



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월21일

(11) 등록번호 10-2253223

(24) 등록일자 2021년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/82 (2006.01) *A24B 15/18* (2006.01)
A24B 15/24 (2006.01) *A24B 3/00* (2006.01)
C07K 14/415 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C12N 15/8243 (2013.01)
A24B 15/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7018188

(22) 출원일자(국제) 2013년12월19일

심사청구일자 2018년11월21일

(85) 번역문제출일자 2015년07월07일

(65) 공개번호 10-2015-0096451

(43) 공개일자 2015년08월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/077532

(87) 국제공개번호 WO 2014/096283

국제공개일자 2014년06월26일

(30) 우선권주장

12198966.9 2012년12월21일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2011048009 A1*

GenBank Accession Number AF133209 (1999.) 1

부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

필립모리스 프로덕츠 에스.에이.

스위스, 씨에이취-2000, 네우차텔, 쿠아이 얀레나
우드 3

(72) 발명자

보배, 루시엔

스위스, 뉴사텔, 씨에치-2300 라 샹-드-퐁, 템플
-알레망드 45

캄파노니, 프리시

스위스, 보, 씨에치-1423 빌라르-부퀴, 슈멩 드
리길리스 10

(74) 대리인

강철중, 김윤배

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 최준호

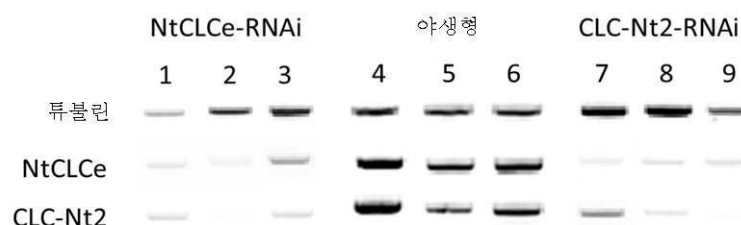
(54) 발명의 명칭 식물 내 담배 특이 니트로사민 감소

(57) 요약

일 측면에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물 세포가 제공되는데, (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



리뉴클레오타이드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오타이드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드; 또는 (iv) 단리된 (i)의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 구성체, 벡터 또는 발현 벡터를 포함하고, 여기서 상기 폴리뉴클레오타이드 또는 상기 폴리펩티드의 발현 또는 활성은 대조군 담배 식물 세포를 포함하는 대조군 담배 식물에 비해 조절되고; 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물 세포를 포함하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물 내의 질산염 수준은 상기 대조군 담배 식물 세포를 포함하는 대조군 담배 식물에 비해 조절된다.

(52) CPC특허분류

A24B 15/245 (2013.01)

A24B 3/00 (2013.01)

C07K 14/415 (2013.01)

C12N 15/8218 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

돌연변이 담배 식물 세포로,

(i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원(a member of the CLC family of chloride channels)을 인코딩하고 서열번호 1 과 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드;

(ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는

(iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 와 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드

를 포함하고,

여기서 상기 (i) 내지 (iii)은 서열번호 5의 G163 위치에서 치환 돌연변이를 가지고;

상기 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리펩티드의 발현 또는 활성은 대조군 담배 식물 세포를 포함하는 대조군 담배 식물에 비해 감소되고, 상기 돌연변이 담배 식물 세포를 포함하는 돌연변이 담배 식물 내의 질산염 수준은 상기 대조군 담배 식물 세포를 포함하는 대조군 담배 식물에 비해 감소되고; 그리고

상기 돌연변이 담배 식물 세포를 포함하는 건조된 돌연변이 담배 식물 내의 담배 특이 니트로사민(tobacco-specific nitrosamine, TSNA) 수준은 상기 대조군 담배 식물 세포를 포함하는 대조군 담배 식물에 비해 감소되는, 돌연변이 담배 식물 세포.

청구항 2

제1항의 돌연변이 담배 식물 세포를 포함하는 돌연변이 담배 식물.

청구항 3

제1항의 담배 식물 세포를 포함하는 돌연변이 담배 식물의 구성요소.

청구항 4

담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법으로,

(a) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원(a member of the CLC family of chloride channels)의 적어도 하나의 대립 유전자 내에 서열번호 5의 G163에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 도입하는 단계로서 하기를 포함하는 단계:

(i) 서열번호 1 과 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드;

(ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는

(iii) 서열번호 5 와 적어도 99% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드;

(b) 상기 돌연변이가 대조군 담배 식물에 비해 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 감소시키는 (a) 단계의 돌연변이 담배 식물을 얻는단계를 포함하는, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타논(NNK) 함량이 상기 돌연변이 담배 식물에서 조절

되는, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 니코틴 함량이 상기 돌연변이 담배 식물에서 조절되는, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 돌연변이 담배 식물 내의 N-니트로소니코틴(NNN) 함량이 대조군 담배 식물 내의 NNN 함량과 동일한, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 담배 식물의 구성요소는 잎인, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 담배 식물의 구성요소는 건조 잎인, 담배 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염 함량을 감소시키는 방법.

청구항 10

제4항에 따른 방법에 의해서 수득되거나 수득가능한 돌연변이 담배 식물.

청구항 11

제4항에 따른 방법에 의해서 수득되거나 수득가능한 돌연변이 담배 식물의 구성요소.

청구항 12

제2항 또는 제10항에 있어서, NNK 함량이 110ng/g 이하인, 돌연변이 담배 식물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 질산염 함량은 7mg/g 이하인, 돌연변이 담배 식물.

청구항 14

제2항의 돌연변이 담배 식물로부터의 바이오매스, 종자, 줄기 또는 잎을 포함하는 담배 식물 재료.

청구항 15

제10항의 돌연변이 담배 식물로부터의 바이오매스, 종자, 줄기 또는 잎을 포함하는 담배 식물 재료.

청구항 16

제1항의 돌연변이 담배 식물 세포, 제2항 또는 제10항의 돌연변이 담배 식물의 적어도 일부분 또는 제14항 또는 제15항의 담배 식물 재료를 포함하는 담배 식물.

청구항 17

감소된 수준의 내부의 적어도 NNK를 가지는 건조 담배 식물 재료를 생산하는 방법으로,

- (a) 제2항 또는 제10항의 돌연변이 담배 식물을 제공하는 단계;
- (b) 상기 담배 식물 재료를 수확하는 단계; 그리고
- (c) 상기 내부의 적어도 NNK의 수준을 감소시키기에 충분한 시간 동안 상기 담배 식물 재료를 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 건조 담배 식물 재료는 건조 잎인, 방법.

청구항 19

감소된 수준의 내부의 적어도 NNK를 가지는 건조된 담배 식물 재료를 생산하는 방법으로,

- (a) 제14항 또는 제15항의 돌연변이 담배 식물 재료를 제공하는 단계;
- (b) 내부의 적어도 NNK의 수준을 감소시키기에 충분한 시간 동안 상기 담배 식물 재료를 건조시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 건조 담배 식물 재료는 건조 잎인, 방법.

청구항 21

염화물 통로들 중 CLC 군의 일원(a member of the CLC family of chloride channels)을 인코딩하고 적어도 서열번호 1과 99.1% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리뉴클레오티드이고,

상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 5의 G163에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 22

제21항의 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 단리된 폴리펩티드.

청구항 23

염화물 통로들 중 CLC 군의 일원(a member of the CLC family of chloride channels)을 인코딩하고 서열번호 5와 적어도 99.1% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리펩티드이고,

상기 폴리펩티드는 서열번호 5의 G163에 상응하는 위치에 치환 돌연변이를 포함하는, 단리된 폴리펩티드.

청구항 24

제21항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 구성체.

청구항 25

제21항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 26

제21항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 니코티아나 속 유래 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하는 유전자의 신규 폴리뉴클레오티드 서열과 그의 변종, 상동체, 단편 및 돌연변이를 개시하고 있다. 폴리펩티드 서열과 그의 변종, 상동체, 단편 및 돌연변이 또한 개시하고 있다. 이 유전자들 중 하나 이상의 발현 또는 상기 인코딩된 단백질의 활성을 변형함으로써, 식물 또는 그의 구성요소 부분 내의 담배 특이 니트로사민(tobacco specific nitrosamine; TSNA)의 수준을 조절하는 것 또한 개시되어 있다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 담배 특이 니트로사민(TSNA)은 담뱃잎의 건조(curing) 및 가공 동안에 주로 형성된다. 담배 건조는 담배의 각 종류의 향과 맛을 유발하는 물리적, 생화학적 변화의 과정이다. 건조된 담뱃잎 내의 TSNA 양은 아질산염의 축적에 따라 달라지는 것으로 여겨지는데, 식물 세포의 사멸 동안에 축적하고 혐기성(산소 결핍) 환경에 접근하는 조건에서 질산염의 환원에 의해 건조 동안에 형성된다. 질산염의 아질산염으로의 환원은 혐기성 조건에서 잎 표면에 있는 세균의 작용에 의해 발생하는 것으로 여겨지며, 이러한 환원은 특히 소정의 조건에서 두드러진다. 아질산염이 형성되면, 이 화합물은 피리딘-함유 화합물을 포함해서, 다양한 담배 알칼로이드와 결합해서 니트로사민을 형성하는 것으로 여겨지고 있다.
- [0003] 일반적으로 최고 농도로 존재하는 것으로 알려져 있는, 네 가지 주요 TSNA는, N-니트로소니코틴(NNN), 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타논 (NNK), N-니트로소아나바신(NAB) 및 N-니트로소아나타빈(NAT)이다. 소수 화합물, 즉 일반적으로 주요 TSNA보다 현저히 낮은 수준으로 발견되는 것들은, 4-(메틸니트로사미노) 4-(3-피리딜) 부타날(NNA), 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타놀(NNAL), 4-(메틸니트로사미노)4-(3-피리딜)-1-부타놀 (아이소-NNAL), 및 4-(메틸니트로사미노)-4-(3-피리딜)-1-부티르산 (아이소-NNAC)이다. 적어도 NNN과 NNK는 동물에 적용될 때 발암 물질인 것으로 실험실 연구에서 보고되고 있다.
- [0004] 알칼로이드의 TSNA로의 니트로소화에 대해 책임이 있는 화합물의 농도를 낮추게 되면 건조 잎 내의 감소된 TSNA 수준을 야기할 수 있다. 담뱃잎 내의 주요 니트로소화제는 아질산염(NO_2^-)으로, 아마도 건조시 세균에 의해 촉매되는 효소 반응을 통해서 자유 질산염(NO_3^-)의 환원에 기인하는 것 같다. 버얼리(Burley) 식물 내의 질산염 수준을 변경시키는 시비(fertilizer) 연구 결과 건조 잎(cured leave)과 연기 내의 상이한 TSNA 수준을 가져왔다. 질산염은 토양에서 사용할 수 있는 질소의 주요 공급원이다. 식물에서, 그것은 뿌리 표피 세포에 의해 흡수되고, 전체 식물로 수송되어서, 암모니아로 더욱 환원되고 나서 아미노산으로 동화되는 아질산염으로 먼저 환원된다. 불행하게도, 버얼리 생장 동안에 질소 제한은 결과적으로 바람직하지 않은 작물학적 표현형, 예컨대 불량한 바이오매스 수율 및 식물 성숙 지연을 초래하고 이에 따라 TSNA 수준을 줄이기 위해 상업적으로 실행 가능한 방법이 아니다. 담뱃잎 내의 질산염 축적을 조작하고자 하는 것은 큰 도전과제이다.
- [0005] W098/58555는 TSNA를 감소시키기 위해 마이크로파에 의한 배기 건조(flue-curing) 이전 또는 도중에 담뱃잎을 처리하는 것을 설명하고 있다. US 5,810,020은 담배 재료를 트래핑 싱크(trapping sink)와 접촉시켜서 담배로부터 TSNA를 제거하는 공정을 설명하는데, 여기서 상기 트래핑 싱크는 용이하게 니트로소화되어서 거의 동역학적 또는 열역학적으로 방해하지 않고 니트로실 복합체를 형성하는 선택 전이 금속 복합체를 포함한다. US 6,202,649는 담뱃잎의 근방 주위에 혐기성 조건을 실질적으로 저해하기에 충분한 기류를 갖는 제어된 환경에서 담배를 건조시켜서, 다른 것들 중에서 TSNA의 형성을 실질적으로 저해하는 방법을 설명하고 있다.
- [0006] 제어된 환경은 예컨대 기류, 습도, 및 온도와 같은 하나 이상의 건조 매개변수를 조절하여 제공된다. 그러나, 이들과 같은 방법은 담배 제조에 상당한 비용과 시간을 부가할 수 있으며, 이에 따라 담배 산업에 의해 받아들여지기 어렵게 된다. 따라서, TSNA를 감소시키기 위한 효과적이고 비교적 저렴한 방법에 대한 필요성이 남아 있다.
- [0007] 식물 내의 TSNA의 수준을 감소시키기 위한 분자 기반 방법이 매우 바람직한데, TSNA의 감소된 수준을 달성하기 위해, 비싸고 종종 복잡한 방법을 필요로 하지 않기 때문이다. 이러한 분자 기반 접근 방식 중 하나가 W02011/088180에 개시되어 있다. 담배 식물의 뿌리에서 니코틴의 노르니코틴(nornicotine)으로의 대사 전환에 관여하는 뿌리-특이적 니코틴 탈메틸화제 폴리펩티드의 발현 또는 기능을 억제하기 위한 조성물 및 방법이 개시되어 있다. CYP82E10 니코틴 탈메틸화제 유전자의 유전자 서열이 개시되어 있다. 이 유전자의 발현을 감소시키면 건조 담뱃잎 내의 NNN 수준을 감소시키는 것으로 발견되었다. NNN의 감소된 수준이 얻어질 수도 있지만, 여전히 변형된 식물에 남아 있게 될 발암 물질인 것으로 보고된 하나 이상의 TSNA가 있다. 기타 니코틴 탈메틸화제 유전자는 니코틴의 노르니코틴(nornicotine)으로의 전환에서 작용하고 W02006091194, W02008070274 및 W02009064771에 설명되어 있는 CYP82E4 및 CYP82E5를 포함한다.
- [0008] 건조 담뱃잎 내의 TSNA의 수준을 감소시키기 위한 분자 기반 전략을 개발할 필요성은 본 기술분야에서 지속적으로 존재하고 있다. 본 발명은 이러한 요구를 해결하고자 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명자들은 니코티아나 속에 속하는 식물 유래 염화물 통로들 중 CLC 군의 다양한 일원을 인코딩하는 신규한 유전자를 클로닝하였으며 *CLC-Nt2* 및 *NtCLCe*으로 나타났다. 두 조상, 즉 토멘토시포르미스종(*N. tomentosiformis*) 및 실베스트리스종(*N. sylvestris*)으로부터 기원하는 이중 상동성(orthologous) 유전자의 두 사본이 니코티아나 타바쿰에 존재하며, 본원에서 각각 *CLC-Nt2-t* 및 *CLC-Nt2-s* 또는 *NtCLCe-t* 및 *NtCLCe-s*로 표시되고 있다. 이 유전자들의 폴리뉴클레오티드 서열들이 서열번호 1-4, 10 및 11에 기재되어 있고 이 유전자들의 폴리펩티드 서열들이 서열번호 5-7 및 12-14에 기재되어 있다. 담배 식물 내에서 이 유전자들의 발현을 감소시키는 것에 의해서 식물 내의 질산염 수준 감소가 보여진다.
- [0010] 구체적으로, 녹색 잎 내의 질산염 수준 감소가 보여진다. 잎 건조(curing) 후에 총 TSNA 함량은 이 식물들에서 감소된다. 이는 질산염 수준이 감소되면 건조(cured) 식물 재료 - 예컨대, 건조 잎(cured leaves) 내에서의 낮은 수준의 TSNA 형성을 야기할 수 있다는 것을 암시한다. 본 발명자들은 예상치 않게 *NtCLCe-RNAi*와 *CLC-Nt2-RNAi* 식물 모두로부터 건조 식물 재료에서 적어도 NNK 감소가 보여지는 것을 발견했다. 총 TSNA 함량 감소 또한 관찰되었다. 따라서 *NtCLCe* 및/또는 *CLC-Nt2*의 발현을 감소시키면 담배잎에서 질산염 수준을 감소시키는 데에 기여한다. 건조 후에, 적어도 NNK 및 선택적으로 NNN 또는 NAB 또는 NAT 또는 이들 중 두 개 이상의 조합을 포함할 수도 있는, 다른 TSNA들이 감소될 수 있다. 또한, 산업적으로 수용하고 식물 수율 기타 등등을 최대화하기 위한 중요한 기준인 식물의 시각적인 외관은 실질적으로 변형되지 않는다. 또한, 산업적으로 수용하고 식물 수율 기타 등등을 최대화하기 위한 또 다른 중요한 기준인 바이오매스 수준은 실질적으로 변형되지 않는다. 따라서 본 발명은 적어도 NNK를 비롯한, 식물 내의 질산염 또는 총 TSNA의 수준을 조절(예, 증가 또는 감소)하는 데에 특히 유용할 수도 있다. 구체적으로, 본 발명은 TSNA의 수준을 감소시킬 수 있는 다른 방법들과 조합할 때 특히 유용할 수도 있다. 이에, 소정의 구현예들에서 담배 식물 내의 하나 이상의 니코틴 탈메틸화제 유전자의 발현을 감소시키는 것과 함께 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드의 발현을 감소시키는 것이 바람직할 수도 있다. 실험실 연구에서 동물에 적용했을 때 NNK와 NNN이 둘 다 발암성이 있다고 보고되었기 때문에 이 조합은 매우 바람직한 것으로 보이는 건조 식물 재료 내의 적어도 NNK와 NNN 수준을 감소시킬 것으로 예상된다. 본원에 기재된 담배 식물로부터 유도되는 담배 제품은 이 담배 제품의 발암 가능성을 감소시키고, 인간에 대한 발암성 니트로사민의 노출을 감소시키기 위한 방법들에서의 용도를 발견할 수도 있다. 식물 내의 질산염 함량을 조절할 수 있는 본원에 기재된 폴리펩티드 서열의 돌연변이들도 또한 설명되어 있다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명의 측면들 및 구현예들이 첨부된 청구범위들에 기재되어 있다.
- [0012] 제1 측면에서, 돌연변이(mutant), 비-자연 발생(non-naturally occurring) 또는 형질전환(transgenic) 식물 세포가 기재되어 있는데, (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드; 또는 (iv) 단리된 (i)의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 구성체, 벡터 또는 발현 벡터를 포함하고, 여기서 상기 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리펩티드의 발현 또는 활성은 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 조절되고, 여기서 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포를 함유하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 내의 질산염 수준은 상기 대조군 식물과 비교해서 조절된다. 담배 식물 내의 하나 이상의 유전자의 발현을 감소시켜서 질산염 수준이 감소될 수 있다. 총 TSNA 함량 및/또는 NNK 수준은 건조 식물 재료에서 감소될 수 있다.
- [0013] 한 구현예에서, 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포는 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포를 함유하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 내의 질산염 수준을 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 감소시키는 상기에서 개시된 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하고 있다. 돌연변이(들)은 서열번호 5의 G163 위치에서 치환 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0014] 한 구현예에서, 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포는 상기 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포를 함유하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 내의 질산염 수준을 대조군 식물 세

포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 증가시키는 상기에서 개시된 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하고 있다. 돌연변이(들)은 서열번호 13의 P143 위치에서 치환 돌연변이를 포함할 수 있다.

- [0015] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 식물 세포를 포함하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 또는 그의 성분이 기재되어 있다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염(예를 들어, 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타논(NNK)) 함량을 조절하기 위한 방법이 기재되어 있는데, (a) (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는 (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 조절하는 단계; (b) 단계 (a)에서 얻어진 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 적어도 일부에서 적어도 질산염(예컨대, NNK) 함량을 측정하는 단계; 그리고 (c) (a)에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현 또는 활성이 조절되지 않은 대조군 식물과 비교해서 적어도 상기 질산염(예컨대, NNK) 함량이 변화한 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물을 식별하는 단계를 포함한다.
- [0017] 또 다른 측면에서, 식물 또는 그의 구성요소의 적어도 질산염(예를 들어, 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타논(NNK)) 함량을 조절하기 위한 방법이 기재되어 있는데, (a) (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는 (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 조절하는 단계; (b) 단계 (a)에서 얻어진 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 적어도 일부에서 적어도 질산염(예컨대, NNK) 함량을 측정하는 단계; 그리고 (c) (a)에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현 또는 활성이 조절되지 않은 대조군 식물과 비교해서 적어도 상기 질산염(예컨대, NNK) 함량이 변화한 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물을 식별하는 단계를 포함한다.
- [0018] 적절하게는, 상기 질산염(예컨대, NNK) 함량 및/또는 총 TSNA 함량 및/또는 상기 니코틴 함량은 식물 예컨대 건조 식물 재료에서 조절된다.
- [0019] 적절하게는, 상기 NNK 함량은 상기 대조군 식물과 실질적으로 동일하다.
- [0020] 적절하게는, 상기 식물의 구성요소는 잎, 적절하게는, 건조 잎(cured leaf) 또는 건조 담배(cured tobacco)이다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 방법들에 의해 수득되거나 수득가능한 식물 또는 그의 구성요소가 기재되어 있다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 상기 NNK 함량이 약 110ng/g 이하이고, 선택적으로, 상기 질산염 함량이 약 7mg/g 이하인, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물이 기재되어 있다. 적절하게는, 상기 식물은 건조 식물 재료 형태이다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 상기 질산염 함량이 약 6mg/g 이하이고 상기 니코틴 함량이 약 13mg/g 이하인, 돌연변이 식물이 기재되어 있다.
- [0024] 적절하게는, (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는 (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드의 발현이 대조군 식물과 비교해서 조절된다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 식물로부터의 바이오매스, 종자, 줄기 또는 잎을 포함하는 식물 재료가 기재

되어 있다.

- [0026] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 식물 세포, 적어도 식물의 일부 또는 식물 재료를 포함하는 담배 제품이 기재되어 있다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 감소된 NNK 수준을 가지는, 건조 식물 재료 - 예컨대 잎을 생산하기 위한 방법이 기재되어 있는데, (a) 본원에 기재된 식물의 적어도 일부 또는 식물 재료를 제공하는 단계; (b) 선택적으로 상기 식물로부터 식물 재료를 수확하는 단계; 그리고 (c) 적어도 상기 NNK 수준이 감소되도록 하기에 충분한 시간 동안 상기 식물 재료를 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 적어도 서열번호 1과 99.1% 서열 동일성 또는 서열번호 2와 97.1% 서열 동일성 또는 서열번호 3과 63% 서열 동일성 또는 서열번호 4와 61% 서열 동일성 또는 서열번호 10과 60% 서열 동일성 또는 서열번호 11과 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리뉴클레오티드가 기재되어 있다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)에 의해서 인코딩되는 단리된 폴리펩티드가 기재되어 있다.
- [0030] 또 다른 측면에서, 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5와 적어도 99.1% 서열 동일성 또는 서열번호 6과 적어도 98.1% 서열 동일성 또는 서열번호 7과 적어도 60% 서열 동일성 또는 서열번호 12와 적어도 60% 서열 동일성 또는 서열번호 13과 적어도 60% 서열 동일성 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리펩티드가 기재되어 있다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오티드(들)을 포함하는 구성체, 벡터 또는 발현 벡터가 기재되어 있다.
- [0032] 또 다른 측면에서, 돌연변이 식물 세포가 기재되어 있는데, (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는 (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; 여기서 상기 하나 이상의 돌연변이는 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 상기 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 조절하고, 여기서 상기 돌연변이 식물 세포를 함유하는 돌연변이 식물 내의 질산염 수준은 상기 대조군 식물과 비교해서 조절된다.
- [0033] 또 다른 측면에서, 돌연변이 식물 세포가 기재되어 있는데, (i) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드; (ii) (i)의 폴리뉴클레오티드에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드; 또는 (iii) 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하고 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; 여기서 상기 하나 이상의 돌연변이는 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 상기 폴리뉴클레오티드 또는 상기 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 조절하고, 여기서 상기 돌연변이 식물 세포를 함유하는 돌연변이 식물 내의 질산염 수준은 상기 대조군 식물과 비교해서 조절된다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 담배 제품의 발암 가능성을 감소시키기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 본원에 기재된 담배 식물, 또는 식물 부분 또는 그의 후손으로부터 상기 담배 제품을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 대조군 식물에 대하여 상대적으로 질산염 및/또는 NNK 및/또는 총 TSNA 수준이 조절된 식물을 제조하기 위한 방법이 있어서 본원에 기재된 구성체의 용도가 기재되어 있다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 대조군 식물에 대하여 상대적으로 질산염 및/또는 NNK 및/또는 총 TSNA 수준을 조절하기 위한 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 용도가 기재되어 있다.
- [0037] 또 다른 측면에서 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 상기 돌연변이 식물 세포를 함유하는 돌연변이 식물 내의 질산염 수준을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 상기 돌연변이(들)은

서열번호 5의 G163 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는, 돌연변이 식물 세포가 기재되어 있다.

- [0038] 또 다른 측면에서 대조군 식물 세포를 함유하는 대조군 식물과 비교해서 상기 돌연변이 식물 세포를 함유하는 돌연변이 식물 내의 질산염 수준을 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 상기 돌연변이(들)은 서열번호 13의 P143 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는, 돌연변이 식물 세포가 기재되어 있다.
- [0039] 또 다른 측면에서, G163, 적절하게는, G163R 위치에서 치환 돌연변이를 갖는 서열번호 5에 기재된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩티드 서열이 개시되어 있다.
- [0040] 또 다른 측면에서, P143, 적절하게는, P143L 위치에서 치환 돌연변이를 갖는 서열번호 13에 기재된 서열을 포함하거나 이로 구성되는 폴리펩티드 서열이 개시되어 있다.
- [0041] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 돌연변이 폴리펩티드들이 개시되어 있다.
- [0042] 상기에서 논의한 구현예들 각각은 본 발명의 측면들 각각의 구현예들로서 개시되어 있다. 하나 이상의 구현예들의 조합이 고려된다.

도면의 간단한 설명

- [0043] **도 1:** 튜블린(하우스키핑 유전자), *NtCLCe*, *CLC-Nt2* 전사체의 발현을 보여주는 세 가지 대표적인 *NtCLCe*-RNAi 계통(1, 2, 3 라인), 야생형(4, 5, 6 라인), *CLC-Nt2*-RNAi 계통(7, 8, 9 라인)에 대한 반 정량적 RT-PCR 분석.

도 2: 야생형 (n=11), *NtCLCe*-RNAi (n=5), *CLC-Nt2*-RNAi (n=5) 식물의 녹색 잎 내의 니코틴 및 질산염 분석 (A); 음건 과정 이후 대응하는 잎 내의 총 TSNA 함량. 이 실험에서, 식물들을 3L 화분에서 재배하였으며 최대 총 TSNA 값은 200ng/g에 해당한다.

도 3: 야생형 (n=4), *CLC-Nt2*와 *NtCLCe* 전사체 둘 다 없는 *NtCLCe*-RNAi, *CLC-Nt2*-RNAi 식물 (n=8)(*CLC*-RNAi 계통)의 녹색 잎 내의 니코틴 및 질산염 분석 (A), 잎 중량 (B), 잎 개수 (C). 제어된 온실 조건에서 10L 화분에서 10주 성장 후 잎을 수확하였다. 이 실험에서, 니코틴 및 질산염 최대값은 각각 29.6 및 6.4mg/g이었다.

도 4: 도 3에 보이는 바와 같이 10L 화분에서 재배 후, 야생형, *NtCLCe*-RNAi 및 *CLC-Nt2*-RNAi 식물의 음건 잎 내의 NNK 백분율. 이 실험에서, NNK 최대값은 108ng/g에 해당한다.

도 5: 현장 성장 *CLC-Nt2-s* G163R 돌연변이 식물의 녹색 잎 속 질산염 및 니코틴 수준의 시간 경과 과정. 전체 잎을 현장 성장 *CLC-Nt2-s* G163R 동형접합 식물(삼각형)의 중간 줄기 위치에서 수확하고 분리개체 야생형(다이아몬드) 식물은 버얼리 체제 하에서 성장시킨다. 샘플들을 오전 동안 세 가지 다른 시간에(초반, 중반, 후반) 수확하고 동결 건조시킨다. 분말화된 잎물 재료에 대해 질산염 및 니코틴 함량을 분석한다. N=4 내지 8 개별 식물. 표준 편차가 도면에 표시되어 있다. 초반=8:00am-9:00am; 중반= 9:30am-10:30am; 후반=11:00am-12:00pm.

도 6: 현장 성장 *NtCLCe-t* P143L 돌연변이 식물의 녹색 잎 속 질산염 및 니코틴 수준의 시간 경과 과정. 전체 잎을 현장 성장 *NtCLCe-t* P143L 동형접합 식물(사각형)의 중간 줄기 위치에서 수확하고 분리개체 야생형(다이아몬드) 식물은 버얼리 체제 하에서 현장에서 성장시킨다. 샘플들을 오전 동안 세 가지 다른 시간에(초반, 중반, 후반) 수확하고 동결 건조시킨다. 분말화된 잎물 재료에 대해 질산염 및 니코틴 함량을 분석한다. N=4 내지 8 개별 식물. 표준 편차가 도면에 표시되어 있다. 초반=8:00am-9:00am; 중반= 9:30am-10:30am; 후반=11:00am-12:00pm.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0044] **정의**
- [0045] 본 출원의 범위 내에서 사용되는 기술적인 용어들 및 표현들은 식물 및 분자 생물학의 관련된 분야에서 통상적으로 적용되는 의미가 일반적으로 주어져야 한다. 모든 이하의 용어 정의는 본 출원의 완전한 내용에 적용된다. 용어 "포함하는(comprising)"은 다른 요소 또는 단계를 배제하지 않고 부정관사 "a" 또는 "an"는 복수를 배제하지 않는다. 단일 단계는 청구항에 인용된 여러 개의 특징의 기능을 충족시킬 수도 있다. 주어진 숫자 값 또는 범위의 문맥에서 용어 "약", "필수적으로" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 10% 이내, 또는 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 이내의 값 또는 범위를 말하는 것이다.

- [0046] 용어 "단리된(isolated)"은 자연적인 환경으로부터 얻어진 개체를 나타낸 것이지만 이 용어는 어떠한 정제도도 내포하지 않는다.
- [0047] "발현 벡터"는 핵산의 발현을 가능하게 하기 위한 핵산 성분의 조합을 포함하는 핵산 비히클(vehicle)이다. 적절한 발현 벡터는 원형의, 이중 가닥의 핵산 플라스미드; 선형의 이중가닥의 핵산 플라스미드; 및 임의의 기원의 다른 기능적으로 동등한 발현 벡터와 같은 과잉 염색체 복제가 가능한 에피솜(episome)을 포함한다. 발현 벡터는 이하에서 정의된 바와 같이 핵산, 핵산 구성체 또는 핵산 접합체(conjugate) 상류에 위치하고 작동가능하게 연결되어 있는 프로모터(promoter)를 적어도 포함한다.
- [0048] 용어 "구성체(construct)"는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 이중가닥, 재조합 핵산 단편을 나타낸 것이다. 구성체는 상보적인 "센스 또는 암호화 가닥"으로 염기쌍을 이룬 "주형 가닥(template strand)"을 포함한다. 주어진 구성체는 두 가지 가능한 방향으로 벡터로 삽입될 수 있는데, 즉, 발현 벡터 같은 벡터 내에 위치한 프로모터의 방향과 관련해서 동일한(또는 센스) 방향 또는 역(또는 안티-센스) 방향으로 삽입될 수 있다.
- [0049] "벡터(vector)"는 핵산, 핵산 구성체 및 핵산 접합체 기타 등등의 수송을 가능하게 하기 위한 핵산 성분들의 조합을 포함하는 핵산 비히클을 나타낸 것이다. 적절한 벡터는 원형의, 이중가닥의 핵산 플라스미드; 선형의 이중가닥의 핵산 플라스미드; 및 임의의 기원의 다른 벡터와 같은 과잉 염색체 복제가 가능한 에피솜을 포함한다.
- [0050] "프로모터(promoter)"는 전형적으로 이중가닥의 DNA 단편의 상류에 위치하고 작동가능하게 연결되어 있는, 핵산 요소/서열을 나타낸 것이다. 프로모터는 관심 있는 고유한 유전자(native gene)에 근접한 영역으로부터 전체적으로 유도될 수 있거나, 다른 고유한 프로모터 또는 합성 DNA 세그먼트로부터 유도되는 다른 요소로 구성될 수 있다.
- [0051] 용어 "상동성(homology), 동일성(identity) 또는 유사성(similarity)"은 서열 정렬(sequence alignment)에 의해서 비교되는 두 개의 폴리펩티드 사이 또는 두 개의 핵산 분자 사이에서의 서열 유사 정도를 의미한다. 비교되는 두 개의 별개의 핵산 서열 사이의 상동성 정도는 상응하는 위치에서 동일하거나, 일치하는 뉴클레오티드의 수의 함수이다. 동일성 퍼센트는 육안 검사와 산술적 계산에 의해서 결정될 수 있다. 대안적으로, 두 개의 핵산 서열의 동일성 퍼센트는 ClustalW, BLAST, FASTA 또는 Smith-Waterman 같은 컴퓨터 프로그램을 사용하여 서열 정보를 비교하여 결정될 수도 있다. 이 프로그램들에 대한 디폴트 매개변수를 사용할 수 있다.
- [0052] 용어 "식물"은 수명 주기 또는 발생(development) 중 임의의 단계의 임의의 식물, 및 그의 후손을 의미한다. 한 구현예에서, 식물은 "담배 식물"로서, 니코티아나(Nicotiana) 속에 속하는 식물을 의미한다. 바람직한 담배 식물 종들이 본원에서 기재되어 있다.
- [0053] "식물 세포"는 식물의 구조적 및 생리학적 단위를 의미한다. 식물 세포는 세포벽이 없는 원형질체, 단리된 단일 세포 또는 배양된 세포 형태일 수도 있고, 또는 이들에 한정하는 것은 아니지만 식물 조직, 식물 기관, 또는 전체 식물과 같은 보다 조직화된 단위의 일부분으로서일 수도 있다.
- [0054] 용어 "식물 재료"는 바이오매스, 잎, 줄기, 뿌리, 꽃 또는 꽃 부분, 열매, 꽃가루, 난세포, 접합체(zygote), 종자, 껍질이용 가지, 분비물, 추출물, 세포 또는 조직 배양물, 또는 식물의 임의의 기타 부분 또는 생성물을 포함하는, 식물로부터 수득가능한 임의의 고체, 액체 또는 기체 조성물, 또는 그의 조합을 의미한다. 한 구현예에서, 식물 재료는 바이오매스, 줄기, 종자 또는 잎을 포함하거나, 이로 구성된다. 다른 구현예에서, 식물 재료는 잎을 포함하거나, 이로 구성된다.
- [0055] 용어 "변종(variety)"은 동일한 종의 다른 식물로부터 구분되는 일정한 특징을 공유하는 식물의 집단을 의미한다. 하나 이상의 뚜렷한 특징을 가지면서, 변종은 이러한 변종 내의 개체들 사이에서 전체적인 변이가 매우 작은 것을 더욱 특징으로 한다. 변종은 종종 상업적으로 판매되고 있다.
- [0056] 본원에 사용되는 용어 "계통(line)" 또는 "육종 계통(breeding line)"은 식물 육종 동안에 사용되는 식물군을 나타낸다. 계통은 다른 특징에 대해서는 개체들 간에 약간의 변화가 있을 수도 있지만, 관심 있는 하나 이상의 특징에 대해서는 개체들 간에 변화가 거의 없으므로 변종과 구별될 수 있다.
- [0057] 용어 "조절(modulating)"은 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 감소, 억제, 증가 또는 이와 달리 영향을 미치는 것을 의미할 수도 있다. 상기 용어는 또한 이에 한정하는 것은 아니지만, 전사 활성을 조절하는 것을 포함할 수 있는, 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자의 활성을 감소, 억제, 증가 또는 이와 달리 영향을 주는 것을 의미할 수도 있다.

- [0058] 본원에서 사용되는 용어 "감소하다" 또는 "감소된"은 이에 한정하는 것은 아니지만, 폴리펩티드 활성, 전사 활성, 및 단백질 발현과 같은 양 또는 활성에 대해, 약 10% 내지 약 99%의 감소, 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 또는 그 이상의 감소를 의미한다.
- [0059] 본원에서 사용되는 용어 "억제하다" 또는 "억제된"은 이에 한정하는 것은 아니지만, 폴리펩티드 활성, 전사 활성, 및 단백질 발현 같은 양 또는 활성에 대해, 약 98% 내지 약 100%의 감소, 또는 적어도 98%, 적어도 99%, 그러나 특히 100%의 감소를 의미한다.
- [0060] 본원에서 사용되는 용어 "증가하다" 또는 "증가된"은 이에 한정하는 것은 아니지만, 폴리펩티드 활성, 전사 활성, 및 단백질 발현 같은 양 또는 활성에 대해, 약 5% 내지 약 99%의 증가, 또는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 적어도 100% 또는 그 이상의 증가를 의미한다.
- [0061] 대조군 식물의 문맥에서 용어 "대조군(control)"은 효소의 발현 또는 활성이 변형(예를 들어, 증가 또는 감소)되지 않아서 효소의 발현 또는 활성이 변형된 식물과 비교할 수 있는 식물 또는 식물 세포를 의미한다. 대조군 식물은 빈(empty) 벡터를 포함할 수 있다. 대조군 식물은 야생형 식물에 해당할 수 있다.
- [0062] **발명의 상세한 설명**
- [0063] 한 구현예에서, 서열목록에 보이는 임의의 폴리뉴클레오티드를 포함해서, 본원에 기재된 임의의 서열에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가지는, 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성되는 단리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 적절하게는, 단리된 폴리뉴클레오티드는 적어도 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성된다.
- [0064] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 적절하게는, 단리된 폴리뉴클레오티드는 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 약 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 또는 필수적으로 구성된다.
- [0065] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 실질적 상동성(즉, 서열 유사성) 또는 실질적 동일성을 가지는 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다.
- [0066] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11의 서열과 적어도 약 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9% 서열 동일성을 가지는 폴리뉴클레오티드 변종이 제공된다.
- [0067] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11의 단편 및 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11의 대응하는 단편과 적어도 약 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 서열 동일성을 가지는 것과 실질적 상동성(즉, 서열 유사성) 또는 실질적 동일성을 가지는 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11의 단편이 제공된다.
- [0068] 다른 구현예에서, 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원으로서 작용하는 폴리펩티드를 인코딩하는 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 충분하거나 상당한 정도의 동일성 또는 유사성을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다.
- [0069] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호

호 11로서 본원에서 지정된 폴리뉴클레오티드를 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리뉴클레오티드 중합체가 제공된다.

[0070] 적절하게는, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩한다. CLC는 전위 개폐형 통로(voltage-gated channel)의 군으로 이루어진다. 식물에서, 염화물 통로는 다수의 식물 특이적 기능 - 예컨대 팽압(turgor), 기공 운동(stomatal movement), 영양분 수송 및/또는 금속 내성(metal tolerance) 및 기타 등등의 조절에 기여한다. 질산염/양성자 역수송체 *AtCLCa*는 식물 액포 내 질산염 축적을 매개한다(*Nature* (2006) 442 (7105):939-42 참조). 본 공개문헌에는 전기 생리학적 접근법들을 사용하여 *AtCLCa*이 액포 내로 질산염을 축적시킬 수 있는 $2\text{NO}_3^-/\text{H}^+$ 교환체로서 작용한다고 보여지고 있다. 유사한 접근법이 CLC-Nt2의 질산염 수송 활성을 시험하는 데에 이용될 수 있다. "Solute transporters in plant thylakoid membranes: Key players during photosynthesis and light stress by Spetea C, Schoefs B. *Communicative & Integrative Biology*. 2010; 3(2):122-129 및 Monachello 외, *New Phytol.* 2009;183(1):88-94에서는 *AtCLCe*가 엽록체막(chloroplast envelope)의 아질산염 수송체에서 넘겨받아, 기질에서 틸라코이드 루멘으로의 아질산염 전위에 관여하는 것으로 예측된다고 개시하고 있다. 이 활성을 측정하기 위해 거기에 설명된 방법들은 NtCLCe의 활성을 측정하는 데에 사용될 수도 있다.

[0071] 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11의 조합들도 고려된다. 이 조합들은 서열번호 1 및 서열번호 2의 조합; 서열번호 1 및 서열번호 3의 조합; 서열번호 1 및 서열번호 4의 조합; 서열번호 1 및 서열번호 10의 조합; 서열번호 1 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 2 및 서열번호 3의 조합; 서열번호 2 및 서열번호 4의 조합; 서열번호 2 및 서열번호 10의 조합; 서열번호 2 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 3 및 서열번호 4의 조합, 서열번호 3 및 서열번호 10의 조합; 서열번호 3 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 4의 조합; 서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 4의 조합; 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 조합; 또는 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 10 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 10 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 1, 서열번호 3 서열번호 4, 서열번호 10 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 10 및 서열번호 11의 조합; 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 조합; 또는 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 3의 조합 등등을 비롯해서, 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 10 및 서열번호 11의 다양한 조합을 포함한다.

[0072] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 비변형되었거나 변형된 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA)일 수도 있는, 뉴클레오티드의 중합체를 포함할 수 있다. 따라서, 폴리뉴클레오티드는 제한하지 않고, 유전체 DNA, 상보성 DNA(cDNA), mRNA, 또는 안티센스 RNA 또는 이들의 단편(들)일 수 있다. 더욱이, 폴리뉴클레오티드는 단일가닥 또는 이중가닥 DNA, 단일가닥 및 이중가닥 영역들의 혼합물인 DNA, DNA 및 RNA를 포함하는 혼성 분자, 또는 단일가닥 및 이중가닥 영역들의 혼합물을 가지는 혼성 분자 또는 이들의 단편(들)일 수 있다. 또한, 폴리뉴클레오티드는 DNA, RNA, 또는 둘 다 또는 이들의 단편(들)을 포함하는 삼중가닥 영역들로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 염기, 예컨대 포스포티오에이트(phosphothioate)를 함유할 수 있으며, 펩티드 핵산일 수 있다. 일반적으로, 폴리뉴클레오티드는 cDNA, 유전체 DNA, 올리고뉴클레오티드, 또는 개별 뉴클레오티드의 단리된 혹은 클로닝된 단편, 또는 전술한 것들의 조합으로부터 조립될 수 있다. 비록 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 서열이 DNA 서열로 보여지지만, 상기 서열은 그의 대응하는 RNA 서열, 및 그의 역보체를 포함해서, 그의 상보성(예를 들어, 완전히 상보적인) DNA 또는 RNA 서열을 포함한다.

[0073] 일부 경우에 예를 들면, 포스포라미데이트(phosphoramidate), 포스포로티오에이트(phosphorothioate), 포스포로디티오에이트(phosphorodithioate), 또는 0-메틸포스포로아미다이트(0-methylphosphoroamidite) 연결을 포함하는 대안적인 골격(backbone); 및 펩티드 폴리뉴클레오티드 골격 및 연결기를 가질 수도 있는 폴리뉴클레오티드 유사체가 포함되지만, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드는 일반적으로 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합을 함유할 것이다. 다른 유사체 폴리뉴클레오티드로는 양성 골격; 비이온성 골격, 및 비-리보오스 골격을 가지는 것을 포함한다. 리보오스-인산 골격의 변형은 다양한 이유 때문에 생길 수도 있는데, 예를 들면, 생리학적 환경 또는 바이오칩 상 탐침으로서의 분자들의 안정성 및 반감기를 증대시키기 위한 이유이다. 자연 발생 폴리뉴클레오티드 및 유사체의 혼합이 생길 수 있다; 대안적으로, 상이한 폴리뉴클레오티드 유사체들의 혼합, 및 자연 발생 폴리뉴클레오티드 및 유사체의 혼합이 생길 수도 있다.

[0074] 예를 들면, 포스포라미데이트(phosphoramidate), 포스포로티오에이트(phosphorothioate), 포스포로디티오에이트

(phosphorodithioate), 0-메틸포스포라미다이트(0-methylphosphoroamidite) 연결기 및 펩티드 폴리뉴클레오티드 골격 및 연결기를 포함해서, 다양한 폴리뉴클레오티드 유사체가 공지되어 있다. 다른 유사체 폴리뉴클레오티드로는 양성 골격; 비이온성 골격, 및 비-리보오스 골격을 가지는 것을 포함한다. 하나 이상의 카보사이클릭 당을 함유하는 폴리뉴클레오티드가 또한 포함된다.

[0075] 다른 유사체로는 펩티드 폴리뉴클레오티드 유사체인 펩티드 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 이러한 골격은 자연 발생 폴리뉴클레오티드의 고 전하의 포스포디에스테르 골격과 대조적으로, 중성 조건 하에서 실질적으로 비이온성이다. 이것은 이점을 야기할 수도 있다. 첫째, 펩티드 폴리뉴클레오티드 골격은 개선된 혼성화 동역학(hybridization kinetics)을 보여줄 수도 있다. 펩티드 폴리뉴클레오티드는 불일치 대비 완전 일치 염기쌍을 위해 더 큰 용융점 변화를 가진다. DNA 및 RNA는 일반적으로 간격 불일치의 경우에 2-4℃의 용융점 강하를 보여준다. 비이온성 펩티드 폴리뉴클레오티드 골격의 경우, 상기 강하는 7-9℃에 더 가깝다. 마찬가지로, 그것들의 비이온성 성질 때문에, 이 골격들에 부착된 염기의 혼성화는 염 농도에 상대적으로 민감하지 않다. 또한, 펩티드 폴리뉴클레오티드는 세포 효소에 의해 변성되지 않을 수도 있고 더 적은 범위로 변성될 수도 있으므로, 더 안정적일 수도 있다.

[0076] 개시된 폴리뉴클레오티드, 및 그 단편의 용도 중에는 핵산 혼성화 분석에서 탐침으로서 또는 핵산 증폭 분석에 사용하기 위한 프라이머로서 용도가 있다. 이러한 단편은 일반적으로 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 또는 그 이상의 연결된 뉴클레오티드의 DNA 서열을 포함하고 있다. 다른 구현예들에서, DNA 단편은 적어도 약 10, 15, 20, 30, 40, 50 또는 60 또는 그 이상의 연결된 뉴클레오티드의 DNA 서열을 포함하고 있다. 따라서, 한 측면에서, 탐침 또는 프라이머 또는 둘 다 사용하는 것을 포함하는 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 검출하기 위한 방법이 또한 제공된다.

[0077] 혼성화 조건의 선택 및 적절한 조건을 고안하기 위한 지침에 영향을 미치는 기본적인 매개변수는 Sambrook, J., E. F. Fritsch, 및 T. Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)에 의해 기재되어 있다. 본원에 기재된 아미노산 서열과 유전 암호의 지식의 조합을 이용해서, 축퇴성 올리고뉴클레오티드의 세트가 생성될 수 있다. 이러한 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 DNA 단편이 단리되고 증폭되는 중합효소 연쇄 반응(PCR)에서 프라이머로서 유용하다. 소정의 구현예들에서, 축퇴성 프라이머는 유전자 라이브러리를 위한 탐침으로서 사용될 수 있다. 이러한 라이브러리는 이에만 한정하는 것은 아니지만, cDNA 라이브러리, 유전체 라이브러리, 및 심지어 전자 발현 서열 태그(EST) 또는 DNA 라이브러리를 포함한다. 이러한 방법에 의해서 식별되는 상동성 서열은 본원에서 인식되는 서열의 상동성을 인식하기 위한 탐침으로서 사용될 수 있다.

[0078] 또한 감소된 엄격성 조건, 전형적으로 중간 엄격성 조건, 및 일반적으로 높은 엄격성 조건 하에서 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드와 혼성화되는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, 프라이머 또는 탐침)가 잠재적으로 사용될 수 있다. 혼성화 조건의 선택 및 적절한 조건을 고안하기 위한 지침에 영향을 미치는 기본 매개변수는 Sambrook, J., E. F. Fritsch, and T. Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.)에 의해 기재되어 있고 그리고 예를 들어, 폴리뉴클레오티드의 길이 또는 염기 조성을 기초로 하여 본 기술분야의 숙련자들에 의해서 쉽게 결정될 수 있다.

[0079] 중간 엄격성 조건을 얻는 한가지 방법은 5x 표준 구연산나트륨, 0.5% 도데실 황산나트륨, 1.0 mM 에틸렌디아민 테트라아세트산(pH 8.0), 약 50% 포름아미드의 혼성화 완충액, 6x 표준 구연산나트륨을 함유하는 예비세정 용액의 사용, 및 약 55의 혼성화 온도 (또는 약 42의 혼성화 온도로, 약 50%의 포름아미드를 함유하는 것과 같은, 다른 유사한 혼성화 용액), 및 0.5x 표준 구연산나트륨, 0.1% 도데실 황산나트륨에서의 약 60의 세정 조건을 포함한다는 것이다. 일반적으로, 높은 엄격성 조건은 상기와 같은 혼성화 조건으로서 정의되지만, 약 68, 0.2x 표준 구연산나트륨, 0.1% 도데실 황산나트륨으로 세정한다. SSPE(1x SSPE는 0.15M 염화나트륨, 10 mM 인산나트륨, 및 1.25 mM 에틸렌디아민테트라아세트산, pH 7.4)는 혼성화 및 세정 완충액에서 표준 구연산나트륨(1x 표준 구연산나트륨은 0.15M 염화나트륨 및 15 mM 구연산나트륨)으로 치환될 수 있고; 혼성화가 완료된 후에 15 분 동안 세정을 수행한다. 세정 온도 및 세정 염 농도는 본 기술분야의 숙련자들에게 공지되고 이하에 더 설명된 바와 같이 (예를 들어, Sambrook, J., E. F. Fritsch, and T. Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 참조), 혼성화 반응 및 이중 안정성을 조절하는 기본 원칙을 적용하여, 원하는 엄격성 정도를 얻기 위해 필요한 만큼 조절될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 미공지된 서열의 표적 폴리뉴클레오티드에 폴리뉴클레오티드를 혼성화할 때, 혼성체 길이는 혼성화 폴리뉴클레오티드의 길이로 추정된다. 공지된 서열의 폴리뉴클레오티드가 혼성화할 때, 혼성체 길이는 폴리뉴클레오티드의 서열을 정렬하고 최적의 서열 상보성의 영역 또는 영역들을 식별하여 결정될 수 있다. 길이가 50 미

만의 염기쌍인 것으로 예상되는 혼성체를 위한 혼성화 온도는 혼성체의 용융점 보다 5 내지 10 적어야 하고, 이때 용융점은 다음의 식에 따라 결정된다. 길이가 18 미만의 염기쌍인 혼성체의 경우, 용융점(°C)=2(A+T 염기 수)+4(G+C 염기 수)이다. 길이가 18 초과인 염기쌍인 혼성체의 경우, 용융점(°C)=81.5+16.6(log10 [Na+])+0.41(% G+C)-(600/N)이고, 이때 N은 혼성체 내의 염기 수이고, 그리고 [Na+]는 혼성화 완충액 내의 나트륨 이온의 농도이다(1x 표준 구연산나트륨=0.165M에 대한 [Na+]). 전형적으로, 각각의 이러한 혼성화 폴리뉴클레오티드는 혼성화하는 폴리뉴클레오티드의 길이의 적어도 25%(일반적으로 적어도 50%, 60%, 또는 70%, 가장 일반적으로 적어도 80%)인 길이를 가지고, 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 대해 적어도 60%(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 서열 동일성을 가진다.

[0080] 본 기술분야의 숙련자에 의해서 이해되는 것처럼, 선형 DNA는 두 가지 가능한 배향: 5'→3' 방향과 3'→5' 방향을 가진다. 예를 들어, 참조 서열이 동일한 폴리뉴클레오티드 분자/가닥 내에서 5'→3' 방향에 위치하고, 그리고 두번째 서열이 5'→3' 방향에 위치하면, 이때 참조 서열 및 두번째 서열은 동일한 방향으로 배향되거나, 또는 동일한 배향을 가진다. 전형적으로, 주어진 프로모터의 조절 하에 관심 있는 프로모터 서열 및 유전자는 동일한 배향으로 위치한다. 그러나, 5'→3' 방향에 위치하는 참조 서열과 관련해서는, 두번째 서열이 동일한 폴리뉴클레오티드 분자/가닥 내에서 3'→5' 방향에 위치하면, 이때 참조서열 및 두번째 서열은 안티센스 방향으로 배향되거나, 안티센스 배향을 가진다. 서로에 대하여 안티센스 배향을 가지는 두 가지 서열은, 참조서열(5'→3' 방향) 및 참조 서열의 역상보성 서열(5'→3'에 위치하는 참조 서열)이 동일한 폴리뉴클레오티드 분자/가닥 내에 위치한다면, 동일한 배향을 가지는 것으로 대안적으로 설명될 수 있다. 본원에서 기재한 서열은 5'→3' 방향으로 보여진다.

[0081] 본원에서 제공되는 재조합 구성체는 단백질 발현 또는 활성 수준을 조절하기 위해 식물 또는 식물 세포를 형질 전환하는 데에 사용될 수 있다. 재조합 폴리뉴클레오티드 구성체는 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 인코딩하며, 식물 또는 식물 세포에서 폴리펩티드를 발현하는데 적절한 조절 영역에 작동가능하게 연결되는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 따라서 폴리뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같은 폴리펩티드를 인코딩하는 암호화 서열을 포함할 수 있다. 단백질 발현 또는 활성 수준이 조절되는 식물은 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 형질전환 식물, 인공 식물 또는 유전자 조작 식물을 포함할 수 있다. 적절하게는, 형질전환 식물은 재조합 DNA의 안정적인 통합에 의해서 변경된 유전체를 포함한다. 재조합 DNA는 유전자 조작되었고 세포의 외부에서 구축된 DNA를 포함하고 그리고 자연 발생 DNA 또는 cDNA 또는 합성 DNA를 함유하는 DNA를 포함한다. 형질전환 식물은 처음에 형질전환된 식물 세포로부터 재생된 식물 및 후속 세대 또는 형질전환된 식물의 교배로부터의 후손 형질전환 식물을 포함할 수 있다. 적절하게는, 형질전환 변형은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 발현 또는 활성을 대조군 식물과 비교해서 변경시킨다.

[0082] 재조합 폴리뉴클레오티드에 의해서 인코딩되는 폴리펩티드는 고유한 폴리펩티드이거나 또는 세포에 이형일 수 있다. 일부 경우에, 재조합 구성체는 조절 영역에 작동가능하게 연결되는, 발현을 조절하는 폴리뉴클레오티드를 함유한다. 적절한 조절 영역의 실시예들이 본원에서 설명되고 있다.

[0083] 본원에 기재된 바와 같은 재조합 폴리뉴클레오티드 구성체를 함유하는 벡터가 또한 제공된다. 적절한 벡터 골격은 예를 들어 플라스미드, 바이러스, 인공 염색체, 세균 인공 염색체, 효모 인공 염색체, 또는 박테리오파지 인공 염색체와 같이 본 기술분야에 일상적으로 사용되는 것들을 포함한다. 적절한 발현 벡터는 제한 없이, 예를 들어 박테리오파지, 배큘로바이러스(baculoviruse), 및 레트로바이러스로부터 유도되는 플라스미드 및 바이러스 벡터를 포함한다. 수많은 벡터 및 발현 시스템이 시판 중이다.

[0084] 벡터는 또한 예를 들어 복제 원점, 지지체 결합 영역(scaffold attachment region) 또는 마커를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 식물 세포에 대해 선택할 수 있는 표현형을 부여할 수 있다. 예를 들어, 마커는 항생제(예를 들어, 카나마이신, G418, 블레오마이신, 또는 하이그로마이신), 또는 제초제(예를 들어, 글리포세이트, 클로술푸론 또는 포스피노트리신)에 대한 내성과 같은, 살생제 내성을 부여할 수 있다. 또한, 발현 벡터는 발현된 폴리펩티드의 조작 또는 검출(예를 들어, 정제 또는 위치결정)을 용이하게 하기 위해 고안된 태그 서열을 포함할 수 있다. 루시페라아제, 베타-글루쿠로니다아제, 녹색 형광 단백질, 글루타티온 S-전이효소, 폴리히스티딘, c-myc 또는 헤마글루티닌 서열과 같은 태그 서열은 전형적으로 인코딩된 폴리펩티드와의 융합으로서 발현된다. 이러한 태그는 카르복실 또는 아미노 말단을 포함해서, 폴리펩티드 내에 어느 곳에서나 삽입될 수 있다.

[0085] 식물 또는 식물 세포는 안정적으로 형질전환되도록 그의 유전체로 통합된 재조합 폴리뉴클레오티드를 가져서 형질전환될 수 있다. 본원에서 설명한 식물 또는 식물 세포는 안정적으로 형질전환된다. 안정적으로 형질전환된 세포는 전형적으로 각각의 세포분열시에도 도입된 폴리뉴클레오티드를 보유한다. 또한 식물 또는 식물 세포는

일시적으로 형질전환되어서 재조합 폴리뉴클레오티드가 그의 유전체로 통합되지 않을 수도 있다. 일시적으로 형질전환된 세포는 전형적으로 각각의 세포분열시에 도입된 재조합 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부를 손실함으로써 상기 도입된 재조합 폴리뉴클레오티드가 충분한 수의 세포분열 후에 딸세포에서 검출될 수 없도록 한다.

[0086] 바이오리스틱(biolistics), 유전자 총(gun)기술, 아그로박테리움-매개 형질전환, 바이러스 벡터-매개 형질전환 및 전기천공법을 포함해서, 많은 방법은 본원에서 모두 포괄하는 식물 세포를 형질전환하기 위해 본 기술분야에 이용 가능하다. 외래 DNA를 식물 염색체 내로 통합하기 위한 아그로박테리움 시스템은 식물 유전공학을 위해 광범위하게 연구되고, 변형되고 그리고 채택되어왔다. 센스 또는 안티센스 배향으로, 조절 서열에 작동가능하게 연결되는, 정제된 대상 담배 단백질에 대응하는 DNA 서열을 포함하는 네이키드 재조합 DNA 분자는 통상적인 방법에 의해서 적절한 T-DNA 서열에 연결된다. 이들은 폴리에틸렌 글리콜 기술에 의해서나 전기천공법 기술에 의해서 담배 원형질체 내로 도입되는데, 두 기술 모두 표준이다. 대안적으로, 정제된 대상 담배 단백질을 인코딩하는 재조합 DNA 분자를 포함하는 이러한 벡터는 살아있는 아그로박테리움 세포 내로 도입되고, 그런 다음 DNA를 담배 식물 세포 내로 전달한다. T-DNA 벡터 서열을 동반하지 않는 네이키드 DNA에 의한 형질전환은 담배 원형질체와 DNA-함유 리포솜의 융합을 통해서나 전기천공법을 통해서 달성될 수 있다. T-DNA 벡터 서열을 동반하지 않는 네이키드 DNA는 불활성의, 고속의 미세투사물을 통해서 담배 세포를 형질전환하는 데에도 사용될 수 있다.

[0087] 세포 또는 배양된 조직이 형질전환을 위한 수용체 조직으로서 사용된다면, 원하는 경우에 식물은 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 기술에 의해서 형질전환된 배양물로부터 재생될 수 있다.

[0088] 재조합 구성체에 포함될 조절 영역의 선택은 이에만 한정하는 것은 아니지만, 효능, 선택가능성, 유도성, 바람직한 발현수준, 및 세포- 또는 조직-우선적 발현을 포함하는 여러 요인에 따라 달라진다. 암호화 서열에 비해 조절 영역을 적절히 선택하고 그리고 위치시켜서 암호화 서열의 발현을 조절하는 것은 본 기술분야의 숙련자에게 일상적인 일이다. 폴리뉴클레오티드의 전사는 유사한 방식으로 조절될 수 있다. 일부 적절한 조절 영역은 소정의 세포 유형에서, 전사를 유일하게 또는 우세하게 개시한다. 식물 유전체 DNA에 있는 조절 영역을 식별하고 특정화하기 위한 방법이 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0089] 적절한 프로모터는 다른 조직 또는 세포 유형(예를 들어, 뿌리-특이적 프로모터, 싹-특이(shoot-specific) 프로모터, 물관-특이(xylem-specific) 프로모터)에 존재하거나, 또는 상이한 발생 단계 동안에 존재하거나, 또는 상이한 환경조건에 반응하여 존재하는 조직-특이적 인자에 의해 인식되는 조직-특이적 프로모터를 포함한다. 적절한 프로모터는 특정한 유도인자(inducer)를 필요로 하지 않고 대부분의 세포 유형에서 활성화될 수 있는 기본 구성 프로모터를 포함한다. RNAi 폴리펩티드 생산을 조절하기 위한 적절한 프로모터의 예시는 꽃양배추 모자이크 바이러스 35S (CaMV/35S), SSU, OCS, lib4, usp, STLS1, B33, nos 또는 유비퀴틴- 또는 파세올린-프로모터를 포함한다. 본 기술분야의 숙련자라면 재조합 프로모터의 다수 변이를 생성할 수 있다.

[0090] 조직-특이적 프로모터는 식물 발생 동안의 특정 시간에 식물 영양조직 또는 생식조직과 같은 세포 또는 조직에서만 활성화되는 전사 조절 요소이다. 조직-특이적 발현은 예를 들어, 특정 조직에서의 폴리뉴클레오티드의 발현이 선호될 때 유리할 수 있다. 발생의 조절 하에서 조직-특이적 프로모터의 예시는 예를 들어, 뿌리 또는 잎과 같은 식물 영양조직, 또는 열매, 배주, 종자, 꽃가루, 암술, 꽃, 또는 임의의 배 조직과 같은 생식조직과 같은 소정의 조직에서만 (또는 주로) 전사를 개시할 수 있는 프로모터를 포함한다. 생식조직-특이적 프로모터는 예를 들어, 꽃밥-특이, 배주-특이, 배-특이, 배젖-특이, 외피-특이, 종자 및 종피-특이, 꽃가루-특이, 꽃잎-특이, 꽃받침-특이, 또는 그들의 조합일 수 있다.

[0091] 적절한 잎-특이적 프로모터는 피루브산, C4 식물(옥수수)의 오르토인산 디키나아제(PPDK) 프로모터, 옥수수의 cab-m1Ca2 프로모터, 애기장대(Arabidopsis thaliana) myb-관련 유전자 프로모터 (Atmyb5), 잎 및 광-생장(light-grown) 모종에서 발현된 리블로오스 이인산 카복실라아제(RBCS) 프로모터(예를 들어 잎 및 광-육종 모종에서 발현된 토마토 RBCS 1, RBCS2 및 RBCS3A 유전자, 발생중인 토마토 열매에서 발현된 RBCS1 및 RBCS2 또는 고수준으로 잎새 및 잎관에 있는 엽록소 세포에 거의 배타적으로 발현된 리블로오스 이인산 카복실라아제 프로모터)를 포함한다.

[0092] 적절한 노화-특이적 프로모터는 열매 숙성, 잎의 노화 및 탈리 동안에 활성화된 토마토 프로모터, 시스템인 프로테아제를 인코딩하는 유전자의 옥수수 프로모터를 포함한다. 적절한 꽃밥-특이적 프로모터가 사용될 수 있다. 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 적절한 뿌리-우선적 프로모터가 선택될 수도 있다. 적절한 종자-우선적 프로모터는 종자-특이적 프로모터(종자 저장 단백질의 프로모터와 같은 종자 발생 동안에 활성화된 프로모터들) 및 종

자-발아 프로모터(종자 발아 동안에 활성화된 프로모터들)을 모두 포함한다. 이러한 종자-우선적 프로모터는 이들에만 한정하지 않지만, Cim1 (사이토키닌-유도 메세지); cZ19B1 (옥수수 19 kDa 제인); milps (myo-이노시톨-1-포스페이트 합성효소); Zm-40로도 공지된 mZE40-2; nuclc; 및 celA(셀룰로오스 합성효소)를 포함한다. 감마-제인은 배젖-특이적 프로모터다. Glob-1은 배낭-특이적 프로모터다. 쌍자엽의 경우, 종자-특이적 프로모터는 이들에만 한정하지 않지만, 콩 베타-과세올린, 나핀, b-콘글리시닌, 콩 렉틴, 크루시페린 등을 포함한다. 단자엽의 경우, 종자-특이적 프로모터는 이들에만 한정하지 않지만, 옥수수 15 kDa 제인(zein) 프로모터, 22 kDa 제인 프로모터, 27 kDa 제인 프로모터, g-제인 프로모터(gzw64A 프로모터, Genbank 등록번호 S78780과 같은) 27 kDa 감마-제인 프로모터, 왁시(waxy) 프로모터, 수축된 1 프로모터, 수축된 2 프로모터, 글로불린 1 프로모터 (Genbank 등록번호 L22344 참조), Itp2 프로모터, cim1 프로모터, 옥수수 end1 및 end2 프로모터, nuc1 프로모터, Zm40 프로모터, eep1 및 eep2; lec1, 티오레독신 H 프로모터; mlip15 프로모터, PCNA2 프로모터; 및 수축된 2 프로모터를 포함한다.

[0093] 유도성 프로모터의 예는 병원체 공격, 혐기성 조건, 상승된 온도, 광, 가뭄, 저온, 또는 고농도 염에 반응성이 있는 프로모터를 포함한다. 병원체-유도성 프로모터는 병인성-관련 단백질(PR 단백질)로부터 유래된 것을 포함하는데, 이 단백질은 다음의 병원체 감염에 의해 유도된다(예를 들어, PR 단백질, SAR 단백질, 베타-1,3-글루카나아제, 키티나아제).

[0094] 식물 프로모터와 더불어, 다른 적절한 프로모터는 세균 기원, 예를 들어, 옥토판 합성효소 프로모터, 노팔린 합성효소 프로모터 및 (Ti 플라스미드로부터 유도되는) 다른 프로모터로부터 유래될 수도 있고, 또는 바이러스 프로모터(예를 들어, 꽃양배추 모자이크 바이러스(CaMV)의 35S 및 19S RNA 프로모터, 담배 모자이크 바이러스의 기본구성 프로모터, 꽃양배추 모자이크 바이러스(CaMV) 19S 및 35S 프로모터, 또는 현삼 모자이크 바이러스 35S 프로모터)로부터 유래될 수도 있다.

[0095] 다른 측면에서, 서열 목록에서 보이는 임의의 폴리펩티드를 포함해서, 본원에 기재된 임의의 서열과 적어도 60% 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리펩티드가 제공되어 있다. 적절하게는, 단리된 폴리펩티드는 적어도 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성된다.

[0096] 한 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11에 의하여 인코딩되는 폴리펩티드가 제공되어 있다.

[0097] 다른 구현예에서, 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 적어도 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 서열 동일성을 가지는 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 단리된 폴리펩티드가 제공되어 있다.

[0098] 다른 구현예에서, 서열번호 1 또는 서열번호 2 또는 서열번호 3 또는 서열번호 4 또는 서열번호 10 또는 서열번호 11과 적어도 약 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99% 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9% 서열 동일성을 가지는 폴리뉴클레오티드 변종에 의하여 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드 변종이 제공되어 있다.

[0099] 다른 구현예에서, 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 폴리펩티드의 단편 및 각각 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 대응하는 단편과 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 100% 서열 동일성을 가지는, 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 단편이 제공되어 있다.

[0100] 또한 폴리펩티드는 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원으로서 작용하도록 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14와 충분하거나 상당한 정도의 동일성 또는 유사성을 포함하는 서열을 포함한다. 폴리펩티드(들)의 단편은 전형적으로 전장 서열의 활성의 일부 또는 전부를 보유

한다.

[0101] 또한 폴리펩티드는 임의의 유형의 변경(예를 들어 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환; 글리코실화 상태의 변화; 재접힘 또는 이성질화, 3차원 구조, 또는 자가결합 상태에 영향을 미치는 변화)을 도입하여 생성된 돌연변이를 포함하는데, 이들은 염화물 통로들 중 CLC 군의 일원으로서의 기능 또는 활성의 일부 또는 전부를 여전히 가지도록 의도적으로 조작되거나 자연적으로 단리될 수 있다.

[0102] 폴리펩티드는 공지된 방법을 이용해서 선형 형태이거나 고리형일 수도 있다.

[0103] 100% 서열 동일성을 가지는 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14에 의하여 인코딩된 폴리펩티드 또는 100% 서열 동일성을 가지는 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14에 기재된 서열을 포함하거나, 이로 구성되거나, 필수적으로 구성되는 폴리펩티드 또한 개시되어 있다.

[0104] 서열번호 5 또는 서열번호 6 또는 서열번호 7 또는 서열번호 12 또는 서열번호 13 또는 서열번호 14의 다양한 조합 또한 고려된다. 이 조합들은 서열번호 5 및 서열번호 6의 조합; 서열번호 5 및 서열번호 7의 조합; 서열번호 6 및 서열번호 7의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 14의 조합; 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 14의 조합; 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 14의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 14의 조합; 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7, 서열번호 12, 서열번호 13 및 서열번호 14의 조합 등등을 비롯해서, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 12, 서열번호 13 또는 서열번호 14의 임의의 조합을 포함한다.

[0105] 폴리펩티드는 임의의 유형의 변경(예를 들어, 아미노산의 삽입, 결실, 또는 치환; 글리코실화 상태의 변화; 재접힘, 이성질화, 3차원 구조, 또는 자가-결합 상태에 영향을 미치는 변화)을 도입하여 생성되는 변종을 포함하는데, 이들은 의도적으로 조작되거나 자연적으로 단리될 수 있다. 결실이란 단백질로부터 하나 이상의 아미노산이 제거되는 것을 의미한다. 삽입이란 폴리펩티드 내의 소정의 자리 내로 하나 이상의 아미노산이 도입되는 것을 의미한다. 삽입은 단일 또는 다수의 아미노산의 서열-내 삽입을 포함할 수도 있다. 치환이란 폴리펩티드의 아미노산을 유사한 성질을 가지는 다른 아미노산들로 교체하는 것을 의미한다(예컨대 유사한 소수성, 친수성, 향원성, α -나선 구조 또는 β -시트 구조를 형성 또는 파괴하려는 경향성). 아미노산 치환은 전형적으로 단일 잔기의 치환이지만, 폴리펩티드 상에 놓인 기능적 제약(functional constraint)에 따라 군집될 수도 있고 약 1개 내지 약 10개 아미노산 범위일 수도 있다. 아미노산 치환은 바람직하게는 이하에서 설명하는 것과 같이 보존성 아미노산 치환이다. 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입은 펩티드 합성 기술 - 예컨대 고체상 펩티드 합성을 이용하거나 재조합 DNA 조작에 의해서 이루어질 수 있다. 단백질의 치환, 삽입 또는 결실 변종을 생산하기 위한 DNA 서열 조작 방법은 본 기술분야에 주지되어 있다. 변종은 무증상(silent) 변화를 만들고 기능적으로 동등한 단백질을 야기하는 변경을 가질 수도 있다. 의도적인 아미노산 치환은 물질의 2차 결합 활성이 보유되는 한 잔기의 극성, 전하, 용해성, 소수성, 친수성 및 양친매성 성질의 유사성을 기초로 하여 이루어질 수도 있다. 예를 들어, 음전하된 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함하고; 양전하된 아미노산은 라이신 및 아르기닌을 포함하고; 그리고 유사한 친수성 값을 가지는 비전하된 극성 헤드기를 가지는 아미노산은 루신, 이소루신, 발린, 글리신, 알라닌, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 페닐알라닌 및 티로신을 포함한다. 보존성 치환은, 예를 들어 하기의 표에 따라서 이루어질 수도 있다. 두번째 컬럼의 동일한 블록 내의 아미노산 및 바람직하게는 세번째 컬럼의 동일한 선 내의 아미노산은 서로 치환될 수 있다:

지방족	비극성	Gly Ala Pro Ile Leu Val
	극성 - 미전하	Cys Ser Thr Met Asn Gly
	극성 - 전하	Asp Glu Lys Arg
방향족		His Phe TrpTyr

[0106]

[0107] 폴리펩티드는 성숙 단백질 또는 미성숙 단백질 또는 미성숙 단백질로부터 유도된 단백질일 수도 있다. 폴리펩티드는 공지의 방법을 이용해서 선형 형태 또는 고리형일 수도 있다. 폴리펩티드는 전형적으로 적어도 10개, 적어

도 20개, 적어도 30개, 또는 적어도 40개의 연결된 아미노산을 포함한다.

- [0108] 돌연변이 폴리펩티드 변종은 하나 이상의 돌연변이 폴리펩티드 변종을 포함하는, 비-자연 발생 돌연변이 또는 형질전환 식물(예를 들어, 돌연변이, 비자연적으로 발생하고, 형질전환, 인공 또는 유전자 조작 식물)을 형성하는 데에 사용될 수 있다. 적절하게는, 돌연변이 폴리펩티드 변종은 돌연변이되지 않은 폴리펩티드의 활성을 보유한다. 돌연변이 폴리펩티드 변종의 활성은 돌연변이되지 않은 폴리펩티드보다 높거나, 낮거나 또는 거의 동일할 수도 있다.
- [0109] 본원에 기재된 뉴클레오티드 서열 및 폴리펩티드에서의 돌연변이는 인공 돌연변이 또는 합성 돌연변이 또는 유전자 조작 돌연변이를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 뉴클레오티드 서열 및 폴리펩티드에서의 돌연변이는 *시험관 내* 또는 *생체 내* 조작 단계를 포함하는 공정을 통해서 획득되거나 또는 획득가능한 돌연변이일 수 있다. 본원에 기재된 뉴클레오티드 서열 및 폴리펩티드에서의 돌연변이는 인간에 의한 개입을 포함하는 공정을 통해서 획득되거나 또는 획득가능한 돌연변이일 수 있다.
- [0110] 본원에 기재된 폴리펩티드 서열 내의 돌연변이의 예들이 표 1에 보여진다. 따라서, 추가 측면은 표 1에 기재된 바와 같은 돌연변이 폴리펩티드에 관한 것이다.
- [0111] 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 식물 속 질산염 수준이 조절되도록 할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 식물 속 질산염 수준이 증가 또는 감소되도록 할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 건조 식물 재료와 같은 식물 속 NNK 수준이 조절되도록 할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 건조 식물 재료와 같은 식물 속 NNK 수준이 증가 또는 감소되도록 할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 건조 식물 재료와 같은 식물 속 전체 TSNA 수준이 조절되도록 할 수 있다. 돌연변이(들)은 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절해서 건조 식물 재료와 같은 식물 속 전체 TSNA 수준이 증가 또는 감소되도록 할 수 있다.
- [0112] 한 구현예에서, 서열번호 5는, 503, 471, 659, 566, 637, 597, 711, 135, 151, 690, 737, 135, 163, 480, 520, 514, 518, 476, 739, 517, 585 또는 677 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 G503E, G471R, V659I, S566N, P637S, A597T, P711L, G135R, A151V, G690D, G737R, G135R, G163R, P480S, S520F, A514T, A518V, G476E, R739S, G517E, E585K 또는 V677I 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0113] 한 구현예에서, 서열번호 6은, 514, 537, 593, 749, 524, 408, 503, 547, 691, 478, 749, 713, 550, 586, 670, 678, 631, 657, 737, 525, 597, 674 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 A514T, L537F, R593I, A749T, G524D, S408F, G503R, P547S, G691D, A478V, A749V, T713I, M550I, P586S, R670K, R678K, D631N, L657F, G737R, S525L, A597T, E674K 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0114] 한 구현예에서, 서열번호 7은, 21, 58, 141, 175, 5, 34, 124, 40, 8, 35, 30, 177, 42, 88, 155, 158, 170, 174, 126 또는 131 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 E21K, L58F, P141S, G175E, S5N, A34V, M124I, L40F, D8N, C35Y, A30V, A177V, G42D, G88D, G155R, D158N, A170V, A174V, A126V 또는 G131R 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0115] 서열번호 12에 보이는 서열은 5' 말단에서 여분의 88개 아미노산을 가지는 서열번호 7에 보이는 서열에 대응한다. 서열번호 12는 서열번호 7과 동일한 대응하는 돌연변이를 포함할 수 있다. 서열번호 12는 109, 146, 229, 263, 93, 122, 212, 128, 96, 123, 118, 265, 130, 176, 243, 246, 258, 262, 214, 또는 219 또는 이들의 2

이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 E109K, L146F, P229S, G263E, S93N, A122V, M212I, L128F, D96N, C123Y, A118V, A265V, G130D, G176D, G243R, D246N, A258V, A262V, A214V 또는 G219R 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 한 구현예에서, 서열번호 13은 184, 89, 166, 18, 76, 173, 143, 1, 4, 154, 89, 128, 137 또는 181 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 P184S, G89D, K166N, G18R, G76R, G173R, P143L, M1I, S4N, V154I, G89D, A128V, S137F 또는 G181S 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 서열번호 14에 보이는 서열은 5' 말단에서 여분의 88개 아미노산을 가지는 서열번호 13에 보이는 서열에 대응한다. 한 구현예에서, 서열번호 14는 272, 177, 254, 106, 164, 261, 231, 89, 92, 242, 177, 269 또는 225 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이 위치에서의 돌연변이(들)의 유형은 결실, 삽입, 치환 또는 과오 돌연변이 또는 이들의 조합일 수 있다. 돌연변이(들)은 이형접합 또는 동형접합 돌연변이, 적절하게는 동형접합 돌연변이일 수 있다. 한 구현예에서, 돌연변이(들)은 치환 돌연변이이다. 한 구현예에서, 치환 돌연변이(들)은 P272S, G177D, K254N, G106R, G164R, G261R, P231L, M89I, S92N, V242I, G177D, A269V, S225F 또는 G269S 또는 이들의 2 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0118] 적절하게는, 돌연변이는 서열번호 5의 G163 위치에서 돌연변이이다. 적절하게는, 돌연변이는 서열번호 5의 G163 위치에서 동형접합 돌연변이이다. 적절하게는, 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 적절하게는, 치환 돌연변이는 G163R이다. 적절하게는, 돌연변이는 G163R에서 동형접합 치환 돌연변이이다. 이 돌연변이를 포함하는 폴리펩티드가 돌연변이 식물에서 발현되는 경우 돌연변이 식물 속 질산염 수준은 오전 초중반 동안 대조군 식물보다 낮다. 대응하는 돌연변이는 서열번호 14에서 이루어질 수 있는데, 5' 말단에서 추가 아미노산을 갖는 서열번호 7의 서열에 대응한다.

[0119] 적절하게는, 돌연변이는 서열번호 5의 G163 위치에서 돌연변이이다. 적절하게는, 치환 돌연변이는 G163R이다. 적절하게는, 돌연변이는 G163R에서 동형접합 치환 돌연변이이다. 이 돌연변이는 이 돌연변이를 포함하는 돌연변이 식물 속 질산염 수준을 감소시킬 수 있다. G163R 동형접합 돌연변이 담배 식물은 대조군 식물에 비해 오전 초반에 감소된 수준의 질산염을 갖는다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 11mg/g에서 돌연변이 식물의 약 6mg/g로 감소한다. 질산염 수준은 오전 중반에 계속해서 감소한다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 7mg/g에서 돌연변이 식물의 약 4.5mg/g로 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 오전 중반에 비해 돌연변이 식물에서 증가했고 오전 초반에 존재하는 질산염 수준에 도달하게 된다. 대조군의 경우, 대조군 식물에서 질산염 수준은 계속해서 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 약 6mg/g로 증가하고 대조군 식물에서 약 3mg/g으로 감소한다. 니코틴 수준은 오전 동안 다소 비슷하다. 니코틴 수준은 돌연변이 식물의 경우 약 13mg/g 내지 약 11mg/g 사이이고 대조군 식물의 경우 약 9mg/g 내지 약 13mg/g 사이로 다양하다. 니코틴 결과는 돌연변이 식물의 물질대사가 정상임을 나타낸다. 돌연변이 및 대조군 식물용 바이오매스 수준도 대비할 만하다.

[0120] 적절하게는, 돌연변이는 서열번호 13의 P143 위치에서 돌연변이이다. 적절하게는, 치환 돌연변이는 P143L이다. 적절하게는, 돌연변이는 P143L에서 동형접합 치환 돌연변이이다. 이 돌연변이는 이 돌연변이를 포함하는 돌연변이 식물 속 질산염 수준을 증가시킬 수 있다. P143L 동형접합 돌연변이 담배 식물은 대조군 식물에 비해 오전 초반에 증가된 수준의 질산염을 갖는다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 7mg/g에서 돌연변이 식물의 약 14mg/g로 증가한다. 오전 중반에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 감소하고 대조군 식물에서 증가한다. 돌연변이 식물에서 질산염 수준은 약 9mg/g로 감소되고 대조군 식물에서 질산염 수준은 약 9mg/g로 증가한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 오전 중반에 비해 돌연변이 식물에서 계속해서 감소했다. 대조군의 경우, 대조군 식물에서 질산염 수준은 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 약 2mg/g로 감소하고 대조군 식물에서 약 4mg/g으로 감소한다. 니코틴 수준은 돌연변이와 대조군 식물 각각의 경우 오전 동안 다소 비슷하다. 니코틴 수준은 돌연변이 식물의 경우 약 20mg/g 내지 약 24mg/g 사이이고 대조군 식물의 경우 약 15mg/g 내지 약 17mg/g 사이로 다양하다. 니코틴 결과는 돌연변이 식물의 물질대사가 정상임을 나타낸다. 돌연변이 및 대조군

식물용 바이오매스 수준도 대비할 만하다.

- [0121] 질산염 대사의 일주 조절이 공지되어 있고 강도있게 조사되었다(Stitt & Krapp *Plant, Cell and Environment* 22, 583-621 (1999) 참조). 질소 구비 식물에서, 질산염 환원효소를 위한 전사체의 수준은 밤이 끝날 때 높고, 낮 동안 극적으로 떨어지고, 밤 동안 복구한다. NIA 활성은 광 기간의 첫 번째 부분에서 3배 증가하고, 광 기간의 두 번째 부분 동안 감소하고, 밤 동안 낮게 유지된다. 광조사 후 NIA 활성의 증가는 NIA 단백질의 증가에 기인한다.
- [0122] 또한 담배 식물, 또는 그의 식물 부분 속의 질산염, 총 TSNA 함량 또는 NNK의 수준을 조절하기 위한 방법을 개시하는데, 상기 방법은 (i) 본원에 기재된 하나 또는 이상의 폴리뉴클레오티드 서열의 적어도 하나의 대립 유전자 내의 하나 이상의 돌연변이를 상기 식물의 유전체 내에 도입하는 단계; 그리고 (ii) 상기 돌연변이는 대조군에 비해 상기 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 조절하거나 그에 따라 인코딩된 폴리펩티드의 활성을 조절하고, 상기 담배 식물 또는 그의 식물 부분은 조절된 수준의 질산염 및/또는 총 TSNA 함량 및/또는 NNK을 가진다. 소정의 구현예들에서, 상기 담배 식물 또는 그의 식물 부분은 건조 식물 재료이다.
- [0123] 돌연변이를 생성하기 위한 공정은 본 기술분야에 주지되어 있으며, 돌연변이 유발 물질, 기형 발생 물질, 또는 발암성 유기 화합물, 예를 들어 에틸 메탄술포네이트(EMS) 같은 외인성 첨가 화학물질을 사용하는 돌연변이 유발을 포함할 수도 있는데, 이것은 유전 물질에서 무작위 돌연변이를 생성한다. 추가적인 예시로서, 공정은 본원에 기재된 하나 이상의 유전자 조작 단계와 같은 하나 이상의 유전자 조작 단계 또는 그의 조합을 포함할 수도 있다. 추가적인 실시예에 의해서, 공정은 하나 이상의 식물 교배 단계를 포함할 수도 있다. 킬링(KILLING) 또한 본원에서 다른 곳에서 설명되는 것과 같이 이용될 수도 있다.
- [0124] 폴리펩티드는 형질전환 또는 재조합 숙주 세포를 폴리펩티드를 발현하기에 적합한 배양 조건 하에서 배양하여 제조될 수도 있다. 그런 다음 결과물인 발현된 폴리펩티드는 공지의 정제 공정을 이용해서 이러한 배양물로부터 정제될 수도 있다. 폴리펩티드의 정제는 폴리펩티드에 결합할 시약을 함유하는 친화도 컬럼; 이러한 친화도 수지에 대한 하나 이상의 컬럼 단계; 소수성 상호작용 크로마토그래피와 연관된 하나 이상의 단계; 또는 면역친화도 크로마토그래피를 포함할 수도 있다. 대안적으로, 폴리펩티드는 또한 정제를 용이하게 하는 형태로 발현될 수도 있다. 예를 들면, 그것은 말토오스 결합 폴리펩티드, 글루타티온-S-전이효소 또는 티오레독신의 폴리펩티드들과 같은, 융합 폴리펩티드로서 발현될 수도 있다. 융합 폴리펩티드의 발현 및 정제를 위한 키트는 시판중이다. 폴리펩티드는 에피토프(epitope)에 태그되고 후속으로 이러한 에피토프에 유도되는 특정한 항체를 사용하여 정제될 수도 있다. 폴리펩티드르 추가적으로 정제하기 위하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피와 같은, 하나 이상의 액체 크로마토그래피 단계가 이용될 수 있다. 상기 정제 단계의 일부 또는 전부는 다양하게 조합되어서 실질적으로 상동성인 재조합 폴리펩티드를 제공하기 위해 이용될 수 있다. 이렇게 정제된 폴리펩티드에는 다른 폴리펩티드가 사실상 없고 "실질적으로 정제된 폴리펩티드"로서 본원에서 정의되고; 이러한 정제된 폴리펩티드는 폴리펩티드, 단편, 변종 기타 등등을 포함한다. 폴리펩티드와 단편의 발현, 단리, 및 정제는 이에만 한정하는 것은 아니지만 본원에 기재된 방법을 포함해서, 임의의 적절한 기술에 의해 달성될 수 있다.
- [0125] 발현된 폴리펩티드를 친화도-정제하기 위해서, 폴리펩티드에 대해 생성된 모노클로날 항체와 같은 친화도 컬럼을 이용하는 것이 또한 가능하다. 이러한 폴리펩티드는, 예를 들어, 사용을 위해서 고염 용리 완충액 이후 저염 완충액으로 투석하거나 또는 이용되는 친화도 매트릭스에 따라 pH 또는 다른 성분을 변화시키는 종래의 기술을 이용하여 친화도 컬럼으로부터 제거되거나, 또는 친화도 부분의 자연 발생 기질을 사용하여 경쟁적으로 제거될 수 있다.
- [0126] 또한 폴리펩티드는 공지의 종래의 화학적 합성에 의해서 제조될 수도 있다. 합성 수단에 의해서 폴리펩티드 또는 그의 단편을 구성하기 위한 방법은 본 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 고유한 폴리펩티드와 1차, 2차 또는 3차 구조 또는 형태 특성을 공유하기 때문에, 합성적으로 구성된 폴리펩티드 서열은 생물학적 활성을 포함해서, 일반적인 생물학적 특성을 가질 수도 있다.
- [0127] 본원에서 사용되는 용어 "비-자연 발생(non-naturally occurring)"은 자연적으로 형성되지 않거나 또는 자연에 존재하지 않는 실체(예를 들어, 폴리뉴클레오티드, 유전자 돌연변이, 폴리펩티드, 식물, 식물 세포 및 식물 재료)를 기재한 것이다. 이러한 비-자연 발생 실체 또는 인위적인 실체는 본원에 기재된 방법 또는 본 기술분야에 공지된 방법에 의해서 제조, 합성, 개시, 변형, 개입, 또는 조작될 수도 있다. 이러한 비-자연 발생 실체 또는 인위적인 실체는 사람에 의해서 제조, 합성, 개시, 변형, 개입, 또는 조작될 수도 있다. 따라서 예시에 의해서, 비-자연 발생 식물, 비-자연 발생 식물 세포 또는 비-자연 발생 식물 재료는 역교배와 같은 통상적인 식물 육종 기술을 사용해서나 안티센스 RNA, 간섭성 RNA, 메가뉴클레아제 및 기타 등등과 같은 유전자 조작 기술에 의해서

제조될 수도 있다. 추가적인 예시에 의해서, 비-자연 발생 식물, 비-자연 발생 식물 세포 또는 비-자연 발생 식물 재료는 제1 식물 또는 식물 세포로부터 제2 식물 또는 식물 세포(그 자체는 자연적으로 발생할 수도 있음)로 하나 이상의 유전자 돌연변이 (예를 들어 하나 이상의 다형성)를 유전자이입 또는 전달하여 제조됨으로써, 그 결과물인 식물, 식물 세포 또는 식물 재료 또는 그의 후손은 자연적으로 형성되지 않거나 또는 자연에 존재하지 않는 유전자 구성(예를 들어, 유전체, 염색체 또는 그의 단편)을 포함할 수 있게 된다. 따라서 생성된 식물, 식물 세포 또는 식물 재료는 인공적이거나 또는 비-자연 발생한 것이다. 따라서, 생성된 유전자 서열이 제1 식물 또는 식물 세포로부터의 상이한 유전적 배경을 포함하는 제2 식물 또는 식물 세포에서 자연 발생하더라도, 인공적이거나 또는 비-자연 발생 식물 또는 식물 세포는 제1 자연 발생 식물 또는 식물 세포에서 유전자 서열을 변형하여 제조될 수도 있다. 소정의 구현예들에서, 돌연변이는 유전자 또는 단백질 같은 뉴클레오티드 서열 또는 폴리펩티드에 자연적으로 존재하는 자연 발생 돌연변이가 아니다.

[0128] 유전적 배경에서의 차이는 핵산 서열결정, 유전자 마커(예를 들어, 현미부수체(microsatellite) RNA 마커)의 존재 여부와 같은, 본 기술분야에 공지된 표현형 차이에 의하거나 분자 생물학 기술에 의해서 검출될 수 있다.

[0129] 본원에 기재된 폴리펩티드에 면역반응성이 있는 항체가 또한 제공된다. 본원에서 기재한 폴리펩티드, 단편, 변종, 융합 폴리펩티드, 기타 등등은 그것에 면역반응성이 있는 항체를 생산하는 "면역원"으로서 이용될 수 있다. 이러한 항체는 항체의 항원-결합 자리를 통해서 폴리펩티드에 특이적으로 결합할 수도 있다. 특이적으로 결합하는 항체는 폴리펩티드, 상동체, 및 변종을 특이적으로 인식하고 결합하지만, 다른 분자들과는 그렇지 않다. 한 구현예에서, 항체는 본원에서 개시된 아미노산 서열을 가지는 폴리펩티드에 대해 특이적이고, 다른 폴리펩티드와 교차 반응하지 않는다.

[0130] 더욱 특이하게는, 폴리펩티드, 단편, 변종, 융합 폴리펩티드, 기타 등등은 항체 형성을 이끌어내는 항원 결정기 또는 에피토프를 함유하고 있다. 이러한 항원 결정기 또는 에피토프는 선형이든지 입체형태(불연속적)일 수 있다. 입체형태 또는 불연속적인 에피토프는 폴리펩티드 접힘 시에 매우 근접하게 되는 폴리펩티드 사슬의 다른 영역들로부터의 아미노산 부위로 구성되어 있는 반면, 선형 에피토프는 폴리펩티드의 아미노산의 단일 부위로 구성되어 있다. 에피토프는 본 기술분야에 공지된 방법에 의해 식별될 수 있다. 추가적으로, 폴리펩티드 유래 에피토프는 분석시에 연구 시약으로 사용될 수 있고, 배양된 혼성세포에서 폴리클로날 항체 혈청 또는 상청액과 같은 물질로부터의 특이적 결합 항체를 정제하는 데에 사용될 수 있다. 이러한 에피토프 또는 그의 변종은 고체상 합성, 폴리펩티드의 화학적 또는 효소 분해, 또는 재조합 DNA 기술을 사용하는 것과 같은 본 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 생산될 수 있다.

[0131] 폴리펩티드에 대한 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체는 모두 종래의 기술에 의해 제조될 수 있다. 또한 폴리펩티드에 대해 특이적인 모노클로날 항체를 생산하는 혼성 세포주도 본원에서 고려된다. 이러한 혼성세포는 종래의 기술에 의해서 제조되고 식별될 수 있다. 항체 생산의 경우, 다양한 숙주 동물들은 폴리펩티드, 단편, 변종, 또는 그의 돌연변이를 주입해서 면역시킬 수 있다. 이러한 숙주 동물은 이에만 한정하는 것은 아니지만 몇 가지 예들 들면 토끼, 마우스와 랫트를 포함할 수도 있다. 다양한 항원보강제가 면역 반응을 증가시키는 데에 사용될 수도 있다. 숙주 종에 따라, 그러한 항원보강제는 이들에만 한정되지 않지만, 프로인트(Freund) (완전 및 불완전), 수산화알루미늄 같은 미네랄 겔, 리졸레시틴 같은 계면 활성 물질, 플루로닉 폴리올, 다중 음이온, 펩티드, 유유제, 키흐 림펫 헤모시아닌, 디니트로페놀, 및 BCG (bacille Calmette-Guerin) 및 *코리네박테리움 포자충* 같은 잠재적으로 유용한 인간 항원보강제를 포함한다. 모노클로날 항체는 종래의 기술에 의해 회수될 수 있다. 이러한 모노클로날 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA, IgD, 및 그의 서브클래스를 포함하는 임의의 면역글로불린 클래스 중 하나일 수도 있다.

[0132] 또한 항체는 *시험관 내* 또는 *생체 내*에서 폴리펩티드 또는 단편의 존재를 검출하기 위한 분석에 사용될 수 있다. 항체는 면역친화도 크로마토그래피에 의해 폴리펩티드 또는 단편을 정제하는 데에 이용될 수 있다.

[0133] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 중 하나 이상(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 발현 또는 활성을 조절시킬 수 있는 조성물은 이들에만 제한하지는 않지만, 하나 이상의 내인성 유전자(들)의 전사를 간섭할 수 있는 서열-특이적 폴리뉴클레오티드; RNA 전사체(예를 들어, 이중가닥 RNA, siRNA, 리보자임)의 번역을 간섭할 수 있는 서열-특이적 폴리뉴클레오티드; 하나 이상의 단백질의 안정성을 간섭할 수 있는 서열-특이적 폴리펩티드; 기질 또는 조절 단백질과 관련해서 하나 이상의 단백질의 효소 활성 또는 하나 이상의 단백질의 결합 활성을 간섭할 수 있는 서열-특이적 폴리뉴클레오티드; 하나 이상의 단백질에 대한 특이성을 나타내는 항체; 하나 이상의 단백질의 안정성 또는 하나 이상의 단백질의 효소 활성 또는 하나 이상의 단백질의 결합 활성을 간섭할 수 있는 소분자 화합물; 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 결합하는 아연 집게 단백질; 및 하나 이상의 폴

리뉴클레오티드에 대한 활성을 가지는 메가뉴클레아제를 포함한다. 유전자 편집 기술, 유전적 편집 기술 및 유전체 편집 기술이 본 기술분야에 주지되어 있다.

[0134] 한 가지 유전자 편집 방법은 세포가 수선 메커니즘에 반응할 수 있는 이중가닥 파단을 유도하는 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제(transcription activator-like effector nuclease; TALEN)를 사용하는 것을 포함한다. 비-상동 말단 연결은 결합을 위한 서열 중첩이 거의 없거나 전무한 경우에 이중가닥 파단의 각 측으로부터 DNA를 다시 연결한다. 이러한 수선 메커니즘은 삽입 또는 결실, 또는 염색체 재배열을 통해 유전체의 오류를 유발한다. 그러한 임의의 오류는 비-기능성 위치에서 암호화되는 유전자 산물을 제공할 수도 있다.

[0135] 또 다른 유전자 편집 방법은 세균 CRISPR/Cas 시스템의 사용을 포함한다. 세균과 고세균은 바이러스 및 플라스미드 DNA를 침입하는 것에 대항하는 적응성 면역 시스템의 일부인 CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeats)이라고 불리는 염색체 요소를 보여주고 있다. II 유형 CRISPR 시스템에서, CRISPR RNA(crRNA)는 trans-activating crRNA (tracrRNA) 및 CRISPR-associated (Cas) 단백질로 기능해서 표적 DNA의 이중가닥 파단을 도입한다. Cas9에 의한 표적 절단은 crRNA와 tracrRNA 사이의 염기 쌍 뿐만 아니라 crRNA와 표적 DNA 사이의 염기 쌍이 필요하다. 표적 인식은 NGG 서열을 따르는 protospacer-adjacent motif (PAM)라고 불리는 짧은 모티브의 존재에 의해 촉진된다. 이 시스템은 유전체 편집을 위해 이용될 수 있다. Cas9은 보통 crRNA 및 tracrRNA으로 이루어진 이중 RNA에 의해 프로그래밍된다. 그러나, 이들 RNA의 코어 성분은 Cas9 표적화를 위한 단일 혼성체 '가이드 RNA'에 결합될 수 있다. 자리 특이적 절단을 위한 표적 DNA에 대해 비-암호화 RNA 가이드를 사용하면 TALEN 같은 기존의 기술보다 훨씬 더 간단하다는 것을 약속한다. CRISPR/Cas 전략을 사용하여, 뉴클레아제 복합체를 재표적화하는 것은 단지 새로운 RNA 서열의 도입만을 필요로 하며, 단백질 전사 인자의 특이성을 재조작할 필요가 없다. 안티센스 기술은 폴리펩티드의 발현을 조절하는 데 사용될 수 있는 다른 주지의 방법이다. 억제될 유전자의 폴리뉴클레오티드는 클로닝되고 조절 영역 및 전사 종결 서열에 작동가능하게 연결되어서 RNA의 안티센스 가닥이 전사될 수 있게 된다. 그런 다음 재조합 구성체는 식물 내로 형질전환되고 RNA의 안티센스 가닥이 생산된다. 폴리뉴클레오티드는 억제될 유전자의 전체 서열일 필요는 없지만, 전형적으로 억제될 유전자의 센스 가닥의 적어도 일부분에 실질적으로 상보적일 것이다.

[0136] 폴리뉴클레오티드는 리보자임, 또는 촉매 RNA 내로 전사될 수도 있는데, 이것은 mRNA의 발현에 영향을 미친다. 리보자임은 사실상 어느 표적 RNA에 특정하게 쌍을 이루도록 고안되고 그리고 특정 위치에서 포스포디에스테르 구조를 절단할 수 있고, 그에 의해서 표적 RNA를 기능적으로 불활성시킬 수 있다. 이형 폴리뉴클레오티드는 특정한 mRNA 전사체를 절단하도록 고안된 리보자임을 인코딩함에 따라, 폴리펩티드의 발현을 막을 수 있다. 자리-특이적 인식 서열에서 mRNA를 절단하는 다양한 리보자임이 사용될 수 있지만, 망치머리형 리보자임(hammerhead ribozyme)이 특정한 mRNA를 파괴하는 데 유용하다. 망치머리형 리보자임은 표적 mRNA와 상보적인 염기쌍을 형성하는 측면영역(flanking region)에 의해 생긴 위치에서 mRNA를 절단한다. 유일한 요건은 표적 RNA가 5'-UG-3' 뉴클레오티드 서열을 함유하는 것이다. 망치머리형 리보자임의 구조 및 생산이 본 기술분야에 공지되어 있다. 망치머리형 리보자임 서열은 전달 RNA (tRNA) 같은 안정적인 RNA에 끼어 들어가서 생체 내 절단 효능을 증가시킬 수 있다.

[0137] 한 구현예에서, RNA 전사체(들)의 번역을 간섭할 수 있는 서열-특이적 폴리뉴클레오티드는 RNA를 간섭한다. RNA 간섭 또는 RNA 침묵(silencing)은 특이적인 mRNA가 효소 변성을 목표로 삼을 수 있는 진화적으로 보존되는 공정이다. 이중가닥 RNA(이중가닥 RNA)는 세포 (예를 들어, 이중가닥 RNA 바이러스, 또는 간섭 RNA 폴리뉴클레오티드)에 의해서 도입되거나 또는 생산되어서 간섭 RNA 경로를 개시한다. 이중가닥 RNA는 RNases III에 의한 21-23 bp 길이의 다중 작은 간섭 RNA(small interfering RNA; siRNA) 이중체로 변환될 수 있고, 이것은 이중가닥 RNA-특이적 엔도뉴클레아제이다. siRNA는 ATP-의존 공정을 통해서 siRNA의 풀림을 촉진하는 RNA-유도 침묵 복합체에 의해 후속적으로 인식될 수 있다. siRNA의 풀린 안티센스 가닥은 활성화된 RNA-유도 침묵 복합체를, siRNA 안티센스 가닥에 대해 상보적인 서열을 포함하는 표적 mRNA로 유도한다. 표적 mRNA 및 안티센스 가닥은 A-형 나선을 형성할 수 있고, A형 나선의 주된 홈(groove)은 활성화된 RNA-유도 침묵 복합체에 의해 인식될 수 있다. 표적 mRNA는 siRNA 가닥의 5'-말단의 결합 자리에 의해서 정의되는 하나의 자리에서 활성화된 RNA-유도 침묵 복합체에 의해서 절단될 수 있다. 활성화된 RNA-유도 침묵 복합체는 또 다른 절단 경우를 촉매하기 위해서 재활용될 수 있다.

[0138] 간섭 RNA 발현 벡터는 mRNA, pre-mRNA, 또는 관련 RNA 변종의 발현 수준을 감소시켜서 RNA 간섭 활성을 나타내는 간섭 RNA 폴리뉴클레오티드를 인코딩하는 간섭 RNA 구성체를 포함할 수도 있다. 발현 벡터는 본원에서 더 설명된 바와 같이, 상류에 위치하고 간섭 RNA 구성체에 작동가능하게 연결되어 있는 프로모터를 포함할 수도 있다. 간섭 RNA 발현 벡터는 전사 종결 및 폴리아데닐화 신호, 및 다양한 선택성 마커와 같은 본 기술분야의 숙

런자에게 공지된 다른 서열을 포함해서, 적절한 최소 코어 프로모터, 관심있는 간섭 RNA 구성체, 상류 (5') 조절 영역, 하류 (3') 조절 영역을 포함할 수도 있다.

[0139] 폴리뉴클레오티드는 이중가닥 구조(즉, 안티센스 가닥과 상보성 센스 가닥을 포함하는 이중가닥 RNA 분자), 이중가닥 헤어핀-유사 구조, 또는 단일가닥 구조(즉, 단지 안티센스 가닥을 포함하는 ssRNA 분자)를 포함해서, 다양한 형태로 생산될 수 있다. 구조는 자가-상보성 센스 및 안티센스 가닥을 가지는, 이중체, 비대칭 이중체, 헤어핀 또는 비대칭 헤어핀 2차 구조를 포함할 수도 있다. 이중가닥 간섭 RNA는 이중가닥 siRNA로 효소적으로 변환될 수 있다. siRNA 이중체의 가닥 중 하나는 표적 mRNA 및 관련 RNA 변종 내에서 상보성 서열에 결합(anneal)할 수 있다. siRNA/mRNA 이중체는 서열-의존 방식으로 다수 자리에서 RNA를 절단할 수 있는 RNA-유도 침묵 복합체에 의해서 인식되고, 그 결과 표적 mRNA 및 관련 RNA 변종의 변성을 야기한다.

[0140] 이중가닥 RNA 분자는 줄기-고리 구조의 단일 올리고뉴클레오티드로부터 조립된 siRNA, 뿐만 아니라 자가 상보성 센스 및 안티센스 가닥을 포함하는 2 개 이상의 고리 구조 및 줄기를 가지는 원형 단일가닥 RNA를 포함할 수도 있는데, 여기서 siRNA 분자의 자가-상보성 센스 및 안티센스 영역이 폴리뉴클레오티드계 또는 비-폴리뉴클레오티드계 링커(들)에 의하여 연결된 것이고, 여기서 원형 RNA는 생체 내 또는 시험관 내에서 간섭 RNA를 매개할 수 있는 활성 siRNA 분자를 생성하도록 처리될 수 있다.

[0141] 작은 헤어핀 RNA 분자들의 용도가 또한 고려된다. 그것들은 역상보성 (센스) 서열과 더불어, 특이적인 안티센스 서열을 포함하는데, 전형적으로 스페이서 또는 루프 서열에 의해서 분리되어 있다. 스페이서 또는 루프의 절단은 단일가닥 RNA 분자 및 그의 역보체를 제공해서, 그들이 결합되어 이중가닥 RNA 분자를 형성할 수도 있다(선택적으로 각각 또는 모든 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단에서 한 개, 두 개, 세 개 또는 그 이상의 뉴클레오티드의 첨가 또는 제거를 가져올 수도 있는 후속적인 처리 단계들에 의함). 스페이서는 충분히 길어서, 스페이서 절단(그리고, 선택적으로, 각각 또는 모든 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단에서 한 개, 두 개, 세 개, 네 개 또는 그 이상의 뉴클레오티드의 첨가 또는 제거를 가져올 수도 있는 후속적인 처리 단계들) 이전에, 안티센스 및 센스 서열이 이중가닥 구조(또는 줄기)를 결합하고 형성할 수 있게 한다. 스페이서 서열은 일반적으로 이중가닥 폴리뉴클레오티드로 결합될 때, 작은 헤어핀 RNA를 포함하는, 두 개의 상보성 뉴클레오티드 서열 영역 사이에 위치하는 무관한 뉴클레오티드 서열이다. 스페이서 서열은 일반적으로 약 3 내지 약 100개의 뉴클레오티드를 포함하고 있다.

[0142] 관심있는 RNA 폴리뉴클레오티드는 헤어핀 이중체를 생산하기 위해서 적절한 서열 조성, 루프 크기, 및 줄기 길이를 선택하여 생산될 수 있다. 헤어핀 이중체의 줄기 길이를 고안하기에 적절한 범위는 약 14-30 뉴클레오티드와 같은- 적어도 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20의 뉴클레오티드, 약 30-50 뉴클레오티드, 약 50-100 뉴클레오티드, 약 100-150 뉴클레오티드, 약 150-200 뉴클레오티드, 약 200-300 뉴클레오티드, 약 300-400 뉴클레오티드, 약 400-500 뉴클레오티드, 약 500-600 뉴클레오티드, 및 약 600-700 뉴클레오티드의 줄기 길이를 포함한다. 헤어핀 이중체의 루프 길이를 고안하기에 적절한 범위는, 헤어핀 이중체의 줄기 길이가 상당하다면 약 4-25 뉴클레오티드, 약 25-50 뉴클레오티드 또는 그 이상의 루프 길이를 포함한다. 소정의 구현예들에서, 이중가닥 RNA 또는 ssRNA 분자는 길이가 약 15 내지 약 40의 뉴클레오티드이다. 또 다른 구현예에서, siRNA 분자는 길이가 약 15 내지 약 35의 뉴클레오티드의 이중가닥 RNA 또는 ssRNA 분자이다. 또 다른 구현예에서, siRNA 분자는 길이가 약 17 내지 약 30의 뉴클레오티드 사이의 이중가닥 RNA 또는 ssRNA 분자이다. 또 다른 구현예에서, siRNA 분자는 길이가 약 19 내지 약 25의 뉴클레오티드 사이에 이중가닥 RNA 또는 ssRNA 분자이다. 또 다른 구현예에서, siRNA 분자는 길이가 약 21 내지 약 23 뉴클레오티드의 이중가닥 RNA 또는 ssRNA 분자이다. 소정의 구현예들에서, 21 뉴클레오티드보다 긴 이중체 영역을 가지는 헤어핀 구조는 루프 서열과 길이에 관계없이, 효과적인 siRNA-유도 침묵을 촉진할 수도 있다. RNA 간섭에 대한 예시적인 서열은 서열번호 8 또는 서열번호 9에 기재되어 있다.

[0143] 표적 mRNA 서열은 전형적으로 길이가 약 14 내지 약 50의 뉴클레오티드이다. 따라서, 표적 mRNA는 바람직하게는 표적 서열에 대해 이하의 기준 중 하나 이상을 충족시키는, 약 14 내지 약 50의 뉴클레오티드 길이의 영역이 스캔될 수 있다: 약 2:1 내지 약 1:2의 A+T/G+C 비율; 표적 서열의 5' 말단에서의 AA 디뉴클레오티드 또는 CA 디뉴클레오티드; 표적 mRNA에 고유한 10 이상의 연속된 뉴클레오티드의 서열(즉, 동일한 식물로부터의 다른 mRNA에 존재하지 않는 서열); 및 세 개 넘는 연속된 구아닌(G) 뉴클레오티드 또는 세 개 넘는 연속된 시토신(C) 뉴클레오티드가 "배치(run)"되지 않음. 이러한 기준은 본 기술분야에 공지된 다양한 기술을 이용해서 측정될 수 있는데, 예를 들어 BLAST 같은 컴퓨터 프로그램을 사용해서, 선택된 표적 서열이 표적 mRNA에 대해 고유한지 여부를 결정하기 위해 공개적으로 이용할 수 있는 데이터베이스를 검색할 수 있다. 대안적으로, 표적 서열 (및 고안된 siRNA 서열)은 시판중인 컴퓨터 소프트웨어 (예를 들어, 시판중인 OligoEngine, Target Finder 및 siRNA

Design Tool)를 사용해서 선택될 수 있다.

- [0144] 한 구현예에서, 표적 mRNA 서열은 상기 기준 중 하나 이상을 충족시키는, 약 14 내지 약 30 길이의 뉴클레오타이드에서 선택된다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 하나 이상의 상기 기준을 충족시키는, 약 16 내지 약 30 길이의 뉴클레오타이드에서 선택된다. 추가적인 구현예에서, 표적 서열은 상기 기준 중 하나 이상을 충족시키는 약 19 내지 약 30 길이의 뉴클레오타이드에서 선택된다. 또 다른 구현예에서, 표적 서열은 상기 기준 중 하나 이상을 충족시키는, 약 19 내지 약 25 길이의 뉴클레오타이드에서 선택된다.
- [0145] 예시적인 구현예에서, siRNA 분자는 본원에 기재된 임의의 하나의 폴리뉴클레오타이드 서열 중의 적어도 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 그 이상의 연속된 뉴클레오타이드에 대해 상보적인 특이적 안티센스 서열을 포함한다.
- [0146] siRNA 분자에 포함되는 특이적 안티센스 서열은 표적 서열의 보체와 동일하거나, 또는 실질적으로 동일할 수 있다. 한 구현예에서, siRNA 분자에 포함되는 특이적 안티센스 서열은 표적 mRNA 서열의 보체에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 서열 동일성을 결정하는 방발현벡터법은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들면 University of Wisconsin Computer Group (CGC) 소프트웨어 또는 NCBI 웹사이트에서 제공되는 BLASTIN 프로그램을 사용해서 결정될 수 있다.
- [0147] siRNA 분자의 특이적 안티센스 서열은 표적 mRNA의 서열로부터 한 개, 두 개, 세 개, 네 개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드에서 변해서(예를 들어, 전이(transition) 또는 전좌(transversion)를 포함하는, 뉴클레오타이드 치환에 의해서) 가변성을 나타낼 수도 있다. 이러한 뉴클레오타이드 치환이 이중가닥 RNA 분자의 안티센스 가닥에 존재하면, 치환체 뉴클레오타이드가 전형적으로 수소결합 염기-쌍을 형성하는, 센스 가닥의 상보적 뉴클레오타이드는 이에 상응하게 치환될 수도 있고, 그렇지 않을 수도 있다. 하나 이상의 뉴클레오타이드 치환이 안티센스 가닥이 아닌, 센스 서열에서 일어나는 이중가닥 RNA 분자가 또한 고려된다. siRNA 분자의 안티센스 서열이 상술한 바와 같이, siRNA 및 표적 뉴클레오타이드 서열 사이의 하나 이상의 불일치를 포함할 때, 불일치는 안티센스 서열의 3' 말단, 5' 말단 또는 중앙부에서 발견될 수도 있다.
- [0148] 또 다른 구현예에서, siRNA 분자는 엄격성 조건 하에서 자연 발생 표적 유전자 또는 표적 mRNA의 일부분에 선택적으로 혼성화할 수 있는, 특이적인 안티센스 서열을 포함한다. 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 바와 같이, 혼성화 조건의 엄격도 변화는 혼성화 및 세정 단계에 사용되는 시간, 온도 또는 용액 농도를 변경하여 얻을 수도 있다. 또한 적절한 조건은 부분적으로, 사용되는 구체적인 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어 표적 mRNA 또는 유전자의 서열에 의존한다.
- [0149] 식물에 이중가닥 RNA-침묵을 유도하기 위한 하나의 방법은 헤어핀 RNA를 생산하는 유전자 구조체에 대한 형질전환이다(Smith *et al.* (2000) *Nature*, 407, 319-320). 이러한 구성체는 표적 유전자 서열의 역 영역을 포함하는데, 적절한 스페이서에 의해서 분리되어 있다. 스페이서 단편으로서 기능적인 식물 인트론 영역을 삽입하는 것은 인트론 접합 헤어핀 RNA를 생성시키기 때문에 유전자 침묵 유도의 효능을 추가적으로 증가시킨다(Wesley *et al.* (2001) *Plant J.*, 27, 581-590). 적절하게는, 줄기 길이는 길이가 약 50 뉴클레오타이드 내지 약 1 킬로베이스(kilobase)이다. 인트론 접합 헤어핀 RNA를 생산하기 위한 방법이 본 기술분야에 잘 기재되어 있다(예를 들어, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* (2008) 72, 2, 615-617 참조).
- [0150] 이중체 또는 이중가닥 구조, 예를 들어 이중가닥 RNA 또는 작은 헤어핀 RNA를 가지는 간접 RNA 분자는 둔단(blunt end)을 가지거나 또는 3' 또는 5' 돌출(overhang)을 가질 수 있다. 본원에서 사용되는, "돌출(overhang)"은 하나의 RNA 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5' 말단 위로 확장될 때(3' 돌출), 또는 그 반대일 때(5' 돌출) 이중체 구조로부터 돌출되는, 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드들을 의미한다. 돌출을 포함하는 뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드, 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 그의 변형된 버전일 수 있다. 한 구현예에서, 간접 RNA 분자의 적어도 한 가닥은 길이가 약 1 내지 약 6 뉴클레오타이드인 3' 돌출을 가진다. 다른 구현예들에서, 3' 돌출은 길이가 약 1 내지 약 5 뉴클레오타이드, 약 1 내지 약 3 뉴클레오타이드 및 약 2 내지 약 4 뉴클레오타이드이다.
- [0151] 간접 RNA 분자가 분자의 하나의 말단에서 3' 돌출을 포함할 때, 다른 말단은 둔단일 수 있거나 또는 돌출(5' 또는 3')을 가질 수 있다. 간접 RNA 분자가 분자의 양쪽 말단 전부에서 돌출을 포함할 때, 돌출들의 길이는 동일하거나 상이할 수도 있다. 한 구현예에서, 간접 RNA 분자는 분자의 양쪽 말단 전부에 약 1 내지 약 3 뉴클레오타이드의 3' 돌출을 포함한다. 추가의 구현예에서, 간접 RNA 분자는 분자의 양쪽 말단 전부에서 2 뉴클레오타이드의 3' 돌출을 가지는 이중가닥 RNA이다. 그러나 또 다른 구현예에서, 간접 RNA의 돌출을 포함하는 뉴클레오타이드는

TT 디뉴클레오타이드 또는 UU 디뉴클레오타이드이다.

