

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2022-0025838  
(43) 공개일자 2022년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A01K 67/027** (2006.01) **C07K 16/46** (2006.01)  
**C12N 15/85** (2006.01) **C12N 5/16** (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
**A01K 67/0275** (2013.01)  
**C07K 16/462** (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2022-7002559  
 (22) 출원일자(국제) 2020년06월30일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2022년01월24일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/040282  
 (87) 국제공개번호 WO 2021/003149  
 국제공개일자 2021년01월07일  
 (30) 우선권주장  
 62/869,435 2019년07월01일 미국(US)

(71) 출원인  
**트리아니, 인코포레이티드**  
 미국 캘리포니아 샌프란시스코 피프쓰 애비뉴  
 1515 (우: 94122)  
 (72) 발명자  
**두웅, 바오**  
 미국, 94044 캘리포니아, 28 데스비오 코트 패시  
 피카  
**뮐러, 베르너**  
 독일, 50931 쾰른, 9 뮌삼스트라쎄  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**황이남**

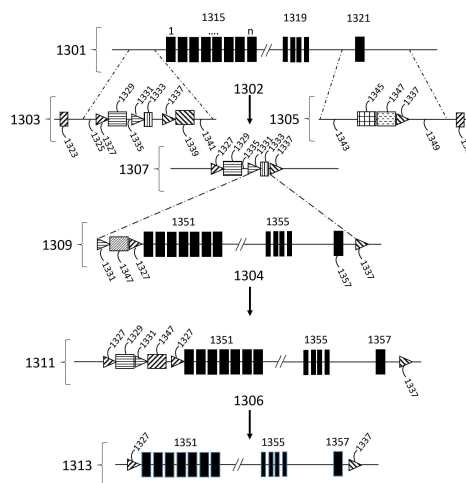
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 유전자이식 포유동물 및 사용 방법

## (57) 요약

치료용 개과 동물 항체 개발을 위한 유전자이식 포유동물로서, 개과 동물 기반 면역글로불린을 발현하는 유전자 이식 설치류를 포함하여, 개과 동물 기반 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 포유동물이 본원에 기재되어 있다.

대표도 - 도13



(52) CPC특허분류

**C12N 15/8509** (2013.01)

**C12N 5/163** (2013.01)

**A01K 2217/072** (2013.01)

**A01K 2227/105** (2013.01)

**C07K 2317/24** (2013.01)

**C12N 2015/8518** (2013.01)

(72) 발명자

**버로즈, 피터 다니엘**

미국, 35222 앨라배마, 4512 린우드 드라이브 버밍엄

**에스포시토, 글로리아**

오스트리아, 1060 비엔나, 4/22 겐헨도르퍼 스트라췌

---

**와블, 마티아스**

미국, 94122 캘리포니아, 1515 5th 애비뉴 샌프란시스코

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

개과 동물 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 분절을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위를 포함하는 게놈을 포함하되, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현시킬 수 있고, 유전자이식 설치류는  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 더 많이 생산하거나 생산할 가능성이 더 큰, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $\kappa$  경쇄 생산 세포보다 더 많은  $\lambda$  경쇄 생산 세포가 상기 설치류로부터 단리될 가능성이 있는, 유전자이식 설치류.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유전자이식 설치류는 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%와, 약 100% 이하의  $\lambda$  경쇄 포함 면역글로불린을 생산하는, 유전자이식 설치류.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 유전자이식 설치류 세포 또는 이의 자손은  $\lambda$  경쇄 포함 면역글로불린 생산 확률이 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 그리고 약 100% 이하인, 유전자이식 설치류 세포.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 1개 이상의 설치류 면역글로불린  $\lambda$  불변 영역 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 1개 이상의 J-C 단위를 포함하고, 여기서 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설

치류  $\lambda$  불변 영역 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 설치류  $\lambda$  불변 영역 암호화 서열은 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열 또는 이의 조합을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 1개 이상의 J-C 단위 상류에 위치하는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, 1개 이상의 J-C 단위 상류에 위치하는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  비암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 설치류  $\lambda$  불변 영역 암호화 서열 및 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 14

제8항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  좌위를 포함하되, 여기서 1개 이상의 설치류  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열과 1개 이상의 설치류  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열은 결실되었고, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열로 각각 치환되었으며, 이 좌위내 설치류  $C_{\kappa}$  암호화 서열은 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열 또는 이의 조합으로 치환되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열의 상류에 있는, 1개 이상의 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열의 상류에 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위는

- 내인성 설치류  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- 내인성 설치류  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- 내인성 설치류  $C_{\kappa}$  암호화 서열을 결실 또는 돌연변이시키거나;
- 설치류  $C_{\kappa}$  암호화 서열의 5' 스플라이싱 부위 및 인접 폴리피리미딘 소구역을 결실 또는 돌연변이시키거나;
- 내인성 인트론  $\kappa$  인헨서( $iE_{\kappa}$ ) 및 3' 인헨서 서열을 결실, 돌연변이 또는 파괴시키는 것

중 1가지 이상에 의해 결실, 불활성화 또는 기능을 발휘하지 못하게 되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.



#### 청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인의 발현은

- a. 내인성 설치류  $V_\lambda$  유전자 분절 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- b. 내인성 설치류  $J_\lambda$  유전자 분절 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- c. 내인성 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키는 것

중 1가지 이상에 의해 억제 또는 불활성화되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 설치류  $\lambda$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 게놈은 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역 암호화 서열의 상류에 삽입되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 23

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 게놈은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 좌위에 삽입된 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열 하류에 삽입된 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역 암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역은 내인성 설치류  $C_{\lambda 2}$  암호화 서열의 상류에 삽

입되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인의 발현은

- a. 내인성 설치류  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- b. 내인성 설치류  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;
- c. 내인성  $C_{\lambda}$  암호화 서열 또는 스플라이싱 부위 모두를 결실 또는 돌연변이시키는 것

중 1가지 이상에 의해 억제 또는 불활성화되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개과 동물 조작 면역글로불린 경쇄 좌위는 설치류 인트론  $\kappa$  인핸서( $iE_{\kappa}$ ) 및 3'  $E_{\kappa}$  조절 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과, 개과 동물 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위를 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위는 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 개과 동물  $V_H$ , D 또는  $J_H$  암호화 유전자 분절 각각은 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된  $V_H$ , D 또는  $J_H$  암호화 서열을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 상기 중쇄 스캐폴드 서열에 기능성 ADAM6A 유전자, ADAM6B 유전자 또는 이의 조합이 끼어들어가 있는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 조절 또는 스캐폴드 서열은 인핸서, 프로모터, 스플라이싱 부위, 인트론, 재조합 신호 서열 또는 이의 조합을 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 면역글로불린 좌위는 결실되고, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환되는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 래트인, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

#### 청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 세포는 배아 줄기(ES) 세포 또는 초기 단계 배

세포인, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

### 청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 세포는 마우스 또는 래트의 배아 줄기(ES) 세포이거나, 마우스 또는 래트의 초기 단계 배 세포인, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포.

### 청구항 38

조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물 가변 영역 및 설치류 면역글로불린 불변 영역을 포함하는 키메라 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄를 발현하는, 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 의한 유전자이식 설치류로부터 수득된 B 림프구 계통 세포.

### 청구항 39

제38항에 의한 B 림프구 계통 세포로부터 유래한 하이브리도마 세포 또는 무한증식성 세포주.

### 청구항 40

제38항 또는 제39항의 세포에 의해 생산된, 항체 또는 이의 항원 결합부.

### 청구항 41

제38항 또는 제39항에 의한 세포에 의해 생산된 면역글로불린으로부터 유래한  $V_H$ , D 또는  $J_H$ , 또는  $V_L$  또는  $J_L$  유전자 분절 암호화 서열의 핵산 서열.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호참조

[0002]

본 출원은 그 개시내용이 본원에 참고문헌으로 인용된 미국 가명세서 특허 출원 제62/869,435호(2019년 7월 1일 출원)에 대해 우선권을 주장한다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고, 그 전체가 본원에 참고자료로 첨부된 서열 목록을 포함하고 있다. 2020년 6월 24일 생성된 상기 ASCII 복사본의 파일명은 0133-0006W01\_SL.txt이고, 크기는 219,066 바이트이다.

[0005]

발명의 분야

[0006]

본 발명은 모노클로날 항체를 제조하기 위해 개과 동물의 항원 특이적 항체 분비 세포를 생산할 수 있는 유전자 이식 포유동물을 제조하기 위한 방법을 포함하여, 면역글로불린 분자를 제조하는 것에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0007]

이하 논의에는 발명을 뒷받침하고 소개하기 위해서 임의의 물건과 방법이 기재되어 있다. 선행 기술의 "자인"으로 해석될 만한 것은 본원에 포함되어 있지 않다. 본 발명의 출원인은, 적용 가능한 법률 조항하에 적당한 경우 본원에 언급된 물건과 방법이 선행 기술을 구성하지 않음을 입증할 권리를 분명히 보유한다.

[0008]

항체는 (i) 다양한 분자 형태를 가지는 항원을 표적화할 수 있는 정교한 결합 특성을 보이고, (ii) 처리된 인간 및 동물에서 잘 관용되도록 만드는, 바람직한 약동학적 특성을 가지는 생리적 분자이며, (iii) 자연적으로 감염성 체제를 물리치는 강력한 면역학적 특성과 연관되어 있으므로, 중요한 생물학적 약제로서 부상하고 있다. 게다가, 천연적으로 체내에는 존재하지 않던, 실질적으로 외래의 것인 임의의 성분에 대한 특이적 항체 반응을 용이하게 증가시킬 수 있는 기술로서, 항체를 실험 동물로부터 신속하게 단리하기 위한 기술이 확립되어 존재한다.

[0009]

항체가 가장 기본적인 형태를 가질 때, 이 항체는 각각이 동일한 경쇄(L)와 쌍을 이루고 있는, 동일한 중쇄(H) 2개로 구성되어 있다. H 사슬과 L 사슬 둘 다의 N 말단들은, 함께 쌍을 형성한 H-L 사슬에 특유의 항원 결합 특

이성을 제공하는 가변 도메인(각각  $V_H$  및  $V_L$ )을 포함한다.

- [0010] 항체  $V_H$  및  $V_L$  도메인을 암호화하는 엑손은 생식계열 DNA에 존재하지 않는다. 그 대신, 각각의  $V_H$  엑손은 면역글로불린 H 사슬 좌위(IGH)에 존재하는 유전자 분절들, 즉 무작위로 선택된  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절들을 재조합함으로써 생성되고; 마찬가지로, 각각의  $V_L$  엑손은 경쇄 좌위의 무작위로 선택된  $V_L$  및  $J_L$  유전자 분절의 염색체상 재정렬에 의해 생성된다.
- [0011] 개과 동물의 게놈은 H 사슬을 발현할 수 있는 대립유전자 2개(부모로부터 각각 1개씩 유래한 대립유전자), 카파( $\kappa$ ) L 사슬을 발현할 수 있는 대립유전자 2개, 그리고 람다( $\lambda$ ) L 사슬을 발현할 수 있는 대립유전자 2개를 함유한다. H 사슬 좌위에는 다수의  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절이 존재하고, 면역글로불린  $\kappa$ L 사슬 좌위 및 면역글로불린  $\lambda$ L 사슬 좌위 둘 다에는 다수의  $V_L$  및  $J_L$  유전자 분절이 존재한다(Collins and Watson (2018) Immunoglobulin Light Chain "Gene Rearrangements, Receptor Editing and the Development of a Self-Tolerant Antibody Repertoire."Front.Immunol. 9:2249. (doi: 10.3389/fimmu.2018.02249)).
- [0012] 통상의 면역글로불린 중쇄 가변 영역 좌위에 있어  $V_H$  유전자 분절은  $J_H$  유전자 분절의 상류(5')에 존재하고, D 유전자 분절은  $V_H$  유전자 분절과  $J_H$  유전자 분절 사이에 위치한다. IGH 좌위의  $J_H$  유전자 분절 하류(3')는 항체의 불변 영역( $C_H$ )을 암호화하는 엑손들의 클러스터이다.  $C_H$  엑손들의 클러스터 각각은 상이한 항체 군(이소타입)을 암호화한다. 마우스에는 IgM, IgD, IgG3, IgG1, IgG2a(또는 IgG2c), IgG2b, IgE 및 IgA(핵산 수준에서 이 항체 군들은 각각  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma 3$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2a/c$ ,  $\gamma 2b$ ,  $\epsilon$  및  $\alpha$ 라 지칭됨)와 같이 항체 군이 8개 존재한다. 개과 동물(예컨대 반려 동물인 개 및 늑대)의 경우 추정되는 이소타입(isotype)은 IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE 및 IgA이다(도 12a 참조).
- [0013] 대부분의 포유동물 종의 IGK 좌위에서  $V_K$  유전자 분절들의 클러스터는 소수의  $J_K$  유전자 분절 상류에 위치하는데, 이 경우  $J_K$  유전자 분절 클러스터는 단일  $C_K$  유전자의 상류에 위치한다. 이와 같은  $\kappa$  좌위의 조직은  $(V_K)_a \cdots (J_K)_b \cdots C_K$  [식 중 a 및 b는, 독립적으로 1 이상의 정수임]로서 표시될 수 있다. 개의  $\kappa$  좌위는,  $V_K$  유전자의 절반은  $J_K$  및  $C_K$  유전자 분절의 상류에 위치하고, 나머지 절반은  $J_K$  및  $C_K$  유전자 분절의 하류에 위치한다는 점에서 일반적이지 않다(도 1c의 마우스 IGK 좌위 개략도 및 도12c의 개 IGK 개략도 참조).
- [0014] 대부분 종의 IGL 좌위는 각각  $J_\lambda$  유전자 분절 및  $C_\lambda$  유전자 분절로 구성된 J-C 텐덤 카세트 가변적 개수에 대해 5'에 위치하는,  $V_\lambda$  유전자 분절 세트를 포함한다(도 12b에 도시된 개과 동물의 IGL 좌위에 관한 개략도 참조).  $\lambda$  좌위의 조직은  $(V_\lambda)_a \cdots (J_\lambda-C_\lambda)_b$  [식 중 a 및 b는 독립적으로 1 이상의 정수임]로서 표시될 수 있다. 마우스의 IGL 좌위는  $(V_\lambda)_a \cdots (J_\lambda-C_\lambda)_b$  단위를 2개 함유한다는 점에서 일반적이지 않다.
- [0015] B 세포 발달 도중에 H 사슬 가변 유전자 분절을 함유하는 상동성 염색체 2개 중 1개에서 유전자 재정렬이 처음 일어난다. 이후, 생성된  $V_H$  엑손은 RNA 수준에서  $C_\mu$  엑손으로 스플라이싱되고, 그 결과 IgM H 사슬 발현이 달성된다. 그 다음, 기능성 L 사슬이 생산될 때까지 한 번에 L 사슬 대립유전자 1개에  $V_L$ - $J_L$  재정렬이 일어나고, 그 다음 L 사슬 폴리펩티드는 IgM H 사슬 동종이량체와 연합하여, 항원에 대해 전체로서 기능을 발휘하는 B 세포 수용체(BCR)를 형성하게 된다. 마우스와 인간에 있어, B 세포는 계속 성숙해 나가고, IgD는 IgM과 함께 대안적으로 스플라이싱된 형태로서 공동발현되는데, 이 경우 IgD는 주요 B 세포 군집에서 IgM 보다 10배 더 높은 수준으로 발현된다. 이는  $C_d$  엑손들이 기능을 발휘하지 못할 가능성이 있는 개에서의 B 세포 발달과 대조적이다.
- [0016] 마우스와 인간에서  $V_L$ - $J_L$  재정렬은 처음에 두 염색체의 IGK 좌위에 나타나고, 이후 두 염색체 중 어느 한 염색체의 IGL 경쇄 좌위는  $V_L$ - $J_L$  재조합에 대해 수용할 수 있게 된다는 점은, 당 분야 전문가들에 의해 널리 받아들여지고 있다. 이 점은  $\kappa$  경쇄를 발현하는 마우스 B 세포에서 두 염색체상  $\lambda$  좌위는 보통 비생산적 재정렬에 의해 불활성화된다는 관찰 결과에 의해 뒷받침된다. 이는, 마우스에서 우세한  $\kappa$  L 사슬 선호도(usage)( $>90\% \kappa$  및  $<10\% \lambda$ )를 설명해줄 수 있다.
- [0017] 그러나, 개 면역계의 면역글로불린은  $\lambda$ 는 적어도 90%로, 그리고  $\kappa$ 는 10% 미만으로 추산되었던  $\lambda$  경쇄 선호도에 의해 지배된다. 개과 동물에서  $V_K$ - $J_K$  재정렬이  $V_\lambda$ - $J_\lambda$  재정렬에 비해 우선하여 발생하는지 여부는 기계론적으

로 공지되어 있지 않다.

- [0018] B 세포는 항원을 우연히 마주하게 되었을 때, IGH 좌위에서 또 다른 DNA 재조합 라운드를 수행하여 C<sub>μ</sub> 엑손 및 C<sub>δ</sub> 엑손을 제거할 수 있으며, 이로써 하류 이소타입들 중 1개에 대해 C<sub>H</sub> 영역이 효과적으로 전환(switching)될 수 있다(이 과정은 항체종류전환(class switching)이라 칭하여진다). 개에서, 개과 동물 IgG1-IgG4를 암호화하는 것으로 동정된 cDNA 클론들이 단리되었지만(Tang, et al. (2001) "Cloning and characterization of cDNAs encoding four different canine immunoglobulin  $\gamma$  chains." Vet. Immunol. and Immunopath. 80:259 PMID 11457479), 오로지 IgG2 불변 영역 유전자만이 8번 염색체의 개과 동물 IGH 좌위에 대해 물리적으로 맵핑(mapping)되었다(Martin, et al. (2018) "Comprehensive annotation and evolutionary insights into the canine (*Canis lupus familiaris*) antigen receptor loci." Immunogenet. 70:223 doi: 10.1007/s00251-017-1028-0).
- [0019] 다양한 개과 동물 및 마우스 면역글로불린을 암호화하는 유전자가 광범위하게 특징화되어 왔다. Priat와 다수는 개 게놈에 대한 전 게놈 방사선 맵핑을 기재하였으며(Genomics, 54:361-78 (1998)), Bao와 다수는 V<sub>H</sub> 레퍼토리의 분자적 특성규명을 기재하였다(*Canis familiaris* in Veterinary Immunology and Immunopathology, 137:64-75 (2010)). Martin와 다수는 개과 동물(캐니스 루푸스 파밀리아리스(*Canis lupus familiaris*) 면역글로불린 카파 및 람다(IGK, IGL) 좌위에 대한 주석과, IGH 좌위에 대한 주석의 업데이트를 제공하였다(Immunogenetics, 70(4):223-236 (2018)).
- [0020] Blankenstein 및 Krawinkel는 마우스 가변 중쇄 영역 좌위를 기재하였다(Eur. J. Immunol., 17:1351-1357 (1987)). 유전자이식 동물은 통상 다양한 연구 및 개발 분야에서 사용된다. 예를 들어 면역글로불린 유전자를 함유하는 유전자이식 마우스의 제조는 국제특허출원공보 WO 90/10077 및 WO 90/04036에 기재되어 있다. WO 90/04036에는 인간 면역글로불린 "미니" 좌위가 통합된 유전자이식 마우스가 기재되어 있다. WO 90/10077에는 유전자이식 동물을 제조하는데 사용하기 위한, 면역글로불린 우세 제어 영역을 함유하는 벡터가 기재되어 있다.
- [0021] 약물 발견을 목적으로, 예를 들어 부분 또는 전체가 인간의 것인 항체를 제조하기 위해 인간 면역글로불린 서열을 사용하여 마우스의 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 변형하기 위한 방법 다수가 개발되었다. 이러한 마우스의 예로서는 예컨대 미국 특허 제7,145,056호; 동 제7,064,244호; 동 제7,041,871호; 동 제6,673,986호; 동 제6,596,541호; 동 제6,570,061호; 동 제6,162,963호; 동 제6,130,364호; 동 제6,091,001호; 동 제6,023,010호; 동 제5,593,598호; 동 제5,877,397호; 동 제5,874,299호; 동 제5,814,318호; 동 제5,789,650호; 동 제5,661,016호; 동 제5,612,205; 및 동 제5,591,669호에 기재된 것들을 포함한다. 하지만, 전체가 인간화된 면역글로불린 유전자이식 마우스 다수는 차선의 항체 생성을 보이는데, 그 이유는 이러한 마우스에서의 B 세포 발달은 비효율적 V(D)J 재조합과, 전체가 인간의 것인 항체/BCRs이 마우스 신호전달 단백질과 함께 최적으로 기능을 발휘할 수 없음에 의해 심각하게 방해되기 때문이다. 마우스 암호화 서열이 인간 서열과 "교환(swapped)된" 기타 인간화된 면역글로불린 유전자이식 마우스가, 각각의 마우스 엑손을 이에 대응하는 합성 인간 엑손으로 교환하는 접근법을 통해 생성되는 과정은 시간 소모적이고 비용도 많이 든다.
- [0022] 약물로서의 기능을 발휘하는 항체를 사용하는 것은 인간 질환의 예방 또는 치료에 제한되지 않는다. 반려동물, 예컨대 개는 인간의 질병과 동일한 질병(예컨대 암, 아토피 피부염 및 만성 통증) 몇 가지를 앓는다. IL31, CD20, IgE 및 신경 성장 인자 각각을 표적화하는 모노클로날 항체는 이미 수의학 분야에서 이러한 병태들을 치료하는데 사용되고 있다. 그러나, 마우스에서 제조된 이러한 모노클로날 항체는 임상상 사용되기에 앞서서 수용 개체인 개에서 면역 반응이 발생하는 것을 막기 위해 개과 동물화(caninized)되어야 하는데, 즉 그 아미노산 서열이 마우스의 것로부터 개의 것으로 변경되어야 한다. 중요한 점은, 개과 동물의 단백질에 대한 개과 동물의 항체는 면역학적 관용성으로 말미암아 개에서 용이하게 생성될 수 없다는 점이다. 전술된 바를 기반으로 하였을 때, 개의 질환을 치료하기 위해 개과 동물의 항체를 제조하기 위한 효율적이고 비용 효과적인 방법이 필요함은 분명하다. 더욱 구체적으로 당 분야에는 항원 특이적 개과 동물 면역글로불린을 생산할 수 있는, 개과 동물을 제외한 포유동물의 신속한 소규모 육종이 필요하다. 이처럼 개과 동물 이외의 포유동물은 개과 동물 모노클로날 항체의 대규모 생산이 가능한 하이브리도마를 제조하는데 유용하다.
- [0023] PCT 공개공보 제2018/189520호에는, 반려동물, 예컨대 개, 고양이, 말, 조류, 토끼, 염소, 파충류, 어류 및 양서류로부터 유래한 외인성 동물 면역글로불린 가변 영역 유전자를 발현하도록 조작된 게놈을 가지는 설치류 및 세포가 기재되어 있다.
- [0024] 그러나, 개과 동물 V 영역을 가지는 항체를 생산할 수 있는, 인간 이외의 유전자이식 동물을 제조하기 위한 개

선된 방법은 여전히 필요한 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

### 과제의 해결 수단

- [0025] 본 "과제의 해결수단"은 이하 "발명을 실시하기 위한 구체적 내용"에 상세히 기재된 개념의 선택을 단순화된 형태로 소개하기 위해 제공된다. 본 "과제의 해결수단"은 청구된 특허 대상의 핵심적이거나 필수적인 특징을 식별하기 위한 것도, 청구된 특허 대상의 범위를 한정하는데 사용되기 위한 것도 아니다. 청구된 특허 대상의 기타 특징들, 세부사항들, 유용성들 및 이점들은 첨부된 도면과 첨부된 특허청구의 범위에 한정된 양태들을 비롯하여 이하 기재된 "발명을 실시하기 위한 구체적 내용"으로부터 명백할 것이다.
- [0026] 외인성으로 도입되었으며 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린의 좌위(locus)를 포함하는 게놈을 가지는, 개과 동물(canine) 이외의 포유동물 세포 및 개과 동물 이외의 포유동물이 본원에 기재되어 있는데, 단 도입된 좌위는 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 유전자 분절을 암호화하는 서열과, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성 면역글로불린 가변 영역 좌위 기반 비암호화 서열을 포함한다. 그러므로 개과 동물 이외의 포유동물 세포 또는 포유동물은 키메라 B 세포 수용체(BCR), 또는 전체가 개과 동물의 것인 H 사슬 가변 영역 및 L 사슬 가변 영역을, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 또는 포유동물에 대해 원산(native)의 것인 각각의 불변 영역과 함께 포함하는 항체를 발현할 수 있다. 바람직하게는 유전자이식 세포와 동물은 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 일부 또는 전부가 제거된 게놈을 가진다.
- [0027] 최소한, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주에서의 개과 동물 키메라 모노클로날 항체의 생산은, 숙주 세포가 개과 동물 키메라 면역글로불린 H 사슬 또는 L 사슬을 발현하는 좌위를 적어도 1개 가질 것이 필요하다. 대부분의 양태에서, 각각 개과 동물 키메라 면역글로불린 H 사슬 및 L 사슬을 발현하는 중쇄 좌위 1개와 경쇄 좌위 2개가 존재한다.
- [0028] 몇몇 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성  $V_H$  유전자 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드(scaffold) 서열과, 개과 동물  $V_H$  암호화 서열을 포함한다. 이러한 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 게놈의 내인성 D 및  $J_H$  유전자 분절에 인접하여 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과 함께, 개과 동물 D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 추가로 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성 면역글로불린 중쇄 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 설치류, 예컨대 마우스의 내인성 면역글로불린 중쇄 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성  $V_L$  유전자 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과, 개과 동물  $V_L$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 외부에서 도입되었으며 개과 동물  $V_L$  암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 게놈의 내인성 L 사슬 J 유전자 분절에 인접하여 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과, 개과 동물 L 사슬 J 유전자 분절 암호화 서열을 추가로 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포의 면역글로불린 경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 면역글로불린 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성  $\kappa$  좌위는 개과 동물  $\lambda$  사슬을 암호화하는 서열에 의해 불활성화 또는 치환되고, 개과 동물  $\kappa$  사슬 생성에 비해 개과 동물  $\lambda$  면역글로불린 경쇄의 생성을 증가시킨다. 일 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성  $\kappa$  좌위는 개과 동물  $\lambda$  사슬을 암호화하는 서열



에 의해 불활성화되지만 치환되지는 않는다.

- [0029] 임의의 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물은 설치류, 예컨대 마우스 또는 래트이다.
- [0030] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\lambda$  가변 영역 유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위를 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\kappa$  가변 영역 유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위이다.
- [0031] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 게놈을 가지는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위를 포함하는 게놈을 가지는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 설치류 또는 설치류 세포의 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $\lambda$  가변 영역 유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 포함한다. 일 양태에서, 설치류 또는 설치류 세포의 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $\kappa$  가변 영역 유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현할 수 있다.
- [0032] 일 양태에서,  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 더 많이 생산하는 유전자 이식 설치류가 제공된다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류는 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%와, 약 100% 이하의  $\lambda$  경쇄 면역글로불린을 생산한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류는 개과 동물 가변 도메인을 포함하는  $\lambda$  경쇄 면역글로불린을 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%와, 약 100% 이하 생산한다. 일 양태에서,  $\kappa$  경쇄 생산 세포보다 더 많은  $\lambda$  경쇄 생산 세포가 유전자이식 설치류로부터 단리될 수 있다. 일 양태에서, 개과 동물 가변 도메인을 가지는  $\kappa$  경쇄를 생산하는 세포보다 더 많은, 개과 동물 가변 도메인을 가지는  $\lambda$  경쇄를 생산하는 세포는 유전자이식 설치류로부터 단리될 수 있다.
- [0033] 일 양태에서,  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 생산할 가능성이 더 많은 유전자이식 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 설치류 세포는 본원에 기재된 유전자이식 설치류로부터 단리된다. 일 양태에서, 설치류 세포는 본원에 기재된 바와 같이 재조합 생산된다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 세포 또는 이의 자손은  $\lambda$  경쇄 포함 면역글로불린 생산 확률이 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 그리고 약 100% 이하이다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 세포 또는 이의 자손은 개과 동물 가변 도메인을 가지는  $\lambda$  경쇄 면역글로불린 생산 확률이 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 그리고 약 100% 이하이다.
- [0034] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 비암호화 서열, 예컨대 조절 또는 스캐폴드 서열을 포함한다.
- [0035] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 1개 이상의 설치류 면역글로불린  $\lambda$  불변 영역 암호화 서열을 포함한다.
- [0036] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과, 1개 이상의 J-C 단위를 포함하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류 영역  $C_{\lambda}$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열과 1개 이상의 J-C 단위를 포함하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  영역 암호화 서열 및 비암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 설치류  $C_{\lambda}$  영역 암호화 서열은 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열로부터 선택된다. 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 J-C 단위 상류에 위치하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절

암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 J-C 단위 상류에 위치하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_{\lambda}$  비암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 설치류  $C_{\lambda}$  영역 암호화 서열 및 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.

[0037] 일 양태에서, 설치류 면역글로불린  $\kappa$  좌위를 포함하도록 조작된 면역글로불린 좌위가 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 제공되는데, 여기서 1개 이상의 설치류  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열과 1개 이상의 설치류  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열은 결실되었고, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열로 각각 치환되었으며, 이 좌위 내 설치류  $C_{\kappa}$  암호화 서열은  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열(들)로 치환된다.

[0038] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을, 1개 이상의 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열의 상류에 있는 1개 이상의 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열의 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 상류에 포함한다.

[0039] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을, 1개 이상의 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열의 상류에 있는 1개 이상의 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 상류에 전사 방향과 반대의 전사 방향으로 포함한다.

[0040] 일 양태에서,

[0041] a. 내인성 설치류  $V_{\kappa}$  유전자 분절(segment) 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0042] b. 내인성 설치류  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0043] c. 내인성 설치류  $C_{\kappa}$  암호화 서열을 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0044] d. 스플라이싱 공여 부위, 피리미딘 소구역(pyrimidine tract) 또는  $J_{\kappa}$  유전자 분절 및  $C_{\kappa}$  엑손 사이의 인트론 내 스플라이싱 수용체 부위를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0045] e. 내인성 인트론  $\kappa$  인핸서( $iE_{\kappa}$ ), 3' 인핸서 서열( $3'E_{\kappa}$ ) 또는 이의 조합을 결실, 돌연변이 또는 파괴시키는 것

[0046] 중 1가지 이상에 의해 내인성 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위가 결실, 불활성화 또는 기능을 발휘하지 못하게 된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다.

[0047] 일 양태에서,

[0048] a. 내인성 설치류  $V_{\lambda}$  유전자 분절 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0049] b. 내인성 설치류  $J_{\lambda}$  유전자 분절 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0050] c. 내인성 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0051] d. 스플라이싱 공여 부위, 피리미딘 소구역,  $J_{\lambda}$  유전자 분절 및  $C_{\lambda}$  엑손 사이의 인트론 내 스플라이싱 수용체 부위 또는 이의 조합을 결실 또는 돌연변이시키는 것

[0052] 중 1가지 이상에 의해 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인의 발현이 억제 또는 불활성화된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다.

[0053] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위가 개과 동물 가변 도메인 및 설치류 불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위가 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 설치류  $\lambda$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위가 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인 및



설치류  $\kappa$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다.

[0054] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 게놈이 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하도록 조작된 면역글로불린 좌위를 포함하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된다. 일 양태에서, 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다. 일 양태에서, 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역 암호화 서열의 상류에 삽입된다.

[0055] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 게놈이 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 좌위에 삽입된 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하도록 조작된 면역글로불린 좌위를 포함하는, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 게놈은 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열의 하류에 삽입된 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역은 내인성 설치류  $C_{\lambda}$  암호화 서열의 상류에 삽입된다. 일 양태에서, 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 불변 영역은 내인성 설치류  $C_{\lambda 2}$  암호화 서열 상류에 삽입된다. 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인의 발현은

[0056] a. 내인성 설치류  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0057] b. 내인성 설치류  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0058] c. 내인성  $C_{\lambda}$  암호화 서열 모두를 결실 또는 돌연변이시키거나;

[0059] d. 스플라이싱 공여 부위, 피리미딘 소구역,  $J_{\lambda}$  유전자 분절 및  $C_{\lambda}$  엑손 사이의 인트론내 스플라이싱 수용체 부위를 결실 또는 돌연변이시키는 것

[0060] 중 1가지 이상에 의해 억제 또는 불활성화된다.

[0061] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위는 설치류 인트론  $\kappa$  인핸서( $iE_{\kappa}$ ) 및 3'  $\kappa$  인핸서( $3'E_{\kappa}$ ) 조절 서열을 포함한다.

[0062] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 및 스캐폴드 서열과, 개과 동물 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위를 추가로 포함한다. 일 양태에서, 조작된 개과 동물 면역글로불린 중쇄 좌위는 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 각각의 개과 동물/설치류 키메라  $V_H$ , D 또는  $J_H$  유전자 분절은 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 및 스캐폴드 서열에 내포된  $V_H$ , D 또는  $J_H$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 중쇄 스캐폴드 서열에는 기능성 ADAM6 유전자 1개 또는 2개가 그 사이에 끼어들어가 있다.

[0063] 일 양태에서, 설치류 조절 및 스캐폴드 서열은 1개 이상의 인핸서, 프로모터, 스플라이싱 부위, 인트론, 재조합 신호 서열 또는 이의 조합을 포함한다.

[0064] 일 양태에서, 설치류 또는 설치류 세포의 내인성 설치류 면역글로불린 좌위는 불활성화되었다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 내인성 설치류 면역글로불린 좌위는 결실되었으며, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환되었다.

[0065] 일 양태에서, 설치류는 마우스 또는 래트이다. 일 양태에서, 설치류 세포는 배아 줄기(ES) 세포 또는 초기 단계 배 세포이다. 일 양태에서, 설치류 세포는 마우스 또는 래트의 배아 줄기(ES) 세포이거나, 마우스 또는 래트의 초기 단계 배(embryo) 세포이다.

[0066] 일 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 설치류로부터 수득된 B 림프구 계통의 세포가 제공되는데, 여기서 B 세

포는 개과 동물 가변 영역 및 설치류 면역글로불린 불변 영역을 포함하는 키메라 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄를 발현하거나 발현할 수 있다. 일 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포로부터 수득된 B 림프구 계통의 세포로부터 유래한, 하이브리도마(hybridoma) 세포 또는 무한증식성 세포주(immortalized cell line)가 제공된다.

[0067] 일 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포로부터 유래한 세포에 의해 생산된 항체 또는 이의 항원 결합부가 제공된다.

[0068] 일 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 생성된 면역글로불린으로부터 유래한  $V_H$ , D 또는  $J_H$ , 또는  $V_L$  또는  $J_L$  유전자 분절 암호화 서열의 핵산 서열이 제공된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 개과 동물 이외의 포유동물 세포를 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 2개 이상의 재조합효소 표적화 부위를, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계능에 도입하고, 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자를 포함하는 계능 영역의 상류 부위 적어도 1개 및 하류 부위 적어도 1개를 통합하는 단계로서, 이 내인성 면역글로불린 가변 유전자는  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절, 또는  $V_K$  및  $J_K$  유전자 분절, 또는  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절, 또는  $V_\lambda$ ,  $J_\lambda$  및  $C_\lambda$  유전자 분절을 포함하는 단계; 및 b) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대응하는, 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 유전자 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 유전자 좌위를, 재조합효소 매개 카세트 교환(RMCE)을 통해 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포에 도입하는 단계를 포함한다.

[0069] 또 다른 양태에서, 본 방법은 단계 b) 이전에, 외인성으로 도입된 재조합효소 표적화 부위 2개가 축적하는 계능 영역을 결실시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0070] 이 방법의 특정 양태에서, 외인성으로 도입된 것으로서, 부분적으로 개과 동물의 것이며, 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, i) 개과 동물 D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열 및 ii) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 계능 내 내인성 D 유전자 분절 상류에 존재하는 서열에 대응하는, 개과 동물 D 유전자 분절(프리(pre)-D 서열, 도 1a) 상류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 추가로 포함하는 조작 면역글로불린 중쇄 좌위가 제공된다. 일 양태에서, 이와 같은 상류 스캐폴드 서열은 그 사이에 음성 생식능 발현에 필요한 비 면역글로불린 유전자, 예컨대 ADAM6A 또는 ADAM6B가 끼어들어가 있다(도 1a)(Nishimura et al. Developmental Biol. 233(1): 204-213 (2011)). 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 좌위는, 사전 도입된 내인성 면역글로불린  $V_H$  유전자 좌위 상류 및 내인성  $J_H$  유전자 좌위 하류 동일한 염색체상에 도입된 재조합효소 표적화 부위를 이용하여 숙주 세포에 도입된다. 다른 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 (적어도 부분적으로) 기타의 공급원으로부터 유래되는데, 예를 들어 이 서열은 합리적으로 디자인된 인공 서열일 수 있거나, 아니면 미지의 기능을 가지도록 보존된 서열, 개과 동물 서열 및 인공 서열 또는 기타 디자인된 서열의 조합인 서열, 또는 기타 종으로부터 유래한 서열일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "인공 서열"이란, 유전자 좌위에 자연 발생하는 서열로부터 유래되지 않은 핵산의 서열을 지칭한다. 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린 중쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열로부터 유래된다. 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린 중쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대하여 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 보인다. 또 다른 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린 중쇄 가변 영역 비암호화 또는 스캐폴드 서열이다.

[0071] 본 방법의 또 다른 특정 양태에서, 도입된 좌위로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $V_L$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, i) 개과 동물 L 사슬 J 유전자 분절 암호화 서열 및 ii) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계능의 내인성 L 사슬 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대응하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 추가로 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는, 동일 염색체상에 내인성 면역글로불린  $V_L$  유전자 좌위 상류와 내인성 J 유전자 좌위 하류에 사전 도입된 재조합효소 표적화 부위를 사용하여 숙주 세포에 도입된다.

[0072] 이 방법의 더욱 구체적인 양태에서, 외인성으로 도입된 것으로서, 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위가 제공된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는, 동일 염색체상에 내인성 면역

글로벌린  $V_{\lambda}$  유전자 좌위 상류와 내인성  $J_{\lambda}$  유전자 좌위 하류에 사전 도입된 재조합효소 표적화 부위를 사용하여 숙주 세포에 도입된다.

[0073] 일 양태에서, 외인성으로 도입된 것으로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 및 개과 동물  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는, 동일 염색체상에 내인성 면역글로불린  $V_{\kappa}$  유전자 좌위 상류와 내인성  $J_{\kappa}$  유전자 좌위 하류에 사전 도입된 재조합효소 표적화 부위를 사용하여 숙주 세포에 도입된다.

[0074] 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류  $\lambda$  면역글로불린 경쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열로부터 유래된다. 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 보인다. 또 다른 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 비암호화 또는 스캐폴드 서열이다.

[0075] 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열로부터 유래한다. 일 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대해 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 보인다. 또 다른 양태에서, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 비암호화 또는 스캐폴드 서열이다.

[0076] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위가 단일 핵산으로서 합성되고, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포에 단일 핵산 영역으로서 도입된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 2개 이상의 연속 분절로서 합성되고, 포유동물 숙주 세포에 불연속 분절로서 도입된다. 또 다른 양태에서, 재조합체 방법을 사용하여 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위가 생성되어 단리된 다음, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포에 도입된다.

[0077] 또 다른 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 개과 동물 이외의 포유동물 세포를 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 서로 간에 재조합할 수 없는 2개 이상의 서열 특이적 재조합 부위를, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포의 게놈에 도입하는 단계로서, 적어도 1개의 재조합 부위는 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 상류에 도입되는 반면, 적어도 1개의 재조합 부위는 동일 염색체상 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 하류에 도입되는 단계; b) i) 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 유전자 암호화 서열과, ii) 숙주 세포 게놈의 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 벡터를 제공하는 단계로서, 이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위에는 a)의 숙주 세포의 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위가 축적하는, 동일한 서열 특이적 재조합 부위 2개가 축적하고 있는 단계; c) 단계 b)의 벡터와 재조합효소 부위 2개를 인지할 수 있는 부위 특이적 재조합효소를 숙주 세포에 도입하는 단계; d) a)의 세포 게놈과 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 사이에 재조합 이벤트가 일어나도록 허용하여, 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위와 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위의 치환을 달성하는 단계를 포함한다.

[0078] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $V_H$  면역글로불린 유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, i) 개과 동물  $D$  및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열, ii) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 게놈 내부에 존재하던 각각의  $V_H$ ,  $D$  및  $J_H$  유전자 분절의 코돈들을 둘러싸고 있는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열, 그리고 iii) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포의 내인성 게놈 기반 프리-D 서열을 추가로 포함한다. 재조합 효소 표적화 부위는 내인성 면역글로불린  $V_H$  유전자 좌위의 상류, 그리고 내인성  $D$  및  $J_H$  유전자 좌위의 하류에 도입된다.

[0079] 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린 가변 유전자 좌위의 결실된 게놈이 유전자이식 설치류에 제공되는데, 여기서 이 결실된 내인성 설치류 면역글로불린 가변 유전자 좌위는 내인성 설치류 면역글로불린 가변 유전자 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과, 개과 동물 면역글로불린 가변 유전자 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환되되, 단 유전자이식 설치류의 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 기능성으로서, 개과 동물 가변 도메인 및 설치류 불변 도메인을 가지는 면역글로불린 사슬을 발현한다. 몇몇 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동

물  $V_H$ , D 및  $J_H$  암호화 서열을 포함하고, 몇몇 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_L$  및  $J_L$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  암호화 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  암호화 서열을 포함한다.

[0080] 몇몇 양태는 유전자이식 설치류로부터 유래한 B 림프구 계통 세포, B 림프구 계통 세포로부터 수득된 설치류 불변 도메인 및 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 일부 또는 전체 면역글로불린 분자, B 림프구 계통 세포로부터 유래된 하이브리도마 세포, 하이브리도마 세포로부터 수득된 설치류 불변 도메인 및 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 일부 또는 전체 면역글로불린 분자, 하이브리도마 세포로부터 수득된 면역글로불린 분자로부터 유래된 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 일부 또는 전체 면역글로불린 분자, B 림프구 계통 세포로부터 유래된 무한 증식성 세포, 무한증식성 세포로부터 수득된 설치류 불변 도메인 및 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 일부 또는 전체 면역글로불린 분자, 무한증식성 세포로부터 수득된 면역글로불린 분자로부터 유래된 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 일부 또는 전체 면역글로불린 분자를 제공한다.

[0081] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_L$  및  $J_L$  암호화 서열을 포함하는 유전자이식 설치류와, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_H$ , D, 및  $J_H$  또는  $V_L$  및  $J_L$  암호화 서열을 포함하는 유전자이식 설치류가 제공된다. 몇몇 양태에서, 설치류는 마우스이다. 몇몇 양태에서, 비암호화 조절 서열은 V(D)J 재조합을 위한 이하와 같은 내인성 숙주 기원의 서열, 즉 각각의 V 유전자 분절 암호화 서열에 선행하는 프로모터, 인트론, 스플라이싱 부위 및 재조합 신호 서열을 포함하고; 다른 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 이하와 같은 내인성 숙주 기원 서열들, 즉 ADAM6A 또는 ADAM6B 유전자, Pax-5 활성화 유전자간 반복(PAIR) 요소 또는 중쇄 유전자간 제어 영역 1 유래 CTCF 결합 부위 중 1개 이상을 추가로 포함한다.

[0082] 일 양태에서, 상기 방법들 각각에 사용하기 위한 개과 동물 이외의 포유동물 세포는 포유동물 세포, 예컨대 포유동물 배아 줄기(ES) 세포이다. 일 양태에서, 포유동물 세포는 초기 단계 배 세포이다. 일 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물 세포는 설치류 세포이다. 일 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물 세포는 마우스 세포이다.

[0083] 일단 세포에서 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위가, 부분적으로 개과 동물의 것인, 도입 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위로 치환되면, 세포는 선택 및 단리될 수 있다. 일 양태에서, 세포는 개과 동물 이외의 포유동물 ES 세포, 예컨대 설치류 ES 세포이고, 이후 단리 ES 세포 적어도 1개는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 발현하는 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물을 제조하기 위해 이용된다.

[0084] 일 양태에서, 유전자이식 설치류를 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 설치류 세포 계능 내 부위 특이적 재조합효소에 대한 표적 부위 적어도 1개를 내인성 면역글로불린 가변 유전자 좌위 상류에, 그리고 부위 특이적 재조합효소에 대한 표적 부위 적어도 1개를 내인성 면역글로불린 가변 유전자 좌위 하류에 통합하는 단계로서, 단 이 내인성 면역글로불린 가변 좌위는  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절, 또는  $V_\kappa$  및  $J_\kappa$  유전자 분절, 또는  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절, 또는  $V_\lambda$ ,  $J_\lambda$  및  $C_\lambda$  유전자 분절을 포함하는 단계; b) 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 벡터를 제공하는 단계로서, 상기 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 키메라 개과 동물 면역글로불린 유전자 분절을 포함하고, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 유전자 분절 각각은 개과 동물 면역글로불린 가변 유전자 암호화 서열 및 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 포함하고, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 유전자 좌위에는 부위 특이적 재조합효소에 대한 표적 부위가 측접하며, 이 표적 부위는 설치류 세포에 도입된 표적 부위와 재조합할 수 있는 단계; c) 표적 부위를 인지할 수 있는 부위 특이적 재조합효소와 벡터를 세포에 도입하는 단계; d) 세포 계능과 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위간에 재조합 이벤트가 발생하도록 허용하여, 내인성 면역글로불린 가변 유전자 좌위를 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환시키는 단계; e) 단계 d)에서 제조된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 좌위를 포함하는 세포를 선택하고, 이 세포를 이용하여, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 좌위를 포함하는 유전자이식 설치류를 제조하는 단계를 포함한다. 몇몇 양태에서, 세포는 설치류 배아 줄기(ES) 세포이고, 몇몇 양태에서, 세포는 마우스 배아 줄기(ES) 세포이다. 이 방법의 몇몇 양태는 단계 a) 이후 및 단계 b) 이전에, 제1 표적 부위 세트를



인지하는 재조합효소를 도입하여 내인성 면역글로불린 가변 유전자 좌위를 결실시키는 단계를 추가로 포함하되, 단 이 결실 단계는 설치류 세포 계능에서 서로 간에 재조합할 수 없는 표적 부위들의 세트 적어도 1개를 제자리에 남긴다. 몇몇 양태에서, 벡터는 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$ , 암호화 서열을 포함하고, 몇몇 양태에서, 벡터는 개과 동물  $V_L$  및  $J_L$  암호화 서열을 포함한다. 몇몇 양태에서, 벡터는 가변 영역 유전자 분절의 재조합 신호 서열, 스플라이싱 부위, 인트론 및 설치류 프로모터를 추가로 포함한다.

[0085] 또 다른 양태에서, 외인성으로 도입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 포함하는 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물을 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계능에, 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위와 축적하고 서로 간에 재조합될 수 없는 서열 특이적 재조합 부위 1개 이상을 도입하는 단계; b) i) 개과 동물 가변 영역 유전자 암호화 서열 및 ii) 내인성 숙주 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 벡터를 제공하는 단계로서, 이 암호화 및 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에는 a)의 숙주 세포 계능에 도입된 것과 동일한 서열 특이적 재조합 부위가 축적하는 단계; c) 이 세포에, 단계 b)의 벡터와, 재조합효소 부위 세트 1개를 인지할 수 있는 부위 특이적 재조합 효소를 도입하는 단계; d) a)의 세포의 계능과 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 사이에 재조합 이벤트가 발생하도록 허용하여, 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환시키는 단계; e) 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 세포를 선택하는 단계; 그리고 f) 이 세포를 이용하여 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 유전자이식 동물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0086] 특정 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성 계능에 존재하는 비암호화 조절 및 스캐폴드 프리-D 서열(생식 가능 유전자 포함)과, 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 이 서열 특이적 재조합 부위는 이후 내인성 면역글로불린  $V_H$  유전자 분절 상류 및 내인성  $J_H$  유전자 분절 하류에 도입된다.

[0087] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 개과 동물 이외의 유전자이식 동물을 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 서로 간에 재조합할 수 없고, 숙주 계능의 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 일부에 축적하는 서열 특이적 재조합 부위 세트 2개를 포함하는 계능을 가지는 개과 동물 이외의 포유동물 세포를 제공하는 단계; b) 서열 특이적 재조합 부위 제1 세트를 인지하는 재조합 효소를 도입함으로써 숙주 계능의 내인성 면역글로불린 좌위의 일부를 결실시키는 단계로서, 이러한 계능내 결실은 서열 특이적 재조합 부위 제2 세트를 남기는 단계; c) 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과, 개과 동물 암호화 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 포함하는 벡터를 제공하는 단계로서, 이 암호화 서열과 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에는 서열 특이적 재조합 부위 제2 세트가 축적하는 단계; d) 단계 c)의 벡터와, 서열 특이적 재조합 부위 제2 세트를 인지할 수 있는 부위 특이적 재조합효소를 이 세포에 도입하는 단계; e) 이 세포의 계능과, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위 간에 재조합 이벤트가 발생하도록 허용하여, 내인성 면역글로불린 좌위를 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 좌위로 치환시키는 단계; f) 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 포함하는 세포를 선택하는 단계; 그리고 g) 세포를 이용하여, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 포함하는 유전자이식 동물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0088] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는, 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물을 제조하기 위한 방법이 제공되는데, 상기 방법은 a) 서로 간에 재조합할 수 없고, 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위에 축적하는 서열 특이적 재조합 부위 2개를 함유하는 계능을 가지는 개과 동물 이외의 포유동물의 배아 줄기 ES 세포를 제공하는 단계; b) 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물 면역글로불린 가변 유전자 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 벡터를 제공하는 단계로서, 이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위에는 ES 세포의 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위가 축적하는 동일 서열 특이적 재조합 부위 2개가 축적하는 단계; c) 재조합 이벤트를 촉진하는데 적당한 조건하에서 ES 세포 및 벡터를, 재조합효소 부위 2개를 인지할 수 있는 부위 특이적 재조합효소와 접촉시켜, ES 세포에서 내인성 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위로 치환시키는 단계; d) 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 ES 세포를 선택하는 단계; 그리고 e)

이 세포를 이용하여, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 유전자이식 동물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0089] 일 양태에서, 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물은 설치류, 예컨대 마우스 또는 래트이다.

[0090] 일 양태에서, 숙주 계놈의 개과 동물 이외의 것인 내인성 면역글로불린 좌위 기반 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물 가변 영역 유전자 암호화 서열을 가지는 것으로서, 도입된 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위를 발현하는 개과 동물 이외의 포유동물 세포 및 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물이 제공되는데, 여기서 이 개과 동물 이외의 포유동물 세포 및 유전자이식 동물은 개과 동물 이외의 포유동물 세포 또는 동물에 대해 원산의 것인 불변 영역 각각과 함께, 전체가 개의 것인 H 사슬 또는 L 사슬 가변 도메인을 가지는 키메라 항체를 발현한다.

[0091] 또한, 전체가 개과 동물의 것인 가변 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 항체를 발현할 수 있는 유전자이식 동물 유래 B 세포가 제공되는데, 단 이러한 B 세포는 특정 항원에 특이적인 모노클로날 항체 공급원을 제공하기 위해 무한증식성이 된다. 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역 및 설치류 불변 영역을 포함하는 항체로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄 또는 경쇄 항체를 발현할 수 있는 유전자이식 동물 유래 B 림프구 계통 세포가 제공된다.

[0092] 일 양태에서, B 세포로부터 클로닝된 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 유전자 서열이, 항체를 진단, 예방 및 치료용으로 제조하거나 최적화하는데 사용하기 위해 제공된다.

[0093] 일 양태에서, 전체가 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 서열을 가지는 항체로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 모노클로날 항체를 생산할 수 있는 하이브리도마 세포가 제공된다. 일 양태에서, B 림프구 계통의 하이브리도마 또는 무한증식성 세포주가 제공된다.

[0094] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 동물 또는 세포에 의해 생산된 항체 또는 이의 항원 결합부가 제공된다. 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전자이식 동물 또는 세포에 의해 생산된 항체로부터 유래한 가변 중쇄 또는 가변 경쇄 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합부가 제공된다.

[0095] 일 양태에서, 개에 주입될 때 면역원성을 보이지 않는, 전체가 개과 동물의 것인 항체를 제조하기 위해, 모노클로날 항체 생산 하이브리도마 또는 1차 플라즈마 세포 또는 B 세포로부터 유래한 H 사슬 및 L 사슬 면역글로불린 가변 도메인을 확정하기 위한 방법과,  $V_H$  서열 및  $V_L$  서열을 개과 동물 불변 영역과 조합하기 위한 방법이 제공된다.

[0096] 이러한 양태들, 목적들 및 특징들과 기타 양태들, 목적들 및 특징들은 이하에 더욱 상세히 기재되어 있다.

## 도면의 간단한 설명

[0097] 도 1a는 12번 염색체 텔로미어 말단에 위치하는 내인성 마우스 IGH 좌위의 개략도이다.

도 1b는 16번 염색체에 위치하는 내인성 마우스 IGL 좌위의 개략도이다.

도 1c는 6번 염색체에 위치하는 내인성 마우스 IGH 좌위의 개략도이다.

도 2는 서열 특이적 재조합 부위 제1 세트를, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계놈의 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위 상류 영역에 도입하기 위한, 상동성 재조합에 의한 표적화 전략을 도시하는 개략도이다.

도 3은 서열 특이적 재조합 부위 제1 세트를, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계놈의 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위 상류 영역에 도입하기 위한, 상동성 재조합에 의한 표적화 전략을 도시하는 또 다른 개략도이다.

도 4는 상동성 표적화 벡터를 통해 개과 동물 이외의 포유동물 세포 계놈 내 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위 하류 영역에 서열 특이적 재조합 부위 제2 세트를 도입하는 과정을 도시하는 개략도이다.

도 5는 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계놈에서 내인성 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위를 결실시키는 과정을 도시하는 개략도이다.

도 6은 내인성 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위를 결실시키기 위하여 사전 변형된 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계놈에, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 H 사슬 좌위를 도입하기 위한 RMCE 전략을 도시하는 개략도이다.

도 7은 내인성 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자를 결실시키기 위하여 사전 변형된 개과 동물 이외의 포유

동물 숙주 세포 계놈에, 추가의 조절 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 H 사슬 좌위를 도입하기 위한 RMCE 전략을 도시하는 개략도이다.

도 8은 마우스 계놈의 내인성 면역글로불린 H 사슬 좌위에, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위를 도입하는 과정을 도시한 개략도이다.

도 9는 마우스 계놈의 내인성 면역글로불린  $\kappa$  L 사슬 좌위에, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린  $\kappa$  L 사슬 가변 영역 유전자 좌위를 도입하는 과정을 도시한 개략도이다.

도 10은 마우스 계놈의 내인성 면역글로불린  $\lambda$  L 사슬 좌위에, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린  $\lambda$  L 사슬 가변 영역 유전자 좌위를 도입하는 과정을 도시한 개략도이다.

도 11은 RMCE를 통해 개과 동물  $V_H$  미니좌위를 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 도입하는 과정을 도시한 개략도이다.

도 12a는 전체 Igh 좌위(1201)를 보이는 8번 염색체에 위치하는 내인성 개과 동물 IGH 좌위의 개략도 및 IGHC 영역(1202)의 확대도이다.

도 12b는 26번 염색체에 위치하는 내인성 개과 동물 IGL 좌위의 개략도이다.

도 12c는 17번 염색체에 위치하는 내인성 개과 동물 IGK 좌위의 개략도이다. 화살표는  $V_K$  유전자 분절의 전사 방향을 나타낸다. 원산 개과 동물 IGK 좌위(1220)에서, 몇몇  $V_K$  유전자 분절은  $C_K$  엑손의 하류에 있다. 부분적으로 개과 동물의 것인  $Ig_K$  좌위로서, 본원에 기재된 것(1221)에서,  $V_K$  유전자 분절 암호화 서열 모두는  $C_K$  엑손의 상류에 있고,  $C_K$  엑손의 전사 방향과 동일한 전사 방향을 보인다(실시에 4 참조).

도 13은 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열이, 설치류  $C_\lambda$  영역 암호화 서열 1개 이상의 상류에 있는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 1개 이상의 상류 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 가변 영역 좌위를 도시하는 개략도이다.

도 14는 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 1개 이상,  $J_\lambda$ - $C_\lambda$  탠덤(tandem) 카세트 어레이(단  $J_\lambda$ 는 개과 동물로부터 기원한 것이고,  $C_\lambda$ 는 마우스로부터 기원한 것으로서,  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ ) 상류 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 경쇄 가변 영역 좌위를 도입하는 과정을 도시하는 개략도이다.

도 15는 인간 CD4(hCD4), 개과 동물 IGHV3-5-마우스  $C_V$  막형  $IgM^b$  알로타입과, 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/ $J_\lambda$ 6(1501), 또는 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/ $J_K$ 1(1502)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 이 세포는 세포 표면 hCD4(1509) 또는 마우스  $IgM^b$ (1510)에 대해 염색되었다.

도 16은 인간 CD4(hCD4), 개과 동물 IGHV3-5-마우스  $C_V$  막형  $IgM^b$  알로타입과, 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/ $J_K$ 6(1601), 또는 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/ $J_K$ 1(1602)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 이 세포는 세포 표면 마우스  $\lambda$ LC(1601) 또는 마우스  $\kappa$ LC(1602)에 대해 염색되었다.

도 17은 인간 CD4(hCD4), 개과 동물 IGHV4-1-마우스  $C_V$  막형  $IgM^b$  알로타입과, 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/ $J_\lambda$ 6(1701), 또는 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/ $J_K$ 1(1702)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 이 세포는 세포 표면 hCD4(1709) 또는 마우스  $IgM^b$ (1710)에 대해 염색되었다.

도 18은 인간 CD4(hCD4), 개과 동물 IGHV3-19-마우스  $C_V$  막형  $IgM^b$  알로타입과, 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/ $J_\lambda$ 6(1801), 또는 마우스  $C_K$  및  $C_\lambda$ 의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGKV2-

5/J<sub>k</sub>1(1802)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 이 세포는 세포 표면 hCD4(1809) 또는 마우스 IgM<sup>b</sup>(1810)에 대해 염색되었다.

도 19a는 배양 상청액의 웨스턴 블롯팅 결과를 보여주고, 도 18b는 마우스 C<sub>v2a</sub>에 부착된 개과 동물 IGHV3-5(1901), 마우스 C<sub>v2a</sub>에 부착된 IGHV3-19(1902) 또는 마우스 C<sub>v2a</sub>에 부착된 IGHV4-1(1903)과, 마우스 C<sub>k</sub> 및 C<sub>λ</sub>의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/J<sub>λ</sub>6(각각 1907 및 1908 ~ 1910)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 393T/17 세포의 세포 용해물에 관한 웨스턴 블롯팅 결과를 보여준다. 시료는 환원 조건하에 전기영동되었으며, 블롯은 항 마우스 IgG2a 항체로 프로빙(probing)되었다.

도 20a는 도 18의 세포 용해물에 대한 대조군 Myc를 로딩하였을 때의 웨스턴 블롯팅 결과를 보여주는 것이고, 도 20b는 도 18의 세포 용해물에 대한 대조군 GAPDH를 로딩하였을 때의 웨스턴 블롯팅 결과를 보여주는 것이다.

도 21a는 배양 상청액의 웨스턴 블롯팅 결과(비환원 조건)를 보여주는 것이고, 도 21b는 개과 동물 IGHV3-5-마우스 C<sub>v2a</sub>와, 마우스 C<sub>k</sub> 및 C<sub>λ</sub>의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/J<sub>λ</sub>6(각각 2102, 2103 및 2104)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염되었거나, 또는 마우스 C<sub>k</sub> 및 C<sub>λ</sub>의 다양한 조합에 부착된 개과 동물 IGHV3-5-마우스 C<sub>v2a</sub> 및 개과 동물 IGKV2-5/J<sub>k</sub>1(각각 2105, 2106 및 2107)을 암호화하는 발현 벡터가 형질 감염된 393T/17 세포의 세포 용해물에 관한 (환원 조건하) 웨스턴 블롯팅 결과를 보여준다. 도 21a에서의 블롯은 마우스 IgG2a에 대한 항체로 프로빙되었고, 도 21b에서의 블롯은 마우스 κ LC에 대한 항체로 프로빙되었다.

도 22는 인간 CD4(hCD4), 마우스 C<sub>δ</sub> 막형에 부착된 개과 동물 IGHV3-5, 그리고 마우스 C<sub>k</sub>에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/J<sub>k</sub>1(2201) 또는 마우스 C<sub>λ1</sub>, C<sub>λ2</sub> 또는 C<sub>λ3</sub>에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/J<sub>λ</sub>6(2202-2204)을 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 세포는 세포 표면 hCD4(2205), 마우스 CD79b(2206), 마우스 IgD(2207), 마우스 κ LC(2208) 또는 마우스 λ LC(2209)에 대해 염색되었다.

도 23은 인간 CD4(hCD4), 마우스 C<sub>δ</sub> 막형에 부착된 개과 동물 IGHV3-19, 그리고 마우스 C<sub>k</sub>에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/J<sub>k</sub>1(2301) 또는 마우스 C<sub>λ1</sub>, C<sub>λ2</sub> 또는 C<sub>λ3</sub>에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/J<sub>λ</sub>6(2302-2304)를 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 세포는 세포 표면 hCD4(2205), 마우스 CD79b(2206), 마우스 IgD(2207), 마우스 κ LC(2208) 또는 마우스 λ LC(2209)에 대해 염색되었다.

도 24는 인간 CD4(hCD4), 마우스 C<sub>δ</sub> 막형에 부착된 개과 동물 IGHV4-1, 그리고 마우스 C<sub>k</sub>에 부착된 개과 동물 IGKV2-5/J<sub>k</sub>1(2401) 또는 마우스 C<sub>λ1</sub>, C<sub>λ2</sub> 또는 C<sub>λ3</sub>에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/J<sub>λ</sub>6(2402-2404)를 암호화하는 발현 벡터로 형질 감염된 293T/17 세포의 유세포분석 프로필을 보여준다. 세포는 세포 표면 hCD4(2405), 마우스 CD79b(2406), 마우스 IgD(2407), 마우스 κ LC(2408) 또는 마우스 λ LC(2409)에 대해 염색되었다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098] 정의

[0099] 본원에 사용된 용어들은 당 업자들에게 이해되는 바와 같은 통상적이고 보통의 의미를 가지도록 의도된다. 이하 정의들은 구체적으로 명시되지 않는 한, 독자들이 본 발명을 이해하는 것을 돕기 위한 것이지, 이러한 용어의 의미를 변경하거나 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 "좌위(locus)"란 용어는, 게놈 내에 원래 존재하거나, 또는 외인성으로 게놈으로 도입된(또는 도입될) 염색체 분절 또는 핵산 서열을 각각 지칭한다. 예를 들어 면역글로불린 좌위는 유전자(즉 V, D, J 유전자 분절뿐 아니라, 불변 영역 유전자) 및 면역글로불린 H 또는 L 사슬 폴리펩티드 발현을 지지하는 개입 서열(즉 인트론, 인핸서 등) 일부 또는 전부를 포함할 수 있다. 따라서 좌위(예컨대 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자 좌위)는 더 큰 좌위의 특정 일부(예컨대 V<sub>H</sub>, D<sub>H</sub> 및 J<sub>H</sub> 유전자 분절을 포함하는 면역글로불린 H 사슬 좌위의 일부)를 지칭할 수 있다. 마찬가지로 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위는 더 큰 좌위의 특정 일부(예컨대 V<sub>L</sub> 및 J<sub>L</sub> 유전자 분절을 포함하는 면역글로불린 L 사슬 좌위의 일부)를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "면역글로불린 가변 영역 유전자"란, 면역글로불린 H 또는 L 사슬 가변 도메인 일부를 암호화하는 V, D 또는 J 유전자 분절을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위"란 용어는, V, D 또는 J 유전자 분절 클러스터를 함유하는 염색체 분절 또는 핵산 가닥 일부 또는 전체를 지칭하며, 비



암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 포함할 수 있다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같은 "유전자 분절(gene segment)"이란 용어는, 면역글로불린 분자의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인의 일부를 암호화하는 핵산 서열을 지칭한다. 유전자 분절은 암호화 서열과 비암호화 서열을 포함할 수 있다. 유전자 분절의 암호화 서열은 폴리펩티드, 예컨대 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인의 N 말단부 및 리더 펩티드로 번역될 수 있는 핵산 서열이다. 유전자 분절의 비암호화 서열은 암호화 서열에 측접하는 서열로서, 프로모터, 5' 미번역 서열, 리더 펩티드의 암호화 서열에 개입되어 있는 인트론, 재조합 신호 서열(들)(RSS) 및 스플라이싱 부위를 포함할 수 있다. 면역글로불린 중쇄(IGH) 좌위내 유전자 분절은  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절(각각 IGHV, IGHD 및 IGJ라고도 지칭됨)을 포함한다. 면역글로불린  $\kappa$  및  $\lambda$  경쇄 좌위내 경쇄 가변 영역 유전자 분절은  $V_L$  유전자 분절 및  $J_L$  유전자 분절이라 지칭될 수 있다.  $\kappa$  경쇄에서  $V_L$  유전자 분절 및  $J_L$  유전자 분절은  $V_K$  유전자 분절 및  $J_K$  유전자 분절 또는 IGKV 및 IGKJ라 지칭될 수 있다. 마찬가지로  $\lambda$  경쇄에 있어  $V_L$  유전자 분절 및  $J_L$  유전자 분절은  $V_\lambda$  유전자 분절 및  $J_\lambda$  유전자 분절 또는 IGLV 및 IGLJ라 지칭될 수 있다.

[0102] 중쇄 불변 영역은  $C_H$  또는 IGHC라 지칭될 수 있다. IgM, IgD, IgG1-4, IgE 또는 IgA를 암호화하는  $C_H$  영역 엑손은 각각  $C_\mu$ ,  $C_\delta$ ,  $C_{\gamma 1-4}$ ,  $C_\epsilon$  또는  $C_\alpha$ 라 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 면역글로불린  $\kappa$  또는  $\lambda$  불변 영역은 각각  $C_K$  또는  $C_\lambda$ , 그리고 IGKC 또는 IGLC라 지칭될 수 있다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은 "부분적으로 개과 동물의 것인"이란, 핵산의 가닥 또는 이 핵산 가닥으로부터 발현된 단백질 및 RNA 생성물이 개과 동물 및 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 둘 다의 소정 좌위에서 발견되는 서열에 대응하는 서열을 포함하는 경우를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "부분적으로 개과 동물의 것인"이란, 어떤 동물이 개과 동물 및 개과 동물 이외의 포유동물, 예컨대 설치류의 핵산 서열을 포함하는 경우도 또한 지칭한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산은, 개과 동물 이외의 포유동물 내인성 면역글로불린 좌위의 비암호화 조절 서열 또는 스캐폴드 서열 기반 개과 동물 면역글로불린 H 또는 L 사슬 가변 영역 유전자 분절 및 서열의 암호화 서열을 가진다.

[0104] "~를 기반으로 한(~기반)"이라는 용어가 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 계능의 내인성 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과 관련하여 사용될 때, 이 용어는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열이 포유동물 숙주 세포 계능의 대응 내인성 좌위에 존재하는 경우를 지칭한다. 일 양태에서, "를 기반으로 한(~기반)"이라는 용어는 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열이 숙주 포유동물 내인성 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과 비교적 높은 상동도를 공유하는 경우를 의미한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위 내 비암호화 서열은, 숙주 포유동물의 내인성 좌위에서 발견되는 대응 비암호화 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 상동성을 공유한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위 내 비암호화 서열은 숙주 포유동물의 면역글로불린 좌위로부터 보유된다. 일 양태에서, 개과 동물 암호화 서열은 숙주 포유동물 면역글로불린 좌위의 비조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다. 일 양태에서, 숙주 포유동물은 설치류, 예컨대 래트 또는 마우스이다.

[0105] "비암호화 조절 서열"이란, (i) V(D)J 재조합, (ii) 이소타입 전환, (iii) V(D)J 재조합 후, 전장 면역글로불린 H 또는 L 사슬의 적당한 발현, 그리고 (iv) 예컨대 면역글로불린 H 사슬의 막형 및 분비형을 제조하기 위한 대안적 스플라이싱에 필수적인 것으로 공지된 서열을 지칭한다. "비암호화 조절 서열"은 이하 내인 기원의 서열들, 즉 앤헨서 및 좌위 제어 요소, 예컨대 CTCF 및 PAIR 서열(Proudhon, et al., Adv. Immunol. 128:123-182(2015)); 각각의 내인성 V 유전자 분절에 선행하는 프로모터; 스플라이싱 부위; 인트론; 각각의 V, D 또는 J 유전자 분절에 측접하는 재조합 신호 서열을 추가로 포함할 수 있다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위의 "비암호화 조절 서열"은 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포의 표적화된 내인성 면역글로불린 좌위에서 발견되는 대응 비암호화 서열과 적어도 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 상동성, 그리고 100% 이하의 상동성을 공유한다.

[0106] "스캐폴드 서열"이란, 숙주 세포 계능의 내인성 면역글로불린 좌위에 존재하는 유전자 분절들에 개입된 서열을 지칭한다. 임의의 양태에서, 스캐폴드 서열들 사이에는 기능성 비 면역글로불린 유전자 발현에 필수적인 서열들, 예컨대 ADAM6A 또는 ADAM6B가 끼어들어가 있다. 임의의 양태에서, 스캐폴드 서열은 (적어도 부분적으로) 기타 공급원으로부터 유래되는데, 예를 들어 이 스캐폴드 서열은 합리적으로 디자인된 서열 또는 인공 서열, 개과 동물 계능 면역글로불린 좌위에 존재하는 서열, 또 다른 종의 면역글로불린 좌위에 존재하는 서열 또는 이의 조합일 수 있다. "비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열"이란 어구는 포괄적인(즉 소정 좌위에 존

재하는 비암호화 조절 서열 및 스캐폴드 서열 둘 다를 지칭하는) 의미임이 이해될 것이다.

- [0107] "상동성 표적화 벡터"란 용어는, 상동성 재조합에 의해 포유동물 숙주 세포의 내인성 게놈을 변형시키는데 사용되는 핵산 서열을 지칭하는데; 이러한 핵산 서열은 (i) 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 게놈에 존재하는, 변형될 좌위에 축적하는 대응 내인성 서열에 대해 유의미한 상동성을 보이는 표적화 서열, (ii) 적어도 1개의 서열 특이적 재조합 부위, (iii) 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열, 그리고 (iv) 선택적으로 1개 이상의 선택가능 마커 유전자를 포함할 수 있다. 보통 말하는, 상동성 표적화 벡터는 서열 특이적 재조합 부위를 숙주 세포 게놈의 특정 영역에 도입하는데 사용될 수 있다.
- [0108] "부위 특이적 재조합" 또는 "서열 특이적 재조합"이란, 하기 3가지 이벤트 중 임의의 이벤트, 즉 a) 재조합 부위가 축적하고 있는 예비 선택 핵산의 결실; b) 재조합 부위가 축적하는 예비 선택 핵산 뉴클레오타이드 서열의 전도(inversion); 그리고 c) 상이한 핵산 가닥에 위치하는 재조합 부위에 근접한 핵산 서열의 상호 교환을 포함하는, 양립 가능 재조합 서열("서열 특이적 재조합 부위" 또는 "부위 특이적 재조합 서열"이라 지칭되기도 함) 2개 사이의 DNA 재정렬 과정을 지칭한다. 핵산 분절의 이와 같은 상호 교환은 외인성 핵산 서열을 숙주 세포 게놈으로 도입하기 위한 표적화 전략으로서 이용될 수 있음이 이해될 것이다.
- [0109] "표적화 서열"이란 용어는, 변형될 면역글로불린 좌위 영역에 축적하거나 이에 인접하는, 세포 게놈내 DNA 서열에 상동성인 서열을 지칭한다. 축적하거나 인접하는 서열은 숙주 세포 게놈내 암호화 서열 상류나 하류, 또는 좌위 자체 내부에 존재할 수 있다. 표적화 서열은, 예컨대 ES 세포를 형질감염시키는데 사용되는 재조합 DNA 벡터에 삽입되므로, 숙주 세포 게놈에 삽입될 서열, 예컨대 재조합 부위의 서열에는 벡터의 표적화 서열이 축적한다.
- [0110] 본원에 사용된 바와 같은 "부위 특이적 표적화 벡터"란 용어는, 서열 특이적 재조합 부위, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 좌위, 그리고 선택적으로 선택 가능 마커 유전자를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로서, 재조합효소 매개 부위 특이적 재조합을 이용하여 숙주내 내인성 면역글로불린 좌위를 변형하는데 사용되는 벡터를 지칭한다. 표적화 벡터의 재조합 부위는 변형될 면역글로불린 좌위에 인접한, 숙주 세포의 게놈 서열에 (예컨대 상동성 표적화 벡터를 통해) 삽입된 또 다른 대응 재조합 부위와의 부위 특이적 재조합에 적합하다. 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 서열의, 면역글로불린 좌위내 재조합 부위로의 통합은, 외부로부터 도입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 영역에 의한 내인성 좌위의 치환을 달성한다.
- [0111] 본원에서 "이식유전자(transgene)"이란 용어는, 세포, 구체적으로 포유동물 숙주 동물 세포의 게놈에 인공적으로 삽입되었거나 삽입될 유전 물질을 설명하는데 사용된다. 본원에 사용되는 바와 같은 "이식유전자"란 용어는, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산으로서, 예컨대 조작된 발현 구조체 또는 표적화 벡터의 형태를 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산을 지칭한다.
- [0112] "유전자이식 동물(Transgenic animal)"이란, 자체의 세포 일부에 염색체의 요소로서 존재하거나(즉 자체의 세포 대부분 또는 전부의 게놈 서열 내) 생식 계열 DNA에 안정적으로 통합된 외인성 핵산 서열을 가지는 개과 동물 이외의 동물, 보통은 포유동물을 지칭한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산은 당 분야에 널리 공지된 방법에 따라, 예컨대 숙주 동물의 배 또는 배아 줄기 세포의 유전자 조작에 의해 이러한 유전자이식 동물의 생식 계열에 도입된다.
- [0113] "벡터"란, 자기 복제를 하든 하지 않든 간에 세포를 형질전환시킬 수 있거나 형질감염시키는데 사용될 수 있는 플라스미드 및 바이러스 및 임의의 DNA 분자 또는 RNA 분자를 포함한다.
- [0114] 본원 및 첨부된 특허청구의 범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태를 가리키는 "하나의(a)", "한(an)" 및 "본(the)"이란 용어는, 문맥 중 명백히 명시되어 있지 않는 한, 복수의 대상을 포함함에 주목한다. 그러므로 예컨대 "하나의 좌위"가 가리키는 대상은 1개 이상의 좌위를 지칭하고, "본 방법"이 가리키는 대상은 당 업자들에게 공지된 단계들 및 방법들과 동등한 단계들 및 방법들을 가리키는 대상을 포함하는 식이다.
- [0115] 본원에 사용된 바와 같은 "또는"이란 용어는, 단지 대안을 가리키는 것으로 명백히 명시되어 있지 않거나 또는 대안은 상호 배타적인 한, "및/또는"을 의미할 수 있다. "을 포함하는", "을 포함하다" 및 "~에 포함된"이란 용어들은 제한적인 용어가 아니다.
- [0116] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술 용어 및 과학 용어 모두는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본원에 언급된 간행물 모두는 본원에 기재된 발명과 연계하여 사용될 수 있는 디바이스, 제제 및 방법을 기재 및 개시하기 위해 참고문헌으로 인용되어 있다.

- [0117] 어떤 값들의 범위가 제공되는 경우, 해당 범위의 상한치 및 하한치 사이에 있는 각각의 값, 기타 임의의 진술된 값, 또는 진술된 해당 범위 사이에 있는 값은 본 발명에 포함됨이 이해된다. 이처럼 더 좁은 범위의 상한치 및 하한치는 진술된 범위내 특별히 배제된 임의의 한계치에 따라서 독립적으로 더 좁은 범위에 포함될 수 있다. 진술된 범위가 상한치 및 하한치 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 여기에 포함된 상한치 및 하한치 중 어느 하나를 배제한 범위도 또한 본 발명에 포함된다.
- [0118] 본원에 기재된 기술의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 당 분야의 실무자들의 기술 범위 내에 있는 종래의 기술과 유기 화학, 중합체 기술, 분자생물학(재조합체 기술 포함), 세포 생물학, 생화학 및 서열결정 기술에 관한 기재를 이용할 수 있다. 이러한 종래 기술은 중합체 어레이 합성, 폴리뉴클레오티드의 혼성화 및 결찰, 중합효소 연쇄 반응, 그리고 표지를 이용한 혼성화 검출을 포함한다. 적합한 기술에 관한 구체적인 예시는 본원의 실시예를 참조로 들 수 있다. 그러나, 기타 균등한 종래 절차도 물론 사용될 수 있다. 이러한 종래 기술 및 그에 관한 설명은 표준 실험 매뉴얼, 예컨대 모두 모든 목적을 위해 전체로서 참고문헌으로 인용되어 있는 문헌 [Green, et al., Eds.(1999), Genome Analysis: A Laboratory Manual Series(Vols. I-IV); Weiner, Gabriel, Stephens, Eds.(2007), Genetic Variation: A Laboratory Manual; Dieffenbach and Veksler, Eds.(2007), PCR Primer: A Laboratory Manual; Bowtell and Sambrook(2003), DNA Microarrays: A Molecular Cloning Manual; Mount(2004), Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis; Sambrook and Russell(2006), Condensed Protocols from Molecular Cloning: A Laboratory Manual; 및 Sambrook and Russell(2002), Molecular Cloning: A Laboratory Manual(모두 Cold Spring Harbor Laboratory Press 출판); Stryer, L.(1995) Biochemistry(4th Ed.) W.H. Freeman, New York N.Y.; Gait, "Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach" 1984, IRL Press, London; Nelson and Cox(2000), Lehninger, Principles of Biochemistry 3.sup.rd Ed., W. H. Freeman Pub., New York, N.Y.; 및 Berg et al.(2002) Biochemistry, 5.sup.th Ed., W.H. Freeman Pub., New York, N.Y.]에서 찾아볼 수 있다.
- [0119] 상세한 설명
- [0120] 하기 설명에는, 본 발명에 대한 더욱 철저한 이해를 제공하기 위한 구체적 세부사항 다수가 제시된다. 그러나 본 발명이 이와 같은 구체적 세부사항 1가지 이상이 없이도 실시될 수 있음은 업자에게 명백할 것이다. 다른 경우, 널리 공지된 특징과 당 업자에게 널리 공지된 절차는 본 발명이 불명료해지지 않도록 기재되지 않았다.
- [0121] 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 또는 경쇄 좌위를 포함하는 게놈을 가지는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 본원에 기재되어 있다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자 분절 1개 이상을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 분절 1개 이상을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 분절 1개 이상을 포함한다.
- [0122] 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역에 대한 암호화 서열과, 포유동물 숙주 게놈의 면역글로불린 좌위에 존재하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열, 예컨대 숙주 포유동물이 마우스일 때에는 마우스 게놈 비암호화 서열을 포함하고, 외부에서 도입된 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 핵산 서열을 포함하는 개과 동물 이외의 포유동물 세포가 제공된다. 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역 유전자 분절에 대한 암호화 서열 1개 이상은 포유동물 숙주 게놈의 면역글로불린 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 대응하는 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다. 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역 유전자 분절에 대한 암호화 서열은 설치류 또는 마우스 면역글로불린 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다.
- [0123] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 합성된 것으로서, 내인성 숙주의 조절 요소의 제어하에 있는 개과 동물  $V_H$ , D, 또는  $J_H$  또는  $V_L$  또는  $J_L$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 포유동물 숙주 게놈의 면역글로불린 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열과 대응하는, 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_H$ , D, 또는  $J_H$  또는  $V_L$  또는  $J_L$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.
- [0124] 외인성으로 도입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 ES 세포를 제조하기 위한 방법도 또한 제공되는데, 여기서 제조된 유전자이식 설치류는  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다 더 많은,  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 생산할 수 있다.

- [0125] 본원에 기재된 구조체와 방법에 의해 해결되는 항원 특이적 개과 동물 항체를 생산할 수 있는, 개과 동물이 아닌 포유동물, 예컨대 유전자이식 마우스 또는 래트가 제조될 때, 이하와 같은 난관들, 즉
- [0126] 1. 90%  $\kappa$  경쇄를 우선적으로 사용하는 유기체, 예컨대 마우스 또는 래트에서  $\lambda$  :  $\kappa$  경쇄 선호도 비, 90 : 10을 어떻게 달성할 지;
- [0127] 2. 마우스  $\lambda$  좌위가 단지 3개의 기능성  $V_\lambda$  유전자 분절을 함유할 때, 마우스 B 세포가 다수의 개  $V_\lambda$  유전자 분절을 발현할 수 있는지 여부[여기서 개  $\lambda$  좌위는 적어도 70개의 기능성 특유  $V_\lambda$  유전자 분절을 함유함];
- [0128] 3. a. 마우스  $\lambda$  경쇄 좌(loci) 좌위가  $V_\lambda$  유전자 분절(들),  $J_\lambda$  유전자 분절(들) 및  $C_\lambda$  엑손(들) 클러스터 2개:
- [0129] i.  $V_{\lambda 2}$ - $V_{\lambda 3}$ - $J_{\lambda 2}$ - $C_{\lambda 2}$ ;
- [0130] ii.  $V_{\lambda 1}$ - $J_{\lambda 3}$ - $C_{\lambda 3}$ - $J_{\lambda 1}$ - $C_{\lambda 1}$ ;
- [0131] 을 함유하고;
- [0132] b. 개  $\lambda$  좌위가  $J_\lambda$ - $C_\lambda$  클러스터 상류 탠덤  $V_\lambda$  유전자 분절을 함유할 때,
- [0133] 마우스  $\lambda$  경쇄 좌 좌위 및 개  $\lambda$  경쇄 좌 좌위간 구조적 차이의 관점에서 개과 동물 이외의 포유동물, 예컨대 마우스에서 개과 동물  $V_\lambda$ 의 발현 및 선호도를 어떻게 향상시킬지; 그리고
- [0134] 4. 개과 동물 IgD가 기능성이 아니고, IgM과 IgD는 마우스 B 세포 및 래트 B 세포에서 대안적으로 스플라이싱된 형태로서 공동발현된다는 사실이 고려되었을 때, 만일 마우스 IgD가 개  $V_H$ 를 보유한 채 함께 발현되면, 마우스 B 세포가 정상적으로 발달할 수 있을지 여부
- [0135] 를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아닌 난관들이 다수 존재한다.
- [0136] 마우스 및 개에서의 면역글로불린 좌위
- [0137] 체액성 면역계에서는 V(D)J 재조합이라 칭하여지는 과정에 의해 IGH 및 IGL 사슬 유전자 좌위의 조합 및 접합 다양성에 따라 다양한 항체 레퍼토리가 생산된다. B 세포 발달 중 첫 번째로 발생하는 재조합 이벤트는 중쇄 좌위의 D 유전자 분절 1개 및  $J_H$  유전자 분절 1개 사이에서 일어나며, 이때 이 유전자 분절 2개 사이의 DNA는 결실된다. 이러한 D- $J_H$  재조합 이후에는 새로 형성된  $DJ_H$  복합체 상류 영역으로부터 유래한  $V_H$  유전자 분절 1개가 연결되고, 그 결과 재정렬된  $V_HDJ_H$  엑손이 형성된다. 새로 형성된  $V_HDJ_H$  엑손의 재조합된  $V_H$  유전자 분절 및 D 유전자 분절간 기타 서열 모두는 각각의 B 세포 게놈으로부터 결실된다. 이처럼 재정렬된 엑손은 궁극적으로 L-사슬 폴리펩티드와 연관된 H-사슬 폴리펩티드 가변 영역으로서 B 세포 표면에 발현되고, 그 결과 B 세포 수용체(BCR)가 생성된다.
- [0138] 마우스의 경쇄 레퍼토리는 유전자 재정렬 순서에 따라 형상화될 것으로 여겨진다. 두 염색체상 IGK 경쇄 좌위는 처음에  $V_\kappa$ - $J_\kappa$  재정렬을 수행한 다음, 두 염색체중 어느 하나의 IGL 경쇄 좌위는  $V_\lambda$ - $J_\lambda$  재조합에 대해 수용적일 것으로 여겨진다. 만일 첫 번째  $\kappa$  재정렬이 비생산적이면, 수용체 편집(receptor editing)이라 공지된 과정에서 추가의 2차 재정렬 라운드가 진행될 수 있다(Collins and Watson. (2018) "Immunoglobulin light chain gene rearrangements, receptor editing and the development of a self-tolerant antibody repertoire". Front. Immunol. 9:2249).  $\kappa$  사슬 좌위의 순차적 재정렬 과정은, 재조합 가능성이 모두 소진될 때까지, 염색체 1개 상에서 계속될 수 있다. 그 다음, 재조합은 두 번째  $\kappa$  염색체상에서 진행될 것이다. 다수 회차의 재정렬 라운드 이후 두 번째 염색체상에서 생산적인 재정렬 달성에 실패하게 되면,  $\lambda$  좌위에서의 재정렬이 후속될 것이다(Collins and Watson(2018) "Immunoglobulin light chain gene rearrangements, receptor editing and the development of a self-tolerant antibody repertoire." Front. Immunol. 9:2249).
- [0139] 이러한 경쇄 재정렬의 우선적 순서는 마우스에서 경쇄 레퍼토리를 만들 것으로 여겨진다( $\kappa$  90% 초과, 그리고  $\lambda$  10% 미만). 그러나 개 면역계의 면역글로불린에는  $\lambda$  경쇄 선호도가 우세하게 되는데,  $\lambda$  대  $\kappa$  = 적어도 90% 대 10% 미만으로 추산되었다(Arun et al.(1996) Immunohistochemical examination of light-sash expression( $\lambda/\kappa$ ratio) in canine, feline, equine, bovine and porcine plasma cells." Zentralbl



Veterinarmed A. 43(9):573-6).

- [0140] 마우스 및 개과 동물 Ig 좌위는 이 좌위가 함유하는 특징의 수의 측면에서, 그리고 이 좌위의 암호화 영역이 V(D)J 재조합에 의해 어떻게 다변화되는지의 측면에서 매우 복잡하지만; 이러한 복잡성은 각각의 가변 영역 유전자 분절 구조의 기본적 세부사항까지 확대되지는 않는다. V, D 및 J 유전자 분절은 조성 및 조직의 면에서 매우 균일하다. 예를 들어 V 유전자 분절은 번역글로불린 좌위에 본질적으로 불변의 순차적 방식으로 정렬되는 이하와 같은 특징들, 즉 짧은 전사 프로모터 영역(길이 600 bp 미만), 항체 사슬에 대한 신호 펩티드 다수와 5' UTR을 암호화하는 엑손; 인트론; 항체 사슬 및 다수의 항체 가변 도메인의 신호 펩티드 중 소형 부분을 암호화하는 엑손; 및 V(D)J 재조합에 필요한 3' 재조합 신호 서열을 가진다. 마찬가지로 D 유전자 분절은 이하와 같은 필수 및 불변의 특징들, 즉 5' 재조합 신호 서열, 암호화 영역 및 3' 재조합 신호 서열을 가진다. J 유전자 분절은 이하와 같은 필수 및 불변의 특징들, 즉 5' 재조합 신호 서열, 암호화 영역 및 3' 스플라이싱 공여 서열을 가진다.
- [0141] 개과 동물 게놈  $V_H$  영역은 개과 동물 8번 염색체 1.46 Mb 영역에 대해 맵핑되었을 때 대략 39개의 기능성  $V_H$  유전자 분절, 6개의 기능성 D 유전자 분절 및 5개의 기능성  $J_H$  유전자 분절을 포함한다. RSS의 비규범적 헵타머로 말미암아, 기능성을 가지지 않는 것으로 여겨지는 다수의  $V_H$  위유전자 및 1개의  $J_H$  유전자 분절(IGHJ1) 및 1개의 D 유전자 분절(IGHD5)도 또한 존재한다. (이러한 유전자 분절은 "개방 해독틀(Open Reading Frame; ORF)"이라 지칭된다). 도 12a는 내인성 개과 동물 IGH 좌위(1201)의 개략도뿐 아니라, IGHC 영역(1202)의 확대도를 제공한다.  $V_H$  유전자 분절(1203), D 유전자 분절(1204) 및  $J_H$  유전자 분절(1205)을 포함하는 개과 동물 번역글로불린 중쇄 가변 영역 좌위는 불변 영역 유전자(1206) 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 모든 기능성 유전자를 가지는데, 단 2개의 위유전자(IGHV3-4 및 IGHV1-4-1)는 역전사 방향으로 존재한다(보이지 않음). 전사 인핸서(1207) 및  $\mu$  전환 영역(1208)은  $J_H$ -C $\mu$  인트론내에 위치한다. 문헌[Martin et al.(2018) Comprehensive annotation 및 evolutionary insights into the canine(*Canis lupus familiaris*) antigen receptor loci. Immunogenetics. 70:223-236]을 참조한다. IGHC 유전자들 가운데, C $\delta$ (1210)는 비기능성인 것으로 여겨진다. 더욱이, 개과 동물 IgG1(1212), IgG2(1213), IgG3(1211) 및 IgG4(1214)를 암호화하는 것으로 동정된 cDNA 클론이 단리되었지만[Tang, et al.(2001) "Cloning and characterization of cDNAs encoding four different canine immunoglobulin  $\gamma$  chains." Vet. Immunol. and Immunopath. 80:259 PMID 11457479], 오로지 IgG2 불변 영역 유전자만이 8번 염색체상 개과 동물 IGHC 좌위에 대해 물리적으로 맵핑되었다. C $\mu$ (1209), C $\epsilon$ (1215) 및 C $\alpha$ (1216)의 기능성 형태도 또한 물리적으로 맵핑되었다.
- [0142] 개과 동물 IGHC의 서열은 표 4에 제시되어 있다.
- [0143] 개과 동물 IGL 좌위는 개과 동물 26번 염색체에 대해 맵핑되었던 한편, 개과 동물 IGK 암호화 영역은 개과 동물 17번 염색체에 대해 맵핑되었다. 도 12b 및 도 12c는 각각 내인성 개과 동물 IGL 및 IGK 좌위의 개략도를 제공한다.
- [0144] 개과 동물 IGKC 및 IGLC의 서열은 표 4에 제시되어 있다.
- [0145] 개과 동물  $\lambda$  좌위(1217)는 크기가 크고(2.6 Mbp),  $V_\lambda$  유전자(1218)가 162개이며, 이중 적어도 76개는 기능성이다. 개과 동물  $\lambda$  좌위는 또한 9개의 탠덤 카세트 또는 J-C 단위를 포함하되, 단 이것들 각각은  $J_\lambda$  유전자 분절 및 C $\lambda$  엑손(1219)을 함유한다. 문헌[Martin et al.(2018) "Comprehensive annotation and evolutionary insights into the canine(*Canis lupus familiaris*) antigen receptor loci." Immunogenetics. 70:223-236]을 참조한다.
- [0146] 개과 동물  $\kappa$  좌위(1220)는 크기가 작으며(400 Kbp), 기능성  $V_\kappa$  유전자 분절중 8개는  $J_\kappa$  유전자 분절(1223) 및 C $\kappa$  엑손(1224)의 상류에 위치하고(1222), 5개는 그 하류(1226)에 위치한다는 점에서 일반적이지 않은 구조를 가진다. 개과 동물 상류  $V_\kappa$  영역은 기능성 유전자 분절 모두를,  $J_\kappa$  유전자 분절 및 C $\kappa$  엑손의 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 가지되, 단 위유전자 2개(IGKV3-3 및 IGKV7-2) 및 ORF 1개(IGKV4-1)는 역 전사 방향으로 존재한다(보이지 않음). 개과 동물 하류  $V_\kappa$  영역은 기능성 유전자 분절 모두를,  $J_\kappa$  유전자 분절 및 C $\kappa$  엑손의 전사 방향과 반대인 전사 방향으로 가지고, 위유전자를 6개 포함한다. 리보스 5-인산염 이소머라아제 A(RPIA) 유전자(1225)는 또한 하류  $V_\kappa$  영역, 즉 C $\kappa$ 와 IGKV2S19 사이에서 발견된다. 문헌[Martin et al.(2018)

"Comprehensive annotation and evolutionary insights into the canine(*Canis lupus familiaris*) antigen receptor loci." Immunogenetics. 70:223-236]을 참조한다.

