaag	gaatttctct	attaagggat	gaggatggga	7920
aagtttcttc	ccccacagaa	aaattctctc	ccgacggata	agcggggaca	acactcccca	7980

tccccattcc ccgtggggac ctattagact tacatatggt gatgttttca tglaaaagtt	8040
aatgataaaa ataaacaatt accttgttgt cggcgtttcg acccgggagg gtccctggac	8100
cgacgagtaa attgtcgtg cgtgtcccg cccagatggg tcgacggag acggaacaca	8160
agggggaaac aataagggga atcgggcct cgigtgttcc tgcgccagg gcggatgcgc	8220
ttgcagtaag gggttacaag cgttcgcgag ggagagagag agagagcctg tgcgccagcc	8280
cgtcctcccg cgcggccaac ttctcgtac agggccctgg acctttttt tatagatgta	8340
aggagagggt ccagggtgtac aacagggagc gtacaaatgt gctaacgtgt ctacgagagg	8400
gaagccagaa tccatgttac aggcggaggt gactgtcgaa gaggttttag cgcctgttc	8460
atgtgaigtg gtggccgtcg gaggagcgt ttagcctgt aggagcatag ctgtcggagc	8520
tgtcgggtcc ttgctgaagt ctcatgttt ccataggag ctgagaaccg ccgtcgtcat	8580
ggagcacgcg gggtgccatc attacttgtt ttaccgggac gagccagatg ggacgttggt	8640
cttgttccca gtagcctgag gtagctagag gtagggtaat gatgtgccct cctgcgacgt	8700
ggtcggtrcg agcccaaggt cgggcgaggc ggagggtcct ccgaggtcga ggctgagtc	8760
gagaccagg gtccggcgag gcggagaccg tggccgagg tcgaggttga gtccgagccc	8820
tggggttggg cgaggcagag tccatcgtrc gaggtcgagg ttgagtrca gccctggggt	8880
cgggcgaggc ggagacagtc gtccgaggtc aagggttgagt ccgagccctg gggtcgggct	8940
aggcggagtt cgtcttcga ggtcgagggt gagtctgagc tctagggtca ggcgaggcgg	9000
agaccgtcgt ccgaggtrga ggttgagtc gagctctggg gtcgggcgag gtggagcttc	9060
ctatggcgcc tgaggccgga cttggcggt gtagccctca acctgacggg tggcacagca	9120
gtcgaagcag cgcaggcggc gctgtttttc tatcaggtca gctagtgag gggcgagtg	9180
actgcggtrc cttcggtctt gtcgactgaa gaggtgtcgt caggataaag tttraggcga	9240
tccctgcatt gaatgtcct ggcgtccggt cggctggcga ggcggtctt gctaaggttg	9300
cttctcggg aagcctgcct gagctgggct tcgggcgagt cggaggtgcg cccgttgctt	9360

gagggaggccc tggggcgagg cgtgaacctg cctggggcctg ctgtttctgc ccgaggcctgg 9420
 gctcgggtga ggcgagatcg tgtcccttga ggggacagag ctttgcctg tgttgcgccc 9480
 atcaggcctt tgcagcittg tgcctgatggg gttaccagc cgagtttaag agtcttgggg 9540
 gtacccctaa ttatgggtccc cgacacttgt caagagatca cttttgtac aaatataatc 9600
 attctgatgt acacatattt ttttcttaca tctaacaatg tgtataagtg agaatgtttt 9660
 atattaataa caaatgaagt atgtcctaatt tagacttctc acattgagca gcaacaaaac 9720
 attttaigaa ttagtaacca ttttacttac taaaataaatt actatgttat cttaatcatt 9780

 ttgtgcaaaa taaagaatga accaaatttt gggtragggt tgggttactc gcagggtigaa 9840
 ataaaaaccc gcacccacac tcttgaaact ttgggtcaga tgcgggttac accgcggat 9900
 taaaatcict acccatacc acactcataa gatcgagtac ccaaagattt taagtttgcg 9960
 ggtaaatgg tcatccctcg acaccaacgt gttggaggat ttggaagttt cgrgatgcgt 10020
 acttaccag tgtttggttc tatgataaaa gtttagcctg tgtcgatta gatgattgaa 10080
 tgtctattat gagtattaaa tattgtctaa ttattaatca aattacacaa gtgaaggcta 10140
 aacaacgaga caaatattt aagcctaatt aatctatgat tagcaaatgt ttacagttagc 10200
 accatctagt agcaccatct gagcgaatca tgaactaatt aggttttaata gggtcgtctt 10260
 aacgtttaat tcttatctat gtaattagtt ttataagtaa attatattta atacttctaa 10320
 ttagcctcca aacattcgat ataacataga ctaaaaattta gtcagtgggt ctgctgctgg 10380
 ctcttttctt tcatccgacg taatgttttc ctcccaattt attgtgttgt tttgtttgtg 10440
 ctttaaaact gacttgcctc ctgcttgcct tatcaaagtc gtgatgtgtg cttagcttat 10500
 tcccttccct gctagctgcc cttagcatct atatagggat atttgattat agggactaaa 10560
 gtttagttta gtccgtgtcc aattataaaa cttaattacat aactgaatac taaaagacga 10620
 gaaaatttta ttaaacttaa ttaatttatg attagcaast gtttatgtta acatcacata 10680
 agtaaatatt agactaatit tgtttaatag gttaacttta tcatitagt ccatctatg 10740
 taattagttt tgtaattaga ctatatttac tatttctaac tagtatctaa acattaaatg 10800
 tgacatggat taaaatttag tttagagcaac tccagtatgt ttctaaaaga cttcttaaat 10860
 caataattta ggtagttaac atgaaaacta ttctcaaca gtttctctaaa taaactttct 10920
 aaatttaaca acttgicac ctaacctcatt ttcttctac atttggcaac catttaataa 10980
 ctccctaacc aaaaatgttg actgcattat atagtttttg tgacttattt tttatgtgga 11040

```

taaatacaaa ataaaattac aacctatatt tagagaacta ttggagaacc cacttatrrt 11100
tatttcaaaa gtcatrttagc aacttcttaa atctgtaatt tagaaagcta aaattttacat 11160
aactattaga gtgctctta gtgacgttag gcttttagag ttgagttggt cgtagcttgg 11220
tttagttacg tgtttgttct ctgctgttta tttaggacct ctctataatg ttttatcacc 11280
ttcttaatac aaattaaaaa acgcagctct ctgctgtatt ggaggcgtgt gttcttatat 11340
tttttaggct caattatgaa tgaaatatt ctacagcagc atataaccgt tttcagagga 11400
aaatgaacta aaagcataag ggctgtcctg ttgcataag tacacrtcc gttcaaaaaa 11460
gaataaaaat atratttctt gatgagtcaa aaaagttcaa atttaagaaa atatatgtta 11520
cgacaccaa atttataatg tgtaataagt actgctgatt aattttaaaa taaaatitc 11580
ataataaacc tatttgaaga tacaagtatt ggtactatrt ctataaatc taatcaaact 11640
ggtgttatat cttttgtaac aaatttgtgc ttgtgtttc tggttgacgt gaatcagctt 11700
aatcttgttg aaatctaaca ttgtcttttg ttgtttggca tacaggatca aaaaggaaag 11760
aagcatctat tgttggttag agcctatagt caataccat gttcatttcg tctaaaagag 11820
cagaagaaaa gcataatgat aattattgcc atgtcatgtt taaaatacag aattctcaaa 11880
aacaaaaaca aaaaaaactt ggaatccact aaccagtaac cactgatagc attgtagaaa 11940
atttcattct ccttttgggc aatcacactga tgagtttaca tgctgactag tgggtgcattt 12000
gttctttgcc aattgaatrt ttagaatgct ttgcagctga attracttgt gatttttrrt 12060
tgtgatgcag gtgctgttgc cgttgcattc ctgtgtctag tcaftctcac atgtttcttg 12120
gcttgttagc atggttcgct gcccttcaaa tcggagaaca aaccagggac aaggattgag 12180
tccttcttac agaagaacga gagtatacat ccgaaaagat acacctacac ggaagtgaaa 12240
agaatgacaa aatccttcgc tgtgaagcta ggccaagggt ggtttgggtg tgtatacaaa 12300
ggcagcrtcc acgatggccg acaggtagca gtraagatgc tcaaggacac ccaagggtac 12360
ggcgaggaat tcatgaacga ggtggcttagc atcagcagga cttctcatgt caacgtcgtg 12420
acacttctag ggttttgctt gcaagggtcg aaaagagcac tgatctacga gtacatgccc 12480