- [0152] 표적 mRNA 서열에 대한 하나 이상의 돌출을 포함하는 간섭 RNA 분자의 동일성 퍼센트를 결정할 때, 돌출(들)은 고려될 수도 있거나, 그렇지 않을 수도 있다. 예를 들어, 3' 돌출의 뉴클레오타이드 및 이중가닥의 5'-말단 또는 3'-말단으로부터의 최대 2개의 뉴클레오타이드는 siRNA 분자의 활성의 상당한 손실 없이 변형될 수도 있다.
- [0153] 간섭 RNA 분자는 하나 이상의 5' 또는 3'-캡(cap) 구조를 포함할 수 있다. 간섭 RNA 분자는 간섭 RNA 분자의, 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 센스와 안티센스 가닥 모두에서의 3'-말단에서; 또는 센스가닥, 안티센스가닥, 또는 센스와 안티센스 가닥의 5'-말단에서 캡 구조를 포함할 수 있다. 대안적으로, 간섭 RNA 분자는 간섭 RNA 분자의 3'-말단과 5'-말단 모두에서 캡 구조를 포함할 수 있다. 용어 "캡 구조"는 올리고뉴클레오타이드의 말단 중 하나에서 포함된 화학적 변형을 의미하고, 이것은 분자를 엑소뉴클레아제 변성으로부터 보호하고, 또한 세포 내에서 전달 또는 위치결정을 용이하게 할 수 있다.
- [0154] 간섭 RNA 분자에 적용할 수 있는 또 다른 변형은 간섭 RNA 분자의 활성, 세포 분포, 세포 섭취, 생체이용가능성 또는 안정성을 증가시키는 하나 이상의 부분 또는 접합체의 간섭 RNA 분자에 대한 화학적 연결이다. 폴리뉴클레오타이드는 본 기술분야에 잘 정립되어 있는 방법에 의해 합성되거나 변형될 수도 있다. 화학적 변형은 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 2' 변형, 비-천연 염기의 도입, 리간드에 대한 공유결합, 및 인산염 결합의 티오인산 결합으로의 대체를 포함할 수도 있다. 본 구현예에서, 이중체 구조의 온전성은 적어도 하나, 및 전형적으로 두 가지 이상의 화학적 결합에 의해서 강화된다. 화학적 결합은 다양한 주지 기술, 예를 들면, 공유, 이온 또는 수소 결합의 도입; 소수성 상호작용, 반데르발스(van der Waals) 또는 적층 상호작용; 금속-이온 배위에 의해서, 또는 퓨린 유사체 사용을 통해서 달성될 수도 있다.
- [0155] 두 개의 단일가닥 중 하나 또는 전부의 뉴클레오타이드는 변형되어서 세포 효소, 예를 들어 제한 없이 소정의 뉴클레아제와 같은 것의 활성을 조절할 수도 있다. 세포 효소의 활성을 조절하기 위한 기술은 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 2'-아미노 변형, 2'-플루오로 변형, 2'-알킬 변형, 비전하된 골격 변형, 모르폴리노 변형, 2'-O-메틸 변형, 및 포스포라미데이트를 포함해서 본 기술분야에 공지되어 있다. 따라서 이중가닥 RNA에 대한 뉴클레오타이드의 적어도 하나의 2'-히드록실기는 화학 작용기에 의해서 치환된다. 또한 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형되어서 잠겨진 뉴클레오타이드를 형성할 수도 있다. 이러한 잠겨진 뉴클레오타이드는 리보오스의 2'-산소와 리보오스의 4'-탄소를 연결시키는 메틸렌 또는 에틸렌 다리를 함유한다. 잠겨진 뉴클레오타이드를 올리고뉴클레오타이드에 도입하는 것은 상보적 서열에 대한 친화도를 향상시키고 용융점을 몇 도 증가시킨다.
- [0156] 리간드는 간섭성 RNA 분자에 접합되어서 예를 들어 그의 세포 흡수를 강화시킬 수도 있다. 소정의 구현예들에서, 소수성 리간드가 분자에 접합되어서 세포막의 직접 침투를 용이하게 한다. 이러한 접근들이 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 세포 투과를 용이하게 하기 위해 사용되어 왔다. 소정의 예들에서, 올리고뉴클레오타이드에 대한 양이온 리간드의 접합은 종종 뉴클레아제에 대한 개선된 내성을 야기한다. 양이온 리간드의 대표적인 예시는 프로필암모늄 및 디메틸프로필암모늄을 포함한다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, 양이온 리간드가 올리고뉴클레오타이드를 통해서 분산될 때 mRNA에 대한 그들의 높은 결합 친화도를 보유할 수 있다.
- [0157] 본원에 기재된 분자 및 폴리뉴클레오타이드는 고체상 합성의 주지된 기술을 사용해서 제조될 수도 있다. 본 기술분야에 공지된 이러한 합성을 위한 임의의 다른 수단이 추가적으로 또는 대안적으로 채택될 수도 있다.
- [0158] 킬링("Targeted Induced Local Lesions In Genomes"; TILLING)은 변형된 발현 및/또는 활성을 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 생성 및/또는 식별하는 데 사용될 수 있는 다른 돌연변이 유발 기술이다. 킬링은 또한 이러한 돌연변이를 운반하는 식물의 선별을 가능하게 한다. 킬링은 고 처리율(high-throughput) 스크리닝 방법과 고밀도 돌연변이 유발을 결합한다. 킬링을 위한 방법은 당 기술분야에 주지되어 있다(McCallum *et al.*, (2000) *Nat Biotechnol* 18: 455-457 and Stemple (2004) *Nat Rev Genet* 5(2): 145-50).
- [0159] 다양한 구현예는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 또는 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 간섭 RNA 구성체를 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다.
- [0160] 다양한 구현예는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드 또는 본원에 기재된 하나 이상의 간섭 RNA 구성체를 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다.
- [0161] 다양한 구현예는 헤어핀 구조를 형성하기 위해 자가-결합(annealing)할 수 있는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드, 또는 본원에 기재된 하나 이상의 간섭 RNA 폴리뉴클레오타이드를 인코딩하는 하나 이상의 간섭 RNA 구성체를 포함하는 발현 벡터에 관한 것으로, 여기서 상기 구성체는 (a) 본원에서 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드; (b) 헤어핀 구조의 루프를 형성하는, 스페이서 요소를 인코딩하는 두번째 서열; 및 (c) 상기 첫번째 서열의 역상보

성 서열을 포함하고 상기 첫번째 서열과 동일한 배향으로 위치하는 세번째 서열을 포함하고, 여기서 상기 두번째 서열은 상기 첫번째 서열과 상기 세번째 서열 사이에 위치하고, 그리고 상기 두번째 서열은 상기 첫번째 서열과 상기 세번째 서열에 작동가능하게 연결되어 있다.

[0162] 개시한 서열은 헤어핀 구조를 형성하지 않는 다양한 폴리뉴클레오티드를 구성하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 이중가닥 RNA는 (1) 첫번째 프로모터에 작동가능하게 연결되어 DNA의 첫번째 가닥을 전사하고, (2) 두번째 프로모터에 작동가능하게 연결되어 DNA 단편의 상기 첫번째 가닥의 역상보성 서열을 전사하여 형성될 수 있다. 폴리뉴클레오티드의 각각의 가닥은 동일한 발현 벡터, 또는 상이한 발현 벡터로부터 전사될 수 있다. RNA 간섭 활성을 가지는 RNA 이중체는 siRNA로 효소적으로 변환되어서 RNA 수준을 조절할 수 있다.

[0163] 따라서 다양한 구현에는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 또는 자가-결합할 수 있는 간섭 RNA 폴리뉴클레오티드를 인코딩하는 본원에 기재된 간섭 RNA 구성체를 포함하는 발현 벡터에 관한 것으로, 상기 구성체는 (a) 본원에서 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드; 및 (b) 상기 첫번째 서열과 동일한 배향으로 위치한, 첫번째 서열의 상보성(예를 들어, 역상보성) 서열을 포함하는 두번째 서열을 포함한다.

[0164] 다양한 조성물 및 방법은 유전자 발현의 공동-억제(co-suppression)를 촉진하여 본원에 기재된 하나 이상의 폴리펩티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 내인성 발현 수준을 조절하기 위해 제공된다. 공동-억제 현상은 이식유전자의 다중 사본을 식물 세포 숙주 내로 도입한 결과로서 발생한다. 이식유전자의 다중 사본의 통합시킨 결과 이식유전자 및 표적 내인성 유전자의 조절된 발현이 생길 수 있다. 공동-억제 정도는 이식유전자와 표적 내인성 유전자 간의 서열 상동성의 정도에 따라 달라진다. 내인성 유전자와 이식유전자 전부 침묵하는 것은 전사를 차단할 수 있는 침묵된 자리(즉, 관심있는 내인성 프로모터 및 내인성 유전자)의 광범위한 메틸화에 의해 발생할 수 있다. 대안적으로, 일부 경우에, 외인성 유전자와 이식유전자의 공동-억제는 전사후 유전자 침묵(post transcriptional gene silencing)에 의해 일어날 수 있으며, 전사체는 생산될 수 있지만 증가된 변형율이 전사체의 축적을 차단한다. 전사후 유전자 침묵에 의한 공동-억제 메커니즘은 RNA 간섭과 유사한 것으로 사료되는데, RNA는 이러한 공정들에서 중요한 개시제이면서 표적으로 보인다는 점에서 그러하고, 어쩌면 mRNA의 RNA-지시 변형을 통해서, 동일한 분자 구조에 의해서 적어도 부분적으로 매개될 수도 있다.

[0165] 핵산의 공동-억제는 이식유전자로서, 핵산의 다중 사본 또는 그의 단편을 관심있는 식물의 유전체로 통합하여 달성할 수 있다. 숙주 식물은 핵산 또는 그의 단편에 작동가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 발현 벡터로 형질전환될 수 있다. 다양한 구현에는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 내인성 유전자의 공동-억제를 촉진하기 위한 발현 벡터에 관한 것이다.

[0166] 다양한 구현에는 폴리뉴클레오티드(들)의 다중 사본을 (담배) 식물 유전체로 통합시켜서 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드(들) (또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 발현 수준을 조절하기 위한 방법에 관한 것으로, 식물 세포 숙주를 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되어 있는 프로모터를 포함하는 발현 벡터로 형질전환하는 것을 포함한다.

[0167] 다양한 조성물 및 방법은 mRNA의 번역을 조절하여 내인성 유전자 발현 수준을 조절하기 위해서 제공된다. 숙주 (담배) 식물 세포는, 프로모터와 관련해서 안티센스 배향으로 위치하는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되어서, mRNA의 일부분에 서열 상보성을 가지는 RNA 폴리뉴클레오티드의 발현을 가능하게 하는 프로모터를 포함하는, 발현 벡터로 형질전환될 수 있다.

[0168] mRNA의 번역을 조절하기 위한 다양한 발현 벡터는 그 서열이 프로모터와 관련해서 안티센스 배향으로 위치하는 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되어 있는 프로모터를 포함할 수도 있다. 안티센스 RNA 폴리뉴클레오티드의 길이는 다양할 수 있으며, 약 15-20 뉴클레오티드, 약 20-30 뉴클레오티드, 약 30-50 뉴클레오티드, 약 50-75 뉴클레오티드, 약 75-100 뉴클레오티드, 약 100-150 뉴클레오티드, 약 150-200 뉴클레오티드, 및 약 200-300 뉴클레오티드일 수도 있다.

[0169] 돌연변이 폴리뉴클레오티드와 폴리펩티드를 수득하기 위한 방법이 또한 제공된다. 식물 세포 또는 식물 재료를 포함해서, 관심있는 임의의 식물은 자리-특이적 돌연변이 유발, 올리고뉴클레오티드-특이적 돌연변이 유발, 화학적-유도 돌연변이 유발, 방사-유도 돌연변이 유발, 변형된 염기를 이용하는 돌연변이 유발, 간격 이중체 DNA(gapped duplex DNA)를 이용하는 돌연변이 유발, 이중가닥 파괴 돌연변이 유발, 수선-결합 숙주 균을 이용하는 돌연변이 유발, 총 유전자 합성에 의한 돌연변이 유발, DNA 셔플링(shuffling) 및 기타 동등한 방법들을 포함해서, 돌연변이 유발을 유도하기 위해서 공지된 다양한 방법에 의해 유전적으로 변형될 수 있다.

[0170] 다른 한편으로는, 전위인자(transposon)(예를 들어, IS 요소)를 관심있는 식물의 유전체로 도입하여 유전자가

불활성되도록 표적화될 수 있다. 이러한 이동가능한 유전자 요소는 유성 교배-수정에 의해 도입될 수 있고 삽입 돌연변이는 단백질 활성 손실을 위해 스크리닝될 수 있다. 부모 식물에 있는 손상된(disrupted) 유전자는 다른 식물로 도입될 수 있는데, 이것은 부모 식물을, 예를 들어 유성 교배-수정에 의해서, 전위인자-유도 돌연변이 유발을 거치지 않는 식물과 교배함에 의한 것이다. 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 표준 육종 기술이 채택될 수 있다.

[0171] 한 구현예에서, 하나 이상의 유전자는 하나 이상의 전위인자의 삽입에 의해서 불활성될 수 있다. 하나 이상의 유전자가 손상되면, 돌연변이는 하나 이상의 유전자의 동형 손상, 하나 이상의 유전자의 이형 손상, 또는 동형 및 이형 손상 전부의 조합을 유발할 수 있다. 적절한 전이성 요소는 역전위인자, 레트로포존, 및 SINE-형 인자를 포함한다. 이러한 방법은 본 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있다.

[0172] 대안적으로, 유전자는 식물에서 자가-절단 및 복제할 수 있는 많은 작은 원형 RNA로부터 유도되는 리보자임을 도입하여 불활성을 표적으로 할 수 있다. 이러한 RNA는 단독으로든지(바이로이드 RNA) 또는 보조 바이러스(위성 RNA)로 복제할 수 있다. 적절한 RNA의 예시는 아보카도 선블로치(sunblotch) 바이로이드(viroid)로부터 유도된 것들 및 담배 등근무늬 바이러스, 루체른 일시적 줄무늬 바이러스, 벨벳 담배 반점 바이러스, 솔라늄 노디폴로름 반점 바이러스, 및 지하 클로버 반점 바이러스로부터 유도된 위성 RNA를 포함한다. 다양한 표적 RNA-특이적 리보자임은 본 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있다.

[0173] 일부 구현예들에서, 폴리펩티드의 발현은 유전자에서의 돌연변이 생성과 같은, 비-형질전환 수단에 의해서 조절된다. 유전자 서열에서 무작위로 돌연변이를 도입하는 방법은 화학적 돌연변이 유발, EMS 돌연변이 유발 및 방사 돌연변이 유발을 포함할 수 있다. 하나 이상의 표적화된 돌연변이를 세포로 도입하는 방법은 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 유전체 편집 기술, 특히 아연 집게 뉴클레아제-매개 돌연변이 유발, 틸링(targeting induced local lesions in genomes: tilling), 동형 재조합, 올리고뉴클레오티드-특이적 돌연변이 유발, 및 메가뉴클레아제-매개 돌연변이 유발을 포함한다.

[0174] 돌연변이의 일부 비제한적인 실시예는 적어도 하나의 뉴클레오티드, 단일 뉴클레오티드 다형성 및 단일 서열 반복의 결실, 삽입 및 과오 돌연변이다. 돌연변이 후에, 스크리닝은 미성숙 중지 코돈 또는 다른 한편으로는 비-기능적인 유전자를 형성하는 돌연변이를 식별하기 위해서 수행될 수 있다. 돌연변이 후에, 스크리닝은 상승된 수준에서 발현될 수 있는 기능적 유전자를 형성하는 돌연변이를 식별하기 위해 수행될 수 있다. 돌연변이의 스크리닝은 서열결정에 의해서나, 유전자 또는 단백질에 특이적인 하나 이상의 탐침 또는 프라이머를 사용해서 수행될 수 있다. 조절된 유전자 발현, mRNA의 조절된 안정성, 또는 단백질의 조절된 안정성을 야기할 수 있는, 폴리뉴클레오티드의 특이적인 돌연변이는 또한 형성될 수 있다. 이러한 식물은 "비-자연 발생" 또는 "돌연변이" 식물로서 본원에서 참조된다. 전형적으로, 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 조작되기 이전에 식물에 존재하지 않았던 외래 또는 합성 또는 인공 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)의 일부분을 포함할 것이다. 외래 핵산은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400 또는 1500 또는 그 이상의 연속된 또는 비-연속된 뉴클레오티드와 같은, 단일 뉴클레오티드, 2개 이상의 뉴클레오티드, 2개 이상의 연속된 뉴클레오티드 또는 2개 이상의 비-연속된 뉴클레오티드일 수도 있다.

[0175] 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 조절된 단백질 수준을 야기하는 하나 이상의 돌연변이의 임의의 조합을 가질 것이다. 예를 들어, 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 단일 유전자에서의 단일 돌연변이; 단일 유전자에서의 다수 돌연변이; 2개 이상의 또는 3개 이상의 유전자에서의 단일 돌연변이; 또는 2개 이상의 또는 3개 이상의 유전자에서의 다수 돌연변이를 가질 수도 있다. 추가적인 실시예에 의해서, 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 단백질 또는 그의 일부분의 활성 자리를 인코딩하는 유전자에서의 영역과 같은 유전자(들)의 특정한 일부분에서 하나 이상의 돌연변이를 가질 수도 있다. 추가적인 실시예에 의해서, 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 만약 그들이 유전자(들)의 활성 또는 발현을 조절한다면, 그것이 조절하는 유전자의 상류 또는 하류의 영역에서와 같은 하나 이상의 유전자(들)의 외부의 영역에서의 하나 이상의 돌연변이를 가질 수도 있다. 상류에 있는 요소는 프로모터, 증강 인자(enhancer) 또는 전사 인자를 포함할 수 있다. 증강 인자와 같은 몇몇 요소는 그것이 조절하는 유전자의 상류 또는 하류에 위치할 수 있다. 요소(들)은 그것이 조절하는 유전자 가까이 위치할 필요가 없는데 이것은 그것이 조절하는 유전자의 수십만 염기쌍 상류 또는 하류에서 발견된 적이 있기 때문이다. 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 유전자(들)의 처음 100개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 200개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 300개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 400개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 500개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 600개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 700개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 800개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 900개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 1000개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 1100개의 뉴클

레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 1200개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 1300개의 뉴클레오티드 내에, 유전자(들)의 처음 1400개의 뉴클레오티드 내에, 또는 유전자(들)의 처음 1500개의 뉴클레오티드 내에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 가질 수도 있다. 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물은 유전자(들) 또는 그의 조합의 처음, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째, 여섯번째, 일곱번째, 여덟번째, 아홉번째, 열번째, 열한번째, 열두번째, 열세번째, 열네번째 또는 열다섯번째 세트의 100개의 뉴클레오티드 내에 위치한 하나 이상의 돌연변이를 가질 수도 있다. 돌연변이 폴리펩티드 변종을 포함하는 돌연변이 또는 비-자연 발생 식물(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 비-자연 발생 돌연변이 또는 형질전환 식물 기타 등등)이 개시되어 있다.

[0176] 한 구현예에서, 식물의 종자가 돌연변이되고 나서 1세대 돌연변이 식물로 성장한다. 그런 다음 1세대 식물은 자가-수분되고 그리고 1세대 식물의 종자는 2세대 식물로 성장하는데, 그런 다음 이것은 그들의 좌위(loci)에서의 돌연변이를 위해 스크리닝된다. 돌연변이된 식물 재료는 돌연변이를 위해서 스크리닝될 수 있지만, 2세대 식물을 스크리닝하는 이점은 모든 체세포 돌연변이가 생식 돌연변이에 해당한다는 것이다. 본 기술분야의 숙련자라면 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 종자, 꽃가루, 식물 조직 또는 식물 세포를 포함해서, 다양한 식물 재료가 돌연변이 식물을 형성하기 위해 돌연변이되는 것을 이해할 것이다. 그러나 돌연변이된 식물 재료의 유형은 식물 핵산이 돌연변이를 위해 스크리닝될 때 영향을 줄 수도 있다. 예를 들어, 비-돌연변이된 식물이 수분되기 전에, 꽃가루가 돌연변이를 거친 경우, 이러한 수분으로부터 발생하는 종자는 1세대 식물로 성장한다. 1세대 식물의 모든 세포는 꽃가루에서 형성되는 돌연변이를 함유할 것이고; 따라서 이러한 1세대 식물은 2세대까지 기다리는 대신에 돌연변이를 위해 스크리닝될 것이다.

[0177] 화학적 돌연변이원 또는 조사(radiation)를 포함해서, 점 돌연변이, 짧은 결실, 삽입, 전좌, 또는 전이를 생성하는 돌연변이원이 돌연변이를 형성하는 데에 사용될 수도 있다. 돌연변이원은 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 에틸 메탄술포네이트, 메틸메탄 술포네이트, N-에틸-N-니트로소우레아, 트리메틸멜라민, N-메틸-N-니트로소우레아, 프로카바진, 클로람부실, 시클로포스파미드, 디에틸 설페이트, 아크릴아미드 모노머, 멜파란, 질소 머스타드(mustard), 빈크리스틴, 디메틸니트로사민, N-메틸-N'-니트로-니트로소구아니딘, 니트로소구아니딘, 2-아미노퓨린, 7,12 디메틸-벤즈(자)안트라센, 에틸렌 산화물, 핵사메틸포스포아미드, 바이솔판, 디에폭시알칸(디에폭시옥탄, 디에폭시부탄, 기타 등등), 2-메톡시-6-클로로-9[3-에틸-2-클로로-에틸]아미노프로필아미노]아크리딘 디하이드로클로라이드 및 포르말데히드를 포함한다.

[0178] 원하는 표현형을 유발한다면, 돌연변이원에 의해서 직접적으로 야기되지 않은 좌위에서의 자발적 돌연변이가 또한 고려된다. 또한 적절한 돌연변이 유발제는 예를 들어, X-선, 감마선, 고속 중성자 조사 및 UV 방사와 같은 이온화 방사선을 포함한다. 본 기술분야의 숙련자에게 공지된 식물 핵산 제조의 임의의 방법이 돌연변이 스크리닝을 위한 식물 핵산을 제조하기 위해 사용될 수도 있다.

[0179] 각각의 식물, 식물 세포 또는 식물 재료로부터 제조되는 핵산은 돌연변이 유발된 식물 조직, 세포 또는 재료에서 기원하는 식물 집단의 돌연변이를 위한 스크리닝을 신속히 처리하기 위하여 선택적으로 풀링(pooling)할 수 있다. 하나 이상의 식물, 식물 세포 또는 식물 재료의 후속 세대가 스크리닝될 수 있다. 상기 선택적으로 모아진 그룹의 크기는 사용되는 스크리닝 방법의 민감도에 따라 달라진다.

[0180] 핵산 샘플이 선택적으로 모아진 후에, 그들은 증합효소 연쇄 반응(PCR)과 같은 폴리뉴클레오티드-특이적 증폭 기술을 거칠 수 있다. 유전자 또는 유전자에 바로 인접한 서열에 특이적인 임의의 하나 이상의 프라이머 또는 탐침은 선택적으로 모아진 핵산 샘플 내에 서열을 증폭시키는 데에 이용될 수도 있다. 적절하게는, 하나 이상의 프라이머 또는 탐침은 유용한 돌연변이가 가장 발생하기 쉬운 좌위(locus)의 영역을 증폭시키도록 고안되어 있다. 가장 바람직하게는, 프라이머는 폴리뉴클레오티드의 영역 내에서 돌연변이를 감지하도록 고안되어 있다. 추가적으로, 점 돌연변이를 위한 스크리닝을 쉽게 하기 위해서, 프라이머(들) 및 탐침(들)이 공지의 다형성 자리를 피하는 것이 바람직하다. 증폭 산물의 검출을 용이하게 하기 위해서, 하나 이상의 프라이머 또는 탐침은 임의의 종래의 표지방법을 이용해서 표지될 수도 있다. 프라이머(들) 또는 탐침(들)은 본 기술분야에서 잘 이해되고 있는 방법을 사용해서 본원에서 기재된 서열을 기초로 고안될 수 있다.

[0181] 증폭 산물의 검출을 용이하게 하기 위해서, 프라이머(들) 또는 탐침(들)이 임의의 종래의 표지 방법을 사용해서 표지될 수도 있다. 이들은 본 기술분야에서 잘 이해되고 있는 방법을 사용해서 본원에서 기재되어 있는 서열을 기초로 해서 고안될 수 있다.

[0182] 다형성은 본 기술분야에 공지된 방법에 의해서 식별될 수도 있고 일부가 본 문헌에 기재되어 있다.

[0183] 추가적인 측면에서 돌연변이 식물을 제조하기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 기재된 기능적인 폴

리뉴클레오티드(또는 본원에서 기재된 그의 임의의 조합)를 인코딩하는 유전자를 포함하는 식물의 적어도 하나의 세포를 제공하는 것을 포함한다. 다음에, 식물의 적어도 하나의 세포는 본원에서 기재된 폴리뉴클레오티드의 활성을 조절하기에 효율적인 조건 하에서 처리된다. 그런 다음 하나 이상의 돌연변이 식물 세포는 형질전환 식물로 번식되며, 여기서 돌연변이 식물은 대조군 식물의 그것과 비교해서 조절된 수준의 기재된 폴리펩티드(들)(또는 본원에서 기재된 그의 임의의 조합)를 가진다. 돌연변이 식물을 제조하는 이러한 방법의 하나의 구현예에서, 상기 처리 단계는 하나 이상의 세포를 상술한 바와 같고, 하나 이상의 돌연변이 식물 세포를 수득하기에 효과적인 조건 하에서 화학적 돌연변이 유발제로 거치게 하는 것을 포함한다. 이러한 방법의 또 다른 구현예에서, 상기 처리 단계는 하나 이상의 돌연변이 식물 세포를 수득하기에 효과적인 조건 하에서 하나 이상의 세포를 방사선원을 거치게 하는 것을 포함한다. 용어 "돌연변이 식물"은, 적절하게는 유전자 조작 또는 유전자 변형 이외의 수단에 의해서, 대조군 식물과 비교할 때 표현형이 변형되는 돌연변이 식물을 포함한다.

[0184]

소정의 구현예들에서, 돌연변이 식물, 돌연변이 식물 세포 또는 돌연변이 식물 재료는 또 다른 식물, 식물 세포 또는 식물 재료에서 자연적으로 발생하였으며 원하는 특성을 가지는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이러한 돌연변이는 특성을 부여할 다른 식물, 식물 세포 또는 식물 재료(예를 들어, 돌연변이가 유도되는 식물에 대한 상이한 유전적 배경을 가지는 식물, 식물 세포 또는 식물 재료)에 통합(예를 들어, 침투)될 수 있다. 따라서 실시예에 의해서, 첫번째 식물에 자연적으로 발생하는 돌연변이는 첫번째 식물에 대해 상이한 유전적 배경을 가지는 두번째 식물과 같은 두번째 식물에 도입될 수도 있다. 그러므로 숙련자는 원하는 특성을 부여하는 본원에 기재된 유전자의 하나 이상의 돌연변이 대립유전자를 유전체에 자연적으로 운반하는 식물을 검색하고 식별할 수 있다. 자연적으로 발생하는 돌연변이 대립유전자(들)은 육종, 역교배 및 유전자이입을 포함하는 다양한 방법에 의해서 두번째 식물로 전달되어서, 본원에 기재된 유전자에서 하나 이상의 돌연변이를 가지는 계통, 변종 또는 혼성체를 생성할 수 있다. 원하는 특성을 보여주는 식물은 돌연변이 식물의 풀(pool)로부터 스크리닝될 수도 있다. 적절하게는, 본원에 기재된 뉴클레오티드 서열의 지식을 이용하여 선별이 수행된다. 결과적으로 대조군과 비교할 때 유전자 특성을 스크리닝할 수 있다. 이러한 스크리닝 접근은 본원에서 논의된 바와 같은 통상적인 핵산 증폭 및/또는 혼성화 기술의 적용을 포함할 수도 있다. 따라서 본 발명의 추가적인 측면은 돌연변이 식물을 식별하기 위한 방법에 관한 것으로, (a) 식물로부터 핵산을 포함하는 샘플을 제공하는 단계; 그리고 (b) 폴리뉴클레오티드의 핵산 서열을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 대조군 식물의 폴리뉴클레오티드 서열과 비교시 상기 폴리뉴클레오티드의 서열에서의 차이는 상기 식물이 돌연변이 식물인 것을 나타낸다. 또 다른 측면에서, 대조군 식물과 비교시 적어도 NNK 및/또는 질산염의 감소된 수준을 측정하는 돌연변이 식물을 식별하기 위한 방법이 제공되는데, (a) 스크리닝될 식물로부터 샘플을 제공하는 단계; (b) 상기 샘플이 본원에 설명된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는지 결정하는 단계; 및 (c) 상기 식물의 (i) 질산염 함량; 및/또는 (ii) 적어도 상기 NNK 함량을 측정하는 단계를 포함한다. 적절하게는 적어도 상기 NNK 및/또는 질산염 함량은 녹색 잎에서 측정된다. 또 다른 측면에서, 대조군 식물과 비교시 적어도 NNK 및/또는 질산염의 감소된 수준을 가지는 돌연변이 식물을 제조하기 위한 방법이 제공되는데, (a) 첫번째 식물로부터 샘플을 제공하는 단계; (b) 상기 샘플이 적어도 NNK 및/또는 질산염의 감소된 수준을 생성하는 본원에 설명된 상기 폴리뉴클레오티드 중 하나 이상에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는지 결정하는 단계; 및 (c) 상기 하나 이상의 돌연변이를 두번째 식물로 전달하는 단계를 포함한다. 적절하게는 상기 NNK 및/또는 질산염 함량은 녹색 잎에서 측정된다. 돌연변이(들)은 유전 공학, 유전자 조작, 유전자이입, 식물 육종, 역교배 및 기타 등등에 의한 것과 같이, 본 기술분야에 공지된 다양한 방법을 사용해서 두번째 식물로 전달될 수 있다. 한 구현예에서, 상기 첫번째 식물은 자연 발생 식물이다. 한 구현예에서, 상기 두번째 식물은 상기 첫번째 식물에 대해 상이한 유전적 배경을 가진다. 또 다른 측면에서, 대조군 식물과 비교시 적어도 NNK 및/또는 질산염의 감소된 수준을 가지는 돌연변이 식물을 제조하기 위한 방법이 제공되는데, (a) 첫번째 식물로부터 샘플을 제공하는 단계; (b) 상기 샘플이 적어도 NNK 및/또는 질산염의 감소된 수준을 생성하는 본원에 설명된 상기 폴리뉴클레오티드 중 하나 이상에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는지 결정하는 단계; 및 (c) 상기 첫번째 식물로부터의 하나 이상의 돌연변이를 두번째 식물로 유전자이입하는 단계를 포함한다. 적절하게는 상기 NNK 및/또는 질산염 함량은 녹색 잎에서 측정된다. 한 구현예에서, 상기 유전자이입하는 단계는 선택적으로 역교배 및 기타 등등을 포함해서, 식물 육종을 포함한다. 한 구현예에서, 상기 첫번째 식물은 자연 발생 식물이다. 한 구현예에서, 상기 두번째 식물은 상기 첫번째 식물에 대해 상이한 유전적 배경을 가진다. 한 구현예에서, 상기 첫번째 식물은 재배품종 또는 엘리트 재배품종이 아니다. 한 구현예에서, 상기 두번째 식물은 재배품종 또는 엘리트 재배품종이다. 추가적인 측면은 본원에 기재된 방법에 의해서 얻어지거나 또는 얻을 수 있는 (재배품종 또는 엘리트 재배품종 돌연변이 식물을 포함하는) 돌연변이 식물에 관한 것이다. 소정의 구현예들에서, "돌연변이 식물"은 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드(들)의 서열 내에서의와 같은, 식물의 특정한 영역에만 국소화되는 하나 이상의 돌연변이를 가질

수도 있다. 이러한 구현예에 따르면, 돌연변이 식물의 남은 유전체의 서열은 돌연변이 유발 전의 식물과 동일하거나 또는 실질적으로 동일할 것이다.

[0185] 소정의 구현예들에서, 돌연변이 식물은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 중 하나 이상의 서열 내에서와 같은 식물의 하나 이상의 영역, 및 유전체의 하나 이상의 추가의 영역에서 국소화된 하나 이상의 돌연변이를 가질 수도 있다. 이러한 구현예에 따르면, 돌연변이 식물의 남은 유전체 서열은 돌연변이 유발 전의 식물과 동일하지 않거나 실질적으로 동일하지 않을 것이다. 소정의 구현예들에서, 돌연변이 식물은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 한 개 이상의, 두 개 이상의, 세 개 이상의, 네 개 이상의 또는 다섯 개 이상의 엑손에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 한 개 이상의, 두 개 이상의, 세 개 이상의, 네 개 이상의 또는 다섯 개 이상의 인트론에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 프로모터에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 3' 비번역 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 5' 비번역 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 암호화 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)의 비암호화 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 가지지 않을 수도 있고; 또는 그의 두 개 이상의, 세 개 이상의, 네 개 이상의, 다섯 개 이상의; 또는 그의 여섯개 이상의 조합을 가지지 않을 수도 있다.

[0186] 추가적인 측면에서 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 인코딩하는 유전자에서 돌연변이를 포함하는 식물, 식물 세포, 또는 식물 재료를 식별하기 위한 방법이 제공되는데, (a) 식물, 식물 세포 또는 식물 재료가 돌연변이 유발을 거치게 하는 단계; (b) 상기 식물, 식물 세포 또는 식물 재료 또는 그의 후손로부터 핵산 샘플을 얻는 단계; 그리고 (c) 또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 변종 또는 그의 단편을 인코딩하는 유전자의 핵산서열을 결정하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 서열에서의 차이는 하나 이상의 돌연변이를 나타낸다.

[0187] 아연 집게(Zinc finger)는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 중 하나 이상의 발현 또는 활성을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 구현예에서, 폴리뉴클레오티드의 코딩 서열의 부분 또는 전부를 포함하는 유전체 DNA 서열은 아연 집게 뉴클레아제 매개 돌연변이 유발에 의해 변형된다. 유전체 DNA 서열은 아연 집게 단백질 결합을 위한 특이적 자리로 검색된다. 대안적으로, 유전체 DNA 서열은 아연 집게 단백질 결합을 위한 두 개의 특이적 자리로 검색되며, 여기서 상기 두 자리는 모두 대향하는 가닥에 위치해 있으며 함께 인접해 있는데, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 염기쌍 만큼 떨어져 있다. 따라서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드에 결합하는 아연 집게 단백질이 제공된다.

[0188] 아연 집게 단백질은 유전자에서 선택된 표적 자리를 인식하기 위해 조작될 수도 있다. 아연 집게 단백질은 자연적인 아연 집게 DNA-결합 도메인 및 비-자연적인 아연 집게 DNA-결합 도메인으로부터 절단(truncation) 또는 확장 또는 선별 방법, 예를 들어, 이에 한정하는 것은 아니지만, 파지 표시 선별, 세균 2-혼성 선별 또는 세균 1-혼성 선별과 연결된 자리-특이적 돌연변이 유발에 의하여 유도되는 모티프(motif)의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "비-자연적인 아연 집게 DNA-결합 도메인"은 표적 핵산 내의 3-염기쌍 서열을 결합하고, 변형될 핵산을 포함하는 세포 또는 유기체에서 발생하지 않는, 아연 집게 DNA-결합 도메인을 나타낸다. 표적 유전자에 고유한 특이적 뉴클레오티드 서열을 결합하는 아연 집게 단백질을 고안하기 위한 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0189] 아연 집게 뉴클레아제는 폴리뉴클레오티드에 결합하는 아연 집게 단백질을 위해 코딩하는 첫번째 폴리뉴클레오티드와, 비-특이적 엔도뉴클레아제, 예를 들어, 이에만 한정하는 것은 아니지만 유형 IIS 엔도뉴클레아제를 위해 코딩하는 두번째 폴리뉴클레오티드의 융합을 형성하여 구축될 수도 있다. 아연 집게 단백질과 뉴클레아제와의 융합 단백질은 두 개의 염기쌍으로 이루어진 스페이서를 포함할 수도 있고 대안적으로, 스페이서는 세 개, 네 개, 다섯 개, 여섯개 또는 일곱개 또는 그 이상의 염기쌍으로 이루어질 수 있다. 다양한 구현예에서, 아연 집게 뉴클레아제는 이중가닥 파손을 폴리뉴클레오티드의 유전체 DNA 서열의 조절 영역, 암호화 영역, 또는 비-암호화 영역에 도입하고 폴리뉴클레오티드의 발현수준의 감소, 또는 그에 의해 인코딩되는 단백질 활성의 감소를 유도한다. 아연 집게 뉴클레아제에 의한 절단(cleavage)은 종종 비-상동 말단 결합에 의한 DNA 수선을 따르는 절단 자리에서 DNA가 결실되는 결과를 가져온다.

[0190] 다른 구현예에서, 아연 집게 단백질은 폴리뉴클레오티드의 조절 서열에 결합하도록 선택될 수도 있다. 더욱 구체적으로, 조절 서열은 전사 개시 자리, 개시 코돈, 엑손 영역, 엑손-인트론 경계, 종결자, 정지 코돈을 포함할 수도 있다. 따라서 본 발명은 본원에 기재한 하나 이상의 폴리뉴클레오티드의 부근 또는 내부에서의 아연 집게

뉴클레아제-매개 돌연변이 유발에 의해 생성되는, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 또는 식물 세포, 및 아연 집게 뉴클레아제-매개 돌연변이 유발에 의해 이러한 식물 또는 식물 세포를 제조하기 위한 방법을 제공한다. 아연 집게 단백질과 아연 집게 뉴클레아제를 담배 식물로 전달하기 위한 방법은 메가뉴클레아제의 전달을 위해 이하에 기재된 것들과 유사하다.

[0191] 또 다른 측면에서, I-CreI와 같은 메가뉴클레아제를 사용해서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 또는 그렇지 않으면 유전적으로 변형된 식물을 제조하기 위한 방법이 제공된다. 자연 발생 메가뉴클레아제뿐만 아니라 재조합 메가뉴클레아제는 식물의 유전체 DNA 내의 단일 자리 또는 상대적으로 적은 자리에 구체적으로 이중가닥 파손을 야기하여 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 파괴하는 데에 사용될 수 있다. 메가뉴클레아제는 변형된 DNA-인식 성능을 가지는 조작된 메가뉴클레아제일 수도 있다. 메가뉴클레아제 단백질은 본 기술분야에 공지된 다양한 상이한 메커니즘에 의해 식물 세포로 전달될 수 있다.

[0192] 본원은 식물 세포 또는 식물에서 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)(또는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 임의의 조합)를 불활성시키는 메가뉴클레아제의 용도를 포함한다. 특히, 본 발명은 메가뉴클레아제를 사용하여 식물에서 폴리뉴클레오티드를 불활성시키기 위한 방법을 제공하는데, (a) 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 식물 세포를 제공하는 단계; (b) 메가뉴클레아제 또는 메가뉴클레아제를 인코딩하는 구성체를 상기 식물 세포로 도입하는 단계; 및 (c) 상기 메가뉴클레아제가 상기 폴리뉴클레오티드(들)를 실질적으로 불활성시킬 수 있게 하는 단계를 포함한다.

[0193] 메가뉴클레아제는 폴리뉴클레오티드의 암호화 영역 내에 메가뉴클레아제 인식 자리를 절단하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 절단은 종종 비-상동 말단 결합에 의한 돌연변이 DNA 수선을 따르는 메가뉴클레아제 인식 자리에서 DNA가 결실되는 결과를 가져온다. 유전자 암호화 서열에서의 이러한 돌연변이는 전형적으로 유전자를 불활성화하기에 충분하다. 식물 세포를 변형시키기 위한 이러한 방법은 첫째로 적절한 형질전환 방법을 사용하여 식물 세포로 메가뉴클레아제 발현 카세트를 전달하는 것을 포함한다. 최대 효율을 위해, 메가뉴클레아제 발현 카세트를 선택성(selectable) 마커에 연결시키고 선택체의 존재 하에 성공적으로 형질전환된 세포를 선택하는 것이 바람직하다. 이 접근법은 메가뉴클레아제 발현 카세트를 유전체로 통합시키는 결과를 가져올 것이지만, 식물에 조절 승인이 요구되는 경우에는 바람직하지 않을 수도 있다. 이러한 경우에, 메가뉴클레아제 발현 카세트(및 연결된 선택성 마커 유전자)가 통상적인 육종 기술을 사용해서 후속 식물 세대에서 떨어져 나갈 수도 있다. 대안적으로, 식물 세포는 처음에는 선택성 마커가 없는 메가뉴클레아제 발현 카세트에 형질전환될 수도 있고 그리고 선택체가 없는 매질에서 성장할 수도 있다. 이러한 조건 하에서, 처리된 세포의 한 부분은 메가뉴클레아제 발현 카세트를 얻을 것이고 그리고 메가뉴클레아제 발현 카세트를 유전체로 통합하지 않고 조작된 메가뉴클레아제를 일시적으로 발현할 것이다. 이것은 형질전환 효율에 중요하지 않기 때문에, 이러한 후자의 형질전환 절차는 더 많은 수의 처리된 세포가 스크리닝되어서 원하는 유전체 변형을 얻는 것이 필요하다. 상기 접근법은 또한 아연 집게 단백질 또는 아연 집게 뉴클레아제를 사용할 때 식물 세포를 변형하는 데에 적용될 수도 있다.

[0194] 메가뉴클레아제 발현 카세트의 전달 이후, 식물 세포는, 처음에는, 사용된 구체적인 형질전환 절차에 대해 전형적인 조건 하에서 성장한다. 이것은 종종 어둠에서 26° C 미만의 온도에서 매질 위에서 성장하는 형질전환된 세포를 의미할 수도 있다. 이러한 표준 조건은 기간, 바람직하게는 1-4일 동안 사용되어서 식물 세포가 형질전환 공정으로부터 복구될 수 있도록 할 수 있다. 이러한 초기의 복구 기간을 따르는 임의의 지점에서, 생장온도를 올려서, 상기 조작된 메가뉴클레아제의 활성을 자극해서 메가뉴클레아제 인식 자리를 절단하고 돌연변이시킬 수도 있다.

[0195] 소정의 적용분야의 경우, 폴리뉴클레오티드를 식물의 유전체로부터 정확하게 제거시키는 것이 바람직할 수도 있다. 이러한 적용분야는 한 쌍의 조작된 메가뉴클레아제를 이용할 수 있는데, 이들 각각은 의도된 결실의 양쪽 면 위에서 메가뉴클레아제 인식 자리를 절단한다. 유전자를 인식하고 그것에 결합하며 유전체로 이중가닥의 파손을 도입할 수 있는 TAL 효과기 뉴클레아제(TAL Effector Nucleases; TALENs)도 사용될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, TAL 효과기 뉴클레아제를 사용해서 본원에 기재된 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 또는 그렇지 않으면 유전자 변형된 식물이 고려된다.

[0196] 유전자 변형에 사용하기 위한 적절한 식물은 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 단자엽 및 쌍자엽 식물 및 식물 세포계를 포함하고, 이것은 다음의 과들 중 하나로부터의 종을 포함한다: 쥐꼬리망초과, 부추과, 알스트로메리아세, 수선화과, 협죽도과, 야자과, 국화과, 매자나무과, 비사세(Bixaceae), 십자화과, 브로멜리아시예, 삼과, 석죽과, 개비자나무과, 명아주과, 콜키카시예(Colchicaceae), 박과, 마과, 마황과, 에리트록실라시예(Erythroxylaceae), 대극과, 콩과, 꿀풀과, 아마과, 석송과, 아욱과, 멜란티움과, 파초과, 도금양과, 니사나무

과, 양귀비과, 침엽수, 질경이과, 벼과, 장미과, 꼭두서니과, 버드나무과, 무환자나무과, 가지과, 주목과, 차나무과, 또는 포도과.

[0197] 적절한 종은 오크라, 침엽수, 관상수, 거이삭, 파속식물, 알스트로메리아, 아나나스, 안드로그라피스, 안드로포곤, 향썩속, 아룬도, 아트로파, 매자나무, 베타(Beta), 빅사(Bixa), 배추속 식물, 금잔화, 동백나무, 캄토테카(Camptotheca), 대마초, 고추, 카르타무스, 일일초, 개비자나무, 국화, 기나나무, 수박, 커피, 콜키쿰, 콜레우스, 오이, 쿠쿠르비타, 우산대바랭이, 흰독말풀, 패랭이속, 디기칼리스, 향염, 오일야자, 마황, 에리언투스(Erianthus), 에리트록실룸(Erythroxylum), 유클리티스, 페스투카(Festuca), 야생딸기, 갈란투스, 글리신, 고시피움, 해바라기, 파라고무, 호르데움, 사리풀잎, 자트로파, 상추종, 아마, 롤리움, 루피너스, 토마토, 석송속, 마니호트, 알팔파, 박하, 억새, 바나나, 니코티아나, 벼, 수수속, 양귀비속, 파르테니움, 페니세툼, 피튜니아, 갈풀, 산조아재비, 소나무, 새포아풀, 포인세티아, 포플러스, 라우윌피아, 피마자, 장미, 사탕수수, 버드나무, 혈근초, 스코폴리아, 호밀, 가지속, 수수, 스파르티나, 시금치, 타나세툼, 주목, 테오브로마, 트리티코세케일, 밀, 우니올라(Uniola), 꽃창포과, 벵카속, 리파리아 및 옥수수 속의 일원을 포함할 수도 있다.

[0198] 적절한 종은 수수속 아종, 수수 아종, 억새 아종, 사탕수수 아종, 에리언투스(Erianthus) 아종, 포플러스 아종, 큰과란줄기(나도기름새), 페니세툼 퍼푸레움(부들), 갈풀(리이드 케너리그라스), 우산잔디(버뮤다 그래스), 페스투카 아룬디나세아(넓은 잎검티털), 스파르티나 팩티나타(프레리 코디-잔디), 알팔파 벼종(알팔파), 아룬도 도넥스(물대), 호밀(라이), 버드나무 아종 (버드나무), 유칼립투스 아종 (유칼립투스), 트리티코세케일(트리틱 밀 타임스 라이), 대나무, 헬리안투스 안누스(해바라기), 카르타무스 홍화(잇꽃), 자트로파 쿠르카스(자트로파), 피마자 코뮤니스(피마자유), 오일야자(야자), 아마(플렉스), 배추속 식물, 사탕무(사탕무), 마니호트 자리공(카사야), 리코페르시콘 에스쿨렌툼(토마토), 렉투카 사티바(상추), 무시클리제 알카(바나나), 가지속 감자(감자), 배추속 식물(브로콜리, 꽃양배추, 양배추), 동백나무 차나무(차), 야생딸기 아나나세 (딸기), 테오브로마 카카오(코코아), 커피이클레시카(커피), 리파리아 포도 (포도), 아나나스 코모수스(파인애플), 캄시쿰 안눔(햇 페퍼, 스위트 페퍼), 알리움 세파(양파), 쿠쿠미스 멜로(멜론), 오이(오이), 쿠쿠르비타 맥시마(호박), 쿠쿠르비타 (호박), 스피나세아 올레라세아(시금치), 시트룰루스 라나투스(수박), 아벨모스쿠스 에스쿨렌툼(오크라), 솔라넘 멜로지나(가지), 장미 아종 (장미), 패랭이속 카요필러스(카네이션), 피튜니아 아종 (피튜니아), 포인세티아 폴체리마(포인세티아), 루피너스 알부스(루핀), 우니올라 파니쿨라타(귀리), 벤트그래스(거이삭 아종), 포플러스 트레몰로이드(아스펜), 소나무 아종 (소나무), 침엽수 아종 (침엽수), 관상수 아종 (단풍나무), 호르데움 불가레(보리), 모아 프라텐시스(큰새포아풀), 롤리움 아종 (라이그래스) 및 큰조아재비(티모시), 수수속 벼들명아주(수수속 풀), 수수 찌리나무 (수수, 수수류), 마스칸투스 기간투스(억새), 사탕수수종 (사탕수수), 포플러스, 제아 메이즈(옥수수), 글리신 맥스(콩), 배추속 식물 나프스 (카놀라), 트리티쿰 애스티툼(밀), 고시피움 허수툼(코튼), 오리자 사티바(쌀), 헬리안투스 안누스(해바라기), 메디카고 사티바(알팔파), 베타 불가리스(사탕무), 또는 페니세툼 글라우쿰(진주 기장)을 포함할 수 있다.

[0199] 다양한 구현에는 유전자 발현수준을 조절하기 위해 변형된 돌연변이 담배 식물, 비-자연 발생 담배 식물 또는 형질전환 담배 식물에 관한 것으로, 그에 따라 폴리펩티드의 발현수준이 대조군 식물과 비교시 관심있는 식물조직 내에서 조절되는 담배식물 같은 식물을 생산할 수 있다. 상기 개시된 조성물 및 방법은 *N. 루스티카* 및 *N. 타바쿰*(예를 들어, LA B21, LN KY171, TI 1406, Basma, Galpao, Perique, Beinhart 1000-1 및 Petico)을 포함해서, *니코티아나* 속의 임의의 종에 적용될 수 있다. 다른 종은 *N. acaulis*, *N46yclise4646ta*, *N46yclise4646ta* var. *multiflora*, *N46yclise46na*, *N. alata*, *N. amplexicaulis*, *N. arentsii*, *N46yclise4646ta*, *N. benavidesii*, *N. benthamiana*, *N. bigelovii*, *N. bonariensis*, *N. cavicola*, *N. clevelandii*, *N. cordifolia*, *N. corymbosa*, *N. debneyi*, *N. excelsior*, *N. forgetiana*, *N. fragrans*, *N. glauca*, *N. glutinosa*, *N. goodspeedii*, *N. gossei*, *N. hybrid*, *N. ingulba*, *N. kawakamii*, *N. knightiana*, *N. langsdorffii*, *N. linearis*, *N. longiflora*, *N46yclise46ma*, *N. megalosiphon*, *N. miersii*, *N. noctiflora*, *N. nudicaulis*, *N. obtusifolia*, *N. occidentalis*, *N. occidentalis* subsp. *hesperis*, *N. otophora*, *N. paniculata*, *N. pauciflora*, *N. petunioides*, *N. plumbaginifolia*, *N. quadrivalvis*, *N. raimondii*, *N. repanda*, *N. rosulata*, *N. rosulata* subsp. *ingulba*, *N. rotundifolia*, *N. setchellii*, *N. simulans*, *N. solanifolia*, *N. spegazzinii*, *N. stocktonii*, *N. suaveolens*, *N. sylvestris*, *N. thyrsiflora*, *N. tomentosa*, *N. tomentosiformis*, *N. trigonophylla*, *N. umbratica*, *N46yclise46ta*, *N. velutina*, *N. wigandioides*, 및 *N. x sanderae*를 포함한다.

[0200] 또한 담배 재배품종 및 엘리트(elite) 담배 재배품종의 용도도 본원에서 고려된다. 따라서 형질전환, 비-자연 발생 또는 돌연변이 식물은 하나 이상의 형질전환 유전자, 또는 하나 이상의 유전자 돌연변이 또는 그의 조합을

포함하는, 담배 변종 또는 엘리트 담배 재배품종일 수 있다. 각각의 담배 변종 또는 담배 재배품종(예를 들어, 엘리트 담배 재배품종)에서 이 돌연변이가 자연적으로 발생하지 않는다는 가정 하에, 유전자 돌연변이(들) (예를 들어, 하나 이상의 다형성)는 각각의 담배 변종 또는 담배 재배 품종(예를 들어, 엘리트 담배 재배품종)에서 자연적으로 존재하지 않는 돌연변이일 수 있거나 또는 자연 발생 유전자 돌연변이(들)일 수 있다.

[0201] 특히 유용한 *니코티아나 타바쿰* 변종은 버얼리종, 다크종(dark type), 황색종, 및 오리엔탈형 담배를 포함한다. 변종 또는 재배품종의 비-제한적인 예로는 다음과 같다: BD 64, CC 101, CC 200, CC 27, CC 301, CC 400, CC 500, CC 600, CC 700, CC 800, CC 900, Coker 176, Coker 319, Coker 371 Gold, Coker 48, CD 263, DF911, DT 538 LC Galpao tobacco, GL 26H, GL 350, GL 600, GL 737, GL 939, GL 973, HB 04P, HB 04P LC, HB3307PLC, Hybrid 403LC, Hybrid 404LC, Hybrid 501 LC, K 149, K 326, K 346, K 358, K394, K 399, K 730, KDH 959, KT 200, KT204LC, KY10, KY14, KY 160, KY 17, KY 171, KY 907, KY907LC, KTY14xL8 LC, Little Crittenden, McNair 373, McNair 944, msKY 14xL8, Narrow Leaf Madole, Narrow Leaf Madole LC, NBH 98, N-126, N-777LC, N-7371LC, NC 100, NC 102, NC 2000, NC 291, NC 297, NC 299, NC 3, NC 4, NC 5, NC 6, NC7, NC 606, NC 71, NC 72, NC 810, NC BH 129, NC 2002, Neal Smith Madole, OXFORD 207, PD 7302 LC, PD 7309 LC, PD 7312 LC 'Periq'e' tobacco, PVH03, PVH09, PVH19, PVH50, PVH51, R 610, R 630, R 7-11, R 7-12, RG 17, RG 81, RG H51, RGH 4, RGH 51, RS 1410, Speight 168, Speight 172, Speight 179, Speight 210, Speight 220, Speight 225, Speight 227, Speight 234, Speight G-28, Speight G-70, Speight H-6, Speight H20, Speight NF3, TI 1406, TI 1269, TN 86, TN86LC, TN 90, TN 97, TN97LC, TN D94, TN D950, TR (Tom Rosson) Madole, VA 309, VA359, AA 37-1, B 13P, Xanthi (Mitchell-Mor), Bel-W3, 79-615, Samsun Holmes NN, KTRDC number 2 Hybrid 49, Burley 21, KY 8959, KY 9, MD 609, PG 01, PG 04, PO1, PO2, PO3, RG 11, RG 8, VA 509, AS44, Banket A1, Basma Drama B84/31, Basma I Zichna ZP4/B, Basma Xanthi BX 2A, Batek, Besuki Jember, C104, Coker 347, Criollo Misionero, Delcrest, Djebel 81, DVH 405, Galpao Comum, HB04P, Hicks Broadleaf, Kabakulak Elassona, Kutsage E1, LA BU 21, NC 2326, NC 297, PVH 2110, Red Russian, Samsun, Saplak, Simmaba, Talgar 28, Wislica, Yayaldag, Prilep HC-72, Prilep P23, Prilep PB 156/1, Prilep P12-2/1, Yaka JK-48, Yaka JB 125/3, TI-1068, KDH-960, TI-1070, TW136, Basma, TKF 4028, L8, TKF 2002, GR141, Basma xanthi, GR149, GR153, Petit Havana. 본원에서 특정하게 식별되지 않는다고 하더라도 상기한 것들의 낮은 컨버터 아변종도 또한 고려된다.

[0202] 구현예들은 또한 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 발현 또는 활성을 조절하기 위해서 변형된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물을 생산하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 유리하게는, 얻어진 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물은 대조군 식물에 대한 전체적인 외관과 동일하거나 또는 실질적으로 동일할 수도 있다. 성숙도, 식물당 잎의 수, 줄기 높이, 잎 삽입각도, 잎 크기(폭 및 길이), 마디 거리, 및 잎몸-주맥 비율과 같은 다양한 표현형 특성은 현장 관측에 의해서 측정될 수 있다.

[0203] 하나의 측면은 본원에 기재된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물의 종자에 관한 것이다. 바람직하게는, 종자는 담배 종자이다. 추가적인 측면은 본원에 기재된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물의 꽃가루 또는 배주에 관한 것이다. 또한, 웅성 불임성을 부여하는 핵산을 포함하는, 본원에 기재된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물이 제공된다.

[0204] 본원에 기재된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 혼성 식물 또는 형질전환 식물 또는 그의 일부분의 재생가능한 세포의 조직 배양이 제공되며, 배양은 부모의 모든 형태학적 및 생리학적 특성을 표현시킬 수 있는 식물을 재생한다. 재생가능한 세포는 이들에만 한정하는 것은 아니지만, 잎, 꽃가루, 배아, 자엽, 배축, 뿌리, 뿌리 끝, 꽃밥, 꽃 및 그의 일부, 밀종자, 싹, 줄기, 줄기대 또는 종과피 및 포자낭 또는 그로부터 유도되는 캘러스 또는 원형질체를 포함한다.

[0205] 한 가지 목적은 식물 재료, 예를 들어, 건조 잎에서, 조절된(예, 감소) 수준의 TSNA를 보여주는 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 그의 부분을 제공하는 것이다. 적절하게는, 대조군 식물에 비해 조절된(예, 감소) 수준의 NNK 및/또는 질산염을 보여주는 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 그의 부분을 제공하는 것이다. 소정 구현예들에서, 적어도 NNN의 수준이 실질적으로 동일할 것이다. 소정 구현예들에서, 적어도 NNN, NAT 및 NAB의 수준이 실질적으로 동일할 것이다. 소정 구현예들에서, 적어도 NNN의 수준은 실질적으로 동일할 것이며, NAB의 수준은 대조군 식물에 비해 감소될 것이다. 소정 구현예들에서, 적어도 NNN의 실질적으로 동일할 것이고, NAT의 수준은 대조군 식물에 비해 감소될 것이다. 소정 구현예들에서, 적어도 NNN의

수준이 실질적으로 동일할 것이고, NAT 및 NAB의 수준은 대조군 식물에 비해 감소될 것이다. 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 이의 부분 속의 니코틴 함량은 대조군 또는 야생형 식물과 실질적으로 동일할 수 있거나 또는 대조군 또는 야생형 식물보다 낮을 수 있다. 적절하게는, 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 이의 부분은 대조군 식물과 실질적으로 동일한 외관을 가진다.

[0206] 일반적으로 최고 농도로 존재하는 것으로 알려져 있는, 네 가지 주요 TSNA는, N-니트로소니코틴(NNN), 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타논(NNK), N-니트로소아나바신(NAB) 및 N-니트로소아나타빈(NAT)이다. 소수 화합물, 즉 일반적으로 주요 TSNA보다 현저히 낮은 수준으로 발견되는 것들은, 4-(메틸니트로사미노) 4-(3-피리딜) 부타날(NNA), 4-(메틸니트로사미노)-1-(3-피리딜)-1-부타놀(NNAL), 4-(메틸니트로사미노)4-(3-피리딜)-1-부타놀 (아이소-NNAL), 및 4-(메틸니트로사미노)-4-(3-피리딜)-1-부티르산 (아이소-NNAC)이다. 적어도 NNN과 NNK는 동물에 적용될 때 발암 물질인 것으로 실험실 연구에서 보고되고 있다.

[0207] 따라서, 대조군 세포 또는 대조군 식물에 비해 조절된(예, 감소) 수준의 적어도 NNK 및/또는 질산염을 갖는 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 이의 부분 또는 식물 세포가 본원에 기재되어 있다. 소정의 구현예들에서, NNN의 수준은 실질적으로 동일할 것이다. 돌연변이, 형질전환 또는 비-자연 발생 식물 또는 식물 세포는 본원에 기재된 대응하는 폴리 뉴클레오티드 서열의 하나 이상의 합성 또는 발현을 조절(예, 감소)하도록 변형되었다. 적절하게는, 적어도 NNK 및/또는 질산염의 조절된 수준은 적어도 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎에서 관찰된다. 소정 구현예들에서, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배와 같은 식물 속의 총 TSNA의 수준은 조절(예, 감소)될 수도 있다. 소정 구현예들에서, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배와 같은 식물 속의 니코틴 수준은 조절(예, 감소)될 수도 있다.

[0208] 또 다른 측면은, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 또는 세포에 관한 것이며, 본원에 기재된 폴리펩티드의 하나 이상의 발현 또는 활성이 조절되고(예, 감소), 식물의 부분(예를 들어, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배)은 상기 폴리펩티드(들)의 발현 또는 활성이 조절되지 않은 대조군 식물에 비해 감소된 수준의 질산염 및/또는 내부에 적어도 5%의 적어도 NNK를 갖는다. 소정의 구현예들에서, NNN의 수준은 실질적으로 동일할 것이다. 소정의 구현예들에서, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배 같은 식물 속 총 TSNA 수준은 예를 들면, 적어도 약 5%까지 조절될 수도 있다(예, 감소). 소정의 구현예들에서, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배 같은 식물 속 니코틴 수준은 예를 들면, 적어도 약 5%까지 조절될 수도 있다(예, 감소). 소정의 구현예들에서, 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배 같은 식물 속 총 TSNA 수준은 예를 들면, 적어도 약 5%까지 조절될 수도 있으며(예, 감소), 녹색 잎, 적절하게는 건조 잎 또는 건조 담배 같은 식물 속 니코틴 수준은 예를 들면, 적어도 약 5%까지 조절될 수도 있다(예, 감소).

[0209] 또 다른 측면은, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 또는 세포로부터 유도되었거나 유도가능한 건조 잎 또는 건조 담배 같은 건조 식물 재료에 관한 것으로, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드의 하나 이상의 발현 또는 그에 따라 인코딩된 단백질의 활성이 감소되고 상기 폴리펩티드(들)의 발현 또는 활성이 조절되지 않은 대조군 식물에 비해 질산염 및/또는 NNK 수준이 적어도 5%까지 감소된다. 소정의 구현예들에서, NNN의 수준은 실질적으로 동일할 것이다.

[0210] 또 다른 측면은 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 건조 식물 재료, 예컨대 건조 잎 또는 건조 담배에 관한 것이며, 대조군 식물에 비해 적어도 5% 감소되는 질산염 및/또는 NNK 수준을 갖는다. 소정의 구현예들에서, NNN의 수준은 실질적으로 동일할 것이다. 소정의 구현예들에서, 건조 식물 재료 속 총 TSNA의 수준은 또한 예를 들면 적어도 약 5% 감소될 수도 있다. 소정의 구현예들에서, 건조 식물 재료 속 니코틴의 수준은 또한 예를 들면 적어도 약 5% 감소될 수도 있다. 소정의 구현예들에서, 건조 식물 재료 속 총 TSNA의 수준은 또한, 예를 들면 적어도 약 5% 감소될 수도 있고, 건조 식물 재료 속 니코틴의 수준은 또한 예를 들면 적어도 약 5% 감소될 수도 있다.

[0211] 또 다른 측면에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 또는 식물 세포가 제공되는데, 본원에 기재된 폴리펩티드의 하나 이상의 발현이 대조군 또는 야생형 식물에 비해 감소되고, (i) 질산염 함량은 약 7mg/g 이하 - 예컨대, 약 6.9mg/g 이하, 약 6.8mg/g 이하, 약 6.7mg/g 이하, 약 6.6mg/g 이하, 약 6.5mg/g 이하, 약 6.4mg/g 이하, 약 6.3mg/g 이하, 약 6.2mg/g 이하, 약 6.1mg/g 이하, 또는 약 6mg/g 이하이고; 및 (ii) NNK 함량은 약 110ng/g 이하 - 예컨대, 약 109ng/g 이하, 약 108ng/g 이하, 약 107ng/g 이하, 약 106ng/g 이하, 약 105ng/g 이하, 약 104ng/g 이하, 약 103ng/g 이하, 약 102ng/g 이하, 약 101ng/g 이하, 또는 약 100ng/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 니코틴의 수준은 약 30mg/g 이하 - 예컨대, 약 29.9mg/g 이하, 약 29.8mg/g 이하, 약 29.7mg/g 이하, 약 29.6mg/g 이하, 약 29.5mg/g 이하, 약 29.4mg/g 이하, 약 29.3mg/g 이하, 약 29.2mg/g

이하, 약 29.1mg/g 이하, 또는 약 29mg/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 총 TSNA 함량은 약 250ng/g 이하 - 예컨대, 약 240ng/g 이하, 약 230ng/g 이하, 약 220ng/g 이하, 약 210ng/g 이하, 약 200ng/g 이하, 약 190ng/g 이하, 약 180ng/g 이하, 약 170ng/g 이하, 약 160ng/g 이하, 또는 약 150ng/g 이하이다.

[0212] 또 다른 측면에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 잎이 제공되는데, 본원에 기재된 폴리펩티드의 하나 이상의 발현이 대조군 또는 야생형 잎에 비해 감소되고, (i) 질산염 함량은 약 7mg/g 이하 - 예컨대, 약 6.9mg/g 이하, 약 6.8mg/g 이하, 약 6.7mg/g 이하, 약 6.6mg/g 이하, 약 6.5mg/g 이하, 약 6.4mg/g 이하, 약 6.3mg/g 이하, 약 6.2mg/g 이하, 약 6.1mg/g 이하, 또는 약 6mg/g 이하이고; 및 (ii) NNK 함량은 약 110ng/g 이하 - 예컨대, 약 109ng/g 이하, 약 108ng/g 이하, 약 107ng/g 이하, 약 106ng/g 이하, 약 105ng/g 이하, 약 104ng/g 이하, 약 103ng/g 이하, 약 102ng/g 이하, 약 101ng/g 이하, 또는 약 100ng/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 니코틴의 수준은 약 30mg/g 이하 - 예컨대, 약 29.9mg/g 이하, 약 29.8mg/g 이하, 약 29.7mg/g 이하, 약 29.6mg/g 이하, 약 29.5mg/g 이하, 약 29.4mg/g 이하, 약 29.3mg/g 이하, 약 29.2mg/g 이하, 약 29.1mg/g 이하, 또는 약 29mg/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 총 TSNA 함량은 약 250ng/g 이하 - 예컨대, 약 240ng/g 이하, 약 230ng/g 이하, 약 220ng/g 이하, 약 210ng/g 이하, 약 200ng/g 이하, 약 190ng/g 이하, 약 180ng/g 이하, 약 170ng/g 이하, 약 160ng/g 이하, 또는 약 150ng/g 이하이다.

[0213] 또 다른 측면에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 건조 식물 재료, 예컨대 건조 잎 또는 건조 담배가 제공되는데, 본원에 기재된 폴리펩티드의 하나 이상의 발현이 대조군 또는 야생형 건조 식물 재료에 비해 감소되고, (i) 질산염 함량은 약 7mg/g 이하 - 예컨대, 약 6.9mg/g 이하, 약 6.8mg/g 이하, 약 6.7mg/g 이하, 약 6.6mg/g 이하, 약 6.5mg/g 이하, 약 6.4mg/g 이하, 약 6.3mg/g 이하, 약 6.2mg/g 이하, 약 6.1mg/g 이하, 또는 약 6mg/g 이하이고; 및 (ii) NNK 함량은 약 110ng/g 이하 - 예컨대, 약 109ng/g 이하, 약 108ng/g 이하, 약 107ng/g 이하, 약 106ng/g 이하, 약 105ng/g 이하, 약 104ng/g 이하, 약 103ng/g 이하, 약 102ng/g 이하, 약 101ng/g 이하, 또는 약 100ng/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 니코틴의 수준은 약 30mg/g 이하 - 예컨대, 약 29.9mg/g 이하, 약 29.8mg/g 이하, 약 29.7mg/g 이하, 약 29.6mg/g 이하, 약 29.5mg/g 이하, 약 29.4mg/g 이하, 약 29.3mg/g 이하, 약 29.2mg/g 이하, 약 29.1mg/g 이하, 또는 약 29mg/g 이하이다. 소정의 구현예들에서, 총 TSNA 함량은 약 250ng/g 이하 - 예컨대, 약 240ng/g 이하, 약 230ng/g 이하, 약 220ng/g 이하, 약 210ng/g 이하, 약 200ng/g 이하, 약 190ng/g 이하, 약 180ng/g 이하, 약 170ng/g 이하, 약 160ng/g 이하, 또는 약 150ng/g 이하이다.

[0214] 적절하게는 상기 식물 또는 그 부분(예를 들어, 잎)의 외관은 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 적절하게는, 식물은 담배 식물이다.

[0215] 또한 구현예들은 대조군 식물에 비해 조절된 수준의 질산염 및/또는 NNK 및/또는 NNN 및/또는 TSNA 및/또는 니코틴을 갖는 식물 또는 식물 성분(예를 들면, 잎- 예컨대 녹색 잎 또는 건조 잎 - 또는 담배)을 야기할 수 있는 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 하나 이상의 발현 또는 활성을 조절하기 위해 변형된 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물을 생산하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0216] 유리하게는, 본원에 기재한 방법에 따라서 얻어지는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물은 대조군 식물에 대한 시각적인 외관과 유사하거나 또는 실질적으로 동일한 것이다. 한 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 잎 중량은 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 한 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 잎 개수는 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 한 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 잎 중량 및 잎 개수는 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 한 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 줄기 높이는 예를 들어, 현장 이식 뒤 한 달, 두 달, 세 달 이상 또는 토핑 뒤 10일, 20일, 30일 또는 36일 이상에서, 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 예를 들어, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 줄기 높이는 대조군 식물의 줄기 높이보다 작지 않다. 또 다른 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 엽록소 함량은 대조군 식물과 실질적으로 유사하다. 또 다른 구현예에서, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 줄기 높이는 실질적으로 대조군 식물과 동일하고 그리고 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 엽록소 함량은 실질적으로 대조군 식물과 동일하다. 다른 구현예에서, 비-자연 발생 돌연변이 또는 형질전환 식물의 잎의 크기 또는 형태 또는 수 또는 착색은 실질적으로 대조군 식물과 동일하다. 적절하게는, 식물은 담배 식물이다.

[0217] 또 다른 측면에서, 식물의 부분(예를 들어, 잎-예컨대 건조 잎-또는 담배) 속의 질산염 및/또는 적어도 NNK의 양을 조절하는(예, 감소) 방법으로, (i) 폴리펩티드(본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 하나 이상의 발현 또는 활성을 조절하는(예, 감소) 단계로, 여기서 적절하게는 상기 폴리펩티드(들)은 본원에 기재된 대응하는 폴리뉴

클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 단계; (ii) (i) 단계에서 얻은 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 부분 (예를 들어, 잎-예컨대 건조 잎-또는 담배)의 적어도 일부분 내의 질산염 및/또는 적어도 NNK 함량을 측정하는 단계; 그리고 (iii) 상기 질산염 및/또는 적어도 NNK 함량이 대조군 식물에 비해 조절된(예. 감소) 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물을 식별하는 단계를 포함한다. 적절하게는, 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 시각적인 외관은 대조군 식물과 실질적으로 동일하다. 적절하게는, 식물은 담배 식물이다.

[0218] 다른 측면에서, 건조 식물 재료 - 예컨대 건조 잎의 적어도 일부분 속의 질산염 및/또는 적어도 NNK의 양을 조절하는(예, 감소) 방법으로, (i) 폴리펩티드(본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 하나 이상의 발현 또는 활성을 조절하는(예, 감소) 단계로, 여기서 적절하게는 상기 폴리펩티드(들)은 본원에 기재된 대응하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 단계; (ii) 식물 재료-예컨대 상기 잎 중 하나 이상을 수확하고 일정 시간 동안 건조시키는 단계; (iii) (ii) 단계에서 얻은 건조 식물 재료의 적어도 일부분 내의 질산염 및/또는 적어도 NNK 함량을 측정하는 단계; 그리고 (iv) 상기 질산염 및/또는 적어도 NNK 함량이 대조군 식물에 비해 조절된(예, 감소) 건조 식물 재료를 식별하는 단계를 포함한다.

[0219] 대조군 식물에 비해 발현의 증가는 약 5% 내지 약 100%, 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100% 이상의 증가 - 예컨대 200% 또는 300% 이상일 수도 있으며, 전사 활성 또는 단백질 발현 또는 둘 다의 증가를 포함한다.

[0220] 대조군 식물에 비해 활성의 증가는 약 5% 내지 약 100%, 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100% 이상의 증가 - 예컨대 200% 또는 300% 이상일 수도 있다.

[0221] 대조군 식물에 비해 발현의 감소는 약 5% 내지 약 100%, 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100%의 감소일 수도 있으며, 전사 활성 또는 단백질 발현 또는 둘 다의 감소를 포함한다.

[0222] 대조군 식물에 비해 활성의 감소는 약 5% 내지 약 100%, 또는 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 100%의 감소일 수도 있다.

[0223] 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 재조합 구성체는 관심있는 식물 중, 적절하게는 담배에서의 효소의 발현을 조절하기 위해서 사용될 수 있다.

[0224] 많은 폴리뉴클레오티드 기반 방법은 식물에서의 유전자 발현을 증가시키기 위해서 사용될 수 있다. 실시예에 의해서, 구성체, 벡터 또는 발현 벡터는 형질전환될 식물과 상용성이 있는 것으로 식물에서 유전자를 과발현시킬 수 있는 상류의 프로모터와 함께 관심의 유전자를 포함한다. 예시적인 프로모터는 본원에 기재되어 있다. 형질 전환에 따라서 그리고 적절한 조건 하에서 성장할 때, 프로모터는 식물 또는 그의 특이적 조직에서의 효소의 수준을 조절(예를 들어 감소)하기 위하여 발현을 유도할 수 있다. 하나의 예시적인 구현예에서, 식물에서 유전자를 과발현시키기 위하여 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 (또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)을 운반하는 벡터가 생성된다. 벡터는 형질전환유전자의 상류에 식물에서 모든 조직에서의 구성적인 발현을 유도하는 꽃양배추 모자이크 바이러스 35S 프로모터와 같은 적절한 프로모터를 가진다. 벡터는 또한 형질전환된 캘리(calli) 및 세포주를 선별하기 위한 항생제 내성 유전자를 가진다.

[0225] 따라서 다양한 구현예는 폴리뉴클레오티드의 다중 사본을 식물 유전체로 통합시켜서 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 발현 수준을 조절(예를 들어 감소)하기 위한 방법에 관한 것으로, 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결되어 있는 프로모터를 포함하는 발현 벡터로 식물 세포 숙주를 형질전환하는 것을 포함한다. 재조합 폴리뉴클레오티드에 의해서 인코딩된 폴리펩티드는 고유한 폴리펩티드이거나 세포에 이형일 수 있다.

[0226] 본원에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 돌연변이 대립 유전자를 운반하는 담배 식물은 유용한 계통, 변종 및 혼성체를 형성하기 위하여 식물 육종 프로그램에 사용될 수 있다. 특히, 돌연변이 대립유전자는 상술한 상업적으로 중요한 변종으로 침투(introgress)된다. 본원에 기재된 비-자연 발생 식물 또는 형질전환 식물을 상이한 유전자 동일성을 포함하는 식물과 교배하는 것을 포함하는 식물 육종 방법이 제공된다. 방법은 추가로 바람직한 유전적 특성 또는 유전적 배경을 가지는 후손이 얻어질 때까지 후

손 식물을 다른 식물과 교배시키는 단계 그리고 선택적으로 반복 교배하는 단계를 더 포함할 수도 있다. 이러한 육종 방법에 의해 작용하는 한가지 목적은 바람직한 유전적 특성을 특히 상업적으로 관심이 있는 다른 변종, 육종 계통, 혼성체 또는 재배 품종에 도입시키기 위한 것이다. 또 다른 목적은 단일 식물 변종, 계통, 혼성체 또는 재배 품종에서의 상이한 유전자의 유전자 변형의 적층(stack)을 용이하게 하기 위한 것이다. 종내 교배뿐만 아니라 종간의 교배가 고려되고 있다. 이러한 교배로부터 발생하는 후손 식물은 또한 육종 계통으로도 지칭되며, 이들은 본 발명의 비-자연 발생 식물의 실시예이다.

[0227] 한 구현예에서, 비-자연 발생 담배 식물을 생성하기 위한 방법이 제공되고, (a) 후손 담배 종자를 얻기 위해서 돌연변이 또는 형질전환 담배 식물을 제2 담배 식물로 교배시키는 단계; (b) 비-자연 발생 담배 식물을 얻기 위해서 식물 성장 조건 하에서 후손 담배 종자를 성장시키는 단계를 포함한다. 본 방법은 추가로 (c) 후손 담배 종자를 얻기 위해서 비-자연 발생 담배 식물의 이전 세대를 그 자체 또는 또 다른 담배 식물과 교배시키는 단계; (d) 추가적인 비-자연 발생 담배 식물을 얻기 위해서 식물 성장 조건 하에서 단계 (c)의 후손 담배 종자를 성장시키는 단계 그리고 (e) 비-자연 발생 담배 식물의 추가적인 세대를 얻기 위해서 단계 (c)와 (d)를 여러 번 계속 교차시키고 성장시키는 단계를 포함한다. 본 방법은 선택적으로 단계 (a) 이전에 특이적이고 돌연변이 또는 형질전환 식물과 동일하지 않은 유전적 동일성을 가지는 부모식물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 육종 프로그램에 따라서, 비-자연 발생 담배 식물의 세대를 생성하기 위해 교배 및 성장 단계를 0회 내지 2회, 0회 내지 3회, 0회 내지 4회, 0회 내지 5회, 0회 내지 6회, 0회 내지 7회, 0회 내지 8회, 0회 내지 9회, 또는 0회 내지 10회 반복한다. 역교배는 부모 중 하나의 그것과 가까운 유전적 동일성을 가지는 다음 세대에서의 후손 식물을 얻기 위해 후손이 그의 부모 또는 그의 부모와 유전적으로 동일한 또 다른 식물과 교배되는 방법의 예시이다. 식물 육종, 특히 담배 식물 육종을 위한 기술은 주지되어 있고 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 본 방법은 추가로 이러한 방법에 의해서 생성되는 비-자연 발생 담배 식물을 제공한다. 소정의 구현예들은 상기 식물을 선별하는 단계를 배제한다.

[0228] 본원에서 설명하는 방법의 일부 구현예에서, 육종으로부터 발생하는 계통 및 변종 유전자를 위한 스크리닝은 표준 현장 절차를 사용해서 현장에서 평가된다. 본래의 돌연변이를 유발하지 않는 부모를 포함하는 대조군 표현형이 포함되고 개체는 무작위의 완전한 블록 설계 또는 다른 적절한 현장 설계로 현장에 배열되어 있다. 담배의 경우, 표준 작물학적인 관행이 사용되는데 예를 들어 담배가 건조 이전과 그 동안의 화학적 및 다른 일반적인 테스트를 위해 수확되고, 계량되고, 그리고 샘플링된다. 데이터의 통계학적인 분석이 수행되어서 부모 계통에 대한 선택된 계통의 유사성을 확인할 수 있다. 선택된 식물의 세포유전학적 분석은 경우에 따라서 수행되어서 염색체 조성 및 염색체 쌍 관계를 확인할 수 있다.

[0229] DNA 지문분석, 단일 뉴클레오타이드 다형성, 마이크로새틀라이트 마커, 또는 유사한 기술은 본원에 기재된 바와 같은, 유전자의 돌연변이 대립유전자를 전달 또는 육종하기 위해서 마커-보조 선택(MAS) 육종 프로그램에 사용될 수 있다. 예를 들어, 육종자는 작물학상으로 바람직한 유전자형과 돌연변이를 포함하는 유전자형을 혼성화하여 분리된 개체군들을 형성할 수 있다. F2 또는 역교배 세대에서의 식물은 본원에 기재된 기술 중 하나를 이용해서, 유전체 서열 또는 그의 단편으로부터 개발되는 마커를 이용해서 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 대립유전자를 가지는 것으로 확인된 식물은 역교배되거나 자가수분되어서 스크리닝될 두번째 개체군을 형성할 수 있다. 예상되는 유전 패턴 또는 사용되는 MAS 기술에 따라, 원하는 각각의 식물의 확인을 보조하기 위하여 역교배의 각각의 주기 전에 선택된 식물을 자가-수분하는 것이 필요하다. 역교배 또는 다른 육종 절차는 반복되는 부모의 원하는 표현형이 복구될 때까지 반복될 수 있다.

[0230] 본 기재에 따라, 육종 프로그램에서, 성공적인 교배는 수정된 F1 식물을 생산한다. 선택된 F1 식물은 부모 중 하나와 교배될 수 있고, 그리고 첫번째 역교배 세대 식물은 변종 유전자 발현(예를 들어, 유전자의 null 버전)을 위한 재검증된 개체군을 생산하기 위해서 자가수분 된다. 역교배, 자가 수분 및 스크리닝의 과정은 예를 들어, 마지막 스크리닝이 반복되는 부모에 생식력이 있고, 합리적으로 유사한 식물을 생산할 때까지 적어도 4번 반복된다. 바람직하다면, 식물은 자가수분되고 후손은 변종 유전자 발현을 나타내는 식물을 확인하기 위해서 그 이후에 다시 스크리닝된다. 일부 구현예에서, F2 세대의 식물 개체군은 변종 유전자 발현을 위해 스크리닝되고, 예를 들어, 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 서열 정보를 기초로 하여 프라이머를 가지는 PCR 방법을 사용해서, 표준 방법에 따라서 유전자의 부재로 인해, 예를 들면, 식물은 폴리펩티드를 발현하는 것이 실패하는 것으로 확인된다.

[0231] 혼성체 담배 변종은 첫번째 변종의 교배모수(female parent) 식물(즉, 종자 부모(seed parent))의 자가수분을 방지함으로써, 교배모수 식물을 수정시키는 두번째 변종의 옹성 부모 식물로부터의 수분을 허용함으로써, 그리고 F1 혼성체 종자를 교배모수 식물에 형성함시킴으로써 제조될 수 있다. 교배모수 식물의 자가수분은 꽃 발생

의 초기단계에 꽃을 제거함으로써 억제될 수 있다. 선택적으로, 융성불임성의 형태를 통해 교배모수 식물의 꽃가루 형성을 방지할 수 있다. 예를 들어, 융성불임성은 세포질 융성불임성(CMS) 또는 이식 유전자가 소포자 생성 및/또는 꽃가루 형성, 또는 자기 불화합성을 억제하는 형질전환 융성불임성에 의해 생성될 수 있다. CMS가 포함된 교배모수 식물은 특히 유용하다. 교배모수 식물이 CMS인 구현예에서, 꽃가루는 융성가임 식물로부터 수확되고, 교배모수 식물의 암술머리에 수동적으로 적용된다. 그리고 얻어진 F1 종자가 수확된다.

[0232] 본원에 기재된 변종과 계통은 단일 교배 담배 F1 혼성체를 형성하는데 사용될 수 있다. 이러한 구현예에서, 부모 변종의 식물은 융성 친 식물에서 교배모수 식물로 자연적 교배수분을 촉진시키기 위해 실질적으로 동형인 인접한 단일 개체군으로써 자랄 수 있다. 교배모수 식물에서 형성된 F1 종자는 선택적으로 기존의 방법으로 수확된다. 대량으로 두 부모 식물 품종을 재배할 수 있고, 교배모수에 의해 형성된 F1 혼성체 종자 및 자가 수분의 결과로 인한 융성 친에 형성된 종자와의 조합을 수확할 수 있다. 대안으로, 삼원 교혼성체는 단일 교배 F1 혼성체가 교배모수으로써 사용되고, 다른 융성 친과 교배되는 경우 수행될 수 있다. 다른 대안으로, 이중-교배 혼성체는 두 개의 다른 단일 교배의 F1 후손이 그들 스스로 교배되는 경우 생성된다.

[0233] 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물의 개체는 원하는 특성이나 표현형을 가지는 개체군을 스크리닝하거나 또는 선별할 수 있다. 예를 들어, 단일 형질전환 경우의 후손의 개체군은 그에 의해서 인코딩되는 폴리펩티드의 원하는 수준의 발현 또는 활성을 갖는 식물을 위해 스크리닝할 수 있다. 물리적, 생화학적 방법은 발현 또는 활성 수준을 식별하는 데 사용될 수 있다. 이것은 폴리뉴클레오티드의 탐지를 위한 서던 분석 또는 PCR 증폭; RNA 전사체를 탐지하기 위한 노던블롯, S1 RNase 보호, 프라이머 신장법 또는 RT-PCR 증폭; 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드의 효소 또는 리보자임 활성을 탐지하기 위한 효소 분석법; 및 폴리펩티드를 검출하기 위한 단백질 겔 전기천공법, 웨스턴블롯, 면역침강법, 및 효소-연결 면역분석법을 포함한다. 가시적 분자결합화, 효소 염색, 및 면역 염색법과 같은 다른 기술들은 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드의 존재 또는 발현을 검출하는데 사용될 수 있다.

[0234] 하나 이상의 제조합 폴리뉴클레오티드, 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 구성체, 하나 이상의 이중가닥의 RNA, 하나 이상의 컨주게이트 또는 하나 이상의 벡터/발현 벡터를 포함하는 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물 세포 및 식물이 본원에 기재되어 있다.

[0235] 제한 없이, 본원에 기재된 식물은 본 발명에 따라서 발현 또는 활성이 조절되기 전후에 다른 목적을 위해서 변형될 수 있다. 하나 이상의 다음 유전적 변형은 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물체에 존재할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 질소 대사 중간체의 변환에 관여하는 하나 이상의 유전자는 조절되어, 건조시, 대조군 식물 또는 그의 부분보다, 적어도 하나의 담배 특이 니트로사민의 수준이 낮은 식물 또는 식물의 부분(담뱃잎 같은)을 생산한다. 조절될 수 있는 유전자의 비제한적인 예는 니코틴에서 노르니코틴으로의 변환에 참여하는 CYP82E4, CYP82E5 및 CYP82E10과 같은 니코틴 탈메틸화제를 인코딩하는 유전자를 포함하고, W02006091194, W02008070274, W02009064771 및 PCT/US2011/021088에 기재되어 있다. 한 구현예에서, 중금속 흡수 또는 중금속 전달에 관여하는 하나 이상의 유전자가 조절되어, 변형(들) 없는 대조군 식물 또는 그의 부분보다 낮은 중금속 함유량을 가지는 식물 또는 식물의 부분(잎과 같은)을 생산한다. 이들에만 제한하는 것은 아니지만, 예를 들어 양이온 확산 촉진자(CDF)와, Irt와 같은 단백질(ZIP)인 Zrt과, 양이온 교환체(CAX) 과, 구리 운반자(CORT), 중금속 P 형 ATP 분해효소(예를 들어, W02009074325에 설명된 HMAs) 과, 자연적 저항성 관련 내식세포 단백질(NRAMP)의 동족체의 패밀리 및 카드뮴 같은 중금속의 수송에 관여하는 ATP 결합(ABC) 수송체(예를 들어, W02012/028309에 설명된 MRPs)의 유전자를 포함하는데, 여기서 사용된 중금속의 용어는 전이 금속을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 중금속이란 용어는 전이 금속을 포함한다. 다른 조절의 예는 체조제 저항성을 포함하며, 예를 들면, 글리포세이트는 광범위 스펙트럼의 체조제의 활성 성분이다. 글리포세이트 저항성 형질전환 식물은 *aroA* 유전자(*췌티푸스균* 및 *E.coli*에서 글리포세이트 EPSP 합성효소)를 전이시킴으로써 개발되었다. 솔 포닐우레아 저항성 식물은 애기장대의 돌연변이 *ALS*(아세트락타이트 합성효소)를 형질전환시킴으로써 생성되었다. 돌연변이 *긴털비름*에서 광계 II 의 OB 단백질은 식물에 형질전환되어 아트라진 저항성 형질전환 식물을 생산하였다. 그리고 브로목시닐 내성 형질전환 식물은 세균 *페렴간균*에서 *bxn* 유전자를 삽입하여 생산된다. 다른 예시적인 변형에 의하여 곤충 저항성 식물이 야기된다. *바실러스 튜링겐시스*(Bt) 독소는, 피라미드식 *cry1Ac* 및 *cry1C* Bt 유전자가 각각 단일 단백질에 저항성 있는 배추좀나방을 조절하여 저항성 곤충의 진화를 명백히 지연시키는 브로콜리에서 최근에 기술된 바와 같이, Bt 저항성 해충의 출현을 지연시키는 효과적인 방법을 제공할 수 있다. 또 다른 예시적인 변형은 병원체(예를 들어, 바이러스, 세균, 곰팡이)로 인한 질병에 저항하는 식물을 야기한다. *Xa21* 유전자(세균성 마름병에 저항성)를 발현하는 식물과 Bt 융합 유전자 및 키티나제 유전자(노란 줄기 나무좀에 저항성 및 다발에 내성) 둘 다 발현된 식물이 제조된 바 있다. 또 다른 예시적인 변형은 융성불

임성과 같은 생식 능력을 바꾸는 결과를 초래한다. 또 다른 예시적인 변형은 비 생물적 스트레스(예를 들면, 가뭄, 온도, 염도)에 내성이 있는 식물을 야기하고, 내성 형질전환 식물은 애기장대로부터 아실 글리세롤 포스페이트 효소가 전이됨으로써 생산된다. 만니톨 및 소르비톨의 합성에 관여하는 만니톨 탈수소효소 및 소르비톨 탈수소효소를 코딩하는 유전자는 가뭄 저항성을 향상시킨다. 또 다른 예시적인 변형은 인간에게 유리한 면역 특성을 가지는 단백질을 생산하는 식물을 야기한다. 예를 들어, N- 글리칸에 알파-1,3에 결합된 푸코오스 잔기, 베타-1,2에 결합된 크실로오스 잔기, 또는 둘 다 실질적으로 결핍된 단백질을 생산할 수 있는 식물은 유용할 것이다. 다른 예시적 변형은 저장 단백질과 기름이 증가된 식물, 광합성 효율이 향상된 식물, 저장수명이 늘어난 식물, 탄수화물 함량이 향상된 식물, 및 곰팡이 저항성 식물; 알칼로이드의 생합성에 관여하는 효소를 코딩하는 식물을 야기할 수 있다. S-아데노실-L-메티오닌(SAM) 및/또는 시스타티오닌 감마 합성효소(CGS)의 발현이 조절된 형질전환 식물이 또한 고려된다.

[0236] 하나 이상의 이러한 형질들은 다른 담배 재배종으로부터 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물 내로 이입되거나 또는 곧바로 형질전환(transform)될 수 있다. 본 발명의 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물 내로의 형질(들)의 이입은 본 기술분야에 공지된 모든 식물 육종 방법, 예를 들어, 계통육종법(pedigree breeding), 역교배(backcrossing), 반수체 육종(doubled-haploid breeding) 등(Wernsman, E. A, and Rufty, R. C. 1987. Chapter Seventeen. Tobacco. Pages 669-698 In: *Cultivar Development*. Crop Species. W. H. Fehr (ed.), MacMillan Publishing Co, Inc., New York, N.Y 761 pp. 참조)에 의하여 수행될 수 있다. 상기 언급한 분자생물학-기반의 기술들, 특히 RFLP 및 마이크로세틀라이트 마커들이 그러한 역교배에서 자손(progeny)들이 반복친(recurrent parent)과 가장 높은 유전적 동일성을 가지는지 확인하기 위하여 사용될 수 있다. 이는 반복친과 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 99% 유전적 동일성을 가진, 더욱더 바람직하게는 반복친과 유전적으로 동일한, 그리고 공여친(donor parent)으로부터 이입된 형질을 추가로 포함하는 담배 품종들의 생산을 가속화하게 해 준다. 그러한 유전적 동일성의 확인은 본 기술분야에 공지된 분자 마커들에 기초할 수 있다.

[0237] 최종 역교배는 전이되는 핵산(들)의 순수한 육종 자손을 제공하기 위해 자가교배될 수 있다. 도출되는 식물들은 일반적으로 본 발명의 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 담배 식물들의 모든 형태학적 및 생리학적 특징들, 및 추가적으로 전이된 형질(들)을 본질적으로 가진다(예를 들어, 하나 이상의 단일 유전자 형질들). 적절한 시험 프로토콜을 결정하기 위해, 정확한 역교배 프로토콜은 바뀌는 형질에 의존할 것이다. 비록 전이되는 형질이 우성 대립 유전자일 경우 역교배 방법들이 단순화되지만, 열성 대립 유전자 역시 전이될 수 있다. 이 경우에, 원하는 형질이 성공적으로 전이되었는지 여부를 결정하기 위해 자손에 대해 시험을 진행할 필요가 있을 수 있다.

[0238] 질산염 및/또는 그 안의 적어도 NNK 함량 조절을 위해 폴리뉴클레오티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 발현 정도가 조절된 돌연변이 식물들, 비-자연 발생 식물들 또는 형질전환 식물들, 또한 바이오매스의 다양한 구현예가 제공된다.

[0239] 그러한 식물들의 일부, 특히 담배 식물들, 그리고 더욱 특히 담배 식물들의 잎몸(leaf lamina) 및 주맥(midrib)이 에어로졸 형성 재료들, 에어로졸 형성 장치들, 흡연 물품, 흡연가능한 물품, 무연(smokeless) 제품, 및 담배 제품을 비제한적으로 포함하는 다양한 소비성 제품의 제조에 도입되거나 사용될 수 있다. 에어로졸 형성 재료들의 예는 비제한적으로 담배 조성물들, 담배들, 담배 추출물, 대담배(cut tobacco), 컷 필터(cut filter), 말린 담배, 팽창 담배(expanded tobacco), 균질화된 담배, 재구성(reconstituted) 담배, 및 파이프 담배들을 포함한다. 흡연 물품 및 흡연가능한 물품은 에어로졸 형성 장치들의 종류이다. 흡연 물품 또는 흡연가능한 물품의 예는 비제한적으로 쥘렌(cigarette), 소형엽쥘렌(cigarillos), 및 여송연(cigar)을 포함한다. 무연 제품의 예는 씹는 담배류 및 코담배류를 포함한다. 특정 에어로졸 형성 장치에서는, 연소 대신에, 담배 조성물 또는 다른 에어로졸 형성 재료가 하나 이상의 전기 가열 요소들에 의해 가열되어 에어로졸을 생성한다. 다른 종류의 가열 에어로졸 형성 장치에서는, 가연성 연료 또는 열원으로부터 물리적으로 분리되어 열원의 내부, 주위 또는 하류에 위치하는 에어로졸 형성 재료로 열이 전달되어 에어로졸이 생성된다. 무연 담배 제품 및 다양한 담배-함유 에어로졸 형성 재료들은 건조 입자, 세질, 과립, 분말 또는 슬러리의, 다른 재료 상에 증착된, 다른 재료와 혼합된, 다른 재료에 둘러싸인 또는 박편, 필름, 타블렛, 거품, 또는 구슬과 같은 모든 형태의 다른 재료들과 결합된 담배를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 '연기'는 흡연 물품, 예컨대 쥘렌에 의해서, 또는 에어로졸 형성 물질을 연소하여 생산되는 에어로졸의 유형을 설명하는 데 사용된다.

[0240] 한 구현예에서, 본원에 기재된 돌연변이, 형질전환 및 비-자연 발생 담배 식물들로부터 건조된 식물 재료가 또한 제공될 수 있다. 녹색 담뱃잎들을 건조하는 공정들은 음건(air-curing), 화건(fire-curing), 화력 건조

(flue-curing) 및 양건(sun-curing)을 비제한적으로 포함하는 본 기술분야에 공지된 기술들이다. 녹색 담배잎들을 건조하는 공정은 수확된 담배의 종류에 의존한다. 예를 들어, 버지니아 플루(Virginia flue)(bright) 담배는 일반적으로 화력 건조되며, 버ल्ली(Burley) 및 특정 어두운 색깔의 종들은 보통 음건하고, 그리고 파이프 담배, 씹는 담배, 및 코담배들은 보통 화건한다.

- [0241] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 돌연변이 담배 식물, 형질전환 담배 식물 또는 비-자연 발생 담배 식물의 잎들, 바람직하게는 건조된 잎을 포함하는 담배-함유 에어로졸 형성 재료를 포함하는 담배 제품이 기술된다. 본원에 기재된 담배 제품은 변형되지 않은 담배를 추가로 포함할 수 있는 혼합 담배 제품일 수 있다.
- [0242] 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 NNK 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100% - 예컨대 약 200% 또는 300% - 낮을 수도 있다.
- [0243] 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 NNN 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100% - 예컨대 약 200% 또는 300% - 낮을 수도 있다.
- [0244] 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 질산염 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100% - 예컨대 약 200% 또는 300% - 낮을 수도 있다.
- [0245] 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 니코틴 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100% - 예컨대 약 200% 또는 300% - 낮을 수도 있다. 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 니코틴 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 대략 동일할 수도 있다.
- [0246] 이들 흡연가능한 물품 및 무연 물품 그리고 이들의 에어로졸 내의 총 TSNA 양은 비-돌연변이, 비-자연 발생 또는 비-형질전환 대조군들로부터 유도된 소비 제품과 비교할 때 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 및 100% - 예컨대 약 200% 또는 300% - 낮을 수도 있다.
- [0247] 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물들은 다른 용도들, 예를 들어, 농업에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 돌연변이, 비-자연 발생 또는 형질전환 식물들은 동물 사료 또는 인간 음식 제품을 만들기 위해 사용될 수 있다.
- [0248] 본 발명은 또한 본원에 기재된 돌연변이 식물, 비-자연 발생 식물, 또는 형질전환 식물을 재배하고, 그리고 재배된 식물들로부터 종자를 채취하는 것을 포함하는 종자의 생산 방법들을 제공한다. 본원에 기재된 식물의 종자는 본 기술분야에 공지된 수단들에 의하여 유지되고 포장 재료에 의하여 포장되어 제조품을 형성할 수 있다. 종이 및 천과 같은 포장 재료들은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 종자의 포장은 라벨, 예를 들어, 내부의 종자의 유형을 기재한 포장 재료에 고정된 태그 또는 라벨, 포장 위에 프린트된 라벨을 포함할 수 있다.
- [0249] 식별, 선발, 또는 교배를 위한 식물의 유전자형 검사(genotyping)를 위한 조성물, 방법 및 키트는 폴리뉴클레오티드 샘플 내 폴리뉴클레오티드(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)의 존재를 감지하는 수단을 포함할 수 있다. 따라서, 하나 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드들의 적어도 일부를 특이적으로 증폭하기 위한 하나 이상의 프라이머들과 선택적으로 하나 이상의 탐침들 그리고 선택적으로 증폭 또는 감지를 수행하기 위한 하나 이상의 시약을 포함하는 것으로 기술된다.
- [0250] 따라서, 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드에 상응하는 약 10 이상의 인접 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전자 특이적 올리고뉴클레오티드 프라이머들 또는 탐침들이 개시되었다. 상기 프라이머들 또는 탐침들은 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드(들)에 혼성화(예를 들어, 특이적으로 혼성화)하는 약 15, 20, 25, 30, 40, 45 또는 50 이상의 인접 뉴클레오티드들을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 일부 구현예들에서, 프라이머들 또는 탐침들은 유전자 식별(예를 들어, 서던(Southern) 혼성화) 또는 분리(예를 들어, 세균 콜로니 또는 박테리오파지 플라크

들의 *in situ* 혼성화) 또는 유전자 탐지(예를 들어, 핵산 증폭 또는 탐지에서의 하나 이상의 증폭 프라이머들로서)에 사용될 수 있는 약 10 내지 50 인접 뉴클레오타이드들, 약 10 내지 40 인접 뉴클레오타이드들, 약 10 내지 30 인접 뉴클레오타이드들 또는 약 15 내지 30 인접 뉴클레오타이드들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 특이적 프라이머들 또는 탐침들은 폴리뉴클레오타이드(들)의 일부 또는 전체를 증폭하거나 탐지하기 위하여 디자인되고 사용될 수 있다. 구체적인 예로서, 핵산- 예를 들어 DNA 또는 RNA를 인코딩하는 핵산 조각을 증폭하기 위한 중합효소 연쇄반응(PCR) 프로토콜에서 두 개의 프라이머가 사용될 수 있다. 중합효소 연쇄반응은 또한 핵산 서열에서 유래된 하나의 프라이머 및 핵산 서열의 상류 또는 하류의 서열- 예를 들어 프로모터 서열, mRNA 전구체의 3' 말단 또는 벡터로부터 유래된 서열에 혼성화하는 제2 프라이머를 사용하여 수행될 수 있다. 시험관 내(*in vitro*) 폴리뉴클레오타이드의 증폭을 위하여 유용한 열적 및 등온 검사법(thermal and isothermal technique)의 예는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 샘플은 본원에 기재된 식물, 식물 세포 또는 식물 재료 또는 식물, 식물 세포 또는 식물 재료로부터 유래된 담배 제품 또는 이들로부터 파생된 것일 수 있다.

[0251] 추가적인 측면에서, (a) 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 포함하는 것으로 간주되는 샘플을 제공하고; (b) 뉴클레오타이드(들)의 적어도 일부를 특이적으로 탐지하는 하나 이상의 프라이머들 또는 하나 이상의 탐침들과 상기 샘플을 접촉시키고; 그리고 (c) 증폭된 산물의 존재를 탐지하는 단계를 포함하며, 상기 증폭된 산물의 존재는 샘플 내의 폴리뉴클레오타이드(들)의 존재를 나타내는 것인, 샘플 내의 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드(들)(또는 본원에 기재된 그의 임의의 조합)를 탐지하는 방법이 또한 제공된다. 추가적인 측면에서, 폴리뉴클레오타이드(들)의 적어도 일부를 특이적으로 탐지하기 위한 하나 이상의 프라이머들 또는 탐침들의 용도가 또한 제공된다. 폴리뉴클레오타이드(들)의 적어도 일부를 특이적으로 탐지하기 위한 하나 이상의 프라이머들 또는 탐침들을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드(들)의 적어도 일부를 탐지하기 위한 키트가 또한 제공된다. 키트는 폴리뉴클레오타이드 증폭-예를 들어 중합효소 연쇄반응-을 위한 시약 또는 탐침 혼성-탐지 기술-예를 들어 서던 블롯, 노던 블롯, 인 시츄 혼성화, 또는 마이크로어레이를 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트는 항체 결합-탐지 기술, 예를 들어, 웨스턴 블롯, ELISA, SELDI 질량 분석기 또는 테스트 스트립을 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트는 DNA 서열 분석을 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트는 질산염 함량 및/또는 적어도 NNK 함량 및/또는 NNN 함량 및/또는 니코틴 함량 및/또는 총 TSNA 함량을 측정하기 위한 시약 및 설명을 포함할 수 있다. 적절하게는, 키트는 질산염 함량 및/또는 적어도 NNK 함량 및/또는 니코틴 함량 및/또는 NNN 함량 및/또는 총 TSNA 함량을 측정하기 위한 시약 및 설명을 포함할 수 있다.

[0252] 일부 구현예들에서, 키트는 기술된 방법들 하나 이상을 위한 설명을 포함할 수 있다. 기술된 키트는 유전적 동일성 측정, 계통발생학적 연구, 유전자형 검사, 하플로타이핑(haplotyping), 계통 분석 또는 식물 교배에서 특히 공우성 스코어링(co-dominant scoring)과 함께 유용할 수 있다.

[0253] 본 발명은 또한 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 식물, 식물 세포 또는 식물 재료의 유전자형 검사 방법을 제공한다. 유전자형 검사는 염색체 쌍의 상동체들을 구분하는 수단을 제공하며 식물 개체들 내에서 분리 개체(segregant)들을 구분하는데 사용될 수 있다. 분자 마커 방법들은 계통발생학적 연구, 작물의 변종들 간의 유전적 연관성 분석, 체세포 교잡종 또는 잡종(cross)의 판별, 단일 유전자 특질들에 영향을 미치는 염색체 분절들의 위치 판별, 맵(map)-기반 클로닝, 및 양적 유전 연구에 사용될 수 있다. 유전자형 분석의 구체적인 방법은 증폭산물 길이 다형성(AFLP)을 포함한 모든 분자 마커 분석 기술들이 사용될 수 있다. AFLP는 뉴클레오타이드 길이의 다양성에 의해 유발되는 증폭 단편들 사이의 차이의 산물이다. 따라서, 본 발명은 AFLP 분석과 같은 기술들을 이용하여 하나 이상의 유전자들 또는 핵산들의 분리(seggregation) 및 이들 유전자들 또는 핵산들과 유전적으로 연결된 염색체 서열들을 이해하는 수단을 제공할 수 있다.

[0254] 한 구현예에서, 본원에서 기술한 돌연변이, 형질전환 및 비자연적으로 발생한 식물들의 건조된 식물 재료가 또한 제공된다. 예를 들어, 담배잎들을 건조하는 공정들은 본 기술분야의 숙련자에게 알려져 있으며, 비제한적으로 음건, 화건, 화력 건조 및 양건을 포함한다. 녹색 담배잎들을 건조하는 공정은 수확된 담배의 종류에 의존한다. 예를 들어, 버지니아 플루(Virginia flue)(bright) 담배는 일반적으로 화력 건조되며, 버얼리(Burley) 및 특정 어두운 색깔의 종들은 보통 음건하고, 그리고 파이프 담배, 씹는 담배, 및 코담배들은 보통 화건한다.

[0255] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 돌연변이, 형질전환 및 비-자연 발생 식물 유래 식물 재료 - 예컨대 잎, 적절하게는 건조된 식물 재료를 포함하는 담배 제품을 포함하거나 또는 본원에 기재된 방법들에 의하여 생산되는 담배 제품이 기재되어 있다. 본원에 기재된 담배 제품은 변형되지 않은 담배를 추가로 포함할 수 있다.

[0256] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 돌연변이, 형질전환 및 비-자연 발생 식물들의 식물 재료, 바람직하게는 잎들-예를 들어 말린 잎들-을 포함하는 담배 제품이 기술된다. 예를 들어, 식물 재료는 담배 제품의 내부 또는 외

부에 추가될 수 있으며 연소에 의하여 희망하는 향이 발산된다. 이 구현예에 따른 담배 제품은 변형되지 않은 담배 또는 변형된 담배일 수 있다. 이 구현예에 따른 담배 제품은 본원에 기재된 유전자들 외에 하나 이상의 유전자들이 변형된 돌연변이, 형질전환 또는 비자연적으로 발생한 식물로부터 파생된 것일 수 있다.

[0257] 본 발명은 발명을 더 구체적으로 기술하기 위하여 제공되는 하기 실시예에서 추가적으로 기술된다. 본 발명을 수행하기 위하여 현재 고려되는 바람직한 형태를 제공하는 실시예들은 설명을 위한 것으로서, 발명을 한정하기 위한 것이 아니다.

[0258] **실시예**

[0259] 실시예 1: *NtCLCe-s*의 식별

[0260] *NtCLCe-s*의 식별을 위해, RT-PCR 분석 및 잠재적으로 일치하는 EST-contigs의 존재에 의해 *N. 타바쿰* 잎에서 관련 전사체를 탐지한다 (*NtCLCe-s*: NCBI_43350-v4ctg-in). Affymetrix의 맞춤형 담배 엑손 배열의 데이터 (NtPMIalg22230e1-st의 서열 탐침)를 사용해서 *NtCLCe-s*가 *N. 타바쿰*의 뿌리, 녹색 및 노화 잎에서 동등하게 발현되는지 확인한다. 또한, 저온 스트레스와 강한 카드뮴 스트레스가 *NtCLCe-s* 발현 수준에 영향을 미치지 않는 것으로 발견됨에 따라, *NtCLCe-s*가 담배 뿌리와 잎 기관에서 구성적으로 발현된다는 것을 시사한다. 구성적 *NtCLCe* 발현은 아마도 질소 동화 경로에 연결되는 색소체에서 중대한 세포 작용을 유지하는 것과 연관될 수도 있다. WoLFPSORT 소프트웨어에 따르면, *NtCLCe-s*는 색소체 막 단백질인 것으로 강하게 예측되고 있다. RNAseq 연구에 의하면 조상 *N. 실베스트리스*의 전사체의 존재를 확인한다.

[0261] 실시예 2: *NtCLCe-t* 서열의 식별

[0262] *NtCLCe-t*의 식별을 위해, RT-PCR 분석 및 잠재적으로 일치하는 EST-contigs의 존재에 의해 *N. 타바쿰* 잎에서 관련 전사체를 탐지한다. RNAseq 연구에 의하면 조상 *N. 토멘토시포르미스*에서 전사체의 존재를 확인함에 따라, 유전자 손상 및/또는 재배열 가능성으로 인해, 이질사배체(allotetraploid) 상태에 들어간 후에 *NtCLCe-t* 사본의 발현이 *N. 타바쿰*에서 손실될 가능성이 있다고 시사한다.

[0263] 실시예 3: *N. 타바쿰* 잎 내 *NtCLCe-s* 또는 *NtCLCe-t*의 발현

[0264] *CLC-Nt2-s* 및 *CLC-Nt2-t* 유전자 모두 *N. 타바쿰* 잎에서 발현되며, *N. 타바쿰* 잎에서 양쪽 전사체 모두(RT-PCR에 의해 검증된 맞춤형 담배 엑손 배열 연구) 및 이에 상응하는 EST-contigs (*CLC-Nt2-s*: MIRA_20760-v4ctg-in; *CLC-Nt2-t*: NCBI_56794-v4ctg-in). 의 존재에 의해 결정되는 바와 같다. 추가적으로 RNAseq 연구에 의하면 두 조상 *N. 실베스트리스*와 *N. 토멘토시포르미스*에서 상응하는 전사체의 존재를 확인한다.

[0265] 각각 NtPMIalg19904e2-st 및 NtPMIalg50210e2-st인, *CLC-Nt2-t* 및 *CLC-Nt2-s*에 대해 특이적인 탐침을 갖는 담배 엑손 배열로부터의 전사체 데이터를 더 주의 깊게 보면, 두 사본 모두 *N. 타바쿰*에서 차등적으로 발현되는 것을 알 수 있다. *CLC-Nt2-s*는 버얼리 뿌리(TN90)에서 저조하게 발현되고 *CLC-Nt2-t*는 일주기 리듬에 민감하다. 두 유전자는 모두 황색종 연초의 뿌리와 잎에서 발현되고 카드뮴 처리에 둔감하다.

[0266] 실시예 4: *N. 타바쿰* 내 *CLC-Nt2-t* 발현의 침묵

[0267] *N. 타바쿰*(히스 광엽)에서 *CLC-Nt2*의 암호화 서열에서 식별되고 인트론이 측부에 있는 *CLC-Nt2-s*와 100% 동일성 및 *CLC-Nt2-t*와 97% 동일성) DNA 단편 (서열번호 8)은 RNAi 접근법을 사용하여 담배에서 *CLC-Nt2* 사본 전부를 침묵시키기 위해 클로닝된다. 상응하는 DNA 단편을 제조업체(Invitrogen 사)의 설명대로 정확히 입력 벡터를 통해 게이트웨이 벡터 pB7GWIWG2(II)에 삽입시킨다. 이 벡터는 식물의 모든 조직 속의 형질전환유전자 및 카나마이신 항생제 내성에 대한 *kan* 유전자의 구성적 발현(꽃양배추 모자이크 바이러스 CaMV 35S 프로모터)에 대한 프로모터를 포함한다. 그런 다음 구성체는 고전적인 잎 디스크 절차를 이용하여 *아그로박테리움 튜머파시엔스*를 통해 버얼리 담배 켄터키 14 (KY14)의 유전체에 삽입된다. 캘러스에서, 각각의 계통이 재생된다. 형질전환 계통의 선별이 묘목으로부터 단리된 유전체 DNA 상에서 PCR에 의해 수행된다. RNAi 침묵 T0 계통들은 침묵을 위해 사용되고 종자 생산을 위해 재배된 삽입물을 측면에 두는 특이적인 프라이머를 사용하여 RT-PCR에 의해 모니터링된다. T1 종자를 수확하고, 한천 플레이트에 다시 생장시키고 T0 묘목으로 정확하게 모니터링한다. 양성 식물은 화분에서 생장시키고 온실에서 재배한다. 수확 시간(10주된 식물)에, 중간 줄기 위치에서 하나의 잎을 샘플링하고 질산염 비색 분석 키트(Cayman, 미국) 또는 스칼라를 사용하여 질산염 측정을 실시한다. 나머지 모든 잎은 본 기술분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 두 달 동안 소형 실험 음건 헛간에서 식물마다 건조된다. 건조 후, 각 식물의 잎을 조립하고 TSNA 분석을 실시한다.

[0268] 실시예 5: *N. 타바쿰* 내 *NtCLCe* 발현의 침묵

[0269] *NtCLCe*의 암호화 서열에서 식별되는 DNA 단편(서열번호 9)은 RNAi 접근법을 사용하여 *NtCLCe* 사본 전부를 침묵시키기 위해 클로닝된다. 그런 다음 상응하는 DNA 단편을 제조업체(Invitrogen 사)의 설명 대로 정확하게 입력 벡터를 통해 게이트웨이 벡터 pB7GWIWG2(II)에 삽입시킨다. 이 벡터는 식물의 모든 조직 속의 형질전환유전자 및 카나마이신 항생제 내성에 대한 *kan* 유전자의 구성적 발현(꽃양배추 모자이크 바이러스 CaMV 35S 프로모터)에 대한 프로모터를 포함한다. 그런 다음 구성체는 고전적인 잎 디스크 절차를 이용하여 *아그로박테리움 튜머파 시엔스*를 통해 버얼리 담배 켄터키 14 (KY14)의 유전체에 삽입된다. 캘러스에서, 각각의 계통이 재생된다. 한천 플레이트에 대한 선별이 묘목으로부터 단리된 유전체 DNA 상에서 PCR에 의해 수행된다. RNAi 침묵 TO 계통들은 침묵을 위해 사용되고 종자 생산을 위해 재배된 삽입물을 측면에 두는 특이적인 프라이머를 사용하여 RT-PCR에 의해 모니터링된다. T1 종자를 수확하고, 한천 플레이트에 다시 성장시키고 TO 묘목으로 정확하게 모니터링한다. 양성 식물은 화분에서 성장시키고 온실에서 재배한다. 수확 시간(10주된 식물)에, 중간 줄기 위치에서 하나의 잎을 샘플링하고 질산염 비색 분석 키트(Cayman, 미국) 또는 스칼라를 사용하여 질산염 측정을 실시한다. 나머지 모든 잎은 본 기술분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 두 달 동안 소형 실험 용건 헛간에서 식물마다 건조된다. 건조 후, 각 식물의 잎을 조립하고 TSNA 분석을 실시한다.

[0270] 실시예 6: CLC-NT2-RNAi 및 *NtCLCe*-RNAi 식물 내 TSNA 분석

[0271] cDNA(단리된 총 RNA로부터 수득)에 대한 RT-PCR를 수반하는 형질전환 삽입물을 식별하도록 유전체 DNA에 대한 PCR을 사용하여 CLC-NT2-RNAi 및 *NtCLCe*-RNAi 식물의 선택을 행한다. 도 1(반 정량적 RT-PCR 분석)에 도시된 바와 같이, *CLC-Nt2* 또는 *NtCLCe* 유전자는 야생형 식물에 비해 CLC-NT2-RNAi 및 *NtCLCe*-RNAi T1 식물의 녹색 잎에서 완전히 또는 부분적으로 침묵된다고 발견된다(세 가지 대표적인 식물이 보임). 흥미롭게도, RNAi 식물 모두에서, *NtCLCe*과 *CLC-Nt2* 유전자들은 사용되는 구성체와 독립적으로 침묵됨에 따라, 잎 속의 이들 두 유전자 사이의 가능한 크로스 토크(cross-talk) 조절을 시사하게 된다. 첫 번째 실험에서, T1 묘목은 발아 후에 소형 화분(3L 화분)에서 성장된다. 수확 시간(이식 후 10주)에, CLC-NT2-RNAi 및 *NtCLCe*-RNAi 녹색 잎 (중간 줄기 위치) 모두에서 질산염 감소가 관찰되지만, 질산염의 감소는 CLC-NT2 식물에 비해 *NtCLCe*-RNAi 식물(~ 95%)에서 상당히 ($P < 0.01$) 더 효과적이다(대략 서열번호 5%, 도 2A 참조). 야생형 식물(~35%)과 비교할 때 니코틴 감소는 형질전환 식물 모두에서 볼 수 있다. 이 니코틴 감소는 *NtCLCe*과 CLC-NT2이 니코틴 합성에 영향을 미치는 소정의 성장 조건 하에 뿌리에서의 질산 재분배에 영향을 미친다는 점을 시사한다. 총 TSNA (NNN, NNK, NAT(N9-니트로소아나바틴) 및 NAB(N9-니트로소아나바신))이 건조 후에 CLC-RNAi 식물 모두에서 측정된다(도 2B 참조). 참조 표준으로 사용될 수 있는 NNK, NNN, NAB와 NAT는 시판 중이다. NNK, NNN, NAB 및 NAT 분석을 위한 표준 방법은 당 기술분야에 공지되어 있다(예를 들어, *Nicotine & Tobacco Research* (2006) 2:309-313 참조). 초 고성능 액체 크로마토그래피-탠덤 질량 분석법(UPLC-MS/MS)을 사용할 수 있다. 니코틴을 측정하기 위한 방법도 공지되어 있다(예를 들면, *International Journal of Cancer* (2005);116:16-19 참조). 데이터는 질산염 수준의 강한 감소가 건조 잎 속에서 TSNA의 형성을 저해한다고 의미하는데, 질산염이 TSNA의 형성에 기여하는 잎 속 니트로소 화제의 주 공급원이기 때문일 수도 있다. CLC-NT2-RNAi 식물에서 발견된 질산염의 감소는 *NtCLCe*-RNAi 식물과 비교할 때 이러한 강한 TSNA 효과를 초래하지 않는다.