[0147] 마우스 면역글로불린  $\kappa$  좌위는 6번 염색체상에 위치한다. 도 1b는 내인성 마우스 IGK 좌위의 개략도를 제공한다. IGK 좌위(112)는 3300 Kbp에 걸쳐 존재하고, 연결( $J_{\kappa}$ ) 유전자 분절(114) 5개와 및 불변( $C_{\kappa}$ ) 유전자(115) 1개의 상류에 위치하는 것으로서, 100개를 초과하는 가변  $V_{\kappa}$  유전자 분절(113)을 포함한다. 마우스  $\kappa$  좌위는  $\kappa$  재정렬을 활성화하고,  $\kappa$  대  $\lambda$ 의 효율적 재정렬이 초기에, 또는 더 많이 유지되도록 돕는 인트론 인핸서( $iE_{\kappa}$ , 116)를  $J_{\kappa}$  및  $C_{\kappa}$  사이에 포함한다[Inlay et al.(2004) "Important Roles for E Protein Binding Sites within the immunoglobulin  $\kappa$  chain intronic enhancer in activating  $V_{\kappa}J_{\kappa}$  rearrangement." J. Exp. Med. 200(9):1205-1211]. 또 다른 인핸서인 3' 인핸서(3'E $_{\kappa}$ , 117)는  $C_{\kappa}$  엑손의 9.1 Kb만큼 하류에 위치하며,  $\kappa$  재정렬 및 전사에도 연루되어 있는데;  $iE_{\kappa}$  및 3' E $_{\kappa}$  둘 다가 결여된 돌연변이 마우스는  $\kappa$  좌위에서  $V_{\kappa}J_{\kappa}$  재정렬이 일어나지 않는다[Inlay et al.(2002) "Essential roles of the kappa light chain intronic enhancer 및 3' enhancer in kappa rearrangement and demethylation." Nature Immunol. 3(5):463-468]. 그러나, 예를 들어 네오마이신 내성 유전자를 삽입함으로써  $iE_{\kappa}$ 를 파괴하는 것은 또한 대부분의  $V_{\kappa}J_{\kappa}$  재정렬을 막는데 충분하다[Xu et al.(1996) "Deletion of the Ig $\kappa$  Light Chain Intronic Enhancer/Matrix Attachment Region Impairs but Does Not Abolish  $V_{\kappa}J_{\kappa}$  Rearrangement"].

[0148] 마우스 면역글로불린  $\lambda$  좌위는 16번 염색체상에 위치한다. 도 1c는 내인성 마우스 IGL 좌위(118)의 개략도를 제공한다. 마우스 면역글로불린  $\lambda$  좌위의 조직은 마우스 면역글로불린  $\kappa$  좌위의 조직과 상이하다. 이 좌위는 240 kb에 걸쳐 존재하며, 기능성 가변( $V_{\lambda}$ ) 유전자 분절 3개(IGLV2, 119; IGLV3, 120 및 IGLV1, 123), 그리고  $V_{\lambda}$  유전자 분절이 가변적 개수만큼의 J-C 탠덤 카세트로부터 상류(5')에 위치하는,  $\lambda$  연결( $J_{\lambda}$ ) 유전자 분절 및 불변( $C_{\lambda}$ ) 유전자 분절의 탠덤 카세트 3개(IGLJ2, 121; IGLC2, 122; IGLJ3, 124; IGLC3, 125; IGLJ1, 126; IGLC1, 127)를 포함하는 클러스터 2개가 있다. 좌위는 또한 전사 인핸서 3개( $E_{\lambda 2-4}$ , 128;  $E_{\lambda}$ , 129;  $E_{\lambda 3-1}$ , 130)를 함유한다.

[0149] 본원에 기재된 핵산 서열로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산 서열은 숙주 내에서 효율적인 항체 생성 및 항원 인지를 촉진하도록 도와주고, 숙주 계놈(예컨대 설치류 계놈)의 개입 서열에서 발견될 수 있는 조절 서열 및 기타 요소를 보유함과 아울러, 유전자이식 동물이 개과 동물  $V_H$  또는  $V_L$  영역을 포함하는 중쇄 또는 경쇄 레퍼토리를 생산하도록 허용한다.

[0150] 일 양태에서, 합성 또는 재조합 생산된, 부분적으로 개과 동물의 것인 핵산은 면역글로불린  $V_H$ ,  $V_{\lambda}$  또는  $V_{\kappa}$  좌위, 또는 몇몇 양태에서는 이의 조합의 개과 동물 이외의 동물의 비암호화 조절 서열 또는 스캐폴드 서열과 개과 동물 암호화 서열 둘 다를 포함하도록 조작된다.

[0151] 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역을 가지는 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는, 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 설치류 중쇄 면역글로불린 좌위의  $V_H$  좌위에 삽입함으로써 제조될 수 있다. 또 다른 양태에서, 개과 동물 가변 영역을 가지는 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는, 개과 동물  $V_L$  유전자 분절 암호화 서열 1개 이상을 설치류 경쇄 면역글로불린 좌위의  $V_L$  좌위에 삽입함으로써 제조될 수 있다.

[0152] 경쇄 좌위 2개( $\kappa$  및  $\lambda$ )가 존재함은, 개과 동물 가변 영역을 가지는 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포를 제조하기 위해 다양한 경쇄 삽입 조합, 예컨대 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  또는  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 설치류  $V_{\lambda}$  좌위에 삽입하는 것, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\kappa}$  또는  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 설치류  $V_{\kappa}$  좌위에 삽입하는 것, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  또는  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 설치류  $V_{\kappa}$  좌위에 삽입하는 것, 그리고 1개 이상의 개과 동물  $V_{\kappa}$  또는  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 설치류  $V_{\lambda}$  좌위에 삽입하는 것(이에 한정되는 것은 아님)이 이루어질 수 있음을 의미한다.

[0153] 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린을 발현하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포의 선택과 발달은, 마우스에 의해 생산되는 경쇄의 90% 초과한 만큼은  $\kappa$  이고, 10% 미만만큼은  $\lambda$  인 반면에, 개에 의해 생산되는

경쇄의 90% 초과한 만큼은  $\lambda$ 이고, 10% 미만만큼은  $\kappa$ 라는 사실과, 개과 동물 면역글로불린  $\lambda$  좌위는 크고, 100개를 초과하는  $V_{\lambda}$  유전자 분절을 포함하는 반면, 마우스 면역글로불린  $\lambda$ 는 단지 3개의 기능성  $V_{\lambda}$  유전자 분절을 포함한다는 사실로 인해 복잡해진다.

[0154] 마우스는 주로  $\kappa$  LC 함유 항체를 생산하므로, 유전자이식 설치류에 의해  $\lambda$  LC를 함유하고 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 생산을 증가시키기 위한 합리적 방법 1가지는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  또는  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 설치류  $\kappa$  좌위에 삽입하는 것일 것이다. 그러나 이하 실시예 9에 보인 바와 같이, 개과 동물  $V_{\lambda}$  영역 엑손과 설치류  $C_{\kappa}$  영역 엑손을 커플링(coupling)하는 것은, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린의 시험관내 차선 발현을 초래한다.

[0155] 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현할 수 있는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 본원에 제공되는데, 여기서 유전자이식 설치류는  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 더 많이 생산하거나 생산할 가능성이 더 크다. 이론에 의해 국한되지 않기를 바랄 때,  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 더 많이 생산하거나 생산할 가능성이 더 많은 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는 치료제 개발을 위한 더 광범위한 항체 레퍼토리를 형성할 것이라 여겨진다.

[0156] 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 경쇄 좌위를 포함하는 게놈을 가지는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 본원에 제공된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 경쇄 좌위는 개과 동물 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 분절을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인을 포함하는 면역글로불린을 발현할 수 있다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물 가변 도메인 및 설치류 불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 설치류  $\lambda$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인 및 설치류  $\kappa$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현한다.

[0157] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 더 많이 생산하거나 생산할 가능성이 더 크다. 일 양태에서,  $\kappa$  경쇄 생산 세포보다 더 많은  $\lambda$  경쇄 생산 세포가 단리될 가능성이 있는 유전자이식 설치류가 제공된다. 일 양태에서,  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 그리고 약 100% 이하 생산하는 유전자이식 설치류가 제공된다. 일 양태에서,  $\kappa$  경쇄를 가지는 면역글로불린보다  $\lambda$  경쇄를 가지는 면역글로불린을 생산할 가능성이 더 큰, 유전자이식 설치류 세포 또는 그 자손이 제공된다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 세포 또는 그 자손은  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린을 생산할 확률을 적어도 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%, 그리고 약 100% 이하이다. 일 양태에서, 내인성 설치류 경쇄 면역글로불린 좌위가 결실되었으며, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 경쇄 면역글로불린 좌위로 치환된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류는 마우스이다.

[0158] 면역글로불린 경쇄 좌위

[0159] 일 양태에서, 재조합적으로 생산된 것으로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위를 포함하는 게놈을 가지는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 경쇄 가변 영역( $V_L$ ) 좌위이다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 또는 1개 이상의 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 또는 1개 이상의 개과 동물  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 설치류 불변 도메인 유전자 또는 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 설치류  $C_{\lambda}$  유전자 또는 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 설치류  $C_{\kappa}$  유전자 또는 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 내인성 설치류 경쇄 면역글로불린 좌위는 불활성화되었다. 일 양태에서, 내인성 설치류 경쇄 면역글로

불린 좌위는 결실되었고, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환되었다.

- [0160] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 설치류  $\lambda$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인 및 설치류  $\kappa$  불변 도메인을 포함하는 면역글로불린 경쇄를 발현한다.
- [0161] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 적어도 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개 및 76개 이하의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 및 100% 이하로 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0162] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈에서 발견된  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈에서 발견되는  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 75%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0163] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0164] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 적어도 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 그리고 14개 이하의 개과 동물  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0165] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈에서 발견되는  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 개과 동물  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈에서 발견되는  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 75%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0166] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_L$  좌위를 포함한다.
- [0167] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_L$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드



서열과 개과 동물  $V_\lambda$  또는  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 번역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위로부터 유래한다. 일 양태에서, 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 좌위로부터 유래한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 설치류 번역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 번역글로불린 좌위는 1개 이상의 설치류 번역글로불린  $\lambda$  불변 영역( $C_\lambda$ ) 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 번역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열과, 1개 이상의 설치류 번역글로불린  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 설치류 번역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열 1개 이상과 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.

[0168] 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_\lambda$  또는  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_\lambda$  또는  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열과, 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 1개 이상의 설치류 번역글로불린  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 좌위는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 1개 이상의 설치류 번역글로불린  $C_\lambda$  암호화 서열, 그리고 개과 동물  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.

[0169] 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은, 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  유전자 상류에 위치하는 1개 이상의  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 상류에 위치한다. 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은, 1개 이상의 설치류 램다  $C_\lambda$  유전자 상류에 위치하는 1개 이상의  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 상류에 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 위치한다.

[0170] 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열, 1개 이상의 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열, 그리고 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  유전자를 포함한다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열, 1개 이상의 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  영역 유전자를 포함하는데, 여기서 이  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  영역 유전자는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된다. 일 양태에서, 조작된 번역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열, 1개 이상의 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  유전자를 포함하는데, 단 이  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 이 설치류( $C_\lambda$ ) 영역 유전자는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다.

[0171] 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  유전자 상류에 위치하는 1개 이상의  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 상류에 위치하는데, 단 이  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  유전자는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된다. 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  유전자의 상류에 위치하는 1개 이상의  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 상류에 위치하는데, 단 이  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  유전자는 설치류 번역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다.

[0172] 일 양태에서, 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열은 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$ , 또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열로부터 선택된다.

[0173] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공되는데, 단 여기서 조작된 번역글로불린 좌위는, 1개

이상의 설치류  $V_k$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 설치류  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열이 결실된 후, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열로 각각 치환되었고, 이 좌위의 설치류  $C_k$  암호화 서열이 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$ , 또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열로 치환된, 설치류 면역글로불린  $\kappa$  좌위를 포함한다.

[0174] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 J-C 단위를 포함하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  유전자를 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 J-C 단위를 포함하는데, 여기서 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  영역 암호화 서열을 포함하고,  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개 이상의 J-C 단위를 포함하는데, 단 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함하고,  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다.

[0175] 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 J-C 단위의 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 상류에 위치하고, 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  유전자를 포함한다. 일 양태에서, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열은 1개 이상의 J-C 단위의 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 상류에 위치하고, 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 J-C 단위 상류에 위치하는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하고, 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함하고, 이  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에 삽입된다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 1개 이상의 J-C 단위 전사 방향과 동일한 전사 방향으로 상류에 포함하는데, 여기서 각각의 J-C 단위는 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함하고, 이  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 및 J-C 단위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된다. 일 양태에서, 설치류  $C_\lambda$  암호화 서열은 설치류  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$ , 또는  $C_{\lambda 3}$  암호화 서열로부터 선택된다.

[0176] 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_k$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린 경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_k$  또는  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위로부터 유래한다. 일 양태에서, 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위로부터 유래한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위 유래 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개의 설치류 면역글로불린  $C_k$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 설치류 면역글로불린  $C_\lambda$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열 및 1개의 설치류 면역글로불린  $C_k$  암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류  $\kappa$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 1개의 설치류 면역글로불린  $C_k$  암호화 서열

및 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 조작된 면역글로불린 좌위는 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 영역 유전자 좌위의 설치류 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 1개의 설치류 면역글로불린  $C_k$  암호화 서열 및 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.

[0177] 이론에 국한되기를 바라지 않을 때, 내인성 설치류  $\kappa$  경쇄 좌위를 불활성화하거나 비기능성으로 만드는 것은 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로부터의  $\lambda$  경쇄 면역글로불린 발현을 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 이는,  $\kappa$  경쇄 좌위가 생식계열에서 불활성화된 종래의 마우스와는 다른 경우로 보였다[Zon, et al.(1995) "Subtle differences in antibody responses and hypermutation of  $\lambda$  light chains in mice with a disrupted  $\kappa$  constant region." Eur. J. Immunol. 25:2154-2162]. 일 양태에서, 내인성 설치류  $\kappa$  경쇄 좌위를 불활성화하거나 비기능성으로 만드는 것은, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 생산되는  $\kappa$  경쇄를 포함하는 면역글로불린 양 대비  $\lambda$  경쇄를 포함하는 면역글로불린의 상대량을 증가시킬 수 있다.

[0178] 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위가 결실, 불활성화 또는 비기능성으로 만들어진 유전자 이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위는 이하의 작업, 즉 모든 내인성 설치류  $V_k$  유전자 분절 암호화 서열의 결실 또는 돌연변이; 모든 내인성 설치류  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열의 결실 또는 돌연변이; 내인성 설치류  $C_k$  암호화 서열의 결실 또는 돌연변이; 내인성 인트론  $\kappa$  인핸서( $iE_k$ ) 및 3' 인핸서 서열( $3'E_k$ )의 결실, 돌연변이 또는 파괴 중 1개 이상 또는 이의 조합 작업에 의해 불활성화되거나 비기능성으로 만들어진다.

[0179] 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인이 결실되거나, 불활성화되거나 또는 비기능성으로 만들어진 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 내인성 설치류 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 가변 도메인은 이하의 작업, 즉 모든 내인성 설치류  $V_k$  유전자 분절의 결실 또는 돌연변이; 모든 내인성 설치류  $J_k$  유전자 분절의 결실 또는 돌연변이; 모든 내인성 설치류  $C_k$  암호화 서열의 결실 또는 돌연변이 또는 이의 조합 작업에 의해 불활성화되거나 비기능성으로 만들어진다.

[0180] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 설치류 조절 또는 스캐폴드 서열, 예컨대 인핸서, 프로모터, 스플라이싱 부위, 인트론, 재조합 신호 서열 및 이의 조합(이에 한정되는 것은 아님)을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 설치류  $\lambda$  조절 또는 스캐폴드 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 설치류  $\kappa$  조절 또는 스캐폴드 서열을 포함한다.

[0181] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 유전자 발현을 구동하는 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $\kappa$  V-영역 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $\lambda$  V-영역 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $V_k$ 에서  $J_k$ 로의 유전자 분절 재정렬 이후에 생성된 1개 이상의  $\lambda$  LC 유전자 암호화 서열 발현을 구동하는  $\lambda$  V-영역 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $V_k$ 에서  $J_k$ 로의 유전자 분절 재정렬 이후에 생성된 1개 이상의  $\kappa$  LC 유전자 암호화 서열 발현을 구동하는  $\lambda$  V-영역 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $V_k$ 에서  $J_k$ 로의 유전자 분절 재정렬 이후에 생성된 1개 이상의  $\lambda$  LC 유전자 암호화 서열의 발현을 구동하는  $\kappa$  V-영역 프로모터를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는  $V_k$ 에서  $J_k$ 로의 유전자 분절 재정렬 이후에 생성된 1개 이상의  $\kappa$  LC 유전자 암호화 서열 발현을 구동하는  $\kappa$  V-영역 프로모터를 포함한다.

[0182] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의 인핸서를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 마우스  $\kappa$   $iE_k$  또는  $3'E_k$  인핸서를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의  $V_k$  또는  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열 및 마우스  $\kappa$   $iE_k$  또는  $3'E_k$  인핸서를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1개 이상의  $V_k$  또는  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열 및  $\kappa$   $iE_k$  또는  $3'E_k$  인핸서를 포함한다.

[0183] 면역글로불린 중쇄 좌위

[0184] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포는 재조합에 의해 제조된, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역

글로불린 중쇄 가변 영역( $V_H$ ) 좌위를 포함하는 게놈을 가진다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역 글로불린 가변 영역 좌위는 1개 이상의 개과 동물  $V_H$ , D 또는  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 가변 영역 좌위는 1개 이상의 설치류 불변 도메인( $C_H$ ) 유전자 또는 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 내인성 설치류 중쇄 면역글로불린 좌위는 불활성화되었다. 일 양태에서, 내인성 설치류 중쇄 면역글로불린 좌위는 결실되었으며, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 중쇄 면역글로불린 좌위로 치환되었다.

[0185] 일 양태에서, 합성 H 사슬 DNA 분절은 정상적인 VDJ 재정렬을 조절하는데 연루된 것으로서, 음성 생식능에 필요한 ADAM6A 또는 ADAM6B 유전자, 중쇄 유전자간 제어 영역 1 유래 CTCF 결합 부위 및 Igh 좌위 수축에 연루된 Pax-5-활성화 유전자간 반복부(PAIR) 요소(Proudhon, et al., Adv. Immunol., 128:123-182(2015)) 또는 이의 다양한 조합을 함유한다. 이처럼 마우스 IGH 좌위내 내인성 비암호화 조절 및 스캐폴드 서열 위치는, (좌 → 우) 약 100개의 기능성 중쇄 가변 영역 유전자 분절(101); VDJ 재조합을 위한 IGH 좌위 수축에 연루된 PAIR, 즉 Pax-5 활성화 유전자간 반복부(102); 음성 생식능에 필요한 ADAM6A 또는 ADAM6B, 디스인테그린 및 메탈로캡티다 아제 도메인 6A 유전자(103); 프리-D 영역, 즉 가장 원거리에 있는  $D_H$  유전자 분절 상류 21609 bp 단편, IGHD-5 D(104);  $V_H$  유전자 분절 선호도를 조절하는 CTCF 고립유전자 부위(insulator site)를 함유하는 인테그린 제어 영역 1(IGCR1)(106); D, 즉 다양성 유전자 분절(마우스 종에 따라 10개 ~ 15개)(105); 4개의 연결  $J_H$  유전자 분절(107);  $E_H$ , 즉 VDJ 재조합에 연루된 인트론 인헨서(108);  $S_H$ , 즉 이소타입 전환을 위한  $\mu$  전환 영역(109); 8개의 중쇄 불변 영역 유전자, 즉  $C_H\mu$ ,  $C_H\delta$ ,  $C_H\gamma 3$ ,  $C_H\gamma 1$ ,  $C_H\gamma 2b$ ,  $C_H2\gamma a/c$ ,  $C_H\epsilon$  및  $C_H\alpha$ (110); 이소타입 전환 및 체성 과 돌연변이를 제어하는 3' 조절 영역(3'RR)(111)을 도시하는 도 1에 도시되어 있다. 도 1a는 문헌[Proudhon, et al., Adv. Immunol., 128:123-182(2015)]의 도면을 수정한 것이다.

[0186] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 영역으로서, 포유동물 숙주 세포에 통합하고자 하는 영역은 공지의 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 모두 또는 상당수를 포함한다. 그러나 몇몇 경우, 이러한  $V_H$  유전자 분절 하위세트를 사용하는 것이 바람직할 수 있으며, 특정 경우, 심지어 1개의 개과 동물  $V_H$  암호화 서열조차 세포 또는 동물에 도입될 수 있다.

[0187] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 적어도 20개, 30개, 그리고 39개 이하의 기능성 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다.

[0188] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 그리고 80개 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 이 양태에서,  $V_H$  유전자 분절 위유전자는, 예컨대 당 분야에 널리 공지된 방법이 사용되어 프레임 내 중단 코돈이 기능성 코돈으로 돌연변이되면, 역전되어 자체의 기능성을 회복한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다.

[0189] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈에서 발견되는 D 유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 D 유전자 분절 암호화 서열을 적어도 1개 2개, 3개, 4개, 5개, 그리고 6개 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈에서 발견되는 D 유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%,



70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다.

[0190] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈에서 발견되는  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 1개 2개, 3개, 4개, 5개, 그리고 6개 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈에서 발견되는  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 75%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다.

[0191] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은 개과 동물 게놈 유래  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열 대부분 또는 전부를 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 좌위는 개과 동물 게놈 유래  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 그리고 100% 이하 포함하는  $V_H$  좌위를 포함한다.

[0192] 일 양태에서, 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열 및 개과 동물 면역글로불린 중쇄 가변 영역 유전자 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위를 포함하는 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포가 제공된다. 일 양태에서, 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위는 개과 동물  $V_H$ , D 또는  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다. 일 양태에서, 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 중쇄 좌위는 설치류 면역글로불린 중쇄 좌위의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물  $V_H$ , D 또는  $J_H$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.

[0193] 일 양태에서, 개과 동물  $V_H$ , 개과 동물 D, 및 개과 동물  $J_H$  유전자의 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 개과 동물 이외의 포유동물 및 포유동물 세포로서, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주의 내인성 IGH 좌위 기반 비암호화 조절 및 스캐폴드 서열, 예컨대 프리-D 서열을 추가로 포함하는 개과 동물 이외의 포유동물 및 포유동물 세포가 제공된다. 임의의 양태에서, 외부에서 도입된 것으로서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 영역은 전체가 재조합된 V(D)J 엑손을 포함할 수 있다.

[0194] 일 양태에서, 개과 동물 이외의 유전자이식 포유동물은, 외부에서 도입되었고, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로서, 다수의 개과 동물  $V_H$ , 개과 동물 D와 개과 동물  $J_H$  유전자에 대한 코돈을, 개입 서열, 예컨대 프리-D 영역과 함께 포함하는 면역글로불린 좌위를 포함하는 설치류, 예컨대 마우스인데, 여기서 이 개입 서열은 설치류의 개입 (비암호화 조절 또는 스캐폴드) 서열을 기반으로 한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류는 개과 동물  $V_K$  또는  $V_\lambda$  유전자 및  $J_K$  또는  $J_\lambda$  유전자 각각의 암호화 서열을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 IGL 좌위를, 설치류 IGL 좌위에 존재하는 면역글로불린 개입 서열에 대응하는 개과 동물 IGL 좌위에 존재하는 면역글로불린 개입 (비암호화 조절 또는 스캐폴드) 서열과 함께 추가로 포함한다.

[0195] 실시예 섹션에 더욱 상세히 제시된 바와 같은 예시적 구현예에서, 마우스 게놈의 전체 내인성  $V_H$  면역글로불린 좌위는 결실된 다음, 마우스 게놈의 J558  $V_H$  좌위의 비암호화 서열에 대응하는 중간 개입 비암호화 서열을 함유하는 39개의 개과 동물  $V_H$  유전자 분절을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환된다. 전체가 외부로부터 도입된 조작 면역글로불린 좌위는 개과 동물 D 및  $J_H$  유전자 분절, 그리고 마우스 프리-D 영역을 추가로 포함한다. 그러므로 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  코돈 서열은 설치류 유전자간 서열 및 인트론 서열에 내포된다.

[0196] 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위의 제조

[0197] 일 양태에서, 개과 동물 이외의 포유동물, 예컨대 설치류, 예컨대 래트 또는 마우스의 내인성 면역글로불린 좌위 가변 영역으로서,  $V_H$ , D 및  $J_H$  또는  $V_L$  및  $J_L$  유전자 분절을 함유하는 내인성 면역글로불린 좌위 가변 영역은 부위 특이적 재조합효소가 사용되어 결실되고, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환된다. 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 숙주 동물 게놈에 단일 핵산 또는 카세트로서 삽입된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 카세트는 내인성 면역글로불린 좌위 가변 영역을 치환하기 위해 사용되므로, 개과 동물 암호화 서열은 단일 삽입 단계로 숙주 게놈에 삽입될 수

있으며, 그 결과 유전자이식 동물을 수득하기 위한 신속하고 간단한 방법이 제공될 수 있다.

[0198] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위 가변 영역은, 마우스 면역글로불린 좌위 가변 영역으로부터 마우스  $V_H$ , D 및  $J_H$  또는  $V_L$  및  $J_L$  암호화 서열을 결실시킨 다음, 마우스 암호화 서열을 개과 동물 암호화 서열로 치환시킴으로써 제조된다. 일 양태에서, 마우스 면역글로불린 좌위에 축적하고, 조절 서열 및 기타 요소를 포함하는 비암호화 서열은 변형되지 않은 채 남게 된다.

[0199] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위에 대한 뉴클레오타이드 서열은 컴퓨터 가상실험에 의해 제조되고, 좌위는 유전자 합성을 위한 공지의 기술이 사용되어 합성된다. 일 양태에서, 숙주 동물 면역글로불린 좌위의 서열 및 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 좌위 유래 암호화 서열은 검색 도구, 예컨대 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)가 사용되어 동정된다. 내인성 조절 서열과 그에 축적하는 서열은 변형되지 않은 채 남겨두고, 내인성 숙주 동물 면역글로불린 암호화 분절을 위치 파악하고 결실시킨 다음, 이 암호화 서열을 개과 동물 암호화 서열로 치환하기 위해, 숙주 암호화 서열은 숙주 면역글로불린 좌위의 게놈 서열과 개과 동물 면역글로불린 가변 영역 좌위의 암호화 서열이 수득된 후에 공지의 컴퓨터 접근법이 이용되어 컴퓨터 가상실험을 통해 개과 동물 암호화 서열로 치환될 수 있다.

#### [0200] 상동성 재조합

[0201] 일 양태에서, 상동성 재조합 및 부위 특이적 재조합의 병행은 본원에 기재된 세포와 동물을 제조하는데 사용된다. 몇몇 구현예에서, 상동성 표적화 벡터는 처음에 서열 특이적 재조합 부위를 포유동물 숙주 세포 게놈 내인성 면역글로불린 좌위의 원하는 위치에 도입하는데 사용된다. 일 양태에서, 재조합효소 단백질 부재시 상동성 재조합에 의해 포유동물 숙주 세포 게놈에 삽입된 서열 특이적 재조합 부위는, 포유동물 숙주 세포의 임의의 유전자 아미노산 코돈과 발현에 영향을 미치지 않는다. 이 접근법은 재조합 부위, 그리고 선택적으로 임의의 추가 서열, 예컨대 선택 가능 마커 유전자 삽입 후 원하는 항체를 생성하는, 면역글로불린 유전자의 적당한 전사 및 번역을 유지한다. 그러나 몇몇 경우에 있어, 재조합효소 부위 및 기타 서열을 면역글로불린 좌위 서열에 삽입하여, 항체 분자의 아미노산 서열이 삽입에 의해 변경되되, 이 항체는 원하는 목적에 여전히 충분한 기능성을 보유하도록 만드는 것이 가능하다. 이러한 코돈 변경 상동성 재조합의 예는 다형성의 내인성 좌위로의 도입과, 불변 영역 엑손 변경을 포함할 수 있으며, 그 결과 상이한 이소타입이 내인성 좌위로부터 발현된다. 일 양태에서, 면역글로불린 좌위는 이러한 삽입 1개 이상을 포함한다.

[0202] 일 양태에서, 상동성 표적화 벡터는 내인성 게놈 내 임의의 서열을 치환하기 위해서뿐 아니라, 임의의 서열 특이적 재조합 부위와 1개 이상의 선택 가능 마커 유전자를 숙주 세포 게놈에 삽입하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 선택 가능 마커 유전자는 상동성 재조합이 일어나지 않았던 각각의 세포와, 표적화 벡터의 무작위 통합을 보유하는 각각의 세포를 제거하는데 이용될 수 있음이 당 업자들에 의해 이해된다.

[0203] 상동성 재조합에 대한 예시적 방법론은, 각각 전체로서 본원에 참고문헌으로 인용된 미국 특허 제6,689,610호; 동 제6,204,061호; 동 제5,631,153호; 동 제5,627,059호; 동 제5,487,992호; 및 동 제5,464,764호에 기재되어 있다.

#### [0204] 부위/서열 특이적 재조합

[0205] 부위/서열 특이적 재조합은, 재조합효소에 의한 인지에 필요한, 짧은 특이적 DNA 서열이 단지 재조합이 일어나는 부위라는 점에서 일반적인 상동성 재조합과 상이하다. 특정 DNA 가닥 또는 염색체상 이러한 부위의 방향에 따라서, 이러한 특이 서열을 인지하는 특화된 재조합효소는 i) DNA 절제 또는 ii) DNA 전도 또는 회전을 촉매화할 수 있다. 만일 이러한 부위가 동일한 염색체상에 존재하지 않으면, 부위 특이적 재조합은 또한 2개의 DNA 가닥 사이에서 일어날 수 있다. 다수의 박테리오파지 및 효모 유래 부위 특이적 재조합 시스템들(각각은 재조합효소 및 특이적 동족 부위 포함)은 진핵생물 세포에서 작동하는 것으로 보였으므로, 본원에 기재된 방법과 연계하여 사용하는데 이용될 수 있으며, 이러한 시스템들로서는 박테리오파지 P1 Cre/lox, 효모 FLP-FRT 시스템, 그리고 부위 특이적 재조합효소 티로신 과(family)의 Dre 시스템을 포함한다. 이러한 시스템과 그 사용 방법은, 예컨대 각각이 이러한 재조합효소를 사용하는 방법을 교시하기 위한 참고문헌으로 본원에 인용되어 있는 미국 특허 제7,422,889호; 동 제7,112,715호; 동 제6,956,146호; 동 제6,774,279호; 동 제5,677,177호; 동 제5,885,836호; 동 제5,654,182호; 및 동 제4,959,317호에 기재되어 있다.

[0206] 부위 특이적 재조합효소의 티로신 과(family), 예컨대 박테리오파지 람다 인테그라아제, HK2022 인테그라아제의 기타 시스템, 그리고 추가적으로는 재조합효소의 별도 세린 과, 예컨대 박테리오파지 phiC31, R4Tp901 인테그라아제에 속하는 시스템도 또한 포유동물 세포들에서 각각의 재조합 부위를 사용하여 작용하는 것으로 공지되어

있으며, 본원에 기재된 방법에 사용되도록 적용될 수 있다.

- [0207] 부위 특이적 재조합은, 상이한 DNA 가닥 2개 사이에서 발생할 수 있으므로, 부위 특이적 재조합의 발생은 재조합효소 매개 카세트 교환(RMCE)이라 칭하여지는 과정에 의해 외인성 좌위를 숙주 세포 게놈에 도입하기 위한 기작으로서 이용될 수 있다. RMCE 과정은 음성 선택과 아울러, 동일한 재조합효소 단백질에 대한 야생형 및 돌연변이 서열 특이적 재조합 부위의 조합 사용에 의해 이용될 수 있다. 예를 들어 표적화하고자 하는 염색체상 좌위의 한쪽 말단에는 야생형 LoxP 부위가, 그리고 또 다른 말단에는 돌연변이 LoxP 부위가 축적할 수 있다. 마찬가지로 숙주 세포 게놈에 삽입하고자 하는 서열을 함유하는 외인성 벡터도 이와 유사하게 한쪽 말단에는 야생형 LoxP 부위가, 그리고 또 다른 말단에는 돌연변이 LoxP 부위가 축적할 수 있다. 이러한 외인성 벡터가 Cre 재조합효소 존재하에 형질감염에 의해 숙주 세포에 들어가면, 이 Cre 재조합효소는 동일 DNA 가닥에서의 절제 반응보다는 2개의 DNA 가닥 사이 RMCE를 촉매화할 것인데, 그 이유는 각각의 DNA 가닥에 있는 야생형 LoxP 부위와 돌연변이 LoxP 부위는 서로 간의 재조합에 대해 양립 불가능하기 때문이다. 그러므로 하나의 DNA 가닥상 LoxP 부위는 또 다른 DNA 가닥상 LoxP 부위와 재조합할 것이며; 마찬가지로 하나의 DNA 가닥상 돌연변이된 LoxP 부위는 오로지 다른 하나의 DNA 가닥상 마찬가지로 돌연변이된 LoxP 부위와만 재조합할 것이다.
- [0208] 일 양태에서, RMCE를 위한 것으로서 동일한 재조합효소에 의해 인지되는 서열 특이적 재조합 부위의 조합 변이체가 사용된다. 이러한 서열 특이적 재조합 부위 변이체의 예로서는 전도된 반복부의 조합을 함유하는 것 또는 돌연변이 스페이스 서열을 가지는 재조합 부위를 포함하는 것을 포함한다. 예를 들어 변이체 재조합효소 부위군 2개는 안정적인 Cre-loxP 통합 재조합을 조작하는데 이용될 수 있다. 두 경우 모두 8 bp 스페이스 영역 또는 13 bp 전도 반복부 중 어느 하나의 내부에 있는 Cre 인지 서열에서의 서열 돌연변이를 이용한다. 스페이스 돌연변이체, 예컨대 lox511(Hoess, et al., Nucleic Acids Res, 14:2287-2300(1986)), lox5171 및 lox2272(Lee and Saito, Gene, 216:55-65(1998)), m2, m3, m7, 및 m11(Langer, et al., Nucleic Acids Res, 30:3067-3077(2002))은 상호 용이하게 재조합하지만, 야생형 부위와의 재조합율은 눈에 띄게 감소하였다. 이 돌연변이체군은 비 상호작용성 Cre-Lox 재조합 부위와 비 상호작용성 FLP 재조합 부위가 사용되는 RMCE에 의한 DNA 삽입에 이용되었다[Baer and Bode, Curr Opin Biotechnol, 12:473-480(2001); Albert, et al., Plant J, 7:649-659(1995); Seibler and Bode, Biochemistry, 36:1740-1747(1997); Schlake and Bode, Biochemistry, 33:12746-12751(1994)].
- [0209] 전도된 반복부 돌연변이체는 변이체 재조합효소 부위의 제2 군을 대표한다. 예를 들어 LoxP 부위는 좌측 전도 반복부에 변경된 염기를 함유하거나(LE 돌연변이체) 또는 우측 전도 반복부에 변경된 염기를 함유한다(RE 돌연변이체). LE 돌연변이체, lox71은 야생형 서열로부터 TACCG로 변경된 5 bp의 염기쌍을 좌측 전도 반복부 5' 말단에 가지게 된다(Araki, et al, Nucleic Acids Res, 25:868-872(1997)). 마찬가지로 RE 돌연변이체, lox66은 3'에 가장 가까운 5개의 염기쌍이 CGGTA로 변경된 것이다. 전도 반복부 돌연변이체는 플라스미드 삽입부를 염색체 DNA에 통합하기 위해 사용되고, 여기서 LE 돌연변이체는 "공여(donor)" RE 돌연변이체가 재조합되는 "표적" 염색체 loxP 부위라 명명된다. 재조합 후, loxP 부위는 삽입된 분절에 축적하여 시스(cis) 배열로서 위치하게 된다. 재조합 기작은, 재조합 후 loxP 부위 1개는 (LE 및 RE 전도 반복부 돌연변이 둘 다를 함유하는) 이중 돌연변이체로, 그리고 다른 하나는 야생형으로 만든다(Lee and Sadowski, Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 80:1-42(2005); Lee and Sadowski, J Mol Biol, 326:397-412(2003)). 이 이중 돌연변이체는 Cre 재조합효소에 의해 인지되지 않고, 삽입된 분절이 절제되지 않는다는 점에서 야생형 부위와 충분히 상이하다.
- [0210] 임의의 양태에서, 서열 특이적 재조합 부위는 암호화 핵산 영역 또는 조절 서열과는 대조적으로, 인트론에 도입될 수 있다. 이는, 서열 특이적 재조합 부위가 동물 세포 게놈에 삽입될 때, 적당한 항체 발현에 필요한 임의의 조절 서열 또는 암호화 영역이 부주의하게 파괴되는 것을 막아준다.
- [0211] 서열 특이적 재조합 부위의 도입은 종래의 상동성 재조합 기술에 의해 달성될 수 있다. 이러한 기술은, 예컨대 참고문헌[Sambrook and Russell(2001) "Molecular cloning: a laboratory manual 3rd ed." (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press); Nagy, A.(2003) "Manipulating the murine embryo: a laboratory manual, 3rd ed." (Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press); Renault and Duchateau, Eds.(2013)"site-directed insertion of transgenes." (Topics in Current Genetics 23. Springer; Tsubouchi, H. Ed.(2011)"DNA recombination, Methods and Protocols." Humana Press]에 기재되어 있다.
- [0212] 게놈으로의 특이적 재조합은 당 분야에 공지된 바와 같이 양성 선택 또는 음성 선택을 위해 디자인된 벡터가 사용되어 촉진될 수 있다. 치환 반응이 진행된 세포의 동정을 촉진하기 위해, 적당한 유전자 마커 시스템이 사용

될 수 있으며, 세포는, 예컨대 선택 조직 배양 배지가 사용되어 선택될 수 있다. 그러나, 치환 간격 양 말단 지점 또는 이에 인접하여 외부 핵산 서열이 게놈 서열에 실질적으로 존재하지 않도록 보장하기 위해, 바람직하게 마커 시스템/유전자는 치환된 핵산을 함유하는 세포 선택후 제거될 수 있다.

[0213] 일 양태에서, 내인성 면역글로불린 좌위 전부 또는 일부의 치환이 일어난 세포는 독소 또는 약물에의 노출에 대해 음성 선택된다. 예를 들어 HSV-TK 발현을 유지하는 세포는 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 간사이클로비르가 사용될 때, 그에 대해 선택될 수 있다. 또 다른 양태에서, 내인성 면역글로불린 좌위 결실을 포함하는 세포는 재조합 이벤트 이후 또는 그 결과로서 세포로부터 선택적으로 제거될 수 있는 마커 유전자를 사용함으로써 그에 대해 양성 선택된다. 사용될 수 있는 양성 선택 시스템은 재조합 이벤트를 통해 합하여지는 마커 유전자, 예컨대 HPRT의 비기능성 일부 그대로 사용하는 것을 기반으로 한다. 이러한 일부 2개는 성공적 치환 반응이 수행될 때 기능상 연합할 수 있고, 기능적으로 재구성된 마커 유전자는 (치환 반응에 사용되는 서열 특이적 재조합 부위와 상이한) 추가의 서열 특이적 재조합 부위에 의해 어느 한쪽에 축적하게 되고, 그로써 이 마커 유전자는 적당한 부위 특이적 재조합효소가 사용되어 게놈으로부터 절제될 수 있다.

[0214] 재조합효소는 정제된 단백질로서, 또는 일시적으로 숙주 세포에 형질감염되거나 숙주 세포 게놈에 안정적으로 통합되는 벡터 구조체로부터 발현된 단백질로서 제공될 수 있다. 대안적으로, 세포는 추후 상기 재조합효소를 발현하는 동물과 교배될 수 있는 유전자이식 동물을 제조하는데 우선 사용될 수 있다.

[0215] 본원에 기재된 방법은 조작된 게놈 내 서열 특이적 재조합 부위 세트 2개 이상을 이용할 수 있으므로, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 유전자를 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 게놈에 삽입하기 위해서는 다수 회차의 RMCE 라운드가 이용될 수 있다.

[0216] 비록 대형 DNA 분절을 삽입하기 위한 루틴은 아직 없지만, CRISPR-Cas 기술은 키메라 개과 동물 Ig 좌위를 도입하기 위한 또 다른 방법이다.

#### [0217] 유전자이식 동물의 제조

[0218] 일 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위가 도입되어 포함된 유전자이식 동물, 예컨대 설치류, 예컨대 마우스를 제조하기 위한 방법이 제공된다.

[0219] 일 양태에서, 내인성 면역글로불린 유전자 치환에 사용되는 숙주 세포는 추후 유전자이식 포유동물을 제조하는데 사용될 수 있는 배아 줄기(ES) 세포이다. 일 양태에서, 숙주 세포는 초기 단계 배의 세포이다. 일 양태에서, 숙주 세포는 전핵 단계의 배 또는 접합자이다. 그러므로 일 양태에 따르면, 본원에 기재된 방법은 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위가 도입되어 포함된 배아 줄기 세포 또는 초기 단계 배, 예컨대 전핵 단계 배 또는 접합자의 세포를 분리하는 단계, 및 상기 ES 세포를 사용하여, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위가 치환되어 함유된 유전자이식 동물을 제조하는 단계를 추가로 포함한다.

#### [0220] 사용 방법

[0221] 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체를 제조하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 본 방법은 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포를 제공하는 단계 및 유전자이식 설치류에 의해 발현된 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체를 분리하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역을 포함하는 모노클로날 항체를 제조하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 본 방법은 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 세포로부터 B 세포를 제공하는 단계, 이 B 세포를 무한증식성으로 만드는 단계, 그리고 무한증식성 B 세포에 의해 발현된 개과 동물 가변 도메인을 포함하는 항체를 분리하는 단계를 포함한다.

[0222] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 항체는 개과 동물 HC 가변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 항체는 마우스 HC 불변 도메인을 포함한다. 이것들은 임의의 이소타입, IgM, IgD, IgG1, IgG2a/c, IgG2b, IgG3, IgE 또는 IgA의 것일 수 있다.

[0223] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물 HC 가변 도메인 및 마우스 HC 불변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물 LC 가변 도메인 및 마우스 LC 불변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물 HC 가변 도메인 및 개과 동물 LC 가변 도메인 및 마우스 HC 불변 도메인 및 마우스 LC 불변 도메인을 포함한다.

[0224] 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물  $\lambda$ LC 가변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 마우스  $\lambda$ 불변 도메인을 포함



한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물  $\lambda$ LC 가변 도메인 및 마우스  $\lambda$  불변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물  $\kappa$ LC 가변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 마우스  $\kappa$  불변 도메인을 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체는 개과 동물  $\kappa$ LC 가변 도메인 및 마우스  $\kappa$  불변 도메인을 포함한다.

[0225] 일 양태에서, 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편을 제조하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 본 방법은 본원에 기재된 유전자이식 설치류 또는 세포를 제공하는 단계 및 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체를 분리하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현되는 항체의 가변 영역이 서열결정된다. 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 항체로부터 수득된 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체는 공지의 방법이 이용되어 재조합 생산될 수 있다.

[0226] 일 양태에서, 관심 항원에 특이적인 면역글로불린을 제조하는 방법이 제공된다. 일 양태에서, 본 방법은 본원에 기재된 바와 같은 유전자이식 설치류를 항원으로 면역화하는 단계 및 유전자이식 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 항원에 특이적인 면역글로불린을 분리하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 설치류 또는 설치류 세포에 의해 발현된 항체의 가변 도메인은 서열결정되고, 관심 항원에 특이적으로 결합하는 개과 동물 가변 영역을 포함하는 항체는 공지의 방법이 이용되어 재조합 생산된다. 일 양태에서, 재조합에 의해 제조된 항체 또는 항원 결합 단편은 개과 동물 HC 및 LC,  $\kappa$  또는  $\lambda$  불변 도메인을 포함한다.

[0227] 참고문헌의 인용

[0228] 특허, 특허출원, 논문 및 교과서 등을 비롯한 본원에 인용된 모든 참고문헌과, 여기에 인용된 참고문헌은, 기존에는 존재하지 않던 정도까지, 그 전체로서 모든 목적을 위해 본원에 참고문헌으로서 인용되어 있다.

[0229] **실시예**

[0230] 하기 실시예는 본 발명을 어떻게 제조하고 사용하는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 자신들의 발명으로서 간주하는 것에 대한 범위를 제한하고자 하는 것도, 이하 실험이 수행된 실험 모두 또는 유일한 것임을 함축하거나 나타내고자 하는 것도 아니다. 광범위하게 기재된 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 특정 실시예에 보인 바와 같이 본 발명에 다양한 변형 또는 수정이 이루어질 수 있음은 당업자에 의해 인지될 것이다. 따라서, 본 구현에는 모든 측면에서 예시적인 것이지 제한적인 것은 아닌 것으로 간주되어야 한다.

[0231] 사용된 용어 및 숫자(예컨대 백터, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 있었지만, 일부 실험상의 오류와 편차가 고려되어야 할 것이다. 달리 명시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 또는 대기압이거나 대기압에 가까운 압력이다.

[0232] 실시예는 재조합 부위에 측접하는 5' 백터 및 3' 백터 둘 다에 의한 표적화, 합성 DNA의 도입을 설명하고 있다. 당 업자가 본 명세서를 읽을 때, 5' 백터 표적화가 우선 일어나고, 그 다음 3' 백터 표적화가 진행될 수 있거나, 또는 3' 백터 표적화가 우선 일어나고, 그 다음 5' 백터 표적화가 진행될 수 있음은 분명할 것이다. 몇몇 경우, 표적화는 이중 검출 기작과 동시에 수행될 수 있다.

[0233] 실시예 1: 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위의, 개과 동물이 아닌 포유동물 숙주 세포 계층 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위로의 도입

[0234] 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의 포유동물 이외의 동물의 ES 세포 계층 좌위로의 도입을 도시하는 예시적 방법이 도 2 ~ 도 6에 더욱 상세히 도시되어 있다. 도 2에는 상이한 재조합효소 인지 부위 2개(예컨대 F1p 및 Cre에 대하여 각각 FRT(207) 및 loxP(205)) 및 이것들의 야생형 대응부위들/부위들 각각(즉 야생형 FRT(207) 및 야생형 loxP(205))과 재조합하는 능력이 결여된, 상이한 돌연변이 부위 2개(예컨대 변형 돌연변이 FRT(209) 및 돌연변이 loxP(211))가 측접하는, 퓨로마이신 포스포트랜스퍼라아제-티미딘 키나아제 융합 단백질(퓨로-TK)(203)을 포함하는 상동성 표적화 백터(201)가 제시되어 있다. 표적화 백터는, 도입된 구조체를 함유하는 세포의 추후 단계에서의 음성 선택에 사용하기 위한 디프테리아 독소 수용체(DTR) cDNA(217)를 포함한다. 표적화 백터는 또한 시각적 마커, 예컨대 녹색 형광 단백질(GFP)(보이지 않음)을 선택적으로 포함한다. 영역들(213 및 215)은 각각 개과 동물 이외의 동물의 내인성  $V_H$  유전자 분절을 포함하는 계층 영역(219)의 5' 인, 개과 동물 이외의 동물의 내인성 좌위내 연속 영역(229)의 5' 부 및 3' 부에 상동성이다. 상동성 표적화

벡터(201)는 ES 세포, 즉 내인성  $V_H$  유전자 분절(219), 프리-D 영역(221), D 유전자 분절(223),  $J_H$  유전자 분절(225), 및 면역글로불린 불변 유전자 영역 유전자(227)를 포함하는 면역글로불린 좌위(231)를 가지는 ES 세포에 도입된다(202). 상동성 표적화 벡터(201) 유래 DTR cDNA 및 부위 특이적 재조합 서열은 개과 동물 이외의 동물 계통 내인성 마우스  $V_H$  유전자 좌위 5' 쪽에 통합 되고(204), 그 결과 233에 도시된 계통 구조가 형성된다. 자체의 계통에 외인성 벡터(201)가 통합되지 않은 ES 세포는 배양 배지 중 푸로마이신에 대해 선택(사멸)될 수 있으며; 오로지 외인성 벡터(201)가 자체의 계통에 안정적으로 통합되어 푸로-TK 유전자를 구성적으로 발현하는 ES 세포만이 푸로마이신에 내성을 가졌다.

[0235] 도 3에는 서열 특이적 재조합 부위 추가 세트, 예컨대 Dre 재조합효소와 함께 사용될 Rox 부위(331) 및 변형 Rox 부위(335)가 추가되었다는 점을 제외하고, 도 2의 접근법과 동일한 효과적인 접근법이 도시되어 있다. 도 3에는 FRT, loxP 및 Rox에 대한 야생형 재조합효소 인지 부위들(각각 307, 305 및 331)과, 야생형 부위들(307, 305 및 331)과 재조합하는 능력이 결여된 FRT, loxP 및 Rox 재조합효소에 대한 돌연변이 부위(각각 309, 311 및 335)가 축적하는, 푸로-TK 융합 단백질(303)을 포함하는 상동성 표적화 벡터(301)가 제시되어 있다. 표적화 벡터는 또한 디프테리아 독소 수용체(DTR) cDNA(317)를 포함한다. 영역들(313 및 315)은, 내인성 마우스  $V_H$  유전자 분절을 포함하는 계통 영역(319)의 5'인 개과 동물 이외의 동물의 내인성 좌위내 연속 영역(329)의 5'부 및 3'부에 각각 상동성이다. Igh 좌위의 내인성  $V_H$  유전자 분절(319), 프리-D 영역(321), D 유전자 분절(323),  $J_H$  유전자 분절(325), 그리고 불변 영역 유전자(327)를 포함하는 마우스 면역글로불린 좌위(339)에 상동성 표적화가 도입된다. 상동성 표적화 벡터(301)내 부위 특이적 재조합 서열 및 DTR cDNA(317)는 마우스 계통의 내인성 마우스  $V_H$  유전자 좌위 5' 부위에 통합되고(304), 그 결과 333에 도시된 계통 구조가 형성된다.

[0236] 도 4에 도시된 바와 같이, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라아제(HPRT) 결핍 ES 세포에서 양성 선택에 사용될 수 있는 선택적 HPRT 유전자(435); 네오마이신 내성 유전자(437); 및 제1 상동성 표적화 벡터 유래 마우스 계통에 사전 통합된 FRT 부위(407) 및 loxP 부위(405)와 재조합하는 능력을 가지는, Flp 및 Cre에 대한 각각의 재조합효소 인지 부위 FRT(407) 및 loxP(405)를 포함하는, 제2 상동성 표적화 벡터(401)가 제시되어 있다. 이전의 상동성 표적화 벡터는 또한 내인성 마우스  $V_H$  유전자 좌위(419)의 5' 쪽으로 돌연변이 FRT 부위(409), 돌연변이 loxP 부위(411), 푸로-TK 융합 단백질(403) 및 DTR cDNA를 포함한다. 영역들(429 및 439)은 내인성  $J_H$  유전자 분절(425)의 하류에 있으면서 불변 영역 유전자(427)의 상류에 있는 개과 동물 이외의 동물의 내인성, 즉 마우스 좌위내 연속 영역(441)의 5'부 및 3'부에 각각 상동성이다. 상동성 표적화 벡터는, 내인성  $V_H$  유전자 분절(419), 프리-D 영역(421), D 유전자 분절(423),  $J_H$  유전자 분절(425) 및 불변 영역 유전자(427)를 포함하는 변형 마우스 면역글로불린 좌위(431)에 도입된다(402). 상동성 표적화 벡터의 네오마이신 내성 유전자(437), HPRT 유전자(435) 및 부위 특이적 재조합 서열들(407, 405)이 내인성 마우스 불변 영역 유전자(427) 상류의 마우스 계통 상류(427)에 통합되고, 그 결과 433에 도시된 계통 구조가 형성된다.

[0237] 일단 재조합 부위가 포유동물 숙주 세포 계통에 통합되면, 통합된 서열 특이적 재조합 부위들에 대응하는 재조합 효소들 중 1개가 계통, 예컨대 Flp 또는 Cre 중 어느 하나에 도입되고, 그 결과 면역글로불린 도메인의 내인성 영역은 재조합 대상이 된다. DNA 단편 2개가 통합되어 포함된 포유동물 숙주 세포 계통의 변형된 Igh 좌위가 도 5에 도시되어 있다. 돌연변이 FRT 부위(509), 돌연변이 LoxP 부위(511), 푸로-TK 유전자(503), 야생형 FRT 부위(507), 야생형 LoxP 부위(505), 및 DTR cDNA(517)를 포함하는 단편 1개는  $V_H$  유전자 좌위(519) 상류에 통합된다. HPRT 유전자(535), 네오마이신 내성 유전자(537), 야생형 FRT 부위(507) 및 야생형 LoxP 부위(505)를 포함하는, 또 다른 DNA 단편은 프리-D 유전자 좌위(521), D 유전자 좌위(523) 및  $J_H$  유전자 좌위(525) 하류에 통합되지만, 불변 영역 유전자(527) 상류에는 통합되지 않는다. Flp 또는 Cre(502)가 존재할 때, DTR 유전자(517), 내인성 IGH 가변 영역 유전자 좌위들(519, 521, 525), HPRT(535) 및 네오마이신 내성 유전자(537)를 포함한 야생형 FRT 또는 야생형 LoxP 부위는 그 사이 개입 서열 모두는 결실되고, 그 결과, 539에 도시된 계통 구조가 형성된다. 이 과정은 상동체상에 발생하기 보다는 동일한 염색체상에 발생하는(즉 트랜스(trans) 방식이 아닌 시스(cis) 방식으로 발생하는) 2차 표적화에 의존한다. 만일 표적화가 의도된 바대로 시스 방식으로 일어나면, Cre-매개 또는 Flp-매개 재조합 이후 세포는 배지에 도입된 디프테리아 독소에 의한 음성 선택에 영향받지 않는데, 그 이유는 설치류에서 디프테리아 독소에 대해 감수성을 유발하는 DTR 유전자가 숙주 세포 계통에 존재하지 않기 때문(숙주 세포 계통으로부터 결실되었기 때문이다)이다. 마찬가지로, 제1 표적화 벡터(들) 또는 제2 표적화 벡터(들)의 무작위 통합을 보유하는 ES 세포는, DTR 유전자가 결실되지 않고 존재함으로써 말미암아 디프

테리아 독소에 감수성이 되도록 만들어진다.

- [0238] 그 다음, 디프테리아 독소에 비감수성인 ES 세포는 내인성 가변 영역 유전자 좌위 결실에 대해 스크리닝된다. 결실된 내인성 면역글로불린 좌위에 대한 1차 스크리닝 방법은 서던 블롯팅(Southern blotting)에 의하거나, 또는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 이후 서던 블롯팅과 같은 2차 스크리닝 기술을 통한 확인에 의해 수행될 수 있다.
- [0239] 도 6에는 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 서열이, 중쇄 가변 영역 도메인을 암호화하는 내인성 Igh 좌위( $V_H$ , D 및  $J_H$ ) 일부분 아니라,  $V_H$  및  $J_H$  유전자 좌위 사이의 개입 서열 모두가 결실되도록 사전 변형된 개과 동물 이외의 동물의 게놈에 도입되는 과정이 도시되어 있다. 부분적으로 개과 동물의 것인  $V_H$  유전자 좌위(619), 개과 동물 이외의 동물의 내인성 프리-D 유전자 영역(621), 부분적으로 개과 동물의 것인 D 유전자 좌위(623), 부분적으로 개과 동물의 것인  $J_H$  유전자 좌위(625)를 포함하고, 돌연변이 FRT 부위(609), 돌연변이 LoxP 부위(611), 야생형 FRT 부위(607) 및 야생형 LoxP 부위(605)가 축적하는 부위 특이적 표적화 벡터(629)가 숙주 세포에 도입된다(602). 특히 부분적으로 개과 동물의 것인  $V_H$  좌위(619)는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 게놈 서열 기반 개입 서열과 아울러 기능성 개과 동물  $V_H$ 를 포함하고; 프리-D 영역(621)은 내인성 개과 동물 IGH 좌위의 대응 영역에 대해 유의미한 상동성을 보이는 21.6 kb 마우스 서열을 포함하며; D 유전자 좌위(623)는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 D 유전자 분절을 둘러싸는 개입 서열에 내포된 D 유전자 분절 6개의 코돈을 포함하고;  $J_H$  유전자 좌위(625)는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 게놈 기반 개입 서열내에 내포된 개과 동물  $J_H$  유전자 분절 6개의 코돈을 포함한다. 숙주 세포 게놈의 IGH 좌위(601)는, 도 5에 도시된 바와 같은 개입서열을 포함하여  $V_H$ , D, 및  $J_H$  유전자 분절 모두가 결실되도록 사전에 변형된다. 이러한 변형의 결과로서 개과 동물 이외의 동물의 내인성 숙주 세포 Igh 좌위(601)는 퓨로-TK 융합 유전자(603)와 함께 남겨지는데, 이 옆에는 돌연변이 FRT 부위(609) 및 돌연변이 LoxP 부위(611) 상류와, 야생형 FRT(607) 및 야생형 LoxP(605) 하류가 축적하게 된다. 적당한 재조합효소가 도입되면(604), 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 불변 영역 유전자(627) 상류 게놈에 통합되고, 그 결과 631에 도시된 게놈 구조가 형성된다.
- [0240] 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 암호화 영역의 서열은 표 1에 제시되어 있다.
- [0241] 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 도입하기 위한 1차 스크리닝 절차는 서던 블롯팅에 의하거나, 또는 PCR 이후 서던 블롯팅과 같은 2차 스크리닝 방법으로 인한 확인에 의해 수행될 수 있다. 전도된  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 좌위뿐 아니라, 개입 서열 모두의 존재가 검출되도록 스크리닝 방법이 디자인된다.
- [0242] 실시예 2: 추가 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열을 포함하는 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 가변 영역 유전자 좌위의, 개과 동물 이외의 포유동물 숙주 세포 게놈의 면역글로불린 H 사슬 가변 영역 유전자 좌위로의 도입
- [0243] 임의의 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 실시예 1에 기재된 바와 같은 요소를 포함 하되, 단 추가의 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열은, 예컨대 추가 조절 서열을 도입하고, 도입된 면역글로불린 좌위 내에 원하는 이격을 보장하고, 치환된 면역글로불린 좌위에 인접하는 기타 서열과 임의의 암호화 서열이 적당히 병렬로 존재하도록 보장하기 위해 전략적으로 추가되는 서열이다. 도 7에는 부분적으로 개과 동물의 것인 제2의 예시적 조작 서열이, 도 2 ~ 도 5에서와 같이 제조되었고 상기 실시예에 기재된 바와 같은 개과 동물 이외의 동물의 변형 게놈에 도입되는 과정이 도시되어 있다.
- [0244] 도 7에는 중쇄가변 영역 도메인을 암호화하는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 IGH 좌위( $V_H$ , D 및  $J_H$ ) 일부분 아니라, 내인성  $V_H$  및  $J_H$  유전자 좌위 사이 개입 서열 모두가 결실되도록 사전 변형된 마우스 게놈으로, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 서열이 도입되는 과정이 도시되어 있다. 개과 동물 이외의 동물 숙주 게놈에 삽입하고자 하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위를 포함하는 부위 특이적 표적화 벡터(731)는 게놈 영역(701)에 도입된다(702). 부분적으로 개과 동물의 것인  $V_H$  유전자 좌위(719), 마우스 프리-D 영역(721), 부분적으로 개과 동물의 것인 D 유전자 좌위(723), 부분적으로 개과 동물의 것인  $J_H$  유전자 좌위(725), PAIR 요소(741)가 포함되어 있을뿐 아니라, 돌연변이 FRT 부위(709), 돌연변이 LoxP 부위(711), 야생형 FRT 부위(707) 및 야생형 LoxP 부위(705)가 축적하고 있는 부위 특이적 표적화 벡터(731)가 숙주 세포에 도입된다(702). 특히, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작  $V_H$  유전자 좌위(719)는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 게놈

서열 기반 개입 서열과 함께, 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 영역 80개를 포함하고; 프리-D 영역(721)은 개과 동물 이외의 동물의 내인성 게놈 상류에 존재하는 21.6 kb의 개과 동물 이외의 동물의 서열을 포함하고; D 영역(723)은 개과 동물 이외의 동물의 내인성 D 유전자 분절을 둘러싸는 개입 서열에 내포된 개과 동물 D 유전자 분절 6개의 코돈을 포함하고;  $J_H$  유전자 좌위(725)는 개과 동물 이외의 동물의 내인성 게놈 서열 기반 개입 서열에 내포된 개과 동물  $J_H$  유전자 분절 6개의 코돈을 포함한다. 숙주 세포 게놈의 IGH 좌위(701)는 도 5와 관련하여 기재된 바와 같은 개입 서열을 포함하여  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절 모두가 결실되도록 사전에 변형되었다. 이 변형의 결과, 개과 동물 이외의 동물의 내인성 Igh 좌위(701)는 퓨로-TK 융합 유전자(703)와 함께 남겨지고, 여기에는 돌연변이 FRT 부위(709) 및 돌연변이 LoxP 부위(711) 상류뿐 아니라, 야생형 FRT(707) 및 야생형 LoxP(705) 하류가 축적하게 된다. 적당한 재조합효소(704)가 도입될 때, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위는 내인성 마우스 불변 영역 유전자(727) 상류 게놈에 통합되고, 그 결과 729에 도시된 바와 같은 게놈 구조가 형성된다.

[0245] 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 영역 도입에 대한 1차 스크리닝 절차는 서던 블롯팅에 의하거나, 또는 PCR과 서던 블롯팅과 같은 2차 스크리닝 방법을 통한 확인을 병행함으로써 수행될 수 있다. 스크리닝 방법은, 전도된 PAIR 요소,  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 좌위뿐 아니라, 개입 서열 모두의 존재를 검출하도록 디자인된다.

[0246] 실시예 3: 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의 마우스 게놈 면역글로불린 중쇄 유전자 좌위와의 도입

[0247] 마우스 게놈 일부를 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환하기 위한 방법이 도 8에 도시되어 있다. 이 방법은 제1 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입한 다음, 제2 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입하는 방법을 이용한다. 이러한 2개의 부위는 내인성 마우스  $V_H$ , D 및  $J_H$  영역 유전자 분절 클러스터 전체에 축적하게 된다. 축적하는 영역은 본원에 기재된 바와 같은 유관 부위 특이적 재조합효소가 사용되어 결실된다.

[0248] 부위 특이적 재조합효소 서열을, 야생형 마우스 면역글로불린 좌위(801)의 불변 영역 유전자(821) 상류와,  $V_H$  유전자 분절(815), D 유전자 분절(817) 및  $J_H$  유전자 분절(819) 클러스터 중 어느 한쪽에 도입하기 위해 사용되는 표적화 벡터(803, 805)는, 재조합효소에 의해 여전히 효율적으로 인지되되, 비변형 부위와 재조합되지 않도록 변형된 추가 부위 특이적 재조합 서열을 포함하게 된다. 이 돌연변이 변형 부위(예컨대 lox5171)는, 내인성  $V_H$ , D 및  $J_H$  유전자 분절(802) 결실후, DNA의 비원산 조각이 RMCE를 통해 변형 IGH 좌위에 이동하는 2차 부위 특이적 재조합 이벤트에 사용될 수 있도록 표적화 벡터 내에 배치된다. 이 실시예에서, 비원산 DNA는 개과 동물 서열 및 개과 동물 이외의 동물 서열 둘 다를 포함하는 합성 핵산이다(809).

[0249] 유전자 표적화 벡터 2개는 단지 개략적으로 개시된 과정을 달성하도록 구축된다. 벡터들 중 1개(803)는 가장 원위에 있는  $V_H$  유전자 분절의 상류인 Igh 좌위 5' 말단으로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함하게 된다. 다른 하나의 벡터(805)는  $J_H$  유전자 분절 하류 좌위로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함하게 된다.

[0250] 5' 벡터(803)의 핵심적인 특징은 이하와 같다(5' → 3' 순서): 폴리오마 바이러스로부터 유래한 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에서 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(823); Igh 좌위에서 가장 원위에 있는  $V_H$  유전자 분절 상류에 있는 것으로 맵핑된 4.5 Kb의 마우스 게놈 DNA(825); Flp 재조합효소에 대한 FRT 인지 서열(827); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터를 함유하는 게놈 DNA 조각(829); 번역 개시 서열("Kozak" 공통 서열내에 내포된 메티오닌 코돈, 835); Cre 재조합효소에 대한 돌연변이 loxP 인지 서열(lox5171)(831); 전사 종결/폴리아데닐화 서열(pA, 833); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(837); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자로부터 유래한 프로모터의 전사 제어하에 있고, 티미딘 키나아제 절단형(pu-TK)에 융합된, 퓨로마이신에 대한 내성을 제공하는 단백질과의 융합 단백질을 암호화하는 유전자; 그리고 벡터 5' 말단에 가까이 존재하는 4.5 Kb 마우스 게놈 DNA 서열에 인접하는 것으로 맵핑되었고, 원산의 상대적 방향으로 정렬된 3 Kb의 마우스 게놈 DNA(841).

[0251] 3' 벡터(803)의 핵심적인 특징은 이하와 같다(5' → 3' 순서):  $J_H$  및  $C_H$  유전자 좌위 사이 인트론내에 있는 것으



로 맵핑된 3.7 Kb의 마우스 게놈 DNA(843); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터의 전사 제어하에 있는 HPRT 유전자(845); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 프로모터의 제어하에 있는 네오마이신 내성 유전자(847); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(837); 벡터 5' 말단에 가까이 존재하고, 원산의 상대적 방향으로 정렬된, 3.7 Kb 마우스 게놈 DNA 단편 바로 하류에 있는 것으로 맵핑된 2.1 Kb의 마우스 게놈 DNA(849); 그리고 폴리오마 바이러스로부터 유래한 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에 있는, DTA 서브유닛을 암호화하는 유전자(823).

[0252] (C57B1/6NTac 마우스로부터 유래한) 마우스 배아 줄기(ES) 세포는, 널리 사용되는 절차에 따라 전기천공에 의해 3' 벡터(805)로 형질감염된다. 전기천공 전, 벡터 DNA는, 원핵생물 플라스미드 서열 또는 이와 결합한 폴리링커만을 절단하는 희귀 절단 제한 효소(rare-cutting restriction enzyme)로 선형화된다. 형질감염된 세포를 도말하고 나서 약 24시간 후 이 형질감염 세포는, 3' 벡터가 이 세포의 DNA에 통합된 세포에 대해 네오마이신 유사체 약물 G418을 사용하여 양성 선택하에 둔다. 벡터가 상동성 재조합에 의하지 않고 자체의 DNA에 통합된 세포에 대해 음성 선택이 실시된다. 비상동성 재조합은 DTA 유전자(823)가 남도록 만들고, 이로 말미암아 유전자가 발현될 때 세포는 사멸하는 반면, DTA 유전자는 마우스 IGH 좌위와 벡터 상동성을 보이는 영역 외부에 위치하므로 상동성 재조합에 의해 결실된다. 약물 내성 ES 세포의 콜로니는 약 1주일 후 나안으로 확인할 수 있게 되었을 때 평판으로부터 물리적으로 추출된다. 이처럼 선택된 콜로니는 해체되고, 마이크로웰 평판에 재도말된 다음, 수 일 배양된다. 그 다음, 세포 클론 각각은, 일부 세포는 저장용으로 동결될 수 있고, 나머지 세포는 분석 목적의 DNA 단리에 사용될 수 있도록 나눈다.

[0253] ES 세포 클론 유래 DNA는, 널리 실시되고 있는 유전자-표적화 검정 디자인을 이용하는 PCR로써 스크리닝된다. 이러한 검정을 위하여, PCR 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열중 1개는 3' 벡터(805) 및 게놈 DNA간 공유되는 동일성 영역 외부를 맵핑하는 반면, 또 다른 하나는 벡터 내 게놈 동일성을 보이는 암(arm) 2개 사이 신규 DNA, 즉 HPRT(845) 또는 네오마이신 내성(847) 유전자 내부를 맵핑한다. 표준 디자인에 따르면, 이러한 검정은 3' 표적화 벡터 및 내인성 마우스 IGH 좌위간 매우 적당한 상동성 재조합이 진행된 형질감염 세포 유래 ES 세포 클론에만 존재하게 될 DNA 조각들을 검출한다. 3' 벡터(805)로써 별도의 형질감염이 2회 수행된다. 2회의 형질감염 유래 PCR-양성 클론이 증식에 대해 선택된 다음, 서던 블롯팅 검정이 이용되어 추가 분석이 실시된다.

[0254] 선택한 제한 효소 다수개로 분해된 게놈 DNA 및 프로브 3가지를 사용하는 절차로서, 널리 사용되고 있는 절차에 따라 서던 블롯팅 검정이 수행되며, 프로브와 분해물의 조합은 클론내 표적화된 좌위 구조가 상동성 재조합에 의해 적당히 변형된 것으로서 동정되도록 허용한다. 프로브 중 1개는 3' 표적화 벡터 및 게놈 DNA간에 공유되는 동일성 영역의 5'쪽에 축적하는 DNA 서열을 맵핑하며; 두번째 프로브는 동일성 영역 외부를 맵핑하되, 3'쪽은 맵핑하지 않고; 세번째 프로브는 벡터내 게놈 동일성을 보이는 암 2개 사이 신규 DNA, 즉 HPRT 유전자(845) 또는 네오마이신 내성 유전자(847) 내부를 맵핑한다. 서던 블롯팅은, 외부 프로브들 중 1개와, 네오마이신 또는 HPRT 프로브에 의해 검출된 바와 같은 3' Igh 표적화 벡터가 연루된 상동성 재조합에 의해 올바르게 돌연변이된 IGH 좌위의 일부에 대응하는 것으로서, 제한 효소로 생성된 예상 DNA 단편의 존재를 동정한다. 외부 프로브는 상동성 염색체상 면역글로불린 Igh 좌위의 비 돌연변이 복사체로부터 유래한 야생형 단편뿐 아니라 돌연변이 단편도 검출한다.

[0255] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장 형광 혼성화 절차가 이용되어, PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론의 핵형이 분석된다. 이러한 이상이 발생한 클론은 또 다시 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터를 기반으로 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되는 (그리고 핵형 분석을 기반으로 검출 가능한 염색체 이상을 가지지 않는) ES 세포 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.

[0256] 이후, 허용 가능한 클론은, G418/네오마이신 선택 대신 퓨로마이신 선택이 사용되었다는 점을 제외하고, 3' 벡터(805)가 사용되는 방법 및 스크리닝 검정과 디자인이 유사한 방법 및 스크리닝 검정이 사용되어 5' 벡터(803)로 변형된다. PCR 검정, 프로브 및 분해물은 또한 5' 벡터(805)로 변형되는 게놈 영역과 매칭되도록 제한된다.

[0257] 벡터 표적화 및 분석 후, 3' 벡터 및 5' 벡터 둘 다에 의해 예상된 방식으로 돌연변이된 ES 세포 클론, 즉 조작 돌연변이 둘 다를 운반하는 이중 표적화 세포가 단리된다. 클론은 상동성 염색체들이 아닌 동일한 염색체상에서 유전자 표적화를 진행해야 한다(즉 표적화 벡터에 의해 이루어진 조작 돌연변이는 별도 상동성 DNA 가닥에서 트랜스 방식을 통하기보다는 동일 DNA 가닥에서 시스 방식을 통하여 이루어진다). 시스(cis) 정렬을 보이는 클론은 트랜스 정렬을 보이는 클론을, 게놈 동일성을 보이는 암들 사이의 유전자 표적화 벡터 2개(803 및 805)에 존재하는 신규 DNA에 혼성화하는 프로브를 사용하는 분석 방법, 예컨대 중기 확산 현장 형광도 혼성화에 의해 구



별된다. 클론의 2가지 유형은 또한, 만일 표적화 벡터가 시스 방식으로 통합되면, pu-TK(839), HPRT(845) 및 네오마이신 내성(847) 유전자를 결실시키는, Cre 재조합효소 발현 벡터로 클론을 형질감염시킨 다음, 5' 벡터(803)에 의해 도입된 티미딘 키나아제 유전자에 대하여 간사이클로비르 선택으로부터 생존한 콜로니 수가 비교된 후, 클론 유래 세포 일부가 퓨로마이신 또는 G418/네오마이신 내성에 대해 시험되는 "동기 선택(sibling selection)" 스크리닝 방법에 의해 생존 클론의 약물 내성 표현형을 분석함으로써 서로 간에 구별될 수 있다. 돌연변이가 시스 정렬로 진행된 세포는, 트랜스 정렬로 진행된 세포보다 약  $10^3$ 개 더 많은 간사이클로비르 내성 클론을 생산할 것으로 예상된다. 얻어진 시스 유래 간사이클로비르(ganciclovir) 내성 클론의 대다수는 또한 퓨로마이신과 G418/네오마이신 둘 다에 대해 내성을 보유하여야 하는 트랜스 유래 간사이클로비르 내성 클론과는 대조적으로, 이 두 약물에 감수성이다. 중쇄 좌위 내 조작 돌연변이가 시스 정렬로 발생한 세포의 이중 표적화 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0258] 세포의 이중 표적화 클론은 Cre 재조합효소를 발현하는 벡터로 일시 형질감염되고, 이 형질감염된 세포는 추후 상기 요약된 분석 실험에서와 같이 간사이클로비르 선택하에 놓이게 된다. 간사이클로비르 내성 세포 클론이 단리되고, 조작 돌연변이 2개 사이에 5' 표적화 벡터(803) 및 3' 표적화 벡터(805)로 말미암은 예상 결실이 발생하였는지 여부에 대하여는 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 이러한 클론에서, Cre 재조합효소는 807에 보인 게놈 DNA 입체배열이 조성되도록, 벡터 2개에 의해 중쇄 좌위에 도입된 loxP 부위(837)들 사이에서 재조합(802)이 발생하도록 유도한다. loxP 부위는 벡터 2개에서와 동일한 상대적 방향으로 정렬되므로, 재조합은 loxP 부위 2개 사이에 전체 게놈 간격을 포함하는 원형 DNA의 절제를 초래한다. 이 원형 DNA는 복제 기원을 함유하지 않으므로, 유사분열시 복제되지 않고, 따라서 세포가 증식을 할 때 세포에서 소실된다. 생성된 클론은 원래부터 loxP 부위 2개 사이에 있던 DNA 결실을 운반한다. 예상 결실을 보유하는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.

[0259] 면역글로불린 중쇄 좌위 상동성 복사체 2개중 1개에 서열 결실을 운반하는 ES 세포 클론은, 마우스 조절 및 측점 서열들이 측점하고 있는 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  영역 유전자 암호화 영역 서열을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 좌위를 포함하는 DNA 조각(809)과 함께, Cre 재조합효소 발현 벡터로 재형질감염된다(809). 합성 DNA의 이러한 조각(809)에 대한 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(831); 개시인자 메티오닌 코돈이 결여되어 있지만, lox5171 부위 및 FRT 부위(827)내 중단되지 않는 개방 해독틀에 연속되거나 인프레임(in-frame) 상태인 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(847); 각각 마우스 비암호화 서열에 내포된 개과 동물 암호화 서열을 가지는, 39개의 기능성 개과 동물  $V_H$  중쇄 가변 영역 유전자 어레이(851); 선택적으로 마우스 중쇄 좌위 유래 21.6 kb의 프리-D 영역(보이지 않음); 6개의 개과 동물  $D_H$  유전자 분절(853)과 6개의 개과 동물  $J_H$  유전자 분절(855)을 함유하는, 58 Kb의 DNA 조각으로서, 개과 동물  $V_H$ , D 및  $J_H$  암호화 서열이 마우스 비암호화 서열에 내포된 DNA조각; lox5171 부위(831)와 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(837).

[0260] 형질감염된 클론은 G418 선택하에 놓이게 되고, 이로써 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 공여 면역글로불린 좌위(809)가 전체로서 결실된 내인성 면역글로불린 중쇄 좌위(lox5171 부위(831) 및 loxP 부위(837)의 사이)에 통합되어, 811에 도식된 DNA 영역이 생성되는 RMCE가 진행된 세포 클론이 증량된다. RMCE가 적절히 진행된 세포만이 네오마이신 내성 유전자(847)를 발현할 수 있는 역량을 가지게 되는데, 그 이유는 이의 발현에 필요한 프로모터(829)뿐 아니라 개시인자 메티오닌 코돈(835)은 벡터(809)에 존재하지 않지만, 숙주 세포 IGH 좌위(807)에는 이미 존재하고 있기 때문이다. 5' 벡터(803) 유래 나머지 요소들은 Flp-매개 시험관내 또는 생체내 재조합(806)을 통해 제거되고, 그 결과 813에 보인 바와 같은 최종 개과 동물 기반 좌위가 형성된다.

[0261] G418 내성 ES 세포 클론은, 이 클론에서 원치않는 재정렬 또는 결실이 발생되지 않는 예상 RMCE 과정이 진행되었는지에 대해 확정하기 위해 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 예상 게놈 구조를 가지는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.

[0262] 마우스 중쇄 좌위에 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 DNA(813)를 운반하는 ES 세포 클론은 표준 절차에 따라 변종 DBA/2 유래 마우스 배반포에 미세주입되고, 그 결과 부분적으로 ES 세포로부터 유래한 키메라 마우스가 제조된다. 털색에 대한 ES 세포 유래 기여 수준이 최고인 웅성 키메라 마우스가 자성 마우스와의 교배를 위해 선택된다. 여기서 선택된 자성 마우스는 C57Bl/6NTac 변종으로서, 생식계열에서 발현되는 Flp 재조합효소를 암호화하는 이식유전자를 운반하기도 한다. 이와 같은 교배로부터 얻어진 자손들은, 이들이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 좌위를 가지는지, 그리고 RMCE 단계에서 생성된 FRT-측점 네오마이신 내성 유전자의 소실 여부에 대해 분석된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 운반하는 마우스가 마우스 콜로니를 확립하기 위해 사용된다.

- [0263] 실시예 4: 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의, 마우스 게놈 면역글로불린  $\kappa$  사슬 유전자 좌위로의 도입
- [0264] 마우스 게놈 일부를, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환하기 위한 또 다른 방법은 도 9에 도시되어 있다. 이 방법은 마우스 게놈의 내인성  $V_{\kappa}$  영역 유전자 분절(915) 및  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절(919)의 클러스터의 5' 또는 3' 중 어느 하나에 도입될 수 있는, 제1의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입한 다음, 제1의 서열 특이적 재조합 부위와 함께, 불변 영역 유전자(921) 상류  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 클러스터를 포함하는 전체 좌위에 축적하는 제2의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 축적하게 된 영역은 결실되고, 이후 유관 부위 특이적 재조합효소가 사용되어, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환된다.
- [0265]  $V_{\kappa}$  유전자 분절(915) 및  $J_{\kappa}$  유전자 분절(919) 중 어느 하나에 부위 특이적 재조합 서열을 도입하기 위해 사용되는 표적화 벡터는 또한 재조합효소에 의해 여전히 효율적으로 인지되도록 변형되었지만, 비변형 부위들과 재조합하지는 않는 추가의 부위 특이적 재조합 서열을 포함한다. 이 부위는,  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 클러스터가 결실된 후, (DNA 비원산 조각이 RMCE를 통해 변형  $V_{\kappa}$  좌위로 이동하는) 제2의 부위 특이적 재조합 이벤트에 사용될 수 있도록 표적화 벡터내에 위치하게 된다. 이와 같은 예에서, 비원산 DNA는 마우스 조절 및 축적 서열들에 내포된 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열을 포함하는 합성 핵산이다.
- [0266] 유전자 표적화 벡터 2개는 개략적으로 기재된 과정을 달성하도록 구축된다. 벡터들 중 1개(903)는 좌위의 5' 말단, 즉 가장 원위에 있는  $V_{\kappa}$  유전자 분절 상류로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다. 또 다른 벡터(905)는  $J_{\kappa}$  유전자 분절(919) 하류(3') 및 불변 영역 유전자(921) 상류 좌위 내부에서 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다.
- [0267] 5' 벡터(903)의 핵심적인 특징들은 이하와 같다: 폴리오마 바이러스 유래 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(923);  $\kappa$  사슬 좌위에서 가장 원위에 있는 가변 영역 유전자 상류에 있는 것으로 맵핑된 6 Kb의 마우스 게놈 DNA(925); F1p 재조합효소에 대한 FRT 인지 서열(927); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터를 함유하는 게놈 DNA 조각(929); 번역 개시 서열(935, "Kozak" 공통 서열에 내포된 메티오닌 코돈); Cre 재조합효소에 대한 돌연변이 loxP 인지 서열(lox5171)(931); 전사 종결/폴리아데닐화 서열(933); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(937); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 유래 프로모터의 전사 제어하에 티미딘 키나아제의 절단된 형태(pu-TK)에 융합된, 퓨로마이신에 대한 내성을 부여하는 단백질과의 융합 단백질을 암호화하는 유전자(939); 벡터내 5' 말단에서 6 Kb 서열과 가까이에 있는 것으로 맵핑되며, 원산의 상대적 방향으로 정렬된 2.5 Kb의 마우스 게놈 DNA(941).
- [0268] 3' 벡터(905)의 핵심적인 특징들은 이하와 같다:  $J_{\kappa}$  유전자 좌위(919) 및  $C_{\kappa}$  유전자 좌위(921) 사이의 인트론 내부에 있는 것으로 맵핑된 6 Kb의 마우스 게놈 DNA(943); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터의 전사 제어하에 인간 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라아제(Hprt)를 암호화하는 유전자(945); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 프로모터의 제어하에 있는 네오마이신 내성 유전자(947); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(937); 벡터 5' 말단에 포함된 6 Kb DNA 단편의 게놈에서 바로 하류에 있는 것으로 맵핑되며, 단편 2개는 마우스 게놈에서와 동일한 상대적 방식으로 배향된 3.6 Kb의 마우스 게놈 DNA(949); 폴리오마 바이러스 유래 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된, 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(923).
- [0269] C57B1/6NTac 마우스 유래 마우스 배아 줄기(ES) 세포는 널리 사용되는 절차에 따라 전기천공에 의해 3' 벡터(905)로 형질감염된다. 전기천공 전, 벡터 DNA는, 원핵생물 플라스미드 서열 또는 이와 결합한 폴리링커만을 절단하는 회귀 절단 제한 효소로 선형화된다. 형질감염된 세포가 도말되고 나서 약 24시간 후 이 형질감염 세포는, 네오마이신 유사체 약물 G418이 사용되어 3' 벡터가 세포의 DNA에 통합된 세포에 대해 양성 선택하에 놓인다. 자체의 DNA에, 상동성 재조합에 의하지 않고 벡터가 통합된 세포에 대해 음성 선택이 실시된다. 비상동성 재조합은 DTA 유전자를 남기고, 이로 말미암아 유전자가 발현될 때 세포는 사멸하는 반면, DTA 유전자는 마우스 Ig $\kappa$  좌위와 벡터 상동성을 보이는 영역 외부에 위치하므로 상동성 재조합에 의해 결실된다. 약물 내성 ES 세포의 콜로니는 약 1주일 후 나안으로 확인할 수 있게 되었을 때, 이 콜로니 평판으로부터 물리적으로 추출된다. 이처럼 선택된 콜로니는 해체되고 나서, 마이크로웰 평판에 재도말된 다음, 수 일 배양된다. 그 다음, 세포

클론 각각은, 일부 세포는 저장용으로 동결되고, 나머지 세포는 분석 목적의 DNA 단리에 사용될 수 있도록 나누어진다.

[0270] ES 세포 클론 유래 DNA는, 널리 실시되고 있는 유전자-표적화 검정 디자인이 이용되는 PCR로써 스크리닝된다. 이러한 검정을 위하여, PCR 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열 중 1개는 3' 벡터(905) 및 게놈 DNA(901)간 공유되는 동일성 영역 외부를 맵핑하는 반면, 또 다른 하나는 벡터 내 게놈 동일성을 보이는 암 2개 사이 신규 DNA, 즉 HPRT 유전자(945) 또는 네오마이신 내성 유전자(947) 내부를 맵핑한다. 표준 디자인에 따르면, 이러한 검정은 3' 벡터(905) 및 내인성 마우스 Igκ 좌위간 매우 적당한 상동성 재조합이 진행된 형질감염 세포 유래 ES 세포 클론에만 존재하는 DNA 조각들을 검출한다. 3' 벡터(905)로써 별도의 형질감염이 2회 수행된다. 2회의 형질감염 유래 PCR-양성 클론이 증식에 대해 선택된 다음, 서던 블롯팅 검정이 이용되어 추가 분석이 실시된다.

[0271] 선택된 제한 효소 다수개로 분해된 게놈 DNA 및 프로브 3가지가 연루된 절차로서, 널리 사용되고 있는 절차에 따라 서던 블롯팅 검정이 수행되며, 그 결과 프로브와 분해물의 조합은 클론내 표적화된 좌위 구조와, 상동성 재조합에 의해 적당히 변형되었는지 여부에 대한 결론이 내려질 수 있도록 허용한다. 프로브 중 1개는 3' κ 표적화 벡터(905) 및 게놈 DNA간에 공유되는 동일성 영역의 5'쪽에 측접하는 DNA 서열을 맵핑하며; 두번째 프로브는 또한 동일성 영역 외부를 맵핑하되, 3'쪽은 맵핑하지 않았고; 세번째 프로브는 벡터 내 게놈 동일성을 보이는 암 2개 사이 신규 DNA, 즉 HPRT 유전자(945) 또는 네오마이신 내성 유전자(947) 내부를 맵핑한다. 서던 블롯팅은, 외부 프로브들 중 1개와, 네오마이신 또는 HPRT 유전자 프로브에 의해 검출된 바와 같이 3' κ 표적화 벡터(905)와의 상동성 재조합에 의해 올바르게 돌연변이된 κ 좌위의 일부에 대응하는 것으로서, 제한 효소로 생성된 예상 DNA 단편의 존재를 동정한다. 외부 프로브는 상동성 염색체상 면역글로불린 κ 좌위의 비 돌연변이 복사체 유래 야생형 단편뿐 아니라 돌연변이 단편도 검출한다.

[0272] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장 형광 혼성화 방법이 이용되어, PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론의 핵형이 분석된다. 이러한 이상이 발생한 클론은 또다시 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터 기반 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되는, 핵형이 정상인 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0273] 이후, 허용 가능한 클론은, G418/네오마이신 선택 대신 퓨로마이신 선택이 사용되었다는 점을 제외하고, 3' 벡터(905)가 사용되는 방법 및 스크리닝 검정과 디자인이 유사한 방법 및 스크리닝 검정이 사용되어 5' 벡터(903)로 변형되고, 프로토콜은 5' 벡터(903)에 의해 변형된 게놈 영역과 매칭되도록 제한된다. 5' 벡터(903) 형질감염 실험의 목표는 3' 벡터(905) 및 5' 벡터(903) 둘 다에 의해 예상 방식으로 돌연변이된 ES 세포 클론, 즉 조작된 돌연변이가 둘 다를 운반하는 이중 표적화 세포 클론을 단리하는 것이다. 이러한 클론에서, Cre 재조합효소는 재조합(902)이, 벡터 2개에 의해 κ 좌위에 도입된 loxP 부위들 사이에 일어나도록 유도하고, 그 결과 907에 보인 게놈 DNA 입체배열이 형성된다.

[0274] 또한, 클론은 상동성 염색체들이 아닌 동일한 염색체상에서 유전자 표적화를 진행해야 하는데, 즉 표적화 벡터에 의해 이루어진 조작 돌연변이는 별도 상동성 DNA 가닥에서 트랜스 방식을 통하기보다는 동일 DNA 가닥에서 시스 방식을 통하여 이루어진다. 시스 정렬을 보이는 클론은, 게놈 동일성을 보이는 암들 사이의 유전자 표적화 벡터 2개(903 및 905)에 존재하는 신규 DNA에 혼성화하는 프로브가 사용되는 분석 방법, 예컨대 중기 확산 현장 형광도 혼성화에 의해 트랜스 정렬을 보이는 클론과 구별된다. 이 2가지 유형의 클론은 또한, 만일 표적화 벡터가 시스 방식으로 통합되면 pu-TK 유전자(939), HPRT 유전자(945) 및 네오마이신 내성 유전자(947)를 결실시키는, Cre 재조합효소를 발현하는 벡터로 형질감염된 다음, 5' 벡터(903)에 의해 도입된 티미딘 키나아제 유전자에 의해 간사이클로비르 선택으로부터 생존한 콜로니 수가 비교된 후, 클론 유래 세포 일부는 퓨로마이신 또는 G418/네오마이신 내성에 대해 시험되는 "동기 선택" 스크리닝 방법에 의해 생존 클론의 약물 내성 표현형을 분석함으로써 서로 간에 구별될 수 있다. 돌연변이가 시스 정렬로 발생한 세포는, 트랜스 정렬로 발생한 세포보다 약  $10^3$ 개 더 많은 간사이클로비르 내성 클론을 생산할 것으로 예상된다. 얻어진 시스 유래 간사이클로비르 내성 클론의 대다수는 또한, 퓨로마이신과 G418/네오마이신 둘 다에 대해 내성을 보유하여야 하는 트랜스 유래 간사이클로비르 내성 클론과는 대조적으로, 이 두 약물에 감수성이어야 한다. κ 사슬 좌위 내 조작 돌연변이가 시스 정렬로 발생한 세포 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0275] 세포의 이중 표적화 클론은 Cre 재조합효소를 발현하는 벡터(902)로 일시 형질감염되고, 이 형질감염된 세포는 추후 상기 요약된 분석 실험에서와 같이 간사이클로비르 선택하에 놓이게 된다. 간사이클로비르 내성 세포 클론이 단리되고, 5' 표적화 벡터(903) 및 3' 벡터(905)에 의해 이루어진 조작 돌연변이가 2개 사이에 예상 결실(907)이 발생하였는지 여부에 대하여는 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 이러한 클론에서, Cre 재조합효소는 벡터 2



개에 의해  $\kappa$  사슬 좌위에 도입된 loxP 부위(937)들 사이에서 재조합이 발생하도록 유도하였다. loxP 부위는 벡터 2개에서 동일한 상대적 방향으로 정렬되므로, 재조합은 loxP 부위 2개 사이에 전체 게놈 간격을 포함하는 원형 DNA의 절제를 초래한다. 이 원형 DNA는 복제 기원을 함유하지 않으므로, 유사분열시 복제되지 않고, 따라서 세포가 클론 증식을 할 때 세포에서 클론은 소실된다. 생성된 클론은 원래부터 loxP 부위 2개 사이에 있던 DNA 결실을 운반한다. 예상 결실을 보유하는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.