```

aatgggttgc tcgaaaggta tgccttccacc ggtagaatga acagtgagaa tttgctaacc 12540
tgggaaaggc tatttgacat agcaattggc acggccagag ggctcgaata cctacacagg 12600
ggatgcaaca ctccggtcgt gcattttgac atraagccac acaacatcct gttagaccag 12660
gatttctgtc ctaagatttc tgactttgga ctggcraagc tatgtctgaa caaagagagc 12720
gctatctcca ttgttggcgc aagaggggacg ataggggtata tcgctccgga ggtctactca 12780
aagcaatttg gaacaatcag cagcaagtct gatgtctata gctatgggat gatggctctt 12840
gagatgggtg gagcaaggga aaggaatata agcgcaagcg cagatagtga ccatagcagc 12900
caatatcttc ctccagtggat ttatgaacat ttggacgact attgtgttgg tgcctccgag 12960
attaatgggtg agaccacaga gctcgtgagg aagatgatag ttgtaggctt gtgtgtcata 13020
caagtgtatc cgactgatcg accaacaatg acgagagtcg tcgagatgtt ggaagggagc 13080
acgagtaatc tagagttgcc acccagagtt ctcttgagct gacaaagcgt agatatTTTT 13140
cctatcaaat gttgcttcca ggctcacaca atgcaaaata ttgttgaga cgagtgccta 13200
tttacctcat acactgtatc tgtatgacaa aagctccacg actcactgga cgcggaaatg 13260
tcgcttgact acgccaattt tctaaaaaga ttggcagcaa ttaatggagg cttatagcgg 13320
taactttggg tcgcattaat cctaggacta ggggtgaata tcgatctaac tcgacgaggc 13380
ttggtrcagc traagctagc tccactcctc trattaaaga atccagctag aaatcraacc 13440
caagtctgtt acgaaacgag tttagactga ctctgtttaga tcgtaaatca caacaaaaac 13500
aatatgcaca tatatacaat aatataatca atactagtta attctagact agtttaacac 13560
tagaaaagag taatgatact cataatttca catacaatgt caatccaaca ccaatttaac 13620
acactkcatc acttattagt tcatccaacc aagtgttagc tttagattac taacaaatgg 13680
ttgctcgttc gagctagcga gcttgcttgt taacaaactg agttgagatg cttagcttaac 13740
tttgacaaaa attaaaacga gccgagtcga gtcgaagtga gctcargatg agtcgagcaa 13800
gctcacaaac caccagttat tttttagctc tatctaagac taaagtttaa tcttaaaact 13860
aaattttaat ctctatttgt ttggttctat aaactaaaca ggttcagaaa acataaata 13920
cattatagaa aacctgaat acccttctat actaaaggca tractaagag agagcaataa 13980
ataaagggtg gagagaggaa taaatctgct ttatccctt tttagctccc tttagagag 14040
taaactacta atgaaagga tctttgagga tttagatgtt ttggatgaca actaacacaa 14100
ttaaagggtc aattaggatg ttaa 14124

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Матриця для репарації ДНК CTL1-TS45

5

<400> 78

```

cggatagatg ggcgtctagca tatcgatagg acatgacaag tggtagatc cccgtcacat      60
gtccatggag gcatctgata tggacacggc gtgtatctat cgcggctggg acagaaccag      120
cgctcgccg ggcgtcggcg ggaaggacag accttggctc cgtgcgttca ggttgtgctt      180
gtgccgcgcg ccacgcacgg tctccgcgcg ctgcagctga aattttagat ttacatccta      240
tccccittatt ttttttattt gtracaattc agttcaaaaa tgaagaacgg aggtagtgcg      300
tcctttgtga gactaatgaa aatcacatct ggtcctgaa atcggcgtcg taacctacaa      360
ggccacggac tggattagat agtgggccat ggtgcataat gaggatcgag gtctaacgcc      420
gacaccgtcg acgagtaaga ggctcgtggcc ggctgccac acgtctgtgt gaacctcacc      480
atcgacacca ccgtccgcct gcggcctacg gctcgaact ccaacatcac attctctac      540
aactgcatga agaaccattac cctacctct gtcatggaac tgagtgggtt cccacaacaa      600
caagaagata gatgtaggtc gtacgtgctg tgggatggcg ggatcacggg tgctcaggcg      660
tacgggtatg ggtgcgagga ctgggtggta ggtcggagc tggatgtaca caaaaagggg      720
gaaggcgatc cacttcggg accgatcgct tcatcgggtt gtcgcatgac gggatcgagc      780
tgaactacga cactcactct aagcagtggg acctagggat gaaaacggtc ggtaaacact      840
aaagcaattc ccgttttcat atttttttta tcgaaaaaaa aatcgaaaaa ggtaactcgc      900
gaaatggaaa cgatatcggt atttcggaaa catcgcaaac gaaagtfcgg tgcgaaaaat      960
acacaagtaa cggtcgaaat ctaaaatacg atcgataaac atatcaaat tcataataca     1020
acaaagttga caaaagatca caaagaccac aagttcaca ttcatgatat aacaagttta     1080
aaatataaca agttcacaa gatcacaaat ttataatata aaaaaattac aaagatcaca     1140
agttcacaa ataacaaagt cacagtataa caagttcata aagatcaca gttcacaaac     1200
tcaaggttca caattcaca tatccactcg atttagctga catggcatgc ttactcatga     1260
aatatttttt cttcaaataa agagtttttc acagactcgt aggaaaaccc taaaatctag     1320
tatgtggaaa agacagactg tgggctctat catttatat tactaataca taacatgtgg     1380
acagaaaatg gtggattcgt tcgagagacc aatcgttaa tctraactgc ctccaacac     1440

```

catttatcaa	aaaaaatctt	aaggcgtcca	aaaaatacaa	aaaataagta	atccttaict	1580
agagacgtac	aggcgatgag	aaaaaaatca	catgctgaat	aatttcgaaa	aaaattccgg	1560
aaaattctga	gacataaatc	cggtaatttc	cgacaaaaac	cggtaacgga	aggaaacagt	1620
cggtaaaaaca	ccacgcgat	tcgataaccg	actctaatag	aaatttcgga	aaaccgattt	1680
cgttttcgaa	aaatactgtt	accgggtgaat	acaatcgaaa	aatttcgaaa	tcggtttcgg	1740
gaataacraa	aaattgtgaa	actgttttca	tcaactagtgg	gaccgatgtg	atggctccga	1800
cggatgggtgt	ggctaccagc	gtgatgagac	gccacccggc	gggatgacat	tcgcatgttt	1860
tigcaaacgc	agcccgatca	catgtgcaca	atcggttagtg	gcgcgtttta	aaaaagacgt	1920
aactacgaaa	aaaaatagcg	acatgttttt	agcragtgtc	acaaacgtca	tcttcgagca	1980
cttttgatgt	agtgtataca	atctactagi	caaatlaaaa	agaataacat	acacgaaatg	2040
gttcataact	tttatatagt	taaaacaata	taaatltata	aaaatcccta	aacaaacaac	2100
aaaacgttgg	acacctcccc	gctatfttatg	gcggatggcc	cgcaccaattg	acgtaatttc	2160
cacatcgaag	tcgaagaacc	ggtgctgttg	accagtcacc	ccaacctccg	tcacttgtct	2220
ctcacgcgcg	cgcaacatcg	ccgagaaaaac	cagaacagac	ctccggattg	gtctctctcc	2280
cgttcacacg	agcacattgc	gatggctcct	ctgctctctg	tgctctctct	ccccgtccag	2340
ctccccctcg	cagtagccga	cgcrgtctcc	ggfcccgcga	ccagagccac	atgcgccggc	2400
caggacgttc	attaccrctt	ctgggtcaag	tcctccgtgc	ccgactgcgt	ctatcccggt	2460
gtcggccttg	tggcccttgt	ctgcgagggc	aactcgacgc	tgatctctcc	cttcaagttc	2520
cacagatagc	tagtgcctag	catcgactac	aagacgcgta	ccgtgcctgg	ctccgacgcc	2580
gacatgttcc	acgagtacga	cgcggccggc	tgcccgccgc	tcggcgtgaa	cttcaccatc	2640
gacaccgcct	ggctgcggcc	cacggcctcc	gactccaaca	tcaccttctc	ctacaactgc	2700
aagaagaaca	tcacctgcc	ctccgcctgt	gaactgagcg	ggtgccagca	gcagcagcaa	2760
caagacggca	gcaggtcgta	ttcgtacgtg	ctgcgggacg	gcggggtcac	gggcgctgag	2820
gcgcaccagt	acgggtgcga	ggacttggtg	gtggcgcrcg	tgctggacgt	ccacaggagg	2880

gcgatacttga gggcgccctgg cggcccgact ctggagaacg ggtcgctccg tcggttgcig 2940
 cagggcagggt tcgagctgaa ctacgacact cactccgagc agtgrgaccg atgcgaggcc 3000
 tccggcgggt ggtgigacta ccagcgcgac gagacgcccg ccggctggat gacgttcgcc 3060
 tgcctctgcg acggcggggc gacgaccacg gcccgatgcg gtgcgggtat gtcttttttt 3120
 ttctctcgaa caagggtgtg catgtgttct accgtttcaa ctagttaaag attacattga 3180
 gctaggcagc tagccacaca tttctttgaa tgattttctt tgatgaacct gctgtttgct 3240
 tttatgacgt gaacaacggg gcctgcaagc tgccacatac ctaggggagac tagttcgtga 3300
 ccttctttac aegttcttct tactcgccac tgggagttga cgcgcctcgg tcgtcccaact 3360
 ttgtgacgtt caaccagagt ctagagatgt aattctctgc gaatacagga ctagttggag 3420
 ctaacaacgc agcttgacga gggtagaacc agtccacct cgtctaccac gtcttctcct 3480
 cgccatggct gctcacctac cagcctccc cgtctctct ctcgtctctc tcgctgctca 3540
 tgcgtctctc acctccgccc atgccgagcc tctcttccg agcccttaca gcacctccgc 3600
 ccatggcgag cctctctct cagacactta caacgtctcc atgtgctcgg aatcgttctg 3660
 gtgcggcgac gtcgaaatcc gctaccggtt ctatcttgc aacgcaaccg cggactacag 3720
 cgggagctac tactcctgcg gctacaccga cttagcggtt tcccgcaaac tcgaggtcga 3780
 ggggcggcgc acgacatgga cttctaccat ccgtctcggc ggcgacaact acaccgtcaa 3840
 gaacatcttg tacgaactatc ataccatctc actggcggac agcgatgtgc tcggaggcgg 3900
 cgagtgcctc gtcgtccacc acaacgtcag ctfcgacgag acgtggctgc acaaccccag 3960
 cgcttctgac aacctcaact tcttcttcgg atgccactgg gggccacggc atacactgcc 4020
 tgaattttgc ggcaacaaca tcagctgcgc cgggttcagt actccagcta tcagcggtag 4080
 aggetccttc gtgttcaagc ctgaagatct tgacgaacat gcggagcagg agttggcttc 4140
 acactgcgac gaggttttct ccgtgccagt gagaagcgag gctctgcagc aggcgatcgt 4200
 cagcaacctc agcttcgggg acgggtacgg cgagctgctt aggcagggga tcgagttgga 4260
 atggaaacgg acatcggagg atcagtgatg ccagtgcgag gaatcgggct ccggcggacg 4320
 gtgcgcctac agccagaaga gagaattctt tggctgcttg tgcagcggag ggaaggcggg 4380
 caaccggtc tgcaaaecat caagtaaagt cctgaaccga gctccctta ttttttttc 4440
 attttttgca atccaccaga gagcagcat cggttgcgtc agtafcttgc aacctcgtag 4500
 ctagcccgac agtgtccct gtgtgcgagt accgcgctgc tccagcttgc ctctgctaa 4560