[0272] 뿌리 성장에 대한 어떤 스트레스 조건을 저해하기 위해, 이전의 실험을 10L 화분을 이용하여 반복한다. 이러한 조건 하에서, 야생형 담배 식물은 이전의 실험과 비교할 때 약 5배 더 많은 니코틴을 축적한다. 앞에서 설명한 바와 같이 감소된 유전자 발현을 보여주는 *NtCLCe*-RNAi 및 CLC-NT2-RNAi 식물을 정확히 선별하였다. 두 구성체 모두로부터의 형질전환 식물의 대부분은 *NtCLCe*과 *CLC-Nt2*에 대한 감소된 발현을 나타내었기 때문에(도 1 참조), *CLCs* 전부에 대한 감소된 발현을 보여주는 RNAi 식물이 함께 그룹화하고(CL-C-RNAi 식물) 니코틴과 질산 분석을 거치게 된다(도 3A 참조). CLC-RNAi 식물에 대한 첫번째 실험에서 관찰된 니코틴의 감소는 이 실험에서는 발견되지 않음에 따라, 소형 화분을 사용하여 뿌리 발생을 구속하는 것이 야생형 식물과 비교할 때 *NtCLCe*-RNAi 및 CLC-NT2-RNAi 식물 모두에서 니코틴의 추가 감소를 촉발할 수 있음을 확인하였다(도 2A 및 3A 비교). 그러나, 질산염이 여전히 CLC-RNAi 식물들 전부에서 상당히 감소(>40%)함에 따라, *NtCLCe* 및 *CLC-Nt2*의 발현 감소가 담배잎에서의 질산염 함량 감소로 이어진다는 점을 확인하였다. 이러한 성장 조건에서, 총 잎 중량과 잎 개수를 비교하여 알 수 있는 바와 같이, 형질전환 식물은, 야생형 식물에 비해 어떠한 표현형 차이도 보이지 않았다(도 3B 및 도 3C 참조).

[0273] 이 식물들 내의 TSNA의 분석은 NNN이 야생형 식물에 비해 음건 잎에서 감소되지 않았음을 보여주었다. 그러나, 24 및 10% NNK 감소를 야생형 식물에 비해 *NtCLCe*-RNAi 및 CLC-NT2-RNAi 식물 모두에서 볼 수 있다(도 4 참조). NNK 감소는 CLC-NT2-RNAi 식물에서보다 *NtCLCe*-RNAi ($P < 0.01$)에서 더욱 커서, 총 TSNA를 위한 첫번째 실험

험에서 얻어진 데이터를 확인하게 된다(도 2 참조).

[0274] 형질전환 및 야생형 식물이 현장 환경 하에서 성장하지 않고, 음건 담배용 고전적인 헛간에서 건조되지 않지만, 우리 데이터는 *NtCLCe* (*NtCLCe-s*)와 *CLC-Nt2* (*s* 및 *t* 사본)의 발현을 제한함으로써 담뱃잎에서 질산염을 효율적으로 줄이는 데에 기여한다는 것을 보여주고 있다. 건조 후, TSNA(NNK)은 건조 동안에 니트로스화제 공급자로서 녹색 잎 속의 질산염 함량을 줄이는 것이 대응하는 건조 앞에서 TSNA의 형성을 감소시키는 데에 효과적으로 기여할 수 있음을 나타내면서, 잎에서 감소될 것으로 발견된다. 이러한 감소는 NNK에서 적어도 20% 감소에 해당할 수 있다.

[0275] 실시예 7: *N. 타바쿰*의 *CLC-Nt2-s*, *CLC-Nt2-t*, *NtCLCe-s* 또는 *NtCLCe-t*의 에틸-메탄술포네이트 돌연변이 유발

[0276] 무작위 점 돌연변이를 가진 식물 집단을 생성하기 위해서, *니코티아나 타바쿰* AA37의 M0 종자를 상이한 농도와 노출 시간에 에틸-메탄술포네이트(EMS)로 처리한다. 사멸 곡선을 각각의 처리에 대해 M1 세대에서 치사율, 수정율 및 키메라증 비율과 함께 추정한다. M1 식물은 자가 수정해서, M2 군의 종자를 생성하고, 열성 대립 유전자가 동형 접합체로 복구될 수 있게 하고 치사 대립 유전자가 이형접합체로 복구될 수 있게 한다. EMS 돌연변이 유발 집단의 각 군마다 8 M2 식물의 유전체 DNA를 추출하고 돌연변이를 스크리닝하는 한편, M2 식물 재료와 M3 종자를 채취하고 및 향후 분석을 위해 보관한다. 돌연변이 변종을 식별하고 특징짓기 위해, M2 식물로부터의 유전체 DNA 샘플을 그룹으로 모으고 표적 유전자 단편의 서열결정에 의해 스크리닝한다. 표적 유전자 단편을 표 2에 보이는 프라이머를 사용하여 증폭시킨다. 표적 유전자 내 돌연변이를 각각의 DNA 단편의 서열결정에 의해 검색한다. 다양한 돌연변이를 표 1에서 보여준다.

[0277] 실시예 8: 현장 생장 CLCNt2-s G163R 동형접합 돌연변이 담배 식물의 분석

[0278] 현장 생장 CLCNt2-s G163R 돌연변이 담배 식물의 녹색 잎 속 질산염 및 니코틴 수준의 시간 경과 과정이 도 5에서 보여진다. 전체 잎을 CLCNt2-s G163R 동형접합 돌연변이 담배 식물(삼각형)의 중간 줄기 위치에서 수확하고 분리개체 야생형(다이아몬드) 담배 식물은 버얼리 체제 하에서 현장에서 성장한다. 샘플들을 오전 동안 세 가지 다른 시간에(초반, 중반, 후반) 수확하고 동결 건조시킨다. 분말화된 잎물 재료에 대해 질산염 및 니코틴 함량을 분석한다. N=4 내지 8 개별 식물. 표준 편차가 도면들에 표시되어 있다.

[0279] 이 실험의 결과는 대조군 식물에 비해 CLCNt2-s G163R 동형접합 돌연변이 담배 식물이 오전 초반에 감소된 질산염 수준을 갖는 것으로 보여준다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 11mg/g에서 돌연변이 식물의 약 6mg/g로 감소한다. 질산염 수준은 오전 중반에 계속해서 감소한다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 7mg/g에서 돌연변이 식물의 약 4.5mg/g로 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 오전 중반에 비해 돌연변이 식물에서 증가했고 오전 초반에 존재하는 질산염 수준에 도달하게 된다. 대조군의 경우, 대조군 식물에서 질산염 수준은 계속해서 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 약 6mg/g로 증가하고 대조군 식물에서 약 3mg/g으로 감소한다. 니코틴 수준은 오전 동안 다소 비슷하다. 니코틴 수준은 돌연변이 식물의 경우 약 13mg/g 내지 약 11mg/g 사이이고 대조군 식물의 경우 약 9mg/g 내지 약 13mg/g 사이로 다양하다. 니코틴 결과는 돌연변이 식물의 물질대사가 정상임을 나타낸다. 돌연변이 및 대조군 식물용 바이오매스 수준도 대비할 만하다.

[0280] 실시예 9: 현장 생장 NtCLCe-t P143L 동형접합 돌연변이 담배 식물의 분석

[0281] 현장 생장 NtCLCe-t P143L 돌연변이 담배 식물의 녹색 잎 속 질산염 및 니코틴 수준의 시간 경과 과정이 도 6에서 보여진다. 전체 잎을 현장 생장 NtCLCe-t P143L 동형접합 식물(사각형)의 중간 줄기 위치에서 수확하고 분리개체 야생형(다이아몬드) 식물은 버얼리 체제 하에서 현장에서 성장시킨다. 샘플들을 오전 동안 세 가지 다른 시간에(초반, 중반, 후반) 수확하고 동결 건조시킨다. 분말화된 잎물 재료에 대해 질산염 및 니코틴 함량을 분석한다. N=4 내지 8 개별 식물. 표준 편차가 도면에 표시되어 있다.

[0282] 이 실험의 결과는 대조군 식물에 비해 NtCLCe-t P143L 동형접합 돌연변이 담배 식물이 오전 초반에 증가된 질산염 수준을 갖는 것으로 보여준다. 질산염 수준은 대조군 식물의 약 7mg/g에서 돌연변이 식물의 약 14mg/g로 증가한다. 오전 중반에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 감소하고 대조군 식물에서 증가한다. 돌연변이 식물에서 질산염 수준은 약 9mg/g로 감소되고 대조군 식물에서 질산염 수준은 약 9mg/g로 증가한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 오전 중반에 비해 돌연변이 식물에서 계속해서 감소했다. 대조군의 경우, 대조군 식물에서 질산염 수준은 감소한다. 오전 후반 즙음에 질산염 수준은 돌연변이 식물에서 약 2mg/g로 감소하고 대조군 식물에서 약 4mg/g으로 감소한다. 니코틴 수준은 돌연변이와 대조군 식물 각각의 경우 오전 동안 다소 비슷하다. 니코틴 수준은 돌연변이 식물의 경우 약 20mg/g 내지 약 24mg/g 사이이고 대조군 식물의 경우 약 15mg/g 내지 약 17mg/g 사이로 다양하다. 니코틴 결과는 돌연변이 식물의 물질대사가 정상임을 나타낸다. 돌연변이 및 대조군 식물 용

바이오매스 수준도 대비할 만하다.

[0283] 본원에 인용된 또는 설명된 출판물은 이전에 본 출원의 출원일에 앞서 공개된 관련 정보를 제공한다. 본원에서 언급된 것은 그러한 공개에 선행하지 않음을 발명자가 인정하는 것으로 해석되지 않는다. 상기 명세서에서 언급된 모든 간행물은 본원에 참조로 인용된다. 발명의 다양한 조절 및 변형은 발명의 범위 및 의미에서 벗어나지 않으며 본 기술분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 발명이 특정한 선호되는 구현예와 관련하여 설명되었지만, 청구범위에 기재된 발명은 특정한 구현예들에 부당하게 한정되지 않아야 하는 것이 이해되어야 한다. 실제로, 세포적, 분자적 및 식물 생물학 또는 관련 분야의 본 기술분야의 숙련자에게 명백한 것을 포함하는, 본원 발명을 실시하기 위하여 기술된 모드들의 다양한 변형들이 이하의 청구범위에 포함된다.

[0284] 서열

[0285] 서열번호 1 (니코티아나 타바쿰 유래 CLC-Nt2의 DNA 서열; 조상 N. 실베스트리스 기원 서열)

```
atggaggagccaactcgattagtagaagaagcaacgattaataacatggacggacaacagaatgaagaagaaagagatcc
agagagcaactcactgcactcagcctctctcaagagaaacagaacactatcatccagtcacatttgcttggttgaggta
aggtctcccaacatcgaaagtgttgattatgagtaagaacaaactaataatcttatcatagatcaagtatagcttttcttta
cttggtgcatataaaggggccaacagaaattggatgtcctaattgtgtgtgtctgttttaggatcaacgagaatgatctctt
caagcatgactggagaaggagatctagagttcaagtattacagtatgtgttcttgaaatggacactggcatttttggtcg
gcctgcttacaggaggttacagcgcacccctcatcaatcttgcaatcgaaaacatggctggttacaaaacttcgagctgtgtg
aactatatacaggatagaaaggtaggtgatgttttccctatgatcaacaattcataaattgcttccgaaggtcttactactg
attcttcaatacgtacactccaatctcatttgggaagtgtatctctatcttcaaggtgcgtcacacacccaattttatcagt
ttattcataatcgagatttgtaacaatgggttacaggtacatttggtggttgcataatttgctgggtgctaattttggtctc
actttgatagctgcctctctctgctgtgtcttggcacctactgctgcagggcctggaattcctgaaatcaaaagcttatct
caacgggtgtagatatactcccaatatgtatggagcaaccacacttttggtaaggtgcgtcacacacccaattttatcagt
ctggcaatttcagatagcaggcagatttataacgccatcagtatagttatgagattctgtcgaaacagatgtataaatagat
agaatagcagcaataacacatttttatctttagtctgtgatggcacctaatccgacccgctagataagcacaatacaatca
acacataatttgaattccaatctcatttgggaagtgtatctctatcttcaagtaacagataggaagtgggtttaagaata
aaaagagaattttgaatcgaaatgcaatcctccagcgaggaagatccatcagttggtatctaattttactcttgaaactcca
gcagttcaatccttttggtaccgtcactgttaactgttttttcaatccttttgtaacatggaaggggaggaatcctg
actttcagtgatttttccctgcgttcaagtgaagtcaggatagctcgggtgagactcagcttatatgtcttaattgaat
atgctattttgtgactaacatggatttggccctatcatgaaaatgaaggaagcgccaaaatacatataactttaaaccgggg
cggaaccaagtggtgagaagtgggttcaactgaacccgcttctgcaaaaaatactgtgtatatgtataaattatggcta
aagcaaggttaatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcattt
atacgaagagatatacaaaactaaggggcaaaaggttataaatttaaggcagttgtgtccagaagaacaaattttgctgcat
gttgcaagtgtaatttaacaataaaagaattatgatcgcaaatccactgtgtaattgtactataagatttcaaattttg
agagatttgacatgtttgtcttcccttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcattt
taccaccccttttcccttaaaacattttaaactgttcaactcacagatcattgggaagcattgcagcagtttctgctag
cttagaccttggaagaaagggccattgggtcacattggcgcttgccttgccttactaggtcaaggtgggtccagata
attacccggctcaggtggcgttggctccttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcatttgcattt
tcagggtgtgtgctgtcttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttcccttccctt
tgcaactcctctggagaactttcttcagcacggcagttgtggtggtgatactgagggccttcaattgaatactgcacaaatctg
gcaactgtggaacttttgggaagaggagggttcttatcatgtttgatgtgagtggtgtcagtggttagctaccatgttgggac
atcatccctgtttagtgattggaatcatataggcggacttttgggaagcctctacaatcatgtcctccacaaaattctgag
gctctacaatctgatcaacgagtaagacccctactctccacattcccaactggatcatcaaacattcagttggttctcta
tatttttaaaggcaatgcatatccacacaaaaatgagcttacttggattagaatcatcttgagacattgatccaaactgtct
tgcatctttttaaagtttaaatcctaatcctatccaaacatggccttcttatcacatttaactgccccaaaaaaaggga
aactatagatgcaaaatcctgactttcaatctttgatccttttttatcttgcaggaaagggaaaactacataaggttcttc
tcgctctgagtgctcctcttttcaactccatttgcattgtatggacttcccttttggccaaaatgcaagccttgtgatcca
tcacttcccggttctgtcctggttactggagggaacaggaaacttcaagcagttcaactgcccagacgggtattacaatga
tcttgctactcttctccttacaaccaacgatgatgcagtcggaaacattttctccataaacacatcccggtgaattccaag
ttatgtctcttattatctacttctgttctgtattgcataattgggaactcatcacttttgggattgtgtgtccatctggtctc
ttccttccaatcatcctcatgggttccagcttatggtcgttgccttgccattgcccatttatacaaaaattgatcc
agggtgtgtatgctgttctcggagcagcttcccttatggctggttcaatgagaatgactgtttctcttctgtgctcatatttc
ttgagctaaacaaacattcttctcctctcggcaataacaaatgctggttcttctaatggccaaaatgtaggagactgcttc
aacctaagttatttgaataaatattggagctgaagggtctaccttctcctggatgccaacccggagccatggatgagaaa
tatcactgctggtgagcttctgtatgtaagccacagtagttacactctgtggagttgagaaggtgggacgtatcgtag
aggccttggaagaacaccacataaacggattccctgtcgtcgatgaaggagtagtgcacccgggtgggtctgccaagtggg
gcaactgaattgcacggtctgtcctaagaactcaccttcttttgggttctcaagaaaaaggtgtccttcatgaaagacg
gaggaagagaggtgggaagtggagagagaaattcacctggattgatttagctgagaggggggtaagatcgaagatgtgt
tagttacaaggagatgaattggagatgtatgtcgtatccctgactaacaacaccccttatactgtggtgagaagc
ttgtcagtggtcaaggcaatgggtgcttttcaaggcaggtggggctccgccaatgctcattgtacccaaataccaagcagc
agggtgagattataagcaaatctcagttatttttcttatgcacaaatctcctcctatcatagttataagatgcacaga
aatagtcataatggttaataaagcacttgtttagaataattataggtggcaaggttattttacattagaagtgataaagc
attacttacatcacactgtgtcctttttaggttatctcctgtggtgggaatcttgaccaggcaagacttgagagccca
caacattttgagtgcttctccctcatctggagaagtcacaaagcggttaaaagggggaactga
```

[0286]

[0287] 서열번호 2 (니코티아나 타바쿰 유래 CLC-Nt2의 DNA 서열; 조상 N. 토멘토시포르미스 기원 서열)

atggaggagccaaactcgattagtagaagaagcaacgattaataacatggacagacaacagaatgaagaagaaagagatcc
agagagcaaatcaactgcacagcctctcctcaagagaacagaacactatcatccagtcacatttgcttggtggagcta
aggtctcccatattgaaagttagactatgagtaagaacaactaataatcttatctttagatcaagtagatagctttctctt
ataaattggggcacaagaattggatgtcctaattttgtgtatctgcttttaggatcaacagagaatgatctctcaagcatg
actggagaagaagatccagagttcaagattacagtagtattcttgaaatggacactggcatttttggtcgggctctct
acaggagtgacagcctcctcttatcaatcttgcaatcgaaaacattgctggctacaaacttagagctggtgtgaactatat
cgaggatagaaggttggtgatgttttccctatgatcagcaattcataaaggctactataattctcaatatgattccact
agctaatgactaagaacaagatcaagatcacttatttgacttgaaattatgttattgatttggccaattgagattgtga
acaatggttacaggtaccttggtgggatttgcatattttgcgggtgctaattttgtgctcactttgatagctgcctctct
tgctgtgttttgccctactgctgcagggtcggaaattcctgaaatcaaaagcttatctcaacggtgtgtagatactcccaa
catgtacggagcaaccacacttttgtcaagggtgcgtcacgcacccaatttttatcagtgctggcaattcagggtagcaggc
agattataacgccatcaggtatgagattgagatcctgttgacctagatgtataaatagaagaatagcagcaaaataacaca
tttttagcctacattttatggaaattcaatctcatttgggaagtgtatctatcttcagtaatacagataggaagttggt
taagaataaaaagagaattttatcgatgcactcatccagcaaggaagatccatcagtggtatctaatctactcttgaac
ttccagtagttcaatcctttgggtactgtcactgttaactgttttctcatccaccatataaatacaatagcttccatgaga
ctcagcttatatgtctcaattgaatatgtctatttgggtgactaacatgaatttgccctatcatgaaaataaagggaagtga
caaaaatacatatacttaaaagcacatatgtagagacacgcagactaagggtcaagggttcacaaatttaaggcagttgtg
tccagaagaacaataagaattatgattcacaattttccacttgtaattgtactataaaatttttaatttgagagatct
tgacatgtttgtcttccctttgatgtgaatcgtaaaagtgaaaagtgaaagttcatcagaagtagattatgatacttaccac
tctttttcccccataaacaattcttaactcttccacttacagatcattggaagcattgcagcagtttctgctagcttaga
ccttggaaaaagggccgttggttcaacattggcgtctgtttgcttcttactaggtcaagggtggtccagataaattacc
ggctcaaatggcgtggtcgttacttcaacacacgatcgggacagggcagatctcatcacatgtgggtcatcatcaggt
gtgtgtgctgttccgttctccagtaggtgggtgctcctatttgcttttagaggaagtggaacatggtggagaagtgcaact
cctctggagaactttctcagcacggcagttgtgtgtgatactgagggccttcatagaatactgcaaaatctggctact
gtggacttttgggaaggagggtcttatcatgtttgatgtgagtggtgtcagtggttagctaccatgtgtgtggacatcatc
cctgtgtgtgtgattggaatcataggcggacttttgggaagcctctacaattgtgtcctccacaaagttctgaggtctta
caatctcatcaacagtaagcaccaactcttccacattcccaactggatcactcaaacattcagttggttctctatatatta
aaaggcaatgcataccacacaaaatgagcttacttgattagaatcacttgagacattgatccaaactgccttgcatc
tttttaagtttgaatcccaatttctatccaaacatggtctttttatcacatttaactgcaaaaaaagttactctataga
tgtaaaactcctgaatttcaaaacttgatccttttttatcttgacaggaaaggaaactacataaagttctctcgtctga
gctctcctctttcacctccatttgcatgtatggacttctttttggccaaatgcaagccttggtgattcatcacttcaa
gggtcttctgctggcactggaggtacaggaacttcaagcagttcaactgcctgacggctattacaatgatctcgtctac
tctctcctcacaacacagatgagtcaggtcgaacacatttctccataaaacactccgggtgaattccatggtacgtctc
ttattatctactctcgttctgtattgtatcttgggactcatcacttttgggattggtgtgccaatctggtctcttcttcca
atcatcctcatgggttcagcttatgggtcgttgccttgccattgccaatggaatcttatcaaaaaattgatccaggggtgta
tgccgttctgggagcagcttcccttatggctggttcaatgagaatgactgttcttcttgcgtcatattcttgagctaa
caacaactctctcctctgccaataaacaatgctggttctcttaattgccaagaagttagggagactgctttaacctaaagt
atttatgaaataatattggaactgaaagggtcacttctcctggatgccaaacccggagccatggatgagaaatatcactgc
tggtagcttgcgtgatgtaaaagccacagtagttacactttgtggaattgagaaagtggaagctatcgtcgaggtcttga
agaacaccacataataacggattccctgtcgtcgatgaaggagtggtgccaccggtgggtctgccaagtggggcactgaa
ttgcaagggtctgtcctaagaactcacctctcttgggttctcaagaaaaagtggttcttaagaaagacgaaggacaga
ggagtggaagttagagagaaattcacctggattgatttagctgagagggcggtgaagatcgaaagatgtggtagtacga
aggatgaaatggagatgtatgtcgatttgcatccctgactaacacaaaccccttatactgtggtagaaagcttgtcagtg
gctaaaggcaatggtgcttttcaggcaggtggggctccgccacatgctcatgtaccacaaataccaagcagcaggggtgag
attataagcaaatccagttatttcttatgcaaatatctccctcctatcatagttattagatgcaagaaatagtcata
atcgtggcaaatgtttttacgttagtaagtgataaaagcattacttaacacacacttgggtcctctttgtaggtatctc
cgttggtgggaatcttgaccaggcaagacttgagagccacacaaattttgagtggtcttccctcatctggagaagtaaaa
agcggtaaaaaagggaactga

[0288]

[0289] 서열번호 3 (니코티아나 타바쿰 유래 NtCLCe의 DNA 서열; 조상 N. 실베스트리스 기원 서열; 개시 코돈 1개)

[0290] atgaatcacggaagtgttggtcgt

[0291] catccaaattgctggccttgggctcgacgaccatctcttctccgggacgttctctgac

[0292] ggaaacattgaaaaagaacaagatattgtgcgacagcagcaaaagtcgatagtgatagtggc

[0293] atccagataggatctctgctcgaggaagtattccacaaggcaataataccgctataatc

[0294] tgggttgccttggctccttaccgggtatcagtgctgcttttcaacgctgcggtat

[0295] cgtgcgctataggcttttcatcttcttctcatgtactattctccttacttacttggcc

[0296] tcagtcattcagccccctgcctactttaaatatttgtacattttatcagaggagtgctct

[0297] atacatcaaatccacataaacttagtaaaatatgctgatattctgaattttaaacttacca

[0298] gcttagaacatccaggttagttcagaacagataatctaaattgggtctcattttataagtc

[0299] attttgtattcaagacatacaatttggctcttgataaaaagattatgcagcgcccgatga

[0300] ttacctaatatttatcagcaaccatgtaatttaacaatatgtcaccatataaaagaga

[0301] actgaagagaatgttcaatttgtggtcatataacggatatctcccttggttaggttcatg

[0302] aaatacgtgatctttgttgggatggaattccatatcgagctgctcagaggagcccatgt

[0303] gagtacattggcaacgtgtaatcttagtaccagcttgtggcggtttggtagtcagctttt

[0304] tgaatgccttccgagccactctggaggtttcaactgaaggaagtggacatcatctgtta
 [0305] aatctgtattggaaccagttttgaagacaatggccgcttgtgtcacattaggaactggga
 [0306] attccttaggaccagaaggccctagtgttgaattggcacatctgttgccaaggagttg
 [0307] gagctctgcttgataaagggtggtcgtagaaaagctgtcactcaaggctgctggatcagctg
 [0308] ctggaatcgcttctgggtttgttccccatattattcttgggttctgaaccatacatggtaca
 [0309] ttttccctataattacatgtagcctgttgtatgctttcctctttcccggaagccttttt
 [0310] gtaaatacaagtgtgtttgcactcaaaccaataaactgtaaaaaaggagaactccttaag
 [0311] caagcaaaagcattagaaatgtaaactagacataatttctcagattgagagtctgagagat
 [0312] tagaacacgagtgtttccattagagagagaaaagagacttctagataatttctattatctc
 [0313] tgt aagagtgaatccgttctatacaaaaaataggccttcattaaatacaagcttgggct
 [0314] gggtagtactgggccaagtaaaaaataaaaagaatcacccactatcaaatgggcctagt
 [0315] ctaacaaccccccttcaagctggagggtgacacaacccccagcttgccaatataaaaatga
 [0316] tgagcaggcccaagtaaacctttggtaagaacatcaaccacttgagaagcactggagtgtg
 [0317] tgaaatagactgatcaggccattcccaagcttgccacaaacaaaatgacagtcagctta
 [0318] atgtgttttagtgcgttcatggaaaacttgggttttttgcaatgtggacttctgattatca
 [0319] caaaataaaggaacaggtaagaaggagaaaactccaatatcagacaataatttggtaggc
 [0320] caagacacctctgcaacagccttactcatggacctatactcagcttcaattgatgatagt
 [0321] gagacaacagggtgcttctttgatttccagctcaccaagctgcccccaagaaaaataca
 [0322] aaaaccagtacagacctgagggtgtctgggcaagaagcccaatcactgcacaataaagc
 [0323] tgcaaagacaagtctggagagtatttgcggaagattccaaagtcaaaagtgcctttagg
 [0324] tatcttagcaagtgcagggcagcctgcatgttaggaacacaggagactgcataaactga
 [0325] ctgagatgctgaacaacaaaactaaggtcaggccttgtgcgtatcaaaaagtttagcttg
 [0326] tgcattagactcctgtactcttcaggcctgggcaaggagtccaatcttagcttttaac
 [0327] ttcacattcaattcaagggggcaagtacagaagagcaattcgaggaatgaaaatcagcc
 [0328] agcaaatcatgaatgaactttttctgatgaagaagaacccagaaatcagtgatataaacc
 [0329] tcaatgctaaggaagtaattagagagccccatgtccttaattctgaactggtcactgaga
 [0330] aaggacttcaagcagccaattcagctagatcacacctagtcaatatgatatacttaca
 [0331] tagacaaccaagatgaccaaggaatccctagaacccttggtaaaaatagagaaatcattc
 [0332] aaggaacgagagaagccattagagcacaaggcttgagataatttagcatactattgtctt
 [0333] gaagccagtcttaaccataaagagacttctggagtttgcatactaaaggagcagaagaa
 [0334] gagttaggaacagtttaggcccgtggcagcttcatgaatacctcctcatcaaggccccca
 [0335] tgt aagaagacattattcacatctagttgaaagaggggccagtggtgttaacagctaca
 [0336] acaataagagttttgacaatagacataattgaccacaggagaaaaagttcattaaagtca
 [0337] atacctcaacttgagtacctagctttatatctctcaatactttcattagccctatatt
 [0338] taaccttgtatacccacttacaactagtaggtttcttgccaggaggcaattcaacaatgt
 [0339] cccaagtctgttggcatccaaggcctcaaattcacatctcatggctgcctgccattcag

[0340] gaacagctgcaacctgagagt aagaat aaggct caggaacat gaagtt gact aagagaag

[0341] gagcatt agaaat agat ctggaggaggaggagaagaagt ggaggt gcagacat aact ct

[0342] tgagat agt tgg tggat tgtgt ggcacggaagat cttct caaagcaggaggaggt acaa

[0343] gagagt tagaataat gagaaggagaagagat ggaagt gggaacagagaagat tgagaagc

[0344] agt agaaggagaaagt gaaggagat gaaggagaggaagaagacggaaaggaacatt catc

[0345] aaaacaagcagaaaaagggaagggaagact tgaggt act acat gagaggat tgaaagaa

[0346] aggaaaaat ggtgtt cat aaaaaat gacat ctttt gatacaaaacaggtgtt attct gaa

[0347] gat taaggcgctt gt agccct tttt ggcaaaagggt agccaat gaaaacacaaggaaggg

[0348] acctaggat gaaatt tgtttt gt gaggggt ggtgacagt tgagt aacagaggcacccaaa

[0349] agctctaagggt ggtgata agt aggggt ggaagaat gaagcaatt cat agggact tttgt ga

[0350] ttaagaagaggaaaaaggaat ctgttaatt aaatat gtggcagtt aaaaagcagtcaccc

[0351] caaaatt taagt ggt agat gagact gaaacata agtgacct agcagtt ctt agtaatt t

[0352] ctgtgtt cttctt tctacaat accatt ttatt ggggggtgt gaggacaggaggt ttggtgt

[0353] actatccct ttttct gaaaaagaaaaggcaaccagaagaact agatcccagtt ccaaagca

[0354] ttatcactcctaacagttt gaactt tagatt ggaatt gggttt caaccat agcaat gaaa

[0355] accttgagcaaat caaaggcatt gcggcacccatt aaatgtgtccaagtagccctagagt

[0356] agtcatctacaat ggttaaaaaat acctagaaccatt tat aggtaggagt agaataagggtc

[0357] accaagtat ttatgtgtat tagctgaaaaggct ggggtggagt gaatagaact atcagggga

[0358] aggacaacct ggtctgcctcgctaaaggacaaaccggact agtgaatgaccgt ttggaag

[0359] acagttt gcaattaaagaccagaatgcattt cattt tatagaagggaatatggccaagtt

[0360] tgtaatgccaaacaacatcatcttatt cacattatgcaaagcagt actagtattt acaa

[0361] ttggagtat catcaggtacagaaataggagcagaaactgaatt aagcaacaagaaataa

[0362] ggaaattagaagaggtaaggagatgatgttggaggcctggcattctgaaatagt ttgt

[0363] agagttccattgtccaatctaccaagaaccactggcttcctcact gaagggcctgtagggt

[0364] tacaagtagccttggtaaatgtacaatatcatcatcatgggaaagtaatttgtacacaa

[0365] agatgagattatat tgaaaactaggaatatagagcacattataaagaatcaagt cagggga

[0366] acaaggctaaggaaccaatatt agtgaccttaaccttat acccattaggaaggagacaa

[0367] ggtatggtagcaggaagtgtttgaacattaaaaaaacaaatgtttaaggagagtcattgtgg

[0368] tcagatgccagggtctattactcaaaactacactatctatcatagtcagcataaatgcac

[0369] cataagacaaccttgtgaggt aataact caccagcaaagt tggtagaagcaagatagt t

[0370] ggttgaagaagtagatgatgctgatgaagacagttgagattgttgaagtaacattagctg

[0371] agaataatgggtcttggtaagaccaggaactggataggactgttcaggagcagaggtacc

[0372] ttcaggaccagctgacattgcagaaccaccagaggtatccacctcagcatgggcaacaga

[0373] ccttctgggaggaagagatctatttgacttgaaatttggaggaaagccattgagcttata

[0374] gcacttatcaatgctatgtccgggtttcttacaatagtagacatgtgaagctcaaaagat

[0375] cccttagaggtagtaccggacctttagggttcaaaatttat ttaggagaggaggagggc

[0376] ctggataaccaacactgaaagaagcagaatttgaggcatattgagttctagcaaaaatt
 [0377] tgtctttgcttctcatcagatagcaaaatcccatatacattaccaatggaaggt aagggc
 [0378] ttcatcatgatgatgttgcttcttggttgacataagtatcattcagtcctataaagaac
 [0379] tggtagacctttgttcctgtcttcagcagatttacccccacaagtacacattcaaact
 [0380] ctcccgccagacaaagatgcaatatcatcccatagtcgtttaattttgttgaaatatgat
 [0381] gctatgtccatggacccttgggaaatatgagccagttccttcttttagctcaaagatccta
 [0382] gtacctctcttctaactcagtcctaaatatcttagcaaactcagagtattcaacactctt
 [0383] ggatatttcttgtacatagagttagtcaaccaagagaccacaaggtcattgcaacgtta
 [0384] ccactgtctggctagaggagaaccttcaggaggtctgtgagaagtaaccttaatgaaatc
 [0385] tagcttggtacgaatagacaaggcaactaggacattacgtctccaattgccataacagct
 [0386] tccatcaaaaggaccggaaactaaggaagttcccagcacgtctgatggatggacataataa
 [0387] ggggcgacagggatgggtataatcatcttcattggaaaattaggcgt aagggagtagaaga
 [0388] agtcgcatcagcactgggtgttatcatcttgccattttttcaacagattgtcaatcaa
 [0389] ccaacacaatacagatacacatatatagattgtgagaaagcacgagagaaaaatctatat
 [0390] tattgatattctatttaattataatacaatgagccctatttatacaatacatatcatact
 [0391] cctattctatgtgggactaggactaattcatattatgtacataactatctaacactcccc
 [0392] ctcaagccggtgcatacaaatcatatgtaccgaacttggtacatatgtaactaatacaag
 [0393] gaccagtaaggaacttggtgaaaatatctgcaaactgatcatttgacttcacaaactttg
 [0394] tagcaatatctcatgagagtatctttctctgacgaaatgacaattaatctcaatgtgtt
 [0395] tagttctctcatgaaacaccggatttgatgctatatgaatggcagcttgggttatcacaca
 [0396] tcagttccatcttgctgacctcaccaaatttcaactaattaagtaaatgtttgatccaaa
 [0397] ctagctcacaagttgtcacagccattgctcgatattctgcttctgcactagaccgagcaa
 [0398] ccacattttgtttcttgctctccaagacacctaattacctcctactaaaacacaatatc
 [0399] cagacgtagaacatctgtcaaaaggtgatcctgcctagccagcatttgagtacccaacaa
 [0400] tttgctcatggcctcgatcttcaacaataaatctgttacctggagctgattttatatatc
 [0401] gaagaatgcagacaactgcattcccaatgactatcacaaggagaatccaagaactgactta
 [0402] ccacactcactggaaaggaaatatcaggtctaatcactgtgaggttaatttaatttaccaa
 [0403] ccagccgcctatatctagcaggatcgctaagcggctccccctgtcctggtagaagtttag
 [0404] aattccgatccataggagtgtaaataggtctacaacgtgtcattcctgtctcctcaagaa
 [0405] tgtctaaggcatacttcctttgtgagataacaatacatgtgctagactaagcgacctcaa
 [0406] tactagaaaaactttaatctgccagatccttagtctgaaagtgtgaaagagatgtt
 [0407] gtttcaacttagtaataacctcttgatcattgccggttaataacaatatattacaataaaa
 [0408] ccaccagataaataactaagatttgaagaagaatgccgataaaacacagagtgtcagctt
 [0409] cactacgagtcattgccgaactcttgaataactgtgctgaacttaccaaaccaggtcgag
 [0410] gagactgttttagaccatagagggaccgacgcaaccgacatacaaggccactagactccc
 [0411] cctgagcaacaaaaccaggtggttgctccatataaacttcacctcaaggtcaccacgaag

[0412] aaaagcattcttaatgtccaactgatagagaggccaatggagaacaacaacatggatag
 [0413] aaaaaggcggactgatgctattttagccacaggagagaaagtatcactgtaatcaagccc
 [0414] aaatatctgagtataccctttggcaacaagacgagccttaagtcgatcaacctggccatc
 [0415] tggaccaactttgactgcatacacccaacgacaaccaacaataaatttacccgaaggaag
 [0416] aggaacaaactcccaagtaccactcgtatgtaaagcagacatctcgtcaatcatagcctg
 [0417] tcaccaccctagatgagacagtgccttcacctggatggaaatagaggacaaagatgataca
 [0418] aatgcacaatagggtgatgacagacgatggtaacttaaacggacataatggggattagca
 [0419] ttttagttagaccgttcacctttccggagtgcatacaattgactaagaggagacaagtc
 [0420] gcagtattagcaggatcaggtgcaggacgtgaatcagctgggcctgatgctgggcgcgga
 [0421] cgacgatgataagttaggagtggtagagctgtagaaggttgaactggactaggcagtgga
 [0422] actgaagctatatgtggtggaactggagctataggtggtggagctggagctgtaggtgaa
 [0423] gatgaatgggagatagtactgaatctccaaaagatggaactggtagcacctcagatata
 [0424] tctaagtgattacctggactggtgaagtatgattgggtttcaaagaaggtaacatcagca
 [0425] gacataaggtaccacctgaggtcaggagaatagcatcgatatcccttttgtgttctcgag
 [0426] taacccaaaaatacgcacttaagagcacgaggagctaatttatctttcttggagtaagg
 [0427] ttatgaacaaaacacgtgctccaaaggcacggggtggaagagagaacaaaggt aagtgg
 [0428] ggaaacaagacagagaatggaacttgatttctggatagctgaagatggcatacgatttaata
 [0429] agatagcaagatgtaagaactgcatacccccaaaaacgcaacggaactgagattgtatg
 [0430] agtaaggtacgagcagtttcaataagatgtctattctttctttcagctacccgattttgt
 [0431] tgggatgtgtatggacaagatgttttatgaataatcccatgagagttcataaactgttga
 [0432] aatgggaaagacaaaatactctaaggcattatcactacgaaatatgcggatagaacccca
 [0433] aattgattttgaatttcagcgtggaaggtctggaaagtagaaaacaactcagatcgattt
 [0434] tttatcaaaaatatccaagtgcacctgtataatcatcaatgaaactgacaaagtagcgg
 [0435] aatccaaggtagaactgacctgactaggaccccaacatctgaatggactaaagtaaaa
 [0436] ggtgactgactctgctcgattatcaagacggcggagggaatgggagcacgtatgcttacc
 [0437] gagctgacatgactcacactctagagtggacaagtgagataaaccagataccattttttg
 [0438] aagttttgacaaactgggatgtcccaaccgtttatgtaatagatctggtgaatcagtaac
 [0439] aggacaagttgttgaagaaagacaagatgtaagtcctatgtgattttgcaagaataaggt
 [0440] gtaaaatccatttaattcacgcccggtaccaatgatccgcctgtactgcgttcctgtat
 [0441] aaaaacaaggtcatcaagaaataaaacagagcatttaagtgatttggctaagcgactaac
 [0442] ggctatgagattaaaaagactaacgagaacataaagaactgaatctaaggt aaggaagg
 [0443] aagtggacttacttggcttattccagttgccatggtttgagactcgttatccattgtgac
 [0444] tgttgggagtgtatgagaatatgaaatagtaatgaaaagagatttgttaccaaaaatatg
 [0445] atcagatgcacctgaatcaatgaccaagactcagaggttgaagattgggagacacaagt
 [0446] cacactactatctgtttgagcaacggaagctatccctgaagatgtttgtttacatgtttt
 [0447] gaactgaaggaactcaatataatccggtagagaaccatccaactcttcgtagtattgga

[0448] ttccatttttctacaaccaattttctcaaattcttgattacaacttgtgtggttaaccttg
 [0449] gaatgccaaatcagaacaccccttttttttttggaaaacattgttcactcgttgaaa
 [0450] ataaaaagggtgccgaatttgatgaaacttgaatagaccgactcggaataatgtccta
 [0451] agaaggctgtccaaaaggagttttgtcagaactgaccagaaggaggtccacgcaccggc
 [0452] gcgtggacagatctcgccgaaaaaaaaaatcactttggttggcgcgtgatggcgcgtggg
 [0453] tggggtttttcgggtcggtttttgtggggtttgctccccggagatggagaacactgtgg
 [0454] tgggtgttggtttatgcacaacactggtaaaaagtggttttgatgcaacagctactcagg
 [0455] tcacacaaaaatgcacggtgacgactgatttcttcccggatgtcgttggaatgacgcac
 [0456] aacgataattatctaccaatgctctgataccatgtgagaaagtacgggagaaaaatcta
 [0457] tattattgatattctatttaattataataacaatgagccctatttataagactaggattaa
 [0458] ttcatattatgtacataactatctaacatagatcaaataggcatgcaattcacataatg
 [0459] gtgaataaaatgatacgaagtacccagctcttttcgcatcgaaaaggagaaaaatagcc
 [0460] ttcaatcacaaacgagaaagaagaatctcggcttgacagttagacgacttcgaaacccta
 [0461] gctcgagatgaaaaccacaaaaatccccaaatcacattaccaaccaaacaatttgagatca
 [0462] caaatgttgaatatgtgagaatccgactaagaaatcaacaaaaaatcaatagaaatggtt
 [0463] gaagaataccgacttgaaccctaaatgagttagacatcacctagaatgaaatcaccttc
 [0464] gaaattgacgaaaacaggaccggttgaaagcggagaacgtgccatagaaggatctacgt
 [0465] ctgataccatgtaaacttgacatacttctcagattgagagtctgagagattagaaaacga
 [0466] gtgtttccattagaaagagagaaaagagacttctagatatctcgattatctgtgtaaaaa
 [0467] tgaatcgttctctatacaaaaaattaggccttcattaaatacaagattcggccgggtatta
 [0468] ctggcccaaagtaaaatataaaaagaatcacccactatcaaatgggcctagtctaacaag
 [0469] aaaaccaacaaatagtcccccccccccccccaaaagataccactgaaatgacaccgggt
 [0470] gcccaaaaaataaagcagcttacttcttgactttgagaggaactgcaatccttatcggttt
 [0471] gagaggaactgcaatcagctataagtagcttattaatttccagtgccctgcatcttgccaa
 [0472] gtactatgatataatttctgaagctttgtttcccagttccttttccagacgtttgctgtc
 [0473] aataaagttgagccagccaacttggctcccacaagctactaattttgtccaagcttactc
 [0474] tatgggagaagttaaatttcccaaatctctgagcggaaaaatgaaaaatggactcaaagt
 [0475] gtcatattatgcaactatctaagaaaaataactcaattgaagtttagataagaaaagtga
 [0476] atgtatattgatgtagtctccgttaggtgagaagcgtatcacttaccagcaacatatgg
 [0477] acctaacattttactagtgaagttttcacattgtatcaaaagctcaacaaacggaaagg
 [0478] gactaatcctaaaatgttatttcacatatatgggcacacggtttgtcaaccttctcatac
 [0479] gtgcattatttgttctctatctttctatttcatccgataataaccaatcgttattgtaaat
 [0480] tctataatgcctgtggttacttttgtcttttagtgacaaatgacatttaggataaacatgt
 [0481] agttattgacttatttcttctgaggtctcttccaattatgtagtagtagagtggtgagat
 [0482] atggatatgttaccttctaaaaaaaagagtgtagagatgcggatagtttgctagctggct
 [0483] tttgtctcccttcaagttgaattagcaaaagcttgtctcataagttggatagctagacaa

[0484] gaaaaactccaaattactttatgtagagtattcttaagcttgagtcgaggttggaact

[0485] ggaattatgtaaaaaacctggaattatttgggtgagcctgcttttagtttgtcaata

[0486] tttccagtatctaaccacaatgttttagagtgattcccggagagcctcagtacaaggcat

[0487] ttgcagagtcctttatgagagtcaggaaggggcacacattctgtagaggtatagtcttgt

[0488] ccttattttcagggttgaactagtcttttagaagttacctaggcttcctaatttccaaat

[0489] ttctgccaggtcctttttgggtgaagtacttgaagtttaataaatcaaattttaatttct

[0490] aacatatacctgagaaatttattcacaaattcaactggtgacttctgatgcagaaacataa

[0491] gcaactgcttatgggttcataatgttccctgcaattttattgttgacatggattggcttcat

[0492] atggttttgttccctgcaattttatcgctgacactaatcctttcatatggttttatgtgga

[0493] gtgttaaatagaggttaagagacaagaagggtgaaaaagggtgggcagttcatttgtta

[0494] gtagactactctatttactaagagatatgatgtccatacattactcgaattggctccga

[0495] atccagattccacttctttgccgagtttcttattgtacatagttcgactcgtcaaggga

[0496] aattcacttcccttgactgaataatgctagtttgagtgtaccttacattaaatggacca

[0497] ttttagttctatctacttgatagaatagactgggtcatcaactagttgcaataacaatgaca

[0498] actttgccatgtttgcagagtcacctgatgaagaagtacctcaattagtagaacatttct

[0499] tgaatgttctacagttatctctatgcctacatgaccacatcacttttcttttgcgttgt

[0500] gagaacttgaacttggtgagcgggggttccccaggaatggcatcttgatggcagatgacc

[0501] attctgtccttgtcttagctaatacttcttgcatcctcactagatttattataccttt

[0502] aaaaaatgtttgccattgttctgccataatagaaggatgtaccagctgggtgcttcaaaa

[0503] ctaatgaaatgctttacaattgtcgagtcctaaaggatgatttgggaatcagatctcaa

[0504] acaattctttttgaggaagaaaaataccaaagggtttttctgtttgttgaagattaaaa

[0505] atcctttaaatggtaaagatttatgaacttaattcagcgtttttgtggccattgctggaa

[0506] aagagaaaaaacaatggcacttcttcgagtttgcttatcaaaaaaagaagaagagaat

[0507] gtcacgtaatgcaatttcatcttaggaaactttgcaggagaaaaagcaagagtataaaac

[0508] agaactatttgttttttaacaagttgttgtagacctatttcttgtcattcttatttgc

[0509] aataagctaatagtactatagttcctgtactatggtttgttttgacttaatacggggatgt

[0510] tcaatgagcattttctgtttttctgctttcagcatctgctgccttacaggaattcatt

[0511] tttctggaaatttacttcttgttctgctaacttttctgttatatcttgtcagtcatttt

[0512] ctctccatgggtatactgtttgtgtcactttaaaactctcctgttttctactttaagga

[0513] tttaatgctgctgtcgggggctgtttctttgctgtggaatctgtgttatggccatcacct

[0514] gcagagtcctccttgctccttaacaaatcgacttcaatggttattctcagtgctgttata

[0515] gcttctgtagtctcagaaattggctcttggtctgaacctgcatttgcgggtccaggatat

[0516] gattttcgtacacctactggtaattttggacttctttctcgagtttgattcttaataaca

[0517] attgtaccgtcacttacagcaacaactacatttcaacagctagttgggggttggtacac

[0518] agatcatcactatccatttcaattttagtccatttctttcgaatataggactttt

[0519] gggattctataatatcaagggtcttttatatttctactttgacgtacaaatctctaata

[0520] gattaaagaagactcctagagacactggcctaatagcaaatgtaccacatgaataaactt
 [0521] taatctgaaatagctggtatcttataaaggacccttagctttaattgtgttctatatgt
 [0522] atcttttgggacaacttccttccaatattatgtcttacttatacagttatacttatcctt
 [0523] aagccttactctttagagtgggttatccctaattcaagcttttgttggcaccatagctagt
 [0524] ttggttctaagtaaaaagtactctttagagtggtaactttttgtcaattttcttagtga
 [0525] aaatataacctctgtgacaaatctaccaagtataaatccaatttggttctatgtcatcct
 [0526] ttagtattatccaagtcagtgtccatcactcttacaagggttcacgtatgactaatct
 [0527] tttttggagaaaggtaacagtttgtattgataataagatcagcgccaggttggtcattag
 [0528] tgctaatagtgtacgtacaactccaaaagagcaaaagacaagcacctgatgtaaggtaa
 [0529] attacaagctgcctataaaaatctatcaggtgtcctatctcactaaacatttcttgtttac
 [0530] accaaaaaaaataaaacaaggaaagacaatccatcttaactcttctgaatggagtttctttt
 [0531] tccttcaaacatctggagttccttccgttccatgcaatccaccatatacaagctgggat
 [0532] gatttccatttgtctttatccatttcttctaccaattcccttccaattgattagaagtt
 [0533] ccaatgtggttctagatatgacccaattaactccaacagataaaagaagatgtgccacg
 [0534] gat ttgtagtgtatctgcaatgtaggaacaagtgagcattactttctacttctgtccac
 [0535] aaagaaaacatcttgagcaaatctggaacctcttctttgttaagttatcatgtgttaaac
 [0536] atgcctttttcaccaccaaccagacaaaacatgatactttgggaggagttttaacctcc
 [0537] aaatgtgtttccaaggccacacctcagttgttgaaacattaggatgtagagtccagtatg
 [0538] ctcttttactgaaaatgcaccttttctattcagcttttaactactttatctatggtctg
 [0539] tgatgtaccttgaaaggttcaagagtttgagggaagatagaaactctgtttatctccca
 [0540] atcatccaaagatcttctaaagttccagctccatccttgtgagctccagactgacttacc
 [0541] aatgcttggtttgaagacttagagagaataagtcaggaaaatatcttcaaccttctt
 [0542] gccctatccggtgatcttccaaaaagatgtctgcaaccattgccaatattgatcttga
 [0543] tattgtactgaaagatttcttttggtggcaggattactctcattaaacatgtacttgac
 [0544] aatctccatacataactaatgtctctttacctcttgccattaaaggttgtaaagagacttg
 [0545] tcaaatataagaaaaggtttcctatggaactgtttcaaggaaggaacctcctttcctttgg
 [0546] tcaagtggagttaagtcatataatctaggaagtggaggcttgggtatgaaatagctgcaa
 [0547] atacagaaaaggagcatctattttaatgatcacggaaatgtgccccaaactttaaatat
 [0548] ctgcacagcatatggttgtagcaaaatttgaatcttctgtcaatggtgctcatgtccag
 [0549] tgaatacctctgatggtgaaagtgtcctgaagggaagcaggaacttatggagaattgg
 [0550] catctaacactcagcttttcggtgggtcatagccattgaaaattgagtgccagattta
 [0551] tatagttttgctctaaactgacgatgcagttgcacaacatcgacaaaactaaggtgggac
 [0552] atcatctcttcggaaggaattttgaggattaaagatagagtggttgattcagttgcaa
 [0553] atgaagcttcaagggttcaatatcatccaggagacaccggattctgatagataaaacaac
 [0554] agaaagatgagcactactttgttaggcttgttacaagttgctatcgctttcttatctcg
 [0555] gtacacaatttagatttgggaacttagttggaaaagcagagtgggtgttttttgtgaatag

[0556] catcagacaaagcttctgagctggtacgacagaaaaactcaacagggagaatagaagactg

[0557] tggttcacaatttctgcatgcatctttaggttatttgggtgggtaaatattttaatgttt

[0558] tgaagggaggttagaacatgttcataggcttagattcaaatgtttgtatTTTTTtggtc

[0559] tttggtagagatgctgaacgtaaatgacataggcagctgactataatttctcagctcct

[0560] tgctTTTTtaattgacaggcactgatatgtacatgtgaacatccaacactTTTtggtgc

[0561] cgttccgatgaataaagaacattaatcacttactgatcaggagttaatgtttaggagttc

[0562] tagaattTTTgtacataaaatgaacaaaaagaagatcggaatgagaacatgtttctttt

[0563] tttgtTTTTctTTTTctgtgaaaacttcaataaacacttctgatagaatagctaggctccat

[0564] ttgaattcctTTtgagacccttacacaaccaatgaatgacaagtatagcatttctaactc

[0565] cctcccacacgtataaaccagattttagggtttagatgtggatctgatttgaccttattg

[0566] cctTTTTtgTTTTgttctTTTTgaagttagagagtgaggaggctcaacaattaatcgg

[0567] ctcaacgggctaatgattggacttacatgctacgacaatgttaggagagagagagagaga

[0568] gagaagcccagagcagttacatgagttaaagaaagagaagtcctaaagcgatagaatatgaa

[0569] gagagaaagcggttgtgctaacaggctccctgaagtttggtctgagcatccaactcaaa

[0570] accttaaggcaatgagttaggttagccaggaccatttaatttgctgttgaaaaccttaca

[0571] caaccaataagggacaagtgtaacattctcttacaacctaccgtcttataagtcagtg

[0572] ctctaatttagcataaaatcaaagttaggcgatctacaatgaaatgaagtaataactga

[0573] taaatacaaagaatgttaattctccaatatagcctgaatgtcccagaacaaaataaact

[0574] agtctcaggatttatcattaacatgatgttctcttattttgagtgattaggaaggttaa

[0575] tcaaggtataaattcttctaatTTgtatcgtctagaattatttatctaacaattttca

[0576] gattaccggttcaaaagaggaatatatttgcatacaacgttaccataccttacaaaagg

[0577] gagatgaacattTTTTtatttatttgtcctTTTTtcaattagggatattgcagctct

[0578] tcctccacgtgatattactcttagaatcacgttttgtcatgtctattacttaatgtggt

[0579] aagtacaaatgtgtttgaaactcttttggatgtaatattgagttaattttgggtttcc

[0580] atttcagagctgccgctttatcttctgctgggcacatttttggttagtttcagtggca

[0581] ttatcaagttgtacatcatttatgctgcaaatagtggaataattcaaacgaccagcggc

[0582] atgccaaaagcagcttttctgtcctgggtggtcttctggttgggctggtagctttagca

[0583] tatcctgaaatcctttaccagggttttgagaatgttaatatTTgttagaatctcgccca

[0584] ctagtgaaggcctctccgctgatctgttgcctcagctttagctgtcaaaatagtaaca

[0585] acttcatattgtcgagcctctggattggttggaggctactatgcaccatctctattcatc

[0586] ggtgctgctactggaactgcataatgggaaaattgttagctacattatctctcatgctgat

[0587] ccaatctttcatctttccatcttgggaagttgcatccccacaagcatatggcctggatga

[0588] atttgtcttttgttagaagtgcattacatatctggataagttagtTTTTtattattgaa

[0589] aagtaataacaggagagcaagagaatatagcaccctaaatctacttcttctctctcta

[0590] ttcttctgaaattcaaggctctttaactcctccacggcctgtctagttattgatcctgta

[0591] gacttaattcacataggtttaggacattcaagtttatccaaacttcgtgaaaaggtttct

[0592] aat t t t t t t t t t t a c a g t a t g a g t c g t g t c t a c t t g a g a a c a t a t c a c t c c a t g t t t c

[0593] t a t a g a g t c t g t t t t t c c t c a g t t t a t t t t g a t a t a t g g g g t c c t a t t a a g a c a g t t c a

[0594] a c c t t g g a t t t t c a t t a t t t t t g t t g t t t c a t t g a t a a t t a t t c a a g a t g t a c t t g g a t t

[0595] t t c t t a a c a a g a g a t a g t t c t c a g t t g t t t t t t g t g t t c c t a a g t t t t t g t g t g c a a t a

[0596] c a a a a t t a g t t t g a t g t c t c t a t t t g c a t t t t t c c c a a t g a t a a t g c c t t a g a a t a t t t t

[0597] c t t c t c g g t t t c a g t a g c t t a t g a t t t c t t t a g a a a c t c t c t a t c a g a a a t c t c a a c t g a

[0598] g a t a g a t g a g a g g a a g a a t a a g c a t a t c a t t g a g a c g g c t c g t a c c c t t c t c a t t c a g t c

[0599] c c c t g t c a a g c t t a g t t t c t t g g g c g a t g c a g t t t c a c g t c c t t t g a t t a g a t t a a t t g g

[0600] a t g c c t c a t c t g c t a t c c a a a a t c a g a t t c a a c t t t c g a t a t t g t t t c c t c g c t t a c c t t

[0601] t a t a c t c t c t t t c c c t c g a g t c t t t g g g a g c a c a t g t t t t g t t c a a t a a c a t a g c t c c t g

[0602] g a a a g t g a c c a g c g c a a c c g a c a a g g c c t t c t t a a t a t a g a a g g a g g g c a t a t g c t

[0603] a t t c t a g c c a c g a g g g a g a a a g t a a t a t t g t a a t c a a a c c c a a a t a t c t g a g t a t a a c c t

[0604] t t g g c a a t g g c g a t c a a t t t g a t t a t a t g g a c c a a c t t t g c c t a c a t a t a c c a c c g a t a

[0605] g a t t t a c g g g g a g g t a g a g a a a t a a g c t c c c a a g t a c c a c t a a t a t g t a a a g c a g a c a t c

[0606] t c t t t g a t c a t a g c c t g t c c t t g t g g a c a t a g g g a t a g a a a t g a g g a c t a a g a t g a c a c

[0607] a a a a g c a t a a t g c t g t g a t g a t a a a c g a t g a t a a c t c a a a t c a a t a t g a t g g g g a t g g g a

[0608] a t t a a g a g t g g a t t g a a t a t c t t t g c g g a a t g t g a t t g g t a g a c t a g g a g g a g a c a a g t c

[0609] c g c a a t a g g t a a a a g a t c c a g t a c a t g g a a t g a a t c t t c t g g a c a t g a t g t t g g a c t g a c

[0610] g t c a a t g a t a a g t c a a g a g t g g t g g a g t t g c a g a a c a t g g a a c t g g a g c t g t a g g t g a c a

[0611] t a a t c g a a g t t g t a g g g g g t g g a g c t a t a g a g g a a g g t g a a g g a g a g a t a g t g a c t g a a t

[0612] c t c c a a a a t a t g a a a c c g g t a a t a c c t c a a a a a t g t c t a a g a g a t c a t t t g g a c c t a t g

[0613] a a g t a t g g t t g c g t t t t a a g a a a g g t a a c a t c a g c a g a c a t a a g g t a c c g c g g a a a g t c a

[0614] g g t g a a t a a c a t t g a t a t c c t t g t t g c g t c c t c g a g t a a c t t a g a a a t a c a t a t t t g a g a

[0615] g c a c g g g g a g c t a a c t t a t c t t t t c t g g a g t a a g g t t a t a a a a a a a c a c a t g c t c c c a t a

[0616] g a c a c g a g g t g g a a g a g a g a a a g g t g a g t g g g g a a a c a a g a c a g a g t a t g a a a c t t g a t t

[0617] c t t g a t a g t t g a a g a t g g c a t a c a a t t a a t a a g a c a a t a g g a t g t g a g a a c t g t a t c c c c

[0618] a c g t a a a c a c a a c a g a a c a t g a g a t t g t a c g a g t t g g g t a t g a g c a g t c t c a a t g a g a t a

[0619] c c t a t t c t t c c t t t c a g c t a t c c c a t t t t a t t g a g a t g t g t a t g g a c a a a a t a t t t g a t g

[0620] t a t g a t c c t a t g a g a g t t c a t g a a c t g c t g a a a t g g a g a a g a c a a a t a c t c t g g g g c a t t

[0621] a t c a c t a t g a a a t g t g c g g t t a g a a a c c c c a a a t t g a t t t t g g a t t t c a g a g t g a a a g g t

[0622] c t g a a a a a t a g a g a c c a a c t c a g a t t g a t t t t c a t g a g a a a t a t c c a a g t g g a c t t g g a

[0623] a t a a t c a t c a a t g a a a c t g a c a a a g t a g c a g a a t t c c a a g g t a g a a c t a a c t c g a c a a g g

[0624] a c c t c a a a c a t c t g a a t g g a c t a a a g t g a a a g g t g a c t c t a t t c g a t t a t c a a g a c a c c g

[0625] a g g a a a a t g a g a g c g a g t a t g c c t t c t g a g c g g a t a t g a c t g a c g c t c t a g a g t g g a c a a

[0626] g t g a g a c a a a c c a g g t a c c a t t t t c t g a a g t t c t g a t a a a t t g g g a t g t c c t a a c c g t t t

[0627] a t g t a a t a a a t c t g g t g g a t c a g t a a a a g g a c a a g c t g t a a g g g g a c a a a a a t a c c a a a a

[0628] at t t c c a g a a g a t g g c a a a c t a c a a c a g a a g c a a c t a c a t t a a c a g g c t c a g g a t a t

[0629] g t g a t g a a a t g a g g a c a a a g a g t t g a t c a a g a a g g a g a t t c t g g a a t t c t a c c a g a a c t t

[0630] a t a t a g t g a a a a t g a a c c g t g g a g g c c c a g t g c a a a t t t t g a a g g c a t c t c c t c a c t a a g

[0631] c a t a g a a g a g a a g a a c t a g t t g g a a g c t c c a t t t g a a g a a a t a g a g g t g c t t g a a g c t t t

[0632] g a a a t c a t g t g c c c c t g a t a a a g c a c c a g g t c c a g a c g g c t t c a c c a t g g c t t t c t t t c a

[0633] g a a a a a t t g g g a t a c t c t t a a a a t g g a c a t c a t g g c c g c a c t t a a t c a c t t t c a c c a g a g

[0634] c t g t c a c a t g g t t a g g g c t t g c a a t g c c a c c t t c a t c g c c t t a a t t c c a a g a a a a a g g g

[0635] t g c t a t g g a g c t c a g a g a c t a c a g a t c t a t t g a c a a a c t a g t c t c g g g g g a c a a a a t g c

[0636] t t t c a t c a a g a a c a g g c a c a t c a c t g a t g c t t c c t t g a t t g c c a g t g a a g t g c t g g a t t g

[0637] g a g a a t g a a a a g t g g a a a c c a g g c g t g t g t g c a a a c t g g a c a t t g a a a a g g c t t t t g a

[0638] t c a a t t a a g a t g g t c t t a c c t c a t g a g t a t c t t g a g g c a g a t g g c t t t g g g g a g a a a t g g

[0639] a t a a g a t g g a t a a a c t a t t g c a t t t c a a c t g t c a a g a a c t c t g t t t t g g t g a a t a g t g g c

[0640] c c g a c c g g t t t t t t c t c c t g c c a a a g g g c c t a a g g c a g g g g a t c t c c t c t c c c c t t t c c

[0641] t a t t c a t t t t g g c g a t g g a a g g a c t c a c t a a a a t g t t g g a g a a g g c t a a g c a a c t a c a a t

[0642] g g a t a c a a g g c t t t c a g g t g g g a a g g a a t c c t g c c a g c t c a g t t a c a g t a t c c c a t c t a c

[0643] t c t t t g c g g a t g a t a c t c t t a t t t t t g t g g t a c t g a g a g a t c a c a a g c a c g a a a t c t c a

[0644] a c c t g a c g c t g a t g a t c t t c g a g g c a c t a t c a g g a c t c c a c a a c a a t a t g a t a a a g a g c a

[0645] t c a t a t a c c c t g t g a a t g c a g t c c c c a a c a t a c a g g a g c t a g c a g a c a t c c t a t g c t g c a

[0646] a a a c a g a t a c t t t c c c a a c a t a t c t t g g a c t t c c c t t g g g a g c t a a a t t c a a a t c a a a a g

[0647] a a g t t t g g a a t g g a g t c c t a g a g a a g t t t g a a a a g a g g c t t g c g a c t t g g c g a a t g c a a t

[0648] a c c t c t c c a t c g g t g g c a a g t t a a c t t t a a t c a a t a g t g t a c t g g a c a g t c t t c c t a c a t

[0649] a c c a c a t g t c t t t g t t c c a a t t c c a a t c t c a g t c c t a a a g c a g a t g g a c a a a c t c a g a a

[0650] g g a a g t t c t t a c g g g a a g g a t g c a g c a a a c a c a c a a a t t t c c a c t a g t g a a a t g a c t c a

[0651] a g g t a a c t c a a c c a a a a t t c a a a g g a g g c t t g a g c a t c a g g g a t c t a c a a g c a c a c a a c a

[0652] a a g c t a t g c t c t t a a a a t g g c t c t g g a g a t a t g g a c a g g a g g a a t c t a g g c t a t g g a a g g

[0653] a c a t c a t a g t t g c t a a a t a t g g a g c a c a c a a t c a c t g g t g t t c c a a g a a a c a a a c a c t c

[0654] c t t a t g g a g t t g g t c t g t g g a a g a a c a t c a g c a a c c a c t g g g a t g a a t t c t t c c a a a a t g

[0655] t a a c t t t c a a a g t t g g g a a t g g a a c t c g t a t t a a g t t t t g g a a g g a t a g a t g g c t c g g a a

[0656] a t a c a c c t t t g a a a g a c a t g t t t c c c g g t a t g t a t c a g a t t g c c t t g a c c a a a g a c t c c a

[0657] c t g t t g c t c a a a a t a g a g a c a a t g g c a c t t g g t g c c c a t t t t c a g a a g a a a t t t g c a g g a

[0658] t t g g g a g g t c a a c a g c c t a c t c a c a a t g t t a a g c t c c c t a g a a g g t c a t a a t a t c g a a g a

[0659] t c a a c a g c c t g a c a a a c t t a t t t g g g g a a a t t c t g a g a g a g g c a a g t a c a c a g t c a a a g a

[0660] a t g a t a c a t t c a c c t c t g t g a c c a g a a t c c a a t a a t a g a t a a c t a g c c a t g g a a a c a c a t

[0661] c t g g a g a a c t g a a g t g c c t a c c a a g g t g a c t t g c t t c a c a t g g t t g a c t c t a a a t g g g g c

[0662] a t g t c t c a c t c a a g a c a a c t t a a t c a a g a g g a a t a t c a t a c t a g t t a a t a g a t g c t a c a t

[0663] g t g c c a a c a a c a g t c a g a a a g t g t a a c c a c c t a t t c c t c c a c t g c t c a g t t g c a a a a g a

[0664] catttgaacttcttctacactacctttgggtctgaaatgggttatgccacaatcaacaaa
 [0665] gcaagcttttgaaagtgggtatttttggagagttgacaaatccatcaaaaaaatctggaa
 [0666] aacggtgccggctgcatttttttgggtgtatttggaaagaaaggaaccgaagatgttttga
 [0667] tgacatattaaactccactctactccctcaaggctgcgtgttagttaacttattagttt
 [0668] tgtggattttattagctccctgatagtagcataggcttttgaatggagctaattatcc
 [0669] tatctcttttgactctttgcatcttcttgatgccttttaataatctaatttacttcat
 [0670] aaaaaataaaaggacaagttgttgaaggaggaaaagatgtgagtcctatgtgatttagcaa
 [0671] ggataaggtactaaagtcatttgattcacgcccgtaccaatgatccatcccgcattgcc
 [0672] attcctgtattaaaacagagtcatacaagaaataaaatagagcaaatagtgtatggccaa
 [0673] acgactagtggatatgagattaaaaggactatcggaacataaagaactgaattcaaagg
 [0674] taaggaaggaagtggactagcttaacctattccagttgccatggtttgagaatagtggc
 [0675] cattgtgactgttggaaagtgattgagagtaagaaatagtgtgaaaagagatttgttacc
 [0676] agaaatataatcagatgcaactgaatcaataacctaaagatcggaataagaaacacaagt
 [0677] catgttattacctgtttgaacaatagaagttatctccgaagaggattatttacatgttt
 [0678] gtactgatggaactcaatataagccgataaagaaacctccggatttcaaagatttga
 [0679] tcaacagcttataagccaaaagcatccgatacgagtgccattataatggatcaagagaga
 [0680] tcaacaacaataatcaccaaatatcataaacaaccaagaatctcgctggaatgtgaacaaa
 [0681] gattgaaaaacaacaatgtagctcgccaaaaatgtgcaaagtgtcgaaaaatattgaat
 [0682] cgtgagtgagagaaaataggagcttcaatcgacccacacagtaacaaaaatccaaaaac
 [0683] gggtgtcgaggctcaagaaagttgtcaaaaagtatatgtatgcttcgaaagttagccgaa
 [0684] aaaggttggaaagtgggatgtgtcaactccgaattatgatcagagcaccacagaagatcaa
 [0685] ttttgtgtcaaaactaccgaaaaaaatacttcacaccccgacgcgtggagtactcgctcgt
 [0686] tggaaaccttgcctgccaactgcgatgtaggatcagtttgcgaagaatcttatgggggtt
 [0687] tggctgccggacgatgtcggtcttgtgggtgccgttggaaatcgcacaaacctgaaggaa
 [0688] aagaaggttacacaaatcagatctgaaagtcaccgaaaagacacatggcgattgactttt
 [0689] ttgtctcagatgtttctcacgcgcgtctgataccagttgttgggctcaactcgtttgaa
 [0690] gatactcttaacatagtgatgatatgtcccttttggaaatgtgagtcatttagctcggta
 [0691] agcatactcgctcttccaactagcccgaagatacttttaacagagtgtaatatattatctgc
 [0692] tttgagccaagctggcgcggttttcatcaaaagacctcatactattaaaagatccataca
 [0693] ccttatatgtaggcttctaagttgctcggacacgggtgcgagtagccgacacaggtgcaa
 [0694] atctagaggtcagatcctttaaaatgtaaattctaagatttggggatcgaatcctagta
 [0695] cggatcgggtgcgaggatccgattaaaaataattcaaaaaaatagaaaaataaaaaagt
 [0696] ctctaattatgtgaaattttgtggaataactacgtatagcttgtaaagtgtggatttat
 [0697] tttttattctcaagttgtagataagtaaatgattgatttcttagataaaggtatgttattt
 [0698] tcttcaaatttaccctagtttgggtcgaatttcgggaaattgtatcttctcgaatttt
 [0699] tccttctgtcctgattaaactactcaaaatcgtctgaccagatccggtacggatcccata

[0700] cccacatccacactagtgtcgtgtggacaagggtgcggcacctaacttccgtgtaggag
 [0701] caatttaggtaggctcctaactcttttcagctattaatgtgggacttttacgcacctctat
 [0702] caaattccccaataaactaagtttcacgtggccatcatcgcaatccacgggtctcttcc
 [0703] tctagttaagtcccacatggccattaccatgatccacgggtcaattttcgtgattcatc
 [0704] gtgtgccacccacatcgttagtatttatggtaactaaagtacgcaactagcttttgcttg
 [0705] tgagcgtgtctccaagctcgtaaggtaagaaaaccgagccgcataatccatcactctat
 [0706] catcaccatactcgtcccgcgaacttgtaaagataaagggtggctgggtcagttgaac
 [0707] tacctcagagtgacttggtagtatttcttcttctgtgaatatctaactcaattatgga
 [0708] ctctctgtgtgatagtcattgagagccattttctatatagccggtgcacacaaatcatat
 [0709] gtaccaagcttgttatatatgtaactaatacgaggaccagtgaaggactcggtgaaaata
 [0710] tctgcaatctggctattcgacatacaaggccaatagactcccagcaataaaatcagggg
 [0711] gttgctgataaaatagaattggccgaaatgttgccagaaaaatttgaaaatagtgagacta
 [0712] agccgaattctacactacaaaataggttttaaaacacaaccagaaaacaaaactttttt
 [0713] ggaaattactgttcacatcgaaaaaataaaagttgtcagaatttgatgtaatttatatgg
 [0714] ataggctcgtaatcactggacgagtaagttgtcctgaagaagttttgtcaaaagggtggcc
 [0715] ggaatggctcacacatgccggaaaacttattgtagctcgccggaacctaagttctggcgg
 [0716] tgcgtagaggcgtgtgactttctgccagactgattgactgtggtttgtcgctgactttt
 [0717] cctaacaagatggtagtattggttttcgcacacaattaccgatgaggagataacgcaaa
 [0718] tcaatcttgagtcgtcaatcggaagacgcacgggtggctgactttctatttagatgggac
 [0719] tggaaatttctggagtttaatcgcacaaagcgttttgatctgatggttaactggtatgca
 [0720] cagtaccactgtagcagtgatgaaccctcaaaataagacaaaagttgccagaaaattgcac
 [0721] ggcatgagatcttcttccggatgtcacggaatgacgcacaacgataatttctcactg
 [0722] aagctctgacaccatgtgagaatcacgggagaaaaatctattttatatacaatgatac
 [0723] aatgagccctatatataatacatatctactctactacatatgggaatagggcataattt
 [0724] actcctactacatatgagactaggactatttacacataactatctaacaagggtatatac
 [0725] tcagatttatgagaatatctaccaacgacccagagagacgagcctaatacttttcagtg
 [0726] ggcacagactataacaacaaaaaacctactcataatgggttaaccaactgattaatgac
 [0727] ttacaggactatcttgagaaatgtacatatatatagatgcttgagttgcgtcccaatcc
 [0728] taaatagaagcttttattcgtaagcaagaagggaagcagcttacttgagccaatagctt
 [0729] tcaagggtgcatgtgtcacaccaaggacatccagaatttgattttatagtgggaatatcg
 [0730] tttaaagataaaaaagatagcgtgcagaagattgcatacattagagatgcaaaatcggga
 [0731] ataccataactccagataatgcagtatgccttttgcatgacctactggttgaatggaag
 [0732] cacctggatgaatttactagggtgtgttagtgatttctgctgcttcttcccctttctaaac
 [0733] tgcatactatctaaaatgttaggggggcagaagcccagtcattctgactaggtgatgtta
 [0734] gtggtttccgcttcttccctcccacttctaaatgcgtactttctcaaattaggagcatag
 [0735] aaacttaagcagctgcctacctgaggagttgcatgggaacataagagaatagactttacc

[0736] tgtcatattttccataccttagttaattacagtgttatcctgataatgatctgttttctg
 [0737] gatctaggctgaatcgagattcaatcgcttttggttgaaaggatgctgctacagatcctt
 [0738] agtttacatcatttttggttcttattctataagtacttccctatcaactacttcttctt
 [0739] ttttcttaggttatttgctcttttaggttggttggaaggaaaggaacagtagatgttttg
 [0740] atggaatagcaactccaaaccacttcttaaggctaataatcctgattggccaagtttctc
 [0741] caaagtcaaaacacttttttttcttcaaaaaagtaccttttttttcaaagttgagg
 [0742] tgtttggccaagcttttggaaggaaaaaagtgtttttgagtagaagcagatgctcttga
 [0743] gaagcagaagaagtacttcttcccgaagcacttttgagaaaaataaatttagaaacac
 [0744] tttttaaagcttggccaaacactaattgctgcttaaaagtattttcagatttattagac
 [0745] aaacacaaactgcttctcacaaaaatactttttgaaaagtacttttcaaacaagcac
 [0746] ttttcaaaataagtttttagaagcttggctaaacaggctataaatgtcttttattttta
 [0747] cagctggagtacctaacacctgtaaatccctatacattttttcgactttggtagct
 [0748] cattaaccctagtagtaggactctttgttttgagctagcaaactctttgttttctatt
 [0749] tttgcatcttcttggtgccatttataatatctcttcacaaaaaaaagtcccaaac
 [0750] tatgactaccttgagttggtcaaagcataaccaagcatgggcacaccagtgtttgcgtg
 [0751] aattttatggatgttcttacctttatccttctgtgcttatgtagcatctgtcttggtca
 [0752] atcttttctgaagtctatatgtatttctgtgtgcaacatgagtttactgttaatctta
 [0753] ctgtttgacctcaattttggttcttttgattttggaagacatcgtttaacaggttggc
 [0754] atggctgctactcttgtggtgtctgtcaggcgcctctcactgcggttttgcttctctt
 [0755] gaactgacacaggattatcggaagtcttgcctcttgggagctgtgggttgtcttct
 [0756] tgggttacatctggacaacaaggaaaagtgtagtgaaggatagagaaaaactaaaagat
 [0757] gcaagagcccatgatgcagcgacaaggaacttcttctccaacatttctagttaact
 [0758] tattcttcaggttcaccttcacagaaagagagtaacctctgcaaacttgagagttccctc
 [0759] tgtctttatgaatctgatgatgaagaaaatgatttggcaaggacaattctagtttcacag
 [0760] gcaatgagaacacgatatgtgacagttctaatgagcaccttgctaaggagaccatatcc
 [0761] ctcatgctagctgagaagcaatcttgtgcaataatagttgatgaaaataattttctcatt
 [0762] ggtctgctgacacttggatgatccagaattacagcaagttgccaagaacagagggcaat
 [0763] ttccaggaggtagcttcttggtacatttcaatattcttaactgatgaaaaataaggga
 [0764] attgatctagcatgaaatgaagctaattataagttttacacagtagaactggtaaacag
 [0765] ggttggttgatatttctttgttgaatttttaggattatataatgttttagttttgta
 [0766] ggttgttttctgatgtgctttttagctcggcagaatcttaagatgaaatggaaggttga
 [0767] tcatcaaatgttaataagggaatatgtgactttcaaagttaagcacggagtattttgga
 [0768] gtcaatagttacttctgaatcttttaggatggaggagacagtttctataggaataggaa
 [0769] aaggggacctgatttcatatttgtgtgtatatacatttgttatctgaattcgattact
 [0770] ttctaacaaccaaaaaaggaaagtgacattcaatttgagccggaggagaaaaatttaa
 [0771] ctagaaaatgacctggccgtgaaataaaattattgatccgtcctttaactagttttcatg

[0772] gattgcctccttgccgatgatttttccaaccggtagaactactgttagtcgtccaaattc

[0773] tgacccctactatgaataaaaaatgtatttagtaagtttagtgggtaatctccttgagaaa

[0774] taaaggaacaggagaaaatattttattgatatatgctaagtgtttacaatagccctattt

[0775] atatacaatgtttacataaacctaaagccttctatataaatgtgggacactatacatgaa

[0776] ctaactctaacactatccctcaagctagtgcataataattatatatatgcttgttacata

[0777] tataattaatcttctactttttggatacttcttgtatcgggagttatctcccttttg

[0778] attaatacaatttaccttatcaaaaaaaaaataatcagaggaccagtgagggacttgggtg

[0779] aaaatatctgcaagttgatcatttgacttctcaaactttgtacaatatctcctgagaat

[0780] cttctctctcgtgaagtgacagtcaatctcagtggttttggctcctctcatggaacactgg

[0781] atttgatgcaatatgaaggacaacttgattatcacacacaagttccatctgactgattgc

[0782] tccaaatttttaatttttgagcaattgtttgatccaaactagctcacatggtgcaagagt

[0783] catgactcgatattcggtctctgcgctagatcgagcaactacattctgtttcttgctttt

[0784] ccgagagacaaattacctctattaaaacacaatatccagatacgtaacgtctatcagaa

[0785] ggtgacctgcccaattagcatctgtgcgtccaacaatatgctcatggcatcgatcttcg

[0786] aatattagtcatttgtctggagctgattttatataacgaacaatgcgaacaactgcatcc

[0787] caatgactatcgcaaggaaattccataaactgacttacaacactcacaggaaataaaata

[0788] tcaggtctagtaattatgaggtaatcaattttccaaccaggcgctatattttgcagga

[0789] ttgctaaggagctccccctatcctggcagaagcttagcatcggattcataagagtatc

[0790] aatagttctgcagcccatattcatgtctcctcaagaatgtctaagcatacttcttttg

[0791] cgaaataacaacctgaactagaccgagcgacctcaatacctacaaagtacttcaatctgc

[0792] taaggctcgttagtctggaagtgttgaaagtgatgtgtttcaaattagtaataccatcct

[0793] gatcattgcgagtaataacaatatcatcaacataaaccaccagataaatacagagattag

[0794] gagcagaatgccgataaaatacagagtgatcagcttcaactattagtcagccaaattccc

[0795] gaataattgtcctgaacttacgaaactaggctcgacgagattgttttaaccatagagac

[0796] ttgcataagtgacatacaatacctctagactcccccttgagcaacaaaaccaagtggttgc

[0797] tccatattaactttatcctcaagatcaccatggagaaaggcattctttatgtccaactga

[0798] taaagaggccaatgatgaacaatagccatggacagggaaaaggcgaacagatacgacttta

[0799] gccacgggagaaaagtgtcattattatcaagcccaaatagctgagtatatccttttgcaa

[0800] tcagacgagccttgagccaatcaacctggccatccaggtagactttgactgcataaaccc

[0801] aacgacaaccaacagttagacttacttgaaggaagagaacaaactcccatgtaccactcac

[0802] tcacatgtaagcaaacatctcgtcaatcatagcctgtcgccatcctggatgagatagtg

[0803] cctcacctgtaaacttaggaatggaaacagtggaacaaagatgatacaaaatcataatagg

[0804] gtgatgagatgcggtgataacttaaaccaacataatggggactaggattaaagttggatc

[0805] atacaccctttcgaagtgaatcagtggaactaggaggagccaagtcgcactagacgtgg

[0806] atgacaatgataagtcaagagtggtggcctcgtggttgagatgtaggatgagcaactgt

[0807] agactcctcagaagtcggtataggtaggagtacctgtgatgttgatgtggatttaagagg

[0808] aggaacaatagattcctcacaagtagatacaggtaagacctcagatatatcaagatgatt
 [0809] agatgaagt aaagtaagggttgagactcaaaaaatgtgacatcgactgacataagatatct
 [0810] acgaagatcaggtagtagcagcgatacccccctttgaacccgagaatagccaagaaagac
 [0811] acacctgagaacacaaaggagctattttatcttttccaggagctaagttatgaacaaatgt
 [0812] actccttaaaacactaggaggaaagagtataaagatgacctagggaacaatactgagtgt
 [0813] ggaaactgattctagatggaagatgaaggcatccgattaat aagtaacagggttgt aaga
 [0814] actgcatcgtcccaaaaacgttgtggaacataggactgaatgagaagtgatgcgagcagtt
 [0815] ttaatgagataacctattctttctctactacctataatgttgaggagtatacagacat
 [0816] aggataatattttgagaagtcataaactattgaaactaagagaatacatattttaaggca
 [0817] ttatcactacgaaaagcgaataaaaaacaccaagcggagttttaatttcagcataaaaaact
 [0818] ctagaatattgaaaaaactcaaaacgatctttcatttggaataccaatacatcttga
 [0819] gtaatcattaatgaaactaacaaaatccaaatcttaagggtgtgactctactaagacccc
 [0820] atatatcataatgaactaaagacaaaacagactctacacgactcttagcacgacgtgaaa
 [0821] atgtagctcgaatatatttcccaagttgacacgaatcacaatctaatgtggacaaaccag
 [0822] acaccatcttctgaagcttggataaactcggatgtcctaacgtttgtgaattaggctcta
 [0823] gaggatctgtagttggacatgttgttagaggatgtagtgagtt aagatagtcagggtctt
 [0824] gtgattcacgccatgtgccaatcgtctgtaccgtactgcggtcctgcatagtaaaagaat
 [0825] catcaataaaatatatatcacaatggaattcacgagtc aaatgactaacagatgcgagat
 [0826] taaaggacaaccggggacataaaaaatagaatctaaagtgacagaggacatgtgattagc
 [0827] ttgtccaactccttttgcttttttagacttcatttgctaaagtatcattgggaagaga
 [0828] ttgtgaataaacaattatttgacaaaagtgacataattaccactggggtatcaagttgctt
 [0829] agtcatact aagaatgtttgggagagggtggaggaaagtgagggt aaggaggacagtgtct
 [0830] ctatccgagaaccagttcggattcatgcatgatcgttcaactgcggaagctatccgtctt
 [0831] attaggaggctggaggaaacagtcacaaggataggaagaaggatttgcacatgatgtttacc
 [0832] tagagtaagcgtatgacaaggctccctaaggagggttccttgagatgtcagaaggttaaag
 [0833] gtgttccggttagcatatactagggtgatgaaggacatgtatgatggagct aagactcggg
 [0834] ttaggacaatggaaagagactct aagcatgttttggttgttatggggttacagt aaggat
 [0835] ctacgctcaaaccgttcttatttgcttggcgtggacgcattaacgtacatattcagg
 [0836] gagatgtccatggtgtatgttattcgcggtgatagattctgattgatgagacgcgag
 [0837] gcggtgttaacgagagggttgggggttggagacagacccttgaatttaagggttcaagt
 [0838] tgagcaggactaagacagaatacttggaatgtaagttcagcgacgtgacggaggaagctg
 [0839] acatggacgcgaggcttgattcataagtcaccccaagagaggaagtttcaagtatcttg
 [0840] agtcagttatacagggagaagatggggagattgacaaggatgtcacgcaccgtattaagg
 [0841] gcggggtggatgaaatggagggttagcattcggtatcttttgtcacaagaatgtgccacca
 [0842] aaacttaaggtaagttctatagagcgggtggttagaccaacctgttgtatggggcagag
 [0843] tgttggccagtcaagaattctcatatctagaagtgaaagtagcagaaatgagaatgttg

[0844] agacggatatgcgggcatactacgttggaagattaagaatgaaaatatttgggtgaaggt
 [0845] gggcgtggcccatggaagttgtgccaccattaaagactgctatctgaaaactaatctt
 [0846] ttgggcccacattctggcccaagtacctcgtgaataataatattgagctcatgtctg
 [0847] acatgttggaagaggagttactagcaaaccttatcacctatgttggtaacacaattga
 [0848] agaactacgaaaaacactcttctgcaaaggaaaatgagaagaagaagaagaagacga
 [0849] agaagaaggatgatgcaatgatcattgaagaaaaaggagagcaggaggacccatctaac
 [0850] ttacaaagtctagaggaagaggaggaccagagtttgatgcttccctctgggtacaccaa
 [0851] aacatcgtcaaacttaggcaaggagtttggggtaaacattcaggggtgtgagaaggaagc
 [0852] tttggagcttttctgtaaaattacaactagaggcataaaaaaaaaaggcaatccaggca
 [0853] tggaggtgacaaccttcgaaaagaaagggat tcaaagaactgaaagggtggatttttg
 [0854] agtaacttcaagagtaatagaacaagaagtagggggttgcatattatcaaagatcaatg
 [0855] aagattaacattgaagaagtggaatccaaaaagactccaccgagaaggatgatgcaat
 [0856] gatcattgaagaaaaaggagagcatgagaaaaaccgtagaaattgacagcactcacac
 [0857] acaataagacgagataataaagtgtgagttggccaattgaagaagctttacctctaac
 [0858] ttacaaagtctagaggaagaggaggaccagagtttgatgcttccctctgggtacaccaa
 [0859] aacatcgtcaaacttaggcaaggagtttggggtaaactttcaggggtgtgagaaggatgt
 [0860] tttggagcttttcataaaattataacaagaggcatgggaaaaaaaggaaatccaggcat
 [0861] gcaggtgacaaaaccttccaaaagaaaggactggaagaactgaaagggtggatttttg
 [0862] gcgttaacttcaagagtaataggacaagaagtaggggttgcatattatcaaagatcaat
 [0863] gaagattaacattgtatcatggaatgtcagggggttaaatcgacatagaaaaagaatgtt
 [0864] gattaggagtttaattcataggtggaaagcagatgtttctgtttccaagattcaaaatt
 [0865] aaaaggggacattaggaggtttataagagaactatgggcaaataggtggtttaaatatgc
 [0866] acagttggaggtcagtgggcctagagggggtattatgtcttatgggatagtaaaattgg
 [0867] ggagggggagatcagcagcctgagctcctattctgttacttgtaaaattataggtaaaac
 [0868] tcaggagtatacttggaatttatccactgtatcgctccaaatgataggaggaaaggaa
 [0869] agaagtaggtgggaattagcaggtgccagggaatttttatggaccttgggtaatctct
 [0870] ggggatttcaatactgtgaggtacccaccagagaaaaagaattacagcaaaatcactaga
 [0871] gcaataaatgaattctcataatttatgaagatatggaactggtggatctacaacttgca
 [0872] ggaggaagttacacttgaggacaggagatagacatgtgataacagctagactggatagg
 [0873] ttcttggtttttatggattggaatgagagcatcagaaacaccaagcaatcagttctccat
 [0874] tgaattacctctgaccattcccctgtgatgcttcaatgtggtaacggtagcctgtcaaa
 [0875] tcctattacaagtttgagaattgggtggctggaaacagagggttcaaagaaaggattaaa
 [0876] gtctggtggagctcttttctgttggaaggaagacgtgactttattctggctttcaaactt
 [0877] aaagcatcgaaggaaaaaattgaagaaatggagtaaatctattcaaggaaacttgagat
 [0878] gcagaaattgagtatcttagtcaacttcagaactagaagagacacatgatcaaaggag
 [0879] ccttactgaagaagaaatcacactaaatatgcagtctatggagtttggggagattgcaa

[0880] aacatgaggaggtggcttgagacaaaagatctagggtcttttggttgaaagaaggacaa

[0881] aaacatcaatTTTTCTCAAAATtgcaagtgcacataggaaatacaataacatagacca

[0882] actgttacttgaaggaaaatttgtggcgaatccaacatacataacaaataatattggtac

[0883] attttatcaaaaactatataaagattgctagaggacaatcttatgttgcaaagtcttt

[0884] tcgaagcttaggaaatttgggatagtgtcaggcatgtgaaaggataaagcacctggacc

[0885] tgagaactgggaggtgataaacacggatatgatagctgcagttctttgttcatggaatgt

[0886] ttgaggaaagctttaatgttaccttttgtggtattgattcctaagaagatggaagctaagg

[0887] aatagaaggactttaggcctattatgataggcaatgtgtacaagatcttgatagaaagac

[0888] ttaagaaattggtgaacaagttggtgaagggtcaacggatgacttttataaaggtagac

[0889] agataatggatgttgttctaattgccaaatgaatgtgtagatgcaagaacaaaggcgaga

[0890] aacctacaatactatgcaaaactagatatgagaaggcatatgaccatctaaattggaact

[0891] ttctattggaatcgctgatgaggatgggctttggtgtaatgggtcagctggatcaaat

[0892] tctgcatcagcacaatgaaattctcaatTTTGATAAATgtttcaccagtaggtttcttcc

[0893] cttctcagagggatttgagacagggatccactatctccttttatattcattagtgt

[0894] atgggaggcttaaatgatatgttaagactactcaagataacaactgcatacggggtttt

[0895] aaggtgaagtcagggcagacagtactattgagatttttcatcttcgatatgcagatgac

[0896] gcacttatgttctgtgaggttgacaatgaacaattgaaagtgtgaagtgatcttcatt

[0897] ctgtttgaagccacatctgtattacaaataactggaatgaaagctttatctatctagtt

[0898] aatgaggtactaagatccactttttggttggaatcctagaaggtaaaattggggaattg

[0899] cctacagttattttggggatgccatggggccaagagcaatTTTAAGGGGATTGGACTAG

[0900] ggtcgtagagatatgtgaaaaaattttaacaaactggaagagttagtatttatccttaag

[0901] ggacaaactaataactaatcaattctatacttgatgatTTTCTACTTACATGATgttctt

[0902] cttctcaatccatgtgaatgtgtgaagagaatatatacccttagaaggaacttctatg

[0903] gggaggaaactatgacaaggaaagatctatttggtcaaatggaagtctctcacagtcagc

[0904] aagaagt aagagtgttttggaatcaagaattggagaattcagaaccaaagtttgatgatg

[0905] aagtggctatggagatttactacagaagaacattgtttgtggaagaggatgatcatggag

[0906] aagtatggcatagaagataaacggataacaaagtcgtgtaaatagatcttatggagttagt

[0907] cgatggaaatccatcagggacctatagcttcagctcttgaataagtcacaaattctgaata

[0908] ggaaatggattgaaaatatcttttggaaggataattggctaaccaaggaactttgaaac

[0909] aactctttcttgacatttacattccaaatcaacagcataaagcaataatagtagaattat

[0910] gggctaatcaaggttggaatctcacatacagaagactatcaaaagaccggagattggca

[0911] ggtcaacagagttcaaaggcactttggaacaatttaagagggtctatacttctatagact

[0912] atttgacttggaagggaagtttattgttaattcagcctataaggaattcaacttctcag

[0913] ctaactggattggttgttgccatagaagttgatttgaaaagttaaaattccttatagag

[0914] ttgcttgtttctcttggttttggttaagaggcagttctgacgcatgataatctaacca

[0915] agagagattaccatttatgttcaagatgtattttatgtgaagagcaggcagagacaacca

[0916] atccactttttttgcatgtgaagttcactgcagttatggaggattttcattagttttaa
 [0917] ggggtatcatgtgggctatgcgtagaagtatacctgaagttctagcatactggaaaaaga
 [0918] aagaaatctttccaattataaaaagagatggaggattatcctagcttgcatctggtggac
 [0919] catttgggaagaaagaaatcaaagatgcttcaaagataaatcagtcataatcagataatt
 [0920] aaaatgaagtggttagtcttggttttttttgggtgttaagtgtagatagttatgtatta
 [0921] tgtataagttgtctagtcacacattggaacgggagtaatatgtactatgtagagtatagc
 [0922] tataaataggacttcttgactttattgtagagaatatataataatatatttttccgt
 [0923] gttgtctcacatggtatcagagaaccgtgagatatcagtcgttgtaaaaaataccagcg
 [0924] gcttcgggaagaaaaaaatcaatcaactgctaggatatattagttctcggcgaccgatcca
 [0925] tttaattttcttggaagaaccactcatgggccctcacgcgccaccgaaagaaatatt
 [0926] tccggcgaggttccaatttcatgcgccgcgcgtgaggcagtttccggtcaaattttgac
 [0927] aaaggctcctttttgacagtttggttaccctgtaatcccagttctatccatcattttttt
 [0928] atttcgatcacttcgcaattttctcgggcagctacagtgatttttccggcagaagcgggtgt
 [0929] ttctttgcttgcctcagcgagatacagttgattattttctattttgtttctagacctc
 [0930] tctccaatccaacgatgtctttggaatttgatgtatttggttctgaaaacacgagttcta
 [0931] gaaagtcagcttcatgattacttttagagccattaatggggagttcaaactatttagctt
 [0932] ggggtttcctctgttgaaattgtggtgtaagggtcaagggttcgagatcacttaataaaaa
 [0933] aggctagtgagggtgtgaaaagggtcaatttaagcagtttatgacgtctgtataccactc
 [0934] agcagaataggatagcaaagaaagaatatgcacatcattgagactgctcgcacacttctc
 [0935] attgagttctcacgttctgctacattttctgagcgatgcagttctaacggcttggtatttg
 [0936] attaatcggatgcctttatcttccatccagaatcagattctgcagttagttattgttttct
 [0937] cagtcacccttatactttttctgctcctcgtgcttttgggagcatgtgtttgttcataact
 [0938] tagctccgaaaaaaataagttagctcctcgtgctctcaagtggtcttcttggatatt
 [0939] cccgagtttaaaagtgatattgttgctactcacctgatcgtaggtagcttatgtcagttg
 [0940] atgttgcattttttgagtttagaccttactttacctcttctgaccaccttgatatatata
 [0941] tgaggcttacctataccgactcttgaggggtttactatagctcctcctctacatactga
 [0942] gccacagaaatcttactcatacctaccattggggaatctagtggtgctcctcctagatcc
 [0943] ccagctacaggaacacttttaacttatcgtcgtcgtccgcgccagcatcatgtccagct
 [0944] gattcacgttctgcacctgctcctactgaggactagttctcactaatctaccaattgca
 [0945] cttcggaaagggtatagttccacacttaatcctaatccatattatgtcgggttgagttat
 [0946] catcgtgtcatcacctcattatgcttttataacttctttgtccactgtttcaattcataa
 [0947] gtttacagggtgaagcactgtcacatccaggatggcaacatgctatgattgacgagatgtc
 [0948] tgctttacatacagtagtacttggtgaacttggttctcttctcaggcaaatctactgt
 [0949] tgggttatcgttgggtttatgccgtcaaagttgggtccagatgaccagattgccaagggtta
 [0950] tagtcaaataatttggggcttgggttacagtgatattttctctcccgtggctaaaaatccat
 [0951] cagttcatctctttatatccatgggtgttgtgtcgtcattggcatctctatcagtttgaca

[0952] ttaagaatgtttttcttcacagtgagattgaggatgaagtttatatgaattaaccaccta
 [0953] attttgttgcttagggggagtctagtggctttgtatgttggttgccctcagacgctctatg
 [0954] gtctaaagtaatctcctcgagccttggttagtaagttgagcacagttattcggaatttg
 [0955] gccaaactcgtagtgaagcttatcactttgtgctttattggcattttacttcaaatctctg
 [0956] tattttatttggtgggttatgttgacgatattgttattaccggcaatgaacaggatggat
 [0957] tactgagttgaagcaacatctctttcagcacttttagactaaggatctgagttagattgaa
 [0958] gtattttttagggtattgtgattgctcagctctagcttaggttttgttatttcacattggaa
 [0959] gtagaaaaacttcaatcatttttctttatttgaaaggaagaaaaaaaggtaatatctag
 [0960] acctaaatatataatctgaagacaagtgaggcttgctcagttggtaaaagcacctccacct
 [0961] acgatcgttaggtcctgggttcgagtcacatggaggggaagtgtggaacactatagat
 [0962] cctcctaatttgggagggggaaaaaaatattaatctgaattgacatgaatctcaatgaca
 [0963] atgaccaacgatttctcgaattcttttcagtatggaatgaataaaaaatcaagctacaa
 [0964] gtctctattaaacgaaatgcactaacagggatcactctcaagaaggaagtggttttggt
 [0965] tgttgttattccaggttggataaatcactttctttataaatatcataaaagacaagggt
 [0966] ttcttgcttcagcacatgtgggaaatgccggggggcttggttggtaccaagctcgagcgg
 [0967] tctttctatcttttggattgcatgcccaggcaatgctttttgtagattgggatggatt
 [0968] gatcttcgcagaagtatgcttttagacattcttgaggagacaggaatgacggattgtagac
 [0969] ccattgacacacctatggatccaaatgccacacttctaccaggatagggggagcctctta
 [0970] gtgatcctgcaagatataggcggtggttggaagtgaattacctcacagtaactagac
 [0971] cttatatatcctttcctgtgagtggtgtgaagttagtttatggactctccttgtgatagtc
 [0972] attgggatgtggttttccgaattcttcgatatataaatcagctccaagcaaagaactgttg
 [0973] ttcgaggatcgaggcccatgagcagatgttgattgggcacgatcaccttctaatagacat
 [0974] tctatatctggatatgtatgttaataggagttaatttggtgtcttggaagatcaagacg
 [0975] taaaatgtagttgatcggtctagtgcggaagcaaatatcgagcaattgttatggtaca
 [0976] cgtgagctagtttgatcaaacaactgctcaaagaattgaaatttgagaaaattgatgga
 [0977] accagtggttaataatcaagcagctcttcatattgcgtcaaatccggtgttccatgacag
 [0978] aataaacacattgagattgactctcactttgccggagaaaagatactctcaggagatac
 [0979] cgttacaagatttgtgaagtgaatgatcagcttagagatatattttaccaagtccttgc
 [0980] tggctcctcgatttagttatatttgtagcaaaactcggtatatatgatttatatgcaccaac
 [0981] ttaaggagagtgtagatagttatgtacaacaaaataccgggtataatcccacaagtggt
 [0982] ggtatggagggtagtgtatacgtagagcttacccttaccctgtgaaggtagagaagctgt
 [0983] ttccaaataccctcggtccagtacaaatgaaaaggagcagtagcaacaagcagtaacaa
 [0984] caatgatatagtaaaataactgaagaagaaataacatgtagacataaactccactaac
 [0985] aaacatgcaaggtaataactattgccacgagaatggcaaaggaatgttagatagttatgt
 [0986] attatatgtatattaatagtctagtctcacgttggaataggagtaatatgtactatgtag
 [0987] agtatagctataactaggacttcttgtaatatatgcatagagatatcaataatatattt

[0988] ttcctgtgctttctcacgtaaggaatgtaatgtacttagaagatcatgaatctatcttt
[0989] gatgttttagacacctcgtgagaacacaaaggttaggaactttatttgtgttctttgtaa
[0990] ttatgggtgactgccaatatgttaccttttcataaaaatgattatttggccattggatta
[0991] gtttcaacagcctctctgccctccggtaggggaaggtctgcgtacataattacctct
[0992] ccagacccacttgtgggattatactgggttgttgttgttgttgttgtggattagtttca
[0993] acaattttgatagtctttttatttgaatcaaactactcattcacatggattttgtatcgt
[0994] atcattgagttaaaaaattggttttgctaatttatcctcatgataaacaactacctatt
[0995] tttcaatatattggattcaggagcttgtagtagctggagtttgctcttcaaagggaata
[0996] agtgccgggtatcatgcacagtactccaaatcacagatctcctttctgcttaactctta
[0997] tggagaacatgatctaagtcagctacctgttatactaggggacgtggaggatgaaggca
[0998] tccatcctgtgggcattttggacagagaatgcatcaatgtagcttgcaggtttttgacat
[0999] tcaacttttacttcaaagatataatgctttctggaaccattgatgataaaatatgcaaga
[1000] aacttgtgcagaagtcgcactttactatcgattaccagataaagttacttatcaagaagt
[1001] caaatatattgaacatatttctctaaaacactttgactggactgtaagcagaaacttact
[1002] aaagtaggctcgtaagaaatggtttgatagggaatcaccatctacacttaaaagagttgt
[1003] gtgaatttgaattcttaagcatgtgaaagtataaaaacttgttattatctaagcatct
[1004] gaagcattttggccatccaaaggatcaaaaataggaaataatttcatttgtacaatgaac
[1005] tccctgcacaaattctcacactagggtgtattctctattcatcactagcactacatgtgtc
[1006] actacgaatcatatacaataaatctttgtaacataaaagacgacacataatatggaagta
[1007] agccgagtatacaaggaagtctcatcattacggtagctttttataagataatcaagtt
[1008] ttactggaaaagggaactctcccgtatagaagtataccaaaagtagaatacctta
[1009] caaaaatatgattttctatgaacaacacctatcttctatacttgtagggatctcatcgg
[1010] ggcacaaaaagagataaagggaatagaggcttttctcaaattgacaaaatccttctct
[1011] attccttcaaaagctctcctatttctctctctgcacactgtccacataagttcaatggag
[1012] caacatccacgccctgtgtcttctttccgtcttctataggccagctgaacatggcttc
[1013] tttgactgagtgtggcatcaacgttgaagaccaaacatcccagtaacttccaaccacaaa
[1014] cgagacactatatacaatttagaagaagatgattcacatcttctcccgaacatttacac
[1015] ataaaacaccagctgatacatgtaatcttctcttctcaaattatcagccgtcaggatc
[1016] accgctctcgtagctaaactagggtgaagaagcacacctttctcgaaaacctcaggatccat
[1017] acagagagatatggaaaagctgattcctccatgcccagaagcttctcataataagactta
[1018] acaaagaaacaccactacttcccccccccaaaaaaaaaaatctccatacatcgact
[1019] ttcatgtgtaattcttgttcgtgaaacgaccaatcaacctttggcacaaatctcccagt
[1020] cttgcgagtctcctctaaacttcaaatacaatgaacttctccaccttgtagcctccgtg
[1021] tcccttggaactggcaactcctttggcatgaaactttgtacatataggagatgtgatact
[1022] caaagtgttgttctgcaccaattgtacccccaaaaaacttaccatgctcccatcaccta
[1023] acattgaatgatacgttccaaaatcttcgcactccttcaagaaacttttccgtaggcccc

[1024] acccataaggaggatgtgatTTTTTTTgctctccatccccctctccaagaatccattcccta

[1025] aaccactgcaggacactttaacaatcactatgtcactTTTTTctactagtctacattgag

[1026] tgatatcttgatgtcattgaaatgcctctggaaaatcttcttctcatctaaaagaacact

[1027] tgtttgccttttgaatccccctctaacatTTTctatgtttcattcatctttgggtggaaca

[1028] gagcattagcaactagagaacagctttgctag

[1029] **서열번호 4** (*니코티아나 타바쿰* 유래 NtCLCe의 DNA 서열; 조상 *N. 토멘토시포르미스* 기원 서열; 개시 코돈 1개)

[1030] atgaatcacgaaagtgttgggtcgt

[1031] catccaaattgctggccttgggctcgacgaccatctcttctccgggacgttctctgtgac

[1032] ggaaacattgaaaaagaacaagatatgtgcgacagcagcaagacgatagtgatagtgat

[1033] agtggatccagataggatctctgctcgaggaaagtatcccacaaggcaataataccgct

[1034] ataatctcggttgcctttgttggcctcttcaccggtatcagtgtcgtgcttttcaacgct

[1035] gcggttaagtgcgctataggtctttcatTTTctctTTTcatctactattctcccttacttac

[1036] ttggcctcagtcaatcagccccctgcctactTTTaaattattgtacaatttatcagaggag

[1037] tatcctatacatcaaattcacataaacttagtAAAatatgctgacattctgaattTTTaaac

[1038] ttaccagcttagaacatccaggctagttcagaaacagataaatctaaattggcctcatTTT

[1039] taagtcatTTTgttaatcaagacatacaatttggctcttgataaaagattatgcagcgcc

[1040] cgatgataacctaataatttatcagcaacccatattgtcactTTTctTTTgtTTTaaatgctct

[1041] cccatgtaattTaaacaattattgtcaccatacaaaagagaactgaagtgaatgttccattt

[1042] gtggtcatataacggatatctcccttggtaggttcatgaaatacgtgatctttgttggg

[1043] atggaattccatatcgagctgcctcagaggagcccattgagtagacattggcaacgtgtaa

[1044] tcttagtagaccagcttgtggcggtttggtagtcagctTTTgaatgccttccgagccactc

[1045] tggaggtttcaactgaagaaagtggacatcatctgtaaatctgtgttggggccagttt

[1046] tgaagacaatggccgcttgtgtcacattaggaactgggaattccttaggaccagaaggcc

[1047] ctagtgtgaaattggtagacatctgttgccaaggaggattggagctctgcttgataaagggtg

[1048] gtcgtagaaagctgtcactcaaggctgctggatcagctgctggaatcgcttctggtttgt

[1049] tccccatattattcttggttctgaaccatacatggtacattttccttataattacatgta

[1050] gcctgttgtatgctttcctctttcctgggaagcctttctgtaaatgcaaattgtttgca

[1051] ctcaaaccaataaactgtaaaaacagtgaaaccccttgagcaagcaaaagcactagaaaac

[1052] caacaaatagatcccccccccaagataccagtgaaatgacaccgggtgacccaaaaataa

[1053] agcagcttacatcttgactttgagaggaactgcaatcagctataagtaggttattaattt

[1054] ccagtgctgcattctgcccagtagctatgatataTTTctgaagctttgtttcccagtt

[1055] cctTTTTcagacgtttgctgtcaataaagttgagccagccaacttggttcccacaagcta

[1056] ctaattTTTgtccaagcttactctatgggagaagttaaatttcccaaattccttgagcaga

[1057] aaatgaaaaatgaactcaaagtgtcatattaggcaactatctaaagaaaaatacttaatt

[1058] gaagtttagataagaaaagtgaatatatttgatgtagtctccgttaggtgagaagcgca

[1059] tcacttaccagcaacatatggacctaaaatttactagtgaactttcacattgtatcaa

[1060] aagctcaacaacagaaagatgactagtcctctaaaatgttat ttcacatcaaccttatcat
[1061] acgtgcattat t t t g t t c t c t a t a t t t c t a t t t c a t c c g a t a t a a c c a a t c g t c a t t g t a a
[1062] a t t c t a t a a t g c c t g t g g t t a c t t t t g t c t t t a g t g a c a a a t g a c a t t t a g g c t a a c c a t
[1063] g t a g t t a t t g a c t g a t t t c g c t t g a c g t c t c t t c c a a t t a t g t a g t a g t a g a g t g t t g a g
[1064] a t a t g g a t a t g t t a c c t t c t a a a a a a a a g a g t g t t g a g a t g c g g a t g g t t t g c t a g c t g
[1065] g c t t t t g t c t c c c t t c a a g t t g a a t t a g c a a a g c a a t g t c t a a a g t t g g a t a g c t a g
[1066] a c a a g a a a a c t c c a a a t t a c t t t a t g t a g a g t a t t c t t a a g c t t g a g t c g c g a g t t g g a
[1067] a a t t g g a a t a t g t a a a a a a c c t g g a a t t a t t t g g t t g a g c c t g c t t t t a t t t t t g t c
[1068] a a t a t t t c c a g t a t c t a a c c c a a c a t g t t t a g a g c a a t t c c c a g a g a g c c t c a a t a c g a g
[1069] g c a t t t g c a g a g t c t t t a t g a g a g t c c a g g a a g g g g c a c a c a c t g t a g a g g t a t a g t g t t
[1070] g t c c t t a t t t t t t t t t t t t g a t a a g g t a a g a t t t t a t a a a a g g t a c c a a g a t g g t g c a
[1071] a a a t t a c a a c a t c c a a a c t a a t a c a c a a a g c a a c t a c a t t c c t c c t a g c t c c t c t a g a
[1072] a a a t t c a t a t a t t g t t c c a t a t t t t c a t t a c a t g t c t t t t a c a c c a g a a a t a c a a g t t t
[1073] a a t a a g c a t c t g t t t t a a t c c t g g a t a c a t g c t g c c t t t c c c c t t c a a g c a a a t c c t g
[1074] t t t c t t t c c a a c c a t a t t g t c c a g a a c a c a c a t a g a g g a a t t g t t c t t c a t a c t a t c t g t
[1075] t g a c t c t t t g c c a c t t t t t g t t g t t g c c a t g t c t c c a a c a a a c t t t a c a c t g g c a g g c a t
[1076] t g c c c a c t t g a c a t c a t a t a t a t t t a g g a a g a g c t a c c a a c a c t g c t t t g c c a c t t t g a a
[1077] a t g g a t g a t t a g a t g g t t g a c t g t t t c t g c c t c t t c t t c a c a c a t g t a a c a c c g g t t a c a
[1078] t a g a g c a a a c c t c t c t t c t g c a a g t t c t c c t g a g t t a g a a a g c t t c c t t t g c t c c a a t
[1079] c c a a c c a a a c g g g c t a c t t t a a t a a g t g c t t t t g a c t t c c a t a t t g c t t t c c a t g g c c a
[1080] a t t t g a c t g a t a a a g c c c t t g t a g t t t t t g t a a c a a g c t a t a c a a c t g c t g a c t g t g a a
[1081] a a t a c c a t c a t t a c t t g c t g c c a g a t t a a t g a g t c t c t c c t g t t t t c c t c c a a t c t a a c
[1082] a t t a t t c a a t a a c t g c a t c a a t t g g g a a a t t c a t c a a c t t c c c a g t c a t t g a g g c c c c t
[1083] c t t g a a g a t t a g c t g c c a g c c g g t g c t t g a a t a g a a g t c t a a c a c t c t t c c a t t t t t g t t
[1084] a a t a g a g c a g c t a t a t a g a c c a g g a a a c t t t g a t c t a a g a c t t c c a t t t t c c a a c c a c a t
[1085] a t c a g a c c a a a a c a g g g t a t t a t t a c c a t t t c c a a g t t t c a g t t t c a c a a a c t g a c t a t a
[1086] t t t a t t c c a a a g a t t a c t a a t t g t g c t c c a a a c t c c c c c t t t t g a a g a a g a t t g a a t t g a
[1087] a c g a g g a g c c c a c a t g t c c t t c a t a c c a t a c t t g g c a t c t a t c a c c t t t t t c c a t a a t c t
[1088] a t t c c c a t c a t a a t t a t a t c t c c a t a g c c a t t t a a t a a a a g a c t t t t g t t a t g c a t c t t
[1089] t a g a t t c c t c a c t c e t a a t c c c c c t c t t t c t t t t t t t t c a t c a c c t c t t g c c a t t t g a c
[1090] c a a g t g a a a t t t c t t g t t a t c a t t a t t a c c t t c c c a c a a a a t t t a t t c c t c a t a g t a t t
[1091] c a a t t t t t t c t c c a c t g a t g t t g g c a t t t t a a c g a g a g a t a t t a g a t a a g t a g g t a t a c c
[1092] a t c c a t c a c a c t a t t g a c c a g t g t a a g c c t a c c a c c a a g a g a t a a a t a t t g t c t t t t c c a
[1093] t g a c a c c a g t t t a c t g c t a c a t c t a t c c a a g a c c c c t g c c a c a t c t t t g c a t c a t t c t t
[1094] t t t t g c t c c a a g t g g t a g g c c c a g a t a g g t g g a t g g t a g c t g c t c c a c t t t a c a a c c c a a
[1095] a a c a t c t g c c a g a t c a t c a a t a c a a t g c t c g g c a t t a a t a c t a a a c a c a t t a c t c t t t g

[1096] caagttcacttttcaatcccagacagcttcaaaagctagtagtactcctatgaggtgtaa
 [1097] gaggttgctctttttcagcttcacataatatcaatgtatcatcagcatagagtatgtgtga
 [1098] gaaatacagttcttccccctctcttttttctaattttcaatcctctaattccaccctaactt
 [1099] ttctgctttttaaagcattctgctaaagatttccatcaccaacaaaaataaatagggggga
 [1100] tattggatccccctgtcttaacccccctctgagaattaaagtatctatgtggactccatt
 [1101] aattaaaactgagaagctaattgaggatatgcagaattttatccaccaatccatctttc
 [1102] cccaaaattcgtatgtttcatcagatttaacagacatgaccaatttacctgatcataagc
 [1103] cttttccacgtcaagtttgcaggccaccctttaatcttctcttgaatagatttcaag
 [1104] acaactcattagctaccatagcagcatcaataaattgccttctcttacaaggcattctg
 [1105] attatctaatatcaattttcctatcaccatctttaatctttcagctatcgactttgcaat
 [1106] tattttatagacactgcccaacaagctgataggctctaaaatctttcacttccgctgcccc
 [1107] ctttttcttaggaataagagcaatgaaaattgagtttaggctcttagtcttgtccttatt
 [1108] ttcagggttgaactagtcttttagaagtttcttaggcttcttaatttccaaagtctgcc
 [1109] aggtccttttctagtgaagtacttgaagtttaataaatcaaattttaatttctaacatat
 [1110] cccgagaaattcattcacaaattcaactggtagcttctgatgcagaaacataagcaactg
 [1111] ctatgggttcataatgttcttgcaattttattgttgacatggattggcttcataatggttt
 [1112] tgttcttgcaattttatcgctgacactaatcctttcatatggttttatgtggggtggtaa
 [1113] atagaggttaaagagacaagaaggctggaaaaggtgggcagttcatttgttagtagact
 [1114] actctatttactaagagatatgatgtcccatacattactcgaattggctccaatacaga
 [1115] ttccacttctttgtcgagtttcttatttgtacagagttcgactcgtcaagggaattcac
 [1116] ttcttttgactgaataatgctagtttgagtagtaccttaaattaaatggaccatttaatt
 [1117] ctatctacttgatagaatagactggatcatcaactagttgcaaatataatgacaactccgc
 [1118] catgtttgcagagtcacctgatgaagaagtacctcaattagtagaccatttcttgaatgt
 [1119] tctacagtattctctatgcctacatgaccacatcacttttcttttgcgttgtgagaact
 [1120] tgaacttggtagcggggggttccccaggaatggcatcttggtagcagatgaccattctgt
 [1121] ccttatcttagctaatgcttcttggattgcctcactagattattataacctttaataaat
 [1122] gtttgccattgttctgccataatagagggatgtacctagctggtagcttcacatcacatag
 [1123] tccaaaactaatgaaatgctttacaattgtcgagtactaaaggatgatttgtggaatcag
 [1124] atctcaaacaattttattttgaggaagaaaaataccaagggtttttctgtttgttgaag
 [1125] attaaaaatcctttaaaaggtaagatttatgaacttaattcagcatttttgtggccatt
 [1126] gctgaaaaagagaaaacaatggcacttatcgagtttgcttatccaaaaaaaagaagaa
 [1127] gagaatgtcacgtaatgcaatttcatcttaggaaactttgcaggagaaaagcaagagtga
 [1128] taaaacagaactatttgttttttgataagttgtgtgacattttctttgtcattctta
 [1129] tttgctaataagctaattgtaccctgtactatggttgtttgacttaatccggggatgttc
 [1130] agtgagcattttcttgtttttctgctgtcagcatctgctgccttacaggaattcatttt
 [1131] ctggaaatttacttcttgttctgctaacattttcctgttatatctgtcagtcattttct