[0276] 면역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위 상동성 복사체 2개중 1개에 서열의 결실을 운반하는 ES 세포 클론은,  $V_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열(951) 및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 암호화 서열(955)을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위를 포함하는 DNA 조각(909)과 함께, Cre 재조합효소 발현 벡터로 재형질감염된다(904). DNA의 이러한 조각("K-K"로 지칭됨)에 대한 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(931); 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(947, 개시인자 메티오닌 코돈은 결실되어 있되, lox5171 부위(931)내 중단 없는 개방 해독틀과 인접하고 인프레임 상태임); FRT 부위(927); 각각 마우스 비암호화 서열에 내포된 개과 동물 암호화 서열을 가지는, 14개의 개과 동물  $V_{\kappa}$  유전자 분절 어레이(951); 선택적으로는 마우스  $\kappa$  사슬 좌위의  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절 클러스터의 바로 상류에 있는 13.5 Kb의 게놈 DNA 조각(보이지 않음); 마우스 비암호화 DNA에 내포된 5개의 개과 동물  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절(955)을 함유하는, 2 Kb의 DNA 조각; lox5171 부위(931)에 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(937).

[0277] 개과 동물  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 암호화 영역의 서열들은 표 2에 제시되어 있다.

[0278] 제2의 독립적 실험에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 DNA(909)의 대안적 조각이 K-K DNA 대신 사용된다. 이 DNA("L-K"라 지칭됨)의 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(931); 개시인자 메티오닌 코돈이 결여되어 있되, lox5171 부위(931)내 중단 없는 개방 해독틀과 인접하고 인프레임 상태인 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(947); FRT 부위(927); 각각 마우스 비암호화 조절 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물 암호화 서열을 가지는, 76 개의 기능성 개과 동물  $V_{\lambda}$  가변 영역 유전자 분절 어레이(951); 선택적으로는 마우스  $\kappa$  사슬 좌위내  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절들의 클러스터 바로 상류에 있는 13.5 Kb의 게놈 DNA 조각(보이지 않음); 마우스 비암호화 DNA에 내포된 7개의 개과 동물  $J_{\lambda}$  영역 유전자 분절을 함유하는 2 Kb의 DNA 조각(955); lox5171 부위(931)에 대해 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(937). (개는 기능성  $J_{\lambda}$  영역 유전자 분절을 9개 가지지만,  $J_{\lambda 4}$  및  $J_{\lambda 9}$ 의 암호화된 단백질 서열과,  $J_{\lambda 7}$  및  $J_{\lambda 8}$ 의 암호화된 단백질 서열은 동일하므로,  $J_{\lambda}$  유전자 분절은 7개만 포함된다).

[0279] K-K 및 L-K 형질감염 실험으로부터 유래한 형질감염 클론은 G418 선택하에 놓이고, 이를 통해 RMCE, 즉 부분적으로 개과 동물의 것인 공여 DNA(909)가 그 전체로서, 5' 벡터(903) 및 3' 벡터(905) 각각에 의해 여기에 위치하게 된 lox5171 부위(931) 및 loxP 부위(937) 사이 결실된 면역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위에 통합되는 과정이 진행된 세포 클론이 증량된다. RMCE가 적당히 진행된 세포만이 네오마이신 내성 유전자(947)를 발현하는 역량을 가지게 되는데, 그 이유는 자체의 발현에 필요한 개시인자 메티오닌 코돈(935)과 프로모터(929)는 벡터(909)에 존재하지 않고, 이미 숙주 세포 Igh 좌위(907)에 존재하기 때문이다. K-K 서열이 사용되어 생성된 DNA 영역은 911에 도시되어 있다. 5' 벡터(903)로부터 유래한 나머지 요소는 시험관내 또는 생체내 F1p 매개 재조합(906)을 통해 제거되며, 그 결과 913에 보인 바와 같은 최종 개과 동물 기반 경쇄 좌위가 형성된다.

[0280] G418 내성 ES 세포 클론은, 이 클론이 원치않는 재정렬 또는 결실이 발생하지 않는 예상 RMCE 과정을 거쳤는지를 확정하기 위해 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 예상 게놈 구조를 가지는 K-K 클론 및 L-K 클론 둘 다는 후속 사용을 위해 선택된다.

[0281] 마우스  $\kappa$  사슬 좌위(913)에 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 DNA를 운반하는 L-K ES 세포 클론 및 K-K ES 세포 클론은 변종 DBA/2 유래 마우스 배반포에 미세주입되고, 그 결과 표준 절차에 따라 부분적 ES 세포 유래 키메라 마우스가 생성된다. 털색에 대한 ES 세포 유래 기여 수준이 최고인 음성 키메라 마우스가 자성 마우스와의 교배를 위해 선택된다. 교배에 사용되도록 선택된 자성 마우스는 C57B1/6NTac 변종으로서, 생식계열에서 발현되는 F1p 재조합효소를 암호화하는 이식유전자를 운반하기도 한다. 이와 같은 교배로부터 얻어진 자손은 이들이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린  $\kappa$  또는  $\lambda$  경쇄 좌위를 가지는지, 그리고 RMCE 단계에서 생성된 FRT-측접 네오마이신 내성 유전자의 소실 여부에 대해 분석된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 운반하는 마우스가 K-K 마우스 및 L-K 마우스 콜로니를 확립하기 위해 사용된다.

[0282] 실시예 3에 기재된 바와 같이 생산된, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄 좌위를 운반하는 마우스는 개과 동물

기반  $\kappa$  사슬 좌위를 운반하는 마우스와 교배될 수 있다. 이후, 이 마우스들의 자손은 궁극적으로 개과 동물 기반 좌위 2가지, 즉 중쇄 및  $\kappa$ 에 대한 개과 동물 기반 좌위에 대해 동형 접합성인 마우스를 생산하는 계획에서 서로 교배된다. 이러한 마우스는 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 이 마우스는 또한  $\kappa$  좌위의 마우스  $\kappa$  불변 도메인 및 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\kappa$  단백질을 생산한다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인과 쌍을 형성한 개과 동물 중쇄 가변 도메인을 가진다.

[0283] 교배 계획 다변화는, 개과 동물 기반 중쇄 좌위에 대해서는 동형 접합성이지만,  $\kappa$  좌위에 대해서는 이형 접합성인 관계로, 염색체 1개에는 K-K 개과 동물 기반 좌위를 가지고, 또 다른 염색체에는 L-K 개과 동물 기반 좌위를 가지는 마우스를 제조하는 단계를 포함한다. 이러한 마우스는 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 마우스는 또한  $\kappa$  좌위들 중 1개 유래 마우스  $\kappa$  불변 도메인 및 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\kappa$  단백질을 생산하기도 한다. 마우스는 또 다른  $\kappa$  좌위로부터 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 마우스  $\kappa$  불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  단백질을 생산한다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는, 몇몇 경우에는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인과, 그리고 다른 경우에는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 이루는, 개과 동물 가변 도메인을 가진다.

[0284] 실시예 5: 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의, 마우스 게놈 면역글로불린  $\lambda$  사슬 유전자 좌위로의 도입

[0285] 마우스 게놈 일부를, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위로 치환하기 위한 또 다른 방법이 도 10에 도시되어 있다. 이 방법은, 대략 194 Kb의 DNA를,  $J_{\lambda 3}$ ,  $C_{\lambda 3}$ ,  $J_{\lambda 1}$  및  $C_{\lambda 1}$   $\lambda$  유전자 클러스터(1023)에 바로 인접하여 위치하는  $V_{\lambda 1}$  유전자 분절(1017) 하류 및  $V_{\lambda x}/V_{\lambda 2}$  유전자 분절(1013) 상류 두 군데 좌위와의 동일성을 공유하는 표적화 벡터(1003)가 연루된 상동성 재조합 방법에 의해  $V_{\lambda x}/V_{\lambda 2}$  유전자 분절(1013),  $J_{\lambda 2}/C_{\lambda 2}$  유전자 클러스터(1015) 및  $V_{\lambda 1}$  유전자 분절(1017)을 포함하는 야생형 마우스 면역글로불린  $\lambda$  좌위(1001)로부터 결실시키는 단계를 포함한다. 벡터는 194 Kb DNA를, 비원산 DNA 조각이 RMCE(1004)를 통하여 변형  $V_{\lambda}$  좌위로 이동하는 후속 부위 특이적 재조합이 허용되도록 디자인된 요소로 치환한다. 본 실시예에서, 비원산(non-native) DNA는 개과 동물 서열 및 마우스 서열 둘 다를 포함하는 합성 핵산이다.

[0286] 194 Kb만큼의 결실을 달성하기 위한 유전자 표적화 벡터(1003)의 핵심적인 특징은 이하와 같다: 음성 선택 유전자, 예컨대 디프테리아 독소 A를 암호화하는 유전자(DTA, 1059) 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나아제 유전자(보이지 않음);  $\lambda$  좌위내 마우스  $V_{\lambda x}/V_{\lambda 2}$  가변 영역 유전자 분절 5' 유래 4 Kb만큼의 게놈 DNA(1025); FRT 부위(1027); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터를 함유하는 게놈 DNA 조각(1029); 번역 개시 서열("Kozak" 공통 서열에 내포된 메티오닌 코돈)(1035); Cre 재조합효소에 대한 돌연변이 loxP 인지 서열(lox5171)(1031); 전사 종결/폴리아데닐화 서열(1033); 퓨로마이신에 대한 내성을 제공하는 단백질을 암호화하는 개방 해독틀(1037)로서, Polr2a 프로모터 및 이것 옆에 있는 번역 개시 서열을 기준으로 안티센스 가닥에 있으며, 자체의 전사 종결/폴리아데닐화 서열(1033)이 뒤 따르는 개방 해독틀; Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(1039); 퓨로마이신 내성 유전자 개방 해독틀이 있는 안티센스 가닥과 동일한 안티센스 가닥에 있는 번역 개시 서열("Kozak" 공통 서열에 내포된 메티오닌 코돈)(1035); 퓨로마이신 내성 개방 해독틀의 전사를 유도하도록 배향되고, 번역을 loxP 부위 하류 개시 코돈에서 개시하여, loxP 부위를 거쳐 그 뒤 퓨로마이신 개방 해독틀까지 계속 진행시키는 닭 베타 액틴 프로모터 및 거대세포바이러스 초기 인핸서 요소(1041)(모두 Polr2a 프로모터와 이것 다음에 있는 번역 개시 서열을 기준으로 안티센스 가닥상에 있음); Flp 재조합효소에 대한 돌연변이 인지 부위("F3" 부위로 공지됨)(1043);  $J_{\lambda 3}$ ,  $C_{\lambda 3}$ ,  $J_{\lambda 1}$  및  $C_{\lambda 1}$  유전자 분절 상류 게놈 DNA 조각(1045).

[0287] C57B1/6NTac 마우스로부터 유래된 마우스 배아 줄기(ES) 세포는 널리 사용되고 있는 절차에 따라 전기천공에 의해 표적화 벡터(1003)로 형질감염된다(1002). 상동성 재조합은 196 Kb 영역 표적화 벡터(1003) 유래 서열로 원산 DNA를 치환하고, 그 결과 1005에 도시된 게놈 DNA 입체배열이 형성된다.

[0288] 전기천공 전, 벡터 DNA는, 원핵생물 플라스미드 서열 또는 이와 결합한 폴리링커만을 절단하는 희귀 절단 제한 효소로 선형화된다. 형질감염된 세포가 도말되고 나서 약 24시간 후, 이 형질감염 세포는, 퓨로마이신이 사용되는 약물 양성 선택하에 놓인다. 상동성 재조합에 의하지 않고 벡터가 DNA에 통합된 세포에 대해 음성 선택도 또한 이루어진다. 비상동성 재조합은 DTA 유전자를 남기고, 이 유전자가 발현될 때 세포는 사멸되는 반면, DTA 유



전자는 상동성 재조합에 의해 결실되는데, 그 이유는 이 DTA 유전자는 마우스 IGL 좌위와 상동성을 보이는 벡터 영역 외부에 존재하기 때문이다. 약물 내성 ES 세포 콜로니는, 이 콜로니가 나안으로 확인될 수 있게 되고 나서 (약 1주일 후) 세포가 도달된 평판으로부터 물리적으로 추출된다. 이처럼 선택된 콜로니는 해체되고, 마이크로 웰 평판에 재도말된 다음, 수 일 배양된다. 그 다음, 세포 클론 각각은, 일부 세포는 저장용으로 동결되고, 나머지 세포는 분석 목적의 DNA 단리에 사용될 수 있도록 나누어진다.

[0289] ES 세포 클론 유래 DNA는 널리 사용되는 유전자 표적화 검정 디자인이 이용되는 PCR에 의해 스크리닝된다. 이와 같은 검정을 위해서, PCR 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열들 중 1개는 표적화 벡터 및 게놈 DNA가 공유하고 있는 동일성 영역 외부를 맵핑하는 한편, 또 다른 것은 벡터 내 게놈 동일성을 보이는 암 2개 사이에 있는 신규 DNA, 예컨대 퓨로 유전자(1037) 내부를 맵핑된다. 표준 디자인에 따르면, 이러한 검정은 표적화 벡터(1003) 및 원산 DNA(1001)간 매우 적당한 상동성 재조합이 진행된 형질감염 세포로부터 유래한 세포 클론에만 존재하는 DNA 조각을 검출한다.

[0290] 형질감염(1002)으로부터 유래한 PCR 양성 클론 6개가 증식을 위해 선택되고, 이후 서던 블롯팅 검정이 사용되어 추가 분석이 실시된다. 서던 블롯팅에는, 프로브와 분해물의 조합이 ES 세포 DNA가 상동성 재조합에 의해 적당히 변형되었는지 여부에 관한 동정을 허용하도록, 다수개의 제한 효소로 분해된 클론 유래 게놈 DNA 및 프로브 3개가 연루된다.

[0291] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장 형광 혼성화 방법을 이용하여 PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론 6개의 핵형이 분석된다. "이상"의 증거를 보이는 클론은 추후 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터 기반 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되었을 때 핵형이 정상인 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0292] 면역글로불린  $\lambda$  사슬 좌위 상동성 복사체 2개 중 1개에 결실을 운반하는 ES 세포 클론은,  $V_{\lambda}$ ,  $J_{\lambda}$  및  $C_{\lambda}$  영역 유전자 분절을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린  $\lambda$  사슬 좌위를 포함하는 DNA 조각(1007)과 함께 Cre 재조합효소 발현 벡터로 재형질감염된다(1004). 이러한 DNA 조각(1007)의 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(1031); 개시인자 메티오닌 코돈이 결여되어 있되, lox5171 부위내 중단 없는 개방 해독틀과 인접하고 인프레임 상태인 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(1047); FRT 부위(1027); 각각 마우스  $\lambda$  비암호화 서열에 내포된 개과 동물  $\lambda$  암호화 서열을 가지는, 76개의 기능성 개과 동물  $\lambda$  영역 유전자 분절 어레이(1051); 각각의 단위가, 마우스  $\lambda$  좌위 유래 비암호화 서열에 내포된 마우스  $\lambda$  불변 도메인 유전자 분절 및 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절을 가지는 J-C 단위들의 어레이(1055)(개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절은  $J_{\lambda 1}$ ,  $J_{\lambda 2}$ ,  $J_{\lambda 3}$ ,  $J_{\lambda 4}$ ,  $J_{\lambda 5}$ ,  $J_{\lambda 6}$  및  $J_{\lambda 7}$ 을 암호화하는 것인 반면, 마우스  $\lambda$  불변 도메인 유전자 분절은  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 임); FLP 재조합효소에 대한 돌연변이 인지 부위("F3" 부위라 공지됨)(1043); 구조체 내 면역글로불린 유전자 분절 암호화 정보를 기준으로 안티센스 가닥에 위치하는, 하이그로마이신 내성을 제공하는 개방 해독틀(1057); lox5171 부위에 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(1039).

[0293] 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 암호화 영역의 서열들은 표 3에 제시되어 있다.

[0294] 형질감염된 클론은 G418 또는 하이그로마이신 선택하에 놓였는데, 이로써 부분적으로 개과 동물의 것인 공여 DNA가 전체로서, 유전자 표적화 벡터에 의해 도입된 lox5171 부위 및 loxP 부위 사이 결실된 면역글로불린  $\lambda$  사슬 좌위에 통합되는 RMCE 과정이 진행된 세포 클론이 증량된다. 표적화 벡터(1003)의 나머지 요소들은 시험관 내 또는 생체내 FLP 매개 재조합(1006)을 통해 제거되고, 그 결과 1011에 보인 바와 같은 최종 개과 동물화(caninized) 좌위가 형성된다.

[0295] 원치않는 재정렬 또는 결실이 발생되지 않고 G418/하이그로마이신 내성 ES 세포 클론에 예상 재조합효소 매개 카세트 교환 과정이 진행되었는지를 확정하기 위해, 이 ES 세포 클론은 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 예상 게놈 구조를 가지는 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0296] 마우스  $\lambda$  사슬 좌위에 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 DNA(1011)를 운반하는 ES 세포 클론은 표준 절차에 따라 변종 DBA/2 유래 마우스 배반포에 미세주입되고, 이로써 부분적으로 ES 세포에서 유래한 키메라 마우스가 제조된다. 털색에 대한 ES 세포 유래 기여 수준이 최고인 옹성 키메라 마우스가 자성 마우스와의 교배를 위해 선택된다. 여기서 선택된 자성 마우스는 C57B1/6NTac 변종으로서, 생식계열에서 발현되는 FLP 재조합효소를 암호화하는 이식유전자를 운반한다. 이와 같은 교배로부터 얻어진 자손들은 이들이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 좌위를 가지는지, 그리고 RMCE 단계에서 생성된 FRT-측접 네오마이신 내성 유전자와,

F3 측접 하이그로마이신 내성 유전자가 소실되었는지 여부에 대해 분석된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 운반하는 마우스가 마우스 콜로니를 확립하기 위해 사용된다.

[0297] 몇몇 양태에서, (실시예 3 및 4에 기재된 바와 같은) 개과 동물 기반 중쇄 및  $\kappa$  좌위를 포함하는 마우스는, 개과 동물 기반  $\mu$  좌위를 운반하는 마우스와 교배된다. 이러한 유형의 교배 계획으로부터 제조된 마우스는 개과 동물 기반 중쇄 좌위에 대해 동형접합성으로서, K-K 개과 동물 기반 좌위 또는 L-K 개과 동물 기반 좌위에 대해 동형접합성일 수 있다. 대안적으로, 이러한 마우스는 1개의 염색체상 K-K 좌위와, 또 다른 염색체상 L-K 좌위를 운반하면서,  $\kappa$  좌위에서는 이형접합성일 수 있다. 이러한 각각의 마우스 변종은 개과 동물 기반  $\lambda$  좌위에 대해 동형접합성이다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는, 몇몇 경우에는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인과, 그리고 다른 경우에는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 형성하는, 개과 동물 중쇄 가변 도메인을 가진다. 이  $\lambda$  가변 도메인은 개과 동물 기반 L-K 좌위 또는 개과 동물 기반  $\lambda$  좌위중 어느 하나로부터 유래된다.

[0298] 실시예 6: 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 미니좌위의, 마우스 게놈으로의 도입

[0299] 기타 임의의 양태에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는, 도 11에 도시된 일례와 같은 개과 동물 가변 도메인 미니좌위를 포함한다. 여기서 개과 동물  $V_H$  유전자 분절 암호화 서열 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위 대신에, 마우스 면역글로불린 좌위는 기능성인 것으로 확인된 소수의 키메라 개과 동물  $V_H$  유전자 분절, 예컨대 1개 ~ 39개의 개과 동물  $V_H$  유전자 분절을 포함하는 미니 좌위(1119)이다(즉 위유전자(pseudogenes)가 아니다).

[0300] 포유동물 숙주 게놈에 통합하고자 하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위를 포함하는 부위 특이적 표적화 벡터(1131)는, 퓨로-TK 유전자(1105) 및 이하와 같은 측접 서열 특이적 재조합 부위들, 즉 돌연변이 FRT 부위(1109), 돌연변이 LoxP 부위(1111), 야생형 FRT 부위(1107) 및 야생형 LoxP 부위(1105)를 포함하는 내인성 면역글로불린 좌위가 결실된 게놈 영역(1101)에 도입된다(1102). 부위 특이적 표적화 벡터는 i) 선택적 PAIR 요소들의 어레이(1141); ii) 예컨대 마우스 게놈 내인성 서열 기반 개입 서열 및 기능성 개과 동물  $V_H$  암호화 영역 1개 ~ 39개를 포함하는  $V_H$  좌위(1119); iii) 마우스 서열을 포함하는 21.6 kb의 프리-D 영역(1121); iv) 마우스 게놈 내인성 서열 기반 개입 서열 및  $J_H$  개과 동물 암호화 서열 6개 및 D 6개를 포함하는  $J_H$  좌위(1125) 및 D 좌위(1123)를 포함한다. 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위에는 변형 내인성 좌위와의 재조합을 허용하는 재조합 부위들(돌연변이 FRT(1109), 돌연변이 LoxP(1111), 야생형 FRT(1107) 및 야생형 LoxP(1105))이 측접하고 있다. 적당한 재조합효소, 예컨대 Cre(1104)가 도입되면, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위는 1129에 보인 바와 같은 불변 유전자 영역(1127)의 상류 게놈에 통합된다.

[0301] 실시예 1에 기재된 바와 같이, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 가변 영역 좌위의 도입을 위한 1차 스크리닝은 2차 서던 블롯팅 검정이 뒷받침해주는 1차 PCR 스크리닝에 의해 수행된다. 재조합 이벤트의 일부로 서의 퓨로-TK 유전자(1105) 결실은 간사이클로비르 음성 선택이 이용되는, 재조합 이벤트가 진행되지 않은 세포의 동정을 허용한다.

[0302] 실시예 7:  $\kappa$  면역글로불린 비암호화 서열에 내포된 마우스  $\lambda$  불변 영역 서열과 함께 개과 동물  $\lambda$  가변 영역 암호화 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의 도입

[0303] 개의 항체는 대부분  $\lambda$  경쇄를 함유하는 반면, 마우스 항체는 대부분  $\kappa$  경쇄를 함유한다.  $\lambda$  LC를 함유하는 항체 생성을 증가시키기 위해, 내인성 마우스  $V_K$  및  $J_K$ 는 마우스(실시예 4의 L-K 마우스)  $V_K$  영역 측접 및 조절 서열에 내포된  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위로 치환된다. 이러한 마우스에서 높은 수준의  $\kappa$  좌위 재절 및 발현을 촉진하는 내인성 조절 서열은 다른 곳  $\lambda$  좌위에 동등한 효과를 보일 것으로 예측된다. 그러나 시험관내 연구는, 개과 동물  $V_\lambda$  도메인들이 마우스  $C_K$ 와 있을 때 기능을 잘 발휘하지 못함을 입증하였다(실시예 9 참조). 그러므로 L-K 마우스에서 예상되는  $\lambda$  LC 함유 항체의 증가는 일어날 수 없었다. 대안적 전략으로서, 내인성 마우스  $V_K$  및  $J_K$ 는, 마우스  $V_K$  영역 측접 및 조절 서열에 내포된  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위로 치환되고, 마우스  $C_K$ 는 마우스  $C_\lambda$ 로 치환된다.

[0304] 도 13은, 1개 이상의 설치류  $C_\lambda$  영역 암호화 서열 상류에 있는, 1개 이상의 개과 동물  $J_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열 상류 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위에, 1개 이상의 개과 동물  $V_\lambda$  유전자 분절 암호화 서열이 삽입된,

부분적으로 개과 동물의 것인 조작 경계 가변 영역 좌위가 도입되는 과정을 도시하는 개략도이다.

- [0305] 마우스 게놈 일부를 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환하기 위한 방법이 도 13에 도시되어 있다. 이 방법은, 마우스 게놈의 내인성  $V_k$  영역 유전자 분절(1315) 및  $J_k$  영역 유전자 분절(1319) 및  $C_k$  엑손(1321)의 클러스터의 5' 또는 3' 중 어느 하나에 도입될 수 있는, 제1의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입한 다음, 제1의 서열 특이적 재조합 부위와 함께  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 및  $C_k$  엑손 클러스터를 포함하는 전체 좌위에 축적하는 제2의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 축적하는 영역은 결실된 다음, 유관 부위 특이적 재조합효소가 사용되어 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환된다.
- [0306]  $V_k$  유전자 분절(1315) 쪽 및  $C_k$  엑손(1321) 쪽 중 어느 한쪽에 부위 특이적 재조합 서열을 도입하기 위해 사용되는 표적화 벡터는 또한, 여전히 재조합효소에 의해 효율적으로 인지되도록 변형되되, 비변형 부위들과는 재조합하지 않는 추가의 부위 특이적 재조합 서열을 포함한다. 이 부위는, 표적화 벡터내에 위치하므로,  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 클러스터 및  $C_k$  엑손이 결실된 후, DNA의 비원산 조각이 RMCE를 통해 변형  $V_k$  좌위로 이동하는, 제2의 부위 특이적 재조합 이벤트에 사용될 수 있다. 이 예에서, 비원산 DNA는 합성 핵산으로서, 마우스 IGK 조절 및 축적 서열에 내포된 마우스  $C_k$  엑손(들) 및 개과 동물  $V_k$  및  $J_k$  유전자 분절 암호화 서열을 포함한다.
- [0307] 유전자 표적화 벡터 2개는, 단지 개략적으로 제시된 과정을 달성하도록 구축된다. 벡터(1303)들 중 1개는 가장 원위에 있는  $V_k$  유전자 분절 상류인 좌위의 5' 말단으로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다. 또 다른 벡터(1305)는  $C_k$  엑손(1321)의 상류(5') 및 하류(3')에 걸쳐 있는 영역 내 좌위 내부로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다.
- [0308] 5' 벡터(1303)의 핵심적인 특징들은 이하와 같다: 폴리오마 바이러스 유래 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 제어하에 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(1323);  $k$  사슬 좌위에서 가장 원거리에 있는 가변 영역 유전자 상류에 있는 것으로 맵핑되는 6 Kb의 마우스 게놈 DNA(1325); F1p 재조합효소에 대한 FRT 인지 서열(1327); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터를 함유하는 게놈 DNA 조각(1329); 번역 개시 서열(1335, "Kozak" 공통 서열에 내포된 메티오닌 코돈); Cre 재조합효소에 대한 돌연변이 loxP 인지 서열(lox5171)(1331); 전사 종결/폴리아데닐화 서열(1333); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(1337); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 유래 프로모터의 전사 제어하에 티미딘 키나아제의 절단형(pu-TK)에 융합된, 퓨로마이신에 대한 내성을 제공하는 단백질과의 융합 단백질을 암호화하는 유전자(1339); 벡터 5' 말단 6 Kb 서열에 가까이 있는 것으로 맵핑되며, 원산의 상대적 방향으로 정렬되어 있는 2.5 Kb의 마우스 게놈 DNA(1341).
- [0309] 3' 벡터(1303)의 핵심적인 특징들은 이하와 같다:  $C_k$  엑손의 상류(5') 및 하류(3')에 걸쳐 있는 영역내 좌위(1321) 내부에 있는 것으로 맵핑된 6 Kb의 마우스 게놈 DNA(1343); 마우스 Polr2a 유전자 프로모터의 전사 제어하에 인간 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라아제(HPRT)를 암호화하는 유전자(1345); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 프로모터 제어하에 있는 네오마이신 내성 유전자(1347); Cre 재조합효소에 대한 loxP 인지 서열(1337); 벡터 5' 말단에 포함된 6 Kb DNA 단편 게놈 바로 하류에 있는 것으로 맵핑되고, 이 단편 2개는 마우스 게놈에서의 상대적 방식과 동일한 상대적 방식으로 배향된, 3.6 Kb의 마우스 게놈; 폴리오마 바이러스 유래 돌연변이 전사 인핸서 2개와 커플링된 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(1323).
- [0310] 내인성 마우스 IGK 좌위를 결실시키기 위한 1가지 전략은, 마우스  $C_k$  엑손 하류 축적 영역에 3' 벡터(1305)를 삽입하는 것이다. 그러나 변형 좌위에 남을 필요가 있는 3'  $k$  인핸서는  $C_k$  엑손 9.1 Kb 하류에 위치하는데, 이 길이는 3' 벡터 상류 및 하류 상동성 암(총 길이 9.6 Kb)을 수용하기에는 지나치게 짧다. 그러므로 상동성 상류 영역은 연장되었다.
- [0311] C57B1/6NTac 마우스 유래 마우스 배아 줄기(ES) 세포는 널리 사용되는 절차에 따라 전기천공에 의해 3' 벡터(1305)로 형질감염된다. 전기천공 전, 벡터 DNA는 원핵생물 플라스미드 서열 또는 이에 결합된 폴리머릭만을 절단하는 회귀 절단 제한 효소로 선형화된다. 형질감염된 세포가 도말되고 나서 약 24시간 후, 이 세포는 자체의 DNA에 3' 벡터가 통합된 세포에 대해서, 네오마이신 유사체 약물 G418이 이용됨으로써 양성 선택에 놓이게 된다. 벡터가 상동성 재조합에 의하지 않고 자체의 DNA에 통합된 세포에 대해 음성 선택도 이루어진다. 비상동성



재조합은, 발현될 때 세포를 사멸시키는 DTA 유전자를 남기지만, 이 DTA 유전자는 상동성 재조합에 의해 결실되는데, 그 이유는 이 DTA 유전자는 마우스 Igκ 좌위와의 벡터 상동성을 보이는 영역 외부에 있기 때문이다. 약물 내성 ES 세포는, 약 1주일 후 나안으로 확인할 수 있게 되었을 때 평판으로부터 물리적으로 추출된다. 이처럼 추출된 콜로니는 해체되고, 마이크로웰 평판에 재도말된 다음, 수 일 배양된다. 그 다음, 세포 클론 각각은, 일부 세포는 저장용으로 동결되고, 나머지 세포는 분석 목적의 DNA 단리에 사용되도록 나누어진다.

[0312] ES 세포 클론 유래 DNA는 널리 사용되는 유전자 표적화 검정 디자인이 이용되는 PCR에 의해 스크리닝된다. 이러한 검정에 있어 PCR 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열들중 1개는 3' 벡터(1305) 및 게놈 DNA(1301)간에 공유되는, 동일성을 보이는 영역 외부를 맵핑하는 반면, 또 다른 것은 벡터에서 게놈 동일성을 보이는 암(arm) 2개 사이에 있는 신규 DNA, 즉 HPRT 유전자(1345) 또는 네오마이신 내성 유전자(1347) 내부를 맵핑한다. 표준 디자인에 따르면, 이러한 검정은 3' 벡터(1305) 및 내인성 마우스 Igκ 좌위 사이에서 매우 적당한 상동성 재조합이 진행된 형질감염 세포 유래 ES 세포 클론에만 존재하는 DNA 조각을 검출한다. 3' 벡터로써 독립적인 형질감염이 2회 수행된다(1305). 2회의 형질감염에서 유래한 PCR 양성 클론이 증식을 위해 선택되고, 이후에는 서던 블롯팅 검정이 사용되는 추가 분석이 수행된다.

[0313] 널리 사용되고 있는 절차에 따라 프로브 3개와, 선택된 제한 효소 다수개로 분해된 게놈 DNA가 사용되어 서던 블롯팅 검정이 수행되고, 그 결과 프로브들과 분해물들의 조합이 클론 내 표적화 좌위 구조, 그리고 상동성 재조합에 의해 이 구조가 적당히 변형되는지에 대해 추론될 결론이 내려질 수 있었다. 제1 프로브는 3' κ 표적화 벡터(1305) 및 게놈 DNA간에 공유되는, 동일성을 보이는 영역의 5'쪽에 측접하는 DNA 서열을 맵핑하고; 제2 프로브는 또한 동일성을 보이되, 3'쪽에 있는 영역 외부를 맵핑하며; 제3 프로브는 벡터 내 게놈 동일성을 보이는 암 2개간 신규 DNA, 즉 HPRT 유전자(1345) 또는 네오마이신 내성 유전자(1347) 내부를 맵핑한다. 서던 블롯팅은 외부 프로브들중 1개와 네오마이신 내성 또는 HPRT 유전자 프로브에 의해 검출되는 바와 같이, κ 좌위의 3' κ 표적화 벡터(1305) 일부와의 상동성 재조합에 의해 올바르게 돌연변이된 DNA에 대응하는, DNA의 예상 제한 효소 생성 단편의 존재를 동정한다. 외부 프로브는 돌연변이 단편을 검출하고, 또한 상동성 염색체상 면역글로불린 κ 좌위의 비돌연변이 복사체 유래 야생형 단편도 검출한다.

[0314] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장(*in situ*) 형광 혼성화 방법이 이용되어, PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론의 핵형이 분석된다. 이러한 이상이 발생한 클론은 또다시 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터를 기반으로 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되는, 핵형이 정상인 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0315] 이후, 허용 가능한 클론은, G418/네오마이신 선택 대신 퓨로마이신 선택이 사용되었다는 점을 제외하고, 3' 벡터(1305)가 사용되는 방법 및 스크리닝 검정과 디자인이 유사한 방법 및 스크리닝 검정이 사용되어 5' 벡터(1303)로 변형되고, 프로토콜은 5' 벡터(1303)로 변형한 게놈 영역과 매칭되도록 제한된다. 5' 벡터(1303) 형질감염 실험의 목표는 3' 벡터(1305) 및 5' 벡터(1303) 둘 다에 의해 예상 방식으로 돌연변이된 ES 세포 클론, 즉 조작된 돌연변이 둘 다를 운반하는 이중 표적화 세포를 단리하는 것이다. 이러한 클론에서, Cre 재조합효소는 재조합(1302)이, 벡터 2개에 의해 κ 좌위에 도입된 loxP 부위들 사이에 일어나도록 유도하고, 그 결과 1307에 보인 게놈 DNA 입체배열이 형성된다.

[0316] 또한, 클론은 상동성 염색체들이 아닌 동일한 염색체상에서 유전자 표적화를 진행해야 하는데, 즉 표적화 벡터에 의해 이루어진 조작 돌연변이는 별도의 상동성 DNA 가닥에서 트랜스 방식을 통하기보다는 동일 DNA 가닥에서 시스 방식을 통하여 이루어진다. 시스 정렬을 보이는 클론은 게놈 동일성을 보이는 암들 사이의 유전자 표적화 벡터 2개(1303 및 1305)에 존재하는 신규 DNA에 혼성화하는 프로브를 사용하는 분석 방법, 예컨대 중기 확산 현장 형광도 혼성화에 의해 트랜스 정렬을 보이는 클론과 구별된다. 클론의 2가지 유형은 또한, 만일 표적화 벡터가 시스 방식으로 통합되면 pu-TK(1339), HPRT(1345) 및 네오마이신 내성(1347) 유전자를 결실시키는, Cre 재조합효소를 발현하는 벡터로 형질감염시킨 다음, 5' 벡터(1303)에 의해 도입된 티미딘 키나아제 유전자에 대해 간사이클로비르 선택으로부터 생존한 콜로니 수를 비교한 후, 클론 유래 세포 일부가 퓨로마이신 또는 G418/네오마이신 내성에 대해 시험되는 "동기 선택" 스크리닝 방법에 의해 생존 클론의 약물 내성 표현형을 분석함으로써 서로 간에 구별될 수 있다. 돌연변이가 시스 정렬로 진행된 세포는, 트랜스 정렬로 진행된 세포보다 약  $10^3$ 개 더 많은 간사이클로비르 내성 클론을 생산할 것으로 예상된다. 얻어진 시스 유래 간사이클로비르 내성 클론 대다수는 또한 퓨로마이신과 G418/네오마이신에 대해 내성을 보유하여야 하는 트랜스 유래 간사이클로비르 내성 클론과는 대조적으로, 이 두 약물에 감수성이어야 한다. κ 사슬 좌위 내 조작 돌연변이가 시스 정렬로 발생한 세포 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

- [0317] 세포의 이중 표적화 클론은 Cre 재조합효소를 발현하는 벡터(1302)로 일시 형질감염되고, 이 형질감염된 세포는 추후 상기 요약된 분석 실험에서와 같이 간사이클로비르 선택하에 놓인다. 간사이클로비르 내성 세포 클론이 단리되고, 5' 벡터(1303) 및 3' 벡터(1305)로 말미암은 조작 돌연변이 2개 사이에 예상 결실(1307)이 발생하였는지 여부에 대하여는 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 이러한 클론에서, Cre 재조합효소는, 벡터 2개에 의해  $\kappa$  사슬 좌위에 도입된 loxP 부위(1337)들 사이에서 재조합이 일어나도록 유도한다. loxP 부위는 벡터 2개에서 동일한 상대적 방향으로 정렬되므로, 재조합은 loxP 부위 2개 사이에 전체 게놈 간격을 포함하는 원형 DNA의 절제를 초래한다. 이 원형 DNA는 복제 기원을 함유하지 않으므로, 유사분열시 복제되지 않고, 따라서 세포가 클론 증식을 할 때 소실된다. 생성된 클론은 원래부터 loxP 부위 2개 사이에 있던 DNA의 결실을 운반하고, 1307에 보인 게놈 구조를 가진다. 예상 결실을 보유하는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.
- [0318] 번역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위 상동성 복사체 2개중 1개에 서열의 결실을 운반하는 ES 세포 클론은,  $V_{\lambda}$ (1351) 및  $J_{\lambda}$ (1355) 유전자 분절 암호화 서열 및 마우스  $C_{\lambda}$  엑손(들)(1357)을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 번역글로불린  $\lambda$  사슬 좌위를 포함하는 DNA 조각(1309)과 함께, Cre 재조합효소 발현 벡터로 재형질감염된다(1304). DNA의 이러한 조각에 대한 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(1331); 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(1347, 개시인자 메티오닌 코돈은 결여되어 있되, lox5171 부위 내 중단 없는 개방 해독틀과 인접하고 인프레임 상태임(1331)); FRT 부위(1327); 각각 마우스 비암호화 조정 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물 암호화 서열을 가지는, 1개 ~ 76개의 기능성 개과 동물  $V_{\lambda}$  가변 영역 유전자 분절 어레이(1351); 선택적으로 마우스  $\kappa$  사슬 좌위의  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절 클러스터의 바로 상류에 있는 13.5 Kb의 게놈 DNA 조각(보이지 않음); 마우스 비암호화 DNA(1335) 및 마우스  $C_{\lambda}$  엑손(들)(1357)에 내포된 1개 ~ 7개의 개과 동물  $J_{\lambda}$  영역 유전자 분절을 함유하는, 2 Kb의 DNA 조각; lox5171 부위(1331)에 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(1337). DNA 조각은 또한 결실된 iE $\kappa$ (보이지 않음)를 함유한다.
- [0319] 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 암호화 영역의 서열들은 표 3에 제시되어 있다.
- [0320] 형질감염된 세포는 G418 선택하에 놓였는데, 이로써 부분적으로 개과 동물의 것인 공여 DNA(1309)가, 전체로서 5' 벡터(1303) 및 3' 벡터(1305)에 의해 각각 도입된 lox5171 부위(1331) 및 loxP 부위(1337) 사이 결실된 번역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위에 통합되었고, RMCE가 진행된 세포 클론이 증량된다. RMCE가 적당히 진행된 세포들만이 네오마이신 내성 유전자(1347)를 발현하는 역량을 가지는데, 그 이유는 이 내성 유전자의 발현에 필요한 프로모터(1329)뿐 아니라, 개시인자 메티오닌 코돈(1335)은 벡터(1309)에 존재하지 않고, 숙주 세포 IGK 좌위(1307)에 이미 존재하기 때문이다. RMCE에 의해 생성된 DNA 영역은 1311에 도시되어 있다. 5' 벡터(1303)의 나머지 요소들은 시험관내 또는 생체내 F1p 매개 재조합(1306)을 통해 제거되고, 그 결과 1313에 보인 바와 같이 최종 개과 동물 기반 경쇄 좌위가 형성된다.
- [0321] 원치않는 재정렬 또는 결실이 발생되지 않고 G418 내성 ES 세포 클론에서 예상 RMCE 과정이 진행되었는지를 확정하기 위해, 이 ES 세포 클론은 PCR 및 서던 블롯팅에 의해 분석된다. 예상 게놈 구조를 가지는 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.
- [0322] 마우스  $\kappa$  사슬 좌위(1313)에 부분적으로 개과 동물의 것인 번역글로불린 DNA를 운반하는 클론은 표준 절차에 따라 변종 DBA/2 유래 마우스 배반포에 미세주입되고, 이로써 부분적으로 ES 세포에서 유래한 키메라 마우스가 제조된다. 털색에 대한 ES 세포 유래 기여 수준이 최고인 웅성 키메라 마우스가 자성 마우스와의 교배를 위해 선택된다. 교배에 사용되기 위해 선택된 자성 마우스는 C57B1/6NTac 변종으로서, 생식계열에서 발현되는 F1p 재조합효소를 암호화하는 이식유전자를 운반하기도 한다. 이와 같은 교배로부터 얻어진 자손들은, 이들이 부분적으로 개과 동물의 것인 번역글로불린  $\lambda$  경쇄 좌위를 가지는지, 그리고 RMCE 단계에서 생성된 FRT-측접 네오마이신 내성 유전자가 소실되는지 여부에 대해 분석된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 운반하는 마우스가 마우스 콜로니를 확립하기 위해 사용된다.
- [0323] 실시예 3에 기재된 바와 같이 생산된, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄 좌위를 운반하는 마우스는 개과 동물  $\lambda$  기반  $\kappa$  사슬 좌위를 운반하는 마우스와 교배될 수 있다. 이후, 이 마우스의 자손은, 궁극적으로 개과 동물 기반 좌위 2가지, 즉 중쇄 및  $\lambda$  기반  $\lambda$ 에 대한 개과 동물 기반 좌위 둘 다에 대해 동형 접합성인 마우스를 생산하는 계획에서 서로 교배된다. 이러한 마우스는 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 이 마우스는 또한  $\kappa$  좌위의 마우스  $\lambda$  불변 도메인 및 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  단백질을 생산한다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 형성한 개과 동물 중쇄 가변 도메인을 가진다.



- [0324] 교배 계획 다변화는, 개과 동물 기반 중쇄 좌위와는 동형 접합성이지만,  $\kappa$  좌위와는 이형 접합성인 관계로, 염색체 1개에는 실시예 4에 기재된 K-K 개과 동물 기반 좌위를 가지고, 또 다른 염색체에는 본 실시예에 기재된, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  기반  $\kappa$  좌위를 가지는 마우스를 제조하는 것을 포함한다. 이러한 마우스는, 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 마우스는 또한  $\kappa$  좌위들중 1개 유래 마우스  $\kappa$  불변 도메인 및 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\kappa$  단백질을 생산하기도 한다. 또 다른  $\kappa$  좌위로부터는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 마우스  $\lambda$  불변 도메인을 포함하는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  단백질이 생산된다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는, 몇몇 경우에는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인과, 그리고 다른 경우에는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 이루는, 개과 동물 가변 도메인을 포함한다.
- [0325] 실시예 8: 마우스  $\kappa$  면역글로불린 비암호화 서열에 내포된 마우스  $\lambda$  불변 영역 서열과, 개과 동물  $\lambda$  가변 영역 암호화 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 면역글로불린 좌위의 도입
- [0326] 본 실시예는, 내인성 마우스  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$ 가 마우스  $V_{\kappa}$  영역 측접 및 조절 서열에 내포된 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위로 치환되고, 마우스  $C_{\kappa}$ 는 마우스  $C_{\lambda}$ 로 치환되는, 실시예 7에 대한 대안적 전략을 기재하고 있다. 그러나 이 실시예에서, 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 함유하는 표적화 벡터의 구조는 상이하다. 개과 동물  $V$  유전자 좌위 암호화 서열은 1개 ~ 76개의 기능성  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 어레이  $\rightarrow J_{\lambda}$ - $C_{\lambda}$  탠덤 카세트 어레이( $J_{\lambda}$ 는 개과 동물 기원의 것이고,  $C_{\lambda}$ , 예컨대  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 는 마우스 기원의 것임)를 임의의 곳에 포함한다. 카세트 수는 1개 ~ 7개, 즉 특유의 기능성 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절의 수에 해당한다. 이 실시예에서, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  좌위의 전체 구조는 내인성 마우스  $\lambda$  좌위의 전체 구조와 유사한 반면, 실시예 7의 좌위의 구조는 실시예 7에서 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  좌위로 치환되는 내인성 마우스  $\kappa$  좌위의 구조와 유사하다.
- [0327] 도 14는, 1개 이상의 개과 동물  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열이  $J_{\lambda}$ - $C_{\lambda}$  탠덤 카세트 어레이[여기서,  $J_{\lambda}$ 는 개과 동물 기원의 것이고,  $C_{\lambda}$ 는 마우스 기원의 것, 예컨대  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 임] 상류 설치류 면역글로불린  $\kappa$  경쇄 좌위 상류에 삽입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 조작 경쇄 가변 영역 좌위의 도입 과정을 도시하는 개략도이다.
- [0328] 마우스 게놈 일부를, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환하기 위한 방법은 도 14에 도시되어 있다. 이 방법은, 마우스 게놈의 내인성  $V_{\kappa}$  영역 유전자 분절(1415) 및  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절(1419) 및  $C_{\kappa}$  엑손(1421) 클러스터의 5' 또는 3'중 어느 하나에 도입될 수 있는 제1의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입한 다음, 제1의 서열 특이적 재조합 부위와 함께  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 및  $C_{\kappa}$  엑손 클러스터를 포함하는 전체 좌위에 측접하는 제2의 부위 특이적 재조합효소 인지 서열을 마우스 게놈에 도입하는 단계를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 측접하는 영역은 결실된 다음, 유관 부위 특이적 재조합효소가 사용되어 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 좌위로 치환된다.
- [0329]  $V_{\kappa}$  유전자 분절(1415) 쪽 및  $C_{\kappa}$  엑손(1421) 쪽 중 어느 한쪽에 부위 특이적 재조합 서열을 도입하기 위해 사용되는 표적화 벡터는 또한 여전히 재조합효소에 의해 효율적으로 인지되도록 변형되되, 비변형 부위들과 재조합하지는 않는 추가의 부위 특이적 재조합 서열을 포함한다. 이 부위는 표적화 벡터 내에 위치하므로,  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절 클러스터 및  $C_{\kappa}$  엑손이 결실된 후, DNA의 비원산 조각이 RMCE를 통해 변형  $V_{\kappa}$  좌위로 이동하는, 제2의 부위 특이적 재조합 이벤트에 사용될 수 있다. 이 예에서, 비원산 DNA는 합성 핵산으로서,  $J_{\lambda}$ 는 개과 동물 기원의 것이고,  $C_{\lambda}$ 는 마우스 기원의 것, 예컨대 마우스 IGK 조절 및 측접 서열에 내포된  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 인,  $J_{\lambda}$  -  $C_{\lambda}$  탠덤 카세트 어레이 및 개과 동물의 것인  $V_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열 어레이를 포함한다.
- [0330] 유전자 표적화 벡터 2개는 단지 개략적으로 제시된 과정을 달성하도록 구축된다. 벡터(1403)들 중 1개는 가장 원위에 있는  $V_{\kappa}$  유전자 분절 상류인 좌위의 5' 말단으로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다. 또 다른 벡터(1405)는  $C_{\kappa}$  엑손(1321)의 상류(5') 및 하류(3')에 걸쳐 있는 영역 내 좌위 내부로부터 취하여진 마우스 게놈 DNA를 포함한다.
- [0331] 5' 벡터(1403) 및 3' 벡터(1405)의 핵심적인 특징들은 실시예 7에 기재되어 있다.

- [0332] C57B1/6NTac 마우스 유래 마우스 배아 줄기(ES) 세포는 실시예 7에 기재된 바와 같이 널리 사용되는 절차에 따라 전기천공에 의해 3' 벡터(1405)로 형질감염된다. ES 세포 클론 유래 DNA는, 실시예 7에 기재된 바와 같은 널리 사용되는 유전자 표적화 검정이 사용되는 PCR에 의해 스크리닝된다. 서던 블롯팅 검정은 실시예 7에 기재된 바와 같이 널리 사용되는 절차에 따라서 수행된다.
- [0333] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장 형광 혼성화 방법을 이용하여 PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론의 핵형이 분석된다. 이러한 이상이 발생한 클론은 또 다시 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터 기반 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되는, 핵형이 정상적인 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.
- [0334] 이후, 허용 가능한 클론은 실시예 7에 기재된 바와 같은 절차와 스크리닝 검정을 이용하여 5' 벡터(1403)로 변형된다. 올바르게 표적화된 수득 ES 클론은, 5' 벡터(1403)가 내인성  $V_{\kappa}$  유전자 분절의 상류에 삽입되고, 3' 벡터(1405)는 내인성  $C_{\kappa}$ 의 하류에 삽입된, 내인성  $\kappa$  좌위의 게놈 DNA 입체배열을 가진다. 이러한 클론들에서 Cre 재조합효소는 벡터 2개에 의해  $\kappa$  좌위에 도입된 loxP 부위들 사이에서 재조합(1402)이 일어나도록 유도하고, 그 결과 1407에 보인 게놈 DNA 입체배열이 형성된다.
- [0335] 허용 가능한 클론에서는 상동성 염색체에서와는 반대로 동일 염색체상에서 유전자 표적화가 진행되므로; 표적화 벡터에 의해 발생된 조작 돌연변이는 별도의 상동성 DNA 가닥상에서 트랜스 방식으로 진행되기보다는 동일 DNA 상에서 시스 방식으로 진행된다. 시스 정렬을 보이는 클론은, 실시예 7에 기재된 바와 같은 분석 절차에 의해 트랜스 정렬을 보이는 클론과 구별된다.
- [0336] 이중으로 표적화된 세포 클론은 Cre 재조합효소를 발현하는 벡터(1402)로 일시적으로 형질감염되고, 형질감염된 세포는 추후 간사이클로비르 선택하에 놓인 후 실시예 7에 기재된 방법이 이용되어 분석이 이루어진다. 선택된 클론들에서 Cre 재조합효소는, 벡터 2개에 의해  $\kappa$  사슬 좌위에 도입된 loxP 부위(1437)들 사이에 재조합이 일어나도록 유도하였다. loxP 부위들은 벡터 2개에서 동일한 상대적 방향으로 정렬되므로, 재조합은 loxP 부위 2개 사이에 전체 게놈 간격을 포함하는 원형 DNA의 절제를 초래한다. 원형 DNA는 복제 기원을 함유하지 않고, 유사분열시 복제되지 않으므로, 세포가 클론 증식을 진행할 때 세포 클론으로부터 소실된다. 생성된 클론은 원래부터 loxP 부위 2개 사이에 있었던 DNA의 결실을 운반하고, 1407에 보인 게놈 구조를 가진다. 예상 결실을 가지는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.
- [0337] ES 세포 클론 면역글로불린  $\kappa$  사슬 좌위의 상동성 복사체 2개 중 1개에 서열의 결실을 운반하는 ES 세포 클론은,  $V_{\lambda}$  분절 암호화 서열(1451)을 함유하는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린  $\lambda$  사슬 좌위, 그리고 마우스 IGK 측접 및 조절 DNA 서열에 내포된 마우스  $C_{\lambda}$  엑손(들) 및 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 함유하는 카세트 탠덤 어레이(1457)와 함께, Cre 재조합효소 발현 벡터로 재형질감염된다(1404). 이 DNA 조각의 핵심적인 특징은 이하와 같다: lox5171 부위(1431); 네오마이신 내성 유전자 개방 해독틀(1447, 개시인자 메티오닌 코돈이 결여되어 있지만, lox5171 부위(1431)에 있는 중단되지 않은 개방 해독틀과 연속적이면서 인프레임 상태임); FRT 부위(1427); 각각은 마우스 비암호화 조절 서열 또는 스캐폴드 서열에 내포된 개과 동물 암호화 서열을 함유하는, 1개~ 76개의 기능성 개과 동물  $V_{\lambda}$  가변 영역 유전자 분절 어레이(1451); 선택적으로는 마우스  $\kappa$  사슬 좌위 내  $J_{\kappa}$  영역 유전자 분절들의 클러스터 바로 상류로부터 유래한 13.5 Kb의 게놈 DNA 조각 (보이지 않음); 마우스 IGK 측접 및 조절 DNA 서열에 내포된 마우스  $C_{\lambda}$  엑손(들) 및 개과 동물  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열을 함유하는 카세트 탠덤 어레이 함유 DNA(1457); lox5171 부위(1431)에 대해 반대의 상대적 방향으로 존재하는 loxP 부위(1437).
- [0338] 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 암호화 영역의 서열들은 표 3에 제시되어 있다.
- [0339] 형질감염된 세포는 G418 선택하에 놓이게 되고, 이로써 부분적으로 개과 동물의 것인 공여 DNA(1409)가 전체로서, 5' 벡터(1403) 및 3' 벡터(1405) 각각에 의해 그곳에 도입된 lox5171 부위(1431) 및 loxP 부위(1437)의 사이에 통합되는 RMCE가 진행된 세포 클론이 증량된다. RMCE가 적절히 진행된 세포만이 네오마이신 내성 유전자(1447)를 발현할 수 있는 역량을 가지게 되는데, 그 이유는 이의 발현에 필요한 프로모터(1429)뿐 아니라 개시인자 메티오닌 코돈(1435)은 벡터(1409)에 존재하지 않지만, 숙주 세포 IGH 좌위(1407)에는 이미 존재하고 있기 때문이다. RMCE에 의해 생성된 DNA 영역은 1411에 도시되어 있다. 5' 벡터(1403) 유래 나머지 요소들은 Flp-매개 시험관내 또는 생체내 재조합(1406)을 통해 제거되고, 그 결과 1413에 보인 바와 같은 최종 개과 동물 기반

경쇄 좌위가 형성된다.

- [0340] G418-내성 ES 세포 클론은, 이 클론에서 원치않는 재정렬 또는 결실이 발생되지 않는 예상 RMCE 과정이 진행되었는지에 대해 확정하기 위해 PCR 및 서던 블롯팅을 통하여 분석된다. 예상 게놈 구조를 가지는 클론은 후속 사용을 위해 선택된다.
- [0341] 마우스  $\kappa$  사슬 좌위에 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린 중쇄 DNA(1413)를 운반하는 클론은 표준 절차에 따라 변종 DBA/2 유래 마우스 배반포에 미세주입되고, 그 결과 부분적으로 ES 세포로부터 유래한 키메라 마우스가 제조된다. 털색에 대한 ES 세포 유래 기여 수준이 최고인 음성 키메라 마우스가 자성 마우스와의 교배를 위해 선택된다. 교배에 사용하기 위해 선택된 자성 마우스는 C57B1/6NTac 변종으로서, 생식계열에서 발현되는 F1p 재조합효소 암호화 이식유전자를 운반하기도 한다. 이와 같은 교배로부터 얻어진 자손들은 이들이 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린  $\lambda$  경쇄 좌위를 가지는지, 그리고 RMCE 단계에서 생성된 FRT-측접 네오마이신 내성 유전자가 소실되었는지 여부에 대해 분석된다. 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위를 운반하는 마우스는 마우스 콜로니를 확립하기 위해 사용된다.
- [0342] 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조된, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄 좌위를 운반하는 마우스는, 개과 동물  $\lambda$  기반  $\kappa$  사슬 좌위 운반 마우스와 교배될 수 있다. 이후, 마우스 자손은, 궁극적으로 개과 동물 기반 좌위 2가지, 즉 중쇄에 대한 개과 동물 기반 좌위 및  $\lambda$  기반  $\kappa$ 에 대해 동형접합성인 마우스를 제조하는 계획을 통해서 교배된다. 이러한 마우스는 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 마우스는 또한 마우스  $\kappa$  좌위 유래 마우스  $\lambda$  불변 도메인 및 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  단백질을 생산한다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 형성한 개과 동물 중쇄 가변 도메인을 가진다.
- [0343] 교배 계획 다변화는, 개과 동물 기반 중쇄 좌위와는 동형 접합성이지만,  $\kappa$  좌위에서는 이형 접합성인 관계로, 염색체 1개에는 실시예 4에 기재된 K-K 개과 동물 기반 좌위를 가지고, 또 다른 염색체에는 본 실시예에 기재된 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  기반  $\kappa$  좌위를 가지는 마우스를 제조하는 것을 포함한다. 이러한 마우스는 개과 동물 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 중쇄를 생산한다. 마우스는 또한  $\kappa$  좌위들 중 1개 유래 마우스  $\kappa$  불변 도메인 및 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\kappa$  단백질을 생산하기도 한다. 또 다른  $\kappa$  좌위로부터, 마우스는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 마우스  $\kappa$  불변 도메인을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인  $\lambda$  단백질을 생산한다. 이러한 마우스로부터 회수된 모노클로날 항체는, 몇몇 경우에는 개과 동물  $\kappa$  가변 도메인과, 그리고 다른 경우에는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인과 쌍을 이루는, 개과 동물 가변 도메인을 가진다.
- [0344] 마우스  $\kappa$  면역글로불린 비암호화 서열에 내포된 마우스  $\lambda$  불변 영역 서열 및 개과 동물  $\lambda$  가변 영역 암호화 서열을 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 조각 면역글로불린 좌위를 도입하기 위한 방법으로서, 상기 기재된 방법은 마우스  $C_{\kappa}$  엑손을 결실시키는 단계를 포함한다. 대안적 방법은 자체의 스플라이싱 수용체 부위를 돌연변이함으로써  $C_{\kappa}$  엑손을 불활성화하는 단계를 포함한다. 인트론은, 스플라이세오솜(spliceosome), 즉 핵에 위치하는 큰 분자 기구가, 인트론의 5'(스플라이싱 공여) 말단 및 3'(스플라이싱 수용체) 말단에 있는 서열뿐 아니라, 스플라이싱 수용체 부위 바로 상류에 위치하는 폴리피리미딘 소구역을 포함하는 인트론의 기타 특징들을 인지하는, RNA 스플라이싱이라 공지된 과정에 의해 1차 mRNA 전사체로부터 제거되어야 한다. DNA내 스플라이싱 공여 서열은 NGT[여기서 "N"은 임의의 데옥시뉴클레오티드임]이고, 스플라이싱 수용체 서열은 AGN이다[Cech TR, Steitz JA 및 Atkins JF Eds.(2019)(RNA Worlds: New Tools for Deep Exploration, CSHL Press) ISBN 978-1-621822-24-0].
- [0345] 마우스  $C_{\kappa}$  엑손은, 자체의 스플라이싱 수용체 서열 및 폴리피리미딘 소구역을 돌연변이시킴으로써 불활성화된다.  $C_{\kappa}$  엑손의 야생형 서열 상류는 CTCCTTCCTCAG(서열 번호 470)(스플라이싱 수용체 부위에 밑줄쳐 표시)이다. 이는 AAATTAATTAACC(서열 번호 471)로 돌연변이되고, 그 결과 비기능성 스플라이싱 수용체 부위가 형성되며, 비기능성  $C_{\kappa}$  엑손이 생성된다. 돌연변이 서열은 또한 PacI 제한 효소 부위(밑줄쳐 표시)를 도입시킨다. 8개의 염기쌍 인지 서열인 이 제한 부위는 마우스 게놈에 단지 드물게만 존재(대략 65,000 bp마다 존재)할 것으로 예상되며, 그 결과 돌연변이 서열이 IGH 좌위에 삽입되는지 여부를, PacI와 또 다른 효소, 더욱 자주는 절단 제한 효소로 분해된 ES 세포 DNA의 서던 블롯팅 분석에 의해 검출하는 것이 간단해진다. 야생형 서열은 3' RMCE 벡터를 삽입하는 것에 관한 상동성 재조합, 즉 당분야에 널리 공지된 기술에 의해 돌연변이 서열로 치환된다.  $C_{\kappa}$  엑손 스플라이싱 수용체 서열 및 폴리피리미딘 소구역을 돌연변이시키기 위한 상동성 재조합 벡터(MSA,

1457)의 핵심적인 특징들은 이하와 같다: C<sub>κ</sub> 엑손(1421)의 상류(5') 및 하류(3')에 걸쳐 있는 영역내 κ 좌위 내부에 있는 것으로 맵핑되고, 야생형 CTCCTTCCTCAG(서열 번호 470) 서열 대신 돌연변이 AAATTAATTAACC(서열 번호 471)(1459) 서열을, C<sub>κ</sub> 엑손 바로 상류 자연상 위치에 함유하는 6 Kb의 마우스 게놈 DNA(1443); 마우스 포스포글리세레이트 키나아제 1 유전자 프로모터(1447)의 제어하에 있으며, 돌연변이 FRT 부위(1461)가 측접하고 있는 네오마이신 내성 유전자; 벡터 5' 말단에 포함된 6 Kb DNA 단편 게놈 바로 하류에 있는 것으로 맵핑되고, 단편 2개가 마우스 게놈에서의 상대적 방식과 동일한 상대적 방식으로 배향된 3.6 Kb의 마우스 게놈 DNA(1449); 폴리오마 바이러스 유래 돌연변이 전사 인핸서 2개에 커플링된, 변형 헤르페스 심플렉스 바이러스 I 형 티미딘 키나아제 유전자 프로모터의 전사 제어하에 디프테리아 독소 A(DTA) 서브유닛을 암호화하는 유전자(1423). 돌연변이 FRT 부위(1461), 예컨대 FRT F3 또는 FRT F5(Schlake and Bode(1994) "Use of mutated FLP recognition target(FRT) sites for the exchange of expression cassettes at defined chromosomal loci." Biochemistry 33:12746-12751 PMID: 7947678 DOI: 10.1021/bi00209a003)가 여기에 사용되는데, 그 이유는 스플라이싱 돌연변이가 도입되고, Neo 유전자가 FLP 재조합효소 발현 벡터(1406)의 일시적 형질감염에 의해 결실되면, ES 세포는 후속 유전자 조작의 대상이 된다. 이 과정에는 야생형 FRT 부위가 또 다른 Neo 선택 유전자(1403의 1447)를 결실시켜야 할 필요가 있다. 만일 스플라이싱 돌연변이가 도입된 후 IGK 좌위(1469)에 남아있는 FRT 부위(1461)가 야생형이면, 이러한 제2 Neo 유전자(1413의 1406)의 시도된 FRT 매개 결실은 새로 도입된, 부분적으로 개과 동물의 것인 좌위와 불활성화 마우스 C<sub>κ</sub> 엑손의 결실을 부주의하게 초래할 수 있다.

[0346] C57B1/6NTac 마우스로부터 유래한 마우스 배아 줄기(ES) 세포는, 널리 사용되는 절차에 따라 전기천공에 의해 MSA 벡터(1457)로 형질감염된다. 전기천공 전, 벡터 DNA는, 원핵생물 플라스미드 서열 또는 이와 결합한 폴리링 커만을 절단하는 희귀 절단 제한 효소로 선형화된다. 형질감염된 세포가 도달되고 나서 약 24시간 후, 이 형질감염 세포는 네오마이신 유사체 약물 G418이 사용되어 MSA 벡터가 자체의 DNA에 통합된 세포에 대해 양성 선택하에 놓인다. 자체의 DNA에 벡터가 상동성 재조합에 의하지 않고 통합된 세포에 대해 음성 선택이 이루어진다. 비상동성 재조합은 DTA 유전자가 남도록 만들고, 이로 말미암아 유전자가 발현될 때 세포는 사멸하는 반면, DTA 유전자는 마우스 IGK 좌위와 벡터 상동성을 보이는 영역 외부에 위치하므로 상동성 재조합에 의해 결실된다. 약물 내성 ES 세포의 콜로니는 약 1주일 후 나안으로 확인할 수 있게 되었을 때 평판으로부터 물리적으로 추출된다. 이들 선택된 콜로니는 해체되고, 마이크로웰 평판에 채도말된 다음, 수 일 배양된다. 그 다음, 세포 클론 각각은, 일부 세포는 저장용으로 동결되고, 나머지 세포는 분석 목적의 DNA 단리에 사용될 수 있도록 나누어진다.

[0347] 상동성 재조합에 의해 올바르게 표적화된 ES 세포내 IGK 좌위는 1463에 도시된 입체배열을 가지게 된다.

[0348] ES 세포 클론 유래 DNA는, 널리 실시되고 있는 유전자-표적화 검정 디자인을 이용하는 PCR로써 스크리닝된다. 이러한 검정을 위하여, PCR 올리고뉴클레오타이드 프라이머 서열 중 1개는 MSA 벡터(1457) 및 게놈 DNA(1401)간 공유되는 동일성 영역 외부를 맵핑하는 반면, 또 다른 하나는 벡터내 게놈 동일성을 보이는 암 2개 사이 신규 DNA, 네오마이신 내성 유전자(1447) 내부를 맵핑한다. 표준 디자인에 따르면, 이러한 검정은 MSA 벡터(1457) 및 내인성 마우스 IGK 좌위간 매우 적당한 상동성 재조합이 진행된 형질감염 세포 유래 ES 세포 클론에만 존재하는 DNA 조각들을 검출한다. MSA 벡터(1457)로써 별도의 형질감염이 2회 수행된다. 2회의 형질감염 유래 PCR-양성 클론이 증식에 대해 선택된 다음, 서던 블롯팅 검정을 이용하여 추가 분석이 실시된다.

[0349] 선택한 제한 효소 다수개로 분해된 게놈 DNA 및 프로브 3개를 사용하는 절차로서, 널리 사용되고 있는 절차에 따라 서던 블롯팅 검정이 수행되며, 그 결과 프로브와 분해물의 조합은 클론 내 표적화된 좌위 구조와, 이것이 상동성 재조합에 의해 적당히 변형되었는지에 대해 추론될 결론이 내려졌다. 이러한 특징의 실시예에서는 오로지 MSA 벡터가 통합된 세포만이 PacI 부위를 함유하므로, DNA는 PacI과 또 다른 제한 효소, 예컨대 EcoRI 또는 HindIII로써 이중으로 분해된다. 제1 프로브는 MSA 벡터(1457) 및 게놈 DNA 사이에 공유되는 동일성 영역의 5' 쪽에 측접하는 DNA 서열을 맵핑하고; 제2 프로브는 또한 3' 쪽 동일성 영역 외부를 맵핑하며; 제3 프로브는 벡터내 게놈 동일성 암 2개 사이 신규 DNA, 즉 네오마이신 내성 유전자(1447) 내부를 맵핑한다. 서던 블롯팅은 외부 프로브들 중 1개와 네오마이신 내성 유전자 프로브에 의해 검출되는 바와 같은, κ 좌위의 MSA κ 표적화 벡터(1457) 일부와의 상동성 재조합에 의해 올바르게 돌연변이된 단편에 대응하는, DNA의 예상 제한 효소 생성 단편의 존재를 동정한다. 외부 프로브는 돌연변이 단편뿐 아니라, 상동성 염색체상 번역글로불린 κ 좌위의 비돌연변이 복사체 유래 야생형 단편을 검출한다. 서던 블롯팅 검정은 실시예 7에 기재된, 널리 이용되는 절차에 따라 수행된다.

[0350] 마우스 ES 세포에서 가장 일반적으로 발생하는 염색체 이상을 구별하도록 디자인된 현장 형광 혼성화 방법을 이



용하여 PCR 및 서던 블롯팅에 양성인 ES 세포 클론의 핵형이 분석된다. 이러한 이상이 발생한 클론은 또다시 사용되지 않는다. 서던 블롯팅 데이터 기반 올바른 예상 게놈 구조를 가지는 것으로 판단되는, 핵형이 정상인 클론이 후속 사용을 위해 선택된다.

[0351] ES 세포 DNA가, 돌연변이된 IGH 대립유전자에서 PacI으로 분해되는 능력은 TTAATTAA 서열이 존재한다는 것을 확인시켜주지만, 완전한 예상 스플라이싱 돌연변이의 존재를 확인하기 위해  $C_{\kappa}$  엑손 상류 영역에 초점이 맞추어진 DNA 서열결정이 수행된다. 이 영역은 돌연변이에 측접하는 프라이머가 사용되는 게놈 PCR에 의해 증폭된다 [1465 및 1467(표 6: 서열 번호 417 및 서열 번호 418)]. 대안적 프라이머 쌍은 서열 번호 419 및 서열 번호 420에 보인다. 이러한 프라이머는 NCBI 프라이머-Blast가 사용되어 디자인되며, 마우스 게놈내 표적을 벗어난 (off-target) 임의의 예측 결합 부위가 결여되었음이 컴퓨터 가상실험을 통해 입증된다.

[0352] 서열이 입증된 ES 세포 클론은 네오마이신 내성 유전자(1427)가 결실되도록 FLP 재조합효소 발현 벡터로써 일시적으로 형질감염된다(1406). 그 다음, 세포는 서브클로닝되고, 결실은 PCR에 의해 확인된다. ES 세포 내 IGH 좌위는 1469에 도식된 게놈 입체배열을 가진다.

[0353] 상기 기재된 바와 같이, ES 세포에는 5' 및 3' RMCE 벡터가 전기천공으로 도입된다. 유일한 차이점은, 3' 벡터(1405)는 도 9에 보인 위치(901)에 있는 돌연변이  $C_{\kappa}$  엑손 상류에 삽입되고, 3' 벡터(1405)의 상류 및 하류 상동성 암은 도 9에 보인 3' 벡터(905)의 서열들(각각 943 및 949)에 의해 치환된다. 결과적으로, 3' 벡터(1405)의 올바른 통합에 대해 시험하는데 사용된 PCR 프라이머와 서던 블롯팅 프로브는 서열들(1443 및 1449) 대신, 서열들(943 및 949)로부터 유래한다. iE $\kappa$  인헨서는 표적화 벡터(1409)에 포함되지 않는데, 그 이유는 이 서열이 결실되지 않았기 때문이다.

[0354] 실시예 9: 개과 동물  $V_{\lambda}$  도메인은 마우스  $C_{\kappa}$  도메인과 함께 잘 작동하지 않으며, 개과 동물  $V_{\kappa}$  도메인은 마우스  $C_{\lambda}$  도메인과 잘 작동하지 않는다

[0355] 제안된 L-K 마우스(실시예 4)에 있어, 마우스 비암호화 및 조절 서열이 측접하는 개과 동물  $V_{\lambda}$  및  $J_{\lambda}$  유전자 분절 암호화 서열은 마우스 IGH 좌위에 내포되고, 이때 내인성  $V_{\kappa}$  및  $J_{\kappa}$  유전자 분절은 이 마우스 IGH 좌위로부터 결실되었다. 생산적  $V_{\lambda} \rightarrow J_{\lambda}$  유전자 재정렬 이후, 생성된 Ig 유전자는 개과 동물  $\lambda$  가변 도메인 및 마우스  $\kappa$  불변 도메인을 가지는 LC를 암호화한다. 이러한 하이브리드 LC가 적당히 발현되어 비변형 Ig 분자를 형성하는지 여부를 시험하기 위해, 일련의 일시적 형질감염 검정이 수행되었으며, 이때  $V_{\kappa}$  및  $V_{\lambda}$  둘 다인 V와,  $C_{\kappa}$  및  $C_{\lambda}$  둘 다인 C의 상이한 조합들은 Ig HC와 함께 암호화된 Ig의 세포 표면 및 세포 내 발현, 그리고 분비에 대해 시험된다.

[0356] 이러한 실험을 위해, 마우스 IgM<sup>b</sup> 알로타입(allotype) HC에 결합된 개과 동물 IGHV3-5(승인 번호 MF785020.1), IGHV3-19(승인 번호 FJ197781.1) 또는 IGHV4-1(승인 번호 DN362337.1)은 개별적으로 pCMV 벡터에 클로닝된다. 각각의  $V_H$ -암호화 DNA는 내인성 개과 동물 L1-인트론-L2와, 생식계열, 즉 비돌연변이 VDJ 서열을 함유하였다. 비돌연변이 개과 동물 IGLV3-28(승인 번호 EU305423) 또는 IGV2-5(승인 번호 EU295719.1)는 pFUSE 벡터에 클로닝되었다. 각각의 개과 동물  $V_L$  엑손은 마우스  $C_{\kappa}$ ,  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 의 불변 영역에 결합하였다( $C_{\lambda 3}$  및  $C_{\lambda 2}$ 는 단백질 서열이 거의 동일하므로,  $C_{\lambda 3}$ 는  $C_{\lambda 2}$  특성과 동일한 특성을 가지는 것으로 추정되었다). 각각의 VL내 L1-인트론-L2 서열은 개과 동물 기원의 것이었다. 293T/17 세포는, 형질감염 대조군으로서 인간 CD4 발현 벡터와, HC 및 LC 구조체들 중 1개, 그리고 CD79a/b 발현 벡터로 공동 형질감염되었다. CD79a/b 이중이량체는 IgM의 세포 표면 발현에 필요하였다. 대략적으로 24시간 후, 형질감염된 세포는 유세포분석에 의해 세포 표면 또는 세포내 염색이 되었다. Ig 분비 분석을 위해, 상기된 바와 동일한  $V_H$  유전자는, 마우스 IgG2a Fc를 함유하는 pFUSE 벡터에 클로닝되었다. 293T/17 세포는 상기 기재된 HC 및 LC 구조체들 중 1개, 그리고 형질감염 대조군으로서 인간 CD4(hCD4) 발현 벡터로 공동형질감염되었다(이 실험에서  $C_{\lambda 3}$ 도 또한 시험되었다). 대략 48시간 후, 형질감염된 세포와 이의 대응 상형이 수집되었으며, 웨스턴 블롯팅에 의해 HC/LC 발현/분비에 대해서 분석되었다.

[0357] 이 실험으로부터 얻어진 데이터를 요약하기 위해, 개과 동물 IGLV3-28이 마우스  $C_{\kappa}$ 와 결합되었을 때, 세포 표면 상 IgM 발현량은, 동일한 개  $V_{\lambda}$ 가  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 에 결합되었을 때보다 적어도 2배 더 적었다. 마찬가지로, IGV2-5가 마우스  $C_{\lambda}$ 에 결합되었을 때, 표면 IgM 수준은 극적으로 감소하였다. 발현 결합 정도는 사용중인 특정



$V_H$  유전자에 의존하였으며; 몇몇  $V_H$  유전자는 약간의 하이브리드 경계 세포 표면 발현을 허용하였지만, 기타의 유전자들은 더 엄중하였다. Ig 분비에 대해서도 동일한 성향이 보였다.

[0358] 도 15는 덜 엄중한  $V_H$  유전자들 중 1개였던 IGHV3-5를, 개과 동물 IGVL3-28/IGLJ6(1501) 또는 개과 동물 IGVK2-5/IGJK1(1502)와 함께 발현하는 세포의 유세포분석 결과를 보여준다. 상단 열의 패널은 hCD4 mAb 항체(1509)로 염색된 형질감염 대조군이고, 하단 패널은 마우스  $IgM^b$  알로타입 mAb(1510)로 염색되었다. 형질감염되지 않은 hCD4- 세포(1513)와, 형질감염된 hCD4+ 세포 (1514)는 상이한 음영 히스토그램으로 모든 패널에 명시되어 있다. 형질감염되지 않은 hCD4- 세포의 출현빈도는 상단 열 각각의 패널의 좌측 상단에 수치로 명시되어 있고, 형질감염된 hCD4+ 세포의 출현빈도는 상단 열 각각의 패널의 우측 상단에 수치로 명시되어 있다. 모든 경우에 형질감염 효율은 유사하였다. 그러나, 개과 동물  $V_\lambda$ 가 마우스  $C_\kappa$ 와 결합하였을 때(1503, 하단 열), 세포 표면상 IgM 발현량은, 동일한 개과 동물  $V_\lambda$ 가 마우스  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 에 결합하였을 때(1504, 1505, 하단 열)보다 더 적었다. 마찬가지로  $V_\kappa$ 를 가지는 개과 동물 IgM은, 이  $V_\kappa$ 가  $C_\kappa$ 와 결합하였을 때(1506, 하단 열),  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 와 결합하였을 때(1507, 1508, 하단 열)보다 더 잘 발현되었다. 하단 열 각각의 패널 우측 상단의 수치는 세포 표면  $IgM^b$  염색의 평균 형광 세기(MFI)(이는 발현 수준에 대한 정량적 징표임)를 나타낸다.

[0359] 도 16은, 개과 동물 IGVL3-28/IGLJ6(1601) 또는 개과 동물 IGVK2-5/IGJK1(1602)과 함께, IGHV3-5(덜 엄중한  $V_H$  유전자들 중 1개)를 발현하는 세포의 유세포분석 결과를 보여준다. 이는, 도 15에서와 동일한 세포였으며, 세포 표면 마우스  $\kappa$  LC(1609) 또는 마우스  $\lambda$  LC(1610)에 대해 염색되었는데, 이 점은 도 15에 보인 결과들을 확인시켜준다.

[0360] 도 17은, 개과 동물 IGVL3-28/IGLJ6(1701) 또는 개과 동물 IGVK2-5/IGJK1(1702)과 함께, IGHV3-5보다 더 엄중한 IGHV4-1을 발현하는 세포의 유세포분석 결과를 보여준다. 상단 열 패널은 hCD4 mAb 항체(1709)로 염색된 형질감염 대조군이고, 하단 패널은 마우스  $IgM^b$  알로타입 mAb(1710)로 염색되었다. 형질감염되지 않은 hCD4- 세포 (1713) 및 형질감염된 hCD4+ 세포(1714)는 하단 패널 모두에 상이한 음영 히스토그램으로 명시되어 있다. 형질감염되지 않은 hCD4- 세포의 출현빈도는 상단 열 각각의 패널의 좌측 상단에 수치로 명시되어 있으며, 형질감염된 hCD4+ 세포의 출현빈도는 상단 열 각각의 패널의 우측 상단에 수치로 명시되어 있다. 모든 경우에 형질감염 효율은 유사하였다. 그러나, 개과 동물  $V_\lambda$ 가 마우스  $C_\kappa$ 와 결합하였을 때(1703, 하단 열), 세포 표면상 IgM 발현량은, 동일한 개과 동물  $V_\lambda$ 가 마우스  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 와 결합하였을 때(1704, 1705, 하단 열)보다 훨씬 더 적었지만, 이 경우  $C_\lambda$ 와 결합하였을 때(1705, 하단 열)가 발현량이 가장 많았다. 마찬가지로  $V_\kappa$ 를 가지는 개과 동물 IgM은, 이  $V_\kappa$ 가  $C_\kappa$ 와 결합하였을 때(1706, 하단 열),  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 와 결합하였을 때(1707, 1708, 하단 열)보다 훨씬 더 잘 발현되었다. 사실 이 경우,  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 를 가지는 IgM의 발현은 본질적으로 검출 불가능하다. 하단 열 각각의 패널 우측 상단의 수치는 세포 표면  $IgM^b$  염색의 평균 형광 세기(MFI)(이는 발현 수준에 대한 정량적 징표임)를 나타낸다. 모든 실험에서 마우스  $\lambda$ LC 또는  $\kappa$  LC에 특이적인 항체에 의한 염색이 수행되었으며, 이 염색은  $IgM^b$  알로타입 mAb에 의한 염색 결과(보이지 않음)를 확인시켜주었다.

[0361] 도 18은, 마우스  $C_\kappa$ 와 작동하는 개과 동물  $V_\lambda$ 의 능력의 관점에서, 시험된 IGHV 유전자들 중 가장 엄중하였던 IGHV3-19를, 개과 동물 IGVL3-28/IGLJ6(1801) 또는 개과 동물 IGVK2-5/IGJK1(1802)과 함께 발현하는 세포의 유세포분석 결과를 보여준다. 상단 열 패널은 hCD4 mAb 항체로 염색된 형질감염 대조군(1809)이고, 하단 패널은 마우스  $IgM^b$  알로타입 mAb로 염색되었다(1810). 형질감염되지 않은 hCD4- 세포(1813)와, 형질감염된 hCD4+ 세포 (1814)는 상이한 음영 히스토그램으로 모든 하단 패널에 명시되어 있다. 형질감염되지 않은 hCD4- 세포의 출현 빈도는 상단 열 각각의 패널의 좌측 상단에 수치로 명시되어 있고, 형질감염된 hCD4+ 세포의 출현빈도는 상단 열 각각의 패널의 우측 상단에 수치로 명시되어 있다. 모든 경우에 형질감염 효율은 유사하였다. 개과 동물  $V_\lambda$ 가 마우스  $C_\kappa$ 와 결합하였을 때(1803, 하단 열), 표면상 IgM은 본질적으로 발현되지 않았고, 개과 동물  $V_\kappa$ 가 마우스  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 와 결합하였을 때(1807, 1808, 하단 열)에는 단지 낮은 수준의 발현을 보였다. 하단 열 각각의 패널 우측 상단 수치는 세포 표면  $IgM^b$  염색의 평균 형광 세기(MFI)(이는 발현 수준에 대한 정량적 징표임)를 나타낸다. 모든 실험에서 마우스  $\lambda$ LC 또는  $\kappa$  LC에 특이적인 항체에 의한 염색이 수행되었으며, 이 염색은

IgM<sup>b</sup> 알로타입 mAb에 의한 염색 결과(보이지 않음)를 확인시켜주었다.

[0362] 이 분석의 결과는, 개과 동물  $V_{\lambda}$  및 마우스  $C_{\kappa}$  또는 개과 동물  $V_{\kappa}$  및 마우스  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 를 포함하는 하이브리드 경쇄는 종종  $\mu$ HC와 함께 세포 표면상에 좀처럼 발현되지 않았음을 나타낸다. 세포 표면 IgM의 수준은  $\mu$ HC에 의해 사용되는 특정  $V_H$ 에 의존적이었지만, 특정  $V_H$ 가 보통의 세포 표면 IgM 발현을 허용할지, 아니면 허용하지 않을지 여부에 대한 예측을 허용할, 변별력 있는 패턴은 없었다. B 세포 생존율은 IgM BCR 발현에 의존하므로, 개과 동물  $V_{\lambda}$  및 마우스  $C_{\kappa}$ 의 쌍형성은  $\lambda$ LC 발현 B 세포 발달의 상당한 감소를 초래할 것이다. 마찬가지로 마우스  $C_{\lambda 1}$  또는  $C_{\lambda 2}$ 와 개과 동물  $V_{\kappa}$ 의 쌍형성은  $\kappa$ -LC 발현 B 세포 발달을 감소시킬 것이다.

[0363] 하이브리드 또는 상동성 LC를 가지는 Ig의 발현 및 분비도 또한 시험되었다. 일시적으로 형질감염된 세포의 상청액 및 세포 용해물은 웨스턴 블롯팅에 의해 분석되었다. 도 19a는 마우스  $C_{\kappa}$ ,  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 와 쌍을 형성한 개과 동물 IGVL3-28과, 마우스 IgG2a HC 함유 개과 동물 IGHVH3-5(1901), IGHVH3-19(1902) 또는 IGHVH4-1(1903)이 사용되었을 때의 세포 상청액 분석 결과를 보여준다. 도 19b는, 마우스  $C_{\kappa}$ ,  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 과 쌍을 형성한 개과 동물 IGVL3-28과, 마우스 IgG2a HC 함유 개과 동물 IGHVH3-5(1904), IGHVH3-19(1905) 또는 IGHVH4-1(1906)이 사용되었을 때의 세포 용해물 분석 결과를 보여준다. 시료는 비환원 조건(보이지 않음) 및 환원 조건하에 전기영동되었으며, 블롯은 IgG2a 항체로 프로빙(probing)되었다. 개과 동물 IGVL3-28이 마우스  $C_{\kappa}$ 와 쌍을 형성하였을 때(1907) 분비된 IgG2a의 양은,  $C_{\lambda 1}$ (1908)  $C_{\lambda 2}$ (1909) 또는  $C_{\lambda 3}$ (1910)과 쌍을 형성하였을 때 분비된 IgG2a의 양보다 일관되게 훨씬 더 적었다(도 18a). 이러한 차이는, 발현 수준은 각각의 형질전환체 군에서의 수준과 유사하였던 것으로 보아, 개과 동물 IGVL3-28-마우스  $C_{\kappa}$  세포에서  $\gamma$ 2a HC의 더 적은 발현량 또는 증가한 분해로 말미암지는 않았으며(도 19b), 분석중인 단백질이 더 적었음으로 말미암지도 않았다. Myc이 사용되었을 때의 로딩 대조군(도 20a) 및 GAPDH가 사용되었을 때의 로딩 대조군(도 20b)은, 각각의 군의 단백질 양이 거의 동일하였음을 보였다(도 19b에서 사용된 블롯은 스트림핑된 후, Myc 및 GAPDH에 대한 항체로 리프로빙(reprobing)되었는데, 도 20a 및 도 20b의 라인들은 도 19b의 라인들과 동일하였다).

[0364] 실험의 또 다른 세트에서, 형질감염 세포 내 개과 동물 IGVL3-28-마우스  $C_{\kappa}$  LC의 안정성(도 21b, 환원 조건)은 분비 분석(도 21a, 비환원 조건)과 함께 검사되었다. 또한, LC가 개과 동물 IGVL3-28-마우스  $C_{\kappa}$ (도 2a, 2102)였을 때에는, LC가 개과 동물 IGVL3-28-마우스  $C_{\lambda 1}$ (도 2a, 2103) 또는 IGVL3-28-마우스  $C_{\lambda 2}$ (도 2a, 2104)였을 때보다 훨씬 더 적은 IgG2a가 분비되었다. 그러나 항  $\kappa$  항체로 검출 가능한 IGVL3-28-마우스  $C_{\kappa}$  세포 용해물 중 세포 내  $\kappa$  LC의 양(도 2b, 2102)은, LC가 개과 동물 IGVK2-5-마우스  $C_{\kappa}$ 였을 때 보이는 수준(도 2b, 2105)과 유사하게, 유의미하였다. 따라서, 하이브리드 IGVL3-28-마우스  $C_{\kappa}$ 는 잘 발현되었으며, 세포내에서 급속도로 분해되지 않았다. 이러한 특성의 개과 동물 VH-VK 조합에 있어 VK2-5가 사용되었을 때의 개과 동물 IgG2a의 분비는,  $V_{\kappa}$ (2105),  $C_{\lambda 1}$ (2106) 또는  $C_{\lambda 2}$ (2107)에 부착되었을 때의 개과 동물 IgG2a의 분비와 유사하였다.

[0365] 도 21a 및 도 21b의 결과들은, 하이브리드 개과 동물  $V_{\lambda}$ -마우스  $C_{\kappa}$ 를 보유하는 Ig 분자의 감소한 분비는  $\gamma$ 2a HC와 올바르게 쌍을 형성하거나 폴딩(folding)할 능력이 없기 때문이었다. 이론에 국한되기를 바라지 않을 때, 이러한 무능력은 ER 품질 제어 기작, 예컨대 Ig HC 체류 분자 BiP에 의해 소포체(ER)에서 불완전하게 조립된 IgG2a 분자의 체류를 초래하는 것으로 여겨진다(Haas and Wabl(1983) Immunoglobulin Heavy Chain Binding Protein. Nature 306:387-389 PMID 6417546; Bole, et al.(1986) Posttranslational association of immunoglobulin heavy chain binding protein with nascent heavy chains in nonsecreting and secreting hybridomas. J. Cell Biology 102:1558-1566 PMID 3084497).

[0366] 실시예 10: 마우스 IgD를 가지는, 부분적으로 개과 동물의 것인 면역글로불린의 발현

[0367] 대부분의 포유동물에서 IgD는 IgM과 함께 성숙한 B 세포상에 공동발현된다. 그러나 개가  $\delta$ HC를 암호화하기 위한 기능성 불변 영역 유전자를 가지는지 여부에 관한 문제는 논란이 매우 많다. mAb가 사용되는 초기의 혈청학적 연구는, 개과 동물 림프구상에 발현되었던 "IgD 유사" 분자를 동정하였다(Yang, et al.(1995) Identification of a dog IgD-like molecule by a monoclonal antibody. Vet. Immunol. and Immunopath. 47:215-224. PMID: 8571542). 그러나 개가 돼지풀 추출물로 면역화될 때, 이 IgD의 혈청 중 수준은 증가하였다. 이는, 통상 혈청 중에 매우 소량 존재하는 진짜 IgD의 수준이 아니며, 면역화에 의해 증강되지 않고; IgD는 주

로 BCR 이소타입, 특히 마우스에서 BCR 이소타입이다. 이보다 더 훗날, Rogers와 다수는 서열 상동성에 의해 진짜  $\delta$ HC를 암호화하였던 RNA로서, 개의 혈액으로부터 단리된 RNA를 RT-PCR함으로써 cDNA를 클로닝하였다 [Rogers, et al.(2006) "Molecular characterization of immunoglobulin D in mammals: Immunoglobulin heavy constant delta genes in dogs, chimpanzees and four old world monkey species." Immunol. 118:88-100(doi:10.1111/j.1365-2567.2006.02345.x)]. 그러나, 개과 동물 IgH 좌위에 관한 가장 최근의 주식(International ImMunoGeneTics information system®(IMGT))은  $C_{\delta}$ 를, 경첩 2 엑손에 대한 비규범적 스플라이싱 공여 부위(NGT 대신 NGC)로 말미암아, 비기능성이 된 개방 해독틀로서 나열한다. 올바른 "감쇄성(leaky)" 스플라이싱 및 IgD 발현의 약간 낮은 수준은 개에서 발생할 수 있으므로, Roger와 다수가  $C_{\delta}$  cDNA 클론을 단리하는 능력이 설명된다. 그러나 개과 동물  $V_H$  도메인들은 마우스  $C_{\delta}$ 와 결합하였을 때 적절히 풀릴 수 없었음은 우려되는 바였는데, 그 이유는 개의  $V_H$  유전자 영역이 외관상으로는 부분 또는 전체가 비기능성인  $C_{\delta}$  유전자와 함께 진화하였기 때문이다. 부분적으로 개과 동물의 것인 IgD의 부분 조립 또는 조립의 비진행이라는 문제는 정상적인 B 세포 발달을 방해할 수 있었다.