cgcctaacgg tgaatgcttc atgcttgaca tgatctagct agtctacact ttgcttgggg	4620
tttgccctggg agctggaaaat tctggctcct gtttgcacac ctgacaaagg acgcttttrog	4680
acttgcgact ctcgttctgc ttttgcacca aatcctgtgt ttttctattt cgtgatcgag	4740
attaatctag cttagagatg acaatgggta tccgaaactc gaaacttgat ggatttttat	4800
tccattaggg tataggtttg aatcaatttt catatttatg gatttgttaa taggcataaa	4860
tatatatcca acaggtttat agatacgagt ttgtttctac agtactcaaa tccgtgaaca	4920
catgagggtt ttaaaccgga ccaaacctag tgcataattg cattttattt tataaacgaa	4980
caacaaaatt gttatctcta ttacttccct attttttatc gattggtgaa tgtataagta	5040
gttggtgaga atgtttcttg ctgtctatta tagttttact agcgttatat atgttgtggg	5100
tggataactt agtgcaatgt cacttgatta tacaacttat tatttgtatt cattctctct	5160
actaataatt ttatatacaa atcatgaact cgggtgttat tatataaatt ttggaccata	5220
atctcattaa tcatcagat agttattgat tatgagaaaa aacaagcata ttggagataa	5280
aaccctcggc taacccgta acccgatggg tacgggttg aacaaaaatt caaacctatt	5340
atgaatataa gttttttaac aagtatagat atatttcacg gatagagttt aagatgacaa	5400
aatccaacgg atttgtatcc attgcaatct ctatccggcg gcccttacct ggccggccctt	5460
accgtgctcc acgagcagag gtctgtatcgt cctctctccc gtgtcgccctg cticgcgttg	5520
ccgaacggag acgtttggta gcgttggccg gctctagcag tcgggtcaac tctttttgtt	5580
gttgttttcg atgttggttg atttttgttc cgtataagcc atgttttagt aattttattt	5640
gtccagccga atccgaagac gtgtttgctg ggttggagac ttggagttg ctagtcatga	5700
tatgctttct actcggtttg atttcaaccc agttaggcta tatttaatac tctagtattt	5760
atttcaatat aaatgggttg aaacggatta aggtataaat tagtttaatt tatataattt	5820
attcctctca atccatatgt attgggcctg atactgaggt agtgttttgt tgaagagcca	5880
tatagaacgg agccgttctg ttccagtttt gtgtttgttt ggttataaag taactagaac	5940

```

ggaatgacit caattaaagga atattcttct cagatccaga accattccgc tctaaaaaat 6000
caaccggacg gagccgctcc gttccatcc tgcctttaca gtacgcctcc gttccgttca 6050
ctctgcaacc aaacaaaaaa cagagccgct cggttccaaa ttaccaaaac cagaacagag 6120
cggcttcatt cctagaatta ggaatggaac gactctgttc tacttgactc ctcaacraaa 6180
cactacctaa gtatcraaac aagcccttat ttaagatgca tttcctttac agttacacat 6240
gaccactatt gtgtggggggc aggcctgaaca agcccttatt taagatgcat ttcccttaga 6300
gttacacgtg gccactattg tggggggggg gggggggggg caggccgata ctactcgtca 6360
gtgctcattc gagagcaaac ataccgaagg agattagaga gactaaaaac tttttactat 6420
ttaaaattag ataataagac gatttaatcc cgttccatat ctttgctcta aacaaacctt 6480
caatgatcat atatctcgga agatccggcc ggctgttctt tatltatcaa gtgatgactg 6540
ctgacrgctt atagaatata tattttaaag caaaaattct tctacagcag taaaaggact 6600
agacgaaca atgatgcatt tctcraaca aagaaagtag aattatcaag cggagagcca 6660
agackaaaag ccttacttct atgggcgtca acaaatgata ccgcgacgga accatcccag 6720
caggctctata ctgtctgtca cgaccacgcg agtaatcgtg tggctacgct attagactta 6780
ggattggatg aaatgctcgg tttattaatg agccagctcg tgagttaaga gtgtttggtt 6840
tgatgaatga agtaattcat cttcttttca ctccccactt tttatttgg tttgtgtaat 6900
agaatgagtt gatccatcac caaccattc atcataagct aataattagt atatacatga 6960
gtagttagtt gattccacca aaattgatga aatgaactta tgatgcata tctcatgaag 7020
catagagtga ctccacaaac caaacacacc ataaatgata tattacataa cgaaattata 7080
tgcataicat ttatcagggc gacgacaggg gccatagggg ggcaataacc cctaatgct 7140
ccccaaattc tatagggatt gtiagtctt tttagctaat tcicatgtaa acaatataaa 7200
aaatgcttct aacagtcctt cctaattata atttggctca cctaattctt agatcctggc 7260

```

ttcgtccgtg ccatttacgt aacaatttgg aaatatgtta tacatgtgtg gtatctatgg	7320
ectatgaatt gaactaatga ttgatgaatt gtgcttatgt gttaaattgg tctatgcgaa	7380
tataactatg gggttaaagg atgaacatgt gtgttcattg ttaattcatg agtgaatgaat	7440
tatgtataat ttggtgttat attgatgtgt ttgtgaaac tatgtgtata attattattt	7500
tctataatta aatttgtttg aaatttaacta gaaattgatt attatatata tatatatata	7560
tatatgttt ttctgctcta gtctgcaagc taaacgagca agctcaagct cgtaaaccgat	7620
ccgaaccgag ctgactttgt ggctcattaa cttaaccaagc cgagttgggc caacttgta	7680
gcitaaagag tcagctcgaa tacggacaag ttgagccgag ttggcatgat atccagccct	7740
aattaggcct gtaccagtc aacatatccc tctcgctttt gtcacgtcca garatgtcaa	7800
tgggccccga ttcccgtcag gaatttctct attaagggat gaggatggga aagtctctcc	7860
ccccacagaa aaattctctc ccgacggata agcggggaca acactcccca tccccattcc	7920
ccgtggggac ctattagact tacatatggt gatgttttca tgtaaaagt aatgataaaa	7980
ataaacaatt acctgttgtt cggcggttcg accccggagg gtccctggac cgacgagtaa	8040
attgtcgtg cgtgtcccag cccagatggg tcgacgtgag acgggaacaca agggggaaac	8100
aataagggga atcgcggtct cgtgttgtcc tgcgccagg gcggatgcgc ttgcagttaag	8160
gggttacaa cgttcgagag gagagagag agagagcctg tgcgccagcc cgtcctcccg	8220
cgcgccacc ttctcgtac agggccctgg accittcttt tatagatgta aggagaggg	8280
ccagggtgtac aacagggagc gtagcaatgt gctaacgtgt ctagcagagg gaagccagaa	8340
tcctatgtac aggcagacgt gactgtcgaa gaggttttgg cgccctgttc atgtgatgtc	8400
gtggccgtc gaggagcgt tgagccctgt aggagcacag ctgtcggagc tgtcgggtcc	8460
ttgtgacgt ctcatgtctt ccatagggag ctgagaaccg ccgtcgtcat ggagcacgcg	8520

gggtgcratc attacttggc ttaccgggac gagccagatg ggacgctggc ctgtgtccca 8580
 gtagcctgag gtagctagag gtagggtaat gatgtgccct cctgcgacgt ggctgggtccg 8640
 agcccaaggt cgggcgaggt ggaggtctct ccgaggtcga ggtcaggtcc gagacctggg 8700
 gtccggcgag gccgagaccg tcgtccgagg tcgaggttga gtccgagccc tggggctcgg 8760
 cgaggcagag tccatcgctc gaggtcgagg ttgagtcga gccctggggc cgggcgaggtc 8820
 ggagacagtc gtccgaggtc aaggttgagt ccgagccctg gggtcgggcg aggrggagtt 8880
 cgtcttcga ggtcgggtg gagtctgagc cctagggctc ggcgagggcg agaccgttgt 8940
 ccgaggtcga ggttgagtc gagctctggg gtccggcgag gtggagcttc ctatggcgcc 9000
 tgaggccgga cttggcggtc gtcagcctca acctgacggg tggcacagca gtcgaagcag 9060
 ccgagggggc gctgtttttc tatcaggctc gccagtgagg gggcgaagtg actgcggctc 9120
 cttcggctct gtcgactgaa gagcgtgcgt caggataagg tgtcaggcga tccitgcatt 9180
 gaatgctctt gcgacccggt cggctggcga gccgactctg gctaaggttg ctctccgcg 9240
 aagcctgcct gagctgggct tcgggcgagt ccgaggtgcg cccgttgctt gaggaggccc 9300
 tcgggcgagg cgtgaacctg cctgggcctg ctgtttctgc ccgaggttg gctcgggtga 9360
 ggcgagaicg tgtcccttga gcggacagag ctttgtctcg tgttcgccc atcaggctct 9420
 tgcagcttg tctgatggc gtttaccagc cgagtttaag agtcttggg gtacccctaa 9480
 ttatgggtccc cgacacttgt caagagatca cttttgtac aaatatattc attctgatgt 9540
 acacatatit tticttaca tctaacaatg tgtataagtg agaagtgttt atattaataa 9600
 caaatgaagt atgtctaat tagacttctc acattgagca gcaacaaaac atttatgaa 9660
 ttagtaacca ttttacttac taaaataatt actattgtat cttaatcatt ttgtgcaaaa 9720
 taaagaatga accaaatttt gggtcagggt tgggtcactc gcaggttgaa ataaaaaccc 9780
 gcacccacac tcgtgaaact ttgggtcaga tgcgggttac accgcggat taatatctct 9840
 acccatacce acactcataa gatcgagtac ccaaagattt taagtttgcg ggttaaattg 9900