[1132] ctccatgggtataactgtttgtgtcactttgaaactctccttggttttctactttaaggat
 [1133] ttaatgctgctgtcggggctgtttctttgtctgtggaatctgtgttatggccatcacctg
 [1134] cagagtcctccttgtaacttgacaaatacgaacttcaatgggtattctcagtgctgttatag
 [1135] cttctgtagtctcagaaattgggtcttggtctgaacctgcatttgcagttccaggatatg
 [1136] atttccgtacacctactggtaattttggacttctttctcgagtttgattcttaatacaa
 [1137] ttgtaccggtcacttacagcaacaacaactacatttcaacagctagttggggttggtac
 [1138] acagatcatcactatccatttcaatttctttagtccatttctttcgaatatcagtaact
 [1139] ttgggattctctattatcagaggttctctttattttctactttgacgtacaaatctctaa
 [1140] atagattaaagaagactcctagagacactggcctaatagcaaatgtaccacatgaataaa
 [1141] ccttaatctgaaatagctgggtatcgatatataagaacctttagctttaattgtgtctata
 [1142] ttgatcttttgggacaacttccgtccaataatattatgtcttacttatacagttatactt
 [1143] atccttaaaactttactcttttagagtgggtatccgtagttcaagcttttgttggcaccata
 [1144] gctagtttgggtcttagtaaaaagttaactcttttagagtggtaactttttgtcaattttct
 [1145] tagtgaaaataaacctctgtgacaaatctaccaagataaatccaatatgggtctgtgt
 [1146] catacttgtagtttateccaagtctatgctccatcactcttacaaggctcatcgtagac
 [1147] taatttttttgagaaaggtaacagtttgtattgataataagatcagcgccaggtagtc
 [1148] attagtgtcaatagctgtatgtacaactccaaaagagcaaaagacaagcacctgggtgaa
 [1149] cgtaaatacaagctgcctataaaatctatcaggtctcctacctcactaaacattttcttg
 [1150] tttacacaaaaaaataaaacaaggaaagacaatccatcttaattctctgaatggagttt
 [1151] cttttgccttcaaacatctcgagttcctttcgttccatgcaatccaccatatacaagctg
 [1152] ggatgcttttccatttgtctttatccattttttctaccaattcccttccaattgactaga
 [1153] agttccaatgtgggtctagatatgaccaattaactcccaacatataaaagaacatgttc
 [1154] cacggattttagtgattctgcaatgtaggaacaagtgagcattactttctacttctgt
 [1155] ccacaaagaaaacatcttgagcaaatctggaacctcttctttgttaagttatcatgtgtt
 [1156] aaacatgctttttaccactaaccagacaaaacatgatactttgggaggagttttaacc
 [1157] tccaatgtgtttccaaggccacacctcagtcattgaaacattatgatttagagtcagtt
 [1158] atgcactctttactgaaaatgcacctttgctattcagcttccaaactattttctatagg
 [1159] tcttgtagtttacagctatgtatatagtgtagtcttgtcccacattggaataggagtag
 [1160] tatgtccttgtagtatagctataaataaggacctcttgattgtattgaacatccaat
 [1161] atcaataacatattttctcccgtgctttctcacatgggtatcagagcaattgtgagagatt
 [1162] tatcgctgcgcataaatccagcgactccgggaagagaaatcagtcaccggaagttcttt
 [1163] tccgacgactctttcaagggtgtttgcgtttgctttataaatccaacactaccacaagag
 [1164] taatcactgtccggcgaccaaaccctcagtaaaaatctccggcagcagcctcctcacgcca
 [1165] ccagaagctcacgcgccggcgctacgaccttccgtccatttttgaaaaacttcctt
 [1166] cagaacagttgggtgcgctggtaattcctatcctaccctactgttttcatttcattccg
 [1167] accactttgagtttttccggctgctacagtaactattccggcagctatagtactattccg

[1168] acaactacagtaagattccggctgctacagiatattcattattctgtttttgtgtttccctt
 [1169] actctgtttcagtggttacaattgattctttctcttatttggttaataattgcaacaat
 [1170] gtctatgggatttgatgtttttgggtctagaacatgagttctggaagctctagtgttat
 [1171] tattacctcagaaccttaaatgggaggttcaaactacttagcttgggcttcatctgtcga
 [1172] gttgtggtgtagaggccaaggtgttcaagatcatctaatcaaaccgtctagcgaaggaga
 [1173] tgaaaaggcaataaacactttggacaaaaatcgatgctcagttatgtagcatcttgtggcg
 [1174] atctattgattccaagttgatgcccttgtttcgtccattcctgacatgttatttggtttg
 [1175] ggcaaaggcacacaccttatacactaatgacatatctcgcttctatgatgtgatatcgcg
 [1176] gatgacaaactgaaagaagcaagaattagatatgtctacttacttgggtcaagtacaagc
 [1177] aatcatgggggaatttgagaagttgatgccagtttctgctagtgttgaaaaacaacaaga
 [1178] gcagcgacaaaaagatgtttctcgctcttaccctcgctgaacttcctaatgatcttgattc
 [1179] agtacgcgaccatatttagctagtcgactgtcccgacagttgatgaattattctctcg
 [1180] attactccgccttgctgtagcaccaagtcacccagtgatctcatcacagatacttgattc
 [1181] ctctgttcttgcatcccagacaatggatgttcgggcactctcaaactatggagcatagacg
 [1182] aggaggagggtcgttttggaagatctagaccaagtggtcttattgtcaciaacttgaca
 [1183] cactcgtgaaatgtgttattccttacatggctcgtccacccaaaaatgcttacattgctca
 [1184] gaccgagactccaggttaaccagggattttctttatctaaagaagaatataatgaactcct
 [1185] tcagtatcgaacaagtaagcagacatctccacaagtagcctcagttgcttagactgatac
 [1186] ttcttttactggtaatttttttgcttgtgtttccagtcctagcactcttggcccatgggt
 [1187] catggactcaggcgcttctgatcacatctctggtaatatatcacttttgtaaatattgt
 [1188] atattcatagtctcttcccatgttacttttagccaatggatgtcaaattacggcaaaagg
 [1189] agttggacaagctaatcccttgcttctatcaccttagattctgttctttatgtccctgg
 [1190] ctgtcttttctgcttgcactgttagtcgtttgactcgtgccctccatttgtggtatata
 [1191] ttttattgacgattcttttattatgcaggactgcagtagggacagacaattgggtggagg
 [1192] acgtgaatcagaaggcctttactaccttaactcaccagtccttcacaacatgtctggt
 [1193] tacagatcctccagatctaatccacagacgtttaggacatccagtttatccaaacttca
 [1194] gaagatgggtgcctagtttatctagtttgtctacattagattgtgagtcgtgtcagcttgg
 [1195] gaaacatacccagacccctcttttcgcgtagtggtgagagtccttgcatagtcgtccttctc
 [1196] cttagttcatcttgataatgggggtcctagtagagtaagttcaaccttgggatttcgtta
 [1197] ttttggttagtttcattgatgattattcaagatgtacttggcttttcttaataaagaccg
 [1198] ttctgagttattttctatattccagagtttctgtgctgaaatgaaaaaccaatttgggtgt
 [1199] ttctattcgcatttttcgagtgataatgccttagaataattatcttttcaatttcagca
 [1200] gtttatgacttctcaaggaattattcatcagacatcttgtccttatacccctcaacaaaa
 [1201] tgggggttgctgagagaaaagaataggcaccttattgagattgctcgcacacttctaattga
 [1202] atctcgtgttccgttgcgtttttggggcgatgcagtgctcacaacttgttatttgattaa
 [1203] tcggatgccttcatctccatcaaggatcagattccacattcagttatgtttccccagtc

[1204] acccttatactctctccaccccgatatttttggagcacgtgtttgttcataaacttagc
 [1205] ccctgggaaagataagttagctctctcgctctcaagtgtgtcttccttggttattctcg
 [1206] tgttcagaagggatatcgttattattctccagatcttcgtaggtaccttatgtcagctga
 [1207] cgtcacattttttgagctctaaacctttctttacttttgcctgaccacatgatatatctga
 [1208] ggtcttacctataaccgacctttgaggagttactatagctcctcctccaccttcgaccac
 [1209] agaggtttcatccataccagccgttgaggagctagtggtgttcctcgtagtccccagc
 [1210] cacaggaacaccactcttgacttatcatcatcggtcgccctacatcgggccaactgg
 [1211] ttctcgtcctgcacctgacctttctcctgctcgggacctgctcctagtacactgattgc
 [1212] acttcggaaaggatatacgaaccatacttaaccctaactcctcatttatgtcggtttgagtta
 [1213] tcatcgtctgtcatttccccattatgcttttatatctctttgaactcggtttccatccc
 [1214] taagtctacaggtgaaacgttgtctcaccaggatggcgacaggctatgagtacagagat
 [1215] gtctgctttacatacaagtggtacttgggagcttgttcctcttcctcaggtaaatctac
 [1216] tgttgggtgtcgttgggtttatgcagtcagggttggtccgatggccagattgatcgact
 [1217] taaggcccgctctgttgccaaaggatatactcagatatttgggctcgattacagtgtac
 [1218] ctctctcccgtggctaaagtggtctcagtcgctctttttctatccatggctgcggttcg
 [1219] tcattggccctctatcagctgaacactaagaatgccttttttcacggtgatcttgagga
 [1220] tgaggtttatatagagcaaccacctggttttgttgctcaggagggggtctcgtggccttg
 [1221] tatgtcgcttgcgtcggctcactttatggctctaaagcagctcctagagcctggtttggtta
 [1222] agttcagcacggttatccaggagtttggcatgactcgtagtgaagctgatcactctgtgt
 [1223] tttatcgccacctgttgacattccgatggatccgaattctaaacttatgccaggacagg
 [1224] gggagccgcttagcgatcctgcaagctataggcggtgggttggaataataatattctca
 [1225] cagtgactagaccgatatttcttatcctgttaagtgttgtgagtcgatttatgaattctc
 [1226] cctgtgatagtcattgggttgagctgtccgcatatttcggtatataaaatcggtccag
 [1227] gcaaagggttactgtttgaggatcaaggtcatgagcagatcggtggatactcagatgctg
 [1228] attgggcaggatcacctctgatagacgttctacgtctggatgttgtgttttagtaggag
 [1229] gcaatttgggtgtcttggaagagcaagaacagaatgtagttgctcggtctagtgcagaag
 [1230] cagaatatcgagcaatggctatggcaacatatgagctagtctcgaccaacaatatgtctca
 [1231] aggagttgaaatttgggtgaaatcaatcggtggaacttgtgtgcgataataagctgccc
 [1232] ttcatattgcatcaaatccggtgttccatgagagaactaaacacattgagattgattgtc
 [1233] acttcgtcagagaaaagatactttcaggagagattgctacaaagtttgtgaggtcgaatg
 [1234] atcaacttgcagatattttaccaagctctctcactggctcctcgattggttatataatgta
 [1235] acaagctcggtacatagatttgtatgcaccggcttgagggggagtgtagtttacagct
 [1236] atgtatatagtgtagctctgtctcacattggaataggagtagtatgtccttgtatagtat
 [1237] agctataaataagacagtaactaacgtcccttttgccgggggttctgcatctttaaataga
 [1238] tgcacgtggttccatagcagaccgtgttgatcacagatcgtgctgcatcctctcccagc
 [1239] ggactcgggtgagccctcttgtatttgtattgaacatccaatatcaataacatatctctc

[1240] tcgtgctttctcacaggtctgtgatgtacccttgaaaggttcaagagtttgaggaagat
 [1241] agaaactctgtttatctcccaatcatccaaagatcttctaaagttccagttccatccttg
 [1242] tgagctccagactgacttaccaatgcttggctttgaagacttagagagaataagtcagga
 [1243] aaaatctttcaaccttccttgcctatccggtagcttccccaaaagatgtcttcaaccc
 [1244] attgccaacattgatcctgatatgtctactgaaagatttcttttgggtggcaggattactc
 [1245] tcattaacaatgtacttgacaatctccatacatacgaatgtctctttaccctcttgccat
 [1246] taaggttgtaaagagacttgtcaaattagaagaggtttcctatggaactgtttcaagga
 [1247] aggaacctcctttccttttggtcaagtggagttaagtcataataatctaggaagtgagact
 [1248] tgggtataaaaatagctgcaactacagaaaaggagcatcttatttaaagtcacgcaaat
 [1249] gtgccccaaactttaaatatctgcggagcatatggttgtagcaaaatttgaatcttccgg
 [1250] tcaatgttgctcatgtccagtgaataccctgatggtgaaagtgtcctgaagggaagcag
 [1251] gaacttattggaggaattggcatttaacactcagcatttcgtaggtcatagcccgtga
 [1252] aaattgagtgcccagatttatatagttttgctctaaactgacgatgcagttgcacaacat
 [1253] acgacaaactaaggtgggacatcttcttcggaaggaattttgaggattaaagatagagt
 [1254] ggttgattcagttgcaaatgaagcttcaagggttcaatatcatccaggagacaccgatt
 [1255] ctgatagataaaaacaacagaaagatgaacactactttgttaggcttgttacaagttgcta
 [1256] tcgtctttcttatctcggcacacaatttagatttgggaacttatttggaaaatagagtgg
 [1257] ttgtttttgtgaatagcatcagacaaagcttctgagctggtacgacagaaaactcaacag
 [1258] ggagaataaaagactgtggttcacgatttctgcatgcatcttgtaggttatttggtgggt
 [1259] aaaatatttaatgttttgaagggaaggtagaacatgttcataggcttagattcaaatgtt
 [1260] tgtatttttttggtcctttggtgagagatgctgaatgtaaatgacataggcagctgacta
 [1261] taatttctcagctccttgctttttaattggcaggcactgatatgtacatgtgaacatcc
 [1262] aacacttttgtggtgccgttccgatgaataaagcacattaatcacttactgatcaggagt
 [1263] aatagtttaggagttctagaattttgtacataaaatgaacaaaaagaatatcggaatg
 [1264] agaacatgtttcttttttgtttctttttctgtacaaatttcaataaaccttctgata
 [1265] gaatagcttaggtccatttgaattcctttggagacccttacacaaccaatgaatggcaagt
 [1266] atagcattttctaaccacctccacatgtataatccagtttttagggtttagatgtggat
 [1267] ttgatttgaccttatgtccttttttgtttttgttctttttgaagttagagagtgaggagg
 [1268] ctcaaacgacgggctacgtagagcgagattaatcggctcaacgggctaatgattggac
 [1269] ttacatgctacaacaatgttaggagaaagagagagagagagaagcccagagcagtt
 [1270] ccacaggttaagaaagagaagtccaaagcgattgaatatgaagagagaagcgggtgtgct
 [1271] taacaggtccctcaagtttggtctgagcatccaactcaaaccttaaggcaatgagta
 [1272] gagttagccaggaccatttaactcctgttgaaaaccttacacaaccaataagggaacaa
 [1273] gtgtaacattctcttacaacctaccgtcttataagtcagggtctaattagcataaaa
 [1274] tcaaagtgaggcgatctactatgaaatgaagaaaataactgataaataaagaatgtta
 [1275] attctcccatatagcctgaatgttccagaacaaaataaattagtctcatgatttatcat

[1276] taacatgatgttccctcttattttgagtgattaggaaggttaatcaaggagtaaatctctt
 [1277] ctaatttgatcgctctagaattatttgctcaacaaatttcagattaccggtgatcaaaa
 [1278] gaggaaaatatgtgcatacaacgttaccataaccttacaaaaggcgatgaacattttt
 [1279] tattttattatgttccttttttcaattaggggttatgcagtcttccctccacgtgatatt
 [1280] actcttagaatcacgtttttgtcattgctattacttactgtggttaagtacaaatgtgtt
 [1281] tgaactcttttggtatgtattattgagttaattttcgtttccatttcagagctgccgc
 [1282] tttatctctgctgggcatctttgtggcttagtttcagtggcattatcaagttgtacat
 [1283] catttatgctgcaaatagtggaataattcaaatgaccagcggcatgccaaaagcagctt
 [1284] ttccctgtcctggcggtcttctggttgggctggtagctttagcatatcctgaaatcctt
 [1285] accagggttttgagaatgttaatatctctgctagaatctcgcccactagtgaaggcctct
 [1286] ccgctgatctgttgctccagcttgtagctgtcaaaatagtaacaacttcattatgccgag
 [1287] cctctggattggttggaggctactatgcgccatctctattcatcggtgctgctactggaa
 [1288] ctgcatatgggaaaaattgttagctacattatctctcatgctgatccaatcttcatctt
 [1289] ccatcttggaagtgcatacccaacagcttatggcctggtatgaatttgtctttgttag
 [1290] aagtagcattacatcttgataagtgagttttttattattgaaaagtaataacaggaga
 [1291] acaagagaatatacacccaaatctacttcttccctctctctattcttctgaaattcaa
 [1292] ggtcctttaactcctccacagctctgtctagttattgatcctgtagacttaattcacatag
 [1293] gtttaggacattcgagttatccaaacttcataaaaaggtttctaattttttacattac
 [1294] attatgagtcgtgtctacttgagaaacatatcactccatgtttctatagctgttttctc
 [1295] cttagtttatctgatatgtgggtcctattaagtcagttcaaccttgtattttcattat
 [1296] ttttgcagtatcattgataattattcaagatgtacttggattttctttacaagagatagt
 [1297] tctcagttgtttttgtgttccaaagttttatgctgcaatacaaaattggtttgatgtc
 [1298] tctatttgcatttttccaatgataatgccttagaataattttctttccggttcagtagc
 [1299] ttattatttcttttaggaactctttatcagaaatctcaactgagatagatgagaggaagaa
 [1300] taagcatatcattgggtctcattcagtcacctgtcaagcttagtttcttgagcgatgcggt
 [1301] ttcacgtccttttatagattaatggatgcctcatctgctatccaaatcagtttaactt
 [1302] tcgatattgtttcctcgcttacctttatactctcttccctcgagttttgggagcacat
 [1303] gttttgttcaataacatagctcctggaaagtgaccagcgcaaccgacaaacaaggccttc
 [1304] ttaatgtagaaggtggacatatgctattctagccacgggaagaaagtaatatgtaatc
 [1305] aaacccaaatatctgagtataacctttggcaatggcgatcaatttgattatatggaccaa
 [1306] ctttgctgcataatccaccgacaaccaataatagatttaccgggaggtagagaaacaa
 [1307] gtcaccaaataccactaatatgtaagcagatatactctgatcatagcttgtccttgtg
 [1308] gacatagggatagaaattaaggacaaagatgacacaaaagcataatgcggtgatgataa
 [1309] cgatgataactcaaatcaatataatggggatggggatgagagtggtcgaatatctttg
 [1310] cggaatgcgatggtagactaggaggagagaagctgtggacatgatgttgactgagat
 [1311] caataataagtcaagaatggtggagctacagaacatggaactggagctgtaggtgacata

[1312] atcggagctgtaggaggtggagctatagaggaaggtgaaggagagatagcgactgaatct
 [1313] ccaaaagatgaaaccggtataacctcaaaaaatgtctaagagatcatttggacctatgaa
 [1314] gtatgat tgcgtttttaaaaaggtaacatcataaggtcaggtgaataacattgatatccc
 [1315] cgttgcatcctcgagtaacttagaaatatacatttgagagcacggagagctaacttatct
 [1316] tttctggagcaaggttgttaacaaaacacgtgctcccaaagacacgaggtggaagagaga
 [1317] aaggtgagtggggaacaagacagaggatgaaacttgactcttgatagttgaagatgaca
 [1318] tacaattaatagacaataggatgtgagatccaatgacagttctcatgaactgctgaaat
 [1319] ggagaagacaaaatactctggggcgttatcactacgaaatgtgcagttagaaaccccaaat
 [1320] tgattttggatttcagtggtgaaggtctaaaaaatagagaacaactcagattgatttttc
 [1321] atcaagaatatccaagtggaacttggaataatcatcaatgaaactgacaaagtgcggaat
 [1322] tccaaggtagaactaaccgacaaaggaccccaaacatctgaatggactaaagtgaaggt
 [1323] aactctaccgattatcaggatgtcaggggaaatgagagtgagtatgccttctgagcgga
 [1324] tatgactcacgctctagagtggaacagtgagacaaacgaggtactattttctaaagttct
 [1325] gataaat tgggatgtcctaactgtatatgtataaatctggtggatcagtaaaaggacaa
 [1326] gctgtagggggaaaaaaat accaaatat ttcagaagatggcaactacaacagaagatg
 [1327] caactgcattaatgctcaggataggtgatgaaatcattgaggacaaagagttgatcaa
 [1328] gaaggagattctggaattttaccagaacttatatagtgaataatgaaccctggaggcgcag
 [1329] tgcaaat ttcgaagacatctcctcactaagcatagaagagaagaactggttggaagctcc
 [1330] atttgtagaatatagagtgcttgaagctttgaaatcatgtgcccttataaagcaccagg
 [1331] tccagaaggtctcactatggatttctttcagaaaaat tgggatactcttaaaacagacat
 [1332] catggctgcacttaatacttttaccagagctgtcacatggtagggcttgcaatgccac
 [1333] cttcattgccctaattccaaagaaaaatggtgctatggagctcagagactacagacctat
 [1334] tagcttgacaggtattgtatacaaat tggtttcaaagatttagcagagaggtc caagaa
 [1335] ggttaattgacaaactagtctcgggggaacaaaatgctttcatcaagaacaggcagatcac
 [1336] tgatgcttccttgattgccaatgaagtgtggttggaatgaaaagtggaaccagg
 [1337] cgtgtgtgcaaacaggacattaaaaaggttttgatcaattaagctggtcttacctcat
 [1338] gagtatcttgaggcagatgggctttggggagaaatggagaagatggataaactattgcat
 [1339] ttcaactgtcaagtactctgttttggtgaatagggacccaatcggtttttctccccca
 [1340] aaagggcctaaggcagggggatccccctctcccccttctattcatcttggcgatggaagg
 [1341] actcactaaaatgttggaaggctaagcaactgcaatggatacaaggctttcaggtggg
 [1342] aaggaatcctgccagctcagttacagtatctcatctactctttcgcatgatctcttat
 [1343] tttctgtggtactgagagatcacaagcacgaaatctcaacctgacactgatgatcttcga
 [1344] ggcactatcaggactccacatcaatatgataaagagcatcataaccctgtgaatgcagt
 [1345] ccccaacatacaagagctagcagacatcctatgccgcaaacagacactttcccaaccac
 [1346] atatcttggaacttccttgggagctaaattcaaatcaaaagaagtttggaatggagtcct
 [1347] agagaagtttgaaaagaggttgcgacttggaatgcaatacctccccatgggtggcag

[1348] gttaactttaatcaatagtgactggacagctctccacataccacatatctttgttccc
 [1349] aattccaatctcagtcctaagcagatggacaaactcagaaggaagtcttatgggaagg
 [1350] atgcagcaaaacacacaaatttccactagtgaatggctgaaggtaactcaacaaaaatt
 [1351] caaaggagctctgggaatcagggatgctatgctcttaaaatggctctggagatatggaca
 [1352] ggaggaatctaggctatggaaggacatcatatttgctaaatatggagcacacaaccactg
 [1353] gtgttccaagaaaaacaaactctccttatggagtgggtctgtggaagaacatcagcaacca
 [1354] ctgggatgaattcttccaaaatgtaactttcaaagttgggaatgtaactcgtataagttt
 [1355] tgggaaggatagatggcttggaaatacacctttgaaagacatgtttccagtatgtatcag
 [1356] attgccgtgaccaaagactccactgttgctcataatagaacaatgacacttggtagcca
 [1357] cttttcagaagaaatttgcaggattgggaggtcaacaacctactcacaatgttaagctcc
 [1358] ctagaatgtcataacattgaagatcaacaacctgacaaacttatttgggaaaattctaag
 [1359] agaggcaagtacacagtcagaagaatgatatactcacctctgtgaccagaatccaatatat
 [1360] aactggccatggaacatatctggagaactaaagtgcctaccaagatgacttgcttcaca
 [1361] tgattgtctctaataatgggcctgtctcactcaagacaacttaataagaggaacatcata
 [1362] taagttaatagatgctacatgtgccaacaacagtcagaaagtgtaaagcacttattcctt
 [1363] cactgctcagttgcaaaagaaatttggaaactcttctacactacctttgggtctaaaatgg
 [1364] gttatgccacaatcaactaagcaagcttttgaaagttgggtatttttgagagttgataaa
 [1365] tccattagaaaaatctggaaaatgggtgtcgcccgcaagtttttgggtgtatttggaaagaa
 [1366] aggaactgaagatgttttgatggcatatcaactccactcaaggctgcgtgtttagttaac
 [1367] ttattttgctggaactatctcacccctgttaatagtgtgatacttctgtggatttcatt
 [1368] agccccctgatagtagcataggcttttgtaaatggagctaattatcctttctcttttgta
 [1369] ctctttgcatcttcttgatgccttttaatgaatctaatttacttcatcaaaaagaaaatg
 [1370] acaagttgttgaaggaggaaaagatgtgagtcctatgtgatttagcaaggataaggtacta
 [1371] aagtcattttgatcacgtccggtaccaatgatccgtctcgtgctgcattcctgtattaa
 [1372] aacagagtcataagaaaataaaatagagcaaatagtgattggccaagcgactagtggat
 [1373] atgagataaaaaggactatggggaacataaaaaactgaattcaaaggtgaaggaaggaagt
 [1374] ggactagcttaacctattctagtggcatggtttgagaatcgttggccattgtgactatt
 [1375] ggaagtgattgagagtaagaaatagtgtgaaaggagatttgttaccgaaatataattaa
 [1376] gatgcacctgaatcaatgacccaaaagtcggaagaagaggaaacacaagtcacgctatta
 [1377] cctgtttgaacaatagagatagtttggatcaaatagttgtatagagaactgaaatttgg
 [1378] agaaatcaatcatatagaacttgtatgtgatattgttgccctttatattgcgtcaaatc
 [1379] ctaaaacacattgagattaaactgccacttatcacagaaaagatatctctagagacattg
 [1380] ttacaatttcatgaagtcaagtaattagcttgaacatatcttcagcaagtcctcgtcag
 [1381] tcctcatatagttacatttgaacaatgtcggtacataagacttataagcaccagtttg
 [1382] aggaggagtggttagagagttgatgtacatagttaaagtagataacttacacttagtgtt
 [1383] atgtaagagtggtatataaaagggatcagcataagacaattgtcttcgcgcgtcttaac

[1384] attttttctctgtctttatttctctcatggatcagataacctatctctatcttggttta
 [1385] cccaatgggtggcccccatattgtattagccatgctccagttgactaggcttggacgggc
 [1386] agagggtgttaaatatcccatattgggtgaaagaatgagctattgtctccttatatggtc
 [1387] ttagacaattctccaactcatgagatatttgttttggctgagttagccctaaggtttat
 [1388] tttttgtcatattctttaaccttatggcaatgcttgtacacggaaaaaccggagtgcag
 [1389] acttaaataggagaaggaaactattgaaggtaggaacttaaagggttgtgagaataca
 [1390] cgggagaaaaaatcttaatactatctagtggccttgtatataaatgatcagcttgcaa
 [1391] atattttcaccaagtcctcactggctcctcgtattagttacatatgtaacaagtcggta
 [1392] tatatgatttgtatgcaccggcttgaggttatgcatattctattcctcctactatatatg
 [1393] tgactaggaaatattttactcctactgcataatgggactaggactatttacacataactat
 [1394] ctaacattcccccaagccagtcacacaagtcatatgtaccgagcttgttacatatgta
 [1395] actaatacgaggaccagtgagggtttagtaaaaatatctgcaagctggctatcgcacat
 [1396] acaaggccactagactccccccgagcaacaaaaccagggtggttgctgataaacagaaact
 [1397] ggccgaaaagtggccgaaaaatttgaaaatagtgagactaagccgaattctacactaca
 [1398] aaataggttctaaaacaccaccagaaaaacaaaacttttctagaaattactcttcacacc
 [1399] ggaaaaaataaaagttgtcagaatttgatgtaatttatatagataggctcggaatcactg
 [1400] gaggagt aagttgtcccgaagaagttttgtcaaaaagtggccggaatggctcacatgcgc
 [1401] cggaaaaacttactgtagctcgcaggaaccctagttctggcgggtgcgtggaggcgctgac
 [1402] ttaagattaagatgcttacaggactatcttgagaaatatacatattatagacgcttga
 [1403] gttgcttcccaatcctaaatagaagcttttatctgtaggcaagaagggaagcagctttac
 [1404] ttgagccaatagctttcaaggtgcacgttgtcacaccaaggacatccagaatttgatttt
 [1405] atagggggtgtgagaaagcacgggagaaaaatagtatttgatatgttgataataaataca
 [1406] atacaagggtccctatttatagctatacactacaaggagatatctcctcttccaatg
 [1407] tgggacaagaatacactatacatatctgtaactaacactccccctcaagtcggtgcata
 [1408] cacatcatatgtaccgatcttgttacacatgtagctaatacgagaaccaataagagactt
 [1409] agtgaataatctgctagtgtgatcattcgactttacaaactttgtaacaatatctcctga
 [1410] aagtatttttctctgacaaagtgcacgtcgatctcaatgtgtttagtctctcatggaa
 [1411] caccggatttgacacaatatgaagtagcttggttatcacacattagttccatcttgct
 [1412] gatttctccgaattttaactccttgagcaactgcttgacccaaaataactcacacgtcgt
 [1413] catagccatggccccgatattcggtctcggcgctagatcgagcaactacattctgtttctt
 [1414] gctcttccacgagaccaaattacctcctactagaacacaatatccagacatagaacgtct
 [1415] atcaaaagggtgatcttgcccaatcagcatctgtgtaccaacaatctgctcgtggccttg
 [1416] atcctcgaatagtaatcctttgcccggagctgactttatataccgaagaatgcgaacaac
 [1417] tgcattccagtgactatcacagggagaatccataaactgacttacaacactcaccggaaa
 [1418] agaaatgtcagggtcagtcactgtgaggtaattcaatttgccaaccaacctcctatatct
 [1419] cgtagggtctctaaggagctccccctgtccaggcagaagcttagcatcagatccatagg

[1420] agagtcaataggtctgcaacccatcatccagttcctcaagaatgtctaagacatactt

[1421] ccgctgtgaaataacaatacctgagctagactgagcgacctcaatacctaaaaaatactt

[1422] caatctgccagatccttagtctggaagtgtgaaagagatgttgcttcagattagtaat

[1423] accatcctgatcattgccagtaataacaatatcatcaacataaatcactagataaataca

[1424] cagattaggagcagaatgccgataaaacacagagtgatcagcctcactacgagtcataacc

[1425] gaactcctgaataatgtgctgaacttaccaaaccaagctcgaggggactgtttcaaacc

[1426] atatagtgacctgcgcaatctgcacacacaaccattaaactcccctaaagcaaaaaacca

[1427] ggtggttgctccatataaaacttcttccctcaagatcactgtggagaaaagcattcttaatg

[1428] tctaactgataaagaggccaatgacgtacaacagccatggacaaaaagagacgaacagat

[1429] gctacttttagccacgggagagaacatatcactataatcaagcccaaaaatctgagtatat

[1430] ccttttgcaacaagacgagccttaaaccgatcaacctggccatccggaccgactttgact

[1431] gcataaaaccaacgacaaccaacagtagacttacctgcaggaagaggaacaagctcccaa

[1432] gtgcaactcgcatgtaaagcagacatctcgtcaatcatagcatgtcgccatcctggatga

[1433] gatagtgcctcacctgtagacttagggatagaaacagtgacaaaagaagatataaaagca

[1434] taatgaggtgacgacagacgatgataacttaaaccgacatagtggggattaggattaagt

[1435] gtggatcatacacctttgcggagtgcaattggttgactaagaggagacaagtcgcagta

[1436] ggtgcagaatctgatcggggctggaatcacctgggcctgatgctggatatggacgacga

[1437] tgataagtcaagagtggtggagctgccgaaggtgaactggattatgtggaggaactgga

[1438] gctataggtggtggagctacaactggagctgtaggtggtggaactagagtaactgaatct

[1439] ccaaaagatgaaactggtagtacctcagaaatatctaagtgatgacctgaacctgtgaag

[1440] tatgattgggtttcaaagaaggtaacatcagcagacataaggtactgctggaggttagga

[1441] gagtgcacatcgataccccttttgtgtctcgagaaacctagaaatcgcacttaagagca

[1442] cgaggagctaacttatccgttccctggaataaggttatgcacaaaacaagtgcttccaaag

[1443] atacgaggtggaagagagaacaaaggt aagt ggtaaaacatgacagagaatggaacttgg

[1444] ttctggatagctgatgatgtcatacgattaaataagatagcaagatgtagaactgtatcc

[1445] cccaaaaacgcaacggagcatgagattgtatgagtgggtacgagcagtttcaataaaat

[1446] gtctattctttctttcagctaccccattttgttgagatgtgtacagacaagatgtttgat

[1447] gaataatcccatgagatttcataaaactgctgaaatggggaagacaaatactctcgggcat

[1448] tatcactacgaaatgtgcgaatagaaaccccaaattgattttgaatttcagcgtggaagg

[1449] tctggaaaatagaaaacagctcagatcgattttttatcaaaaatatccaagtcacctgg

[1450] aataatcatcaatgaaactgacaaaatagcagaatccaaggtggaactgacccgactag

[1451] gaccccaaacatctgaatggactaaagtaaaaggtagctctgctcgattatcaagacgcc

[1452] taaggaaatgggagcgagtatgcttaccgagctgacatgactcacactctagagctgaca

[1453] agtgagataaaccagataccattttctgaagttttgacaaactgggatgtccaaccgtt

[1454] tatgtataaatctggatgaatcagtaacaggacatatgtagatggaagacaagatgcga

[1455] gtccatgtatttagcaaggataaggtaataaagtcggtttgattcacgcccgtaccaat

[1456] gatccgccccgtactgcgttcttgtataaaaacatgggtcatcaagaaataaaataacgca
 [1457] ttttaagtgatttggctaagcgactaacaactatgagattaaaaggactattgcgaacata
 [1458] aaggactgaatctaaggttaaggaagaaagtggttgccttgacctattgcagttgccat
 [1459] ggtttgagaccattggctattgtgacttttggaaaagattgagaatacgaaatagtagt
 [1460] gaaaagagatttgttaccagaaatatgatctgatgcacctgaatcaatgaccaagactc
 [1461] agaggatgaagattgggaaaaacaagtacgctattacctgttgaacaacagaagctat
 [1462] ctcagaagatgtctgcttacctgctttgtactaaaggaactcaatataatctgctaaaga
 [1463] aacctccgactattcaaagcatcgggttcccatgtcgctacaatttgtagtagtaggggtt
 [1464] aacttgaaatagtggaaataagtaactccggtgagaaaactgaagaaatagcttgaaaac
 [1465] actgtttacaacagtaaaaaacagaacactgttctgcgccggaatctactgtagctgacgg
 [1466] aaaaactcaaagtagtcggaatgaaacgaaaaacagtaggggtaggatcggaattaccag
 [1467] gcgacccaactattctgaaggaagtttttcaaaaaatggccggaagtggtcgtacgtgtc
 [1468] ggcgcgtagactcacgcgcgtgagcttctggcggcggtggaggcgctgaggaggctgc
 [1469] tgccggagatttctactggggttttgtcgccggacagtactactcttgttgtagtgttg
 [1470] gatattgcacaacactgacggagataaagcagacgcaaacagccttgaaaaagtcgccgg
 [1471] aaaagacttccggtgactgatttctcttcttggaaatcgctggaatttatgcacagcgata
 [1472] aatctctcacaattgctctgataccatgtgagaaagcatgggagaaaaatagtattgat
 [1473] atttgataataataacaatacaagaggtccctatttatagctatacactacaaggagat
 [1474] attacttctcttccaatgtgggacaaaaatacactatacatatctgtaaaactaacaaggg
 [1475] gaatatcgtttaagataaaaaagatagcgtgcagaagattgcatacattagagatgcaa
 [1476] aatacagaatacccataactcccagataatgcagtatgccttttgcatgaccactggttg
 [1477] aatggaagcacctggccaatttactaggtgtgttagtgatttttgctgcttcttcccct
 [1478] ttctaaactacatactatctaaaatgttagggggacagaagcccagtcattctgactagg
 [1479] tgatgttagtgggttccgcttcttctcccacttctaaatgcgtacttctcaaatttag
 [1480] gagcatagaaacttaagcagctgcctacctgaggaggtgcatgggaacataagagaatag
 [1481] actttacctgtcatattttccataccttagttaattacagtgttatcctgataatgatct
 [1482] gttttctgtatctaggctgaatcgagattcaatcgcttttggctgaaaggatgctgctac
 [1483] agatccttagtttacatcattgtggttcttattctataagtacttcccctatcaactact
 [1484] tccttctttttcttaggttatttgctcttaggttggttgcaaggaaaggaacaataga
 [1485] tgttttgatggaatagcaactccaaaccacttccctaaaggctaataactgtttggccaa
 [1486] gcttcttcaaagtccaaagccctttttgtcttcaaaaaagtatcttttttcccaaagt
 [1487] tgagggtgttggccaaacttttgaaggaaaaaaaagtgtcttttgagtaagcagaagct
 [1488] cttgagaagtagaaaaagtagtttttcccgaagcattttttgaaaagcacttttgag
 [1489] aaaaaataaacttagaaacactttttaaagtgttgccaaacactaatgtctgcttaaaag
 [1490] tgtttttcagatttattagccaaacacaaactgcttctcaccaaaagtactttttgaaa
 [1491] aatactttttgaaaagtgattttcaacaaagcacttttcaaaataagtatttttaga

[1492] agcttgtcaaccggctataaatgtctttttttttacagctagagtaccctaacacctgt
 [1493] aaattcccctagacatttttttcgactttgttagctcattaaccctagtataggactctt
 [1494] tgttttgagctagcaaactcttttgttttcctatttttgcatcttcttggtgccattta
 [1495] taatatctcttacttcaccaaaaaaataagttcccaaaatatgactaccttgagttggc
 [1496] caaagcataaccaaaagcttgggcacaccagtgtttgcgtgaattttatggatgttcctta
 [1497] cctttatccttctgtgcttatgtagcatctgtcttggttaatcttttctgaagtctatag
 [1498] tgtatttctgtgttgcaacatgagtttactgtcaatcttactgtttgacctcaattttgg
 [1499] gttctttttgattttgaaagacatcgtttaacaggttggcatggctgctactcttgctgg
 [1500] tgtctgtcaggtgcctctcactgctgttttgcctctctttgaactgacacagaattatcg
 [1501] gatagttctgccctcttgggagctgtggggttgtcttcttgggttaccttggaacaaac
 [1502] aaggaaggtgtagtgaaggatagagaaagactaaaagatgcaagagcccatgatgca
 [1503] gcgacaaggaacttctttctccaacatttctagttaacttattcttcaggtgtgaaacc
 [1504] ttcacagaaagagagtaacctatgcaacttgagagtccctctgtctttatgaatctga
 [1505] tgatgaagaaaaatgatttggcaaggacaattctagtttcacaggcaatgagaacacgata
 [1506] tgtgacagttctaatgagcaccttgctaacggagaccatatccctcatgctagctgagaa
 [1507] gcaatcttgtgcaataatagttgatgaaaataattttctcattggtctgctgacacttag
 [1508] tgatatccagaattacagcaagttgccaagagcagagggcaatttcaggaggtagcttc
 [1509] ttggtacatttcaatattcttaactgatgaaaaataagggaattgatctagcatgaaa
 [1510] ttaagctaattataagttttacactgtagaactggtaaacagggttggctggatatctc
 [1511] tttgttgaatttttaggattatatgtattgttttagtttttaggttgttttctgatgtg
 [1512] ctttttgacttggcagaatcttaagatgaaatggaaggtgttaacaaaaaatagaatt
 [1513] ttcagtcaaagcctatatttagaagaaaacgggttatgtataaccaagttttactttact
 [1514] tccccacaatctatttggtaaatagcaaaagtaatgcgtatgtgagaaagcacgggaga
 [1515] aaatatattatgtatattagatatccaataataacaagggtcctacacatcatatagc
 [1516] tatagctacaaactacatattactctcattccaatgtgggactacacataactaacact
 [1517] cccctcaagccggtgcatacatcatatgtaccgagcttgttacacatgtaactaata
 [1518] cgagaaccagtaagagacttagtgaaaaatctgctagttgatcatttgactttacaaac
 [1519] tttgtaaaaatatctcctgaaagtatttttctctgacaaaagtaacagtcgatctcaatg
 [1520] tgttttagtcctctcatggaatagcggatttgacgcaatatgaagagcagcttggttatca
 [1521] cacaccagttccatcttgctgatcttccaaactttaactccttgagcaactgcttgacc
 [1522] caaactaactctcacgttgccatagccattgcccgatattcgacgtcggcgccagatcga
 [1523] gcaactacattctgtttcttgctcttcacgagaccaaattacctcctactagaacacaa
 [1524] tatccaggcgtagaacgtctatcaaaaggtgatcctgccaatcagcatttgtgtacca
 [1525] acaatttgctcgtggcctcgatcctcgagtagtaatcctttgcttgagatgactttata
 [1526] taccgaagaatgcgaacaactgcatcccagtgactatcacagggagaatccataaactga
 [1527] cttacaacactcaccggaagaaatgtcaggtctagtcactgtgaggtaatccaatttg

[1528] ccaaccaacctcctatatctcgtagggtctctaagaggctccccgtgtctaggcagaagc
 [1529] ttagcatcggatccataagagagtcaataggctgttaacccatcattccagtctcctca
 [1530] aaaatgtctaaggcataaattccgctgtgaaataacaataacctgagctagactgaggcact
 [1531] gagcaacctcaataacctagaaaaacttcaatctgccagatccttagtctggaagtgt
 [1532] gaaagagatgttgcttcagattagtaatatcatcctgatcattgccagtataacaatat
 [1533] catcaacataaaccactagataaatacacagattaggagtaaagtgccgataaaacacag
 [1534] agagatcagcctcactacgagtcattggcgaactcctgaataattatgctgaacttaccaa
 [1535] accaagctcgaggggactgtttcaaaccataataatgacctgcacaatctacacacacaac
 [1536] cattaaactccccctgagcaacaaaaccagggtggttactccatataaaacttcttctcaa
 [1537] gatcacctggagaaaagcattcttaattgtctaactgataaaggaggccaatgacgtacaa
 [1538] cagccatggacaaaaagagacgaacaaatgctattttagccacgggagagaaagtatcac
 [1539] tataatcaagccccaaaaatctgagtatatccttttgcaacaagacgagccttaagccgat
 [1540] caacctggccatccgggccgactttgaccgcataacctaatgacaaccaacatagact
 [1541] tacttgcaggaagaggaacaagctcccaagtgccactcgcatgtaagcagacatctcgt
 [1542] caatcatagcatgtcgccatcctggatgagatagtgccctcacctgtagacttagggatag
 [1543] aaacagtgacaaaagaagatataaaagcataatgaggtgatgacacacgatgatgactta
 [1544] aaccgacatagtggggattaggattacgtgtggatcgtacgcctttgcggagtgcaattg
 [1545] gttgactaagaggagacaagatcgtagtaggatgcagaatctgatgcagggcgtgaatcac
 [1546] ttgggcatgatgtggatgtggacgacgatgataagtcaagagtggtggagctgcagaag
 [1547] gttgaactggattatgtggaggaactggaggtggagctacaactggagctgtaggtggtg
 [1548] gaactggagctataagtggaggagctacaactggagctggagatgtagaggaagatgaat
 [1549] gagagatagtactgaatctccaaaaataaaattggtagtacctcagaaatatctaagt
 [1550] gatgacatgaacctgtgaagtatgattgagtttcaaagaaggtaacatcagcggacataa
 [1551] ggtaccgctgaaggtcaagagagtacatcgatacccttttgtgttctcgagtaacctta
 [1552] gaaatacgcacttaagagcacgaggagctaaacttatctgttctggagtaaggttatgga
 [1553] caaaacaagtgattccaaagatacagggtggaagagagaacaaaggttaagtggggaacaa
 [1554] tgacaaagaatggaacttggttttgataactgaagatggcatacgattataagatagc
 [1555] aagatataagaactgcatcccccaaaaacgaaacggagcatgagattgtatgagtaggg
 [1556] tacgagcaatttcaataaagatgtctatttttctttcagctacccattttgttgagatg
 [1557] tgtacagacaagatgtttgatgaataatcccatgagatttcataaaactgctgaaatgggg
 [1558] aagacaaatactctcgggcattatcactaggaaatgtgcgaatagaaaccccaaattgat
 [1559] tttgaattttagcgtggaaggtctggaaaaatagaaaacaactcagatcgattttttat
 [1560] caaaaatatccaagtgcaccttgaataatcatcaattattcaataaaactgacaaagttag
 [1561] cagaatcccaaggtggaactgacccgactaggaccccaaacatttgagaatggactaaag
 [1562] taaaaggtagctctgcttgattatcaagacgccgagggaatggaagcgagtatgcttat
 [1563] cgaactgacatgactcacactctagagctgacaagtgagataaaccagataccattttat

[1564] gaagttttgacaaattgggatgtcccgaccgtttatgtaataaaatttgggtgtattagtaa
 [1565] caggacaagttgttgaaggaagacaagatgtgagtcctgtgat tttagcaaggataaggt
 [1566] aataaagtcctgtttgattcacgtccggtaccaataattcgtcccgtactgcgttcctgta
 [1567] taaaaacatgggtcatcaagaaataaaacaacgcatttaagtgtattggctaagcgactaa
 [1568] tagttatgagattaaaaggactattgggaacataaatgactgaatataaaggt aaggaag
 [1569] gaagtgagcttgcttgacttat tgttgttgccattgtttgagacctattggccattgtga
 [1570] ctcttgaaagagattgaaaaacgaaatagt agtgaaaagagatttgttaccagaaatat
 [1571] gatctgatgcacctgaatcaatgacccaaaactcagatgatgaagattgggagaaacaag
 [1572] tcacgctattacctgtttaacaacagaagctatcacagaagatgtctgcttacatgctt
 [1573] tgtaccgaaggaactcaatataatctgctaagaaacccatccgactattcaaagtatcgg
 [1574] ttcccatgtcgctacaatttgtagtaaataggatggatagactcggaataattgtaaaagtta
 [1575] tcggaatttgtcgtaaccaggatcgagcaagctgtctgaagaaatggtttcaaaaaatg
 [1576] tccggaagggtcacttttacgccggaaaaatataaaaatggtcgaaatttgatttgaatt
 [1577] agatgggttaggctcggaattgtgaggagagcagactgtcctgaagaagcttaatgaaaa
 [1578] atggccggaaagtggccggaaccctcgccgtaaaagttgttaccggcgcgtgaaggcgcg
 [1579] tggcattttttctgccagataaaattttcaggggttggtcgtcgaggggtgatcccttgtg
 [1580] gtggtgttggtttttgcacaataccgacaggccttaggtcacccgaaaaatttgcacgatg
 [1581] actaagttctttcttcccgttaacgctggaatgacgcacatcgatcttttctcactaat
 [1582] gctatgataccatgtgagaaagcacgggagaaaaatatatttgatattagatactcaat
 [1583] ataatacaagaggtcatatttatagctatagctacaaagtacataattactctcat tcaa
 [1584] atgtgggactacacataactaacaacgtaaattacaaagagaaataaggaatgtaacaa
 [1585] cagtcaatccctaaaatcaaggtagaaaactttgataaagcagagaattatagaatgtat
 [1586] ttcagtagtacttggaacttgtccttacaataaaaattctttatccttatataggggcgt
 [1587] acaatcataacatttttcgcacttaattcgaattcattatgagcattaatgtattgatt
 [1588] gcccgttatcatagataaccataaactgacgtatttgt aactataaatgccttataacggc
 [1589] tctgattcccccttcttatttacttctgggttgtgtatcttctctcttttagccttta
 [1590] ttcatcagttctcgccctcttctttgacaactgtcaagccgatcctctgttctgtactg
 [1591] tctcgtgggtgtttcccccgtaaccttcttataattcttaattctgttaattgagagtgtc
 [1592] acttgtcactatgccattgttccacgcgtcatgtttcatccacgtgtaatatctttttc
 [1593] caccaatacagataaatccccacttttctgaatatctcactgaatatcgggt aagttt
 [1594] ttatggcgggaattctttgccgtcgtttttcgagtatcatcgtgtcatcttcagaaccga
 [1595] tgtgacgtacgtcacgtctatttaatgcctatgccagggtggcttctatcgattggctctg
 [1596] cagtttttttagcgcttttttagggtttttcagcggctgcgtcagtcacgaagtacgggttc
 [1597] cattatgacgcttcataatgactaaacttaatgatggtcgtgtcttcttattaatacttc
 [1598] attcctttttgatctcttggagcttctcttcttcagtatccaccacattacttctttgta
 [1599] tttctgcatcttctctttgatattcctttggacaatcatgtcttcttctacaccagacc

[1600] ccgtaagggttgatgattggtgacgaacttgatctttctactgctcctactagaagtaggag

[1601] aggtggtagacttcgtagtcttggttcactatctaatacgtaggttcttcttcccagggtag

[1602] tgctgctaagccatcttcttctagacctagggtcctttaacccttagatcttcttctag

[1603] gaatagagatttaaatgatccagtgcggaacctacagttgcagagattggttctcaaga

[1604] attttcttttgtaactgaccgtgaaaccataaggaatcaaatcttcttatagcctccct

[1605] caataccgctaacctttatccaagtttaatacagtaatggcttctctcccgggttcgaag

[1606] agaataattactgaaaccagatttcccaatttagtccctgggtgccaaccagagaattact

[1607] ccataccatgttggtttttcttcttggttacacctacccttttactttagggttcaaacca

[1608] cctattgaaccagtaatacattgaattctgtcgttatttcaacgtgtgtcttgccagatt

[1609] gaccacatagtaggagggtgttcatgccttcgttatttatcagatttggtttccatgc

[1610] ctttctacttttcagcacttgcttcatctctactcccctaaattgtttcgtgaagtagttt

[1611] ttactctcgtggctagaagtaagagagtgttggttagccttgaagacgattgggaccgtg

[1612] gctggtagcgtcggtttgttgctgctcccactagtgcattagtgggtgaagaaaatatgc

[1613] ctttcccggagaaatggaactttgcacgtgaagctttcttctcctctttttttgtctta

[1614] aaaaaactccatgtaatacatatacccaacttcttcagcaactatggaagtttttatgctt

[1615] gggtagaaaagatgttaactgctgcgcctatggagaaaagatcctggaaatacttttctc

[1616] aaagatttggttggaagtgaagacgcacggtaactttttaccttcattgttttctcttt

[1617] ctcttcttgtttgttcaatgatttctcatccttcccttttttttactagggtttccga

[1618] ttctgggtattagtcgcgtctgttccatcaactaggctttccgtgattcttgttcagg

[1619] aaagaattttaagtcttcttctcaaaaaggaaaactgacggagcccgtggctctgatg

[1620] acgaagaagaacagaggagggttctttgggtgcgaagggtcacgcgtcaggagacgcgtgg

[1621] tttctgatgatgaaactactccttctcatgacctctatctagtccaatcccttttagac

[1622] tcacggatgagctagagagtaccccttagtgatttcttatgatgatgctgtgatcccc

[1623] ctccaagtctgttgatagattgtttgctcatggcttcgagggtgatgaagttttgggcc

[1624] tgtttctgaagaattgccccttgcttcccttccagtttcagtttcttaacccttccgt

[1625] gtcttacctgatgataactcctgttgttattctcgtggctgcttctactccgtcatctat

[1626] tcccgtgactgcttctcatgcagaggccaaaccttctagcagcagaagggaatgaaaag

[1627] agttgttgttgaggttcttgaaggtgagaacttattaagaaaatccggtcaagccgacgt

[1628] gtagttgaaacctatgctcgccccgtagagaagaagaagtagaaagccatagctcact

[1629] cactttaatgaatgatatcgttcattcttcccttgaaagtaacaagcttaattatattcct

[1630] ttcttttctctttcttattcataactcttccctctttttgcagatcaacttgattggca

[1631] cagagcttatgaaaagagtttctcaggcggaccggcaagttatagatttgccgaccgagg

[1632] ctgataactggaaggaacaattcgaaggtcttcaattggaaaaagaggttccggcggaag

[1633] agaagaatgctttggaacaacagatgagagtgattgcctctgaattagcagttgaaaaag

[1634] ctctctcgagccagggttggaaggataagtatatactgaaatcctcctttgctgaacaac

[1635] tttccaaggcaactgaagaaataaggagtttgaaggaactccttaataaaaaagggttt

[1636] atgcgagagaattgggttcaaacacttactcaagttcaggaagatctccgtgcctctactt

[1637] ataagattcagttctctggaaagtctctcgcttctttgaagacagcttacgatgcctctg

[1638] aagcagaaaaagaagagctgagagctgagatttaccagtgggagaaggattatgagattc

[1639] tcgaggataatctatcggttgatgtaagttgggctttcttaaacactcgtctcgagactc

[1640] tagttgaagccaaccatgagggttttgaccttaatgctgagattgctaaggctaagaag

[1641] caattgataaaaactcagcaacgtcaaatcttttctcacctgaagacgaagggtcccgaag

[1642] gtgatggagattga

[1643] **서열번호 5** (니코티아나 타바쿰 유래 CLC-Nt2의 단백질 서열, 서열번호 1로부터 번역됨)

[1644] MEEPTRLVEEATINNMDGQQNEEERDPESNSLHQPLLKRNRTLSSSPFALVGAKVSHIES

[1645] LDYEINENDLFKHDWRRRSRVQLQYVFLKWTLAFLVGLLTGVTATLINLAIENMAGYKL

[1646] RAVVNYIEDRRYLMGFAYFAGANFVLTLIAALLCVCFAPTAAGPGIPEIKAYLNGVDPN

[1647] MYGATTLFVKIIGSIAAVSASLDLGKEGPLVHIGACFASLLGQGGPDNYRLRWRWLYFN

[1648] NDRDRRDLITCGSSSGVCAAFRSPVGGVLFALVEEVATWWSALLWRTFFSTAVVVILRA

[1649] FIEYCKSGNCGLFGRGGLIMFDVSGVSVSYHVVDIIPVVVIGIIGGLLSLYNHVHLKIL

[1650] RLYNLINKEGKLHKVLLALSVSLFTSICMYGLPFLAKCKPCDPSLPGSCP GTGGTGNFKQ

[1651] FNCPDGYNDLATLLLTNDDAVRNIFSINTPGEFQVMSLIIFYVLYCILGLITFGIAVP

[1652] SGLFLPIILMG SAYGRLLAIAMGSYTKIDPGLYAVLGAASLMAGSMRMTVSLCVIFELT

[1653] NNLLLPITMLVLLIAKSVGDCFNLSIYEIILELKGLPFLDANPEPWMRNITAGELADVK

[1654] PPVVTLCGVEKVGRIVEALKNTTYNGFPVVDEGVPPVGLPVGATELHGLVLRTHLLVL

[1655] KKKWFLHERRRTEEWVREKFTWIDLAERGKIEDVLVTKDEMEMYVDLHPLTNTPTVTV

[1656] VESLSVAKAMVLRQVGLRHMLIVPKYQAAGVSPVVGILTRQDLRAHNILSVFPHLEKSK

[1657] SGKKGN

[1658] **서열번호 6** (니코티아나 타바쿰 유래 CLC-Nt2의 단백질 서열, 서열번호 2로부터 번역됨)

[1659] MEEPTRLVEEATINNMDRQQNEEERDPESNSLHQPLLKRNRTLSSSPFALVGAKVSHIES

[1660] LDYEINENDLFKHDWRRRSRVQLQYVFLKWTLAFLVGLLTGVTASLINLAIENIAGYKL

[1661] RAVVNYIEDRRYLVGFAYFAGANFVLTLIAALLCVCFAPTAAGPGIPEIKAYLNGVDPN

[1662] MYGATTLFVKIIGSIAAVSASLDLGKEGPLVHIGACFASLLGQGGPDNYRLKWRWLYFN

[1663] NDRDRRDLITCGSSSGVCAAFRSPVGGVLFALVEEVATWWSALLWRTFFSTAVVVILRA

[1664] FIEYCKSGYCGLFGRGGLIMFDVSGVSVSYHVVDIIPVVVIGIIGGLLSLYNCVLHKVL

[1665] RLYNLINKEGKLHKVLLALSVSLFTSICMYGLPFLAKCKPCDSSLQGSCP GTGGTGNFKQ

[1666] FNCPDGYNDLATLLLTNDDAVRNIFSINTPGEFHVTSLIIFYVLYCILGLITFGIAVP

[1667] SGLFLPIILMG SAYGRLLAIAMGSYTKIDPGLYAVLGAASLMAGSMRMTVSLCVIFELT

[1668] NNLLLPITMLVLLIAKSVGDCFNLSIYEIILELKGLPFLDANPEPWMRNITAGELADVK

[1669] PPVVTLCGVEKVGRIVEVLKNTTYNGFPVVDEGVPPVGLPVGATELHGLVLRTHLLVL

[1670] KKKWFLNERRRTEEWVREKFTWIDLAERGKIEDVVVTKDEMEMYVDLHPLTNTPTVTV

[1671] VESLSVAKAMVLRQVGLRHMLIVPKYQAAGVSPVVGILTRQDLRAHNILSVFPHLEKSK

- [1672] SGKKGN
- [1673] **서열번호 7** (니코티아나 타바쿰 유래 NtCLCe의 단백질 서열; 조상 *N. 실베스트리스* 기원 서열; 개시 코돈 1개, 서열번호 3으로부터 번역됨)
- [1674] MCDSSKVDSDSGIQIGSLLEEVIPQGNNTAIIISACFVGLFTGISVVLFNAAVHEIRDLCWDG
- [1675] IPYRAASEEPIGVHWQRVILVPACGGLVVSFLNAFRATLEVSTEGSWTSS
- [1676] VKSVLEPVLKTMAACVTLGTGNSLGPEGPSVEIGTSVAKGVGALLDKGGR
- [1677] RKLSLKAAGSAAGIASGFNAAVGGCFFAVESVLWPSPAESSLSLTNTTSM
- [1678] VILSAVIASVVSEIGLGSEPAFAVPGYDFRTPTLPLYLLGIFCGLVSV
- [1679] ALSSCTSFMLQIVENIQTTSMPKAAFPVLGGLLVGLVALAYPEILYQGF
- [1680] ENVNILLESRLPKGLSADLLQLVAVKIVTSLCRASGLVGGYYAPSLF
- [1681] IGAATGTAYGKIVSYIIISHADPIFHLSILEVASPQAYGLVGMAATLAGVC
- [1682] QVPLTAVLLLFELTQDYRIVLPLLGAVGLSSWVTSGQTRKSVVKDREKLK
- [1683] DARAHHMQRGTSFSNIISSLTYSAGSPSQKESNLCKLESSLCLYESDDEE
- [1684] NDLARTILVSQAMRTRYVTVLMSTLLMETISLMLAEKQSCAIIVDENNFL
- [1685] IGLTLGDIQNYSKLPRTEGNFQEELVVAGVCSSKGNKCRVSCTVTPNTD
- [1686] LLSALTLMEKHDLSQLPVILGDVEDEGIHPVGILDRECINVACRALATRE
- [1687] QLC
- [1688] **서열번호 8** (CLC-Nt2 침묵 위해 사용된 RNAi 서열)
- gtcatcatcagggtgtgtgtgctgcttttcggttctccagtaggtggtgtccatattgcttttagaggaagtggcaacatggtggagaa
gtgcactcctctggagaactttcttcagcacggcagttgtggtggtgatactgagggccttcattgaatactgcaaatctggcaac
tgtggactttttggaagaggagggttcatgtttgatgtgagtggtgtcagtgtagctaccatgtgtggacatcatccctgt
tgtagtgtatggaatcataggcggacttttgggaagcctctacaatcatgtcctccacaaaattctgaggctctacaatctgatca
acgagaagggaactacataaggttcttctcgctctgagtggtccttttcacctccatttg
- [1689]
- [1690] **서열번호 9** (CLCe 침묵 위해 사용된 RNAi 서열)
- gaaatcctttaccagggttttgagaatgttaatatctgctagaatctcgccactagtgaaaggcctctccgctgatctgttgct
ccagcttgtagctgtcaaaatagtaacaacttcattatgccgagcctctggattggttggaggctaatacgccatctctattca
tcggtgctgctactggaactgcataatgggaaaattgttagctacattatctctcatgctgatccaatctttcatctttccatcttg
gaagttgcatccccacaagcttat
- [1691]
- [1692] **서열번호 10** (니코티아나 타바쿰 유래 NtCLCe의 DNA 서열; 조상 *N. 실베스트리스* 기원 서열; 개시 코돈 2개)
- [1693] atgattagcgcccaaacactgtgctgcacaatcctcctaattcgctcttcaattcctta
- [1694] tctcctcgccatatctgtatatctttctgtaacgacaaaagctttaaaaaagtcagtcacg
- [1695] cactccgccctcggtttgtctgtctgttaacaatgaatcacggaagttgttgggtcgt
- [1696] catccaaattgctggccttgggctcgacgacctctcttctccgggacgttctctgac
- [1697] ggaaacattgaaaaagaacaagatatgtgcgacagcagcaaagtcgatagtgatagtggc
- [1698] atccagataggatctctgctcgaggaagttatccacaaggcaataataccgctataatc
- [1699] tcggcttgccttggctcttccacgggtatcagtgctgtgcttttcaacgctgcggta
- [1700] cgtgcgctataggcttttcatttctcttttcatgtactattcctccttacttacttggcc

[1701] tcagtcaatcagccccctgcctactttaattattgtacattttatcagaggagtgtcct
 [1702] atacatcaaatcacataacttagtaaaatatgctgatatctgaattttaacttacca
 [1703] gcttagaacatccaggttagttcagaaacagataatctaaattgggtctcatttataagtc
 [1704] attttgtattcaagacatacaatttggctcttgataaaagattatgcagcgcccgatga
 [1705] ttacctaataatttatcagcaacctatgtaatttaacaatatgtcaccatataaaagaga
 [1706] actgaagagaatgttcaatttgtggatcatataacggatatctcccttggtaggttcatg
 [1707] aaatacgtgatcttgttgggatggaattccatatcgagctgcctcagaggagcccatg
 [1708] gagtacattggcaacgtgtaattcttagtaccagcttgtggcggtttggtagtcagctttt
 [1709] tgaatgccttccgagccactctggaggtttcaactgaaggaagtggacatcatctgtta
 [1710] aatctgtattggaaccagtttgaagacaatggccgcttgtgtcacattaggaactggga
 [1711] attccttaggaccagaaggccctagtgttgaattggcacatctgttgccaaggagttg
 [1712] gagctctgcttgataaagggtggtcgtagaaagctgtcactcaaggctgctggatcagctg
 [1713] ctggaatcgctctgggttgttcccatattatcttggttctgaaccatacatggtaca
 [1714] ttttccctataattacatgtagcctgttgtatgctttcctcttcccgggaagcctttt
 [1715] gtaaatacaagtgtgttgcactcaaaccaataaactgtaaaaaaggagaactccttaag
 [1716] caagcaaaagcattagaaatgtaactagacataattctcagattgagagtctgagagat
 [1717] tagaacacagagtgtttccattagagagagaaaagagactctagataattctattatctc
 [1718] tgtaagagtgaatccgttccatatacaaaaaataggccttcattaaatacaagcttgggct
 [1719] gggtagtactgggccaagtaaaaaataaaaagaatcacccactatacaatgggcctagt
 [1720] ctaacaacccccctcaagctggagggtgacacaacccccctagcttgccaatatagaaatga
 [1721] tgagcaggcccaagttaacactttggtaagaacatcaaccacttgagaagcactggagtgtg
 [1722] tgaaatagactgatcaggccattcccaagcttgccacaacaaaaatgacagtccagctta
 [1723] atgtgttttagtgcgttcattggaaaaacttggtttttgcaatgtggacttctgattatca
 [1724] caaaataaaggaacaggttaagaaggagaaaactccaatatcagacaataatttggtagc
 [1725] caagacacctctgcaacagccttactcatggacctatactcagcttcaattgatgatagt
 [1726] gagacaacaggttgccttctttgatttccagctcaccaagctgcccccaagaaaaataca
 [1727] aaaaccagtgcagacacctgaggctgtctgggcaagaagcccaatcactgcacaataaagc
 [1728] tgcaaaagacaagtctggagagttattgcggaagattccaaagtcaaaagtgccttgagg
 [1729] tatcttagcaagtgcagggcagcctgcatgttaggaacacaggagactgcataaactga
 [1730] ctgagatgctgaacaacaaaactaaggtcaggccttgtgcgtataaaaaagtttagcttg
 [1731] tgcattagactcctgtactcttcaggcctgggcaaggagtgccaatcttagcttttaac
 [1732] ttcacattcaattcaagggggcaagtgcagaagagcaattcgaggaatgaaaaatcagcc
 [1733] agcaaatcatgaatgaactttttctgatgaagaagaacccagaaatcagtgtataaaacc
 [1734] tcaatgctaaggaagtaattaaagagagcccatgtccttaatcttgaactggtcactgaga
 [1735] aaggacttcaaagcagccaattcagctagatcacacctagtcaatatgatattcaca
 [1736] tagacaaccaagatgaccaaggaatccctagaacccttggtaaaaaatagagaaatcattc

[1737] aaggaacgagagaagccattagagcacaaggcttgagataatttagcatactattgtctt

[1738] gaagccagtccttaaacataaagagacttctggagtttgcataactaaaggagcagaagaa

[1739] gagttaggaacagtttagcccggtggcagcttcatgaatacctcctcatcaaggccccca

[1740] tghtaagaagacattattcacatctagttgaaagaggggcccagtggtgtttaacagctaca

[1741] acaataagagttttgacaatagacatatgaccacaggagaaaaagtttcattaaagtca

[1742] atacctcaacttgagtgacctagctttatatctctcaatactttcattagccctatatt

[1743] taaccttgtataaccacttacaactagtaggtttcttgccaggaggcaattcaacaatgt

[1744] cccaagttctgttggcatccaaggcctcaaattcacatctcatggctgcctgccattcag

[1745] gaacagctgcaacctgagagtaagaataaggctcaggaacatgaagttgactaagagaag

[1746] gagcattagaaatagatctggagggaggaggagaagaagtgagggtgcagacataactct

[1747] tgagatagttggttggattgtgtggcacggaagatcttctcaaagcaggaggaggtacaa

[1748] gagagttagaataatgagaaggagaagagatggaagtggaacagagaagattgagaagc

[1749] agtagaaggagaaaagtgaggagatgaaggagaggaagaagacggaaggaacattcatc

[1750] aaaacaagcagaaaaagggaagggaagacttgaggtactacatgagaggattgaaagaa

[1751] aggaaaaatggtgttcataaaaaatgacatcttttgatacaaaacaggtgttatctgaa

[1752] gattaaaggcgctttagcccttttggcaaaagggtagccaatgaaacacaaggaaggg

[1753] acctaggatgaaatttgttttgtaggggtggtgacagttgagtacagaggcacccaaa

[1754] agctctaagggtggtgataagtagggtggaagaatgaagcaattcatagggacttttgtga

[1755] ttaagaagaggaaggaagaaatctgttaattaaatatgtggcagttaaaaagcagtcaccc

[1756] caaaatttaagtggttagatgagactgaacataaagtacctagcagtccttagtaattt

[1757] ctgtgttctctttctacaataccattttattggggggtgtgaggacaggaggtttggtgt

[1758] actatcccttttctgaaaagaaaaggcaaccagaagaactagatcccagttccaaagca

[1759] ttatcactcctaacagtttgaactttagattggaattgggtttcaaccatagcaatgaaa

[1760] accttgagcaaatcaaaggcattgcggcacccattaaatgtgtccaagtagccctagagt

[1761] agtcattacaatggttaaaaaatacctagaaccattataggtaggagtagaatagggtc

[1762] accaagtatttatgtgtattagctgaaaaggctgggtggagtgaatagaactatcaggga

[1763] aggacaacctggtctgcctcgctaaaggacaaaccggactagtgaatgaccgtttggaag

[1764] acagtttgcaattaaagaccagaaatgcattttcattttatagaagggaatatggccaagtt

[1765] tghtaatgccaaacaacatcatctttattcacattatgcaaagcagtagtatttaciaa

[1766] ttggagttcatcaggtacagaatataggagcagaaactgaattaaagcaacaagaaataa

[1767] ggaaattagaagaggtaaaggagatgatgttgaggcctggcattctgaaatagtttgt

[1768] agagtcatttgtccaatctaccaagaaccactggcttctcactgaagggccctgtaggg

[1769] tacaagtagccttggttaatttgtacaatatcatcatcatgggaaagtaatttgtacacia

[1770] agatgagattatattgaaaactaggaatatagagcacattataaagaatcaagttaggga

[1771] acaaggctaaggaaccaatattagtgaccttaaccttataccattaggaaggagacaa

[1772] ggtatggtacaggaagtggttgaacattaaaaaacaaatgtttaaggagggtcatgtgg

[1773] tcagatgccagggtctattactcaaactacactatctatcatagt cagcataaatgcac
 [1774] cataagacaacccttgtgaggtataaactcaccagcaaagttggtagaagcaagatagtt
 [1775] ggttgaagaagtagatgatgctgatgaagacagttgagattgttgaagtaacattagctg
 [1776] agaatattggttcttggtaagaccaggaactggataggactgttcaggagcagaggtacc
 [1777] ttcaggaccagctgacattgcagaaccaccagaggtatccacctcagcatgggcaacaga
 [1778] ccttctgggaggaagagatctatttgacttgaaatttggaggaaagccattgagcttata
 [1779] gcacttatcaatgctatgtccgggtttcttacaatagtagacatgtgaagctcaaaagat
 [1780] cccttagaggtagtaccggacctttagggttcaaaatttat ttaggagaggaggagggc
 [1781] ctggatcaccaacactgaaagaagcagaatttagggcatattgagttctagcaaaaatt
 [1782] tgtctttgcttctcatcagatagcaaaatcccatatacat tacaatggaaggt aagggc
 [1783] ttcacatgatgatgttgcttcttgtttggacataagtatcattcagtcacataaagaac
 [1784] tggtagaccttttgttcctgtcttcagcagatttacccccacaagtacacattcaaact
 [1785] ctcccgccagacaaagatgcaatatcatcccatagtcgtttaattttgttgaaatatgat
 [1786] gctatgtccatggaccttgggaaatatgagccagttccttctttagctcaaagatccta
 [1787] gtacctctcttctaactcagtccaaatatctttagcaaaactcagagtat tcaacactctt
 [1788] ggatat ttccttgtacatagagttagtcaaccaagagaccacaaggtcat tgcacgtta
 [1789] ccactgtctggctagaggagaaccttcaggaggtctgtgagaagtaaccattaatgaaatc
 [1790] tagcttgttacgaatagacaaggcaactaggacattacgtctccaattgccataacagct
 [1791] tccatcaaaaggaccggaaactaaggaagttcccagcacgtctgatggatggacataata
 [1792] ggggcccagagggtgggtataatcatcttcatggaaaattaggcgt aaggagtagaaga
 [1793] agtcgcatcagcactgggtttattatcat tggccattttttcaacagattgtcaatcaa
 [1794] ccaacacaatacagatacacatatatagattgtgagaaagcacgagagaaaaatctatat
 [1795] tattgatattctatttaattataatacaatgagccctatttatacaatacatatcatact
 [1796] cctattctatgtgggactaggactaat tcatattatgtacataactatctaactcccc
 [1797] ctcaagccggtgcatacaaatcatatgtaccgaacttgttacatatgtaactaatacaag
 [1798] gaccagtaaggaacttggtgaaaatatctgcaaactgatcatttgacttcacaaactttg
 [1799] tagcaatatctcatgagagtatcttttctctgacgaaatgacaattaatctcaatgtgtt
 [1800] tagttctctcatgaaacaccggatttgatgctatatgaatggcagcttggttatcacaca
 [1801] tcagttccatcttctgctgacctcaccaaat tcaactaat taagtaaatgtttgatccaaa
 [1802] ctagctcacaagttgtcacagccattgctcgatat tctgcttctgcactagaccgagcaa
 [1803] ccacattttgtttcttcttccaagacacctaattacctcctactaaaacacaatatc
 [1804] cagacgtagaacatctgtcaaaaggatgacctgcctagccagcatttgagtaccaacaa
 [1805] tttgctcatggcctcgatcttcaacaataatctgttacctggagctgattttatatatc
 [1806] gaagaatgcagacaactgcatcccaatgactatcacaggagaatccaagaactgactta
 [1807] ccacactcactggaaaggaaatatcaggtctaatcactgtgaggt aatttaatttaccaa
 [1808] ccagccgcctatatctagcaggatcgctaagcggctccccctgtcctggtagaagtttag

[1809] aat tccgatccataggagtgtcaataggctctacaacgtgtcattcctgtctcctcaagaa
 [1810] tgtctaaggcatacttcctttgtgagataacaatacatgtgctagactaagcgacctcaa
 [1811] tacctagaaaatactttaatctgccagatccttagtctgaaagtgtgaaagagatgtt
 [1812] gtttcaacttagtaataaccatcttgatcattgccggtaataacaatatatcaacataaa
 [1813] ccaccagataaatactaagatttgaagaagaatgccgataaaacacagagtgtcagctt
 [1814] cactacgagtcatgccgaactcttgaataaactgtgctgaacttaccaaaccaggctcgag
 [1815] gagactgttttagaccatagagggaccgacgcaaccgacatacaaggccactagactccc
 [1816] cctgagcaacaaaaccagggtggttgctccatataaacttcacctcaaggtcaccacgaag
 [1817] aaaagcattcttaatgtccaactgatagagaggccaatggagaacaacaacatggatag
 [1818] aaaaaggcggactgtatgtatttagccacaggagagaaagtatcactgtaatcaagccc
 [1819] aaatatctgagtataccctttggcaacaagacgagccttaagtcgatcaacctggccatc
 [1820] tggaccaactttgactgcatacacccaacgacaaccaacaataaatttaccgaaggaag
 [1821] aggaacaaactcccaagtaaccactcgtatgtaaagcagacatctcgtcaatcatagcctg
 [1822] tcaccaccctagatgagacagtgttcacctggatggaaatagaggacaaagatgataca
 [1823] aatgcacaataagggtgatgacagacgatggtaacttaaacgcacataatggggattagca
 [1824] tttagtgtagaccgttcacctttccggagtgcaatcaattgactaagaggagacaagtcc
 [1825] gcagtattagcaggatcaggtgcaggacgtgaatcagctgggcctgatgctgggcgcgga
 [1826] cgacgatgataagtttaggagtggtagagctgtagaaggttgaactggactaggcagtgga
 [1827] actgaagctatatgtggtggaactggagctataggtggtggagctggagctgtaggtgaa
 [1828] gatgaatgggagatagtactgaatctccaaaagatggaactggtagcacctcagatata
 [1829] tctaagtgattacctggactggtgaagtatgattgggtttcaaagaaggtaacatcagca
 [1830] gacataaggtaccacctgaggtcaggagaatagcatcgatatcccttttgtgttctcgag
 [1831] taacccaaaaatacgcacttaagagcacaggagctaatttatctttcttgagtaagg
 [1832] ttatgaacaaaacacgtgctccaaaggcacgggtggaagagagaacaaagtaagtgg
 [1833] ggaaacaagacagagaatggaacttgattctggatagctgaagatggcatacgattata
 [1834] agatagcaagatgtaagaactgcatcccccaaaaacgcaacggaacgtgagattgatg
 [1835] agtaaggtagcagcagtttcaataagatgtctattctttctttcagctacccgattttgt
 [1836] tgggatgtgtatggacaagatgttttatgaataatcccatgagagttcataaactgttga
 [1837] aatgggaaagacaaataactctaaggcattatcactacgaaatatgcggatagaacccca
 [1838] aattgattttgaatttcagcgtggaaggtctggaaagtagaaaacaactcagatcgattt
 [1839] tttatcaaaaatatccaagtgacctgtaatatcatcaatgaaactgacaaagtagcgg
 [1840] aatccaaggtagaactgacctgactaggaccccaaacatctgaatggactaaagtaaaa
 [1841] ggtgactgactctgctcgattatcaagacggcgagggaatgggagcacgtatgcttacc
 [1842] gagctgacatgactcacactctagagtggacaagtgagataaaccagataccattttttg
 [1843] aagttttgacaaactgggatgtcccaaccgtttatgtaatagatctggtgaatcagtaac
 [1844] aggacaagttgttgaagaagacaagatgtaagtcgatgtgattttgcaagaataaggta

[1845] gtaaaatccatttaattcacgcccggtagcaaatgatccgcctgtactgcgttcctgtat

[1846] aaaaacaaggtcatcaagaaataaacagagcatttaagtgtttggctaagcgactaac

[1847] ggctatgagattaaaaagactaacgagaacataaagaactgaatctaaaggt aaggaagg

[1848] aagtggacttacttggcttattccagttgccatggtttgagactcgttatccattgtgac

[1849] tgttgggagtgattgagaatatgaaatagtaatgaaaagagatttgttaccaaaaatatg

[1850] atcagatgcacctgaatcaatgacccaagactcagaggttgaagattgggagacacaagt

[1851] cacactactatctgtttgagcaacggaagctatccctgaagatgtttgtttacatgtttt

[1852] gaactgaaggaaactcaatataatccggtagagaaacatccaactcttcgtagtattgga

[1853] ttccattttgctacaaccaattttctcaaatcttgcattacaacttgttgtggttaaccttg

[1854] gaatgccaaatcagaacacccttttttttttggaaaacattgttcactcgttgga

[1855] ataaaaaaggttgccggaatttgatgaaacttgaatagaccgactcggaataatgtccta

[1856] agaaggctgtccaaaaggagttttgtcagaaactgaccagaaggaggtccacgcacggc

[1857] gcgtggacagatctcgccgaaaaaaaaaatcactttggttggcgctgtatggcgctggg

[1858] tgggtttttccggtcggttttgggggtttgctccccggagatggagaacactgtgg

[1859] tgggtgttgggttatgcacaacactggtaaaaagtggttttgatgcgaacagctactcagg

[1860] tcacaaaaaatgacgggtgacgactgatttcttcccggatgtcgttggaatgacgcac

[1861] aacgataatatctaccaatgctctgatccatgtgagaaagtacgggagaaaaatcta

[1862] tattattgatattctatttaattataataacaatgagccctatttataagactaggattaa

[1863] ttcatattatgtacataactatctaacaatagatcaaataggcatgcaattcacataatg

[1864] gtgaataaaatgatcgaaagttagccagctcttttcgcatcgaaaaggagaaaaatagcc

[1865] ttcaatcacaaacgagaaagaagaatctccgcttgacagttagcagacttcgaaacccta

[1866] gctcgagatgaaaaccacaaaatccccaaatcacattaccaaccaacaatttgagatca

[1867] caaatgttgaatatgtgagaatccgactaagaaatcaacaaaaaatcaatagaaatggtt

[1868] gaagaataccgacttgaaccctaaatgagtcagacatcacctagaatgaaatcaccttc

[1869] gaaattgacgaaaacaggaccggttgaaagcggagaaactgccatagaaggatctacgct

[1870] ctgatccatgtaaacttgacatacttctcagattgagagctgagagattagaaaacga

[1871] gtgtttccattagaaagagagaaaagagacttctagatatctcgattatctgtgtaaaaa

[1872] tgaatccgttcctatacaaaaaattaggccttcattaaatacaagattcggccgggtatta

[1873] ctggcccaaagtataatataaaaaagaatcacccactatcaaatgggcctagtctaacaag

[1874] aaaaccaacaatatgtcccccccccccccaaaagataccactgaaatgacaccgggt

[1875] gcccaaaaataaagcagcttacttcttgactttgagaggaactgcaatccttatcggttt

[1876] gagaggaactgcaatcagctataagtagcttattaatttccagtgccatctgcca

[1877] gtactatgatataattctgaagctttgtttccccagttccttttccagacgtttgctgtc

[1878] aataaagttgagccagccaacttggctcccacaagctactaattttgtccaagcttactc

[1879] tatgggagaagttaaatttcccaaatccttgagcggaaaaatgaaaaatggactcaaagt

[1880] gtcatattatgcaactatctaagaaaaatactcaattgaagtttagataagaaaagtga

[1881] atgtatattgatgtagtctccgttaggtgagaagcgtatcacttaccagcaacatatgg
 [1882] acctaacattttactagtgaagttttcacattgtatcaaaagctcaacaaacggaaaggt
 [1883] gactaatcctaaaatgtattttcacatatatgggcacacggtttgtcaaccttctcatac
 [1884] gtgcattattttgttctctatctttctatttcatccgataataaccaatcgttatttgtaaat
 [1885] tctataatgcctgtgggttacttttgtcttttagtgacaaatgacatttaggataaacatgt
 [1886] agttattgacttatttcactttaggtctcttccaattatgtagtagtagagtggtgagat
 [1887] atggatatgttaccttctaaaaaaagagtgtagagatgcggatagtttgctagctggct
 [1888] tttgtctcccttcaagttgaattagcaaaagcttgtctcataaagttggatagctagacaa
 [1889] gaaaaactccaaattactttatgtagagtattcttaagcttgagtcgcgagttggaaact
 [1890] ggaattatgtaaaaaaacctggaattatttgggtgagcctgcttttagttttgtcaata
 [1891] tttccagtatctaaccaacatgttttagagtattcccggagagcctcagtacaaggcat
 [1892] ttgcagagtcctttatgagagtcaggaaggggcacacattctgtagaggtatagtcttgt
 [1893] ccttattttcagggttgaactagtcttttagaagttacctaggttccataatttccaaat
 [1894] ttctgccaggtccttttttggtgaagtacttgaagtttaataaatcaaattttaatttct
 [1895] aacatatcctgagaaatttattcacaaattcaactgggtgacttctgatgcagaaacataa
 [1896] gcaactgcttatgggttcatatgttcctgcaattttattgttgacatggattggcttcat
 [1897] atggttttgttcctgcaattttatcgctgacactaatcctttcatatggttttatgtgga
 [1898] gtgttaaatagaggttaagagacaagaagaggctgaaaaagggtgggcagttcatttgtta
 [1899] gtagactactctatttactaagagatatgatgtccatacattactcgaattggctccga
 [1900] atccagattccacttctttgccaggtttccttattgtacatagttcgactcgtcaaggga
 [1901] aattcacttcccttgactgaataatgctagtttgagtagtaccttacattaaatggacca
 [1902] tttagttctatctacttgatagaatagactgggtcatcaactagttgcaaatacaatgaca
 [1903] actttgccatgtttgcagagtcacctgatgaagaagtacctcaattagtagaacatttct
 [1904] tgaatgttctacagtattctctatgcctacatgaccacatcacttttcccttttgcttgt
 [1905] gagaacttgaacttggtgagcgggggttcccaggaatggcatcttgatggcagatgacc
 [1906] attctgtccttgtcttagctaataatgcttcttgcatcctcactagatttattataaccttt
 [1907] aaaaaatgtttgccattgttctgccataatagaaggatgtaccagctgggtgcttcaaaa
 [1908] ctaatgaaatgctttacaattgtcgagtcctaaaggatgatttgtggaatcagatctcaa
 [1909] acaattctttttgaggaagaaaaataccaaagggttttttctgtttgttggaagattaaaa
 [1910] atcctttaaatggtaagatttatgaacttaattcagcgtttttgtggccattgctggaa
 [1911] aagagaaaaaacaatggcacttcttcgagtttgcttatccaaaaaaagaagaagagaat
 [1912] gtacagtaatgcaatttcatcttaggaaactttgcaggagaaaaagcaagagtataaaac
 [1913] agaactatttgtttttttaacaagttgtgtgacatttcttgtcattcttatttgc
 [1914] aataagctaatagtactatagttcctgtactatggtttgttttgacttaatacggggatgt
 [1915] tcaatgagcattttctgtttttctgctttcagcatctgctgccttacaggaattcatt
 [1916] ttctggaaatttacttctgttctgtcaacatttccctgttatatcttgtcagtcatttt

[1917] ctctccatgggtataactgtttgtgtcactttaaaactctccttggttttctactttaagga
 [1918] tttaatgctgctgtcggggctgtttcttttgcctgtggaatctgtgtatggccatcacct
 [1919] gcagagtccctccttgctccttaacaaatcgacttcaatgggtatctcagtgctgttata
 [1920] gcttctgtagctcagaaattgggtcttggctctgaacctgcatttgcgggtcccaggat
 [1921] gattttcgtacacctactggtaatttggacttctttctcgagtttgattcttaaataca
 [1922] attgtacccgtcacttacagcaacaactacatttcaacagctagtgggggttggtacac
 [1923] agatcatcactatccatttcaattcatcttagtccatttctttcgaatattgagtacttt
 [1924] gggattctataaatcaagggtctttatatttctactttgacgtacaaatctctaaata
 [1925] gattaaagaagactcctagagacactggcctaatagcaaatgtaccacatgaataaactt
 [1926] taatctgaaatagctgggtatcttataataaggacccttagctttaattgtgttctatattg
 [1927] atcttttgggacaacttccctccaatattatgtcttacttatacagttatacttaccctt
 [1928] aagccttactcttttagagtgggtatccctaattcaagcttttgttggcacatagctagt
 [1929] ttgggtctaaagtaaaaagtactcttttagagtggtaacttttgtcaattttcttagtga
 [1930] aaatataacctctgtgacaaatctaccaagtataaatccaatttgggtctatgtcatcct
 [1931] ttagtatttccaagtcaatgctccatcactcttacaagggttcatcgtatgactaatct
 [1932] tttttggagaaaggtaacagtttgtattgataataagatcagcgccagggttggtcattag
 [1933] tgctaatagtctgtacgtacaactccaaaagagcaaaagacaagcacctgatgaaggtaa
 [1934] attacaagctgcctataaaatctatcagggtgcctatctcactaaacatttcttggttac
 [1935] accaaaaaaataaaacaaggaaagacaatccatcttaatctctgaatggagtttctttt
 [1936] tccttcaaaacatctggagttccttccgttccatgcaatccaccatatacaagctgggat
 [1937] gattttccatttgtctttatccatttcttccaattcccttccaattgattagaagtt
 [1938] ccaatgtgggtcttagatagaccaattaaactccaacagataaaagaagatgtgccacg
 [1939] gatgtgtagtgtatctgcaatgtaggaacaagttagcatcttctacttccgtccac
 [1940] aaagaaaacatcttgagcaaatctggaacctcttctttgttaagttatcatgtgttaaac
 [1941] atgcctttttcaccaccaaccagacaaaacatgatactttgggaggagttttaacctcc
 [1942] aaatgtgtttccaaggccacacctcagttgttgaaacattaggatgtagagtccagtatg
 [1943] ctcttttactgaaaaatgcaccttttctattcagcttttaactactttatctatggtctg
 [1944] tgatgtaccttgaaagggttcaagagtttgaggaagatagaaactctgtttatctccca
 [1945] atcatccaaagatcttctaaagttccagctccatccttgtgagctccagactgacttacc
 [1946] aatgcttggctttgaagacttagagagaataagtcaggaaaatatcttcaaccttccct
 [1947] gccctatccgggtgatcttcccaaaaagatgtctgcaaccattgccaatattgatcttga
 [1948] tattgctactgaaagatttcttttgggtggcaggattactctcattaacaatgtacttgac
 [1949] aatctccatacataactaatgtctcttaccctcttgccattaaaggttgtaaagagacttg
 [1950] tcaaattaaagaaaagggttccctatggaactgttcaaggaaggaaacctcctttccttgg
 [1951] tcaagtggagttaagtcatataatctaggaagtggaggcttgggtatgaaatagctgcaa
 [1952] atacagaaaaggagcatctatttaaatgatcacggaaatgtgccccaaactttaaatat

[1953] ctgcacagcatatgggtgtagcaaaatttgaatcttcctgtcaatgggtgctcatgtccag
 [1954] tgaataccctgatgggtgaaagtgtcctgaagggaagcaggaacttatggaagaattgg
 [1955] catctaacactcagcttttcggtgggtcatagccattgaaaattgagtgccagattta
 [1956] tatagttttgctctaaactgacgatgcagttgcacaacatcgacaaaactaaggtgggac
 [1957] atcatctcttcggaaggaattttgaggattagagatagagtgggtgattcagttgcaa
 [1958] atgaagcttcaagggttcaatatcatccaggagacaccggattctgatagataaaacaac
 [1959] agaaagatgagcactactttgttaggcttgttacaagttgctatcgctctttcttatctcg
 [1960] gtacacaatttagatttgggaacttagttggaaaagcagagtgggtgtttttgtgaatag
 [1961] catcagacaaagcttctgagctgggtacgacagaaaaactcaacagggagaatagaagactg
 [1962] tggttcacaatttctgcatgcatctttaggttatttgggtgggtaaatattttaatgttt
 [1963] tgaagggaaggtagaacatgttcataggcttagattcaaatgtttgtatttttttggtctc
 [1964] tttgggtgagagatgctgaacgtaaatgacataggcagctgactataatttctcagctcct
 [1965] tgctttttaattgacaggcactgatatgtacatgtgaacatccaacacttttggtgctgc
 [1966] cgttccgatgaataaagaacattaatcacttactgatcaggagttaatgtttaggagttc
 [1967] tagaattttgtacataaaatgaacaaaaagaagatcggaatgagaacatgtttctttt
 [1968] tttgtttttcttttctgtgaaaacttcaataacacttctgatagaatagctaggccat
 [1969] ttgaattcctttggagacccttacacaaccaatgaatgacaagtatagcatttctaactc
 [1970] cctcccacagtataaccagattttagggttttagatgtggatctgatttgaccttattg
 [1971] ccttttttgtttttgttcttttgaagttagagagttaggaggctcaacaattaattcgg
 [1972] ctcaacgggctaatgattggacttacatgctacgacaatgttaggagagagagagagaga
 [1973] gagaagcccagagcagttacatgagtttagaaagagaagtcctaaagcgatagaatatgaa
 [1974] gagagaaagcgggtgtgctaacaggctccctgaagtttggtcttgagcatccaactcaaa
 [1975] accttaaggcaatgagttagtagcagaccatttaaatgtctgttgaaaaccttaca
 [1976] caaccaataagggaacaagtgtaacattctcttacaacctaccgtcttataagtcagtgc
 [1977] ctctaatttagcataaaatcaaagttaggcgatctacaatgaaatgaagtaaataaactga
 [1978] taaatacaaaagaatgttaattctccaatatagcctgaatgtccagacaacaaaataaact
 [1979] agtctcaggatttatcattaacatgatgttcctcttattttgagtgattaggaaggttaa
 [1980] tcaaggtataaatcttttctaatttgtatcgctcagaattatttatctaacaattttca
 [1981] gattaccgggttcaaaagaggaatatatttgcatacaacgttaccataccttacaaaagg
 [1982] gagatgaacattttttattttatttattgtccttttttcaattagggtattgcagctct
 [1983] tcctccacgtgatattactcttagaatcacgtttttgtcattgctattacttaatgtggt
 [1984] aagtacaaatgtgttttgaaactcttttgggtatgtaatatagagttaatttttggtttcc
 [1985] atttcagagctgccgctttatcttctgctgggcatttttggtgcttagtttcagtggca
 [1986] ttatcaagttgtacatcatttatgctgcaaatagtggaataattcaaacgaccagcggc
 [1987] atgcaaaagcagcttttcctgtcctgggtgggtcttctggttgggtggtagctttagca
 [1988] tatcctgaaatcctttaccagggttttgagaatgttaatattttgctagaatctcgccca

[1989] ctagtgaaaggccctctccgctgatctgttgctccagctttagctgtcaaaatagtaaca

[1990] acttcatatgtcgagcctctggattgggtggaggctactatgcaccatctctattcatc

[1991] ggtgctgctactggaactgcatatgggaaaattgttagctacatatctctcatgctgat

[1992] ccaatctttcatctttccatcttgggaagttgcatccccacaagcatatggcctgggtatga

[1993] atttgtcttttgttagaagtagcattacatatctggataagtgagttttttattattgaa

[1994] aagtaataacaggagagcaagagaatatagcacccaaatctacttctttcctctcttcta

[1995] ttcttctgaaattcaaggctctttaactcctccacggcctgtctagttattgatcctgta

[1996] gacttaattcacataggtttaggacattcaagtttatccaaacttcgtgaaaagggttct

[1997] aattttttacattacagtatgagtcgtgtctacttgagaacatatcactccatgtttc

[1998] tatagagtcgttttctcctcagtttattttgatatatggggctctattaagacagttca

[1999] accttggattttcattattttgttgtttcattgataattattcaagatgtacttggatt

[2000] ttcttaacaagagatagttctcagttgtttttgtgttcctaagttttgtgctgcaata

[2001] caaaatagtttgatgtctctatttgcattttcccaatgataatgccttagaataat

[2002] ctctcggtttcagtagcttatgatttctttagaaactctctatcagaaatctcaactga

[2003] gatagatgagaggaagaataagcatatcattgagacggctcgtagccttctcatcagtc

[2004] ccctgtcaagcttagtttcttgggcgatgcagtttcacgtcctttgattagattaattgg

[2005] atgcctcatctgctatccaaatcagattcaactttcgatatgtttcctcgcttacctt

[2006] tatactctctttccctcgagtccttgggagcacatgtttgttcaataacatagctcctg

[2007] gaaagtgaccagcgcaaccgacaagcaaggccttcttaatatagaaggagggcataatgct

[2008] attctagccacgaggagaaagttaatttgtaatcaaaccctaatatctgagtataacct

[2009] ttggcaatggcgatcaatttgattatatggaccaactttgcctacatataccaccgata

[2010] gatttacggggaggtagagaaataagctccaagtaccactaatatgtaaagcagacatc

[2011] tctttgatcatagcctgtccttggacatagggatagaaattgaggactaagatgacac

[2012] aaaagcataatgctgtgatgataaacgatgataactcaaatcaatatgatggggatggga

[2013] attaaagatggattgaatatcttgcggaatgtgattggtagactaggaggagacaagtc

[2014] cgcaataggtaaaagatccagtacatggaatgaatctctggacatgatgttgactgac

[2015] gtcaatgataagtcagagtggtggagtgcagaacatggaactggagctgtaggatgaca

[2016] taatcgaagttgtagggggtggagctatagaggaaggtgaaggagagatagtactgaat

[2017] ctccaaatatagaaaccggttaataacctcaaaaaatgtctaagagatcatttgacatag

[2018] aagtatggttgcgttttaagaaggtaacatcagcagacataaggtaccgcggaaagtca

[2019] ggtgaataacattgatatccttgttgcgtcctcgagtaacttagaaatacatattgaga

[2020] gcacggggagctaacttatcttctggagtgaagttataaaaaaacacatgctccata

[2021] gacacgaggtggaagagagaaaggtgagtggggaacaagacagagtatgaaacttgatt

[2022] cttgatagttgaagatggcatacaatttaataagacaataggatgtgagaactgtatcccc

[2023] acgtaaacacaacagaacatgagattgtacgagttgggtatgagcagtcctcaatgagata

[2024] cctattcttcttctcagctatcccattttattgagatgtgtatggacaaaatatttgatg

[2025] tatgatcctatgagagt tcatgaactgctgaaatggagaagacaaatactctggggcatt

[2026] atcactatgaaatgtgcggt tagaaaccccaaat tgaatttggatttcagagt gaaaggt

[2027] ctgaaaaatagagaccaactcagattgatttttcatgagaaatatccaagtggaacttggga

[2028] ataatacatcaatgaaactgacaaagtagcagaattccaaggtagaactaactcgacaagg

[2029] acctcaaacatctgaatggactaaagt gaaaggtgactctattcgattatcaagacaccg

[2030] aggaaaaatgagagcgagtatgccttctgagcggatatgactgacgctctagagtggacaa

[2031] gtgagacaaaccaggtaccattttctgaagt tctgataaat tgggatgtcctaaccgttt

[2032] atgtaataaatctggatggatcagtaaaaggacaagctgt aaggggacaaaaat accaaat

[2033] atttccagaagatggcaactacaacagaagaagcaactacattaacaggctcaggat at

[2034] gtgatgaaatgaggacaaagagt tgaatcaagaaggagattctggaattctaccagaactt

[2035] atatagt gaaaaatgaaccgtggaggccagtgcaaat tttgaaggcatctcctcactaag

[2036] catagaagagaagaactagt tggaaagctccatttgaagaaatagaggtgcttgaagcttt

[2037] gaaatcatgtgcccttgataaagcaccaggtccagacggcttcaccatggctttctttca

[2038] gaaaaat tgggatactcttaaaatggacatcatggccgcacttaatactttcaccagag

[2039] ctgtcacatgggttagggcttgcaatgccaccttcatcgcttaattccaaagaaaaagg

[2040] tgctatggagctcagagactacagatctattgacaaactagtctcgggggaacaaaatgc

[2041] tttcatcaagaacaggcacatcactgatgcttcttgattgccagtgaaagtgtggattg

[2042] gagaatgaaaagtggaaaaccaggcgtgtgtgcaaaactggacattgaaaaggcttttga

[2043] tcaattaagatggctttacctcatgagtatcttgaggcagatggctttggggagaaatgg

[2044] ataagatggataaactattgcatttcaactgtcaagaactctgttttggtgaatagtggc

[2045] ccgaccgggtttttctcctgccaaaaggcctaaggcaggggatctcctctcccctttcc

[2046] tattcat tttggcgatggaaggactcactaaaatgttgagaaggctaagcaactacaat

[2047] ggatacaaggctttcaggtgggaaggaaatcctgccagctcagttacagtatcccatctac

[2048] tctttgcggatgatactcttatttttgtggactgagagatcacaagcacgaaatctca

[2049] acctgacgctgatgatcttcgaggcactatcaggactccacaacaatatgataaagagca

[2050] tcataatacctgtgaatgcagtcaccaacatacaggagctagcagacatcctatgctgca

[2051] aaacagatactttcccaacatatcttggaacttccttgggagctaaattcaaatcaaaag

[2052] aagtttggaatggagtcttagagaagtttgaagaggcttgcgacttggcgaatgcaat

[2053] acctctccatcggtggcaagttaactttaataatcaatagtgtactggacagtcttctacat

[2054] accacatgtctttgttcccaattccaatctcagtcctaaagcagatggacaaactcagaa

[2055] ggaagt tcttacgggaaggatgcagcaaacacacaaaatttccactagt gaaatgactca

[2056] aggt aactcaacaaaaattcaaaggaggcttgagcatcagggatctacaagcacacaaca

[2057] aagctatgctcttaaaatggctctggagatatggacaggaggaatctaggctatggaagg

[2058] acatcatagt tgcataaatatggagcacacaatcactggtgttccaagaaaacaaactc

[2059] cttatggagt tggctctgtggaagaacatcagcaaccactgggatgaattcttccaaaatg

[2060] taactttcaaagt tgggaatggaactcgtat taagttttggaaggatagatggctcggaa

[2061] atacacctttgaaagacatgtttcccggtatgtatcagattgccttgaccaaagactcca
 [2062] ctgttgctcaaaatagagacaatggcacttgggtgcccattttcagaagaaatttcagga
 [2063] ttgggaggtcaacagcctactcacaatgttaagctccctagaaggtcataatatcgaaga
 [2064] tcaacagcctgacaaacttatttggggaaattctgagagaggcaagtacacagtcaaaga
 [2065] atgatacattcacctctgtgaccagaatccaataatagataactagccatggaaacacat
 [2066] ctggagaactgaagtgcctaccaaggtgacttgcttcacatggttgactctaattggggc
 [2067] atgtctcactcaagacaacttaataagaggaatatcatactagttaatagatgctacat
 [2068] gtgccaacaacagtcagaaagtgtaaaccacctattcctccactgctcagttgcaaaaga
 [2069] cat ttggaacttcttctacactacctttgggtctgaaatgggttatgccacaatcaacaaa
 [2070] gcaagcttttgaaagtgggtatttttggagagttgacaaatccatcaaaaaaatctggaa
 [2071] aacgggtgccggctgcat ttttttgggtgtatttggaaagaaaggaaccgaagatgttttga
 [2072] tgacatattaactccactctactccctcaaggctgcgtgtttagttaacttatttagttt
 [2073] tgtggattttattagctccctgatagtagcataggcttttgtaaatggagctaattatcc
 [2074] tatctcttttgtactctttgcatcttcttgatgccttttaataatgaatctaatttacttcat
 [2075] aaaaaataaaaggacaagttgttgaaggaggaaaagatgtgagtcctatgtgatttagcaa
 [2076] ggataaggtactaaagtcatttgattcacgcccggtagcaatgatccatcccgcat tgc
 [2077] attcctgtattaaaacagagtcatacaagaaataaaatagagcaaatagtgattggccaa
 [2078] acgactagtggaatagagattaaaaggactatcggaacataaagaactgaattcaaagg
 [2079] taaggaaggaagtggaactagcttaacctattccagttgccatgggttgagaatagttggc
 [2080] cattgtgactgttggaaagtgattgagagtaagaaatagtagtgaagagagattgttacc
 [2081] agaaatataatcagatgcaactgaatcaataacctaaagagtcggaaaaagaaacacaagt
 [2082] catgttattacctgtttgaacaatagaagttatctccgaagaggattatttacatgtttt
 [2083] gtagtgatggaactcaatataagccgataaagaaaccatccggatttcaaagtat tggga
 [2084] tcaacagcttataagccaaaagcatccgatacgagtgccattataatggatcaagagaga
 [2085] tcaaacaacaaatcaccaaatatcataaacaaccaagaatctcgctggaatgtgaacaaa
 [2086] gattgaaaaacaacaatgtagctcgccaaaaatgtgcaaagtgcgaaaaatattgaat
 [2087] cgtgagtgagagaaataggagcttcaatcgacccacacagtagcaaaaaatccaaaaac
 [2088] ggttgtcgagagctcaagaaagtgtgcaaaaagtatatgtatgcttcgaaagtagccgaa
 [2089] aaaggttggaaagtgggatgtgtcaactccgaattatgatcgagcaccacagaagatcaa
 [2090] tttgtgtcaaaactaccgaaaaaaatacttcacaccccgacgcgtggagtagctcgctcgt
 [2091] tggaaaccttgctgccaacgtcgcatgtaggatcagttttcgaagaatcttattgggggtt
 [2092] tgggtcgccggacgatgtcggtcttgtgggtgccgttggaaatcgcacaaacctgaaggaa
 [2093] aagaaggttacacaaatcagatctgaaagtcaccgaaaagacacatggcgattgactttt
 [2094] ttgtctcagatgtttctcacgctcgctctgataccagttgttgggctcaactcgtttgaa
 [2095] gatactcttaacatagtgatattgtcccttttggaaatgtgagtcatttagctcggtga
 [2096] agcatactcgctcttccaactagcccgaagatacttttaacagagtgtaatattatctgc

[2097] tttgagccaagctggcgcggttttcatcaaaagacctcatactattaaaagatccataca
 [2098] ccttatatgtaggcttctaagttgctcggacacgggtgcgagtacccgacacaggtgcaa
 [2099] atctagaggtcagatcctttaaaatgtaaattctaagatttggggatacgaatcctagta
 [2100] cggatcgggtgcgaggatccgattaaaaataattcaaaaaaatagaaaaataaaaaagt
 [2101] ctctaattatgtgaaattttgtggaataactacgtatagcttgtaaagtgtggatttat
 [2102] tttttattctcaagttgtagataagtaaatgattgatttccctagataaggatagtattt
 [2103] tcttcaaatttaccctagtttggttcgaatttcgggaaattgtatcttgtctcgaatttt
 [2104] tccttctgtcctgattaaactactcaaaatcgtctgaccagatccggtacggatcccata
 [2105] cccacatccacactagtgctgtggacaagggtgcggcacctaacttccgtgtaggag
 [2106] caatttaggtaggctcctaattctttcagctattaatgtgggacttttacgcacctctat
 [2107] caaattcccaataaactaagtttcacgtgggccatcatcgcaatccacgggtctcttcc
 [2108] tctagttaagtccacatggccattaccatgatccacgggtcaattttcgtgattcatc
 [2109] gtgtgccaccacatcgtagtatattatggtaactaaagtacgcaactagcttttgcttg
 [2110] tgagcgtgtctccaagctcgtaaggtagaaaaaccgagccgcatattccatcactctat
 [2111] catcaccatactcgtcccgcgaacttgtaagataaagggtggctgggtcagttgaac
 [2112] tacctcagagtgaacttggtatagtatcttcttctgtgaatatctaactcaattatgga
 [2113] ctctctgtgtgatagtcattgagagccattttctatatagccggtgcacacaaatcatat
 [2114] gtaccaagcttggtatataatgtaactaatcagaggaccagtgaaggactcggtgaaaata
 [2115] tctgcaatctggctattcgacatacaaggccaatagactcccagcaataaaatcagggg
 [2116] gttgctgataaataagaattggccgaaatgttgccagaaaaatttgaaaatagtgagacta
 [2117] agccgaattctacactacaaaataggttttaaaacacaaccagaaaacaaaactttttt
 [2118] ggaaattactgttcacatcgaaaaaataaaagttgtcagaatttgatgtaatttatatgg
 [2119] ataggctcgtaatcactggacgagtaagttgtcctgaagaagttttgtcaaaagggtggcc
 [2120] ggaatggctcacacatgccggaacttatgtagctcgccggaaccctagttctggcgg
 [2121] tgcgtagaggcgtgtgactttctgccagactgattgactgtggtttgtcgctgactttt
 [2122] cctaacaagatggtagtatgtgttttcgcacaacaattaccgatgaggagataacgcaaa
 [2123] tcaatcttgagtcgtcaatcggaagacgcacgggtggctgactttctatttagatgggac
 [2124] tggaaattctggagtttaatcgacaagcgttttggaatctgatggaataactggtatgca
 [2125] cagtaccactgtagcagtgatgaacctcaaaataagacaaagttgccagaaaattgcac
 [2126] ggcatgagatctttcttccgatgtcacgggaatgacgcacaacgataatttctcactg
 [2127] aagctctgacaccatgtgagaatacacgggagaaaaatctattttatttaacaatgatac
 [2128] aatgagccctataataatacatattctactctactacatatgggaatagggcataattt
 [2129] actcctactacatatgagactaggactatttacacataactatctaacaagggtatc
 [2130] tcagatttatgagaatatctaccaacgaccagagagacgagcctaatacttttcagct
 [2131] ggacacagactataacaacaaaaaacctactcataatgggttaaaccaactgattaagatgc
 [2132] ttacaggactatcttgagaaatgtacatatatatagatgcttgagttgcgtcccaatcc

[2133] taaatagaagcttttattcgtaagcaagaagggaagcagctttacttgagccaatagctt

[2134] tcaaggtgcatgtgtcacaccaaggacatccagaatttgattttatagtggaatatcg

[2135] tttaaagataaaaaagatagcgtgcagaagattgcatacattagagatgcaaaatcgga

[2136] ataccataactcccagataatgcagtatgccttttgcatacctactgggtgaatggaag

[2137] cacctggatgaatttactagggtgtgttagtgatcttctgctgcttccttcccttttctaac

[2138] tgcatactatctaaaatgttagggggcagaagcccagtcattctgactaggatgatgta

[2139] gtgggttccgcttcttccctcccacttctaaatgcgctacttctcaaatttaggagcatag

[2140] aaacttaagcagctgcctacctgaggagttgcatgggaacataagagaatagactttacc

[2141] tgtcatattttccataccttagttaattacagtggtatcctgataatgatctgttttctg

[2142] gatctaggctgaatcgagattcaatcgcttttgggtgaaaggatgctgctacagatcctt

[2143] agtttacatcattttgggttcttattctataagtacttcccctatcaactacttcttctt

[2144] ttttcttaggttatttgctctttaggttgtttggaaggaaaggaacagtagatgtttg

[2145] atggaatagcaactccaaccacttcttaaggctaatacctgattggccaagttctc

[2146] caaagtcaaaacacttttttttcttcaaaaaagtaacctttttttcaaagttgagg

[2147] tgtttggccaagcttttgggaaggaaaaaagtggttttgagtagaagcagatgctcttga

[2148] gaagcagaagaagtgccttctcccgaagcacttttgagaaaaataaatttagaaacac

[2149] tttttaaagcttggccaacactaattgctgcttaaaagtatttcagatttattagac

[2150] aaacacaaactgcttctcacaaaaatactttttgaaaagtactttcaaacaagcac

[2151] ttttcaaaataagtttttagaagcttggctaaacaggctataaatgtctttattttta

[2152] cagctggagtagacctaacacctgtaaatcccctatacattttttcgactttggtagct

[2153] cattaaccttagtataggactctttgttttggagctagcaaaccttttgttttctatt

[2154] tttgcatcttcttgggtgccatttataatatctcttcacaaaaaaaaaagttcccaaac

[2155] tatgactaccttagtgttggtcaaagcataaccaaagcatgggcacaccagtggttgcgtg

[2156] aattttatggatgttccctacctttatccttctgtgcttatgtagcatctgtcttggtca

[2157] atcttttctgaagctctatattgtatttctgtgtgcaacatgagtttactgttaatctta

[2158] ctgtttgacctcaattttgggttctttttgattttgggaagacatcgtttaacaggttggc

[2159] atggctgctactcttgcctggtgtctgtcaggtgcctctcactgcggttttgccttcttt

[2160] gaactgacacaggattatcggaatgttctgcccctcttgggagctgtggggttgtcttct

[2161] tgggttacatctggacaacaaggaaaagtgtagtgaaggatagagaaaaactaaaagat

[2162] gcaagagcccacatgatgcagcgacaaggaacttcttctccaacatttctagttaact

[2163] tattcttcaggttcaccttcacagaaagagtagaacctctgcaaaccttgagagttccctc

[2164] tgtctttatgaatctgatgatgaagaaaatgatgtggcaaggacaatttctagtttcacag

[2165] gcaatgagaacacgatatgtgacagttctaatgagcaccttgctaatggagaccatatcc

[2166] ctcatgctagctgagaagcaatcttgtgcaataaatgttgatgaaaataattttctcatt

[2167] ggtctgctgacacttggatgatccagaattacagcaagttgccaagaacagagggaat

[2168] ttccaggaggtagcttcttgggtacatttcaatatcttaactgatgaaaaaataggga

[2169] attgatctagcatgaaatgaagctaattataagttttacacagtagaactggtaaaacag
 [2170] ggttggctggatatttctttgttgaattttaggattatataattgttttagttttgta
 [2171] ggttgttttctgatgtgctttttagactcggcagaatcttaagatgaaatggaaggttgta
 [2172] tcatcaaattgttaaataaggggaatatgtgactttcaaagttaagcacggagtat tttgga
 [2173] gtcaatagttacttcctgaatcttttaggatggaggagacagtttctataggaataggaa
 [2174] aaggggacctgatttcattatttgtgtgtatatacatttgttatctgaattcgcat tact
 [2175] ttctaacaaccaacaaaaggaaagtgacattcaatttgagccggaggagaaaaatttaa
 [2176] ctagaaaatgacctggccgtgaataaaaattattgatccgtcctttaactagttttcatg
 [2177] gattgcctccttgcggatgatttttccaaccggtagaactactgttagtctgccccaaattc
 [2178] tgacccctactatgaataaaaaatgtattagtaagtttagtgggtaatctccttgagaaa
 [2179] taaaggaacaggagaaaattttattgatatatgctaagtgtttacaatagccctattt
 [2180] atatacaatgtttacataaacctaaagccttctatataaatgtgggacactat acatgaa
 [2181] ctaactctaacactatccctcaagctagtgcataataattatataatgcttgttacata
 [2182] tataattaatttctctactttttgggtatacttcttgtatacgggagttatctcccttttg
 [2183] attaatacaatttaccttatcaaaaaaaaaattaatacgaggaccagtgagggacttgggtg
 [2184] aaaaatctgcaagttgatcatttgacttctcaaactttgtacaatatctcctgagaat
 [2185] cttctctctctgtaagtgacagtcaatctcagtggtttgggtcctctcatggaacactgg
 [2186] atttgatgcaatatgaaggacaacttgattatcacacacaagttccatctgactgattgc
 [2187] tccaaat ttttaattatttgagcaattgtttgatccaaactagctcacatggtgcaagagt
 [2188] catgactcgatatcgggtctctgcgctagatcgagcaactacattctgtttcttgc tttt
 [2189] ccgagagacaaaattacctcctattaaaacacaatatccagatacgtaacgtctatcagaa
 [2190] ggtgaccctgccaattagcatctgtgcgtccaacaatatgctcatggcatcgatcttcg
 [2191] aatat tagtcattttgtctggagctgattttatataacgaacaatgcgaacaactgcatcc
 [2192] caatgactatcgcaaggaaattccataaaactgacttacaacactcacaggaaataaaata
 [2193] tcaggcttagtaattatgaggtaattcaattttccaaccaggcgctatattttgcagga
 [2194] ttgctaagaggctccccctatcctggcagaagcttagcatcggattcataagagtatc
 [2195] aatagttctgcagcccat tttcatgtctcctcaagaatgtctaagcatacttcctttg
 [2196] cgaaataacaacctgaactagaccgagcgacctcaatacctacaaagtacttcaatctgc
 [2197] taaggctcgttagtctggaagtgttgaaagtgatgtgtttcaaattagtaataccatcct
 [2198] gatcattgcgagtaataacaatatcatcaacataaaccaccagataaat acagagattag
 [2199] gagcagaatgccgataaaatacagagtgatcagctt cactattagtcatgccaattccc
 [2200] gaataattgtcctgaacttacgaaactaggctcgacgagattgttttaaaccatagagac
 [2201] ttgcataagtgacatacaatacctctagactccccttgagcaacaaaaccaagtggttgc
 [2202] tccatattaactttatcctcaagatcaccatggagaaaggcatcttttatgtccaactga
 [2203] taaagaggccaatgatgaacaatagccatggacaggaaaaggcgaacagatacgacttta
 [2204] gccacgggagaaaagtgtcattattatcaagcccaatatgctgagtatatccttttgcaa