[0368]  $C_{\delta}$  백본과 개과 동물  $V_H$  도메인을 가지는, 세포막상 발현 가능한 IgD 분자로 조립될 수 있는지 여부를 시험하기 위해, 일시적 형질감염과 유세포분석이 실시예 8에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 수행되었다.

[0369] 293T/17 세포는 CD79a/b 발현 벡터와 함께, 형질감염 대조군으로서 인간 CD4(hCD4) 발현 벡터와, 실시예 8의 HC 구조체들 중 1개( $C_{\mu}$ 가  $C_{\delta}$ 로 치환된 것 제외),  $\kappa$  LC 구조체 또는  $\lambda$  LC 구조체들 중 1개로 공동형질감염되었다. 도 22 ~ 도 24에서 볼 수 있는 바와 같이, 마우스 IgD 백본을 가지고, 개과 동물  $V_H$  도메인을 가지는 HC는, 개과 동물  $V_{\kappa}$ -마우스  $C_{\kappa}$  또는 개과 동물  $C_{\lambda}$ -마우스  $C_{\lambda}$  LC와 쌍을 형성하며 세포 표면에 발현되었다.

[0370] 도 22는 마우스 IgD 백본을 가지는 세포 표면 개과 동물 IGHV3-5의 발현과, 개과 동물 IGKV2-5/IGKJ1- $C_{\kappa}$ (컬럼 2201), 그리고 마우스  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/IGLJ6(각각 2202, 2203 및 2204)의 발현을 보여준다. 이러한 연구에서, 상단 열(2205)은 세포 표면 hCD4, 즉 형질감염 효율에 대한 대조군 염색 결과를 보여준다. 2206 열은 CD79b, 즉 BCR의 필수 성분에 대한 염색 결과를 보여주는데, 이는 세포 표면 IgD 발현을 확인시켜준다. 2207 열은 IgD 염색 결과를, 2208 열은  $\kappa$  LC를, 그리고 2209 열은  $\lambda$  LC를 보여준다. 이와 같은 특성의 개과 동물  $V_H/V_{\kappa}$  또는  $V_H/V_{\lambda}$  LC 조합은 세포 표면상에 잘 발현되었다.

[0371] 도 23은, 마우스 IgD 백본(backbone)을 가지는 세포 표면 개과 동물 IGHV3-19의 발현과, 개과 동물 IGKV2-5/IGKJ1- $C_{\kappa}$ (컬럼 2301), 그리고 마우스  $C_{\lambda 1}$ ,  $C_{\lambda 2}$  또는  $C_{\lambda 3}$ 에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/IGLJ6(각각 2302, 2303 또는 2304)의 발현을 보여준다. (세포 표면 염색 데이터는 도 22에서와 동일하게 정렬되어 있다). 특성의 개과 동물  $V_H/V_{\kappa}$  또는  $V_H/V_{\lambda}$  LC 조합을 가지는 IgD의 세포 표면 발현량은 도 22에서만 많지 않았다. 개과 동물 IGHV3-19는 또한 개과 동물  $V_{\kappa}$ -마우스  $C_{\lambda}$  LC와 결합하는 능력의 관점에서 가장 엄중한  $V_H$ 였음을 상기한다(도 19).

[0372] 도 24는, 마우스 IgD 백본을 가지는 세포 표면 개과 동물 IGHV4-1의 발현과, 개과 동물 IGKV2-5/IGKJ1- $C_{\kappa}$ (컬럼 2401)와, 마우스  $C_{\lambda 1}$ (2402),  $C_{\lambda 2}$ (2403) 또는  $C_{\lambda 3}$ (2404)에 부착된 개과 동물 IGLV3-28/IGLJ6의 발현을 보여준다. (세포 표면 염색 데이터는 도 22에서와 동일하게 정렬되어 있다) 이러한 특정 개과 동물  $V_H/V_{\kappa}$  또는  $V_H/V_{\lambda}$  LC 조합을 가지는 IgD의 세포 표면 발현량은 도 22 및 도 23에서 관찰되었던 수준의 중간에 해당하였다.

[0373] 이 데이터는, 비록 세포 표면 발현 수준이 특정 HC/LC 조합에 따라서 달라지지만, 개과 동물  $V_H$  유전자가 마우스 IgD 백본과 함께 발현되었음을 입증한다. 세포 표면상에 IgD로서 발현될 수 있는 HC/LC 조합은, 적당한 BCR 레퍼토리를 형성하면서 선택되어, B 세포 발달 중 여포성 B 세포 구획에 도입되는 것으로 여겨진다.

[0374] 진술된 바는 단지 본원에 기재된 방법의 원리를 설명하는 것이다. 당업자는, 본원에 명시적으로 기재되거나 보이지는 않았지만, 본 발명의 원리를 구현하고 본 발명의 사상 및 범위 내에 포함되는, 다양한 배열을 고안할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 나열된 모든 예 및 조건부 용어는 주로 독자가 본 발명의 원리 및 발명자가 기술을 발전시키는 데 기여한 개념을 이해하는 데 도움을 주기 위한 것이며, 이처럼 구체적으로 나열된 예 및 조건에 제한되지 않은 채 해석되어야 한다. 뿐 아니라, 본 발명의 원리, 양태 및 구현예뿐 아니라, 이의 특

정 예를 나열하는 본원의 모든 진술은 이의 구조적 및 기능상 등가물을 모두 포함하도록 의도된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 공지된 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조에 관계없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소 둘 다를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원에 보이고 기재된 예시적인 구현 예로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범위 및 사상은 첨부된 특허청구범위에 의해 구현된다. 이하 특허청구범위에서, "수단"이라는 용어가 사용되지 않는 한, 거기에 나열된 특징 또는 요소 중 그 어느 것도 35 U.S.C. § 112 ¶ 6에 따른 기능식 청구항에 대한 제한으로서 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고문헌으로서 인용되어 있다.

[0375]

서열 표

[0376]

개과 동물 Ig

[0377]

(NB, 개의 게놈 서열 및 주석은 여전히 불완전하다. 하기 표들은 반드시 완전한 개과 동물  $V_h$ ,  $D_h$  및  $J_h$ ,  $V_k$  및  $J_k$ , 또는  $V_\lambda$  및  $J_\lambda$  유전자 분절 레파토리를 기재하는 것은 아님)

[0378]

(F = 기능성; ORF = 개방 해독틀(open reading frame); P = 위유전자(pseudogene); \*OX는 IGMT 대립유전자 번호를 나타냄)

[0379]

표 1 개과 동물 IGH 좌위

#### 생식 계열 VH 서열

(캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서: Canis lupus familiaris boxer)

서열 번호 1 IGHV1-4-1 (P)

>IGHV1-4-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gagggtccagctgggtgcagtcctggggctgaggtgaggaaccagtttcatctgtgaaggctc  
tcctggaaggcatctggatacacctacatggatgcttatatgcactgggttatgacaaggct  
tcagggaataagggttgggtgtatgggatggattggtcccaagatggtgccacaagatat  
tcacagaagttccacagcagagtcctcctgatggcagacatgtccaaagcagacgctaca  
tgctgctgagcagtcagaggcctgaggacacacctgcatattactgtgtgggacact

서열 번호 2 IGHV1-15 (P)

>IGHV1-15\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gagggtccagctgggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagccaggtacatccgtgaaggct  
tcattgcaagacatctggatacaccttccactgactactatatgtactgggtacgacaggct  
tcaggagcaggggttgattggatgggacagattggtccctaagatggtgccacaagggtat  
gcacagaagttccagggcagagtcacccctgtcaacagacacatccacaagcagacgctac  
atggagctgagcagtcctgagagctgaggacacagccatgtactactctgtgaga

서열 번호 3 IGHV1-17 (P)

>IGHV1-17\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gagggtccagctgggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagcctaaaggccatcagtgatagtc  
ccctgcaagacatctggatacacgcttccactgactacattttggaatgggtatgacaggct  
ccaggaccagggcttgatggatgggatggattggtccctgaagatggtgagacaaagtat  
gtgcagaagttccagggcagagtcacccctgatggcagacacaaaccacaagcagccaca  
tgaggctgaccagtcctgagagctgaggacacagccatgtactactgtgtga

서열 번호 4 IGHV1-30 (F)

>IGHV1-30\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtccagctgggtgcagtcctggggctgaggtgaagaagccaggggcatctgtgaaggctc  
tcctgcaagacatctggatacaccttcattaaactactatatgatctgggtacgacaggct  
ccaggagcagggcttgattggatgggacagattgatccctgaagatggtgccacaagttat  
gcacagaagttccagggcagagtcacccctgacagcagacacatccacaagcagacgctac  
atggagctgagcagtcctgagagctgaggacacatagctgtgtactactgtgagaga

서열 번호 5 IGHV3-2 (F)

>IGHV3-2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtgcagctgggtggagtcctgggggagacctgggtgaagcctggggggctccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattcaccttcagtagcaactacatgagctggatccgccaggct  
ccagggaagggtgctgagtggtctcacaattagcagtgatggaagtagcacaaagctac  
gcagacgctgtgaaggggccgattcaccatctccagagacaatgccaaagacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagatgaggacacggcagtgattactgtgcaaggga

[0380]



**서열 번호 6 IGHV3-3 (F)**

>IGHV3-3\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tccgtgtgtggccctctggatttacccttcagtagttaactacatgtattgggcccgcaggct  
ccagggaaggggcttcagtggtctcacacattaaacaagatggaagtagcacaaagctat  
gcagacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaaacgcaagaatacgcctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacacagcgggtgtattactgtgcaaaagga

**서열 번호 7 IGHV3-4 (P)**

>IGHV3-4\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgatgaagcctgggggggtccctgagact  
ctcctgtgtggccctctgaatttcattcttcagtggtacttggaagtagtggaatccaccaagc  
tccagggaaggggctgcagtggttcacatggatttagcaatgatggaagtagcaaaagcta  
tgacagacgctgtgaagggccaatccacatctccaaagacaatgcaaaatacacgcctgta  
ctgcagatgaacagcctgagagcggaggacatggcgggtgtattactgtatgatgca

**서열 번호 8 IGHV3-5 (F)**

>IMGT000001 | IGHV3-5\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagactt  
tccgtgtgtggccctctggatttcaccttcagtagctaccacatgagctgggtccgcccaggct  
ccagggaaggggcttcagtggttcgcatacattaacagtggtggaagtagcacaaagctat  
gcagacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaaacgcaagaacacgcctgtat  
cttcagatgaacagcctgagagcggaggacacggcgggtgtattactgtgagagtga

**서열 번호 9 IGHV3-5-1 (P)**

>IMGT000001 | IGHV3-5-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagact  
ctcctatgtggccctctggatttcaccttcagtagctaccacatgagctgggtccgcccaggc  
tccagggaaggggctgcagtggttcgcatacattaacagtggtggaagtagggatccctg  
ggtgggcagtggttttgccgcctgcctttggcccagggcacgatccctggagacccgggat  
cgaaatcccacgtcgggtccctgcattggagcctgcttctccctctgcctgtgtctct

**서열 번호 10 IGHV3-6 (F)**

>IGHV3-6\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tccgtgtgtagccctctggatttcaccttcagtagctccgacatgagctggatccgcccaggct  
ccagggaaggggcttcagtggttcgcatacattagcaatgatggaagtagcacaaagctac  
gcagacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaaacgcaagaacacgccttat  
ctgcagatgaacagcctcagagcggaggacacggcgggtgtattactgtgcaaga

**서열 번호 11 IGHV3-7 (F)**

>IGHV3-7\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gagggagcaactgggtggagtctgggggagacacatgggtgaatccctgggggttccctgggtctc  
tccgtgtcaggccctctggatttcaccttcagtagctatggcatgagctgggtccgcccaggct  
caaaagaaggggctgcagtggttcggacataattagctatgatggaagtagcacatactac  
gcagacactttgaggggacagattcaccatctccagagacaaacccaagaacatgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagcggaggacacagcgggtgtattactgcatgaggaa

**서열 번호 12 IGHV3-8 (F)**

>IGHV3-8\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tccgtgtgtggccctctggatttcaccttcagtaactacgaaatgtactgggtccgcccaggct  
ccagggaaggggctggagtgggttcgaaggatttatgagagtggaagtacacatactat  
gcagaagctgtaaagggccgattcaccatctccagagacaaacccaagaacatggcgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagcggaggacacggcgggtgtattactgtgagagtga

**서열 번호 13 IGHV3-9 (F)**

>IGHV3-9\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacatgggtgaagcctgggggggtccctgagactt  
tccgtgtgtggccctctggatttcaccttcagtagctatgacatggactgggtccgcccaggct  
ccagggaaggggctgcagtggtctcagaaatttagcagtagtggaagtagcacatactac

[0381]

gcagacgctgtgaagggccgattccacatctccagagacaacgccaaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaacggcctgtattactgtgcaagga

#### 서열 번호 14IGHV3-10 (F)

>IGHV3-10\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtgcagctggaggagactgagggagacctgggtgaagcctgggggatccctgagactt  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctacgacatggactgggtctaccaggt  
ccagggaaaggggttacagtggtgcacatacattagcaatgggtggaagtagcacaaggtat  
gcagacgctgtgaagggccaaattccacatctccagagacaacgccaggaaacacgctctat  
ctgcagatgaacagcctgagagacaaggacatggcctgtattactgtgtgagtga

#### 서열 번호 15IGHV3-11 (P)

>IMGT000001|IGHV3-11\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtgcagctggaggagctaggggagacgtgggtgaagcctggggaggtccctctcctg  
tgtggcctctagattccaccttcagtagctactacatgggtgggtccactaggtccagg  
gaaggggtgctgagtggtgaggggtattaccaatgatagaagtagcacaagctatgcaga  
cgctgtgaagggccgattccacatctccagagacaatgccaaacacgctgtatctgcga  
gatgaacagcctggggagccgaggacacggctgtgtattattgtgtgaaacaga

#### 서열 번호 16IGHV3-12 (P)

>IGHV3-12\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtgcagctggaggagctggggagacgtgggtgaagcctgggggggtctctgagactct  
cctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctactacatgagctgggtccggccaggctc  
cagggaaaggggtgagtggtgggtcgatatacattacagtggtgggaagtagcacaatactatg  
cagacgctgtgaagggccgattccacatctccagagacaatgccaaacacgctgtatct  
tgagatgaacagcctgagagccgaggacacagctgtgtattactgtgtgggaagga

#### 서열 번호 17IGHV3-13 (F)

>IGHV3-13\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gagggagcaactgggtggagtttggaggagacatgggtgaatcctgggggttccctgggtctc  
tcctgtcagcctctggattccaccttcagtagctatggcatgagctgggtccggccaggct  
caaaagaaaggggtgagtggtgggtcgacataattagctatgatggaagtagcacaatactac  
acagacactgtgaggggacagattccacatctccagagacaacccaagaacatgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacagcctgtattactgcatgaggaa

#### 서열 번호 18IGHV3-14 (P)

>IGHV3-14\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtgcagatgggtggagctctgggggagacctgggtgaagcctgggggatccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtaactacaaaatgtactgggtccaccaggct  
ccagggaaaggggtggagtggtcgcaaggatttatgagagtggaagtagcacaatactac  
gcagaagctgtaaagggccgattccacatctccagagacaacgccaaagacatgggtgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccctaggacacggcctgtattactgtgtgagtga

#### 서열 번호 19IGHV3-16 (F)

>IGHV3-16\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtacagctgggtggagctctggaggagacctgggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccacctttagtagttaactacatgttttggtatccggccaggca  
ccagggaaagggcaatcagtggtgagataattaaacaaagatggaagtagcacaatactac  
ccagacgctgtgaagggccgattccacatctccagagacaacgccaaagacacactgtat  
ctgcagatgaacagcctgacagtgaggagacacagccctttattactgtgtgagaga

#### 서열 번호 20IGHV3-18 (F)

>IGHV3-18\*01|캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사|F|V-영역|  
gaggtgcagctgggtggagctctgggggagaccttggtgaaacctgaggggtccctgagactc  
tcctgtgtggctctctggattccaccttcagtagctacgacatgagctgggtccggccaggct  
ccagggaaaggggtgagtggtcgacatacattagcagtgatggaaggagcacaagttac  
acagacgctgtgaagggccgattccacatctccagagacaatgccaaagacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagaaactgaggacacagccctgtattactgtgtggaagga

[0382]

**서열 번호 21 IGHV3-19 (F)**

>IGHV3-19\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagtcctgggggagacctgggtgaagcctgggggtccctgagactg  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctacagcatgagctgggtccgccaggct  
cctgagaagggtgctgcagttggtcgaggtattaacagcgggtggaaagtagcacatactac  
acagacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaaagaacacagctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccatgtattactgtgcaaagga

**서열 번호 22 IGHV3-20 (P)**

>IGHV3-20\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagtcctgggggatacctgggtgaagcctggagggtccctgagactct  
cctctgtgtccctctggattcacccttcagtagctactgcatgtgatgggtctgccaggctc  
cagggaagggtgctgcagtgagtcgcatacacgtaacagtggtggaaagtagcactaggtaca  
cagacgctgtgaagggctgattcaccacctccagagacaatgccaaagaacacactgtatc  
tgcagatgaacagcctgagagtgaggacacagcgggtgtattactgtgcagggtga

**서열 번호 23 IGHV3-21 (P)**

>IGHV3-21\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagtcctgggggagacctgggtgaagcctgggggtccctgagactg  
tcctgtgtggtctctggattcacccttcagtaagtatggcatgagctgggtctgccaggct  
ttggggagggtgctacagttggtcgagctattagctaagatggaggagcacatactac  
acagacactgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaaagaacacgctgtac  
ctgcagatgaacagccttgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgagagtga

**서열 번호 24 IGHV3-21-1 (P)**

>IGHV3-21-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgaagctagtgagtcctgggggagacctgggtgaagcctgggggtccattagactc  
tcctatgtgacctctggattcacccttcaggagctactggatgagctgggtcagccaggct  
ccagggaagggtgctgcagtggtggtcattatgggttaatactgggtggaaagcagaaaaagctat  
gcagatgctgtgaaggggtgattcaccatctccagagacaatgccaaagaacacgctgtat  
ctgcattatgaacagcctgagagccctgtattattatgtgagtgga

**서열 번호 25 IGHV3-22 (P)**

>IGHV3-22\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagatgatggagtcctgggggagaaactgatgaagcctgcaggatccctgagacct  
cctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctactggatgtactggatccaccaaaactc  
cggggaaagggtgctgcagtggtcgaggtattagcacagatggaaagtagcacaaagctacg  
tagacgctctgaagggtgattcaccatctccagagacaacgccaaagaacacgctctatc  
tgcagatgaacagcctgagagccgaggacatggccatgtattactgtgcaga

**서열 번호 26 IGHV3-23 (F)**

>IGHV3-23\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagtcctgggggagacctgggagaagcctgggggtccctgagactg  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctacggcatgagctgggtccgccaggct  
ccagggaagggtgctgcaggggtctcattgattaggtatgatggaaagtagcacaaaggtat  
gcagacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacagccgtgtattcctgtgcgaagga

**서열 번호 27 IGHV3-24 (F)**

>IGHV3-24\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagtcctgggggagaccttggtgaagcctgagggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctctacatgagctgggtctgccaggct  
ccaaggaaagggttcagtggttcagaaattagcagtagtggaagtagcacaaagctac  
gcagacattgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaaagaacatgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacatggccgtattatttgtgcaaggtga

[0383]



**서열 번호 28 IGHV3-25 (P)**

>IGHV3-25\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gaggtgcagctggtggagcctgggggagaaactggtgaagcctggggcgtccctgagactc  
tcctgtgtgggtccctggattcccttcagtagctacaacatgggctgggtccacagcct  
ccagggaaaggggtagcagtggtcgaggttttaacagcgggtggaagtagcacaagctac  
acagatgctgtgaaggggtgaattcccatctccagagacaatgtcaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaaacagcctgagatccgaggacacggccgtgtattactgtgtgaagga

**서열 번호 29 IGHV3-26 (P)**

>IGHV3-26\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gaggtgtagctggtggagctctgggggagacctggtgaagcctggggggtccctgagactc  
tcctgtgtgggtctggattcccttcagtagctactggtgagctgggtccgcccaggtc  
ccagggaaaggggtacagtggttgcagaaattagcggtagtggaagtagcacaactat  
gcagacgctgtgaagggccgattccatctccagagacaatgccaaagacacgctgtat  
ctgcagatgaaacagcctgagagccgaggacacggccatgtattactgtgtgaagga

**서열 번호 30 IGHV3-27 (P)**

>IGHV3-27\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

aaggtgcatctggtggagctctgggggagacgtggtgaagcctaggaggtccctgagactc  
tcctgtgtgggtctggattcccttcagtagctacagcatgtggtgggcccgtgaggtc  
ccgggtaggggtacagggggtgcaggtattagatatgatggaagtagcacaagctac  
gcagacgctctgaagggccgattcccatctccagagacaatgccaaaaacacactgtat  
ctgtagaagaaacagcctgagagccgaggaggacacggccgtgtattactgtgtcagggga

**서열 번호 31 IGHV3-28 (P)**

>IGHV3-28\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gaggtgcagctagtggagctctgggggagacctggtgaagctctggggggtccctgagagt  
ctcctgtgtgggtctggattcccttcagtagctactggatgtactgggtccaccaggcc  
tcagggaaggggtcccatgggtcgcattggattaggtatgatggaagtagcacaagctac  
gcagaagctgtgaagggccgattccctgtttctagagacaacgccaaagacacgctgtat  
ctgcagatgaaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgtgagggga

**서열 번호 32 IGHV3-29 (P)**

>IGHV3-29\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gaggtgcagctggtggagctcctgggggagacctggtgaagactggaggtttcctgagactc  
tcctgtctcctgtgtggcttcggattcccttcagtaactacagcatgatctgggtccg  
ccaggtcccaaggaaggggtgcagtggtacacaactattagcaatagtgggaagtagcac  
aaatcacgcagacacagtaaaagggccgatttaccatctccagagacacacccaagaaac  
gctgtattctacagatgagcagcctggggagccgatgacacggccctgtattactgtgtgag  
gga

**서열 번호 33 IGHV3-31 (P)**

>IGHV3-31\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gaggtgcagctggtggagctctgggggagaaactggtgaagcctggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggctctggattcccttcagtagctactacatgagctggatccggccaggtc  
cctgggaaggggtgcagtggtgcagatattagtgacagtggaagtagcacatactac  
actgacgctgtgaagggccgattcccatctccagagacaacgtcaagaactcgtgtat  
ttgcagatgaaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgtcgaagga

**서열 번호 34 IGHV3-32 (ORF)**

>IGHV3-32\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |

gggggtgcagctggtggagctctgggggagaaactggtgaagcctggggggtccctgacactc  
tcctgtgtggcctatggattcccttcagtagctacagcatgcaatgggtctgtcaggct  
ccagggaaaggggtgcagtggtcgcatataacagtggtggaagtagcacaagctcc  
gcagatgctgtgaaggggtcgattccatctccagagacaacgtcaagaacacgctatat  
ctgcagatgaaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgtcgggtga

**서열 번호 35 IGHV3-33 (P)**

>IGHV3-33\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |

gagatgcagctggtggaggtctgggggagacctggtgaagcctggggggtccctgagactc

[0384]



ttctgtgtggcctctggatttacccttcagtagctattggatgagctgggtcgccaggct  
ccagggaaagggttgcagtggttgcatacattaacagtggtggaagtagcacatactat  
gcagacgctgtgaagggccgattcccatctccagagacaatgccaaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgtggga

**서열 번호 36 IGHV3-34 (F)**

>IGHV3-34\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
cagacactgtgaagggccgattcccatctccagagacaacggccaagaacacgctctatc  
tgcatatgaacagcctgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgaagga  
(데이터베이스상 불완전한 서열)

**서열 번호 37 IGHV3-35 (F)**

>IGHV3-35\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtgcaagctgggtgagctctgggggagacctggtgaagcctgtgggatccctgagactc  
tccgtgtgtggcctctggattccattccagtagctatgacatgaactgggtccggccaggct  
ccagggaaagggtctgcagtggttgcatacattagcagtggtggaagtagcacatactat  
gcagatgctgtgaagggccggttcccatctccagagacaacggccaagaacacgctgtat  
cttcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccatgtattactgtgcgggtga

**서열 번호 38 IGHV3-36 (P)**

>IGHV3-36\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggggcaagctgggtgagctctgggggagacctggtgaagcctgagaggtccctgagactc  
gcccgtgtggcctctggattccattccattccatataccatgagctgggtccacaaggct  
cctgggaagggtctgcagtggttgcagatgaatttattctagtggaaagtaacatgagctat  
gcagacgctgtgaagggccgattcccatctccagagacaatgccaaacacatgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacatggccatgtattactgtgtggaatga

**서열 번호 39 IGHV3-37 (F)**

>IGHV3-37\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtacagctgggtgagctctgggggagacctggtgaagcctggaggggtccctgagactc  
tccgtgtgtggcctctggattccattccagtagcagtgaaatgagctgggtccaccaggct  
ccagggcaagggtctgcagtggttctcatggttaggtatgatggaagtatctcaaggat  
gcagacactgtgaagggccgattcccatctccagagacaatgtcaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccatataattactgtgcaga

**서열 번호 40 IGHV3-38 (F)**

>IGHV3-38\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtgcaagctgggtgagctctgggggagacctggtgaagcctggggggacettgagaetg  
tccgtgtgtggcctctggattccattccagtagctatgacatgagctgggtccgtcagctc  
ccagggaaagggtctgcagtggttgcagttatttggaatgatggaagtagcacatactac  
gcagacgctgtgaagggccgattcccatctccagagacaacggccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgaagga

**서열 번호 41 IGHV3-39 (F)**

>IGHV3-39\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtacagctgggtggaatctgggggagacctcgtgaagcctgggggtccctgagactc  
tccgtgtgtggcctctggattccattccagtagctactacatgagctggatccggccaggct  
cctgggaagggtctgcagtggttgcagatattagtgtatgtggaggttagcacaggctac  
gcagacgctgtgaagggccggttcccatctccagagagaaacggccaagaacacgctgtat  
cttcagatgaacagcctgagagccgaggacacagccgtgtattactgtgcgaagga

**서열 번호 42 IGHV3-40 (P)**

>IGHV3-40\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
atgcaatgggtccgtcaggctcctgggaagggtgtcagtggttgcatacattaacagt  
ggtggaagttagcacaaagcttgcagatgctgtgaagggtcatgagctggttttgcagggt  
ccagggaaagggtgcgaatgggttcatggattgggtatgatggaagttagcacatactac  
acagacactgttaagggtccgattccatctccatagacaacggccaagaacatgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacatagccctgtattactgtgcgagggga

[0385]

**서열 번호 43 IGHV3-41 (F)**

>IGHV3-41\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctgggggagacctggtgaagcctgggggtccctgagactc  
tcctgtgttagcctctggattcacccttcagtaactacgacatgagctgggtccgccaggt  
cctgggaaggggtgcagtggtgcagctattagctatgatggaagtagcacatactac  
actgacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaggaaacacagtgat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgaagga

**서열 번호 44 IGHV3-42 (P)**

IGHV3-42\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaagtgcagctggtggagctctgggggaagacctggtgaagccagggggtccctgagact  
ctcctgtgtgacctctggattcacccttcagtaggtatgccatgagctgggtccgcccaggc  
tcagggaagggcctgcagtggttgcagctatttagcagtagtggaagtagcacatacta  
cgtagatgctgtgaagggccgattcaccatctccatagacaacgcccaagaacatggtgta  
tctgcagatgaacagcctgagagctgaggatattgctgtgtattactgtgggaagga

**서열 번호 45 IGHV3-43 (P)**

>IGHV3-43\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
aaggtgtagctggtggagctctgggggagacctgatgaagcctgggggtccctgagactg  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcaggagctatggcatgagctgggtctgcagggt  
tcagggaagggcctgcagtggtgcagctattagctatgatggaaggagcacatactac  
acagacactgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatggcaagaacacgctgtac  
ctgcagatgaacagccttgagagctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagtgga

**서열 번호 46 IGHV3-44 (ORF)**

>IGHV3-44\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | ORF| V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctgggggagacctggtgaagcctgggggtccctgagactc  
tcctgtgtgactctctggattcacccttcagtagctattggatgagctgtgtccgcccaggct  
ccagggaagggagctgcagtggtgcggtacattacagtggtggaagtagcacatggtac  
acagacgctgtgaagggctcgattcaccatctccagagacaacgcccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacaacctgagagccggaagacacggccgtgtattactgtgcgagggga

**서열 번호 47 IGHV3-45 (P)**

>IGHV3-45\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaagtacagctgctggagctctgggggagacccagtgaaacctgggggtccagagactc  
tcctgtgtggcctcaagggttcacccttcagtagctacagcatgcattgtctccgtcagctc  
cctgggtatggggctacagtggttcacatacatttagcagtaattggaagcagcacatactac  
gcagacgctgtgaagggctcgattcaccatctccagagacaacgcccaagaacatgctttat  
ctacagatgaacagcctgagagctcaggacatagccctgtattactgtgcagatg

**서열 번호 48 IGHV3-46 (F)**

>IGHV3-46\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtacagctggtggagctctgggggaagatttggtgaagcctggagggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagcagtgaaatgagctgggtccacccaggct  
ccaggggcaggggctgcagtggtctcatggattaggtatgatggaagtagctcaaggat  
gcagacactgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgcccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggccatataattactgtgcaga

**서열 번호 49 IGHV3-47 (F)**

>IGHV3-47\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctgggggagacctggcgaagcctgggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattcacccttcagtagctacagcatgagctgggtccgcccaggct  
cctgggaaggggtgcagtggttcacagctatttagctatgatggaagtagcacatactac  
actgacgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaggaaacacagtgat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacagctgtgtattactgtgtgga

**서열 번호 50 IGHV3-47-1 (P)**

>IGHV3-47-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgccactggtggaaatctgggggagagctggtgaagcctgggggtccctgagactc  
tcctttgttagcctctgcattcactttcagtagttaactggataagctgggtccgccaagct  
ccagggaaggggtgcactgagctctcagtaattacaaagatggaagtaccacataccaa

[0386]

gcagatgctgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaaagacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacacggctgtgtattactgtgcaca

**서열 번호 51 IGHV3-48 (P)**

>IGHV3-48\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gaggagcagttggtgaaatctaggggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactc  
ttctgtgagtcctctacattccacctttcatagcaacagcatatctggctccaccagctct  
cccggtagtggctacagtggtcatatccaatagcagtaatggaagtagcatgtactatg  
cagacgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagacagcaccaggaacatgctgtatc  
tgagatgaacagcctgagagctgaggacacagcctgcatgtgtgtgagggga

**서열 번호 52 IGHV3-49 (P)**

>IGHV3-49\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtcctgggggagacctcatgaagcctgggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctacagcatgagctgggtccgcccaggct  
cccggaaggggattcagtggttcgcatggatttaagctagtggaaatagcacaagctac  
acagatgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagaaacgccaagaacacagtggttct  
gcagatgaacagcctgagagctgaggacaaggccatgtattactgtgtgagggga

**서열 번호 53 IGHV3-50 (F)**

>IGHV3-50\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtcctgggggagacctgggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctgggttcaccttcagtagcaacgacatggactgggtccgcccaggct  
ccaggaaggggctgcagtggttcacaaggattagcaatgatggaaggagcacaggctac  
gcagatgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagacaacgccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacacagcctgtgtattactgtgtggaaggga

**서열 번호 54 IGHV3-51 (P)**

>IGHV3-51\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gaggtgcagctggaggagtcctgggggagacctgggtgaagcctgggggtccctaaagactgt  
cctgtgtgaacctccggattccaccttcagtagctatgccatgcaactgggtccgcccaggctc  
cagggaaagggctgcagtggttcgcagttattagcagggatggaagtagcacaactacg  
cagacgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagacaacgccaagaacacgctgtatc  
tacagatgaacagcctgagagctgaggacacagcctgtgtattactgtgtggaaggga

**서열 번호 55 IGHV3-52 (P)**

>IGHV3-52\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gaagtgcagctgggtggagtcctgggggagagctgggtgaagcctgggggggtccctgagactg  
tcctgtgtggcctccggattccaccttcagtagctactacatgcactgggtccaccaggctc  
ccagggaaagggctgcagtggttcgcattgaattaggagtgatggaagtagcacatactac  
actgatgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagacaattccaagaacactctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagcctgaggacacggcccttatattactgtgtgagtgga

**서열 번호 56 IGHV3-53 (P)**

>IGHV3-53\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
gagatgcagctgggtggagtcctagggaggcctgggtgaagcctgggggggtccctgagactct  
cctgtgtggaccctggattccaccttcagtagctactggatgtactgggtccaccaggctc  
cagggatggggctgcagtggttcgcagaaattagcagtaactggaagtagcacaactatg  
cagacgctgtgagggggccattccacctctccagagacaatgccaaagaacacgctgtacc  
tgcaagtgaaacagcctgagagcctgaagacacggccctgtattactgtgtgagtgga

**서열 번호 57 IGHV3-54 (F)**

>IGHV3-54\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtcctgggggagacctgatgaagcctgggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctccggattccaccttcagtagcaactacatgaactgggtccgcccaggct  
ccagggaaagggctgcagtggttcggatacattagcagtgatggaagtagcacaagctat  
gcagacgctgtgaaagggcctgattccacctctccagagacaatgccaaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagcctgaggacacggccctgtattactgtgtgaaaggga

[0387]



**서열 번호 58 IGHV3-55 (P)**

>IGHV3-55\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctggggaaacctgggtgaagcctggggagtctctgagactct  
cttggtgtggcctctggattccaccttcagtagctactggatgcatgggtctgcccaggctc  
cagggaagggttggggtgggttgcaattattaacagtggtggaggtagcacatactatg  
cagacacagtggaaggcccaattccacctcttcagagacaatgccagaacatgctgtatc  
tgcatgatgaacagcctgagagcccaggacatgaccgcgtattactgtgtgagtga

**서열 번호 59 IGHV3-56 (P)**

>IGHV3-56\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtgcagctgggtggaatctgggggagacctgggtgaagcctggggatccctgagactc  
tctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctactacatgcaatgggtctgcccaggctc  
ccagggaagggtctgaagtggtgggtgcacggatttagcagtgacgggaagtagcacatactaa  
cagacgctgtgaagggtcgattccacctcttcagagacaatgccagaagcggcgtgtatt  
actgtgcgaaggga

**서열 번호 60 IGHV3-57 (P)**

>IGHV3-57\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaagtgcagctctgtggagtctgggggagagctgggtgaagcctgggggttccctgagactg  
tctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctactacatgcaatgggtctgcccaggctc  
cagggaagggtctgcagtggttgcaagaatttagcagtgatggaagtagcacaaagctacc  
cagacgctgtgaagggtcagattccacctcttcagagacaatgccagaacactctgtatc  
tgcatgatgaacagcctgagagctgattgatcggccctattactgtgcaaggga

**서열 번호 61 IGHV3-58 (F)**

>IGHV3-58\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggggagacctgggtgaagcctgggggtccctgagactc  
tctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctactacatgcaatgggtctgcccaggctc  
ccagggaagggtctgaagtggtgggttagcagttatttagcagtgatggaagtagcacaggctcc  
gcagacactgtgaagggtccgaattccacctcttcagagacaatgccagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacacagcctgtattactgtgcaaggga

**서열 번호 62 IGHV3-59 (P)**

>IGHV3-59\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtacagctgggtggagtctggaggagaccttggtgaagcctgagcgggtccctgagactc  
tctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctctacatgaggtgtctgcccaggctcc  
aggggaagggtactacagtggttgcaagaatttagcagtgatggaagtagcacaaagctacac  
agatgctctgaagggtgatttccacctctccaaaaacaatgccagaacacgctgtatct  
gcagatgaacagcctgagagcgggtcacagccttatattactgtgcaaggga

**서열 번호 63 IGHV3-60 (P)**

>IGHV3-60\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtgaagctgggtggagtctgggggagacctggtgaagcctgggggtcaattaaactc  
tccatgtgacacctctggattccaccttcaggagctactggatgagctgggtcagccaggctc  
ccagggaagggtctgcagtggttcacatgggttaatactgggtggaagcagcaaaagctat  
gcagatgctgtgaagggtcaattccacctctccagagacaatgccagaacacgctgtat  
ctgcatacgaacagcctgatagcctgtattattgtgtgagtga

**서열 번호 64 IGHV3-61 (F)**

>IGHV3-61\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggtgcagctgggtggagtctgggtggaaacctgggtgaagcctgggggttccctgagactg  
tctgtgtggcctctggattccaccttctatagctatgccatttactgggtccacagggtc  
cctgggaagggtctgcagtggttcagcagctattaccactgattggaagtagcacatactac  
actgacgctgtgaagggtccgattccacctctccagagacaatgccagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggacatgcccggtgtattactgtgcaaggga

**서열 번호 65 IGHV3-62 (P)**

>IGHV3-62\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
gaggagcagctgggtggagtctcggggagatctgggtgaagctcggggggtccctgagactc  
tctgtgtggccctctgattccaccttcagtaactgtgacatgagctgggtccattaggctc

[0388]



ccaggaaagggtgcagtggtgtgcatacattagctatgatggaagtagcacagggttaca  
aagacgctgtgaaaggccgattcaccatctccagagacaaacgccaaacacatgctgtatc  
ttcagatgaacagcctgagagctgaggacacggcctctgtattactgtgcaga

**서열 번호 66 IGHV3-63 (P)**

IGHV3-63\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaggagcagtggtgaaatctaggggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactc  
ttctgtgagtgctctacgttcaccttccatagctacagcatgcatggctccaccagctct  
cccggtagtggtctacagtggttcattccaatagcagtaattggaagtagcatgtactatg  
cagacgctgtaaaagggtgatacaccatctccagagacaaacaccaggaaacatgctgtatc  
tgcagatgaataacctgagagctgaggacacagccgtgcatgtgtgtgcgaggga

**서열 번호 67 IGHV3-64 (P)**

>IGHV3-64\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtgcagctggtggagctctggcgggagaccccggtgaagcctggcgggtccctgagactc  
tcctgtgtggccgctggattccaccttcagtagctacagcatgagctgggtccgccaggct  
cccggaagggtgtagtggttcgcatgtatatagtctagcgaagtagcacaagctac  
gcagacgctgtgaaggccgattccacctctccagagacaaacgccaagaacacactgttt  
ctgcagatgctgagagctgaggacacggccatgtatttcctgtgcaggga

**서열 번호 68 IGHV3-65 (P)**

>IGHV3-65\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
REGION | gatgtacagctggtggagctctggcgggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactg  
tcctgtgtggccctctggattccacctgcagtagctactacatgtactagaccaccaaatt  
ccagggaagggtgtaggggttgcaacgattagctatgatggaagtagcacaagctac  
accgacgcaatgaaaggccgattccacctctccagagacaaacgccaagaacatgctgtat  
ctgcaatgaacagcctgagagccgaggacacagccgtgtattactgtgtgaaggga

**서열 번호 69 IGHV3-66 (P)**

>IGHV3-66\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtgcagctggtggagctctggcgggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactg  
tcctgtatggcctctggattccaccttcagtagctacagcatgagctgtgtccgccaggctc  
ctgggaagggtgcagtggttcgcaaaaattagcaatagtggaagtagcacatactacac  
agatgctgtgaaggccgattccacctctccagagacaaatgccaaagaacacgctctatct  
gcagatgaacagcctgagagccgaggacacggcctgtattactgtgcaga

**서열 번호 70 IGHV3-67 (F)**

>IGHV3-67\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtgcagctggtggagctctggcgggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactg  
tcctgtgtggccctctggattccaccttcagtagctactacatgtactgggtccgccaggct  
ccagggaagggtctcagtggttcgcaacgattagcagtgatggaagtagcacatactac  
gcagacgctgtgaaggccgattccacctctccagagacaaatgccaaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgaggacacggcctatgtattactgtgtcaaggga

**서열 번호 71 IGHV3-68 (P)**

>IGHV3-68\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gaaagtgcagctggtggagctctggcgggagagctgggtgaagcctggcgggtccctgagactc  
tcctgtgtggccctctggattccaccttcagtagctactacatgtactgggtccgccaggct  
ccagggaagtgtgctgtgtgggtcacatgaattaggagtgatggaagtagcacatacata  
ctgatgctgtgaaggaccgatacaccatctccaaagacaaatccaaagaacattctgtatc  
tgcagatgaacagcctgagagccaaaggacacggccctatatccctgtgcaatgga

**서열 번호 72 IGHV3-69 (F)**

>IGHV3-69\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|V- 영역 |  
gagggtacagctggtggagctctggcgggagacctgggtgaagcctggcgggtccctgagactg  
tcctgtgtggccctctggattccaccttcagtagctatgccatgagctgggtccgccaggct  
ccagggaagggtgcagtggttcgcatacattaacagtggtggaagtagcacatactac  
gcagatgctgtgaaggccggttcacctctccagagacaaatgccagggaacacactgtat  
ctgcagatgaacagcctgagatccgaggacacagccgtgtattactgtccgaaggga

[0389]

**서열 번호 73 IGHV3-70 (F)**

>IGHV3-70\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctggaggagaccttgtgaagcctgagcgggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagcttctacatgagctgggttctgcccaggtc  
ccagggaaggggctacagtggtgtgcagaaattagcagtagtggaatagcacaagctac  
gcagacgctgtgaagggccgattccacctctccagagacaaagccaaagacacgctgtat  
ctacggatgcacagcctgagagccgaggacaagcctgtatattactgtgcaaggta

**서열 번호 74 IGHV3-71 (P)**

>IGHV3-71\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgaagctggtggagctctgggggagacctggtgaagcctggggggtcgtattagactc  
tcctttgtgacctctggattccaccttcaggagctattggatgggctgtgtcagccaggct  
ccagggaaggggctgagctgggtccatgggttaatactggtggaagcagcaaaagctat  
gcagatgctatgaagggccgatttacctctccaggcacaagccaaagacacactatct  
gcatatgaacagcctgagagccgtgtattattgtgtgagtga

**서열 번호 75 IGHV3-72 (P)**

>IGHV3-72\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctggcggagacctggtgaagcctggggggttccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctatgccatgagctgggtccgcccaggct  
cctagggaaggggctgagctgggttcggatacattagcagtgatggaagtagcacataatc  
gcagacgctgtgaagggccgattccaccttccagagacaatgccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgaggatacggccctgtataactgtgcaaggga

**서열 번호 76 IGHV3-73 (P)**

>IGHV3-73\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctgggggagacctggtgaagcctgggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctatgccatgagctgggtcccttagact  
ccagggaaggggctgagctgtattgtcatatattagctatgtaggaagtagcacaggttaca  
aagacgctgtgcaagggccgattccaccttccagagacaacgccaagaacacgctgtatc  
ttcagatgaacagcctgagagctgagcacacggccctgtattactgtgcaga

**서열 번호 77 IGHV3-74 (P)**

>IGHV3-74\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgcagctggtggagctctgggggagacctggtgaagccttgtggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctacatcatgagctgggtccgcccaggct  
ccagggaagggtgctgagctgggttcgcatacattaacagtggtggaagtagcacaaggtac  
acagatgctgtgaagggccgattccaccttccagagacaacgccaagaacatgctgtatc  
tgagcttgaacagcctgagagccgagggaacccgctgtgtattactgtgcaggga

**서열 번호 78 IGHV3-75 (F)**

>IGHV3-75\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaattgcagctggtggagcttgggggagacctggtgaagcaggggggtccctgagactc  
tcctgtgtggcctctggattccaccttcagtagctatgccatgagttgggtctgcccaggct  
ccagggaaggggctgagctgggttgcagctattagcagtagtggaagtagcacataccat  
gtagacgctgtgaagggccgattccaccttccagagacaacgccaagaacacagtgat  
ctgcagatgaacagcctgagagccgagggaacagcctgtattactgtgcaga

**서열 번호 79 IGHV3-76 (F)**

>IGHV3-76\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggtgccactggtggaatctgggggagagctggtgaagcctgaggggtccctgagattc  
tcctgtgttagcctctggattccaccttcagtagttactggataagctgggtccgccaagct  
ccagggaaggggctgcactgggtctcagtaattacaaagatggaagtagcacataccac  
gcagatgctgtgaagggccgattccaccttccagagacaatgccaagaacacgctgtat  
ctgcagatgaacagcctgagagctgagggcacgactgtgtattactgtgcaca

**서열 번호 80 IGHV3-77 (P)**

>IGHV3-77\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
gaggagcagttggtgaagctctgggggagacctggtgaagcctggcagggtccctgagtcct  
ctacattccaccttcatagctacagcatgcattggctccaccagctctccggtagtggt  
acagtggtcatatccaatagcagtaattggaagtagcatgtactatgcagacgctgtaaa

[0390]

gggttgattcaccatctccagagacaacaccagggaacacgctgtatctgcagatgaacag  
cctgagagaccgacgacacggcgctgtgttgetgtgctgagggga

서열 번호 81 IGHV3-78 (P)

>|IGHV3-78\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사 | FIV- 영역 |  
gaggctgcagctgggtgagctcgggggagacacctgtggaagccgggaggggtccctgagagctc  
tctgtgtggcgcctggattcaacctttagttagtcaacagatgagctgaggtgcgcgcaaggt  
ccggggaaggggtgcagtcgggtcacatatgatttctgctagtggaaagtgcacaagctcac  
acagatgctgtggaagggccgattcaacctttccagagacacacgcccaagaacacagatgttt  
ctgcagatgaacacgctgagagctgagaaacacggccatgtattctctgtgcaagggga

## 서열 번호 82 IGHV3-79 (P)

>IGHV3-79\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스 북서 | P|V- 영역 |  
tggggaaattccctctggatgtggcctctggattaccctcgcagtgcctccctcaccctccctc  
tcctgtctggcctctgattgatacccttcagctagctactacatatactgtatccaccaagct  
ccagggaaggggctgcaggtggctgcgatgattagctatgatgtgaagtagaacaacagctac  
cgccgcgctatctagggccaattcatctatctccagagcaaaaacagaacacgcgtgtat  
ctgtagatgaacagcctgagtgccaaggacacggcactatatacctgtctgcaggaa

서열 번호 83 IGHV3-80 (F)

>IGHV3-80\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사 | FIV-영역 |  
gaggctgcagctcgtgggagctcctggggagatctggtgaagcctgggggatacctcgagactc  
tcttctgtggcctctgggattccagcttcagtagctactacatggaatgggtcgccagcggct  
ccagggaaggggctgcagtggttcgcacagattagcagtgatggaagtagcacatctatc  
ccagacgctgtgaagggctcaattccacctctccagagacaaatgcacacacatcgtat  
ctgcagatgtaacacgctgggagccaggagacacggcgctgtattactctgtcaaaagga

서열 번호 84 IGHV3-81 (F)

>IGHV3-81\*01 | 케니스 루프스 파밀리아리스\_복사 | F1V-영역 |  
gaggctgcagctggctggagctctggaggaaacactggctgaagctcggggggctcctgagactc  
tcttctgtggcctctggattcaacctcaagtctactactacatggaactgggtcgcgcaggct  
ccagggaagaggctgcagctgggtcgcagggtattagcagtgatggaagtagcacatctatc  
ccacagcctgtgaagggtccgattcaccattccagagacaacgcgaacgacacgtctat  
ctgcagatgaacagccctgagagccgaggactctcgtgtgtattactgtgcgatgga

서열 번호 85 IGHV3-82 (F)

>IGHV3-82\*01 | 카니스 루프스 파밀리아리스\_복사 | FIV-영역 |  
gaggctgcagctggctggagctctggaggagacactggtgaagctctggggggctccctgagagctc  
ctcttgctgtggcctctggatctcaacctctcagtagctactacactgactggtgctgccaggctc  
acagggaaggggctgcagctgggtcacaaggattagcaatgatggaagttagcaacaaggtac  
cgacacgccatgaaggggcgaattaccactctccagagacaattccaagaatacagctgtat  
ctcgaagtcaaacgcgcagagagcgcaggacatggggccctattattactgtgcgaagga

## 서열 번호 86 IGHV3-83 (P)

>IGHV3-83\*01 | 캐니스 루프스 파밀리아리스 복사 | FIV-영역 |  
gagctcgacgctggtagagctcgggggagacacctggtgaagcctggggggctctcgagactt  
tcttctgtgtctctggattcaacctcagtagactctaggctgactgggtctctccaggct  
ccagggaaagggctggagtggtgctcgcaattattaacagtggtggaggtagcatatatac  
cgagacacagctgaagggtccgattcaccattctccagagaaacacgcaaacgcgtctat  
ctgcagatgaacagcctgagagctcgaggacagggccatctactctgtcgcaagggga

서열 번호 87 IGHV4-1 (F)

>IGHV4-1\*01 | 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복사 | FIV-영역 |

gaactcacactgcaggaggtcagggcaggagactggtgaagccctcacagacccctctctc  
 accctgtttgtgtcgcggaggtctcgtcacacagcagtaactctggaactggatccgacag  
 cgcctctgggaggggactggaaatggatggggtactggacaggtagcacaaactacaaccg  
 gcatctcaggggagccatctcatcactgtctgacacggcgaagcaaacactctctccctcag  
 ctgagctccatgaccacccagggaacggccgtgtattactgtgcaagaga



**서열 번호 88 IGHV(II)-1 (P)**

>IGHV(II)-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
 ctggcaccctgcaggagctctgtttctgggctggggaaaccaggcagatccttacactc  
 aactgctcctctctctgggtcttatttgagcatgtcagtatgggtgtcacatgggtccttt  
 acccaccagggggaaggcaactggagtcattgccacatctgggtgggagaacgctaagtaaca  
 cagcctgtctctgaacagcagcaagatgtatagaaagtcacaacttggaaagataaagg  
 attatgtttcacaccagaagcacatctattcaacctgatgaacagccagcctgat

**서열 번호 89 IGHV(II)-2 (P)**

>IGHV(II)-2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | P|V- 영역 |  
 ctggcaccctgcaggagctctgtttctgggctggggaaaccaggcagacccttacactc  
 aactgctcctctctctgggtcttatttgagcatgtcagtggtgggtgtcacatgggtccttt  
 acccaccagggggaaggcaactggagtcattgccacgtctgggtgggagaacactaagtaaca  
 cagcctgtctctgaacagcagcaagatgtatagaaagtcacaacttggaaagataaagg  
 attatgtttcacaccagaagcacatctattcaacctgatgaacaatcagcctgatgaga

**생식 계열 D 서열**

**서열 번호 90 IGHD1 (F)**

>IGHD1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|D- 영역 |  
 gtactactgtactgatgattactgtttcaac

**서열 번호 91 IGHD2 (F)**

>IGHD2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|D- 영역 |  
 ctactacggtagctactac

**서열 번호 92 IGHD3 (F)**

>IGHD3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|D- 영역 |  
 tatatatatatggatac

**서열 번호 93 IGHD4 (F)**

>IGHD4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|D- 영역 |  
 gtatagtagcagctggtag

**서열 번호 94 IGHD5 (ORF)**

>IGHD5\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | ORF|D- 영역 |  
 agttctagtagttggggct

**서열 번호 95 IGHD6 (F)**

>IGHD6\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|D- 영역 |  
 ctaactggggc

**생식 계열 JH 서열**

**서열 번호 96 IGHJ1 (ORF)**

>IGHJ1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | ORF|J- 영역 |  
 tgacatttactttgacctctggggcccgggcaccctgggcaccatctcctcag

**서열 번호 97 IGHJ2 (F)**

>IGHJ2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|J- 영역 |  
 aacatgattacttagacctctggggccagggcaccctgggcaccgtctcctcag

**서열 번호 98 IGHJ3 (F)**

>IGHJ3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|J- 영역 |  
 caatgcttttggttactggggccagggcaccctgggcactgtctcctcag

**서열 번호 99 IGHJ4 (F)**

>IGHJ4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|J- 영역 |  
 ataattttgactactggggccagggaaccctgggcaccgtctcctcag

**서열 번호 100 IGHJ5 (F)**

>IGHJ5\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|J- 영역 |  
 acaactgggtctactactggggccaagggaaccctgggcactgtgtcctcag

**서열 번호 101 IGHJ6 (F)**

>IGHJ6\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 | F|J- 영역 |  
 attactatggtaggactactggggccatgggcacctcactcttcgtgtcctcag

[0392]

[0393]



[0394]

표 2 개과 동물 IGK 좌위

생식 계열 Vk 서열

서열 번호 102 IGKV2-4 (F)

>IGKV2-4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gatatgtcatgacacagacggccactgtccctgtctgtcagccctagagagacggcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtgtatggaaacacctatttgattgg  
tacctgcaaaagccaggccagtcctccacagcttctgatctacttgggttccaaaccgttc  
actggcgtgtcagacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcaccttgagaatc  
agcagagtggaggctaacgatactggagtttattactgcgggcaagggtacacagcttcct  
cc

서열 번호 103 IGKV2-5 (F)

>IGKV2-5\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gatatgtcatgacacagacccccactgtccctgtccgtcagccctggagagccggcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtaatgggaacacctatttgattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagcgtttgatctataaggtctccaacagagac  
cctggggtcccagacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcaccttgagaatc  
agcagagtggaggctgatgatgctggagtttattactgcgggcaagggtatacaagatcct  
cc

서열 번호 104 IGKV2-6 (F)

>IGKV2-6\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gatatgtcatgacacagacccccactgtccctgtctgtcagccctggagagactgcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtgtatggaaacacctatttgactgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagcgtttaatctataaggtctccaacagagac  
cctggggtcccagacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcaccttgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggcaagggtatacaagatcct  
cc

서열 번호 105 IGKV2-7 (F)

>IGKV2-7\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gatatgtcatgacacagaadccactgtccctgtccgtcagccctggagagacggcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtaacgggaacacctatttgattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagggcctgatctataaggtctccaacagagac  
cctggggtcccagacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcaccttgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcatgcaagggtatacaagatcct  
cc

서열 번호 106 IGKV2-8 (F)

>IGKV2-8\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gatatgtcatgacacagacccccaccgtccctgtccgtcagccctggagagccggcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtaacgggaacacctatttgattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagggcctgatctataggggtgtccaaccgtcc  
actggcgtgtcagacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcaccttgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggcaagggtatacaagatcct  
cc

[0395]

**서열 번호 107 IGKV2-9 (F)**

>IGKV2-9\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
gatatgtcatgacacagacccccactgtccctgtctgtcagccctggagagactgcctcc  
atctcttgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtgatggaacacgtatttgaattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagcgtttgatctataaggtctccaaacagagac  
cctggggtcccgacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacccctgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggcaaggtatacaagatcct  
cc

**서열 번호 108 IGKV2-10 (F)**

>IGKV2-10\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
gatatgtcatgacacagacccccactgtccctgtcctgtcagccctggagagactgcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtgatggaacacgtatttgaattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagcgtttgatctataaggtctccaaacagagac  
cctggggtcccgacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacccctgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcctgcaaggtacacagtttccct  
cg

**서열 번호 109 IGKV2-11 (F)**

>IGKV2-11\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
gatatcgtcatgacacagacccccactgtccctgtcctgtcagccctggagagactgcctcc  
atctcctgcaaggccagtcagagcctcctgcacagtaacgggaacacctatttgttttgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagcgcctgacaaacttggtttccaaacagagac  
cctggggtcccgacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacccctgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggcaaggtatacaagctcct  
cc

**서열 번호 110 IGKV2S12 (P)**

>IGKV2S12\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
gatatcgtgatgacccagacccccattgtccttgccctgtcaccctggagagctagcctca  
tcactgtgcaggagccagtcagagcctcctgcacagtgatggatattttattgaatt  
ggtaactttcagaaaatcaggccagtcctccatactcttgatctatagctttcaaccagac  
ttctggagtcacaggctggttcattggcagtgatcagggaacagatttcacccctgaggat  
cagcagggtggaggctgaagatgctggagtttattattgccaacaaactctacaaaatcc  
tcc

**서열 번호 111 IGKV2S13 (F)**

>IGKV2S13\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
gatatcgtcatgacgacagacccccactgtccctgtctgtcagccctggagagccggcctcc  
atctcctgcaggccagtcagagcctcctgcacagtaatgggaacacctatttgtattgg  
ttccgacagaagccaggccagtcctccacagggcctgatctacttggtttccaaacogtttc  
tcttgggtcccgacaggttcagtggcagcgggtcagggacagatttcacccctgagaatc  
agcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggcaaaatttacagtttccct  
tc

**서열 번호 112 IGKV2S14 (P)**

>IGKV2S14\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
gaggttgatgatatacagacccccactgtccctgtctgtcagccctggagagccggcctcc  
atctcctgcaggccagtcagagtcctccggcacagtaatggaaacacctatttgtattgg  
taacctgcaaaagccaggccagtcctccacagccttctgatcgacttggtttccaaacatttc  
actggggtgtcagacaggttcagtggcagcgggtctggcacagattttaccctgaggatc  
agcagggtggaggctgaggatgttgagtttattactgcctgcaaagtaacacatgatcct  
cc

**서열 번호 113 IGKV2S15 (P)**

>IGKV2S15\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
gatatcatgatgacacagacccccactgtccctgtcctgcccacccctggggaattggctgcc  
atctctgcaggccaggtctcctgcacaaataatggaaacacttatttacactggttcc  
tgacagatcagggcaggttccaaggcatctgaaccatttggcttccagctgttactctg  
gggtctcagacaggttcagtggcaacgggtcagggacagatttcacactgaaaatcagca  
gagtgagggtgaggatgttagtgttattagtgcctgcaagtaacacaccccttccatc

[0396]

**서열 번호 114 IGKV2S16 (F)**

>IGKV2S16\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
gaggccggtgatgacgacagacccactgtccctggcgtcacccctggagagctggccact  
atctcctgcagggccagtcagagctctcctgcgcagtgatggaaaacctatttgattgg  
tacctgcagaagccagggccagactcctcggccgctgatttatgaggcttccaaagctttc  
ctcgggggtctcagacaggttcagtgggcagcgggtcagggaacagattccaccttaaaatc  
agcaggggtggaggctgaggatgttgaggtttattactgccagcaagctacattttcct  
cc

**서열 번호 115 IGKV2S18 (P)**

>IGKV2S18\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
gatatcgtcatgacacagactccactgtccctgtctgtcagccctggagagacggccctcc  
atctcctgcagggccagtcagagcctcctgcacagtgatggaaaacctatttgattgg  
tacctgcagaagccagggccagattccaaaggacctgatctatagggtgtccaaactgcttc  
actgggggtgtcagacaggttcagtggcagcgggtcagggaacagattccacctgagaatc  
agcagagtgagggtgacaacgctggagtttattactgcatgcaaggatatacaagactcc  
cc

**서열 번호 116 IGKV2S19 (F)**

>IGKV2S19\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
gatatcgtcatgacacagactccactgtccctgtctgtcagccctggagagacggccctcc  
atctcctgcagggccaaatcagagcctcctgcacagtaatgggaacacctatttgattgg  
tacatgcagaagccagggccagtcctccacagggcctgatctatagggtgtccaaacttc  
actggcgtgtcagacaggttcagtggcagcgggtcagggaacagattccacctgaagatc  
agcagagtgagggtgacgatgctggagtttattactgcgggcaaggatatacaactcctcc  
cc

**서열 번호 117 IGKV3-3 (P)**

>IGKV3-3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
gaaatagtccttgacctagtctccagcctcctcctggtctatttccaaaggggacagagtcaac  
catcacctatgggaccagaccagtaaaagctccagcaactaacctggtaaccaacagaa  
ctctggagctctcttaagctcctgttttacagcacagcaagcctggcttctgggatccc  
agctggcttcattggcagtgagtggtgggaactcttctctctcacatcaatggcatgga  
ggctgaagggtgctgcctactattactaccagcagtagggtagctatctgct

**서열 번호 118 IGKV3S1 (F)**

>IGKV3S1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
gaaatcgtgatgacacagctctccagcctccctctccttgtctcaggaggaaaaagtccacc  
atcacctgcccgggcccagtcagagtggttagcagctaacttagcctggtaaccagcaaaacct  
gggcaggctccaaagctcctcatctatggtacatccaaacagggccactgggtgtcccatcc  
cgggtcagtgagggtgggtctgggacagacttcagcttcaccatcagcagcctggagcct  
gaagatgttgacagtttattactgtcagcagatataatagcggatata

**서열 번호 119 IGKV3S2 (P)**

>IGKV3S2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
gagattgtgccaaactagtctctagccttctaagactccagaagaaaaagtcacccatcag  
ctgctggggcagtcagagtggttagcagctaacttagcctggtaaccagcaaaacctggacag  
gctcccaggctctctcatctatggtgcatccaaacagggccactgggtgtcccagtcggcttc  
agcggcagtggggtgtgggacagatttcacccctcatcagcagcagctctggagtcagtcga  
agatgttgcaacatattactgtccagcagatataatagctacccacc

**서열 번호 120 IGKV4S1 (F)**

>IGKV4S1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
gaaatcgtgatgacccagtcctccaggctctctggcctgggtctgcaggagagagcgtctcc  
atcaactgccaagtccagccagagtcctctgtacagcttcaaccagaagaactacttagcc  
tggtaccagcagaaccagggagagcgtcctaagctgctcatctacttagcctccagctgg  
gcatctggggctcctgcccgtattcagcagcagtggtatctgggacagatttcacccctacc  
atcaacaacccagcgtgaagatgtgggggattattactgtcagcagcattatagttct  
cctcc

[0397]

**서열 번호 121 IGKV4-1 (ORF)**

>IGKV4-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
gacatcacgatgactcagtggtccaggctccctgggtgtgtctccaggtcagcagggtcacc  
acgaaactgcaggggccagtcagaaagcgttagtggtacttagcctggtagcctgcagaaacca  
ggacagcgtcctaagctgctcatctacttagcctccagctgggcatctgggggtccctgcc  
cgattcagcagcagtggtatctgggacagatttcacccctcaccgtcaacaacctcgaggct  
gaagatgtgagggattattactgtcagcagcattatagttctcctct

**서열 번호 122 IGKV7-2 (P)**

>IGKV7-2\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
gacattatgctgacccagtcctccagcctccttgaccatgtgtctccaggagagaggccca  
ccatctcttgcaggccagtcagaaagccagtgatatttggggcattaccaccaattatta  
ccttgtaaccaacagaaatcagaacagcatcctaagtcctgattaatgaagcctccagtt  
gggtctggggctcctaggcaggttcagtggtctgggtctgggactgatttcagcctcaca  
attgacccctgtggaggctggcgatgctgtcaactattactgccagcagagtaaggagctc  
ctccc

**서열 번호 123 IGKV(II)-1 (P)**

>IGKV (II) -1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
gaaattgcagattgtcaaattggataataccaggatgcgggtctctagcctccctgactccc  
aggggagagaaccatcattaccataaaaaataatcctgatgacataataagtttgcttgg  
tatcaatagaacacaggtgagattcctcgagtcctgggtatacgcacattccatccttaca  
ggtcccaactggttcagtggtcagtggtctccaagtcagatcttactctcatcatcagcaa  
tgtgggcacacctgatgctgctacttattactgttatgagcatcaggga

**생식 계열 Jk 서열**

**서열 번호 124 IGKJ1 (F)**

>IGKJ1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
gtggacgttcggagcagggaaccaagctggagctcaaac

**서열 번호 125 IGKJ2 (ORF)**

>IGKJ2\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |ORF|J- 영역 |  
tttatactttcagccagggaaccaagctggagataaaac

**서열 번호 126 IGKJ3 (F)**

>IGKJ3\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
gttcacttttgcccaagggaaccaactggagatcaaac

**서열 번호 127 IGKJ4 (F)**

>IGKJ4\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
gcttacgttcggccaagggaaccaagctggagatcaaac

**서열 번호 128 IGKJ5 (F)**

>IGKJ5\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
gatcaccttttgccaaagggaacacatctggagattaaac

[0398]

[0399]

**표 3 개과 동물 Igλ 서열 정보**

**생식 계열 Vλ 서열**

**서열 번호 129 IGLV1-35 (P)**

>IGLV1-35\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcgtgtgctgactcagctggcctcggtgtctggggcctgggccaagggtcagcatc  
tcctgggactggaagcagctccaaacataagggttgattatcctttgagctgataccaaag  
ctcccagaatgaagaacgaacccaaactcctcatctatggttaacagcaattggctctcag  
gggttcagagatccattctctagaggctccaagtcaggcacctcaggtccctgaccaaact  
ctggcctccaggctgaggacgaggctgattgttactgcgcagcgtgggacatggatctca

[0400]



gtgctc

**서열 번호 130 IGLV1-37 (ORF)**

>IGLV1-37\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |ORF| V- 영역 |  
 caatctgtgctgactcagctggcctcagtgctctgggtccttgggccaaggggtcaccatc  
 tcctgctctgggaagcacaacatgacattggtattattggtgtgaactggtaaccagcagctc  
 ccagggaaggccctaaactcctcatatcagataatgagaagcgaccctcaggtatcccc  
 gatcgattctctggctccaagtctggcaactcaggcaccctgaccatcactgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgccagtcacatggatttcagcctcggtggt

**서열 번호 131 IGLV1-41 (ORF)**

>IGLV1-41\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |ORF| V- 영역 |  
 cagtgctgtgctgactcagccagcctccgtgtctgggtccttgggccaaggggtcaccatt  
 tcctgcactgggaagcagctccaacgttggttatagcagtagtggtggctggtaaccagcag  
 ttcccaggaaacaggccccaagaacctcatctattatgatagtagccgaccctcggggtc  
 ccgatcgattctctggctccaagtctggcagcacagccctgaccatctctgggtcc  
 caggctgaggatgaggctgattattactgctcatctgggacaacagtcctcaagctcc

**서열 번호 132 IGLV1-44 (F)**

>IGLV1-44\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 caggctgtgctgaatcagccggcctcagtgctctggggccctgggccaaggggtcaccatc  
 tcctgctctgggaagcacaacatgacattgataataattggtgtgagctggtaaccaagctc  
 ccaggaaaggccctaaactcctcgtggacagtgtggggatcgaccctcaggggtccct  
 gacagattttctggctccaagtctggcaactcaggcaccctgaccatcactgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgtcagtcgttgattccacgcttggtgtca

**서열 번호 133 IGLV1-45 (P)**

>IGLV1-45\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
 cagtgctgtactgactcaatcagcctcagcgtctgggtccttgggccaaggggtcctcgctc  
 tcctgctctagcagcacaaacacattgggtattattggtgtgaagtggtaaccagcagatc  
 ccaggaaaggccctaaactcctcatatgataatgagaagagaccctcaggtgtcccc  
 aattgattctctggctccaagtctggcaacttaggcaccctaacatcaatgggtctcag  
 gctgaggcgaggctgattattactgccagtcacatggatttcagcctcggtggt

**서열 번호 134 IGLV1-46 (F)**

>IGLV1-46\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 cagtgctgtgctgactcaaccagcctcagtgctccgggtctctgggccaaggggtcaccatc  
 tcctgcactgggaagcagctccaacattggtagagattatgtgggtggtaaccaagctc  
 ccgggaacacgccccagaaacctcatctatggtaatagtaaccgaccctcggggtcccc  
 gatcgattctctggctccaagtccaggcagcacagccctgaccatctctgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgctctacatgggacaacagtcctcactgttc

**서열 번호 135 IGLV1-48 (F)**

>IGLV1-48\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 cagtgctgtgctgactcagccagcctcagtgctctgggtccctgggccaaggggtcaccatc  
 tcctgcactgggaagcagctccaacatcggtggtaattatgtgggtggtaaccaagctc  
 ccaggaaataggccctagaaacgtcatctatggtataataatccgaccctcaggggtcccc  
 gatcgattctctggctccaagtccaggcagttcagccaccctgaccatctctgggtccag  
 gctgaggacgaggctgagtattactgctcatcatgggatgatagtcctcagaggtca

**서열 번호 136 IGLV1-49 (F)**

>IGLV1-49\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 caggctgtgctgactcagccggcctcagtgctctcggtcctgggccaaggggtcaccatc  
 tcctgcactgggaagcagcaccaacattggcagtggttatgatgtacaatggtaaccagcag  
 ctcccaggaaagtccctaaaactatcatctatggtaatagcaatcgaccctcaggggtc  
 ccggatcgctctctggctccaagtccaggcagcacagcctctctgaccatcactgggtc  
 caggctgaggacgaggctgattattactgccagtcctctgatgacaacctcgatgatca

**서열 번호 137 IGLV1-50 (P)**

>IGLV1-50\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
 cagtgctgtgctgactcagccggcctca...gtgtccgggtctctgggccaagaggtcacc

[0401]

atctcctgcactggaagcagctccaacatc.....gatagaaaatat  
gttggctgggtaccaacagctc...ccgggaacaggccccagaaacgtcatctatgataat  
.....agtaaccgacccctcggggtccct...gatcgattctct  
ggctccaaag.....tcaggcagcacagccacccctgacccatctctgggctccaggctgag  
gacgaggctgat...tattactgctcaacatacgacagcagctctcagtagtgg

**서열 번호 138 IGLV1-52 (P)**

>IGLV1-52\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctctgggtccctgggcccagaggggtcacccatc  
tctgcactggaagcagctccaacatcagtagataataatgtgaactgggtaccacagctc  
ctgggaacaggccccagaaacccctcatctatggtagtagtaaccgacccctcggggtcccc  
gattgattctctgggtccaaagtccaggcagccagctacccctgacccatctctgggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgctcaacatacgacaggggtctcagtgctcg

**서열 번호 139 IGLV1-54 (P)**

>IGLV1-54\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagcctgtgctgactcagccggcctcagggtctgggggctgggcccagaggttcagcatc  
tctgttctctggaagcacaaacacatcagtgattattatgtgaactggtaactaacagctc  
ccagggaacagccctaaaaccattatctatttggatgataccagacccctgggggtcccg  
gattgattctctgtctccaaagtctagcagctcagctacccctgacccatctctgggtccag  
gctgaggatgaagctgattattactgctcatcctgggtgatagctctcaatgctcc

**서열 번호 140 IGLV1-55 (F)**

>IGLV1-55\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctctgggtccctgggcccagaggtcacccatc  
tctgcactggaagcagctccaacattggaggtataatgtgggttggtagcagcagctc  
ccagggaagggccccagaaactgtcatctatagtagtaacacccctcggggtgccc  
gatcgattctctgggtccaaagtctggcagcacagccacccctgacccatctctgggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgctcaacgtgggtgatagctctcagtgctcc

**서열 번호 141 IGLV1-56 (ORF)**

>IGLV1-56\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
cggctctgtgctgactcagccggcctcagtgctctgggtatctgtgggcccagagaaatcacccatc  
tcccgtctctggaagcacaaacagcattgggtatacttgggtgtaactggtagcagagctc  
ccagggaagggccccaaactcctcgtagatggtagtgggaatagacccctcagggggtccct  
gaccgattttctgggtccaaatctggcaactcaggcactctgacccatcactgggtccag  
cctgaggacgaggctgattattattgtcagtcattgaaccatgcttgggtgctcc

**서열 번호 142 IGLV1-57 (F)**

>IGLV1-57\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
caggctgtgctgactccgctgcccctcagtgctctggggcctgggacagacgggtcacccatc  
tctgtactggaaatagcacccaaatcagcagtggttatgctgtacaatggtagcagcag  
ctcccaggaaagtccccgaaactatcatctatggtgatagcaatcgacccctcggggggtc  
ccagatcgattctctgggtccagctctggcaattcagccacactggccatcactgggtc  
caggatgaggacgaggctgattattactgcccagtccttagatgacaaacctcaatgggtca

**서열 번호 143 IGLV1-58 (F)**

>IGLV1-58\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctctgggtccctgggcccagaggggtcacccatc  
tctgcactggaagcagctccaacatcggtagatagtagtctgggtgggtccagcagctc  
ccgggaaaaggccccagaaacccgtcatctatagtagtagtaaccgacccctcagggggtccct  
gatcgattctctgggtccaaagtccaggcagcacagccacccctgacccatctctgggtccag  
gctgaggacgaggctgattattactgctcaacatacgacagcagctctcagtagtag

**서열 번호 144 IGLV1-61 (P)**

>IGLV1-61\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgacatagccacccctcagtgctctggggcctgggcccagaggggtcacccatc  
tctgcactggaagcagctcaagcatgggtagtattatgtgagctgggcacaaagcagctc  
ccagggaacaggccccagaaacccatcatgtgtgttaaaacatcgacctcgggaatctcca  
atcaagtctctgggtcccatctctggcaacacagccacccctgacccatcactgggtccctgg  
ctgaggatgaggctgattattactgttcaacatgggtatgacaatctcaatgcacc

[0402]

**서열 번호 145 IGLV1-63 (P)**

>IGLV1-63\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagctgcccctcagtgctctggggccctgggcccagaggggtcaccatc  
 tccctgctctgggaagcagctctaaacttggggcttatgctctgaactagaaaccaaatc  
 ccaggaaacagattccaatttccctcatctatgatgtagtaattgactcttctggatgcct  
 gatcaattctgtggctccacatccagcaggtccaggctccctgacccatcactgggctctgg  
 gatgaggacaaggctgattattactgccagtgccattaccatagcctccgtgct

**서열 번호 146 IGLV1-65 (P)**

>IGLV1-65\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccagccctcagtgctctggatccctggggccaaaggggtcaccatc  
 tccctgactgggaagcacaaacacatcggtgggtgataattatgtgcaactggtaaccaacag  
 ctcccaggaaaggcaccagctctcctcatctatgggtgatgataacagagaatctggggctc  
 ccggaaacgattctctggctccaagtccaggcagctcagccactctgaccatcactgggctc  
 catgctgaggacgaggctgatattattgccagtcctacgatgacagcctcaatactca

**서열 번호 147 IGLV1-66 (F)**

>IGLV1-66\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccgcccctcagtgctcaggatctgtggggccagagaatcaccatc  
 tccctgctctgggaagcacaaacagcatgggtatacttggtgtgaactggtaaccaactgctc  
 tcaggaaaggccctaaaactcctcgttagatggtaactggaaactcgaccctcaggggctccct  
 gaccgatcttctggctccaaactcggcaactcaggcactctgaccatcactgggcttcag  
 cctgaggacgaggctgattattattgtcagtcattgaaacctgcttggtgctcc

**서열 번호 148 IGLV1-67 (F)**

>IGLV1-67\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtcctgtcctgactcagccggcccctcagtgctctgggggtctggggccagaggggtcaccatc  
 tccctgactgggaagcagctccaaacttggtggaaattatgtgagctggcaccagcagggtc  
 ccagaaaacagggcccccagaaactcatctatctgataactaccgagcctcgggggtccct  
 gatcgattctctggctccaagtccaggcagcacagccacccctgacccatctctgtgctccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcagtgggggatgatagctcacaagcacc

**서열 번호 149 IGLV1-68 (P)**

>IGLV1-68\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctcctcctgactcagccagccctcagtcctctgggtcactggggccagaggggtcaccatc  
 tcttgcactggattccctagcaacaatgattatgatgcaatgaaaattcatacttaagt  
 ggctgggtaccaacagctcccccaggaaagtcacccagctcctcatttatgatgaaacagga  
 aactctgggggtccctgatcgtattctctggctccagaaactggtagctcagcctccctgccc  
 atctctggactccaggctgaggacaagactgagttattactgctcagcactgggatgatcgt  
 cttagtgctca

**서열 번호 150 IGLV1-69 (P)**

>IGLV1-69\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgcttaactcagccacccctcagtgctcgggggtcgtggggccagaggggtcaccatc  
 tccctgctctgggaagcacaaacacatcagttatgttggtgcgagctggtaaccaacagctc  
 ccaggaaaggccctaaaactcctcgtggacagtgatggggatcgacgctcagggggtccct  
 gaccgatcttctggctctaagtcctggcaaatcagccacccctgacccatcactgggcttcag  
 gctgaggacgaggctgattattactgtatattgggtcccacgctttgtgctca

**서열 번호 151 IGLV1-69-I (P)**

>IGLV1-69-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccactgttagggccctggggccctggggccagaggggtcaccctct  
 cctgacotgggaagagtcaccagttatgggtgatgatggtatgaaatggtacaagcagcttg  
 aaggacagaccagactcgtcatctatggcaatagcaattgatccctcgggtccccaatc  
 aatcttctggctcgtgggttttggcatcactggctccttgacccacotcgggctccagactg  
 aaaaataggctgattactagtgtcttccagtgatccaggcctgt

**서열 번호 152 IGLV1-70 (F)**

>IGLV1-70\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcaaccggccctccgtgtctgggtccctggggccagagagtcaccatc

[0403]

tcttgcaactagaagcagctcgaaacgttggtatggcaatgatgtgggatggtaaccagcag  
ctcccagggaacaggccccagaaccatcatctataataccaatactcgacccctctggggtt  
cctgatcgatttctctggctccaaatcaggcagcacagccaccctgaccatctctggactc  
caggctgaggacgaggtgattattactgctcttccatgacagcagctctcaatgctca

**서열 번호 153 IGLV1-72 (ORF)**

>IGLV1-72\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |ORF|V- 영역 |**  
cagtcctgtgctaaactcagccggcctcagtgctctgggtccctgggtcagaggggtcaccatc  
tgcaactgggaagcagctccaaacattggtaacatagtgtaggctggtaaccaacagctccoa  
ggatcaggccccagaaccatcatctatggtagtagtaaccgacccgttgggggtccctgat  
cgattctctggctccaggtcaggcagcacagccaccctgaccatctctgggtccaggt  
gaggacgaagctgattattactgcttcacatacgacagtagtctcaagctcc

**서열 번호 154 IGLV1-73 (F)**

>IGLV1-73\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
cagtcctgtgctgaactcagccaccctcagtgctctgggtccctgggtcagaggaatcaccatc  
tcctgctctgggaagcagctccaaacattggtaacatagtgtaggctggtaaccaacagctcc  
cagggaatgccctaaactcctctgtagtggtactgggaatcgacccctcagggttcct  
gaccaattttctggctccaaatctggcaatttcaggcactctgacccatcactgggtccag  
gctgaggacgaggtgattattattgtcagtcctatgatctcacgcttgggtgctcc

**서열 번호 155 IGLV1-74 (P)**

>IGLV1-74\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
cagtcctatgatgactcagccaccctcagtgctctgggtcactgggtcagaggggtcaccatc  
tactgcactgggaatccctagcaacactgattatagtggttggaatttatacttatgtg  
agctggtaccaacagctataaggaaaggcaccagctcctcatctatggggatgatacog  
gaaactctgaggtccctgatcaattctctggctccaggtctggtagctcaacctccctga  
ccatctctggactccaggtcaggatagttttaatgctca

**서열 번호 156 IGLV1-75 (F)**

>IGLV1-75\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |**  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgactgggtccctgggtcagaggggtcaccatc  
tcctgcactgggaagcagctccaaacattggtaacatagtgtaggctggtaaccaacagctcc  
cggggaacaggccccagaaccgtcatctatagtagtagtaaccgacccctcgggggtcccg  
gatcgattctctgggtccaggtcaggcagcacagccaccctgaccatctctgggtccag  
gctgaggacgaggtgattattactgctcaaacatgggacagcagctctcaagctcc

**서열 번호 157 IGLV1-78 (P)**

>IGLV1-78\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
cagtcctgtgctgactcaaccggcctcagtgctccaggtccctgggtcagagtagtcaccatc  
tcctgcactgggaagcagctccaaacattggtaacatagtgtaggctggtaaccaacagctcc  
cggagaaacaggccccagaaccgtcatctatggtaaatagtaactgaacctcgggggtccctc  
gatcaattctctgggtccaaagtcaggcagcatagccaccctgaccatctctgtgctccag  
gctgaggacgaggtctattattactgctcaacatagacagcagctctcagtgctct

**서열 번호 158 IGLV1-79 (P)**

>IGLV1-79\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
cagtcctgtgctgactcaaccggcctcctgtgctctgggtccctgggtcagaggtcaccatct  
cctgcactaggagcagctccaatgttggttatagcagttatgtgggttggtaccagcagc  
tcccaggaaacaggccccaaaaaccatcatctataataccaatactcgacccctctgggggttc  
ctgatcgattctctgggtccaaatcaggcagcacagccacccttaccattgctggactcc  
aggctgaggacgaggtgattattactgctcctcatcctatgacagcagctctcaagctcc

**서열 번호 159 IGLV1-79-1 (P)**

> IGLV1-79-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |**  
cagtcctatgctgactcaccctgggtcagaggtcaccctctcctgacctgggaagagtccoa  
gtattgggtgattatgggtgtaaatggtacaggcagctagcaagaacagacccagactcc  
tcatttatagcaatagcaatcgatccttgagtcaccaatcaattttccgctctgggtttt  
gacattactgggtccttgaccacctccaggctccagactgaaaaataggctgattactag  
tgcttatacagtgatccaggtctgtgggtctg

[0404]



**서열 번호 160 IGLV1-80 (F)**

>IGLV1-80\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcagccgacccctcagtgtctgggtccctgggcccagaggtcaccaatc  
 tcatgtctctagaagccagcaataacatcgggtattgtcggggcgagctggtaccacagctc  
 ccaggaaaaggccctaaactcctcgtggacagtgtatggggatcaactgtcagggtccct  
 gaccgattttctggctccaagtctggcaactcagccaaacctgacctcactgggtccag  
 gctgaggacaaggctgattattactgccagtcctttgatcacagcttggtgctcg

**서열 번호 161 IGLV1-81 (P)**

>IGLV1-81\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgtgagtcagccagccctcagtgtctgggttctgggcccagaggtcacccatc  
 tctctgactggaagcagctccaacatcgggtggaaattacgtgagctggcaccagcaggtc  
 ccagaaaacaggcccccagaaacatcatctatgctgataactactgagctcgggggtccct  
 gatggatttctctggctccaagttaggcagcacagccacccagacctctctgtgtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcagtggggataatagtctcaaagcacc

**서열 번호 162 IGLV1-82 (F)**

>IGLV1-82\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcagccagccctcagtgtcggggccctgggcccagagagtcacccatc  
 tctctgctctggaaggacaaacatcggtaggtttggtgctagctggtaaccaagctccca  
 ggaaaaggccctaaactcctcgtggacagtgtatggggatcgaccgtcagggtccctgac  
 cgtatttccggctccaagtctggcaactcggccactctgacctcactggtctccatgct  
 gaggacgaggctgattattactgtctgtctattggtccacgcttggtgctca

**서열 번호 163 IGLV1-82-I (P)**

>IGLV1-82-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcagccacccctgttagggccctggggccctggcagagggtcacctctc  
 ctgcccctggaagagtcaccagtattgggtgattatgatgtgaaagtgtacaggcagctcac  
 aagaaacagaccctagaactcctcatccatgggtgatgcaattgatcctcgggtccccaatc  
 acttttctggctctgtttttggcatcactggctgctgaccacccctcgggtccagacgtg  
 aaaaataggctgattactagtgtcttaccagtgtaccag

**서열 번호 164 IGLV1-83 (P)**

>IGLV1-83\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcaaccggccctctgtgtctggggccctgggcccagaggtcacccatct  
 cctgcactaggagcagctccaatgttggttatagcagttatgtggctggtaaccagcagc  
 tcccaggaaacaggcccccacaaacatcatataataaccaatactcgacctctgggtcc  
 ctgatcgatttctctggctccaatcaggcaggacagccacctaccattgtgtggactcc  
 aggtcgaggacgaggctgattattactgctcatcctatgacagcagctctcaaagctcc

**서열 번호 165 IGLV1-84 (F)**

>IGLV1-84\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 caggctgtgtgactcagccggccctcagtgtctgggtccctgggcccagaggtcacccatc  
 tctctgactggaagcagctccaatgttggttatggcaattatgtgggtggtaaccagcag  
 ctcccaggaaacaggcccccagaaacctcatctatggtagtgttaccgacctcgggggtc  
 cctgatcgatttctctggctccagttcaggcagctcagccacactgacctctctgggtc  
 caggctgaggatgaagctgattattactgctcatcctatgacagcagctctcagtgtgtg

**서열 번호 166 IGLV1-84-I (ORF)**

>IGLV1-84-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcagccagccctcagcgtctgggtccctgggcccagaggtcacctgtc  
 tctctgctctagcagcacaaacacatcgggtattatgtgtgtgaagtgttaccagcagatc  
 ccaggaaaaggcccataaactcctcatatgatataatgagaagcgaacctcagggtgtccc  
 aatcgatttctctggctccaagtctggcgaacttaagcaccctgacctcaatgggtccag  
 ggtgaggacgaggctgattattattgccagtcacatggatttcagcctcgggtgtca

**서열 번호 167 IGLV1-86 (ORF)**

>IGLV1-86\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
 cagtctgtgtgactcagccagccctcagtgtctgggtccctgggcccagaggtcacccatc  
 tctctgactggaatccccagcaacacagattttgatggaatagaatttgatacttctgtg  
 agctgggtaccaacagctcccagaaaaggcccccataaaacatcatctatggtagtactctt

[0405]

tcattctcgggggtccccgatcgattctctgggtccaggctctggcagcacagccacctg  
accatctctgggtccagggtcaggacagggtgattattactgctcatcctgggatgat  
agtcctcaaatcata

**서열 번호 168 IGLV1-87 (F)**

>IGLV1-87\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcgtgtgctgactcagccagccctcagtgctggatccctgggccaagggtcaccatc  
tcctgcatctggaagcacaaacacatcggtggtgataattatgtgactggtaccaacag  
ctcccaggaaaggcaccagtcctcctcatctatggtgatgataacagagaattctggggtc  
cctgaacgattctctggctccaagtccaggcagctcagccactctgaccatcactgggtc  
cagggtgaggacgaggctgattattattgcccagtcctacgatgacagcctcaatactca

**서열 번호 169 IGLV1-88 (P)**

>IGLV1-88\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcgtgtgctgactcagccgcccctcagtgctgggatctgtgggccaagagaatcaccatc  
tcctgctctggaagcacaaacagctaccaacagctctcaggaaaggcctctaaactcctc  
gtagatggtagctgggaaccgacccctcagggttccccgacccgatcttctgggtccaaatct  
ggcaactcaggcactctgaccatcactgggcttgaggacgaggtgaggacgaggctgagg  
acgaggctgattattattgtagtccactgatctcacgcttggtgctcc

**서열 번호 170 IGLV1-88-2 (P)**

>IGLV1-88-2\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
caggccgcccctgggcaatgagttcgtgcaggctcaaggctgagacagacctgcagaattca  
ggtttgtctgagacacagctcatcagatgtgtgcagtggtgtcctgggtaccaacgggtc  
ccatgaatgggtcctaaatccttatctagaataaacatttagatcactttgtggccccgga  
tccattctctgggtccatgtctggcaactctggcctcatgaaacatcactgggtatgggtc  
tgaagatggagctgctcttcacaggcccctcttgggacaaaattcttggggct

**서열 번호 171 IGLV1-88-3 (P)**

>IGLV1-88-3\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcacatcctgactcagccgcccctcagtcctctgggtcactgggccaaggggtcaccatc  
tcctgcaatgggaatccctgacagcaatgattatgatgcatgaaaatcacttaactgta  
gctggtaaccaacagttcccaagaaagtcaccagtcctcctcatctacgatgataccagaaa  
ctctgggggaacctgatcaattctctgggtccagatctggtaactcagcctccctgcccac  
tctctggactccaggctgaggacgaggctgagttattactgctcagcatgggatgatcgtct  
tgatgctca

**서열 번호 172 IGLV1-89 (P)**

>IGLV1-89\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcgtgtgactgactcagccggcctcagtgctctgggtccctgggccaaggggtcaccatc  
tcctgcaatgggaagcagctccaacatcggtggatattatgtgagctgggtctagcagctc  
ccgggaacaggccccagaaacctcatctatagtagtagtaaccgaccttcagggttccct  
gatcgattctctgggtccaggctcaggcagcacagccacctgacctctctgggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgttcaacatacagacagcagctcctcaagctcc

**서열 번호 173 IGLV1-89-2 (P)**

>IGLV1-89-2\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cttctctgtgctgacccagccaccctcaaggctctgggggtctgggtcagaagatcaccatc  
ttctgttctgggaagcacaaacacatgggtgataattatgttaactggtacaaacagctt  
ccaggaaaggccccctaaaacctcatctaaagtggatcatatcagacctcagggttctg  
gagagattctctgtctccaattctggcagctcagccaacctgacctctctgggtccag  
gatgaggactaggctgattattattgctcatcctggcatgtagtctcagtgctcc

**서열 번호 174 IGLV1-91 (P)**

>IGLV1-91\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
caggctgtgctgactcagctgcccctcagtgctctgcagccctgggacagagggtcaccatc  
tgcaactgggaagcagcaccaacatcggcagtggttattatacactatggtaaccagcagctg  
caggaaagtccccctaaaaactatcatctatggtaatagcaatcgaccttgagggtcccg  
atcgattctctgggtccaaagtatggcaattcagccacgctgacctcactgggtccagg  
ctgaggacgaggatgattattactgcccagtcctctgatgacaaacctcgatgggtca

[0406]

**서열 번호 175 IGLV1-92 (F)**

>IGLV1-92\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcagccggcctcgggtgctcgggtccctgggccagaggggtcaccatc  
 tcctgcactggaagcagctccaatgttggttatggcaattatgtgggctggtaaccagcag  
 ctccagggaacaggcccccagaaaccttatctgttataccaatactcgaccctctgggggtt  
 cctgatcgatactctggctccaaagtccaggcagcacagccacctgacctctctgggctc  
 cagggtgaagcagagactgattattactgtactacgtgtgacagcagctcctaatgctag

**서열 번호 176 IGLV1-94 (F)**

>IGLV1-94\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcagccctccctcagtggtcgggttcctgggccagaggggtcaccatc  
 tcctgcactggaagcagctccaaatcctggtagagggttatgtgcactggtaaccaacagctc  
 ccagggaacaggcccccagaaacctcatctatgggtattagtaaccgaacctcagggggtcccc  
 gatcgattctctgggtccagggtcaggcagcacagccactctgacaattctctggggtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcatcctgggacagcagctcctcagtgctct

**서열 번호 177 IGLV1-95-1 (P)**

>IGLV1-95-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcagccactgttagggcctgggttcctgggccagaggggtcaccctct  
 cctgccctggaagagctcctcagttttgggtgattatgggtgtgaaacgggtacaggaagctcgc  
 atggacagagcccccagactcctcatctatggcaatagcaattgattctcgggtccccagctc  
 tatctctgggtcctgggttttggcatcactggctccttgaccacctccggggtccagagctg  
 aaaaataggctgatttctagtgtctctccagtgcacagggcctt

**서열 번호 178 IGLV1-96 (F)**

>IGLV1-96\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcaaacggcctccatgtctgggtctcgggccagaggggtcaccgtc  
 tcctgcactggaagcagttccaaactgttggttatagaagttatgtgggctggtaaccagcag  
 ctcccagggaacaggcccccagaaacctcatctataataccaatactcgaccctctgggggtt  
 cctgatcgattctctgggtccatcagggcagcacagccacctgactattgctgggactc  
 cagggtgaggcagaggctgattattactgctcatcctatgacagcagctcctcaagctcc

**서열 번호 179 IGLV1-97 (P)**

>IGLV1-97\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V-영역|  
 cagtcctgtgctgaatcagctgccttcagtggttaggatccctgggccagaggaatcaccatc  
 tcctgctctggaaagcacgaatgacatcggtatgcttggtgtgaactggtaaccaagagccg  
 ccaggaaaggcccccctaaactcctcgtagatgggtactgggaatcgacctcagggtccctg  
 ccgattttctgggtccaaatctggcaactcaggcaactctgacctcactgggtccagggt  
 tgaggacgaggctgattattattgtcagtcactgactcaccgttggtgctcc

**서열 번호 180 IGLV1-97-4 (F)**

>IGLV1-97-4\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcagccctccctcagtggttcagggtccctgggccagaggggtcactata  
 tcctgcactggaagcagctccaaactcggtagagggttatgtgatctggtaaccaacagctc  
 ctgggaacacggccccaagaaacctcatataggtagtagtaaccaacctcagggggtcccc  
 aatcaattctctgggtccagggtcaggcagcacagacactctgacaattctctgggttccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcatcctgggacagcagctcctcagtgctct

**서열 번호 181 IGLV1-98 (P)**

>IGLV1-98\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcaaccagctcctcagtggtcggggccctgtgcccagaggggtcaccatc  
 tcctgcactggaacacagctccaaacttggttatagcagttgtgtgagctgatatcagcag  
 ctcccagggaacaggcccccagaaacctcatctatagtagtaatactcaacctctgggggtt  
 cctgatcgattctctgggtccagggtcaggcaactcagccacctcaacctctctgggtc  
 cagggtgaggcaaggctgactattactgctcaacatagacagcagctcctcagtgctca

**서열 번호 182 IGLV1-100 (F)**

> IGLV1-100\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagtcctgtgctgactcagccgacctcagtggtcgggggtcccttgggccagaggggtcaccatc  
 tcctgctctggaagcacgaacacatcggtattgttggtgcgagctggtaaccaacagctc  
 ccaggaaaggcccccctaaactcctcgtggacagtgatggggatcgacctcagggggtccct

[0407]

gaccgggttttccggctccaagtctggcaactcagccaccctgaccatcactgggttcag  
gctgaggacgaggtgattattactgccagtcctttgataccagcttgatgctca

**서열 번호 183 IGLV1-100-1 (P)**

>IGLV1-100-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcgtgtactgactcagcagccgttagtgcttggggccctggccagagggtcagcttct  
cctgccttgggaaggtcccaagtattggtaattatgggtgtgaaatggtacaagcagctcaa  
aaggacagacccagacttctcatctatggcaatagcaattgatcctcgggtcccaatc  
aattttctggctctgggttttggcatcactggctccttgaccacctatggggtccagactg  
aaaaataggctgattactagtgttttccagtgatccagtcctgaggggc

**서열 번호 184 IGLV1-101 (P)**

>IGLV1-101\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcgtgtgtgactcaaccggcctccgtgtctggggccctggccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagcagctccaatgttgggtatagcagctatgtgggttgtaaccagcag  
ctcccgaggaacaggcctcaaaaccatcatctataataccaatactgacccctcgggggt  
cctgatcaattctctggctccaaatcaggcagcagcagccactgaccattgtctggacttc  
aggctgaggacgaggtgattattactgctcatcctatgacagcagtcctcaaagctcc

**서열 번호 185 IGLV1-103 (F)**

>IGLV1-103\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
caggctgtgtgactcagccaccctctgtgtctgcagccctggggcagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagtaacaccaacatcggcagtggttatgtgtacaatggtaaccagcag  
ctcccgaggaagtccctcaaaactatcatttatggtaataagcaatcgaccctcgggggtc  
cgggttcgattctctggctccaagtgcagcagcagccaccctgaccatcactgggtc  
caggctgaggatgaggtgattattactgccagtcctatgatgacaacctcgatgggtca

**서열 번호 186 IGLV1-104 (P)**

>IGLV1-104\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcgtgtgtgactcagccagcttcagtgcttgggtccctggggcagagggatcaccatc  
tcctgcactaaaagcagctccaacatcggtaggtattatgtgagctgacaacagctccca  
ggaacagggcccgagacccgtcatctatgataataataactgacccctcgggggtccctgat  
caattttctggctctaatcaggcagcagccaccctgaccatctctagggtccaggtc  
gaggacgatgctgattattactgctcgccatattgccagcagtcctcagtgctgg

**서열 번호 187 IGLV1-106 (F)**

>IGLV1-106\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcgtgtgtgactcaaccggcctcagtgcttgggtccctggggcagagggtcacatc  
tcctgcactggaagcagctccagcattggcagaggttatgtgggtgggtaccaacagctc  
ccagggaacagggcccgagaaacctcatctatgggtattagtaacctaccccgagggtcccc  
aatagattctctgggttcgaggtcaggcagcagcagccaccctgaccatcgtgagctccag  
gctgaggacgaggtgattattactgctcatcgtgggacagaagtctcagtgctcc

**서열 번호 188 IGLV1-107 (P)**

> IGLV1-107\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
caggctgtgtgactcagcccgccctcagtgcttggggccctgggacagagggtcaccat  
ctcctgcactggaagcagcaccacatcagcagtggttacgtttgtacaatggtaaccgca  
gctcccaggaaagtccctcaaaacatctatggtaactagcaagtgaaccttggggatccc  
gggtcaattctctggctccaagtgcaggcagcagccaccctgaccatcactgggtatcta  
ggctgaggacgaggtgattattactgccaatcctatgatgacaacctcgatgggtca

**서열 번호 189 IGLV1-110 (P)**

> IGLV1-110\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
caggctgtacggaatcaaccggcctcagagtcctgcagccctgggacagagagtcaccatc  
tcctgcacgggaagcagatccaacattggcagtggttatgctgtacaatggtaaccacgg  
ctcacaggaagtctccttaaaactatcatctatggtaataagcaatcaacctcgggggt  
cctggatcaattctctggctccaagtgcaggcagcagccaccctgaccatcactgggtat  
ccagtcgtgaggacgaggtgattattactgccagtcctatgatagaagtctctgtgctca

[0408]



**서열 번호 190 IGLV1-111 (ORF)**

>IGLV1-111\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccggccctcagtgctctgggtccctgggctcaggggtcaccatc  
 tgcctgcactggaagcagctccaaacatcagtagttattatgtgggtcgtgtaaccaaccactc  
 gcgggaaacaggcccccagaaactgtcatctatgataaagtagtaaccgtccctcgggggtccct  
 gatcaattctctggctccaagtcaggcagcagccaccctgacatctctcggctccag  
 gctgaggacgaggctgattattacggctcatcatatgacagcagctctcaatgctgg

**서열 번호 191 IGLV1-112 (P)**

>IGLV1-112\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccagccctcagtgctctcagtcctgggtcagaggggtcaccatc  
 tccctgcactggaagcagctccaatgttgggtataacagttatgtgagctggtaaccagcag  
 ctcccaggaacagtccccagaaacctcatctattataccaatactcgaccctatgggggtt  
 cctgatcgattctctggctccaaatcaggcaactcagccaccctgaccattgctggactc  
 caggctgaggacgaggctgattattattgtccaacatattgacagcagctctcagtggtgc

**서열 번호 192 IGLV1-113 (P)**

>IGLV1-113-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgaatcagacgcccctcagtgctcgggggtccctgggcccagagagtgcccatc  
 tccctgctctggaagcacaaacatcagtaggtttgtgctgagctggtaaccaacagctcctg  
 ggaaaggctcctcctcctagacagtgatggggatcaaccatcagtggtccctgac  
 tgattttccggctccaagctcggcaactcaggtgccctgacatcactgggtccaggct  
 gaggacgaggctgattattactgccagtcctttgatccacacttggtgctca

**서열 번호 193 IGLV1-114 (P)**

>IGLV1-114\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccaccctcagtgctcaggccctgggacagaggggtcaccatc  
 tccctgcactggaagcagcaccaacatcggcagtggttatgatgtacaatggtaaccagcag  
 ctcccaggaagatccctcctcctatcgtatcaggttaatagcaattgacccctcgggggtc  
 ccagatcaattctctggctccaagctccacaattcagccaccctgacccatcactgggtc  
 cagactgaggacgaggctgattattactgccagtcctctgatgacaaacctcga

**서열 번호 194 IGLV1-115 (P)**

>IGLV1-115\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccagccctcagtgctcgggtccctgggcccagaggggtcaccatc  
 tccctgcactggaagcagctccaaacatcggtagatagtgtaggctgataccagcagctc  
 ccgggaaacaggcccccagaaactgtcatctatggtagtagtagccgacccctcgggggtccct  
 gatcgattctctggctccaagtcaggcagcagccaccctgacatctcagggctccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgttcaacatacagcagcagctctcaaaagctcc

**서열 번호 195 IGLV1-116 (F)**

>IGLV1-116\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagccctgtgctcactcagccgcccctcagtgctcgggtccctgggacagaggggtcactatc  
 tccctgcactggaagcagctccaaacatccttggtaattctgtgaaactggtaaccagcagctc  
 acagggaagaggcccccagaaacgtcatctattatgataaaccgacccctcgggggtccct  
 gatcaattctctggctccaagtcaggcaactcagccaccctgacatctctcgggtccag  
 gctgaggacgagactgattattactgctcaacgtgggacagcagggtcagagctcc

**서열 번호 196 IGLV1-118 (P)**

GLV1-118\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagtcctgtgctgactcagccggccctcagtgctcgggtccctgggcccagaggggtcaccatc  
 tccctgcactgaaagcagctccaaacatcggtagatattatgtgggtcgtgtaaccaacagctc  
 ccagggaacaggcccccagaaacctcatctatagtagtagtaaccgacccctcaggggtccct  
 gattgatctctcggctccaggtcaggcagcagccaccctgacatctctcgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgctcatcatgggacagcagctctcaaaagctcc

**서열 번호 197 IGLV1-118-2 (P)**

>IGLV1-118-2\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 ctgcctgtgctgaccagccgcccctcaaggtctgggggtctgggtcagaggttcaccatc  
 ttctgttctggaagcacaaacacatagggtgataattatttbaactggtaacaaacagctt  
 ccagggaacggcccccataaaacctcatctaagtggtatcatcagaccctcaggggtcctg

[0409]

gagagattctctgtctccaattctggcagctcagccaaacctgaccatctctgggctccag  
gctgaggactaggctgattattatgtctcatcctgggatgatagcttcaatgctcc

**서열 번호 198 IGLV1-122 (P)**

>IGLV1-122\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |

caggctgtgtgctgactcagctgcccctcagtgctctgggtccctgggacagaggggtcaccatc  
tgcactgggaagcagcaccacacatcggcagtggttattatcacactatgggtaccagtagctg  
caggaaagtccctaaaactatcatctatggtaatagcaatcgacccttgagggtcccg  
atcgattctctggctccaagtatggaatcagccacgctgaccatcactgggtccagg  
ctgaggacgaggatgattattactgcccagtcctctgatgacaaacctcgatggtca

**서열 번호 199 IGLV1-123 (P)**

>IGLV1-123\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactcagcggccctcagtgctctgggtccctgggacagaggggtcaccatc  
tctgtcactgggaagcagctccacacatcggtgaaattatgtgagtggtccagcagctc  
ccgggaacacgccccagaaacgtcatctatagtagtagtaaccgacccctcagggggtccct  
gatcgattctctggctccaagtacggtagcatagccacctatctctgggtccaggctg  
aagacgaggctgattattactgtactacgtgggacagcagctcctaatgctgg

**서열 번호 200 IGLV1-125 (F)**

>IGLV1-125\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactcagcggccctcagtgctccgggtccctgggacagaggggtcaccatc  
tctgtcactgggaagcagctccacacatcggtagaggttattgtgggtcgggtaccaacagctc  
ccgggaacacgccccagaaacccctcatctatggtaatagtaaccgacccctcagggggtccct  
gatcggtctctggctccaggtcaggcagcaccagccacctgaccatctctgggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgctcatcgtgggacagcagctcctcagtgctct

**서열 번호 201 IGLV1-127 (P)**

>IGLV1-127\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactcagccctccctcagtgctctgggtccctgggacagaggggtcaccgtct  
cctgcactgggaagctgcttcaacattggtagatagtagtgagctgggtccagcagctcc  
cgggaacagggccccagaaacccatcatctattatgatcgtagccgacccctcagggggtcccg  
atcgattctctggctccaagtacggcagcacagccacctgaccatctctgggtccagg  
ctgaggacgaggctgattattactgctcatcctatgacagcagctctcaagggtca

**서열 번호 202 IGLV1-129 (P)**

>IGLV1-129\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactcaaccagctcagtgctctgggtccctgtgccagaggggtcaccatc  
tctgtcactgggaagcagctccacacattggttatagcagctgtgtgagctgatatcagcag  
ctccaggaacagggccccagaaacccatcatctatagtatgaatactctacccctctgggtt  
cctgatcgattgtctggctccaggtcaggcaactcagccacctaaacctctctgggtc  
caggtcgaggacaaggctgactattactgctcaacatattgacagcagctctcaatgctca

**서열 번호 203 IGLV1-130 (P)**

>IGLV1-130\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactgacccagctggccctcagtgctctgggtccctgggacagaggggtcaccatc  
acctgcactgggaagcagctccacacattggtatgtatgattatgtgggtcgggtccacacagctc  
ccagggaacagggccctagaaacccctcatctaaaggcaatagtaaccgacccctcagggggtccct  
gatcaattctctggctccaagtctggcagtaacgacccctgaccatctctgggtccag  
gctgaggatgatgctgattattactgcaacatcatgggatagcagctcctcaaggctcc

**서열 번호 204 IGLV1-132 (ORF)**

>IGLV1-132\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | ORF|V- 영역 |

cagctctgtgtgctgactcagccctccctcagtgctctgggacccctggggcaagggtcatcatc  
tctgtcactgggaatccccagcaacataaatttagaagaattgggaatcgctactaagggtg  
aactggtacacacagctcccggaaggcaccagctcctcatctatgatgatgatagc  
agagggtctgggattcctgatcgattctctggctccaagtctggcaactcaggcacccctg  
acctcactgggtccaggctgaggatgaggctgattattattgccaacctcatgatgaa  
agccttgggtgtt

[0410]

**서열 번호 205 IGLV1-133 (P)**

>IGLV1-133\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccctccctcagtggtcaggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaaagcagctccaaactcggtagagggttatgtgatctgggtaccaaagctcc  
tgggaacacgcccacaagaacctcatataggtagtaaccaacctcaggggtcccca  
atcgattctctggctccaggtcaggcagcacagacactctgacaaatctctgtgtccagg  
ctgaggatgaggctgattattactgctcatccctgggaacagcagctctcagtgctct

**서열 번호 206 IGLV1-135 (F)**

>IGLV1-135\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgaatcagctgctcctcagtggttaggatccctgggcccagagaatcaccatc  
tcctgctctggaaagcagcaaatgacatcgggtatgcttgggtgtaactgggtaccaaagctcc  
ccaggaaagggccctaaactcctcgtagatgggtactgggaatcgaccctcaggggtccct  
gaccgatcttctggctccaaatctggcaactcaggcactctgacccatcactgggtccag  
gctgaggacgaggctgattattattgtcagtcactgatctcagcttgggtctcc

**서열 번호 207 IGLV1-136 (F)**

>IGLV1-136\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctcgggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaaagcagctccaaactcggtagagggttatgtgggtgggtaccagcagctc  
ccaggaaacagggcccagaaacctcatctatgatagtagtagcgcagccctcgggggtccct  
gatcgattctctggctccaggtcaggcagcacagcaacctgacccatctctgggtccag  
gctgaggacgaggctgattattactgctcagcatatgacagcagctctcagtggtgg

**서열 번호 208 IGLV1-138 (F)**

>IGLV1-138\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctcgggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaaagcagctccaaactcggtagagggttatgtgggtgggtaccagcagctc  
ctcccaggaacaagcccagaaacctcatctatgatagtagtagcgcagccctcgggggtcc  
cctgatcgattctctggctccaggtcaggcagcacagcaacctgacccatctctgggtcc  
caggctgaggatgaagccgattattactgctcactcctatgacagcagctctcagtggtgg

**서열 번호 209 IGLV1-139 (F)**

>IGLV1-139\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
caggctgtgctgactccgctgcccctcagtgctcgggcccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgtactggaaatagcacccaaactcagcagtggttatgctgtacaatgggtaccagcag  
ctcccaggaaggtccctgaaactatcatctatgggtgatagcaatcgaccctcgggggtcc  
ccagatcgattctctggctcagctctggcaattcagccacactggccatcactgggtcc  
caggatgaggacgaggctgattattactgcccagtccttagatgacaaacctcaatgggtca

**서열 번호 210 IGLV1-140 (P)**

>IGLV1-140\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcaaccggcctccgtgctcggggacttgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaaagcagctccaaatttgggttatagcagctatgtgggtctgtaccagcag  
ctcccaggaacagggcccagaaacctcatctataataccaatactcgaccctctgggggtc  
cctgatcgattctctggctccaaatcaggcagcacagccacctgacccattgtcggacttc  
aagctgaggacgaggctgattattactgctcactcctatgacagcagctctcaaaactcc

**서열 번호 211 IGLV1-140-1 (P)**

>IGLV1-140-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagtcctgtactgactcagccgccttagtgcttggggccctggcccagagggtcaccctct  
cctgctctggaaaggtcccagtttgggtgattatgggtgtaaatgggtacaagcagctcaa  
aaggacagacccagacttctcatctatggcaatagcaattgatccctcgggtccccaatc  
aatctctggctctgggttttgggaatcactgggtcccttgaccacctatgggtccagactg  
aaaaataggctgattactagtgtctctccgggtgatccag

**서열 번호 212 IGLV1-141 (F)**

>IGLV1-141\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccgacctcagtgctcgggggtcccttggcccagagggtcaccatc  
tcctgctctggaaagcagcaacaacatcgggtatgttgggtcagagctggtaccaaagctcc  
ccaggaaagggccctaaactcctcgtgtaagtggttggggatcgaccctcaggggtccct

[0411]

gacgggttttccggctccaactctggcaactcagccaacctgaccatcactgggttcag  
gctgaggacgaggctgattattactgccagtccttgataccacgcttggtgctca

**서열 번호 213 IGLV1-143 (P)**

> IGLV1-143\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgtgctgactcaaccagtcctcagtgctcggggccctgtgccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagcagctccaaacttggttatagcagctgtgtgagctgatatcagcag  
ctcccaggaaacaggccccagaaacctcatctatagtagtaatactctacctctggggtt  
cctgatcgattctctggctccaggtcaggccaactcagccaacctaacatctctgggtc  
caggctgaggacaaggctgactattactgctcaacatagacagagtcctcaatgctca

**서열 번호 214 IGLV1-144 (F)**

> IGLV1-144\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgtgctgactcagcctccctcagtgctcagggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagcagctgcaacgtcggtagagggttatgtgatctggtaccaacagctc  
ctgggaaacagccccagaaacctcatatagtagtagtaaaccaacctcagggttcccc  
aatcgattctctggctccaggtcaggcagcacagccactctgaactctctgggtccag  
gctgaggatgaggctgattattactgctcactcctgggacagcagtcctcagtgctc

**서열 번호 215 IGLV1-146 (P)**

> IGLV1-146\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgtgctgaatcagctgcctcagtgcttaggatccctgggcccagagaatcaccatc  
tcctgctctggaagcacgaatgacatcgggtatgcttggtgtgaactggtaaccaagctc  
ccaggaaagccccctaaactcctctagtagtggtactgggaatcgacctcagggttcccc  
gactgatcttctggctccaaactcgggaactcaggcactctgacatcactgggtccag  
gctgaggacgaggctgattattattgtcagtcactgatctcacgcttggtgctcc

**서열 번호 216 IGLV1-147 (F)**

> IGLV1-147\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctcgggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagcagctccaaactcggtagagggttatgtgggtggtaccagcagctc  
ccaggaaacaggccccagaaacctcatctatgataatagtaaacgaacctcgggggtccct  
gatcgattctctggctccaaagtcaggcagcacagccacctgacctctctgggtccag  
gctgaggacgaggctgattattactgctcaacatacgacagcagtcctcagtggtgg

**서열 번호 217 IGLV1-149 (F)**

> IGLV1-149\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgtgctgactcagccggcctcagtgctcgggtccctgggcccagagggtcaccatc  
tcctgcactggaagcagctccaaacttggttatggcaattatgtgggtggtaccagcag  
ctcccaggaaacaggccccagaaacctcatctatgtagtagtagcagacctcgggggtc  
cctgatcgattctctggctccaggtcaggcagcacagcaacctgacctctctgggtc  
caggctgaggatgaagcagattattactgctcactcctatgacagcagtcctcagtggtgg

**서열 번호 218 IGLV1-150 (F)**

> IGLV1-150\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
caggctgtgctgactccgctgcctcagtgctcgggcccgggacagagggtcaccatc  
tcctgtactggaatagcaccacaaactcggcagtggttatgctgtacaatggtaccagcag  
ctcccaggaaagtccctgaaactcatctatggtgtagcaatcgacctcgggggtc  
ccagatcgattctctggctcagctctggcaattcagccaactggccatcactgggtc  
caggatgaggacgaggctgattattactgccagtccttagatgacaacctcgatggtca

**서열 번호 219 IGLV1-151 (F)**

> IGLV1-151\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
cagtcctgcctgactcaaacggcctccatgtcgggtctctgggcccagagggtcaccgtc  
tcctgcactggaagcagttccaaacttggttatagaagttatgtgggtggtaccagcag  
ctcccaggaaacaggccccagaaacctcatataataccaatactcgacctctgggggt  
cctgatcgattctctggctccatatacaggcagcacagccacctgactattgctggactc  
caggctgaggacgaggctgattattactgctcactcctatgacagcagtcctcaagctcc

[0412]



**서열 번호 220 IGLV1-151-I (P)**  
 >IGLV1-151\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcagccactgttagggcctgggttcctggccagaggggtcaccctct  
 cctgcccctggaagagtctcagttttgggtgattatgggtgtgaaagggtacaggaagctcgc  
 atgggacagacccacagactcctcatctatggcaatagcaattgattctcgggtccccagctg  
 tattttctggctctgggttttggcatcactgggtccttgacccactccgggtccagactg  
 aaaaaaggctgatttctagtcttc

**서열 번호 221 IGLV1-152 (P)**  
 >IGLV1-152\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 caatctgtgctgactccagccggcctcagtgtcgggatccctgggcccagagaggtcaccatc  
 tcttctctctggaaggacaaacacatcggtaggtttgggtgcgagctgggtaccaacagctc  
 ccaggaaaggccctcaactcctcgtggacagtgtatgggtattgacctcagggggtccct  
 gacgggttttccgggtccaggtctggcagctcagccacccctgacctcactgggggtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgcagctcctttgatccacgcttggtgctca

**서열 번호 222 IGLV1-154 (P)**  
 >IGLV1-154\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcaacgctcctcagtgtcgggtccctgggcccagaggggtcactgtc  
 ccttgcactggaagcagctcccaacttggtagatattggtgagctggctatatctgctg  
 gctccagcagctcccggaacaggcccccagaaacctcatctattatgattgtagccgac  
 ctccagggttcccgatcgtattctctgggtccaaagtcaggcagcagccacccctgacct  
 ctctgggtccagggtgaggacaggctgattattactgctcactcctatgacagcagctc  
 caaagggtca

**서열 번호 223 IGLV1-155 (F)**  
 >IGLV1-155\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcagccctcctcagtgtcgggttcctgggcccagaggggtcaccatc  
 tcttgcactggaagcagctcccaactcggtagaggttatgtgactgggtaccaacagctc  
 ccaggaaaggcccccagaaacctcactctatgggtattagtaaccgacccctcagggggtccc  
 gatcgattctctgggtccagggtcaggcagcacagccactctgacaaactctctgggtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcactcctgggacagcagctcactggtctc

**서열 번호 224 IGLV1-157 (F)**  
 >IGLV1-157\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcagccggcctcagtgtctgggtccctgggcccagaggggtcaccatc  
 tcttgcactggaagcagctcccaactcggtagaggttatgtgggtgggtaccagcagctc  
 ccaggaaaggcccccagaaacctcactctatgataatagtaaccgacccctcagggggtccct  
 gatcgattctctgggtccaaagtcaggcagcacagccacccctgacctctctgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattactgctcaacatacgacagcagctcactggtggtg

**서열 번호 225 IGLV1-158 (F)**  
 >IGLV1-158\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcagctgcttcagtgttaggatccctgggcccagagaatcaccatc  
 tcttgcactggaagcagcgaatgacatcggtaggttatgtggtgtgaactgggtaccaagagctc  
 ccaggaaaggcccccactcaactcctctgtagatgggtactgggaatcgacccctcagggggtccct  
 gacogattttctgggtccaaatctggcaactcaggcactctgacacctcactgggtccag  
 gctgaggacgaggctgattattattgtcagtcactgatctcagctctggtgctcc

**서열 번호 226 IGLV1-159 (F)**  
 >IGLV1-159\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcagccctcctcagtgttcagggtccctgggcccagaggggtcaccatc  
 tcttgcactggaagcagctgcacagctcggtagaggttatgtgatctgtgtaaccaacagctc  
 ctgggaacacgcccacgaacacctcatatattggtagtagtaaccacacctcagggggtcccc  
 aatcgattctctgggtccagggtcaggcagcacagccactctgacaaactctctgggtccag  
 gctgaggatgaggctgattattactgctcactcctgggacagcagctcactggtctct

**서열 번호 227 IGLV1-160 (P)**  
 >IGLV1-160\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV-영역 |  
 cagtctgtgctgactcaacagctcctcagtgtctggggccctgtgcccagaggggtcaccatc  
 tcttgcactggaagcagctcccaacttgggttatagcagctgtgtgagctgatatcagcag

[0413]

ctcccagggaacaggcccccagaacccatcatctatagtatgaatactctacccctctgggggtt  
cctgategattgtctggctccaggtccaggcaactcagcccccataccatctctgggctc  
caggctgaggacaaggctgactattactgtctcaacatatgacagcagctctcaatgctca

**서열 번호 228 IGLV1-161 (P)**

>IGLV1-161-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
caaggtcagctgcctgaggacagagtcacatgacaggtcagggcagaaacagggactctg  
aatccagctctgagtcaggacacatcaggagtggtccaatatgtgtcctgctaccaacagc  
tccatgagtgaggcagtcacaaatcctcatgtattatgatggcttgacctctctgggacccctg  
gtccattctctgctccatgtctggcagctctggctctctggccattgtctgggctgagcc  
aggaggatgaggtcatgtctcactgcccctccagtgacagcatttcaaggat

**서열 번호 229 IGLV1-162 (F)**

> IGLV1-162\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
cagtgctgtgtgaotcagccgacccctcagtgctgggggtcccttgggccagaggggtcaccatc  
tcctgctctgggaagcagcaacacatcggtattgttggtgcgagctggtaaccaacagctc  
ccaggaaaggcccccctaaactcctgtgtacagtgatggggatcgaccgtcaggggtccct  
gaccgggttttccgctccaaactctggcaactcagacccctgacccatcactgggcttdag  
gctgaggacgaggtgattattactgcagtcctttgataccagcttgatgctca

**서열 번호 230 IGLV2-31 (F)**

> IGLV2-31\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
cagtgctgcctgactcaaccttcctcggtgtctgggactttgggcccagactgtcaccatc  
tcctgtgatgggaagcagcagtaacattggcagtagtaattatatacgaatggtaaccaacag  
ttcccaggcacctcccccaaacctcctgatttactataaccaataatcgcccatcagggatc  
cctgctcgtctctctggctccaaagtctgggaacacggccctccttgaccatctctgggctc  
caggtggaagtgaggtgattattactgcagcgcatatactggtagtaataacttct

**서열 번호 231 IGLV2-31-I (P)**

>IGLV2-31-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
cagtgtaacctaatgtgacccccctttttgtccaggattctaggatggactgtcactgtc  
tcctgtgttttaagcagctgtgacatcaggagtgataatgaaatacctggtaaccaatag  
caccgagcagctcagaaattcctgatttactataccagttcttgggcatcagatate  
cctgattgctttcctggctcccagctctggaaacatggcctgtctgaccatttcaggctc  
caggtcaatgatgacgtgattatcatgttactttatgatggtagtgggcgtttt

**서열 번호 232 IGLV2-32 (P)**

>IGLV2-32\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
cagtgctgcctgactcagcctccctcgatgtctgggacactgggacagaccatcatcatt  
tcctgtactgggaagcggcagtgacattgggaggtatagttatgtctcctggtaaccaagag  
ctcccagcagctcccccaacacctcctgatttatggtaaccaataatcgcccattagagatc  
cctgctcgtctctctggctccaaagtctggaaacacagcccccatgaccatctctgggctt  
caggtctgaagtgaggtcaattattactgttgctcatatacaaccagtgggcacaca

**서열 번호 233 IGLV2-32-I (P)**

>IGLV2-32-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
cagtgctgccttgacccaacctccctttgtgtctgggactttgagacaaactgtcacatct  
cttgcaatggaagcagcagccacactggaaactataacctacctctggcaccagcaatg  
tctggaaaggcccccacactccagatagatgctgtgagttctttgcttcagggtctcca  
gctctgtcctcaggctctgagtttagcaacacagccctccagtcatttttggagctgcacc  
ctgaggacaagggtgattattactgattgtccagggaacagccagag

**서열 번호 234 IGLV3-1 (P)**

>IGLV3-1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서 |F|V-영역|  
gccaacaagctgactcaatccctgtttatgtcagtgccctgggacagatggccaggatc  
acctgtgggagagacaaactctggaaagaaaagtgtcactggtaaccagcagaagccaaagc  
caggtccctgtgcttatcgatgatgattgcttcaggccctcaggtattctctgagcaa  
ttctcaggcaactaactcggggaacacagccaccctgaccattagtgggccccccagcgagg  
acgcggtattactgtgccaccagccatggcagttggagcacct

[0414]

**서열 번호 235 IGLV3-1-1 (P)**

>IGLV3-1-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tccaatgtactgacacagccaccccttggtgtcagtgaaacctgggacagaggccagcctc  
 acctgtggaagaaacagcattgaaagataaatatgtttcatgggtccagcaggagccaggc  
 caggcccccatgctggtcatctattatagtagacaagaaacctgagcgattttctgcct  
 ccagctctagctcgggtacatgatccctgaccaacagtgggccctaggacaaggacg  
 aggatggctattactgtcagtcctatgacagtagtggtactcct

**서열 번호 236 IGLV3-2 (F)**

>IGLV3-2\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tcctatgtgctgactcagtcacccctcagtggtcagtgacccctgggacagacggccagcatc  
 acctgtaggggaaacagcattggaagaaagatgttcatttggtaccagcagaagccgggc  
 caagccccctgctgattatctataatgataacagccagccctcagggatccctgagcgga  
 ttctctgggaccaactcaggggagcacggccaccctgacccatcagtgaggcccaaccaac  
 gatgaggctgactattactgccaggtgtgggaaagtagcgctgatgct

**서열 번호 237 IGLV3-3 (F)**

>IGLV3-3\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tcctatgtgctgacacagctgcoatccaaaaatgtgacccctgaagcagccggccacatc  
 acctgtggggagacaacattggaagtaaaagtgttctactggtaccagcagaagctgggc  
 caggccccctgtactgattatctattatgtagcagcagggcgcagggatccctgagcgga  
 ttctccggcgccaaactcggggaaacagggccaccctgacccatcagcggggccctggcgga  
 gacgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtgctaaggct

**서열 번호 238 IGLV3-4 (F)**

>IGLV3-4\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tccactgggttggaatcaggctccctccatgttggtggccctgggacagatggaaacaatc  
 acctgtccggagataatcttagggaaaagatatgcatatttggtaccagcataagccaagc  
 caagccccctgtgctcctaatacaataaaaaataatgagcgggcttctgggatccctcactgg  
 ttctctgggttccaaactcggggcaacatggccaccctgacccatcagtggggcccgggctgag  
 gacgaggctgactattactgccagtcctatgacagcagtggaatgct

**서열 번호 239 IGLV3-7 (P)**

>IGLV3-7\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tcctatgtgctgactctgctgctatccagtgacccgtgaacctgggacagaccaccagcatc  
 acctgtgggtggagacagcattggaggagaaactgtttactggtaccagcagaagccctggc  
 caggccccctgctgattatctataatgataagcaattgacccctcagggatccctgacctga  
 ttctctgggtccaaactcagggaacagggccctccctaaccatcattggggccctgggcctaa  
 gacgaggtctgagattacgggagaggtgtgggacagcagtgctaaggct

**서열 번호 240 IGLV3-7-1 (P)**

>IGLV3-7-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tcctatgtgctgactcagcagccattgggaagtgtaaacctcagccagtgaggccagcacc  
 acctgtgggtggagataacattggagaaaaaacctgccaatggaaaccagcagaagccctggc  
 taagctcccatcaggtatctataaaggtagtgatctgacctcagggatccctgagcaa  
 ttccctggcccccaatttggggaaacggggccctccctgaacatcagcggggctaaagccgacg  
 acgaggctattactgccagtcagcagacattagtggtaaggct

**서열 번호 241 IGLV3-8 (F)**

>IGLV3-8\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tcctatgtgctgacacagctgccaatccgtgagtgacccctgaggcagacggcccgcatc  
 acctgtgggggagacagcattggaaagtaaaagtgtttactggtaccagcagaagctgggc  
 caggccccctgtactgattatctatagagatagcaacagggccgacagggatccctgagcgga  
 ttctctggcgccaaactcggggaaacagggccaccctgacccatcagcggggccctggcgga  
 gacgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtagtaaggct

**서열 번호 242 IGLV3-9 (P)**

>IGLV3-9\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | FIV- 영역 |  
 tccactgggttgaaatcaggctccctccgtgtgctggcactgggacagatggcaacaatc  
 acctgatccagagatgtcttgggaaaaatatgcataattggtaccagcagaagccaagcc  
 aagccccctgtgctcctaatacaataaaaaataatgagcaggattctgggatccctgacccgt

[0415]

tctctgggtccaaactcgggcaacacggccaccctgacctcagtggggcccgggcccagg  
acgagggtgactattactgccagtcctatgacagcagtggaatgtt

**서열 번호 243 IGLV3-11 (F)**

>IGLV3-11\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
tcctatgtgctgtctcagccgcatcagcgactgtgactctgaggcagacggcccgcctc  
acctgtgggggagacagcattggaagttaaagtgttgatggtaccagcagaagccgggc  
cagcccccgtgctcattatctatggtgatagcagcaggccgtcaggatccctgagcga  
ttctccggcgccaaactcggggaaacagggccaccctgacctcagcggggccctggccgag  
gacgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtgactaaggct

**서열 번호 244 IGLV3-13 (P)**

>IGLV3-13\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
tcctatgtactgactcagctgccatcagtgactgtgaacctgggacagaccaccagcatc  
acctgtggggagacagcattggaggagaaaactgtttactggtaccagcagaagcctggc  
cagcggcccccctgctgattatctataatgatagcaattggccctcagagatccctgctga  
ttctctgggtccaaactcagggaacagggcctccctaaacctcattggggcctgggcctaa  
gatgagctgagttattacggagaggtgtgggacagcagtgctaaggct

**서열 번호 245 IGLV3-13-1 (P)**

>IGLV3-13-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
tcctatatgctgactcagcagccattggcaagtgtaaacctcagccagtgggccagcac  
acctgtggggagataaacattggagagaaaactgtccaatggaaccagcagaagcctggc  
taagctctcaattatggctatctataaaggtagtgatctaccctcagggatccctgagcaa  
ttccctggccccaactcgggtcggggcctccctgaacctcagcggggctacggccgacgac  
taggtctattactgccagtcagcagacattagtggtaaggct

**서열 번호 246 IGLV3-14 (F)**

>IGLV3-14\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
tcctatgtgctgacacagctgccatccatgagtggtgacctgaggcagacggcccgcac  
acctgtgaggggagacagcattggaagttaaagtgttactggtaccagcagaagcctgggc  
caggtccctgtactgattatctatgatgatagcagcaggccgtcagggatccctgagcga  
ttctccggcgccaaactcggggaaacacagccaccctgacctcagcggggccctggccgag  
gacgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtgactaaggct

**서열 번호 247 IGLV3-15 (P)**

>IGLV3-15\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
tccactgggttgaaatcaggtccctccgtgttggtggccctgggacagatggaaacaac  
acctgtcgagagatgtcttagggaaaagatatgcataatggtaccagcataagccaagc  
caagccctgtgtctcctaatacaataaaaaataatgagcaggattctgggatccctgacgg  
ttctctgggtccaaactcggggaaacagggccaccctgacctcagtggggcccgggtgag  
gacgaggctgagttattactgccagtcctatgacagcagtggaatgtt

**서열 번호 248 IGLV3-18 (P)**

>IGLV3-18\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
tcctatgtgctgacacagctgccatccgtgaatgtgaccagaggcagacggcccgcac  
acctgtgggggagacagcattggaagttaaagtgtttactggtaccagcagaagcctgggc  
caggccctgtgtgattatctatagagacagcaacaggccgacagggatccctgagcgatt  
ctctggcgccaacacggggaaacatggccaccctgactatcagcggggccctggccgtgga  
cgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtgctaaggct

**서열 번호 249 IGLV3-19 (ORF)**

>IGLV3-19\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
tccctggggctgaatcagcctccctccgtgttggtggccctgggacagatggcaaaaaac  
acctgtccggagatgtcttagggaaaagatatgcataatggtaccagcataagccaagc  
caagccctgtgtctcctaatacaataaaaaataatgagctgggttctgggatccctgacgga  
ttctctgggtccaaactcggggaaacagggccaccctgacctcagtggggcccgggcccag  
gacgaggctgactattactgccagtcctatgacagcagtggaatgtt

[0416]



**서열 번호 250 IGLV3-21 (F)**

>IGLV3-21\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 tcctatgagctgactcagccaccatccgtgaatgtgacccctgagggagacggcccacatc  
 acctgtggggagagacagcattggaagtaaatatgttcaatggatccagcagaatccaggc  
 caggccccctgtgtgattatctataaagatagcaacaggccgacagggatccctgagcga  
 ttctctggcgcccaactcagggaacacgggctaacctgacccatcagtggggccctggccgaa  
 gacgaggctgactattactgccaggtgggggacagtggtactaaggct

**서열 번호 251 IGLV3-23 (P)**

>IGLV3-23\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
 tcctatgtactgactcagctgccatcagtgactgtgaacctgggacagaccaccagcatc  
 acctgtgggtggagacagcattggagggagaaactgttactggtaccagcagaagcctggc  
 cagcgccccctgctgattatctataatgatagcaattggccctcagagatccctgctga  
 ttctctggcgcccaactcagggaacacgggacctccctaaccatcattggggcctgggacctaa  
 gacgagctctgagattacggagaggtgtgggacagcagtgctaaggct

**서열 번호 252 IGLV3-23-1 (P)**

>IGLV3-23-1\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |P|V- 영역 |  
 tcctatatgtctgactcagcagccattggcaagtgtaaacctcagccagtgggccagcacc  
 acctgtgggtggagataaacattggagaaaaaactgtccaatggaaaccagcagaagcctggc  
 taagctccccattacggctatctataaaggtagtgatctgccctcagggtattcctgagcaa  
 ttccctggcccccaactcgggaaacggggacctccctgaacatcagcggggctaaagccgacg  
 actaggctattactgccagtcagcagacattagtggttaaggct

**서열 번호 253 IGLV3-24 (F)**

>IGLV3-24\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 tcctatgtgctgacacagctgccatccgtgagtgtagccctgagggcagacggcccgcac  
 acctgtgggggagacagcattggaagtaaaaatgttactggtaccagcagaagctgggc  
 caggccccctgtactgattatctatgatgatagcagcaggccgtcagggtatccctgagcga  
 ttctctggcgcccaactcggggaacacggccacctgacctcagcggggccctggccgag  
 gatgaggctgactattactgccaggtgtgggacagcagtgactaaggct

**서열 번호 254 IGLV3-25 (ORF)**

>IGLV3-25\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|ORF|V- 영역 |  
 tccactgggttgaaatcaggcttcctccgtgtgtggggccctgggacagatggaaaacaac  
 acctgtctcgagagatgtcttagggaaaagatatgcatataggtaccagcataagccaagc  
 caagccccctgtgctcctaatacaataaaaaataatgagcaggattctgggatccctgaccgg  
 ttctctggctcccaactcgggcaacacgggccaacctgacctcagtggggccccgggctgag  
 gacgaggctgagattactgccagtcctatgacagcagtggaatgtt

**서열 번호 255 IGLV3-26 (F)**

>IGLV3-26\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 tcctatgtgctgacacagctgccatccgtgaatgtgacccctgagggcagccggcccacatc  
 acctgtgggggagacagcattggaagtaaaagtgttcaactggtaccaacagaaagctgggc  
 caggccccctgtactgattatctatggtgatagcaacaggccgtcagggtatccctgagcga  
 ttctctgggtgacaaactcggggaaacacgggccaacctgacctcagtggggccccggcgag  
 gacgaggcttactattactgccaggtgtgggacagcagtgctcaggct

**서열 번호 256 IGLV3-27 (F)**

>IGLV3-27\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 tccagtgctgactcagcctccttcagtgatcagtgctctctgggacagacagcaaacatc  
 tccgtgctctggagagagctctgagtaaatattatgcacaaatgggtccagcagaaggcaggc  
 caagtccctgtgtgtggtatataaaggacactgagcggccctctgggatccctgaccga  
 ttctccggctccaggtcagggaacacacacacccctgacctcagcggggctcgggcccag  
 gacgaggctgactattactgcaggtcagaagtcagtgactggtactgct

**서열 번호 257 IGLV3-28 (F)**

>IGLV3-28\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
 tcctatgtgtgactcagctgccttcagtgctcagtgaaacctgggaaagacagccagcatc  
 acctgtgagggaaataacataggagataaatatgcttattggtaccagcagaagcctggc  
 caggccccctgtgattatcttagggatagcaagcggccctcagggtatccctgagcga

[0417]

ttctctggctccaactcggggaacacgggccacctgacctcagcggggccaggccgag  
gatgaggctgactattactgtcaggtgtgggacaacagtgctaaggct

**서열 번호 258 IGLV3-29 (F)**

>IGLV3-29\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
tccagtggtgctgactcagcctccctcgggtgcagtgccctgggacagacggcgacatc  
acctgctctggagagagctctgagcagatactatgcacaatgggtatcagcagaagccaggc  
caagccccctgacagtcataatgaggacagagagcgaacctcagggtacctgacga  
ttctccagctccagttcagagaacacacacaccttgacaatcagtgaggccaggctgag  
gatgaggctgaatattactgtgagatatgggacgccagtgctgatgat

**서열 번호 259 IGLV3-30 (F)**

>IGLV3-30\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
tccatcgtgggtgacccagccacctcagtgctcagtgaaacctgggacagacggcgacatc  
acctgtgggggagacaacattgcaagcacatatgttccctggcagcagcagaagtcgggt  
caagccccctgtgacgatttatctatcgtgatagcaacggccctcagggtacctgagcga  
ttctctggctccaactcggggaacacgggccacctgacctcagcaggccaggccgag  
gatgaggctgactattactgccaggtgtggaagagtggtataaggct

**서열 번호 260 IGLV4-5 (F)**

>IGLV4-5\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
ttgcccgtgctgacccagcctacaaatgcactcgcctccctgggaagagtcgggtcaagctg  
acctgcactttgagcagtgagcacagcaattacattgttcagtggtatcaacaacaacca  
gggaaggccccctcgggtatctgatgtatgtcaggagtgatggaagctacaaaggggggac  
gggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgaccgctatttaacctctcc  
aacatcaagtcgaagatgaggatgactattattactgtggtgcagactatacaatcagtc  
ggcaatacgggttaagc

**서열 번호 261 IGLV4-6 (P)**

>IGLV4-6\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V-영역|  
ttgcccgtgctgacccagcctccaagtgcactcgcctccctgggaagcctcgggtcaagctc  
acatgcactctgagcagtgagcacagcagttactatatttactgggtatgaacaacaaca  
ccagggaaggccccctcgggtatctgatgagggttaacagtgatggaagccacagcaggggg  
gacggggtccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgaccgctatttaacctctcc  
tccaacatccagtcgaggatgaggcagattattactgtggtgcacccgctggtagcagtc  
agc

**서열 번호 262 IGLV4-10 (F)**

>IGLV4-10\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
ttgcccgtgctgacccagcctacaaatgcactcgcctccctgggaagagtcgggtcaagctg  
acctgcactttgagcagtgagcacagcaattacattgttcatgtggtatcaacaacaacca  
gggaaggccccctcgggtatctgatgtatgtcaggagtgatggaagctacaaaggggggac  
gggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgaccgctatttaacctctcc  
aacatcaagtcggaagatgaggatgactattattactgtggtgcagactatacaatcagtc  
ggccaatacgggttaagc

**서열 번호 263 IGLV4-12 (P)**

>IGLV4-12\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V-영역|  
ttgcccgtgctgacccagcctccaagtgcactcgcctccctgggaagcctcgggtcaagctc  
acatgcactctgagcagtgagcacagcagttactatatttactgggtatcaacaacaacca  
gggaaggccccctcgggtatctgatgaagggttaacagtgatggaagccacagcaggggggac  
gggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgaccgctatttaacctctcc  
aacatccagtcgaggatgaggcaggttattactatgggtgtaacctcggtagcagtagc

**서열 번호 264 IGLV4-16 (ORF)**

>IGLV4-16\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V-영역|  
ttgcccgtgctgacccagcctacaaatgcactcgcctccctgggaagagtcgggtcaagctc  
acatgcactttgagcagtgagcacagcaattacattgttcaatgggtatcaacaacaacca  
gggaaggccccctcgggtatctgatgcagtgatcaggagtgatggaagctacaaaggggggac  
gggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgaccgctatttaacctctcc  
aacatcaagtcggaagatgaggatgactattattacagtggtgcatactatacaatcagtc

ggccaatacgggtaagc

**서열 번호 265 IGLV4-17 (P)**

>IGLV4-17\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 ttgcccattgctgacccagcctccaaagtgcattctgcctccctggaaagcctcggtcaagctc  
 acatgcacctctgagcagtgagcaagcagttactataatttactgggtatcaacaacaacaa  
 ccagggaaggccctcggtatctgatgaaggttaacagtgatggaagccacagcagggcg  
 tcgggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgacgcgtatttaacctct  
 ccaacatccagctctgaggatgaggcagattattactgtggtgtaccactggtagcagta  
 gc

**서열 번호 266 IGLV4-20 (ORF)**

>IGLV4-20\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | ORF|V- 영역 |  
 ttgcccattgctgacccagcctccaaagtgcattctgcctccctggaaagcctcggtcaagctc  
 acctgcacctttgagcagtgagcacagcaattacattgttcgattgggtatcaacaacaacaa  
 gggaaggccctcggtatctgatgtcaggagtgatggaagctacaacaggggggac  
 gggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgacgcgtatttaacctctcc  
 aacatcaagctctgaagatgaggctgagttatttacggtggtgcagactataaaatcagt  
 gaccaatatgggtaaga

**서열 번호 267 IGLV4-22 (F)**

>IGLV4-22\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | F|V- 영역 |  
 ttgcccattgctgacccagcctccaaagtgcattctgcctccctggaaaccccggtcaagctc  
 acatgcacctctgagcagtgagcacagcagttactataatttactgggtatcaacaacaacaa  
 ccagggaaggccctcggtatctgatgaaggttaacagtgatggaagccacagcaggggg  
 gacgggatccccagtcgcttctcaggctccagctctggggctgacgcgtatttaacctctcc  
 tccaacatccagctctgaagatgaggcagattattactgtggtgtacccgctggtagcagt  
 agc

**서열 번호 268 IGLV5-34 (P)**

>IGLV5-34\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caggctgtgtctgacccagcgcctccctctctgcctccctgggaacacagccagactc  
 acctgcacctgagcagtggtctcagtggtggcagctactacatactggtaaccagtag  
 aagccagggagccctcccggtatctcctgtactaactactactcaagtacacagctggg  
 ccccggggtccccagccatttctctggatccaaagacaactcggccaatgcagggctcct  
 gctcacctctgggctgcagcctgaggacgaggctgactactactgtgtacaggttattg  
 ggatgggagcaactatgcttacc

**서열 번호 269 IGLV5-38 (P)**

>IGLV5-38\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgtctgacccagcgcctccctctctgcctccctgggaacacagccagagaat  
 acctgcacctctgagcagtgacctcagtggtggcagctgtgtataagctgatccacagcag  
 aagccagggagccctcccggtatctcctgaactactaaacacacccatgcaagcaccag  
 gactcacatctgtagccgcttctctggatttgaggatgcctctgccagtgcaagggtctgt  
 ctcatctctggaggctgaccatcactgtgtcctaagatcatggcagtgggggcagctaggt  
 taca

**서열 번호 270 IGLV5-38-1 (P)**

>IGLV5-38-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgtctgacccagcgcctccctctctgcctccctgggaacacacagccagactca  
 cctgcacctgagcagtggttcaatatgtggggtaccatataattctggtaaccagcaga  
 agccagggagccctcccggtatctgctgaactctactcagataagcaccaggggtcca  
 aggacaacctcggccaatgcagggtacctgtcatctctgggctccagcctgaggacgagg  
 ctgactactactgtaaaaatctgggtacagtggtctggt

**서열 번호 271 IGLV5-40-1 (P)**

>IGLV5-40-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctctgtctacccagccacccctctctctgcgtctccaggtactacagccagaccac  
 ctgcacctgagcagtggaacagtggtggcagctgttcctataacgggtcccaacaag  
 acagagggccctcccggtatctgctgaggttccctcctaatagacacccatgtctctgga  
 tcacacacatcccttggccaatgcagggctcctgctcat

[0419]

**서열 번호 272 IGLV5-42 (P)**

>IGLV5-42\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagcctgtgtgacccaagtgcctctcttctgtcatctcctgggaacaacagtcagactca  
cttgcacctggagcagtggtccagcactggcagctactatacactggttccagagcc  
acagagccagagccaagagctctcctgggtatctcctgtactactactcagactcagat  
aagcaccagggctctggggttctcagctctgtctcctgatccaaggatgctcagttatt  
ggagggctctctcatctcctgggtgcagcctgaggattagactgaccttactgtctaat  
cagaaacaataatgcttct

**서열 번호 273 IGLV5-47 (P)**

>IGLV5-47\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagcctgtgtgacccaagtgcctctcctctgtcatcctgggaacaacactccagatgt  
acctacacctgagcagtggtgcacaactactaaactacttctcaagagaatacagggc  
acctccacagtacatcctgtactactactcagactcaagtgcattggtgattgggg  
tccaggcacttctctggatccaagatgctcagccaatgcagggatcctgctgatctc  
tgggtgcagccagaggacaagtctgactgtcactgtgtctacagatcattggcagtgagg  
cagctccgatact

**서열 번호 274 IGLV5-47-1 (P)**

>IGLV5-47-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagccagggctgacccagccacactcctctctgtcatcaggagagaacagccaacat  
acctgacacctgagcgggtggttctcagtggtggcagctgcataatactggatccagaag  
aagccagagagccctcctgtgtctcctgaaactactactaagactcagataaggcctcg  
acgtcccaagccactctgaatccaagacaccttgcccaaggtgggaatcctgctcat  
ctctgggtgcagccagaggacaaggctgtctcttactgtataatattggcacagtggttc  
tggtcacagggaca

**서열 번호 275 IGLV5-48-1 (P)**

>IGLV5-48-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
caccctgtgtgacccaagtgcctcctctctgtcatcctgggaacaacagccagactc  
atgtgcacctgagcagtggtgtcagtggtggccatacgtggttccagcagccagggg  
ctcctgagtaacctgctgattgtctactgagactcaccagggccctgggtggccacg  
cttctctgggtccaaggacaacctcggccaatgcagggtcctgctcatctctaggctgca  
gctgaggacgaggctgactgtcactgtgttacagaccatggcagtgaggagcagctccg  
aaactca

**서열 번호 276 IGLV5-49-1 (P)**

>IGLV5-49-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagccagggctggccagcttccccacacctcctctgtcatcctgggaacaacagccag  
actcaatgaacccatgagcagtggttctcatcttggcgctgtacataactggttccaa  
cagaagccagggagccacggccagctatctcctgaggttctactcagactcagataagca  
ctagggtcacaagcccccagcctgttctggatctgaagacacctccgcccgaagcaggc  
ctctgctcatctctgggtgcagcgtgaggacaaggctgactcttatgggacaactctggc  
acagtgttctggtcacagggaaca

**서열 번호 277 IGLV5-51 (P)**

>IGLV5-51\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagcctgtgtgacccaagtgcctcctcttctgtcatcctgggaacaacagccagactc  
acatgcacctgagcagcggctgcagcgggtggccacacattggttccagcagccaggagg  
cctcctgagtaacctgctgattggtctactgagactcaccagggccctggttgcagcct  
cttctctggctccaaggacacctcggccaatgcaggactcctgctcatctctgggtgca  
gctgaggatgaggctgactgtcactgtgtctacagaccatggcagtgaggagcagctccg  
atact

**서열 번호 278 IGLV5-53 (P)**

>IGLV5-53\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복사** |P|V- 영역 |  
cagcctgtgtgacccaagtgcctcctcttctgtcatcctggagaacaacagccagactc  
acctgcacctgagcagtggtgtgagtggtggccatatgctggttccagcagccaggaa  
cctcctgagttactgctgagcgtctctgagactcaccagggccctgaggtccccagcct  
cttctctggctccaaggacaacctcagccaatgcaggactcctgctcatctctgggtgca

[0420]



gcctgaggatgaggctgactgtcaactgtgtctacagaccatggcagtgaggagcagctcccg  
atact

**서열 번호 279 IGLV5-53-I (P)**

>IGLV5-53-1\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
caccctgggctgacccagtcgtccctccctctctgcatccctgggaacaacagccagactc  
acctgcaacctgagcagtggtctcagaaatgacaggtatgtataagttggttccagcag  
aaatcagggagcccttccctggtgtctccctgtattattactcgaactcaagtacacatttg  
ggtctgaggttccacagctgcttctctggatccaagaaggccaacccacactgagta  
gacccctctctgggtgggtctagagctccagctccacctgaggtgatgcaaatgacag

**서열 번호 280 IGLV5-57-I (P)**

>IGLV5-57-1\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
cagccagggtggccagctgcccctccctctctgcatctccaggaaacaacagccagactc  
acatgaaccatgagcagtggtctcattgttggtggctgctacataactgggttccaaacag  
aagccaggagcatgccccccagtatctccctgaggttctactcagactcagataagcacc  
aggtctcaacatccccagcccggtctctggatctgaagacactcagccgaagcagggcctc  
tgctcatctctgggtgagcatgaggacaaggctgactcttactgtacaatctggcaca  
gtggtccctgggtccaggga

**서열 번호 281 IGLV5-58-I (P)**

>IGLV5-58-1\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
cagcctgtgctgacccattgcccctccctctctgcatccctgggaataacaaccagactca  
cctgcactctgagcagcggtgagcggtggccatcacgtgggttccagcagcaagggaagc  
ctcctgagtaacctgctgacgttctactgagactcacagggtctaggggtccccagccac  
ttctctgggttccagggaacaccagggccaatgacgggcaact

**서열 번호 282 IGLV5-59 (P)**

>IGLV5-59\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
cagcctgtgctgacccagtcgcccctccctctctggcatcttgggaacaacagtcagactca  
cctgtaccctgatcagtggtccagtggtggcagctattacatcaactgggttccagaaga  
agccacggagccctcccccagtatctcctgtactactacttagactcagataagcaccagg  
gctctggggtccccagctgcttctcctgatccaaggatgctcagtcattggaggacacc  
ctcatctctgaactgcagcctgaggactagactgaccttcgctgttaatcagaacaat  
aatgcttct

**서열 번호 283 IGLV5-62 (P)**

>IGLV5-62\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
cagcctgtgctgacccagtcgcccctccctctctctgcatctctgggaacaatagccagacaa  
acatgcagcctgagcaggggtacagtatggggacttatgtcatacgtggttccagcag  
tagcaagaaactctcctgagtatctgctgaggttatactgagcctcagcaggtctctggg  
gacccagctgagtccttagatccaagatgctcagccaattcagggctcctgcttatct  
ctgtgctgcagcctgaggacaagggttactattactgttctgtacatcatggaattgtga  
gcagctatacttacc

**서열 번호 284 IGLV5-64 (F)**

>IGLV5-64\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서 |F|V- 영역 |  
cagcttgtggtgacccagccgcccctccctctctgcatccctgggatcatccgcagactc  
acctgcaacctgagcagtggtctcagtggtggcagttattctgtaaactgggttccagcag  
aagccaggagccctctctggtaacctctgtactaccactcagactcagataaagcaccag  
ggctccaggggtccccagccgcttctctggatccaaggacacctcggccaatgcagggtct  
ctgctcatctctgggtgcagcctgaggatgaggctgactactactgtgctccgctcat  
ggcagtgaggagcaactaccattact

[0421]

**서열 번호 285 IGLV5-67-1 (P)**

>IGLV5-67-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagccagtgctgacccagctgcccctcctctctgtatctctgggaacaacagtcagactc  
 acctgcacctgagcagtggtggcagctactaaacatccttttcaaggagaaaccaaagga  
 gccccccaccccggtatctcctatactactattcagactcagataaaacccaggtctctg  
 ggggtcccccagccactctctctgcataccaaagactcctaggccaatgcagggtcctctgctg  
 cctctgggctgcagcctgaggacgaggctgactatcactgtgctataaatcatgacagtg  
 ggagtgttctcctgatact

**서열 번호 286 IGLV5-70-1 (P)**

>IGLV5-70-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctttgggtgacccagcgcctccctctctgcctctcctgaaacaacagtcagactca  
 catgcacctgagcagtggtggcccgagtgctggcagctactacatacactggttccagtggg  
 agccacgggtgcccccccggtatctcctgtactactactcagactcagatgagcaccagg  
 gctctggggtccccagccgcttctcctgatccaaggatgctcagccagggcagggtcctcc  
 ctcaatctctgggctacagtgctgggtctacactgaccttcaactgtctaatcggaacaat  
 aatgtttct

**서열 번호 287 IGLV5-72-1 (P)**

>IGLV5-72-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctgtgctgacccagcgcctccctctctgcctcctgggaacaacagccagactca  
 cctgcacctgagcagcggctgaagggtggccatacgtgtgttccagcagccaggaaagc  
 tctcctgagtacctgctgagtggtctactgagactcaacaggctatgggggtccccagcatct  
 tctctgggtccaaaggacacctcgcccaatgcagggtcctgtctcatctctgggctgcagc  
 ctgaggtcgagggtgactgtcactgtgctacagacctggcagtgggagcagctcccgat  
 act

**서열 번호 288 IGLV5-76 (P)**

>IGLV5-76\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctgtgctgacccagtcgcccctccctctcctgcactcttgggaacaacagtcagactca  
 cctgtacctgtatcagtggtccagtggtggcagctattacatcaactggttccagaaga  
 agccacggagccctccccagtatctcctatactactacttagactcagataagcaccagg  
 gctctggggtccccagctgcttctcctgatccaaggatgctcagtcattggagggtacc  
 ctcaatctctgagctgcagcctgaggactagactgaccttctgctgtctaatcggaacaat  
 aatgcttct

**서열 번호 289 IGLV5-77 (P)**

>IGLV5-77\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctgtgctgacccagcgaacctccctctctgcactcccggaacaacagccagactc  
 acctgcacctgagcagtggtctcagtggtgggtgactatgacatgtactggtaccagaag  
 aagccaggaaagccccacccccgggtatctcctgtactactactcagactcataaacacc  
 aggggtccgggtctccagcagcttctctggatccaaggatacctcagccaatacagggtc  
 tctgtctcatctctgggcccacagcctgaggacgagggtgactactactgtgctacagatc  
 atggcagtgagagcaggtactcttacc

**서열 번호 290 IGLV5-77-1 (P)**

>IGLV5-77-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctctgctacccagcacccttctgctgctttccaggtaactacagccagaatcacc  
 tgcacctgagcaggggcatcagtggtgggagctgttccctataacgggtcccgagagg  
 cagggagccctgctggtatctgctgaggttccctctaatagacaccaatctctggat  
 ccaaaagaaacctcgccaatgcagggtcctgctcattgtgtgctgccacctgacaact  
 agtctatcagtggtggttgaggactaggactattactgggatgctttggttt

**서열 번호 291 IGLV5-78-1 (P)**

>IGLV5-78-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctttgctgacccagcgcctccctctctgcctctcctgggaacaacagtcagactca  
 cctgcacccagagcagtggtggccctgtgtggcagctactacatacactggttccagtggg  
 agccatggagccctccctggtatctctgtactactaatcagactcagatgagcaccagg  
 gctctggggtccccagcgccttctcctgatccaaggatgctcagccagagcagggtcctcc  
 ctcaatctctggactgcagcctgaggactagactgaccttcaactgtctaatcagaacaat  
 aatgttt

**서열 번호 292 IGLV5-83-1 (P)**

>IGLV5-83-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 tgcagggtccctgtcccagcctttgcctccctctttgcctctcctgggaacacagtcagaga  
 tccacccctgcaacccagagcagtggtccctgtgttggcagctactacatacacccggttccag  
 tgggaagccacggagccgtctccatatactctgtactactactcagactcagatgagcacc  
 agagctctggagtgcccaactgctctcctgatccaaggatgctcaggggaaggcagggc  
 tccctcatctctgggtctacaggctgaggaacaagactgaccttactgtctaatccaaaaa  
 aataatgtttct

**서열 번호 293 IGLV5-85 (F)**

>IGLV5-85\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagcctgtgtgaacccagccacccctccctctctgcatccctgggatcaacagccagaccc  
 accctgacccctgagcagtggtctcagtgttggaaagctaccatatactctggttccagcag  
 aagtcagagagccctccccggtatctcctgaggttctactcagattctaatgaacaccag  
 ggtcccggttccccagccgtctctctggatccaaggacacctcaacctatgcagggtct  
 ttgctcatctctgggtctgagccctgaggaaggtgactactactgtgctacagacct  
 ggagtgaggagcagctacattacc

**서열 번호 294 IGLV5-86-1 (P)**

>IGLV5-86-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctttgtgtgaacccagccctccctctctgcatctcctgggaacaaaagtcagactca  
 cctgcatccagagcagtggtatccagcgttggcagctactacatacaactggttccagtaga  
 agccatggagccctccccagtatctcctgtactactacttagactcagataagcactagg  
 cctatggggaaacccagatccttccctgatccaaggatgctcagtcattgcagggtcaa  
 agagaggggattatttagagtggaacaattggggcctttggccaggag

**서열 번호 295 IGLV5-88-1 (P)**

>IGLV5-88-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagccagtgacacccagctgcctccctctctgtacctctgggaacaaacagccagactc  
 aactgcacccctgagcagtggttggcggccagtaaacatcctttcaaggagaaacaaagga  
 gccccccagctctctcctgtactattaccagactcagataaacccccaggtctctgggtc  
 cccagccacttctctgaatccaaagactcctaggccaatgcagggtcctgctcgcctct  
 gggctgcagcctgaggacgaggtgactatcactgtgctgtaaatcatgacagtgggagc  
 agctccggatact

**서열 번호 296 IGLV5-89-1 (P)**

>IGLV5-89-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 caggctgtgtgtgaacccagcttccctctctgcatccctgggaacaaacagccagactcacat  
 gcaacctgagctgtgtgcttcagtattgatagatatgctataaactggttccagcagaagg  
 cagagagccctccctggtaacctactgtgtattactgggtactcaagtacacagttgggtc  
 teagcgtcccccagctgcatctctggatccaagacaaggccacattcacaaacgagtagac  
 ccatctctggttgggtctagagctccagccccacctgagactgatgcaaatggagc

**서열 번호 297 IGLV5-92-2 (P)**

>IGLV5-92-2\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagcctgtatagacccagtcacccctccctttctgcatcttgggaacaaacagtcagagtca  
 cctgtaccctgagcagtggtccagtggttggcagctactacatatactggttccaggaga  
 agccatggagcaatccccggtatctcctgtactactcaggctcagatgagcaccagggct  
 ctgggtccgtagctgcttctcctgatacaatgatgctcagccaaggcagagctcccta  
 atctctgggtctgcagcctgaggactatactgaccttactgtctaatcagaacaataat  
 cctttt

**서열 번호 298 IGLV5-94-1 (P)**

>IGLV5-94-1\*01| **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 tagcctgtgtgtgaacccagcgcctccactctgcatccctgggaacaaacagccagactca  
 cctgcgcctgagcagcggctgcagcagtgaccatagctggttccagcagccagaaggc  
 ctccctgagtacctgctgacggtctactgagactcaccagcgcgcgggtcctcagcctc  
 ttctctgggtcccaaggacacctcggccaatgcagggcactcagatgg

[0423]

**서열 번호 299 IGLV5-95 (P)**

>IGLV5-95\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgatgacccagctgtccctcctctctgcatccctggaaacaaccagacac  
 accctggacccctgagcagtggttcagaaataacagctgtgtaataagttgattccagcag  
 aagtcaggagagccctccctgggtgtctcctgtactattactcagactcaagtatacatttg  
 ggctctgaggttcccagctgcttctctggatccaagacaaggccaacccacactgagta  
 gacccatccctgggtgggtctagagctccagcccactggaggctgatgcaaatgacag  
 c

**서열 번호 300 IGLV5-96-1 (P)**

>IGLV5-96-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caacctttgaggacccagcgcactccctctgcatctcctggaaacaacagttagactcatc  
 tgcacccagagcagtggtccctcagtggtggcagctactacaacactggttccagcagaag  
 ccacggagccctcccggtacttctgtactacttctcagactcagatgagcaccagggc  
 tctggggaccgagccacttctcctgatccaaggatgactcaggaaaggcagggctccct  
 catctctgggtacagcctgaggactagactgaccttcactgtctaatcagaacaataa  
 tgcttct

**서열 번호 301 IGLV5-97-1 (P)**

>IGLV5-97-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 ttaaaaccaaccaaaccaaaccaaaccaaaccaaaccaaaccaaaccaaacagccagattc  
 acctgctccctgagcagtggttccagtggtggctataacacactggtaccagcagaa  
 gccagggagccctccctgttacctcctgtactactactcagaatcagataaacacccatgg  
 ctccgggatcaccagctgcttccctggcctatggacacctcgccaatgcagggctcct  
 gctcatctcagggctgcagcctgaggacgaggctgactactctcggtatactccacag  
 cagtgaggagcagctactcttacc

**서열 번호 302 IGLV5-97-2 (P)**

>IGLV5-97-2\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caggctgtgaggacacactccctcctcctctctgcacctttgggatcatcaaccagactc  
 acctgcatccttcccaggccctgaatgttggcaggtactgaacatactggacaaggagaa  
 tcaaggagacatcaggagtccctcagatccagataagtgccagggcacggggttctcag  
 ccacttctatggatctaataatgatgcctcaggcaatgcagggtctcctgctcatgtctgggct  
 gcagcctgaggacgaggctgactatgactatgctgcacattgtggggtgggagcagctcc  
 cgatact

**서열 번호 303 IGLV5-97-3 (P)**

>IGLV5-97-3\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgtgacccagcgcctccctcctctctgcatccctgggaacaacagccagactc  
 acctgcacccctgagcagcagctgcagcgggtggccatatgctggttccagcatgcaaggag  
 cctcctgagtaacctgctgatggtctactgagactcaccagggccctgggggtcccagcct  
 ctctctctgggtccaagggaagcctcgcccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgca  
 gcctgagaatgaggctgactgtcactgtgctacagaccatggcagtgaggaaacagctccca  
 atact

**서열 번호 304 IGLV5-101-1 (P)**

>IGLV5-101-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctttgctgacccagcgtccctccctctctgcatctcctggaaacaacagtcagactca  
 catgtacctgagcagtggtcccggtgctggcagctactacacacactgggtccagcaga  
 ggccacagagtccctcccggtatctcctgtactactactcagactcagatgatctccagg  
 gctccgggttccccagccactcctcctgatccaaggatgcctcagccagggcagggctcc  
 catctctggggtacagcctgaggactacactgaccttcaactgtctaatcggaacaataa  
 tgtttct

[0424]



**서열 번호 305 IGLV5-103-1 (P)**  
 >IGLV5-103-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagccagggtggccagctgccccccacccctccctctgcatctccaggaaacacagccag  
 actcacatgaaccatgagcagtggtttcattgttggcagctgctacatatcagggtcca  
 acagaagccaggagccccctcccccaatatctcttgaggtgtattcagaatcagata  
 aacaccagggtcgaatgtcccagccctgctctggatctgaagacacctccgcccgaagca  
 gggctctgctcatctctgggtgagcgtgaggacaaggctgactcttactgtacaatc  
 tgg

**서열 번호 306 IGLV5-105 (P)**  
 >IGLV5-105\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagcctgtgctgacccagccgccccctccctctctgcatccctgggaacacagccagactc  
 accctgacccatgagcagcagctacagtggtggccatacactggttccagcagccaggagg  
 cctcctgagtagctgctgagtggtctactgagatttaaccaggccccgggtccccagccg  
 cttctctggctccaaagacatctcggccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgtga  
 gcctgaggacgaggctgactgtcactgtgtacagaacatggcagccgggagcagctccca  
 atact

**서열 번호 307 IGLV5-105-1 (P)**  
 >IGLV5-105-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagcctctgctacccagccacccgctctctctgcatctccaggtaactacagccagacccac  
 ctgcaccccgaaacagtggtgcatcagttatgcagctgttccctataatggctcccgcaag  
 gcaggagccctgctggtatctgctaaagttgtactctaaataaatccatggctctagg  
 gtcccaagccacatctctggatccaaagaaacctc

**서열 번호 308 IGLV5-106-1 (P)**  
 >IGLV5-106-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagcctttgtgctgacccagcgtcctccctctctgcatccctggaaacacagtcagactca  
 cctgtatccagcagcagtggtggccagtggtggcagctactacatacacgggttccagcgga  
 aacacaggagccctccctgtatctcctgtaactactactcagactcagataagcactagg  
 cctacagggtccccagctcttctctgcatccatggatgctcagccagtgagtgctcc  
 ctcatctctgggtacagcctgaggactagactgacctcactgtctaatcggaaacaat  
 aatgcttct

**서열 번호 309 IGLV5-109 (F)**  
 >IGLV5-109\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagctgtgtgctgacccagccgccccctccctctctgcatccctgggatcaacaaacagactc  
 accctgacccctgagcagtggtttcagtggttggtggctatagcatatactggcaccagcag  
 aagccaggaggagcactccctggtacccctctgtaactactactcaagtacagagttgggacct  
 ggggtccccagctgcttctctggatccaaagacacctcagccaatgtagggtcctgctc  
 atctcagggtgagcctgaggatgagactgactactactgtgctatagggtcacggcagtg  
 gggagcagctacactaac

**서열 번호 310 IGLV5-110-1 (P)**  
 >IGLV5-110-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagccagggtggccagctgccccccacccctccctctgcatctccaggaaataacagcca  
 gactcacatgaaccatgagcagtggttctattgttggccgctgctacatatctgattcc  
 aacagaagccaaggagccccctgctccacagatattctctgatattctactcagactcaga  
 taagcaccagggtcaacgtccccagccctgctctgaatctgaagacacctccgccaagc  
 agggcttctgctcatctctgggtcagcgtgaggacaaggctgactcttactgtacaatc  
 tgg

**서열 번호 311 IGLV5-111-1 (P)**  
 >IGLV5-111-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 tagcctgtgctgacccagtgctctccctctctgcatccctgggaacacagccagactcc  
 cctgcacccctgagcagcggctgtagcgtgtccatacgcaggttccagcagccaggaggc  
 ctctgaatacctgctgagtggtctacggtgactcacccagggtccccgggtccccagccgc  
 ttctctggctccgaggacaccccgcccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgcag  
 cctgaggacaagactgactgtcactgtgtacagaccatggcagtaggagcagttcccaa  
 tact

[0425]

**서열 번호 312 IGLV5-111-2 (P)**

>IGLV5-111-2\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagcctgtgctgacccagctgcccctccctctctgcatccctggagacaacagcagatgt  
acctacacccagagcgggtgtcggcagctactacacatactcatcaaggacaatccaggga  
gaectccctgggtatttccctgtactactactcagactcaactacatgggtgggatttggtg  
tccccaaccttctctgtatccaaagatgcctcagccaatgcagggctcctgctcatct  
ctgggctgcagccagaggaacaggatgactgtcactgtgctgattcagatcatggcagt  
gggagcagctcccgatact

**서열 번호 313 IGLV5-113-2 (P)**

>IGLV5-113-2\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagcctttgtgatccagtgcccctccctctctgcatctccctggacaagagtcagactca  
cctgcacccagagcagtgggcccgagggttgccagctactacatacactggttgccaggga  
aacccagggagcccctccctcagtatctcctgtactactactcagaatcagatgagcaccagg  
gctctggggtccccagccacttctcctgtatccaaagatgcctcagggcaaggcagggtcc  
ctcatccctgggtacagcctgagggtagactgaccttcaactgtctaatacgaacaat  
aatgtttct

**서열 번호 314 IGLV5-114-1 (P)**

>IGLV5-114-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagccagggtggcccgagctgccctccctctctgcatctccaggacaacagccagactc  
aactgaaccatgaacagtggttcaattctggcggctgatacatatactgttccaacag  
aaaccagggaacccccgctccccgtattgcctgagggttctaactcagactcagataagcac  
ctggggtcaacatccccagccctgctctggatctgaagacacctcaactgaaggaggcc  
tctgctcatctctggatgtccagcgtgaggacaagggttgattcttactgtacaatctggc  
acagtggtcctgggt

**서열 번호 315 IGLV5-115-1 (P)**

>IGLV5-115-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagcctctgctgacccagccacccctccctctctgcatccctgggaacaacagccagagtc  
acctgcacccctgagcaacaactgcagtggtggcccatagctggttccagcagccagggaag  
cctcctgaataacctattgatgggttactgagacttaccaggggccccggggccccagctg  
cttctctgggtccaaaggacacctggccaatgcaggactcctgctcatctctgggctgta  
gcctgaggatgaggctgactgtcactgtgctacagaccatggcagtgggagcagctcccg  
atact

**서열 번호 316 IGLV5-118-1 (P)**

>IGLV5-118-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
caggctgtgggtgacccagcttccctctctgcatccctgggaacaacagccagattcacat  
gcaacctgagctatggcttcagttatgatagatatgtataagctgggtccagcagaagg  
cagagagccttccctggtaacctactgtactattactgatactcaagtacacagttgggct  
tcggcatccagctgcgtctctggatccaagaacaggccacattcaaaatgagtagac  
ccatctctgggtgggtctagagctccagccccaactgagactgatgcaaatggcagcca  
cattgtcttgatatcggaaa

**서열 번호 317 IGLV5-124-1 (P)**

>IGLV5-124-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagcctgtatagacccagtcacccctcccttctctgcatctttgggaacaacagtcagactca  
cctgtacccctgagcagtggtccagtggttgccagctactacataactggttccaggaga  
agccatggagcaatccccggtatctcctgtactattcaggctcagatgagcacccagggtc  
ctggggtccctagctgcttctcctgatccaaggatgcctcagccaaggcagagctccctc  
atctctggggtgcagcctgaggactagactgaccttcaactgtctaatacagaacaataat  
gctctct

**서열 번호 318 IGLV5-125-1 (P)**

>IGLV5-125-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
cagcctgtgctgacccagcgcctccactctgcatccctgggaacaacagccagactca  
cctgcacccctgagcagcgggtgcagcgggtggccatagctggttccagcagccagaaggc  
ctcctgagtacctgctgacgggtctactgagactcaccaggggccctgggtcctcagcctc  
ttctctgactccaagacacctcggccaatgcagggcactcagatggctgtgaagttcat  
acaacagggtccctcatgggggtcatgggtaccacttcaactgtt

**서열 번호 319 IGLV5-126 (P)**

>IGLV5-126\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
cagcctgtgtgacccagctgtcctccctctcagcatccctggaaacaacaagactc  
acctgaacctgagcagtggttcagaaatgacagatgtgtaataagttggttccagcag  
aagtccagggagccctccctggtgtctcctgtactattactcggactcaagtacacatttg  
ggctctgaggttcccagctgttctctggatccaagacaaggccaccccacactgagta  
gacctatccccgggtgggtctagagctccagccactggaggctgatgcacaattgcag  
c

**서열 번호 320 IGLV5-128-1 (P)**

>IGLV5-128-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
caacotttgccgacccagcgcctccctctctgcctctcctggaaacaacagttagactca  
tctgcacccagagcagtggtccctcagtggtggcagctactacaaactgggtccagcaga  
agccaaggagccctccctcagtggtcctgtactactactcagactcagatgagcaccagg  
gctctggggaccaagccacttctcctgatccaaggatgctcaggaaaggcagggctcc  
ctcatctctgggtacagcctgaggactagactgaccttactgtctaatcagaacaat  
aatgcttct

**서열 번호 321 IGLV5-129-1 (P)**

>IGLV5-129-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
cagcctgtgtgtgacccagctgcctctctgcctccctgggaacaacaggcagatgtactta  
ccctctgagcagtttggcagctactacacatactcgtcaaggagatacagggagacct  
ccttggtatttctgtactactactcagactcaactacatggttgggtttgggggtcccc  
aacctactctctggatccaagatgcctcagccaatgcaagggtcctgctcatctctggg  
ctgcagccagaggacaaggatgactgtcactgtgtgcatacatcaaggcagtggaag  
cagctcccaatact

**서열 번호 322 IGLV5-129-2 (P)**

>IGLV5-129-2\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
ctgcctgtgtgtgacccagtgccctccctctctgcctccctgggaacaacagccagactca  
cctgcacccctgagcagtggtgtgcagcgggtggccatagctggttccagcagccaggaggc  
ctcctaagtacctgctgatggtctactgagactcatcacggtcctgggtccctagacctc  
ttctctgggtccaaggacacctcggccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgcag  
cctgaggacagggtgactgtcattgtgtctacagacatggcagtgaggagcagctcctga  
tact

**서열 번호 323 IGLV5-131 (F)**

>IGLV5-131\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
cagcctgtgtgtgacccagccacctccctctctgcctccctgggaacaacagccagactc  
acctgcaacctgagcagtggtctcagtggttggtgactatgacatgtactggtaccagcag  
aagccagggagccctccctgggtatctcctgtactactactcggactcatataaaaccag  
ggctctgggtgtccaaaagcttctcggatccaaggatacctcagccaatgcagggtctc  
ctgctcatctctgggtgcagcctgaggacgaggctgactactactgtgtctacagatcat  
ggcagtgagagcagctactcttacc

**서열 번호 324 IGLV5-132-1 (P)**

>IGLV5-132-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | PIV- 영역 |  
cagcctgtatagacccagtcacctccctttctgcctcttggaaacaacagtcagactca  
cctgtacctgagcagtggtccagtggtggcagctactacataactggttccaggaga  
agccatggagcaatccctgggtatctcctgtactactcaggctcagatgagcaccagggtc  
ctgggtatccctagctgttctcctgatccaaggatgcctcagccaaggcagagctccctc  
atctctgggtgcagcctgaggactatactgaccttactgtctaatcagaaaacaataat  
gcttct

[0427]

**서열 번호 325 IGLV5-134 (P)**

>IGLV5-134\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 cagcctgtgtgacccagccgccccctccctctctgcatccctgggaacaacagccagactc  
 accctgacccatgagccagcagctgacgctgggccaatgctggtaaccagcatgcaagagg  
 cctcctgagtaacctgctgatggctactgagactcaccagggccctgggtccccagccct  
 ctctctcggctccaaaggacacctggccaatgcagggtcctctgctcatctcgggtcgca  
 gcttgagaatgaggtgactgtcactgtgtctacagaccatggcagtgggaaacagctccca  
 atact

**서열 번호 326 IGLV5-134-1 (P)**

>IGLV5-134-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 taaaaacaaaccaaaccaaaccaaaccaaaacaaaacaaaacaaaataaacagccagattc  
 accctgctccctgagcagtggttcaagtgtgggtggctataaacacactggtaaccagcaga  
 gccagggagccctccctgttacctcctgtactactcagaaatcagataaacaccatgg  
 ctccgggatcaaccagctgctccctggcccatatggacacctcgccaatgcagggtcct  
 gctcatcctgggtgcagcctgaggacgaggtgactactactcggtatatactccacag  
 cagtgaggagcagctactcttacc

**서열 번호 327 IGLV5-135-1 (P)**

>IGLV5-135-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 aagcctgtgtgacccagccgccccctccctctctgcatccctgggaacaacagccagactca  
 cctgacccctgagcagcggctggagtgggtggctataggctgggtccagcagccagggaagc  
 cctcctgagtaacctgctgatggctactgagactcaccaggctatgggtgcccagcatct  
 tctcctggctccaaaggacacctcgcccaatgcagggtcctctgctcatctcgggtcgagc  
 ctgaggtcgaggtgactgtcactgtgtctacagaccatggcagtgaggagcagctccgat  
 ac

**서열 번호 328 IGLV5-137-1 (P)**

>IGLV5-137-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 cagcctgtgtgacccagctcgctctccctcttgacatcttgggaacaacagctcagactca  
 cctgtacctgaaacagtggtccagtggtggcagctattacatcaactggttccagtata  
 agccatggagctctccctagtatcaacctgtactactacttagactcagataagcaccagg  
 gctctgggttccccagctgcttctcctgatccaaaggatgctcagtcattggaggggcacc  
 ctcatctctgggtcgagcctgaggactagactgaccttcaagtctaatacagaacaata  
 atgcttct

**서열 번호 329 IGLV5-137-2 (P)**

>IGLV5-137-2\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 ctgctgtgtgacccagccgccccctccctctctgcatccctgggatacaacagccagactc  
 accctgacacatgagcagtggtgctgacgctgggccaatgctgggtccagcagccaggagg  
 cctcctgtgtacctgctgatggctactgagactcaccagggcccccagtgctccccagcca  
 ctactctggtttcaaaagacacctcgcccaatgcaggctcactcagatagctgcgaattca  
 tacaacaagggtcctcatggggactcatgggcaccccttcagattttcctgctgcatga  
 acag

**서열 번호 330 IGLV5-138-1 (P)**

>IGLV5-138-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 cagggatggccagctgttccccacacctccctctgcatctccctgggaacaacagccagact  
 cacatgaacccatgagcagtggttccattgttggtggctgtacataatctggttccaaaca  
 gaagccagggtggtcccttccccccatctcctgagtttctactcagactcagataagc  
 accagggtcaaaatccccagccctgttctggatctgaagacacctcagccaaagcagcg  
 cctctgctcatctctgggtgcagggtgaggataagaatgactcttactctacaatctgg

**서열 번호 331 IGLV5-139-1 (P)**

>IGLV5-139-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | PIV- 영역 |  
 caaccttggggaaccagtgccccctccctctctgcatctccctgggaacaacagttagactca  
 tctgacccagagcagtggtggcccggtgttggtgagctactacaaactggttccagcaga  
 agccacggagccctcccgactacctcctgtactactctcagactcagatgagcaccagg  
 gctctgggactcgagccaattccctgatccaaggatgctcaggaagcagggtccc  
 tcatctctgggtcagcctgaggactagactgaccttcaactgtctaatacagaacaata  
 atgcttcttaccagt

[0428]



**서열 번호 332 IGLV5-145 (P)**

>IGLV5-145\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgtgacccagccgcctccctctctgcatccctgggaaccaacattcagactc  
 acctgcacccctgagcagcagctgcagcgggtggccatatgctggttccagcatgcaagagg  
 cctcctgagtaacctactgagtggtctactgagactcaccagggccctgggtccccagcct  
 cttctccggctccaaggacacottggccaatgcagggctcctgctcatctctgggtgca  
 gcctggaaatgaggctgactgtcactgtgctacagacccatggcagtgagggaacagctccca  
 atact

**서열 번호 333 IGLV5-145-1 (P)**

>IGLV5-145-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caggctgtgacgacacactcctccttctctctgcacctttgggatcatcaaccagactc  
 acctgcatccttcccagggcctgaatgttgccaggtactgaacatactggcaaggagaa  
 tcaaggaggcatcaggagttccctcagatccagataagtgcaggggcacgggttctcag  
 ccacttctatggatctaataatgatgcctcaggcaatgcaggtctcctgctcatgtctgggt  
 gcagcctgaggagcaggctgactatgactatgctgcacattgtgggtgggagcagctcc  
 cgatact

**서열 번호 334 IGLV5-146-1 (P)**

>IGLV5-146-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 aagcctgtgtgacccagccgccttctctctgcatccctgggaaccaacagccagactca  
 cctgcacccctgagcagcggctggagtggtggtataggtgggtccagcagccaggagc  
 ctccctgagtagctgtgctggtctactgagactcaccaggctatgggggtcccagcatat  
 tctctgggtccaaaggaaacctcggccaatgcagggctcctgctcatctctgggtgcagc  
 ctgaggtcgaggctgactgtcactgtgctacagacccatggcagtgaggagcagctcccgat  
 act

**서열 번호 335 IGLV5-148 (P)**

>IGLV5-148\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagactgtggtcaaccaaggatccatcactctcagtgcttccaggagggaagtcacattc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagctctttaaagtaactacccagctggtaccagcag  
 acccatggccgggtcctcactgcttatctacagcacaagcagctgccccccgggggtc  
 cctgatcgcttctctggatccatctctgggaacaaagttgcctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggatgagactattattgttcaactgcgtatgggtagtacattta

**서열 번호 336 IGLV5-148-1 (P)**

>IGLV5-148-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgtcaacccagtcgcctcctcttgacatctttgggaaccaacagtcagactca  
 cctgtacogtgaaacagtggtccagttattggcagctattacatcaactgggtccaggaga  
 agccatggagctctccctgggtatcacctatactactctcttagactcagataagcaccagg  
 gctctgggggtcccagctgcttctcctgatccaaggatgcctcagtcattggagggcacc  
 ctcatctctgggtgcagcctgaggactagactgaccttcactgtctaatcagaacaat  
 aatgcttct

**서열 번호 337 IGLV5-148-2 (P)**

>IGLV5-148-2\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 ctgcctgtgtgacccagccgcctccctctctgcatccctgggatcaacagccagactc  
 acctgcacactgagcagtggtgcagcggtagccatatgctgggtccagcagccaggagg  
 cctcctgggtacotgctgagtggtctactgagactcaccagggccccagtgctccagcca  
 ctactctggatgcaagacacctcggccaatgcagggt

**서열 번호 338 IGLV5-149-1 (P)**

>IGLV5-149-1\*01 | **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagggtatggccagctgttccccacctccctctgcatctccagggaaccaagccagact  
 cacatgaacctgagcagtggtcttcatgttgccggcgtgctacatactggttccaaca  
 gaagccagggtgctcccttcccccatatctcctgagtttctactcagactcagataagc  
 accaggggtcaaaatccccagccctgttctggatctgaaagacacctcagccaaagcagcg  
 cctctgctcatctctgggtgcaggggtgaggataagaatgactcttactctacaactctgg

**서열 번호 339 IGLV5-150-2 (P)**

>IGLV5-150-2\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caaccttggcgaccagcgcaactccctctgcatctctgggaacaacagtttagactcatc  
 tgacccagagcagtggtggcccgagtggtggcagctactcaaacactgggtccagcagaag  
 ccacggagccctcccggtactctctgtactactctcagactcagatgagcaccagggc  
 tctggggaccgcaagcactctctctgactccaaggatgactcaggaaaggcagggtccct  
 catctctgggctacagcctgaggactagactgacctcactgtctaatcagaacaataa  
 tgcttct

**서열 번호 340 IGLV5-154-1 (P)**

>IGLV5-154-1\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgatgaccagctgtctctccctctctgcatccctggaaacaacaccagacac  
 aactgcacctgagcagtggtctcagaataaacagctgtgtaataagttgattccagcag  
 aagtcaaggagccctccctgggtgtctctgtactattactcagactcaagtatacatttg  
 ggctctgaggttccacagctgctctctgtgactccaagacaaggccaccccactcagta  
 gaccatccctgggtgggtctagagctccagcccaactggaggctgatgcacaattgcag  
 c

**서열 번호 341 IGLV5-155-1 (P)**

>IGLV5-155-1\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgctaaaccagtcgctctccctcttgacatctttggaaacaacagtcagactca  
 cctgtacgtgaaacagtggtccagtggtggcagctattacataactgggtccagata  
 agccatggagctctccctagtagtccctgtactactacttagactcagataagcaccagg  
 gctctgggtgggtccacagctgctctctctgactccaaggatgcctcagtcattggagggaac  
 ctcatctcggggtgagcctgaggactagactgacctcactgtctaatcagaacaata  
 aatgcttctaacagtga

**서열 번호 342 IGLV5-157-1 (P)**

>IGLV5-157-1\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 ccacgccccttctctctgcatccctgggaacaacagccagactcacctgcacctgag  
 cagcggtagagtggtggctataggctggttccagcagccaggaaacctcctgagtaact  
 gctgatggtctactgagactccacagggtatgggtccccagcatctctctggctccaa  
 ggacacctcgcccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgcagcctgaggtcgaggtc  
 tgactgtcactgtgctacagaccatggcagtgaggagcagctccgata

**서열 번호 343 IGLV5-158-1 (P)**

>IGLV5-158-1\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 ataacagccagattccactgctccctgagcagtggttcagtggtgggtggtataacaca  
 ctgggtaccagcagaaagccaggagccctccctgttacctctgtactactactcagaatc  
 agataaacaccatggctccgggtacccagctgcttccctggccctatggacacctcgga  
 caatgcagggtcctgctcatctcagggtgcagcctgaggacgaggtgactactactg  
 cggatactccacagcagtgaggagcagctactcttacc