tcctcccttg acaccaacgt gttggaggat tiggaaagttt cgcgatgcgt acttaccaag	9960
tgtttgggtc tatgataaaa gtttagcctg tgcgcatta gatgattgaa tgtctattat	10020
gagtattaaa tattgtctaa ttattaatca aattacacaa gtgaaggcta aacaacgaga	10080
caaatttatt aagcctaatt aatctaigat tagcaaatgt ttacagtgc accatctagt	10140
agcaccatct gagcgaatca tgaactaatt aggtttaata ggttcgtctt aacgtttaat	10200
tcttatctat gtaattagtt ttataagtaa atttatattt atacttctaa ttagcttcca	10260
aacattcgat ataacataga ctaaaaatta gtcagtggtg ctgctgctgg ctcctttcct	10320
tcctcrgaeg taatgttttc ctcccaattt attgtgttgt ttgtttgtg ctttaaaaact	10380
gacttgctct ctgcttgctg tatcaaagtc gtagtgtgtg cttagcttat tcccttcttt	10440
gctagctgcc cttagcatct atatagggat atttggttat agggactaaa gtttagttta	10500
gtccgtgtcc aattataaaa ctaaffacat aactgaatac taaaagacga gaaaatttta	10560
ttaaacttaa ttaatttatg attagcaaat gtttattgta acatcacata agtaaattat	10620
agactaatit tgtttaatag gttcatctta tcatttagtc ttcattctatg taattagttt	10680
tgttaattaga ctatatttac tatttctaac tagtatctaa acattaaatg tgacatggat	10740
taaaatttag tttagagcaac tccagttagt ttctaaaaga ctctctaaat caataattta	10800
ggtagttaac atgaaaacta ttctccaaca gtctcttaaa taacatttct aaatttaaca	10860
acttgctalc taacctcatt ttctctctac atttggcaac catttaataa ctccctaate	10920
aaaaatgttg actgcattat atagtttttg tgacttattt ttatgttggg taatatacaa	10980
ataaaattac aacctatatt tagagaacta ttggagaacc cacttatttt tatttcaaaa	11040
gtcatttagc aacttcttaa atctgtaatt tagaaagcta aaatttccat aactattaga	11100
gttgctctta gtgacgttag gcttttagag ttgagtttgt cgtagcttgg tttagttacg	11160
tgtttgttat ctgctgttta tttaggacct ctctataatg ttttatcacc ttcttaatac	11220

```

aaattaaaaat acgcagcict cttgcgtatt ggaggcgtgt gttcctatat tttttaggct 11280
caattatgaa tgaattatt ctcagcgagc atataaccgt ttccgaggta aaatgaacta 11340
aaagcatatg ggctcgcctg ttgcataag tacacctcc gictaaaaaa gaataaaaat 11400
atcattttctt gatgagtcac aaaagttcaa atttaagaaa atatatgtta cgaraccaat 11460
atttataatg tgaataagt actgctgatt aattttaaaa taaaattttt ataataaacc 11520
tatttgaaga tacaagtatt ggtactatit ctaataaatc taatcaaaat ggtgttatat 11580
cttttgtaac aaatttgtag ttgtgtttt ttgttgacgt gaatcagctt aatcttgctg 11640
aaatctaaca ttgtcttttg ttggttggca tacaggatca aaagggaag aagcatctat 11700
tgttggtaag agcctatagt caataccat gttcatttcg ttaaaaagag cagaagaaaa 11760
gcataatgat aattattgct atgtcatgtt taaaatacag aattctcaaa aacaaaaaca 11820
aaaaaaaactt ggaatccact aaccagtaac cactgatagt attgtagaaa atttcatcct 11880
ccctttgggc aatacactga tgagtttaca tgctgactag ttgtgcattt gttctttgcc 11940
aattgaattt ttagaatgct ttgcagctga attcacttgt gatttttttt tgtgatgcag 12000
gtgctgttgc cgttgcatte ctgtgtctag tcattctcac atgcttcttg gcttgtagac 12060
atggttcgct gcccttcaaa tgggagaaca aaccagggac aaggattgag tcttctctac 12120
agaagaacga gagtatacat ccgaataagat acacctatcc ggacgtgaaa agaattgaca 12180
aatccttgc tgtgaagcta ggccaaggta ggtttggtag tgtatacaaa ggcagcctcc 12240
acgatggcct acaggtagca gtcaagatgc tcaaggacac ctaaggtagc ggcgaggaat 12300
tcatgaacga ggtggctagc atcagcagga ctctcatgt caacgtcgtg acacttctag 12360
ggttttgctt gcaagggtcg aaaagagcac tgatctacga gtacatgccc aatggttcgc 12420
tcgaaaggta tgccttcacc ggtgacatga acagtgagaa ttgtctaacc tgggaaggc 12480
tatttgacat agcaattggc acggccagag gctcgaata cctacaccgg ggatgtaaca 12540

```

ctcggatcgt gcattttgac atcaagccac acaacatcct gtttagaccag gatttctgtc	12600
ctaagatctc tgacttttga ctggccaagc tatgtctgaa caaagagagc gctatctcca	12660
ttgtttggcgc aagaggggacg atagggtata tgcctccgga ggctactca aagcaatttg	12720
gaacaatcag cagcaagtct gatgtctata gctatgggat gatggctcct gagatgggtg	12780
gagcaaggga aaggaatata agcgaagcg cagatagtga ccatagcagc caatatttcc	12840
ctcagtggtt ttatgaacat ttggacgact attgtgttgg tgcttccgag attaatgggtg	12900
agaccacaga gctcgtgagg aagatgatag ttgtaggctc gtggtgcata caagtgaatc	12960
cgactgatzg accaacaatg acgagagtcg tggagatgtt ggaaggggagc acgagtaatc	13020
tagagtggcc acccagagtt ctcttgagct gacaaagcgt agatattttt cctatcaaat	13080
gttgcttcca ggctacacaa atgcaaaata ttgtgggaga cgagtgccta ttacactcat	13140
acactgtatc tgtatgacaa aagtcaccag actcactgga cgcggaaatg tgccttgact	13200
acgccaattt tctaaaaaga ttggcagcaa ttaatggagg ctatagcgg taacttttgt	13260
tgcatttaat cctaggacta gggttgaata tcatctaac tgcgcgggc ttggtcaagc	13320
tcaagctagc tccactcacc tcattaaaga atccagctag aaaatcaacc caagtcgttt	13380
acgaaacgag tttagactga ctctgtttag tctaaatra caacaaaaac aatatgcaca	13440
tatatacaat aatataatra atactagtta attctagact agtttaacac tagaaaagag	13500
taatgatact cataatttca catacaatgt caatccaaca ccaatttaac acacttcacc	13560
acttattagt tcatccaacc aagtgtaggc ttgtatttac taacaaatgg ttgctcgttc	13620
gagctagcga gcttgcttgt taacaaactg agttgagatg ctagcttaac ttgtgacaaa	13680
attaaaacga gccgagtrga gtcaagtiga gctcagatg agtcagcaa gctcacatc	13740
cacgagtatt tttttagtc tttctaaagc taaagttaaa tcttaaaact aaattttaat	13800
ctctatttgt ttggttctat aaactaaaca ggctcagaaa acataaaata cattatagaa	13860
aaactgaaat acccttctat acttaaggca tcactaagag agagcaataa ataaagggta	13920
gagagaggaa taaatctgct ttattccctt ttagctacct tttagagagag taaacactaa	13980
aatgaaagga tcttgagga ttttgatgtt ttggatgaca actaacacaa ttaaaggctt	14040
aattaggatg ttaaattgagg agcaatcatt gtccaagaca tgatgcaaag ctagaaaact	14100
ttgatgtggc ccgtcctaatt tgtgaagttt aggcgggggg gaacttcattg aacctatcg	14160

```

aagcftaatt agttcttttt tgttgtagc catgtttgta ttgtagttta ggfgaacaac 14220
atgargccgc acccgcgatc tcagggctcg tccccacaca ggagggcacg tegtctctt 14280
cgccgcccag catcagagat tcagagcacg tacacgcaca tctcaagcaa acggagtagt 14340
argtctact cctargtaca taccagccg acgaccttta tgtgcacacc accactgctc 14400
tgctgcccgg cctctcgtc gtccggtcat caccagctgg tctggctcct caattttcat 14460
gcgtcgggtcc g 14471

```

- 5
- <210> 79
 - <211> 7154
 - <212> ДНК
 - <213> Штучна
 - <220>
 - <223> Матриця для репарації ДНК CTL1-TS10
 - <400> 79

```

aactagctaaa tgggaagggga ggctcgctagt agtaaacgct aggtagctag gataatccgt 60
ctcgtgttgg acggaagggt ttggacgcat ctgcgtgcac agcccgctga tacagatctg 120
atcgactagc tagctagatg ccgaggcccx agagcaaggc ccggatactc ctgcacagtc 180
cctgagattt cagcacagca ggtgctgttg catcaatata taaatccctg cttatattaat 240
ttaatctctg tgcattgctc catcatctgt cagcggctca gcgtatcac actgcagtgc 300
acgcagctag ttgagcgctt gggtcagtat atatatagct agtagggaca aaggggggca 360
ctgtacgttg gtttggtttg gcacgcacgc gatcgagagt ggtggaatgg actgcagatc 420
atcgatcgct gcactgtacg cagcgcacc ggactgcatt tgcattcccc tgaaggagga 480
aaggggaagg aaagaaaaga aataggagaa agaagaagaa gcagagaaat acgtcacagt 540
ccaagaagag ttagccgccc tagctagctt caaccctgac gaaccggca gccacacttc 600
cggccatgta tgcattgatg catggcttag ctfcagatgt ccaatcgaat ccatcaagac 660
ctggccggtt ttccatggcc gcctcgcctt cgttagttaa gggccaagta cttgctgtcc 720
ctgtgatatt gaatcraatt caattctata acctcraaaa tggatatcct aacatagcat 780
gatagttttt ttgagagggt tgatttaaca tattagatga attttctttt tttaattacgc 840
tatgttctag atgtctgacg atgaatggag ccgctctgca tataccaaac gctatctaag 900