[2205] tcagacgagccttgagccaatcaacctggccatccaggtagactttgactgcataaaaccc
 [2206] aacgacaaccaacagtagacttacttgaaggaagagaacaaactcccatgtaccactcac
 [2207] tcacatgtaaagcaaacatctcgtcaatcatagcctgtcgccatcctggatgagatagt
 [2208] cctcacctgtaaacttaggaatggaaacagtgacaaaagatgatacaaaatcataatagg
 [2209] gtgatgagatgcggtgataacttaaccaacataaatggggactaggattaaagtttggatc
 [2210] atacaccctttcgaagtgaatcagtgagactaggaggagccaagtcgcactagacgtgg
 [2211] atgacaatgataagtcagagtggtggcctcgtggttgagatgtaggatgagcaactgt
 [2212] agactcctcagaagtcggtataggtaggagtacctgtgatgtgatgtgatttaagagg
 [2213] aggaacaatagattcctcacaagtagatacaggtgaagacctcagatatacaagatgatt
 [2214] agatgaagtgaagtgaagttgagactcaaaaaatgtgacatcgactgacataagatatct
 [2215] acgaagatcaggtgagtagcagcgatacccccttttgaacccgagaatagccaagaaagac
 [2216] acacctgagaacacaaggagctatcttctctctcaggagctaagttatgaacaaatgt
 [2217] actccttaaaacactaggaggaaagagtataaagatgacctagggaacaatactgagtgt
 [2218] ggaaactgattctagatggaagatgaaggcatccgattaatgaagtaacaggttgtaaga
 [2219] actgcatcgtcccaaaaacgttgtggaacataggactgaatgagaagtgtagcagcagtt
 [2220] ttaatgagataacctattcttctctctactacctataatgtgaggagtatacagacat
 [2221] aggataatattttgagaagtcataaaactattgaaactaagagaatacatattttaaggca
 [2222] ttatcactacgaaaagcgaataaaaacaccaagcggagttttaatttcagcataaaaact
 [2223] ctagaatattgaaaacaactcaaacgatcttctatttggaataccaatacatcttga
 [2224] gtaatcattaatgaaactaacaataccaatacttaaggttgtgactctactaagacccc
 [2225] atatatcataatgaactaaagacaaaacagactctacacgactcttagcacgacgtgaaa
 [2226] atgtagctcgaatatatttccaagttgacacgaatcacaatctaatgtggacaaaccag
 [2227] acaccatctctgaagcttggaataaactcggatgtcctaaacgttgtgaattaggtcta
 [2228] gaggatctgtagttggacatgttgtagagggttgagtgagttaatagtcaggtctt
 [2229] gtgattcacgccatgtccaatcgtctgtaccgtactgcggtcctgcatagtaaaagaat
 [2230] catcaataaaatatatcacatggaattcacgagtcacatgactaacagatgcgagat
 [2231] taaaggacaaccggggacataaaaaatagaatctaaagtacagaggacatgtgattagc
 [2232] ttgtccaactccttttgcttttgcttagacttcatcttgctaaagtatcattgggaagaga
 [2233] ttgtgaataaacaattatttgacaaaagtacatataccactgggggtatcaagttgctt
 [2234] agtcataactaagaatgtttgggagagggtggaggagtgaagggtgaaggagacagtgct
 [2235] ctatccgagaaccagttcggattcatgcatgatcgttcaactgcggaagctatccgtctt
 [2236] attaggaggctggaggacagtcacaaggataggaagaaggatttgacatgatgtttacc
 [2237] tagagtaagcgtatgacaaggtccctaaggagggtccttgagatgtcagaaggttaaag
 [2238] gtgttccggtagcatatactagggtgatgaaggacatgtatgatggagctaaagactcggg
 [2239] ttaggacaatggaaagagactctaagcattgtttggttgttatggggttacagtaaggat
 [2240] ctacgctcaaaccgttcttatttgccttggcgatggacgcattaacgtaccatattcagg

[2241] gagatgtgcatggtgtatgttatctcgcgatgatatagtcttgattgatgagacgcgag

[2242] gcggtgttaacgagaggttgggggttggagacagacccttgaatttaaagggttcaagt

[2243] tgagcaggactaagacagaatacttggaaatgtaagttcagcgacgtgacggaggaagctg

[2244] acatggacgcgaggcttgattcataagtcaccccaagagaggaagtttcaagtatcttg

[2245] agtcagttatacagggaagatggggagattgacaaggatgtcacgcaccgtattaagg

[2246] gcggggtggatgaaatggaggttagcattcggtatctttgtcacaagaatgtgccacca

[2247] aaacttaaaggtaagttctatagagcggtaggttagaccaacccatgttgtatggggcagag

[2248] tgttggccagtcaagaattctcatatctagaagtgaaagtagcagaaatgagaatgttg

[2249] agacggatatgcgggcatactacgttggaaagattaagaatgaaaatatttgggtgaaggt

[2250] gggcgtggcccatggaagttgtgccaccattaaagactgctatctgaaaactaatct

[2251] ttgggcccacaacttctggcccaaagtagctgaataataatattgagctcatgtctg

[2252] acatgttgggaaggaggttactagcaaacacttatcacctatgttggtaacacaattga

[2253] agaactacgaaaaacactcttctgcaaaggaaaatgagaagaagaagaagaagacga

[2254] agaagaaggatgatgcaatgatcatgaagaaaaaggagagcaggaggaccatctaac

[2255] ttacaaagtctagaggaaggaggagccagagtttgatgcttccctctgggtacaccaa

[2256] aacatcgtcaaacttaggcaaggagtttggggtaaacattcaggggtgtgagaaggaagc

[2257] tttggagcttttctgtaaaattacaactagaggcataaaaaaaaaaggcaatccaggca

[2258] tggaggtgacaaccttcgaaaagaaaggattcaaagaactgaaagggtggatttttgg

[2259] agtaacttcaagagtaataagaacaagaagtagggggttgcatattatcaaagatcaatg

[2260] aagattaacattgaagaagtgggaaatccaaaaagactccaccgagaaggatgatgcaat

[2261] gatcatgaagaaaaaggagagcatgagaaaaaacccgtagaaattgacagcactcacac

[2262] acaataagacgagataataaagtagtgagttggccaattgaagaagctttacctctaac

[2263] ttacaaagtctagaggaaggaggagccagagtttgatgcttccctctgggtacaccaa

[2264] aacatcgtcaaacttaggcaaggagtttggggtaaactttcaggggtgtgagaaggatgt

[2265] tttggagcttttcataaaattataacaagaggcatgggaaaaaaaggaaatccaggcat

[2266] gcagggtgacaaaaccttccaaaagaaaggactggaagaactgaaagggtggatttttg

[2267] gcgtaacttcaagagtaataaggacaagaagtaggggattgcattattatcaaagatcaat

[2268] gaagattaacattgtatcatggaatgtcagggggttaaatcgacatagaaaaagaatgtt

[2269] gattaggagtttaattcatagggtggaaagcagatgttttctgtttccaagattcaaaatt

[2270] aaaaggggacattaggaggtttataagagaactatgggcaaatagggtggtttaaatatgc

[2271] acagttggaggctagtgggcctagagggggtattattgtcttatgggatagtaaaattgg

[2272] ggagggggagatcagcagcctgagctcctattctgttacttgtaaatttataggtaaaac

[2273] tcaggagtatacttggaaatttatccactgtatcgctccaaatgataggaggaaaggaa

[2274] agaagtatggtgggaattagcaggtgccaggggaatttttatggaccttgggtaatttct

[2275] ggggatttcaatactgtgaggtaccaccagagaaaaagaattacagcaaaatcactaga

[2276] gcaataaatgaattctcataatttatgaagatagggaactggtggatctacaacttgca

[2277] ggaggaagttacacttggaggacaggagatagacatgtgataaacagctagactggatagg
 [2278] ttcttgggttttatggattggaatgagagcatcagaaacaccaagcaatcagttctccat
 [2279] tgaattacctctgaccattcccctgtgatgcttcaatgtggtaacgggtaccctgtcaaa
 [2280] tcctattacaagtttgagaattgggtggctggaaacagagggcttcaaagaaaggattaaa
 [2281] gtctgggtggagctcttttgccttgtgaaggaagacgtgactttattctggctttcaaactt
 [2282] aaagcatcgaaggaaaaaattgaagaaatggagtaaatctattcaaggaaacttggagat
 [2283] gcagaaattgagtatcttagtcaacttgcagaactagaagagacacatgatcaaaggag
 [2284] ccttactgaagaagaaatacacactaaatatgcagctctatggagtttggggagattgcaa
 [2285] aacatgaggaggtggcttggagacaaagatctagggtctctttggttgaaagaagggacaa
 [2286] aaacatcaatttttcccaaaattgcaagtgacataggaaatacaataacatagacca
 [2287] actgttacttgaaggaaaaatttggcgcaatccaacatacataacaaataatattggtac
 [2288] attttatcaaaaactatataaagattgctagaggacaatcttatgttgcaaagtcttt
 [2289] tcgaagcttaggaaatttgggatagtgtcaggcatgtgaaagggataaagcacctggacc
 [2290] tgagaactgggaggtgataaacacggatatgatagctgcagttctttgttcatggaatgt
 [2291] ttgaggaaagctttaatgttacctttgtggattgatctctaagaagatggaagctaagg
 [2292] aatagaaggactttaggcctattatgataggcaatgtgtacaagatcttgatagaaagac
 [2293] ttaagaaattggtgaacaagttggtgaagggtcaacggatgactttattaaaggtagac
 [2294] agataatggatgttgttctaattgccaaatgaatgtgtagatgcaagaacaaaggcgaga
 [2295] aacctacaatactatgcaaactagatattgagaaggcatatgaccatctaaattggaact
 [2296] ttctatttggaatcgctgatgaggatgggtttggtgtaatgggtcagctggatcaaat
 [2297] tctgcatcagcacaatgaaattctcaattttgataaatgtttcaccagtaggtttcttcc
 [2298] cttctcagagggtttgagacagggtgatccactatctcctttattattcattagtgt
 [2299] atgggaggcttaaatgatatgttaaagactactcaagataacaactgcatacggggtttt
 [2300] aaggtgaagtcagggcagacagtactattgagatttttcatcttcgatatgcagatgac
 [2301] gcacttatgttctgtgaggttgacaatgaacaattgaaagtgtgaagtgatcttcatt
 [2302] ctgtttgaagccacatctgtattacaaataaactggaatgaaagctttatctatctagtt
 [2303] aatgaggttaactaagatccactttttggttggaaatcctagaaggtaaaaattggggaattg
 [2304] cctacagttatttggggatgccatgggggccaagagcaattttaaggggatttggactag
 [2305] ggtcgtagagatatgtgaaaaaatttaacaaactggaagagttagtatttatccttaag
 [2306] ggacaaactaataactaatcaattctatacttgatgattttccacttacatgatgttcc
 [2307] cttctcaatccatgtgaatgttgtgaagagaatatatcccttagaaggaacttccatg
 [2308] gggaggaaactatgacaaggaaagatctatttgggtcaaatggaagtctctcacagtcagc
 [2309] aagaagt aagagtgttttggaaatcaagaattggagaattcagaaccaaagtttgatgatg
 [2310] aagtggctatggagatttactacagaagaacattgtttgtggaaagaggtgatcatggag
 [2311] aagtatggcatagaagataaacggataacaaagtctgtaaatagatcttatggagttagt
 [2312] cgatggaaatccatcagggacctatagcttcagctcttgaataagtcctaatctgaata

[2313] ggaaatggattgaaaatatcttttggaggataattggctaaccaaggaactttgaaac
 [2314] aactctttcttgacatttacattccaaatcaacagcataaagcaataatagtagaattat
 [2315] gggctaatacaaggttggaaatctcacatacagaagactatcaaaagaccggagattggca
 [2316] ggtcaacagagttcaaaggcactttggaacaatttaaagaggtctatacttctatagact
 [2317] atttgacttggcaaggaagtatttattgtaattcagcctataaggaattcaacttctcag
 [2318] ctaactggattggttgttggccatagaagttgatttggaaagttaaaattccttatagag
 [2319] ttgcttgtttctcttggcttttggctaagaggcagttctgacgcatgataatctaacca
 [2320] agagagattaccatttatgttcaagatgtattttatgtgaagagcaggcagagacaacca
 [2321] atccacttttttgcattgtaagttcactgcagttatggaggattttcattagttttaa
 [2322] gggatatcatgtggctatgcgtagaagtatactgaagttctagcatactggaaaaaga
 [2323] aagaaatctttccaattataaaaagagatggaggattatcctagcttgcattctggtggac
 [2324] catttgggaagaaagaaatcaaagatgcttcaaagataaatcagtcataatcagataatt
 [2325] aaaatgaagtggctagtcttgttttatttttgggttaagtgttagatagttatgtatta
 [2326] tgtataagttgtctagtcccacattggaacgggagtaatatgtactatgtagagtatagc
 [2327] tataaataggacttcttgtactttattgtagagaatatattaataatatattttcccg
 [2328] gttgtctcacatggtatcagagaaaccgtgagatatcagtcgttgtgaaaaataccagcg
 [2329] gcttcgggaagaaaaaaatcaatcaactgctaggtatattagtccttcggcgaccgatcca
 [2330] tttaaatttctctggcaaagaaccactcatgggccctcacgcgccaccgaaagaaatatt
 [2331] tccggcgaggttccaatttcatgcgcccgcgctgaggcagtttccggtcaaattttgac
 [2332] aaaggtcctttttgacagtttgttcacctgtaatcccagttctatccatcattttttt
 [2333] atttcgatcacttcgcaatttctcgggcagctacagtgtttttccggcagaagcggtgt
 [2334] ttcctttgcctgcttcagcgagatacagttgattatttctattatttgtttctagacctc
 [2335] tctccaatccaacgatgtctttggaatttgatgtatttgggtctgaaaacacgagttcta
 [2336] gaaagtcaagcttcatgattacttttagagccattaatggggagttcaaactatttagctt
 [2337] gggtttctctgttgaattgtggtgtaaaggtcaaggtgttcgagatcacttaatcaaaa
 [2338] aggctagtgagggtgtgaaaaggtcaatttaagcagtttatgacgtctgtataccactc
 [2339] agcagaataggatagcaaagaaagaatatgcacatcattgagactgctcgcacacttctc
 [2340] attgagttctcacgttctgctacattttctgagcgatgcagttctaacggcttgttattg
 [2341] attaatcggtatgctttatcttccatccagaatcagattctgcagttagtattgttttct
 [2342] cagtcacccttatactttttctgctcctcgctgttttgggagcatgtgtttgttcataact
 [2343] tagctcccgaaaaaataagttagctcctcgctgctctcaagtggtcttcttggatatt
 [2344] cccgagtttaaaagtgatattgttgcactcacctgatcgtaggtaccttatgtcagttg
 [2345] atgttgcatttttttagtctagaccttactttacctcttctgaccaccttgatataata
 [2346] tgaggtcttacctataccgactcttgaggggtttactatagctcctcctctacatactga
 [2347] gccacagaaatcttactcatacctaccattggggaatctagtgttgcctccttagatcc
 [2348] ccagctacaggaacacttttaacttatcgctcgtcgtccgcgccagcatcatgtccagct

[2349] gattcacgttctgcacctgctcctactgcgactagtctcatcctaatactaccaattgca
 [2350] cttcgaaaggtatatagttccacacttaatcctaataccatatatgtcggtttgagttat
 [2351] catcgtgtcatcacctcattatgcttttataacttctttgtccactgtttcaattcataa
 [2352] gtttacagggaagcactgtcacatccaggatggcaacatgctatgattgacgagatgtc
 [2353] tgctttacatacagtagtacttgtgaacttgttctcttcttccaggcaaatctactgt
 [2354] tgggttatcgttgggtttatgccgtcaaagttggccagatgaccagattgccaaagggtta
 [2355] tagtcaaataatttggggcttggttacagtgaattttctctccgtggctaaaaataccat
 [2356] cagttcatctctttatatccatggttgttgttcgtcattggcatctctatcagtttgaca
 [2357] ttaagaatgtttttcttcacagtgagattgaggatgaagtttatatgaattaaccaccta
 [2358] attttgttgcttagggggagttcagtggtttgtatgttggttgcctcagacgctctatg
 [2359] gtctaaagtaatctcctcgagccttgtttagtaagttgagcacagttattcggaatttg
 [2360] gccaaactcgtagtgaagcttatcactttgtgctttattggcattttacttcaaatctctg
 [2361] tatttatttgggtggtttatgttgacgatattgttataccggcaatgaacaggatgggat
 [2362] tactgagttgaagcaacatctctttcagcacttttagactaaggatctgagttagattgaa
 [2363] gtatttttaggtatttgtattgctcagttcagcttaggttttgttatttcacattggaa
 [2364] gtagaaaaacttcaatcattttctttatttgaaaggaagaaaaaaaggtaatatctag
 [2365] acctaaatatatctgaagacaagtgaggcttgctcagttggtaaaagcacctccacct
 [2366] acgatcgttaggtcctgggttcgagtcaccatggaggggaagttggaacactatagat
 [2367] cctcctaatttgggagggggaaaaaaatattaatctgaattgacatgaatctcaatgaca
 [2368] atgaccaacgatttctgcaattcttttcagtatggaatgaataaaaaatcaagctacaa
 [2369] gtctctattaaacgaaatgcactaacagggatcactctcaagaaaggaagtggttttgggt
 [2370] tgttgttatccaggttggataaatcactttctttataaatatcataaaagacaagggt
 [2371] ttcttgcttcagcacatgtgggaaatgccggggggcttggttggtaccaagctcgagcgg
 [2372] tctttctatcttttggattgcatgcccaaggcaatgctttttgtagattgggatggatt
 [2373] gatcttcgcagaagtatgcttttagacattcttgaggagacaggaatgacggattgtagac
 [2374] ccattgacacacctatggatccaaatgccacacttctaccaggatagggggagcctctta
 [2375] gtgatcctgcaagatataggcggctggttggcaagttgaattacctcacagtaactagac
 [2376] cttatatatcctttcctgtgagtggtgttaagtcagtttatggactctccttgtgatagtc
 [2377] attgggatgtggttttccgaattcttcgataataaatcagctccaagcaaagaactgttg
 [2378] ttcgaggatcgaggcccatgagcagatgttgattgggcacgatcaccttctaatagacat
 [2379] tctatatctggatatgtatgttaataggagttaatttggtgtcttggagatcaagacg
 [2380] taaaatgtagttgatcggctcagtgcggaagcaaatatcgagcaattgttatggtaaca
 [2381] cgtgagctagtttggtcaacaactgctcaaagaattgaatttgagaaattgatgga
 [2382] accagtgtgaataatacaagcagctcttcatattgcgtcaaatccggtgttccatgacag
 [2383] aatataaacacattgagattgactctcactttgccggagaaaagatactctcaggagatac
 [2384] cgttacaagatttgtgaagtcgaatgatcagcttagagataattttaccaagtccttgc

[2385] tggctcctcgtattagttatattttagcaaaactcggtatatatgatattatgcaccaac
 [2386] ttaaggagagagtgtgagatagttatgtacaacaaaataccgggtataatcccacaagtg
 [2387] ggtatggagggtagtgtatacgtagagcttacccttaccctgtgaaggtagagaagctgt
 [2388] ttccaaataccctcggctccagtacaaatgaaaaggagcagtagcaacaagcagtaacaa
 [2389] caatgatatagtaaaataactgaagaagaaataacatgtagacataaactccactaac
 [2390] aaacatgcaagggttaatactattgccacgagaatggcaaaggaatgttagatagttatgt
 [2391] attatagtataattaatagtcctagtcacgttggaaataggagtaatatgtactatgtag
 [2392] agtatagctataaactaggacttcttgtaatatattgcatagagatatcaataatatatt
 [2393] ttctctgtgctttctcacgtaaaggaatgtaatgtacttagaagatcatgaatctatcttt
 [2394] gatgttttagacacctcgtgagaacacaaagggttaggaactttatttgttctttgtaa
 [2395] ttatgggtgactgccaatatgttaccttttcataaaaatgattatttggccattggatta
 [2396] gtttcaacagcctctctgccctccgggtagggttaaggctgcgtacataattacctct
 [2397] ccagacccacttgtgggatataactgggttgttgttgttgttgttgtggattagtttca
 [2398] acaattttgatagttcttttatttgaatcaaactactcatcacatggattttgtatcgt
 [2399] atcattgagttaaaaaatgggttttgcataatttatcctcatgataaacaactacctatt
 [2400] tttcaatatattggattcaggagcttgtagtagctggagtttgctcttcaaagggaata
 [2401] agtgccgggtatcatgcacagtactccaaatcacagatctcctttctgctctaactctta
 [2402] tggagaacatgatctaagtcagctacctgttatactaggggacgtggaggatgaaggca
 [2403] tccatcctgtgggcattttggacagagaatgcatcaatgtagcttgcagggttttgacat
 [2404] tcaacttttacttcaaagataataatgctttctggaaccttgatgataaaatagcaaga
 [2405] aacttgtgcagaagtcgcactttactatcgattaccagataaagttacttatcaagaagt
 [2406] caaatatattgaacataattctctaaaacactttgactggactgtgagcagaacttact
 [2407] aaagtaggtcgtaagaaatgggtttgatagggaatcaccatctacactaaaagagtgt
 [2408] gtgaatttgaattcttaagcatgtgaaagtataaaaacttgttattatctaagcatct
 [2409] gaagcattttggccatcaaaggatcaaaaataggaaataatttcatttgtacaatgaac
 [2410] tccctgcacaaattctcacactaggtgtattctctattcatcactagcactacatgtgtc
 [2411] actacgaatcataatacaataaatctttgtaacataaaaagacgacacataatatggaagta
 [2412] agccgagtatacaagggaagtttcatcattacggtagctttttataagataatcaagtt
 [2413] ttactggaaaagggcaaaaactctccgtatagaagtataccaaaaagtagaatacctta
 [2414] caaaaatagattttctatgaacaacacctatcttctatacttgtagggatctcatcgg
 [2415] ggcacaaaaagagataaagggaataagaggcttttctcctcaaatgtacaaaatccttctct
 [2416] attccttcaaaagctctcctatttctctctctgcacactgtccacataagttcaatggag
 [2417] caacatccacgccctgtgtctcttttccgtcttctataggtccagctgaacatggcttc
 [2418] tttgactgagtgtggcatcaacgttgaagaccaaaccatcccagtaactccaaccacaaa
 [2419] cgagacactatatacaatttagaagaagatgattcacatcttctcccgaacatttacac
 [2420] ataaaaccacagctgatacatgtaaatcttctcttctcctcaaattatcagccgtcaggatc

[2421] acccgctctcgtagctaactaggtgaagaagcacacctttctcgaaaacctcaggatccat

[2422] acagagagatatggaaaagctgattcctccatgccagaagcttctcataataagactta

[2423] acaaagaaacaccactacttcccccccccccaaaaaaaaaaatctccatacatcgact

[2424] ttcattgtgtaattcttgttcgtgaaacgaccaatcaacctttggcacaaatctcccagt

[2425] cttgcgagttcctcctaaacttcaaatacaatgaacttctccacctttagcctccgtg

[2426] tcccttggactggcaactcctttggcatgaaactttgtacatataggagatgtgatact

[2427] caaagtgttgttctgcaccaatgtacccccaaaaaacttaccatgctcccatcaccta

[2428] acattgaatgatacgttccaaaaatcttcgcactccttcaagaaacttttccgtaggcccc

[2429] acccataaaggagtgatgtatTTTTTtgcctccatccccctctccaagaatccattcccta

[2430] aaccactgcaggacactttaacaatcactatgtcactttttctactagtctacattgag

[2431] tgatatcttgatgtcattgaaatgcctctggaaaatcttcttctcatctaaaagaacact

[2432] tgtttgccttttgaateccccctctaacattttctatgtttcattcatctttggtggaaca

[2433] gagcattagcaactagagaacagctttgctag

[2434] **서열번호 11** (니코티아나 타바쿰 유래 NtCLCe의 DNA 서열; 조상 *N. 토멘토시포르미스* 기원 서열; 개시 코돈 2개)

[2435] atgatttagcgccaaaacaccgtgctgcaccatcctcctaattcgctcttcaattcctta

[2436] tctcctcgccatatctgtgtatctttctgtaacgacaaaagctttaaaaaagtcagtcacg

[2437] cactccgccccctcggtttgctcgtctgttaacaatgaatcacgaaagtgttggtcgt

[2438] catcaaattgctggccttgggctcgacgaccatctcttctccgggacgttctgtgac

[2439] ggaaacattgaaaaagaacaagatatgtgcgacagcagcaaagacgatagtgatagtgat

[2440] agtggatccagataggatctctgctcgaggaaagtatcccacaaggcaataataaccgt

[2441] ataatctcggttgcctttgttggcctcttcaccggtatcagtgtcgtgcttttcaacgt

[2442] gcggttaagtgcgctataggtctttcatttctcttttcatctactattctcccttacttac

[2443] ttggcctcagtcattcagccccctgcctactttaaattattgtacaatttatcagaggag

[2444] tatcctatacatcaaattcacataaacttagtaaaatagtctgacattctgaattttaacc

[2445] ttaccagcttagaacatccaggctagttcagaaacagataaatctaaattggcctcattta

[2446] taagtcattttgttaatacaagacatacaatttggctcttgataaaaagattatgcagcgcc

[2447] cgatgataacctaataatttatcagcaacccatattgcactttcttttgtttaaatgctct

[2448] cccatgtaatttaacaatatgtcaccatacaaaagagaactgaagtgaatgttccattt

[2449] gtggtcatataacggatatctcccttggtaggttcatgaaatacgtgatctttgttggg

[2450] atggaattccatatcgagctgcctcagaggagcccattgaggtacattggcaacgtgtaa

[2451] tcttagtaccagcttgtggcggtttggtagtcagcttttgaatgccttccgagccactc

[2452] tggaggtttcaactgaagaaagtggacatcatctgtaaatctgtgttggggccagttt

[2453] tgaagacaatggccgcttgtgtcacattaggaactgggaattccttaggaccagaaggcc

[2454] ctagtgtgaaattggtagatctgttgccaaggagttggagctctgcttgataaagggtg

[2455] gtcgtagaaagctgtcactcaaggctgctggatcagctgctggaatcgcttctggtttgt

[2456] tccccatattattcttgggtctgaaccatacatggtagacattttccttataattacatgta

[2457] gcctgttgatgctttcctctttcctgggaagcctttctgtaaatgcaaatgtgtttgca

[2458] ctcaaaccaataaactgtaaaaacagtgaacccttgagcaagcaaaagcactagaaaaac

[2459] caacaaatagatccccccccaagataccagtgaaatgacaccgggtgacccaaaaataa

[2460] agcagcttacatcttgactttgagaggaactgcaatcagctataagtaggttat taattt

[2461] ccagtgctgcattctgcccagtaactatgatataatctgaagctttgtttcccagtt

[2462] cctttttcagacgtttgctgtcaataaagttgagccagccaacttggttcccacaagcta

[2463] ctaattttgtccaagcttactctatgggagaagttaaatttcccaaattccttgagcaga

[2464] aaatgaaaaatgaactcaaagtgcatattaggcaactatctaagaaaaatacttaatt

[2465] gaagtttagataagaaaagtgaatataattgatgtagctccgttaggtgagaagcgca

[2466] tcacttaccagcaacatatggacctaaaatttactagtgaactttcacattgtatcaa

[2467] aagctcaacaacagaaagatgactagtcctaaaatgttat ttcacatcaaccttatcat

[2468] acgtgcattat ttgttctctatat tttctatttcatccgatataaccaatcgtcattgtaa

[2469] attctataatgcctgtggttacttttgtcttttagtgacaaatgacatttaggctaaccat

[2470] gtagttattgactgatttcgcttgacgtctcttccaattatgtagtagtagagtggtgag

[2471] atatggatatgttaccttctaaaaaaaagagtggtgagatgcggatgggtttgctagctg

[2472] gcttttgtctcccttcaagttgaattagcaaaagcaatgtctcataagttggatagctag

[2473] acaagaaaaactccaaattactttatgtagagtattcttaagcttgagtcgcgagttgga

[2474] aattggaattatgtaaaaaaacctggaattatttgggtgagcctgctttttattttgtc

[2475] aatat ttcagtatctaaccaacatgttttagagcaattcccagagagcctcaatacgag

[2476] gcatttgagagctctttatgagagtcaggaaggggcacacactgtagaggtatagtgtt

[2477] gtcttatttttttttttttgataaagtaagattttattaaaaggtaccaagatggtgca

[2478] aaattacaaacatccaaactaatacaacaaagcaactacattcctcctagctcctctaga

[2479] aaattcataatattgttccatat ttttcattacatgtcttttacaccagaaatacaagttt

[2480] aataagcatctgttttaactcctggatacatgctgcctttcccttcaaagcaaactctg

[2481] tttctttccaacatattgtccagaacacacatagaggaattgttcttcatactatctgt

[2482] tgactctttgccactttttgttgttgccatgtctccaacaaactttacactggcaggcat

[2483] tgcccacttgacatcatatataat taggaagagctaccaacactgctttgccactttgaa

[2484] atggatgattagatgggtgactgtttctgectcttcttcacacatgtaacaccggttaca

[2485] tagagcaaaacctctcttctgcaagttctcctgagttagaaaagcttcccttgctccaat

[2486] ccaacaaaaacgggctactttaataagtgttttgacttccatatgtctttccatggcca

[2487] atttgactgataaagcccttgtagtttttgtlaacaagctataacaactgctgactgtgaa

[2488] aataccatcattacttgctgccagattaatgagctctcctgttttctccaatctaac

[2489] attattcaataactgcatcaattgggaaaaat tcatcaacttcccagtcattgaggccct

[2490] cttgaagattagctgccagccggtgcttgaatagaagcttaacactcttccat ttttgtt

[2491] aatagagcagctat atagaccaggaaactttgatctaagacttccattttccaaccacat

[2492] atcagacaaaacagggtattattaccatttccaagtttcagtttcacaaactgactata
 [2493] tttattccaagattactaatgtgctccaaactcccccttttgaagaagattgaattga
 [2494] acgaggagcccacatgtccttcataccatacttggcatctatcacctttttccataatct
 [2495] attcccatcataattatctccatagccatttaataaaaagacttttgttatgcatctt
 [2496] tagattcctcactcctaataccccctctttcttttttttcatcacctcttgccatttgac
 [2497] caagtgaatttcttgttatcattattaccttcccacaaaaatttattcctcatagtatt
 [2498] caattttttctccactgatgttggcattttaacgagagatattagataagtaggtatacc
 [2499] atccatcacactattgaccagtgaagcctaccaccaagagataaataattgtcttttcca
 [2500] tgacaccagtttactgctacatctatccaagacccccctgccacatctttgcatcattctt
 [2501] ttttgctccaagtggtaggcccagataggtaggtggtagctgctccactttacaacccaa
 [2502] aacatctgccagatcatcaatacaatgctcggcattaataactaaacacattactctttgc
 [2503] caagttcactttcaatcccagacagcttcaaaagctagtagtactcctatgaggtgtaa
 [2504] gagttgctctttttcagcttcacataatatcaatgtatcatcagcatagagtatgtgtga
 [2505] gaaatacagttcttccccctctcttttttctaattttcaatcctctaataccaccctaactt
 [2506] ttctgctttttaaagcattctgctaaagatttccatcaccaacaaaaataaataggggga
 [2507] tattggatccccctgtcttaaccccccttgagaattaaagtatctatgtggactccatt
 [2508] aattaaaactgagaagctaattgaggatatgcagaatttatccaccaatccatctttc
 [2509] cccaaaattcgtaigtgttcatcagatttaacagacatgaccaatttatcatgatcataagc
 [2510] cttttccacgtcaagtttgaggccacccccttaatcttctcttgaatagatattcaag
 [2511] aactcattagctaccatagcagcatcaataaattgccttctctttacaaaggcatctg
 [2512] attatctaatatcaattttcctatcaccatctttaatctttcagctatcgactttgcaat
 [2513] tattttatagacactgccaacaagctgataggctctaaaatctttcacttccgctgcccc
 [2514] ctttttcttaggaataagagcaatgaaaattgagtttaggctcttagtcttgccttatt
 [2515] ttcagggttgaactagttctttagaagtttcttaggcttcttaatttccaaagtctgcc
 [2516] aggtccttttctagtgaagtacttgaagtttaataaatcaaattttaatttctaacatat
 [2517] cccgagaaattcattcacaaattcaactggtgacttctgatgcagaaacataagcaactg
 [2518] cttatgggttcataatgttctgcaattttattgttgacatggattggcttcataatggttt
 [2519] tgttctgcaattttatcgctgacactaatcctttcatatggttttatgtggggtggttaa
 [2520] atagaggtttaagagacaagaaggctggaaaaggtgggcagttcatttgttagtagact
 [2521] actctatttactaagagatatgatgtcccatacattactcgaattggctccaatacaga
 [2522] ttccacttctttgtcgagtttcttattgtacagagttcgactcgtcaagggaattcac
 [2523] ttctttgactgaataatgctagtttgagtagtacctaaattaaatggaccatttaatt
 [2524] ctatctacttgatagaatagactggcatcaactagttgcaaatataatgacaactccgc
 [2525] catgtttgcagagtcacctgatgaagaagtacctcaattagtagaccatttcttgaatgt
 [2526] tctacagtattctctatgcctacatgaccacatcacttttcttttgcgttgtgagaact
 [2527] tgaacttggtgagcgggggttccccaggaatggcatcttggtggcagatgaccattctgt

[2528] ccttatcttagctaatagtcttcttggattgcctcactagatttatataacctttaataaat
 [2529] gtttgccattgttctgccataaatagaggatgtacctagctggtgcttcacatcacatag
 [2530] tccaaaactaatgaaatgctttacaattgtcgagtactaaaggatgatttgtggaatcag
 [2531] atctcaacaattttatgttgaggaagaaaaataccaagggtttttctgtttgttgaag
 [2532] attaaaaatcctttaaaaggtaagatttatgaacttaattcagcatttttgtggccatt
 [2533] gctgaaaagagaaaacaatggcacttattcgagtttgcttatccccaaaaaagaagaa
 [2534] gagaatgtcacgtaatgcaatttcattcttaggaaactttgcaggagaaaagcaagagtga
 [2535] taaaacagaactatttgttttttgataagttgtgtgacctatttctttgtcattctta
 [2536] ttgtctaataagctaattgtacctgtactatggttgttttgacttaattccggggatgttc
 [2537] agtgagcattttcttgtttttctgctgtcagcatctgctgccttacaggaattcatttt
 [2538] ctggaaatttacttcttgttctgctaacttttctgttatatcttgtcagtcattttct
 [2539] ctccatgggtatactgttgtgtcactttgaaactctccttgttttctactttaaggat
 [2540] ttaatgctgctgtcgggggctgtttctttgctgtggaatctgtgttatggccatcacctg
 [2541] cagagtcctccttgtacttgacaatacgaacttcaatggttattctcagtgctgttatag
 [2542] cttctgtagtctcagaaattgggtcttggctctgaacctgcatttgcagttccaggatatg
 [2543] atttccgtacacctactggtaattttggacttcttctcgagtttgattcttaatacaa
 [2544] ttgtaccctgacttacgacaacaactacatttcaacagctagttggggttggctac
 [2545] acagatcatcactatccatttcaatttcttttagtccatttctttcgaatattcagtaact
 [2546] ttgggatctctattatcagaggttctctttattttctactttgacgtacaaatctctaa
 [2547] atagattaaagaagactcctagagacactggcctaatagcaaatgtaccacatgaataaa
 [2548] ccttaatctgaaatagctggtatcgtatataagaacctttagctttaatttgtgtctata
 [2549] ttgatcttttgggacaacttccgtccaataatattatgtcttacttatacagttatactt
 [2550] atccttaactttactcttttagagtgttatccgtagttcaagcttttgttggcaccata
 [2551] gctagtttgggtctttagtaaaaagttactcttttagagtgttaacttttgtcaattttct
 [2552] tagtgaaaatataacctctgtgacaaatctaccaagtataaatccaatatggttctgtgt
 [2553] catacttgtagtttatccaagtctatgctccatcactcttacaaggetcatcgatgac
 [2554] taatttttttgagaaaggtaacagtttgtattgataataagatcagcgccaggttagtc
 [2555] attagtgtcaatagctgtatgtacaactccaaaagagcaaaagacaagcacctgggtgtaa
 [2556] cgtaaatataagctgcctataaaatctatcaggtctcctacctactaaacatttcttg
 [2557] ttacacccccaaaaataaaacaaggaaagacaatccatcttaattctctgaatggagttt
 [2558] cttttgccttcaaacatctcgagttccttttcgttccatgcaatccaccatatacaagctg
 [2559] ggatgcttttccatttgtctttatccatttttctaccaattcccttccaattgactaga
 [2560] agttccaatgtggttctagatatgaccaatttaactccaacatataaaagaacatgttc
 [2561] cacggatttgtagtgttctgcaatgtaggaacaagtgagcattactttctacttccgtgt
 [2562] ccacaaagaaaacatcttgagcaaatctggaaacctcttctttgttaagttatcatgtgtt
 [2563] aaacatgctttttaccactaaccagacaaaacatgatactttgggaggagttttaacc

[2564] tccaaatgtgtttccaagccacacctcagtcattgaaacattatgatttagagtcagat
 [2565] atgcatcttttactgaaaatgcacctttgctattcagcttccaaactatttatctatgg
 [2566] tcttgttagtttacagctatgtatatagtgtagctctgtcccacattggaataggagtag
 [2567] tatgtccttgtatagtatagctataaataaggacctcttgtattgtattgaacatccaat
 [2568] atcaataacatattttctcccgtgctttctcacatggatcagagcaattgtgagagatt
 [2569] tatcgctgcgcataaattccagcgcactccgggaagagaaatcagtcaccggaagtctttt
 [2570] tccgacgactcttccaaggttgtttgcgtttgctttataaatccaacactaccacaagag
 [2571] taatcactgtccggcgaccaaaccacagtaaaaatctccggcagcagcctcctcacgcca
 [2572] ccagaagctcacgcgcggcggtacgaccacttccgtccattttttgaaaaacttcctt
 [2573] cagaacagttgggtcgcttggttaattcctatcctaccctactgttttcatttcattccg
 [2574] accactttgagtttttccggctgctacagtactattccggcagctatagtactattccg
 [2575] acaactacagtaagattccggctgctacagtatttcattattctgtttttgtgtttcctt
 [2576] actctgtttcagtggttacaattgattctttctcttatttggttaataatttgacaacat
 [2577] gtctatgggatttgatgtttttgggtctagaacatgagttctggaagctctagtgttat
 [2578] tattacctcagaaccttaaatgggaggttcaaaactacttagcttgggcttcatctgtcga
 [2579] gttgtggtgtagaggccaaggtgttcaagatcatctaatacaaccgtctagcgaaggaga
 [2580] tgaaaaggcaataaacctttggacaaaaatcgatgctcagttatgtagcatcttgtggcg
 [2581] atctattgattccaagttgatgcccttgtttcgctccattcctgacatgttatttggtttg
 [2582] ggcaaaggcacacaccttatacactaatgacatatctcgcttctatgatgtgatatcgcg
 [2583] gatgacaaactgaaagaagcaagaattagatatgtctacttacttgggtcaagtacaagc
 [2584] aatcatgggggaatttgagaagttgatgccagtttctgctagtgtgaaaaacaacaaga
 [2585] gcagcgacaaaagatgtttctcgctcttaccctcgctgaacttcctaataatgatcttgattc
 [2586] agtacgcgaccatattttagctagtcgactgtccgcagcttgatgaattattctctcg
 [2587] attactccgccttgctgtagcaccaagtcacccagtgatctcatcacagatacttgattc
 [2588] ctctgttcttgcatcccagacaatggatgttcgggcatctcaaaactatggagcatagacg
 [2589] aggaggaggtcgttttggaagatctagaccaagtggtcttatttgtcaciaacttggaca
 [2590] cactcgtgaaatgtgttatttccctacatgggtcgccacccaaaaatgcttacattgtctca
 [2591] gaccgagactccaggttaaccagggttttctttatctaaagaagaataataatgaactcct
 [2592] tcagtatcgaacaagtaagcagacatctccacaagtagcctcagttgcttagactgatac
 [2593] ttcttttactggtaattttttgcttgtgtttccagctctagcactcttggcccatgggt
 [2594] catggactcaggcgcttctgatcacatctctggtaatatatcacttttgtaaatattgt
 [2595] atattcatagtctcttccattgttacttttagccaatggatgtcaaattacggcaaaagg
 [2596] agttggacaagctaatcccttgtcttctatcacctagattctgttctttatgtccctgg
 [2597] ctgtcttttctgcttgcacatctgttagtcgtttgactcgtgccctccattgtggtatata
 [2598] ttttattgacgattcttttattatgcaggactgcagtagggacagacaattgggtggagg
 [2599] acgtgaatcagaaggcctttactaccttaactcaccagtccttccacaacatgtctggt

[2600] tacagatcctccagatctaataccacagacgtttaggacatccgagtttatccaaacttca
 [2601] gaagatgggtgcctagtttatctagtttgtctacattagattgtgagtcgtgtcagcttgg
 [2602] gaaacatacccagaccctccttttcgcgtagtggtgagagtcctgcatagtccttctc
 [2603] ctttagttcattctgataatggggctcctagtagagtaagttcaaccttgggatttcgtta
 [2604] ttttggttagtttcattgatgattattcaagatgtacttggcttttctaatgaaagaccg
 [2605] ttctgagttattttctatatccagagtttctgtgctgaaatgaaaaaccaatttgggtgt
 [2606] ttctattcgcatTTTTcgcagtgataatgccttagaataatttatctttcaatttcagca
 [2607] gtttatgacttctcaaggaattattcatcagacatcttgtccttataccctcaacaaaa
 [2608] tgggggttgctgagagaaagaataggcaccttattgagattgctcgcacacttctaattga
 [2609] atctcgtgttccgttgcgtttttggggcgatgcagtgctcacaacttgttatttgattaa
 [2610] tcggatgccttcatctccatcaaggatcagattccacattcagttattgtttccccagtc
 [2611] acccttatactctctccaccccgatTTTTggaagcacgtgtttgttcataacttagc
 [2612] ccctgggaaagataagttagctcttcgtgctctcaagtgtgtcttccctgggtattctcg
 [2613] tgttcagaagggatcgttattattctccagatcttcgtaggtaccttatgtcagctga
 [2614] cgtcacatTTTTtgagcttaaacctttctttacttttgctgaccacatgatatatctga
 [2615] ggtcttacctataccgacctttaggaggttactatagctcctcctccacctcgaccac
 [2616] agaggtttcatccataccagccgttaggaggtctagtggtgttccctcgtagttccccagc
 [2617] cacaggaacaccactcttgacttatcatcatcgttcgcgccctacatcgggcccactgg
 [2618] ttctcgtcctgcacctgacctttctcctgctgcggacctgctcctagtaactgattgc
 [2619] acttcggaaggtatcggaaccataacttaaccctaactcctcattatgtcggtttgagtta
 [2620] tcatcgtctgtcatttccccattatgcttttatatctctttgaactcggtttccatccc
 [2621] taagtctacaggtgaaacgttgtctcaccaggatggcgacaggctatgagtgcagagat
 [2622] gctcgtttacatacaagtggtaacttgggagcttgttccctctccctcaggtaaatctac
 [2623] tgttggttgtcgttgggtttatgcagtcaaagttgggtccgatggccagattgatcgact
 [2624] taaggcccgtcttgttgccaaaggatatactcagatatttgggctcgattacagtgtac
 [2625] ctctctcccgtggctaaagtggcttcagtcctgtcttttctatccatggctcgggttcg
 [2626] tcattggccccctctatcagctgaacactaagaatgcctttttcacggtgatcttgagga
 [2627] tgaggtttatatagagcaaccacctggttttgttgctcaggagggggtctcgtggccttg
 [2628] tatgtcgttgcgtcgggtcactttatgggtctaaagcagtccttagagcctggtttggtta
 [2629] agttcagcacggttatccaggagtttggcatgactcgtagtgaagctgatcactctgtgt
 [2630] tttatcggcacccctgttgacattccgatggatccgaattctaaacttatgccaggacagg
 [2631] gggagccgcttagcgatcctgcaagctataggcggctgggtggaaaattaaattatctca
 [2632] cagtgactagaccgataattcttatcctgttaagtggtgtgagtcgatttatgaattctc
 [2633] cctgtgatagtcattgggttgcaagtgttcgcattattcgggtatataaaatcggtccag
 [2634] gcaaagggttactgtttgaggatcaaggatcatgagcagatcgttggatactcagatgctg
 [2635] attgggcaggatcacctctgatagacgttctacgtctggatgttgtgttttagtaggag

[2636] gcaatttgggtgtcttggagagcaagaacagaatgtagtgtctcggtctagtgcagaag
 [2637] cagaatatcgagcaatggctatggcaacatatgagctagtctcgaccaacaacatgtctca
 [2638] aggagttgaaatttgggtgaaatcaatcggatggaacttgtgtgcgataatcaagctgccc
 [2639] ttcatattgcatcaaaccggtgttccatgagagaactaaacacattgagattgattgtc
 [2640] acttcgtcagagaaaagatactttcaggagagattgctacaaagtttgtgaggtcgaatg
 [2641] atcaacttgcagatatatttaccacagtctctcactgggtcctcgtattggttatatatgta
 [2642] acaagctcggtagatatgatttgtatgcaccggcttgagggggagtgtagtttacagct
 [2643] atgtatatagtgtagtcttgtctcacattggaataggagtagtatgtccttgtatagtat
 [2644] agctataaataagacagtagtaacgtcccttttgccgggggttctgcatctttaataga
 [2645] tgcacgtggttccatagcagaccgttgtatcacagatcgtgctgcatcctcttcccagc
 [2646] ggactcggtagccccctcttgtatttgtattgaacatccaatatcaataacatattttctc
 [2647] tcgtgctttctcacaggtctgtgatgtacccttgaaaggttcaagagtttgagggaagat
 [2648] agaaactctgtttatctcccaatcatccaaagatcttctaaagttccagttccatccttg
 [2649] tgagctccagactgacttaccaatgcttggctttgaagacttagagagaataagtcagga
 [2650] aaaatctttcaaccttcccttgccctatccggtgatcttccaaaaagatgtcttcaaccc
 [2651] attgccaacattgatcctgatattgctactgaaagatttcttttgggtggcaggattactc
 [2652] tcattaaacaatgtacttgacaatctccatacatacgaatgtctctttaccctcttgccat
 [2653] taaggttgtaaagagacttgtcaaatgaagaggtttcctatggaactgtttcaagga
 [2654] aggaacctcctttcctttgggtcaagtggagttaagtcataatctaggaagtgagact
 [2655] tgggtataaaaatagctgcaactacagaaaaggagcatctattttaatgatcacgcaaat
 [2656] gtgccccaaaactttaaatatctgcggagcatatggttgtagcaaaatttgaatcttccgg
 [2657] tcaatgttgctcatgtccagtgaataccctgatgggtgaaagtgtcctgaagggaagcag
 [2658] gaactatttgagggaattggcatttaacactcagcatttcgtaggtcatagcccgtga
 [2659] aaattgagtgcccagatttatatagttttgctctaaactgacgatgcagttgcacaacat
 [2660] acgacaaactaaggtgggacatcttcttcggaagggaattttgaggattaagagatagagt
 [2661] ggttgattcagttgcaaatgaagcttcaagggttcaatatcatccaggagacaccggatt
 [2662] ctgatagataaaaacaacagaaagatgaacactactttgttaggcttgttacaagttgcta
 [2663] tcgtctttcttatctcggcacacaatttagatttggaacttatttgaaaaatagagtgg
 [2664] ttgtttttgtgaatagcatcagacaaagcttctgagctggtacgacagaaaactcaacag
 [2665] ggagaataaaaagacttgtggttcacgatttctgcatgcatcttgtaggttatttgggtgggt
 [2666] aaaatatttaatgttttgaagggaaggtagaacatgttcataggcttagattcaaatgtt
 [2667] tgtatttttttggctctttgggtgagagatgctgaatgtaaatgacataggcagctgacta
 [2668] taatttctcagctccttgctttttaattggcaggcactgatatgtacatgtgaacatcc
 [2669] aacacttttgtggtgccgttccgatgaataaagcacattaatcacttactgatcaggagt
 [2670] aatagtttaggagttctagaatttttgtacataaaaatgaacccaaaagaatatcggaatg
 [2671] agaacatgtttctttttttgtttcttcttttctgtacaaatttcaataacacttctgata

[2672] gaatagctagggtccatttgaattcctttggagacccttacacaaccaatgaatggcaagt
 [2673] atagcattttctaaccacctccacatgtataatccagtttttagggtttagatgtggat
 [2674] ttgatttgaccttattgccttttttgttttgttcttttgaagtagagagtgaggagg
 [2675] ctcaaacgacgggctacgtagagcgagattaatcggctcaacgggctaatgattggac
 [2676] ttacatgctacaacaatgttaggagaaagagagagagagagagaagcccagagcagtt
 [2677] ccacgagtttaagaaagagaagtccaaagcgattgaatatgaagagagaaagcggttgtgc
 [2678] taacaggctccctcaagtttggtcttgagcatccaactcaaaccttaaggcaatgagta
 [2679] gtagtagccaggaccatttaaaactcctgttgaaaaccttacacaaccaataagggaacaa
 [2680] gtgtaacattctcttacaacctaccgtcttataagttagggctctaatttagcataaaa
 [2681] tcaaagttaggcgatctactatgaaatgaagaaaataactgataaataaagaatgtta
 [2682] attctcccatatagcctgaatgttccagaacaaaataaattagtctcatgatttatcat
 [2683] taacatgatgttctcttattttgagtgatttaggaaggttaatcaaggagtaaatcttt
 [2684] ctaatttgtatcgtctagaattatttgtctaacaattttcagattaccggtgatcaaaa
 [2685] gaggaaaataatttgcatacaacgttaccataccttacaaaaggcgatgaacattttt
 [2686] tattttattattgtccttttttcaattaggggttatgcagtcttctccacgtgatatt
 [2687] actcttagaatcacgtttttgtcattgctattacttactgtggtaatgacaaatgtgttt
 [2688] tgaactcttttggatgtattattgagttaattttctgtttccatttcagagctgccgc
 [2689] tttatctctgctgggcattctttgtggcttagtttcagtggcattatcaagttgtacat
 [2690] catttatgctgcaaatagtggaataattcaaatgaccagcggcatgccaaaagcagctt
 [2691] ttctgtcctggcggtcttctgggtgggctggtagcttttagcatatcctgaaatccttt
 [2692] accagggttttgagaatgttaatatctgctagaatctcgcccactagtgaaggcctct
 [2693] ccgctgatctgttgcctcagcttgtagctgtcaaaatagtaacaacttcattatgccgag
 [2694] cctctggattgggtggaggctactatgcgccatctctattcatcgggtgctgctactggaa
 [2695] ctgcatatgggaaaattgttagctacattatctctcatgctgatccaatctttcatcttt
 [2696] ccatcttggaagtgcatacccaagcttatggcctggatgaatttgtctttgttag
 [2697] aagtagcattacatatctggataagtgagttttttattattgaaaagtaataacaggaga
 [2698] acaagagaatatacacccaaatctacttcttctctcttctattcttctgaaattcaa
 [2699] ggtcctttaactcctccacagctctgtctagtatttgatcctgtagacttaattcacatag
 [2700] gtttaggacattcgagtttatccaaacttcataaaaaggtttctaattttttacattac
 [2701] attatgagtcgtgtctacttgagaaacatacactccatgtttctatagtctgtttctc
 [2702] cttagtttatctgatatgtgggtcctattaagttagttcaaccttgtattttcattat
 [2703] ttttgagtagcattgataattattcaagatgtagttggattttctttacaagagatagt
 [2704] tctcagttgtttttgtgttcttaagttttatgctgcaatacaaaattggtttgatgtc
 [2705] tctatttgcatttttcccaatgataatgccttagaataattttctttccgtttcagtagc
 [2706] ttattattttcttaggaactctttatcagaaatctcaactgagatagatgagaggaagaa
 [2707] taagcatatcattgggtctcattcagtcacctgtcaagcttagtttcttgagcgtatgcggt

[2708] ttcacgtcctttttattagattaatggatgcctcatctgctatccaaaatcagttaactt

[2709] tcgatatgtttcctcgcttacctttatactctctttccctcgagtccttgggagcacat

[2710] gttttgttcaataacatagctcctggaaagtgaccagcgcaaccgacaaacaaggccttc

[2711] ttaatgtagaagggtggacatatgctattctagccacgggaaagaaagtaatatgtaatc

[2712] aaacccaaatatctgagtataacctttggcaatggcgatcaatttgattatattggaccaa

[2713] ctttgctgcatataccaccgacaaccaataatagatttaccgggaggtagagaaacaa

[2714] gctcccaaataccactaatatgtaaagcagatatactctgatcatagcttgtccttgtg

[2715] gacatagggatagaaattaaggacaaagatgacacaaaagcataatgcggtgatgataaa

[2716] cgatgataactcaaatcaatataatggggatggggattgagagtgatcgaatatctttg

[2717] cggaatgcgattggtagactaggaggagagaagcttgtggacatgatgttgactgagat

[2718] caataataagtaagaatggtggagctacagaacatggaactggagctgtaggtgacata

[2719] atcggagctgtaggaggtggagctatagaggaaggtgaaggagagatagcgactgaatct

[2720] ccaaaagatgaaaccggtaatacctcaaaaaatgtctaaagatcatttggacctatgaa

[2721] gtatgatgctgtttttaaaaaggtaacatcataaggtcaggtgaataacattgatatccc

[2722] cgttgcatcctcgagtaacttagaaatatacatttgagagcacggagagctaacttatct

[2723] tttctggagcaaggttgttaacaaaacacgtgctcccaaagacacgaggtggaagagaga

[2724] aaggtgagtggggaacaaagacagaggatgaaacttgactcttgatagttgaagatgaca

[2725] tacaattataaagacaataggatgtgagatccaatgacagttctcatgaactgctgaaat

[2726] ggagaagacaaatactctggggcgttatcactacgaaatgtgcagttagaaaccccaaat

[2727] tgattttggatttccagtgtggaaggtctaaaaaatagagaacaactcagattgatttttc

[2728] atcaagaatatccaagtggacttggaaataatcatcaatgaaactgacaaagtgcggaat

[2729] tccaaggtagaactaaccgacaaggaccccaaacatctgaatggactaaagtgaaggt

[2730] aactctaccgattatcaggatgtcgagggaatgagagtgagtatgcctctcgagcgga

[2731] tatgactcacgctctagagtggaacagttagacaaacgaggtactatttctaaagttct

[2732] gataaattgggatgtcctaactgtatatgtataaatctggtggatcagtaaaaggacaa

[2733] gctgtagggggaaaaaaataccaaatatttccagaagatggcaactacaacagaagatg

[2734] caactgcattaacatgctcaggataggtgatgaaatcattgaggacaaagagttgatcaa

[2735] gaaggagattctggaattttaccagaacttatatagtgaataatgaaccctggaggcgcag

[2736] tgcaaatttcgaagacatctcctcactaagcatagaagagaagaactggttggaaagctcc

[2737] atttgtagaatatagggtgcttgaagctttgaaatcatgtgcccttataaagcaccagg

[2738] tccagaaggttcactatggatttctttcagaaaaatgggatactcttaaacagacat

[2739] catggctgcacttaatacttttaccagagctgtcacatggttagggcttgcaatgccac

[2740] cttcattgccctaattccaagaaaaatggtgctatggagctcagagactacagacctat

[2741] tagcttgacaggtattgtatacaaattggtttcaaagattttagcagagaggtcaagaa

[2742] ggtaattgacaaactagctcgggggaacaaaaatgctttcatcaagaacaggcagatcac

[2743] tgatgcttccttgattgccaatgaagtgtggttggagaatgaaaagtgagaaaccagg

[2744] cgtgttggtgcaaacaggacattaaaaaggcttttgatcaattaagctgggtcttacctcat
 [2745] gagtatcttgaggcagatgggctttggggagaaatggagaagatggataaactattgcat
 [2746] ttcaactgtcaagtactctgttttggtgaatagggaaccaatcggtttttctccccca
 [2747] aaagggcctaaggcagggggatccccctctcccccttctatttcttctggcgatggaagg
 [2748] actcactaaaatgttggaaggctaagcaactgcaatggatacaaggctttcaggtggg
 [2749] aaggaatcctgccagctcagttacagtatctcatctactctttcggtatgatactcttat
 [2750] tttctgtggactgagagatcacaagcacgaaatctcaacctgacactgatgatcttcga
 [2751] ggcaactatcaggactccacatcaatatgataaagagcatcatatacctgtgaatgcagt
 [2752] cccaacatacaagagctagcagacatcctatgccgcaaacagacactttccaaccac
 [2753] atatcttggaacttcccttgggagctaaattcaaatcaaaagaagtttggaatggagtcct
 [2754] agagaagtttgaaaagaggttgcgacttggcaaatgcaatacctccccatgggtggcag
 [2755] gtttaactttaatcaatagtgtactggacagctctccacataccacatatcttgttccc
 [2756] aattccaatctcagtcctaaagcagatggacaaactcagaaggaagtcttatgggaagg
 [2757] atgcagcaaaacacacaaatttccactagtgaatggctgaagtaactcaacaaaaatt
 [2758] caaaggagctctgggaatcagggatgctatgctcttaaatggctctggagatattggaca
 [2759] ggaggaatctaggctatggaaggacatcatatttgctaaataggagcacacaaccactg
 [2760] gtgttccaagaaaacaaactctccttatggagtgggtctgtggaagaacatcagcaacca
 [2761] ctgggatgaattcttccaaaatgtaactttcaaagtgggaatgtaactcgtataagttt
 [2762] tggaggatagatggcttggaaatcacctttgaaagacatgttcccagtatgtatcag
 [2763] attgccgtgaccaaagactccactgttgctcataatagaacaatgacacttggtagcca
 [2764] cttttcagaagaaatttgaggattgggaggtcaacaacctactcacaatgttaagctcc
 [2765] ctagaatgtcataacattgaagatcaacaacctgacaaacttatgtgggaaattctaaag
 [2766] agaggcaagtacacagtcagaagaatgatacatcacctctgtgaccagaatccaatatat
 [2767] aactggccatggaacatatctggagaactaaagtgcctaccaagatgacttgcctcaca
 [2768] tgattgtctctaaatgggcctgtctcactcaagacaacttaataagaggaacatcata
 [2769] taagttaatagatgtacatgtgccaacaacagtcagaaagtgtaaagcacttattcctt
 [2770] cactgctcagttgcaaaagaaatttggaaacttcttctacactacctttgggtctaaaatgg
 [2771] gttatgccacaatcaactaagcaagcttttgaaagtgggtatttttgagagttgataaa
 [2772] tccattagaaaaatctggaaaaatgggtgtcgccgcaagttttgggtgtatttggaagaa
 [2773] aggaactgaagatgttttgatggcatatcaactccactcaaggctgcgtgttagttaac
 [2774] ttattttgctggaactatctcaccctgttaatagtgtgatacttctgtggatttcatt
 [2775] agccccctgatagtagcataggcttttgtaaatggagctaattatcctttctcttttgta
 [2776] ctctttgcatcttcttgatgccttttaataatctaatttacttcatcaaaaagaaatg
 [2777] acaagtgttgaaggaggaaaaagatgtgagtcctatgtgatttagcaaggataaggtaacta
 [2778] aagtcattttgattcacgtccggtaccaatgatccgtctcgtgctgcatcctgtattaa
 [2779] aacagagtcatacaagaaataaataagagcaaatagtgattggccaagcgactagtggat

[2780] atgagattaaaaggactatggggaacataaaaaactgaattcaaaggt aaggaaggaagt
 [2781] ggactagcttaacctattctagttgccatggtttgagaatcggtggccattgtgactatt
 [2782] ggaagtgattgagagtaagaaatagtagtgaaaggagatttggtacccgaaatataatt
 [2783] gatgcacctgaatcaatgacccaaaagtcggaagaagaggaaacacaagtcacgctatta
 [2784] cctgtttgaacaatagagattagtttggatcaaatagttgtatagagaactgaaatttgg
 [2785] agaaatcaatcatatagaacttgtatgtgattattgttgccctttatatgctgcaaatc
 [2786] ctaaaacacattgagattaaactgccacttatcacagaaaagatatctctagagacattg
 [2787] ttacaatttcatgaagtcagtaatttagcttgaacatatcttcagcaagtcctcgtcag
 [2788] tcctcatattagttacatttgtacaatgtcggtagcataagacttataagcaccagtttg
 [2789] aggaggagtggttagagagttgatgtacatagttaaagtagataacttacacttagtgtt
 [2790] atgtaaagagtggtatataaaaaggatcagcataagacaattgtcttcgcgcgtctaac
 [2791] attttttctctgtctttatttctctcatggatcagataacctatctctatcttggttta
 [2792] cccaatgggtggcccccatttgtattagccatgctccagttgactaggcttggacgggc
 [2793] agaggtgttaaatatcccatattgggtgaaagaatgagctattgtctccttatatggtc
 [2794] ttagacaattctccaactcatgagatatgtgttttggttgagttagccctaaggtttat
 [2795] tttttgtcatattctttaaccttatggcaatgcttgtacacggaaaaaccggagtgcag
 [2796] acttaaataggagaaggaaactattgaaggtgaggaacttaagggttgtgagaataca
 [2797] cgggagaaaaaaatcttaatactatctagttggccttgtatatcaaatgatcagcttgcaa
 [2798] atattttcaccaagtcctcactggtcctcgtattagttacatatgtaacaagtcggta
 [2799] tatatgatttgtatgcaccggcttgaggttatgcatattctattcctcctactatatatg
 [2800] tgactaggaaatattttactcctactgcatatgggactaggactatttacataactat
 [2801] ctaacattcccctcaagccagtgacacaagtcatatgtaccgagcttgttacatatgta
 [2802] actaatacgaggaccagtgaggatttagtaaaaatatctgcaagctggctattcgacat
 [2803] acaaggccactagactccccccgagcaacaaaaccagtggttgctgataaacagaaact
 [2804] ggccgaaaagttgccgaaaaatttgaaaatagtgagactaagccgaattctacactaca
 [2805] aatataggttctaaaacaccaccagaaaaacaaaacttttctagaaattactcttcacacc
 [2806] ggaaaaaataaaagttgtcagaatttgatgtaatattatagataggttcggaatcactg
 [2807] gaggagt aagttgtcccgaagaagttttgtcaaaaagtgcccggaatggctcacatgcgc
 [2808] cggaaaaacttactgtagctcgcaggaaccctagttctggcgggtgcgtggaggcgcgtgac
 [2809] ttaagattaagatgcttacaggactatcttgagaaatatacatattatagacgcttga
 [2810] gttgcttcccaatcctaataagaagcttttattcgtaggcaagaagggaagcagctttac
 [2811] ttgagccaatagctttcaaggtgcacgttgtcacaccaaggacatccagaatttgatttt
 [2812] ataggggggtgtgagaagcacgggagaaaaatagtatttgataattggataataataaca
 [2813] atacaagaggtccctatttatagctatacactacaaggagataattactcctcttccaatg
 [2814] tgggacaagaatacactatacatatctgtaaaactaacactccccctcaagtcggtgcata
 [2815] cacatcatatgtaccgatcttgttacacatgtagctaatacgagaaccaataagagactt

[2816] agtgaaaatatctgctagttgatcattcgactttacaaactttgtacaatatctcctga
 [2817] aagtatTTTTTctctgacaaagtgcagtcgatctcaatgtgtttagtctctcatggaa
 [2818] caccggatttgacacaatatgaagagtgccttggttatcacacattagttccatcttgc
 [2819] gatttctccgaattttaactccttgagcaactgcttgacccaaaataactcacacgtcgt
 [2820] catagccatggcccgatattcggttcggcgctagatcgagcaactacattctgtttctt
 [2821] gctcttccacgagaccaaattacctcctactagaacacaatatccagacatagaacgtct
 [2822] atcaaaaggatgatcttgcccaatcagcatctgtgtaccaacaatctgctcgtggccttg
 [2823] atcctcgaatagtaatcctttgcccggagctgactttatataccgaagaatgcgaacaac
 [2824] tgcattccagtgactatcacagggagaatccataaactgacttacaacactcaccggaaa
 [2825] agaaatgtcaggctagtcactgtgaggtaatcaatttgccaaccaacctcctatatct
 [2826] cgtagggtctctaagaggctccccctgtccaggcagaagcttagcattcagatccatagg
 [2827] agagtcaataggctgcgaacccatcattccagctcctcaagaatgtctaagacatactt
 [2828] ccgctgtgaaataacaataacctgagctagactgagcgacctcaatacctaaaaaatactt
 [2829] caatctgcccgatccttagtctggaagtgtgaaagagatgttgcttcagattagtaat
 [2830] accatcctgatcattgccagtataacaatatcatcaacataaatacctagataaataca
 [2831] cagattaggagcagaatgccgataaaacacagagtgatcagcctcactacgagtcatacc
 [2832] gaactcctgaataattgtgctgaacttaccaaaccaagctcgaggggactgtttcaaacc
 [2833] atatagtgacctgcgcaatctgcacacacaaccattaaactccctaaagcaaaaaacca
 [2834] ggtggttgctccatataaactcttccctcaagatcactgtggagaaaagcatctttaatg
 [2835] tctaactgataaaaggccaatgacgtacaacagccatggacaaaaagagacgaacagat
 [2836] gctactttagccacgggagagaacatatcactataatcaagccaaaaatctgagtatat
 [2837] ccttttgcaacaagacgagccttaaacgatcaacctggccatccggaccgactttgact
 [2838] gcataaaaccaacgacaaccaacagttagcttacctgcaggaagaggaacaagctcccaa
 [2839] gtgcaactcgcattgtaagcagacatctcgicaatcatagcatgtcgccatcctggatga
 [2840] gatagtgccctcacctgtagcttagggatagaaacagtgacaaaagaagatataaaagca
 [2841] taatgaggtgacgacagacgatgataacttaaacgacatagtgaggattaggattaagt
 [2842] gtggatcatcacctttgcggagtgaattgggtgactaagaggagacaagtcgcagta
 [2843] ggtgcagaatctgatgcggggcgtgaatcacctgggcctgatgctggatatggacgacga
 [2844] tgataaagtcaagagtggtggagctgccgaaggtgaactggattatgtggaggaactgga
 [2845] gctatagggtggtggagctacaactggagctgtagggtggtggaactagagtaactgaatct
 [2846] ccaaaagatgaaactggtagtacctcagaaatatctaagtgatgacctgaacctgtgaag
 [2847] tatgattgggtttcaaaaggtaacatcagcagacataaggtagtctggaggtagga
 [2848] gtagtagcatcgataccccttttgtgtctcgagaaacctagaaatacgcacttaagagca
 [2849] cgaggagctaacttatccgttccctggaataagggttatgcacaaaacaagtgttccaaag
 [2850] atacgaggtggaagagagaacaaaggtaagtggtaaaacatgacagagaatggaacttgg
 [2851] ttctggatagctgatgatgtcatcgatttaataagatagcaagatgaagaactgtatcc

[2852] cccaaaaacgcaacggagcatgagattgtatgagtagggtacgagcagtttcaataaaat
 [2853] gtctattctttctttcagctaccccattttgttgagatgtgtacagacaagatgtttgat
 [2854] gaataatcccatgagatttcataaactgctgaaatggggaagacaaatctctcgggcat
 [2855] tatcactacgaaatgtgcgaatagaaaccccaaattgattttgaatttcagcgtggaagg
 [2856] tctggaaaatagaaaacagctcagatcgattttttatcaaaaatccaagtgcacctgg
 [2857] aataatcatcaatgaaactgacaaaatagcagaatcccaaggtggaactgacccgactag
 [2858] gaccccaaacatctgaatggactaaagtaaaaggtgactctgctcgattatcaagacgcc
 [2859] taaggaaatgggagcgagatgcttaccgagctgacatgactcacactctagagctgaca
 [2860] agtgagataaaccagataccattttctgaagttttgacaaactgggatgtcccaaccgtt
 [2861] tatgtataaatctggatgaatcagtaacaggacatatgtagatggaagacaagatgcga
 [2862] gtccatgtatttagcaaggataaggtaataaagtcggtttgattcacgcccgtaccaat
 [2863] gatccgccccgtactgcgttcttgtataaaaaacatggatcatcaagaaataaaataacgca
 [2864] ttttaagtgatttggtctaacgactaacaactatgagattaaaaggactatgcgaacata
 [2865] aaggactgaatctaaaggtgaaggaagaaagtggtcttgcttgacctatgcagttgccat
 [2866] ggtttgagacccattggctattgtgacttttggaagattgagaatacgaataagtagt
 [2867] gaaaagagatttgttaccagaaatatgatctgatgcacctgaatcaatgaccaagactc
 [2868] agaggatgaagatgggaaaaacaagtacgctattacctgtttgaacaacagaagctat
 [2869] ctgagaagatgtctgcttacatgctttgtactaaaggaactcaatataatctgctaaaga
 [2870] aaccatccgactattcaaagcatcgggttcccatgtcgctacaatttgtagtagtagggtt
 [2871] aacttgaaatagtggaataaagtaactccggtgagaaaactgaagaaatagcttgaaaac
 [2872] actgtttacaacagtaaaaacagaacactgttctgcgccggaatctactgtagctgacgg
 [2873] aaaaactcaaagtagtcggaatgaaacgaaaaacagtaggggtaggatcggaattaccag
 [2874] gcgacccaactattctgaaggaagttttcaaaaaatggccggaagtggtcgtacgtgtc
 [2875] ggcgctgagctcacgcgctgagcttctggtagcgctggaggcgctgaggaggctgc
 [2876] tgccggagattttcactggggtttggtagccggacagtgactactcttgtggtagtgttg
 [2877] gattttgcacaacactgacggagataaagcagacgcaaacagccttgaaaaagtcgccgg
 [2878] aaaagacttccggtagctgatttctcttccctggaatcgctggaatttatgcacagcgata
 [2879] aatctctcacaattgctctgataccatgtgagaaagcatgggagaaaaatagtatttgat
 [2880] atttgataataaatacaatacaagaggtccctatttatagctatacactacaaggagat
 [2881] attacttctcttccaatgtgggacaaaaatacactatacatatctgtaaaactaacaaggg
 [2882] gaatatcgtttaagataaaaaagatagcgtgcagaagattgcatacattagagatgcaa
 [2883] aatacagaatacccataactcccagataatgcagtatgccttttgcatgaccactggttg
 [2884] aatggaagcacctggtcaatttactaggtgtgttagtgatttttgcgtcttcttcccct
 [2885] ttctaaactacatactatctaaaatgttagggggacagaagccagtcattctgactagg
 [2886] tgatgttagtggtttccgcttctttctcccacttctaaatgcgtactttctcaaatttag
 [2887] gagcatagaaactaagcagctgcctacctgaggaggtgcatgggaacataagagaatag

[2888] actttacctgtcatattttccataaccttagttaattacagtgttatcctgataatgatct
 [2889] gttttctgtatctaggctgaatcgagattcaatcgcttttggctgaaaggatgctgtctac
 [2890] agatccttagtttacatcattgtggttcttattctataagtacttcccctatcaactact
 [2891] tccttcttttttcttaggttatttgcctcttaggttggttgcaaggaaaggaacaataga
 [2892] tgttttgatggaatagcaactccaaaccacttccctaaggctaataatactgtttggccaa
 [2893] gcttcttcaaagtccaaagcccttttttgtcttcaaaaaagtatcttttttcccaaagt
 [2894] tgagggtgtttggccaaacttttggaggaaaaaaaagtgttttgagt aaagcagaagct
 [2895] cttgagaagt agaaaaagtagtttttcccggagcatttttttgaaaagcacttttgag
 [2896] aaaaataaacttagaaacactttttaaagtgttgccaaacactaatgtctgtttaaag
 [2897] tgttttctcagatttattagccaaacacaaactgcttctcaccaaaagtactttttgaaa
 [2898] aatacttttttgaaaagtgttttcaacaaagcacttttcaaaataagttttatttaga
 [2899] agcttgtcaaccgctataaatgtcttttattttacagctagagtacctaacacctgt
 [2900] aaattcccctagacattttttgcactttgttagctcattaaccttagtataggactctt
 [2901] tgttttggagctagcaaactcttttgttttctattttgcacttcttgggtgccattta
 [2902] taatatctcttacttccccaaaaaataagttcccaaatatgactaccttgagtggc
 [2903] caaagcataaccaaagcttgggcacaccagtgttgcgtgaattttatggatgttcctta
 [2904] cctttatccttctgtgcttatgtagcatctgtcttggttaactctttctgaagtctatag
 [2905] tgtatttctgtgttgcaacatgagtttactgtcaatcttactgtttgacctcaatttgg
 [2906] gttctttttgattttgaaagacatcgtttaacaggttggcatggctgctactcttgctgg
 [2907] tgtctgtcaggtgcctctcactgctgttttgccttctcttgaactgacacagaattatcg
 [2908] gatagtcttccccctcttgggagctgtggggttgtctcttgggttacatctggacaaac
 [2909] aaggaaaagtgtagtgaaggatagagaaagactaaaagatgcaagagcccacatgatgca
 [2910] gcgacaaggaacttctttctccaacatttctagttaaacttattcttcaggtgtgaaacc
 [2911] ttcacagaaaagagagtaacctatgcaaaacttgagagtccctctgtctttatgaatctga
 [2912] tgatgaagaaaatgatttggcaaggacaattctagtttcacaggcaatgagaacacgata
 [2913] tgtgacagttctaatgagcaccttgctaaccggagaccatattccctcatgctagctgagaa
 [2914] gcaatcttgtgcaataatagttgatgaaaaataattttctcattgggtctgctgacacttag
 [2915] tgatatccagaattacagcaagttgccaagagcagagggcaatttccaggagtagcttc
 [2916] ttgggtacatttcaatattcttaactgatgaaaaataaagggaattgatctagcatgaaa
 [2917] ttaagctaattataagttttacactgtagaactggtaaaacagggttggctggatatttc
 [2918] tttgttgaatttttaggattatatgtattgttttagttttgtaggttgttttctgatgtg
 [2919] ctttttgacttggcagaatcttaagatgaaatggaaggtgttaacaaaaaatagaatt
 [2920] ttcagtcaaagcctatatttagaagaaaacgggttatgataaccaagttttactttact
 [2921] tccccacaatctatttggtaaatagcaaaagt aatgcgtatgtgagaaagcacgggaga
 [2922] aaatatattatgtatattagatattcaatataatacaagaggtcctacacatcatatagc
 [2923] tatagtctacaaactacatattactctcattccaatgtgggactacacataactaacact

[2924] cccctcaagccggtgcatacatatcatatgtaccgagcttggtacacatgtaactaata
 [2925] cgagaaccagtaagagacttagtgaaaatctgctagttgatcatcttgactttacaaac
 [2926] ttgtgaaaaatctcctgaaagtatttttctctgacaaagtaacagtcgatctcaatg
 [2927] tgtttagtcctctcatggaaatagcggatttgacgcaatatgaagagcagcttggttatca
 [2928] cacaccagttccatcttgctgatttctccaaactttaactccttgagcaactgcttgacc
 [2929] caaactaactctcacgttgccatagccattgcccgatattcgacgtcggcgccagatcga
 [2930] gcaactacattctgtttcttgctcttcacgagaccaaattacctcctactagaacacaa
 [2931] tatccaggcgtagaacgtctatcaaaaggtgatcctgccaatcagcatttgtgtacca
 [2932] acaatttgctcgtggcctcgatcctcgagtagtaaatcctttgcttgagatgactttata
 [2933] taccgaagaatgcgaacaactgcatcccagtgactatcacagggagaatccataaactga
 [2934] cttacaacactcaccggaaaagaatgtcaggtctagtcactgtgaggtaatccaatttg
 [2935] ccaaccaacctcctatatctcgtagggtctctaaggagctccccgtgtctaggcagaagc
 [2936] ttagcattcggatccataagagagtcataaggtctgtaacccatcattccagtcctca
 [2937] aaaatgtctaaggcataattccgctgtgaaataacaatacctgagctagactgaggcact
 [2938] gagcaacctcaatacctagaaaatacttcaatctgccagatccttagtctggaagtgt
 [2939] gaaagagatgtgcttcagattagtaatatcatcctgatcattgccagtaataacaatat
 [2940] catcaacataaaccactagataaatacacagattaggagtaaagtgccgataaaacacag
 [2941] agagatcagcctcactacgagtcattggcgaactcctgaataattatgctgaacttaccaa
 [2942] accaagctcgaggggactgtttcaaaccataataatgacctgcacaatctacacacacaac
 [2943] cattaaactccccctgagcaacaaaaccaggtggttactccataataaacttcttctcaa
 [2944] gatcaccgtggagaaaagcattcttaatgtctaactgataaaggaggccaatgacgtacaa
 [2945] cagccatggacaaaaagagacgaacaaatgctattttagccacgggagagaaagtatcac
 [2946] tataatcaagcccaaaaatctgagtatatccttttgcaacaagacgagccttaagccgat
 [2947] caacctggccatccgggcccactttgaccgcataaacctaatgacaaccaacattagact
 [2948] tacttgaggaagaggaacaagctccaagtgccactcgatgtaagcagacatctcgt
 [2949] caatcatagcatgtcgccatcctggatgagatagtcctcacctgtagacttagggatag
 [2950] aaacagtgacaaaagaagatataaaagcataatgaggtgatgacacacgatgatgactta
 [2951] aaccgacatagtggggattaggattacgtgtggatcgtacgcctttgaggagtgcatttg
 [2952] gttgactaagaggagacaagatcgtagtaggtgcagaatctgatgcagggcgtgaatcac
 [2953] ttgggcatgatgttgatgtggacgacgatgataagtcaagagtggtggagctgcagaag
 [2954] gttgaactggattatgtggaggaactggaggtggagctacaactggagctgtaggtggtg
 [2955] gaactggagctataagtggaggagctacaactggagctggagatgtagaggaagatgaat
 [2956] gagagatagtactgaatctccaaaaataaaaattggtagtacctcagaaatatctaagt
 [2957] gatgacatgaacctgtgaagtatgattgagtttcaaagaaggtaacatcagcggacataa
 [2958] ggtaccgctgaaggtcaagagagtagcatcgatacccttttgtgtctcgagtaacctaa
 [2959] gaaatacgcacttaagagcacgaggagctaaccttatctgttcttgagtaaggttatgga

[2960] caaaacaagtgattccaaagatacagggtggaagagagaacaaagtaagtggggaaca
 [2961] tgacaagaatggaacttgggttttgataactgaagatggcatacgattaatagatagc
 [2962] aagatataagaactgcatcccccaaacgaaacggagcatgagattgtatgagtaggg
 [2963] tacgagcaatttcaataagatgtctatttttctttcagctacccattttgttgagatg
 [2964] tgtacagacaagatgtttgatgaataatcccatgagatttcataaactgctgaaatgggg
 [2965] aagacaaatactctcgggcattatcactaggaaatgtgcgaatagaaaccccaattgat
 [2966] tttgaatttttagcgtggaaggctggaaaaatagaaaacaactcagatcgattttttat
 [2967] caaaaaatccaagtgcaccttgaataatcatcaattattcaataaaactgacaaagttag
 [2968] cagaatcccaagggtggaactgacccgactaggaccccaaacatttgagaatggactaaag
 [2969] taaaaggtagctctgcttgattatcaagacgccgagggaatggaagcgagtatgcttat
 [2970] cgaactgacatgactcacactctagagctgacaagtgagataaaccagataccattttat
 [2971] gaagttttgacaaattgggatgtcccgaccgtttatgtaataaaatttggtgtattagtaa
 [2972] caggacaagttgttgaaggaagacaagatgtgagtcggtgtgatttagcaaggataagggt
 [2973] aataaagtcggtttgattcacgtccggtaccaataatcgtcccgtactgcgttcctgta
 [2974] taaaaacatgggtcatcaagaaataaaacaacgcatttaagtgatttggttaagcgactaa
 [2975] tagttatgagattaaaaggactattgggaacataaatgactgaatataaaggtaagggaag
 [2976] gaagtgagcttgcttgacttattgttgttgccattgtttgagacctattggccattgtga
 [2977] ctcttgaaagagattgaaaaacgaaatagtgtgaaaagagatttgttaccagaaatat
 [2978] gatctgatgcacctgaatcaatgacccaaaactcagatgatgaagattgggagaaacaag
 [2979] tcacgctattacctgtttaaacaacagaagctatcacagaagatgtctgcttacatgctt
 [2980] tgtaccgaaggaactcaatataatctgctaaagaaacctccgactattcaaagtatcgg
 [2981] ttcccatgtcgctacaatttgttagtaaataggatggatagactcggaaaaattgtaaaagtta
 [2982] tcggaatttgtcgtaaccaggatcgagcaagctgtctgaagaaatggtttcaaaaaatg
 [2983] tccggaaaggctcacttttacgccggaaaaatataaaaatggtcgaaatttgatttgaatt
 [2984] agatgggtaggctcggaattgtgaggagagcagactgtcctgaagaagcttaatgaaaaa
 [2985] atggccggaaagtggccggaacctcgccgtaaaagttgttaccggcgctgaaggcgcg
 [2986] tggcattttttctgccagataaaatttcagggggttggtcgtcggagggtgatcccttgtg
 [2987] gtggtgttggtttttgcacaataccgacaggccttaggtcacccgaaaaatttgacgatg
 [2988] actaagttctttcttcccgttaacgtggaatgacgcacatcgatcttttctcactaat
 [2989] gctatgataccatgtgagaaagcacgggagaaaaatatatttgatattagatactcaat
 [2990] ataatacaagaggtcatatttatagctatagctacaaagtacataattactctcatcaa
 [2991] atgtgggactacacataactaacaacgtaaattaaacaagagaaataaggaatgtaacaa
 [2992] cagtcaatccctaaaatcaaggtagaaaactttgataaagcagagaattatagaatgtat
 [2993] ttcagtagtacttggaaactgtccttacaaataaaattctttatccttatatagggcgct
 [2994] acaatcataacatttttcgcacttaattcgaattcattatgagcattaatgtattgatt
 [2995] gcccgttatcatagataaccataactgacgtatttgttaactataaatgccttataacggc

[2996] tctgattccccccttccctattttacttctgggttgtgtatctttcccttcttttagccttta

[2997] ttcatcagttctcgccctcttctttgacaactgtcaagcccgatcctctgttctgtactg

[2998] tctcgtgggtgtttcccccgtaaccttcccttatattcttaattctgttaattgagagtgtc

[2999] acttgtcactatgccattgttccacgcgtcatgtttcatccacgtgtaatatcttttttc

[3000] caccaatcacagataatcccccaactttctgaatatctcaactgaatatcgggttaagttt

[3001] ttatggcgggaattctttgccgtcgtttttcgagtatcatcgtgtcatcttcagaaccga

[3002] tgtgacgtacgtcacgtctattaatgcctatgccagggtggcttctatcgattggctctg

[3003] cagtttttttagcgcttttttagggtttttcagcggctgcgtcagtcacgaagtacgggttc

[3004] cattatgacgcttcataatgactaactttaatgatggctcgtgtcttcttatttaatacttc

[3005] attcctttttgatctcttggagcttcccttcttcagtatccaccacattacttctttgta

[3006] tttctgcatcttctctttgatattccttttgacaatcatgtcttcttctacaccagaccc

[3007] ccgtaaggttgtgatgttgacgaacttgatctttctactgctcctactagaagtaggag

[3008] aggtggtagacttcgtagcttgggtcactatctaatactgggttcttcttccagggtag

[3009] tgctgctaagccatcttcttctagacctagggtcctttaaccctagatcttcttctag

[3010] gaatagagatttaaatgatccagtgcgcgaacctacagttgcagagattgttcctcaaga

[3011] attttcttttgtaactgaccgtgaaaccataaggaatcaaatcttctctatagcctccct

[3012] caataccgctaacctttatccaagtttaatacagtaaatggcttctcttcccgggttcgaag

[3013] agaataattactgaaaccagatttcccaattttagtccttgggtgccaaccagagaattact

[3014] ccataccatgttgggttttccctttgtttacacctacccttttactttagggttcaaacca

[3015] cctattgaaccagtaatactgaattctgtcgttatttcaacgtgtgtcttggccagatt

[3016] gaccacatagtagtgagggtgttcatgccttcgttatttatcagatttgggttccatgc

[3017] ctttacttttcagcacttgcctcatctctactccctaataattgtttcgtgaagtagttt

[3018] ttactctcgtggctagaagtaagagagtgttggtagccttgaagacgattgggaccgtg

[3019] gctggtagcgtcgttttgttgcgtcctccactagtgcattagtgggtgaagaaaatatgc

[3020] ctttcccggagaaaatggaactttgcacgtaagctttcttctcctcttttttttgtctta

[3021] aaaaaactccatgtaatacatatacccaacttcttcagcaactatggaagttttttatgctt

[3022] gggtagaaaaagatgttaactgctgcgcctatggagaaaagatcctggaataacttttctc

[3023] aaagatttgggttgaaaagtgaagacgcacggtaactttttaccttcattgttttcccttt

[3024] ctcttccctgtttgttcaatgatcttcatccttcccttttttttactagggtttccga

[3025] ttcgtggatattagtcgccgtctgttccatcaactaggctttccgtgatcttgttcagg

[3026] aaagaattttaagtgtcttcttctcaaaaaggaaaactgacggagcccgtggctctgatg

[3027] acgaagaagaacagaggagggttctttgggtgcgaagggtcacgcgtcaggagacgcgtgg

[3028] tttctgatgatgaaactactccttctcatgacctctatctagtcaatcccttttagac

[3029] tcacggatgagctagagagtacccctttagtgatttcttatgatgatgctgttgatcccc

[3030] ctccaagttctgttgatagattgtttgctcatggcttcgagggtgatgaagttttgggcc

[3031] tgtttctgaagaattgcccccttgcttcccttccagtttcagttttcattaaccttccgt

[3032] gtccttacctgatgataactcctgttgttattctcgtggctgcttctactccgtcatctat

[3033] tcccgtgactgcttctcatgcagaggccaaaccttctagcagcagaagggaatgaaaag

[3034] agttgttgttgaggttccgaaggtgagaacttattaagaaaatccggtcaagccgacgt

[3035] gtagttgaaacctatgctcggccccgtagagaagaagaagttagaaagccatagctcact

[3036] cactttaatgaatgatatcggtcattcttcttgaaagtacaagcttaattatatttctt

[3037] ttcttttctctttcttattcataactcttctctctttttgcagatcaacttgattggca

[3038] cagagcttatgaaaagagtttctcaggcggaccggcaagttatagatttgcgaccaggag

[3039] ctgataactggaaggaacaattcgaaggtcttcaattggaaaaagaggttccggcgaag

[3040] agaagaatgctttggaacaacagatgagagtgattgcctctgaattagcagttgaaaaag

[3041] cttcctcgagccaggttggaaggataagtatatacttgaatcctcctttgctgaacaac

[3042] tttccaaggcaactgaagaaataaggagtttgaaggaaactccttaataaaaaagaggttt

[3043] atgcgagagaattgggttcaaacttactcaagttcaggaagatctccgtgcctctactt

[3044] ataagattcagttcttgaaagtctctcgttctttgaagacagcttacgatgcctctg

[3045] aagcagaaaaagaagagctgagagctgagattaccagtgaggagaaggattatgagattc

[3046] tcgaggataatctatcggtggatgtaagttgggctttcttaaacactcgtctcgagactc

[3047] tagttgaagccaaccatgaggggtttgaccttaatgctgagattgctaaggctaagaag

[3048] caattgataaaactcagcaacgtcaaactctttctcacctgaagacgaaggtcccgaag

[3049] gtgatggagattga

[3050] **서열번호 12** (니코티아나 타바쿰 유래 NtCLCe의 단백질 서열; 조상 *N. 실베스트리스* 기원 서열; 개시 코돈 2개, 서열번호 10으로부터 번역됨)

[3051] MISGQNTVLHNPPNSLFNLSPRHICISFCNDKALKKSVTHSAPRFARLL

[3052] NNESRKLLGRHPNCWPWARRPSLPPGRSSDGNIEKEQDMCDSSKVDSDSG

[3053] IQIGSLLEEVI PQGNNTAIISACFVGLFTGISVVLFNAAVHEIRDL CWDG

[3054] IPYRAASEEPIGVHWQVILVPACGGLVVSFLNAFRATLEVSTEGSWTSS

[3055] VKSVLEPVLKTMACVTLTGNSLGPGPSVEIGTSVAKGVGALLDKGGR

[3056] RKL SLKAAGSAAGIASGFNAVGGCFFAVESVLWSPAESSLSLTNTTSM

[3057] VILSAVIASVNSEIGLGSEPAFAVPGYDFRTPTLPLYLLLGIFCGLVSV

[3058] ALSSCTSFMLQIVENIQTTSGMPKAAFPVLGGLLVGLVALAYPEILYQGF

[3059] ENVNILESRLVKGLSADLLLQLVAVKIVTTSLCRASGLVGGYYAPSLF

[3060] IGAATGTAYGKIVSYIISHADPIFHLSILEVASPQAYGLVGMAATLAGVC

[3061] QVPLTAVLLL FELTQDYRIVLPLLGAVGLSSWVTSGQTRKSVVKDREKLK

[3062] DARAHHMQRGTSFSNIISSLTYSGPSQKESNLCKLESSLCLYESDDEE

[3063] NDLARTILVSQAMRTRYVTLMSTLLMETISLMLAEKQSCAIIVDENNFL

[3064] IGLTLGDIQNSKLPRTEGNFQEELVVAGVCSSKGNKCRVSCTVTPNTD

[3065] LLSALTLMEKHDLSQLPVILGDVEDEGIHPVGILDRECINVACRALATRE

[3066] QLC

[3067]	서열번호 13 (<i>니코티아나 타바쿰</i> 유래 NtCLCe의 단백질 서열; 조상 <i>N. 토멘토시포르미스</i> 기원 서열; 개시 코돈 1개, 서열번호 4로부터 번역됨)
[3068]	<u>M</u> CDSSKDDSDSDSGIQIGSLLEEVIPQGNNTAIISACFVGLFTGISVVLFNAAVHEIRDLCW
[3069]	DGIPYRAASEEPIGVHWQRVILVPACGGLVVSFLNAFRATLEVSTEESSWT
[3070]	SSVKSVLGPVLKTMACVTLGTGNSLGPEGPSVEIGTSVAKGVGALLDKG
[3071]	GRRKLSLKAAGSAAGIASGFNAAVGGCFFAVESVLWSPAESSLYLTNTT
[3072]	SMVILSAVIASVVSEIGLGSEPAFAVPGYDFRTPTELPYLLLGIFCGLV
[3073]	SVALSSCTSFMLQIVENIQMTSGMPKAAFPVLGGLLVGLVALAYPEILYQ
[3074]	GFENVNILLERPLVKGLSADLLQLVAVKIVTTSLCRASGLVGGYAPS
[3075]	LFIGAATGTAYGKIVSYIISHADPIFHLSILEVASPQAYGLVGMAATLAG
[3076]	VCQVPLTAVLLLFEFTQNYRIVLPLLGAAGLSSWVTSQGTRKSVVKDRER
[3077]	LKDARAHMMQRQGTFSNISSLTYSVGKPSQKESNLCKLESSLCLYESD
[3078]	DEENDLARTILVSQAMRTRYVTVMSTLLTETISLMLAEKQSCAIIVDEN
[3079]	NFLIGLLTSDIQNYSKLPRAEGNFQEINLIGTELMKRVSQADRQVIDLR
[3080]	TEADNWKEQFEGLQLEKEVPAAEKNALQQMRVIASELAVEKASSSQVGK
[3081]	DKYILESSFAEQLSKATEEIRSLKELLNQKEVYARELVQTLTQVQEDLRA
[3082]	STYKIQFLESSLASLKTAYDASEAEKEELRAEIQWEKDYEILEDNLSLD
[3083]	VSWAFLNTRLETLEVEANHEGFDLNAEIAKAKEAIDKTQQRQIFSSPEDEG
[3084]	PEGDGD
[3085]	서열번호 14 (<i>니코티아나 타바쿰</i> 유래 NtCLCe의 단백질 서열; 조상 <i>N. 토멘토시포르미스</i> 기원 서열; 개시 코돈 2개, 서열번호 11로부터 번역됨)
[3086]	<u>M</u> ISGQNTVLHHPNLSLNSLSPRHICVSFCNDKALKKSVTHSAPRFARLL
[3087]	NNESRKLLGRHPNCWPWARRPSLPPGRSCDGNIEKEQD <u>M</u> CDSSKDDSDSD
[3088]	SGIQIGSLLEEVIPQGNNTAIISACFVGLFTGISVVLFNAAVHEIRDLCW
[3089]	DGIPYRAASEEPIGVHWQRVILVPACGGLVVSFLNAFRATLEVSTEESSWT
[3090]	SSVKSVLGPVLKTMACVTLGTGNSLGPEGPSVEIGTSVAKGVGALLDKG
[3091]	GRRKLSLKAAGSAAGIASGFNAAVGGCFFAVESVLWSPAESSLYLTNTT
[3092]	SMVILSAVIASVVSEIGLGSEPAFAVPGYDFRTPTELPYLLLGIFCGLV
[3093]	SVALSSCTSFMLQIVENIQMTSGMPKAAFPVLGGLLVGLVALAYPEILYQ
[3094]	GFENVNILLERPLVKGLSADLLQLVAVKIVTTSLCRASGLVGGYAPS
[3095]	LFIGAATGTAYGKIVSYIISHADPIFHLSILEVASPQAYGLVGMAATLAG
[3096]	VCQVPLTAVLLLFEFTQNYRIVLPLLGAAGLSSWVTSQGTRKSVVKDRER
[3097]	LKDARAHMMQRQGTFSNISSLTYSVGKPSQKESNLCKLESSLCLYESD
[3098]	DEENDLARTILVSQAMRTRYVTVMSTLLTETISLMLAEKQSCAIIVDEN
[3099]	NFLIGLLTSDIQNYSKLPRAEGNFQEINLIGTELMKRVSQADRQVIDLR
[3100]	TEADNWKEQFEGLQLEKEVPAAEKNALQQMRVIASELAVEKASSSQVGK

[3101] DKYILESSFAEQLSKATEEIRSLKELLNQKEVYARELVQTLTQVQEDLRA
 [3102] STYKIQFLESSLASKTAYDASEAEKEELRAEIQWEKDYEILEDNLSLD
 [3103] VSWAFLNTRLETLVEANHEGFDLNAEIAKAKEAIDKTQQRQIFSSPEDEG
 [3104] PEGDGD

표 1

유전자	돌연변이	SNP의 5' 서열	SNP의 3' 서열	최초 코돈	최초 아미노산	돌연변이 코돈	돌연변이 아미노산
CLCe-S	E21K	ctctgctcgag	aagttatccca	gaa	glu	aaa	lys
CLCe-S	L58F	aatacgtgat	tttgttggga	ctt	leu	ttt	phe
CLCe-S	P141S	accagaaggc	ctagtgttga	cct	pro	tct	ser
CLCe-S	G175E	cagctgctg	aatcgcttct	ctc	leu	ttc	phe
CLCe-S	S5N	tgcgacagca	caaagtcgata	agc	ser	aac	asn
CLCe-S	A34V	tataatctcgg	ttgctttgtt	gct	ala	gtt	val
CLCe-S	M124I	tgaagacaat	gccgcttgtg	atg	met	ata	ile
CLCe-S	L40F	gctttgttggc	tcttcaccgg	ctc	leu	ttc	phe
CLCe-S	D8N	agatatgtgc	acagcagcaa	gac	asp	aac	asn
CLCe-S	C35Y	aatctcggtt	ctttgttggcc	tgc	cys	tac	tyr
CLCe-S	A30V	caataataaccg	tataatctcgg	gct	ala	gtt	val
CLCe-S	A177V	gctggaatcg	ttctggtttgt	gct	ala	gtt	val
CLCe-S	G42D	ctcttcaccg	tatcagtgtc	ggt	gly	gat	asp
CLCe-S	G88D	ccagcttgtg	cggtttgtag	ggc	gly	gac	asp
CLCe-S	G155R	ccaagggagt	gagctctgct	gga	gly	aga	arg
CLCe-S	D158N	agctctgctt	ataaaggtagt	gat	asp	aat	asn
CLCe-S	A170V	ctcaaggctg	tggatcagctg	gct	ala	gat	asp
CLCe-S	A174V	tggatcagctg	tggatcgcctt	gct	ala	gtt	val
CLCe-S	A126V	gacaatggccg	ttgtgtcaca	gct	ala	gtt	val
CLCe-S	G131R	gtgtcacatta	gaactgggaa	gga	gly	aga	arg
CLCe-T	P184S	ctggttgttc	ccatattatc	ccc	pro	tcc	ser
CLCe-T	G89D	accagcttgtg	cggtttgtag	ggc	gly	gac	asp
CLCe-T	K166N	ggtcgtagaaa	ctgtcactcaa	aag	lys	aaa	gln
CLCe-T	G18R	gtatccagata	gatctctgct	gga	gly	aga	arg

[3105]

CLCN2-T	G76R	ggagcccaatt	gagfacattgg	gga	gly	aga	arg
CLCe-T	G173R	tcaaggtgct	gatcagctgc	gga	gly	aga	arg
CLCe-T	P143L	accagaaggcc	tagtgtgaaat	cct	pro	ctt	leu
CLCe-T	M1I	aacaagatat	tgcgacagcag	atg	met	ata	ile
CLCe-T	S4N	atgtcgaca	cagcaaaagacga	agc	ser	aac	asn
CLCe-T	V154I	cccttggttag	ttcatgaaata	gtt	val	att	ile
CLCe-T	G89D	cagcttgtg	cggtttgtag	ggc	gly	gac	asp
CLCe-T	A128V	gacaatggccg	ttgtgtcaca	gct	ala	gtt	val
CLCe-T	S137F	aactgggaatt	cttaggacca	tcc	ser	ttc	phe
CLCe-T	G181S	gaatcgcttct	gtttgttccc	ggt	gly	agt	ser
CLCN2-S	G503E	cattgccatgg	atcttataca	gga	gly	gaa	glu
CLCN2-S	G471R	attgcataatg	gacteatcact	gga	gly	aga	arg
CLCN2-S	V659I	ecttcttttg	ttctcaagaaa	gtt	val	att	ile
CLCN2-S	S566N	cttcaacctaa	tatttatgaa	agt	ser	aat	asn
CLCN2-S	P637S	gagtagtgeca	cggtaggtct	ccg	pro	tcg	ser
CLCN2-S	A597T	ctggtgagett	ctgatgaaag	gct	ala	act	thr
CLCN2-S	P711L	gatttgcate	cctgactaac	ccc	pro	ctc	leu
CLCN2-S	G135R	gtaccttatg	gatttgcata	gga	gly	aga	arg
CLCN2-S	A151V	tttgatagctg	ecttctctcg	gcc	ala	gtc	val
CLCN2-S	G690D	agctgagaggg	cggtaagatc	ggc	gly	gac	asp
CLCN2-S	G737R	tcaggeaggtg	ggctccgcca	ggg	gly	agg	arg
CLCN2-S	G135R	gtaccttatg	gatttgcata	gga	gly	aga	arg
CLCN2-S	G163R	ctactgctgea	ggcctggaatt	ggg	gly	agg	arg
CLCN2-S	P480S	gatttctgtg	catctggctc	cca	pro	tca	ser
CLCN2-S	S520F	cggagcagctt	ctttatggct	tcc	ser	ttc	phe
CLCN2-S	A514T	cagggtgttat	cgttctcgg	gcg	ala	acg	thr
CLCN2-S	A518V	ggttctcggag	agcttccctta	gca	ala	gta	val
CLCN2-S	G476E	catcacttttg	gatttctg	ggg	gly	gag	glu
CLCN2-S	R739S	gtggggctcc	ccacatgctc	cgc	arg	cac	ser
CLCN2-S	G517E	tgcggttctcg	agcagcttcc	gga	gly	gaa	glu
CLCN2-S	E585K	atgccaaccgg	agccatggatg	gag	glu	aag	lys

[3106]

CLCNt2-S	V677I	aggagtgaggaa	tgagagagaaa	gta	val	ata	ile
CLCNt2-T	A514T	cagggcctgtat	ecgttctggga	gcc	ala	acc	thr
CLCNt2-T	L537F	gcgtcatattt	ttgagctaaca	ctt	leu	ttt	phe
CLCNt2-T	R593I	gccatggatga	aaatactact	aga	arg	ata	ile
CLCNt2-T	A749T	caaataccaa	cagcaggggtg	gca	ala	aca	thr
CLCNt2-T	G524D	cttatggctg	ttcaatgagaa	ggt	gly	gat	asp
CLCNt2-T	S408F	cacttcaagggt	ttgtctggca	tct	ser	ttt	phe
CLCNt2-T	G503R	cattgccatg	gatcttataca	gga	gly	aga	arg
CLCNt2-T	P547S	ttctectctg	caataacaatgc	cca	pro	tca	ser
CLCNt2-T	G691D	gctgagaggg	cggtaaagatga	ggc	gly	gac	asp
CLCNt2-T	A478V	tttgggattg	tgtgccatctg	gct	ala	gtt	val
CLCNt2-T	A749V	ctccgccacatg	tcattgtacc	gct	ala	gtt	val
CLCNt2-T	T713I	gcateccctga	taacacaacce	act	thr	att	ile
CLCNt2-T	M550I	caataacaat	ctggttcttc	atg	met	ata	ile
CLCNt2-T	P586S	gccaacccggag	catggatgaga	cca	pro	tca	ser
CLCNt2-T	R670K	cettaatgaaa	acgaaggaca	aga	arg	aaa	lys
CLCNt2-T	R678K	gtgggaagtga	agagaaattc	aga	arg	aaa	lys
CLCNt2-T	D631N	tcctgtctgtc	atgaaggagtga	gat	asp	aat	asn
CLCNt2-T	L657F	gaactcacctt	ttttgttctc	ctt	leu	ttt	phe
CLCNt2-T	G737R	caggcaggtg	ggctccgccac	ggg	gly	agg	arg
CLCNt2-T	S525L	atgctgtggtt	aatgagaatga	tca	ser	tta	leu
CLCNt2-T	A597T	tgtgagcctt	ctgatgtaag	gct	ala	act	thr
CLCNt2-T	E674K	aaggacagag	agtgggaagtga	gag	glu	aag	lys

CLC-Nt2-s는 서열번호 1에 의해 인코딩되는 서열번호 5에 보이는 폴리펩티드 서열에 대응한다

CLC-Nt2-t는 서열번호 2에 의해 인코딩되는 서열번호 6에 보이는 서열에 대응한다

NtCLCe-s는 서열번호 3에 의해 인코딩되는 서열번호 7에 보이는 서열에 대응한다

NtCLCe-t는 서열번호 4에 의해 인코딩되는 서열번호 13에 보이는 서열에 대응한다

[3107]

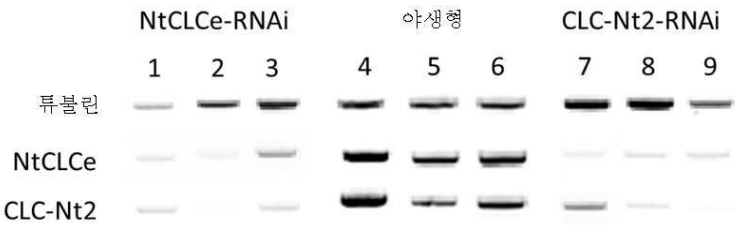
표 2

표적 유전자	순방향 프라이머 (5' → 3')	역방향 프라이머 (5' → 3')
CLCe-s	TATCTCCTCGCCATATCTGTA	GTGCAAACACACTTGTATTAC
CLCe-t	ACCATCTCTTCCTCCGGGA	TATAGGATACTCCTCTGATAAAT
CLCe-t	TTGTACAATTTATCAGAGGAGTA	TTGGTTTGAGTGCAAACACA
CLCNt2-s	ACTATATCGAGGATAGAAGGTA	TATCTATTTATACATCTGGTTCG
CLCNt2-s	CTTGTGATCCATCACTTCCC	TATGACTATTTCTGTGCATCTTT
CLCNt2-s	GCCTTGTGATTTCATCACTTCAA	TATGACTATTTCTGTGCATCTTA
CLCNt2-t	GGTTCCTCTCGCTCTGAGC	AACGTAAAATAACTTTGCCACG

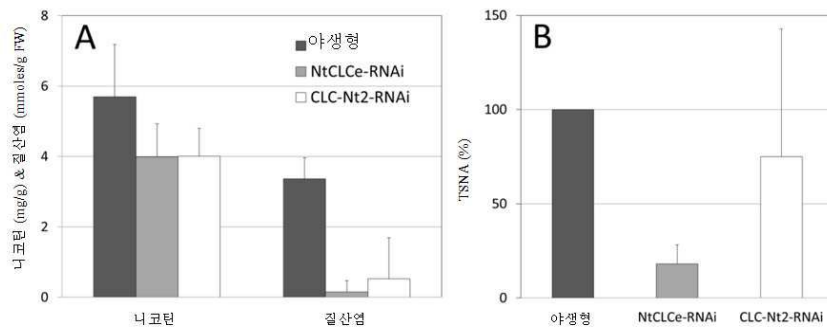
[3108]

도면

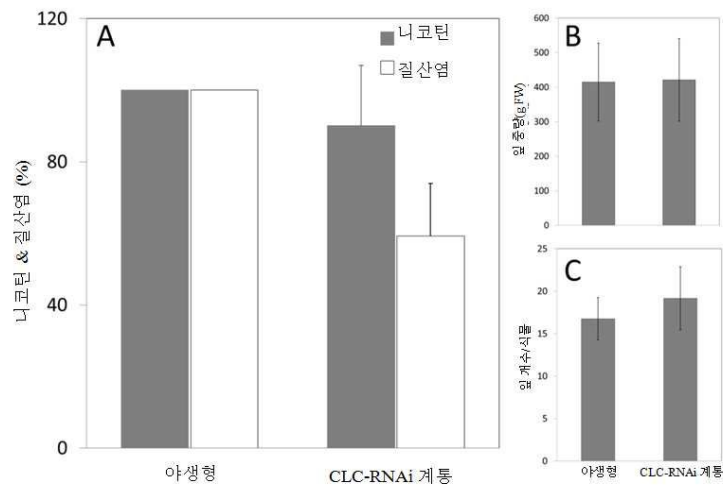
도면1



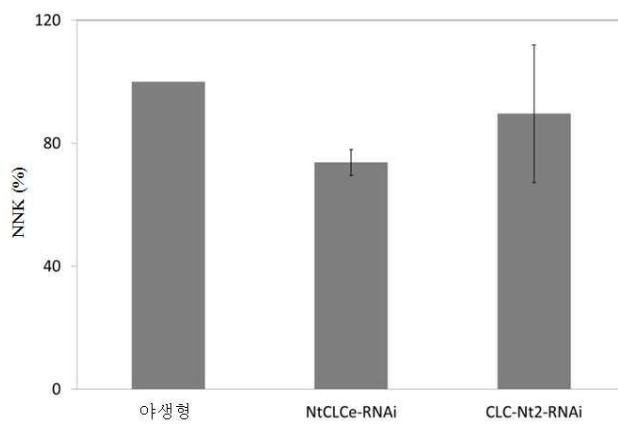
도면2



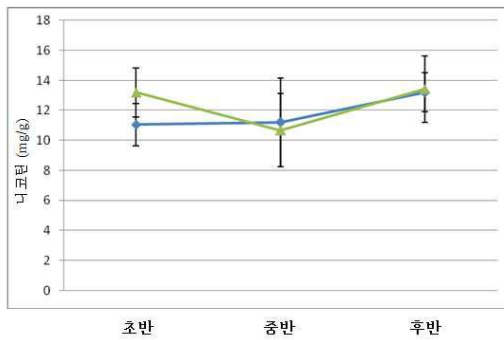
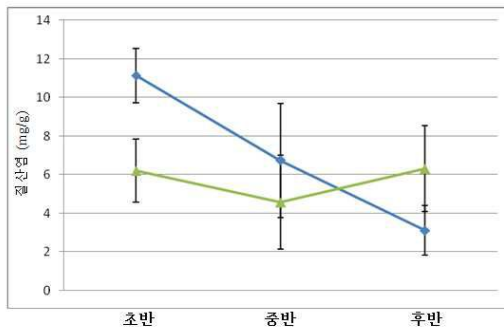
도면3



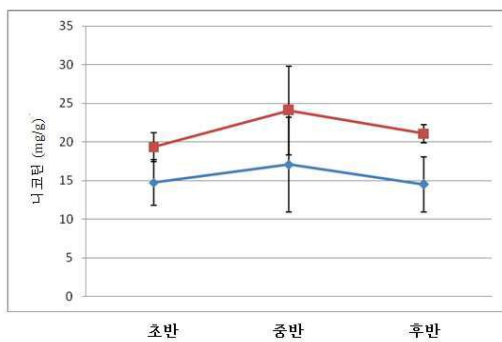
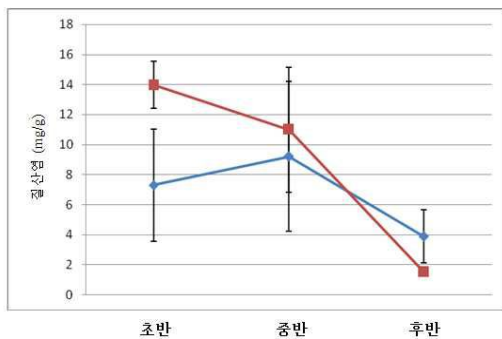
도면4



도면5



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Philip Morris Products S.A.