**서열 번호 344 IGLV5-158-2 (P)**

>IGLV5-158-2\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 caggctgtgacgacacactcctctctctctgcatccctgggatacatcaaccagactc  
 acctgcactcctccacgggctgaatgttgccaggtactgaacatactggacaaggagaa  
 tcaaggaggcatcaggagttccctcagatccagataaagtgcacagggcacgggttctcag  
 ccactctatggatctaataatgatgcctcaggcaatgcagggttccctgctcatgtctgggt  
 gcagcctgaggacgaggtgactatgactatgctgcacattgtgggtgggagcagctcc  
 cgatact

**서열 번호 345 IGLV5-158-3 (P)**

>IGLV5-158-3\*01 | **케니스 루프스 패밀리아리스\_복서** | P|V- 영역 |  
 cagcctgtgctgaccagccgcccctccctctctgcatccctgggaacaacattcagactc  
 acctgcacctgagcagcagctgcagcgttggtgccaatagctgggtccagcatgcaaggag  
 cctcctgagtaactactgatggtctactgagactccacaggccctgggtccccagcct  
 ctctctgggtccaaggacaccttggccaatgcagggtcctgctcatctctgggtgca  
 goctgagaatgaggtgactgtcaatgtgtctacagaccatggcagtgggaaacagctccca  
 tact

[0430]

서열 번호 353 IGLV7-90-2 (P)  
 >IGLV7-90-2\*01 | 케니스 루프스 파일리리우스\_복사 | F1V- 영역 |  
 cagactgtggtggcgaaggagcctctatgcccatccccaggaggagcagtcactctca  
 cctatccctccagcagcagcagcatctatctatggatctagtagcatctggccaaagtc  
 aggtcatttatttataataaaaaaataataatcatagacctccactcattcttcaggc

tcccatcttgggggcaaatctgactggattgtccctagtgccagcctgaggatgaggc  
tgagtagccgctggggtacactatgggtgtgtgg

**서열 번호 354 IGLV7-120-1 (P)**

>IGLV7-120-1\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccagagccctctatggccatctcccaggaggacagtcactctca  
cctatccctccagcacaggacactatctatactggatctagtagcactatggcoagttct  
aggctactttattataataaaaacaataaactcatagacctccactctttctcaggc  
tcccatcttgggggcaaatctgactggattgtccctagtgccagcctgaggatgaggc  
tgagtagccgctggggtacactatgggtgtgtgg

**서열 번호 355 IGLV8-36 (F)**

>IGLV8-36\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccagagccctcactctcagtgctctctgggaggggacagtcacccctc  
acatgtggcctcagctcgggtcagttctctacaagtaactaccccaactggteccagcag  
acccagggcgagctcctcgcaagattatctacaacacaaacagccgcccctctggggtc  
cctaactcgcttcaotggatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggacgaggctgactactactgtgctctgggattaaagtagtagtagtta

**서열 번호 356 IGLV8-39 (F)**

>IGLV8-39\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccagagccctcactctcagtgctctccaggaggggacagtcacactc  
acatgtggcctcagctcgggtcagttctctacaagtaaccacccctagctggtaaccagcag  
acccaggggaaggctcctcgcatgcttatctacaacacaaacagccgcccctctggggtc  
cctaattgcttctctggatccatctctgggaacaaagccctccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggacgaggctgactattactgtttattgtatatgggtagtagtaacattta

**서열 번호 357 IGLV8-40 (P)**

>IGLV8-40\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccagagccctcactctcagtgctctccaggaggggacagtcacactc  
acatgtggcctcagctcgggtcagttctctacaagtaactaccccaactggtttcagcag  
acccagggcggggtcctcagaacagttatctacaacacaaacagctgcccctctggggtc  
cctaactcgcttctcagtgatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggatgaggctgactcctgctgtgctgaatatcaaagcagtgaggagcagctac  
acttaacc

**서열 번호 358 IGLV8-43 (P)**

>IGLV8-43\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccaggaaccatcactctcagtgctctccatgaggggacagtcacactc  
acatgtggcctcagctcgggtcagttctctacaagtaactaccccaactggtaaccagcag  
acccagggcggggtcctcagagggttatctacaacacaaacagccgcccctctggggtc  
cctgatcgcttctctggatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacagctgcc  
cagcctgaggacgaggctgactattactgttcattgtatatgggtagtagtaacatttg

**서열 번호 359 IGLV8-60 (P)**

>IGLV8-60\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgatcaccagatcacatcactctcagtgctctccaggaggggacagtcacactc  
acatgtggcctcagctcgggtcagttctctacaagtaactaccccaactggtaaccagcag  
acccagggcggggtcctcgcatgcttatctacagcacaaacagccaccccctctggggtc  
cctaattgcttctcactagatccatctctgggaagaaagctgcccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggatgagactattattgttctactaatatgggtagtagcatgta

**서열 번호 360 IGLV8-71 (P)**

>IGLV8-71\*01 | **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복사** | F|V-영역 |  
cagactgtgggtgacccagagccctcactgtcagtgctctagaggaggggacagtcacactc  
acttggcctcagctcgggtcagttcactacaataataccccagctgggtcccagcaga  
ccccagggcaggctcctcgcatgattatctatgacacaaacagccgcccctctggggtcc  
ctgatcgcttctctggatccatctctgggaacaaagctgcccctcaccatcacaggagccc  
atcctgaggatgagactgactactactgtgttatatacaacatggcagtgaggagcagctca  
cttaacc

[0432]



**서열 번호 361 IGLV8-74-I (ORF)**

>IGLV8-74-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
 cagattgtggtgacccaggagccatcactgtcagtgctccaggagggaacagttacactc  
 acatgtggcctaaagctctgggtcagtcactataagtaactacccctgattggtaccagcag  
 actccaggcaggtctcctcgcatgcttatctacaacacaaaacccgccctctggggtc  
 cctaatcacttctctggatccatctctgggaacaaagccgccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggatgaggcttactactactgtgctgtgtatcaaggcagtgaggagcagctac  
 acttacc

**서열 번호 362 IGLV8-76-I (P)**

>IGLV8-76-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtgacccaggatccatcactctcagtgctccaggagggaacagtcacactc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtcctacaagtaactacccggctggtaaccagcag  
 aaccaagtgaagctccttgcatgcttatctacagcacaaaacagctacccctctggggtt  
 cctaatgcttctcagtgatccatctctgggaagaaagctgccctcaccatcacaggagac  
 cagcctgaggatgagactattattgttctcagtcataatgggtagtagtaactta

**서열 번호 363 IGLV8-88-4 (P)**

>IGLV8-88-4\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtggtcaggagtcactcagtcctcagtgctccaggagggaacagtcacactc  
 acttgtggcctcagctctgggtcagtgactacaagtaactacacagctggtaaccagcgg  
 aaccaaggccggtctcctcacatgcttatctatgacacaagcagccgtccttctgaggtc  
 ctgatcgcttccctgggtccatctctgggaacaaagctgccctcactgtcagaggagccc  
 agcctgaggacgaggctgactactactgtggcatgcatgatgtcagtgagggaattaca  
 attacc

**서열 번호 364 IGLV8-89-3 (P)**

>IGLV8-89-3\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagattgtggtggccaggaggcatgtgtcagtgctccaggagggaagagtcacactca  
 ctgtgtggcctcagctctgggtcagtcactacaagtaactaccccaactgggtccagcaga  
 cccagggggggtcctcgggaacgattatctacagcaacaaagactgccctctggggtcc  
 ctgactgcttctctagatccatctctgggaacaaagccgccctcacatcacaggagccc  
 agtctgaggacgaggctattactgttttacacgacatggtagtgaggagctgtacactta  
 cc

**서열 번호 365 IGLV8-90 (P)**

>IGLV8-90\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtgacccaggagccatcactctcagtgctccaggagggaacagtcacactc  
 acttgtggcctcagctctgggtcagtcctacaggtaacaaacctggctggtaaccagcac  
 acccaggccaggctcctcgaggattatctatgacacaagcagccgccctctctggggtc  
 cctgatcgcttctctggatccatctctgagaacaaaactgccctcaccatcacagaagcc  
 caacctgaggatgaggctgactacatcatatagtggtgggtgctta

**서열 번호 366 IGLV8-90-I (P)**

>IGLV8-90-1\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagattgtggtgacccaggaggcatcgttgttagtgctcctggagggaatagtcacactc  
 acttgtggcctcagctctggatcaatcactacaagtaactaccccaactggctccagcag  
 acccaggggcgggtcctcgcagatgatctatggcacaaaagccgccctctggggtcc  
 ctgatcgcttctcttagatccatctctgggaacaaagccgccctcaccatcacaggagccc  
 agtctgaggatgaggctgactattactgttttacacgaatggcagtgaggagcagctaca  
 attacc

**서열 번호 367 IGLV8-90-3 (P)**

>IGLV8-90-3\*01| **캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtgacccaggagtcactcagtcctcagtgctccaggagggaacagtcacactc  
 ccttgtggcctcagctctgggtcactgaactacaagtaacactacaccagctggtaaccagc  
 agacccaaggccagctcctcgcatgcttctgtctatgacacaagcagctgtccctctgagg  
 ttctctgatcacttctctggatccatttctgggaacaaagccacctcaccatcacaggag  
 cccagcctgaggacgaggctgactactactgtggcatgcatgatgtcagtgaggagcagct  
 aaaattacc

[0433]

**서열 번호 368 IGLV8-90-4 (P)**

>IGLV8-90-4\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 catatttttggtgactcaggagccatcactgtcagtgctccatgagggaagtcacactc  
 acttgtggcctcagctctgggtcagtcactacaagtaactaccccaggtatadccagcaga  
 acccaggcaaggctcctagcacagttatctacaacaaaacagctgcccctctgggggtcc  
 atggtcgattctctggatccatctctggaagcaaacgccccttcacatcacaggagccc  
 agcctgagggttgaggctgactactactgtgtacagaacatggcctcctcacatgggaaca  
 gcctcactcac

**서열 번호 369 IGLV8-92-1 (P)**

> IGLV8-92-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagactgtggtcacccaggatccgtcactctcagtgctccaggagggaagtcacattc  
 acatgtggcctcagctctgggttaagttctacaagaaactaccccagctggtaaccagcag  
 acccaaggccaggctccttgcatgcttattctacagcacagcagacccctctgggggtc  
 ctgategcttctctggatccatctctgggaacaaagtgcgcctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggataagactattattgttccactgcattatgggtagtacattta

**서열 번호 370 IGLV8-93 (F)**

>IGLV8-93\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagactgtggttaaccaggagccatcactctcagtgctccaggagggaagtcacactc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtcctctacaagtaattacccctggctggtaaccagcag  
 acccaaggccgggtcctcgcacgattatctacaacacaaagcagccgcctctgggggtc  
 cctaatcgcttctctggatccatctctgggaacaaagccgcctcaccatcacaggagcc  
 cagcccgaggatgaggctgactattactgttccctgtatagggtagttacactga

**서열 번호 371 IGLV8-99 (F)**

>IGLV8-99\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagactgtggtcacccagaaagccatcactctcagtgctccaggagggaagtcacactc  
 atatgtggcctcagctctgggtcagtcctctacaagtaattacccctggctggtaaccagcag  
 acccaaggccgggttctcgcacaattatctacagcacaaagcagccgcctctgggggtc  
 cctaatcgcttccctggatccatctctgggaacaaagccgcctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacgaggctgactattactgttccctgtatagggtagttacactga

**서열 번호 372 IGLV8-102 (ORF)**

>IGLV8-102\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V-영역|  
 cagattgttagtgacccaggaaaccatcactgtctccaggagggaagtcactcacttgt  
 ggccctcagctctgggtcagtcactacaagtaactactccagctggtaccagcagaccca  
 gggggggctcctcgacgattatctacaacactaacagccacccctctggagtcctgat  
 cgcttctctggatccatctctgggaacaaagcggcgctcaccatcacaggagccagcct  
 gaggaagaggctgactactactgtgttacagaacatggtagtgggagcagcttcacttac

**서열 번호 373 IGLV8-108 (F)**

>IGLV8-108\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagactgtggtgactcaggagtcactcagtgctccaggagggaagtcacactc  
 acgtgtgacccctcagctctgggtcagtgactacaagtaacaaacccagctggtaaccagcag  
 acccaaggccgagctcctcgcagcttattctatgacacaaagcagctgtccctcggagggtc  
 cctgategcttctctggatccatttctgggaacacagctgcgcctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacaaggctgactactactgttagtatgcatgatgtcagtgaggagcagctac  
 aattacc

**서열 번호 374 IGLV8-113 (P)**

>IGLV8-113\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagactgtggtcacccaggagccatcactctcagtgctccaggagggaagtcacactc  
 acatgtggcctcagttctgggtcagtcactataagtaactaccccagctgggtcccagcag  
 acccagggaaggctcctcacacaaatctacaggacaacacagctgacccctctgggggtc  
 cctgategcttctctggatccatctctgggaacaaagccgcctcagcatcacagtcgccc  
 cagcctgaggacgaggctgactattactgttccattgtatagggtagtaacattta

**서열 번호 375 IGLV8-113-3 (P)**

>IGLV8-113-3\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V-영역|  
 cagattgtggtgacccaggagccatcactctcagtgctcagaggagggaagtcacactc

[0434]

aactgtggcctcagctctgagtcactacactacccagctgatccagcagaccc  
cagggcaggctcctcacacaattatctatgacaaaaacagccgcccctctggggtccctg  
atcacttctcaggatccatctgtgggaacaaagccacccctcaccatcacagggaacccagc  
ctgaggacaaggctgactactactgtggtatccaacatggcagtagggaggagcctcatta  
acc

**서열 번호 376 IGLV8-117 (P)**

>IGLV8-117\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagactgttggtgactcaggagtcactcagtcctcagtgctccaggagggaacagtaaacactc  
acgtgtagcctcagctctgggtcagtgactacaagtaagtaactccagctgggaccagtaga  
cccaaggccgactctcctcgcatgcttatctatgacacaaagcagccgctccctctgaggtcc  
ctgatcgcttctctggatccatctccgggaacaaagctgcccctcaccatcacaggagccc  
agcctgaggacgaggctgactactactgtggtatgcatgatgtcagtgaggaggattaca  
attacc

**서열 번호 377 IGLV8-118-3 (P)**

>IGLV8-118-3\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagattgtggtggccaggaggcattgtgtcagtgctcctctggaggagagtcacactca  
cttgtggcctcagctctgggtcagtcactacaagtaaacaccccaactgggtccagcaga  
cccaaggccgggtcctcggcacgattatgtacagcacaagactgcccctctgggtcc  
ctgatgtcttctctagatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagccc  
agctctgaggacgagggtattactgttttacacgacatggtagtggagctgctacacta  
cc

**서열 번호 378 IGLV8-119 (P)**

>IGLV8-119\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagactgttggtgaacccaggagccatcactctcagtgctccaggagggaacagtcacactc  
acttgtggcctcagctctgggtcagtcctctacaggtacaaaacctggctggtaaccagcac  
acccaggccaggctcctcgcaggattatctatgacacaaagcagccgcccctctgggtcc  
cctgatcgcttctctggatccatctctgagaacaaagctgcccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggatgaggctgcctaccactgttcgctgtatatgagtggtggtgctta

**서열 번호 379 IGLV8-120 (P)**

>IGLV8-120\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagattgtggtgacccaggaggcatcggtgtcagtgctcctctggagggaatagtcacactc  
acttgtggcctcagctctgggtcactcactacaagtaactaccccaactgggtccagcag  
acccaggccgggtcctcgcagatgatctatggcacaaaaagccgcccctctgggtcc  
ctgatcgcttctctgtagatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagccc  
agctctgaggatgaggctgactattactgttttacacgacatggcagtgaggagcagctaca  
attacc

**서열 번호 380 IGLV8-121 (P)**

>IGLV8-121\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagactgttggtgaacccaggagtcactcagtcctcagtgctccagtcgggaacagtcacactc  
acttgtggcctcagctctgggtcactgactacaagtaactacccagctggtaaccagcag  
acccaggccagctcctcgcagatgcttctatgacacaaagcagctgcccctctgaagtcc  
cctgatcacttctctggatccattctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
cagcctgaggacgaggctgactactactgtggtatgcatgatgtcagtgaggagcagctaa  
attacc

**서열 번호 381 IGLV8-121-1 (P)**

>IGLV8-121-1\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
catattttggtgactcaggagccatcactgtcagtgctcctcagtgagggaacagtcacactc  
acttgtggcctcagctctgggtcagtcactacaagtaactacccaggtataccagcaga  
acccaggcaaggctcctagcacagtattctacacaaaaacagctgcccctctgggtcc  
atggctcgattctctggatccatctctgggaacaaagccgcccctcacaatcacaggagccc  
agcctgagggtgaggctgactactactgtgttacagacatggctcct

**서열 번호 382 IGLV8-124 (P)**

>IGLV8-124\*01| **케니스 루프스 파일리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
cagactgtggtcaaccaggatccgtcactctcagtgctccaggagggaacagtcacattc

[0435]

acatgtggcctcagctctgggtaagtctctgcaagaaactacccagctggtagcagcag  
 acccaaggccaggtcctctgcatgcttatctacagcaacaagcagccgctctctggggtc  
 cctgatcgctctctctggatccatctctgggaacaaagctgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggatgagactattattgttcaactgcatatgggtagtacattta

**서열 번호 383 IGLV8-128 (F)**  
 >IGLV8-128\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggagccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacactc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaattaccctggctggtagcagcag  
 accctaggccgggctcctcgacgattatctacagaaacaagcagccgcccctctggggtc  
 cctaactcgctctctggatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacgaggtgactattactgttccttgatatgggtagttacactga

**서열 번호 384 IGLV8-137 (P)**  
 >IGLV8-137\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggatccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacattc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaactacccagctggtagcagcag  
 accatggccgggctcctcgcatgcttatctacagcaacaaggagctgccccccggggtc  
 cctgatcgctctctggatccatctctgggaacaaagttgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggatgagactattattgttcaactgtgtatgggtagtacattta

**서열 번호 385 IGLV8-142 (F)**  
 >IGLV8-142\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggagccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacactc  
 atatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaattaccctggctggtagcagcag  
 acccaaggccgggctctctcgcaaatatctacagcaacaagcagccgcccctctggggtc  
 cctaactcgctctcagtgatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacgaggtgactattactgttccttgatatgggtagttacactga

**서열 번호 386 IGLV8-150-1 (ORF)**  
 >IGLV8-150-1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |ORF|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggagccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacactc  
 actgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaactacccagctggtagcagcag  
 acccaaggccaggctcctagcacgttatctacaacacaacagcgcgcccctctgggtgc  
 cctgatcactctctggatccgtctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacgaggtgatgactactctgttgacaaacatgtcagtgaggagacgttc  
 actacc

**서열 번호 387 IGLV8-153 (F)**  
 >IGLV8-153\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggagccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacactc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaattaccctggctggtagcagcag  
 acccaaggccgggctcctcgacgattatctacaacacaagcagccgcccctctggggtc  
 cctaactcgctctctggatccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcccgaggatgaggtgactattactgttccttgatatcgggtagttacactga

**서열 번호 388 IGLV8-156 (P)**  
 >IGLV8-156\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |P|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggatccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacattc  
 acatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaactacccagctggtagcagcag  
 acccaaggccgggctcctcgcatgcttatctacagcaacaagcagctgccccccggggtc  
 cctgatcgctctctggatccatctctgggaacaaagttgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggatgagactattattgttcaactgtgtatgggtagtacattta

**서열 번호 389 IGLV8-161 (F)**  
 >IGLV8-161\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|V- 영역 |  
 cagactgtggtaacccaggagccatcactctcagtgctctccaggagggaacagtcacactc  
 atatgtggcctcagctctgggtcagtgctctacaagtaattaccctggctggtagcagcag  
 acccaaggccgggctctctcgcaaatatctacagcaacaagcagccgcccctctggggtc  
 cctaactcgctcctcggtccatctctgggaacaaagccgcccctcaccatcacaggagcc  
 cagcctgaggacgaggtgactattactgttccttgatatcgggtagttacactga

## 생식 계열 Jλ 서열

**서열 번호 390 IGLJ1 (F)**  
 >IGLJ1\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 ttgggtattcgggtgaagggaacccagctgaccgtcctcg

**서열 번호 391 IGLJ2 (F)**  
 >IGLJ2\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tatgggtattcggcagagggaacccagctgaccatcctcg

**서열 번호 392 IGLJ3 (F)**  
 >IGLJ3\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tagtggtgtcggcggagggaacccatctgaccgtcctcg

**서열 번호 393 IGLJ4 (F)**  
 >IGLJ4\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 ttacgtgttcggctcaggaaaccaactgaccgtccttg

**서열 번호 394 IGLJ5 (F)**  
 >IGLJ5\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tattgtgttcggcggagggaacccatctgaccgtcctcg

**서열 번호 395 IGLJ6 (F)**  
 >IGLJ6\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tgggtgtgttcggcggagggaacccacctgaccgtcctcg

**서열 번호 396 IGLJ7 (F)**  
 >IGLJ7\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tgetgtgttcggcggagggaacccacctgaccgtcctcg

**서열 번호 397 IGLJ8 (F)**  
 >IGLJ8\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 tgetgtgttcggcggagggaacccacctgaccgtcctcg

**서열 번호 398 IGLJ9 (F)**  
 >IGLJ9\*01| **케니스 루프스 파밀리아리스\_복서** |F|J- 영역 |  
 ttacgtgttcggctcaggaaaccaactgaccgtccttg

[0436]

[0437]



[0438]

# 표 4 개과 동물 불변 영역 유전자

## IGHC 서열

기능성은 괄호 사이에 [F] 및 [P]와 같이 보이되, 승인 번호(밑줄 표시)는 재정렬된 게놈 DNA 또는 cDNA 를 지칭하며, 대응 생식계열 유전자는 아직 단리되지 않음.

## 서열번호 399 IGHA (F)

```
>IGHA*01|캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|F|CH1|
nagtcacaaaccagcccccagtggtgttcccgctgagcctctgccaccaggagtcagaaggg
tacgtgggtcatcggtgctgctggtgcagggtattcttccaccggagcctgtgaacgtgacc
tggaatgcccggcaaggacagcacatctgtcaagaacttccccccatgaaggctgtctacc
ggaagcctatacaccatgagcagccagttgacctgccagccgcccagtgccctgatgac
tcgtctgtgaaatgccaaagtgcagcatgcttccagccccagcaaggcagtgctgtgtccc
tgcaaaa
```

[0439]

```
서열번호: 400
>IGHA*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|F|H-CH2|
gataactgtcatccgtgtcctcatccaagtccctcgtgcaatgagccccgcctgtcacta
cagaagccagccctcgaggatctgcttttaggtccaatgccagcctcacatgcacactg
agtggcctgaaagaccaccaagggtgccaccttccctggaaacccctccaaagggaaggaa
cccatccagaagaatcctgagcgtgactcctgtggctgtctacagtgtgtccagtgtccta
ccaggtgtgtctgatccatggaaccatggggacaccttctcctgcacagccaccaccct
gaatccaagagcccgatcactgtcagcatcaccaaaaccaca
서열번호: 401
```

```
>IGHA*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|F|CH3-CHS|
gagcacatcccgccccaggtccacctgctgccgccgcccgtcggaagagctggccctcaat
gagctggtgacactgacgtgcttggtaggggcttcaaaccaaaagatgtgctcgtacga
tggtgcgaagggaacccaggagctaccccaagagaagtacttgacctgggagccccctgaag
gagcctgaccagaccaacatgtttgccgtgaccagcatgctgaggggtgacagccgaagac
tggaagcagggggagaagtctcctcgtcatggtggggccacgaggctctgcccatgtccttc
accagaagaccatcgaccgctggtgggtaaacccaccacgtcaacgtgtctgtgtgtc
atggcagaggtggacggcatctgtctac
서열번호: 402
```

```
>IGHA*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|F|M|
gactcacagtgtcttgcagggttacccgggagccacttccctggctggtgtggacctgtcg
caggaggacctggaggaggtatgccccaggagccagcctgtggcccactacgtcacctt
ctcacctcttctcactgagtccttctacagcacagcactgactgtgacaagcgtgcgg
ggcccaactgacagcagagagggccccccagtac
```

[0440]

## IGHD (ORF)

```
서열번호: 403
>|IGHD*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|ORF|CH1|
gaatcgtcacttctgtctcccttgggtctcaggatgtaagggtccccaaaaatggtagggac
ataacctggcctgtcttgcaaaaggaccttccctagattctgtgcgggtcacgacaggc
ccagagtcacagggccagatggaaaagaccacactgaagatgctaagataccggaccac
actcaggtgtctctcctgtccacccctggaaaccagcctgcactactgcgaagccatc
aggaaaataacaaagagaagctgaagaaagccatccactggcca
서열번호: 404
```

```
>IGHD*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|ORF|H1|
gcatcctgggaaactgtatctccctgttgactcatgcgccatccccgacccaggaccac
acccaagccccagcatggccagggtctca
서열번호: 405
```

```
>IGHD*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|ORF|H2|
gtgcctccaccagccacaccagacgcaagcccaggagccaggatgccagtggaacac
atcctcaga
서열번호: 406
```

```
>IGHD*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|ORF|CH2|
gagtgttggaaccacccccctccagcctctacatgctgcgcctccctgcgggga
ccatggctccagggaagctgctttcacctgcctggtggtgggagatgacctcagaag
gcccacctgtcctgggaggtagccggggcgccccccagcaggctgtggaggagaggcca
ctgcaggagcatgagaatggtcccagagctggagcagccgctgtgttgcctatcc
ctgtgggctcaggagccaacatcacctgcacgtgagcctccccagcatgcttcccag
gtggtgtccgcagcagccagagagcat
서열번호: 407
```

```
>IGHD*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스_복서|ORF|CH3|
gtgtccagagcaccagcagcctcaatgtccatgccctgacctgcccagagcagcctcc
tggttctgtgaggtgttcggcttctcacccttgacatcctcctcactggatcaag
gaccagattgaggtggaccttcttgggttcgccactgcaccccccatggcccagccgggc
agtggcacgttcagacctggaggtctcctgcgtgtcctcgtccccaggccctcacccg
cccactacagtggtagtgcaggcacaggccctcccggaagctgctcaacaccagctgg
agcctggacagt
```

[0441]

서열번호: 408

>IGHD\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|ORF|M1|  
ggctctgaccatgacccccccagccctcagagccacgacgagagcagcggggactccatg  
gatctggaagatgccagcggactgtggccacggttcgctgccctcttcgctcactctg  
ctctacagcggcttcggtcaccttcctcaaa

서열번호: 409

>IGHD\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|ORF|M2|  
gtgaag

#### IGHE (F)

서열번호: 410

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH1|  
nccaccagccagggacctgtctgtgttccccttggcctcctgctgtaaagacaacatcgcc  
agtacctctgttacactgggctgtctgtgtcacggctatctcccatgtcgacaactgtg  
acctgggacacgggtctctaaataagaatgtcacgaccttccccaccaccttccacgag  
acctacggcctccacagcatcgtcagccaggtgaccgcctcgggcgagtgggcacaacag  
aggttcacctgcagcgtggctcacgctgagtcaccgccaatcaacaagaccttcagt

서열번호: 411

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH2|  
gcatgtgccttaaaacttcattccgcctaccgtgaagctcttccactcctcctgcaacccc  
gtcgggtgataccacacaccaccatccagctcctgtgcctcatctctggctacgtcccaggt  
gacatggaggtcatctggctgggtggatgggcaaaaggctacaaacatatccatacact  
gcacccgggcacaaaggaggggcaacgtgacctctaccacagcgagctcaacatcacccag  
ggcgagtggggtatcccaaaaacctacacctgccaggtcacctatcaaggctttacctt  
aaagatgaggctcgcaagtgtca

서열번호: 412

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH3|  
gagtcggacccccgagggctgagcagctacctgagccaccagcccccttgacctgtat  
gtccacaaggcgcccagatcacctgcctggtagtgacctggccaccatggaaggcatg  
aacctgacctggtagccgggagagcaaaagaaccgtgaacccgggccccttgaacaagaag  
gatcacttcaatgggacgatcacagtcacgtctacctgcccagtgaaacaccaatgactgg  
atcgagggcgagacctactattgcaggggtgaccacccgcacctgcccaggacatcgtg  
cgctccattgccaaggcccct

서열번호: 413

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH4-CHS|  
ggcaagcgtgccccccggatgtgtacttgttcctgccaccggaggaggagcaggggacc  
aaggacagagtcacctcacgtgcctgatccagaacttcttccccgcggacatttcagtg  
caatggctgcgaacgacagccccatccagacagaccagtaaccaccacggggggccac  
aaggctcgggctccaggcctgccttcttcatcttcagccgctggaggttagccgggtg  
gactgggagcagaaaaaacaattcacctgccaaagtgggtgcatgaggcgctgtccggctct  
aggtacctccagaaatgggtgtccaaaacccccggtaaa

서열번호: 414

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|M1|  
gagctccaggagctgtgcgcggatgccactgagagtgaggagctggacgagctgtgggcc  
agcctgctcatcttcatcacctcttctctgctcagcgtgagctacgggccaccagcacc  
ctcttcaag

서열번호: 415

>IGHE\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|M2|  
gtgaagtgggtactgccaccgtcctgcaggagaagccacagggccgccaagactacgcc  
aacatcgtgcggccggcacag

# IGHG1 [F]

서열번호: 416

>AF354264|IGHG1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH1| |  
gctccaccacggccccctcggttttccactggccccagctgcgggtccacttccggc  
tccacgggtggccctggcctgcctggtgtcaggtacttccccgagcctgtaactgtgtcc  
tggaaattccggctccttgaccagcgggtgtgcacaccttcccgctccgtcctgcagtcctca  
gggtcttactccctcagcagcatggtgacagtgcctccagcaggtggcccagcgagacc  
ttcacctgcaacgtggtccaccagccagcaaacactaaagtagacaagcca

서열번호: 417

>IGHG1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |H|  
gtgttcaatgaatgcagatgcactgatacacccccatgcccc  
서열번호: 418

>IGHG1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH2|  
gtccctgaacctctgggaggccttcggtcctcatctttccccgaaacccaaggacatc  
ctcaggattaccggaacacccgaggtcacctgtgtggtgttagatctgggcccgtgaggac  
cctgaggtgcagatcagctggttcgtggatggaaggaggtgcacacagccaagaccag  
tctcgtgagcagcagttcaacggcacctaccgtgtggtcagcgtcctccccattgagcac  
caggactggctcacagggaaggagttaagtgcagagtcaaccacatagacctcccgctc  
cccatcgagaggaccatctctaaggccaga

서열번호: 419

>IGHG1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH3-CHS|  
gggagggcccataagcccagtggtatgtcctgcccacatccccaaaggagttgtcatcc  
agtgcacagtcagcatcacctgcctgataaaagacttctaccacctgacattgatgtg  
gagtgaggagagcaatggacagcaggagcccgagaggaaagcaccgcatgacccgccccag  
ctggacgaggacgggtcctacttctgtacagcaagctctctgtggacaagagccgctgg  
cagcaggggagaccccttcacatgtgcggtgatgcatgaaactctacagaaccactacaca  
gatctatccctctccattctccgggtaaa

# IGHG2 (F)

서열번호: 420

>IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH1|  
nctccaccacggccccctcggttttccactggccccagctgcgggtccacttccggc  
tccacgggtggccctggcctgcctggtgtcaggtacttccccgagcctgtaactgtgtcc  
tggaaattccggctccttgaccagcgggtgtgcacaccttcccgctccgtcctgcagtcctca  
gggtcttactccctcagcagcatggtgacagtgcctccagcaggtggcccagcgagacc  
ttcacctgcaacgtggccccccggccagcaaaactaaagtagacaagcca

서열번호: 421

>|IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|H|  
gtgccccaaagagaaaaatggaaggttcctcgcccacctgattgtcccaaatgcccc  
서열번호: 422

>IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH2|  
gcccctgaaatgctgggaggccttcggtcttcactctttccccgaaacccaaggacacc  
ctcttgattgcccgaacacctgaggtcacatgtgtggtggtgattctggaccagaagac  
cctgaggtgcagatcagctggttcgtggacggttaagcagatgcaaacagccaagactcag  
cctcgtgaggagcagttcaatggcacctaccgtgtggtcagtgctcctccccattgggcac  
caggactggctcaagggggaagcagttcacgtgcaaaagtcaacaacaaagccctcccatcc  
ccgatcgagaggaccatctccaaggccaga

서열번호: 423

>IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|CH3-CHS|  
gggcaggcccatcaaccagtggtatgtcctgcccacatcccgaggaggttgagcaag  
aacacagtcagcttgacatgcctgatcaaaagacttctccacactgacattgatgtggag  
tggcagagcaatggacagcaggagcctgagagcaagtaccgcaagcccgccccagctg  
gacgaggacgggtcctacttctgtacagcaagctctctgtggacaagagccgctggcag  
cggggagacaccttcatatgtgcggtgatgcatgaagctctacacaaccactacacacag  
aatccctctctccattctccgggtaaa

서열번호: 424

>IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|M1|

gagctgatcctggatgacagctgtgctgaggaccaggacggggagctggacgggctgtgg  
accaccatctccatcttcatcacctcttccgtgctcagcgtgtgctacagcgccactgtc  
accctcttcaag

서열번호: 425

>|IGHG2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|M2|  
gtgaagtggatcttctcatcagtggtggagctgaagcgacgattgtccccgactacagg  
aatatgatcgggcagggggcc



# IGHG3 [F]

서열번호: 426

>AF354266|IGHG3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH1|  
gcctccaccacgccccctcggttttccactggccccagctgtgggtcccaatccggc  
tccacgggtggccctggcctgctggtgtcaggctacatccccgagcctgtaactgtgtcc  
tggattccgtctccttgaccagcggtgtgcacaccttcccgctccgtcctgcagtcctca  
gggctctactccctcagcagcatggtgacagtgccctccagcaggtggcccagcgagacc  
ttcacctgcaatgtggcccaccggccaccaactaaagtagacaagcca

서열번호: 427

>IGHG3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |H|  
gtggccaaagaatgaggtgcaagtgttaactgtaacaactgcccattgcccc

서열번호: 428

>IGHG3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH2|  
ggttggtggcctgctgggaggccttcggtcttcatctttccccaaaacccaaggacatc  
ctcgtgactgccccgacacccacagtcactgtgtggtggtggtatctggaccagaaaac  
cctgaggtgcagatcagctggttcgtggatagtaagcaggtgcaaacagccaacacgcag  
cctcgtgaggagcagtcctaattggcacctaccgtgtggtcagtgctcctcccatgtgggcac  
caggactggctttcagggaagcagttcaagtgcaggtaacaacaaaagccctcccatcc  
cccatgtaggagatcatctccaagacccca

서열번호: 429

>IGHG3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH3-CHS|  
gggcaggcccatcagcctaattgtgtatgtcctgcccgcctgcgggatgagatgagcaag  
aatacgggtcaccctgacctgtctggtcaaaagacttcttccacctgagattgatgtggag  
tggcagagcaatggacagcaggagcctgagagcaagtaccgcatgacccgccccagctg  
gatgaagatgggtcctacttctatacagcaagctctccgtggacaagagccgctggcag  
cggggagacaccttcatatgtgcggtgatgatgaagctctacacaaccactacacacag  
atatccctctcccatctcctcggtaaa

# IGHG4 [F]

서열번호: 430

>AF354267|IGHG4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH1|  
gcctccaccacgccccctcggttttccactggccccagctgcccgggtccacttccggc  
tccacgggtggccctggcctgctggtgtcaggctacttccccgagcctgtaactgtgtcc  
tggatttccgggtccttgaccagcggtgtgcacaccttcccgctccgtcctgcagtcctca  
gggctctactccctcagcagcacggtgacagtgccctccagcaggtggcccagcgagacc  
ttcacctgcaacgctggtccacccggccagcaactaaagtagacaagcca

서열번호: 431

>IGHG4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |H|  
gtgccccaaagagtcacctgcaagtgtatatccccatgcccc

서열번호: 432

>IGHG4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH2|  
gtccctgaatcactgggaggccttcggtcttcatctttccccgaaacccaaggacatc  
ctcagattacccgaacacccgagatcacctgtgtggtgttagatctgggcccgtgaggac  
cctgaggtgcagatcagctggttcgtggatggttaaggaggtgcacacagccaagacgcag  
cctcgtgagcagcagttcaacagcacctaccgtgtggtcagcgtcctccccattgagcac  
caggactggctcaccggaaaggagttcaagtgcagagtcacacacataggcctcccgctcc  
cccatcgagaggactatctccaaagccaga

서열번호: 433

>IGHG4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스| (F) |CH3-CHS|

gggcaagcccatcagcccagtggtgtatgtcctgccaccatccccaaaggagttgtcatcc  
agtgcacgggtcacctgacctgcctgatcaaagacttcttccacctgagattgatgtg  
gagtgccagagcaatggacagccggagcccgagagcaagtaccacacgactgcgcccag  
ctggacgaggacgggtcctacttctgtacagcaagctctctgtggacaagagccgctgg  
cagcaggagacaccttcacatgtgcggtgatgatgaagctctacagaaccactacaca  
gatctatccctctcccatctcctcggtaaa



# IGHM (F)

서열번호: 434

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|CH1|

nagagtcacatccccccaacacctctccccctcatcacctgtgagaactccccgtgccgat  
gagaccctcgtggccatgggctgcctggccgggacttccctgcctggctccatcaccttc  
tccctggaagtacgagaacctcagtgcaatcaacaaccaggacattaagaccttcccttca  
gttctgagagagggcaagtatgtggcgacctctcaggtgttccctgccctccgtggacatc  
atccagggttcagacgagatcacatgcaacgtcaagcactccaatgggtgacaaatct  
gtgaacgtgccccatcaca

서열번호: 435

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|CH2|

gggcctgtaccaacgtctccccacgtgactgtcttcatcccccccgcgacgccttctct  
ggcaatggccagcgcaagtcacagctcatctgccaggctgcaggtttcagccccaaagcag  
atttccgtgtcttgggttccgtgatggaaagcagattgagctgtggcttcaacacagggaag  
gcagagggcggaggagaaagagcatgggcctgtgacctacagcatcctcagcatgctgacc  
atcaccgagagtgcttccgtgctcagccagagcgtgttcacctgccacgtggagcacaatggg  
atcatcttccagaagaacgtgtcctccatgtgcacctcc

서열번호: 436

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|CH3|

aatacacccgttggcatcagcatcttcacatccccccctcctttgccagcatcttcaac  
accaagtgcagccaagctgtcctgcctgggtcactgacctggccacttatgacagcctgacc  
atctcctggacccgtcagaatggcgaggctctgaaaacccacaccaacatctctgagagc  
catcccaacaacaccttcagtgccatgggggaagccactgtctcgtggagggaatgggag  
tcaggcgagcagttcacctgcacagtgacccacacagatctgcctcaccgcgtgaagaag  
accatctccaggcccaag

서열번호: 437

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|CH4-CH5|

gatgtcaacaagcacatgccttctgtctactgctcctgccccgagccgggagcagctgagc  
ctgcgggaatcgccctcactcacctgcctgggtgaaaggcttctcacccccagatgtgttc  
gtgcagtggtgtcagaagggccagcccggtgccccctgacagctacgtgaccagcgccccg  
atgccccgagccccagccccggcctctactttgtccacagcatcctgaccgtgagtgag  
gaggactggaatgcccgggagacctacacctgtgtttaggccatgagggcctgccccat  
gtggtgaccgagaggagcgtggacaagtccaccggtaaacccaccttgtacaacgtgtcc  
ctggtcttatctgacacagccagcacctgctac

서열번호: 438

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|M1|

gggggggaggtgagtgccgaggaggaggcttcgagaacctgaataccatggcatccacc  
ttcatcgtcctcttccctcctcagtgcttctacagcaccacagtcactctgttcaag

서열번호: 439

>IGHM\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|M2|

gtgaaa

## IGKC 서열

### 서열번호 440 IGKC (F)

>IGKC\*01| 캐니스 루프스 패밀리아리스\_복서|F|C- 영역|

cggaatgatgcccagccagccgtctatgttccaacctatccagaccaggttacacaca  
ggaaagtgcctctgtgtgtgcttgcgaatagcttctaccccaaagacatcaatgtcaag  
tgaaagtggatggtgtcatccaagacacaggcatccaggaaagtgtcacagagcaggac  
aaggacagtacctacagcctcagcagcacccctgacgatgtccagtactgagtacctaagt  
catgagttgtactcctgtgagatcactcacaagagcctgcctccaccctcatcaagagc  
ttccaaaggagcgagtggtcagagagtgaggac

## IGLC 서열

[F], 유전자(서열 내 캡으로 말미암는 3' 부분 유전자)의 가용 서열에 대해 정의된 기능성

### 서열번호. 441 IGLC1 (F)

>IGLC1\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaagtcctcccccttggtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
 gccaaacaaggctacccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagtggtgctgaaagtg  
 gcttggaaaggcagatggcagcaccatcatccaggcggtggaaccaccaagccctccaag  
 cagagcaacaacaagtagacggccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
 tctcacagcagcttcagctgcctgggtcacgcaccaggggagcaccgtggagaagaagggtg  
 gccctgcagagtgtct

### 서열번호. 442 IGLC2 (F)

>IGLC2\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaaggcctccccctcagtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
 gccaaacaaggccaccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagcggtgacggtg  
 gcttggaaaggcagacggcagcccgccatccaggcggtggagaccaccaagccctccaag  
 cagagcaacaacaagtagcggccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
 tctcacagcagcttcagctgcctgggtcacgcacaggggagcaccgtggagaagaagggtg  
 gcccccgacagagtgtct

### 서열번호. 443 IGLC3 (F)

>IGLC3\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaaggcctccccctcagtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
 gccaaacaaggccaccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagtggtgacggtg  
 gcttggaaaggcagacggcagcccgctcaccaggcggtggagaccaccaagccctccaag  
 cagagcaacaacaagtagcggccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
 tctcacagcagcttcagctgcctgggtcacacacaggggagcaccgtggagaagaagggtg  
 gcccccgacagagtgtct

### 서열번호. 444 IGLC4 (F)

>IGLC4\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaaggcctccccctcagtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
 gccaaacaaggccaccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagcggtgtgacggtg  
 gcttggaaaggcagacggcagcccgctcaccaggcggtggagaccaccaagccctccaag  
 cagagcaacaacaagtagcggccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
 tctcacagcagcttcagctgcctgggtcacacacaggggagcactgtgg

### 서열번호. 445 IGLC5 (F)

>IGLC5\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaaggcctccccctcagtcacactcttcccgccctcctctgaggagcttggc  
 gccaaacaaggccaccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagcggtgtgacagt  
 gcttggaaaggcagacggcagcccgctcaccagggtgtggagaccaccaagccctccaag  
 cagagcaacaacaagtagcggccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
 tctcacagcagcttcagctgcctgggtcacgcacaggggagcaccgtggagaagaagggtg  
 gcccccgacagagtgtct

### 서열번호. 446 IGLC6 (F)

>IGLC6\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C- 영역|  
 gggtcagcccaaggcctccccctcagtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
 gccaaacaaggccaccctgggtgtgcctcatcagcgacttctacccagcggtgtgacggtg

[0452]

[0453]

gcctggaaggcagacggcagccccgtcaccagggcggtggagaccaccaagccctccaag  
cagagcaacaagaatcagcgccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
tctcacagcagcttcagctgctggtcacgcacgaggggagcaccgtggagaagaaggtg  
gccccgcagagtgctct

서열번호. 447 **IGLC7 (F)**

>IGLC7\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C-영역|  
ggtcagcccaaggcctccccctcggtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
gccacaaggccaccctggtgtgctcatcagcgacttctaccccagcggtgacggtg  
gcctggaaggcagacggcagccccgtcaccagggcggtggagaccaccaagccctccaag  
cagagcaacaagaatcagcgccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
tctcacagcagcttcagctgctggtcacgcacgaggggagcaccgtggagaagaaggtg  
gccccgcagagtgctct

서열번호. 448 **IGLC8 (F)**

>IGLC8\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C-영역|  
ggtcagcccaaggcctccccctcggtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
gccacaaggccaccctggtgtgctcatcagcgacttctaccccagcggtgacggtg  
gcctggaaggcagacggcagccccgtcaccagggcggtggagaccaccaagccctccaag  
cagagcaacaagaatcagcgccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
tctcacagcagcttcagctgctggtcacgcacgaggggagcaccgtggagaagaaggtg  
gccccgcagagtgctct

서열번호. 449 **IGLC9 (F)**

>IGLC9\*01| 캐니스 루프스 파밀리아리스\_복서|F|C-영역|  
ggtcagcccaaggcctccccctcggtcacactcttcccgccctcctctgaggagctcggc  
gccacaaggccaccctggtgtgctcatcagcgacttctaccccagcggtgacggtg  
gcctggaaggcagacggcagccccgtcaccagggcggtggagaccaccaagccctccaag  
cagagcaacaagaatcagcgccagcagctacctgagcctgacgcctgacaagtggaaa  
tctcacagcagcttcagctgctggtcacgcacgaggggagcaccgtggagaagaaggtg  
gccccgcagagtgctct

// 개과동물 Ig 서열 끝

**표 5 PCR 프라이머**

서열번호 450 1F: ACATAATACACTGAAATGGAGCCC  
서열번호 451 1R: GTCCTTGGTCAACGTGAGGG  
서열번호 452 2F: CATAATACACTGAAATGGAGCCCT  
서열번호 453 2R: GCAACAGTGGTAGGTGCGTT

**표 6 기타 다양한 서열 데이터**

**프리(Pre)-DJ**

이는 Ighd-5 DH 유전자의 분절 상류 21609 bp 단편임. 프리-DJ 서열은 무스 머스쿨러스 군주(Mus musculus strain) C57BL/6J 염색체 12, 조립체(Assembly): GRCm38.p4, 주석 발행번호 106, 서열번호: NC\_000078.6 에서 발견될 수 있음.

전체 서열은 이하에 나타난 100 bp 서열 2 개 사이에 있음:

113526905-113527004(NC\_000078.6) 위치에 대응하는 Ighd-5 DH 유전자 분절 상류  
ATTTCTGTACCTGATCTATGTCAATATCTGTACCATGGCTCTAGCAGAGATGAAATATGAGACAGTCTGAT  
GTCATGTGGCCATGCCTGGTCCAGACTTG (서열 번호 454)

113548415 - 113548514(NC\_000078.6) 위치에 대응하는 ADAM6A 유전자의 2 kb 상류:

GTCAATCAGCAGAAATCCATCATACATGAGACAAAGTTATAATCAAGAAATGTTGCCATAGGAAACAGAG  
GATATCTCTAGCACTCAGAGACTGAGCAC (서열 번호 455)

**ADAM6A**

ADAM6A (디스인테그린 및 메탈로렙티다아제 도메인 6A)는 융성(male) 생식능에 연루된 유전자임. ADAM6A 서열은 무스 머스쿨러스 군주 C57BL/6J 염색체 12, 조립체: GRCm38.p4(주석 발행번호 106, 서열 번호: NC\_000078.6) 113543908-113546414 위치에서 발견될 수 있음.

ADAM6A 서열번호: OTTMUSG00000051592 (VEGA)



[0462]



AACATTTGCATATTGTTCCCTGGGGAGGTCTTTGCCCTGTTGGCCTGAGATAAAACCTCAAGTGTCTCTCTT  
GCCTCCACTGATCACTCTCCTATGTTTATTTCTCTCAA

마우스 *Igkv* 1-133 엑손 1 (리더) (서열번호 464)

ATGATGAGTCCTGCCAGTCTCTGTTTCTGTTAGTGCTCTGGATTTCAGG

마우스 *Igkv* 1-133 인트론 1 (서열번호 465)

GTAAGGAGTTTTGGAATGTGAGGGATGAGAATGGGGATGGAGGGTGATCTCTGGATGCCTATGTGTGCTGT  
TTATTTGTGGTGGGGCAGGTCATATCTTCCAGAATCTGAGGTTTGTACATCCTAATGAGATATCCACA  
TGGACAGTATCTGTACTAAGATCAGTATTCTGACATAGATTGGATGGAGTGGTATAGACTCCATCTATAA  
TGGATGATGTTTAGAACTTCAACACTTGTTTTATGACAAAGCATTGATATATAATATTTTAAATCTGA  
AAAACCTGCTAGGATCTTACTTGAAGGAATAGCATAAAAGATTTACAAAGGTGCTCAGGATCTTTGCAC  
ATGATTTCCACTATTGTATTGTAATTCAG

마우스 *Igkv* 1-133 엑손 2 (리더)의 5' 부 (서열번호 466)

AAACCAACGGT

LOC475754 유래 개과동물 *Vk* (서열번호 467)

Gatattgtcatgacacagacccccactgtccctgtctgtcagccctggagagactgcctccatctcctgcaa  
ggccagtcagagcctcctgcacagtgatggaacacgtatttgaactgggtccgacagaagccagggccagt  
ctccacagcgtttaatctataaaggtctccaacagagaccctgggtccagacaggttcagtggcagcggg  
tcagggacagatttcaccctgagaatcagcagagtggaggctgacgatactggagtttattactgcgggca  
aggtatacaagat

마우스 *RSS* 헵타머 (서열번호 468)

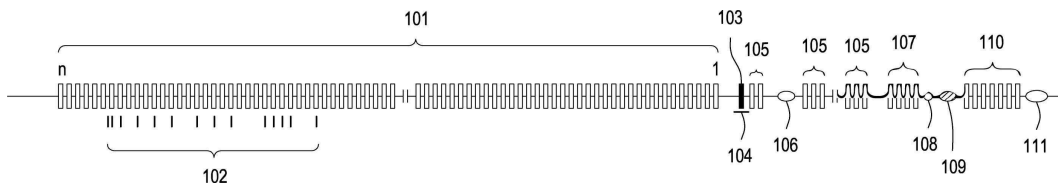
CACAGTG

*RSS* 헵타머 유래 하류 마우스 서열 (서열번호 469)

ATACAGACTCTATCAAAACTTCCTTGCCCTGGGGCAGCCAGCTGACAATGTGCAATCTGAAGAGGAGCAG  
AGAGCATCTTGTGCTGTGTGTGAGAAGGAGGGGCTGGGATACATGAGTAATTTCTTGACAGCTGTGAGCTCTG

도면

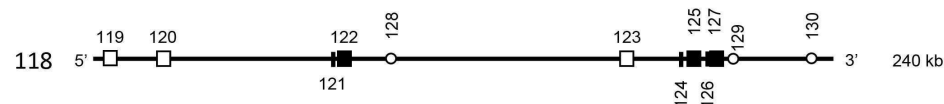
도면1a



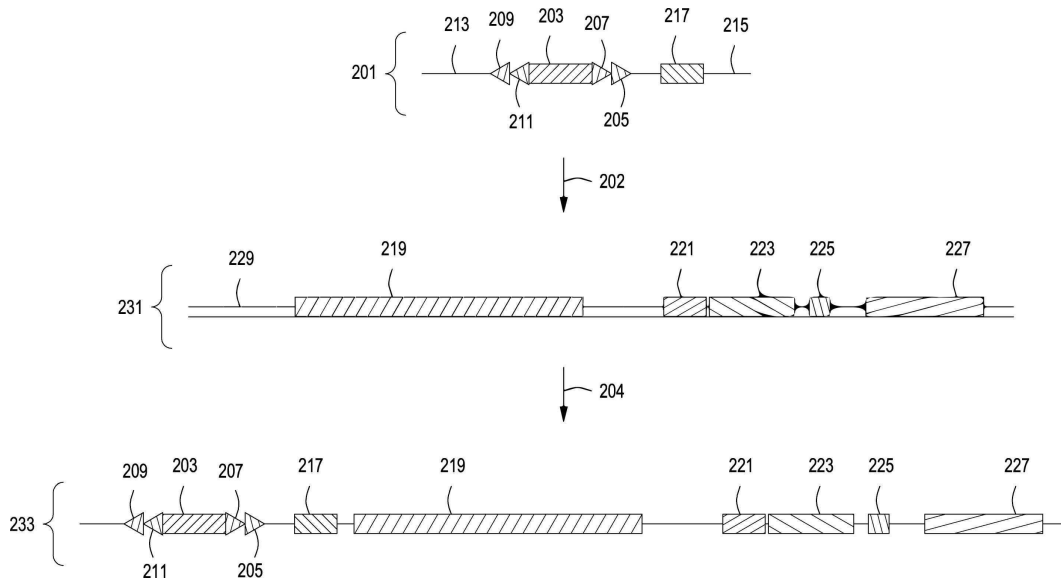
도면1b



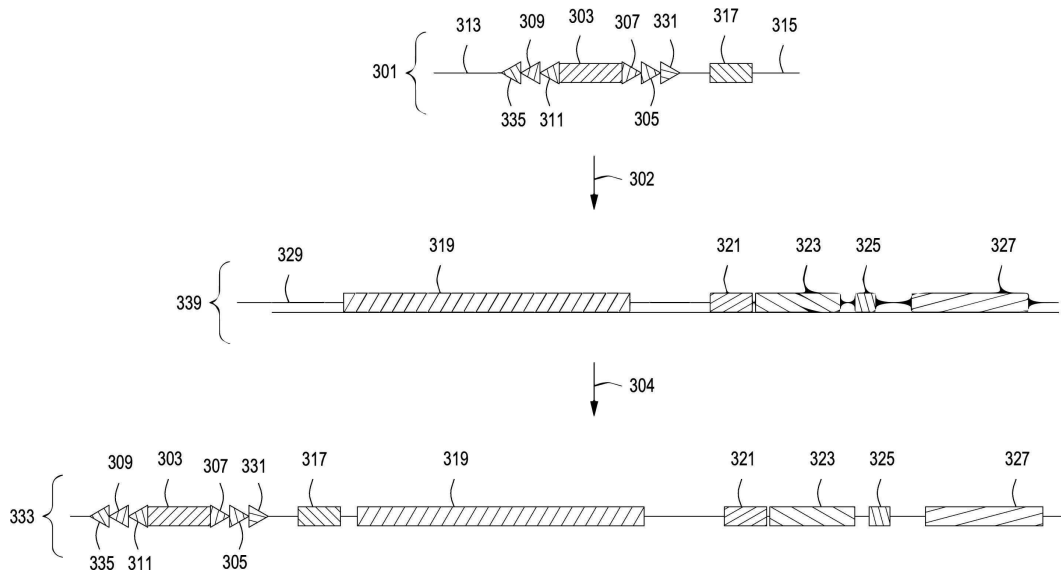
도면1c



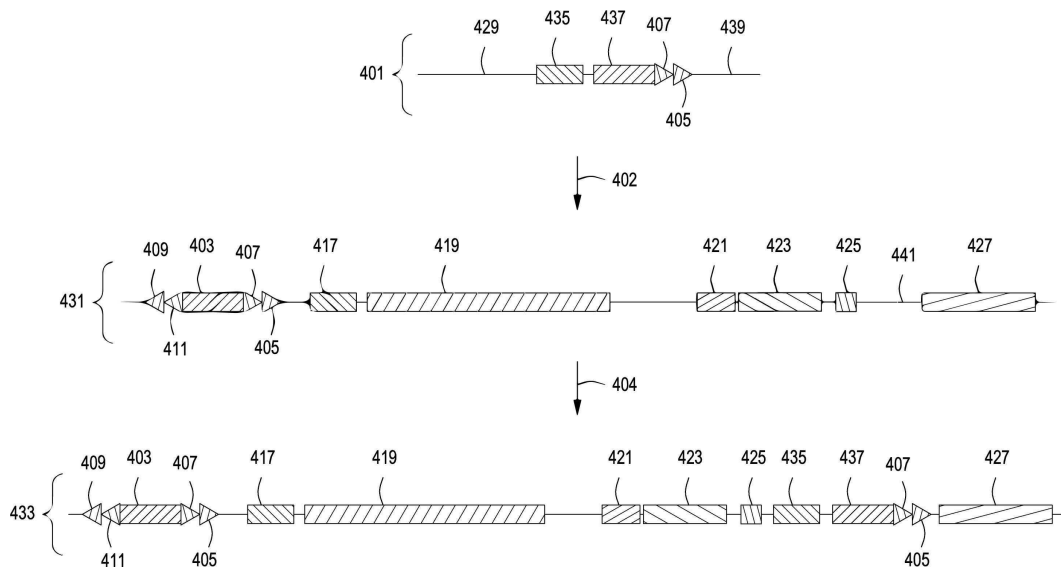
도면2



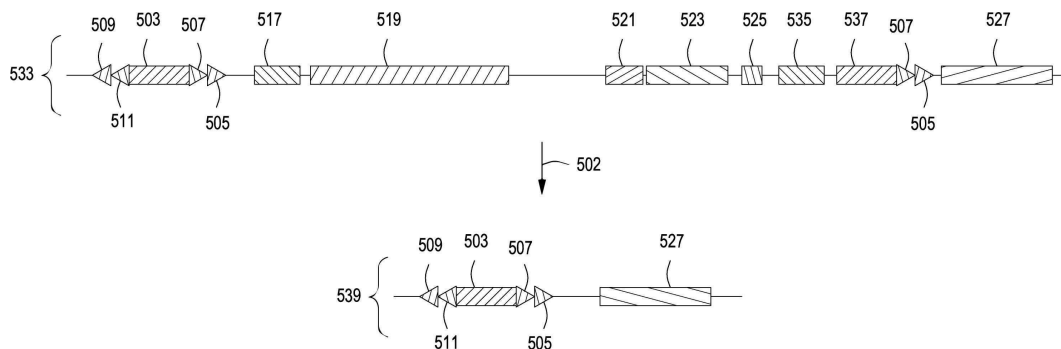
도면3



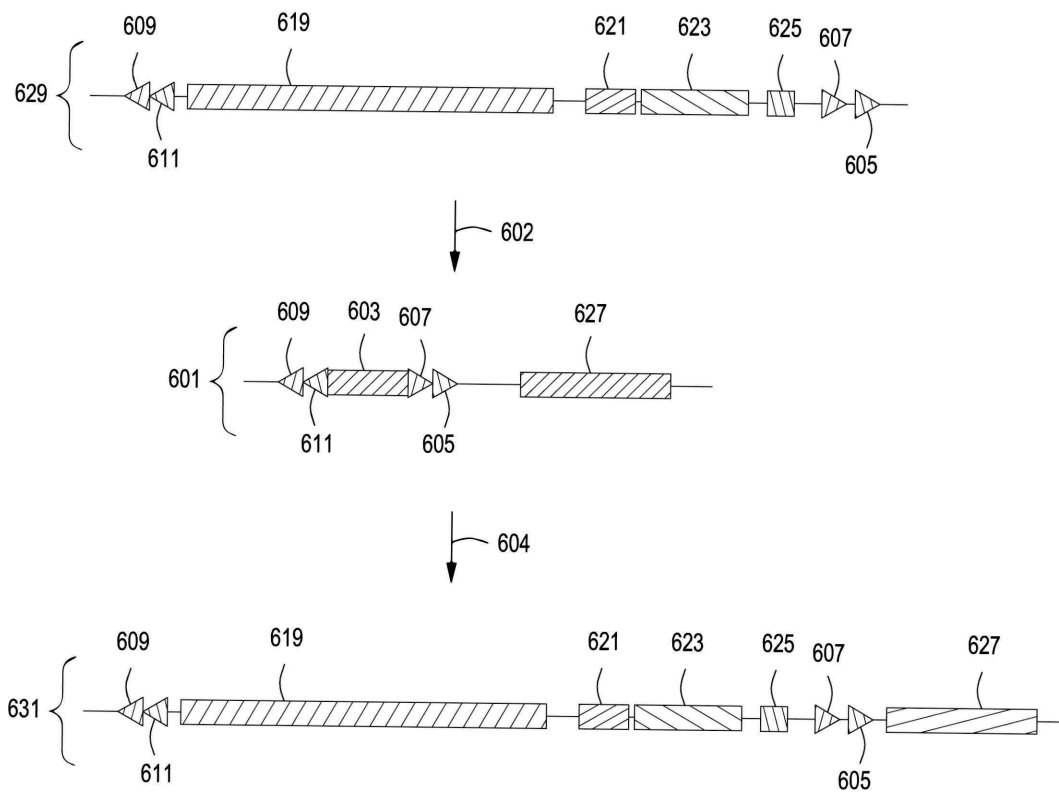
도면4



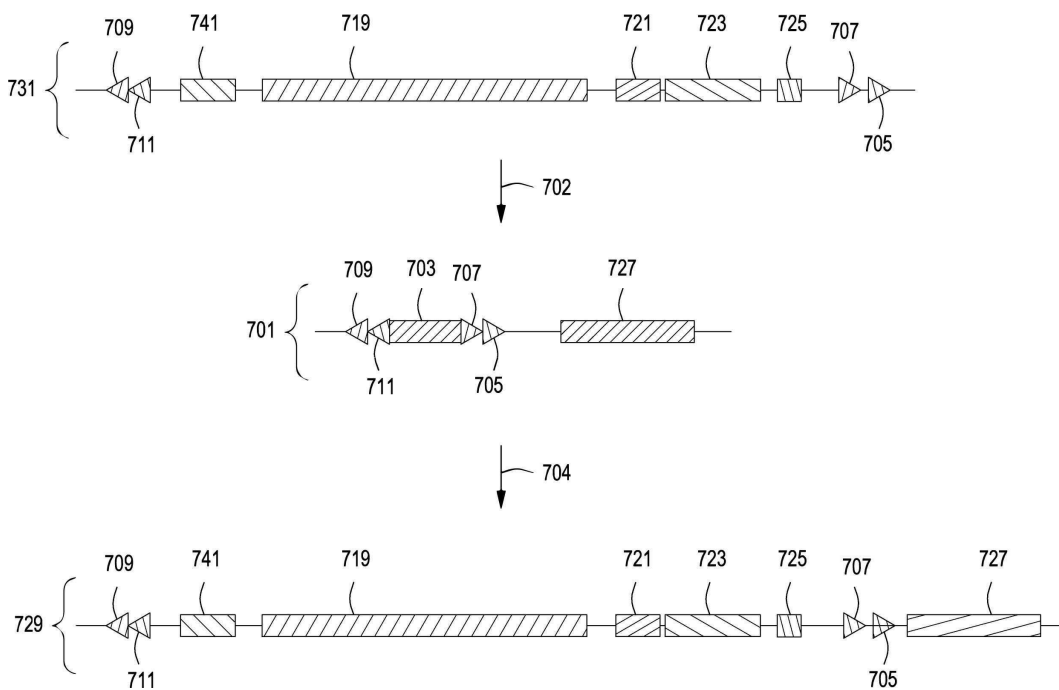
도면5



도면6

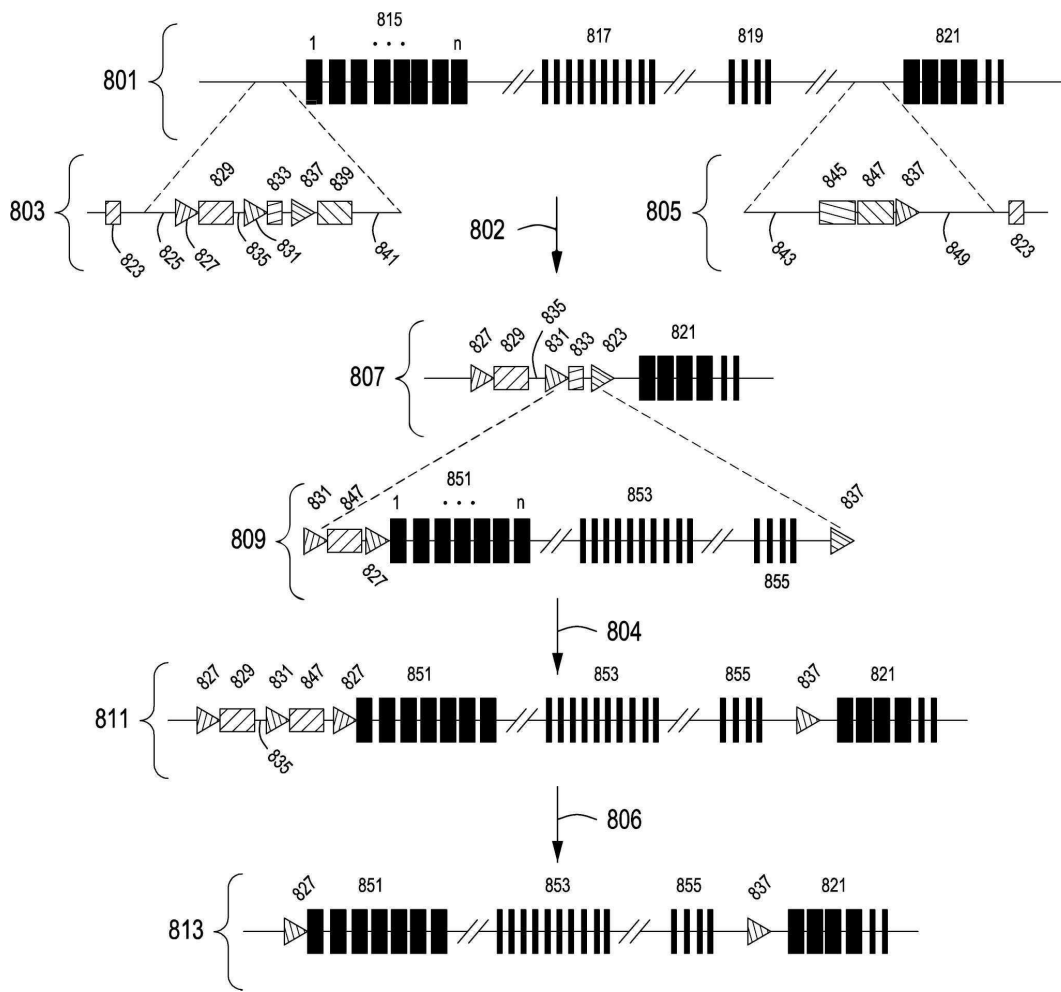


도면7

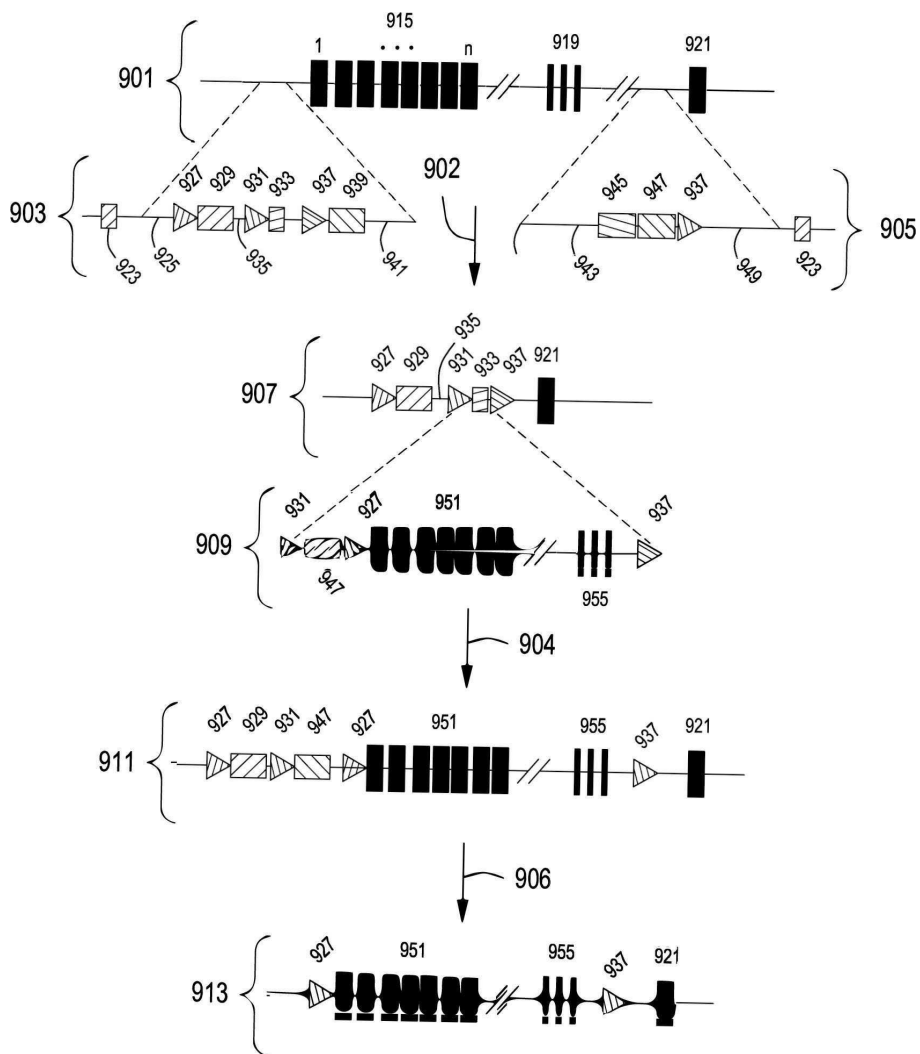




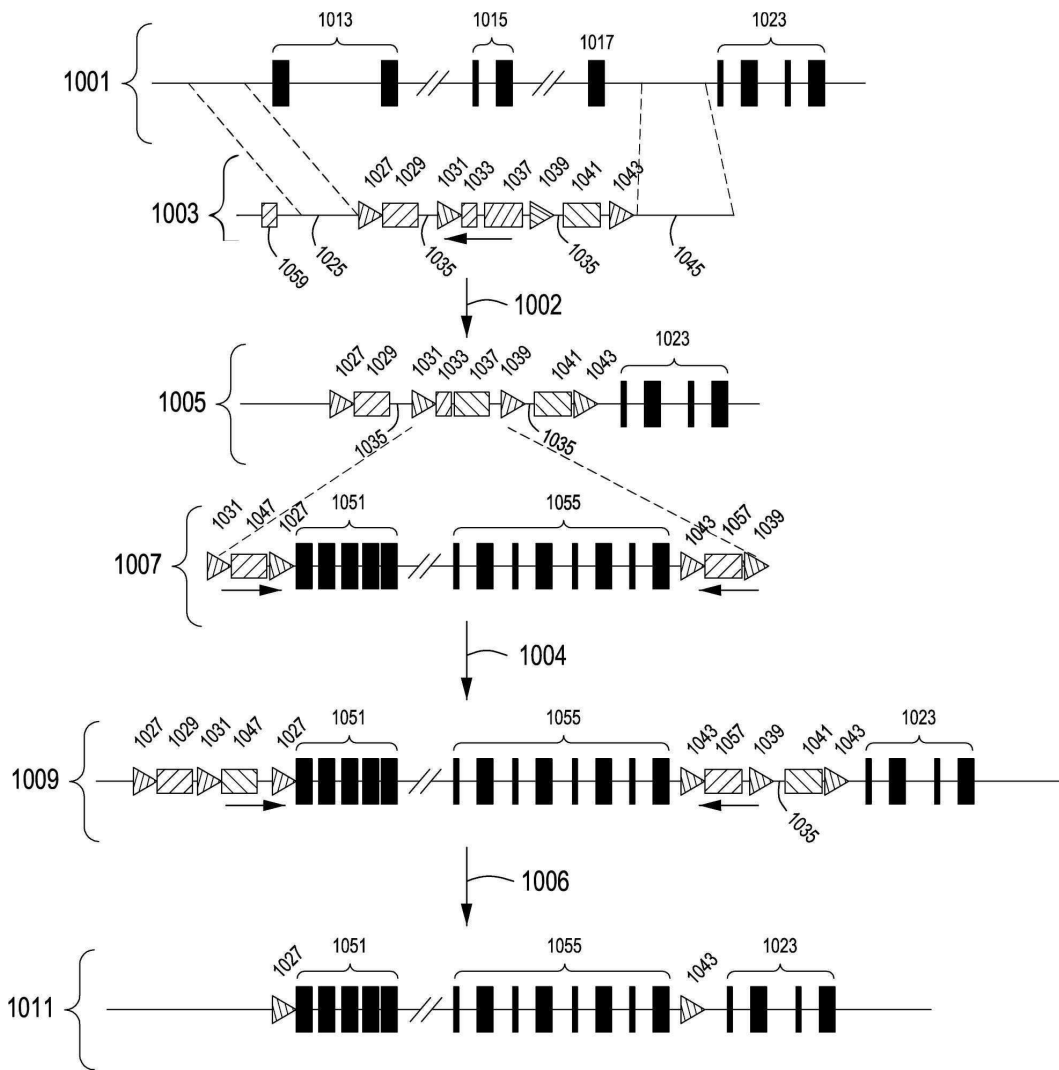
도면8



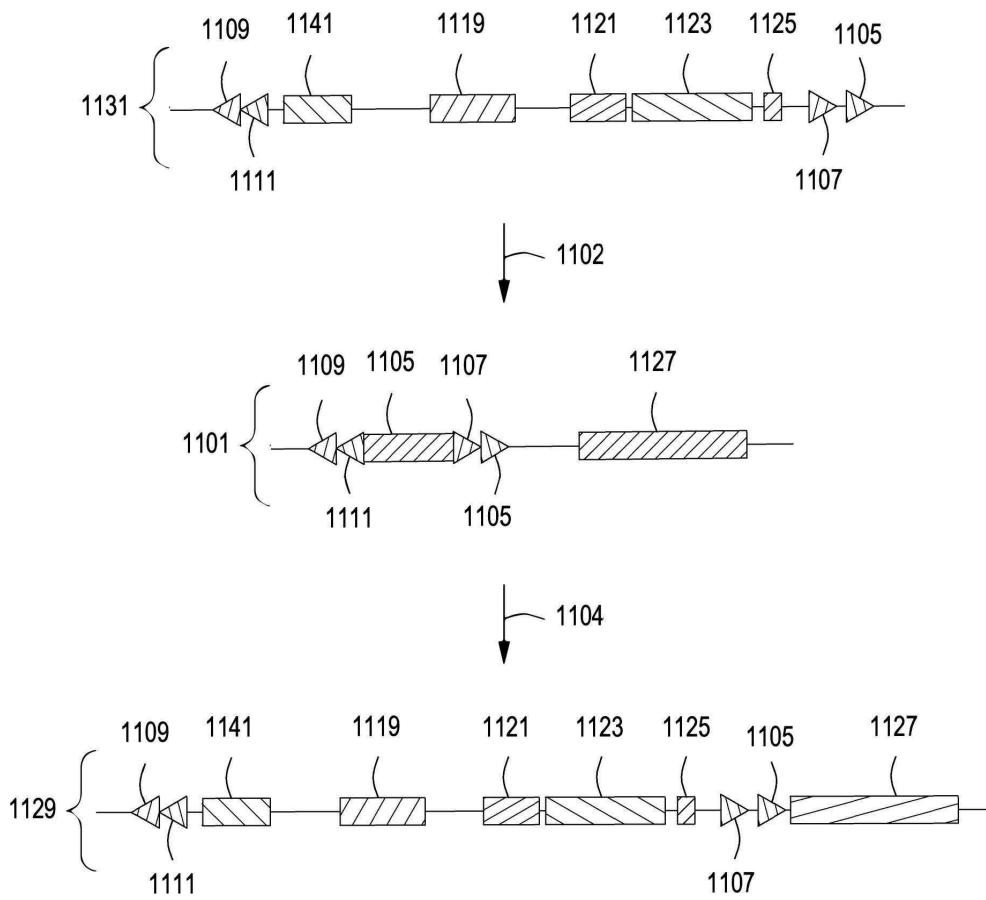
도면9



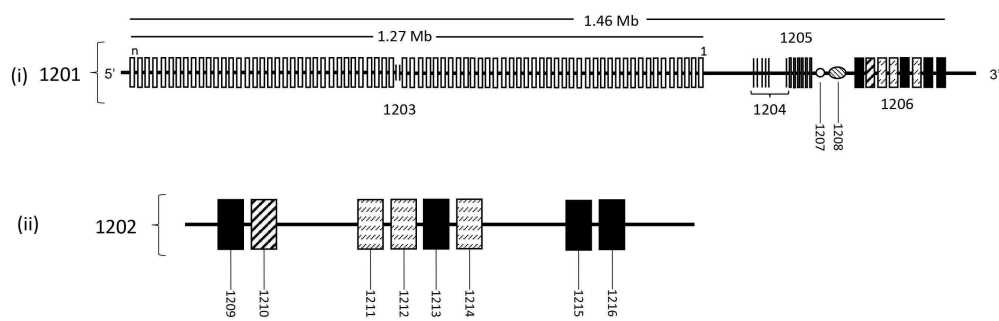
도면10



도면11



도면12a

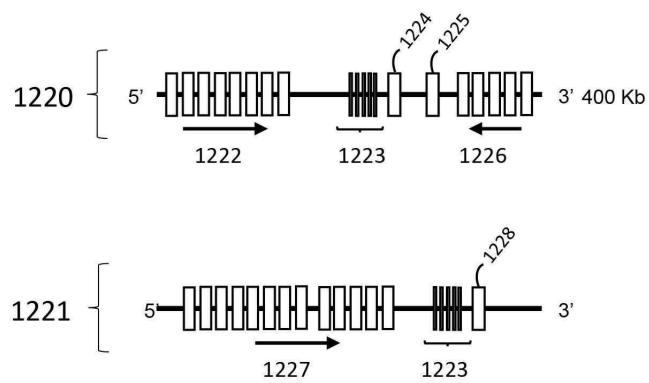




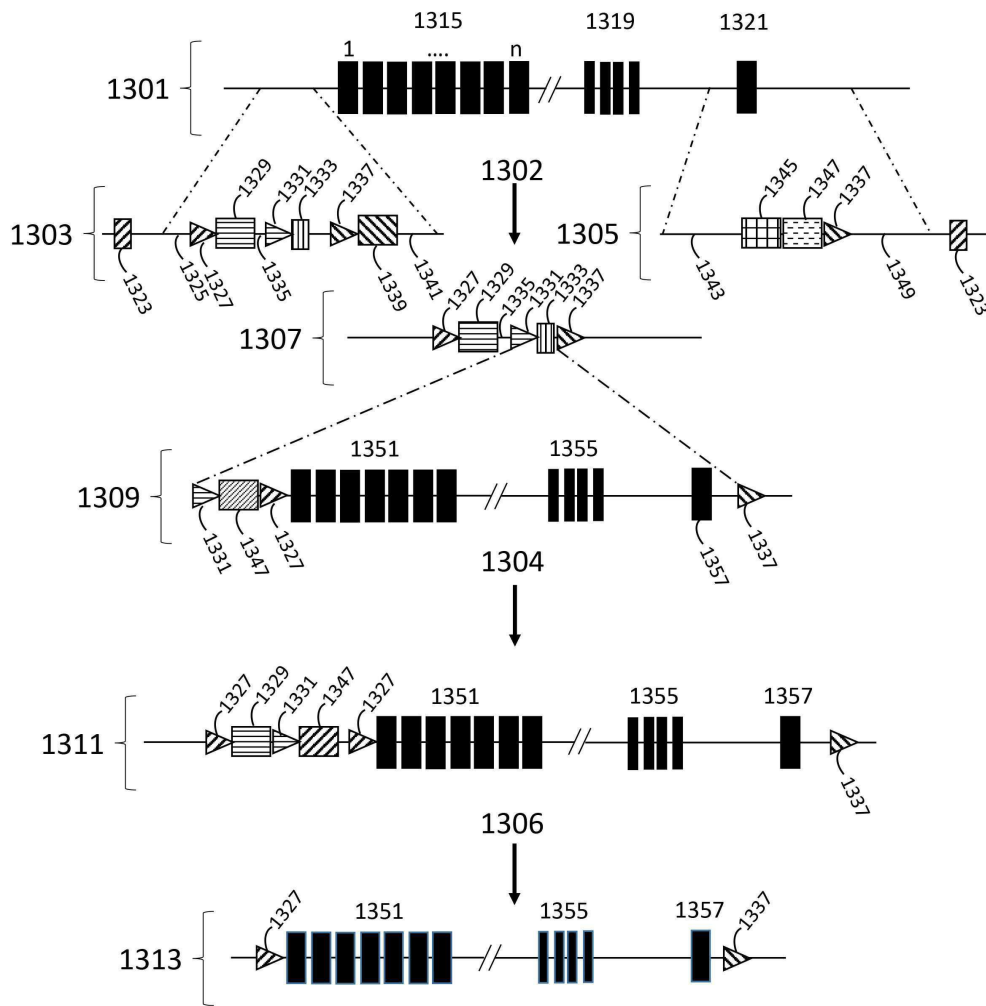
도면 12b



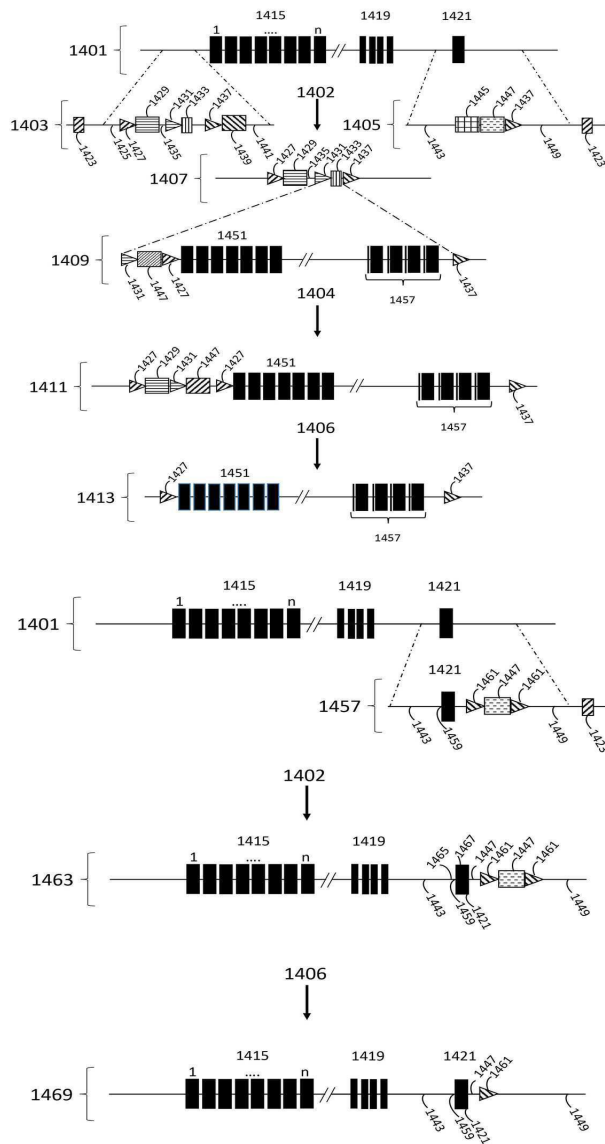
도면 12c



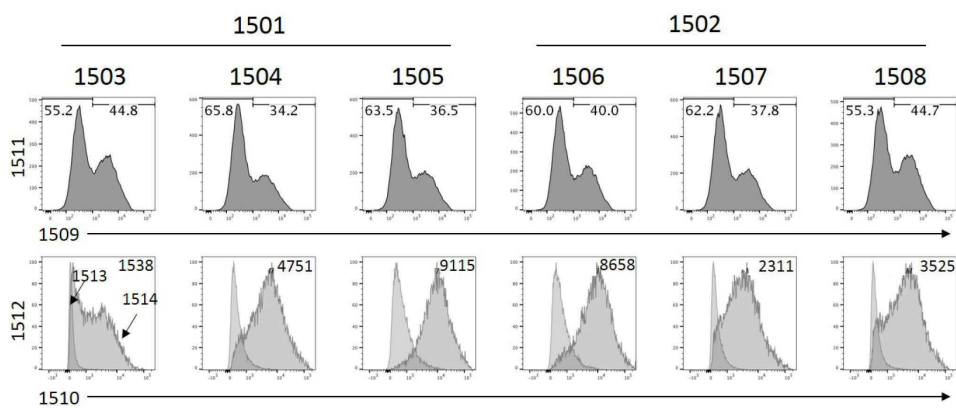
도면13



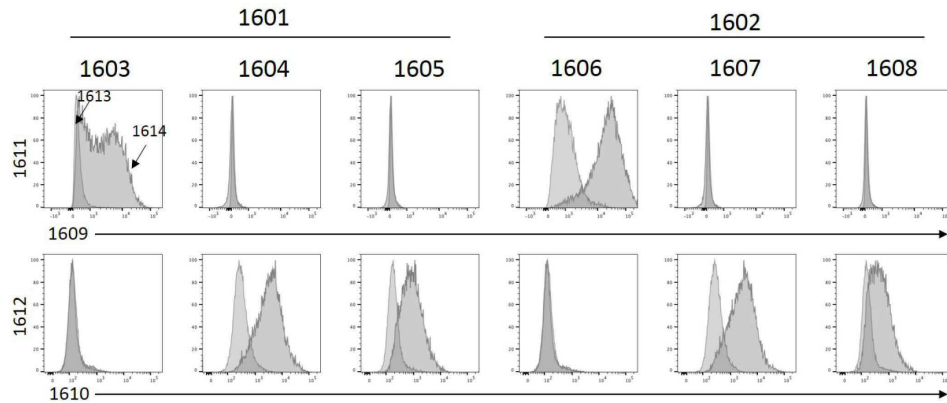
도면14



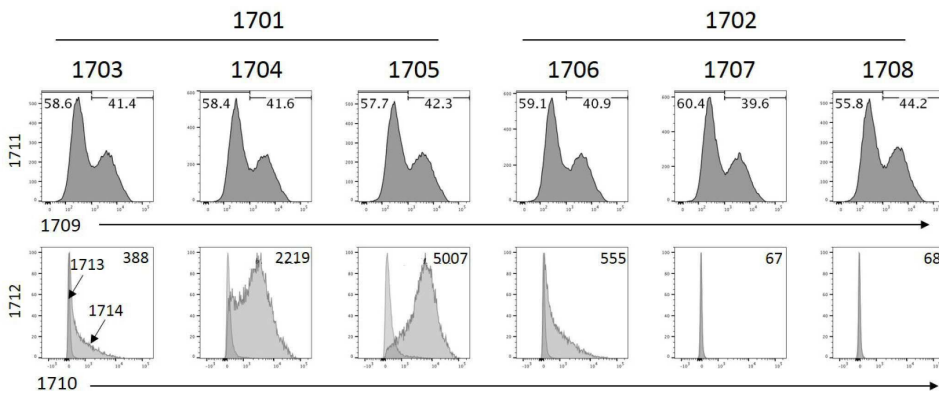
도면15



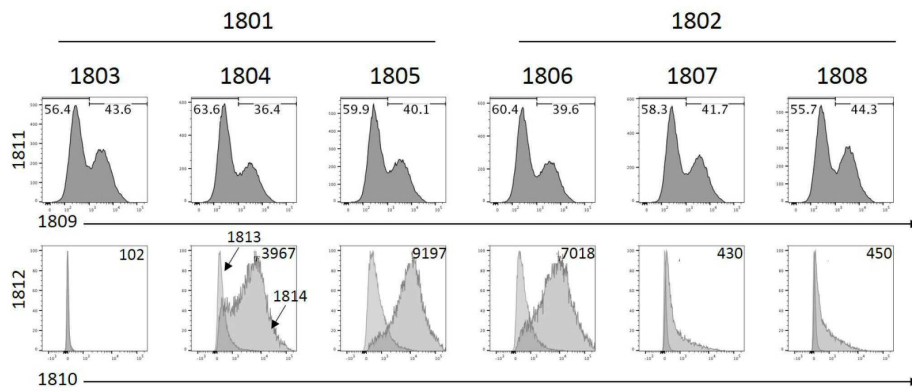
도면16



도면17

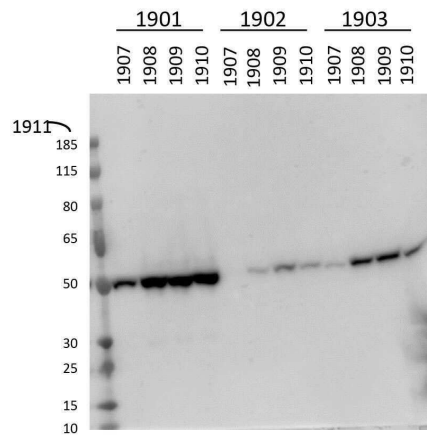


도면18

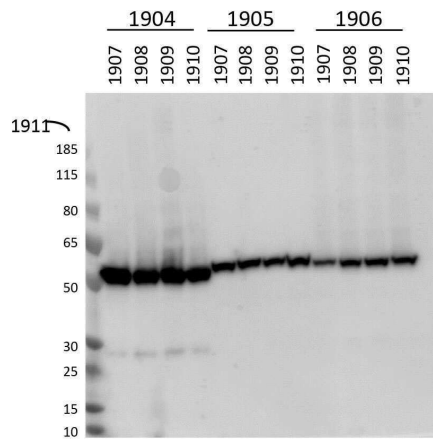




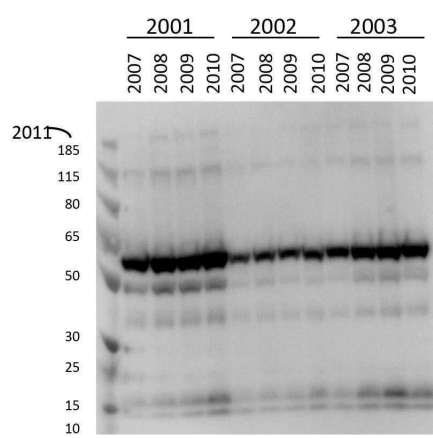
도면19a



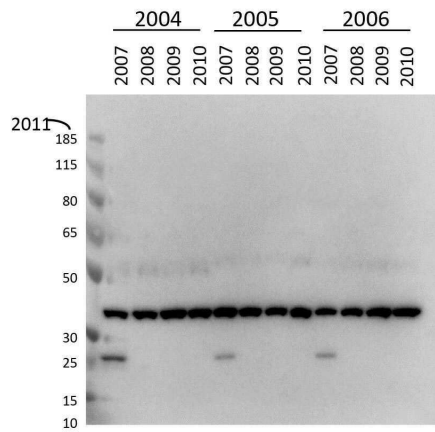
도면19b



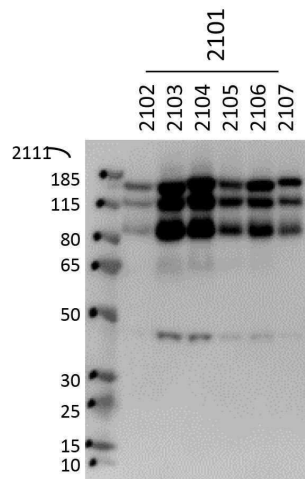
도면20a



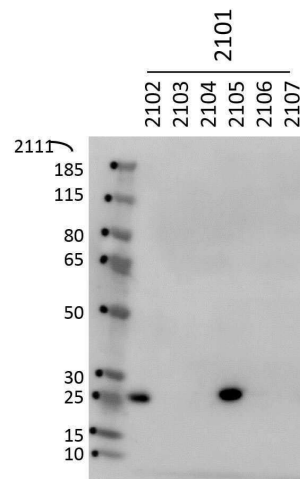
도면20b



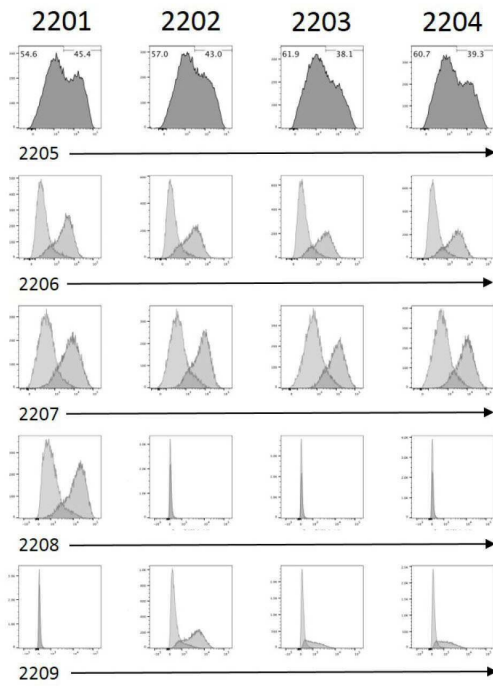
도면21a



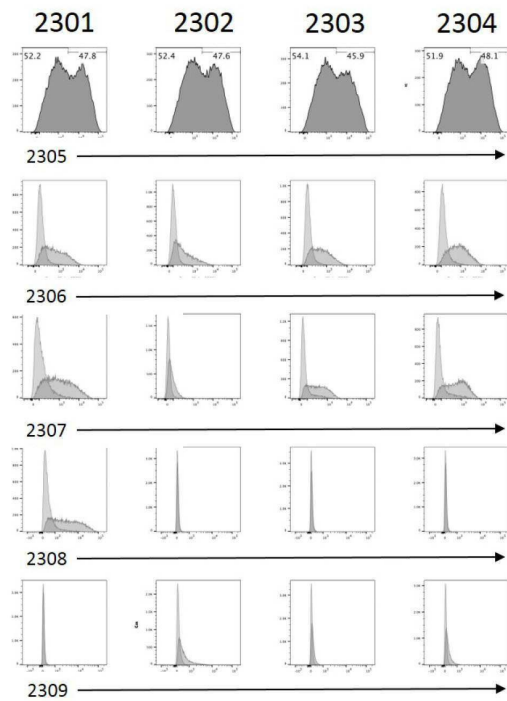
도면21b



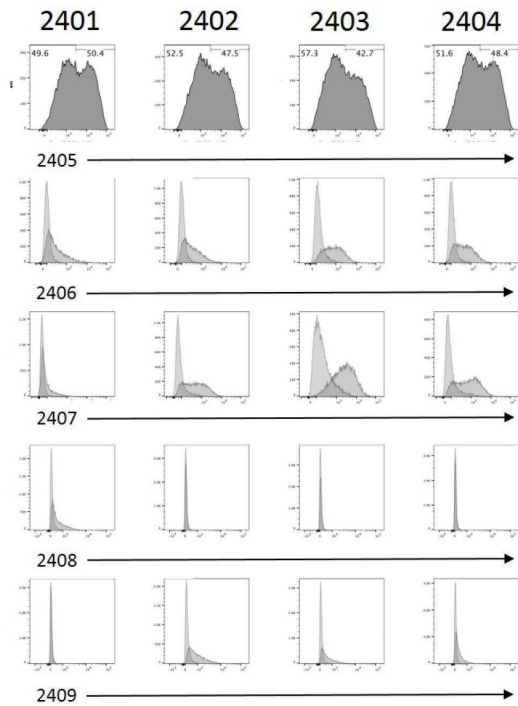
도면22



도면23



## 도면24



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> TRIANNI, INC.