```

10

```

tttgtgaaca aatgactaaa ttatccacac gaccacaatt gggcgctgat aagatccaca      960
cttgcctgggt ttaattcacc cggctctttat caactgtcac atcagttata gatcattatc     1020
aacrtttatc tacaattgat gttgtaatac acgggtcactt aagacratgt ttaggtacaa     1080
tgtctctcaa aactatgatt ttacttatga tgacaatacc gtagitttga atagctctaa     1140
aaatafcctg gtctcaaaaa tattgtttgg attcaacatt ataaatcgtg gtattaaagca     1200
aaagctagtc atgttataaa aacttttaggt tgaagtagag tticaatac taaaaaaata     1260
tcatgggtatt tagaatatca tgattttaaa aatatagttc ttacgaatgc aaccaaacac     1320
cttatgatat aaaaataatat ggtattgcct acaaaactaca aaaaataaatc atccccaaagc     1380
attacataaa catcattttt ataaacttft tagtaaaaaa aaggcgcaatg tttttattaa     1440
atagaatttt atacaagfat atataattaa gcaaataaaa actacgttat tcataaaaag     1500
ctaataaaaa gtaaaaagta aaaactatat aattcataaa aaaaatcgtt tcttttcttt     1560
ccaictttatt atctattttt agttgttttg tcaaatttta ggcctatttt tgggttcttt     1620
ttatctttgt acatgtctgt agccaataac ttattgaatt ggtcaatcaa ttttaggttga     1680
gttttacitt taactaacct agtatagttt gttcaacacc tttttttcat aatcgggggac     1740
tcattccact tgttggtgac ccattttttc tttactgag ttcttgccct ttgcaatca     1800
ataggacgtg gtagagccat atttttaggt gttatggatt tataatcacc gttcaaatlt     1860
gaatgaatat tttgttttta ttattgaagt ctctgcaat cgttatcatg cctcgcatac     1920
cacttagacc gacgaagfcc aacatatttc tccccgacg aggagagatt cttcgtaaaa     1980
ttgctactgg tattactggt attgaataga agataagggg gcgtttggtt gcatgcatct     2040
acgcgtgctt gcatcacgga atgcgggttg gtagctgttg gttgctataa gctagactat     2100
acatatgcaa gttttgtgtt tgggttgctg catgcagatt tcgatccaaa ctgcacgat     2160
ccacacagca cctggggcca ggcttaccag atacgagtag attggctgca tctttggagc     2220
caggttttag cggctccgcg tcctggctga caaggccaga ttgccgagag aaaccaacca     2280
aacagggctt aaatgiccaa tcgtttgact gctactggat gaaaaaagaa tgtcacaact     2340
ttaaaatgtg tatttattta tactcttaca catgaaataa ctactatact cagattttct     2400
ttacattcag attttttctc agccactgaa acataaccagc cttttactac caaaaacagg     2460
aacctcacgg tccaatgatt atgtgagtcg gaggagaggg gaggaagaat cgcctgtgaa     2520
ggagggaagg agggagggac gtccgatccg aagatggaag gagctgggga ggggagcgcc     2580

```

ttgacgggga tgatgggtcc tgcgtcggac aagctcgcta gccctggtga caagtacacc	2640
gagctcagaa acgtgaggga gaagatggag cagctgagga aggagctgat tgcgatcaac	2700
ctcgcgcttg agaagcagc gcccatggag aaccagacg cgcaggcga ggcgtgggcg	2760
gcggagatgc gcgagctggc ctacgacatg gaggacagca tcgatctctt cccccaccac	2820
gtcgaccacg aaccggccga caccgccacc accggcgtca agaggttctt cctccggatc	2880
atccggaagc ttaagaaact ccactaccg caccagtttg ttcaggagat caaaccaactc	2940
cacgaccttg ccaacgaatc gtaccggcgt aggaagaggt acaggattga ggagggcggt	3000
tcaagcctct cgcacgagg gatcgatctt cggtagagg cgtcttacgt ggaggtggag	3060
aaactcgtgg gcatccagg ccacagccag gagatcattg gacagctcgt cggcgagaac	3120
gcagcggagc gacggagggt tgtcgccgt gttagatctg gaggttcagg caagaccaca	3180
cttgcraaac aggtgtacga gaaaatcagg tgccaaftct ctgtgcagc ctttgtgtct	3240
gtgtcgcaaa agcccaacat gaatagcctc ctgtgggagt tgcctatctc aatcgggaac	3300
catggtagag atttaggaat gatggcagta ggaatttgc gtgacaaaca actgatcgac	3360
agactaagat cacatctiga aaagcagagg ttagtttacc tttctatcc ggttagctta	3420
attcgggtaca ccaactagag atttgtgatt tgetattaat tacaccaaat ttctectaca	3480
caacaataac tggtttagca tgatggcgat ccaaagtcaa aactatctt tactactagt	3540
gtatgccata ccatataga tattttcttt tcataaactc tcgtagcatt ttacatgca	3600
ttcatatctc tattgccttt atacagaact gattttcac tgcctcaca tctgtcttta	3660
ggtatctcgt tgtgatagat gatgttggg caaactcagc gtgggagacc atacaatgtg	3720
cgtccctaa aaatgcccat gcaagtaaaa taattcigac aacacgaatc aacagtgtag	3780
gccagttctc ctgcactca gatgagggtt ttatctatca gatgaagcct ctttgcagaa	3840
acgattciga aaatctgttt ctgaaaagga cactatgtga taagataag ttctctgctc	3900

agctggaggg	gattaaaaac	gagataatcg	agaaatgcga	tggtttgcca	ctggctattg	3960
ttactctagc	tagcatgta	gctaactaac	agagaacaag	ggaagaatgg	gagagggcac	4020
ttagattcaat	ctattctatg	cacaagaaag	atagtggcct	ggaagtgatg	gacaagatac	4080
tgtctctgag	ttacagggat	ctacttcaca	acatgagaaa	ttgcttgctg	tatctcagta	4140
cattttcaga	ggaccacacg	atttacaaag	atgccctagt	atggagatgg	atggctgaag	4200
ggtttatcgc	tgaaacacaa	ggctttactt	tggagcaggt	tgccgagggc	tacttctacg	4260
agttttgtgaa	caggagtttg	gttcagccca	taaccttgcg	ttcaagatat	gaaatgcgtg	4320
gagaaggagg	ttgccgagtc	catgacattg	tactgaactt	ctcatctct	cgtgcagctg	4380
aagagaactt	tttaactacg	ctgtatggcg	cccagggggg	tccatcttca	gaccgaagga	4440
ttcgccggct	ctctgtctgg	gacagtcacg	aacacgcact	ggcagtcctt	agagcgacca	4500
tgaatctgtc	ccatctccgg	tcagttagaa	tatgcaacgt	tggagactgg	cccgtgcctg	4560
ctgttctaga	cttacctgtc	cttcgagtgt	tagatctaga	gggatgccgt	gatctgagga	4620
tcgacgaacc	tgactgcatt	ctaagcttgt	ttcatctgag	ataectgggt	ttccgcagcg	4680
caagtgggtg	cgtgcctaccg	gttcaaatcg	gaaatttaca	ccatctgcag	accatcgatt	4740
taagcgggac	tggagtgaac	cagctgccag	aaagcattgt	ccagctcaag	cgactgatgc	4800
atcttgttgg	gcaacggctc	atcatgccag	acgggtttgg	tagcatggaa	ttccttgagg	4860
agttaggtac	tatcgactgc	tgcaagtgcc	cngtcagttt	tggggaagac	ctagcacttc	4920
tgagcaggct	gagggctgctc	cgagtgggtt	tcatrggggt	cgaaacaagt	gacatggaaa	4980
ccagaaggaa	atctttgatg	tcactccctc	gcaaactcgg	aggagacaac	cttcggcgtg	5040
tcactattat	cgactctgct	ggcgggtggag	attgctttgt	ggagtcgtgg	caccttcctc	5100
ctcgtctcct	ccagaagttc	atccatatac	gtcagcaaca	gcacttcctc	aggttttcag	5160
aatggatcag	ttctgccta	tgtgatctca	cccacctgga	tataaaggcc	gaaaagatgg	5220
aaagggagca	tctaagtgtt	cttgaacacc	tgcctgccat	ccgttgccca	taccttttcg	5280
tgaagcgagt	ctccgaagac	gggctcgcca	tcagccacgg	cgcgttcga	tgtctacggc	5340
gtctcgagtt	ctgcaacgta	gatggacctg	gtttgatgtt	tgcaggaggg	gttccaatgt	5400
tggaatggct	gagggctcggg	ttcgacgcgg	atagagcgca	atcgacatac	ggcggctcgg	5460
aggttggcat	ccagcgcctc	tcgtctctca	aacatgtcgt	gttcattgta	tggatggttt	5520
ctgaaggcgg	tgatgatcca	gcggagcaag	cngtctgggc	tgccatcaat	ggccaagtac	5580
agatgctccc	caactctccg	acggttgata	tccggttttcg	tagacggagt	cagctgcagg	5640