<120> Tobacco Specific Nitrosamine Reduction in Plants

<130> P4064PC00

<140> PCT/EP2013/077532

<141> 2013-12-19

<150> EP 12198966.9

<151> 2012-12-21

<160> 181

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 4141

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> DNA sequence of CLC-Nt2 from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. sylvestris

<400> 1

atggaggagc caactcgatt agtagaagaa gcaacgatta ataacatgga cggacaacag 60

aatgaagaag aaagagatcc agagagcaat tcaactgcac agcctcttct caagagaaac 120

agaacactat catccagtc atttgcccttg gttggagcta aggtctccca catcgaaagt 180

ttggattatg agtaagaaca actaataatc ttatcataga tcaagtatag cttttcttta 240

cttgtgcatt aaaagggcca acagaaattg gatgtcctaa ttgtgtgtgt ctgttttagg 300

atcaacgaga atgatctctt caagcatgac tggagaagga gatctagagt tcaagtatta 360

cagtatgtgt tcttgaaatg gacactggca tttttggctg gcctgcttac aggagttaca 420

gccaccctca tcaatcttgc aatcgaaaac atggctgggt acaaacttcg agctgttgtg 480

aactatatcg aggatagaag gtaggtgatg ttttcctat gatcaacaat tcataaatgc 540

ttccagaagt ctactactg attcttcaat acgataccac tagctaatga ctaagaacaa 600

gaccaaagat cacttatttg acttgaatta tgttattgat ttattcataa ttgagattgt 660

aacaatgggt acaggtacct tatgggattt gcatattttg cgggtgctaa ttttgtgctc 720

actttgatag ctgcccttct ctgcgtgtgc ttgcaccta ctgctgcagg gcctggaatt 780

cctgaaatca aagcttatct caacggtgta gatactccca atatgtatgg agcaaccaca 840

ctttttgtca aggtgctgca cacaccaat tttatcagtg ctggcaattc agatagcagg 900

cagattataa cgccatcagt atagtattga gattctgtcg aaccagatgt ataaatagat 960

agaatagcag caaataacac atttttatct tagtcgtgat ggcacctaata cgcacccgct 1020

agataagcca aatacaatca acacatatct atggaattca atctcatttg ggaagtgatc 1080

tctatctttc agtaatcaga taggaagtgg tttagaata aaaagagaat tttagaatcg 1140

aatgcactca tccagcgagg aagatccatc agtggatatct aatttactct tgaacttcca 1200

gcagttcaat cctttgttac cgtcactgta acttggtttt ttcaatcttt gtgactaaca 1260

tggaagggag gaaaatcctg actttcagtg attttccctg cttacagtga aagtcaggat 1320

atagcttcgg tgagactcag cttatatgtc ttaattgaat atgctatttg ttgactaaca 1380

tggatttgcc ctatcatgaa aatgaaggaa gcgcaaaaaa tacatatact taaacagggg 1440

cggaccaag tggtgagaag tgggttcaac tgaacccgct tcgtcaaaaa aatactgtgt 1500

atatgtataa attatggcta aagcaaggta aattttgtat agaaataagc ttatgttagt 1560

tatggacttc tcttgggtcc gctactgtac ttaaaagcac atacgaagag atacacaaac 1620

taagggcaaa ggttcataat ttaaggcagt tgtgtccaga agaacaaatt ttgcttgcatt 1680

gttgcagtgt gaatttaaca ataaaagaat tatgatcgca aatttccact tgtaattgta 1740

ctataagatt ctaaattttg agagatttga catgtttgct ttccttttga ctgaatcgta 1800

aaagtgaag tgaagttcat cagaagtaga ttatgatact taccaacccc tttttccctt 1860

aaacaatctt taatctgttc actcacagat cattggaagc attgcagcag tttctgctag 1920

cttagacctt ggaaaagaag ggccattggt tcacattggc gcttgctttg cttccttact 1980

aggtcaaggt ggtccagata attaccggct cagggtggcgt tggctccgtt acttcaacaa 2040

cgatcgggac aggcgagatc ttatcacatg tgggtcatca tcagggtgtgt gtgctgcttt 2100

ccgttctcca gtaggtggtg tcctatttgc tttagaggaa gtggcaacat ggtggagaag 2160

tgcactcttc tggagaactt tcttcagcac ggcagttgtg gtggtgatc tgagggcctt 2220

cattgaatac tgcaaatctg gcaactgtgg actttttgga agaggagggc ttatcatgtt 2280

tgatgtgagt ggtgtcagtg ttagctacca tgttgtggac atcatccctg ttgtagtgt 2340

tggaatcata ggcggacttt tgggaagcct ctacaatcat gtcctccaca aaattctgag 2400

gctctacaat ctgatcaacg agtaagcacc tactcttcca cattcccaac tggatcatca 2460

aacattcagt tggttctcta tattttaag gcaatgcata tccacacaaa aatgagctta 2520

cttggattag aatcatcttg agacattgat ccaactgtct tgcattttt taagtttaaa 2580

tcctaattcc tatccaaaca tggccttctt atcacattta actgccaaaa aaaaaggga 2640

aactatagat gcaaaatcct gactttcaat ctttgatcct tttttatctt gcaggaagg 2700

aaaactacat aaggttcttc tcgctctgag tgtctccctt ttcacctcca tttgcatgta 2760

tggacttctt tttttggcca aatgcaagcc ttgtgatcca tcacttcccg ggtcttgtcc 2820

tggtactgga gggacaggaa acttcaagca gttcaactgc ccagacggct attacaatga 2880
tcttgctact cttctcctta caaccaacga tgatgcagtc cgaacattt tctccataaa 2940
cactcccggt gaattccaag ttatgtctct tattatctac ttcgttctgt attgcatatt 3000

gggactcadc acitttgga ttgctgtgcc atctggcttc ttccttccaa tcacctcat 3060
gggttcagct tatggctcgt tgcctgccat tgccatggga tcttatacaa aaattgatcc 3120
agggctgtat gcggttctcg gagcagcttc cttatggct ggttcaatga gaatgactgt 3180
ttctctttgc gtcataattc ttgagctaac aaacaatctt ctccttctgc caataacaat 3240
gctggttctt ctaattgccaa aaagtgtagg agactgcttc aacctaagta tttatgaaat 3300
aatattggag ctgaaaggct tacctttcct ggatgccaac ccggagccat ggatgagaaa 3360
tatcactgct ggtgagcttg ctgatgtaa gccaccagta gttacactct gtggagtga 3420

gaagggtgga cgtatcgtag aggccttgaa gaacaccaca tataacggat tccctgtcgt 3480
cgatgaagga gtagtgccac cgggtgggtct gccagtggg gcaactgaat tgcacggctc 3540
tgtcctaaga actcaccttc ttttggttct caagaaaaag tggttccttc atgaaagacg 3600
gaggacagag gagtgggaag tgagagagaa attcacctgg attgatctag ctgagagggg 3660
cggtaagatc gaagatgtgt tagttacaaa ggatgaaatg gagatgtatg tcgatttgca 3720
tcccctgact aacacaaccc cttatactgt ggtagaaagc ttgtcagtgg ctaaggcaat 3780
ggtgcttttc aggcagggtgg ggctccgcca catgctcatt gtacccaaat accaagcagc 3840

aggggtgaga ttataagcaa atttcagtta tttttcttat gcaaatactt cctcctatc 3900
atagtataaa gatgcacaga aatagtcata tggtaatata agcacttggt tagaataatt 3960
atagggtgca aagttatttt acattagaag tgataaaagc attacttaca tcacacttgt 4020
gtccttttg taggtatctc ctgtgggtggg aatcttgacc aggcaagact tgagagccca 4080
caacattttg agtgtcttcc ctcatctgga gaagtcaaaa agcggtaaaa aggggaactg 4140
a 4141

<210> 2

<211> 3781

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> DNA sequence of CLC-Nt2 from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. tomentosiformis

<400> 2

atggaggagc caactcgatt agtagaagaa gcaacgatta ataacatgga cagacaacag 60

aatgaagaag aaagagatcc agagagcaat tcaactgcatc agcctctcct caagagaaac 120
agaacactat catccagtc ctttgccttg gttggagcta aggtctccca tattgaaagt 180
ttagactatg agtaagaaca actaataatc ttatcttttag atcaagtata gcttttcttt 240
ataaatgggc caacagaaat tggatgtcct aattttgtgt atctgcttta ggatcaacga 300
gaatgatctc ttcaagcatg actggagaag aagatccaga gttcaagtat tacagtatgt 360

attcttgaaa tggacactgg cttttttggt cgggcttctt acaggagtga cagcctccct 420
tatcaatctt gcaatcgaaa acattgctgg ctacaaactt agagctgttg tgaactatat 480
cgaggataga aggttgggta gtttttccct atgacagca attcataaag gctactataa 540
ttcttcaata tgattccact agctaagac taagaacaag atcaaagatc acttatttga 600
cttgaattat gttattgatt tgttcataat tgagattgta acaatggta caggtacctt 660
gtgggatttg catattttgc ggggtgcta tttgtgctca ctttgatagc tgcccttctc 720
tgcgtgtgtt ttgcgcctac tgctgcaggg cctggaattc ctgaaatcaa agcttatctc 780

aacgggtgtag atactccaa catgtacgga gcaaccacac tttttgtcaa ggtgcgtcac 840
gcaccaat ttatcagtc tggcaattca ggtagcaggc agattataac gccatcagta 900
tagtattgag atcctgttga cctagatgta taaatagaaa gaatagcagc aaataacaca 960
tttttagcct acatatttat ggaattcaat ctcatctggg aagtgatac tatctttcag 1020
taatcagata ggaagtgtt taagaataaa aagagaattt tatcgaatgc actcatccag 1080
caaggaagat ccatcagttg tatctaact actcttgaac ttccagtagt tcaatcctt 1140
ggtactgtca ctgtaacttg ttttctcct caccattaaa atacaatagc ttccatgaga 1200

ctcagcttat atgtctcaat tgaatatgct atttggtag taacatgaat ttgccctatc 1260
atgaaaataa atggaagtga caaaaataca tatacttaaa agcacatatg tagagacacg 1320
cagactaagg gcaaaggctt acaattttta ggtagttgtg tccagaagaa caaatgaaga 1380
attatgatca caaatttcca cttgtaattg tactataaaa ttttaattt tgagagattc 1440
tgacatgttt gctttccctt tgattgaatc gtaaaagtga aagtgaagt catcagaagt 1500
agattatgat acttaccac tcctttttcc cctaaacaa tctttaact cttcacttac 1560
agatcatttg aagcattgca gcagtttctg ctacttaga ccttggaata gaaggccgt 1620

tggttcacat tggcgttgt tttgcttct tactaggtca aggtggtcca gataattacc 1680
ggctcaaatg gcgctggctc cgttacttca acaacgatcg ggacaggcga gatctcatca 1740
catgtgggtc atcatcaggt gtgtgtgtg ctttccgtt tccagtaggt ggtgtcctat 1800
ttgctttaga ggaagtggca acatgggtga gaagtgcact cctctggaga actttcttca 1860
gcacggcagt tttggtgtg atactgaggg cttcataga atactgaaa tctggctact 1920

gtggactttt tggaagagga gggcttatca tgtttgatgt gagtgggtgc agtgtttagct 1980
 accatgttgt ggacatcatc cctgttgttg tgattggaat cataggcgga cttttgggaa 2040

gcctctacaa ttgtgtcctc cacaaagttc tgaggctcta caatctcatc aacgagtaag 2100
 caccaactct tccacattcc caactggatc atcaaacatt cagtgggttc tctatattta 2160
 aaaggcaatg catatccaca caaaaatgag ctacttggga ttagaatcat cttgagacat 2220
 tgatccaact gccttgcac cttttaagtt tgaatcccaa ttcttatcca aacatggtct 2280
 ttttatcaca ttttaactgcc aaaaaagtt actctataga tgtaaaatcc tgactttcaa 2340
 actttgatcc ttttttatct tgcaggaagg gaaaactaca taaggttctt ctgcctctga 2400
 gcgtctccct tttcacctcc atttgcatgt atggacttcc ttttttgcc aaatgcaagc 2460

cttgtgattc atcattcaa gggctctgtc ctggcactgg aggtacagga aacttcaagc 2520
 agttcaactg cctgacggc tattacaatg atctcgtac tcttctctt acaaccaacg 2580
 atgatgcagt ccgaaacatt ttctccataa acactcccgg tgaattccat gttacgtctc 2640
 ttattatcta cttcgttctg tattgtatct tgggactcat cacttttggg attgctgtgc 2700
 catctgggtc cttccttcca atcctcctca tgggttcagc ttatggctgc ttgcttgcca 2760
 ttgcatggg atcttataca aaaattgatc cagggctgta tgccgttctg ggagcagctt 2820
 cccttatggc tggttcaatg agaatgactg tttctctttg cgtcatattt cttgagctaa 2880

caaacaatct tctccttctg ccaataacaa tgcgtgttct tctaattgcc aaaagttag 2940
 gagactgctt taacctaatg atttatgaaa taatattgga actgaaaggt ctacctttcc 3000
 tggatgcaa cccggagcca tggatgagaa atatcactgc tggtagctt gctgatgtaa 3060
 agccaccagt agttacatt tgtggagtig agaagggtggg acgtatcgtc gaggtcttga 3120
 agaacaccac atataacgga ttccctgtcg tcgatgaagg agtggtgcca ccggtgggtc 3180
 tgccagtgg ggcaactgaa ttgcacggtc ttgtcctaag aactcacctt cttttgggtc 3240
 tcaagaaaaa gtggttcctt aatgaaagac gaaggacaga ggagtgggaa gtgagagaga 3300

aattcacctg gattgattta gctgagaggg gcggttaagat cgaagatgtg gtagttacga 3360
 aggatgaaat ggagatgtat gtcgatttgc atcccctgac taacacaacc cttatactg 3420
 tggtagaaag cttgtcagt gctaaggcaa tgggtctttt caggcaggtg gggctccgcc 3480
 acatgctcat tgtacccaaa taccaagcag caggggtgag attataagca aatttcagtt 3540
 attattctta tgcaaatatc tccctcctat catagtatta agatgcacag aaatagtcac 3600
 atcgtggcaa agttatttta cgtagtaag tgataaaagc attacttaca tcacacttgt 3660

gtccttttg taggtatctc cggtaggtggg aatcttgacc aggcaagact tgagagccca 3720

caacattttg agtgtcttcc ctcatctgga gaagtcaaaa agcggtaaaa aggggaactg 3780

a 3781

<210> 3

<211> 44278

<212> DNA

<213> *Nicotiana tabacum*

<220><223> DNA sequence of NtCLCe from *Nicotiana tabacum*; sequence originating from the ancestor *N. sylvestris*; one start codon

<400> 3

atgaatcacg gaagttgttg ggtcgtcatc caaattgctg gccttgggct cgacgaccat 60

ctcttctccc gggacgttcc tctgacggaa acattgaaaa agaacaagat atgtgcgaca 120

gcagcaaagt cgatagtgat agtggcatcc agataggatc tctgctcgag gaagttatcc 180

cacaaggcaa taataccgct ataatctcgg cttgctttgt tggcctcttc accggtatca 240

gtgtcgtgct tttaacgct gcggtacgtg cgctataggt ctttcatttc tcttttcattg 300

tactattcct cttacttac ttggcctcag tcaatcagcc cctgcctac tttaaattat 360

tgtacatttt atcagaggag tgctctatac atcaaattca cataacttag taaaatatgc 420

tgatattctg aattttaaac ttaccagctt agaacatcca ggtagttca gaaacagata 480

atctaaattg gtctcattta taagtcattt tgttattcaa gacatacaat ttggctcttg 540

ataaaagatt atgcagcgcc cgatgattac ctaatattta tcagcaaccc atgtaattta 600

acaatattgt caccatataa aagagaactg aagagaatgt tcaatttgtg gtcataatac 660

ggatatctcc cttgggttagg ttcatgaaat acgtgatctt tgttgggatg gaattccata 720

tcgagctgcc tcagaggagc ccattggagt acattggcaa cgtgtaactc tagtaccagc 780

ttgtggcggg ttggtagtca gctttttgaa tgccttccga gccactctgg aggtttcaac 840

tgaaggaagt tggacatcat ctgttaaatc tgtattggaa ccagttttga agacaatggc 900

cgcttgtgtc acattaggaa ctgggaattc cttaggacca gaaggcccta gtgttgaaat 960

tggcacatct gttgccaaag gagttggagc tctgcttgat aaagtggtc gtagaaagct 1020

gtcactcaag gcigctggat cagctgctgg aatcgcttct gggtttgttc ccatattatt 1080

cttggttctg aaccatacat ggtacatttt cttataaatt acatgtagcc tgttgtatgc 1140

tttctctttt cccgggaagc ctttttgtaa atacaagtgt gtttgcactc aaaccaataa 1200

actgtaaaaa aggtgaactc ctttaagcaag caaaagcatt agaaatgtaa actagacata 1260

tttctcagat tgagagtctg agagattaga acacgagtgt ttccattaga gagagaaaag	1320
agacttctag atattttctat tatctctgta agagtgaatc cgttcctata caaaaaatag	1380
gccttcatta aatacaagct tgggctgggt actactgggc caaagtaaaa aataaaaaga	1440
atcaccact atcaaatggg cctagtctaa caacccctt caagctggag ggtgacacaa	1500
cccctagctt gcgaatatga aaatgatgag caggcccaag taacactttg gtaagaacat	1560
caaccacttg agaagcactg gagttgtgaa atagactgat caggccattc ccaagcttgc	1620
cacaacaaa atgacagtc agcttaatgt gtttagtgcg ttcattgaaa acttggtttt	1680
ttgcaatgtg gacttctga ttatcacaaa ataaaggaac aggtaaagaa ggagaaactc	1740
caatatcaga caataatttg gtgagccaag acacctctgc aacagcctta ctcattggacc	1800
tatactcagc ttcaattgat gatagtga caacaggttg cttctttgat ttccagctca	1860
ccaagctgcc cccaagaaa aatacaaaaa ccagtgcag acctgcggct gtctgggcaa	1920
gaagcccaat cactgcacaa taaagctgca aagacaagtc tggagagtta ttgcggaaga	1980
ttccaaagtc aaaagtggc ttgaggtatc ttgcaagtg cagggcagcc tgcatttag	2040
gaacacagg agactgcata aactgactca gatgctgaac aacaaaacta aggtcaggcc	2100
ttgtgcgtat caaaaagttt agcttgtgca ttagactcct gtactcttca ggcctgggca	2160
aaggagtgcc aatcttagct tttaacttca cattcaattc aagggggcaa gtgacagaag	2220
agcaattcga ggaatgaaaa tcagccagca aatcatgaat gaacttttc tgatgaagaa	2280
gaacccaga atcagtgtat aaaacctcaa tgctaaggaa gtaattaaga gagcccatgt	2340
ccttaatctt gaactggta ctgagaaaagg acttcaaagc agccaattca gctagatcac	2400
acctagtcaa tatgatatca ttacataga caaccaagat gaccaaggaa tccctagaac	2460
ccttggtaaa aatagagaaa tcattcaagg aacgagagaa gccattagag cacaaggctt	2520
gagataattt agcatactat tgtcttgaag ccagtcttaa accataaaga gacttctgga	2580
gtttgcatac taaaggagca gaagaagag gaggaacagt taggcccgtt ggcagcttca	2640
tgaatacctc ctcatcaagg tccccatgta agaagacatt attcatctt agttgaaaga	2700
ggggccagtg ttgtttaaca gctacaacaa taagagtttt gacaatagac atattgacca	2760
caggagaaaa agtttcatta aagtcaatac cctcaacttg agtgacctag ctttatatct	2820
ctcaatactt tcattagccc tatatttaac ctgtatacc cacttacaac tagtaggttt	2880
cttgccagga ggcaattcaa caatgtccca agttctgttg gcatccaagg cctcaaattc	2940
acatctcatg gctgcctgcc attcaggaac agctgcaacc tgagagtaag aataaggctc	3000
aggaacatga agttgactaa gagaaggagc attagaaata gatctggagg gaggaggaga	3060

agaagtggag gtgcagacat aactcttgag atagttggtt ggattgtgtg gcacggaaga 3120

tcttctcaaa gcaggaggag gtacaagaga gttagaataa tgagaaggag aagagatgga 3180

agtgggaaca gagaagattg agaagcagta gaaggagaaa gtgaaggaga tgaaggagag 3240

gaagaagacg gaaaggaaca ttcatcaaaa caagcagaaa agggaaaggg gaagacttga 3300

ggtactacat gagaggattg aaagaaagga aaaatggtgt tcataaaaaa tgacatcttt 3360

tgatacaaaa caggtgttat tctgaagatt aaggcgcttg tagccctttt tggcaaaagg 3420

gtagccaatg aaaacacaag gaagggacct aggatgaaat ttgttttgtg aggggtggtg 3480

acagttgagt aacagaggca cccaaaagct ctaaggtggt gataagtagg gtggaagaat 3540

gaagcaattc atagggactt ttgtgattaa gaagaggaaa aggaaatctg ttaattaaat 3600

atgtggcagt taaaaagcag tcaccccaaa atttaagtgg tagatgagac tgaacataa 3660

gtgacctagc agtctctagt aaatttctgt gttctctttc tacaatacca ttttattggg 3720

gggtgtgagg acaggaggtt tgggttacta tccctttttc tgaaaagaaa aggcaaccag 3780

aagaactaga tcccagttcc aaagcattat cactcctaac agtttgaact ttagattgga 3840

attgggtttc aaccatagca atgaaaacct tgagcaaatc aaaggcattg cggcacccat 3900

taaatgtgtc caagtagccc tagagtagtc atctacaatg gttaaaaaat acctagaacc 3960

attataggta ggagtagaat agggtcacca agtatttatg tgtattagct gaaaaggctg 4020

ggtggagtga atagaactat caggaagga caacctggtc tgcctcgcta aaggacaaac 4080

cggactagtgaatgacctt tggagacag ttgcaatta agaccagaaa tgcatttcat 4140

tttatagaag ggaatatggc caagtttgta atgccaaca acatcatctt tattcacatt 4200

atgcaaagca gtactagtat ttacaattgg agtatcatca ggtacagaaa taggagcaga 4260

aactgaatta agcaaacaag aaataaggaa attagaaaga ggtaaaggag atgatgttg 4320

aggcctggca ttctgaaata gttttagag tccattgtcc aatctacca gaaccactgg 4380

cttcctcact gaagggccct gtaggtaca agtagccttg gtaaatgta caatatcatc 4440

atcatgggaa agtaatttgt acacaaagat gagattatat tgaaaactag gaatatagag 4500

cacattataa agaatacagt caggaacaa ggctaaggaa ccaatattag tgacctaac 4560

cttatacca ttaggaaggg agacaaggta tggtagga agtggttgaa cattaaaaa 4620

acaaatgttt aaggagggtc atgtggtcag atgccaggg tctattactc aaactacact 4680

atctatcata gtcagcataa atgcaccata agacaaccct tgtgaggtaa taactacca 4740

gcaaagttag tagaagcaag atagttggtt gaagaagtag atgatgctga tgaagacagt 4800

tgagattgtt gaagtaacat tagctgagaa tattggttct tggtaagacc aggaactgga	4860
taggactgtt caggagcaga ggtaccttca ggaccagctg acattgcaga accaccagag	4920
glatccacct cagcatgggc aacagacctt ctgggaggaa gagatctatt tgacttgaaa	4980
tttggaggaa agccattgag cttatagcac ttatcaatgc tatgtccggg tttcttacia	5040
tagtagacat gtgaagctca aaagatccct tagaggtagt accggacctt tgaggttcaa	5100
aatttatatt aggagaggga ggaggcctgg atacaccaac actgaaagaa gcagaatttg	5160
aggcatattg agttctagca aaaatttgc tttgcttctc atcagatagc aaaatcccat	5220
atacattacc aatggaaggt aagggttca tcatgatgat gttgcttctt gtttgacat	5280
aagtatcatt cagtcccata aagaactggt agaccttttg ttcctgtct tcagcagatt	5340
tacccccaca agtacacatt caaactctcc cggcagacaa agatgcaata tcatcccata	5400
gtcgtttaat tttgttgaaa tatgatgcta tgtccatgga cccttgggaa atatgagcca	5460
gttcttctt tagctcaaag atcctagtag ctctcttcta actcagtcca aatattctta	5520
gcaaactcag agtattcaac actcttggat atttcttgt acatagagtt agtcaacaa	5580
gagaccacaa ggtcattgca acgttaccac tgtctggcta gaggagaacc ttcaggaggt	5640
ctgtgagaag taccattaat gaaatctagc ttgttacgaa tagacaaggc aactaggaca	5700
ttacgtctcc aattgccata acagcttcca tcaaaaggac cggaaactaa ggaagtccc	5760
agcacgtctg atggatggac atataagggg cgacagggat gggtataatc atcttcatgg	5820
aaaattaggc gtaagggagt agaagaagtc gcatcagcac tgggtgttatt atcatttgcc	5880
atTTTTTTca acagattgtc aatcaacaa cacaatacag atacacatat atagattgtg	5940
agaaagcacg agagaaaaat ctatattatt gatattctat ttaattataa tacaatgagc	6000
cctatttata caatacatat catactcta ttctatgtgg gactaggact aattcatatt	6060
atgtacataa ctatctaaca ctccccctca agccggtgca tacaatcat atgtaccgaa	6120
cttgttacat atgtactaa tacaaggacc agtaaggac tgggtgaaaa tatctgcaa	6180
ctgatcattt gacttcacaa actttgtagc aatatctcat gagagtatct tttctctgac	6240
gaaatgacaa ttaatctcaa tgtgtttagt tctctcatga aacaccggat ttgatgctat	6300
atgaatggca gcttggttat cacacatcag ttccatcttg ctgacctcac caaatttcaa	6360
ctaattaagt aaatgtttga tccaaactag ctcaacagtt gtcacagcca ttgctcgata	6420
ttctgtctt gcactagacc gagcaaccac atttgtttc ttgtcttcc aagacaccta	6480
attacctct actaaaacac aatatccaga cgtagaacat ctgtcaaaag gtgatcctgc	6540
ctagccagca tttgagtacc caacaatttg ctcatggcct cgatcttcaa acaataatct	6600
gttacctgga gctgatttta tatacgaag aatgcagaca actgcatccc aatgactatc	6660

acaaggagaa tccaagaact gacttaccac actcactgga aaggaaatat caggtctaata 6720
 cactgtgagg taattttaatt taccaaccag cgcctatat ctagcaggat cgctaagcgg 6780
 ctccccctgt cctggtagaa gtttagaatt ccatccata ggagtgtcaa taggtctaca 6840
 acgtgtcatt ccgtctcct caagaatgtc taaggcatac ttcctttgtg agataacaat 6900

acatgtgcta gactaagcga cctcaatacc tagaaaatac tttaatctgc ccagatcctt 6960
 agtctgaaag tgctgaaaga gatgtgttt caacttagta ataccatctt gatcattgcc 7020
 ggtaataaca atattatcaa cataaaccac cagataaata ctaagatttg aagaagaatg 7080
 ccgataaaac acagagtgat cagcttcact acgagtcacg ccgaactctt gaataactgt 7140
 gctgaactta ccaaaccagg ctgaggaga ctgttttaga ccatagaggg accgacgcaa 7200
 ccgacataca aggccactag actccccctg agcaacaaaa ccaggtgggt gctccatata 7260
 aacttcacct caaggtcacc acgaagaaaa gcattcttaa tgtccaactg atagagaggc 7320

caatggagaa caacaacat ggatagaaaa aggcggactg atgctatctt agccacagga 7380
 gagaaagtat cactgtaatc aagcccaaat atctgagtat accctttggc aacaagacga 7440
 gccttaagtc gatcaacctg gccatctgga ccaactttga ctgcatacac ccaacgacaa 7500
 ccaacaataa atttaccga aggaagagga acaaaactcc aagtaccact cgtatgtaaa 7560
 gcagacatct cgtcaatcat agcctgtcac caccctagat gagacagtgc ttcacctgga 7620
 tggaaataga ggacaaagat gatacaaatg cacaataggg tgatgacaga cgatggtaac 7680
 ttaaaccgac ataatgggga ttagcattta gtgtagaccg ttcaccttcc cggagtgcga 7740

tcaattgact aagaggagac aagtccgcag tattagcagg atcaggtgca ggacgtgaat 7800
 cagctgggcc tgatgctggg cgcggacgac gatgataagt taggagtggg agagctgtag 7860
 aaggttgaac tggactaggc agtggaactg aagctatatg tgggtggaact ggagctatag 7920
 gtggtggagc tggagctgta ggtgaagatg aatgggagat agtgactgaa tctccaaaag 7980
 atggaactgg tagcacctca gatatatcta agtgattacc tggactgggt aagtatgatt 8040
 gggtttcaaa gaaggttaaca tcagcagaca taaggtacca cctgaggtca ggagaatagc 8100
 atcgatatcc cttttgtgtt ctgagtaac ccaaaaatac gcacttaaga gcacgaggag 8160

ctaatttate ttttcttga gtaaggttat gaacaaaaca cgtgctcca aaggcacggg 8220
 gtggaagaga gaacaaaggt aagtggggaa acaagacaga gaatggaact tgattctgga 8280
 tagctgaaga tggcatacga ttaataagat agcaagatgt aagaactgca tcccccaaa 8340
 aacgcaacgg aacgtgagat tgtatgagta aggtacgagc agtttcaata agatgtctat 8400
 tctttcttcc agctaccga tttgttggg atgtgtatgg acaagatgtt ttatgaataa 8460
 tcccatgaga gttcataaac tgttgaaatg ggaaagacaa atactctaag gcattatcac 8520

tacgaaatat gcggatagaa accccaaatt gatTTTgaat tTcagcgtgg aaggtctgga 8580

aagtagaaaa caactcagat cgatttttta tcaaaaatat ccaagtgcac ctgtaataat 8640

catcaatgaa actgacaaag tagcggaatc ccaaggtaga actgacctga ctaggacccc 8700

aaacatctga atggactaaa gtaaaaggTg actgactctg ctcgattatc aagacggcga 8760

gggaaatggg agcacgtatg cttaccgagc tgacatgact cacactctag agtggacaag 8820

tgagataaac cagataccat tttttgaagt tttgacaaac tgggatgtcc caaccgttta 8880

tgtaatatagat ctggtgaatc agtaacagga caagtTgttg aagaaagaca agatgtaagt 8940

ccatgtgatt ttgcaagaat aaggtagtaa aatccattta attcacgccc ggtaccaatg 9000

atccgccctg tactgcgttc ctgtataaaa acaaggTcat caagaaataa aacagagcat 9060

ttaagtgatt tggctaagcg actaacggct atgagattaa aaagactaac gagaacataa 9120

agaactgaat ctaaaggtaa ggaaggaagt ggacttactt ggcttattcc agttgccatg 9180

gtttgagact cgttatccat tgtgactgtt gggagtgatt gagaatatga aatagtaatg 9240

aaaagagatt tgttaccaaa aatatgatca gatgcacctg aatcaatgac ccaagactca 9300

gaggttgaag attgggagac acaagtcaca ctactatctg tttgagcaac ggaagctatc 9360

cctgaagatg tttgtttaca tgttttgaac tgaaggaact caatataatc cggtagagaa 9420

accatccaac tcttcgtagt attggattcc attttgctac aaccaatttc tcaaattctt 9480

gattacaact tgtgtggTta accttggaaT gccaaatcag aacacccctt tttttttttt 9540

ggaaaacatt gttcactcgc tggaaaataa aaaaggTtgc cggaatttga tgaaacttga 9600

atagaccgac tcggaataat gtcctaagaa ggctgtccaa aaggagTttt gtcagaaact 9660

gaccagaagg aggtccacgc accggcgcgt ggacagatct cgccgaaaaa aaaaatcact 9720

ttggttggcg cgtgatggcg cgtgggtggg gtttttccgg tcgggttttg tggggtttgc 9780

tccccggag atggagaaca ctgtggtggt gttggtttat gcacaacact ggtaaaaagt 9840

ggttttgatg cgaacagcta ctcaggtcac caaaaaatTg cacggtgacg actgatttct 9900

tcccggatgt cgttggaaTg acgcacaacg ataattatct caccaatgct ctgataccat 9960

gtgagaaaTgT acgggagaaa aatctatatt attgatattc tatttaatta taatacaatg 10020

agccctattt ataagactag gattaattca tattatgtac ataactatct aacatagatc 10080

aaataggcat gcaattcaca ataatggtga ataaaaTgat acgaagttac ccagctcttt 10140

tcgcatcga aaaggagaaa atagccttca atcacaaacg agaaagaaga atctccggct 10200

tgacagtaga cgacttcgaa accctagctc gagatgaaaa ccacaaaatc cccaaatcac 10260

attaccaacc aaacaatttg agatcacaaa tgttgaatat gtgagaatcc gactaagaaa 10320
 tcaacaaaaa atcaatagaa atggttgaag aataccgact tgaaccctaa atgagtcaga 10380
 catcacctag aatgaaatac accttcgaaa ttgacgaaaa caggaccggt tgaaagcgga 10440
 gaacgtgcc a tagaaggatc tacgctctga taccatgtaa acttgacata ctctcagat 10500
 tgagagtctg agagattaga aaacgagtgt ttccattaga aagagagaaa agagacttct 10560
 agatatctcg attatctgtg taaaaatgaa tccgttccta tacaaaaatt aggccctcat 10620
 taaatacaag attcggccgg gtattactgg cccaaagtaa aatataaaaa gaatcaccca 10680

 ctatcaaagtg ggcctagtct aacaagaaaa ccaacaaata gtccccccc cccccccaa 10740
 aagataccac tgaaatgaca ccgggtgccc aaaaataaag cagcttactt ctgactttg 10800
 agaggaaactg caatccttat cgggttgaga ggaactgcaa tcagctataa gtagcttatt 10860
 aatttccagt gcctgcattc tgccaagtac tatgatatat ttctgaagct ttgtttccc 10920
 agttcctttt tcagacgttt gctgtcaata aagttgagcc agccaacttg gctcccaca 10980
 gctactaatt ttgtccaagc ttactctatg ggagaagtta aatttccaa attccttgag 11040
 cggaaaatga aaaaaggact caaagtgtca tattatgcaa ctatctaaag aaaaatactc 11100

 aattgaagtt tagataagaa aagtgaatgt atattgatgt agtctccgtt aggtgagaag 11160
 cgtatcactt acccagcaac atatggacct aacattttac tagtgaagtt ttcacattgt 11220
 atcaaaaagt caacaaacgg aaaggtgact aatcctaaaa tgttatttca catatatggg 11280
 cacacggttt gtcaaccttc tcatacgtgc attatttggt ctctatcttt ctatttcac 11340
 cgatataacc aatcggttatt gtaaattcta taatgcctgt gggttacttt gtcttttagt 11400
 acaaatgaca tttaggataa ccatgtagtt attgacttat ttcacttgag gtctcttcca 11460
 attatgtagt agtagagtg tgagatatgg atatgttacc ttctaaaaa aagagtgtag 11520

 agatgcggat agtttgc tag ctggcttttg tctcccttca agttgaatta gcaaaagctt 11580
 gtctcataag ttggatagct agacaagaaa aactccaaat tactttatgt agagtattct 11640
 taagcttgag tcgcgagttg gaaactggaa ttatgtaaaa aaacctggaa ttatttggtt 11700
 gagcctgctt tttagttttg tcaatatttc cagtatctaa cccaacatgt ttagagtgat 11760
 tcccggagag cctcagtaca aggcatcttc agagtcttta tgagagtcca ggaaggggca 11820
 cacattctgt agaggtatag tctgttctt attttcaggg ttgaactagt tctttagaag 11880
 ttacctaggc ttctaattt ccaaatctt gccaggctct ttttggtga agtacttgaa 11940

 gttaataaaa tcaaatttta atttctaaca taccctgaga aatttattca caaattcaac 12000
 tgggtgacttc tgatgcagaa acataagcaa ctgcttatgg gttcatatgt tctgcaatt 12060
 ttattgttga catggattgg cttcatatgg tttgttctt gcaattttat cgctgacact 12120

aatcccttca tatggtttta tgtggagtgt taaatagagg ttaagagaca agaagaggct 12180
gaaaaagggtg ggcagtttcat ttgttagtag actactctat ttactaagag atatgatgtc 12240
ccatacatta ctcgaaattgg ctccgaatcc agattccact tctttgccga gtttccttat 12300
tgtacatagt tcgactcgtc aagggaatt cacttccttt gactgaataa tgctagtttg 12360

agtagtacct tacattaaat ggaccattta gttctatcta cttagataga tagactgggtc 12420
atcaactagt tgcaaataca atgacaactt tgccatgttt gcagagtcac ctgatgaaga 12480
agtacctcaa ttagtagaac atttcttgaa tgttctacag tattctctat gcctacatga 12540
ccacatcact tttccttttg cgttttgaga acttgaactt ggtgagcggg ggttccccag 12600
gaatggcatc ttgatggcag atgaccattc tgccttgtc ttagctaatag cttcttgcac 12660
tgcctcacta gatttattat accttaaaa aatgtttgcc attgttctgc cataatagaa 12720
ggatgtaccc agctgggtgt tcaaaactaa tgaaatgctt tacaattgtc gagtccataa 12780

ggatgatttg tggaatcaga tctcaacaa tttttttga ggaagaaaa taccaaaggt 12840
tttttctgtt tgttggaaga ttaaaaatcc tttaaatgg aaagatttat gaacttaatt 12900
cagcgttttt gtggccattg ctggaaaaga gaaaaacaa tggcacttct tcgagtttgc 12960
ttatccaaaa aaaagaagaa gagaatgtca cgtaatgcaa tttcatctta ggaaactttg 13020
caggagaaaa gcaagagtga taaaacagaa ctatttgttt ttttaacaa gttgttgtga 13080
cctatttctt gtcattctta ttgtctaata agctaagtga ctatagttcc tgtactatgg 13140
tttgttttga cttaatcgg ggatgttcaa tgagcatttt cttgtttttt ctgctttcag 13200

catctgctgc cttacaggaa ttcatTTTTt ggaaatttac ttcttgttct gctaacattt 13260
tcctgttata tctgtcagt ctttttctct ccatggttat actgtttgtg tcactttaaa 13320
ctctccttgt tttctacttt aaaggattta atgctgctgt cgggggctgt ttctttgctg 13380
tggaatctgt gttatggcca tcacctgcag agtctctctt gtccttaaca aatacgactt 13440
caatggttat tctcagtgt gttatagctt ctgtagtctc agaaattggc cttggctctg 13500
aacctgcatt tgcgggtccca ggatatgatt ttcgtacacc tactggtaat ttggacttc 13560
tttctcgagt ttgattctta aatacaattg tacccgtcac ttacagcaac aactacattt 13620

caacagctag ttggggttgg ctacacagat catcactatc catttcaatt catttagtcc 13680
catttctttc gaattttgag tactttggga ttctataata tcaaggttct ttatattttc 13740
tactttgacg tacaatctc taaatagatt aaagaagact cctagagaca ctggcctaata 13800
gcaaatgtac caccatgaat aaactttaat ctgaaatagc tggtatctta tataaggacc 13860
cttagcttta attgtgttct atattgatct tttgggacaa cttccttcca atattatgtc 13920
ttacttatac agttatactt atccttaagc ctactcttt agagtggta tcctaattc 13980

aagcttttgt tggcaccata gctagtttgg ttctaagtaa aaagttactc tttagagtgg 14040

taactttttg tcaattttct tagtgaaaat ataacctctg tgacaaatct accaagtata 14100
aatccaattt ggttctatgt catccttgta gtttatccaa gtcaatgctc catcactctt 14160
acaaaggttc atcgtatgac taatcttttt tggagaaagg taacagtttg tattgataat 14220
aagatcagcg ccaggtttgt cattagtgtc aatagctgta cgtacaactc caaaagagca 14280
aaagacaagc acctgatgta aggtaaatta caagctgcct ataaaatcta tcagggtgcc 14340
tatctcacta aacatttctt gtttacacca aaaaaataaa acaaggaaag acaatccatc 14400
ttaatcttct gaatggagtt tctttttcct tcaaaacatc tggagttcct tccgttccat 14460

gcaatccacc atatacaagc tgggatgatt ttccatttgt ctttatecat ttcttctacc 14520
aattcccttc caattgatta gaagttccaa tgtggttcta gatatgacct aattaactcc 14580
caacagataa aagaagatgt gccacggatt tgtagtgtt ctgcaatgta ggaacaagtg 14640
agcattactt tctacttctt gtccacaaag aaaacatctt gagcaaatct ggaaacctct 14700
tctttgtaag ttatcatgtg ttaaacaatgc ctttttcacc accaaccaga caaaacatga 14760
tactttggga ggagttttaa ccctccaaat gtgtttccaa ggccacacct cagttgttga 14820
aacattagga tglagagtc agtatgtctt ttactgaaa atgcacctt tctattcagc 14880

ttttaaacta ctttatctat ggtctgtgat gtacccttga aaggttcaag agtttggagg 14940
aagatagaaa ctctgtttat ctcccaatca tccaaagatc ttctaaagtt ccagctccat 15000
ccttgtgagc tccagactga cttaccaatg cttggctttg aagacttaga gagaataagt 15060
caggaaaata tctttcaacc ttcttgcctc tatccgttga tcttcccaaa aagatgtctg 15120
caaccattg ccaatatgta tcttgatatt gctactgaaa gatttctttt ggtggcagga 15180
ttactctcat taacaatgta cttgacaatc tccatacata ctaatgtctc ttaccctct 15240
tgccattaag gttgtaaaga gacttgtcaa attaagaaaa ggtttcctat ggaactgttt 15300

caaggaagga acctccttc ctttgggtcaa gtggagttaa gtcataat ctaggaagtg 15360
gaggcttggg tatgaaatag ctgcaaatc agaaaaggag catcttattt aatgatcac 15420
ggaaatgtgc caaaaacttt aaatatctgc acagcatatg gttgtagcaa aatttgaatc 15480
ttctgtcaa tgggtctcat gtccagtga taccctgat ggtgaaagt tctgaaggg 15540
aagcaggaac ttattggaag aattggcatc taacactcag ctttccgtg ggtcatagcc 15600
cattgaaaat tgagtgccea gatttataa gttttgtctt aaactgacga tgcagttgca 15660
caacatacga caaactaagg tgggacatca tcttcttcgg aaggaatttt gaggattaag 15720

agatagagtg gttgattcag ttgcaaatga agcttcaagg gttcaatatc atccaggaga 15780
 caccggattc tgatagataa aacaacagaa agatgagcac tactttgtta ggcttgttac 15840
 aagttgctat cgtctttctt atctcggtag acaatttaga tttgggaact tagttggaaa 15900
 agcagagtgg ttgtttttgt gaatagcatc agacaaagct tctgagctgg tacgacagaa 15960
 aactcaacag ggagaataga agactgtggt tcacaatttc tgcatgcatc ttgtaggtta 16020
 tttggtggtt aaattattta atgttttgaa gggaaggtag aacatgttca taggcttaga 16080
 ttcaaatgtt tgiatttttt tggctctttg gtgagagatg ctgaacgtaa atgacatagg 16140

 cagctgacta taattttctca gctccttgct ttttaaattg acaggcactg atatgtacat 16200
 gtgaacatcc aacacttttg tgggtccgtt ccgatgaata aagaacatta atcacttact 16260
 gatcaggagt aatagtttag gagtcttaga atttttgtac ataaaatgaa ccaaaaagaa 16320
 gatcggaatg agaacatgtt tctttttttg ttttttcttt ttcgtgaaaa cttcaataac 16380
 acttctgata gaatagctag gtccatttga attcctttgg agacccttac acaaccaatg 16440
 aatgacaagt atagcatttc taactccctc ccacacgtat aaccagatt ttagggttta 16500
 gatgtggatc tgatttgacc ttattgcctt tttttgtttt tgttcttttt gaagtagaga 16560

 gtgaggaggc tcaacaatta attcggctca acgggctaatt gattggactt acatgctacg 16620
 acaatgttag gagagagaga gagagagaga agcccagagc agttacatga gttaagaaag 16680
 agaagtcctc agcgatagaa tatgaagaga gaaagcgggt gtgctaacag gtcctctgaa 16740
 gtttggtctt gagcatccaa ctcaaacct taaggcaatg agtagagtag cccaggacca 16800
 tttaaattgc tgttgaaaac cttacacaac caataaggga acaagtgtaa cattctctta 16860
 caacctacc gtcttataag tcagtgtctt aatttagcat aaaatcaaag tgaggcgatc 16920
 tacaatgaaa tgaagtaaat aactgataaa tacaagaat gttaattctc caatatagcc 16980

 tgaatgttcc cagaacaaaa taaactagtc tcaggattta tcattaacat gatgttcctc 17040
 ttatttttag tgattaggaa ggttaatcaa ggtataaatt ctttctaatt tgtatcgtct 17100
 agaattatct atctaacaaa ttttcagatt accggttcaa aagaggaata tattttgcat 17160
 acaacgttac cataccttac aaaaggagaga tgaacatttt tttattttat tattgtcctt 17220
 tttttcaatt agggattatg cagtcttcct ccacgtgata ttactcttag aatcacgttt 17280
 ttgtcattgc tattacttaa tgttgtaagt acaaatgtgt tttgaactct ttttggtatg 17340
 taatatttag ttaatttttg gtttccattt cagagctgcc gctttatctt ctgctgggca 17400

 tcttttggg cttagtttca gtggcattat caagttgtac atcatttatg ctgcaaatag 17460
 tggaaaaat tcaaacgacc agcggcatgc caaaagcagc ttttctgtc ctgggtggtc 17520
 ttctggttgg gctggtagct ttagcatatc ctgaaatcct ttaccagggt tttgagaatg 17580

ttaatatTTT gctagaatct cgccactag tgaaggcct ctccgctgat ctgttgctcc 17640
agctttagc tgcAAAATA gtaacaactt cattatgtcg agcctctgga ttggttgag 17700
gctactatgc accatctcta ttcacgggtg ctgctactgg aactgcatat gggaaaattg 17760
ttagctacat taictctcat gctgatccaa tctttcatct ttccatcttg gaagttgcat 17820

ccccacaagc atatggcctg gtatgaattt gtcttttgtt agaagtagca ttacatatct 17880
ggataagtga gtttttatt attgaaaagt aataacagga gagcaagaga atatagcacc 17940
caaatctact tctttctct cttctattct tctgaaattc aaggctcttt aactcctcca 18000
cggcctgtct agttattgat cctgtagact taattcacat aggttttagga cattcaagtt 18060
tatccaaact tcgtgaaaag gtttctaatt tttttacatt acagtatgag tcgtgtctac 18120
ttgagaaaca tatcactcca tgtttctata gagtctgttt tctcctcagt ttattttgat 18180
atatggggtc ctattaagac agttcaacct tggattttca ttatttttgt tgtttcattg 18240

ataattattc aagatgtact tggattttct taacaagaga tagttctcag ttgttttttg 18300
tgttcttaag tttttgtgt gcaatacaaa attagtttga tgtctctatt tgcatttttc 18360
ccaatgataa tgccttagaa tattttcttc tcggtttcag tagcttatga tttctttaga 18420
aactctctat cagaaatctc aactgagata gatgagagga agaataagca tatcattgag 18480
acggctcgta cctttctcat tcagtcacct gtcaagctta gtttcttggg cgatgcagtt 18540
tcacgtcctt tgattagatt aattggatgc ctcatctgct atccaaaac agattcaact 18600
ttcgatattg tttcctcgct taccittata ctctctttcc ctcgagcttt tgggagcaca 18660

tgttttgttc aataacatag ctccctggaaa gtgaccagcg caaccgacaa gcaaggcctt 18720
cttaatatag aaggagggca tatgtatttc tagccacgag ggagaaagta atattgtaat 18780
caaaccacaa tatctgagta taacctttgg caatggcgat caatttgatt atatggacca 18840
actttgccta catataccca ccgatagatt tacggggagg tagagaaata agctcccaag 18900
taccactaat atglaaagca gacatctctt tgatcatagc ctgtccttgt ggacataggg 18960
atagaaattg aggactaaga tgacacaaaa gcataatgct gtgatgataa acgatgataa 19020
ctcaaatcaa tatgatgggg atgggaatta agagtggatt gaatatcttt gcggaatgtg 19080

attggtagac taggaggaga caagtccgca ataggtaaaa gatccagtac atggaatgaa 19140
tcttctggac atgatgttgg actgacgtca atgataagtc aagagtgggt gagttgcaga 19200
acatggaact ggagctgtag gtgacataat cgaagtgtga gggggtggag ctatagagga 19260
aggtgaagga gagatagta ctgaatctcc aaaatatgaa accgtaata cctcaaaaaa 19320
tgtctaagag atcatttga cctatgaagt atggttgcgt tttaaagaag gtaacatcag 19380
cagacataag gtaccgcgga aagtcagggt aataacattg atatccttgt tgcgtcctcg 19440

agtaacttag aaatacatat ttgagagcac ggggagctaa cttatctttt ctggagtaag 19500

gttataaaaa aacacatgct cccatagaca cgaggtggaa gagagaaagg tgagtgggga 19560

aacaagacag agtatgaaac ttgattcttg atagttgaag atggcataca attaataaga 19620

caataggatg tgagaactgt atccccacgt aaacacaaca gaacatgaga ttgtacgagt 19680

tgggtatgag cagtctcaat gagataccta ttcttctttt cagctatccc attttattga 19740

gatgtgtatg gacaaaatat ttgatgtatg atcctatgag agttcatgaa ctgctgaaat 19800

ggagaagaca aatactctgg ggcattatca ctatgaaatg tgcggttaga aaccccaaat 19860

tgatttttga tttcagagtg aaaggtctga aaaatagaga ccaactcaga ttgatttttc 19920

atgagaaata tccaagtga cttggaataa tcatcaatga aactgacaaa gtagcagaat 19980

tccaaggtag aactaactcg acaaggacct caaacatctg aatggactaa agtgaaaggt 20040

gactctattc gattatcaag acaccgagga aaatgagagc gagtatgcct tctgagcgga 20100

tatgactgac gccttagagt ggacaagtga gacaaaccag gtaccatttt ctgaagtctt 20160

gataaattgg gatgtcctaa ccgtttatgt aataaatctg gtggatcagt aaaaggacaa 20220

gctgtaaggg gacaaaaata ccaaatattt ccagaagatg gcaaaactaca acagaagaag 20280

caactacatt aacaggctca ggatatgtga tgaaatgagg acaaagagtt gatcaagaag 20340

gagattctgg aattctacca gaacttatat agtgaaaatg aaccgtggag gcccagtga 20400

aattttgaag gcatctctc actaagcata gaagagaaga actagtggga agctccattt 20460

gaagaaatag aggtgcttga agctttgaaa tcatgtgccc ctgataaagc accaggtcca 20520

gacggcttca ccatggtttt ctttcagaaa aattgggata ctcttaaaat ggacatcatg 20580

gccgcactta atcactttca ccagagctgt cacatggtta gggcttgcaa tgccaccttc 20640

atcgcttaaa ttccaaagaa aaagggtgct atggagctca gagactacag atctattgac 20700

aaactagtct cgggggaaca aaatgctttc atcaagaaca ggcacatcac tgatgcttc 20760

ttgattgcca gtgaagtgtt ggattggaga atgaaaagt gaaaaccagg cgtgttgtgc 20820

aaactggaca ttgaaaaggc ttttgatcaa ttaagatggt cttacctcat gagtatcttg 20880

aggcagatgg ctttggggag aaatggataa gatggataaa ctattgcatt tcaactgtca 20940

agaactctgt tttggtgaat agtgcccca cgggtttttt ctctgcca aagggcctaa 21000

ggcaggggat ctctctccc ctttctatt cattttggcg atggaaggac tactaaaaat 21060

gttgagaag gctaaagcaac tacaatggat acaaggcttt cagggtggaa ggaatcctgc 21120

cagctcagtt acagtatccc atctactctt tgcggatgat actcttattt tttgtgttac 21180

tgagagatca caagcacgaa atctcaacct gacgctgatg atcttcgagg cactatcagg 21240
 actccacaac aatatgataa agagcatcat ataccctgtg aatgcagtcc ccaacataca 21300
 ggagctagca gacatcctat gctgcaaaac agatactttc ccaacataatc ttggacttcc 21360
 ctitgggagct aaattcaaat caaaagaagt ttggaatgga gtcctagaga agtttgaaaa 21420
 gaggcttgcg acttggcgaa tgcaatacct ctccatcggt ggcaagttaa ctttaatcaa 21480
 tagtgtactg gacagtcttc ctacatacca catgtctttg ttcccaattc caatctcagt 21540
 cctaaagcag atggacaaac tcagaaggaa gtctcttacgg gaaggatgca gcaaaacaca 21600

 caaatttcca ctagtgaat gactcaaggt aactcaacca aaattcaaag gaggcttgag 21660
 catcagggat ctacaagcac acaacaaagc tatgctctta aaatggctct ggagatatgg 21720
 acaggaggaa tctaggctat ggaaggacat catagttgct aaatatggag cacacaatca 21780
 ctggtgttcc aagaaaaaca acactcctta tggagtgggt ctgtggaaga acatcagcaa 21840
 ccactgggat gaattcttcc aaaatgtaac tttcaaagtt gggaatggaa ctcgatttaa 21900
 gttttggaag gatagatggc tcggaatac accttgaaa gacatgttcc ccggtatgta 21960
 tcagattgcc ttgaccaaag actccactgt tgcataaat agagacaatg gcacttggtg 22020

 cccattttca gaagaaattt gcaggattgg gaggtcaaca gcctactcac aatgttaagc 22080
 tccttagaag gtcataatat cgaagatcaa cagcctgaca aacttatttg gggaaattct 22140
 gagagaggca agtacacagt caaagaatga tacattcacc tctgtgacca gaatccaata 22200
 atagataact agccatggaa acacatctgg agaactgaag tgcctaccaa ggtgacttgc 22260
 ttcacatggt tgactctaaa tggggcatgt ctactcaag acaacttaac caagaggaat 22320
 atcactactag ttaatagatg ctacatgtgc caacaacagt cagaaagtgt aaaccaccta 22380
 ttcctccact gtcagtgc aaaagacatt tggaacttct tctacactac ctttggtctg 22440

 aaatgggtta tgccacaatc aacaaagcaa gcttttgaaa gttggtattt ttggagagtt 22500
 gacaaatcca tcaaaaaaat ctggaaaacg gtgccggctg catttttttg gtgtatttgg 22560
 aaagaaagga accgaagatg ttttgatgac atattaactc cactctactc cctcaaggct 22620
 gcgtgtttag ttaacttatt tagtttttg gattttatta gctccctgat agtagcatag 22680
 gcttttgtaa atggagctaa ttatcctatc tctttgtac tctttgcatc ttcttgatgc 22740
 cttttaatga atctaattta cttcataaaa aataaaaagga caagtgttg aaggaggaaa 22800
 agatgtgagt ccatgtgatt tagcaaggat aaggtaactaa agtccatttg attcacgccc 22860

 ggtaccaatg atccatcccg cattgcattc ctgtattaaa acagagtcac caagaaataa 22920
 aatagagcaa ataagtgatt ggccaaacga ctagtggata tgagattaaa aggactatcg 22980
 ggaacataaa gaactgaatt caaaggtgag gaaggaagtg gactagctta acctattcca 23040

gttgccatgg ttigagaata gttggccatt gtgactgttg gaagtgattg agagtaagaa 23100
atagtagtga aaagagattt gttaccagaa atataatcag atgcaactga atcaataacc 23160
taagagtcgg aaaaagaaac acaagtcatg ttattacctg tttgaacaat agaagttatc 23220
tccgaagagg attatttaca tgttttgtac tgatggaact caatataagc cgataaagaa 23280

accatccgga tattcaaagt attggatcaa cagcttataa gccaaaagca tccgatacga 23340
gtgccattat aatggatcaa gagagatcaa acaacaaatc accaaatatc ataaacaacc 23400
aagaatctcg ctggaatgtg aacaagatt gaaaaacaac aatglagctc gccaaaaatg 23460
tgcaaagtga tcgaaaaata ttgaatcgtg agtggagaga aataggagct tcaatcgacc 23520
cacacagtac caaaaaatcc aaaaacggtt gtcggagctc aagaaagttg tcaaaaagta 23580
tattgtatgc ttcgaaagta gccgaaaaag gttggaagtg ggatgtgtca actccgaatt 23640
atgatacgag caccacagaa gatcaatttg tgtcaaaact accgaaaaaa atacttcaca 23700

ccccgacgcg tggagtactc gctcgttggg acccttgctg ccaacgtcgc atgtaggatc 23760
agttttcgaa gaatcttatt ggggtttggt cgccggacga tgtcggatct tgtggtgccg 23820
ttggaattcg cacaacctg aaggaaaaga aggttacaca aatcagatct gaaagtcacc 23880
gaaaagacac atggcgattg acttttttgi ctcatagtgt tctcaccgtc gctctgatac 23940
cagttgttgg gctcaactcg tttgaagata ctcttaacat agtgtgatat tgtccctttt 24000
ggaatgtgag tcacttttagc tcggttaagca tactcgtctt tccaactagc ccgaagatac 24060
ttttaacaga gtgtaatat attctgctttg agccaagctg gcgcgggttt catcaaaaga 24120

cctcatacta ttaaaagatc catacacctt atatgtaggc ttctaagttg ctgggacacg 24180
ggtgcgagta cccgacacag gtgcaaactc agaggtcaga tcctttaaaa tgtaaatctt 24240
aagatttggg gatacgaatc ctatgacgga tacgggtgcg aggatccgat taaaaataat 24300
tcaaaaaaat aagaaaataa aaaagtctct aaattatgtg aaattttgtg gaataactac 24360
glatagcttg taaagtgtgg atttatTTTT tattctcaag ttgtagataa gtaaatgatt 24420
gatttcctag ataaggtatg ttattttctt caaatttacc ctagtttggt tcgaatttcg 24480
ggaaattgta tcttgtctcg aatttttctt tctgtctga ttaaactact caaaatcgct 24540

tgaccagatc cggtacggat cccataccca catccacact agtgcgtgt ggacaagggt 24600
gcggcaccta aacttccgtg taggagcaat ttaggttagc tcctaacttt ttcagctatt 24660
aatgtgggac ttttacgcac ctctatcaaa ttccccaata aactaagttt cacgtggtcc 24720
atcatcgcaa tccacgggtc tcttctctta gtttaagtccc acatggccca ttaccatgat 24780
ccacgggtca attttcgtga ttcatcgtgt gccaccacac tcgttagtat ttatggtaac 24840
taaagtlacgc aactagcttt tgcttgtgag cgtgtctcca agctcgtaaa ggtaagaaaa 24900

ccgagccgca tattccatca ctctatcatc accatactcg tcccgcgaaa ctgtgaagat 24960

aaagggtggct ggttgggtcag ttgaactacc tcagagtgac ttggtatagt atttcctttc 25020

ttgtgaatat ttaactcaat tatggactct ctgtgtgata gtcattgaga gccattttct 25080

atatagccgg tgcacacaaa tcatatgtac caagcttggt atatatgtaa ctaatacgag 25140

gaccagtga ggaactcggg aaaatatctg caatctggtc attcgacata caaggccaat 25200

agactcccca gcaataaaat caggggggtg ctgataaata gaattggcgc aatgttgcc 25260

agaaaaattt gaaaatagtg agactaagcc gaattctaca ctacaaaata ggttttaaaa 25320

cacaaccaga aaacaaaaac ttttttgaa attactgttc acatcgaaaa aataaaagtt 25380

gtcagaattt gatgtaattt atatggatag gctcgtaatc actggacgag taagtgtcc 25440

tgaagaagtt ttgtcaaaag gtggccggaa tggtcacac atgccgaaa acttattgta 25500

gctcgccgga accctagttc tggcgggtgc tagaggcgtg tgactttctg ccagactgat 25560

tgactgtggt ttgtcgctg acttttctta acaagatggt agtattggtt ttcgcacaac 25620

aattaccgat gaggagataa cgcaaatcaa tcttgagtcg tcaatcggaa agacgcacgg 25680

tggttgactt tctattttaga tgggactgga atttctggag tttaatcgca caagcgtttt 25740

ggatctgatg gtaatactgg tatgcacagt accactgtag cagtatgaa ccctcaaat 25800

aagacaaagt tgccagaaaa ttgcacggcg atgagatctt tcttccggat gtcaccggaa 25860

tgacgcacaa cgataatttc tcactgaagc tctgacacca tgtgagaata cacgggagaa 25920

aaatctattt ttattacaaa tgataaatg agccctatat ataatacata ttctactcta 25980

ctacatatgg gaataggga tattttactc ctactacata tgagactagg actatttaca 26040

cataactatc taacaagggc tatactctcag atttatgaga atatctacc aacgaccag 26100

agagacgagc ctaatcattt tgcagtggca cagactataa caacaaaaaa cctactcata 26160

atggttaaac caactgatta agatgcttac aggactatct tgagaaatgt acatattata 26220

tagatgcttg agttgcgtcc caatcctaaa tagaagcttt tattcgtaag caagaaggga 26280

agcagcttta cttgagccaa tagctttcaa ggtgcatggt gtcacaccaa ggacatccag 26340

aatttgattt tatagtggga atatcgttta aagataaaaa agatagcgtg cagaagattg 26400

catacattag agatgcaaaa tacggaatac ccatactccc agataatgca gtatgccttt 26460

tgcatgacct actgggttga tggaagcacc tggatgaattt actaggtgtg ttagtgattt 26520

ctgctgcttc ctccccctt ctaaaactgca tactatctaa aatgttaggg gggcagaagc 26580

ccagtcaatc tgactagggt atgttagtgg ttcccgcttc ttctccac ttctaaatgc 26640

gtactttctc aaatttagga gcatagaaac ttaagcagct gcctacctga ggagttgcat 26700
gggaacataa gagaatagac ttacctgtc atattttcca taccttagtt aattacagt 26760
ttatcctgat aatgatctgt tttctggatc taggctgaat cgagattcaa tcgcttttgg 26820
ttgaaaggat gcigctacag atccttagtt tacatcattt tggttcttat tctataagta 26880
cttccctat caactacttc cttctttttt cttaggttat ttgcctcttt aggttgtttg 26940
gaaggaaagg aacagtagat gttttgatgg aatagcaact ccaaaccact tccttaaggc 27000
taatacctg attgccaag tttctccaaa gtccaaaaca cttttttttt ctttcaaaaa 27060

agtacctttt ttttcaaag ttgaggtgtt tggccaagct tttggaagga aaaaaagtgt 27120
ttttgagtag aagcagatgc tcttgagaag cagaagaagt agcttcttcc cggaagcact 27180
tttgagaaaa ataaatttag aaacactttt taaaagcttg gccaaacact aattgctgct 27240
taaaagtatt ttcagattta ttagacaaac acaaactgct tctcaccaa aatacttttt 27300
tgaaaagtac ttttcaaca aagcactttt caaaataagt tttttagaag ctgggctaaa 27360
caggctataa atgtctttta tttttacagc tggagtaccc taacacctgt aaattccct 27420
atacatttt ttcgacttig gtagctcatt aaccctagta taggactctt tgttttggag 27480

ctagcaaact cttttgtttt cctatttttg catcttcttg gtgccattta taatatctct 27540
tcacaaaaaa aaaaaagttc ccaaactatg actacctga gttggtcaaa gcataaccaa 27600
agcatgggca caccagtgtt tgcgtgaatt ttatggatgt tccttacctt tatecttctg 27660
tgcttatgta gcatctgtct tggatcaatct tttctgaagt ctatattgta tttctgtgtt 27720
gcaacatgag ttactgtta atcttactgt ttgacctcaa ttttgggttc tttttgattt 27780
tggaagacat cgittaacag gttggcatgg ctgctactct tgctgggtgc tgtcagggtc 27840
ctctcactgc ggttttgctt ctctttgaac tgacacagga ttatcgata gttctgcccc 27900

tcttggggagc tgtgggggttg tcttcttggg ttacatctgg acaacaagg aaaagtgtag 27960
tgaaggatag agaaaaacta aaagatgcaa gagcccat gatgcagcga caaggaactt 28020
ctttctccaa catttctagt ttaacttatt cttcaggttc accttcacag aaagagagta 28080
acctctgcaa acttgagagt tccctctgtc tttatgaatc tgatgatgaa gaaaatgatt 28140
tggcaaggac aattctagtt tcacaggcaa tgagaacacg atatgtgaca gttctaata 28200
gcacctgtct aatggagacc atatccctca tgctagctga gaagcaatct tgtgcaataa 28260
tagttgatga aaataatttt ctcatgtgtc tgcagacact tggatgatac cagaattaca 28320

gcaagttgcc aagaacagag ggcaatttcc aggaggtagc ttcttggtac atttcaatat 28380
tcttaactga tgaaaaata agggaaattg atctagcatg aaatgaagct aattataagt 28440
tttacacagt agaactggta aaacagggtt ggctggatat tttttgttg aatttttagg 28500

attatatata ttgttttagt tttgtagggt gttttctgat gtgctttttg actcggcaga 28560
atcttaagat gaaatggaag gttgtatcat caaatgttaa ataagggaat atgtgacttt 28620
caaagttaag cacggagtat tttggagtca atagtacttt cctgaatctt ttaggatgga 28680
ggagacagtt tciataggaa taggaaaagg ggacctgatt tcattatttg tgtgtatata 28740

catttgttat ctgaattcgc attactttct aacaaccaac aaaaggaaag tggacattca 28800
atttgagccg gagggagaaa atttaactag aaaatgacct ggccgtgaaa taaaattatt 28860
gatccgtcct ttaactagtt ttcattgatt gcctccttgc ggatgatttt tccaaccggt 28920
agaactactg ttagtcgtcc aaattctgac cccctactat gaataaaaat gtattagtaa 28980
gtttagtggg taatctcctt gagaaataaa ggaacaggag aaatatttta ttgatatatg 29040
ctaagtgttt tacaatagcc ctatttata acaatgttta cataaaccta aagccttcta 29100
tataaatgtg ggacactata catgaactaa ctctaact atccctcaag ctagtgcata 29160

taaattatat atatgcttgt tacatatata attaatttct ctactttttg gtatacttct 29220
tgtatacggg agttatctcc cttttgatta atacaattta ccttatcaaa aaaaaattaa 29280
tacgaggacc agtgagggac ttggtgaaaa tatctgcaag ttgatcattt gacttctcaa 29340
actttgtaac aatattctct gagaatcttc tctctctgta agtgacagtc aatctcagtg 29400
tgttttggtc tctcatggaa cactggattt gatgcaatat gaaggacaac ttgattatca 29460
cacacaagtt ccatctgact gattgctcca aattttaatt atttgagcaa ttgtttgatc 29520
caaactagct cacatgggtc aagagtcatt actcgatatt cggcttctgc gctagatcga 29580

gcaactacat tctgtttctt gcttttccga gagacaaatt acctcctatt aaaacacaat 29640
atccagatac gtaacgtcta tcagaagggt accctgcca attagcatct gtgcgtccaa 29700
caatatgtct atggcatcga tcttcgaata ttagtcattt gtctggagct gattttatat 29760
aacgaacaat gcgaacaact gcatcccaat gactatcgca aggaaattcc ataaactgac 29820
ttacaacact cacaggaaat aaaatatcag gtctagtaat tatgaggtaa ttcaattttc 29880
caaccaggcg cctatatatt gcaggattgc taagaggtc cccctatcc tggcagaagc 29940
ttagcattcg gattcataag agtatcaata gttctgcagc ccattattca tgtctcctca 30000

agaatgtcta aagcatactt cttttgcgaa ataacaacct gaactagacc gagcgacctc 30060
aatacctaca aagtacttca atctgctaag gtcgttagtc tggaaagtgtt gaaagtgatg 30120
ttgtttcaaa ttagtaatac catcctgac attgcgagta ataacaatat catcaacata 30180
aaccaccaga taaatacaga gattaggagc agaatgccga taaaatacag agtgatcagc 30240
ttcactatta gtcatgcaa attcccgaat aattgtcctg aacttacgaa actaggtcgc 30300
acgagattgt tttaaaccat agagacttgc ataagtgaca tacaatacct ctagactccc 30360

cttgagcaac aaaaccaagt ggttgctcca tattaacttt atcctcaaga tcacatgga 30420

gaaaggcatt ctttatgtcc aactgataaa gaggccaatg atgaacaata gccatggaca 30480

ggaaaaggcg aacagatacg actttagcca cgggagaaaa gtgtcattat tatcaagccc 30540

aaatagctga gtatatcctt ttgcaatcag acgagccttg agccaatcaa cctggccatc 30600

caggtagact ttgactgcat aaaccaacg acaaccaaca gtagacttac ttgaaggaag 30660

agaacaaact cccatgtacc actcactcac atgtaaagca aacatctcgt caatcatagc 30720

ctgtcgccat cctggatgag atagtgcctc acctgtaaac ttaggaatgg aaacagtgga 30780

caaagatgat acaaaatcat aatagggtga tgagatgcgg tgataactta aaccaacata 30840

atggggacta ggattaagtt tggatcatac accctttcga agtgcaatca gtggactagg 30900

aggagccaag tccgcactag acgtggatga caatgataag tcaagagtgg tggcctcgtg 30960

gttgagatg taggatgagc aactgtagac tctcagaag tcggtatagg taggagtacc 31020

tgtgatgttg atgtggattt aagaggagga acaatagatt cctcacaagt agatacaggt 31080

aagacctcag atatatcaag atgattagat gaagtaaagt aaggttgaga ctcaaaaaat 31140

tgacatcga ctgacataag atatctacga agatcaggtg agtagcagcg ataccctttt 31200

tgaaccgcag aatagccaag aaagacacac ctgagaacac aaggagctat tttatctttt 31260

tcaggagcta agttatgaac aaatgtactc cttaaaacac taggaggaaa gagtataaag 31320

atgacctagg gaacaatact gagtgtggaa actgattcta gatggaagat gaaggcatcc 31380

gattaattaa gtaacaggtt gtaagaactg catcgtccca aaaacgttgt ggaacatagg 31440

actgaatgag aagtgtgcga gcagttttta tgagatacct attctttctc tctactaccc 31500

tataatgttg aggagtatac agacatagga taatatattg agaagtcata aactattgaa 31560

actaagagaa tacatatatt aaggcattat cactacgaaa agcgaataaa aacaccaagc 31620

ggagttttta tttcagcata aaaactctag aatattgaaa acaactcaaa acgatctttc 31680

atttgaaaa tccaaataca tcttgagtaa tcattaatga aactaacaaa atccaaatct 31740

taaggttgtg actctactaa gaccccatat atcataatga actaaagaca aaacagactc 31800

tacacgactc ttagcacgac gtgaaaatgt agctcgaata tatttcccaa gttgacacga 31860

atcacaatct aatgtggaca aaccagacac catcttctga agcttgata aactcggatg 31920

tcctaaacgt ttgtgaatta ggtctagagg atctgtagtt ggacatgttg tagagggatt 31980

gagtgagtta agatagtcaa ggtcttgtga ttcacgcat gtgccaatcg tctgtaccgt 32040

actgcggtcc tgcatagtaa aagaatcatc aataaaatat atatcacaat ggaattcacg 32100

agtcaaatga ctaacagatg cgagattaaa ggacaaccgg ggacataaaa aatagaatct 32160
 aaagtacag aggacatgtg attagcttgt ccaactcctt ttgcttttgt ttagacttca 32220
 tttgctaaag tatcattggg aagagattgt gaataaaca ttatttgaca aaagtacat 32280
 attaccactg gggatatcaag ttgcttagtc atactaagaa tgtttgggag aggggtggagg 32340
 aagtgagggt aaggaggaca gtgtctctat ccgagaacca gttcggattc atgcatgac 32400
 gtccaactgc ggaagctatc cgtcttatta ggaggctggg ggaacagtac aaggatagga 32460
 agaaggattt gcacatgatg ttacctaaga gtaagcgtat gacaagggtcc ctaaggagggt 32520

 tccttggaga tgtcagaagg ttaaagggtgt tccggttagca tatactaggg tgatgaagga 32580
 catgtatgat ggagctaaga ctccgggttag gacaatggaa agagactcta agcattgttt 32640
 ggttggtatg gggttacagt aaggatctac gctcaaaccg ttcctatttg ccttggcgat 32700
 ggacgcatta acgtaccata ttcaggggaga tgtccatgg tgtatgttat tcgcggatga 32760
 tatagtctg attgatgaga cgcgaggcgg tgttaacgag aggttggggg tttggagaca 32820
 gacccttgaa tttaaagggt tcaagttgag caggactaag acagaatact tggaatgtaa 32880
 gttcagcgac gtgacggagg aagctgacat ggacgcgagg cttgattcat aagtcattcc 32940

 caagagagga agttcaagt atcttgagtc agttatacag ggagaagatg gggagattga 33000
 caaggatgtc acgcaccgta ttaagggcgg ggtggatgaa atggaggta gcattcggtg 33060
 tcttttgtca caagaatgtg ccacaaaaac ttaaaggtaa gttctataga gcggtgggta 33120
 gaccaacat gttgtatggg gcagagtgtt ggccagtcga gaattctcat atctagaaga 33180
 tgaaagtagc agaaatgaga atgttgagac ggatatgcgg gcatactacg ttggaagatt 33240
 aagaatgaaa atatttgggt gaagggtggc gtggcccat ggaagttgtg cccaccatta 33300
 aagactgcta tctgaaaact aattctttgg gcccaaacat tctggcccaa agtacctcgt 33360

 gaataataat attgagctca tgtctgacat gttggaagag gagttactag caaacactta 33420
 tacacctatg ttggtaacac aattgaagaa ctacgaaaa cactcttctg caaaggaaaa 33480
 tgagaagaag aagaagaaga agacgaagaa gaaggatgat gcaatgatca ttgaagaaaa 33540
 aggagagcag gaggacccat ctaaaccttac aaagtctaga ggaagaggag gacccagagt 33600
 ttgatgcttc cctctgggta caccaaaaca tcgtcaaact taggcaagga gtttggggta 33660
 aacattcagg ggtgtgagaa ggaagctttg gagcttttcg taaaattaca actagaggca 33720
 taaaaaaaa aaaggcaatc caggcatgga ggtgacaacc ttcgaaaaga aagggttca 33780

 aagaactgaa agggctggat ttttggagta acttcaagag taatagaaca agaagtaggg 33840
 ggttgcatga ttatcaaaga tcaatgaaga ttaacattga agaagtggga aatccaaaaa 33900
 gactccaccg agaaggatga tgcaatgatc attgaagaaa aaggagagca tgagaaaaaa 33960

cccgtagaaa ttgacagcac tcacacacaa taagacgaga taataaagta gtgagttggc 34020
 caattgaaga agctttacct cttaacttac aaagtctaga ggaagaggag gaccagagt 34080
 ttgatgcttc cctctgggta caccaaaaca tcgtcaaact taggcaagga gtttggggta 34140
 aactttcagg gggtgagaa ggatgttttg gagcttttca taaaattata acaagaggca 34200

 tgggaaaaaa aaggaaatcc aggcattgcag gtgacaaaac cttccaaaag aaagggactg 34260
 gaagaactga aagggtgga tttttggcgt aacttcaaga gtaataggac aagaagtacg 34320
 ggattgcatt attatcaaag atcaatgaag attaacattg tatcatggaa tgtcaggggg 34380
 ttaaactgcac atagaaaaag aatgttgatt aggagttaa ttcattagtg gaaagcagat 34440
 gttttctgtt tccaagattc aaaattaaaa ggggacatta gggagttaa aagagaacta 34500
 tgggcaaata gggtgttaa atatgcacag ttggaggcta gtgggcctag aggggtatt 34560
 attgtcttat gggatagtaa aattggggag ggggagatca gcagcctgag ctctattct 34620

 gttacttgta aatttatagg taaactcag gagtatactt ggaatttatc cactgtatac 34680
 gctccaatg ataggaggga aaggaaagaa gtatggtggg aattagcagg tgccagggga 34740
 atttttatgg accttgggta atttctgggg atttcaatac tgtgaggtac ccaccagaga 34800
 aaaagaatta cagcaaaatc actagagcaa taaatgaatt ctcataattt attgaagata 34860
 tggaaactgt ggatctacaa cttgcaggag gaagttacac ttggaggaca ggagatagac 34920
 atgtgataac agctagactg gataggttct tggtttttat ggattggaat gagagcatca 34980
 gaaacaccaa gcaatcagtt ctccattgaa ttacctctga ccattccct gtgatgcttc 35040

 aatgtggtaa ccggtaccct gtcaaatcct attacaagtt tgagaattgg tggctggaaa 35100
 cagagggtt caaagaaagg attaaagtct ggtggagctc ttttgcttgt gaaggaagac 35160
 gtgactttat tctggcttcc aaacttaaag catcgaagga aaaaattgaa gaaatggagt 35220
 aaatctattc aaggaaactt ggagatgcag aaattgagta ttcttagtca acttgcagaa 35280
 ctagaagaga cacatgatca aaggagcctt actgaagaag aaatacacac taaatatgca 35340
 gtctatggag tttggggaga ttgcaaaaca tgaggagggtg gcttggagac aaagatctag 35400
 ggctcttttg ttgaaagaag ggacaaaaac atcaattttt tctcaaaat tgcaagtga 35460

 cataggaaat acaataacat agaccaactg ttacttgaag gaaaatttgt ggcgaatcca 35520
 acatacataa caaataatat tggtagattt tatcaaaaac tataataaa gattgctaga 35580
 ggacaatctt atgttgcaa gtcttttcga agcttaggaa atttgggata gtgtcaggca 35640
 tgtgaaaggg ataaagcacc tggacctgag aactgggagg tgataaacac ggatatgata 35700
 gctgcagttc tttgttcatt gaattgttga ggaaagcttt aatgttacct ttgtgttatt 35760
 gattcctaag aagatggaag ctaaggaata gaaggacttt aggcctatta tgataggcaa 35820

tgtgtacaag atcttgatag aaagacttaa gaaattgggtg aacaagttgg tgaagggtca 35880

 acggatgact tttattaaag gtagacagat aatggatgtt gttctaattg ccaaataaat 35940
 gtgtagatgc aagaacaaag gcgagaaacc tacaatacta tgcaaactag atattgagaa 36000
 ggcatatgac catctaaatt ggaactttct attggaatcg ctgatgagga tgggctttgg 36060
 tgtaaatggg gtcagctgga tcaaattctg catcagcaca atgaaattct caattttgat 36120
 aaatgtttca ccagtaggtt tcttcccttc tcagagggat ttgagacagg gtgatccact 36180
 atctcctttt attattcatt agtgctatgg gaggcctaaa tgatatgtta aagactactc 36240
 aagataacaa ctgcatacgg ggttttaagg tgaagtccag ggcagacagt actattgaga 36300

 tttttcatct tcgatatgca gatgacgcac ttaatgttctg tgaggttgac aatgaacaat 36360
 tgaaagtgtc gaaggtgatc ttcatctctg ttgaagccac atctgtatta caaattaact 36420
 ggaatgaaag ctttatctat ctagttaatg aggtactaa gatccacttt ttggttgga 36480
 tcctagaagg taaattggg gaattgccia cagttatttg gggatgccat gggggccaag 36540
 agcaatttta aggggatttg gactagggtc gtagagatat tgaaaaaat ttaacaaac 36600
 tggaagagtt agtatttate cttaaggac aaactaatac taatcaattc tatacttgat 36660
 gattttccta cttacatgat gttcctcttc tcaatccatg tgaatgttgt gaagagaata 36720

 tataccctta gaaggaactt cctatgggga ggaaactatg acaaggaaag atctatttgg 36780
 tcaaattgaa gtctctcaca gtcagcaaga agtaagagtg ttttggaaac aagaattgga 36840
 gaattcagaa ccaaagtttg atgatgaagt ggctatggag atttactaca gaagaacatt 36900
 gtttgtggaa agaggtgatc atggagaagt atggcataga agataaacgg ataacaaagt 36960
 ctgtaaatag atcttatgga gttagtcgat ggaaatccat caggaccta tagcttcagc 37020
 tcttgataaa gtccaaattc tgaataggaa atggattgaa aatatctttt tggaaggata 37080
 attggetaac caaggaactt tgaaacaact ctttcttgac atttaccatt caaatcaaca 37140

 gcataaagca ataatagtag aattatgggc taatcaaggt tggaatctca catacagaag 37200
 actatcaaaa gacccgaga ttggcaggtc aacagagttc aaaggcactt tggaacaatt 37260
 taaagaggtc tatacttcta tagactattt gacttggaac gggaagttaa ttgttaattc 37320
 agcctataag gaattcaact tctcagctaa ctggattggg tgttggccat agaagttgat 37380
 ttggaaagt aaattccct atagagttgc ttgtttctct tggcttttgg ctaaaggagc 37440
 agttctgacg catgataatc taaccaagag agattacat ttaatttcaa gatgttattt 37500
 atgtgaagag caggcagaga caaccaatcc actttttttt gcattgtaag ttcactgcag 37560

ttatggagga ttttcattag tttaaagggt atcatgtggg ctatgcgtag aagtatacct 37620
 gaagttctag catactggaa aaaagaaaga aatctttcca attataaaaa gagatggagg 37680
 attatcctag cttgcatctg gtggaccatt tgggaagaaa gaaatcaaag atgcttcaaa 37740
 gataaatcag tcatattcag ataattaaaa tgaagtggct agtcttggtt tatTTTTggt 37800
 gttaagtgtt agatagtatt gtattatgta taagttgtct agtcccatc tggaacggga 37860
 gtaatatgta ctatgtagag tatagctata aataggactt cttgtacttt attgtagaga 37920
 atatattaat aatataTTTT tcccggtgtt tctcacatgg tatcagagaa accgtgagat 37980

 atcagtcgtt gtgaaaaata ccagcggctt cgggaagaaa aaaatcaatc aactgctagg 38040
 tatattagtc ttcggcgacc gatccattaa atttctctgg caaagaacca ctcattgggc 38100
 ctcacgcgc caccgaaaga aatatttccg gcgaggttcc aatttcatgc gcccgcgcgt 38160
 gaggcagttt ccggtcaaat ttgacaaaag gtcttttttg acagtttggt caccctgtaa 38220
 ttcccgctct atccatcatt tttttattt cgatcacttc gcaatttctc gggcagctac 38280
 agtgattttt ccggcagaag cgggtgttcc ttgcctgct tcagcgagat acagttgatt 38340
 atttctatta ttgttttcta gacctctctc caatccaacg atgtctttgg aatttgatgt 38400

 atttggttct gaaaacacga gttctagaaa gtcaagcttc atgattactt tagagccatt 38460
 aatggggagt tcaaaactatt tagcttgggt ttcctctgtt gaattgtggt gtaaaggcca 38520
 aggtgttcga gatcacttaa tcaaaaaggc tagtgagggc tgtgaaaagg tcaatttaag 38580
 cagtttatga cgctgtata ccactcagca gaataggata gcaaagaaag aatatgcaca 38640
 tcattgagac tgctgcaca cttctcattg agtctcacgt tctgctacat tttctgagcg 38700
 atgcagttct aacggcttgt tatttgattt atcggtgcc tttatcttcc atccagaatc 38760
 agattctgca gttagtattg ttttctcagt cacccttata cttttttcgt cctcgtgctt 38820

 ttgggagcat gtgtttgttc ataacttagc tcccgaaaaa aataagttag ctctcgtgc 38880
 tctcaagtgt gtcttccttg gatattcccg agtttaaaag tgatattgtt gctactcacc 38940
 tgatcgtagg taccttatgt cagttgatgt tgcatttttt gactctagac cttactttac 39000
 ctcttctgac caccctgata tatatatgag gtcttaccta taccgactct tgagggggtt 39060
 actatagctc ctctctaca tactgagcca cagaaatctt actcatacct accattgggg 39120
 aatctagtgt tgctctctct agatccccag ctacaggaac acttttaact tatcgtcgtc 39180
 gtccgcgccc agcatcatgt ccagctgatt caggttctgc acctgctcct actgcggact 39240

 agtctcatcc taatctacca attgcacttc ggaaaggat atagtcacaca cttaatccta 39300
 atccatatta tgcgggttg agttatcatc gtgtcatcac ctcatatgc ttttataact 39360
 tctttgtcca ctgtttcaat tcataagttt acaggtgaag cactgtcaca tccaggatgg 39420

caacatgcta tgattgacga gatgtctgct ttacatacga gtagtacttg tgaacttggt 39480
 cctcttcctt caggcaaatc tactgttggg tatcgttggg tttatgccgt caaagttggg 39540
 ccagatgacc agattgccaa agggatatag caaataattg gggcttgggt acagtgatat 39600
 tttctctccc gtggctaaaa taccatcagt tcatctcttt atatccatgg ttgttgttcg 39660

 tcattggcat ctctatcagt ttgacattaa gaatgttttt cttcacagtg agattgagga 39720
 tgaagtttat atgaattaac cacctaattt tgttgcttag ggggagtcta gtggctttgt 39780
 atgttgggtg cctcagacgc tctatgggtc aaagtaatct cctcgagcct tgtttagtaa 39840
 gttgagcaca gttattcggg aatttggcca actcgtagtg aagcttatca ctttgtgctt 39900
 tattggcatt ttacttcaaa tctctgtatt tatttgggtg tttatgttga cgatattgtt 39960
 attaccggca atgaacagga tggattact gagttgaagc aacatctctt tcagcacttt 40020
 tagactaagg atctgagtag attgaagtat ttttaggta ttgtgattgc tcagtctagc 40080

 ttaggttttg ttatttcaca ttggaagtag aaaaacttca atcatttttc tttatttgaa 40140
 aggaagaaaa aaaaggtaat atctagacct aaatattaat ctgaagacaa gtgaggcttg 40200
 ctcagttggt aaaagcacct ccacctacga tcgttaggtc ctgggttcga gtcaccatgg 40260
 aggggaagtg tggaacact atagatctc ctaatttggg agggggaaaa aaatattaat 40320
 ctgaattgac atgaatctca atgacaatga ccaacgattt cctgcaatc ttttcagtat 40380
 ggaatgaata aaaaatcaag ctacaagtct ctattaaacg aaatgcacta acagggatca 40440
 ctctcaagaa aggaagtggg ttgtgttgtt gttattccag gttggataaa tcactttctt 40500

 tataaatatc ataaaagaca agggctttct tgcttcagca catgtgggaa atgccggggg 40560
 gcttggctgg taccaagctc gagcgtctt tctatctttt tggattgcat gcccaaggca 40620
 atgctttttg tagattggga tggattgac ttgcagaag tatgctttag acattcttga 40680
 ggagacagga atgacggatt gtagacccat tgacacacct atggatcaa atgccacact 40740
 tctaccagga tagggggagc ctcttagtga tctgcaaga tataggcggc tggttggcaa 40800
 gttaattac ctacagtaa ctagacctta tatatcttt cctgtgagtg ttgtaagtca 40860
 gtttatggac tctccttgat atagtcattg ggatgtgggt ttcgaattc ttcgatataa 40920

 aatcagctcc aagcaaagaa ctgttgttcg aggatcgagg ccatgagca gatgttgatt 40980
 gggcacgac accittcta agacattcta tatctggata ttgtatgtta ataggagtta 41040
 atttgggtgc ttggaagatc aagacgtaaa atgtagttga tcggtctagt gcggaagcaa 41100
 ataatcgagc aattgttatg gtaacacgtg agctagttag gatcaacaa ctgctcaaag 41160
 aattgaaatt tggagaatt gatggaacca gtgtgtaata atcaagcagc tcttcattat 41220
 gcgtcaaatc cgggtgtcca tgacagaatt aaacacattg agattgactc tcactttgcc 41280

ggagaaaaga tactctcagg agataccgtt acaaagattg tgaagtcgaa tgatcagctt 41340

 agagatatatt ttaccaagtc ccttctgtgt cctcgtatta gttatatattg tagcaaactc 41400
 ggtatatatg atttatatgc accaacttaa gggagagtgt gagatagtta tgtacaacaa 41460
 aatacccggt ataatccac aagtggggtta tggagggtag tgtatacgta gagcttaccc 41520
 ttaccctgtg aaggtagaga agctgtttcc aaataccctc ggctccagta caaatgaaaa 41580
 ggagcagtag caacaagcag taacaacaat gatatagtaa aataactgaa gaaagaaata 41640
 acatgtagac atataactcc actaacaac atgcaagggt aatactattg ccacgagaat 41700
 ggcaaaggaa tgtagatag ttatgtatta tatgtatatt aatagtctag tctcacgttg 41760

 gaataggagt aatatgtact atgtagagta tagctataac taggacttct tgtaatatat 41820
 tgcatagaga tatcaataat atatttttcc tgtgctttct cacgtaaagg aatgtaatgt 41880
 acttagaaga tcatgaatct atctttgatg ttttagacac ctctgagaa cacaagggtt 41940
 taggaacttt attgtgttct ttgtaattat gggtagctgc caatatgtta cttttcata 42000
 aaaatgatta ttggccatt ggattagttt caacagcctc tctgccctc cgggtagggg 42060
 taaggctgc gtacatatta ccctctccag acccacttg tgggattata ctgggttgtt 42120
 gttgttgtt ttgtggatta gtttcaacaa ttttgatagt tcttttattt gaatcaaact 42180

 actcattcac atggattttg tatcgtatca ttgagttaa aaaattggtt ttgctaattt 42240
 atcctcatgt ataacaacta cctatttttc aatatattgg attcaggagc ttgtagtagc 42300
 tggagtttgc tcttcaaagg gcaataagt cgggtatca tgcacagtga ctccaaatac 42360
 agatctcctt tctgctctaa ctcttatgga gaaacatgat ctaagtcagc tacctgttat 42420
 actaggggac gtggaggatg aaggcatcca tctgtgggc attttggaca gagaatgcat 42480
 caatgtagct tgcaggtttt tgacattcaa cttttacttc aaagatataa tgctttctgg 42540
 aaccattgat gataaaatat gcaagaaact tgtgcagaag tcgcacttta ctatcgatta 42600

 ccagataaag ttacttatca agaagtcaaa tatattgaac atatttctct aaaacacttt 42660
 gactggactg taagcagaaa ctactaaag taggtcgtaa gaaatggtt gatagggaaa 42720
 tcaccatcta cacttaaaag agttgtgtga atttgaattc ttaaagcatg taaaagtat 42780
 aaaaacttgt tattatctaa gcatctgaag cttttggcc atccaaagga tcaaaaatag 42840
 gaaataattt catttgtaca atgaactccc tgcacaaatt ctacactag gtgtattctc 42900
 tattcatcac tagcactaca tgtgtcacta cgaatcatat acaataaatc ttgtaacat 42960
 aaaagacgac acataatatg gaagtaagcc gagtatacaa gggaagtttc atcattacgg 43020

tgagcttttt ataagataat caagttttac tggaaaaggg caaaaactct cccgtataga 43080
 agtatacca aaagtagaat accttacaaa aatatgattt tctatgaaca acaccctatc 43140
 ttctatactt gtagggatct catcggggca ccaaaaagag ataaagggat aagaggcttt 43200
 tcctcaaatg tacaaaaatc ttctctattc cttcaaaagc tctcctatct ctctctctgc 43260
 aactgtcca cataagtcca atggagcaac atccacgccc tgtgtcttct tttccgtctt 43320
 ctataggtec agctgaacat ggctttcttg actgagtgtg gcatcaacgt tgaagaccaa 43380
 accatcccag tacttccaac cacaacgag aactatatg acaatttaga agaagatgat 43440

tcacatcttc tcccgaacat ttacacataa aacaccagct gatacatgta atcttctctt 43500
 tcctcaaatt atcagccgtc aggatcaccc gtctcgtagc taactagggt aagaagcaca 43560
 cttttctcga aaacctcagg atccatacag agagatatgg aaaagctgat tcctccatgc 43620
 ccagaagctt ctcataataa gacttaacaa agaaacacca ctacttcccc ccccccccaa 43680
 aaaaaaaaaa tctccatata tcgactttca tgtgtaattc ttgttcgtga aacgacccaa 43740
 tcaacctttg gcacaaatct cccagtcttg cgagttcttc ctaaacttca aatcacaatg 43800
 aacttctcca cttgttagcc tccgtgtccc ttggactggc aactcctttg gcatgaaact 43860

ttgtacatat taggagatgt gatactcaaa gtgttgttcc tgcaccaatt gtacccccaa 43920
 aaaacttacc atgctcccat cacctaacat tgaatgatac gttccaaaat cttegcactc 43980
 cttcaagaaa cttttccgta ggccccaccc ataaggaggt gtgatttttt ttgtctctca 44040
 tccccctctc aagaatccat tccctaaacc actgcaggac actttaacaa tcatatgtc 44100
 actttttcta ctagtcttac attgagtgat atcttgatgt cattgaaatg cctctggaaa 44160
 atcttctctc catctaaaag aacacttggt tgccttttga atccccctct aacattttct 44220
 atgtttcatt catctttggt ggaacagagc attagcaact agagaacagc ttgtctag 44278

<210> 4

<211> 36700

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> DNA sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. tomentosiformis; one start codon

<400> 4

atgaatcacg aaagttgttg ggtcgtcatc caaattgctg gccttgggct cgacgacat 60
 ctcttcctcc gggacgttcc tgtgacggaa acattgaaaa agaacaagat atgtgcgaca 120
 gcagcaaaga cgatagtgat agtgatagtg gtatccagat aggatctctg ctcgaggaag 180

ttatcccaca aggcaataat accgctataa tctcggttg cttgttggc ctcttcaccg	240
glatcagtgt cgtgcttttc aacgctgcgg taagtgcgct ataggtcttt catttctctt	300
ttcatctact attctccctt acttacttgg cctcagtcac tcagccccct gcctacttta	360
aattattgta caatttatca gaggagtatc ctatacatca aattcacata acttagtaaa	420
atatgctgac attctgaatt ttaaccttac cagcttagaa catccaggct agttcagaaa	480
cagataatct aaattggcct catttataag tcattttgtt aatcaagaca tacaatttgg	540
ctcttgataa aagattatgc agcgcccgat gataacctaa tatttatcag caaccatat	600
gtcactttct tttgtttaaa tgcctccca tgtaatttaa caatattgtc accatacaaa	660
agagaactga agtgaatgtt ccatttgttg tcatataacg gatatctccc ttggttaggt	720
tcatgaaata cgtgatcttt gttgggatgg aattccatat cgagctgcct cagaggagcc	780
cattggagta cattggcaac gtgtaatctt agtaccagct tgtggcggtt tggtagtcag	840
ctttttgaat gccttccgag ccactctgga ggtttcaact gaagaaagt ggacatcatc	900
tgttaaatct gtgttggggc cagttttgaa gacaatggcc gcttgtgtca cattaggaac	960
tgggaattcc ttaggaccag aaggccctag tgttgaaatt ggtacatctg ttgccaaggg	1020
agttggagct ctgcttgata aagggtggtcg tagaaagctg tcactcaagg ctgctggatc	1080
agctgctgga atcgcttctg gtttgttccc catattattc ttggttctga accatacatg	1140
gtacattttc ctataatta catgtagcct gttgtatgct ttctctttc ctgggaagcc	1200
tttctgtaaa tgcaaatgtg tttgactca aaccaataaa ctgtaaaaac agtgaacccc	1260
ttgagcaagc aaaagcacta gaaaaccaac aaatagatcc ccccccaag ataccagtga	1320
aatgacaccg ggtagccaa aaataaagca gcttacatct tgactttgag aggaactgca	1380
atcagctata agtaggttat taatttcag tgctgcatt ctgccaagt actatgatat	1440
atttctgaag ctttgtttcc ccagttcctt ttccagacgt ttgtgtcaa taaagttgag	1500
ccagccaact tggttccac aagctactaa ttttgtccaa gttactcta tgggagaagt	1560
taaatttccc aaattccttg agcagaaaat gaaaaatgaa ctcaaagtgt catattagcc	1620
aactatctaa agaaaaatc ttaattgaag tttagataag aaaagtgaat atatatgat	1680
gtagtctccg ttaggtgaga agcgcatcac ttaccagca acatatggac ctaaaattta	1740
ctagtgaact ttccacattg tatcaaaagc tcaacaaaca gaaagatgac tagtctctaa	1800
atgttatttc acatcaacct tatcatcgt gcattatttg ttctctatat ttctatttca	1860
tccgatataa ccaatcgta ttgtaaattc tataatgcct gtggttactt ttgtctttag	1920

tgacaaatga catttaggct aacatgtag ttattgactg atttcgcttg acgtctcttc	1980
caattatgta gtagtagagt gttgagatat ggatatgtta ccttctaaaa aaaaagagt	2040
ttgagatgcg gatggtttgc tagctggctt ttgtctccct tcaagttgaa ttagcaaaag	2100
caatgtctca taagttggat agctagacaa gaaaaactcc aaattacttt atgtagagta	2160
ttcttaagct tgagtcgca gttggaaatt ggaattatgt aaaaaacct ggaattat	2220
ggttgagcct gctttttatt ttgtcaata ttccagtat ctaacccaac atgttttagag	2280
caattcccag agagccitcaa tacgaggcat ttgcagagtc tttatgagag tccaggaagg	2340
ggcacacact gtagaggtat agtgttgtcc ttatTTTTTT ttttttgata aggtaagatt	2400
ttattaaaag gtaccaagat ggtgcaaaat tacaacatc caactaata caacaaagca	2460
actacattcc tctagctcc tctagaaaat tcataattg ttccatattt ttcattacat	2520
gtcttttaca ccagaaatc aagtttaata agcatctgtt ttaaatctg gatacatgct	2580
gcctttcccc ttcaaagcaa atcctgtttc ttccaacca tattgtccag aacacacata	2640
gaggaattgt tctcactat atctgttgac tctttgccac ttttgttgt tgccatgtct	2700
ccaacaaact ttacactggc aggcattgcc cacttgacat catatatatt taggaagagc	2760
taccaacact gctttgccac ttgaaatgg atgattagat ggttgactgt ttctgcctct	2820
tcttcacaca tgtaacaccg gttacataga gcaaacctc tcttctgcaa gttctcctga	2880
gttagaaaag ctctcttgc tccaatccaa ccaaacggg ctactttaat aagtgtttt	2940
gacttcata ttgctttcca tggccaattt gactgataaa gccctttag tttttgtaac	3000
aagctataac aactgctgac tgtgaaaata ccatcattac ttgctgccca gattaatgag	3060
tctctcctgt ttctctcaa tctaacttta ttcaataact gcatcaattg ggaaaattca	3120
tcaacttccc agtcattgag gccctcttg aagattagct gccagccgt gcttgaatag	3180
aagtctaaca ctcttcatt tttgttaata gacgagctat atagaccagg aaactttgat	3240
ctaagacttc catTTTCCaa ccacatatca gacaaaaca gggtattatt accatttcca	3300
agtttcagtt tcacaaactg actatatTTa ttccaaagat tactaattgt gctccaaact	3360
cccccttttg aagaagattg aattgaacga ggagcccaca tgtccttcat accatacttg	3420
gcatctatca cctttttcca taatctattc ccatcataat tatactcca tagccattta	3480
aataaaagac ttttgttatg catctttaga ttctcactc ctaatcccc tctttctttt	3540
tttttcatca cctcttgcca ttgaccaag tgaaatttct tgttatcatt attaccttc	3600
cacaaaaatt tattctcat agtattcaat tttttctcca ctgatgttgg cattttaacg	3660
agagatatta gataagtagg tataccatcc atcacactat tgaccagtgt aagcctacca	3720
ccaagagata aatattgtct ttccatgac accagtttac tgctacatct atccaagacc	3780

ccctgccaca tctttgcatc attctttttt gctccaagt gtaggccag ataggtagat 3840
 ggtagctgct ccactttaca acccaaaaca tctgccagat catcaataca atgctcggca 3900
 ttaatactaa acacattact ctttgccaag ttcactttca atcccagac agcttcaaaa 3960
 gctagtagta ctctatgag gtgtaagagt tgctctttt cagcttcaca taatatcaat 4020

glatcatcag catagagtat gtgtgagaaa tacagtctt cccctctct ttttctaatt 4080
 ttcaatcctc taatccacce taacttttct gcttttaaaa gcattctgct aaagatttcc 4140
 atcaccaaca aaaataaata gggggatatt ggatccccct gtcttaacce cctctgagaa 4200
 ttaaagtatc tatgtggact ccattaatt aaaactgaga agctaattga ggatatgcag 4260
 aattttatcc acccaatcca tctttcccca aaattcgtat gtttcatcag atttaacaga 4320
 catgaccaat ttacatgac ataagcctt tccacgtcaa gtttgcaggc cacccttta 4380
 atcttctct tgaatagata ttcaagacac tcattagcta ccatagcagc atcaataaat 4440

tgcttctctc ttacaaaggc attctgatta tctaatatca atttctctat caccatcttt 4500
 aatctttcag ctatcgactt tgcaattatt ttatagacac tgccaacaa gctgtaggt 4560
 ctaaaatctt tcaattccgc tgcccccttt ttcttaggaa taagagcaat gaaaattgag 4620
 tttaggctct tagtctgtc cttattttca gggttgaact agttcttttag aagtttctta 4680
 ggcttcttaa tttccaaagt tctgccaggt ctttttctag tgaagtactt gaagttaat 4740
 aaatcaaatt ttaatttcta acatatcccg agaaattcat tcacaaattc aactggtgac 4800
 ttctgatgca gaaacataag caactgctta tgggttcata tgttctgca attttattgt 4860

tgacatggat tgcttcata tggttttgtt cctgcaattt tatcgctgac actaatcctt 4920
 tcatatgggt ttatgtgggg tggtaaatag aggttaagag acaagaagag gctggaaaag 4980
 gtgggcagtt cattgttag tagactactc tatttactaa gagatatgat gtccataca 5040
 ttactcgaat tggtccaaa tacagattcc acttctttgt cgagtctctt tattgtacag 5100
 agttcgactc gtcaaggga attcacttcc ttgactgaa taatgctagt ttgagtagta 5160
 ccttaaatca aatggaccat ttaattctat ctacttgata gaatagactg gtcacaaact 5220
 agttgcaaat ataatgacaa ctccgcatg tttgcagagt cacctgatga agaagtacct 5280

caattagtag accatttctt gaatgttcta cagtattctc tatgcctaca tgaccacatc 5340
 acttttctt ttgcgttggt agaacttgaa ctgggtgagc gggggttccc caggaatggc 5400
 atcttgggtg cagatgacca ttctgtcctt atcttagcta atgcttcttg gattgcctca 5460
 ctagatttat tatacttta ataatgttt gccattgttc tgccataata gagggatgta 5520
 cctagctggg gcttcacatc acatagteca aaactaatga aatgctttac aattgtcgag 5580
 tactaaagga tgatttggg aatcagatct caaacaattt attttgagga agaaaaaac 5640

caaaggTTTT ttctgtttgt tggaagatta aaaatccttt aaaaggtaaa gatttatgaa 5700

 cttaattcag cttttttgtg gccattgctg aaaaagagaa aacaatggca cttattcgag 5760
 ttgtcttate caaaaaaaaa gaagaagaga atgtcacgta atgcaatttc atcttaggaa 5820
 actttgcagg agaaaagcaa gaggataaa acagaactat ttgttttttt gataagttgt 5880
 tgtgacctat ttctttgtca ttcttatttg ctaataagct aatgtaccct gtactatggt 5940
 tgttttgact taatccgggg atgttcagtg agcattttct tgttttttct gctgtcagca 6000
 tctgtgcct tacaggaatt cttttctgg aaatttactt cttgttctgc taacattttc 6060
 ctgttatatc ttgtcagtc ttttctctcc atggttatac tgtttgtgtc actttgaaac 6120

 tctccttggt ttctacttta aaggatttaa tgctgctgtc gggggctgtt tctttgctgt 6180
 ggaatctgtg ttaaggccat cacctgcaga gtctccttg tacttgaca atacgacttc 6240
 aatggttatt ctgagtctg ttatagcttc ttagtctca gaaattggtc ttggctctga 6300
 acctgcattt gcagttccag gatagattt ccgtacacct actggttaatt ttggacttct 6360
 ttctcgagtt tgattcttaa atacaattgt acccgtcact tacagcaaca acaactacat 6420
 ttcaacagct agttgggggt ggctacacag atcatcacta tccatttcaa ttcttttagt 6480
 cccatttctt tcgaatatc agtactttgg gattctctat tatcagaggt tctctttatt 6540

 ttctactttg acgtacaaat ctctaaatag attaaagaag actcctagag aactggcct 6600
 aatgcaaag taccaccatg aataaacctt aatctgaaat agctggatc gtatataaga 6660
 acctttagct ttaattgtgt tctatattga tcttttggga caacttccgt ccaataatat 6720
 tatgtcttac ttatacagtt atacttatcc ttaacttta ctctttagag tggttatccg 6780
 tagttcaagc tttgtttggc accatagctt gtttgggtct tagtaaaaag ttactcttta 6840
 gagggttaac tttttgtcaa ttttcttagt gaaaatataa cctctgtgac aaatctacca 6900
 agtataaatc caatatggtt ctgtgtcata cttgtagttt atccaagtct atgtccatc 6960

 actcttaca aggctcatcg tatgactaat tttttttgag aaaggtaaca gtttgtattg 7020
 ataataagat cagcgccagg ttagtcatta gtgctaatac ctgtatgtac aactccaaaa 7080
 gagcaaaaga caagcacctg gtgtaacgta aattacaagc tgcctataaa atctatcagg 7140
 tctctacct cactaaacat ttcttgttta caccaaaaa ataaaacaag gaaagacaat 7200
 ccatcttaat cttctgaatg gagtttcttt tgccttcaaa catctcgagt tcctttcggt 7260
 ccatgcaatc caccatatac aagctgggat gcttttccat ttgtctttat ccattttttc 7320
 taccaattcc cttccaattg actagaagtt ccaatgtggt tctagatatg acccaattaa 7380

ctcccaacat ataaaagaac atgttccacg gattttagt gattctgcaa ttaggaaca 7440
 agtgagcatt acttttact tctgtccac aaagaaaaca tcttgagcaa atctggaaac 7500
 ctcttctttg taagttatca tgtgttaaac atgctttttt accactaacc agacaaaaca 7560
 tgatactttg ggaggagtgt taacctcca aatgtgttc caaggccaca ctcagtcatt 7620
 tgaaacatta tgatttagag tccagtatgc atcttttact gaaaatgcac ctttgctatt 7680
 cagcttccaa actattttat ctatggctct gttagtttac agctatgat atagttagt 7740
 cttgtccac attggaatag gagtagtatg tccttgata gtatagctat aaataaggac 7800

 ctcttgatt gtattgaaca tccaatatca ataacatatt ttctccgtg ctttctcaca 7860
 tggatcaga gcaattgtga gagatttatc gctgcgata aattccagcg actccggaa 7920
 gagaaatcag tcaccggaag tctttttccg acgactctt caaggttgtt tgcgttgct 7980
 ttataaatcc aacactacca caagagtaat cactgtccg cgaccaaacc ccagtaaaaa 8040
 tctccggcag cagcctctc acgccaccag aagctcacgc gccggcgcgt acgaccatt 8100
 ccgtccattt ttgaaaaac ttccttcaga acagttgggt cgcctggtaa ttcctatcct 8160
 accctactg ttttcatttc attccgacca ctttagttt tttccgctg ctacagtact 8220

 attccggcag ctatagtact attccgaca ctacagtaag attccggctg ctacagtatt 8280
 tcattattct gtttttgtt ttccttactc tgtttcagt gattacaatt gattctttct 8340
 cttatttgggt aataatttgc aacaatgtct atgggatttg atgtttttgg gtctagaaac 8400
 atgagttctg gaagctctag tgttattatt acctcagaac cttaaatggg aggttcaaac 8460
 tacttagctt gggcttcac tgtcagttg tgggttagag gccaaaggtg tcaagatcat 8520
 ctaatcaaac cgtctagcga aggagatgaa aaggcaataa cactttggac aaaaatcgat 8580
 gctcagttat gtagcatctt gtggcgatct attgattcca agttgatgcc cttgtttcgt 8640

 ccattcctga catgttatit gggttgggca aaggcacaca cttatacac taatgacata 8700
 tctcgcttct atgatgtgat atcgcgatg aaaaactgaa agaagcaaga attagatatg 8760
 tctacttact tgggtcaagt acaagcaatc atgggggaat ttgagaagtt gatgccagtt 8820
 tctgctagtg ttgaaaaaca acaagagcag cgacaaaaga tgtttctcgc tcttaccctc 8880
 gctgaacttc ctaatgatct tgattcagta cgcgaccata ttttagctag tccgactgtc 8940
 ccgacagttg atgaattatt ctctcgatta ctccgcttg ctgtagcacc aagtcacca 9000
 gtgatctcat cacagatact tgattcctct gttcttgcat ccagacaat ggatgttcgg 9060

 gcatctcaaa ctatggagca tagacgagga ggaggtcgtt ttggaagatc tagaccaag 9120
 tgttcttatt gtcacaaact tggacacact cgtgaaatgt gttattcctt acatggtcgt 9180
 ccacccaaaa atgcttacat tgctcagacc gagactccag gtaaccaggg attttcttta 9240

tctaaagaag aatataatga actccttcag tatcgaacaa gtaagcagac atctccacaa 9300
 glagcctcag ttgcttagac tgatacttct ttactggta attttttgc ttgtgtttcc 9360
 cagtctagca ctcttggccc atgggtcatg gactcaggcg cttctgatca catctctggt 9420
 aatatacac ttttgtaaa tattgtatat tcatagtcctc ttccattgt tactttagcc 9480

aatggatgtc aaattacggc aaaaggagt ggacaagcta atcccttgctc ttctatcacc 9540
 ctagattctg ttctttatgt ccctggctgt ctttttcgtc ttgcatctgt tagtcgtttg 9600
 actcgtgccc tcattgtgg tataatattt attgacgatt cttttattat gcaggactgc 9660
 agtacgggac agacaattgg tggaggacgt gaatcagaag gcctttacta ccttaactca 9720
 cccagtcctt ccacaacatg tctggttaca gatcctccag atctaatacca cagacgttta 9780
 ggacatccga gtttatccaa acttcagaag atggcgcta gtttatctag tttgtctaca 9840
 ttagattgtg agtcgtgtca gcttgggaaa catacccgag cctccttttc gcgtagtgtt 9900

gagagtcctg catagtctgc cttctcctta gttcattctg atatatgggg tcctagtaga 9960
 glaagttcaa ccttgggatt tcgttatttt gttagtttca ttgatgatta ttcaagatgt 10020
 acttggcttt tcttaatgaa agaccgttct gagttatttt ctatattcca gagtttctgt 10080
 gctgaatga aaaaccaatt tgggttttct attcgcatth ttcgcagtga taatgcctta 10140
 gaatatattat cttttcaatt tcagcagttt atgacttctc aaggaattat tcatcagaca 10200
 tcttgcctt ataccctca acaaaatggg gttgctgaga gaaagaatag gcaccttatt 10260
 gagattgtct gcacacttct aattgaatct cgtgttccgt tgcgtttttg gggcgatgca 10320

gtgctcaciaa cttgttattt gattaatcgg atgccttcat cteccatcaa ggatcagatt 10380
 ccacattcag tattgtttcc ccagtcaccc ttatactctc ttccaccccg tatttttga 10440
 agcacgtgtt ttgttcataa cttagcccct gggaaagata agttagctct tcgtgctctc 10500
 aagtgtgtct tcttgggtta ttctcgtgtt cagaagggat atcgttatta ttctccagat 10560
 cttcgtaggt accttatgtc agctgacgtc acattttttg agtctaaacc tttctttact 10620
 tttgtgacc accatgatat atctgaggtc ttacctatac cgacctttga ggagtttact 10680
 atagctctc ctcaccttc gaccacagag gtttcatcca taccagccgt tgaggagtct 10740

agtgttgttc ctgtagtgc cccagccaca ggaacaccac tcttgactta tcatcatcgt 10800
 tcgcgccta catcgggccc aactgggtct cgtcctgca ctagaccttc tctgtctgcg 10860
 gacctgtct ctagtacact gattgcactt cggaaaggta tacgaacat acttaaccct 10920
 aatcctcatt atgtcgggtt gagttatcat cgtctgtcat ttcccattha tgcttttata 10980
 tcttctttga actcggtttc catccctaag tctacaggtg aaacgttgtc tcaccagga 11040
 tggcgacagg ctatgagtga cgagatgtct gctttacata caagtggtac ttgggagctt 11100

gttcctcttc cctcaggtaa atctactgtt ggttgcgtt gggtttatgc agtcaaagtt 11160

ggccccgatg gccagattga tcgacttaag gcccgctctg ttgccaaagg atatactcag 11220

atatttgggc tcgattacag tgataccttc tctcccgtgg ctaaagtggc ttcagtcctt 11280

ctttttctat ccatggctgc ggttcgtcat tggcccctct atcagctgaa cactaagaat 11340

gccttttttc acggtgatct tgaggatgag gtttatatag agcaaccacc tggttttgtt 11400

gctcaggagg gggctcctg gccttgatg tcgcttgcgt cggtcacttt atggtctaaa 11460

gcagtctcct agagcctggt ttggttaagt cagcacggtt atccaggagt ttggcatgac 11520

tcgtagttaa gctgatact ctgtgtttta tcggcacctt gttgacattc cgatggatcc 11580

gaattctaaa ctatgccag gacaggggga gccgcttagc gatcctgcaa gctataggcg 11640

gctgggttga aaattaaatt atctcacagt gactagacc gatatttctt atcctgttaag 11700

tgttgtgagt cgatttatga attctccctg tgatagtcac tgggttgagc ttgtccgcat 11760

tattcgggat ataaaatcgg ctccaggcaa agggttactg tttgaggatc aaggatcatga 11820

gcagatcgtt ggatactcag atgctgattg ggcaggatca ccttctgata gacgttctac 11880

gtctggatgt tgtgttttag taggaggcaa tttggtgtct tggaagagca agaaacagaa 11940

tgtagtgtct cggctctagt cagaagcaga atatcgagca atggctatgg caacatatga 12000

gctagtctcg accaaacaat tgcctcaagga gttgaaattt ggtgaaatca atcggtatga 12060

acttgtgtgc gataatcaag ctgcccttca tattgcatca aatccggtgt tccatgagag 12120

aactaaacac attgagattg attgtcactt cgtcagagaa aagatacttt caggagagat 12180

tgctacaaag tttgtgaggt cgaatgatca acttgcagat atttcacca agtctctcac 12240

tggctctctg attggttata tatgtaacaa gctcggatca tatgatttgt atgcaccggc 12300

ttgaggggga gtgttagttt acagctatgt atatagtga gtcttgtctc acattggaat 12360

aggagtagta tgccttgta tagtatagct ataaataaga cagtactaac gtcccttttg 12420

ccgggggttc tgcatttta aatagatgca cgtgggtcca tagcagaccg tgttgatcac 12480

agatcgtgct gcatcctctt cccagcggac tcggtgagcc cctcttgat tgtattgaac 12540

atccaatac aataacatat tttctctctg gctttctcac aggtctgtga tgtacccttg 12600

aaaggttcaa gagtttgag gaagatagaa actctgttta tctccaatc atccaaagat 12660

cttctaaagt tccagttcca tcttgtgag ctccagactg acttaccat gcttggcttt 12720

gaagacttag agagaataag tcaggaaaaa tctttcaacc ttccttgccc tatccggtga 12780

tcttccaaa aagatgtctt caaccattg ccaacattga tctgatatt gctactgaaa 12840

gatttctttt gggtgcagga ttactctcat taacaatgta cttgacaatc tccatacata 12900
cgaatgtctc ttaccctct tgccattaag gttgtaaaga gacttgtcaa attaagaaga 12960
ggtttcctat ggaactgttt caaggaagga acctcctttc ctttggtcaa gtggagttaa 13020
gtcatataat ctaggaagtg gagacttggg tataaaatag ctgcaactac agaaaaggag 13080
catcttattt aaatgatcac gcaaatgtgc ccaaaacttt aaatatctgc ggagcatatg 13140
gtttagcaa aatttgaatc ttccggtcaa tgttgctcat gtccagtga taccctgat 13200
ggtgaaagtg tcctgaaggg aagcaggaac ttattggagg aattggcatt taacactcag 13260

catttcgtta ggtcatagcc cgctgaaaat tgagtgccca gatttatata gttttgctct 13320
aaactgacga tgcagttgca caacatacga caaactaagg tgggacatct tcttcggaag 13380
gaattttgag gattaagaga tagagtgggt gattcagttg caaatgaagc ttcaagggtt 13440
caatatcatc caggagacac cggattctga tagataaaac aacagaaaaga tgaacactac 13500
tttgttaggc ttgttacaag ttgctatcgt ctttcttctc tcggcacaca atttagattt 13560
gggaacttat ttggaaaata gagtggttgt ttttgtgaat agcatcagac aaagcttctg 13620
agctggtacg acagaaaact caacaggagg aataaaagac tgtggttcac gatttctgca 13680

tgcacttgtt aggttatttg gtgggtaaaa tatttaatgt tttgaaggga aggtagaaca 13740
tgttcatagg cttagattca aatgtttgta ttttttggc tctttggtga gagatgctga 13800
atgtaaatga cataggcagc tgactataat ttctcagctc cttgcttttt aaattggcag 13860
gcactgatat gtacatgta acatccaaca cttttgttgt gccgttccga tgaataaagc 13920
acattaatca cttactgac aggagtaata gtttaggagt tctagaattt ttgtacataa 13980
aatgaaccaa aaagaatata ggaatgagaa catgtttctt ttttgtttc ttctttttcg 14040
tacaatttc aataacactt ctgatagaat agctaggtcc atttgaattc ctttgagac 14100

ccttacacaa ccaatgaatg gcaagtatag ctttttctaa caccctcca catgtataat 14160
ccagttttta gggtttagat gtggatttga ttgacctta ttgccttttt ttgtttttgt 14220
tctttttgaa gtagagagtg aggaggctca caacgacggg ctacgtagag cgagattaat 14280
tcggctcaac gggctaata gttgacttac atgctacaac aatgttagga gaaagagaga 14340
gagagagaga gaagcccaga gcagttccac gaggtaagaa agagaagtcc aaagcgattg 14400
aatatgaaga gagaagcgg ttgtgctaac aggtccctc aagtttggt ctgagcatcc 14460
aactcaaac cttaggcaa tgagtagagt agcccaggac catttaaact cctgttgaaa 14520

accttacaca accaataagg gaacaagtgt aacattctct tacaacccta ccgtcttata 14580
agtcagggt ctaatttagc ataaaaatcaa agtgaggcga tctactatga aatgaagaaa 14640
ataactgata aatataaaga atgttaattc tcccatatag cctgaatgtt cccagaacaa 14700

aataaattag tcicatgatt tatcattaac atgatgttcc tcttattttg agtgattagg 14760
aaggtaate aaggagtaaa ttctttctaa ttgtatcgt ctagaattat ttgtctaaca 14820
aattttcaga ttaccggtga tcaaaagagg aaaatatatt gcatacaacg ttaccatacc 14880
ttacaaaagg gcgatgaaca tttttttatt ttattattgt ccttttttc aattaggggt 14940

tatgcagtct tctccacgt gatattactc ttagaatcac gttttgtca ttgtattac 15000
ttactgtgtt aagtacaaat gtgttttgaa ctctttttgg tatgtattat tgagttaatt 15060
tttcgtttcc atttcagagc tgccgcttta tcttctgctg ggcatctttt gtggcttagt 15120
ttcagtggca ttatcaagtt gtacatcatt tatgctgcaa atagtggaaa atattcaaat 15180
gaccagcggc atgccccaaag cagcttttcc tgcctgggc ggtcttctgg ttgggctgtt 15240
agcttttagc tatcctgaaa tctttacca gggttttgag aatgttaata ttctgctaga 15300
atctcgcca ctagtgaag gcctctcgc tgatctgtt ctccagctt tagctgtcaa 15360

aatagtaaca acttcattat gccgagcctc tggattggtt ggaggctact atgcgccatc 15420
tctattcacc ggtgctgcta ctggaactgc atatgggaaa attgttagct acattatctc 15480
tcatgctgat ccaatctttc atctttccat ctggaagtt gcacccccac aagcttatgg 15540
cctggatga atttgtcttt tgttagaagt agcattacat atctggataa gtgagttttt 15600
tattattgaa aagtaataac aggagaacaa gagaatatat caccctaatc tacttctttc 15660
ctctcttcta ttcttctgaa attcaaggtc ctttaactcc tccacagtct gtctagtatt 15720
tgatcctgta gacttaattc acatagggtt aggacattcg agtttatcca aacttcatga 15780

aaaggtttct aattttttta cattacatta tgagtcgtgt ctacttgaga aacatatcac 15840
tccatgtttc tatagctgtt ttcttctta gtttattctg atatgtgggg tcctattaag 15900
tcagtccaac ctgtattttt cattattttt gcagtatcat tgataattat tcaagatgta 15960
cttggtttt ctttacaaga gatagtctc agttgtttt tgtgttcta agtttttatg 16020
ctgcaataca aaattgggtt gatgtctta ttgcatttt tccaatgat aatgccttag 16080
aatattttct ttccgtttc agtagcttat ttttcttta ggaactctt atcagaaatc 16140
tcaactgaga tagatgagag gaagaataag catatcattg gtctcattca gtccctgtc 16200

aagcttagtt tcttgagcga tgcggtttca cgtcctttta ttagattaat tggatgcctc 16260
atctgtatc caaaatcagt taactttcga tatgtttcc tgccttacct ttatactctc 16320
tttccctcga gtctttggga gcacatgttt tgttcaataa catagctcct ggaaagtgc 16380
cagcgcaacc gacaaacaag gccttcttaa tgtagaaggt ggacatatgc tattctagcc 16440
acgggaaaga aagtaatat gtaatcaaac ccaatatct gagtataacc ttggcaatg 16500
gcgatcaatt tgattatatg gaccaacttt gcctgcatat acccaccgac aaccaataat 16560