<120> TRANSGENIC MAMMALS AND METHODS OF USE

<130> 0133-0006W01

<140> PCT/US2020/040282

<141> 2020-06-30

<150> 62/869,435

<151> 2019-07-01

<160> 471

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 1

gaggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaaac cagtttcac tgtgaaggtc 60

tcctggaagg catctggata cacctacatg gatgcttata tgcactgggtt atgacaagct 120



tcaggaataa ggtttgggtg tatgggatgg attggtccca aagatggtgc cacaagatat 180

tcacagaagt tccacagcag agtctccctg atggcagaca tgtccaaagc acagcctaca 240

tgctgctgag cagtcagagg cctgaggaca cacctgcata ttactgtgtg ggacact 297

<210> 2

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 2

gaggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggtacatc cgtgaaggtc 60

tcatgcaaga catctggata caccttcact gactactata tgtactgggt acgacaggct 120

tcaggagcag ggcttgattg gatgggacag attggtccct aagatggtgc cacaaggtat 180

gcacagaagt ttcagggcag agtcacccctg tcaacagaca catccacaag cacagcctac 240

atggagctga gcagtctgag agctgaggac acagccatgt actactctgt gaga 294

<210> 3

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 3

gaggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc taagggcatc agtgatagtc 60

ccctgcaaga catctggata cagcttcact gactacattt tggaatgggt atgacaggct 120

ccaggaccag ggcttgagtg gatgggatgg attggtcctg aagatggtga gacaaagtat 180

gtgcagaagt tccaggcaga gtcaccctga tggcagacac aaccacaagc acagccaaca 240

tggagctgac cagtctgaga gctgaggaca cagccatgta ctactgtgtg a 291

<210> 4

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 4

gaggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc caggggcatc tgtgaaggtc 60

tcctgcaaga catctggata caccttcatt aactactata tgatctgggt acgacaggct 120

ccaggagcag ggcttgattg gatgggacag attgatcctg aagatggtgc cacaagttat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacccctg acagcagaca catccacaag cacagcctac 240

atggagctga gcagctctgag agctggggac atagctgtgt actactgtgc gaga 294

<210> 5

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 5

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcaactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctgcagtg ggtctcacia attagcagt atggaagtag cacaagctac 180

gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cagctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agatgaggac acggcagtgt attactgtgc aaggga 296

<210> 6

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 6

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac atggtgaagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctctggatt taccttcagt agttactaca tgtattgggc ccgccaggct 120

ccagggaagg ggcttcagtg ggtctcacac attaacaaag atggaagtag cacaagctat 180

gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgcaaagaa tacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acagcggtgt attactgtgc aaagga 296

<210> 7

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 7

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac ctgatgaagc ctgggggggt ccctgagact 60

ctctgtgtg gcctctgaat tcatttcagc tggctactgg aagtactgga tccaccaagc 120

tccagggaag gggctgcagt gggtcacatg gattagcaat gatggaagta gaaaagcta 180

tgagacgct gtgaagggcc aattcaccat ctccaaagac aatgccaaat acacgtgta 240

tctgcagatg aacagcctga gagccgagga catggccgtg tattactgta tgatgca 297

<210> 8

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 8

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactt	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctaccaca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggcttcagtg ggtcgcatac attaacagtg gtggaagtag cacaagctat	180

gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
cttcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagtga	296

<210> 9

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 9

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagcc ctggtgaagc ctgggggggt ccctgagact	60
ctcctatgtg gcctctggat tcaccttcag tagctaccac atgagctggg tccgccaggc	120
tccagggaag gggtgcagt gggtgcata cattaacagt ggtggaagta gggatccctg	180
ggtggcgagc tggtttgccg cctgcctttg gcccgaggca cgatcctgga gacccgggat	240

cgaatccac gtcgggctcc ctgcatggag cctgcttctc cctctgctg tgtctct	297
--------------------------------------------------------------	-----

<210> 10

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 10

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctccgaca tgagctggat ccgccaggct	120
ccaggaaagg ggcttcagt ggtcgcatac attagcaatg atggaagtag cacaagctac	180
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctctat	240
ctgcagatga acagcctcag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aga	293

<210> 11

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 11

gaggagcaac tgggtggagtt tggaggacac atggtgaatc ctgggggttc cctgggtctc	60
tcctgtcagg cctctggatt caccttcagt agctatggca tgagctgggt ccgccaggct	120
caaaagaagg ggctgcagtg ggtcggacat attagctatg atggaagtag tacatactac	180
gcagacactt tgaggacag attcaccatc tccagagaca acaccaagaa catgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt attactgcat gaggaa	296

<210> 12

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 12

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt aactacgaaa tgtactgggt ccgccaggct	120
ccagggaag ggctggagtg ggtcgcaagg atttatgaga gtggaagtag cacatactat	180
gcagaagctg taaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa catggcgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagtga	296

<210> 13

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 13

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggagac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactt	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctatgaca tggactgggt ccgccaggct	120
ccagggaag ggctgcagtg gctctcagaa attagcagta gtggaagtag cacatactac	180
gcagacgtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaggga	296

<210> 14

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 14

gaggtgcagc tgggtggagac tgaggagac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactt	60
-------------------------------------------------------------------	----



tcctgtgtgg ccctcggatt caccttcagt agctacgaca tggactgggt ctaccaggct 120

ccagggaag ggttacagt ggtcacatac attagcaatg gtggaagtag cacaaggat 180

gcagacgtg tgaagggcc attcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacgtctat 240

ctgcagatga acagcctgag agacaaggac atggccgtgt attactgtgt gagtga 296

<210> 15

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 15

gaggtgcagc tggtagagtc tagggagac gtggtgaagc ctggggaggt ccctctcctg 60

tgtggcctct agattcacct tcagtagcta ctacatgggc tgggtccact aggtccagg 120

gaaggggctg cagtgggtcg caggtattac caatgataga agtagcacia gctatgcaga 180

cgctgtgaag ggccgattca ccctctccag agacaatgcc aagaacacgc tgtatctgca 240

gatgaacagc ctgggagccg aggacacggc tgtgtattat tgtgtgaaac aga 293

<210> 16

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 16

gaggtgcagc tggtagagtc tggggagacc tggtagaacc tggggggtct ctgagactct 60

cctgtgtggc ctctggattc accttcagta gctactacat gagctgggtc cgccaggctc 120

cagggaaggg gctgcagtgg gtcggataca ttaacagtgg tggaagtagc acatactatg 180

cagacgtgtg gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa tgccaagaac acgtgtatc 240

tgcagatgaa cagcctgaga gccgaggaca cagctgtgta ttactgtggg aaggga 296

<210> 17

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 17

gaggagcaac tggtagagtt tggaggacac atggtgaatc ctgggggttc cctgggtctc 60

tcctgtcagg ccctcggatt caccttcagt agctatggca tgagctgggt ccgccaggct 120

caaaagaagg ggctgcagtg ggtcggacat attagctatg atggaagtag cacatactac 180

acagacactg tgaggacag attcaccatc tccagagaca acaccaagaa catgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt attactgcat gaggaa	296
<210> 18	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 18	
gaggtgcaga tggtaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggac cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt aactacaaaa tgtactgggt ccaccaggct	120
ccagggaag ggctggagtg ggtcgcaagg atttatgaga gtggaagtac cacatactac	180
gcagaagctg taaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa catggtgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agcctaggac acggccgtgt attactgtgt gagtga	296
<210> 19	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 19	
gaggtacagc tggtaggagtc tggaggagac ctggtgaagc ctgggggac cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt cacctttagt agttactaca tgttttgat ccgccaggca	120
ccagggaagg gcaatcagtg ggtcgatat attaacaag atggaagtag cacatactac	180
ccagacgtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacactgtat	240
ctgcagatga acagcctgac agtggaggac acagcccttt attactgtgc gagaga	296
<210> 20	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 20	
gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac cttgtgaaac ctgagggac cctgagactc	60
tcctgtgtgg tccttggtt caccttcagt agctacgaca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcgcatc attagcagtg atggaaggag cacaagttac	180
acagacgtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cagctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag aactgaggac acagccgtgt attactgtgc gaagga	296

<210> 21

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 21

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgcggggtc cctgagactg 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctacagca tgagctgggt ccgccaggct 120

cctgagaagg ggctgcagtt ggtcgcaggt attaacagcg gtggaagtag cacatactac 180  
acagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacagtgtat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccatgt attactgtgc aaagga 296

<210> 22

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 22

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggatac ctggtgaagc ctggagggtc ctgagactct 60  
cctctgtgtc ctctggattc accttcagta tctactgcat gtgatgggtc tgccaggctc 120  
caggaagggt gctgcagtga gtcgcataca gtaacagtgg tggaagtagc actaggtaca 180

cagacgctgt gaagggctga ttcaccacct ccagagacaa tgccaagaac aactgtatc 240  
tgcatatgaa cagcctgaga gtgaggacac agcgggtgtat tactgtgcag gtga 294

<210> 23

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 23

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactg 60  
tcctgtgtgg tctctggatt caccttcagt aagtatggca tgagctgggt ctgccaggct 120  
ttggggaagg ggctacagtt ggtcgcagct attagctaag atggaaggag cacatactac 180  
acagacactg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtac 240

ctgcagatga acagcttgag agctgaggac acggccgtgt attactgtga gagtga 296

<210> 24

<211> 284

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 24

gaggtgaagc tagtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggac aattagactc	60
tcctatgtga cctctggatt caccttcagg agctactgga tgagctgggt cagccaggct	120
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcatatgg gtttaactg gtggaagcag aaaaagctat	180
gcagatgctg tgaaggggtg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcatatga acagcctgag agccctgtat tattatgtga gtga	284

<210> 25

<211> 292

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 25

gaggtgcaga tgatggagtc tgggggagaa ctgatgaagc ctgcaggatc cctgagacct	60
cctgtgtggc ctctggattc accttcagta gctactggat gtactggatc caccaaactc	120
cggggaaggg gctgcagtg gtcgcaggta ttagcacaga tggaagtagc acaagctacg	180
tagacgtct gaagggctga ttcaccatct ccagagacaa cgccaagaac acgctctatc	240
tgcagatgaa cagcctgaga gccgaggaca tggccatgta ttactgtgca ga	292

<210> 26

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 26

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggagaagc ctgggggac cctgagactg	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctacggca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctgcaggg ggtctcattg attaggtatg atggaagtag cacaaggtat	180
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt attcctgtgc gaagga	296

<210> 27

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 27



gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac cttgtgaagc ctgaggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcttctaca tgagctggtt ctgccaggct	120
ccaaggaagg ggctacagtg gggtgcagaa attagcagta gtggaagtag cacaagctac	180
gcagacattg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa catgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac atggccgtat attattgtgc aaggta	296
<210> 28	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 28	
gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagaa ctggtgaagc ctggggcgtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg tcctctggatt caccttcagt agctacaaca tgggctgggc tcaccagcct	120
ccaggaagg ggatgcagtg ggtcgcaggc tttacacgagc gtggaagtag cacaagctac	180
acagatgctg tgaagggtga attcaccatc tccagagaca atgtcaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaagga	296
<210> 29	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 29	
gaggtgtagc tggtaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg gctctggatt caccttcagt agctactgga tgagctgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctacagtg gggtgcagaa attagcggta gtggaagtag cacaactat	180
gcagacgctg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccatgt attactgtgc aaggga	296
<210> 30	
<211> 300	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 30	
aaggtgcatc tggtaggagtc tgggggagac gtggtgaagc ctaggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg gctctggatt caccttcagt agctacagca tgtggtgggc ccgtgaggct	120

cccgggatgg ggctacaggg ggtcgcaggt attagatatg atggaagtag cacaagctac	180
gcagacgctc tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaaaaa cacactgtat	240
ctgtagaaga acagcctgag agccgaggga ggacacggcc gtgtattact gtgcgaggga	300
<210> 31	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 31	
gaggtgcagc tagtggagtc tgggggagac ctggtgaagt ctgggggggt ccctgagagt	60
ctcctgtgtg ggctctggat tcaccttcag tagctactgg atgtactggg tccaccaggc	120
tccagggaag gggtccatg ggtcgcagtg attaggtatg atggaagtag cacaagctac	180
gcagaagctg tgaaggccg attcactgtt tctagagaca acgccaagaa cagctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaggga	296
<210> 32	
<211> 303	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 32	
gaggtgcagc tgggtggagtc ctggggagac ctggtgaaga ctggaggttt cctgagactc	60
tcctgtctcc tgtgtggctt ccggattcac cttcagtaac tacagcatga tctgggtccg	120
ccaggctcca aggaaggggc tgcagtggat cacaactatt agcaatagtg gaagtagcac	180
aatcacgca gacacagtaa agggccgatt taccatctcc agagacaaca ccaagaacac	240
gtgtatcta cagatgagca gcctgggagc cgatgacacg gccctgtatt actgtgtgag	300
gga	303
<210> 33	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 33	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagaa ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tgagctggat ccgccaggct	120
cctgggaagg ggctgcagtg ggtcgcagat attagtgaac gtggaggtag cacatactac	180

actgacgtg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa ctgctgtat 240

ttgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaagga 296

<210> 34

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 34

ggggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgacactc 60

tcctgtgtgg cctatggatt caccttcagt agctacagca tgcaatgggt ctgtcaggct 120

ccaggaagg ggggtgcagtg ggtcgcatc attaacagtg gtggaagtag cacaagctcc 180

gcagatgctg tgaagggtcg attcatc tccagagaca acgtcaagaa cacgctatat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt attactgtgc gggatga 296

<210> 35

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 35

gagatgcagc tgggtggaggc tgggggagac ctggtgaagc ttggggggtc cctgagactc 60

ttctgtgtgg cctctggatt taccttcagt agctattgga tgagctgggt cggccaggct 120

ccagggaaag gggtgcagtg gggtgcatac attaacagtg gtggaagtag cacatactat 180

gcagacgtg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga actgcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt ggga 294

<210> 36

<211> 115

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 36

cagacactgt gaaggccga ttaccatct ccagagacaa cgccaagaac acgctctatc 60

tgcatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg aagga 115

<210> 37

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 37

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgtgggac cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctatgaca tgaactgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcgcatc attagcagtg gtggaagtag cacatactat	180
gcagatgctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca acgccaagaa cagctgtat	240
cttcagatga acagcctgag agccgaggac acggccatgt attactgtgc gggatga	296

<210> 38

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 38

gaggggcagc tggcggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgagaggtc cctgagactc	60
gcccgtgtgg cctctggatt caccttcatt tcctatacca tgagctgggt ccacaaggct	120
cctgggaagg ggctgccgtg agtcgcatga atttattcta gtggaagtaa catgagctat	180
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa catgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac atggccatgt attactgtgt gaatga	296

<210> 39

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 39

gaggtacagc tgggtggagtc tggggaagat ttggtgaagc ctggagggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcagtgaat tgagctgggt ccaccaggct	120
ccagggcagg ggctgcagtg ggtctcatgg attaggtatg atggaagtat ctcaaggat	180
gcagacactg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgtcaagaa cagctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccatat attactgtgc aga	293

<210> 40

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 40

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggac cttgagactg	60
--------------------------------------------------------------------	----



tcctgtgtgg cctctggatt cacctttagt agctatgaca tgagctgggt ccgtcagtct 120

ccagggaagg ggctgcagtg ggtcgcagtt atttggaatg atggaagtag cacatactac 180

gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gaagga 296

<210> 41

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 41

gaggtacagc tgggtggaatc tgggggagac ctctgaagc ctgggggttc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctcgggatt caccttcagt agctactaca tgagctggat ccgccaggct 120

cctgggaagg ggctgcagtg ggtcgcagat attagtata gtggaggtag cacaggctac 180

gcagacgctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaga acgccaagaa caagctgtat 240

cttcagatga acagcctgag agccgaggac acagccgtgt attactgtgc gaagga 296

<210> 42

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 42

atgcaatggg tccgtcagge tcctgggaag ggggtgcagt gggtcgcata cattaacagt 60

ggtggaagta gcacaagctt cgcagatgct gtgaaggca tgagctggtt tcgccaggct 120

ccagggaagg ggctgcaatg ggttacatgg attgggtatg atggaagtag cacatactac 180

acagacactg taaagggccg attcactatc tccatagaca acgccaagaa catgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac atagccctgt attactgtgc gagggga 296

<210> 43

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 43

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tgagctgggt ccgccaggct 120

cctgggaagg ggctgcagtg ggtcgcagct attagctatg atggaagtag cacatactac 180

actgacgtg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacagtgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaagga	296
<210> 44	
<211> 297	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 44	
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaaga cctggtgaag ccaggggggt cctgagact	60
ctcctgtgtg acctctggat tcaccttcag taggtatgcc atgagctggg tcggccaggc	120
tccaggaag ggcctgcagt gggttgcagc tattagcagt agtggaaagta gcacatacta	180
cgtagatgct gtgaaggcc gattcaccat ctccatagac aacccaaga acatggtgta	240
tctgcagatg aacagcctga gagctgagga tattgctgtg tattactgtg ggaagga	297
<210> 45	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 45	
aaggtgtagc tgggtggagtc tgggggagac ctgatgaagc ctgggggttc cctgagactg	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagg agctatggca tgagctgggt ctgccaggct	120
tcagggaagg ggcctgcagt ggtcgcagct attagctatg atggaaggag cacatactac	180
acagacactg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atggcaagaa cacgctgtac	240
ctgcagatga acagcttgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagtga	296
<210> 46	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 46	
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactc	60
tcctgtgtga ctctctggatt caccttcagt agctattgga tgagctgtgt ccgccaggct	120
ccagggaagg agctgcagtg ggtcgcgtac attaacagtg gtggaagtag cacatggtac	180
acagacgtg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acaacctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaggga	296

<210> 47

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 47

gaagtacagc tgctggagtc tgggggagac cgagtgaac ctggggggtc ccagagactc 60  
tcctgtgtgg cctcaagggtt caccttcagt agctacagca tgcatgtgtc ccgtcagtct 120

cctgggatgg ggctacagtg ggtcacatac attagcagta atggaagcag cacatactat 180  
gcagacgctg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca aagccaagaa catgctttat 240  
ctacagatga acagcctgag agctcaggac atagccctgt attactgtgc agatg 295

<210> 48

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 48

gaggtacagc tgggtggagtc tggggaagat ttggtgaagc ctggagggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcagtgaat tgagctgggt ccaccaggct 120  
ccagggcagg ggctgcagtg ggtctcatgg attaggtatg atggaagtag ctcaaggtag 180

gcagacactg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cagctgttat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccatat attactgtgc aga 293

<210> 49

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 49

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggcgaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctctggatt aaccttcagt agctacagca tgagctgggt ccgccaggct 120  
cctgggaagg ggctgcagtg ggtcacagct attagctatg atggaagtag cacatactac 180  
actgacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaggaa cacagtgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acagctgtgt attactgtgt gga 293

<210> 50

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 50

gaggtgccac tgggtggaatc tgggggagag ctggtgaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctttgtag cctctgcatt cactttcagt agttactgga taagctgggt ccgccaagct	120
ccagggaag ggctgcaactg agtctcagta attaacaag atggaagtac cacataccac	180
gcagatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc aca	293

<210> 51

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 51

gaggagcagt tggtgaaatc taggggagac ctggtgaagc ctggcgggtc cctgagactc	60
ttctgtgagt cctctacatt cacctttcat agcaacagca tacattggct ccaccagtct	120
cccggtagtg gctacagtgg gtcatatcca atagcagtaa tggaagtagc atgtactatg	180
cagacgtgt aaagggtga ttcaccatct ccagagacag caccaggaac atgctgtatc	240
tgcagatgaa cagcctgaga gctgaggaca cagccgtgca ttgctgtgcg aggga	295

<210> 52

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 52

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctcatgaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg ccgtggatt caccttcagt agctacagca tgagctgggt ccgccaggct	120
cccgggaagg ggattcagtg ggtcgcattg atttaagcta gtggaaatag cacaagctac	180
acagatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaac gccaagaaca cagtgtttct	240
gcagatgaac agcctgagag ctgaggacaa ggccatgtat tactgtgcga ggga	294

<210> 53

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 53

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggggtc cttgagactc	60
tcctgtgtgg cctctggttt caccttcagt agcaacgaca tggactgggt ccgccaggct	120
ccaggaagg ggctgcagt gctcacacgg attagcaatg atggaaggag cacaggctac	180
gcagatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cactctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acagccgtgt attactgtgc gaagga	296
<210> 54	
<211> 295	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 54	
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggttc ctaagactgt	60
cctgtgtgac ctccgattc actttcagta gctatgccat gcactgggtc cgccaggctc	120
caggaaggg gctgcagtgg gtcgcagtta ttagcaggga tggaagtagc acaaactacg	180
cagacgtgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa cgccaagaac atgctgtatc	240
tacagatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggccatgta ttactgtgcg aagga	295
<210> 55	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 55	
gaagtgcagc tggtaggagta tgggggagag ctggtgaagc ctgggggggtc cctgagactg	60
tcctgtgtgg cctccgatt caccttcagt atctactaca tgactgggt ccaccaggct	120
ccaggaagg ggctgcagt gttcgcatga attaggagt atggaagtag cacatactac	180
actgatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctgtat	240
ctgcagatga ccagcctgag agccgaggac acggccctat attactgtgc gatgga	296
<210> 56	
<211> 295	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 56	
gagatgcagc tggtaggagtc tagggaggcc tggtagagcc tgggggggtcc ctgagactct	60
cctgtgtgga ccctggattc accttcagta gctactggat gtactgggtc caccaggctc	120



cagggatggg gctgcagtgg cttgcagaaa ttagcagtagc tggaagtagc acaaactatg 180  
cagacgctgt gaggggccca ttcaccatct ccagagacaa tgccaagaac acgctgtacc 240

tgccagttaa cagcctgaga gccgaagaca cggccgtgta ttactgtgtg agtga 295

<210> 57  
<211> 297  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 57

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctgatgaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctccggatt cactatcagt agcaactaca tgaactgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcggatac attagcagtg atggaagtag cacaagctat 180  
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgt gaaggga 297

<210> 58  
<211> 295  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 58

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggaaacc tgggtgaagcc tggggagtct ctgagactct 60  
cttgtgtggc ctctggattc accttcagta gctactggat gcattgggtc tgccaggctc 120  
cagggaagg gttggggagg gttgcaatta ttaacagtgg tggaggtagc acatactatg 180  
cagacacagt gaagggccaa ttcaccatct tcagagacaa tgccaagaac atgctgtatc 240  
tgccagttaa cagcctgaga gccccaggaca tgaccgcgta ttactgtgtg agtga 295

<210> 59  
<211> 253  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 59

gaggtgcagc tgggtggaatc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggagc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctctggatt cacttcagt agctactata tggatgggt ctgccaggct 120  
ccagggaggg gctgaagtgg gtcgcacgga ttagcagtga cggaagtagc acatactaca 180  
cagacgctgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa tgccaagacg gccgtgtatt 240

actgtgcgaa gga 253

<210> 60

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 60

gaagtgcagc ttgtggagtc tgggggagag ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactg 60

tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tgcactgggt ctgcaggtc 120

caggggaaggg gctgcagtgg gttgcaagaa ttaggagtga tggaagtagc acaagctacc 180

cagacgtgtg gaagggcaga ttcacatctt ccagagacaa ttccaagaac actctgtatc 240

tgcatatgaa cagcctgaga gctgatgata cggccctata ttactgtgca aggga 295

<210> 61

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 61

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctccggatt caccttcagt agccatgcca agagctgggt cgcagggt 120

ccaggaagg ggctgaagtg ggtagcagtt attagcagta gtggaagtag cacaggtcc 180

gcagacactg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgtgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agctgaggac acagccgtgt attactgtgc gaagga 296

<210> 62

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 62

gaggtacagc tgggtggagtc tggaggagac ctgtgaaga ctgagcggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcttctaca tgaggtgtct gccagactcc 120

agggaaggga ctacagtggg ttgcagaaat tagcagtagt ggaagtagca caagctacac 180

agatgctctg aagggtgat tctccatctc caaaaacaat gccagaaca cgctgtatct 240

gcagatgaac agcctgagag ccgaggtcac agccgtatat tactgtgcaa ggta 294

<210> 63

<211> 284

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 63

gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggagac ctgttgaagc ctgggggatc aattaaactc	60
tcctatgtga cctctggatt caccttcagg agctactgga tgagctgggt cagccaggct	120
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcacatgg gtttaactg gtggaagcag caaaagctat	180
gcagatgctg tgaaggggca attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240

ctgcatatga acagcctgat agccctgtat tattgtgtga gtga	284
--------------------------------------------------	-----

<210> 64

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 64

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggtgaaac ctggtgaagc ctgggggttc cctgagactg	60
tcctgtgtgg cctctggatt aaccttctat agctatgccca ttactgggt ccacgaggct	120
cctgggaagg ggctgcagtg ggtcgcagct attaccactg atggaagtag cacatactac	180
actgacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac atgccctgtg attactgtgc gagggga	296

<210> 65

<211> 292

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 65

gaggagcagc tgggtggagtc tcgggggagat ctggtgaagt ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg ccccttgatt caccttcagt aactgtgaca tgagctgggt ccattaggct	120
ccaggaaagg gctgcagtgt gttgcataca ttagctatga tggaagtagc acaggttaca	180
aagacgctgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa cgccaagaac atgctgtatc	240
ttcagatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggctctgta ttactgtgca ga	292

<210> 66

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 66

gaggagcagt tggtagaaac taggggagac ctggtgaagc ctggcgggtc cctgagactc	60
ttctgtgagt cctctacgtt cacccttcat agctacagca tgcatgggtt ccaccagtct	120
cccggtagtg gctacagtgg gtcatatcca atagcagtaa tggaagtagc atgtactatg	180
cagacgctgt aaagggtga tacaccatct ccagagacaa caccaggaac atgctgtatc	240
tgcagatgaa taacctgaga gctgaggaca cagccgtgca ttgctgtgcg aggga	295

<210> 67

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 67

gaggtgcagc tggtaggagtc tgcgggagac cccgtgaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg ccgtggatt caccctcagt agctacagca tgagctgggt ccgccaggt	120
cccgggaagg ggatgcagtg ggtcgcatgg atatatgcta gcggaagtag cacaagctac	180
gcagacgtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacactgttt	240
ctgcagatgc ctgagagctg aggacacggc catgtattcc tgtgcagggg a	291

<210> 68

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 68

gatgtacagc tggtaggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggggtc cctgagactg	60
tcctgtgtgg cctctggatt caccctcagt agctactaca tgtactagac ccaccaaatt	120
ccagggaagg ggatgcaggg gggtgcacgg attagctatg atggaagtag cacaagctac	180
accgacgcaa tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa catgctgtat	240
ctgcaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cagccgtgta ttactgtgtg aagga	295

<210> 69

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 69

gaggtgcagc tgggtggagtc tggcggagac ctggtgaagc ctgggcggtc cctgagactg 60  
tcctgtatgg cctctggatt cacttcagta gctacagcat gagctgtgtc cgccaggctc 120  
ctgggaaggg ctgcagtggg tcgcaaaaat tagcaatagt ggaagtagca catactacac 180

agatgctgtg aagggccgat tcaccatctc cagagacaat gccaagaaca cgctctatct 240  
gcagatgaac agcctgagag ccgaggacac ggccttgat tactgtgcag a 291

<210> 70

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 70

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactg 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tgtactgggt cgccaggct 120  
ccagggaagg ggcttcagtg ggtcgcacgg attagcagt atggaagtag cacatactac 180  
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cagctgtat 240

ctgcagatga acagccctgag agccgaggac acggctatgt attactgtgc aaagga 296

<210> 71

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 71

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagag ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tgtactgggt cgccaggct 120  
ccagggaagt ggctgctgtg ggtcacatga attaggagt atggaagtag cacatataca 180  
ctgatgctgt gaaggaccga tacaccatct ccaaagacaa ttccaagaac attctgtatc 240  
tgcagatgaa cagcctgaga gccaaggaca cggccctata tcctgtgtca atgga 295

<210> 72

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 72

gaggtacagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctgggggatc cctgagactg 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctatgcca tgagctgggt cgccaggct 120



ccagggaagg ggctgcagtg ggtcgcatatc attaacagtg gtggaagtag cacatactac 180  
gcagatgctg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca atgccaggaa cacactgtat 240  
ctgcagatga acagcctgag atccgaggac acagccgtgt attactgtcc gaagga 296  
<210> 73  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 73  
gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggagac cttgtgaagc ctgagcggtc cctgagactc 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agcttctaca tgagctgggt ctgccaggct 120  
ccagggaagg ggctacagtg tgttcagaa attagcagta gtggaatag cacaagctac 180  
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240  
ctacggatgc acagcctgag agccgaggac acgctgtat attactgtgc aaggtta 296  
<210> 74  
<211> 282  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 74  
gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggagac ctggtgaagc ccgggggagc gattagactc 60  
  
tcctttgtga cctctggatt caccttcagg agctattgga tgggtgtgt cagccaggct 120  
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcacatgg gtttaactg gtggaagcag caaaagctat 180  
gcagatgcta tgaaggggag atttaccatc tccaggcaca aagccaagaa cacactatct 240  
gcatatgaac agcctgagag ccgtgtatta ttgtgtgagt ga 282  
<210> 75  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 75  
gaggtgcagc tgggtggagtc tggcggagac ctggtgaagc ctggggattc cctgagactg 60  
tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120  
  
cctaggaagg ggctgcagtg ggtcggatc attagcagt atggaagtag cacataatac 180  
gcagacgctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agctgaggat acggccctgt ataactgtgc aaggga 296

<210> 76

<211> 292

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 76

gaggtgcagc tgatggagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cccctggatt caccttcagt aactatgaca tgagctcggt ccattagact 120

ccaggaaagg gctgcagtg attgcatata ttagctatga tggaagtagc acaggttaca 180

aagacgctgt gcagggccga ttcaccatct ccagagacaa cgccaagaac acgctgtatc 240

ttcagatgaa cagcctgaga gctgagcaca cggccctgta ttactgtgca ga 292

<210> 77

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 77

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtgaagc cttgtgggct cctgagactc 60

tcctgtgtgg ctcttgatt caccttcagt agctacatca tgagctgggt cggccaggct 120

ccagggaagt ggctgcagtg ggtcgcatatc attaacagtg gtggaagtag cacaaggtag 180

acagatgctg tgaagggccg attcacctct ccagagacaa cgccaagaac atgctgtatc 240

tgcagttgaa cagcctgaga gccgaggaca ccgctgtgta ttactgtgcg agggga 295

<210> 78

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 78

gaattgcagc tgggtggagct tgggggagat ctggtgaagc cagggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctatgcca tgagtgggt ctgccaggct 120

ccagggaagg ggctgcagtg ggttcagct attagcagta gtggaagtag cacataccat 180

gtagacgctg tgaagggccg attcacatc tccagagaca acgccaagaa cacagtgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aga 293

<210> 79

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 79

gaggtgccac tgggtggaatc tgggggagag ctggtgaagc ctgaggggtc cctgagattc	60
tcctgtgtag cctctggatt cactttcagt agttactgga taagctgggt ccgccaagct	120
ccagggaag ggctgcactg ggtctcagta attaacaag atggaagtac cacataccac	180
gcagatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctgag agctgagggc acgactgtgt attactgtgc aca	293

<210> 80

<211> 282

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 80

gaggagcagt tgggtgaagtc tgggggagac ctggtgaagc ttggcaggtc cctgagtcct	60
ctacattcac ctttcatagc tacagcatgc attggctcca ccagtcctcc ggtagtggct	120
acagtgggtc atatccaata gcagtaatgg aagtagcatg tactatgcag acgctgtaaa	180
gggttgattc accatctcca gagacaacac caggaacacg ctgtatctgc agatgaacag	240
cctgagagcc gacgacacgg ccgtgtgttg ctgtgcgagg ga	282

<210> 81

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 81

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac cttgtgaagc cggaggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtgg ccgctggatt cacctttagt agctacagca tgagctgggt ccgccaggct	120
cccgggaagg ggtgacagtg ggtcacatag atttatgcta gtggaagtag cacaagctac	180
acagatgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacagtgttt	240
ctgcagatga acagcctgag agctgagaac acggccatgt attcctgtgc aaggga	296

<210> 82

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 82

tggggaattc cctctgggtg ggctctgga ttcacctgca gtagctccct cacctccctc	60
tcctgtgtgg cctctagatt caccttcagt agctactaca tatactgtat ccaccaagct	120

ccagggaagg ggctgcaggt ggtcgcatgg attagctatg atggaagtag aacaagctac	180
gccgacgcta tgtagggcca attcatcatc tccagagaaa acaccaagaa cacgctgtat	240
ctgtagatga acagcctgag tgccaaggac acggcactat atccctgtgc gaggaa	296

<210> 83

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 83

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagat ctggtgaagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcttgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tggaatgggt cgcgcaggct	120
ccagggaagg ggctgcagtg ggtcgcacag attagcagtg atggaagtag cacatactac	180

ccagacgctg tgaagggtca attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat	240
ctgcagatga acagcctggg agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaagga	296

<210> 84

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 84

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaaac ctggtgaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcttgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tggactgggt cgcgcaggct	120
ccagggaaga ggctgcagtg ggtcgaggag attagcagtg atggaagtag cacatactac	180
ccacaggtg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctctat	240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac tctgctgtgt attactgtgc gatgga	296
---------------------------------------------------------------	-----

<210> 85

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 85

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggagac ctggtgaagt ctgggggggtc cctgagactc	60
---------------------------------------------------------------------	----

tcttgtgtgg cctctggatt caccttcagt agctactaca tgcactgggt cgcaggct 120  
acaggaagg ggctgcagt ggtcacaagg attagcaatg atggaagtag cacaaggtag 180  
gcagacgcca tgaaggccca atttaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240  
ctgcagatga acagccagag agccgaggac atggccctat attactgtgc aaggga 296

<210> 86

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 86

gagttgcagc tggtagagtc tgggggagac ctggtgaagc ctggggggtc tctgagactt 60  
tcttgtgtgt cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt cctccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcaatt attaacagtg gtggaggtag catatactac 180  
gcagacacag tgaaggcccg attcaccatc tccagagaaa acgccaagaa cacgctctat 240  
ctgcagatga acagcctgag agctgaggac agggccatgc attactgtgc gaaggga 297

<210> 87

<211> 290

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 87

gaactcacac tgcaggagtc agggccagga ctggtgaagc cctcacagac cctctctctc 60  
acctgtgttg tgtccggagg ctccgtcacc agcagttact actggaactg gatccgccag 120  
cgccctggga ggggactgga atggatgggg tactggacag gtagcacaaa ctacaaccg 180  
gcattccagg gacgcatctc catcactgct gacacggcca agaaccagtt ctccctgcag 240  
ctgagctcca tgaccaccga ggacacggcc gtgtattact gtgcaagaga 290

<210> 88

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 88

ctggcaccac tgcaggagtc tgtttctggg ctggggaaac ccaggcagat cttacactc 60  
  
acctgtcct tctctgggtt cttattgagc atgtcagtat ggggtgcaca tgggtccttt 120  
accaccagg ggaaggcact ggagtcaatg ccacatctgg tgggagaacg ctaagtacca 180



cagcctgtct ctgaacagca gcaagatgta tagaaagtcc aacacttgga aagataaagg 240  
attatgtttc acaccagaag cacatctatt caacctgatg aacagccagc ctgat 295  
<210> 89  
<211> 299  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 89  
ctggcacccc tgcaggagtc tgtttctggg ctggggaac ccaggcagac cttacactc 60  
acctgtcctt tctctgggtt cttattgagc atgtcagtgt ggggtgcaca tgggtccttt 120  
  
accaccagg ggaaggcact ggagtcaatg ccacgtctgg tgggagaaca ctaagtacca 180  
cagcctgtct ctgaacagca gcaagatgta tagaaagtcc aacacttgga aagataaagg 240  
attatgtttc acaccagaag cacatctatt caacctgatg aacaatcagc ctgatgaga 299  
<210> 90  
<211> 31  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 90  
gtactactgt actgatgatt actgtttcaa c 31  
<210> 91  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 91  
ctactacggt agctactac 19  
  
<210> 92  
<211> 17  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 92  
tatatatata tggatac 17  
<210> 93  
<211> 19  
<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 93

gtatagtagc agctggtac 19

<210> 94

<211> 19

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 94

agttctagta gttgggct 19

<210> 95

<211> 11

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 95

ctaactgggg c 11

<210> 96

<211> 53

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 96

tgacatttac tttagacctt gggggccggg caccctggc accatctct cag 53

<210> 97

<211> 54

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 97

aacatgatta cttagacctc tggggccagg gcaccctggt caccgtctcc tcag 54

<210> 98

<211> 50

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 98

caatgctttt ggttactggg gccaggcac cctggtcact gtctcctcag 50

<210> 99

<211> 48

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 99

ataattttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 48

<210> 100

<211> 51

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 100

acaactggtt ctactactgg ggccaaggga ccttggtcac tgtgtctca g 51

<210> 101

<211> 54

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 101

attactatgg tatggactac tggggccatg gcacctcact cttcgtgtcc tcag 54

<210> 102

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 102

gatattgtca tgacacagac gccaccgtcc ctgtctgtca gccctagaga gacggcctcc 60

atctcctgca aggccagtca gagcctcctg cacagtgatg gaaacaccta ttggattgg 120

tacctgcaaa agccaggcca gtctccacag cttctgatct acttggtttc caaccgttc 180

actggcgtgt cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc 240

agcagagtgg aggctaacga tactggagtt tattactgcg ggcaaggtac acagcttctc 300

cc 302

<210> 103

<211> 302

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 103

gatattgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtccgtca gccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca aggccagtcg gagcctcctg cacagtaatg ggaacaccta ttgtattgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttgatct ataaggtctc caacagagac	180
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgatga tgctggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagatcct	300
cc	302

<210> 104

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 104

gatattgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gactgcctcc	60
atctcctgca aggccagtcg gagcctcctg cacagtgatg gaaacacgta ttggaactgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttaatct ataaggtctc caacagagac	180
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgacga tactggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagatcct	300
cc	302

<210> 105

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 105

gatattgtca tgacacagaa cccactgtcc ctgtccgtca gccctggaga gacggcctcc	60
atctcctgca aggccagtcg gagcctcctg cacagtaacg ggaacaccta ttggaattgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag ggctgatct ataaggtctc caacagagac	180
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgacga tgctggagtt tattactgca tgcaaggtat acaagctcct	300
cc	302

<210> 106

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 106

gatatgtca tgacacagac cccaccgtcc ctgtccgtca gccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca aggccagtca gagcctcctg cacagtaacg ggaacaccta ttgaattgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag gccctgatct atagggtgtc caaccgtcc	180
actggcgtgt cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggtctgacga tgctggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagatcct	300
cc	302

<210> 107

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 107

gatatgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gactgcctcc	60
atctcttgcag aggccagtca gagcctcctg cacagtgatg gaaacacgta ttgaattgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttgatct ataaggtctc caacagagac	180
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggtctgacga tactggagtt tattactgcg ggcaagttat acaagatcct	300
cc	302

<210> 108

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 108

gatatgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtccgtca gccctggaga gactgcctcc	60
atctcctgca aggccagtca gagcctcctg cacagtgatg gaaacacgta ttgaattgg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttgatct ataaggtctc caacagagac	180
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggtctgacga tactggagtt tattactgca tgcaaggtac acagtttcct	300
cg	302

<210> 109

<211> 302



<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 109

gatatcgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtccgtca gccctggaga gactgcctcc	60
atctcctgca aggccagtc ggcctcctg cacagtaacg ggaacaccta ttgttttg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgctgatca acttggttc caacagagac	180
cctggggtcc cacacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgacga tgctggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagctcct	300
cc	302

<210> 110

<211> 303

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 110

gatatcgtga tgaccagac cccattgtcc ttgcctgtca cccctggaga gctagcctca	60
tcactgtgca ggaggccagt cagagcctcc tgcacagtga tggatatatt tatttgaatt	120
ggtaatttca gaaatcagc cagtctccat actcttgatc tatatgcttt acaaccagac	180
ttctggagtc ccaggctggt tcattggcag tggatcaggg acagatttca cctgaggat	240
cagcagggtg gaggtgaag atgctggagt ttattattgc caaaaactc tacaaaatcc	300
tcc	303

<210> 111

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 111

gatatcgtca tgacgcagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca gggccagtc ggcctcctg cacagtaatg ggaacaccta ttgtatttg	120
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag ggctgatct acttggttc caaccgttc	180
tcttgggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgacga tgctggagtt tattactgcg ggcaaaattt acagtttcct	300
tc	302

<210> 112

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 112

gaggttgtga tgatacagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gccggcctcc	60
atctctctgca gggccagtc gagtctccgg cacagtaatg gaaacaccta ttgtattgg	120
tacctgcaaa agccaggcca gtctccacag ctctctgatcg acttgggttc caaccatttc	180
actgggggtgt cagacaggtt cagtggcagc gggtctggca cagattttac cctgaggatc	240
agcagggtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tgcaaagtac acatgatcct	300
cc	302

<210> 113

<211> 298

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 113

gatatcatga tgacacagac cccactctcc ctgcctgcc cccctgggga attggctgcc	60
atcttctgca gggccagagt ctctctgcaca ataatggaaa cacttattta cactgggttc	120
tgcagacatc aggccaggtt ccaaggcatc tgaaccattt ggcttccagc tgttactctg	180
gggtctcaga caggttcagt ggcaacgggt caggacaga tttcacactg aaaatcagca	240
gagtggaggc tgaggatgtt agtgtttatt agtgcctgca agtacacaac ctccatc	298

<210> 114

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 114

gaggccgtga tgacgcagac cccactgtcc ctggccgtca cccctggaga gctggccact	60
atctctctgca gggccagtc gagtctcctg cgcagtgatg gaaaatccta ttgaattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gactcctcgg ccgctgattt atgaggcttc caagcgtttc	180
tctgggggtct cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac ccttaaaatc	240
agcagggtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgcc agcaaagtct acattttcct	300
cc	302

<210> 115

<211> 302

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 115

gatatcgtca tgacacagac cccactgtcc gtgtctgtca gccctggaga gacggcctcc	60
atctcctgca gggccagtc gagcctcctg cacagtgatg gaaacaccta ttggattgg	120
tacctgcaga agccaggcca gattccaaag gacctgatct atagggtgtc caactgcttc	180
actggggtgt cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc	240
agcagagtgg aggctgacaa cgctggagtt tattactgca tgcaaggtat acaagatcct	300
cc	302

<210> 116

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 116

gatatcgtca tgacacagac tccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gacggcctcc	60
atctcctgca gggccaatca gagcctcctg cacagtaatg ggaacaccta ttggattgg	120
tacatgcaga agccaggcca gtctccacag ggctgatct atagggtgtc caaccacttc	180
actggcgtgt cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgaagatc	240
agcagagtgg aggctgacga tgctggagtt tattactgcg ggcaaggtac acactctcct	300
cc	302

<210> 117

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 117

gaaatagtct tgacctagtc tccagcctcc ctggctatct cccaaggga cagagtcaac	60
catcacctat gggaccagca ccagtaaaag ctccagcaac ttaacctggt accaacagaa	120
ctctggagct tcttctaage tccttgctta cagcacagca agcctggctt ctgggatccc	180
agctggcttc attggcagtg gatgtgggaa ctcttcctct ctcaaatca atggcatgga	240
ggctgaaggt gctgcctact attactacca gcagtagggt agctatctgc t	291

<210> 118

<211> 286

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 118

gaaatcgtga tgacacagtc tccagcctcc ctctccttgt ctccaggagga aaaagtcacc	60
atcacctgcc gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca gcaaaaacct	120
gggcaggctc ccaagctcct catctatggt acatccaaca gggccactgg tgtcccatcc	180
cggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcagcttca ccatcagcag cctggagcct	240
gaagatgttg cagtttatta ctgtcagcag tataatagcg gatata	286

<210> 119

<211> 285

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 119

gagattgtgc caacctagtc tctagccttc taagactcca gaagaaaaag tcaccatcag	60
ctgctgggca gtcagagtgt tagcagctac ttagcctggt accagcaaaa acctggacag	120
gtccccaggc tcttcatcta tggtagcatc aacagggccca ctggtgtccc agtccgcttc	180
agcggcagtg ggtgtgggac agatttcacc ctcatcagca gcagtctgga gtcagtctga	240
agatgttgca acatattact gccagcagta taatagctac ccacc	285

<210> 120

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 120

gaaatcgtga tgaccagtc tccaggtctt ctggctgggt ctgcaggaga gacgctctcc	60
atcaactgca agtccagcca gactcttctg tacagcttca accagaagaa ctacttagcc	120
tggtaccagc agaaaccagg agagcgtcct aagctgctca tctacttagc ctccagctgg	180
gcatctgggg tccctgcccc attcagcagc agtggatctg ggacagattt caccctcacc	240
atcaacaacc tccaggtgca agatgtgggg gattattact gtcagcagca ttatagtctt	300
cctcc	305

<210> 121

<211> 287

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 121

gacatcacga tgactcagtg tccaggtccc ctggctgtgt ctccaggtca gcaggtcacc 60

acgaactgca gggccagtc aagcgttagt ggctacttag cctggtagct gcagaaacca 120

ggacagcgtc ctaagctgct catctactta gcctccagct gggcatctgg ggtccctgcc 180

cgattcagca gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccgtcaaca cctcgaggt 240

gaagatgtga gggattatta ctgtcagcag cattatagtt ctctct 287

<210> 122

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 122

gacattatgc tgaccagtc tccagcctcc ttgaccatgt gtctccagga gagaggcca 60

ccatctcttg cagggccagt cagaaagcca gtgatatgtt gggcattacc caccatatta 120

ccttgtacca acagaaatca gaacagcatc ctaaagtcct gattaatgaa gcctccagtt 180

gggtctgggg tcctaggcag gttagctggc tgtgggtctg ggactgattt cagcctcaca 240

attgatcctg tggaggctgg cgatgctgtc aactattact gccagcagag taaggagtct 300

cctcc 305

<210> 123

<211> 289

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 123

gaaattgcag attgtcaaat ggataatacc aggatgcggt ctctagcctc cctgactccc 60

aggggagaga accatcatta ccataaaat aaatcctgat gacataataa gtttgcttgg 120

tatcaataga aaccaggtga gattcctcga gtccctggtat acgacacttc catccttaca 180

ggteccaaac tggttcagtg gcagtgtctc caagtcagat ctactctca tcatcagcaa 240

tgtgggcaca cctgatgctg ctacttatta ctgttatgag cattcagga 289

<210> 124

<211> 38

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris



<400> 124	
gtggacgttc ggagcaggaa ccaaggtgga gctcaaac	38
<210> 125	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 125	
tttatacttt cagccaggga accaagctgg agataaaac	39
<210> 126	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 126	
gttcactttt ggccaaggga ccaaactgga gatcaaac	38
<210> 127	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 127	
gcttacgttc ggccaaggga ccaaggtgga gatcaaac	38
<210> 128	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 128	
gatcaccttt ggcaaaggga cacatctgga gattaaac	38
<210> 129	
<211> 306	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 129	
cagtctgtgc tgactcagct ggcctcgggtg tctggggccc tgggccacag ggtcagcatc	60
tcctggactg gaagcagctc caacataagg gttgattatc ctttgagctg ataccaacag	120

ctcccagaat gaagaacgaa cccaaactcc tcatctatgg taacagcaat tggctctcag 180  
gggttcaga tccattctct agaggtcca agtctggcac ctgaggtccc ctgaccaact 240  
ctggcctcca ggctgaggac gaggtgatt gttactgcgc agcgtgggac atggatctca 300  
gtgctc 306  
<210> 130  
<211> 294  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 130  
caatctgtgc tgactcagct ggcctcagtg tctgggtcct tgggccagag ggtcaccatc 60  
  
tcctgctctg gaagcacaaa tgacattggt attattggtg tgaactggtg ccagcagctc 120  
ccaggaagg ccctaaact cctcatatac gataatgaga agcgaccctc aggtatcccc 180  
gatcgattct ctggctccaa gtctggcaac tcaggcacc tgaccatcac tgggtccag 240  
gctgaggacg aggtgatta ttactgccag tccatggatt tcagcctcgg tgggt 294  
<210> 131  
<211> 299  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 131  
cagtctgtgc tgactcagcc agcctccgtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatt 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacgttggg tatagcagta gtgtgggctg gtaccagcag 120  
  
ttcccaggaa caggccccag aaccatcatt tattatgata gtagccgacc ctcgggggtc 180  
cccgatgat ttcttggtc caagcttggc agcacagcca ccctgacat ctctgggctc 240  
caggctgagg atgaggctga ttattactgc tcatcttggg acaacagtct caaagctcc 299  
<210> 132  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 132  
caggctgtgc tgaatcagcc ggcctcagtg tctggggccc tgggccagaa ggtcaccatc 60  
tcctgctctg gaagcacaaa tgacattgat atatttgggtg tgagctggtg ccaacagctc 120  
ccaggaaagg ccctaaact cctcgtggac agtgatgggg atcgaccctc aggggtccct 180

gacagatttt ctggctccag ctctggcaac tcaggcacc tgaccatcac tgggctccag 240

gctgaggacg aggctgatta ttactgtcag tctgttgatt ccacgttgg tgctca 296

<210> 133

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 133

cagtctgtac tgactcaatc agcctcagcg tctgggtcct tgggccagag ggtctccgtc 60

tcctgtctta gcagcacaaa caacattggt attattggtg tgaagtggta ccagcagatc 120

ccaagaaagg cccctaaact cctcatatat gataatgaga agagaccctc aggtgtcccc 180

aattgattct ctggctccaa gtctggcaac ttaggcaccc taaccatcaa tgggcttcag 240

gctgaggcg aggctgatta ttactgccag tccatggatt tcagcctcgg tgg 294

<210> 134

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 134

cagtctgtgc tgactcaacc agcctcagt tccgggtctc tgggccagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg gaagcagctc caacattggt agagattatg tgggctggta ccaacagctc 120

ccgggaacac gcccagaac cctcatctat ggtaaatagta accgaccctc ggggggtcccc 180

gatcgattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggctccag 240

gctgaggacg aggctgatta ttactgtctt acatgggaca acagtctcac tgttcc 296

<210> 135

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 135

cagtctatgc tgactcagcc agcctcagt tctgggtccc tgggccagaa ggtcaccatc 60

tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt ggtaattatg tgggctggta ccaacagctc 120

ccaggaatag gccctagaac cgctcatctat ggtaataatt accgaccctc aggggtcccc 180

gatcgattct ctggctccaa gtcaggcagt tcagccaccc tgaccatctc tgggctccag 240

gctgaggacg aggctgagta ttactgtca tcatgggatg atagtctcag aggtca 296

<210> 136

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 136

caggctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tctgcggtcc tgggacagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagcac caacattggc agtgggttatg atgtacaatg gtaccagcag	120
ctcccaggaa agtcccctaa aactatcatc tatggtaata gcaatcgacc ctccaggggtc	180
ccggatcgct tctctggctc caagtcaggc agcacagcct ctctgacat cactgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc cagtcctctg atgacaacct cgatgatca	299

<210> 137

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 137

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tccgggtctc tgggccagag agtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcgat agaaaatatg ttggctggta ccaacagctc	120
ccgggaacag gcccagaac cgctatctat gataatagta accgaccctc gggggctcct	180
gacgattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggctccag	240
gctgaggacg aggctgatta ttactgtca acatacgaca gcagtctcag tagtgg	296

<210> 138

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 138

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcagt agatataatg tgaactggta ccaacagctc	120
ctgggaacag gcccagaac cctcatctat ggtagtagta accgaccctc ggggggtccc	180
gattgattct ctggctccaa gtcaggcagc ccagctaccc tgaccatctc tgggctccag	240
gctgaggatg aggctgatta ttactgtca acatacgaca ggggtctcag tgctcg	296

<210> 139

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 139

cagcctgtgc tgactcagcc gccctcaggg tctgggggcc tgggccagag gttcagcatc	60
tcctgttctg gaagcacaaa caacatcagt gattattatg tgaactggta ctaacagctc	120
ccaggacag cccctaaaac cattatctat ttggatgata ccagaccccc tgggggtccc	180

gattgattct ctgtctcaa gtctagcagc tcagctaccc tgaccatctc tgggtccag	240
gctgaggatg aagctgatta ttactgtctc tctgggggtg atagtctcaa tgctcc	296

<210> 140

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 140

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagt tctgggtccc tgggccagag gatcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacattgga ggtaataatg tgggttggtc ccagcagctc	120
ccaggaagag gccccagaac tgtcatctat agtacaata gtcgaccctc ggggggtccc	180
gatcgattct ctggctcaa gtctggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggtccag	240

gctgaggatg aggtgatta ttactgtctc acgtgggatg atagtctcag tgctcc	296
--------------------------------------------------------------	-----

<210> 141

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 141

cggctctgtgc tgactcagcc gccctcagt tctgggatctg tgggccagag aatcaccatc	60
tcccgtctg gaagcacaaa cagcattggt atacttggtg tgaactggta ccaagagctc	120
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtagat ggtactggga atagaccctc aggggtccct	180
gaccgatttt ctggctcaa atctggcaac tcaggcactc tgaccatcac tgggcttcag	240
cctgaggacg aggtgatta ttattgtcag tccattgaac ccatgcttgg tgctcc	296

<210> 142

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 142



caggctgtgc tgactccgct gccctcagtg tctgcggccc tgggacagac ggtcaccatc 60  
tcttgtactg gaaatagcac ccaaatcagc agtgggttatg ctgtacaatg gtaccagcag 120  
ctcccaggaa agtccccga aactatcattc tatggtgata gcaatcgacc ctcggggggtc 180  
ccagatcgat tccttggttt cagctctggc aattcagcca cactggccat cactgggctc 240  
caggatgagg acgaggctga ttattactgc cagtccttag atgacaacct caatgggtca 299  
<210> 143  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 143  
cagctgtgtc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt agatatagtg ttggctgggt ccagcagctc 120  
ccgggaaaag gcccagaac cgtcatctat agtagtagta accgaccctc aggggtccct 180  
gategattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggtccag 240  
gctgaggacg aggtcgatta ttactgctca acatacgaca gcagtctcag tagtag 296  
<210> 144  
<211> 295  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 144  
cagctgtgtc tgacatagcc accctcagtg tctggggccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
  
tcctgcactg gaagcagctc aagcatgggt agttattatg tgagctggca caagcagctc 120  
ccaggaacag gcccagaac catcatgtgt tgtaaaaaca tcgaccttcg ggaatctcca 180  
atcaagtctc tggtcccat tctggcaaca cagccacct gaccatcact gggtcctgg 240  
ctgaggatga ggctgattat tactgttcaa catgggatga caatctcaat gcacc 295  
<210> 145  
<211> 294  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 145  
cagctgtgtc tgactcagct gccctcagtg tctggggccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgctctg gaagcagctc taaacttggg gcttatgctc tgaactagaa ccaacaattc 120

ccaggaacag attccaattt cctcatctat gatgatacta attgatcttt ctggatgcct 180  
gattaattct gtggctccac atccagcagt tcaggctccc tgaccatcac tgggctctgg 240  
gatgaggaca aggctgatta ttactgccag tgccattacc atagcctccg tgct 294  
<210> 146  
<211> 298  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 146  
cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagt tctggatccc tgggccaag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcacaaa caacatcggg ggtgataatt atgtgactg gtaccaacag 120  
ctcccaggaa aggcacccag tctcctcctc tatggtgatg ataacagaga atctggggtc 180  
ccggaacgat tccttggtc caagtcaggc agtcagcca ctctgacat cactgggctc 240  
catgctgagg acgaggctga tattattgcc agtcctacga tgacagctc aatactca 298  
<210> 147  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 147  
cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagt tcaggatctg tgggccagag aatcaccatc 60  
tcctgctctg gaagcacaaa cagcattggg atacttggtg tgaactggta ccaactgctc 120  
tcaggaaagg ccctaaact cctcgtatg ggtactggaa atcgaccctc aggggtccct 180  
gaccgatttt ctggctccaa atctggcaac tcaggcactc tgaccatcac tgggcttcag 240  
cctgaggacg aggctgatta ttattgtcag tccattgaac ccatgcttgg tgctcc 296  
<210> 148  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 148  
cagtctgtcc tgactcagcc ggcctcagt tctggggttc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacattggg ggaattatg tgagctggca ccagcaggtc 120  
ccagaaacag gccccagaaa catcatctat gctgataact accgagcctc gggggtcctt 180  
gatcgattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgtgctccag 240

gctgaggatg aggcgtgatta ttactgtctca gtgggggatg atagtctcaa agcacc 296

<210> 149

<211> 311

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 149

cagtccatcc tgactcagca gccctcagtc tctgggtcac tgggccagag ggtcaccatc	60
tcttgactg gattccctag caacaatgat tatgatgcaa tgaaaattca tacttaagtg	120
ggctggtacc aacagtcccc aggaaagtca cccagtctcc tcatttatga tgaaaccaga	180
aactctgggg tccctgatcg attctctggc tccagaactg gtagctcagc ctccctgccc	240
atctctggac tccaggctga ggacaagact gagtattact gctcagcatg ggatgatcgt	300
cttgatgctc a	311

<210> 150

<211> 292

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 150

cagtctgtgc taactcagcc accctcagtg tcggggtcgc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgtcttg gaagcacaaa caacatcagt attgttggtg cgagctggtg ccaacagctc	120
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtggac agtcatgggg atcgaccgtc aggggtccct	180
gaccgatttt ctggctctaa gtctggcaaa tcagccaccc tgaccatcac tgggcttcag	240
gctgaggacg aggcgtgatta ttactgtata ttggtccac gctttgtgct ca	292

<210> 151

<211> 285

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 151

cagtctgtgc tgactcagcc actgttaggg cctggggccc tgggcagagg gtcacccctc	60
cctgacctgg aagagtccca gtattggtga ttatggtatg aaatggtaca agcagcttgc	120
aaggacagac cccagactcg tcacttatgg caatagcaat tgatcctcgg gtccccaatc	180
aattttctgg ctctggtttt ggcatcactg gctccttgac cacctctggg ctccagactg	240
aaaaataggc tgattactag tgcttctcca gtgatccagg cctgt	285

<210> 152  
 <211> 299  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 152  
 cagtctgtgc tgactcaacc ggctccgtg tctgggtccc tgggccagag agtcaccatc 60  
 tcttgacta gaagcagctc gaacgttggc tatggcaatg atgtgggatg gtaccagcag 120  
 ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tataatacca atactcgacc ctctgggggtt 180  
 cctgatcgat tctctggctc caaatcaggc agcacagcca cctgacat ctctggactc 240  
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc tcttcctatg acagcagtct caatgtca 299  
 <210> 153  
 <211> 293  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 153  
 cagtctgtgc taactcagcc ggctcagtg tctgggtccc tgggtcagag ggtcaccatc 60  
 tgactggaa gcagctccaa cattggtaca tatagttag gctggtacca acagctccca 120  
 ggatcaggcc ccagaacat catctatggt agtagtaacc gaccgttggg ggtccctgat 180  
 cgattctctg gctccaggtc aggcagcaca gccaccctga ccatctctgg gctccaggct 240  
 gaggacgaag ctgattatta ctgcttcaca tacgacagta gtctcaaagc tcc 293  
 <210> 154  
 <211> 296  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 154  
 cagtctgtgc tgaatcagcc accttcagtg tctggatccc tgggccagag aatcaccatc 60  
 tcctgctctg gaagcacgaa tgacatcggg atgcttggtg tgaactggt ccaacagctc 120  
 ccaggaaatg ccctaaact cctttagat ggtactggga atcgaccctc aggggtccct 180  
 gaccaat tttt ctggctccaa atctggcaat tcaggcactc tgaccatcac tgggctccag 240  
 gctgaggacg aggtgatta ttattgtcag tcctatgac tcacgcttgg tgctcc 296  
 <210> 155  
 <211> 280

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 155

cagtccatga tgactcagcc accctcagtg tctgggtcac tgggccagag ggtcaccatc	60
tactgcactg gaatccctag caacactgat tatagtggat tggaattta tacttatgtg	120
agctggtacc aacagtataa ggaaaggcac ccagtctcct catctatggg gatgataccg	180
gaaactctga ggtccctgat caattctctg gctccaggtc tggtagctca acctccctga	240

ccatctctgg actccaggct gaggatagtc ttaatgctca	280
---------------------------------------------	-----

<210> 156

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 156

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg actgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggg ggatataatg ttggctgggt ccagcagctc	120
ccgggaacag gccccagaac cgtcatctat agtagtagta accgaccctc ggggggtccc	180
gatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggtccag	240
gctgaggacg aggtgagta ttactgctca acatgggaca gcagtctcaa agctcc	296

<210> 157

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 157

cagtctgtgc tgactcaacc ggcctcagtg tccaggtccc tgggccagat agtcaccatc	60
tcttgcgctg gaagcagctc caacatccgt aaaaaatatg tgggttggtta ctaacagctc	120
ccgagaacag gccccagaac cgtcatctat ggtaaatagta actgaccctc ggggggtcctc	180
gatcaattct ctggctccaa gtcaggcagc atagccaccc tgaccatctc tgtgctccag	240
gctgaggacg aggtttatta ttactgctca acatatgaca gcagtctcag tgctct	296

<210> 158

<211> 298

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 158

cagtctgtgc tgactcaacc ggcctctgtg tctggggccc tgggccagag gtcaccatct	60
cctgcactag gagcagctcc aatgttggtt atagcagtta tgtgggctgg taccagcagc	120
tcccaggaac agggcccaaa accatcatct ataatacaa tactcgacce tctggggttc	180
ctgatcgatt ctctggctcc aaatcaggca gcacagccac ccttaccatt gctggactcc	240
aggctgagga cgaggctgat tattactgct catcctatga cagcagtctc aaagctcc	298

<210> 159

<211> 272

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 159

cagtctatgc tgactcacce tggccagagg atcacctct cctgacctgg aagagtccca	60
gtatttgtga ttatggtgtg aaatggtaca ggcagctagc aagaacagac cccagactcc	120
tcatttatag caatagcaat cgatccttga gtccccaate aattttccgc ctctggtttt	180
gacattactg gtccttgac cacctccagg ctccagactg aaaaataggc tgattactag	240
tgcttataca gtgatccagg cttgtggggc tg	272

<210> 160

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 160

cagtctgtgc tgactcagcc gacctcagtg tcgttggtccc tgggccagag ggtcaccaatc	60
tcattgtcta gaagcacgaa taacatcggt attgtcgggg cgagctggta ccaacagctc	120
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtggac agtgatgggg atcaactgtc aggggtccct	180
gaccgatatt ctggctccaa gtctggcaac tcagccaacc tgaccatcac tgggctccag	240
gctgaggaca aggctgatta ttactgccag tcctttgatc acacgcttgg tgctcg	296

<210> 161

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 161

cagtctgtgt tgagtacgcc agcctcagtg tctggggttc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt ggaaattacg tgagctggca ccagcaggtc	120



ccagaaacag gccccagaaa catcatctat gctgataact actgagcctc gggggtcct	180
gatggattct ctggctccaa gtaaggcagc acagccaccc cgaccatctc tgtgtccag	240
gctgaggatg aggctgatta ttactgtctca gtgggggata atagtctcaa agcacc	296
<210> 162	
<211> 293	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 162	
cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagtg tcgggggcc tgggccagag agtcaccatc	60
tcctgtcttg gaaggacaaa catcggtagg ttgggtgcta gctggtagca acagctccca	120
ggaaaggccc ctaaactcct cgtggacagt gatggggatc gaccgtcagg ggtccctgac	180
cgattttccg gctccaagtc tggcaactcg gccactctga ccatcactgg tctccatgct	240
gaggacgagg ctgattatta ctgtctgtct attgggccca cgcttggtgc tca	293
<210> 163	
<211> 279	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 163	
cagtctgtgc tgactcagcc actgttaggg cctggggccc tggccagagg ctcaactctt	60
cctgcccctgg aagagtccca gtattggtga ttatgatgtg aagtggtaga ggcagctcac	120
aagaacagac ctagactcc tcatccatgg tgatagcaat tgatcctcgg gtccccaatc	180
acttttctgg ctctgttttt ggcatcactg gctgcttgac cacctctggg ctccagactg	240
aaaaataggc tgattactag tgcttatcca gtgatccag	279
<210> 164	
<211> 298	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 164	
cagtctgtgc tgactcaacc ggcctctgtg tctggggccc tgggccagag gtcaccatct	60
cctgcactag gacgagctcc aatgttggtt atagcagtta tgtgggctgg taccagcagc	120
tcccaggaac agggcccaaa accatcatct ataatacaa tactcgaccc tctggggtcc	180
ctgatcgatt ctctggctcc aaatcaggca ggacagccac cttaccatt gctggactcc	240

aggctgagga cgaggctgat tattactgct catcctatga cagcagtctc aaagctcc 298

<210> 165

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 165

caggctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg gaagcagctc caatgttggg tatggcaatt atgtgggctg gtaccagcag 120

ctcccaggaa caggccccag aacctcacc tatggtagta gttaccgacc ctcgggggtc 180

cctgatcgat tctctggctc cagttcaggc agctcagcca cactgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg atgaagctga ttattactgc tcacccatg acagcagtct cagtgggtgg 299

<210> 166

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 166

cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagcg tctgggtcct tgggccagag ggtcactgtc 60

tcctgtctta gcagcacaaa caacatcggt attattgggtg tgaagtggta ccagcagatc 120

ccaggaaagg ccataaaact cctcatatat gataatgaga agcgaccctc aggtgtcccc 180

aatcgattct ctggctccaa gtctggcgac ttaagcacc tgaccatcaa tgggcttcag 240

ggtgaggacg aggtgatta ttattgccag tccatggatt tcagcctcgg tggtea 296

<210> 167

<211> 314

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 167

cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg gaatccccag caacacagat tttgatggaa tagaatttga tacttctgtg 120

agctggtacc aacagctccc agaaaagccc cctaaaacca tcacttatgg tagtactctt 180

tcattctcgg gggccccga tcgattctct ggtccaggt ctggcagcac agccaccctg 240

accatctctg ggctccagcg tgaggacgag gctgattatt actgctcacc ctgggatgat 300

agtctcaaat cata 314

<210> 168

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 168

cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagtg tctggatccc tgggccaaag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcacaaa caacatcggg ggtgataatt atgtgcactg gtaccaacag	120

ctcccaggaa aggcacccag tctctcctc tctggatg ataacagaga atctggggtc	180
cctgaacgat tctctggctc caagtcaggc agtcagcca ctctgacat cactgggctc	240
caggctgagg acgaggctga ttattattgc cagtcctacg atgacagcct caatactca	299

<210> 169

<211> 289

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 169

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcagtg tcgggatctg tgggccagag aatcaccatc	60
tcctgtctctg gaagcacaaa cagctaccaa cagctctcag gaaaggcctc taaactctc	120
gtagatggta ctgggaaccg accctcaggg gtccccgacc gattttctgg ctccaaatct	180

ggcaactcag gcactctgac catcactggg ctggggacga ggctgaggac gaggctgagg	240
acgaggctga ttattattgt tagtccactg atctcacgct tgggtctcc	289

<210> 170

<211> 292

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 170

caggccgccc tgggcaatga gttcgtgcag gtcaaggctg agacagacct gcagaattca	60
ggtttgtctg agacacagct catcagatgt gtgcagtgtg tgtcttgta ccaacggctc	120
ccatgaatgg gtcctaaatc cttatctaga aataacattt agatcacttt gtggcccga	180
tccattctct ggctccatgt ctggcaactc tggcctcatg aacatcactg ggctatggtc	240

tgaagatgga gctgctcttc acaggccctc ttgggacaaa attcttgggg ct	292
-----------------------------------------------------------	-----

<210> 171

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 171

cagtccatcc tgactcagcc gccctcagtc tctgggtcac tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcaatg gaatccctga cagcaatgat tatgatgcat gaaaattcat acttacgtga	120
gctggtacca acagttccca agaaagtcac cagtctcctc atctacgatg ataccagaaa	180
ctctggggac cctgatcaat tctctgggtc cagatctggt aaticagcct ccctgcccac	240
ctctggactc caggctgagg acgaggctga gtattactgc tcagcatggg atgatcgtct	300

tgatgctca	309
-----------	-----

<210> 172

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 172

cagtctgtac tgactcagcc gccctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt ggatattatg tgagctggct ctagcagctc	120
ccgggaacag gcccagaac catcatctat agtagtagta accgaccttc aggggtccct	180
gatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggtccag	240
gctgaggatg aggctgatta ttactgttca acatacgaca gcagttctca agctcc	296

<210> 173

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 173

cttctctgtc tgaccagcc accctcaagg tctgggggtc tggttcagaa gatcaccatc	60
ttctgttctg gaagcacaaa caacatgggt gataattatg ttaactggta caaacagctt	120
ccaggaacgg cccctaaaac catcatctaa gtggatcata tcagaccctc aggggtcctg	180
gagagattct ctgtctccaa ttctggcagc tcagccaacc tgaccatctc tgggtccag	240
gatgaggact aggctgatta ttattgttca tcttggcatg atagtctcag tgctcc	296

<210> 174

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 174

caggctgtgc tgactcagct gccctcagtg tctgcagccc tgggacagag ggtcaccatc	60
tgacttgga gcagcaccaa catcggcagt ggttattata cactatggta ccagcagctg	120
caggaaagtc ccctaaaact atcatctatg gtaatagcaa tgcacccttg agggctcccg	180
atcgattctc tggtccaag tatggcaatt cagccacgct gaccatcact gggctccagg	240
ctgaggacga ggatgattat tactgccagt cctctgatga caacctgat ggtca	295

<210> 175

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 175

cagtctgtgc tgactcagcc gccctcggtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcttgcactg gaagcagctc caatgttggg tatggcaatt atgtgggctg gtaccagcag	120
cttccaggaa caggccccag aaccattatc tgttatacca atactcgacc ctctgggggt	180
cctgatcgat actctggctc caagtcaggc agcacagcca ccctgaccat ctctgggctc	240
caggctgaag acgagactga ttattactgt actacgtgtg acagcagtct caatgctag	299

<210> 176

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 176

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagtg tccgggttcc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcttgcactg gaagcagctc caacatcggt agaggttatg tgacttgta ccaacagctc	120
ccaggaacag gcccagaac cctcatctat ggtattagta accgaccctc aggggtcccc	180
gatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccactc tgacaatctc tgggctccag	240
gctgaggatg aggtgatta ttactgtca tcttgggaca gcagtctcag tgctct	296

<210> 177

<211> 285

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 177

cagtctgtgc tgactcagcc actgttaggg cctgggttcc tggccagagg gtcaccctct 60  
cctgccctgg aagagtctca gttttggtga ttatggtgtg aaacggtaca ggaagctcgc 120  
atggacagac cccagactcc tcatctatgg caatagcaat tgattctcgg gtccccagtc 180

tattttctgg ctctggtttt ggcatcactg gctccttgac cacctccggg ctccagactg 240  
aaaaaataggc tgatttctag tgcttctcca gtgatccagg ccttt 285

<210> 178

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 178

cagtctgcgc tgactcaaac ggctccatg tctgggtctc tgggccagag ggtcaccgtc 60  
tcctgcactg gaagcagttc caacgttggc tatagaagtt atgtgggctg gtaccagcag 120  
ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tataatacca atactcgacc ctctgggggtt 180  
cctgatcgat tctctggctc catatcaggc agcacagcca cctgactat tgctggactc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc tcacctatg acagcagtct caaagctcc 299

<210> 179

<211> 294

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 179

cagtctgtgc tgaatcagct gccttcagtg ttaggatccc tgggccagag aatcaccatc 60  
tcctgctctg gaagcacgaa tgacatcggc atgcttgggt tgaactggta ccaagagccg 120  
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtagat ggtactggga atcgaccctc agggctccctg 180  
ccgattttct ggctccaaat ctggcaactc aggcaactc accatcactg ggctccaggc 240  
tgaggacgag gctgattatt attgtcagtc cactgatctc acgcttgggtg ctcc 294

<210> 180

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 180

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagtg ttcaggctcc tgggccagag ggtcactata 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacgtcggc agaggttatg tgatctggta ccaacagctc 120



ctgggaacac gcccaagaac cctcatatat ggtagtagta accaaccctc aggggtcccc 180

aatcaattct ctggctccag gtcaggcagc acagacactc tgacaatctc tgggttccag 240

gctgaggatg aggctgatta ttactgtcga tcctgggaca gcagtctcag tgctct 296

<210> 181

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 181

cagtctgtgc tgactcaacc agtctcagtg tctggggccc tgtgccagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg gaaacagctc caacattggt tatagcagtt gtgtgagctg atatcagcag 120

ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tatagtatga atactcaacc ctctgggggtt 180

cctgatcgat ttcttggtc caggtcaggc aactcagcca ccctaaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acaaggctga ctattactgc tcaacatatg acagcagtct cagtgtcga 299

<210> 182

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 182

cagtctgtgc tgactcagcc gacctcagtg tcgggggtccc ttggccagag ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcacgaa caacatcggt attgttggtg cgagctggta ccaacagctc 120

ccaggaaagg cccctaaact cctcgtggac agtgatgggg atcgaccgtc aggggtccct 180

gaccggtttt ccggctccaa gtctggcaac tcagccaccc tgaccatcac tgggcttcag 240

gctgaggacg aggctgatta ttactgccag tcctttgata ccacgcttga tgctca 296

<210> 183

<211> 290

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 183

cagtctgtac tgactcagca gccgttagtg ctggggccc tggccagagg gtcagcttct 60

cctgccttgg aagagtccca gtattggtaa ttatggtgtg aaatggtaca agcagctcaa 120

aaggacagac cccagacttc tcatctatgg caatagcaat tgatcctcgg gtccccaatc 180

aattttctgg ctctggtttt ggcacactg gctccttgac cacctatggg ctccagactg 240

aaaaataggc tgattactag tgcttttcca gtgatccagt cctgaggggc 290  
 <210> 184  
 <211> 298  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 184  
 cagtctgtgc tgactcaacc ggcctccgtg tctggggcct tgggccagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg gaagcagctc caatgttggg tatagcagct atgtgggctt gtaccagcag 120  
 ctcccaggaa caggcctcaa aaccatcatc tataatacca ataactgacc ctctgggggtt 180  
  
 cctgatcaat tccttggtc caaatcaggc agcacagcca cctgaccatt gctggacttc 240  
 aggctgagga cgaggctgat tattactgct catcctatga cagcagtctc aaagctcc 298  
 <210> 185  
 <211> 299  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 185  
 caggctgtgc tgactcagcc accctctgtg tctgcagccc tggggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg gaagtaacac caacatcggc agtgggttatg atgtacaatg gtaccagcag 120  
 ctcccaggaa agtcccctaa aactatcatt tatggtaata gcaatcgacc ctctgggggtc 180  
 ccggttcgat tccttggtc caagtcaggc agcacagcca cctgaccat cactggggatc 240  
  
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg atgacaacct cgatggtca 299  
 <210> 186  
 <211> 293  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 186  
 cagtctgtgc tgactcagcc agcttcagtg tctgggtccc tgggccagag gatcaccatc 60  
 tcctgcacta aaagcagctc caacatcggg aggtattatg tgagctgaca acagctccca 120  
 ggaacaggcc ccagaaccgt catctatgat aataataact gaccctcggg ggtccctgat 180  
 caattttctg gctctaaatc aggcagcaca gccaccctga ccatctctag gctccaggct 240  
 gaggacgatg ctgattatta ctgctcgcca tatgccagca gtctcagtgc tgg 293  
  
 <210> 187

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 187

cagtctgtgt tgactcaacc ggcctcagt tctgggtccc tgggccagag ggtcatcatc	60
tcctgcactg gaagcagctc cagcattggc agaggttatg tgggttggt ccaacagctc	120
ccaggaacag gccccagaac cctcatctat ggtattagta acctaccccc gggagtcctc	180
aatagattct ctggttcgag gtcaggcagc acagccaccc tgaccatcgc tgagctccag	240
gctgaggacg aggtcgatta ttactgctca tcgtgggaca gaagtctcag tgctcc	296

<210> 188

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 188

caggctgtgc tgactcagcc cgccctcagt gtctgcggcc ttgggacaga gggtcacat	60
ctcctgcact ggaagcagca ccaacatcag cagtggttac gttgtacaat ggtaccagca	120
gtccccagga aagtcacctt aaacaatcta tggtagtagc aagtaccct tggggatccc	180
ggttcaattc tctggctcca agtcaggcag cacagccacc ctgaccatca ctggtatcta	240
ggctgaggac gaggtcgatt attactgcca atcctatgat gacaacctcg atggta	297

<210> 189

<211> 300

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 189

caggctgtac ggaatcaacc gccctcagag tctgcagccc tgggacagag agtcaccatc	60
tcctgcacgg gaagcagatc caacattggc agtggttatg ctgtacaatg gtaccaacgg	120
ctcacaggaa agtctcctta aaactatcat ctatggtaat agcaatcaac cctcgggggt	180
cctggatcaa ttctctggct ccaagtgagg cagcacagcc acctgacca tcaactggat	240
ccagtctgag gacgaggctg attattactg ccagtcctat gatagaagtc tctgtgctca	300

<210> 190

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 190

cagtcctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggcctgag ggtcaccatc	60
tgctgcactg gaagcagctc caacatcagt agttattatg tgggctgta ccaaccactc	120

gcgggaacag gccccagaac tgtcatctat gataatagta accgtccctc gggggtcctt	180
gatcaattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tcggctccag	240
gctgaggacg aggttgatta ttacggctca tcatatgaca gcagctctca tgctgg	296

<210> 191

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 191

cagtcctgtgc tgactcagcc agcctcagtg tctcagtcctc tgggtcagag ggtcaccatc	60
tcctgtactg gaagcagctc caatgttggg tataacagtt atgtgagctg gtaccagcag	120
ctcccaggaa cagtcctccag aaccatcctc tattatacca ataactgacc ctatgggggtt	180

cctgatcgat tctctggctc caaatcaggc aactcagcca cctgacat tgctggactc	240
caggctgagg acgaggctga ttattattgc tcaacatatg acagcagctc cagtgggtgc	299

<210> 192

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 192

cagtcctgtgc tgaatcagac ggcctcagtg tcgggggtccc tgggccagag agtcgccatc	60
tcctgtctctg gaagcacaaa catcagtagg ttgtgtgcga gctggtaaca acagctcctg	120
ggaaaggctt caaaactcct cctagacagt gatggggatc aaccatcagt ggtccctgac	180
tgattttccg gctccaagtc tggcaactca ggtgccctga ccatcactgg gctccaggct	240

gaggacgagg ctgattatta ctgccagtc tttgatccca cacttgggtgc tca	293
------------------------------------------------------------	-----

<210> 193

<211> 293

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 193

caggctttgc tgactcagcc accctcagtg tctgaggccc tgggacagag ggtcaccatc	60
-------------------------------------------------------------------	----

tcctgcactg gaagcagcac caacatcggc agtggttatg atgtacaatg gtaccagcag 120  
ctcccaggaa agtccccctca aactatcgta tacggtaata gcaattgacc ctccgggggtc 180  
ccagatcaat tctctggctc caagtctcac aattcagcca ccctgaccat cactgggctc 240  
cagactgagg acgaggctga ttattactgc cagtcctctg atgacaacct cga 293

<210> 194

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 194

cagtctgtgc tgactcagcc agcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt agatatagtg taggctgata ccagcagctc 120  
ccgggaacag gccccagaac tgtcatctat ggtagtagta gccgaccctc ggggggtcccc 180  
gatcgattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc agggctccag 240  
gctgaggacg aggtgatta ttactgttca acatacgaca gcagtctcaa agctcc 296

<210> 195

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 195

cagcctgtgc tcaactcagcc gccctcagtg tctgggttcc tgggacagag ggtcactatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacatcctt ggtaattctg tgaactggta ccagcagctc 120  
acaggaagag gccccagaac cgtcatctat tatgataaca accgaccctc tgggggtccct 180  
gatcaattct ctggctccaa gtcaggcaac tcagccaccc tgaccatctc tgggctccag 240  
gctgaggacg agactgatta ttactgttca acgtgggaca gcaggctcag agctcc 296

<210> 196

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 196

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
  
tcctgcactg aaagcagctc caacatcggt ggatattatg tgggctggta ccaacagctc 120  
ccaggaacag gccccagaac catcatctat agtagtagta accgaccctc aggggtccct 180

gattgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggctccag 240  
 gctgaggacg aggctgatta ttactgctct acatgggaca gcagtctcaa agctcc 296  
 <210> 197  
 <211> 296  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 197  
 ctgcctgtgc tgaccagcc gccctcaagg tctgggggtc tgggtcagag gttcaccatc 60  
 ttctgttctg gaagcacaaa caacataggt gataattatt ttaactggta caaacagctt 120  
 ccaggaacgg ccctaaaac catcatctaa gtggatcata tcagaccctc aggggtcctg 180  
 gagagattct ctgtctccaa ttctggcagc tcagccaacc tgaccatctc tgggctccag 240  
 gctgaggact aggctgatta ttattgctca tcctgggatg atagtctcaa tgctcc 296  
 <210> 198  
 <211> 295  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 198  
 caggctgtgc tgactcagct gccctcagt tctgcagccc tgggacagag ggtcaccatc 60  
 tgcactggaa gcagcaccaa catcggcagt ggttattata cactatggta ccagtagctg 120  
 caggaaagtc ccctaaaact atcatctatg gtaatagcaa tcgacccttg aggggtcccgg 180  
 atcgattctc tggctccaag tatggcaatt cagccacgct gaccatcact gggctccagg 240  
 ctgaggacga ggatgattat tactgccagt cctctgatga caacctcgat ggtca 295  
 <210> 199  
 <211> 292  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 199  
 cagtctgtgc tgactcagcc ggccctcagt tctgggtccc tgggtcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg gaagcagctc caacatcggg gaatattatg tgagttggct ccagcagctc 120  
 ccgggaacac gcccagaac cgctcatctat agtagtagta accgaccctc aggggtccct 180  
 gatcgattct ctggctccaa gtcaggtagc atagccaccc tatctctggg ctccaggctg 240  
 aagacgaggc tgattattac tgtactacgt gggacagcag tctcaatgct gg 292



<210> 200

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 200

cagtctgtgc tgactcagcc ggccctcagtg tccgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggg agagggttatg tgggctggta ccaacagctc	120
ccgggaacag gcccagaac cctcatctat ggtaaatagta accgaccctc aggggtcccc	180
gatcggttct ctggctccag gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggctccag	240
gctgaggatg aggtctgatta ttactgtctca tcgtgggaca gcagtctcag tgctct	296

<210> 201

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 201

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagtg tctgggtccc tgggccagag gtcaccgtct	60
cctgcactgg aagctgcttc aacattggta gatatagtgt gagctggctc cagcagctcc	120
cgggaacagg ccccaagaac atcatctatt atgatcgtag ccgaccctca ggggttcccc	180
atcgattctc tggtccaag tcaggcagca cagccaccct gaccatctct gggtccagg	240
ctgaggacga ggctgattat tactgtctcat cctatgacag cagtctcaaa ggtca	295

<210> 202

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 202

cagtctgtgc tgactcaacc agtctcagtg tctggggccc tgtgccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacattggt tatagcagct gtgtgagctg atatcagcag	120
ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tatagtatga ataactctacc ctctggggtt	180
cctgatcgat tgcttggtc caggtcaggc aactcagcca ccctaaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acaaggctga ctattactgc tcaacatatg acagcagtct caatgtca	299

<210> 203

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 203

cagtctgtgc tgaccagct ggcctcagt tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60

acctgcactg gaagcagctc caacattggt agtgattatg tgggctggtt ccaacagctc 120

ccaggaacag gccctagaac cctcatctaa ggcaatagta accgacctc gggggtcctt 180

gatcaattct ctggctccaa gtctggcagt acagccacce tgaccatctc tgggctccag 240

gctgaggatg atgctgatta ttactgcaca tcatgggata gcagctctca ggctcc 296

<210> 204

<211> 312

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 204

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagt tctgggaccc tggggcaaag ggtcatcatc 60

tcttgcactg gaatccccag caacataaat ttagaagaat tgggaatcgc tactaagggtg 120

aactggtacc aacagctccc aggaaaggca ccagctctcc tcatctatga tgatgatagc 180

agaggttctg ggattctga tgcattctct ggtccaagt ctggcaactc aggcaccctg 240

accatcactg ggctccagc tgaggatgag gctgattatt attgccaatc ctatgatgaa 300

agccttggtg tt 312

<210> 205

<211> 295

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 205

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagt ttcaggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60

tcttgcactg gaagcagctc caacgtcggg agaggttatg tgatctggta ccaaagctcc 120

tgggaacacg cccaagaacc ctcatatatg gtagtagtaa ccaaccctca ggggtcccca 180

atcgattctc tggtccagg tcaggcagca cagacactct gacaatctct gtgttcagg 240

ctgaggatga ggctgattat tactgctcat cctgggacag cagtctcagt gctct 295

<210> 206

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 206

cagtctgtgc tgaatcagct gccttcagtg ttaggatccc tgggccagag aatcaccatc	60
tcctgtcttg gaagcacgaa tgacatcggt atgcttgggtg tgaactggta ccaagagctc	120
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtagat ggtactggga atcgaccctc aggggtccct	180

gaccgatttt ctggctccaa atctggcaac tcaggcactc tgaccatcac tgggtccag	240
gctgaggacg aggtgatta ttattgtcag tccactgac tcacgcttgg tgctcc	296

<210> 207

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 207

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt agaggttatg tgggttgta ccagcagctc	120
ccaggaacag gcccagaac cctcatctat gatagtagta gccgaccctc gggggtcct	180
gatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagcaacc tgaccatctc tgggtccag	240

gctgaggacg aggtgatta ttactgtca gcatatgaca gcagtctcag tgggtg	296
-------------------------------------------------------------	-----

<210> 208

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 208

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caatgttgggt tatggcaatt atgtgggtg gtaccagcag	120
ctcccaggaa caagccccg aacctcatc tatgatagta gtagccgacc ctccggggtc	180
cctgatcgat tctctggctc caggtcaggc agcacagcaa cctgaccat ctctgggctc	240
caggctgagg atgaagccga ttattactgc tcacctatg acagcagtct cagtgggtg	299