caagctcaga ataaggagca cgaaaaaagac gatgatgttg galgctgcct gctagctgta 5700
 gtatgttggc gcttctgctt gttgccaaca catTTTTTTT gggttagggt ggggtacaac 5760
 cataaaatgt gtgtggatgt gcttgtaagc attacttgta tgtttttttt tgtaaaagcac 5820
 aatatagata gatgcataa tgtgtgcgtg caaagctatg attatcgaca ctcacacttg 5880
 tacattagct agatgaaggt ctgcacagag cagagcatag taracatctc tgggagttgg 5940
 actggacact ataacgggga tgcctgcagcc gaaactcaaa agctacatgc atgtcacttg 6000
 gctcatcggc gcaggaagca acgcaggctc atcacgcgca gacacttgaa cccgtcagg 6060
 ctacacccca gcagcagctt cggcttcttc ggcgcggcg ggcagcgcgg ggggcgttcg 6120
 gttccagcgc cactcgccgt cggcgacgac agcggcgaga gctgcctggg accttcttcg 6180
 tctcgtcgc cgcgcgggga gtaagaccgc tttagcttca gcggcgcag ctccaccagc 6240
 tgcggaatgc taacatcttc tttaggcacc tgcggggtag ttctcttttc cagaatcttc 6300
 cgtggagac ccatggcgag ctgggttcgg tttaacctgc aattaatgc caatagcggg 6360
 gtaggaagcg agattggtag cttaggcgag cagagatgaa ccggctagga aagttaggtt 6420
 gctcgtgcat gctaccagct agcttggtgg agctcttctc tttagacacc aagcaacgga 6480
 tatgaragca gaatgtgctt gcttataagc aagcaagcag agcagcagtt gcaagaagg 6540
 gaaaagggtg agtggaaaaa ggagttgcca tgaagtgc cagtgagcg agcatcatgt 6600
 caaggaacca ggagggaagt tgcacaacag atgaaaagcg gagagctgtt tccgatctcc 6660
 aacacgagcc ttgattcctg ccggccgggt atggcaatgg ccgctagtag tctccgctag 6720
 ctagggaagg gcatccgac gcgacgccac catgigtctc gaaaagaagt ttcttgcttt 6780
 gcatgcagac ttattagcgc ggtcgacacc tctggggacc cctgtctctg agacaatgag 6840
 actgcctgtc cgcacaagac actacttgta gccatgaagt catcgactcc tctcttggct 6900
 ctcragtaat ccagtgatg gatccatcat cgatagtita gtttatcagt cttcttgagg 6960
 ccgggtgtcc ccatgcataa tgatgacaga aagcctgggc caggtaaaag ccaaaaagtt 7020
 tgaccctcta ggtactgggg ccagccctgg cgttgaaca aaaaaaaaaat ctgagcgtgt 7080
 cgccccggcc tgttttcgaa ctctaaacg acgtcgcaac tttttttata cacacactac 7140
 cggtaacatgg cttt 7154

- 5 <210> 80
 <211> 18
 <212> Білок
 <213> Agrobacterium tumefaciens
 <400> 80

Lys Arg Pro Arg Asp Arg His Asp Gly Glu Leu Gly Gly Arg Lys Arg
1 5 10 15

Ala Arg

5 <210> 81
<211> 341
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 81
ttgtgagggtc tattaaggca tgtttgggtt tggaccctag ttgtatagaa tggcttctgtt 60
cgaggccctcc aacttatgag aatgaaatga ctctgtttgaa agatagaatg actttgggtcc 120
attgtgagcc aaaagggttg ataaccctgt tggatgtaga tattggagca ctaaattgga 180
aatttgaatc aatttttctg aattctattg ttgggttgca catggaattg agattagaaa 240
ttagatattc aatttcaggg aatttgtaaa ttctctctca atatatagca tcatcccttt 300
gaattgcgtt taactagacc acataattct aaactccaat c 341

10 <210> 82
<211> 276
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 82
ctgatcacgt gagcagcagc tagccaaagt gaaggtgaaa gaggaataaa ggaanaagag 60
gacgacgaga aaagcacagc ttgtcttttg ttgaaaagga aacaataaaa aaacacaaag 120
aaaaacacgg ggaatgtgca aaaggaagcc ttatttggct ggaatgcgtt ttgagtgcac 180
tgttttggag ggaatgagaa taccaagggc ttgttcggtt aggggtggat tgaggaggac 240
aaaccccttc aaaccgaaca aaccctaata ggggtg 276

15 <210> 83
<211> 403
<212> ДНК
<213> Zea mays
<400> 83
gaagacaggg ttgtgagggtc tattaaggca tgtttgggtt tggaccctag ttgtatagaa 60
tggcttctgtt cgaggccctcc aacttatgag aatgaaatga ctctgtttgaa agatagaatg 120
actttgggtc attgtgagcc aaaagggttg ataaccctgt tggatgtaga tattggagca 180
ctaaattgga aatttgaatc aatttttctg aattctattg ttgggttgca catggaattg 240
agattagaaa ttagatattc aatttcaggg aatttgtaaa ttctctctca atatatagca 300
tcatcccttt gaattgcgtt taactagacc acataattct aaactccaat catgtgacat 360
ccaaacaata taattaaaat gtctgacgat gaatgagccg etc 403

20 <210> 84
<211> 368
<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 84

```
actagggcgat cttcttttccg taacacagca tatgatgaaa acggaacgat gaaagcgcca      60
tttagagggg gaggggaggg aaaatgcctt ggcigatcac gtgagcagca gctagccaaa      120
gtgaagggtga aagaggaata aaggaaaaag aggacgacga gaaaagraca gctttgtctt      180
tgttgaaaag gaaacaataa aaaaacacaa agaaaaacac ggggaatgtg caaaaggaag      240
ccttatttgg ctggatgcgt tcttgagtc actgttttgg agggaatgag aataccaagg      300
gcttgttctg ttgggggtgg attgaggagg acaaaccctt tcaaacggaa caaacctaa      360
taggggtg                                     368
```

<210> 85

<211> 481

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 85

```
cagaatttac ggccagcac gggcatgccc cgcgggctga ctttgcctca ctgactcgat      60
catgtgcgga ttccatcgcg gcgtagcgtg gccaacccga acgcaaaccg acttcacttt      120
ttttttttat tatgaacaaa aggagatcga gaaaaargtg aacggtaaat aatatacttg      180
atcccatgca tgcacgctgc ctgggtcgat ctgcctctcg ctccgcccag acgaacatgc      240
atgctgggtca ggctcaacgc tcaggcgggc aagctgtggg aggacatggg atgggagagg      300
aggacacatg catgctggcc agtcaggcac tgtgctggca catgaggtag ggataggggg      360
gacctcgggc agtgtccagg cgcgatgcat gcatgcccc cctgctgctc gaccgaacaa      420
cgttggatgc ctggattgat gcaacagttt ggacggacgg accatacgtt atgtaccagt      480
3                                             481
```

<210> 86

<211> 486

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 86

ctgcacgtta cgtacgtacg aactaatata cttaccacgc tgatcactga tgagccgagc 60
 cggcatgcat tgttaatttat aacatgigcg gctgtacgct tccatctcaa ataccitftt 120
 atatataat tgtactttat agtctacgac ataactcgcc atggtaattt ataagatgtg 180
 ctttattgtt cgttggttcg ttctcatctg tgtccatggc atggcatgga taaaaaatgt 240
 atgtatggcc acgcacacaa tctgtgacgt tgtcaaggca gaggccaac cgtccaagac 300
 cctctgtgac cggcctgtac ttgcagtcag tgacgttctg agaaaaagct gtgggtggtc 360
 tccgcagagc gcgcggggca cgagagggag ccccatctct cggccgaggg gtacgggggc 420
 tccagacacg gtccttttgt ttctctgccc tgtagcagac ggccccgccc cccaccgcgc 480
 tgetag 485

5
 <210> 87
 <211> 411
 <212> ДНК
 <213> Zea mays
 <400> 87

cggatagatg gcgtctagca tatcgatagg acatgacaag tggtagcatc cccgtcacat 60
 gtccatggag gcacctgata tggacacggc ggttatctat cgcggctgga acagaaccag 120
 cgctcgagcg gcggtcggcg ggagggacag accctggctc cgtgcgttca ggttgtgctt 180
 gtgccgagcg ccacgcacgg tctccgccc ctgcagctga aattttagat ttacatctta 240
 tccccattt tttttattt gtracaattc agttcaaaaa tgaagaacgg aggtagtcca 300
 tcctttgtga gactaatgaa aatcacatct ggatcctgaa atcggcgctg taacctacaa 360
 ggccacggac tggattagat agtgggtccat ggtgcataat gaggatcgag g 411

10
 <210> 88
 <211> 417
 <212> ДНК
 <213> Zea mays
 <400> 88

atgaggagca atcattgttc aagacatgat gcaaaagctag aaaacttga ttgtggccgt 60
 cctaattgtg aagtttaggc cgggggggaaac ttcattgaacc ctatcgaagc ttaattagtt 120
 cttttttgtt gttagccatg ttgtattgt agtttaggtg aacaacatga cgcgcacccc 180
 gcatctcag ggctgtccc cacacaggag ggtaagtcgt cgtcttcgcc gccgagcatc 240
 agagattcag agcacgtaca cgcacatctc aagcaaacgg agtagtacgt cctactctta 300
 cgtacatacc tagccgacga cttttatgtg cacaccaacca ctgctctgct gcccggcctc 360
 tccgtctgcc gticattcac agctgggtctg gtccttcaat ttccatggct cggtcrg 417