agatttaccg ggaggtagag aaacaagctc ccaaatacca ctaatatgta aagcagatat 16620

atctctgata atagcttgta cttgtggaca tagggataga aattaaggac aaagatgaca 16680

caaaagcata atgcggtgat gataaacgat gataactcaa atcaatataa tggggatggg 16740

gattgagagt ggatcgaata tctttgcgga atgcgattgg tagactagga ggagagaagt 16800

ctgtggacat gatgttggac tgagatcaat aataagtcaa gaatggtgga gctacagaac 16860

atggaactgg agctgtaggt gacataatcg gagctgtagg aggtggagct atagaggaag 16920

gtgaaggaga gatagcgact gaatctcaa aagatgaaac cggtaatacc tcaaaaaatg 16980

tctaagagat catttggacc tatgaagtat gattgcgttt ttaaaaaggt aacatcataa 17040

ggtcaggtag ataacattga tatccccgtt gcatcctcga gtaacttaga aatatacatt 17100

tgagagcacg gagagctaac ttatcttttc tggagcaagg ttgtaacaa aacacgtgct 17160

cccaaagaca cgaggtggaa gagagaaagg tgagtgggga aacaagacag aggatgaaac 17220

ttgactcttg atagttaga atgacataca attaataaga caataggatg tgagatcaa 17280

tgacagtctt catgaactgc tgaaatggag aagacaaata ctctggggcg ttatcactac 17340

gaaatgtgca gttagaaac ccaaatgat tttggatttc agtgtggaag gtctaaaaaa 17400

tagagaacaa ctgagattga ttttcatca agaatatcca agtggacttg gaataatcat 17460

caatgaaact gacaaagtag cggaattcca aggtagaact aaccgacaa ggaccccaaa 17520

catctgaatg gactaaagtg aaaggtaact ctacccgatt atcaggatgt cgagggaat 17580

gagagtgagt atgccttctg agcggatatg actcacgctc tagagtggac aagttagaca 17640

aacgaggtag tattttctaa agttctgata aattgggatg tcctaactgt atatgtaata 17700

aatctggttg atcagtaaaa ggacaagctg tagggggaaa aaaataccaa atatttcag 17760

aagatggcaa actacaacag aagatgcaac tgcattaaca tgctcaggat aggtgatgaa 17820

atcattgagg acaaagagtt gatcaagaag gagattctgg aattttacca gaacttatat 17880

agtgaatatg aacctggag gcgcagtga aatttcgaag acatctctc actaagcata 17940

gaagagaaga actggttggag agctccattt gtagaaatag aggtgcttga agctttgaaa 18000

tcatgtgccc ctataaagc accagggtcca gaaggcttca ctatggattt ctttcagaaa 18060

aattgggata ctcttaaac agacatcatg gctgcactta atcattttca ccagagctgt 18120

cacatggtta gggcttgcaa tgccaccttc attgccttaa ttccaaagaa aatggtgct 18180

atggagctca gagactacag acctattagc ttgacaggta ttgtatacaa attggtttca 18240

aagattttag cagagaggct caagaaggta attgacaaac tagtctcggg ggaacaaaat 18300

gctttcatca agaacaggca gatcactgat gcttccttga ttgccaatga agtgctggat 18360
 tggagaatga aaagtggaga accaggcgtg ttgtgcaaac tggacattaa aaaggctttt 18420
 gatcaattaa gctggcttta cctcatgagt atcttgaggc agatgggctt tggggagaaa 18480
 tggagaagat ggataaacta ttgcatittca actgtcaagt actctgtttt ggtgaatagg 18540
 gaccaatcg gttttttctc cccccaaaag ggcctaaggc aggggggatcc cctctcccc 18600
 ttctattca ttctggcgat ggaaggactc actaaaatgt tggagaaggc taagcaactg 18660
 caatggatac aaggctttca ggtgggaagg aatcctgcc a gctcagttac agtatctcat 18720

ctactctttg cggatgatac tcttattttc tgtgttactg agagatcaca agcacgaaat 18780
 ctcaacctga cactgatgat cttcgaggca ctatcaggac tccacatcaa tatgataaag 18840
 agcatcatat accctgtgaa tgcagtcctc aacatacaag agctagcaga catcctatgc 18900
 cgaaaacag acactttccc aaccacatat cttggacttc ccttgggagc taaattcaaa 18960
 tcaaaagaag ttiggaatgg agtcctagag aagtttgaaa agaggcttgc gacttggcaa 19020
 atgcaatacc tccccatggg tggcagggtta actttaatca atagtgtact ggacagtctt 19080
 cccacatacc acatatcttt gtteccaatt ccaatctcag tctaaagca gatggacaaa 19140

ctcagaagga agttcttatg ggaaggatgc agcaaaacac acaaatttcc actagtgaat 19200
 tggctgaagg taactcaacc aaaattcaaa ggagtcttgg gaatcaggga tgctatgctc 19260
 ttaaaatggc tctggagata tggacaggag gaatctaggc tatggaagga catcatattt 19320
 gctaaatatg gagcacacaa ccactgggtg tccaagaaaa caaactctcc ttatggagtt 19380
 ggtctgtgga agaacatcag caaccactgg gatgaattct tccaaaatgt aactttcaaa 19440
 gtgggaatg taactcgtat aagttttgga aggatagatg gcttggaaat acacctttga 19500
 aagacatggt tcccagtatg tatcagattg ccgtgaccaa agactccact gttgtctata 19560

atagaacaa tgacacttgg taccactttt tcagaagaaa ttgacaggat tgggaggtca 19620
 acaacctact cacaatgta agctccctag aatgtcataa cattgaagat caacaacctg 19680
 acaaacttat ttgggaaaa tctaagagag gcaagtacac agtcaaagaa tgatacttc 19740
 acctctgtga ccagaatcca atatataact ggccatggaa acatatctgg agaactaaag 19800
 tgcctaccaa gatgacttgc ttcacatgat tgtctctaaa tggggcctgt ctcactcaag 19860
 acaacttaac caagaggaac atcatataag ttaatatagatg ctacatgtgc caacaacagt 19920
 cagaaagtgt aaagcactta ttccttcaact gctcagttgc aaaagaaatt tggaaacttct 19980

tctacactac ctttggctta aaatgggtta tgccacaatc aactaagcaa gcttttgaaa 20040
 gtgggtattt ttggagagtt gataaatcca ttagaaaaat ctggaaaatg gtgtcggcgg 20100
 caagtttttg gtgtatttgg aaagaaagga actgaagatg ttttgatggc atatcaactc 20160

cactcaaggc tgcgtgttta gttaacttat ttgtctggaa ctatctcacc cctgttaata 20220
 gtgctgatac ttctgtggat ttcattagcc cctgatagt agcataggct ttgttaaag 20280
 gagctaatta tcctttctct ttgtactct ttgcatcttc ttgatgcctt ttaatgaatc 20340
 taatttactt catcaaaaag aaaatgacaa gttgttgaag gaggaaaaga tgtgagtcca 20400

 tgtgatttag caaggataag gtactaaagt ccatttgatt cacgtccggt accaatgac 20460
 cgtctcgtgc tgcattcctg tattaacaac gagtcatcaa gaaataaaat agagcaaata 20520
 agtgattggc caagcgacta gtggatatga gattaaaagg actatgggga acataaaaaa 20580
 ctgaattcaa aggttaaggaa ggaagtggac tagcttaacc tattctagtt gccatggttt 20640
 gagaatcgtt ggccattgtg actattggaa gtgattgaga gtaagaaata gtagtgaaag 20700
 gagatttgtt acccgaaata taattagatg cacctgaatc aatgaccaa aagtcggaag 20760
 aagaggaaac acaagtcacg ctattacctg ttgaacaat agagattagt ttggatcaaa 20820

 tagttgtata gagaactgaa atttggagaa atcaatcata tagaacttgt atgtgattat 20880
 tgttgccctt tatattgctg caaatcctaa aacacattga gattaactgc cacttatcac 20940
 agaaaagata ttctctagag acattgttac aatttcata agtcaagtaa ttagcttgaa 21000
 catatcttca gcaagtcctt cgtcagtcct catattagtt acatttgtaa caatgtcgg 21060
 acataagact tataagcacc agtttgagga ggagtggtag agagttgatg tacatagtta 21120
 aagtagatat acttacactt agtggttatgt aaagagtga tataaaaagg gatcagcata 21180
 agacaattgt ctctcgctg cttaacattt ttttctgtc tttatttctc tcatggtatc 21240

 agataaccta tctctatctt gggtttacca atgggtggcc cccatattgt attagccatg 21300
 ctccagttga ctaggcttgg acgggcagag gtgttaaatt atcccatatt ggttgaaaga 21360
 atgagctatt gtctcttat atggctcttag acaattctcc aactcatgag atattttgtt 21420
 ttggctgagt tagccctaag gtttatTTTT tgcatactc tttaacctta tggcaatgct 21480
 tgtacacgga aaaaccggag tgcaagactt aaattaggag aaggaaacta ttgaaggatga 21540
 ggaacttaaa gggttgtgag aatacacggg agaaaaaaat cttaatacta tctagtggcc 21600
 ttgtatatca aatgatcagc ttgcaaatat tttaccaag tccctcactg gtcctcgtat 21660

 tagttacata tgtaacaagt tcggtatata tgatttgtat gcaccggctt gaggttatgc 21720
 atattctatt cctctacta tatatgtgac taggaaatat ttactccta ctgcatatgg 21780
 gactaggact atttacacat aactatctaa cattcccctc aagccagtgc acacaagtca 21840
 tatgtaccga gcttggttaca tatgttaacta atacgaggac cagtgaggga tttagtaaaa 21900
 atatctgcaa gctgggtcatt cgacatacaa ggccactaga ctcctcccgga gcaacaaaac 21960
 caggtggttg ctgataaaca gaaactggcc gaaaagtgc cggaaaaatt tgaaaatagt 22020

gagactaagc cgaattctac actacaaaat aggtttctaaa acaccaccag aaaacaaaaa 22080

cttttctaga aattactctt cacaccggaa aaaataaaaag ttgtcagaat ttgatgtaat 22140

ttatatagat aggttcggaa tcactggagg agtaagttgt cccgaagaag ttttgtcaaa 22200

aagtggccgg aatggctcac atgcgccgga aaacttactg tagctcgcag gaaccctagt 22260

tctggcggtg cgtggaggcg cgtgacttaa gattaagatg cttacaggac tatcttgaga 22320

aatatacata ttatatagac gcttgagttg cttcccaatc ctaaatagaa gcttttattc 22380

gtaggcaaga agggaagcag ctttacttga gccaatagct ttcaaggtgc acgtttgcac 22440

accaaggaca tccagaattt gatatttatag ggggtgtgag aaagcacggg agaaaatatg 22500

ttattgatat ttggataata aatacaatac aagaggtccc tatttatagc tatacactac 22560

aaggagatat tactcctctt ccaatgtggg acaagaatac actatacata tctgtaaact 22620

aacactcccc ctcaagtcgg tgcatacaca tcatatgtac cgatcttggt acacatgtag 22680

ctaatacgag aaccaataag agacttagtg aaaatatctg ctagtgtgac attcgacttt 22740

acaaactttg taacaatatc tctgaaagt atttttctc tgacaaagt acagtcgac 22800

tcaatgtgtt tagtctctc atggaacacc ggatttgaca caatatgaag agtagcttgg 22860

ttatcacaca ttagttccat cttgctgatt tctccgaatt ttaactcctt gagcaactgc 22920

ttgacccaaa ataactcaca cgtcgtcata gccatggccc gatattcggc ttcggcgcta 22980

gatcgagcaa ctacattctg tttcttgctc ttccacgaga ccaattacc tcctactaga 23040

acacaatate cagacataga acgtctatca aaagtgatc ttgcccaatc agcatctgtg 23100

taccaacaa tctgctcgtg gccttgatcc tcgaatagta atcctttgcc cggagctgac 23160

tttatatacc gaagaatgcg aacaactgca tccagtgac tatcacaggg agaattcata 23220

aactgactta caacactcac cggaagaaga atgtcaggtc tagtactgt gagtaattc 23280

aatttgcaa ccaactcct atattctgta ggggtctctaa gaggtcccc ctgtccaggc 23340

agaagcttag cattcagatc cataggagag tcaataggtc tgcaacccat cattccagtc 23400

tcctcaagaa tgtctaagac atacttccgc tgtgaaataa caatactga gctagactga 23460

gcgacctcaa tacttaaaaa atacttcaat ctgccagat ccttagtctg gaagtgtga 23520

aagagatgtt gcttcagatt agtaatacca tctgatcat tgccagtaat aacaatatca 23580

tcaacataaa tcaatagata aatacacaga ttaggagcag aatgccgata aaacacagag 23640

tgatcagcct cactacgagt cataccgaac tctgaataa ttgtgctgaa cttaccaaac 23700

caagctcgag gggactgttt caaacatat agtgacctgc gcaatctga cacacaacca 23760

ttaaactccc ctaagcaaca aaaccagggtg gttgctccat ataaacttct tcctcaagat 23820
 cactgtggag aaaagcattc ttaatgtcta actgataaag aggccaatga cgtacaacag 23880
 ccatggacaa aaagagacga acagatgcta ctttagccac gggagagaa atatcactat 23940
 aatcaagccc aaaaatctga gtatatcctt ttgcaacaag acgagcctta aaccgatcaa 24000
 cctggccatc cggaccgact ttgactgcat aaaccaacg acaaccaaca gtagacttac 24060
 ctgcaggaag aggaacaagc tcccaagtgc aactcgcatg taaagcagac atctcgtcaa 24120
 tcatagcatg tcgccatcct ggatgagata gtgcctcacc ttagactta gggatagaaa 24180

 cagtggacaa agaagatata aaagcataat gaggtgacga cagacgatga taacttaaac 24240
 cgacatagtg gggattagga ttaagtgtgg atcatacacc tttgcggagt gcaattggtt 24300
 gactaagagg agacaagtcc gcagtaggtg cagaatctga tgcggggcgt gaatcacctg 24360
 ggctgatgc tggatatgga cgacgatgat aagtcaagag tggtaggagct gccgaaggtt 24420
 gaactggatt atgtggagga actggagctt taggtggtgg agctacaact ggagctgtag 24480
 gtggtggaac tagagtaact gaatctcaa aagatgaaac tggtagtacc tcagaaatat 24540
 ctaagtgatg acctgaacct gtgaagtatg attgggtttc aaagaaggta acatcagcag 24600

 acataaggta ctgctggagg ttaggagagt agcatcgata ccccttttgt gttctcgaga 24660
 aacctagaaa tacgcactta agagcacgag gagctaactt atccgttcct ggaataaggt 24720
 tatgcacaaa acaagtgtt ccaagatac gaggtggaag agagaacaaa ggtaagtgg 24780
 aaaacatgac agagaatgga acttggttct ggatagctga tgatgtcata cgattaataa 24840
 gatagcaaga tgtaagaact gtatcccca aaaacgcaac ggagcatgag attgtatgag 24900
 tagggtacga gcagtttcaa taaaatgtct attctttctt tcagctaccc catTTTgtt 24960
 agatgtgtac agacaagatg tttgatgaat aatcccatga gatttcataa actgctgaaa 25020

 tggggaagac aaatactctc gggcattatc actacgaaat gtgcgaatag aaaccccaaa 25080
 ttgattttga atttcagcgt ggaaggcttg gaaaatagaa aacagctcag atcgattttt 25140
 tatcaaaaat atccaagtgc acctggaata atcatcaatg aaactgacaa aatagcagaa 25200
 tcccaagggtg gaactgacc gactaggacc ccaaacatct gaatggacta aagtaaaagg 25260
 tgactctgct cgattatcaa gacgcctaag gaaatgggag cgaglatgct taccgagctg 25320
 acatgactca cactctagag ctgacaagtg agataaacca gataccattt tctgaagttt 25380
 tgacaaactg ggatgtccca accgtttatg taataaatct ggtgaatcag taacaggaca 25440

 tattgtagat ggaagacaag atgcgagtc atgtatttag caaggataag gtaataaagt 25500
 ccgtttgatt cacgcccgt accaatgatc cgccccgtac tgcgttcttg tataaaaaca 25560
 tggatcatca gaataaaaat aacgcattta agtgatttgg ctaagcgact aacaactatg 25620

agattaaaag gactattgcg aacataaagg actgaatcta aaggtaagga agaaagtggg 25680
 cttgcttgac ctattgcagt tgccatgggt tgagacccat tggctattgt gacttttga 25740
 aaagattgag aatacgaat agtagtgaag agagatttgt taccagaaat atgatctgat 25800
 gcacctgaat caatgaccca agactcagag gatgaagatt gggaaaaaca agtcacgcta 25860

 ttacctgttt gaacaacaga agctatctca gaagatgtct gcttacatgc tttgtactaa 25920
 aggaactcaa tataatctgc taaagaaacc atccgactat tcaaagcatc ggttcccatg 25980
 tcgctacaat tttagtagt aggggttaact tgaatagtg gaaataagta actccgggtga 26040
 gaaaactgaa gaaatagctt gaaaacactg tttacaacag taaaaacaga acactgttct 26100
 gcgccggaat ctactgtagc tgacggaaaa actcaaagta gtcggaatga aacgaaaaac 26160
 agtaggggta ggatcggaat taccaggcga cccaactatt ctgaaggaag tttttcaaaa 26220
 aatggccgga agtggtcgta cgtgtcggcg cgtgagctca cgccgctgag cttctgggtg 26280

 cgcgtaggag cgctgagga ggctgctgcc ggagattttc actgggggtt ggtcgccgga 26340
 cagtactac tcttgtggtg gtgttggtt ttgcacaaca ctgacggaga taaagcagac 26400
 gcaaacagcc ttgaaaaagt cgccggaaaa gacttccggt gactgatttc tcttctgga 26460
 atcgctgga tttatgcaca gcgataaatc tctcacaatt gctctgatac catgtgagaa 26520
 agcatgggag aaaatatgtt attgatattt ggataataaa tacaatacaa gaggtcccta 26580
 tttatagcta tacactacaa ggagatatta cttctcttcc aatgtgggac aaaaatacac 26640
 tatacatatc tgtaactaa caaggggaat atcgtttaaa gataaaaaag atagcgtgca 26700

 gaagattgca tacattagag atgcaaaata cagaataccc ataactccag ataatgcagt 26760
 atgccttttg catgaccac tgggtgaatg gaagcacctg gtcaatttac taggtgtgtt 26820
 agtgattttt gctgcttctt tcccccttct aaactacata ctatctaaaa tgttaggggg 26880
 acagaagccc agtcaatctg actaggtgat gttagtgggt tccgcttctt tctccactt 26940
 ctaaatgcgt actttctcaa atttaggagc atagaaactt aagcagctgc ctacctgagg 27000
 aggtgcatgg gaacataaga gaatagactt tacctgtcat atttccata ccttagttaa 27060
 ttacagtgtt atcctgataa tgatctgttt tctgtatcta ggctgaatcg agattcaatc 27120

 gcttttggct gaaaggatgc tgctacagat ccttagttta catcattgtg gttcttattc 27180
 tataagtact tccccatca actacttctt tctttttct taggttattt gcctcttagg 27240
 ttgtttgcaa ggaaaggaa aatagatgtt ttgatggaat agcaactcca aaccacttcc 27300
 ttaaggctaa tatactgttt ggccaagctt cttcaaagtc caaagccctt tttgtcttc 27360
 aaaaaagtat ctttttttcc caaagttgag gtgtttggcc aaacttttgg aaggaaaaaa 27420
 aagtgccttt gagtaagca gaagctcttg agaagtagaa aaagtagttt tttcccggaa 27480

gcattttttt gaaaagcact tttagaaaa ataaacttag aaacactttt taaaagtttg 27540

gccaaacact aattgctgct taaaagtgtt tttagatatt attagccaaa cacaaactgc 27600

ttctcaccaa aagtactttt ttgaaaaata cttttttgaa aagtgatttt caaacaagc 27660

acttttcaaa ataagtttat tttagaagct tgcaaccgg ctataaatgt cttttatatt 27720

tacagctaga gtaccctaac acctgtaaat tcccctagac atttttttcg actttgttag 27780

ctcattaacc ctagtatagg actctttgtt ttggagctag caaactcttt tgttttccta 27840

tttttgcac ttcttggtgc catttataat atctcttact tcacaaaaaa aaataagttc 27900

ccaaatatg actacctga gttggccaaa gcataacca agcttgggca caccagtgtt 27960

tgctgaatt ttatggatgt tcttiacctt tatccttctg tgcttatgta gcatctgtct 28020

tggttaatct ttctgaagt ctatagtgtt ttctgtgtt gcaacatgag ttactgtca 28080

atcttactgt ttgacctcaa ttttgggttc tttttgattt tgaaagacat cgtttaacag 28140

gttgcatgg ctgctactct tgctggtgtc tgctcaggtgc ctctcactgc tgttttgctt 28200

ctctttgaac tgacacagaa ttatcgata gtctgcccc tcttgggagc tgtggggttg 28260

tcttcttggg ttacatctgg acaacaagg aaaagtgtag tgaaggatag agaaagacta 28320

aaagatgcaa gagcccat gatgcgcga caaggaactt ctttctcaa catttctagt 28380

ttaacttatt cttcagggtg gaaaccttca cagaaagaga gtaacctatg caaacttgag 28440

agttccctct gtctttatga atctgatgat gaagaaaatg atttggcaag gacaattcta 28500

gtttcacagg caatgagaac acgatatgtg acagttctaa tgagcacctt gctaacggag 28560

accatatccc tcatgctagc tgagaagcaa tcttgtcaa taatagtga tgaaaataat 28620

tttctcattg gtctgtgac acttagtgat atccagaatt acagcaagtt gccaaagca 28680

gagggaatt tccaggagt agcttcttgg tacatttcaa tttcttaac tgatgaaaaa 28740

ataagggaat ttgatctagc atgaaattaa gctaattata agttttacac tgtagaactg 28800

glaaaacagg gttagctgga tatttctttg ttgaattttt aggattatat gtattgtttt 28860

agttttgtag gttgtttct gatgtgcttt ttgacttggc agaactttaa gatgaaatgg 28920

aaggtgttta accaaaaaat agaattttca gtcaaagcct atatttagaa gaaaacgggt 28980

tattgataac caagttttac ttacttccc caacaatcta ttggtaaat agcaaaagta 29040

atgcgtatgt gagaaagcac gggagaaaat atattattga tattagatat tcaatataat 29100

acaagaggtc ctacacatca tatagctata gtctacaaac tacatattac tctcattcca 29160

atgtgggact acacataact aacactcccc ctcaagccgg tgcatacata tcatatgtac 29220

cgagcttggtt acacatgtaa ctaatacgag aaccagtaag agacttagtg aaaatatctg 29280
ctagttgac atttgacatt acaaactttg taaaaatata tcctgaaagt attttttctc 29340
tgacaaagta acagtcgac tcaatgtgtt tagtcctctc atggaatagc ggatttgacg 29400
caatatgaag agcagcttgg ttatcacaca ccagttccat cttgctgatt tctccaaact 29460
ttaactcctt gagcaactgc ttgacccaaa ctaactctca cgttgccata gccattgccc 29520
gatattcgac gtcggcgcca gatcgagcaa ctacattctg tttcttgctc ttccacgaga 29580
ccaaattacc tctactaga acacaatac caggcgtaga acgtctatca aaaggatgac 29640

ctgcccaatc agcatttgtg tacccaacaa ttgctcgtg gcctcgatcc tcgagtagta 29700
atcctttgct tggagatgac tttatatacc gaagaatgcg aacaactgca tcccagtgac 29760
tatcacaggg agaatccata aactgactta caacactcac cggaaaagaa atgtcaggtc 29820
tagtcactgt gaggtaatc aatttgccaa ccaacctcct atatctcgta gggctctctaa 29880
gaggctcccc gtgtctaggc agaagcttag cattcggatc cataagagag tcaataggtc 29940
tgtaacccat cattccagtc tctcaaaaa tgtctaaggc ataattccgc tgtgaaataa 30000
caatactga gctagactga ggcactgagc aacctcaata cctagaaaat acttcaatct 30060

gcccagatcc ttagtctgga agtgctgaaa gagatgttgc ttcagattag taatatcatc 30120
ctgatcattg ccagtaataa caatatcatc aacataaacc actagataaa tacacagatt 30180
aggagtaaag tgccgataaa acacagagag atcagcctca ctacgagtca tggcgaaactc 30240
ctgaataatt atgtgaaact taccaacca agctcgaggg gactgtttca aacctataa 30300
tgacctgcac aatctacaca cacaaccatt aaactcccc tgagcaacaa aaccagggtg 30360
ttactccata taaacttctt cctcaagatc accgtggaga aaagcattct taatgtctaa 30420
ctgataaaga ggccaatgac gtacaacagc catggacaaa aagagacgaa caaatgctat 30480

tttagccacg ggagagaaaag tatcactata atcaagccca aaaatctgag tatatccttt 30540
tgcaacaaga cgagccttaa gccgatcaac ctggccatcc gggccgactt tgaccgcata 30600
aacctaata caaccaacat tagacttacc tgcaggaaga ggaacaagct cccaagtgcc 30660
actcgcatgt aaagcagaca tctcgtcaat catagcatgt cgccatcctg gatgagatag 30720
tgccacact gtagacttag ggatagaaac agtggacaaa gaagatataa aagcataatg 30780
aggtgatgac acacgatgat gacttaaac gacatagtgg ggattaggat tacgtgtgga 30840
tcgtacgcct ttgcggagtg caattgggtg actaagagga gacaagatcg tagtaggtgc 30900

agaatctgat gcagggcgtg aatcacttgg gcatgatgtt ggatgtggac gacgatgata 30960
agtcaagagt ggtggagctg cagaagggtt aactggatta tgtggaggaa ctggaggtgg 31020
agctacaact ggagctglag gtgggtggaac tggagctata agtgggtggag ctacaactgg 31080

agctggagat gtagaggaag atgaatgaga gatagtgact gaatctccaa aaaataaaat 31140
 tggtagtacc tcagaaatat ctaagtgatg acatgaacct gtgaagtatg attgagtttc 31200
 aaagaaggta acatcagcgg acataaggta ccgctgaagg tcaagagagt agcatcgata 31260
 ccccttttgt gtctctgagt aacctagaaa tacgcactta agagcacgag gagctaactt 31320

 atctgttcct ggagtaaggt tatggacaaa acaagtgatt ccaaagatac aggggtggaag 31380
 agagaacaaa ggtaagtggg gaaacatgac aaagaatgga acttggtttt ggataactga 31440
 agatggcata cgattaataa gatagcaaga tataagaact gcatcccccc aaaaacgaaa 31500
 cggagcatga gattgtatga gtaggttacg agcaatttca ataagatgac tattttttct 31560
 ttcagctacc ccattttgtt gagatgtgia cagacaagat gtttgatgaa taatcccatg 31620
 agatttcata aactgctgaa atggggaaga caaatactct cgggcattat cactaggaaa 31680
 tgtgcgaata gaaaccccaa attgattttg aatttttagc gtggaaggtc tggaaaaata 31740

 gaaaacaact cagatcgatt ttttatcaaa aatatccaag tgcaccttga ataatacatca 31800
 attattcaat aaaactgaca aagtagcaga atcccaaggt ggaactgacc cgactaggac 31860
 cccaaacatt tgagaatgga ctaaagtaaa aggtgactct gcttgattat caagacgccg 31920
 agggaaatgg aagcgaglat gcttatcgaa ctgacatgac tcacactcta gagctgacaa 31980
 gtgagataaa ccagatacca ttttatgaag ttttgacaaa ttgggatgtc ccgaccgttt 32040
 atgtaataaa tttggtgtat tagtaacagg acaagttgtt gaaggaagac aagatgtgag 32100
 tccgtgtgat ttagcaagga taaggttaata aagtccgttt gattcacgtc cggtagcaat 32160

 aattcgtccc gtactgcgtt cctgtataaa aacatggtca tcaagaaata aaacaacgca 32220
 ttttaagtgt ttggctaagc gactaatagt tatgagatta aaaggactat tgggaacata 32280
 aatgactgaa tataaaggta aggaaggaag tgagcttgct tgacttattg ttgttgccat 32340
 tgtttgagac ctattggcca ttgtgactct tgaagagat tgaaaatacg aaatagtagt 32400
 gaaaagagat ttgttaccag aaatatgatc tgatgcacct gaatcaatga cccaaaactc 32460
 agatgatgaa gattgggaga aacaagtcac gctattacct gtttaacaa cagaagctat 32520
 cacagaagat gtctgcttac atgctttgta ccgaaggaac tcaatataat ctgctaagaa 32580

 aaccatccga ctattcaaag tateggttcc catgtcgcta caattttagt taataggatg 32640
 gatagactcg gaaaattgta aagttatcgg aatttgcgt aaccaggatc gagcaagctg 32700
 tcttgaagaa atggtttcaa aaaatgtccg gaaaggtcac ttttacgccg gaaaaatata 32760
 aaaatggtcg aaatttgatt tgaattagat gggtaggctc ggaattgtga ggagagcaga 32820
 ctgtcctgaa gaagcttaat gaaaaaatgg ccggaagtg gccggaaccc tcgccgtaaa 32880
 agttgttacc ggcgctgaa ggcgctggc attttttctg ccagataaat tttcaggggt 32940

tggctcgtcgg agggatgatcc cttgtgggtgg tgttgggttt tgcacaatac cgacaggcct 33000
 taggtcaccc gaaaatttgc acgatgacta agttctttct tcccggttaa cgctggaatg 33060
 acgcacatcg atcttttctc actaatgcta tgataccatg tgagaaagca cgggagaaaa 33120
 tatattattg atattagata ctcaatataa tacaagaggt cataattata gctatagtct 33180
 acaaagtaca tattactctc attcaaatgt gggactacac ataactaaca acgtaaatta 33240
 acaaagagaa ataaggaatg taacaacagt caatccctaa aatcaaggta gaaaactttg 33300
 ataaagcaga gaattataga atgtatttca gtagtacttg gaacttgtcc ttacaaataa 33360
 aattctttat ctttatatag gggcgtacaa tcataacatt tttcgcaatt aattcgaatt 33420
 cattatgagc attaatgtga ttgattgccc gttatcatag ataaccataa ctgacgtatt 33480
 tgtaactata aatgccttat aacggctctg attccccttc cttatttact tctggtttgt 33540
 gtatctttcc ttctttttag cttttattca ttcagttctc gcctcttctt tgacaactgt 33600
 caagcccgat ccctgtttct gtactgtctc gtgggtgttt ccccgtacc ttccttatat 33660
 tcttaattct gtaattgag agtgtcactt gtcactatgc cattgttcca cgcgtcatgt 33720
 ttcacccacg tgtaatactt tttttccacc aatacagata atccccact ttctgaatat 33780
 tctcaactga atattcgggt aagtttttat ggcgggaatt ctttcccgtc gtttttcgag 33840
 tatcatcgtg tcatcttcag aaccgatgtg acgtacgtca cgtctattta atgcctatgc 33900
 caggtggctt ctatcgattg gctctgcagt tttttagcgc ttttaggggt ttttcagcgg 33960
 ctgcgtcagt cacgaagtga cggttccatt atgacgttc ataatgacta actttaatga 34020
 tggctcgtgc ttcttattaa tacttcattc ctttttgatc tcttggagtc ttccttcttc 34080
 agtatccacc acattacttc ttgttatttc tgcattctct ctttgatatt cctttggaca 34140
 atcatgtctt cttctacacc agacccccgt aaggttgtga ttgttgacga acttgatctt 34200
 tctactgctc ctactagaag taggagaggt ggtagacttc gtagtcttgg ttcactatct 34260
 aatcgtgggt cttcttccca gggtagtgct gctaagccat cttcttctag acctagggt 34320
 cctttaacc ctagatcttc ttctaggaat agagatttaa atgatccagt gcgcgaacct 34380
 acagttgcag agattgttcc tcaagaattt tcttttgtaa ctgaccgtga aaccataagg 34440
 aatcaaattt cttctatagc ctccctcaat accgctaacc tttatccaag tttaatcagt 34500
 aatggcttc tctcccgggt tcaagagaa tattactgaa accagatttc ccaattttag 34560
 tccctggcgc caaccagaga attactccat accatgttgg ttttccctt gtttacacct 34620
 acccttttac tttagggttc aaaccaccta ttgaaccagt aatcattgaa ttctgtcgtt 34680

atttcaacgt gtgtcttggc cagattgacc acatagtatg gagggctgtt catgccttcg 34740
 ttatttatca gatttggttt ccatgccttt cacttttcag cacttgcttc atctctactc 34800
 ccctaaattg tttcgtgaag tagtttttac tctcgtggct agaagtaaga gagtgttggg 34860
 tagccttgaa gacgattggg accgtggctg gtacgctcgt tttgttgctg ctcccactag 34920
 tgcattagtg ggtgaagaaa atatgccttt cccggagaaa tggaactttg cacgtaagct 34980
 ttcttctect cttttttttt gtcttaaaaa aactccatgt aatcatatac ccacttcttc 35040
 agcaactatg gaagtttttt atgcttgggt agaaaagatg ttaactgctg cgcctatgga 35100

 gaaaagatcc tggaataact tttctcaaag atttgggttg aaagtgaaga cgcacggtac 35160
 tttttacctt cattgttttt ctttttctct tccttgtttg ttcaatgatt tctcatcctt 35220
 cccttttttt ttactagggg ttccgattcg tggatttagt cccgcgtctg ttccatcaac 35280
 taggctttcc gtgattcttg ttccaggaaag aattttaagt gcttcttctt caaaaaggaa 35340
 aactgacgga gcccggtggc ctgatgacga agaagaaaca gaggagggtt ctttggtgcg 35400
 aaggtcacgc gtcaggagac gcgtggtttc tgatgatgaa actactcctt ctcatgaccc 35460
 tctatctagt tcaatccctt ttagactcac ggatgagcta gagagtaccc ctttagtgat 35520

 ttcttatgat gatgctgttg atccccctcc aagtctgtt gatagattgt ttgctcatgg 35580
 cttcgagggt gatgaagttt tgggcctgtt tctgaagaat tgccccttgc ttcccttcca 35640
 gtttcagttt tcaattaacce ttccgtgtcc ttacctgatg atactcctgt tgttattctc 35700
 gtggctgctt ctactccgtc atctattccc gtgactgctt ctcatgcaga ggccaaacct 35760
 tctagcagca gaagggaat gaaaagagtt gttgttgagg ttctgaagg tgagaactta 35820
 ttaagaaaat ccggtcaagc cgacgtgtag ttgaaaccta tgctcgcccc cgtagagaag 35880
 aagaagttag aaagccatag ctactcact ttaatgaatg atatcgttca ttcttccttg 35940

 aaagtacaag cttaattata tttcttttct tttctcttcc ttattcataa ctcttcctcc 36000
 ttttttcgag atcaacttga ttggcacaga gcttatgaaa agagtcttc aggcggaccg 36060
 gcaagtata gatttgcgca ccgaggctga taactggaag gaacaattcg aaggtcttca 36120
 attggaaaaa gaggttccgg cggaagagaa gaatgctttg gaacaacaga tgagagtgat 36180
 tgcctctgaa ttagcagttg aaaaagcttc ctcgagccag gttggaaagg ataagtatat 36240
 acttgaatcc tcctttgctg aacaactttc caaggcaact gaagaaataa ggagtttgaa 36300
 ggaactcctt aatcaaaaag aggtttatgc gagagaattg gttcaaacac ttactcaagt 36360

 tcaggaagat ctccgtgcct ctacttataa gattcagttc ttggaaagt ctctcgttc 36420
 ttgaagaca gcttacgatg cctctgaagc agaaaaagaa gagctgagag ctgagattta 36480
 ccagtgggag aaggattatg agattctcga ggataatcta tcgttggatg taagtgggc 36540

tttcttaaac actcgtctcg agactctagt tgaagccaac catgagggtt ttgaccttaa 36600
 tgctgagatt gctaaggcta aagaagcaat tgataaaact cagcaacgtc aaatcttttc 36660
 ctcacctgaa gacgaaggtc ccgaagggtga tggagattga 36700

<210> 5

<211> 786

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of CLC-Nt2 from Nicotiana tabacum, translated from SEQ ID NO:1 of PCT/EP2013/077532

<400> 5

Met Glu Glu Pro Thr Arg Leu Val Glu Glu Ala Thr Ile Asn Asn Met

1 5 10 15

Asp Gly Gln Gln Asn Glu Glu Glu Arg Asp Pro Glu Ser Asn Ser Leu

20 25 30

His Gln Pro Leu Leu Lys Arg Asn Arg Thr Leu Ser Ser Ser Pro Phe

35 40 45

Ala Leu Val Gly Ala Lys Val Ser His Ile Glu Ser Leu Asp Tyr Glu

50 55 60

Ile Asn Glu Asn Asp Leu Phe Lys His Asp Trp Arg Arg Arg Ser Arg

65 70 75 80

Val Gln Val Leu Gln Tyr Val Phe Leu Lys Trp Thr Leu Ala Phe Leu

85 90 95

Val Gly Leu Leu Thr Gly Val Thr Ala Thr Leu Ile Asn Leu Ala Ile

100 105 110

Glu Asn Met Ala Gly Tyr Lys Leu Arg Ala Val Val Asn Tyr Ile Glu

115 120 125

Asp Arg Arg Tyr Leu Met Gly Phe Ala Tyr Phe Ala Gly Ala Asn Phe

130 135 140

Val Leu Thr Leu Ile Ala Ala Leu Leu Cys Val Cys Phe Ala Pro Thr

145 150 155 160

Ala Ala Gly Pro Gly Ile Pro Glu Ile Lys Ala Tyr Leu Asn Gly Val

165	170	175
Asp Thr Pro Asn Met Tyr Gly Ala Thr Thr Leu Phe Val Lys Ile Ile		
180	185	190
Gly Ser Ile Ala Ala Val Ser Ala Ser Leu Asp Leu Gly Lys Glu Gly		
195	200	205
Pro Leu Val His Ile Gly Ala Cys Phe Ala Ser Leu Leu Gly Gln Gly		
210	215	220
Gly Pro Asp Asn Tyr Arg Leu Arg Trp Arg Trp Leu Arg Tyr Phe Asn		
225	230	235
240		
Asn Asp Arg Asp Arg Arg Asp Leu Ile Thr Cys Gly Ser Ser Ser Gly		
245	250	255
Val Cys Ala Ala Phe Arg Ser Pro Val Gly Gly Val Leu Phe Ala Leu		
260	265	270
Glu Glu Val Ala Thr Trp Trp Arg Ser Ala Leu Leu Trp Arg Thr Phe		
275	280	285
Phe Ser Thr Ala Val Val Val Val Ile Leu Arg Ala Phe Ile Glu Tyr		
290	295	300
Cys Lys Ser Gly Asn Cys Gly Leu Phe Gly Arg Gly Gly Leu Ile Met		
305	310	315
Phe Asp Val Ser Gly Val Ser Val Ser Tyr His Val Val Asp Ile Ile		
325	330	335
Pro Val Val Val Ile Gly Ile Ile Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Tyr		
340	345	350
Asn His Val Leu His Lys Ile Leu Arg Leu Tyr Asn Leu Ile Asn Glu		
355	360	365
Lys Gly Lys Leu His Lys Val Leu Leu Ala Leu Ser Val Ser Leu Phe		
370	375	380
Thr Ser Ile Cys Met Tyr Gly Leu Pro Phe Leu Ala Lys Cys Lys Pro		
385	390	395
400		
Cys Asp Pro Ser Leu Pro Gly Ser Cys Pro Gly Thr Gly Gly Thr Gly		
405	410	415

Asn Phe Lys Gln Phe Asn Cys Pro Asp Gly Tyr Tyr Asn Asp Leu Ala
420 425 430

Thr Leu Leu Leu Thr Thr Asn Asp Asp Ala Val Arg Asn Ile Phe Ser
435 440 445

Ile Asn Thr Pro Gly Glu Phe Gln Val Met Ser Leu Ile Ile Tyr Phe
450 455 460

Val Leu Tyr Cys Ile Leu Gly Leu Ile Thr Phe Gly Ile Ala Val Pro
465 470 475 480

Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ile Ile Leu Met Gly Ser Ala Tyr Gly Arg
485 490 495

Leu Leu Ala Ile Ala Met Gly Ser Tyr Thr Lys Ile Asp Pro Gly Leu
500 505 510

Tyr Ala Val Leu Gly Ala Ala Ser Leu Met Ala Gly Ser Met Arg Met
515 520 525

Thr Val Ser Leu Cys Val Ile Phe Leu Glu Leu Thr Asn Asn Leu Leu
530 535 540

Leu Leu Pro Ile Thr Met Leu Val Leu Leu Ile Ala Lys Ser Val Gly
545 550 555 560

Asp Cys Phe Asn Leu Ser Ile Tyr Glu Ile Ile Leu Glu Leu Lys Gly
565 570 575

Leu Pro Phe Leu Asp Ala Asn Pro Glu Pro Trp Met Arg Asn Ile Thr
580 585 590

Ala Gly Glu Leu Ala Asp Val Lys Pro Pro Val Val Thr Leu Cys Gly
595 600 605

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

Asn Gly Phe Pro Val Val Asp Glu Gly Val Val Pro Pro Val Gly Leu
625 630 635 640

Pro Val Gly Ala Thr Glu Leu His Gly Leu Val Leu Arg Thr His Leu
645 650 655

Leu Leu Val Leu Lys Lys Lys Trp Phe Leu His Glu Arg Arg Arg Thr

660 665 670
 Glu Glu Trp Glu Val Arg Glu Lys Phe Thr Trp Ile Asp Leu Ala Glu
 675 680 685

Arg Gly Gly Lys Ile Glu Asp Val Leu Val Thr Lys Asp Glu Met Glu
 690 695 700
 Met Tyr Val Asp Leu His Pro Leu Thr Asn Thr Thr Pro Tyr Thr Val
 705 710 715 720
 Val Glu Ser Leu Ser Val Ala Lys Ala Met Val Leu Phe Arg Gln Val
 725 730 735
 Gly Leu Arg His Met Leu Ile Val Pro Lys Tyr Gln Ala Ala Gly Val
 740 745 750

Ser Pro Val Val Gly Ile Leu Thr Arg Gln Asp Leu Arg Ala His Asn
 755 760 765
 Ile Leu Ser Val Phe Pro His Leu Glu Lys Ser Lys Ser Gly Lys Lys
 770 775 780

Gly Asn

785

<210> 6

<211> 786

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of CLC-Nt2 from Nicotiana tabacum, translated from SEQ ID NO: 2 of PCT/EP2013/077532

<400> 6

Met Glu Glu Pro Thr Arg Leu Val Glu Glu Ala Thr Ile Asn Asn Met

1 5 10 15
 Asp Arg Gln Gln Asn Glu Glu Glu Arg Asp Pro Glu Ser Asn Ser Leu
 20 25 30
 His Gln Pro Leu Leu Lys Arg Asn Arg Thr Leu Ser Ser Ser Pro Phe
 35 40 45
 Ala Leu Val Gly Ala Lys Val Ser His Ile Glu Ser Leu Asp Tyr Glu
 50 55 60

Ile Asn Glu Asn Asp Leu Phe Lys His Asp Trp Arg Arg Arg Ser Arg

65 70 75 80

Val Gln Val Leu Gln Tyr Val Phe Leu Lys Trp Thr Leu Ala Phe Leu

85 90 95

Val Gly Leu Leu Thr Gly Val Thr Ala Ser Leu Ile Asn Leu Ala Ile

100 105 110

Glu Asn Ile Ala Gly Tyr Lys Leu Arg Ala Val Val Asn Tyr Ile Glu

115 120 125

Asp Arg Arg Tyr Leu Val Gly Phe Ala Tyr Phe Ala Gly Ala Asn Phe

130 135 140

Val Leu Thr Leu Ile Ala Ala Leu Leu Cys Val Cys Phe Ala Pro Thr

145 150 155 160

Ala Ala Gly Pro Gly Ile Pro Glu Ile Lys Ala Tyr Leu Asn Gly Val

165 170 175

Asp Thr Pro Asn Met Tyr Gly Ala Thr Thr Leu Phe Val Lys Ile Ile

180 185 190

Gly Ser Ile Ala Ala Val Ser Ala Ser Leu Asp Leu Gly Lys Glu Gly

195 200 205

Pro Leu Val His Ile Gly Ala Cys Phe Ala Ser Leu Leu Gly Gln Gly

210 215 220

Gly Pro Asp Asn Tyr Arg Leu Lys Trp Arg Trp Leu Arg Tyr Phe Asn

225 230 235 240

Asn Asp Arg Asp Arg Arg Asp Leu Ile Thr Cys Gly Ser Ser Ser Gly

245 250 255

Val Cys Ala Ala Phe Arg Ser Pro Val Gly Gly Val Leu Phe Ala Leu

260 265 270

Glu Glu Val Ala Thr Trp Trp Arg Ser Ala Leu Leu Trp Arg Thr Phe

275 280 285

Phe Ser Thr Ala Val Val Val Val Ile Leu Arg Ala Phe Ile Glu Tyr

290 295 300

Cys Lys Ser Gly Tyr Cys Gly Leu Phe Gly Arg Gly Gly Leu Ile Met

305 310 315 320
 Phe Asp Val Ser Gly Val Ser Val Ser Tyr His Val Val Asp Ile Ile

 325 330 335
 Pro Val Val Val Ile Gly Ile Ile Gly Gly Leu Leu Gly Ser Leu Tyr
 340 345 350
 Asn Cys Val Leu His Lys Val Leu Arg Leu Tyr Asn Leu Ile Asn Glu
 355 360 365
 Lys Gly Lys Leu His Lys Val Leu Leu Ala Leu Ser Val Ser Leu Phe
 370 375 380
 Thr Ser Ile Cys Met Tyr Gly Leu Pro Phe Leu Ala Lys Cys Lys Pro

 385 390 395 400
 Cys Asp Ser Ser Leu Gln Gly Ser Cys Pro Gly Thr Gly Gly Thr Gly
 405 410 415
 Asn Phe Lys Gln Phe Asn Cys Pro Asp Gly Tyr Tyr Asn Asp Leu Ala
 420 425 430
 Thr Leu Leu Leu Thr Thr Asn Asp Asp Ala Val Arg Asn Ile Phe Ser
 435 440 445
 Ile Asn Thr Pro Gly Glu Phe His Val Thr Ser Leu Ile Ile Tyr Phe

 450 455 460
 Val Leu Tyr Cys Ile Leu Gly Leu Ile Thr Phe Gly Ile Ala Val Pro
 465 470 475 480
 Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ile Ile Leu Met Gly Ser Ala Tyr Gly Arg
 485 490 495
 Leu Leu Ala Ile Ala Met Gly Ser Tyr Thr Lys Ile Asp Pro Gly Leu
 500 505 510
 Tyr Ala Val Leu Gly Ala Ala Ser Leu Met Ala Gly Ser Met Arg Met

 515 520 525
 Thr Val Ser Leu Cys Val Ile Phe Leu Glu Leu Thr Asn Asn Leu Leu
 530 535 540
 Leu Leu Pro Ile Thr Met Leu Val Leu Leu Ile Ala Lys Ser Val Gly
 545 550 555 560

Asp Cys Phe Asn Leu Ser Ile Tyr Glu Ile Ile Leu Glu Leu Lys Gly

565 570 575

Leu Pro Phe Leu Asp Ala Asn Pro Glu Pro Trp Met Arg Asn Ile Thr

580 585 590

Ala Gly Glu Leu Ala Asp Val Lys Pro Pro Val Val Thr Leu Cys Gly

595 600 605

Val Glu Lys Val Gly Arg Ile Val Glu Val Leu Lys Asn Thr Thr Tyr

610 615 620

Asn Gly Phe Pro Val Val Asp Glu Gly Val Val Pro Pro Val Gly Leu

625 630 635 640

Pro Val Gly Ala Thr Glu Leu His Gly Leu Val Leu Arg Thr His Leu

645 650 655

Leu Leu Val Leu Lys Lys Lys Trp Phe Leu Asn Glu Arg Arg Arg Thr

660 665 670

Glu Glu Trp Glu Val Arg Glu Lys Phe Thr Trp Ile Asp Leu Ala Glu

675 680 685

Arg Gly Gly Lys Ile Glu Asp Val Val Val Thr Lys Asp Glu Met Glu

690 695 700

Met Tyr Val Asp Leu His Pro Leu Thr Asn Thr Thr Pro Tyr Thr Val

705 710 715 720

Val Glu Ser Leu Ser Val Ala Lys Ala Met Val Leu Phe Arg Gln Val

725 730 735

Gly Leu Arg His Met Leu Ile Val Pro Lys Tyr Gln Ala Ala Gly Val

740 745 750

Ser Pro Val Val Gly Ile Leu Thr Arg Gln Asp Leu Arg Ala His Asn

755 760 765

Ile Leu Ser Val Phe Pro His Leu Glu Lys Ser Lys Ser Gly Lys Lys

770 775 780

Gly Asn

785

<210> 7

<211> 665

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. sylvestris; one start codon, translated from SEQ ID NO: 3 of PCT/EP2013/077532

<400> 7

Met Cys Asp Ser Ser Lys Val Asp Ser Asp Ser Gly Ile Gln Ile Gly

1 5 10 15

Ser Leu Leu Glu Glu Val Ile Pro Gln Gly Asn Asn Thr Ala Ile Ile

20 25 30

Ser Ala Cys Phe Val Gly Leu Phe Thr Gly Ile Ser Val Val Leu Phe

35 40 45

Asn Ala Ala Val His Glu Ile Arg Asp Leu Cys Trp Asp Gly Ile Pro

50 55 60

Tyr Arg Ala Ala Ser Glu Glu Pro Ile Gly Val His Trp Gln Arg Val

65 70 75 80

Ile Leu Val Pro Ala Cys Gly Gly Leu Val Val Ser Phe Leu Asn Ala

85 90 95

Phe Arg Ala Thr Leu Glu Val Ser Thr Glu Gly Ser Trp Thr Ser Ser

100 105 110

Val Lys Ser Val Leu Glu Pro Val Leu Lys Thr Met Ala Ala Cys Val

115 120 125

Thr Leu Gly Thr Gly Asn Ser Leu Gly Pro Glu Gly Pro Ser Val Glu

130 135 140

Ile Gly Thr Ser Val Ala Lys Gly Val Gly Ala Leu Leu Asp Lys Gly

145 150 155 160

Gly Arg Arg Lys Leu Ser Leu Lys Ala Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ile

165 170 175

Ala Ser Gly Phe Asn Ala Ala Val Gly Gly Cys Phe Phe Ala Val Glu

180 185 190

Ser Val Leu Trp Pro Ser Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ser Leu Thr Asn

195 200 205

Thr Thr Ser Met Val Ile Leu Ser Ala Val Ile Ala Ser Val Val Ser

210 215 220

Glu Ile Gly Leu Gly Ser Glu Pro Ala Phe Ala Val Pro Gly Tyr Asp

225 230 235 240

Phe Arg Thr Pro Thr Glu Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Leu Gly Ile Phe

245 250 255

Cys Gly Leu Val Ser Val Ala Leu Ser Ser Cys Thr Ser Phe Met Leu

260 265 270

Gln Ile Val Glu Asn Ile Gln Thr Thr Ser Gly Met Pro Lys Ala Ala

275 280 285

Phe Pro Val Leu Gly Gly Leu Leu Val Gly Leu Val Ala Leu Ala Tyr

290 295 300

Pro Glu Ile Leu Tyr Gln Gly Phe Glu Asn Val Asn Ile Leu Leu Glu

305 310 315 320

Ser Arg Pro Leu Val Lys Gly Leu Ser Ala Asp Leu Leu Leu Gln Leu

325 330 335

Val Ala Val Lys Ile Val Thr Thr Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly Leu

340 345 350

Val Gly Gly Tyr Tyr Ala Pro Ser Leu Phe Ile Gly Ala Ala Thr Gly

355 360 365

Thr Ala Tyr Gly Lys Ile Val Ser Tyr Ile Ile Ser His Ala Asp Pro

370 375 380

Ile Phe His Leu Ser Ile Leu Glu Val Ala Ser Pro Gln Ala Tyr Gly

385 390 395 400

Leu Val Gly Met Ala Ala Thr Leu Ala Gly Val Cys Gln Val Pro Leu

405 410 415

Thr Ala Val Leu Leu Leu Phe Glu Leu Thr Gln Asp Tyr Arg Ile Val

420 425 430

Leu Pro Leu Leu Gly Ala Val Gly Leu Ser Ser Trp Val Thr Ser Gly

435 440 445

Gln Thr Arg Lys Ser Val Val Lys Asp Arg Glu Lys Leu Lys Asp Ala

450 455 460
Arg Ala His Met Met Gln Arg Gln Gly Thr Ser Phe Ser Asn Ile Ser

465 470 475 480
Ser Leu Thr Tyr Ser Ser Gly Ser Pro Ser Gln Lys Glu Ser Asn Leu

 485 490 495
Cys Lys Leu Glu Ser Ser Leu Cys Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Glu Glu

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

 515 520 525
Tyr Val Thr Val Leu Met Ser Thr Leu Leu Met Glu Thr Ile Ser Leu

 530 535 540
Met Leu Ala Glu Lys Gln Ser Cys Ala Ile Ile Val Asp Glu Asn Asn

545 550 555 560
Phe Leu Ile Gly Leu Leu Thr Leu Gly Asp Ile Gln Asn Tyr Ser Lys

 565 570 575
Leu Pro Arg Thr Glu Gly Asn Phe Gln Glu Glu Leu Val Val Ala Gly

 580 585 590
Val Cys Ser Ser Lys Gly Asn Lys Cys Arg Val Ser Cys Thr Val Thr

 595 600 605
Pro Asn Thr Asp Leu Leu Ser Ala Leu Thr Leu Met Glu Lys His Asp

 610 615 620
Leu Ser Gln Leu Pro Val Ile Leu Gly Asp Val Glu Asp Glu Gly Ile

625 630 635 640
His Pro Val Gly Ile Leu Asp Arg Glu Cys Ile Asn Val Ala Cys Arg

 645 650 655
Ala Leu Ala Thr Arg Glu Gln Leu Cys

 660 665

<210> 8

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: RNAi sequence used to silence CLC-Nt2

<400> 8

```
gtcatcatca ggtgtgtgtg ctgctttccg ttctccagta ggtggtgtcc tatttgcttt    60
agaggaagtg gcaacatggt ggagaagtgc actcctctgg agaactttct tcagcacggc    120
agttgtggtg gtgatactga gggccttcat tgaatactgc aaatctggca actgtggact    180
ttttggaaga ggagggctta tcatgtttga tgtgagtggg gtcagtgtta gctacatgt    240
tgtggacatc atccctgttg tagtgattgg aatcataggc ggacttttgg gaagcctcta    300
```

```
caatcatgtc ctccacaaaa ttctgaggct ctacaatctg atcaacgaga agggaaaact    360
acataagggtt ctctcgtctc tgagtgtctc ccttttcacc tccatttg                408
```

<210> 9

<211> 282

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: RNAi sequence used to silence CLCe

<400> 9

```
gaaatccttt accagggttt tgagaatgtt aatattctgc tagaatctcg cccactagtg    60
aaaggcctct ccgtgatct gttgtctccag cttgtagctg tcaaaatagt aacaacttca    120
ttatgccgag ccctctggatt ggttggaggc tactatgcgc catctctatt catcggtgct    180
```

```
gctactggaa ctgcatatgg gaaaattgtt agctacatta tctctcatgc tgatccaatc    240
tttcatcttt ccatcttga agttgcatcc ccacaagctt at                        282
```

<210> 10

<211> 44432

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> DNA sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. sylvestris; two start codons

<400> 10

```
atgattagcg gccaaaacac tgtgtgtcac aatcctccta attcgtcttt caattcctta    60
tctcctcgcc atatctgtat atctttctgt aacgacaaag ctttaaaaaa gtcagtcacg    120
cactccgccc ctcggtttgc tcgtctgtta aacaatgaat cacggaagtt gttgggtcgt    180
```

```
catccaaatt gctggccttg ggctcgacga ccattctctt ctccgggacg ttcctctgac    240
ggaaacattg aaaaagaaca agatatgtgc gacagcagca aagtcgatag tgatagtggc    300
```

atccagatag gatctctgct cgaggaagtt atcccacaag gcaataatac cgctataatc	360
tcggcttgct ttgttgccct cttcaccggt atcagtgtcg tgcitttcaa cgctgcggta	420
cgtgcgctat aggtctttca tttctctttt catgtactat tectccttac ttacttgccc	480
tcagtcaatc agccccctgc ctactttaaa ttattgtaca ttttatcaga ggagtgtcct	540
atacatcaaa ttcacataac ttagtaaaat atgctgatat tctgaatfff aaacttacca	600
gcttagaaca tccaggtagg ttcagaaaca gataatctaa attggtctca tttataagtc	660
atftttgtat tcaagacata caatttggct cttgataaaa gattatgcag cgcccgatga	720
ttacctaata tttatcagca acccatgtaa tttacaata ttgtcaccat ataaaagaga	780
actgaagaga atgttcaatt tgtggtcata taacggatat ctcccttggt taggttcattg	840
aaatacgtga tctttgttgg gatggaattc catatcgagc tgcctcagag gagccattg	900
gagtacattg gcaacgtgta atcttagtac cagcttgtgg cggtttggtg gtcagctfff	960
tgaatgcctt ccgagccact ctggaggfff caactgaagg aagttggaca tcatctgtta	1020
aatctgtatt ggaaccagtt ttgaagacaa tggccgcttg tgtcacatta ggaactggga	1080
attccttagg accagaaggc cctagtgttg aaattggcac atctgttgcc aaggggagttg	1140
gagctctgct tgataaagggt ggtcgtagaa agctgtcact caaggctgct ggatcagctg	1200
ctggaatcgc tttcgttttg tccccatat tattcttggt tctgaacat acatggtaca	1260
ttttccttat aattacatgt agcctgttgt atgctttcct ctttcccggg aagcctfff	1320
glaaatacaa gtgtgtttgc actcaaacca ataaactgta aaaaaggatga actccttaag	1380
caagcaaaag cattagaaat gtaactaga catattctc agattgagag tctgagagat	1440
tagaacacga gtgtttccat tagagagaga aaagagactt ctagatattt ctattatctc	1500
tgtaagagt aatccgttcc tatacaaaaa ataggccttc attaaataca agcttgggct	1560
gggtactact gggccaaagt aaaaaataaa aagaatcacc cactatcaaa tgggcctagt	1620
ctaacaacc ccttcaagct ggagggtgac acaacccta gcttgcaat atgaaaatga	1680
tgagcaggcc caagtaacac tttggtaga acatcaacca cttgagaagc actggagttg	1740
tgaaatagac tgatcaggcc attccaagc ttgccacaaa caaatgaca gtccagctta	1800
atgtgtttag tgcgttcattg gaaaacttgg ttttttgcaa tgtggacttc ctgattatca	1860
caaaataaag gaacaggtaa agaaggagaa actccaatat cagacaataa tttggtgagc	1920
caagacacct ctgcaacagc cttactcatg gacctatact cagcttcaat tgatgatagt	1980
gagacaacag gttgcttctt tgatttccag ctaccaagc tgcccccaa gaaaaataca	2040
aaaaccagt acagacctgc ggctgtctgg gcaagaagcc caatcactgc acaataaagc	2100
tgcaaagaca agtctggaga gttattgcgg aagattccaa agtcaaaagt gcccttgagg	2160

tatcttagca agtgcagggc agcctgcatg ttaggaacac agggagactg cataaactga	2220
ctcagatgct gaacaacaaa actaagggtca ggccttgtgc gtatcaaaaa gtttagcttg	2280
tgcattagac tectgtactc ttcaggcctg ggcaaaggag tgccaatctt agcttttaac	2340
ttcacattca attcaagggg gcaagtgaca gaagagcaat tcgaggaatg aaaatcagcc	2400
agcaaatcat gaatgaactt tttctgatga agaagaaccc cagaatcagt gtataaaacc	2460
tcaatgctaa ggaagtaatt aagagagccc atgtccttaa tcttgaactg gtcactgaga	2520
aaggacttca aagcagccaa ttcagctaga tcacacctag tcaatatgat atcattcaca	2580
tagacaacca agatgaccaa ggaatcccta gaacccttgg taaaaataga gaaatcattc	2640
aaggaacgag agaagccatt agagcacaag gcttgagata atttagcata ctattgtctt	2700
gaagccagtc ttaaaccata aagagacttc tggagtttgc atactaaagg agcagaagaa	2760
gagttaggaa cagtttagcc cggtggcagc ttcattgaata cctctcacc aaggtcccca	2820
tgtagaaga cattattcac atctagttga aagaggggcc agtgttgttt aacagctaca	2880
acaataagag ttttgacaat agacatattg accacaggag aaaaagtttc attaaagtca	2940
ataacctcaa cttgagtgc ctagctttat atctctcaat actttcatta gccctatatt	3000
taaccttgta taccactta caactagtag gtttcttgcc aggaggcaat tcaacaatgt	3060
cccaagttct gttggcatcc aaggcctcaa attcacatct catggctgcc tgccattcag	3120
gaacagctgc aacctgagag taagaataag gctcaggaac atgaagttga ctaagagaag	3180
gagcattaga aatagatctg gagggaggag gagaagaagt ggaggtgcag acataactct	3240
tgagatagtt ggttggattg tgtggcacgg aagatcttct caaagcagga ggaggtacaa	3300
gagagttaga ataattagaa ggagaagaga tggaagtggg aacagagaag attgagaagc	3360
agtagaagga gaaagtgaag gagatgaagg agaggaagaa gacggaaagg aacattcatc	3420
aaaacaagca gaaaagggaagg aggggaagac ttgaggtact acatgagagg attgaaagaa	3480
aggaaaaatg gtgttcataa aaaatgacat cttttgatac aaaacaggtg ttattctgaa	3540
gattaaggcg cttgtagccc tttttggcaa aagggtagcc aatgaaaaca caaggaaggg	3600
acctaggatg aaatttgttt tgtgaggggt ggtgacagtt gagtaacaga ggcacccaaa	3660
agctctaagg tggigataag taggggtgaa gaatgaagca attcataggg acttttgtga	3720
ttaagaagag gaaaaggaaa tctgttaatt aaatatgtgg cagttaaaaa gcagtcaccc	3780
caaaatttaa gtggtagatg agactgaaac ataagtgacc tagcagtctc tagtaaatTT	3840
ctgtgttctc tttctacaat accattttat tggggggtgt gaggacagga ggtttgggtgt	3900

actatccctt tttctgaaaa gaaaaggcaa ccagaagaac tagatcccag ttccaaagca 3960

ttatcactcc taacagtttg aacttttagat tggaaattggg tttcaacat agcaatgaaa 4020

accttgagca aatcaaaggc attgcggcac ccattaaatg tgtccaagta gccctagagt 4080

agtcatctac aatgggttaa aaatacctag aaccattata ggtaggagta gaatagggtc 4140

accaagtatt tatgtgtatt agctgaaaag gctgggtgga gtgaatagaa ctatcaggga 4200

aggacaacct ggtctgcctc gctaaaggac aaaccggact agtgaatgac cgtttggaag 4260

acagtttgca attaaagca gaaatgcatt tcattttata gaagggaata tggccaagtt 4320

tgtaatgcca aacaacatca tctttattca cattatgcaa agcagtacta gtatttacia 4380

ttggagtatc atcaggtaaa gaaataggag cagaaactga attaaagaaa caagaaataa 4440

ggaaattaga aagaggtaaa ggagatgatg ttggaggcct ggcatcttga aatagtttgt 4500

agagtccatt gtccaatcta ccaagaacca ctggcttctc cactgaaggg ccctgtaggg 4560

tacaagtagc cttggtaaat tgtacaatat catcatcatg ggaaagtaat ttgtacacia 4620

agatgagatt atattgaaaa ctaggaatat agagcacatt ataaagaatc aagtcaggga 4680

acaaggctaa ggaaccaata ttagtgacct taaccttata cccattagga agggagacaa 4740

ggtatggtac aggaagtgtt tgaacattaa aaaaacaaat gttaaaggga ggtcatgtgg 4800

tcagatgccc agggctctatt actcaaaacta cactatctat catagtcagc ataaatgcac 4860

cataagacaa cccttgtgag gtaataactc accagcaaag ttggtagaag caagatagtt 4920

ggttgaagaa gtagatgatg ctgatgaaga cagtttagat tgttgaagta acattagctg 4980

agaatattgg ttcttggtaa gaccaggaac tggataggac tgttcaggag cagaggtacc 5040

ttcaggacca gctgacattg cagaaccacc agaggtatcc acctcagcat gggcaacaga 5100

ccttctggga ggaagagatc tatttgactt gaaatttga ggaagccat tgagcttata 5160

gcacttatca atgctatgtc cgggtttctt acaatagtag acatgtgaag ctcaaaagat 5220

cccttagagg tagtaccgga cctttgaggt tcaaaattta ttttaggaga gggaggaggc 5280

ctggatacac caacactgaa agaagcagaa tttaggcat attgagttct agcaaaaatt 5340

tgtctttgct tctcatcaga tagcaaaatc ccatatacat taccaatgga aggtaaaggc 5400

ttcatcatga tgatgttgct tcttgtttgg acataagtat cattcagtcc cataaagaac 5460

tggtagacct ttgttccct gtcttcagca gatctacccc cacaagtaca cattcaaact 5520

ctcccgag acaaagatgc aatatcatcc catagtcgtt taattttgtt gaaatatgat 5580

gctatgtcca tggacccttg ggaaatatga gccagttcct tctttagctc aaagatccta 5640

gtacctctct tctaaactcag tccaaatatt cttagcaaac tcagagtatt caacactctt 5700
ggatatttcc ttgtacatag agttagtcaa ccaagagacc acaaggatcat tgcaacgtta 5760
ccactgtctg gctagaggag aaccttcagg aggtctgtga gaagtacat taatgaaatc 5820
tagcttgta cgaatagaca aggcaactag gacattacgt ctccaattgc cataacagct 5880
tccatcaaaa ggaccggaaa ctaaggaagt tcccagcacg tctgatggat ggacatataa 5940
ggggcgacag ggatgggtat aatcatcttc atggaaaatt aggcgtaagg gagtagaaga 6000
agtcgcatca gcaactgggtg tattatcatt tgccattttt ttcaacagat tgtcaatcaa 6060

ccaacacaat acagatacac atatatagat tgtgagaaag cacgagagaa aaatctatat 6120
tattgatatt ctatttaatt ataatacaat gagccctatt tatacaatac atatcatact 6180
cctattctat gtgggactag gactaattca tattatgtac ataactatct aacactcccc 6240
ctcaagccgg tgcatataaa tcatatgtac cgaacttggt acatatgtaa ctaatacaag 6300
gaccagtaag gaacttggtg aaaatatctg caaactgac atttgacttc acaaactttg 6360
tagcaatatc tcatgagagt atcttttctc tgacgaaatg acaattaatc tcaatgtgtt 6420
tagttctctc atgaaacacc ggatttgatg ctatatgaat ggcagcttgg ttatcacaca 6480

tcagttccat ctigtctgacc tcaccaaatt tcaactaatt aagtaaatgt ttgatccaaa 6540
ctagctcaca agttgtcaca gccattgtc gatattctgc ttctgacta gaccgagcaa 6600
ccacattttg tttcttctc ttccaagaca ctaattacc tctactaaa acacaatatc 6660
cagacgtaga acatctgtca aaagggtgac ctgcctagcc agcatttgag tacccaacaa 6720
tttgctcatg gcctcgatct tcaacaata atctgttacc tggagctgat tttatatatc 6780
gaagaatgca gacaactgca tcccaatgac tatcacaagg agaatccaag aactgactta 6840
ccacactcac tggaaaggaa atatcaggtc taatcactgt gaggttaattt aatttaccaa 6900

ccagcgcct atacttagca ggatcgctaa gcggctcccc ctgtcctggt agaagtttag 6960
aattccgac cataggagt tcaataggtc tacaacgtgt cattcctgtc tctcaagaa 7020
tgtctaaggc atacttcctt tgtgagataa caatacatgt gctagactaa gcgacctcaa 7080
tacctagaaa atactttaat ctgccagat ccttagtctg aaagtgtga aagagatgtt 7140
gtttcaactt agtaatacca tcttgatcat tgccggtaat aacaatatta tcaacataaa 7200
ccaccagata aatactaaga tttgaagaag aatgccgata aaacacagag tgatcagctt 7260
cactacgagt catgccgaac tcttgaataa ctgtgctgaa cttaccaaac caggctcgag 7320

gagactgttt tagaccatag agggaccgac gcaaccgaca tacaaggcca ctagactccc 7380
cctgagcaac aaaaccaggt ggttgctcca tataaacttc acctcaaggt caccacgaag 7440
aaaagcattc ttaatgtcca actgatagag aggccaatgg agaacaacaa ccatggatag 7500

aaaaaggcgg actgatgcta ttttagccac aggagagaaa gtatcactgt aatcaagccc 7560
 aaatacttga gtataccctt tggcaacaag acgagcctta agtcgatcaa cctggccatc 7620
 tggaccaact ttgactgcat acaccaacg acaaccaaca ataaatttac ccgaaggaag 7680
 aggaacaaac tccaagtac cactcgtatg taaagcagac atctcgtcaa tcatagcctg 7740

 tcaccaccct agatgagaca gtgcttcacc tggatggaaa tagaggacaa agatgataca 7800
 aatgcacaat agggatga gaagacgatg taacttaaac cgacataatg gggattagca 7860
 tttagttag accgttcacc tttccggagt gcaatcaatt gactaagagg agacaagtc 7920
 gcagtattag caggatcagg tgcaggacgt gaatcagctg ggcctgatgc tgggcgcgga 7980
 cgacgatgat aagttaggag tggtagagct gtagaagggt gaactggact aggcagtgga 8040
 actgaagcta tatgtggagg aactggagct ataggtgggt gagctggagc tgtaggtgaa 8100
 gatgaatggg agatagtac tgaatctcca aaagatggaa ctggtagcac ctcatatata 8160

 tctaagtgat tacttgact ggtgaagtat gattgggttt caaagaaggt aacatcagca 8220
 gacataaggt accacctgag gtcaggagaa tagcatcgat atcccttttg tgttctcgag 8280
 taacccaaaa atacgcactt aagagcacga ggagctaatt tatcttttct tggagtaagg 8340
 ttatgaacaa aacacgtgct cccaaaggca cggggtggaa gagagaacaa aggttaagtgg 8400
 ggaaacaaga cagagaatgg aacttgattc tggatagctg aagatggcat acgattaata 8460
 agatagcaag atgtaagaac tgcaccccc caaaaacgca acggaacgtg agattgtatg 8520
 agtaaggtag gagcagtttc aataagatgt ctattctttc tttcagctac ccgattttgt 8580

 tgggatgtgt atggacaaga tggtttatga ataateccat gagagtcat aaactgttga 8640
 aatgggaaag acaataactc taaggcattt tcatcagaa atatgcggat agaaacccca 8700
 aattgatttt gaatttcagc gtggaagggtc tggaaagtag aaaacaactc agatcgattt 8760
 tttatcaaaa atatccaagt gcacctgtaa taatcatcaa tgaaactgac aaagtagcgg 8820
 aatccaagg tagaactgac ctgactagga ccccaaacat ctgaatggac taaagtaaaa 8880
 ggtgactgac tctgctgat tatcaagacg gcgagggaaa tgggagcacg tatgcttacc 8940
 gagctgacat gactcacact ctagagtgga caagtgagat aaaccagata ccattttttg 9000

 aagttttgac aaactgggat gtccaaccg tttatgtaat agatctgggt aatcagtaac 9060
 aggacaagtt gttgaagaaa gacaagatgt aagtcctatg gattttgcaa gaataaggta 9120
 gtaaaatcca tttaattcac gcccggtacc aatgatccgc cctgtactgc gttcctgtat 9180
 aaaaacaagg tcatcaagaa ataaaacaga gcatttaagt gatttggcta agcgactaac 9240
 ggctatgaga ttaaaaagac taacgagaac ataaagaact gaatctaaag gtaaggaagg 9300
 aagtggactt acttggctta ttccagttgc catggtttga gactcgttat ccattgtgac 9360

tgttgggagt gattgagaat atgaaatagt aatgaaaaga gatttggtac caaaaatatg 9420

 atcagatgca cctgaatcaa tgaccaaga ctcagagggt gaagattggg agacacaagt 9480
 cactacta tctgtttgag caacggaagc tatccctgaa gatgtttgtt tacatgtttt 9540
 gaactgaagg aactcaatat aatccggtag agaaaccatc caactcttcg tagtattgga 9600
 ttccattttg ctacaaccaa tttctcaaat tcttgattac aacttggtgt gttaaccttg 9660
 gaatgcaaaa tcagaacacc cttttttttt ttttgaaaa cattgttcac tcgctggaaa 9720
 ataaaaagg ttgccggaat ttgatgaaac ttgaatagac cgactcggaa taatgtccta 9780
 agaaggctgt ccaaaggag tttgtcaga aactgaccag aaggaggtcc acgcaccggc 9840

 gcgtggacag atctcgcca aaaaaaaaaat cactttggtt ggcgctgat ggcgctggg 9900
 tggggttttt ccggtcgggt tttgtgggtt ttgctcccc ggagatggag aacactgtgg 9960
 tgggtgttgt ttatgcacaa cactggtaaa aagtgtttt gatgcgaaca gctactcagg 10020
 tcacaaaaa attgcacggt gacgactgat ttcttcccg atgtcgttgg aatgacgcac 10080
 aacgataatt atctaccaa tgctctgata ccatgtgaga aagtacggga gaaaaatcta 10140
 tattattgat attctattta attataatac aatgagccct atttataaga ctaggattaa 10200
 ttcatattat gtacataact atctaacata gatcaaatag gcatgcaatt cacaataatg 10260

 gtgaataaaa tgatacgaag ttaccagct cttttcgga tcgaaaagga gaaaatagcc 10320
 ttcaatcaca aacgagaaag aagaatctcc ggcttgacag tagacgactt cgaaacccta 10380
 gctcgagatg aaaaccacaa aatcccaaaa tcacattacc aaccaacaa tttgagatca 10440
 caaatgttga atatgtgaga atccgactaa gaaatcaaca aaaaatcaat agaaatggtt 10500
 gaagaatacc gacttgaacc ctaaagtagt cagacatcac ctagaatgaa atacaccttc 10560
 gaaattgacg aaaacaggac cggttgaaag cggagaacgt gccatagaag gatctacgct 10620
 ctgataccat gtaaaactga catacttctc agattgagag tctgagagat tagaaaacga 10680

 gtgtttccat tagaaagaga gaaaagagac ttctagatat ttcgattatc tgtgtaaaa 10740
 tgaatccgtt cctatacaaa aattaggcct tcattaaata caagattcgg ccgggtatta 10800
 ctggcccaaa gtaaaatata aaaagaatca ccactatca aatgggccta gtctaacaag 10860
 aaaaccaaca aatagtcctc ccccccccc caaaagata ccactgaaat gacaccgggt 10920
 gcccaaaaat aaagcagctt acttcttgac tttgagagga actgcaatcc ttatcggttt 10980
 gagaggaact gcaatcagct ataagtagct tattaatttc cagtgcctgc attctgcca 11040
 gtactatgat atatttctga agctttgttt cccagttcc ttttcagac gtttctgtc 11100

aataaagttg agccagccaa cttggctccc acaagctact aattttgtcc aagcttactc 11160
tatgggagaa gttaaatttc ccaaattcct tgagcggaaa atgaaaaatg gactcaaagt 11220
gtcatattat gcaactatct aaagaaaaat actcaattga agtttagata agaaaagtga 11280
atgtatattg atgtagtctc cgttagggtga gaagcgtatc acttaccag caacatatgg 11340
acctaacatt ttactagtga agttttcaca ttgtatcaaa agctcaacaa acggaaaggt 11400
gactaatcct aaaatgttat ttcacatata tgggcacacg gtttgtcaac ctctcatac 11460
gtgcattatt tgttctctat ctttctatit catccgatat aaccaatcgt tattgtaaat 11520

tctataatgc ctgtggttac ttttgtcttt agtgacaaat gacatttagg ataaccatgt 11580
agttattgac ttatttctact tgaggctctct tccaattatg tagtagtaga gtgttgagat 11640
atggatatgt taccttctaa aaaaaagagt gtagagatgc ggatagtttg ctagctggct 11700
tttgtctccc ttcaagtga attagcaaaa gcttgtctca taagtggat agctagacaa 11760
gaaaaactcc aaattacttt atgtagagta ttcttaagct tgagtcgcga gttggaaact 11820
ggaattatgt aaaaaaacct ggaattatit ggttgagcct gctttttagt tttgtcaata 11880
tttccagtat ctaaccaaac atgttttagag tgattcccgg agagcctcag tacaaggcat 11940

ttgcagagtc tttatgagag tccaggaagg ggcacacatt ctgtagaggt atagtcttgt 12000
ccttattttc agggttgaac tagttcttta gaagttacct aggccttcta atttccaaat 12060
ttctgccagg tcttttttg gtgaagtact tgaagtttaa taaatcaaat tttatttct 12120
aacatatcct gagaaattta ttcacaaat caactggtga cttctgatgc agaaacataa 12180
gcaactgctt atgggttcat atgttctgc aattttattg ttgacatgga ttggcttcat 12240
atggttttgt tctgcaatt ttatcgctga cactaatcct ttcatatggt tttatgtgga 12300
gtgttaaata gaggttaaga gacaagaaga ggctgaaaaa ggtgggcagt tcatttgta 12360

gtagactact ctatttacta agagatatga tgtccatac attactcgaa ttggctccga 12420
atccagattc cacttcttg ccgagtttcc ttattgtaca tagttcgact cgtcaaggga 12480
aattcacttc ctttgactga ataagctag tttgagtagt accttacatt aaatggacca 12540
tttagttcta tctacttgat agaatagact ggtcatcaac tagttgcaaa tacaatgaca 12600
actttgcat gtttgagag tcacctgatg aagaagtacc tcaattagta gaacatttct 12660
tgaatgttct acagtattct ctatgcctac atgaccacat cacttttct tttgcgttgt 12720
gagaacttga acttggtgag cgggggttcc ccaggaatgg catcttgatg gcagatgacc 12780

attctgtcct tgtcttagct aatgcttctt gcattgcctc actagattta ttataccttt 12840
aaaaaatgtt tgccattgtt ctgccataat agaaggatgt acccagctgg tgcttcaaaa 12900
ctaatgaaat gctttacaat tgtcgagtcc taaaggatga tttgtggaat cagatctcaa 12960

acaattcttt ttgaggaaga aaaataccaa aggttttttc tgtttgttgg aagattaaaa 13020
atccttttaa tggtaaagat ttatgaactt aattcagcgt ttttgtggcc attgctggaa 13080
aagagaaaaa acaatggcac ttcttcgagt ttgcttatcc aaaaaaaga agaagagaat 13140
gtcacgtaat gcaatttcat cttaggaaac ttgcaggag aaaagcaaga gtgataaaac 13200

agaactattt gtttttttta acaagttgtt gtgacctatt tcttgtcatt cttatttgct 13260
aataagctaa tgtactatag ttctgtact atggtttgtt ttgacttaat acggggatgt 13320
tcaatgagca ttttcttgtt ttttctgctt tcagcatctg ctgccttaca ggaattcatt 13380
ttctggaaat ttacttcttg ttctgctaac attttctgt tatacttctg cagtcatttt 13440
ctctccatgg ttatactgtt tgtgtcacit taaactctcc ttgttttcta ctttaaagga 13500
tttaatgctg ctgtcggggg ctgtttcttt gctgtggaat ctgtgttatg gccatcacct 13560
gcagagtccct cttgtccctt aacaaatacg acttcaatgg ttattctcag tgctgttata 13620

gcttctgtag tctcagaaat tggctttggc tctgaacctg catttgcggt cccaggatat 13680
gattttcgta cacctactgg taattttgga cttctttctc gagtttgatt cttaaatata 13740
attgtacccg tcaattacag caacaactac atttcaacag ctagtggggg ttggctacac 13800
agatcatcac tatccatttc aattcattta gtccatttc tttcgaatat tgagtacttt 13860
gggattctat aatatcaagg ttctttatat tttctacttt gacgtacaaa tctctaaata 13920
gattaaagaa gactcctaga gacactggcc taatgcaaat gtaccacat gaataaactt 13980
taatctgaaa tagctggat cttatataag gacccttagc ttttaattgtg ttctatattg 14040

atcttttggg acaacttcc tccaatatta tgtcttactt atacagttat acttatcctt 14100
aagccttact ctttagagtg gttatcccta attcaagctt ttgttggcac catagctagt 14160
ttggttctaa gtaaaaagt actctttaga gtggttaactt tttgtcaatt ttcttagtga 14220
aaatataacc tctgtgacaa atctaccaag tataaatcca atttggttct atgtcatcct 14280
tgtagtttat ccaagtcaat gctccatcac tcttacaag gttcatcgta tgactaatct 14340
tttttggaga aaggtaacag ttgtattga taataagatc agcgccaggt tggtcattag 14400
tgctaatagc tgtacgtaca actccaaaag agcaaaaagac aagcacctga tgtaaggtaa 14460

attacaagct gcctataaaa tctatcaggt gtccatctc actaaacatt tcttgtttac 14520
acaaaaaaa taaaacaagg aaagacaatc catcttaate ttctgaatgg agtttctttt 14580
tccttcaaaa catctggagt tccttccgtt ccatgcaatc caccatatac aagctgggat 14640
gattttccat ttgtctttat ccatttcttc taccaattcc cttccaattg attagaagtt 14700
ccaatgtggt tctagatatg acccaattaa ctcccaacag ataaaagaag atgtgccacg 14760
gattttagt gattctgcaa tgtaggaaca agtgagcatt actttctact tcctgtccac 14820

aaagaaaaca tcttgagcaa atctggaaac ctcttctttg taagtatatca tgtgttaaac 14880

 atgccttttt caccaccaac cagacaaaac atgatacttt gggaggagtt ttaaccctcc 14940
 aaatgtgttt ccaaggccac acctcagttg ttgaaacatt aggatgtaga gtccagtatg 15000
 ctcttttact gaaaatgcac cttttctatt cagcttttaa actactttat ctatggtctg 15060
 tgatgtacc ttgaaagggt caagagtttg gaggaagata gaaactctgt ttatctccca 15120
 atcatccaaa gatcttctaa agttccagct ccatccttgt gagctccaga ctgacttacc 15180
 aatgcttggc ttigaagact tagagagaat aagtcaggaa aatatctttc aaccttcctt 15240
 gccctatccg gtgatcttcc caaaaagatg tctgcaaccc attgccaata ttgatcttga 15300

 tattgtact gaaagatttc ttttgggtggc aggattactc tcattaacaa tgtacttgac 15360
 aatctccata cataactaat tctctttacc ctcttgccat taaggttgta aagagacttg 15420
 tcaaattaag aaaagggttc ctatggaact gtttcaagga aggaacctcc tttcctttgg 15480
 tcaagtggag ttaagtcata taatctagga agtggaggct tgggtatgaa atagctgcaa 15540
 atacagaaaa ggagcatctt atttaaatga tcacggaaat gtgccccaaa ctttaaatat 15600
 ctgcacagca tatggttgta gcaaaatttg aatcttcttg tcaatggtgc tcatgtccag 15660
 tgaatacccc tgatggtgaa agtgtcctga agggaagcag gaacttattg gaagaattgg 15720

 catctaacac tcagcttttc ggtgggtcat agccattga aaattgagtg cccagattta 15780
 tatagttttg ctctaaactg acgatgcagt tgcacaacat acgacaaact aaggtgggac 15840
 atcatcttct tcggaaggaa ttttgaggat taagagatag agtggttgat tcagttgcaa 15900
 atgaagcttc aagggttcaa tatcatccag gagacaccgg attctgatag ataaaacaac 15960
 agaaagatga gcaactctt gttaggcttg ttacaagttg ctatcgtctt tcttatctcg 16020
 gtacacaatt tagatttggg aacttagttg gaaaagcaga gtggttggtt ttgtgaatag 16080
 catcagacaa agcttctgag ctggtacgac agaaaactca acaggagagaa tagaagactg 16140

 tgggtcacia tttctgcatg catctttag gttatttggg gggtaaatta tttaatgttt 16200
 tgaagggaag gtagaacatg ttcataggct tagattcaaa tgtttgtatt tttttggctc 16260
 tttggtgaga gatgctgaac gtaaatgaca taggcagctg actataattt ctgagtcct 16320
 tgctttttaa attgacaggc actgatatgt acatgtgaac atccaacact tttgtggtgc 16380
 cgttccgatg aataaagaac attaatcact tactgatcag gagtaaatag ttaggagttc 16440
 tagaattttt gtacataaaa tgaacaaaa agaagatcgg aatgagaaca tgtttctttt 16500
 tttgtttttt cttttctgtg aaaacttcaa taacacttct gatagaatag ctaggtccat 16560

ttgaattcct ttggagaccc ttacacaacc aatgaatgac aagtatagca tttctaactc 16620
 cctccacac gtataacca gattttaggg tttagatgtg gatctgattt gaccttattg 16680
 cctttttttg tttttgttct ttttgaagta gagagtgagg aggctcaaca attaattcgg 16740
 ctcaacgggc taatgattgg acttacatgc tacgacaatg ttaggagaga gagagagaga 16800
 gagaagccca gagcagttac atgagttaag aaagagaagt ccaaagcgat agaatatgaa 16860
 gagagaaagc ggttgtgcta acaggctccc tgaagtttgg ctctgagcat ccaactcaaa 16920
 accttaaggc aatgagtaga gtagcccagg accattttaa ttgctgttga aaaccttaca 16980

 caaccaataa gggaacaagt gtaacattct cttacaaccc taccgtctta taagtcagtg 17040
 ctctaattta gcataaaatc aaagtgaggc gatctacaat gaaatgaagt aaataactga 17100
 taaatacaaa gaatgttaat tctccaatat agcctgaatg tccccagaac aaaataaact 17160
 agtctcagga tttatcatta acatgatgtt cctcttattt tgagtgatta ggaaggttaa 17220
 tcaaggtata aattctttct aatttgtatc gtctagaatt atttatctaa caaattttca 17280
 gattaccggt tcaaaagagg aatatatttt gcatacaacg ttaccatacc ttacaaaagg 17340
 gagatgaaca tttttttatt ttattattgt cctttttttc aattagggat tatgcagtct 17400

 tcctccacgt gatattactc ttagaatcac gtttttgtca ttgctattac ttaatgtgg 17460
 aagtacaaat gtgttttgaa ctctttttgg tatgtaatat tgagttaatt tttggtttcc 17520
 atttcagagc tgccgcttta tcttctgctg ggcatctttt gtggcttagt ttcagtggca 17580
 ttatcaagtt gtacatcatt tatgtctgca atagtggaaa atattcaaac gaccagcggc 17640
 atgccaaaag cagcttttcc tgtcctgggt ggtcttctgg ttgggctggt agcttttagca 17700
 tatectgaaa tcctttacca gggttttgag aatgttaata ttttgctaga atctcgccca 17760
 ctagtgaag gcctctccgc tgatctgttg ctccagcttg tagctgtcaa aatagtaaca 17820

 acttcattat gtcgagcctc tggattgggt ggaggctact atgcaccatc tetattcatc 17880
 ggtgctgcta ctggaactgc atatgggaaa attgttagct acattatctc tcatgctgat 17940
 ccaatctttc atctttccat cttggaagtt gcaccccccac aagcatatgg cctggtatga 18000
 atttgtcttt tgttagaagt agcattacat atctggataa gtgagttttt tattattgaa 18060
 aagtaataac aggagagcaa gagaatatag cacccaaacc tacttcttcc ctctcttcta 18120
 ttcttctgaa attcaaggct ctttaactcc tccacggcct gtctagttat tgatcctgta 18180
 gacttaattc acatagggtt aggacattca agtttatcca aacttcgtga aaaggtttct 18240

 aattttttta cattacagta tgagtcgtgt ctacttgaga aacatataac tccatgtttc 18300
 tatagagtct gttttctcct cagtttattt tgatataatgg ggtcctatta agacagtcca 18360
 accttggatt ttcatatttt ttgttgtttc attgataatt attcaagatg tacttggatt 18420

ttcttaacaa gagatagttc tcagttgttt ttgtgttcc taagtttttg tgctgcaata 18480
 caaaattagt ttgatgtctc tatttgcatt ttcccaatg ataatgcctt agaatatatt 18540
 cttctcggtt tcagtagctt atgatttctt tagaaactct ctatcagaaa tctcaactga 18600
 gatagatgag aggaagaata agcatatcat tgagacggct cgtacccttc tcattcagtc 18660

 ccctgtcaag cttagtttct tgggcgatgc agtttcacgt cctttgatta gattaattgg 18720
 atgcctcacc tgctatccaa aatcagattc aactttcgat attgtttcct cgcttacctt 18780
 tatactctct ttccctcgag tctttgggag cacatgtttt gttcaataac atagctcctg 18840
 gaaagtgacc agcgcaaccg acaagcaagg ctttcttaat atagaaggag ggcatatgct 18900
 attctagcca cgaggagaaa agtaatatgt taatcaaacc caaatatctg agtataacct 18960
 ttggcaatgg cgatcaattt gattatatgg accaactttg cctacatata cccaccgata 19020
 gatttacggg gaggtagaga aataagctcc caagtaccac taatatgtaa agcagacatc 19080

 tctttgatca tagcctgtcc ttgtggacat agggatagaa attgaggact aagatgacac 19140
 aaaagcataa tgctgtgatg ataaacgatg ataactcaaa tcaatatgat ggggatggga 19200
 attaagagtg gattgaatat ctttcgggaa tgtgattggg agactaggag gagacaagtc 19260
 cgcaataggt aaaagatcca gtacatggaa tgaatcttct ggacatgatg ttggactgac 19320
 gtcaatgata agtcaagagt ggtggagtgt cagaacatgg aactggagct gtaggtgaca 19380
 taatcgaagt tgtagggggg ggagctatag aggaaggtga aggagagata gtgactgaat 19440
 ctccaaaata tgaaccggt aataacctca aaaatgtcta agagatcatt tggacctatg 19500

 aagtatggtt gcgtttttaa gaagtaaca tcagcagaca taaggtaccg cggaaagtca 19560
 ggtgaataac atigatatcc ttgttgcgtc ctcgagtaac ttagaaatac atatttgaga 19620
 gcacggggag ctaacttacc ttttctggag taaggttata aaaaaacaca tgctcccata 19680
 gacacgaggt ggaagagaga aaggtgagtg gggaaacaag acagagtatg aaacttgatt 19740
 cttgatagtt gaagatggca tacaattaat aagacaatag gatgtgagaa ctgtatcccc 19800
 acgtaaacac aacagaacat gagattgtac gatttgggta tgagcagtct caatgagata 19860
 cctattcttc ctttcagcta tcccatittt ttgagatgtg tatggacaaa atatttgatg 19920

 tatgatccta tgagagttca tgaactgctg aaatggagaa gacaaatact ctggggcatt 19980
 atcactatga aatgtcgggt tagaaacccc aaattgattt tggatttcag agtgaaaggt 20040
 ctgaaaaata gagaccaact cagattgatt ttcatgaga aatatccaag tggacttggg 20100
 ataactcatc atgaaactga caaagtagca gaattccaag gtagaactaa ctcgacaagg 20160
 acctcaaaca tctgaatgga ctaaagtga aggtgactct attcgattat caagacaccg 20220
 aggaaaatga gagcgaglat gccttctgag cggatatgac tgacgctcta gattggacaa 20280

gtgagacaaa ccaggtacca ttttctgaag ttctgataaa ttgggatgtc ctaaccgttt 20340

atgtaataaa tctggtggat cagtaaaagg acaagctgta aggggacaaa aataccaaat 20400

atttccagaa gatggcaaac tacaacagaa gaagcaacta cattaacagg ctcaggatat 20460

gtgatgaaat gaggacaaaag agttgatcaa gaaggagatt ctggaattct accagaactt 20520

atatagtgaa aatgaaccgt ggaggcccag tgcaaatttt gaaggcatct cctcactaag 20580

catagaagag aagaactagt tggaagctcc atttgaagaa atagaggtgc ttgaagcttt 20640

gaaatcatgt gccctgata aagcaccagg tccagacggc ttcacatgg ctttctttca 20700

gaaaaattgg gatactctta aaatggacat catggccgca cttaatcact ttcaccagag 20760

ctgtcacatg gtiagggttt gcaatgccac cttcatcgcc ttaattccaa agaaaaaggg 20820

tgctatggag ctcagagact acagatctat tgacaaacta gtctcggggg aacaaaatgc 20880

tttcatcaag aacaggcaca tcaatgatgc ttctttgatt gccagtgaag tgctggattg 20940

gagaatgaaa agtggaaaac caggcgtgtt gtgcaactg gacattgaaa aggcctttga 21000

tcaattaaga tggctttacc tcatgagtat cttgaggcag atggctttgg ggagaaatgg 21060

ataagatgga taaactatg catttcaact gtcaagaact ctgttttggg gaatagtggc 21120

ccgaccggtt ttttctctg ccaaaagggc ctaaggcagg ggatctctc tcccctttcc 21180

tattcatttt ggcgatggaa ggactcacta aaatgttga gaaggctaag caactacaat 21240

ggatacaagg ctttcagggtg ggaaggaatc ctgccagctc agttacagta tcccatctac 21300

tctttgcgga tgatactctt attttttggt gtactgagag atcacaagca cgaaatctca 21360

acctgacgt gatgatcttc gaggcactat caggactcca caacaatatg ataaagagca 21420

tcatatacc tgigaatgca gtccccaaca tacaggagct agcagacatc ctatgctgca 21480

aaacagatac tttccaaca tatcttggac ttcccttggg agctaattc aaatcaaaag 21540

aagtttggaa tggagtctta gagaagtttg aaaagaggct tgcgacttgg cgaatgcaat 21600

acctctccat cggtaggcaag ttaacttta tcaatagtgt actggacagt cttctacat 21660

accacatgtc tttgttccca attccaatct cagtcctaaa gcagatggac aaactcagaa 21720

ggaagtctt acgggaagga tgcagcaaaa cacacaaatt tccactagt aaatgactca 21780

aggtaactca accaaaatc aaaggaggct tgagcatcag ggatctacaa gcacacaaca 21840

aagctatgct cttaaaatgg ctctggagat atggacagga ggaatctagg ctatggaagg 21900

acatcatagt tgctaaatat ggagcacaca atcactggtg ttccaagaaa acaaacactc 21960

cttatggagt tggctgtgg aagaacatca gcaaccactg ggatgaattc ttccaaaatg 22020

taactttcaa agttgggaat ggaactcgta ttaagttttg gaaggataga tggctcggaa 22080
 atacaccttt gaaagacatg ttccccgta tgtatcagat tgccttgacc aaagactcca 22140
 ctgttgctca aaatagagac aatggcactt ggtgccatt ttcagaagaa atttgcagga 22200
 ttgggaggtc aacagcctac tcacaatgtt aagctcccta gaaggtcata atatcgaaga 22260
 tcaacagcct gacaaactta ttgggggaaa ttctgagaga ggcaagtaca cagtcaaaga 22320
 atgatacatt cacctctgtg accagaatcc aataatagat aactagccat ggaaacacat 22380
 ctggagaact gaagtgccta ccaaggtgac ttgcttcaca tggttgactc taaatggggc 22440

 atgtctcact caagacaact taatcaagag gaatatcata ctagttaata gatgctacat 22500
 gtgccaacaa cagtcagaaa gtgtaacca cctattcctc cactgctcag ttgcaaaaga 22560
 catttggac ttcttctaca ctacctttgg tctgaaatgg gttatgccac aatcaacaaa 22620
 gcaagctttt gaaagttggt atttttggag agttgacaaa tccatcaaaa aaatctggaa 22680
 aacggtgccg gctgcatttt ttgtgtgtat ttggaaagaa aggaaccgaa gatgttttga 22740
 tgacatatta actccactct actccctcaa ggctgcgtgt ttagttaact tatttagttt 22800
 tgtggatttt attagctccc tgatagtagc ataggctttt gtaaatggag ctaattatcc 22860

 tatctctttt gtactctttg catcttcttg atgcctttta atgaatctaa tttacttcat 22920
 aaaaaataaa aggacaagtt gttgaaggag gaaaagatgt gagtccatgt gatttagcaa 22980
 ggataaggta ctaaagtcca ttgtattcac gcccggtacc aatgatccat cccgcattgc 23040
 attcctgtat taaaacagag tcatcaagaa ataaaataga gcaaataagt gattggccaa 23100
 acgactagtg gatatgagat taaaaggact atcggaacaa taaagaactg aattcaaagg 23160
 taaggaagga agtggactag cttaacctat tccagttgcc atggtttgag aatagttggc 23220
 cattgtgact gttggaagtg attgagagta agaaatagta gtgaaaagag atttgttacc 23280

 agaaatataa tcagatgcaa ctgaatcaat aacctaagag tcggaaaaag aaacacaagt 23340
 catgttatta ccgttttgaa caatagaagt tatctccgaa gaggattatt tacatgtttt 23400
 gtactgatgg aactcaatat aagccgataa agaaaccatc cgcatattca aagtattgga 23460
 tcaacagctt ataagccaaa agcatccgat acgagtgcc a ttataatgga tcaagagaga 23520
 tcaacaaca aatcaccaaa tatcataaac aaccaagaat ctgctggaa tgtgaacaaa 23580
 gattgaaaaa caacaatgta gctcgccaaa aatgtgcaaa gtgacgaaa aatattgaat 23640
 cgtgagtgga gagaaatagg agcttcaatc gaccacaca gtacaaaaa atccaaaaa 23700

 ggttgtcgga gctcaagaaa gttgtcaaaa agtatattgt atgcttcgaa agtagccgaa 23760
 aaaggttggg agtgggatgt gtcaactccg aattatgata cgagcaccac agaagatcaa 23820
 tttgtgtcaa aactaccgaa aaaaatactt cacacccga cgcgtggagt actcgctcgt 23880

tggaaccctt gctgccaacg tcgcatgtag gatcagtttt cgaagaatct tattgggggt 23940
 tggtcgccgg acgatgtcgg atcttttggt gccgttggaa ttcgcacaac cctgaaggaa 24000
 aagaaggtta cacaaatcag atctgaaagt caccgaaaag acacatggcg attgactttt 24060
 ttgtctcaga tgtttctcac cgtcgtctcg ataccagttg ttgggctcaa ctggtttgaa 24120

 gatactctta acatagtgtg atattgtccc ttttggaatg tgagtcactt tagctcggt 24180
 agcatactcg ctcttccaac tagcccgaag atacttttaa cagagtgtaa tattatctgc 24240
 tttgagccaa gctggcgcggt ttttcatcaa aagacctcat actattaaaa gatccataca 24300
 ccttatatgt aggcttctaa gttgtcggga caccgggtgcg agtaccgcac acaggtgcaa 24360
 atctagaggt cagatccttt aaaatgtaaa ttctaagatt tggggatacg aatcctagta 24420
 cggatacggg tgcgaggatc cgattaaaaa taattcaaaa aaataagaaa ataaaaaagt 24480
 ctctaaatta tgtgaaattt tgtggaataa ctacgtatag cttgtaaagt gtggatttat 24540

 tttttattct caagttgtag ataagtaaat gattgatttc ctgataagg tatgttattt 24600
 tcttcaaatt taccctagtt tggttcgaat ttcgggaaat tgtatcttgt ctgcaatttt 24660
 tccttctgtc ctgattaaac tactcaaaat cgtctgacca gatccggtac ggateccata 24720
 cccacatcca cactagtgtc gtgtggacaa ggggtcggca cctaaacttc cgtgtaggag 24780
 caatttaggt aggtctctaa tcttttcagc tattaatgtg ggacttttac gcacctctat 24840
 caaattcccc aataaactaa gtttcacgtg gtccatcacc gcaatccacg ggtctcttcc 24900
 tctagttaag tcccacatgg cccattacca tgatccacgg gtcaattttc gtgattcacc 24960

 gtgtgccacc cacatcgta gtatttatgg taactaaagt acgcaactag cttttgcttg 25020
 tgagcgtgtc tccaagctcg taaaggtaag aaaaccgagc cgcatattcc atcactctat 25080
 catcaccata ctctgcccg gaaacttgta agataaaggt ggctgggttg tcagtgaac 25140
 tacctcagag tgacttggtg tagtatctcc tttcttgtga atatttaact caattatgga 25200
 ctctctgtgt gatagtcatt gagagccatt ttctatatag ccggtgcaca caaatcata 25260
 gtaccaagct tgttatatat gtaactaata cgaggaccag tgaaggactc ggtgaaaata 25320
 tctgcaatct ggtcattcga catacaaggc caatagactc cccagcaata aaatcagggg 25380

 gttgctgata aatagaattg gccgaaatgt tgccagaaaa atttgaaaat agtgagacta 25440
 agccgaattc tacactaaa aataggtttt aaaacacaac cagaaaacaa aaactttttt 25500
 ggaaattact gttcacatcg aaaaaataaa agttgtcaga atttgatgta atttatatgg 25560
 ataggctcgt aatcactgga cgagtaagtt gtctgaaga agttttgtca aaagggtggc 25620
 ggaatggctc acacatgccg gaaaacttat ttagctcgc cggaacccta gttctggcgg 25680
 tgcgtagagg cgtgtgactt tctgccagac tgattgactg tggtttgtcg cctgactttt 25740

cctaacaaga tggtagtatt ggttttcgca caacaattac cgatgaggag ataacgcaa 25800

tcaatcttga gtcgtcaatc ggaaagacgc acggtggctg actttctatt tagatgggac 25860

tggaatttct ggagtttaat cgcacaagcg ttttggatct gatggtaata ctggatatga 25920

cagtaccact gtagcagtga tgaacctca aaataagaca aagttgccag aaaattgcac 25980

ggcgatgaga tctttcttcc ggatgtcacc ggaatgacgc acaacgataa tttctcactg 26040

aagctctgac accatgtgag aatacacggg agaaaaatct atttttatta acaatgatac 26100

aatgagccct atatataata cataattctac tctactacat atgggaatag ggcatatatt 26160

actcctacta catatgagac taggactatt tacacataac tatctaaca gggctatatac 26220

tcagatttat gagaatatct acccaacgac ccagagagac gagcctaatac attttgcagt 26280

ggcacagact ataacaacaa aaaacctact cataatgggt aaaccaactg attaagatgc 26340

ttacaggact atcttgagaa atgtacatat tatatagatg cttgagttgc gtcccaatcc 26400

taaatagaag cttttattcg taagcaagaa gggaagcagc tttacttgag ccaatagctt 26460

tcaagtgca tgttgtcaca ccaaggacat ccagaatttg attttatagt gggaatatcg 26520

tttaaagata aaaaagatag cgtgcagaag attgcataca ttagagatgc aaaatacggg 26580

ataccatac tcccagataa tgcagtatgc cttttgcatg acctactggt tgaatggaag 26640

cacctggtga atttactagg tgtgttagtg atttctgctg cttccttccc ctttctaacc 26700

tgcatactat ctaaaatgtt agggggggcag aagcccagtc aatctgacta ggtgatgtta 26760

gtggtttccg ctttcttccc ccacttctaa atgcgtactt tctcaaattt aggagcatag 26820

aaacttaagc agctgcctac ctgaggagt gcatgggaac ataagagaat agactttacc 26880

tgtcatattt tccatactt agttaattac agtgttatcc tgataatgat ctgttttctg 26940

gatctaggct gaatcgagat tcaatcgctt ttggttgaaa ggatgctgct acagatcctt 27000

agtttacatc attttggttc ttattctata agtacttccc ctatcaacta cttccttctt 27060

ttttcttagg ttatttgcct ctttaggttg tttggaagga aaggaacagt agatgttttg 27120

atggaatagc aactccaac cacttctta aggctaatat cctgattggc caagtttctc 27180

caaagtcaa aacacttttt ttttcttca aaaaagtacc ttttttttc aaagttgagg 27240

tgtttggcca agcttttga aggaaaaaa gtgtttttga gtagaagcag atgctcttga 27300

gaagcagaag aagtagcttc tcccgggaag cacttttgag aaaaataaat ttagaaacac 27360

tttttaaaag ctiggccaaa cactaattgc tgcttaaaag tattttcaga tttattagac 27420

aaacacaaac tgcttctcac caaaaatact tttttgaaaa gtacttttca aacaaagcac 27480

ttttcaaat aagttttta gaagcttggc taaacaggct ataatgtct tttatttta 27540
 cagctggagt accctaacac ctgtaaattc ccctatacat tttttcgac tttgtagct 27600
 cattaaccct agtataggac tctttgtttt ggagctagca aactcttttg ttttctatt 27660
 tttgcatctt ctgggtgcca tttataatat ctcttcacca aaaaaaaaaa gtcccaaac 27720
 tatgactacc ttgagttggt caaagcataa ccaaagcatg ggcacaccag tgtttgcgtg 27780
 aattttatgg atgttctta cttttatcct tctgtgctta tgtagcatct gtcttggta 27840
 atcttttctg aagtctatat tgtatttcig tgttgcaaca tgagtttact gttaatctta 27900

 ctgtttgacc tcaattttgg gttctttttg attttgaag acatcgttta acaggttggc 27960
 atggctgcta ctcttgctgg tgtctgtcag gtgcctctca ctgcggtttt gcttctcttt 28020
 gaactgacac aggattatcg gatagttctg ccctcttgg gagctgtggg gttgtcttct 28080
 tgggttacct ctggacaac aaggaaaagt gtagtgaagg atagagaaaa actaaaagat 28140
 gcaagagccc acatgatgca gcgacaagga acttcttctt ccaacatttc tagtttaact 28200
 tattcttcag gttcaccttc acagaaagag agtaacctct gcaaacttga gatttcctc 28260
 tgtctttatg aatctgatga tgaagaaaat gatttggcaa ggacaattct agtttcacag 28320

 gcaatgagaa cagatatgt gacagtctta atgagcacct tgctaattga gaccatatcc 28380
 ctcatgctag ctgagaagca atcttgtgca ataatagttg atgaaaataa ttttctcatt 28440
 ggtctgctga cacttggga taccagaat tacagcaagt tgccaagaac agagggcaat 28500
 ttccaggagg tagcttcttg gtacatttca atattcttaa ctgatgaaaa aataaggga 28560
 attgatctag catgaaatga agctaattat aagttttaca cagtagaact ggtaaaacag 28620
 ggttggctgg atatttcttt gttgaatttt taggattata tatattgttt tagttttgta 28680
 ggttgttttc tgatgtgctt tttgactcgg cagaatctta agatgaaatg gaaggttgta 28740

 tcatcaaatg ttaaataagg gaatatgtga ctttcaaagt taagcacgga gtattttgga 28800
 gtcaatagtt acttctgaa tcttttagga tggaggagac agtttctata ggaataggaa 28860
 aaggggacct gatttcatta tttgtgtgta tatacatttg ttatctgaat tcgcattact 28920
 ttctaacaac caacaaaagg aaagtggaca ttcaatttga gccggaggga gaaaatttaa 28980
 ctagaaaatg acctggccgt gaaataaaat tattgatccg tcctttaact agttttcatg 29040
 gattgcctcc ttgcgatga tttttccaac cggtagaact actgttagtc gtccaaattc 29100
 tgaccccta ctatgaataa aaatgtattt gtaagtttag tgggtaatct ccttgagaaa 29160

 taaaggaaca ggagaaatat tttattgata tatgctaagt gttttacaat agccctattt 29220
 atataaatg tttacataaa cctaaagcct tctatataaa tgtgggacac tatacatgaa 29280
 ctaactctaa cactatccct caagctagtg catataaatt atatatatgc ttgttacata 29340

tataattaat ttctctactt ttgtgtatc ttctgtata cgggagttat ctcccttttg 29400
attaatacaa ttaccttat caaaaaaaaa ttaatacgag gaccagttag ggacttggtg 29460
aaaaatatctg caagttgatc atttgacttc tcaaaccttg taacaatatc tcctgagaat 29520
cttctctctc gtgaagttag agtcaatctc agtgtgtttg gtcctctcat ggaacactgg 29580

atttgatgca atatgaagga caacttgatt atcacacaca agttccatct gactgattgc 29640
tccaaatfff aattatttga gcaattgttt gatccaaact agtcacatg gtgcaagagt 29700
catgactcga tattcggtct ctgcgctaga tcgagcaact acattctgtt tcttgctttt 29760
ccgagagaca aattacctcc tattaataca caatatccag atacgtaacg tctatcagaa 29820
ggtagacctg cccaatttag atctgtgcgt ccaacaatat gctcatggca tcgatcttcg 29880
aatattagtc atttgtctgg agctgatttt atataacgaa caatgcgaac aactgcatcc 29940
caatgactat cgcaaggaaa ttccataaac tgacttataa cactcacagg aaataaaata 30000

tcaggcttag taattatgag gtaattcaat ttccaacca ggcgctata tttgcagga 30060
ttgctaagag gtcctccctt atcctggcag aagcttagca ttcggattca taagagtatc 30120
aatagttctg cagcccatia ttcatgtctc ctcaagaatg tctaaagcat acttcttttg 30180
cgaaataaca acctgaacta gaccgagcga cctcaatacc tacaagtagc ttcaatctgc 30240
taaggctgtt agtctggaag tgttgaaagt gatgtgtttt caaattagta ataccatcct 30300
gatcattgag agtaataaca atatcatcaa cataaaccac cagataaata cagagattag 30360
gagcagaatg ccgataaaat acagagttag cagcttcact attagtcatg ccaaattccc 30420

gaataattgt cctgaactia cgaaactagg ctgcagaga ttgtttttaa ccatagagac 30480
ttgcataagt gacatacaat acctctagac tccccttagg caacaaaacc aagtggttgc 30540
tccatattaa ctttatctc aagatcacca tggagaaagg cattctttat gtccaactga 30600
taaagaggcc aatgatgaac aatagccatg gacaggaaaa ggcaacaga tacgacttta 30660
gccacgggag aaaagtgtca ttattatcaa gcccaaatag ctgagtatat ccttttgcaa 30720
tcagacgagc cttgagccaa tcaacctggc catccaggta gactttgact gcataaacc 30780
aacgacaacc aacagtagac ttacttgaag gaagagaaca aactcccatg taccactcac 30840

tcacatgtaa agcaaacatc tcgtcaatca tagcctgtcg ccatcctgga tgagatagtg 30900
cctcacctgt aaacttagga atggaacag tggacaaaga tgatacaaaa tcataatagg 30960
gtgatgagat gcggtgataa cttaaaccaa cataatgggg actaggatta agtttgatc 31020
atacaccttt tcgaagtga atcagtggac taggaggagc caagtccga ctagacgtgg 31080
atgacaatga taagtcaaga gtgggtggcct cgtgggttga gatgtaggat gagcaactgt 31140
agactcctca gaagtcggtg taggtaggag tacctgtgat gttgatgtgg atttaagagg 31200

aggaacaata gattcctcac aagtagatac aggtaagacc tcagatatat caagatgatt 31260

 agatgaagta aagtaagggt gagactcaaa aaatgtgaca tcgactgaca taagatatct 31320
 acgaagatca ggtgagtagc agcgataccc cttttgaacc cgagaatagc caagaaagac 31380
 acacctgaga acacaaggag ctatittatc tttttcagga gctaagttat gaacaaatgt 31440
 actccttaaa aactaggag gaaagagtat aaagatgacc tagggaacaa tactgagtgt 31500
 ggaaactgat tctagatgga agatgaaggc atccgattaa ttaagtaaca ggttgtaaga 31560
 actgcatcgt cccaaaaacg ttgtggaaca taggactgaa tgagaagtgt gcgagcagtt 31620
 ttaatgagat acctattctt tctctctact accctataat gttgaggagt atacagacat 31680

 aggataatat ttigagaagt cataaactat tgaaactaag agaatacata ttttaaggca 31740
 ttatcactac gaaaagcgaa taaaaacacc aagcggagtt ttaatttcag cataaaaact 31800
 ctagaatatt gaaaacaact caaacgatac ttcatittgg aaaatccaaa tacatcttga 31860
 glaataatta atgaaactaa caaaatccaa atcttaaggt tgtgactcta ctaagacccc 31920
 atatatcata atgaactaaa gacaaaacag actctacacg actcttagca cgacgtgaaa 31980
 atgtagctcg aatatatttc ccaagttgac acgaatcaca atctaattgtg gacaaaccag 32040
 acaccatctt ctgaagcttg gataaactcg gatgtcctaa acgtttgtga attaggtcta 32100

 gaggatctgt agttggacat gttgtagagg gattgagtga gttaagatag tcaaggtctt 32160
 gtgattcacg ccatgtgcc aatgtctgta ccgtactgag gtcctgcata gtaaaagaat 32220
 catcaataaa atatataat caatggaatt cagcagtcac atgactaaca gatgcgagat 32280
 taaaggacaa ccggggacat aaaaaataga atctaaagtg acagaggaca tgtgattagc 32340
 ttgtccaact ctttttgctt ttgttttagc ttcatittgt aaagtatcat tgggaagaga 32400
 ttgtgaataa acaattattt gacaaaagt acatattacc actggggtat caagttgctt 32460
 agtcatacta agaattttg ggagagggtg gtggaagtga gggtaaggag gacagtgtct 32520

 ctatccgaga accagttcgg attcatgcat gatcgttcaa ctgcggaagc tatccgtctt 32580
 attaggaggc tgggtggaaca gtacaaggat aggaagaagg atttcacat gatgtttacc 32640
 tagagtaagc gtagacaag gtccctaagg aggttccttg gagatgtcag aaggttaaag 32700
 gtgttccgt agcatatact aggggtgatga aggacatgta tgatggagct aagactcggg 32760
 ttaggacaat ggaagagac tctaagcatt gtttggttgt tatggggtta cagtaaggat 32820
 ctacgtcaa accgttctta ttgaccttg cgatggacgc attaacgtac catattcagg 32880
 gagatgtgcc atggtgtatg ttattcgcgg atgatatagt tctgattgat gagacgcgag 32940

gcggtgttaa cgagaggttg ggggttttga gacagaccct tgaattttaa ggtttcaagt 33000
 tgagcaggac taagacagaa tactttggaat gtaagttcag cgacgtgacg gaggaagctg 33060
 acatggacgc gaggtttgat tcataagtca tccccaagag aggaagtttc aagtatcttg 33120
 agtcagttat acagggagaa gatggggaga ttgacaagga tgtcacgcac cgtattaagg 33180
 gcggggttga tgaatggag gttagcattc ggtatctttt gtcacaagaa tgtgccacca 33240
 aaacttaaag gtaagttcta tagagcgttg gttagaccaa ccatgttgta tggggcagag 33300
 tgttggccag tcaagaattc tcatacttag aagatgaaag tagcagaaat gagaatgttg 33360

agacggatat gcgggcatac tacgttggaa gattaagaat gaaaatattt ggggtgaaggt 33420
 gggcgtggcc ccatggaagt tgtgcccacc attaaagact gctatctgaa aactaattct 33480
 ttgggcccac acattctggc ccaaagtacc tcgtgaataa taatattgag ctcatgtctg 33540
 acatgttga agaggagtta ctagcaaca ctatatacacc tatgttggta acacaattga 33600
 agaactacga aaaacactct tctgcaaagg aaaatgagaa gaagaagaag aagaagacga 33660
 agaagaagga tgatgcaatg atcattgaag aaaaaggaga gcaggaggac ccatctaac 33720
 ttacaaagtc tagaggaaga ggaggacca gattttgatg cttccctctg ggtacaccaa 33780