15
 <210> 89
 <211> 724

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 89

```

aaatagtaaa cgggagggga ggtcgctagt agtaaacgct aggtagctag gataatccgt      60
ctcgtgttgg acggaagggt ttggacgcat ctgcgtgcac agcccgctga tacagatctg      120
atcgactagc tagctagatg ccgaggcccc agagcaaggc cgggatactc ctgcacagtc      180
cctgagattt cagcacagca ggtgctgttg catcaatata taaatccctg ctttattaat      240
ttaatctctg tgcattgtat catacatcgt cagcggctca ggcctatcac actgcagtgc      300
acgcagctag ttgagcgctt gggtcagtat atatatagct agtagggaca aaggggggca      360
ctgtacgttg gtttggtttg gcaagcacgc gatcgagagt ggtggaatgg actgcagatc      420
atcgatcgct gcactgtacg cagcgcgacc ggaatgcatt tgcattcccc tgaaggagga      480
aaggggaagg aaagaaga aataggagaa agaagaagaa gcagagaaat acgtcacagt      540
ccaagaagag tgagccgcc tagctagctt caacctgac gaaccggcca gccacacttc      600
cggccatgta tgcattgatg catggcttag cttcagatgt ccaatcgaat ccatcaagac      660
ctggcagggt ttccatggcc gcctcgctt cgttagttaa gggccaagta cttgctgtcc      720
ctgt                                     724

```

5

<210> 90

<211> 500

<212> ДНК

<213> Zea mays

<400> 90

10

```

atctccaaac cgagccttga ttctgcccg ccggtgatgg caatggccgc tagtagtctc      60
cgctagctag ggagcggcga tccgacgcga cgccaccatg tgtctagaaa agaagtttct      120

```

```

tgctttgcat gcagacttat tagcgcggtc gacacrtgtg gggacccccgt gtccttgagac      180
aatgagactg cctgtccgcc caagacacta cttgtagcca tgaagccatc gactctcttc      240
cttgctctcc agtaatccag tggatggatc catcatcgat agtttagttt atcagtcctc      300
ttgaggccgg tgtcccccat gcataatgat gacagaaaagc ctggggccagg taaaagccaa      360
aaagtttgac cctctaggta ctggggccag ccttggcgtt tgaacaaaaa aaaaatctga      420
gcgtgtcgcc cgggcctgtt ttggaactcc taaacgacgt cgcaactttt ttatatacaca      480
cactaccggt acatggcttt                                     500

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб одержання рослинної клітини з модифікованою нуклеотидною послідовністю Ht1, причому спосіб передбачає:
 - а) введення сайт-специфічної модифікації у щонайменше один цільовий сайт ендегенного геномного локусу, що кодує Ht1 в рослинній клітині;
 - б) введення матриці для заміни Ht1 в рослинну клітину, де вказана матриця для заміни Ht1
- 10 містить щонайменше одну зміну нуклеїнової кислоти порівняно з ендегенною послідовністю, алелем або геномним локусом, які кодують Ht1, і де вказана матриця для заміни Ht1 включена в ендегенний геномний локус, що кодує Ht1; і
- с) одержання рослинної клітини, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1; де вказана матриця для заміни Ht1 містить:
 - 15 (i) послідовність, представлену під SEQ ID NO: 59 або SEQ ID NO: 65; або
 - (ii) нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52.
2. Спосіб за п. 1, який додатково передбачає:
 - 20 вирощування рослини з рослинної клітини, яка має модифіковану нуклеотидну послідовність Ht1.
3. Спосіб за п. 1, де сайт-специфічну модифікацію індукують нуклеазою, вибраною з групи, що складається з TALEN, мегануклеази, нуклеази з "цинковими пальцями" і нуклеази, асоційованої з CRISPR.
4. Спосіб за п. 3, де вказана рослина виявляє підвищену стійкість до північної плямистості
- 25 листя.
5. Спосіб за п. 1, де вказана модифікована нуклеотидна послідовність Ht1 передбачає делецію у промоторі ендегенної послідовності, яка кодує Ht1.
6. Спосіб за п. 5, де сайт-специфічна модифікація передбачає двониткові розриви у щонайменше одному цільовому сайті, які вводять за допомогою ендонуклеази Cas9.
- 30 7. Спосіб за п. 6, де ендонуклеаза Cas9 спрямовують за допомогою щонайменше однієї гідової РНК.
8. Спосіб за п. 7, де застосовують дві гідові РНК:
 - а) першу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним ділянці SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], щодо якої здійснюють націлювання, і другу гідову РНК, яка
 - 35 містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 2 [Ht1-TS4]; або б) першу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 1 [Ht1-TS2], і другу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 3 [Ht1-ST1-TS1].

9. Спосіб за п. 1, де вказану сайт-специфічну модифікацію індукують ендонуклеазою Cas9.

10. Спосіб за п. 9, де ендонуклеазу Cas9 спрямовують за допомогою щонайменше однієї гідової РНК.

11. Спосіб за п. 10, де застосовують дві гідові РНК:

5 а) першу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 14 [Ht1-TS6], і другу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 16 [Ht1-TS9]; або

10 б) першу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 15 [Ht1-TS7], і другу гідову РНК, яка містить варіабельний націлювальний домен, що є комплементарним SEQ ID NO: 17 [Ht1-TS10].

12. Спосіб одержання рослинної клітини з геномним локусом, який містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, що надає підвищену стійкість до північної плямистості листя, де вказана щонайменше одна нуклеотидна послідовність є гетерологічною щодо геномного локусу, причому спосіб передбачає:

15 а) введення сайт-специфічної модифікації у щонайменше один цільовий сайт геномного локусу рослинної клітини;

20 б) введення щонайменше однієї нуклеотидної послідовності, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя, де вказана щонайменше одна нуклеотидна послідовність фланкована 300-500 п. о. нуклеотидних послідовностей, які знаходяться у напрямку 5' або 3' відносно відповідних цільових сайтів; і

с) одержання рослинної клітини, яка має геномний локус, що містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя; де щонайменше одна нуклеотидна послідовність містить:

25 (i) послідовність, представлену під SEQ ID NO: 59 або SEQ ID NO: 65; або

(ii) нуклеотидну послідовність, яка кодує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 52.

13. Спосіб за п. 12, де:

30 а) вказану сайт-специфічну модифікацію індукують нуклеазою, вибраною з групи, що складається з TALEN, мегануклеази, нуклеази з "цинковими пальцями" і нуклеази, асоційованої з CRISPR; або

б) вказаний спосіб додатково передбачає вирощування рослини з рослинної клітини, яка має геномний локус, що містить щонайменше одну нуклеотидну послідовність, яка надає підвищену стійкість до північної плямистості листя.

14. Спосіб за п. 13, де вказаний геномний локус являє собою CTL1.

35 15. Спосіб за п. 12, де сайт-специфічна модифікація передбачає двониткові розриви у щонайменше одному цільовому сайті, які вводять за допомогою ендонуклеази Cas9.

16. Спосіб за п. 15, де ендонуклеазу Cas9 спрямовують за допомогою щонайменше однієї гідової РНК.

17. Рослинна клітина, одержана за допомогою способу за будь-яким із пп. 1 або 12.

40 18. Рослина, яка містить вказану рослинну клітину за п. 17.

19. Насінина, яка продукується рослиною за п. 18.

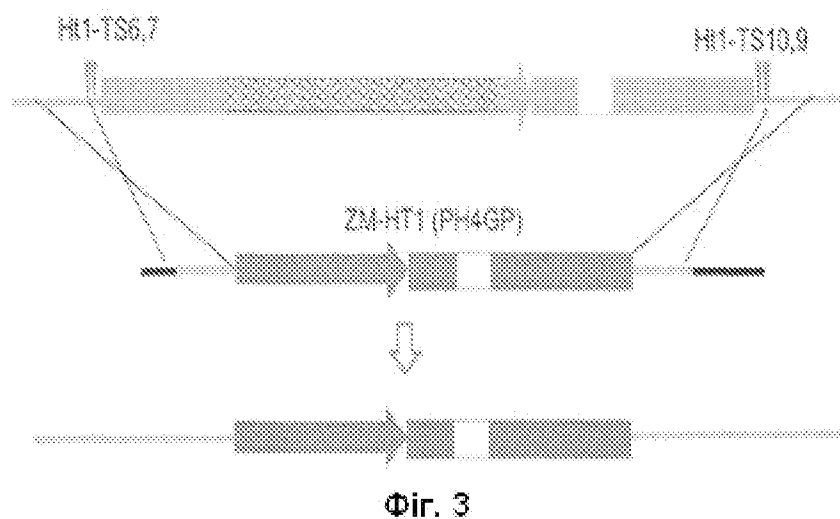
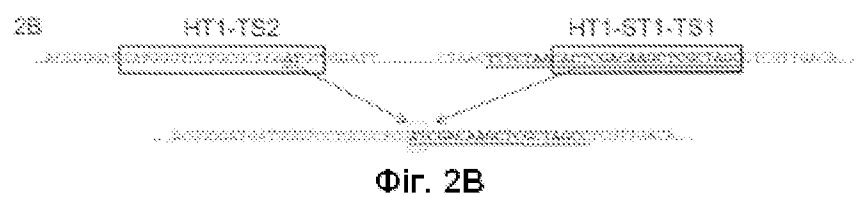
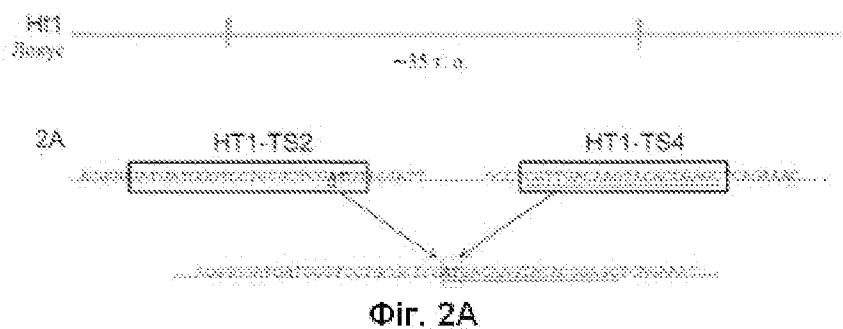
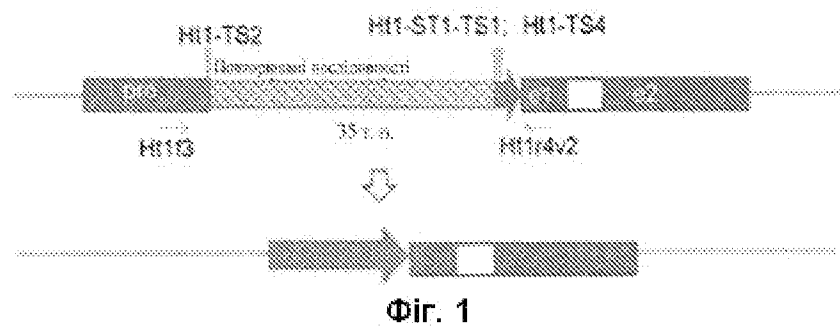
20. Спосіб одержання рослинної клітини з модифікованою нуклеотидною послідовністю Ht1, причому спосіб передбачає:

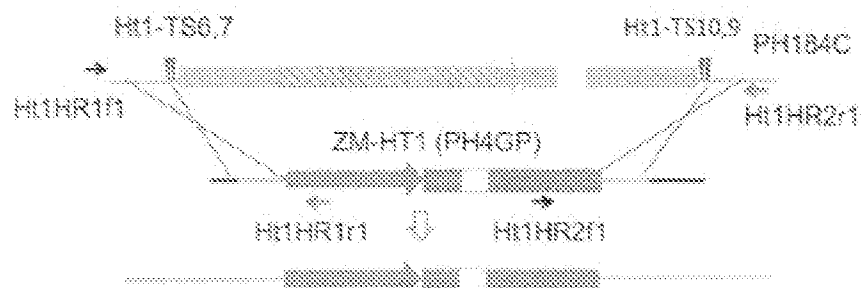
45 а) введення сайт-специфічної модифікації в один або декілька цільових сайтів геному клітини рослини маїсу;

50 б) введення однієї або декількох модифікованих нуклеотидних послідовностей Ht1, які кодують поліпептид Ht1, що містить послідовність, представлену під SEQ ID NO: 52, 54 або 60, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя, де кожна модифікована нуклеотидна послідовність Ht1 є гетерологічною щодо цільового сайту і фланкована 300-500 суміжними нуклеотидами нуклеотидних послідовностей, які знаходяться у напрямку 5' або 3' відносно відповідних цільових сайтів; і

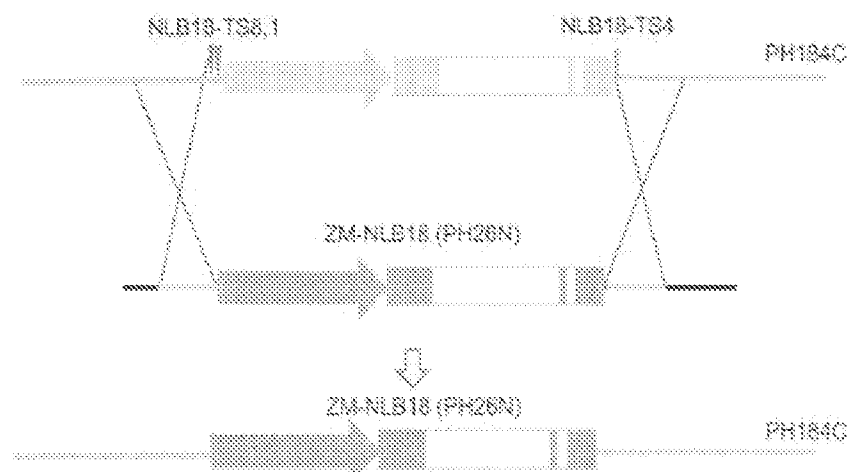
с) одержання клітини рослини маїсу, яка має геномний локус, що містить одну або декілька модифікованих нуклеотидних послідовностей Ht1, які надають підвищену стійкість до північної плямистості листя.

55 21. Спосіб за п. 20, де геномний локус містить нуклеотидну послідовність, представлену під SEQ ID NO: 59 або 65.





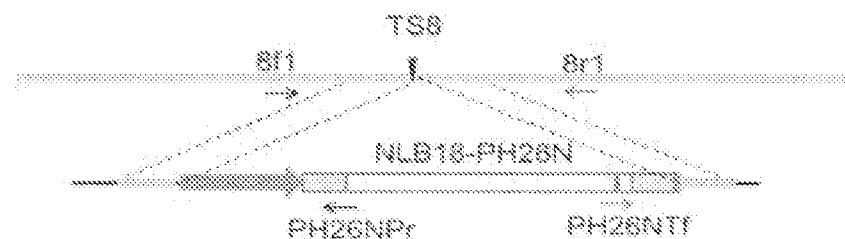
Фиг. 4



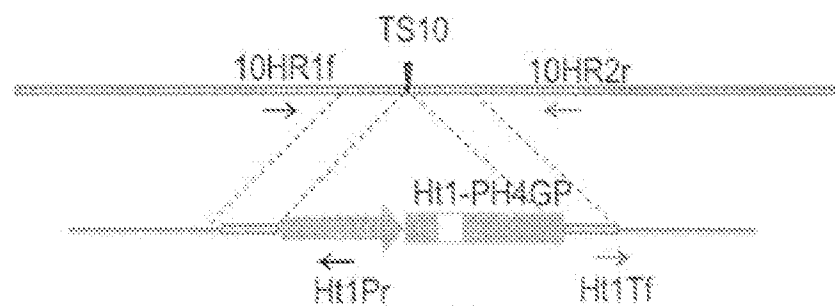
Фиг. 5



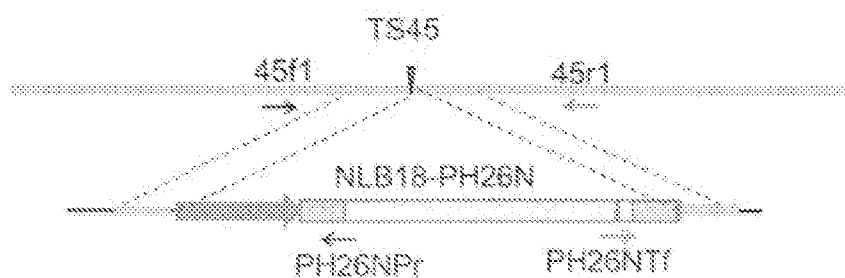
Фиг. 6



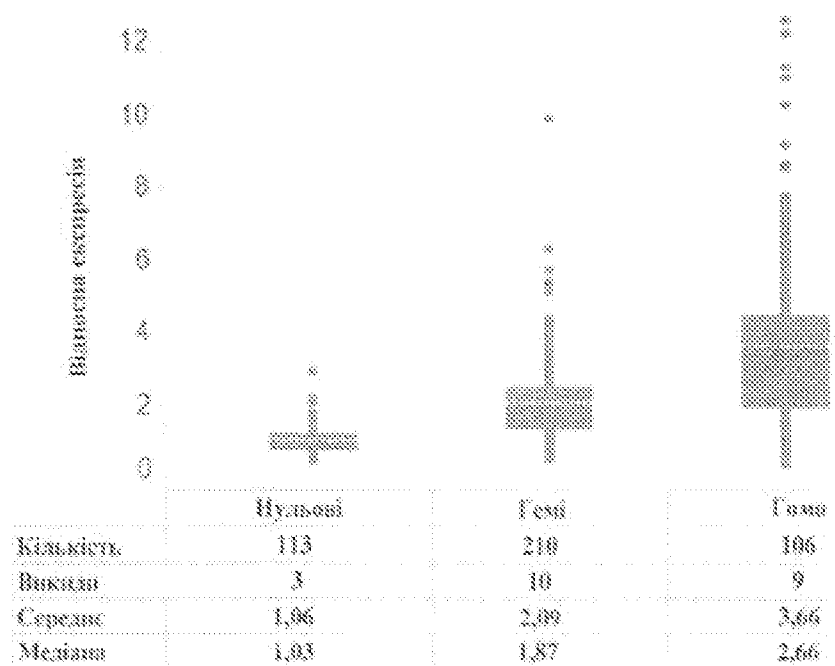
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

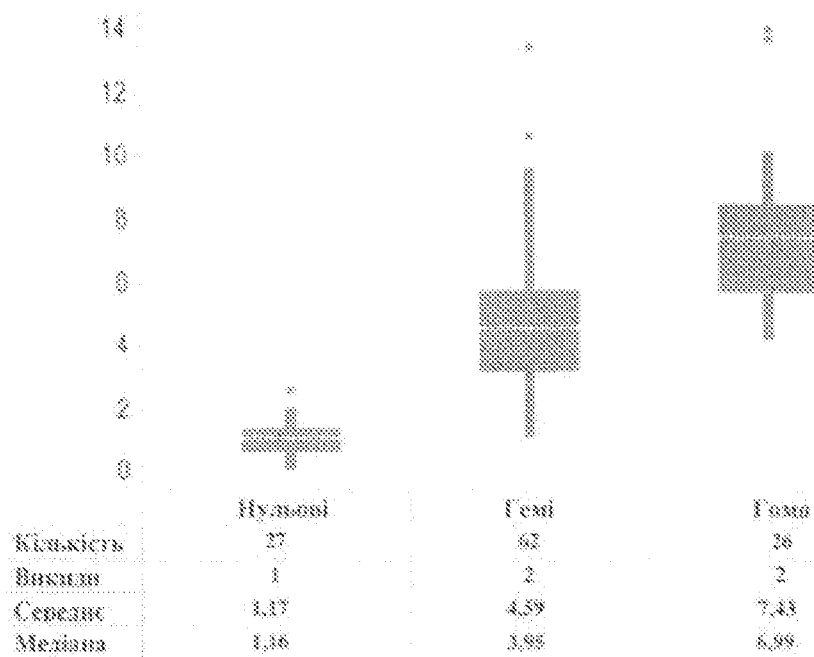


Fig. 11