aacatcgtca aacttaggca aggagtttgg ggtaaacatt caggggtgtg agaaggaagc 33840
 tttggagctt ttcgtaaaat tacaactaga ggcataaaaa aaaaaaggc aatccaggca 33900
 tggaggtgac aaccttcgaa aagaaaggga ttcaaagaac tgaaagggtt ggatttttgg 33960
 agtaacttca agagtaatg aacaagaagt aggggttgc attattatca aagatcaatg 34020
 aagattaaca ttgaagaagt gggaaatcca aaaagactcc accgagaagg atgatgcaat 34080
 gatcattgaa gaaaaaggag agcatgagaa aaaacccgta gaaattgaca gcactcacac 34140
 acaataagac gagataataa agtagtgagt tggccaattg aagaagcttt acctctaac 34200

ttacaaagtc tagaggaaga ggaggacca gattttgatg cttccctctg ggtacaccaa 34260
 aacatcgtca aacttaggca aggagtttgg ggtaaacttt caggggtgtg agaaggatgt 34320
 tttggagctt ttcataaaat tataacaaga ggcattggga aaaaaaggaa atccaggcat 34380
 gcaggtgaca aaaccttcca aaagaaaggg actggaagaa ctgaaagggc tggatttttg 34440
 gcgtaacttc aagagtaata ggacaagaag tacgggattg cattattatc aaagatcaat 34500
 gaagattaac attgtatcat ggaatgtcag ggggtttaat cgacatagaa aaagaatgtt 34560
 gattaggagt ttaattcata ggtggaaagc agatgttttc tgtttccaag attcaaaatt 34620

aaaaggggac attaggaggt ttataagaga actatgggca aataggtggt ttaaataatgc 34680
 acagttggag gctagtgggc ctagaggggg tattattgtc ttatgggata gtaaaattgg 34740
 ggagggggag atcagcagcc tgagctccta ttctgttact tgtaaattta taggtaaaac 34800

tcaggagtat acttggaaatt tatccactgt atacgctcca aatgataggg aggaaaggaa 34860
 agaagtatgg tgggaattag caggtgccag gggaattttt atggaccttg ggtaatttct 34920
 ggggatttca atactgtgag gtaccacca gaaaaaaga attacagcaa aatcactaga 34980
 gcaataaatg aattctcata atttattgaa gatatggaac tggtgatct acaacttgca 35040

ggaggaagtt acacttgag gacaggagat agacatgtga taacagctag actggatagg 35100
 ttcttggttt ttatggattg gaatgagagc atcagaaaca ccaagcaatc agttctccat 35160
 tgaattacct ctgaccattc ccctgtgatg cttcaatgtg gtaaccgta ccctgtcaaa 35220
 tcctattaca agtttgagaa ttggtggctg gaaacagagg gcttcaaaga aaggattaaa 35280
 gtctggtgga gcctttttgc ttgtgaagga agacgtgact ttattctggc ttcaaactt 35340
 aaagcatcga aggaaaaat tgaagaaatg gagtaaatct attcaaggaa acttgagat 35400
 gcagaaattg agtattctta gtcaacttgc agaactagaa gagacacatg atcaaaggag 35460

ccttactgaa gaagaaatc acactaaata tgcagtctat ggagtttggg gagattgcaa 35520
 aacatgagga ggtggcttgg agacaaagat ctagggtctt ttggttgaaa gaagggacaa 35580
 aaacatcaat ttttctca aaattgcaag tgcacatagg aaatacaata acatagacca 35640
 actgttactt gaaggaaaat ttgtggcgaa tccaacatac ataacaata atattgtac 35700
 attttatcaa aaactatata taaagattgc tagaggacaa tcttatgttg caaagtcttt 35760
 tcgaagctta ggaaatttgg gatagtgtca ggcatgtgaa agggataaag cacctggacc 35820
 tgagaactgg gaggtgataa acacggatat gatagctgca gttctttgtt catggaatgt 35880

ttgaggaaag ctttaatgtt acctttgtgg tattgattcc taagaagatg gaagctaagg 35940
 aatagaagga cttaggcct attatgatag gcaatgtgta caagatcttg atagaaagac 36000
 ttaagaaatt ggtgaacaag ttggtgaagg gtcaacggat gacttttatt aaaggtagac 36060
 agataatgga tgttgttcta attgccaaat gaatgtgtag atgcaagaac aaaggcgaga 36120
 aacctacaat actatgcaa ctagatattg agaaggcata tgaccatcta aattggaact 36180
 ttctattgga atcgctgatg aggatgggct ttggtgtaag atgggtcagc tggatcaaat 36240
 tctgcatcag cacaatgaaa ttctcaattt tgataaatgt ttcaccagta ggtttcttc 36300

cttctcagag ggatttgaga cagggtgatc cactatctcc ttttattatt cattagtgt 36360
 atgggaggct taaatgatat gttaaagact actcaagata acaactgcat acggggtttt 36420
 aaggtaaggt ccagggcaga cagtactatt gagatttttc atcttcgata tgcagatgac 36480
 gcacttatgt tctgtgaggt tgacaatgaa caattgaaag tgctgaaggt gatcttcatt 36540
 ctgtttgaag ccacatctgt attacaaatt aactggaatg aaagctttat ctatctagtt 36600
 aatgaggtaa ctaagatcca ctttttgggtt ggaatcctag aaggtaaaat tggggaattg 36660

cctacagtta tttggggatg ccatgggggc caagagcaat ttttaaggga tttggactag 36720

ggtcgtagag atagtgtaaa aaattttaac aaactggaag agttagtatt tacccttaag 36780

ggacaaacta atactaatca attctatact tgatgatttt cctacttaca tgatgttcct 36840

cttctcaatc catgtgaatg ttgtgaagag aatataatcc cttagaagga acttcctatg 36900

gggaggaaac tatgacaagg aaagatctat ttggtcaaat ggaagtctct cacagtcagc 36960

aagaagtaag agtgttttgg aatcaagaat tggagaattc agaaccaaag tttgatgatg 37020

aagtggctat ggagatttac tacagaagaa cattgtttgt ggaaagaggt gatcatggag 37080

aagtatggca tagaagataa acggataaca aagtctgtaa atagatctta tggagttagt 37140

cgatggaaat ccatcagga cctatagctt cagctcttga ataagtcaa attctgaata 37200

ggaaatggat tgaaaatc tttttggaag gataattggc taaccaagga actttgaaac 37260

aactctttct tgacatttac attccaaatc aacagcataa agcaataata gtagaattat 37320

gggctaatac aggttggat ctacataca gaagactatc aaaagaccg gagattggca 37380

ggtcaacaga gttcaaaggc actttggaac aatttaagaa ggtctatact tctatagact 37440

atttgacttg gcaagggaag tttattgtta attcagccta taaggaattc aacttctcag 37500

ctaactggat tggttgttgg ccatagaagt tgatttggaa agttaaaatt cttatagag 37560

ttgcttgttt ctcttggtt ttggctaaag aggcagttct gacgcatgat aatctaacca 37620

agagagatta ccatttatgt tcaagatgtt atttatgtga agagcaggca gagacaacca 37680

atccactttt ttttgcatg taagtctact gcagttatgg aggattttca ttagtttaaa 37740

gggtatcatg tgggctatgc gtagaagtat acctgaagtt ctagcatact ggaaaaaaga 37800

aagaaatctt tccaattata aaaagagatg gaggattatc ctagcttgca tctgggtggac 37860

catttgggaa gaaagaaatc aaagatgctt caaagataaa tcagtcatat tcagataatt 37920

aaaatgaagt ggctagtctt gttttatttt tgggtgtaag tgttagatag ttatgtatta 37980

tgtataagtt gtctagtccc acattggaac gggagtaata tgtactatgt agagtatagc 38040

tataaatagg acttcttgta ctttattgta gagaatata taataatata tttttccgt 38100

gttgtctcac atggtatcag agaaaccgtg agatatcagt cgttgtgaaa aataccagcg 38160

gcttcgggaa gaaaaaaatc aatcaactgc taggtatatt agtcttcggc gaccgatcca 38220

ttaaatttct ctggcaaaga accactcatg ggccctcag cgcccaccga aagaaatatt 38280

tccggcgagg ttccaatttc atgcgcccgc gcgtgaggca gtttccggtc aaattttgac 38340

aaagtcctt tttgacagtt tgttcacct gtaattccca gtctatccat catttttttt 38400

atttcgatca cticgcaatt tctcgggcag ctacagtgat ttttccggca gaagcgggtgt 38460
 ttcctttgcc tgcttcagcg agatacagtt gattatttct attatttggt tctagacctc 38520
 tctccaatcc aacgatgtct ttggaatttg atgtatttgg ttctgaaaac acgagttcta 38580
 gaaagtcaag cticcatgatt acttttagagc cattaatggg gagttcaaac tatttagctt 38640
 ggggtttcctc tgttgaattg tgggtgtaaag gtcaagggtgt tcgagatcac ttaatcaaaa 38700
 aggctagtga gggctgtgaa aagggtcaatt taagcagttt atgacgtctg tataaccactc 38760
 agcagaatag gatagcaaag aaagaataatg cacatcattg agactgctcg cacacttctc 38820

 attgagtctc acgttctgct acattttctg agcgtatgcag ttctaacggc ttgttatttg 38880
 attaatcgga tgccctttatc ttccatccag aatcagattc tgcagttagt attgttttct 38940
 cagtcacccct tatacttttt tcgtcctcgt gcttttggga gcatgtgttt gttcataact 39000
 tagctcccgga aaaaaataag ttagctctc gtgctctcaa gtgtgtcttc ctgggatatt 39060
 cccgagttta aaagtgatat tgttctact cacctgatcg taggtacctt atgtcagttg 39120
 atgttgcat ttttgagctc agaccttact ttacctcttc tgaccacctt gatatatata 39180
 tgaggcttta cctataccga ctcttgaggg gtttactata gctcctctc tacatactga 39240

 gccacagaaa tcttactcat acctaccatt ggggaatcta gtgttgctcc tcctagatcc 39300
 ccagctacag gaacactttt aacttatcgt cgtcgtccgc gccagcatc atgtccagct 39360
 gattcacgtt ctgcacctgc tcctactgcg gactagtctc atcctaactc accaattgca 39420
 ctccggaag gtatatagtc cacacttaat cctaatacat attatgtcgg ttgagttat 39480
 catcgtgtca tcacctcatt atgcttttat aacttctttg tccactgttt caattcataa 39540
 gtttacaggt gaagcactgt cacatccagg atggcaacat gctatgattg acgagatgtc 39600
 tgctttacat acgagtagta cttgtgaact tgttctctt ccttcaggca aatctactgt 39660

 tggttatcgt tgggtttatg ccgtcaaagt tgggtccagat gaccagattg ccaaagggtg 39720
 tagtcaaata tttggggctt ggttacagtg atattttctc tcccgtggct aaaataccat 39780
 cagttcatct ctttatatcc atgggtgttg ttcgtcattg gcatctctat cagtttgaca 39840
 ttaagaatgt ttttcttcac agtgagattg aggatgaagt ttatatgaat taaccaccta 39900
 attttgttgc ttagggggag tctagtggct ttgtatgttg gttgcctcag acgtctatg 39960
 gtctaaagta atctctcga gccttgttta gtaagttgag cacagttatt cggaatttg 40020
 gccaaactcgt agtgaagctt atcactttgt gctttattgg catthtactt caaatctctg 40080

 tattttattg gtggtttatg ttgacgatat tgttattacc ggcaatgaac aggatgggtat 40140
 tactgagttg aagcaacatc tctttcagca cttttagact aaggatctga gtagattgaa 40200
 glatttttta ggtattgtga ttgctcagtc tagcttaggt tttgttattt cacattggaa 40260

gtagaaaaac ttcaatcatt tttcttttatt tgaaggaag aaaaaaagg taatatctag 40320
 acctaaatat taatctgaag acaagtgagg ctgtctcagt tggtaaaagc acctccacct 40380
 acgatcgta ggtcctgggt tctagtcacc atggagggga agtgtggaaa cactatagat 40440
 cctcctaatt tgggaggggg aaaaaatat taatctgaat tgacatgaat ctcaatgaca 40500

 atgaccaacg atttctgca attcttttca gtatggaatg aataaaaaat caagctacaa 40560
 gtctctatta aacgaaatgc actaacaggg atcactctca agaaaggaag tggttttggt 40620
 tgttgttatt ccaggttgga taaatcactt tctttataaa tatcataaaa gacaagggt 40680
 ttcttgcttc agcacatgtg ggaaatgccg gggggcttgg ctggtaccaa gctcgagcgg 40740
 tctttctatc tttttggatt gcatgcccaa ggcaatgctt tttgtagatt gggatggatt 40800
 gatcttcgca gaagtatgct ttagacattc ttgaggagac aggaatgacg gattgtagac 40860
 ccattgacac acctatggat ccaaatgcca cacttctacc aggatagggg gaggctctta 40920

 gtgatcctgc aagatatagg cggctggttg gcaagttaa ttacctaca gtaactagac 40980
 cttatatatc ctttctgtg agtgttgtta gtcagtttat ggactctcct tgtgatagtc 41040
 attgggatgt ggttttccga attcttcgat ataaaatcag ctccaagcaa agaactgttg 41100
 ttcgaggatc gaggcccatg agcagatgtt gattgggcac gatcaccttc taatagacat 41160
 tctatatctg gatattgtat gttaatagga gtttaatttg tgtcttgaa gatcaagacg 41220
 taaaatgtag ttgatcggtc tagtgcgga gcaataatc gagcaattgt tatggtaaca 41280
 cgtgagctag ttggatcaa acaactgctc aaagaattga aatttgaga aattgatgga 41340

 accagtgtgt aataatcaag cagctcttca tattgcgtca aatccggtgt tccatgacag 41400
 aattaacac attgagattg actctcactt tgccggagaa aagatactct caggagatac 41460
 cgttacaag atttggaagt cgaatgatca gcttagagat attttacca agtccttgc 41520
 tggctctcgt attagttata tttgtagcaa actcggtata tatgatttat atgcaccaac 41580
 ttaagggaga gtgtgagata gttatgtaca aaaaaatcc cggtataatc ccacaagtgg 41640
 ggtatggagg gtagtgata cgtagagctt acccttacc tgtgaaggta gagaagctgt 41700
 ttccaaatac cctcggtccc agtacaaatg aaaaggagca gtagcaacaa gcagtaacaa 41760

 caatgatata gtaaaataac tgaagaaaga aataacatgt agacatataa ctccactaac 41820
 aaacatgcaa ggttaatact attgccacga gaatggcaaa ggaatgtag atagtattgt 41880
 attatatgta tattaatagt ctagctcac gttggaatag gagtaatatg tactatgtag 41940
 agtatagcta taactaggac ttcttgtaat atattgcata gagatatcaa taatatattt 42000
 ttctgtgct ttctcacgta aaggaatgta atgtacttag aagatcatga atctatctt 42060
 gatgttttag acacctcgtg agaacacaaa ggtttaggaa ctttattgtg ttctttgtaa 42120

ttatgggtga ctgccaatat gttacctttt cataaaaatg attatttggc cattggatta 42180

gtttcaacag cctctctgcc cctccgggta ggggtaaggt ctgcgtacat attaccctct 42240

ccagacccca cttgtgggat tatactgggt tgttgttgtt gttgttgtgg attagtttca 42300

acaattttga tagttctttt atttgaatca aactactcat tcacatggat tttgtatcgt 42360

atcattgagt taaaaaaatt ggttttgcta atttatcttc atgtataaca actacctatt 42420

tttcaatata ttggattcag gagcttgtag tagctggagt ttgctcttca aagggaata 42480

agtgccgggt atcatgcaca gtgactcaa atacagatct ctttctgct ctaactctta 42540

tggagaaaca tgatctaagt cagctacctg ttatactagg ggacgtggag gatgaaggca 42600

tccatcctgt gggcattttg gacagagaat gcatcaatgt agcttgcagg tttttgacat 42660

tcaactttta cttcaaagat ataatgcttt ctggaacctat tgatgataaa atatgcaaga 42720

aacttgtgca gaagtcgcac ttactatcg attaccagat aaagttaact atcaagaagt 42780

caaatatatt gaacatatatt ctctaaaaca ctttgactgg actgtaagca gaaacttact 42840

aaagtaggtc gtaagaaatg gtttgatagg gaaatcacca tctacactta aaagagttgt 42900

gtgaatttga attcttaaaag catgtgaaag ttataaaaac ttgttattat ctaagcatct 42960

gaagcatttt ggccatccaa aggatcaaaa ataggaaata atttcatttg tacaatgaac 43020

tcctgcaca aattctcaca ctaggtgtat tctctattca tcactagcac tacatgtgtc 43080

actacgaatc atatacaata aatctttgta acataaaaga cgacacataa tatggaagta 43140

agccgagtat acaagggaag ttatcatcatt acggtgagct ttttataaga taatcaagtt 43200

ttactggaaa agggcaaaaa ctctcccgtg tagaagtata ccaaaaagta gaatacctta 43260

caaaaatatg attttctatg aacaacaccc tatcttctat actttagagg atctcatcgg 43320

ggcaccaaaa agagataaag ggataagagg cttttcctca aatgtacaaa atccttctct 43380

attccttcaa aagctctcct atttctctct ctgcacactg tccacataag ttcaatggag 43440

caacatccac gccctgtgtc ttcttttccg tcttctatag gtccagctga acatggcttc 43500

tttgactgag tgtggcatca acgttgaaga ccaaaccatc ccagtacttc caaccacaaa 43560

cgagacacta tatgacaatt tagaagaaga tgattcacat cttctcccga acatttacac 43620

ataaaacacc agctgatata tgtaatcttc ctcttctca aattatcagc cgtcaggatc 43680

accgtctcg tagctaaacta ggtgaagaag cacactttc tcgaaaacct caggatccat 43740

acagagagat atggaaaagc tgattcctcc atgccagaa gcttctcata ataagactta 43800

acaaagaaac accactactt ccccccccc ccaaaaaaaa aaaatctcca tacatcgact 43860

ttcatgtgta attcttgttc gtgaaacgac ccaatcaacc tttggcacia atctccag 43920
 cttgcgagtt cctcctaacc ttcaaatcac aatgaacttc tccaccttgt agcctccgtg 43980
 tcccttggac tggcaactcc tttggcatga aactttgtac atattaggag atgtgatact 44040
 caaagtgttg ttcttgcacc aattgtaccc ccaaaaaact taccatgctc ccatcaccta 44100
 acattgaatg atacgttcca aaatcttcgc actccttcaa gaaacttttc cgtaggcccc 44160
 acccataagg gagtgtgatt ttttttgcgc tccatccctc ctccaagaat ccattcccta 44220
 aaccactgca ggacacttta acaatcacia tgtcactttt tctactagtt ctacattgag 44280

tgatatcttg atgtcattga aatgcctctg gaaaatcttc ttctcatcta aaagaacact 44340
 tgtttgcctt ttgaatcccc ctctaacatt ttctatgttt cattcatctt tgggtgaaca 44400
 gagcattagc aactagagaa cagctttgct ag 44432

<210> 11

<211> 36854

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> DNA sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. tomentosiformis; two start codons

<400> 11

atgattagcg gccaaaacac cgtgctgcac catcctccta attcgtcttt caattcctta 60

tctctcgcc atatctgtgt atctttctgt aacgacaaag ctttaaaaaa gtcagtcacg 120
 cactcgcgcc ctcggtttgc tcgtctgtta aacaatgaat cacgaaagtt gttgggtcgt 180
 catccaaatt gctggccttg ggctcgacga ccatctcttc ctccgggacg ttctcttgac 240
 ggaaacattg aaaaagaaca agatatgtgc gacagcagca aagacgatag tgatagtgat 300
 agtgggtatcc agataggatc tctgctcgag gaagttatcc cacaaggcaa taataccgct 360
 ataatctcgg ctgtctttgt tggcctcttc accggtatca gtgtcgtgct tttaacgct 420
 gcggtaagtg cgctataggt ctttcatttc tcttttcate tactattctc ccttacttac 480

ttggcctcag tcaatcagcc ccctgcctac tttaaattat tgtacaattt atcagaggag 540
 tatectatac atcaaattca cataacttag taaaatatgc tgacattctg aattttaacc 600
 ttaccagctt agaacatcca ggctagtcca gaaacagata atctaaattg gcctcattta 660
 taagtcatth tgtaaatcaa gacatacaat ttggctcttg ataaaagatt atgcagcgcc 720
 cgatgataac ctaatattha tcagcaaccc atatgtcact ttcttttgtt taaatgctct 780
 cccatgtaat ttaacaatat tgtcaccata caaaagagaa ctgaagtga tgttccattt 840

gtggatcatat aacggatata tcccttgggt aggttcatga aatacgtgat ctttgttggg 900

atggaattcc atatacagct gcctcagagg agcccatgg agtacattgg caacgtgtaa 960

tcttagtacc agcttgtggc gggttggtag tcagcttttt gaatgccttc cgagccactc 1020

tggaggtttc aactgaagaa agttggacat catctgttaa atctgtgttg gggccagttt 1080

tgaagacaat ggccgcttgt gtcacattag gaactgggaa ttccttagga ccagaaggcc 1140

ctagtgttga aattggtaca tctgttgcca agggagtgg agctctgctt gataaaggtg 1200

gtcgtagaaa gctgtcactc aaggctgctg gatcagctgc tggaatcgct tctggtttgt 1260

tcccatatt attcttgggt ctgaaccata catggtacat tttccttata attacatgta 1320

gcctgttgta tgctttcttc tttcctggga agcctttctg taaatgcaa tgtgtttgca 1380

ctcaaaccaa taaactgtaa aaacagtga ccccttgagc aagcaaaagc actagaaaac 1440

caacaaatag atccccccc caagatacca gtgaaatgac accgggtgac caaaaataa 1500

agcagcttac atcttgactt tgagaggaa tgcaatcagc tataagtagg ttattaattt 1560

ccagtgcctg cattctgccc aagtactatg atatatctt gaagctttgt tccccagtt 1620

cttttttcag acgtttgctg tcaataaagt tgagccagcc aacttggttc ccacaagcta 1680

ctaattttgt ccaagcttac tctatgggag aagttaaatt tcccaaattc cttgagcaga 1740

aatgaaaaa tgaactcaaa gtgtcatatt aggcaactat ctaaagaaaa atacttaatt 1800

gaagtttaga taagaaaagt gaatatatat tgatgtagtc tccgttaggt gagaagcgca 1860

tcacttacc agcaacatat ggacctaaaa ttactagtg aacttttcac attgtatcaa 1920

aagctcaaca aacagaaaga tgactagtcc taaaatgtta tttcacatca accttatcat 1980

acgtgcatta ttgtttctct atatttctat ttcacccgat ataaccaatc gtcattgtaa 2040

attctataat gcctgtgggt acttttgtct ttagtgacaa atgacattta ggctaaccat 2100

gtagttattg actgatttcg cttgacgtct cttccaatta tgtagtagta gagtgttgag 2160

atatggatat gttaccttct aaaaaaaaag agtgttgaga tgcggatgggt ttgctagctg 2220

gcttttgtct ccttcaagt tgaattagca aaagcaatgt ctcataagtt ggatagctag 2280

acaagaaaa ctccaaatta ctttatgtag agtattctta agcttgagtc gcgagttgga 2340

aattggaatt atgtaaaaa acctggaatt atttggttga gcctgctttt tattttgtc 2400

aatatctcca gtatctaacc caacatgttt agagcaattc ccagagagcc tcaatacgag 2460

gcatttgcag agtctttatg agagtccagg aaggggcaca cactgtagag gtatagtgtt 2520

gtccttattt ttttttttt gataaggtaa gattttatta aaaggtacca agatggtgca 2580

aaattacaaa catccaaact aatacaacaa agcaactaca ttctctctag ctctctctaga 2640
 aaattcatal attgttccat atttttcatt acatgtcttt tacaccagaa atacaagttt 2700
 aataagcatc tgtttttaat cctggataca tgcctgcttt ccccttcaaa gcaaatcctg 2760
 ttcttttcca accatattgt ccagaacaca catagaggaa ttgttcttca tactatctgt 2820
 tgactctttg ccactttttg ttgttgccat gtctccaaca aactttacac tggcaggcat 2880
 tgcccacttg acatcatata tatttaggaa gagctaccaa cactgctttg ccactttgaa 2940
 atggatgatt agatggttga ctgtttctgc ctcttcttca cacatgtaac accggttaca 3000

 tagagcaaaa cctctcttct gcaagtctc ctgagttaga aaagcttcct ttgtccaat 3060
 ccaaccaaaa cgggctactt taataagtgc ttttgacttc catattgctt tccatggcca 3120
 atttgactga taaagccctt gtagtttttg taacaagcta taacaactgc tgactgtgaa 3180
 aataccatca ttacttgctg ccagattaa tgagtctctc ctgttttcct ccaatctaac 3240
 attattcaat aactgcatca attgggaaaa ttcatacaact tcccagtcac tgaggccctt 3300
 ctggaagatt agctgccagc cgggtgcttga atagaagtct aacactcttc catttttgtt 3360
 aatagagcag ctatatagac caggaaactt tgatctaaga ctccattttt ccaaccacat 3420

 atcagaccaa aacagggtat tattaccatt tccaagtctc agtttcacaa actgactata 3480
 tttattccaa agattactaa ttgtgctcca aactccccct tttgaagaag attgaattga 3540
 acgaggagcc cacatgtcct tcataccata ctggcatct atcacctttt tccataatct 3600
 attcccatca taattatata tccatagcca tttaaataaa agacttttgt tatgcatctt 3660
 tagattctc actcctaate cccctctttc ttttttttc atcacctctt gccatttgac 3720
 caagtgaat ttcttgttat cattattacc tcccacaaa aatttattcc tcatagtatt 3780
 caattttttc tccactgatg ttggcatttt aacgagagat attagataag taggtatacc 3840

 atccatcaca ctattgacca gtgtaagcct accaccaaga gataaatatt gtcttttcca 3900
 tgacaccagt ttactgttac atctatccaa gacccctgc cacatcttg catcattctt 3960
 ttttgctcca agtggtagcc ccagataggt ggatggtagc tgcctcactt tacaacccaa 4020
 aacatctgcc agatcatcaa tacaatgctc ggcatthaata ctaaacacat tactctttgc 4080
 caagttcact ttcaatcccg agacagcttc aaaagctagt agtactccta tgagggtgaa 4140
 gagttgctct ttttcagctt cacataatat caatgtatca tcagcataga gtatgtgtga 4200
 gaaatacagt tcttccccct ctctttttct aattttcaat cctctaatec accctaactt 4260

 ttctgctttt aaaagcattc tgctaaagat ttccatcacc aacaaaaata aataggggga 4320
 tattggatcc cctgtctta accccctctg agaattaaag tatctatgtg gactcctt 4380
 aattaaaact gagaagctaa ttgaggatat gcagaatttt atccacccaa tccatctttc 4440

cccaaaattc gtatgtttca tcagatttaa cagacatgac caatttacet gatcataagc 4500
 cttttccacg tcaagtttgc aggccacccc tttaatcttc ctcttgaata gatattcaag 4560
 acactcatta gctaccatag cagcatcaat aaattgcctt cctcttaca aggcatcttg 4620
 attatcta atcaattttc ctatcaccat ctttaactct tcagctatcg actttgcaat 4680

 tattttatag acactgccc acaagctgat aggtctaaaa tctttcactt ccgctgcccc 4740
 ctttttctta ggaataagag caatgaaaat tgagtttagg ctcttagtct tgtccttatt 4800
 ttcagggttg aactagtctt ttagaagttt cctaggcttc ctaatttcca aagttctgcc 4860
 aggtcctttt ctagtgaagt acttgaagt taataaatca aattttaatt tctaacatat 4920
 cccgagaaat tcattcaca attcaactgg tgacttctga tgcagaaaca taagcaactg 4980
 ctatgggtt catatgttcc tgcaatttta ttgttgacat ggattggctt catatggttt 5040
 tgttcctgca attttatcgc tgacactaat ctttcatat ggttttatgt ggggtggtta 5100

 atagaggtta agagacaaga agaggctgga aaagggtggc agttcatttg ttagtagact 5160
 actctattta ctaagagata tgatgtccca tacattactc gaattggctc caaatacaga 5220
 ttccacttct ttgtcgagtt tccttattgt acagagtctg actcgtcaag ggaaattcac 5280
 ttcctttgac tgaataatgc tagtttgagt agtacctta attaatgga ccatttaatt 5340
 ctatctactt gatagaatag actggtcatc aactagtgc aaatataatg acaactccgc 5400
 catgtttgca gagtccctg atgaagaagt acctcaatta gtagaccatt tcttgaatgt 5460
 tctacagtat tctctatgcc tacatgacca catcactttt ccttttgcgt tgtgagaact 5520

 tgaacttggg gagcgggggt tccccaggaa tggcatcttg gtggcagatg accattctgt 5580
 ccttatctta gctaatgctt cttggattgc ctactagat ttattatacc tttataaat 5640
 gtttgccatt gtctgccat aatagaggga tgtacctagc tgggtcttca catcacatag 5700
 tccaaaacta atgaaatgct ttacaattgt cgagtactaa aggatgattt gtggaatcag 5760
 atctcaaaca atttattttg aggaagaaaa ataccaaagg tttttctgt ttgttgaag 5820
 attaaaaatc ctttaaaagg taaagattta tgaacttaat tcagcatttt tgtggccatt 5880
 gctgaaaaag agaaaacaat ggcacttatt cgagtttgct tatccaaaaa aaaagaagaa 5940

 gagaatgtca cgtaatgcaa tttcatctta ggaaactttg caggagaaaa gcaagagtga 6000
 taaaacagaa ctatttgttt ttttgataag ttgttgtagc ctatttcttt gtcattctta 6060
 ttgtctaata agctaagtga ccctgtacta tggttgtttt gacttaatcc ggggatgttc 6120
 agtgagcatt ttcttgtttt ttctgtgtc agcatctgct gccttacagg aattcatttt 6180
 ctggaaattt acttcttgtt ctgctaacat tttctgtta tatcttgtca gtcattttct 6240
 ctccatgggt atactgtttg tgtcactttg aaactctcct tgttttctac tttaaaggat 6300

ttaatgctgc tgcgggggc tgtttctttg ctgtggaatc tgtgttatgg ccatcacctg 6360

cagagtcctc cttgtacttg acaaatacga cttcaatggg tattctcagt gctgttatag 6420

cttctgtagt ctcagaaatt ggtcttggct ctgaacctgc atttgagttt ccaggatatg 6480

atttccgtac acctactggg aattttggac ttttttctcg agtttgattc ttaaatacaa 6540

ttgtaccctg cacttacagc aacaacaact acatttcaac agctagttgg ggttggctac 6600

acagatcacc actatccatt tcaatttctt tagtccattt tctttcgaat attcagtact 6660

ttgggattct ctattatcag aggttctctt tttttctac ttgacgtac aaatctctaa 6720

atagattaaa gaagactcct agagacactg gcctaataca aatgtaccac catgaataaa 6780

ccttaatctg aaatagctgg tatcgtatat aagaaccttt agctttaatt gtgttctata 6840

ttgatctttt gggacaactt ccgtccaata atattatgtc ttacttatac agttatactt 6900

atccttaaac ttactctttt agagtgggta tccgtagtgc aagcttttgt tggcaccata 6960

gctagtttgg ttcttagtaa aaagtacttc tttagagtgg taactttttg tcaattttct 7020

tagtgaaaat ataacctctg tgacaaatct accaagtata aatccaatat ggttctgtgt 7080

catacttgta gtttatccaa gtctatgtc cactactctt acaaaggctc atcgatgac 7140

taattttttt tgagaaagggt aacagtttgt attgataata agatcagcgc caggtttagt 7200

attagtgcta atagctglat gtacaactcc aaaagagcaa aagacaagca cctggtgtaa 7260

cgtaaattac aagctgccta taaaatctat cagggtctctt acctactaa acatttcttg 7320

tttacaccaa aaaaataaaa caaggaaaga caatccatct taatcttctg aatggagttt 7380

cttttgctt caaacatctc gagtcccttt cgttccatgc aatccacat atacaagctg 7440

ggatgctttt ccatttgtct ttatccattt ttctaccaa ttcccttcca attgactaga 7500

agttccaatg tggttctaga tatgaccaa ttaactccca acatataaaa gaacatgttc 7560

cacggatttg tagtgattct gcaatgtagg aacaagttag cattacttcc tacttctgt 7620

ccacaaagaa aacatcttga gcaaatctgg aaacctcttc ttgtlaagtt atcatgtgtt 7680

aaacatgctt ttttaccact aaccagacaa aacatgatac ttggggagga gttttaacc 7740

tccaaatgtg ttccaaggc cacacctcag tcattgaaac attatgattt agagtccagt 7800

atgcattctt tactgaaaat gcacctttgc tattcagctt ccaaactatt ttatctatgg 7860

tcttgtagt ttacagctat gtatatagtg tagtcttgtc ccacattgga ataggagtag 7920

tatgtccttg tatagtatag ctataaataa ggacctcttg tattgtattg aacatccaat 7980

atcaataaca tttttctcc cgtgcttctt cacatggtat cagagcaatt gtgagagatt 8040

tatcgctgcg cataaattcc agcgactccg ggaagagaaa tcagtcaccg gaagtctttt 8100
tccgacgact ctttcaaggt tgtttgcgtt tgctttataa atccaacact accacaagag 8160
taatcactgt ccggcgacca aacccagta aaaatctccg gcagcagcct cctcacgcca 8220
ccagaagctc acgcgccggc gcgtacgacc acttccgtcc attttttgaa aaacttcctt 8280
cagaacagtt gggtcgcctg gtaattccta tcctaccctt actgttttca tttcattccg 8340
accactttga gtttttccg gctgctacag tactattccg gcagctatag tactattccg 8400
acaactacag taagattccg gctgctacag tatttcatta ttcgtttttt gtgtttcctt 8460

actctgtttc agtggattac aattgattct ttctcttatt tggtataaat ttgcaacaat 8520
gtctatggga ttgatgttt ttgggtctag aaacatgagt tctggaagct ctagtgttat 8580
tattacctca gaaccttaaa tgggagggtc aaactactta gcttgggctt catctgtcga 8640
gttgtgtgt agaggccaag gtgttcaaga tcatctaate aaaccgtcta gcgaaggaga 8700
tgaaaaggca ataacacttt ggacaaaaat cgtatgctcag ttatgtagca tcttgtggcg 8760
atctattgat tccaagtga tgcccttgtt tcgtccattc ctgacatgtt atttggtttg 8820
ggcaaaggca cacaccttat acactaatga catatctcgc ttctatgatg tgatatcgcg 8880

gatgacaaac tgaagaagc aagaattaga tatgtctact tacttgggtc aagtacaagc 8940
aatcatgggg gaatttgaga agttgatgcc agtttctgct agtgttgaaa aacaacaaga 9000
gcagcgacaa aagatgtttc tcgctcttac cctcgctgaa cttcctaag atcttgattc 9060
agtacgcgac catattttag ctagtccgac tgccccgaca gttgatgaat tattctctcg 9120
attactccgc cttgctgtag caccaagtca cccagtgate tcatcacaga tacttgattc 9180
ctctgttctt gcatcccaga caatggatgt tcgggcatct caaactatgg agcatagacg 9240
aggaggaggt cgttttgga gatctagacc caagtgttct tattgtcaca aacttgga 9300

cactcgtgaa atgtgttatt ccttacatgg tcgtccaccc aaaaatgctt acattgctca 9360
gaccgagact ccaggtaacc agggattttc ttatctaaa gaagaatata atgaactcct 9420
tcagtatcga acaagtaagc agacatctcc acaagtagcc tcagtgtctt agactgatac 9480
ttcttttact ggtaattttt ttgcttgtgt ttcccagtct agcactcttg gcccattgggt 9540
catggactca ggcgcttctg atcacatctc tggtaataata tcacttttgt taaatattgt 9600
atattcatag tctcttccca ttgttacttt agccaatgga tgtcaaatta cggcaaaagg 9660
agttggacaa gctaatecct tgtcttctat caccctagat tctgttcttt atgtccctgg 9720

ctgtcttttt cgtcttgcat ctgttagtcg ttgactcgt gccctccatt gtggtatata 9780
ttttattgac gattctttta ttatgcagga ctgcagtacg ggacagacaa ttggtggagg 9840
acgtgaatca gaaggccttt actaccttaa ctaccaggt ccttcacaa catgtctggt 9900

tacagatcct ccagatctaa tccacagacg tttaggacat ccgagtttat ccaaacttca 9960
gaagatgggtg cctagtttat ctagtttgtc tacattagat tgtgagtcgt gtcagcttgg 10020
gaaacatacc cgagcctcct tttcgcgtag tgttgagagt cttgcatagt ctgccttctc 10080
cttagttcat tctgatatat ggggtcctag tagagtaagt tcaaccttgg gatttcgtta 10140

ttttgttagt ttcatgtatg attattcaag atgtacttgg cttttcttaa tgaaagaccg 10200
ttctgagtta ttttctatat tccagagttt ctgtgctgaa atgaaaaacc aatttggtgt 10260
ttctattcgc atttttcgca gtgataatgc cttagaatat ttatcttttc aatttcagca 10320
gtttatgact tctcaaggaa ttattcatca gacatcttgt ccttataccc ctcaacaaaa 10380
tggggttgct gagagaaaga ataggcacct tattgagatt gctcgcacac ttctaattga 10440
atctcgtgtt ccgttgcgtt tttggggcga tgcagtgtc acaacttgtt atttgattaa 10500
tcggatgcct tcatctccca tcaaggatca gattccacat tcagtattgt ttccccagtc 10560

accttatac tctctccac cccttatttt tggaagcacg tgttttgttc ataacttagc 10620
ccctgggaaa gataagttag ctcttcgtgc tctcaagtgt gtcttcttg gttattctcg 10680
tgttcagaag ggatatcgtt attattctcc agatcttcgt aggtacctta tgtcagctga 10740
cgtcacattt tttagtcta aacctttctt tacttttgct gaccacatg atatatctga 10800
ggtcttacct ataccgacct ttgaggagt tactatagct cctcctccac cttcgaccac 10860
agaggtttca tccataccag ccgttgagga gtctagtgtt gttcctcgta gttccccagc 10920
cacaggaaca ccactcttga cttatcatca tcgttcgcgc cctacatcgg gcccaactgg 10980

ttctcgtcct gcacctgacc ctctcctgc tgcggaccct gtcctagta cactgattgc 11040
acttcggaaa ggtatcacgaa ccatacttaa ccctaactct cattatgtcg gtttgagtta 11100
tcatcgtctg tcaattcccc attatgcttt tatatcttct ttgaactcgg tttccatccc 11160
taagtctaca ggtgaaacgt tgtctcacc aggatggcga caggctatga gtgacgagat 11220
gtctgcttta catacaagtg gtacttggga gcttggtcct cttccctcag gtaaatctac 11280
tgttggttgt cgttgggttt atgcagtcaa agttgggtccc gatggccaga ttgatcgact 11340
taaggcccggt cttgttgcca aaggatatac tcagatattt gggctcgatt acagtgatac 11400

cttctctccc gtggctaaag tggcttcagt ccgtcttttt ctatccatgg ctgcggttcg 11460
tcattggccc ctctatcagc tgaacactaa gaatgccttt ttccacgggt atcttgagga 11520
tgaggtttat atagagcaac cacttggttt tgttgctcag gagggggtct cgtggccttg 11580
tatgtcgtt gcgtcggta ctttatggtc taaagcagtc tcctagagcc tggtttggtta 11640
agttcagcac ggttatccag gagtttggca tgactcgtag tgaagctgat cactctgtgt 11700
tttatcgga ccctgttgac attccgatgg atccgaattc taaacttatg ccaggacagg 11760

gggagccgct tagcgatcct gcaagctata ggcggctggg tggaaaatta aattatctca 11820

cagtgactag acccgatatt tcttatcctg taagtgttgt ggtcgattt atgaattctc 11880

cctgtgatag tcattgggtt gcagttgtcc gcattattcg gtatataaaa tcggctccag 11940

gcaaagggtt acigtgttag gatcaaggtc atgagcagat cgttggtatc tcagatgctg 12000

attgggcagg atcaccttct gatagacgtt ctacgtctgg atgttgtgtt ttagtaggag 12060

gcaatttggg gtcttggaag agcaagaaac agaattgagt tgctcggtct agtgcagaag 12120

cagaatatcg agcaatggct atggcaacat atgagctagt ctgacccaaa caattgctca 12180

aggagttgaa atttggtgaa atcaatcgga tggaaactgt gtgcgataat caagctgccc 12240

ttcatattgc atcaaatccg gtgttccatg agagaactaa acacattgag attgattgtc 12300

acttcgtcag agaaaagata ctttcaggag agattgctac aaagtttgtg aggtcgaatg 12360

atcaacttgc agatattttc accaagtctc tcaactgtcc tcgtattggt tatatatgta 12420

acaagctcgg tacatatgat ttgtatgcac cggcttgagg gggagtgtta gtttacagct 12480

atgtatatag ttagtcttgc tctcacattg gaataggagt agtatgtcct tgtatagtat 12540

agctataaat aagacagtac taacgtccct ttgcccgggg gttctgcac tttaaataga 12600

tgacagtggg tccatagcag accgtgttga tcacagatcg tgctgcatcc tcttcccagc 12660

ggactcgggt agcccccttt gtattgtatt gaacatccaa tatcaataac atattttctc 12720

tcgtgctttc tcacaggtct gtgatgtacc cttgaaagg tcaagagttt ggaggaagat 12780

agaaactctg tttatctccc aatcatccaa agatcttcta aagttccagt tccatccttg 12840

tgagctccag actgacttac caatgcttgg ctttgaagac ttagagagaa taagtccagg 12900

aaaatctttc aaccttcttt gccctatccg gtgatcttcc caaaaagatg tcttcaaccc 12960

attgccaaca ttgatctga tattgtact gaaagatttc ttttggtggc aggattactc 13020

tcattaacaa tgtacttgac aatctccata catacgaatg tctctttacc ctcttgccat 13080

taaggttgta aagagacttg tcaaatgaag aagaggtttc ctatggaact gtttcaagga 13140

aggaacctcc tttcctttgg tcaagtggag ttaagtcata taatctagga agtgagact 13200

tgggtataaa atagctgcaa ctacagaaaa ggagcatctt atttaaatga tcacgcaaat 13260

gtgccccaaa ctttaaatat ctgcggagca tatggttgta gcaaaatttg aatcttccgg 13320

tcaatgttgc tcatgtccag tgaatcccc tgatggtgaa agtgcctga agggagcag 13380

gaacttattg gaggaattgg catttaacac tcagcatttc gttaggtcat agcccgtga 13440

aaattgagtg cccagattta tatagttttg ctctaaactg acgatgcagt tgcacaacat 13500

acgacaaact aaggtgggac atcttcttcg gaaggaattt tgaggattaa gagatagagt 13560
 ggttgattca gttgcaaatg aagcttcaag ggttcaatat catccaggag acaccggatt 13620
 ctgatagata aaacaacaga aagatgaaca ctactttgtt aggcttgta caagttgcta 13680
 tcgtctttct tatctcggca cacaatttag atttgggaac ttatttggaa aatagagtgg 13740
 ttgtttttgt gaatagcatc agacaaagct tctgagctgg tacgacagaa aactcaacag 13800
 ggagaataaa agactgttgt tcacgatttc tgcattgcac ttgtaggtta ttgggtgggt 13860
 aaaatattta atgttttgaa gggaaggtag aacatgttca taggcttaga ttcaaatgtt 13920

tgtatttttt tggtcttttg gtgagagatg ctgaatgtaa atgacatagg cagctgacta 13980
 taattttctca gctccttgct ttttaaatg gcaggcactg atatgtacat gtgaacatcc 14040
 aacacttttg tgggtccgtt ccgatgaata aagcacatta atcacttact gatcaggagt 14100
 aatagtttag gaggttctaga atttttgtac ataaaatgaa ccaaaaagaa tatcggaatg 14160
 agaacatgtt tctttttttg tttcttcttt ttcgtacaaa tttcaataac acttctgata 14220
 gaatagctag gtccatttga attcctttgg agacccttac acaaccaatg aatggcaagt 14280
 atagcatttt ctaacaccct cccacatgta taatccagtt tttagggttt agatgtggat 14340

ttgatttgac cttattgcct ttttttgttt ttgttctttt tgaagtagag agtgaggagg 14400
 ctcaaacga cgggctacgt agagcgagat taattcggct caacgggcta atgattggac 14460
 ttacatgcta caacaatgtt aggagaaaga gagagagaga gagagaagcc cagagcagtt 14520
 ccacgagtta agaaagagaa gtccaaagcg attgaatatg aagagagaaa gcggttgtgc 14580
 taacaggctc cctcaagttt ggctctgagc atccaactca aaaccttaag gcaatgagta 14640
 gtagtagcca ggaccattta aactcctgtt gaaaacctta cacaaccaat aagggaacaa 14700
 gtgtaacatt ctcttacaac cctaccgtct tataagtcag ggctctaatt tagcataaaa 14760

tcaaagttag gcgattctact atgaaatgaa gaaaataact gataaatata aagaatgtta 14820
 attctcccat atagcctgaa tgttcccaga acaaaataaa ttagtctcat gatttatcat 14880
 taacatgatg ttctcttat tttgagtgat taggaagggt aatcaaggag taaattcttt 14940
 ctaatttgta tcgtctagaa ttatttgtct aacaaatttt cagattaccg gtgatcaaaa 15000
 gaggaaaata ttttgcatac aacgttacca taccttaca aagggcgatg aacatttttt 15060
 tttttatta ttgtctttt tttcaattag gggttatgca gtcttctcc acgtgatatt 15120
 actcttagaa tcacgttttt gtcattgcta ttacttactg tggtaagtac aaatgtgttt 15180

tgaactcttt ttggtatgta ttattgagtt aatttttctg ttccatttca gagctgccgc 15240
 tttatcttct gctgggcac ttttgtggct tagtttcagt ggcatatca agttgtacat 15300
 ctttatgct gcaaatagt gaaaatattc aaatgaccag cggcatgcca aaagcagctt 15360

ttctgtcct gggcggctct ctgggtgggc tggtagcttt agcatatcct gaaatccttt 15420
 accagggttt tgagaatgtt aatattctgc tagaatctcg ccactagtg aaaggcctct 15480
 ccgctgactt gttgtccag cttgtagctg tcaaaatagt aacaacttca ttatgccgag 15540
 cctctggatt gggtggagge tactatgcgc catctctatt catcgggtgt gctactggaa 15600

 ctgcatatgg gaaaattgtt agctacatta tctctcatgc tgatccaatc tttcatcttt 15660
 ccatcttggg agttgcatcc ccacaagctt atggcctggg atgaatttgt cttttgttag 15720
 aagtagcatt acatatctgg ataagttagt tttttattat tgaaaagtaa taacaggaga 15780
 acaagagaat atatcaccca aatctacttc tttctctct tctattcttc tgaaattcaa 15840
 ggctctttaa ctctccaca gtctgtctag ttattgatcc tgtagactta attcacatag 15900
 gtttaggaca ttcgagtta tccaaacttc atgaaaagg ttttaatttt ttacattac 15960
 attatgagtc gtgtctactt gagaaacata tcaactcatg tttctatagt ctgttttctc 16020

 cttagtttat tctgatatgt ggggtcctat taagtcagtt caaccttgta ttttcattat 16080
 ttttgagta tcatlgataa ttattcaaga tgtacttggg ttttctttac aagagatagt 16140
 tctcagttgt tttttgtgtt cctaagtttt tatgctgcaa tacaaaattg gtttgatgtc 16200
 tctatttgca tttttcccaa tgataatgcc ttagaatatt ttttttccg tttcagtagc 16260
 ttattatttc tttaggaact ctttatcaga aatctcaact gagatagatg agaggaagaa 16320
 taagcatatc attggtctca ttcagtcctc tgtcaagctt agtttcttga gcgatgcggg 16380
 ttcacgtcct tttattagat taattggatg cctcatctgc tatccaaaat cagttaactt 16440

 tcgatatgtt ttctctgtt acctttatac tctctttccc tcgagtcctt gggagcacat 16500
 gttttgttca ataacatagc tcttggaag tgaccagcgc aaccgacaaa caaggccttc 16560
 ttaatgtaga aggtggacat atgctattct agccacggga aagaaagtaa tattgtaac 16620
 aaacccaaat atctgagtat aacctttggc aatggcgatc aatttgatta tatggaccaa 16680
 ctttgctgc atataccac cgacaaccaa taatagattt accgggaggt agagaacaa 16740
 gtcaccaat accactaata tgtaaagcag atatatctct gatcatagct tgtccttgtg 16800
 gacataggga tagaaattaa ggacaaagat gacacaaaag cataatgcgg tgatgataaa 16860

 cgatgataac tcaaatcaat ataatgggga tggggattga gattggatcg aatatctttg 16920
 cggaatgcga ttggtagact aggaggagag aagtctgtgg acatgatgtt ggactgagat 16980
 caataataag tcaagaatgg tggagctaca gaacatggaa ctggagctgt aggtgacata 17040
 atcggagctg taggaggtgg agctatagag gaaggtgaag gagagatagc gactgaatct 17100
 ccaaaagatg aaaccgttaa tacctcaaaa aatgtctaag agatcatttg gacctatgaa 17160
 glatgattgc gtttttaaaa aggtaacatc ataaggtcag gtgaataaca ttgatatccc 17220

cgttgcatcc tcgagtaact tagaaatata catttgagag cacggagagc taacttatct 17280

tttctggagc aaggttgtaa acaaaacacg tgctcccaa gacacgaggt ggaagagaga 17340

aaggtgagtg gggaaacaag acagaggatg aaacttgact cttgatagtt gaagatgaca 17400

tacaattaat aagacaatag gatgtgagat ccaatgacag ttctcatgaa ctgctgaaat 17460

ggagaagaca aatactctgg ggcgttatca ctacgaaatg tgcagttaga aaccccaaat 17520

tgattttgga tttcagtgtg gaaggtctaa aaaatagaga acaactcaga ttgatttttc 17580

atcaagaata tccaagtgga cttggaataa tcatcaatga aactgacaaa gtagcggaat 17640

tccaaggtag aactaaccg acaaggaccc caaacatctg aatggactaa agtgaaaggt 17700

aactctaccc gattatcagg atgtcgaggg aaatgagagt gagiatacct tctgagcggg 17760

tatgactcac gctctagagt ggacaagtga gacaaacgag gtactatctt cttaaagttct 17820

gataaattgg gatgtcctaa ctgtatatgt aataaatctg gtggatcagt aaaaggacaa 17880

gctgtagggg gaaaaaata ccaaatatct ccagaagatg gcaaaactaca acagaagatg 17940

caactgcatt aacatgctca ggataggtga tgaaatcatt gaggacaaag agttgatcaa 18000

gaaggagatt ctggaatttt accagaactt atatagtga aatgaaccct ggaggcgcag 18060

tgcaaatctc gaagacatct cctcactaag catagaagag aagaactggt tggaagctcc 18120

attttagtaa atagagggtc ttgaagcttt gaaatcatgt gccccttata aagcaccagg 18180

tccagaaggc ttactatgg atttctttca gaaaaattgg gatactctta aaacagacat 18240

catggctgca cttaatcatt ttcaccagag ctgtcacatg gttagggtt gcaatgccac 18300

cttcattgcc ctaattccaa agaaaaatgg tgctatggag ctcagagact acagacctat 18360

tagcttgaca ggiattgtat acaaatgggt ttcaaagatt ttagcagaga ggctcaagaa 18420

ggtaattgac aaactagtct cgggggaaca aaatgctttc atcaagaaca ggcagatcac 18480

tgatgcttcc ttgattgcca atgaagtgt ggattggaga atgaaaagtg gagaaccagg 18540

cgtgttggtc aaactggaca ttaaaaaggc ttttgatcaa ttaagctggt cttacctcat 18600

gagtatcttg aggcagatgg gctttgggga gaaatggaga agatggataa actattgcat 18660

ttcaactgtc aagtactctg ttttggtgaa tagggacca atcggttttt tctccccca 18720

aaaggccta aggcaggggg atccctctc ccccttcta ttcattctgg cgatggaagg 18780

actactaaa atgttgaga aggctaagca actgcaatgg atacaaggct ttcaggtggg 18840

aaggaatcct gccagctcag ttacagtatc tcatctactc tttgcggatg atactcttat 18900

tttctgtggt actgagagat cacaagcacg aaatctcaac ctgacactga tgatcttcga 18960

ggcaactatca ggactccaca tcaatatgat aaagagcatc atataccctg tgaatgcagt 19020
 ccccaacata caagagctag cagacatcct atgccgcaaa acagacactt tcccaaccac 19080
 atatcttggga cttcccttgg gagctaaatt caaatcaaaa gaagtttggga atggagtctt 19140
 agagaagttt gaaaagagggc ttgcgacttg gcaaatgcaa tacctcccca tgggtggcag 19200
 gtttaacttta atcaatagtg tactggacag tcttccaca taccacatat ctttgttccc 19260
 aattccaatc tcagtccata agcagatgga caaactcaga aggaagttct tatgggaagg 19320
 atgcagcaaa acacacaaat ttccactagt gaaatggctg aaggtaactc aacccaaatt 19380

 caaaggagtc ttgggaatca gggatgctat gctcttaaaa tggctctgga gatatggaca 19440
 ggaggaatct aggcctatgga aggacatcat atttgctaaa tatggagcac acaaccactg 19500
 gtgttccaag aaaacaaact ctcttatgg agttggctctg tggagaaca tcagcaacca 19560
 ctgggatgaa ttcttccaaa atgtaacttt caaagttggg aatgtaactc gtataagttt 19620
 tgggaaggata gatggcttgg aaatacacct ttgaaagaca tgtttcccag tatgtatcag 19680
 attgccgtga ccaaagactc cactgttgct cataatagaa acaatgacac ttggtacca 19740
 cttttcagaa gaaatttgca ggattgggag gtcaacaacc tactcacaat gtttaagctcc 19800

 ctagaatgct ataacattga agatcaacaa cctgacaaac ttatttggga aaattctaag 19860
 agaggcaagt acacagtcaa agaagatgac attcacctct gtgaccagaa tccaatatat 19920
 aactggccat ggaaacatat ctggagaact aaagtgccta ccaagatgac ttgcttcaca 19980
 tgattgtctc taaatggggc ctgtctcact caagacaact taatcaagag gaacatcata 20040
 taagttaata gatgctacat gtgccaacaa cagtcagaaa gtgtaaagca cttattcctt 20100
 cactgtctag ttgcaaaaga aatttgaac ttcttctaca ctacctttgg tctaaaatgg 20160
 gttatgccac aatcaactaa gcaagctttt gaaagtgggt atttttgag agttgataaa 20220

 tccattagaa aaatctggaa aatggtgtcg gccgcaagtt tttggtgtat ttggaaagaa 20280
 aggaactgaa gatgttttga tggcatatca actccactca aggctgcgtg tttagttaac 20340
 ttattttgct ggaactatct caccctgtt aatagtctg atacttctgt ggatttcatt 20400
 agccccctga tagtagcata ggcttttgta aatggagcta attatccttt ctcttttgta 20460
 ctctttgcat ctctttgatg ccttttaatg aatctaattt acttcatcaa aaagaaaatg 20520
 acaagtgtt gaaggaggaa aagatgtgag tccatgtgat ttagcaagga taaggtacta 20580
 aagtccattt gattcacgtc cggtaccaat gatccgtctc gtgtgtcatt cctgtattaa 20640

 aacagagtca tcaagaaata aaatagagca aataagtgtg tggccaagcg actagtggat 20700
 atgagattaa aaggactatg gggaacataa aaaactgaat tcaaaggtaa ggaaggaagt 20760
 ggactagctt aacctattct agttgccatg gtttgagaat cgttggccat tgtgactatt 20820

ggaagtgtt gagagtaaga aatagtagtg aaaggagatt tgttaccga aatataatta 20880
 gatgcacctg aatcaatgac ccaaaagtcg gaagaagagg aaacacaagt cacgctatta 20940
 cctgtttgaa caatagagat tagtttggat caaatagtgt tatagagaac tgaaatttgg 21000
 agaaatcaat catatagaac ttgtatgtga ttattgttgc cttttatatt gcgtcaaattc 21060

 ctaaaacaca ttgagattaa ctgccactta tcacagaaaa gatattctct agagacattg 21120
 ttacaatttc atgaagtcaa gtaattagct tgaacatatt ttcagcaagt ccctcgtcag 21180
 tcctcatatt agttacattt gtaacaatgt cggtagcataa gacttataag caccagtttg 21240
 aggaggagtgt gtagagagtt gatgtacata gttaaagtag atatacttac acttagtgtt 21300
 atgtaaagag tggatataaa aagggatcag cataagacaa ttgtcttcgc gcgtcttaac 21360
 atttttttcc tgcctttatt tctctcatgg tatcagataa cctatctcta tcttggttta 21420
 cccaatggtt ggccccata ttgtattagc catgctccag ttgactaggc ttggacgggc 21480

 agagggtgta aattatccca tattggttga aagaatgagc tattgtctcc ttatatggtc 21540
 ttagacaatt ctccaactca tgagatattt tgttttggct gagttagccc taaggtttat 21600
 tttttgtcat attctttaac cttatggcaa tgcctgtaca cggaaaaacc ggagtgaag 21660
 acttaaatga ggagaaggaa actattgaag gtgaggaact taaaggggtg tgagaataga 21720
 cgggagaaaa aaatcttaac actatctagt ggccttgtat atcaaatgat cagcttgcaa 21780
 atattttcac caagtcctc actggctcct gtattagtta cataatgaac aagttcggta 21840
 tatatgattt gtatgcaccg gcttgagggt atgcatattc tttcctcct actatatatg 21900

 tgactaggaa atattttact cctactgcat atgggactag gactatttac acataactat 21960
 ctaacattcc cctcaagcca gtgcacacaa gtcatatgta ccgagcttgt tacatatgta 22020
 actaatcga ggaccagtga gggatttagt aaaaatatct gcaagctggt cattcgacat 22080
 acaaggccac tagactcccc ccgagcaaca aaaccagggt gttgctgata aacagaaact 22140
 ggccgaaaag ttgccgaaa aatttgaaaa tagtgagact aagccgaatt ctactacta 22200
 aaataggttc taaaacacca ccagaaaaca aaaacttttc tagaaattac tcttcacacc 22260
 ggaaaaaata aaagtgtca gaatttgatg taatttatat agataggttc ggaatcactg 22320

 gaggagtaag ttgtcccgaa gaagttttgt caaaaagtgg ccggaatggc tcacatgcgc 22380
 cggaaaaact actgtagctc gcaggaaccc tagttctggc ggtgcgtgga ggcgcgtgac 22440
 ttaagattaa gatgcttaca ggactatctt gagaaatata catattatat agacgcttga 22500
 gttgcttccc aatcctaaat agaagctttt attcgtaggc aagaaggga gcagctttac 22560
 ttgagccaat agctttcaag gtgcacgttg tcacaccaag gacatccaga atttgatttt 22620
 atagggggtg tgagaaagca cgggagaaaa tatgttattg atatttgat aataaataga 22680

atacaagagg tccctattta tagctataca ctacaaggag atattactcc tcttccaatg 22740

 tgggacaaga atacactata catactctgta aactaacact cccctcaag tcggtgcata 22800
 cacatcatat gtaccgatct tggtacacat gtagctaata cgagaaccaa taagagactt 22860
 agtgaaaata tctgctagtt gatcattcga ctttacaac tttgtaacaa tatctcctga 22920
 aagtattttt tctctgacaa agtgacagtc gatctcaatg tgtttagtcc tctcatggaa 22980
 caccggattt gacacaatat gaagagtagc ttggttatca cacattagtt ccatcttgct 23040
 gatttctccg aattttaact ccttgagcaa ctgcttgacc caaaataact cacacgtcgt 23100
 catagccatg gcccgatatt cggcttcggc gctagatcga gcaactacat tctgtttctt 23160

 gctcttccac gagaccaaatt tacctcctac tagaacacaa tatccagaca tagaacgtct 23220
 atcaaaagggt gatcttgccc aatcagcatc tgtgtaccca acaatctgct cgtggccttg 23280
 atcctcgaat agtaatcctt tgccccggagc tgactttata taccgaagaa tgcaacaac 23340
 tgcattccag tgactatcac agggagaatc cataaactga cttacaacac tcaccgaaa 23400
 agaaatgtca ggtctagtc ctgtgaggta attcaatttg ccaaccaacc tcctatatct 23460
 cgtagggtct ctaagggtc cccctgtcc aggcagaagc ttagcattca gatccatagg 23520
 agagtcaata ggtctgcaac ccatcattcc agtctcctca agaattgtcta agacatactt 23580

 ccgctgtgaa ataacaatac ctgagctaga ctgagcgacc tcaataccta aaaaatactt 23640
 caatctgccc agatccttag tctggaagtg ctgaaagaga tgttgcttca gattagtaat 23700
 accatcctga tcattgccag taataacaat atcatcaaca taaatcacta gataaatata 23760
 cagattagga gcagaatgcc gataaaacac agagtgatca gcctcactac gagtcatacc 23820
 gaactcctga ataattgtgc tgaacttacc aaaccaagct cgaggggact gtttcaaacc 23880
 atatagtac ctgcgcaatc tgcacacaca accattaaac tcccctaagc aacaaaacca 23940
 ggtggttgct ccatataaac ttcttctca agatcactgt ggagaaaagc attcttaatg 24000

 tctaactgat aaagaggcca atgacgtaca acagccatgg acaaaaagag acgaacagat 24060
 gctactttag ccacgggaga gaacatatca ctataatcaa gcccaaaaat ctgagtatat 24120
 ccttttgcaa caagacgagc cttaaacgga tcaacctggc catccggacc gactttgact 24180
 gcataaacc aacgacaacc aacagtagac ttacctgcag gaagaggaac aagctcccaa 24240
 gtgcaactcg catgtaaage agacatctcg tcaatcatag catgtcgcca tcctggatga 24300
 gatagtgcct cacctgtaga cttagggata gaaacagtgg acaagaaga tataaaagca 24360
 taatgaggtg acgacagacg atgataactt aaaccgacat agtggggatt aggattaagt 24420

gtggatcata cacctttgcg gagtgaatt ggttgactaa gaggagacaa gtccgcagta 24480
 ggtgcagaat ctgatgcggg gcgtgaatca cctgggcctg atgctggata tggacgacga 24540
 tgataagtca agagtggtag agctccgaa ggttgaactg gattatgtgg aggaactgga 24600
 gctatagggtg gtggagctac aactggagct gtaggtgggtg gaactagagt aactgaatct 24660
 ccaaaagatg aaactggtag tacctcagaa atatctaagt gatgacctga acctgtgaag 24720
 tatgattggg tttcaaagaa ggtaacatca gcagacataa ggtactgctg gaggttagga 24780
 gagtagcatc gataccctt ttgtgttctc gagaaaccta gaaatagca cttagagca 24840

cgaggagcta acttatccgt tcttgaata aggttatgca caaaacaagt gcttccaaag 24900
 atacgagggtg gaagagagaa caaaggtaag tggtaaaaca tgacagagaa tggaaacttg 24960
 ttctggatag ctgatgatgt catacatta ataagatagc aagatgtaag aactgtatcc 25020
 cccaaaaacg caacggagca tgagattgta tgagtagggt acgagcagtt tcaataaaat 25080
 gtctattctt tctttcagct accccatttt gttgagatgt gtacagacaa gatgtttgat 25140
 gaataatccc atgagatttc ataaactgct gaaatgggga agacaaatc tctcgggcat 25200
 tatcactacg aaatgtgcga atagaaaccc caaattgatt ttgaatttca gcgtggaagg 25260

tctggaatc agaaaacagc tcagatcgat tttttatcaa aaatatcaa gtgcacctgg 25320
 aataatcatc aatgaaactg acaaaatagc agaatcccaa ggtggaactg acccgactag 25380
 gaccccaaac atctgaatgg actaaagtaa aagggtgactc tgctcgatta tcaagacgcc 25440
 taaggaaatg ggagcgagta tgcttaccga gctgacatga ctacactct agagctgaca 25500
 agtgagataa accagatacc attttctgaa gttttgacaa actgggatgt cccaaccgtt 25560
 tatgtaataa atctggtgaa tcagtaacag gacatatgt agatggaaga caagatgcga 25620
 gtccatgtat ttagcaagga taagtaata aagtcggtt gattcacgcc cggtagcaat 25680

gacccgccc gtactgcgtt cttgtataaa aacatggtca tcaagaaata aaataacgca 25740
 tttaatgat ttggctaagc gactaacaac tatgagatta aaaggactat tgccaacata 25800
 aaggactgaa tctaaaggta aggaagaaag tgggcttgct tgacctattg cagttgccat 25860
 ggtttgagac ccattggcta ttgtgacttt tggaaaagat tgagaatacg aaatagtagt 25920
 gaaaagagat ttgttaccag aaatatgatc tgatgcacct gaatcaatga cccaagactc 25980
 agaggatgaa gattgggaaa aacaagtcac gctattacct gtttgaacaa cagaagctat 26040
 ctcaagat gtctgcttac atgctttgta ctaaaggaac tcaatataat ctgctaaaga 26100

aaccatccga ctattcaaag catcggttcc catgctgcta caattttag tagtagggtt 26160
 aacttgaat agtggaata agtaactccg gtgagaaaac tgaagaaata gcttgaaaac 26220
 actgtttaca acagtaaaaa cagaacactg ttctgcgccg gaatctactg tagctgacgg 26280

aaaaactcaa agtagtcgga atgaaacgaa aaacagtagg ggtaggatcg gaattaccag 26340
 gcgacccaac tattctgaag gaagtttttc aaaaaatggc cggaagtggc cgtacgtgtc 26400
 ggcgcgtag ctcacgcgcg tgagcttctg gtggcgcggtg gaggcgcgtg aggaggctgc 26460
 tgccggagat tticactggg gtttggtcgc cggacagtga ctactcttgt ggtagtgttg 26520

 gattttgcac aacactgacg gagataaagc agacgcaaac agccttgaaa aagtcgccgg 26580
 aaaagacttc cggtgactga tttctcttcc tggaatcgct ggaatttatg cacagcgata 26640
 aatctctcac aattgctctg ataccatgtg agaaagcatg ggagaaaata tgttattgat 26700
 atttgataa taaatacaat acaagaggtc cctatttata gctatacact acaaggagat 26760
 attacttctc ttccaatgtg ggacaaaaat aactatata tatctgtaaa ctaacaaggg 26820
 gaatatcggt taaagataaa aaagatagcg tgcagaagat tgcatacatt agagatgcaa 26880
 aatacagaat acccatactc ccagataatg cagtatgcct tttgcatgac ccactggttg 26940

 aatggaagca cctggatcaat ttactagggtg tgtagtgat ttttctgct tccttccct 27000
 ttctaaacta catactatct aaaatgttag ggggacagaa gccagtcac tctgactagg 27060
 tgatgttagt gggttcgcgt tctttctccc acttctaaat gcgtacttct tcaaatttag 27120
 gagcatagaa acttaagcag ctgcctacct gaggagggtgc atgggaacat aagagaatag 27180
 actttacctg tcatatttct cataccttag ttaattacag tggtatctctg ataagtatct 27240
 gttttctgta tctaggctga atcgagattc aatcgctttt ggctgaaagg atgctgctac 27300
 agatccttag ttacatcat tgtggttctt attctataag tacttccct atcaactact 27360

 tccttctttt ttcttaggtt atttgcctct taggttggtt gcaaggaaag gaacaataga 27420
 tgttttgatg gaatagcaac tccaaccac ttcttaagg ctaataact gtttgccaa 27480
 gcttcttcaa agtccaaagc cttttttgt cttcaaaaa gtatctttt ttcccaaagt 27540
 tgagggtgtt ggccaaactt ttggaaggaa aaaaaagtgc ttttgagtaa agcagaagct 27600
 cttgagaagt agaaaaagta gttttttccc ggaagcattt tttgaaaag cacttttgag 27660
 aaaaataaac ttagaaacac tttttaaag ttggccaaa cactaattgc tgcttaaaag 27720
 tgtttttcag atttattagc caaacacaaa ctgcttctca ccaaagtac tttttgaaa 27780

 aatactttt tgaaaagtg tttcaaaca aagcactttt caaaataagt ttattttaga 27840
 agcttgtaac ccggctataa atgtctttta tttttacagc tagagtacc taacacctgt 27900
 aaattccct agacattttt ttgactttg ttagctcatt aaccctagta taggactctt 27960
 tgttttggag ctagcaaaact cttttgttt cctatttttg catcttcttg gtgccattta 28020
 taatatctct tacttcacca aaaaaataa gtcccaaaa tatgactacc ttgagttggc 28080
 caaagcataa ccaaagcttg ggcacaccag tgtttgcgtg aattttatgg atgttcctta 28140

cctttatcct tctgtgctta tgtagcatct gtcttgggta atcttttctg aagtctatag 28200

 tgtatttctg tgttgcaaca tgagtttact gtcaatctta ctgtttgacc tcaattttgg 28260
 gtcttttttg attttgaaag acatcgttta acaggttggc atggctgcta ctcttgctgg 28320
 tgtctgtcag gtgcctctca ctgctgtttt gcttctcttt gaactgacac agaattatcg 28380
 gatagtctg cccctcttgg gagctgtggg gttgtcttct tgggttacat ctggacaaac 28440
 aaggaaaagt gtagtgaagg atagagaaag actaaaagat gcaagagccc acatgatgca 28500
 gcgacaagga acttctttct ccaacatttc tagtttaact tattcttcag gtgtgaaacc 28560
 ttcacagaaa gagagtaacc tatgcaaact tgagagtcc ctctgtcttt atgaatctga 28620

 tgatgaagaa aatgatttgg caaggacaat tctagtttca caggcaatga gaacacgata 28680
 tgtgacagtt ctaatgagca ccttgctaac ggagaccata tccctcatgc tagctgagaa 28740
 gcaatcttgt gcaataatag ttgatgaaaa taattttctc attggtctgc tgacacttag 28800
 tgataccag aattacagca agttgccaag agcagagggc aatttccagg aggtagcttc 28860
 ttggtacatt tcaatattct taactgatga aaaaataagg gaaattgac tagcatgaaa 28920
 ttaagctaat tataagtttt acactgtaga actggtaaaa cagggttggc tggatatitc 28980
 tttgttgaat ttttaggatt atatgtattg ttttagtttt gtaggttggt ttctgatgtg 29040

 ctttttgact tggcagaatc ttaagatgaa atggaagggtg tttaaccaaa aaatagaatt 29100
 ttcagtcaaa gcctatatit agaagaaaac gggttattga taaccaagtt ttactttact 29160
 tccccaaaa tctatttgggt aaatagcaaa agtaatgcgt atgtgagaaa gcacgggaga 29220
 aaatatatta ttgataatag atattcaata taatacaaga ggtcctacac atcatatagc 29280
 tatagtctac aaactacata ttactctcat tccaatgtgg gactacacat aactaacact 29340
 cccctcaag ccggtgcata catatcata gtaccgagct tgttacacat gtaactaata 29400
 cgagaaccag taagagactt agtgaaaata tctgctagtt gatcatttga ctttacaac 29460

 tttgtaaaaa tatctcctga aagtattttt tctctgacaa agtaacagtc gatctcaatg 29520
 tgttttagtc tctcatggaa tagcggattt gacgcaatat gaagagcagc ttggttatca 29580
 cacaccagtt ccatcttgc gatttctcca aactttaact ccttgagcaa ctgcttgacc 29640
 caaactaact ctcacgttgc catagccatt gccgatatt cgacgtcggc gccagatcga 29700
 gcaactacat tctgtttctt gctcttccac gagaccaaact tacctctac tagaacacaa 29760
 tatccaggcg tagaacgtct atcaaaaggt gatcctgccc aatcagcatt tgtgtacca 29820
 acaatttgc cgtggcctcg atcctcgagt agtaatcctt tgcttggaga tgactttata 29880

taccgaagaa tgcgaacaac tgcattcccag tgactatcac agggagaatc cataaactga 29940
 cttacaacac tcaccggaag agaaatgtca ggtctagtca ctgtgaggta attcaatttg 30000
 ccaaccaacc tcctatatct cgtagggtct ctaagaggct ccccggtgtct aggcagaagc 30060
 ttagcattcg gatccataag agagtcaata ggtctgtaac ccatcattcc agtctcctca 30120
 aaaatgtcta aggcataatt ccgctgtgaa ataacaatac ctgagctaga ctgaggcact 30180
 gagcaacctc aatacctaga aaatacttca atctgcccag atccttagtc tgggaagtgt 30240
 gaaagagatg ttgcttcaga ttagtaatat catcctgatac attgccagta ataacaatat 30300

catcaacata aaccactaga taaatacaca gattaggagt aaagtgccga taaaacacag 30360
 agagatcagc ctactacga gtcatggcga actcctgaat aattatgttg aacttacaa 30420
 accaagctcg aggggactgt ttcaaaccat ataatgacct gcacaatcta cacacacaac 30480
 cattaactc cccctgagca acaaaaccag gtggttactc catataaact tcttctcaa 30540
 gatcacctg gagaaaagca ttcttaatgt ctaactgata aagaggccaa tgacgtacaa 30600
 cagccatgga caaaaagaga cgaacaaatg ctattttagc cacgggagag aaagtatcac 30660
 tataatcaag ccaaaaaatc tgagtatac cttttgcaac aagacgagcc ttaagccgat 30720

caacctggcc atccgggccc actttgaccg cataaaccta atgacaacca acattagact 30780
 tacctgcagg aagaggaaca agctccaag tgccactcgc atgtaaagca gacatctcgt 30840
 caatcatagc atgtgccat cctggatgag atagtgcctc acctgtagac ttagggatag 30900
 aaacagtgga caaagaagat ataaaagcat aatgaggtga tgacacacga tgatgactta 30960
 aaccgacata gtggggatta ggattacgtg tggatcgtac gcctttgcgg agtgcaattg 31020
 gtgactaag aggagacaag atcgtagtag gtgcagaatc tgatgcaggg cgtgaatcac 31080
 ttgggcatga tgttgatgt ggacgacgat gataagtcaa gagggtgga gctgcagaag 31140

gttgaactgg attatgtgga ggaactggag gtggagctac aactggagct gtaggtggtg 31200
 gaactggagc tataagtgtt ggagctacaa ctggagctgg agatgtagag gaagatgaat 31260
 gagagatagt gactgaatct ccaaaaaata aaattggtag tacctcagaa atatctaagt 31320
 gatgacatga acctgtgaag tatgattgag tttcaaagaa ggtaacatca gcggacataa 31380
 ggtaccgtg aaggtcaaga gagtagcatc gataccctt ttgtgttctc gagtaaccta 31440
 gaaatacgca cttaaagca cgaggagcta acttatctgt tcctggagta aggttatgga 31500
 caaaacaagt gattccaaag atacagggtg gaagagagaa caaaggtaag tggggaaaca 31560

tgacaaagaa tggaacttgg ttttggataa ctgaagatgg catacgatta ataagatagc 31620
 aagatataag aactgcatcc ccccaaaaac gaaacggagc atgagattgt atgagtaggg 31680
 tacgagcaat ttcaataaga tgtctatatt ttctttcagc tacccattt tgttgagatg 31740

tgtacagaca agatgtttga tgaataatcc catgagattt cataaactgc tgaaatgggg 31800
 aagacaaata ctctcgggca ttatcactag gaaatgtgcg aatagaaacc ccaaattgat 31860
 tttgaatttt tagcgtggaa ggtctggaaa aatagaaaac aactcagatc gattttttat 31920
 caaaaatatc caagtgcacc ttgaataatc atcaattatt caataaaact gacaaagtag 31980

 cagaatccca aggtggaact gacccgacta ggaccccaaa catttgagaa tggactaaag 32040
 taaaagggtga ctctgcttga ttatcaagac gccgagggaa atggaagcga gtatgcttat 32100
 cgaactgaca tgactcacac tctagagctg acaagtgaga taaaccagat accattttat 32160
 gaagttttga caaattggga tgtcccgacc gtttatgtaa taaatttgggt gtattagtaa 32220
 caggacaagt tgttgaagga agacaagatg tgagtccgtg tgatttagca aggataaggt 32280
 aataaagtcc gtttgattca cgtccggtag caataattcg tcccgtactg cgttcctgta 32340
 taaaaacatg gtcataaga aataaaacaa cgcatttaag tgatttggct aagcgactaa 32400

 tagttatgag attaaaagga ctattgggaa cataaatgac tgaatataaa ggtaaggaag 32460
 gaagttagct tgcttgactt attgttgttg ccattgtttg agacctattg gccattgtga 32520
 ctcttgaaag agattgaaaa tacgaaatag tagtgaaaag agatttgta ccagaaatat 32580
 gatctgatgc acctgaatca atgacccaaa actcagatga tgaagattgg gagaaacaag 32640
 tcacgtattt acctgtttta acaacagaag ctatcacaga agatgtctgc ttacatgctt 32700
 tgtaccgaag gaactcaata taatctgcta aagaaacat cgcactattc aaagtatcgg 32760
 ttcccatgct gctacaattt gtagtaatag gatggataga ctcggaatat tgtaaagtta 32820

 tcggaatttg tcgtaaccag gatcgagcaa gctgtcttga agaaatggtt tcaaaaaatg 32880
 tccggaagg tcaactttac gccggaaaaa tataaaaatg gtcgaaattt gatttgaatt 32940
 agatgggtag gctcggaatt gtgaggagag cagactgtcc tgaagaagct taatgaaaaa 33000
 atggccggaa agtggccgga accctcgccg taaaagtgtg taccggcgcg tgaaggcgcg 33060
 tggcattttt tctgccagat aaattttcag gggttgggtg tccgagggtg atcccttgtg 33120
 gtggtgttgg tttttgcaca ataccgacag gccttaggtc acccgaaaat ttgcacgatg 33180
 actaagttct ttcttccggg ttaacgctgg aatgacgcac atcgatcttt tctcactaat 33240

 gctatgatac catgtgagaa agcacgggag aaaatatatt attgatatta gatactcaat 33300
 ataatacaag aggtcatatt tatagctata gtctacaaag tacatattac tctcattcaa 33360
 atgtgggact acacataact aacaacgtaa attaacaag agaaataagg aatgtaacaa 33420
 cagtcaatcc ctaaaatcaa ggtagaaaac ttgataaag cagagaatta tagaatgtat 33480
 ttcagtagta cttggaactt gtccttacia ataaaattct ttatccttat atagggcggt 33540
 acaatcataa catttttcgc acttaattcg aattcattat gagcattaat tgtattgatt 33600

gcccgttacc atagataacc ataactgacg tatttgtaac tataaatgcc ttataacggc 33660

tctgattccc cttecttatt tacttctggg ttgtgtatct ttccttcttt ttagccttta 33720

ttcattcagt tctcgectct tctttgacaa ctgtcaagcc cgatcctctg ttctgtactg 33780

tctcgtgggt gtttccccg taccttccct atattcttaa ttcgtttaat tgagagtgtc 33840

acttgctact atgccattgt tccacgcgtc atgtttcatc cacgtgtaat atcttttttc 33900

caccaatata gataatcccc cactttctga atattctcaa ctgaatatc gggttaagttt 33960

ttatggcggg aattctttgc cgtcgttttt cgagtatcat cgtgtcatct tcagaaccga 34020

tgtgacgtac gtcacgtcta tttaatgcct atgccagggt gcttctatcg attggctctg 34080

cagtttttta gcgtttttta gggtttttca gcggctgcgt cagtcacgaa gtgacggttc 34140

cattatgacg ctccataatg actaacttta atgatggctg tgtcttctta ttaatacttc 34200

attccttttt gatctcttgg agtcttccct ctccagtcac caccacatta ctcttttgta 34260

ttctgcacac ttctctttga tattcctttg gacaatcatg tcttcttcta caccagaccc 34320

ccgtaagggt gtgattgttg acgaacttga tctttctact gctcctacta gaagtaggag 34380

agggtgtaga ctctgtagtc ttggttcact atctaactgt gggtcttctt cccagggtag 34440

tgctgctaag ccatcttctt ctagacctag ggctccttta acccctagat ctcttcttag 34500

gaatagagat ttaaatgacg cagtgcgcga acctacagtt gcagagattg ttcctcaaga 34560

attttctttt gtaactgacc gtgaaacat aaggaatcaa atttcttcta tagcctccct 34620

caataccgct aacctttatc caagttaat cagtaatggg ctctctctcc gggttcgaag 34680

agaatattac tgaaccaga ttcccaatt ttagtccctg gtgccaacca gagaattact 34740

ccataccatg ttggtttttc cttgttttac acctaccctt ttactttagg gtccaacca 34800

cctattgaac cagtaatcat tgaattctgt cgttatttca acgtgtgtct tggccagatt 34860

gaccacatag tatggagggc tgttcacgcc ttcgttatit atcagatttg gtttccatgc 34920

ctttcacttt tcagcacttg ctccatctct actccctaa attgtttcgt gaagtagttt 34980

ttactctcgt ggctagaagt aagagagtgt tggttagcct tgaagacgat tgggaccgtg 35040

gctggctacg tcgttttgtt gctgtctcca ctagtgcatt agtgggtgaa gaaaatatgc 35100

ctttcccgga gaaatggaac ttgacagta agctttcttc tctcttttt tttgtctta 35160

aaaaaactcc atgtaatcat ataccactt ctccagcaac tatggaagt ttttatgctt 35220

gggtagaaaa gatgttaact gctgcgccta tggagaaaag atcctggaaa tacttttctc 35280

aaagatttgg ttggaaagtg aagacgcacg gtacttttta ccttcattgt ttttctttt 35340

ctcttccttg ttgtttcaat gattttctcat ccttcctttt ttttttacta gggtttccga 35400
 ttcgtggtat tagtcccgcg tctgttccat caactaggct ttccgtgatt cttgttcagg 35460
 aaagaatfff aagtgtctct tcttcaaaaa ggaaaactga cggagcccggt ggctctgatg 35520
 acgaagaaga aacagaggag gggtcttttg tgcgaaggtc acgcgtcagg agacgcgtgg 35580
 tttctgatga tgaactact ctttctcatg accctctatc tagttcaatc ctttttagac 35640
 tcacggatga gctagagagt accccttttag tgattttcta tgatgatgct gttgatcccc 35700
 ctccaagtgc tgttgataga ttgtttgctc atggcttcga ggggatgaa gttttgggcc 35760

tgtttctgaa gaattgcccc ttgcttcctt tccagtttca gttttcatta acccttcctg 35820
 gtccttacct gatgatactc ctgttggtat tctcgtggct gcttctactc cgtcatctat 35880
 tcccgtgact gcttctcatg cagaggccaa acccttctagc agcagaaggg caatgaaaag 35940
 agttgttggt gaggttcctg aagggtgagaa cttattaaga aaatccggtc aagccgacgt 36000
 gtagttgaaa cctatgctcg gccccgtaga gaagaagaag ttagaaagcc atagctcact 36060
 cactttaatg aatgatatcg ttcatctctc cttgaaagta caagcttaat tatatttctt 36120
 ttcttttctc tttcttattc ataactcttc ctcttttttt gcagatcaac ttgattggca 36180

cagagcttat gaaaagagtt tctcaggcgg accggcaagt tatagatttg cgcaccgagg 36240
 ctgataactg gaaggaacaa ttcgaaggtc ttcaattgga aaaagagggt cggcggaag 36300
 agaagaatgc ttggaacaa cagatgagag tgattgcctc tgaattagca gttgaaaaag 36360
 cttcctcgag ccaggttgga aaggataagt atatacttga atcctccttt gctgaacaac 36420
 tttccaaggc aactgaagaa ataaggagtt tgaaggaact ccttaatcaa aaagaggttt 36480
 atgcgagaga attggttcaa acacttactc aagttcagga agatctccgt gcctctactt 36540
 ataagattca gttcttggaa agttctctcg cttctttgaa gacagcttac gatgcctctg 36600

aagcagaaaa agaagagctg agagctgaga ttaccagtg ggagaaggat tatgagattc 36660
 tgcaggataa tctatcgttg gatgtaagtt gggctttctt aaactctcgt ctcgagactc 36720
 tagttgaagc caaccatgag ggttttgacc ttaatgctga gattgctaag gctaaagaag 36780
 caattgataa aactcagcaa cgtcaaatct tttctcacc tgaagacgaa ggtcccgaag 36840
 glgatggaga ttga 36854

<210> 12

<211> 753

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. sylvestris; two start codons, translated from SEQ ID NO: 10 of PCT/EP2013/077532

<400> 12

Met Ile Ser Gly Gln Asn Thr Val Leu His Asn Pro Pro Asn Ser Leu

1 5 10 15

Phe Asn Ser Leu Ser Pro Arg His Ile Cys Ile Ser Phe Cys Asn Asp

20 25 30

Lys Ala Leu Lys Lys Ser Val Thr His Ser Ala Pro Arg Phe Ala Arg

35 40 45

Leu Leu Asn Asn Glu Ser Arg Lys Leu Leu Gly Arg His Pro Asn Cys

50 55 60

Trp Pro Trp Ala Arg Arg Pro Ser Leu Pro Pro Gly Arg Ser Ser Asp

65 70 75 80

Gly Asn Ile Glu Lys Glu Gln Asp Met Cys Asp Ser Ser Lys Val Asp

85 90 95

Ser Asp Ser Gly Ile Gln Ile Gly Ser Leu Leu Glu Glu Val Ile Pro

100 105 110

Gln Gly Asn Asn Thr Ala Ile Ile Ser Ala Cys Phe Val Gly Leu Phe

115 120 125

Thr Gly Ile Ser Val Val Leu Phe Asn Ala Ala Val His Glu Ile Arg

130 135 140

Asp Leu Cys Trp Asp Gly Ile Pro Tyr Arg Ala Ala Ser Glu Glu Pro

145 150 155 160

Ile Gly Val His Trp Gln Arg Val Ile Leu Val Pro Ala Cys Gly Gly

165 170 175

Leu Val Val Ser Phe Leu Asn Ala Phe Arg Ala Thr Leu Glu Val Ser

180 185 190

Thr Glu Gly Ser Trp Thr Ser Ser Val Lys Ser Val Leu Glu Pro Val

195 200 205

Leu Lys Thr Met Ala Ala Cys Val Thr Leu Gly Thr Gly Asn Ser Leu

210 215 220

Gly Pro Glu Gly Pro Ser Val Glu Ile Gly Thr Ser Val Ala Lys Gly

225 230 235 240

Val Gly Ala Leu Leu Asp Lys Gly Gly Arg Arg Lys Leu Ser Leu Lys
245 250 255

Ala Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ile Ala Ser Gly Phe Asn Ala Ala Val
260 265 270

Gly Gly Cys Phe Phe Ala Val Glu Ser Val Leu Trp Pro Ser Pro Ala
275 280 285

Glu Ser Ser Leu Ser Leu Thr Asn Thr Thr Ser Met Val Ile Leu Ser
290 295 300

Ala Val Ile Ala Ser Val Val Ser Glu Ile Gly Leu Gly Ser Glu Pro
305 310 315 320

Ala Phe Ala Val Pro Gly Tyr Asp Phe Arg Thr Pro Thr Glu Leu Pro
325 330 335

Leu Tyr Leu Leu Leu Gly Ile Phe Cys Gly Leu Val Ser Val Ala Leu
340 345 350

Ser Ser Cys Thr Ser Phe Met Leu Gln Ile Val Glu Asn Ile Gln Thr
355 360 365

Thr Ser Gly Met Pro Lys Ala Ala Phe Pro Val Leu Gly Gly Leu Leu
370 375 380

Val Gly Leu Val Ala Leu Ala Tyr Pro Glu Ile Leu Tyr Gln Gly Phe
385 390 395 400

Glu Asn Val Asn Ile Leu Leu Glu Ser Arg Pro Leu Val Lys Gly Leu
405 410 415

Ser Ala Asp Leu Leu Leu Gln Leu Val Ala Val Lys Ile Val Thr Thr
420 425 430

Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly Leu Val Gly Gly Tyr Tyr Ala Pro Ser
435 440 445

Leu Phe Ile Gly Ala Ala Thr Gly Thr Ala Tyr Gly Lys Ile Val Ser
450 455 460

Tyr Ile Ile Ser His Ala Asp Pro Ile Phe His Leu Ser Ile Leu Glu
465 470 475 480

Val Ala Ser Pro Gln Ala Tyr Gly Leu Val Gly Met Ala Ala Thr Leu

485 490 495
Ala Gly Val Cys Gln Val Pro Leu Thr Ala Val Leu Leu Leu Phe Glu
500 505 510

Leu Thr Gln Asp Tyr Arg Ile Val Leu Pro Leu Leu Gly Ala Val Gly
515 520 525

Leu Ser Ser Trp Val Thr Ser Gly Gln Thr Arg Lys Ser Val Val Lys
530 535 540

Asp Arg Glu Lys Leu Lys Asp Ala Arg Ala His Met Met Gln Arg Gln
545 550 555 560

Gly Thr Ser Phe Ser Asn Ile Ser Ser Leu Thr Tyr Ser Ser Gly Ser
565 570 575

Pro Ser Gln Lys Glu Ser Asn Leu Cys Lys Leu Glu Ser Ser Leu Cys
580 585 590

Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Glu Glu Asn Asp Leu Ala Arg Thr Ile Leu
595 600 605

Val Ser Gln Ala Met Arg Thr Arg Tyr Val Thr Val Leu Met Ser Thr
610 615 620

Leu Leu Met Glu Thr Ile Ser Leu Met Leu Ala Glu Lys Gln Ser Cys
625 630 635 640

Ala Ile Ile Val Asp Glu Asn Asn Phe Leu Ile Gly Leu Leu Thr Leu
645 650 655

Gly Asp Ile Gln Asn Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr Glu Gly Asn Phe
660 665 670

Gln Glu Glu Leu Val Val Ala Gly Val Cys Ser Ser Lys Gly Asn Lys
675 680 685

Cys Arg Val Ser Cys Thr Val Thr Pro Asn Thr Asp Leu Leu Ser Ala
690 695 700

Leu Thr Leu Met Glu Lys His Asp Leu Ser Gln Leu Pro Val Ile Leu
705 710 715 720

Gly Asp Val Glu Asp Glu Gly Ile His Pro Val Gly Ile Leu Asp Arg
725 730 735

Glu Cys Ile Asn Val Ala Cys Arg Ala Leu Ala Thr Arg Glu Gln Leu

740 745 750

Cys

<210> 13

<211> 818

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. tomentosiformis; one start codon, translated from SEQ ID NO: 4 of PCT/EP2013/077532

<400> 13

Met Cys Asp Ser Ser Lys Asp Asp Ser Asp Ser Asp Ser Gly Ile Gln

1 5 10 15

Ile Gly Ser Leu Leu Glu Glu Val Ile Pro Gln Gly Asn Asn Thr Ala

20 25 30

Ile Ile Ser Ala Cys Phe Val Gly Leu Phe Thr Gly Ile Ser Val Val

35 40 45

Leu Phe Asn Ala Ala Val His Glu Ile Arg Asp Leu Cys Trp Asp Gly

50 55 60

Ile Pro Tyr Arg Ala Ala Ser Glu Glu Pro Ile Gly Val His Trp Gln

65 70 75 80

Arg Val Ile Leu Val Pro Ala Cys Gly Gly Leu Val Val Ser Phe Leu

85 90 95

Asn Ala Phe Arg Ala Thr Leu Glu Val Ser Thr Glu Glu Ser Trp Thr

100 105 110

Ser Ser Val Lys Ser Val Leu Gly Pro Val Leu Lys Thr Met Ala Ala

115 120 125

Cys Val Thr Leu Gly Thr Gly Asn Ser Leu Gly Pro Glu Gly Pro Ser

130 135 140

Val Glu Ile Gly Thr Ser Val Ala Lys Gly Val Gly Ala Leu Leu Asp

145 150 155 160

Lys Gly Gly Arg Arg Lys Leu Ser Leu Lys Ala Ala Gly Ser Ala Ala

	165	170	175
Gly Ile Ala Ser Gly Phe Asn Ala Ala Val Gly Gly Cys Phe Phe Ala			
	180	185	190
Val Glu Ser Val Leu Trp Pro Ser Pro Ala Glu Ser Ser Leu Tyr Leu			
	195	200	205
Thr Asn Thr Thr Ser Met Val Ile Leu Ser Ala Val Ile Ala Ser Val			
	210	215	220
Val Ser Glu Ile Gly Leu Gly Ser Glu Pro Ala Phe Ala Val Pro Gly			
225	230	235	240
Tyr Asp Phe Arg Thr Pro Thr Glu Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Leu Gly			
	245	250	255
Ile Phe Cys Gly Leu Val Ser Val Ala Leu Ser Ser Cys Thr Ser Phe			
	260	265	270
Met Leu Gln Ile Val Glu Asn Ile Gln Met Thr Ser Gly Met Pro Lys			
	275	280	285
Ala Ala Phe Pro Val Leu Gly Gly Leu Leu Val Gly Leu Val Ala Leu			
	290	295	300
Ala Tyr Pro Glu Ile Leu Tyr Gln Gly Phe Glu Asn Val Asn Ile Leu			
305	310	315	320
Leu Glu Ser Arg Pro Leu Val Lys Gly Leu Ser Ala Asp Leu Leu Leu			
	325	330	335
Gln Leu Val Ala Val Lys Ile Val Thr Thr Ser Leu Cys Arg Ala Ser			
	340	345	350
Gly Leu Val Gly Gly Tyr Tyr Ala Pro Ser Leu Phe Ile Gly Ala Ala			
	355	360	365
Thr Gly Thr Ala Tyr Gly Lys Ile Val Ser Tyr Ile Ile Ser His Ala			
	370	375	380
Asp Pro Ile Phe His Leu Ser Ile Leu Glu Val Ala Ser Pro Gln Ala			
385	390	395	400
Tyr Gly Leu Val Gly Met Ala Ala Thr Leu Ala Gly Val Cys Gln Val			
	405	410	415

Pro Leu Thr Ala Val Leu Leu Leu Phe Glu Leu Thr Gln Asn Tyr Arg
420 425 430

Ile Val Leu Pro Leu Leu Gly Ala Val Gly Leu Ser Ser Trp Val Thr
435 440 445

Ser Gly Gln Thr Arg Lys Ser Val Val Lys Asp Arg Glu Arg Leu Lys
450 455 460

Asp Ala Arg Ala His Met Met Gln Arg Gln Gly Thr Ser Phe Ser Asn
465 470 475 480

Ile Ser Ser Leu Thr Tyr Ser Ser Gly Val Lys Pro Ser Gln Lys Glu
485 490 495

Ser Asn Leu Cys Lys Leu Glu Ser Ser Leu Cys Leu Tyr Glu Ser Asp
500 505 510

Asp Glu Glu Asn Asp Leu Ala Arg Thr Ile Leu Val Ser Gln Ala Met
515 520 525

Arg Thr Arg Tyr Val Thr Val Leu Met Ser Thr Leu Leu Thr Glu Thr
530 535 540

Ile Ser Leu Met Leu Ala Glu Lys Gln Ser Cys Ala Ile Ile Val Asp
545 550 555 560

Glu Asn Asn Phe Leu Ile Gly Leu Leu Thr Leu Ser Asp Ile Gln Asn
565 570 575

Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Ala Glu Gly Asn Phe Gln Glu Ile Asn Leu
580 585 590

Ile Gly Thr Glu Leu Met Lys Arg Val Ser Gln Ala Asp Arg Gln Val
595 600 605

Ile Asp Leu Arg Thr Glu Ala Asp Asn Trp Lys Glu Gln Phe Glu Gly
610 615 620

Leu Gln Leu Glu Lys Glu Val Pro Ala Glu Glu Lys Asn Ala Leu Glu
625 630 635 640

Gln Gln Met Arg Val Ile Ala Ser Glu Leu Ala Val Glu Lys Ala Ser
645 650 655

Ser Ser Gln Val Gly Lys Asp Lys Tyr Ile Leu Glu Ser Ser Phe Ala

660 665 670
 Glu Gln Leu Ser Lys Ala Thr Glu Glu Ile Arg Ser Leu Lys Glu Leu
 675 680 685
 Leu Asn Gln Lys Glu Val Tyr Ala Arg Glu Leu Val Gln Thr Leu Thr
 690 695 700

Gln Val Gln Glu Asp Leu Arg Ala Ser Thr Tyr Lys Ile Gln Phe Leu
 705 710 715 720
 Glu Ser Ser Leu Ala Ser Leu Lys Thr Ala Tyr Asp Ala Ser Glu Ala
 725 730 735
 Glu Lys Glu Glu Leu Arg Ala Glu Ile Tyr Gln Trp Glu Lys Asp Tyr
 740 745 750
 Glu Ile Leu Glu Asp Asn Leu Ser Leu Asp Val Ser Trp Ala Phe Leu
 755 760 765

Asn Thr Arg Leu Glu Thr Leu Val Glu Ala Asn His Glu Gly Phe Asp
 770 775 780
 Leu Asn Ala Glu Ile Ala Lys Ala Lys Glu Ala Ile Asp Lys Thr Gln
 785 790 795 800
 Gln Arg Gln Ile Phe Ser Ser Pro Glu Asp Glu Gly Pro Glu Gly Asp
 805 810 815
 Gly Asp

<210> 14

<211> 906

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<220><223> Protein sequence of NtCLCe from Nicotiana tabacum; sequence originating from the ancestor N. tomentosiformis; two start codons, translated from SEQ ID NO: 11 of PCT/EP2013/077532

<400> 14

Met Ile Ser Gly Gln Asn Thr Val Leu His His Pro Pro Asn Ser Leu
 1 5 10 15
 Phe Asn Ser Leu Ser Pro Arg His Ile Cys Val Ser Phe Cys Asn Asp
 20 25 30

Lys Ala Leu Lys Lys Ser Val Thr His Ser Ala Pro Arg Phe Ala Arg
 35 40 45
 Leu Leu Asn Asn Glu Ser Arg Lys Leu Leu Gly Arg His Pro Asn Cys
 50 55 60

 Trp Pro Trp Ala Arg Arg Pro Ser Leu Pro Pro Gly Arg Ser Cys Asp
 65 70 75 80
 Gly Asn Ile Glu Lys Glu Gln Asp Met Cys Asp Ser Ser Lys Asp Asp
 85 90 95
 Ser Asp Ser Asp Ser Gly Ile Gln Ile Gly Ser Leu Leu Glu Glu Val
 100 105 110
 Ile Pro Gln Gly Asn Asn Thr Ala Ile Ile Ser Ala Cys Phe Val Gly
 115 120 125

 Leu Phe Thr Gly Ile Ser Val Val Leu Phe Asn Ala Ala Val His Glu
 130 135 140
 Ile Arg Asp Leu Cys Trp Asp Gly Ile Pro Tyr Arg Ala Ala Ser Glu
 145 150 155 160
 Glu Pro Ile Gly Val His Trp Gln Arg Val Ile Leu Val Pro Ala Cys
 165 170 175
 Gly Gly Leu Val Val Ser Phe Leu Asn Ala Phe Arg Ala Thr Leu Glu
 180 185 190

 Val Ser Thr Glu Glu Ser Trp Thr Ser Ser Val Lys Ser Val Leu Gly
 195 200 205
 Pro Val Leu Lys Thr Met Ala Ala Cys Val Thr Leu Gly Thr Gly Asn
 210 215 220
 Ser Leu Gly Pro Glu Gly Pro Ser Val Glu Ile Gly Thr Ser Val Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Val Gly Ala Leu Leu Asp Lys Gly Gly Arg Arg Lys Leu Ser
 245 250 255

 Leu Lys Ala Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ile Ala Ser Gly Phe Asn Ala
 260 265 270
 Ala Val Gly Gly Cys Phe Phe Ala Val Glu Ser Val Leu Trp Pro Ser

275 280 285
 Pro Ala Glu Ser Ser Leu Tyr Leu Thr Asn Thr Thr Ser Met Val Ile
 290 295 300
 Leu Ser Ala Val Ile Ala Ser Val Val Ser Glu Ile Gly Leu Gly Ser
 305 310 315 320

 Glu Pro Ala Phe Ala Val Pro Gly Tyr Asp Phe Arg Thr Pro Thr Glu
 325 330 335
 Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Leu Gly Ile Phe Cys Gly Leu Val Ser Val
 340 345 350
 Ala Leu Ser Ser Cys Thr Ser Phe Met Leu Gln Ile Val Glu Asn Ile
 355 360 365
 Gln Met Thr Ser Gly Met Pro Lys Ala Ala Phe Pro Val Leu Gly Gly
 370 375 380

 Leu Leu Val Gly Leu Val Ala Leu Ala Tyr Pro Glu Ile Leu Tyr Gln
 385 390 395 400
 Gly Phe Glu Asn Val Asn Ile Leu Leu Glu Ser Arg Pro Leu Val Lys
 405 410 415
 Gly Leu Ser Ala Asp Leu Leu Leu Gln Leu Val Ala Val Lys Ile Val
 420 425 430
 Thr Thr Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly Leu Val Gly Gly Tyr Tyr Ala
 435 440 445

 Pro Ser Leu Phe Ile Gly Ala Ala Thr Gly Thr Ala Tyr Gly Lys Ile
 450 455 460
 Val Ser Tyr Ile Ile Ser His Ala Asp Pro Ile Phe His Leu Ser Ile
 465 470 475 480
 Leu Glu Val Ala Ser Pro Gln Ala Tyr Gly Leu Val Gly Met Ala Ala
 485 490 495
 Thr Leu Ala Gly Val Cys Gln Val Pro Leu Thr Ala Val Leu Leu Leu
 500 505 510

 Phe Glu Leu Thr Gln Asn Tyr Arg Ile Val Leu Pro Leu Leu Gly Ala
 515 520 525

Val Gly Leu Ser Ser Trp Val Thr Ser Gly Gln Thr Arg Lys Ser Val
530 535 540

Val Lys Asp Arg Glu Arg Leu Lys Asp Ala Arg Ala His Met Met Gln
545 550 555 560

Arg Gln Gly Thr Ser Phe Ser Asn Ile Ser Ser Leu Thr Tyr Ser Ser
565 570 575

Gly Val Lys Pro Ser Gln Lys Glu Ser Asn Leu Cys Lys Leu Glu Ser
580 585 590

Ser Leu Cys Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Glu Glu Asn Asp Leu Ala Arg
595 600 605

Thr Ile Leu Val Ser Gln Ala Met Arg Thr Arg Tyr Val Thr Val Leu
610 615 620

Met Ser Thr Leu Leu Thr Glu Thr Ile Ser Leu Met Leu Ala Glu Lys
625 630 635 640

Gln Ser Cys Ala Ile Ile Val Asp Glu Asn Asn Phe Leu Ile Gly Leu
645 650 655

Leu Thr Leu Ser Asp Ile Gln Asn Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Ala Glu
660 665 670

Gly Asn Phe Gln Glu Ile Asn Leu Ile Gly Thr Glu Leu Met Lys Arg
675 680 685

Val Ser Gln Ala Asp Arg Gln Val Ile Asp Leu Arg Thr Glu Ala Asp
690 695 700

Asn Trp Lys Glu Gln Phe Glu Gly Leu Gln Leu Glu Lys Glu Val Pro
705 710 715 720

Ala Glu Glu Lys Asn Ala Leu Glu Gln Gln Met Arg Val Ile Ala Ser
725 730 735

Glu Leu Ala Val Glu Lys Ala Ser Ser Ser Gln Val Gly Lys Asp Lys
740 745 750

Tyr Ile Leu Glu Ser Ser Phe Ala Glu Gln Leu Ser Lys Ala Thr Glu
755 760 765

Glu Ile Arg Ser Leu Lys Glu Leu Leu Asn Gln Lys Glu Val Tyr Ala

770 775 780
 Arg Glu Leu Val Gln Thr Leu Thr Gln Val Gln Glu Asp Leu Arg Ala
 785 790 795 800
 Ser Thr Tyr Lys Ile Gln Phe Leu Glu Ser Ser Leu Ala Ser Leu Lys
 805 810 815
 Thr Ala Tyr Asp Ala Ser Glu Ala Glu Lys Glu Glu Leu Arg Ala Glu
 820 825 830

 Ile Tyr Gln Trp Glu Lys Asp Tyr Glu Ile Leu Glu Asp Asn Leu Ser
 835 840 845
 Leu Asp Val Ser Trp Ala Phe Leu Asn Thr Arg Leu Glu Thr Leu Val
 850 855 860
 Glu Ala Asn His Glu Gly Phe Asp Leu Asn Ala Glu Ile Ala Lys Ala
 865 870 875 880
 Lys Glu Ala Ile Asp Lys Thr Gln Gln Arg Gln Ile Phe Ser Ser Pro
 885 890 895

Glu Asp Glu Gly Pro Glu Gly Asp Gly Asp
 900 905

<210> 15

<211> 11

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<400> 15

ctctgctcga g

11

<210> 16

<211> 11

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<400> 16

aagttatccc a

11

<210> 17

<211> 10

<212> DNA

<213> Nicotiana tabacum

<400> 17	
aatacgtgat	10
<210> 18	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 18	
tttgttggga	10
<210> 19	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 19	
accagaaggc	10
<210> 20	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 20	
ctagtgttga	10
<210> 21	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 21	
aatcgcttct	10
<210> 22	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 22	
tgcgacagca	10
<210> 23	

<211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 23
 caaagtcgat a 11
 <210> 24
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 24
 tataatctcg g 11

 <210> 25
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 25
 ttgctttgtt 10
 <210> 26
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 26
 tgaagacaat 10
 <210> 27
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 27
 gccgcttgtg 10
 <210> 28
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

<400> 28	
gctttgttgg c	11
<210> 29	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 29	
tcttcaccgg	10
<210> 30	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 30	
agatatgtgc	10
<210> 31	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 31	
acagcagcaa	10
<210> 32	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 32	
aatctcggct t	11
<210> 33	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 33	
ctttgttggc c	11
<210> 34	
<211> 11	

<212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 34
 caataataacc g 11
 <210> 35
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

 <400> 35
 tataatctcg g 11
 <210> 36
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 36
 gctggaatcg 10
 <210> 37
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 37
 ttctggtttg t 11
 <210> 38
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 38
 ctcttcaccg 10

 <210> 39
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 39

tatcagtgtc	10
<210> 40	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 40	
ccagcttgtg	10
<210> 41	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 41	
cggtttgta g	11
<210> 42	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 42	
ccaaggaggt t	11
<210> 43	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 43	
gagctctgct	10
<210> 44	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 44	
agctctgctt	10
<210> 45	
<211> 11	
<212> DNA	

<213> Nicotiana tabacum
 <400> 45
 ataaaggtgg t 11

<210> 46
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 46
 ctcaaggctg 10
 <210> 47
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 47
 tggatcagct g 11
 <210> 48
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 48
 tggatcagct g 11
 <210> 49
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

<400> 49
 tggaatcgct t 11
 <210> 50
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 50
 gacaatggcc g 11

<210> 51	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 51	
ttgtgtcaca	10
<210> 52	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 52	
gtgtcacatt a	11
<210> 53	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 53	
gaactgggaa	10
<210> 54	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 54	
ctggtttggt c	11
<210> 55	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 55	
ccatattatt c	11
<210> 56	
<211> 11	
<212> DNA	

<213> Nicotiana tabacum	
<400> 56	
accagcttgt g	11
<210> 57	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 57	
cggtttggt a	11
<210> 58	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 58	
ggtcgtagaa a	11
<210> 59	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 59	
ctgtcactca a	11
<210> 60	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 60	
glatccagat a	11
<210> 61	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 61	
gatctctgct	10

<210> 62	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 62	
ggagcccat t	10
<210> 63	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 63	
gagtacattg g	11
<210> 64	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 64	
tcaaggctgc t	11
<210> 65	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 65	
gatcagctgc	10
<210> 66	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 66	
accagaaggc c	11
<210> 67	
<211> 12	
<212> DNA	

<213> Nicotiana tabacum	
<400> 67	
tagtggtgaa at	12
<210> 68	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 68	
aacaagatat	10
<210> 69	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 69	
tgcgacagca g	11
<210> 70	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 70	
atgtgcgaca	10
<210> 71	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 71	
cagcaaagac ga	12
<210> 72	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 72	
cccttggtta g	11
<210> 73	

<211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 73
 ttcatgaaat a 11

<210> 74
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 74
 cggtttggt a 10

<210> 75
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 75
 gacaatggcc g 11

<210> 76
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 76
 ttgtgtcaca t 11

<210> 77
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 77
 aactgggaat t 11

<210> 78
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

<400> 78	
cttaggacca	10
<210> 79	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 79	
gaatcgcttc t	11
<210> 80	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 80	
gtttgttccc	10
<210> 81	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 81	
cattgccatg g	11
<210> 82	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 82	
atcttataca	10
<210> 83	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 83	
attgcatatt g	11
<210> 84	
<211> 11	

<212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

 <400> 84
 gactcatcac t 11
 <210> 85
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 85
 ccttcttttg 10
 <210> 86
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 86
 ttctcaagaa a 11
 <210> 87
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 87
 cttcaaccta a 11

 <210> 88
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 88
 tatttatgaa 10
 <210> 89
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 89

gagtagtgcc a	11
<210> 90	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 90	
cggtaggtct	10
<210> 91	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 91	
ctggtgagct t	11
<210> 92	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 92	
ctgatgtaaa g	11
<210> 93	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 93	
gatttgcatc	10
<210> 94	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 94	
cctgactaac	10
<210> 95	
<211> 10	

<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 95	
gtaccttatg	10
<210> 96	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 96	
gatttgcata	10
<210> 97	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 97	
tttgatagct g	11
<210> 98	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 98	
ccttctctgc g	11
<210> 99	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 99	
agctgagagg g	11
<210> 100	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 100	
cggttaagatc	10

<210> 101	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 101	
tcaggcaggt g	11
<210> 102	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 102	
ggctccgcca	10
<210> 103	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 103	
gtaccttatg	10
<210> 104	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 104	
gatttgcata	10
<210> 105	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 105	
ctactgctgc a	11
<210> 106	
<211> 11	
<212> DNA	

<213> Nicotiana tabacum	
<400> 106	
ggcctggaat t	11
<210> 107	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 107	
gattgctgtg	10
<210> 108	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 108	
catctggtct c	11
<210> 109	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 109	
cggagcagct t	11
<210> 110	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 110	
ccttatggct	10
<210> 111	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 111	
cagggctgta t	11
<210> 112	

<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 112	
cggttctcgg	10
<210> 113	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 113	
ggtttctcgga g	11
<210> 114	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 114	
agcttcctt a	11
<210> 115	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 115	
catcactttt g	11
<210> 116	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 116	
gtggggctcc	10
<210> 117	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	

<400> 117	
ccacatgctc	10
<210> 118	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 118	
tgcggttctc g	11
<210> 119	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 119	
agcagcttcc	10
<210> 120	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 120	
atgccaaccc g	11
<210> 121	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 121	
agccatggat g	11
<210> 122	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 122	
aggagtggga a	11
<210> 123	

<211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 123
 tgagagagaa a 11
 <210> 124
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 124
 cagggctgta t 11
 <210> 125
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 125
 ccgttctggg a 11
 <210> 126
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum

 <400> 126
 gcgtcatatt t 11
 <210> 127
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 127
 ttgagctaac a 11
 <210> 128
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 128

gccatggatg a	11
<210> 129	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 129	
aaatatcact	10
<210> 130	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 130	
caaataccaa	10
<210> 131	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 131	
cagcaggggt g	11
<210> 132	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 132	
cttatggctg	10
<210> 133	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 133	
ttcaatgaga a	11
<210> 134	
<211> 12	

<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 134	
cacttcaagg gt	12
<210> 135	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 135	
ttgtcctggc a	11
<210> 136	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 136	
cattgccatg	10
<210> 137	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 137	
gatcttatac a	11
<210> 138	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 138	
ttctccttct g	11
<210> 139	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 139	
caataacaat gc	12

<210>	140	
<211>	10	
<212>	DNA	
<213>	Nicotiana tabacum	
<400>	140	
	gctgagaggg	10
<210>	141	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	Nicotiana tabacum	
<400>	141	
	cggtaagatc ga	12
<210>	142	
<211>	10	
<212>	DNA	
<213>	Nicotiana tabacum	
<400>	142	
	tttgggattg	10
<210>	143	
<211>	11	
<212>	DNA	
<213>	Nicotiana tabacum	
<400>	143	
	tgtgcatct g	11
<210>	144	
<211>	12	
<212>	DNA	
<213>	Nicotiana tabacum	
<400>	144	
	ctccgccaca tg	12
<210>	145	
<211>	10	
<212>	DNA	

<213> Nicotiana tabacum	
<400> 145	
tcattgtacc	10
<210> 146	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 146	
gcacccctg a	11
<210> 147	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 147	
taacacaacc c	11
<210> 148	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 148	
caataacaat	10
<210> 149	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 149	
ctggttcttc	10
<210> 150	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 150	
gccaacccgg ag	12

<210> 151	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 151	
catggatgag a	11
<210> 152	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 152	
ccttaatgaa a	11
<210> 153	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 153	
acgaaggaca	10
<210> 154	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 154	
gtgggaagtg a	11
<210> 155	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 155	
agagaaattc	10
<210> 156	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	

<400> 156	
tcctgtcgt c	11
<210> 157	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 157	
atgaaggagt g	11
<210> 158	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 158	
gaactcacct t	11
<210> 159	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 159	
ttttggttct c	11
<210> 160	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 160	
caggcaggtg	10
<210> 161	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> Nicotiana tabacum	
<400> 161	
ggctccgcca c	11
<210> 162	

<211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 162
 atggctggtt 10
 <210> 163
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 163
 aatgagaatg a 11
 <210> 164
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 164
 tgggtgagctt 10

 <210> 165
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 165
 ctgatgtaaa g 11
 <210> 166
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 166
 aaggacagag 10
 <210> 167
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Nicotiana tabacum
 <400> 167

agtggaagt g	11
<210> 168	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic sequence: Forward primer	
<400> 168	
tatctcctcg ccatatctgt a	21
<210> 169	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic sequence: Reverse primer	
<400> 169	
gtgcaaacac acttgatatt ac	22
<210> 170	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic sequence: Forward primer	
<400> 170	
accatctctt cctccggga	19
<210> 171	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Synthetic sequence: Reverse primer	
<400> 171	
tataggatac tcctctgata aat	23
<210> 172	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	

<220><223> Synthetic sequence: Forward primer
 <400> 172
 ttgtacaatt tatcagagga gta 23
 <210> 173
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Reverse primer
 <400> 173
 ttggtttgag tgcaaacaca 20
 <210> 174
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Forward primer
 <400> 174
 actatatcga ggatagaagg ta 22
 <210> 175
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Reverse primer
 <400> 175
 tatctattta tacatctggt tcg 23
 <210> 176
 <211>
 > 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Forward primer
 <400> 176
 cttgtgatcc atcacttccc 20
 <210> 177
 <211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Reverse primer
 <400> 177
 tatgactatt tctgtgcatc ttt 23
 <210> 178
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Forward primer
 <400> 178

 gccttgtgat tcatcacttc aa 22
 <210> 179
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Reverse primer
 <400> 179
 tatgactatt tctgtgcatc tta 23
 <210> 180
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Forward primer
 <400> 180
 ggttcttctc gctctgagc 19
 <210> 181
 <211> 22
 <212>
 DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic sequence: Reverse primer
 <400> 181
 aacgtaaaat aactttgccg cg 22