<210> 209

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 209

caggctgtgc tgactccgct gccctcagtg tctgcggccc tgggacagac ggtcaccatc	60
-------------------------------------------------------------------	----

tcttgtactg gaaatagcac ccaaatacagc agtgggttatg ctgtacaatg gtaccagcag 120  
ctcccaggaa agtccccctga aactatcatc tatggtgata gcaatcgacc ctctgggggtc 180  
ccagatcgat tctctggctt cagctctggc aattcagcca cactggccat cactgggctc 240  
caggatgagg acgaggctga ttattactgc cagtccttag atgacaacct caatgggtca 299  
<210> 210  
<211> 298  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 210  
cagtctgtgc tgactcaacc ggcctccgtg tctggggact tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caatttttgt tatagcagct atgtgggctt gtaccagcag 120  
ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tataatacca atactcgacc ctctgggggtt 180  
cctgatcgat tctctggctc caaatcaggc agcacagcca cctgaccatt gctggacttc 240  
aagctgagga cgaggctgat tattactgct cactctatga cagcagctc aaagctcc 298  
<210> 211  
<211> 279  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 211  
cagtctgtac tgactcagcc gccattatg cttggggccc tggccagagg gtcacattct 60

cctgccttgg aagagtccca gtattggtga ttatggtgtg aaatggtaca agcagctcaa 120  
aaggacagac ccagacttc tcatctatgg caatagcaat tgatcctcgg gtccccaatc 180  
aattttctgg ctctggtttt ggcatcactg gctccttgac cacctatggg ctccagactg 240  
aaaaataggc tgattactag tgcttctccg gtgatccag 279  
<210> 212  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris

<400> 212  
cagtctgtgc tgactcagcc gacctcagt tctgggtccc ttggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgctctg gaagcacgaa caacatcggt attgttgggt cgagctggta ccaacagctc 120

ccaggaaagg ccctaaact cctcgtgtac agtgttgggg atcgaccgtc aggggtccct 180

gaccggtttt ccggtccaa ctctggcaac tcagccccc tgaccatcac tgggcttcag	240
gctgaggacg aggctgatta ttactgccag tcctttgata ccacgcttgg tgctca	296
<210> 213	
<211> 299	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 213	
cagtctgtgc tgactcaacc agtctcagt tctggggccc tgtgccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacattggt tatagcagct gtgtgagctg atatcagcag	120
ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tatagtatga atactctacc ctctgggggtt	180
ctgatcgat tgtctggctc caggtcaggc aactcagcca ccctaaccat ctctgggctc	240
caggctgagg acaaggctga ctattactgc tcaacatatg acagcagtct caatgctca	299
<210> 214	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 214	
cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagt ttcaggctcc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctg caacgtcggg agaggttatg tgatctggta ccaacagctc	120
ctgggaacac gcccaagaac cctcatatat ggtagtagta accaaccctc aggggtcccc	180
aatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccactc tgacaatctc tgggttcag	240
gctgaggatg aggctgatta ttactgtca tcctgggaca gcagtctcag tgctct	296
<210> 215	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 215	
cagtctgtgc tgaatcagct gccttcagt ttaggatccc tgggccagag aatcaccatc	60
tcctgctctg gaagcacgaa tgacatcggg atgcttgggt tgaactggta ccaagagctc	120
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtagat ggtagtggga atcgaccctc aggggtccct	180
gactgatatt ctggctccaa atctggcaac tcaggcactc tgaccatcac tgggtccag	240
gctgaggacg aggctgatta ttattgtcag tccactgatc tcacgcttgg tgctcc	296

<210> 216

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 216

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggg agaggttatg tgggctggta ccagcagctc	120
ccaggaacag gccccagaac cctcatctat gataatagta accgaccctc ggggggtccct	180
gatacattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccaccc tgaccatctc tgggctccag	240
gctgaggacg aggtctgatta ttactgtctc acatacgaca gcagtcctcag tgggtgg	296

<210> 217

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 217

cagtctgtgc tgactcagcc ggcctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc	60
tcctgcactg gaagcagctc caatgttggg tatggcaatt atgtgggctg gtaccagcag	120
ctcccaggaa caggccccag aacctcatc tatcgtagta gtagccgacc ctcgggggtc	180
cctgatcgat tctctggctc caggtcaggc agcacagcaa ccctgaccat ctctgggctc	240
caggtctagg atgaagccga ttattactgc tcatactatg acagcagtct cagtgggtgg	299

<210> 218

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 218

caggtctgtc tgactccgct gccctcagtg tctgcggccc tgggacagac ggtcaccatc	60
tcttgtactg gaaatagcac ccaaatcggc agtgggttatg ctgtacaatg gtaccagcag	120
ctcccaggaa agtccctga aactatcatc tatggtgata gcaatcgacc ctcgggggtc	180
ccagatcgat tctctggctt cagctctggc aattcagcca cactggccat cactgggctc	240
caggatgagg acgaggtga ttattactgc cagtccttag atgacaacct cgatggtca	299

<210> 219

<211> 299

<212> DNA



<213> Canis lupus familiaris

<400> 219

cagtctgcgc tgactcaaac ggccctccatg tctgggtctc tgggccagag ggtcaccgtc 60

tcctgcactg gaagcagttc caacgttggg tatagaagtt atgtgggctg gtaccagcag 120

ctcccaggaa caggccccag aaccatcatc tataatacca atactcgacc ctctgggggtt 180

cctgatcgat tctctggctc catatcaggc agcacagcca ccctgactat tgctggactc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc tcacccatg acagcagtct caaagctcc 299

<210> 220

<211> 266

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 220

cagtctgtgc tgactcagcc actgttaggg cctgggttcc tggccagagg gtcaccctct 60

cctgccctgg aagagtctca gttttgggtga ttatgggtg aaacggtaca ggaagctcgc 120

atggacagac cccagactcc tcactatgg caatagcaat tgattctcgg gtccccagtc 180

tattttctgg ctctggtttt ggcatcactg gctccttgac cacctccggg ctccagactg 240

aaaaataggc tgatttctag tgcttc 266

<210> 221

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 221

caatctgtgc tgatccagcc ggccctcagt tctgggatccc tgggccagag agtcaccatc 60

tcctgtctg gaaggacaaa caacatcggg aggtttgggtg cgagctggta ccaacagctc 120

ccaggaaagg ccctaaact cctcgtggac agtgatgggg attgaccgtc aggggtccct 180

gaccggtttt ccggctccag gtctggcagc tcagccaccc tgaccatcac tgggggtccag 240

gctgaggatg aggtgatta ttactgccag tcctttgatc ccacgcttgg tgctca 296

<210> 222

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 222

cagtctgtgc tgactcaacc gtcctcagtg tccgggtccc tgggccagag ggtcactgtc 60  
ccctgcactg gaagcagctc caacattggt agatatagtg tgagctggct atatctgtg 120  
gtccagcag ctcccgggaa caggccccag aaccatcacc tattatgatt gtagccgacc 180  
ctcaggggtt cccgatcgat tctctggctc caagtcaggc agcacagcca ccctgaccat 240  
ctctgggctc caggctgagg acgaggtga ttattactgc tcacctaag acagcagtct 300

caaaggtca 309

<210> 223

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 223

cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagtg tccgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt agaggttatg tgacttgga ccaacagctc 120  
ccaggaacag gcccagaac cctcatctat ggtattagta accgaccctc aggggtcccc 180  
gatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccactc tgacaatctc tgggctccag 240  
gctgaggatg aggttgatta ttactgtca tcctgggaca gcagtctcag tgctct 296

<210> 224

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 224

cagtctgtgc tgactcagcc ggctcagtg tctgggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgcactg gaagcagctc caacatcggt agaggttatg tgggctgga ccagcagctc 120  
ccaggaacag gcccagaac cctcatctat gataatagta accgaccctc ggggtccct 180  
gatcgattct ctggctccaa gtcaggcagc acagccacc tgaccatctc tgggctccag 240  
gctgaggacg aggttgatta ttactgtca acatacgaca gcagtctcag tgggtg 296

<210> 225

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 225

cagtctgtgc tgaatcagct gccttcagtg ttaggatccc tgggccagag aatcaccatc 60

tcctgctctg gaagcacgaa tgacatcggt atgcttgggtg tgaactggta ccaagagctc 120  
 ccaggaaagg cccctaaact cctcgtagat ggtactggga atcgaccctc aggggtccct 180  
 gaccgatttt ctggctccaa atctggcaac tcaggcactc tgaccatcac tgggctccag 240  
 gctgaggacg aggctgatta ttattgtcag tccactgac tcacgcttgg tgctcc 296  
 <210> 226  
 <211> 296  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 226  
 cagtctgtgc tgactcagcc tccctcagtg ttcagggtccc tgggccagag ggtcaccatc 60  
  
 tcctgcactg gaagcagctg caacgtcggg agaggttatg tgatctggta ccaacagctc 120  
 ctgggaacac gcccaagaac cctcatatat ggtagtagta accaaccctc aggggtcccc 180  
 aatcgattct ctggctccag gtcaggcagc acagccactc tgacaatctc tgggttccag 240  
 gctgaggatg aggctgatta ttactgtcga tctggggaca gcagtctcag tgctct 296  
 <210> 227  
 <211> 299  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 227  
 cagtctgtgc tgactcaacc agtctcagtg tctggggccc tgtgccagag ggtcaccatc 60  
 tcctgcactg gaagcagctc caacattggt tatagcagct gtgtgagctg atatcagcag 120  
  
 ctcccaggaa caggccccag aaccatcctc tatagtatga atactctacc ctctgggggtt 180  
 cctgatcgat tgcttggtc caggtcaggc aactcagcca ccctaaccat ctctgggctc 240  
 caggctgagg acaaggctga ctattactgc tcaacatatg acagcagtct caatgctca 299  
 <210> 228  
 <211> 292  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 228  
 caaggtcagc tgcctgagg acagagtcca tgacaggtca gggcagaaac agggactctg 60  
 aatccagctc tgagtcagga cacatcagga gtgtccaata tgtgtcctgc taccaacagc 120  
 tccatgagtg ggcagtcaaa tctcatgta ttatgatggc ttgaccttct gtggaccctg 180

gtccattctc tgcctccatg tctggcagct ctggctctct ggccattgct gggctgagcc 240  
aggaggatga ggtcatgctt cactgcccct ccagtacag catttcaagg at 292  
<210> 229  
<211> 296  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 229  
cagtctgtgc tgactcagcc gacctcagt tctgggtccc ttggccagag ggtcaccatc 60  
tcctgtcttg gaagcacgaa caacatcggt attgttgggt cgagctggta ccaacagctc 120  
ccaggaaagg cccctaaact cctcgtgtac agtcatgggg atcgaccgtc aggggtccct 180  
gaccggtttt ccggtccaa ctctggcaac tcagacaccc tgaccatcac tgggttcag 240  
  
gctgaggacg aggttgatta ttactgccag tcctttgata ccacgttga tgctca 296  
<210> 230  
<211> 297  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 230  
cagtctgccc tgactcaacc ttctcgggtg tctgggactt tgggccagac tgtcaccatc 60  
tcctgtgatg gaagcagcag taacattggc agtagtaatt atatcgaatg gtaccaacag 120  
ttcccaggca cctcccccaa actcctgatt tactatacca ataatcgcc atcagggatc 180  
cctgctcgct tccttggtc caagtctggg aacacggcct cctgacat ctctgggtc 240  
caggctgaag atgaggtga ttattactgc agcgcataata ctggtagtaa tactttc 297  
  
<210> 231  
<211> 297  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 231  
cagtctaacc taattgagcc cccctttttg tccaggattc taggatggac tgtcactgtc 60  
tcctgtgttt taagcagctg tgacatcagg agtgataatg aaatatcctg gtaccaatag 120  
caccgagca tgactcagaa attcctgatt tactatacca gttcttgggc atcagatata 180  
cctgattgct ttcttggtc ccagtctgga aacatggcct gtctgacat ttccaggctc 240  
caggctaata atgacgtga ttatcattgt tacttatatg atggtagtgg cgctttt 297  
<210> 232

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 232

cagtctgccc tgactcagcc tccctcgatg tctgggacac tgggacagac catcatcatt	60
tcctgtactg gaagcggcag tgacattggg aggtatagtt atgtctcctg gtaccaagag	120
ctcccaagca cgtccccac actcctgatt tatggtacca ataatcggcc attagagatc	180
cctgctcgtc tctctggctc caagtctgga aacacagccc ccatgaccat ctctgggctt	240
caggctgaag atgaggctaa ttattactgt tgctcatata caaccagtgg cacaca	296

<210> 233

<211> 286

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 233

cagtctgcct tgaccaaac tccctttgtg tctgggactt tgagacaaac tgtcacatct	60
cttgcaatgg aagcagcagc cacactggaa cttataaccc tacctctggc accagcaatg	120
tctggaaagg cccccacact ccagatagat gctgtgagtt ctttgccttc agggcttcca	180
gctctgtcct caggctctga gtctagcaac acagcctcca gtccattttt ggactgcacc	240
ctgaggacaa ggctgattat tactgattgt ccaggacag ccagag	286

<210> 234

<211> 284

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 234

gccaacaagc tgactcaatc cctgtttatg tcagtggccc tgggacagat ggccaggatc	60
acctgtggga gagacaactc tggaagaaaa agtgtcact ggtaccagca gaagccaagc	120
caggctcccg tgatgcttat cgatgatgat tgcttcagc cctcaggatt ctctgagcaa	180
ttctcaggca ctaactcggg gaacacagcc accctgacca ttagtgggcc cccagcgagg	240
acgcggctat tactgtgcca ccagccatgg cagtggagc acct	284

<210> 235

<211> 284

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 235

tccaatgtac tgacacagcc acccttggtg tcagtgaacc tgggacagaa ggccagcctc	60
acctgtggaa gaaacagcat tgaagataaa tatgtttcat ggtcccagca ggagccaggc	120
caggccccc tgctggtcat ctattatagt acacaagaaa ccctgagcga ttttctgcct	180

ccagctctag ctcggggtac atgatcacc tgaccaacag tggggcctag gacaaggacg	240
aggatggcta ttactgtcag tcctatgaca gtagtggtac tcct	284

<210> 236

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 236

tcctatgtgc tgactcagtc accctcagtg tcagtgaacc tgggacagac ggccagcatc	60
acctgtaggg gaaacagcat tggaaggaaa gatgttcatt ggtaccagca gaagccgggc	120
caagccccc tgctgattat ctataatgat aacagccagc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctggga ccaactcagg gagcacggcc accctgacca tcagttaggc ccaaaccaac	240

gatgaggtg actattactg ccaggtgtgg gaaagtagcg ctgatgct	288
-----------------------------------------------------	-----

<210> 237

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 237

tcctatgtgc tgacacagct gccatccaaa aatgtgaccc tgaagcagcc ggcccacatc	60
acctgtgggg gagacaacat tggaagtaaa agtgttcact ggtaccagca gaagctgggc	120
caggccctg tactgattat ctattatgat agcagcaggc cgacagggat ccctgagcga	180
ttctccggcg ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcggggc cctggccgag	240
gacgaggtg actattactg ccaggtgtgg gacagcagtg ctaaggct	288

<210> 238

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 238



tccactgggt tgaatcaggc tccctccatg ttggtggccc tgggacagat ggaaacaatc 60  
acctgtctcg gagatatctt agggaaaaga tatgcatatt ggtaccagca taagccaagc 120  
caagccccctg tgctcctaata caataaaaat aatgagcggg cttctgggat ccctcactgg 180  
ttctctgggtt ccaactcggg caacatggcc accctgacca tcagtggggc cgggctgag 240  
gacgaggctg actattactg ccagtcctat gacagcagtg gaaatgct 288

<210> 239

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 239

tcctatgtgc tgactctgct gctatcagt accgtgaacc tgggacagac caccagcatc 60  
acctgtgggtg gagacagcat tggagggaga actgtttact ggtaccagca gaagcctggc 120  
cagcgcccc tgctgattat ctataatgat agcaattgac cctcaggat ccctgcctga 180  
ttctctgggt ccaactcagg gaacagggcc tccttaacca tcattggggc ctgggcctaa 240  
gacgagtctg agtattacgg agaggtgtgg gacagcagt ctaaggct 288

<210> 240

<211> 283

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 240

tcctatatgc tgactcagca gccattggca agtgtaaacc tcagccagt ggccagcacc 60  
  
acctgtgggtg gagataacat tggagaaaa accgtccaat ggaaccagca gaagcctggc 120  
taagctccca ttacggctat ctataaaggt agtgatctgc cctcaggat ccctgagcaa 180  
ttccctggcc ccaatttggg gaacggggcc tcctgaaca tcagcggggc taagccgacg 240  
acgaggtat tactgccagt cagcagacat tagtggttaag gct 283

<210> 241

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 241

tcctatgtgc tgacacagct gccatccgtg agtgtgaccc tgaggcagac ggcccgcac 60  
acctgtgggg gagacagcat tggaagtaa agtgtttact ggtaccagca gaagctgggc 120

caggcccctg tactgattat ctatagagat agcaacaggc cgacagggat ccctgagcga 180

ttctctggcg ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcggggc cctggccgag 240

gacgaggctg actattactg ccaggtgtgg gacagcagta ctaaggct 288

<210> 242

<211> 287

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 242

tccactgggt tgaatcagc tcctccctg ttgctggcac tgggacagat ggcaacaatc 60

acctgatcca gagatgtctt tgggaaaaat atgcatattg gtaccagcag aagccaagcc 120

aagccccctg gtcctaatac aataaaaaata atgagcagga ttctgggac cctgaccggt 180

ttcttggtc caactcggc aacacggcca ccctgaccat cagtggggcc cgggccgagg 240

acgaggctga ctattactgc cagtcctatg acagcagtgg aaatgtt 287

<210> 243

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 243

tcctatgtgc tgtctcagcc gccatcagcg actgtgactc tgaggcagac ggcccgcctc 60

acctgtgggg gagacagcat tggaaagtaa agtgttgaat ggtaccagca gaagccgggc 120

cagccccccg tgctcattat ctatggtgat agcagcaggc cgtcagggat ccctgagcga 180

ttctccggcg ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcggggc cctggccgag 240

gacgaggctg actattactg ccaggtgtgg gacagcagta ctaaggct 288

<210> 244

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 244

tcctatgtac tgactcagct gccatcagt actgtgaacc tgggacagac caccagcatc 60

acctgtgggt gagacagcat tggagggaga actgtttact ggtaccagca gaagcctggc 120

cagcggcccc tgctgattat ctataatgat agcaattggc cctcagagat ccctgcctga 180

ttctctggct ccaactcagg gaacagggcc tcctaacca tcattggggc ctgggcctaa 240

gatgagtctg agtattacgg agaggtgtgg gacagcagtg ctaaggct 288

<210> 245

<211> 281

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 245

tcctatatgc tgactcagca gccattggca agtgtaaacc tcagccagtg ggccagcacc 60

acctgtggtg gagataacat tggagagaaa actgtccaat ggaaccagca gaagcctggc 120

taagctctca ttatggctat ctataaaggt agtgatctac cctcagggat ccctgagcaa 180

ttccctggcc ccaactcggg tcggggcctc cctgaacatc agcggggcta cgccgacgac 240

taggctatta ctgccagtca gcagacatta gtggttaaggc t 281

<210> 246

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 246

tcctatgtgc tgacacagct gccatccatg agtgtgaccc tgaggcagac ggcccgcac 60

acctgtgagg gagacagcat tggaaagtaa agagtgttact ggtaccagca gaagctgggc 120

caggtccctg tactgattat ctatgatgat agcagcaggc cgtcagggat ccctgagcga 180

ttctccggcg ccaactcggg gaacacagcc accctgacca tcagcggggc cctggccgag 240

gacgaggctg actattactg ccaggtgtgg gacagcagta ctaaggct 288

<210> 247

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 247

tcactgggt tgaatcaggc tcctccctg ttggtggccc tgggacagat ggaaacaatc 60

acctgtctga gagatgtctt agggaaaaga tatgcatata ggtaccagca taagccaagc 120

caagcccctg tgctcctaata caataaaaat aatgagcagg attctgggat ccctgaccgg 180

ttctctggct ccaactcggg caacacggcc accctgacca tcagtggggc cgggctgag 240

gacgaggctg agtattactg ccagtcctat gacagcagtg gaaatgtt 288

<210> 248

<211> 286

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 248

tcctatgtgc tgacacagct gccatccgtg aatgtgaccc agaggcagac ggcccgcac 60

acctgtgggg gagacagcat tggaagtaaa agtgtttact ggtaccagca gaagctgggc 120

caggcccctg ttgattatct atagagacag caacaggccg acagggatcc ctgagcgatt 180

ctctggcgcc aacacgggga acatggccac cctgactatc agcggggccc tggccgtgga 240

cgaggctgac tattactgcc aggtgtggga cagcagtgtc aaggct 286

<210> 249

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 249

tccccgggc tgaatcagcc tccctccgtg ttggtggccc tgggacagat ggcaacaaac 60

acctgtccg gagatgtctt agggaaaaga tatgcatatt ggtaccagca taagccaagc 120

caagcccctg tgcctctaata caataaaaat aatgagctgg gttctgggat ccctgaccga 180

ttctctggct ccaactcggg caacacggcc accctgacca tcagtggggc cggggccgag 240

gacgaggctg actattactg ccagtcctat gacagcagtg gaaatgct 288

<210> 250

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 250

tcctatgagc tgactcagcc accatccgtg aatgtgaccc tgaggagac ggcccacac 60

acctgtgggg gagacagcat tggaagtaaa tatgttcaat ggatccagca gaatccaggc 120

caggccccc tggtgattat ctataaagat agcaacaggc cgacagggat ccctgagcga 180

ttctctggcg ccaactcagg gaacacggct accctgacca tcagtggggc cctggccgaa 240

gacgaggctg actattactg ccaggtgggg gacagtggta ctaaggct 288

<210> 251

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 251

tcctatgtac tgactcagct gccatcagtg actgtgaacc tgggacagac caccagcatc	60
acctgtgggtg gagacagcat tggagggaga actgtttact ggtaccagca gaagcctggc	120
cagcgcccc tgctgattat ctataatgat agcaattggc cctcagagat ccctgcctga	180
ttctctggct ccaactcagg gaacagggcc tccctaacca tcattggggc ctgggcctaa	240
gacgagtctg agtattacgg agaggtgtgg gacagcagtg ctaaggct	288

<210> 252

<211> 283

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 252

tcctatatgc tgactcagca gccattggca agtgtaaacc tcagccagtg ggccagcacc	60
acctgtgggtg gagataacat tggagaaaaa actgtccaat ggaaccagca gaagcctggc	120
taagctccca ttacggctat ctataaaggt agtgatctgc cctcagggat tcctgagcaa	180
ttccctggcc ccaactcggg aaacggggcc tcctgaaca tcagcggggc taagccgacg	240
actaggctat tactgccagt cagcagacat tagtggttaag gct	283

<210> 253

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 253

tcctatgtgc tgacacagct gccatccgtg agtgtgaccc tgaggcagac ggccccgcatc	60
acctgtgggg gagacagcat tggagtaaa aatgtttact ggtaccagca gaagctgggc	120
caggccccctg tactgattat ctatgatgat agcagcaggc cgtcagggat ccctgagcga	180
ttctccggcg ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcggggc cctggccgag	240
gatgaggctg actattactg ccaggtgtgg gacagcagta ctaagcct	288

<210> 254

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 254

tccactgggt tgaatcaggc ttcttccgtg ttggtggccc tgggacagat ggaaacaatc	60
acctgtctga gagatgtctt agggaaaaga tatgcatata ggtaccagca taagccaagc	120
caagcccctg tgcctctaata caataaaaat aatgagcagg attctgggat ccctgaccgg	180
ttctctggct ccaactcggg caacacggcc accctgacca tcagtggggc cgggctgag	240
gacgaggctg agtattactg ccagtcctat gacagcagtg gaaatgtt	288
<210> 255	
<211> 288	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 255	
tcctatgtgc tgacacagct gccatccgtg aatgtgaccc tgaggcagcc ggcccacatc	60
acctgtgggg gagacagcat tggaagtaaa agtggttact ggtaccaaca gaagctgggc	120
caggcccctg tactgattat ctatggtgat agcaacaggc cgtcagggat ccctgagcga	180
ttctctgggt acaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagtggggc cctggccgag	240
gacgaggctt actattactg ccaggtgtgg gacagcagtg ctcaggct	288
<210> 256	
<211> 288	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 256	
tcctatgtgc tgactcagcc tccttcagta tcagtgtctc tgggacagac agcaaccatc	60
tcctgtcttg gagagagtct gagtaaatat tatgcacaat ggttcagca gaaggcaggc	120
caagtccttg tgttggatc atataaggac actgagcggc cctctgggat ccctgaccga	180
ttctccggct ccagttcagg gaacacacac accctgacca tcagcggggc tcgggccgag	240
gacgaggctg actattactg cgagtcagaa gtcagtactg gtactgct	288
<210> 257	
<211> 288	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 257	
tcctatgtgt tgactcagct gccttcagtg tcagtgaacc tgggaaagac agccagcatc	60
acctgtgagg gaaataacat aggagataaa tatgcttatt ggtaccagca gaagcctggc	120



caggccccg tgctgattat ttatgaggat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcggggc cagggccgag	240
gatgaggctg actattactg tcaggtgtgg gacaacagtg ctaaggct	288
<210> 258	
<211> 288	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 258	
tccagtgtgc tgactcagcc tccctcgggtg tcagtgtccc tgggacagac ggccgaccatc	60
acctgtctctg gagagagtct gagcagatac tatgcacaat ggtatcagca gaagccaggc	120
caagccccca tgacagtcac atatggggac agagagcgcac cctcagggat ccctgaccga	180
ttctccagct ccagttcaga gaacacacac accttgacaa tcagtggagc ccaggctgag	240
gatgaggctg aatattactg tgagatatgg gacgccagtg ctgatgat	288
<210> 259	
<211> 288	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 259	
tcctacgtgg tgaccagcc accctcagtg tcagtgaacc tgggacagac ggccagcatc	60
acctgtgggg gagacaacat tgcaagcaca tatgtttcct ggccagcagca gaagtcgggt	120
caagcccctg tgacgattat ctatctgat agcaaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactcggg gaacacggcc accctgacca tcagcagggc ccaggccgag	240
gatgaggctg actattactg ccaggtgtgg aagagtggta ataaggct	288
<210> 260	
<211> 317	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 260	
ttgcccgtgc tgaccagcc tacaatgca tctgcctccc tggaagagtc ggtcaagctg	60
acctgcactt tgagcagtga gcacagcaat tacattgttc agtggtatca acaacaacca	120
gggaaggccc ctcggtatct gatgtatgtc aggagtgatg gaagctacaa aaggggggac	180
gggatcccca gtcgtttctc aggtccagc tctggggctg accgtattt aaccatctcc	240

aacatcaagt ctgaagatga ggatgactat tattactgtg gtgcagacta tacaatcagt 300  
ggccaatacg gttaagc 317

<210> 261  
<211> 303  
<212> DNA  
<213>  
> Canis lupus familiaris  
<400> 261

ttgcccgatgc tgaccagcc tccaagtgc tctgcctccc tggaagcctc ggtcaagctc 60  
acatgcactc tgagcagtg gcacagcagt tactatattt actggtatga acaacaaca 120  
ccaggaagg cccctcggtg tctgatgagg gttaacagt atggaagcca cagcaggggg 180  
gacgggatcc ccagtcgctt ctcaggtccc agctctgggg ctgaccgcta tttaaccatc 240  
tccaacatcc agctgagga tgaggcagat tattactgtg gtgcacccgc tggtagcagt 300  
agc 303

<210> 262

<211> 317  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 262

ttgcccgatgc tgaccagcc tacaagtgc tctgcctccc tggaagagtc ggtcaagctg 60  
acctgcactt tgagcagtg gcacagcaat tacattgttc attggtatca acaacaacca 120  
gggaaggccc ctcggtatct gatgtatgtc aggagtgatg gaagctaca aaggggggac 180  
gggatcccca gtcgcttctc aggtccagc tctggggctg accgtatctt aaccatctcc 240  
aacatcaagt ctgaagatga ggatgactat tattactgtg gtgcagacta tacaatcagt 300  
ggccaatacg gttaagc 317

<210> 263  
<211> 299  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 263

ttgcccgatgc tgaccagcc tccaagtgc tctgcctccc tggaagcctc ggtcaagctc 60  
acatgcactc tgagcagtg gcacagcagt tactatattt actggtatca acaacaacca 120  
gggaaggccc ctcggtatct gatgaaggtt aacagtgatg gaagccacag caggggggac 180

gggatcccca gtcgcttctc aggctccagc tctggggctg accgctatTT aaccatctcc 240

aacatccagt ctgaggatga ggcaggttat tactatggtg taccctggt agcagtagc 299

<210> 264

<211> 317

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 264

ttgcccatgc tgaccagacc tacaatgca tctgcctccc tggaagagtc ggtcaagctc 60

acatgcactt tgagcagtga gcacagcaat tacattgttc aatggtatca acaacaacca 120

gggaaggccc ctcggtatct gatgcatgtc aggagtgatg gaagctaaa cagggggggac 180

gggatcccca gtcgcttctc aggctccagc tctggggctg accgctatTT aaccatctcc 240

aacatcaagt ctgaagatga ggatgactat tattacagtg gtgcatacta tacaatcagt 300

ggccaatacg gttaagc 317

<210> 265

<211> 302

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 265

ttgcccatgc tgaccagacc tccaagtga tctgcctccc tggaagcctc ggtcaagctc 60

acatgcactc tgagcagtga gcaaagcagt tactatatTT actggtatca acaacaacaa 120

ccagggaagg cccctcggtat tctgatgaag gttaacagtg atggaagcca cagcagggcg 180

tcgggatccc cagtcgcttc tcaggtcca gctctggggc tgaccgtat ttaaccatct 240

ccaacatcca gtctgaggat gaggcagatt attactgtgg tgtaccact ggtagcagta 300

gc 302

<210> 266

<211> 317

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 266

ttgcccatgc tgaccagacc tacaatgca tctgcctccc tggaagagtc agtcaagctc 60

acctgcactt tgagcagtga gcacagcaat tacattgttc gatggtatca acaacaacca 120

gggaaggccc ctcggtatct gatgtatgtc aggagtgatg gaagctaaa cagggggggac 180

gggatcccca gtcgcttttc aggctccagc tctggggctg accgctatctt aacctatctcc 240  
aacatcaagt ctgaagatga ggctgagtat tattacggtg gtgcagacta taaaatcagt 300  
gaccaatatg gttaaga 317

<210> 267

<211> 303

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 267

ttgcccgctgc tgaccagcc tccaagtga tctgcctgcc tggaaacctc ggtcaagctc 60  
acatgcactc tgagcagtga gcacagcagt tactatattt actggtatca acaacaaca 120  
ccagggaagg cccctcggta tctgatgaag gttaacagtg atggaagcca cagcaggggg 180  
gacgggatcc ccagtcgctt ctcaggtcc agctctgggg ctgaccgcta ttaaccatc 240  
tccaacatcc agtctgaaga tgaggcagat tattactgtg gtgtaccgc tggtagcagt 300  
agc 303

<210> 268

<211> 323

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 268

caggctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggatcaac agccagactc 60  
acctgcacc tgagcagtgg cttcagtgtt ggcagctact acatatactg gtaccagtag 120  
aagccaggga gccctcccg gtatctctg tactaactac tactcaagta cacagctggg 180  
ccccggggtc ccagccatt tctctggatc caaagacaac tcggccaatg cagggtctct 240  
gtcaccctct gggtgcagc ctgaggacga ggctgactac tactgtgcta caggttattg 300  
ggatgggagc aactatgctt acc 323

<210> 269

<211> 304

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 269

cagcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggaacagc ggccagaaat 60  
acctgcactc tgagcagtga cctcagtgtt ggcagctgtg ctataagctg atcccagcag 120

aagccaggga gccctccctg gtatctcctg aactactaaa cacacccatg caagcaccag 180  
gactcacatc ttagccgct tctctggatt tgaggatgcc tctgccagtg cagggtctctg 240  
ctcatctctg gaggtgacc atcactgtgc taagatcatg gcagtggggg cagctagtgt 300  
taca 304

<210> 270

<211> 277

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 270

cagcctgtgc tgaccagcc gccgtcctct ctgcatccct gggaacaaca gccagactca 60  
cctgcaccct gagcagtggc ttcaatatgt ggggtacca tatattctgg taccagcaga 120  
agccaggag cctccccgg tatctgctga acttctactc agataagcac cagggtcca 180  
aggacacctc ggccaatgca gggatcctgc tcattctctg gctccagcct gaggacgagg 240  
ctgactacta ctgtaaaatc tggtagctg gtctggg 277

<210> 271

<211> 218

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 271

cagcctctgc taccagcca ccccttctc tgcgtctcca ggtactacag ccagaccac 60  
ctgcaccctg agcagtggca acagtgttg cagctgttcc ttataacggc tcccacaaag 120  
acagagggcc ctccctggta tctgtgagg ttccctcta atagacacca tgtctctgga 180  
tccacacata ccttgccaa tgcagggtc ctgctcat 218

<210> 272

<211> 319

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 272

cagcctgtgc tgaccaagtg cctctcttt ctgcatctcc tggaacaaca gtcagactca 60  
cttgacctg gagcagtggc tccagactg gcagctacta tataactgg ttccagagcc 120

acagagccag agccacagag ctctccctgg tatctcctgt actactactc agactcagat 180

aagcaccagg gctctgggt tctcagctct gtctcctgat ccaaggatgc ctcagttatt 240

ggagggtctt ctcatctctg ggctgcagcc tgaggattag actgaccttc actgtctaata 300  
cagaaacaat aatgcttct 319  
<210> 273  
<211> 314  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 273  
cagcctgtgc tgaccagct gccctccctc tctgcatacc ggggaacaaa ctccagatgt 60  
acctacacc tgagcagtg cgccaactac taaacatact tctcaaagag aatacagggc 120  
  
accttcaca gtacatcctg tactactact cagactcaag tgcatgattg ggatttgggg 180  
tcccaggcac ttctctggat ccaaagatgc ctgagccaat gcagggatcc tgctgatctc 240  
tgggctgcag ccagaggaca agtctgactg tcactgtgct acagatcatg gcagtgggag 300  
cagcttccga tact 314  
<210> 274  
<211> 314  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 274  
cagccagggc tgaccagcc acactccctc tctgcatacc agggagaaac agccacacat 60  
acctgcacc tgagcgggtg ctgcagtgtt ggcagctgcc atatatactg gatccagaag 120  
  
aagccagaga gccctccctg atgtctctg aactactact aagactcaga taaggcctcg 180  
acgtccccag cctactctg aatccaaaga caccttgccc aagtgaggaa tctgtctcat 240  
ctctgggctg cagccggagg acaaggctgt ctcttactgt ataatatggc acagtgggtc 300  
tggtcacagg gaca 314  
<210> 275  
<211> 307  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 275  
cacctgtgc tgaccagct gccctccctc tctgcatacc tgggaacaaac agccagactc 60  
atgtgcacc tgagcagtg ctgcagtggt ggccatacgc tggttccagc agccaggagg 120  
  
cctctgagt acctgtgat ggtctactga gactcaccag ggccccggtg gccccagccg 180

cttctctggc tccaaggaca cctcggccaa tgcagggtc ctgctcatct ctaggtgca	240
gcctgaggac gaggtgact gtcactgtgt tacagaccat ggcagtggga gcagctcccg	300
aaactca	307
<210> 276	
<211> 326	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 276	
cagccagggc tggcccagct tccccacc tccctctgca tctccaggaa caacagccag	60
atcacatga accatgagca gtggcttcat cgttggcgct gctacatata ctggttccaa	120
cagaagccag ggagcaccgc cccagtatct cctgaggttc tactcagact cagataagca	180
ctagggtca acgaccccag ccctgttctg gatctgaaga cacctccgc gaagcagggc	240
ctctgctcat ctctgggctg cagcgtgagg acaaggctga ctcttatggg acaatctggc	300
acagtggtec tggtcacagg gacaca	326
<210> 277	
<211> 305	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 277	
cagcctgtgc tgacceagct gccctccctt tetgcatccc tgggaacaac agccagactc	60
acatgcaccc tgagcagcgg ctgcagcggg ggccacacat tggttccagc agccaggagg	120
cctctgagt acctgctgat ggtctactga gactcaccag ggccccggtg ttgccagcct	180
cttctctggc tccaaggaca cctcggccaa tgcaggactc ctgctcatct ctgggtgca	240
gcctgaggat gaggtgact gtcactgtgc tacagaccat ggcagtggga gcagctcccg	300
atact	305
<210> 278	
<211> 305	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 278	
cagcctgtgc tgacceagct gccctccctt tetgcatccc tgagaacaac agccagactc	60
acctgcaccc tgagcagtggt ctgcagtggt ggccatatgc tggttccagc agccaggaag	120



cctcctgagt atctgctgac ggtcttctga gactcaccag ggccccgagg tccccagcct 180  
cttctctggc tccaaggaca cctcagccaa tgcaggactc ctgctcatct ctgggctgca 240  
gcctgaggat gaggctgact gtcactgtgc tacagaccat ggagtgga gcagctcccg 300  
atact 305  
<210> 279  
<211> 300  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 279  
caccctgggc tgaccagtc gtcctccctc tctgcatccc tgggaacaac agccagactc 60  
acctgcaccc tgagcagtggt cttcagaaat gacaggtatg taataagttg gttccagcag 120  
  
aatcaggga gcccttctg gtgtctctg tattattact cgaactcaag tacacatttg 180  
ggctctgagg ttcccagctg cttctctgga tccaagaca ggccacaccc aactgagta 240  
gacctctc tgggtgggtc tagagctcca gtcacactg aggtgatgc acaattgcag 300  
<210> 280  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 280  
cagccagggc tggcccagct gccctccctc tctgcatctc caggaacaac agccagactc 60  
acatgaacca tgagcagtggt cttcattgtt ggtggctgct acatatactg gttccaacag 120  
aagccaggga gcatgcccc cagtatctcc tgaggttcta ctcagactca gataagcacc 180  
  
aggtctcaac atccccagcc cggctctgga tctgaagaca ctcagccgaa gcagggcctc 240  
tgctcatctc tgggctgcag catgaggaca aggtgactc ttactgtaca atctggcaca 300  
gtggtcctgg tcacaggga a 321  
<210> 281  
<211> 220  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 281  
cagcctgtgc tgacceattg ccctccctct ctgcatcctg ggaaataaca accagactca 60  
cctgcactct gagcagcggc tgcagcggtg gccatacagt ggttcagca gcaaggaagc 120

ctcctgagta cctgctgacg ttctactgag actcaccagg gctctagggt cccagccac	180
ttctctgggt tcaaggacac cacggccaat gcagggcact	220
<210> 282	
<211> 309	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 282	
cagcctgtgc tgaccagtc gccctccctc tcggcatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccct gatcagtggc tccagtgttg gcagctatta catcaactgg ttccagaaga	120
agccacggag cctccccag tatctcctgt actactactt agactcagat aagcaccagg	180
gctctggggt cccagctgc ttctcctgat ccaaggatgc ctgagtcatt ggaggacacc	240
ctcatctctg aactgcagcc tgaggactag actgaccttc gctgtctaata cagaaacaat	300
aatgcttct	309
<210> 283	
<211> 315	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 283	
cagcctgtgc tgaccagcc tccctctctc tctgcatctc tgggaacaat agccagacaa	60
acatgcagcc tgagcagggg ctacagtatg gggacttatg tcatacgtg gttccagcag	120
tagcaagaaa ctctcctgag tatctgctga gggtatactg agcctcagca ggtctctggg	180
gacccagct gagtctttag atccaagatg cctcagccaa ttcagggtc ctgcttatct	240
ctgtgctgca gcctgaggac aagggttact attactgttc tgtacatcat ggaattgtga	300
gcagctatac ttacc	315
<210> 284	
<211> 325	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 284	
cagcttgttg tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggatcctc cgccagactc	60
acctgcaccc tgagcagtgg ctccagtgtt ggcagttatt ctgtaacttg gttccagcag	120
aagccaggga gccctctctg gtacctctg tactaccact cagactcaga taagcaccag	180

ggctccaggg tccccagcgg cttctctgga tccaaggaca cctcggccaa tgcagggtc	240
ctgctcatct ctgggctgca gcctgaggat gaggtgact actactgtgc ctccgtcat	300
ggcagtggga gcaactacca ttact	325
<210> 285	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 285	
cagccagtgc tgaccagct gccctccttc tctgtatctc tgggaacaac agtcagactc	60
acctgcacc tgagcagtgt tggcagctac taaacatcct tttcaaggag aaaccaagga	120
gccccacc ccgtatctc ctatactact attcagactc agataaacc caggtctctg	180
gggtccccag ccacttctct gcatccaaag actcctaggc caatgcaggg ctctgtctcg	240
cctctgggct gcagcctgag gacgaggctg actatcactg tgctataaat catgacagtg	300
ggagtagttc ctgatact	318
<210> 286	
<211> 309	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 286	
cagcctttgg tgaccagcg ccctccctct ctgcatctcc tgaacaaca gtcagactca	60
catgcacct gagcagtggc ccagtgctg gcagctacta catactgg ttccagtga	120
agccacggtg cccgccccgg tatctcctgt actactactc agactcagat gagcaccagg	180
gtctctgggt cccagcgcg ttctcctgat ccaaggatgc ctgagccagg gcagggtccc	240
ctcatctctg ggctacagtc tgaggtctac actgaccttc actgtctaat cggaaacaat	300
aatgtttct	309
<210> 287	
<211> 303	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 287	
cagcctgtgc tgaccagcg acctccctct ctgcatccct gggaacaaca gccagactca	60
cctgcacct gagcagcggc tgaagcgggt gccatacgt ggttccagca gccaggaagc	120

ctcctgagta cctgctgatg gtctactgag actcaccagg ctatggggtc cccagcatct	180
tctctggctc caaggacacc tcggccaatg cagggctcct gctcatctct gggtgcagc	240
ctgaggtcga ggctgactgt cactgtgcta cagaccatgg cagtgggagc agctcccgat	300
act	303
<210> 288	
<211> 309	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 288	
cagcctgtgc tgaccagtc gccctccctc tcagcatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccct gatcagtggc tccagtgttg gcagctatta catcaactgg ttccagaaga	120
agccacggag cccctcccag tatctcctat actactactt agactcagat aagcaccagg	180
gctctggggt cccagctgc ttctcctgat ccaaggatgc ctcagtcatt ggagggcacc	240
ctcatctctg agctgcagcc tgaggactag actgaccttc gctgtctaata cggaaacaat	300
aatgcttct	309
<210> 289	
<211> 327	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 289	
cagcctgtgc tgaccagcc accctccctc tctgcatccc cgggaacaac agccagactc	60
acctgcaccc tgagcagtgg cttcagtgtt ggtgactatg acatgtactg gtaccagaag	120
aagccaggaa gccccaccc cgggatctcc tgtactacta ctgagactca tataaacacc	180
agggctccgg ggtctccagc agcttctctg gatccaagga tacctcagcc aatacagggc	240
tcctgtctcat ctctgggcca cagcctgagg acgaggctga ctactactgt gctacagatc	300
atggcagtga gagcaggtac tcttacc	327
<210> 290	
<211> 292	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 290	
cagcctctgc taccagcac ccccttcgct gcgtttccag gtactacagc cagaatcacc	60

tgcacctga gcaggggcat cagtgttggg agctgttcct tataacggct cccgcagagg 120  
cagggagccc tgcttggtat ctgtctaggt tccctctaa tagacaccac atctctggat 180  
ccaaagaaac ctcgccaat gcagggtcc tgtctattgt tgtgtgccca cctgacaact 240  
agtctatcag tgggtggtga ggactaggac tattactggg atgctttggt tt 292

<210> 291

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 291

cagcctttgc tgatccagcg cctccctct ctgcctctcc tggaacaaca gtcagactca 60  
cctgcaccca gagcagtggc cctgtgttg gcagctacta cataactgg ttccagtgga 120  
agccatggag cctccctgg tatcttctgt actactaatc agactcagat gagcaccagg 180  
gctctgggt cccagccgc ttctctgat ccaaggatgc ctgagccaga gcagggtcc 240  
ctcatctctg gactgcagcc tgaggactag actgaccttc actgtctaat cagaaacaat 300  
aatgttt 307

<210> 292

<211> 312

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 292

tgcaggtccc tgtccagcc ttgcccctcc ctctttgcat ctcttggaag aacagtcaga 60  
tccacctgca cccagagcag tggcccctgt gttggcagct actacataca ccggttcag 120  
tggaagccac ggagccgtct ccatactctc tgtactacta ctgagactca gatgagcacc 180  
agagctctgg agtccccaac tgcctctcct gatccaagga tgcctcaggg aaggcagggc 240  
tccctcatct ctgggtaca ggctgaggac aagactgacc tttactgtct aatccaaaac 300  
aataatgttt ct 312

<210> 293

<211> 325

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 293

cagcctgtgc tgaccagcc accctccctc tctgcatccc tgggatcaac agccagacc 60

acctgcaccc tgagcagtgg cttcagtgtt ggaagctacc atatactctg gttccagcag 120  
aagtcagaga gccctccccg gtatctcttg aggtttctact cagattctaa tgaacaccag 180  
ggccccgggg tccccagccg cttctctgga tccaaggaca cctcaaccta tgcagggtc 240  
ttgctcatct ctgggctgca gcctgaggac gaggtgact actactgtgc tacagaccat 300  
ggcagtggga gcagctacac ttacc 325

<210> 294

<211> 287

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 294

cagcctttgc tgaccagcg cctccctct ctgcatctcc tggaacaaaa gtcagactca 60  
cctgcatcca gagcagtga tccagcgttg gcagctacta catacactgg ttccagtaga 120  
agccatggag cctccccag tatctctgt actactactt agactcagat aagcactagg 180  
cctatgggga acccagatcc tteccctgat ccaaggatgc ctgagtcaat gcagggtcaa 240  
agagagggga ttatttagag tggacaattg gggcctttgg ccaggag 287

<210> 295

<211> 313

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 295

cagccagtgc agaccagct gccctccttc tctgtacctc tggaacaaac agccagactc 60  
acctgcaccc tgagcagtgt tggcggccag taaacatcct tttcaaggag aaaccaagga 120  
gccccccagt ctctctgta ctattacca gactcagata aacccaggt ctctggggtc 180  
cccagccact tctctgaate caaagactcc taggccaatg cagggtcctt gctcgctct 240  
gggctgcagc ctgaggacga ggctgactat cactgtgctg taaatcatga cagtgggagc 300  
agctccggat act 313

<210> 296

<211> 298

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 296

caggctgtgg tgaccagct tccttctctg catccctggg aacaacagcc agactcacat 60

gcacctgag ctgtggcttc agtattgata gatatgctat aaactggttc cagcagaagg 120  
cagagagcct tccctgggtac ctactgtgct attactggta ctcaagtaca cagttgggct 180  
tcagcgtecc cagctgcac tctggatcca agacaaggcc acattcaca acgagtagac 240  
ccatctctgg ttgggtctag agctccagcc ccacctgaga ctgatgcaca attgcagc 298  
<210> 297  
<211> 306  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 297  
cagcctgtat agaccagtc accctccctt tctgcatctt tggaacaaca gtcagagtca 60  
  
cctgtaccct gagcagtggc tccagtgttg gcagctacta catatactgg ttccaggaga 120  
agccatggag caatccccgg tatctcctgt actactcagg ctccagatgag caccagggct 180  
ctgggatccg tagctgcttc tctgataca atgatgcctc agccaaggca gagctcccta 240  
atctctgggc tgcagcctga ggactatact gaccttcact gtctaatacag aaacaataat 300  
cctttt 306  
<210> 298  
<211> 227  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 298  
tagcctgtgc tgaccagcg cctccctact ctgcatcct gggaacaaca gccagactca 60  
  
cctgcgccct gagcagcggc tgcagcagt accatacgt ggttcagca gccagaaggc 120  
ctcctgagta cctgctgacg gtctactgag actcaccagc gccccggggt cctcagcctc 180  
ttctctggct ccaaggacac ctggccaat gcagggcact cagatgg 227  
<210> 299  
<211> 301  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 299  
cagcctgtga tgaccagct gtctccctc tctgcatccc tggaacaac aaccagacac 60  
acctgcaccc tgagcagtgg cttcagaaat aacagctgtg taataagttg attccagcag 120  
aagtcaggga gccctccctg gtgtctcctg tactattact cagactcaag tataatttg 180



ggctctgagg ttcccagctg cttctctgga tccaagacaa ggccacaccc acactgagta	240
gacccatccc tgggtgggtc tagagctcca gcccactgg aggctgatgc acaattgcag	300
c	301
<210> 300	
<211> 307	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 300	
caacctttgc ggacccagcg cactccctct gcatctcctg gaacaacagt tagactcatc	60
tgcaccaga gcagtggccc cagtgttggc agctactaca aacactggtt ccagcagaag	120
ccacggagcc ctccccgta cttcctgtac tacttctcag actcagatga gcaccagggc	180
tctggggacc gcagccactt ctctgatcc aaggatgact caggaaaggc agggctccct	240
catctctggg ctacagcctg aggactagac tgaccttcac tgtctaataa gaaacaataa	300
tgcttct	307
<210> 301	
<211> 323	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 301	
ttaaaaccaa ccaaaccaaa ccaaaccaaa aaaaaacaaa aaaaaataac agccagattc	60
acctgctccc tgagcagtgg cttcagtgtt ggtggctata acacactggt accagcagaa	120
gccagggagc cctccctgtt acctcctgta ctactactca gaatcagata aacaccatgg	180
ctccgggac accagctgct tccctggccc tatggacacc tcggccaatg cagggtcct	240
gtcatctca gggctgcagc ctgaggacga ggctgactac tactgcggtat tactccacag	300
cagtgggagc agctactctt acc	323
<210> 302	
<211> 307	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 302	
caggctgtga ggacacactc ctccttctc tetgcacatt tgggatcatc aaccagactc	60
acctgcatcc ttcccagggc ctgaatgttg gcaggtactg aacatactgg acaaggagaa	120

tcaaggagac atcaggagtt ccctcagatc cagataagtg ccagggcacg gggttctcag 180

ccacttctat ggatctaata atgcctcagg caatgcaggt ctctctgtca tgtctgggct 240

gcagccttag gacgaggctg actatgacta tgtcgcacat tgtggggtgg gagcagctcc 300

cgatact 307

<210> 303

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 303

cagcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggaacaac agccagactc 60

acctgacccc tgagcagcag ctgcagcggg ggccatatgc tggttccagc atgcaagagg 120

cctcctgagt acctgctgat ggtctactga gactcaccag ggccttgggg tccccagcct 180

cttctctggc tccaaggaag cctcggccaa tgcagggtc ctgctcatct ctgggctgca 240

gcctgagaat gaggctgact gtcactgtgc tacagaccat ggagtgga acagctccca 300

atact 305

<210> 304

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 304

cagcctttgc tgaccagcg tctcctctct ctgcatctcc tggaacaaca gtcagactca 60

catgtaccct gagcagtggc cccggtgtg gcagctacta cacacactgg ttccagcaga 120

ggccacagag tctccccgg tatctcctgt actactactc agactcagat gatctccagg 180

gtccggggtt cccagccac tctcctgat ccaaggatgc ctgagccagg gcagggtcc 240

catctctggg gtacagcctg aggactacac tgaccttcac tgtctaataa gaaacaataa 300

tgtttct 307

<210> 305

<211> 303

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 305

cagccagggc tggcccagct gccccacc tcctctgca tctccaggaa caacagccag 60

actcacatga accatgagca gtggcttcat tgttggcagc tgctacatat actggttcca	120
acagaagcca gggagccccc ctccccaat atctcttgag gttgtattca gaatcagata	180
aacaccaggg ctcaatgtcc ccagccctgc tctggatctg aagacacctc cgccgaagca	240
gggcctctgc tcatctctgg gctgcagcgt gaggacaagg ctgactctta ctgtacaatc	300
tgg	303
<210> 306	
<211> 305	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 306	
cagcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggaacaac agccagactc	60
acctgcacca tgagcagcag ctacagtggg gcccatcac tggttccagc agccaggagg	120
cctctgagt acctgctgat ggtctactga gatttaccag ggccccgggg tccccagccg	180
cttctctggc tccaaggaca tctcggccaa tgcaggctc ctgctcatct ctgggctgta	240
gcctgaggac gaggctgact gtcactgtgc tacagaacat ggcagcgga gcagctccca	300
atact	305
<210> 307	
<211> 215	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 307	
ctgcctctgc taccagcca ccgcttctc tgcattcca ggtactacag ccagaccac	60
ctgcacctg aacagtggca tcagtattcg cagctgttcc ttataatggc tcccgaag	120
gcaggagcc ctgcctgta tctgctaagg ttgtactcta ataaatacca tggtctagg	180
gtcccaagcc acatctctgg atccaaagaa acctc	215
<210> 308	
<211> 309	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 308	
cagccttgc tgaccagcg tcctccctct ctgcatctcc tggacaaca gtcagactca	60
cctgtatcca gagcagtggc ccagtggtg gcagctacta catacaccg ttccagcgga	120

aaccacggag ccctccctg tatctcctgt actactactc agactcagat aagcactagg 180  
cctacagggt cccagctgc ttctctgat ccatggatgc ctgagccagt gcagtgtcc 240  
ctcatctctg ggctacagcc tgaggactag actgaccttc actgtctaata cggaaacaat 300

aatgcttct 309  
<210> 309  
<211> 319  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 309

cagcttgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggatcaac aaccagactc 60  
acctgacccc tgagcagtggt cttcagtggt ggtggctata gcatatactg gcaccagcag 120  
aagccaggga gcactccctg gtacctcctg tactactact caagtacaga gttgggacct 180  
ggggtcccca gctgcttctc tggatccaaa gacacctcag ccaatgtagg gctcctgtctc 240  
atctcagggc tgcagctga ggatgagact gactactact gtgctatagg tcacggcagt 300

gggagcagct acattacc 319  
<210> 310  
<211> 303  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 310

cagccagggc tggcccagct gccccccac ctccctctgc atctccagga ataacagcca 60  
gactcacatg aaccatgagc agtggcttca ttgttgccg ctgctacata tactgattcc 120  
aacagaagcc aaggagcccc cgctccacca gtatctcctg atattctact cagactcaga 180  
taagcaccag ggctcaactg cccagccct gctctgaatc tgaagacacc tccggaagc 240  
agggtctctg ctcatctctg ggctcagcgt gaggacaagg ctgactctta ctgtacaatc 300

tgg 303  
<210> 311  
<211> 304  
<212> DNA  
<213> Canis lupus familiaris  
<400> 311

tagcctgtgc tgaccagtg ctctccctct ctgcatccct gggaacaaca gccagactcc 60

cctgcaccct gagcagcggc tgcagcgggtg tccatacgca gggtccagca gccaggaggc 120

ctcctgaata cctgctgatg gtctacgggtg actcaccagg gccccggggt cccagccgc 180

ttctctggct ccgaggacac ctggccaat gcagggtcc tgctcatctc tgggctgcag 240

cctgaggaca agactgactg tcactgtgct acagaccatg gcagtaggag cagttccaa 300

tact 304

<210> 312

<211> 319

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 312

cagcctgtgc tgaccagct gcccttctc tctgcatccc tggagacaac aagcagatgt 60

acctacccc agagcgggtg cggcagctac tacacatact catcaaggac aatccaggga 120

gacctccctg gtatttctg tactactact cagactcaac tacatggttg ggatttggtg 180

tccccacca ctctctgta tccaaagatg cctcagccaa tgcagggtc ctgctcatct 240

ctgggctgca gccagaggac aaggatgact gtcactgtgc tgcattcaga tcatggcagt 300

gggagcagct cccgatact 319

<210> 313

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 313

cagcctttgc tgatccagt cccctcctct ctgcatctcc tggacaaga gtcagactca 60

cctgcaccca gagcagtggc cccagggttg gcagctacta cataactgg ttgcagcgga 120

aaccacggag cctcctcag tatctcctgt actactactc agaatcagat gagcaccagg 180

gtcttggggt cccagccac ttctcctgat ccaaggatgc ctcaggcaag gcagggtcc 240

ctcatccctg ggctacagcc tgagggttag actgacctc actgtctaata ccgaaacaat 300

aatgtttct 309

<210> 314

<211> 314

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 314

cagccagggc tggcccagct gccctccctc tctgcatctc caggaacaac agccagactc 60  
 acatgaacca tgaacagtgg cttcattctt ggcggctgat acatatactt gttccaacag 120  
 aaaccagga acccccgtc cccgtattgc ctgaggttct actcagactc agataagcac 180  
 cagggtctaa catccccage cctgctctgg atctgaagac acctcaactg aagcagggcc 240  
 tctgctcacc tctggatgac cagcgtgagg acaaggttga ttcttactgt acaatctggc 300

acagtgggtc tgggt 314

<210> 315

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 315

cagcctctgc tgaccagcc accctccctc tctgcatccc tgggaacaag acccagagtc 60  
 acctgcacc tgagcaacaa ctgcagtggg ggccatacgc tggttccagc agccaggaag 120  
 cctctgaat acctattgat ggtttactga gacttaccag ggcccccgagg gccccagctg 180  
 cttctctggc tccaaggaca ctttgcccaa tgcaggactc ctgctcatct ctgggctgta 240  
 gcctgaggat gaggtgact gtcactgtgc tacagacat ggagtgagg gcagctcccg 300

atact 305

<210> 316

<211> 320

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 316

caggctgtgg tgaccagct tccttctctg catccctggg aacaacagcc agattcacat 60  
 gcacctgag ctatggcttc agtattgata gatattgtat aagctgggtc cagcagaagg 120  
 cagagagcct tccttggtac ctactgtact attactgata ctcaagtaca cagttgggct 180  
 tcggcattcc cagctgcgtc tctggatcca agacaaggcc acattcaca atgagtagac 240  
 ccatctctgg ttgggtctag agctccagcc ccacctgaga ctgatgcaca attgcagcca 300

cattgtcttg atatcgaaa 320

<210> 317

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 317

cagcctgtat agaccagtc accctccctt tctgcatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccct gagcagtggc tccagtgttg gcagctacta catatactgg ttccaggaga	120
agccatggag caatccccgg tatctcctgt actattcagg ctccagatgag caccagggct	180
ctgggatccc tagctgtctc tcctgatcca aggatgcctc agccaaggca gagctccctc	240
atctctgggc tgcagcctga ggactagact gaccttcact gtctaatacag aaacaataat	300

gcttct	306
--------	-----

<210> 318

<211> 283

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 318

cagcctgtgc tgaccagcg ccctccctt ctgcatcctt gggaacaaca gccagactca	60
cctgcacct gagcagcggc tgcagcgggt gccatatgct ggttccagca gccagaaggc	120
ctcctgagta cctgctgacg gtctactgag actcaccagg gccctgggt cctcagcctc	180
ttctctgact ccaaagacac ctggccaat gcagggcact cagatggctg tgaagttcat	240
acaacagggt cctcatgggg gctcatggta ccacttcacg ttt	283

<210> 319

<211> 301

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 319

cagcctgtga tgaccagct gtcctccctc tcagatccc tggaacaac aacaagactc	60
acctgaacc tgagcagtgg cttcagaaat gacagatgtg taataagttg gttccagcag	120
aagtcaggga gccctccctg gtgtctctg tactattact cggactcaag tacacatttg	180
ggctctgagg ttcccagctg cttctctgga tccaagacaa ggccacaccc aactgagta	240
gacccatccc cgggtgggtc tagagctcca gcccactgg aggctgatgc acaattgcag	300
c	301

<210> 320

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris



<400> 320

caacctttgc ggacccagcg cctccctct ctgcattcc tggaacaaca gttagactca	60
tctgcaccca gagcagtggc cccagtgttg gcagctacta caaacactgg ttccagcaga	120
agccacggag cctccccgg tacctcctgt actactactc agactcagat gagcaccagg	180
gctctgggga ccacagccac ttctcctgat ccaaggatgc ctgaggaaag gcagggtcc	240
ctcatctctg ggctacagcc tgaggactag actgaccttc actgtctaat cagaaacaat	300
aatgcttct	309

<210> 321

<211> 314

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 321

cagcctgtgc tgaccagctg cctctctgc atccctggga acaacaggca gatgtactta	60
cacctgagc agttttggca gctactacac atactcgtca aggagaatac agggagacct	120
ccctgttatt tctgtacta ctactcagac tcaactacat ggttgggatt tggggcctcc	180
aaccattct ctggatcaa agatgcctca gccaatgcag ggctcctgct catctctggg	240
ctgcaccag aggacaagga tgactgtcac tgtgtgcat acatatcaag gcagtggaag	300
cagctcccaa tact	314

<210> 322

<211> 304

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 322

ctgcctgtgc tgaccagtg cctccctct ctgcattcc gggaacaaca gccagactca	60
cctgcacct gagcagtggc tgcagcgtg gccatatgct ggttcagca gccaggaggc	120
ctcctaagta cctgctgatg gtctactgag actcatcac gtctggggt ccctagcctc	180
ttctctggct ccaaggacac ctcgccaat gcagggtcc tgctcatctc tgggtgcag	240
cctgaggacg aggtgactg tcattgtgct acagaccatg gcagtgggag cagctcctga	300
tact	304

<210> 323

<211> 325

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 323

cagcctgtgc tgaccagacc accctccctc tctgcatccc tgggaacaac agccagactc	60
acctgcaccc tgagcagtgg cttcagtgtt ggtgactatg acatgtactg gtaccagcag	120
aagccaggga gccctccccg ggatctcctg tactactact cggactcata taaaaaccag	180
ggctctgggg tctccaaaag cttctctgga tccaaggata cctcagccaa tgcagggtc	240
ctgctcatct ctgggctgca gcctgaggac gaggtgact actactgtgc tacagatcat	300
ggcagtgaga gcagctactc ttacc	325

<210> 324

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 324

cagcctgtat agaccagtc accctccctt tctgcatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccct gagcagtggc tccagtgttg gcagctacta catatactgg ttccaggaga	120
agccatggag caatccccgg tatctcctgt actactcagg ctcagatgag caccagggt	180
ctgggatacc tagctgtttc tctgatacca aggatgcctc agccaaggca gagctccctc	240
atctctgggc tgcagcctga ggactatact gaccttcact gtctaatacag aaacaataat	300
gcttct	306

<210> 325

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 325

cagcctgtgc tgaccagacc gccctccctc tctgcatccc tgggaacaac agccagactc	60
acctgcacca tgagcagcag ctgcagcggg ggccatatgc tggtagcagc atgcaagagg	120
cctctgagt acctgctgat ggtctactga gactcaccag ggccctgggg tccccagcct	180
cttctctggc tccaaggaca ccttggccaa tgcagggtc ctgctcatct ctgggctgca	240
gcctgagaat gaggtgact gtcactgtgc tacagaccat ggcagtggga acagctccca	300
atact	305

<210> 326

<211> 323

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 326

taaaacacaaa ccaaacacaaa ccaaacacaaa acaaaacacaaa acaaaataac agccagattc	60
acctgctccc tgagcagtgg cttcagtgtt ggtggctata acacactggg accagcagaa	120
gccagggagc cctccctgtt acctcctgta ctactactca gaatcagata aacacatgg	180
ctccgggagc accagctgct tccctggccc tatggacacc tcggccaatg cagggtcct	240
gctcatcctt gggtgcagc ctgaggacga ggctgactac tactgcggtat tactccacag	300
cagtgggagc agctactctt acc	323

<210> 327

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 327

aagcctgtgc tgaccagcg cctccctct ctgcatcct gggaacaaca gccagactca	60
cctgcacctt gagcagcggc tggagtgtg gctataggct ggttccagca gccaggaagc	120
ctctgagta cctgctgatg gtctactgag actcaccagg ctatggggtc cccagcatct	180
tctctggctc caaggaagcc tcggccaatg cagggtcct gctcatctt ggctgcagc	240
ctgaggtcga ggctgactgt cactgtgcta cagaccatgg cagtgggagc agctcccgat	300
ac	302

<210> 328

<211> 308

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 328

cagcctgtgc taaccagtc gctctccctc ttgacatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccgt gaacagtggc tccagtgttg gcagctatta catcaactgg ttccagtata	120
agccatggag ctctccctag taccacctgt actactactt agactcagat aagcaccagg	180
gctctggggt cccagctgc ttctcctgat ccaaggatgc ctgagtcatt ggagggcacc	240
ctcatctctg ggctgcagcc tgaggactag actgaccttc acgtctaate agaaacaata	300
atgcttct	308

<210> 329

<211> 304

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 329

ctgcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggatcaac agccagactc	60
acctgcacac tgagcagtggt ctgcagcggg gcccatatgc tggttccagc agccaggagg	120
cctcctgtgt acctgctgat ggtctactga gactcaccag ggccccagtg tccccagcca	180
ctactctggt ttcaaagaca cctcggccaa tgcaggtcac tcagatagct gcgaaattca	240
tacaacaagg gtcctcatgg ggactcatgg gcaccccttc agattttcct gcctgcatga	300
acag	304

<210> 330

<211> 300

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 330

cagggatggc ccagctgttc cccacctcc ctctgcatct ccaggaacaa cagccagact	60
cacatgaacc atgagcagtg gcttcattgt tggcggtgc tacatatact ggttccaaca	120
gaagccaggg agtccccctc ccccatatc tctgagttt ctactcagac tcagataagc	180
accagggtc aaaatccca gccctgttct ggatctgaag acacctcagc caaagcagcg	240
cctctgctca tctctgggtc gcagggtgag gataagaatg actcttactc tacaatctgg	300

<210> 331

<211> 314

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 331

caacctttgc ggaccagtg cctccctct ctgcatctcc tggaacaaca gttagactca	60
tctgcacca gagcagtggc ccagtggtg gcagctacta caaacactgg ttccagcaga	120
agccacggag cctccccag tacctcctgt actacttctc agactcagat gagcaccagg	180
gctctgggga ctgcagccac ttccctgat ccaaggatgc ctcaggaaag cagggtcccc	240
tcactcttgg gctacagcct gaggactaga ctgacctca ctgtctaate agaaacaata	300
atgcttctta cagt	314

<210> 332

<211> 305

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 332

cagcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggaacaac attcagactc	60
acctgcaccc tgagcagcag ctgcagcggg gcccatatgc tggttccagc atgcaagagg	120
cctcctgagt acctactgat ggtctactga gactcaccag ggccctgggg tccccagcct	180
cttctccggc tccaaggaca ccttggccaa tgcagggtc ctgctcatct ctgggctgca	240
gcctgagaat gaggtgact gtcactgtgc tacagaccat ggagtgga acagctcca	300
atact	305

<210> 333

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 333

caggctgtga cgacacactc ctcttctc tctgcacctt tgggatcatc aaccagactc	60
acctgcatcc ttcccagggc ctgaatgttg gcagggtactg aacatactgg acaaggagaa	120
tcaaggagge atcaggagtt ccctcagatc cagataagt ccagggcacg gggttctcag	180
ccacttctat ggatctaata atgcctcagg caatgcagg ctctgtctca tgtctgggt	240
gcagcctgag gacgaggctg actatgacta tgtgcacat tgtgggtgg gagcagctcc	300
cgatact	307

<210> 334

<211> 303

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 334

aagcctgtgc tgaccagcg ccttttctct ctgcatccct gggaacaaca gccagactca	60
cctgcaccc gagcagcggc tggagtgtg gctataggct ggttccagca gccaggaagc	120
ctcctgagta cctgctgatg gtctactgag actcaccagg ctatggggtc cccagcatat	180
tctctggctc caaggaagcc tcggccaatg cagggtcct gctcatctct gggtgcagc	240
ctgaggtcga ggctgactgt cactgtgcta cagaccatgg cagtgggagc agctcccgat	300
act	303

<210> 335

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 335

cagactgtgg tcaccaagga tccatcactc tcagtgtttc caggaggac agtcacattc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtcttt acaagtaact accccagctg gtaccagcag	120
acccatggcc gggtcctca catgcttatac tacagcacia gcagctgccc ccccggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctggg acaaaagttg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg atgagactat tattgttcac tgcgtatggg tagtacattt a	291

<210> 336

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 336

cagcctgtgc taaccagtc gccctccctc ttgacatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccgt gaacagtggc tccagtattg gcagctatta catcaactgg ttccaggaga	120
agccatggag ctctccctgg tatcacctat actacttctt agactcagat aagcaccagg	180
gctctggggc cccagctgc ttctcctgat ccaaggatgc ctcagtcatt ggagggcacc	240
ctcatctctg ggctgcagcc tgaggactag actgacctic actgtctaata cagaaacaat	300
aatgcttct	309

<210> 337

<211> 217

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 337

ctgcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggatcaac agccagactc	60
acctgcacac tgagcagtgg ctgcagcggc agccatatgc tggttccagc agccaggagg	120
cctcctgggt acctgctgat ggtctactga gactcaccag ggccccagtg tccccagcca	180
ctactctgga tgcaaagaca cctcggccaa tgcaggc	217

<210> 338

<211> 300

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 338

cagggatggc ccagctgttc cccacctcc ctctgcatct ccaggaacaa cagccagact 60

cacatgaacc atgagcagtg gcttcattgt tggcggctgc tacatatact ggttccaaca 120

gaagccaggg agtccccctc ccccatatc tctgagttt ctactcagac tcagataagc 180

accagggctc aaaateccca gccctgttct ggatctgaag acacctcagc caaagcagcg 240

cctctgctca tctctgggct gcagggtgag gataagaatg actcttactc tacaatctgg 300

<210> 339

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 339

caacctttgc ggaccagcg cactccctct gcatctcctg gaacaacagt tagactcatc 60

tgcaccaga gcagtggccc cagtgttggc agctactaca aacctgggtt ccagcagaag 120

ccacggagcc ctccccggtc ctctctgtac tactttctcag actcagatga gcaccagggc 180

tctggggacc gcagccactt ctctgatcc aaggatgact caggaaagc agggctccct 240

catctctggg ctacagcctg aggactagac tgaccttcac tgtctaatca gaaacaataa 300

tgcttct 307

<210> 340

<211> 301

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 340

cagcctgtga tgaccagct gtctccctc tctgcatccc tggaacaac aaccagacac 60

acctgcacc tgagcagtggt cttcagaaat aacagctgtg taataagttg attccagcag 120

aagtcaggga gccctccctg gtgtctcctg tactattact cagactcaag tatacatttg 180

ggctctgagg ttccagctg cttctctgga tccaagacaa ggccacacc acactgagta 240

gacccatccc tgggtgggtc tagagctcca gcccactgg aggetgatgc acaattgcag 300

c 301

<210> 341

<211> 317

<212> DNA



<213> Canis lupus familiaris

<400> 341

cagcctgtgc taaccagtc gctctccctc ttgacatctt tggaacaaca gtcagactca	60
cctgtaccgt gaacagtggc tccagtgttg gcagctatta catcaactgg ttccagtata	120
agccatggag ctctccctag taccacctgt actactactt agactcagat aagcaccagg	180

gctctgggggt cccagctgc ttctctgat ccaaggatgc ctcagtcatt ggagggcacc	240
ctcatctcgg ggctgcagcc tgaggactag actgaccttc actgtctaat cagaaacaat	300
aatgcttcta acagtga	317

<210> 342

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 342

cccagcgccc tttctctctg catccctggg aacaacagcc agactcacct gcacctgag	60
cagcggctag agtgggtggc ataggctggc tccagcagcc aggaagcctc ctgagtacct	120
gctgatggtc tactgagact caccaggcta tggggctccc agcatcttct ctggctccaa	180

ggacacctcg gccaatgcag ggctctgct catctctggg ctgcagcctg aggtcgaggc	240
tgactgtcac tgtgctacag accatggcag tgggagcagc tcccata	288

<210> 343

<211> 278

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 343

ataacagcca gattcacctg ctccctgagc agtggcttca gtgttggtgg ctataacaca	60
ctggtaccag cagaagccag ggagccctcc ctgttacctc ctgtactact actcagaatc	120
agataaacac catggctccg ggatcaccag ctgcttcctt ggccctatgg acacctcggc	180
caatgcaggg ctctgtctca tctcagggtc gcagcctgag gacaggctg actactactg	240

cggtatactc cacagcagtg ggagcagcta ctcttacc	278
-------------------------------------------	-----

<210> 344

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 344

caggctgtga cgacacactc ctcttctctc tctgcacatt tgggatcatc aaccagactc	60
acctgcaccc ttcccagggc ctgaatgttg gcagggtactg aacatactgg acaaggagaa	120
tcaaggaggc atcaggagtt ccctcagatc cagataagtg ccagggcacg gggttctcag	180
ccacttctat ggatctaata atgcctcagg caatgcaggt ttcttctca tgtctgggct	240
gcagcctgag gacgaggctg actatgacta tctgcacat tgtggggtgg gagcagctcc	300

cgatact	307
---------	-----

<210> 345

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 345

cagcctgtgc tgaccagcc gccctccctc tctgcatccc tgggaacaac attcagactc	60
acctgcaccc tgagcagcag ctgcagcggg gccatatgc tggttccagc atgcaagagg	120
cctcctgagt acctactgat ggtctactga gactcaccag ggccctgggg tccccagcct	180
cttctctggc tccaaggaca ctttggccaa tgcagggtc ctgctcatct ctgggctgca	240
gcctgagaat gaggctgact gtcactgtgc tacagaccat ggagtgga acagctccca	300

atact	305
-------	-----

<210> 346

<211> 275

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 346

caggctgtgg tgactccaga gcccttctga ccatccccag gactgacagt cacttttacc	60
tgtgactcca gcaactggaga gtcattaata gtgactatcc acgttagttc cagcagaagc	120
ctagacaaac tcgaccaca cacacaacaa aactcacgg actccccacc agttctcagg	180
ctccctccag gctcaaaact gccctcacct ttttggggtc ccagcctgag aaagaagggtg	240
agtactacca tatgctggtc tatcttgggt cttgg	275

<210> 347

<211> 290

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 347

caggctgtgg tgactcagga accctcactg accgtgtccc tggagggaca gtcactctca	60
cctgtgcctc cagcactggc gaggtcacca atggacacta tccatactgg ttccagcaga	120
agcctggcca agtccccagg acattgattt ataatacaca cataatactc ctggaccctt	180
acccggttct caggctgcct ctttgggggc aaagctgcct tgaccatcac aggggcccag	240
cccaggatg aagctgagga ctactgctgg ctagtatata tggtaatagg	290

<210> 348

<211> 289

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 348

caggctgtgg tgattcagga atcctcacta acagtgtccc caggaggaac actctcacct	60
gtgcctcgaa cactggcaca gtcaccaatg tcagtatcct tactggtttc agcagaacct	120
tagtcaagtc ccaggggcat tgacttagga tacaagcaat aaacatttct ggatccctac	180
caagctttca gtttccctcc ttggatgtaa aactccctg accttctctg gtccctagc	240
ctgaggccaa ggctgattac cactgggtggg tactcatagt ggtgctgca	289

<210> 349

<211> 263

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 349

caggtcatgg tgactcagga gccttcatgg ccatgtcccc aggagggaca gtcactctca	60
cctatgcctc cagcacagga cactatccat actggatcca agaaaatatt ggccaagtca	120
gggccattta ttataataa aaacaacaaa tactgatttc tcatgtctcc ttcttgggag	180
caaatctgac atgaccatct cctagtgtcc agcctgagga cgaggatgag tacccatggg	240
ggctacacta tagtggtgct ggg	263

<210> 350

<211> 246

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 350

cagattgtgg tgactcagga gccttcatgg tcgtgtcccc aggagggaca gtcactctca	60
-------------------------------------------------------------------	----

ctatgcctcc agcacagaac actatccata ctggatccag gaaaatattg gccaaagtcta 120

gagcattttat ttataaaaaga aacaataaat actgatttct aggcctcctt cttgggaata 180

aatctgactt gaccatctgc tagtgcgcag cctgaggacg aggcctgagta cccctagggg 240

ttacac 246

<210> 351

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 351

caggctgtga tgactcagga gtcctcacta acagtgtccc caggaggac attcactctc 60

acctgtgcct ccagccactg gcatagtaac aatgctcagt atccttctg gttttaccag 120

aagcctggcc aagttcccag ggcattgatt taggatacaa gcaatgaaaa ttcctggacc 180

cccaccaagt gctcaggttc cttttgtgga gcaatattct cctgaccctc tacagtgcct 240

tggtgagaac atagctgagt ggcactggtg gctgctttta ttgtgatgct ggggtgc 296

<210> 352

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 352

caggctgtga tgactcaaga gtcctcacta acagtgtccc caggaggac attcactctc 60

acctgcgcct ccagctactg gcatagtaac aatgctcagt atccttactg gtttttagcag 120

aatcctggcc aagtcccag ggcattgatt taggatacaa gcaatgaaca cacctggacc 180

cccacatgt gctcaggttc cttttgtgga gcaatattct cctgaccctc tacagtgcct 240

tggtgagaac atagctgagt ggcactggtg gctgctttta ttgtgatg 288

<210> 353

<211> 275

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 353

cagactgtgg tggcatagga gccttcatgg ccatatcccc aggagggaca gtcactctca 60

cctatccctc cagcacagga cactatctat actggatcta gtagcatact ggccaagtct 120

aggtcattta ttataataa aaacaataaa tactcataga cctccactca tttctcaggc 180

tcccatcttg ggggcaaatac tgactggatt gtcccctagt gcccagcctg aggatgaggc 240  
tgagtaccgc tggggctaca ctatggtggt gtggg 275

<210> 354

<211> 275

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 354

cagactgtgg tggcatagga gccttcattg ccatatcccc aggagggaca gtcactctca 60  
cctatccctc cagcacagga cactatctat actggatcta gtagcatact ggccaagtct 120  
aggctattta ttataataa aaacaataaa tactcataga cctccactca tttctcaggc 180  
tcccatcttg ggggcaaatac tgactggatt gtcccctagt gcccagcctg aggatgaggc 240  
tgagtaccgc tggggctaca ctatggtggt gtggg 275

<210> 355

<211> 299

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 355

cagactgtgg tgaccagga gccatcactc tcagtgtctc tgggaggagac agtcaccctc 60  
acatgtggcc tcagctccgg gtcagtctct acaagtaact accccaactg gtcccagcag 120  
accccagggc aggctcctcg cagcattatc tacaacacaa acagccgccc ctctggggtc 180  
cctaactgct tcaactggatc catctctggg aacaaagccg ccctcacat cacaggagcc 240  
cagcctgagg acgaggctga ctactactgt gctctgggat taagtagtag tagtagtta 299

<210> 356

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 356

cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggagac agtcacactc 60  
  
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaacc accctagctg gtaccagcag 120  
acccaaggga aggctcctcg catgtttatc tacaacacaa acaaccgccc ctctgggatc 180  
cctaattgct ttcttgatc catctctggg aacaaagcct ccctcacat cacaggagcc 240  
cagcctgagg acgagactga ctattactgt ttattgtata tgggtagtaa cattta 296

<210> 357

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 357

cagattgtgg tgaccagga gccatcactc taagtttctc caggaggac agtcacactc 60

acatgtggcc tcagctctgg gtcagtcct acaagtaact accccagctg gtttcagcag 120

acccaggcc gggctcctag aacagttatc tacaacacaa acagctgccc ctctggggtc 180

cctaattgct tcaatggatc catctctggc acaaaagccg ccctcacat cacaagagcc 240

cagcctgagg atgaggctga ctctgtctgt gctgaatatc aaagcagtgg gacgagctac 300

acttacc 307

<210> 358

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 358

cagactgtgg taaccagga accatcactc tcagtgtctc catgaggac agtcacactc 60

acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaact accccaactg gtaccagcag 120

acccaaggcc gggctctca cagggttatc tacaacacaa acaaccgccc ctctggggtc 180

cctgatcgt tctctggatc catctctggg acaaaagccg ccctcacat cacagctgcc 240

cagcctgagg acgaggctga ctattactgt tcattgtata tgggtagtaa catttg 296

<210> 359

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 359

cagactgtga tcaccaaga tacatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc 60

acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaact accccagctg gtaccagcag 120

acccaaggcc gggatcctcg catgcttatc tacagcaca acagccacc ctctggggtc 180

cctaattgct tcaatagatc catctctggg aagaaagctg ccctcacat cacaggagcc 240

cagcctgagg atgagactat tattgttcac taaatatggg tagtacatgt a 291

<210> 360

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 360

cagattgtgg tgaccagga cccatcactg tcagtgtcta gaggaggac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtcact acaataaata cccagctgg tcccagcaga	120
ccccaggga ggctcctcg atgattatct atgacacaaa cagccgcccc tctgggggcc	180
ctgatcgctt ctctggatcc atctgtggga acaaagctgc cctcaccatc acaggagccc	240

atcctgagga tgagactgac tactactgtg gtatacaaca tggcagtggg agcagcctca	300
cttacc	306

<210> 361

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 361

cagattgtgg tgaccagga gccatcactg tcagtgtctc caggaggaac agttacactc	60
acatgtggcc taagctctgg gtcagtcact ataagtaact accctgattg gtaccagcag	120
actccaggga ggctcctcg catgcttacc tacaacacaa acaaccgccc ctctgggggc	180
cctaactact tctctggatc catctctggg aacaaagccg ccctcaccat cacaggagcc	240

cagcctgagg atgaggctta ctactactgt gctgtgtatc aaggcagtgg gagcagctac	300
acttacc	307

<210> 362

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 362

cagactgtgg tcaccagga tccatcactc tcagtgtctc caggaggaac agtcacactc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaact acccggctg gtaccagcag	120
acccaagtga aagctccttg catgcttacc tacagcaca acagctaccc ctctgggggtt	180
cctaattgct tcaatggatc catctctggg aagaaagctg ccctcaccat cacaggagac	240

cagcctgagg atgagactat tattgttcac tgcatatggg tagtacactt a	291
----------------------------------------------------------	-----

<210> 363



<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 363

cagactgtgg tggctcagga gtcactcagtc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtgact acaagtaact accacagctg gtaccagcgg	120
acccaaggcc ggctcctca catgcttatt tatgacacaa gcagccgtcc ttctgaggtc	180
ctgatcgctt cctcgttcc atctctggga acaaagctgc cctcactgtc agaggagccc	240
agcctgagga cgaggtgac tactactgtg gcatgcatga tgcagtggg aggaattaca	300

attacc	306
--------	-----

<210> 364

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 364

cagattgtgg tggccaggag gcattgttgt cagtgtctcc aggaggagga gtcacactca	60
cttgtggcct cagctctggg tcagtcacta caagtaacta cccaactgg ttccagcaga	120
ccccaggcgg ggctcctggc acgattatct acagcacaaa agactgcccc tctggggctc	180
ctgactgctt ctctagatcc atctctggga acaaagccgc cctcaccatc acaggagccc	240
agtctgagga cgaggtatt actgttttac acgacatggt agtgggagct gctacactta	300

cc	302
----	-----

<210> 365

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 365

cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaggtaaca aacctggctg gtaccagcac	120
acccaggcc aggtcctcg caggattatc tatgacacaa gcagccgccc ttctggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctgag aacaaaactg cctcaccat cacagaagcc	240
caacctgagg atgaggtga ctacatcata tatgagtggg ggtgctta	288

<210> 366

<211> 305

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 366

cagattgtgg tgaccagga ggcacgttg ttagtgtctc ctggaggat agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg atcaatcact acaagtaact accccaactg gctccagcag	120
acccaggggc gggctcctcg cagatgatct atggcacaaa aagccgcccc tctgggggtcc	180
ctgatcgctt ctgtagatcc atctctggga acaaagccgc cctcaccatc acaggagccc	240
agtctgagga tgaggctgac tattactgtt ttacacgaca tggcagtggg agcagctaca	300
attac	305

<210> 367

<211> 309

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 367

cagactgtgg tgaccagga gtcacagtc tcagtgtctc caggaggaac agtcacactc	60
ccttgtggcc tcagctctgg gtcactgact acaagtaaca ctacaccagc tggtagaccg	120
agaccaagg ccagtctcct cgcacgttg tctatgacac aagcagctgt ccctctgagg	180
ttcctgatca ctctctgga tccatttctg ggaacaaagc caccctcacc atcacaggag	240
cccagcctga ggacgaggct gactactact gtggcatgca tgatgtcagt gggagcagct	300
aaaattacc	309

<210> 368

<211> 311

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 368

catatttttg tgactcagga gccatcactg tcagtgtctc catgaggagc agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtcact acaagtaact accccaggta taccagcaga	120
acccaggcaa ggctcctagc acagttatct acaacaaaaa cagctgcccc tctgggggtcc	180
atggtcgatt ctctggatcc atctctggaa gcaaagccgc cttcacaatc acaggagccc	240
agcctgaggt tgaggctgac tactactgtg ttacagaaca tggtcctca catgggaaca	300
gcctcactca c	311

<210> 369

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 369

cagactgtgg tcaccagga tccgtcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacattc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtaagtctct acaagaaact accccagctg gtaccagcag	120
acccaaggcc aggtctcttg catgcttctc tacagcacia gcagacaccc ttctggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctggg aacaaagtcg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg ataagactat tattgttcac tgcatatggg tagtacattt a	291

<210> 370

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 370

cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag	120
acccaaggcc gggctcctcg cagcattatc tacaacacia gcagccgccc ctctggggtc	180
cctaactcgt tctctggatc catctctgga aacaaagccg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcccagg atgaggetga ctattactgt tccttgtata cgggtagtta cactga	296

<210> 371

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 371

cagactgtgg tcaccagaa gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
atatgtggct tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag	120
acccaaggcc gggcttctcg cacaattatc tacagcacia gcagccgccc ctctggggtc	180
cctaactcgt tccttgatc catctctggg aacaaagccg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg acgaggetga ctattactgt tccttgtata tgggtagtta cactga	296

<210> 372

<211> 300

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 372

cagattgtag tgaccagga accatcactg tctccaggag ggacagtcct actcacttgt 60

ggcctcagct ctgggtcagt cactacaagt aactactcca gctggtagca gcagacccca 120

gggcgggctc ctgcacgat tatctacaac actaacagcc acccctctgg agtccttgat 180

cgcttctctg gatccatctc tgggaacaaa gcggcgctca ccatcacagg agcccagcct 240

gaggacgagg ctgactacta ctgtgttaca gaacatggta gtgggagcag cttcacttac 300

<210> 373

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 373

cagactgtgg tgactcagga gtcacagtc tcagtgtctc caggaggagc agtcacactc 60

acgtgtgacc tcagctctgg gtcagtgaact acaagtaaca accccagctg gtaccagcag 120

acccaaggcc gatctcctcg catgcttata tatgacacaa gcagctgtcc ctgggaggtc 180

cctgatcgct tctctggatc catttctggg aacacagctg ccctcacat cacaggagcc 240

cagcctgagg acaaggctga ctactactgt agtatgatg atgtcagtgg gagcagctac 300

aattacc 307

<210> 374

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 374

cagactgtgg tcaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggagc agtcacactc 60

acatgtggcc tcagttctgg gtcagtcaact ataagtaact accccagctg gtcccagcag 120

accccagggc aggtctctca cacaataatc tacaggacaa acagctgacc ctctggggtc 180

cctgatcgct tctctggatc catctctggg aacaacgcc ccctcagcat cacagtcgcc 240

cagcctgagg acgaggetga ctattactgt tcattgtata tgggtagtaa cattta 296

<210> 375

<211> 303

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 375

cagattgtgg tgaccagga gccatcactc tcagtgtcta gaggaggac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctga gtcaatcact acaactaccc cagctgatcc cagcagaccc	120
cagggcaggc tcctcacaca attatctatg acaaaaacag ccgcccctct ggggtccctg	180
atcacttctc aggatccatc tgtgggaaca aagccaccct caccatcaca ggaaccagc	240

ctgaggacaa ggctgactac tactgtggta tccaacatgg cagtaggagg agcctcatta	300
acc	303

<210> 376

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 376

cagactgttg tgactcagga gtcacagtc tcagtgtctc caggaggac agtaacactc	60
acgtgtagcc tcagctctgg gtcagtact acaagtaagt actccagctg gaccagtaga	120
cccaaggccg atctcctcgc atgcttatct atgacacaag cagccgtccc tctgaggtcc	180
ctgatcgctt ctctggatcc atctccggga acaaagctgc cctcaccatc acaggagccc	240

agcctgagga cgaggtgac tactactgtg gtatgcatga tgtcagtggg aggagttaca	300
attacc	306

<210> 377

<211> 302

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 377

cagattgtgg tggccaggag gcattgttgt cagtgtcctc tggagggaga gtcacactca	60
cttgtggcct cagctctggg tcagtcacta caagtaacta cccaactgg ttccagcaga	120
ccccagggcg ggctcctggc acgattatgt acagcacaaa agactgcccc tctggggtcc	180
ctgattgctt ctctagatcc atctctggga acaaagccgc cctcaccatc acaggagccc	240

agtctgagga cgaggttatt actgttttac acgacatggt agtgggagct gctacactta	300
cc	302

<210> 378

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 378

cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaggtaca aacctggctg gtaccagcac	120
acccagggc aggtctctcg caggattatc tatgacaaa gcagccgcc tctggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctgag acaaagctg ccctcacat cacagaagcc	240

cagcctgagg atgaggctgc ctaccactgt tcgtgtata tgagtgggtg tgctta	296
--------------------------------------------------------------	-----

<210> 379

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 379

cagattgtgg tgaccagga ggcacgttg tcagtgtctc ctggaggat agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg atcaatcact acaagtaact acccaactg gtccagcag	120
acccagggc gggctctctg cagatgatct atggcacaaa aagccgccc tctgggtcc	180
ctgatcgctt ctgtagatcc atctctggga acaaagccg cctcacatc acaggagccc	240
agtctgagga tgaggctgac tattactgtt ttacacgaca tggcagtggg agcagctaca	300

attacc	306
--------	-----

<210> 380

<211> 307

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 380

cagactgtgg tgaccagga gtcacagtc tcagtgtctc cagtcggaac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcactgact acaagtaact acaccagctg gtaccagcag	120
acccaaggc agtctctctg catgtttgtc tatgacaaa gcagctgtcc ctctgaagtt	180
cctgatcact tctctggatc catttctggg acaaagccg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg acgaggetga ctactactgt ggtatgcatg atgtcagtgg gagcagctaa	300

aattacc	307
---------	-----

<210> 381

<211> 288

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 381

catatatttgg tgactcagga gccatcactg tcagtgtctc catgaggagac agtcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtcact acaagtaact accccaggta taccagcaga	120
acccaggcaa ggctcctagc acagtatatc acaacaaaaa cagctgcccc tctgggggtc	180
atggtcgatt ctctggatcc atctctggaa gcaaagccgc cttcacaatc acaggagccc	240
agcctgaggt tgaggctgac tactactgtg ttacagaaca tggctcct	288

<210> 382

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 382

cagactgtgg tcaaccagga tccgtcactc tcagtgtctc caggaggagac agtcacattc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtaagtctct gcaagaaact accccagctg gtaccagcag	120
acccaaggcc aggtccttg catgcttata tacagcacia gcagccgccc tctgggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctggg aacaaagtcg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg atgagactat tattgttcac tgcatatggg tagtacattt a	291

<210> 383

<211> 296

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 383

cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggagac agtcacactc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag	120
accctaggcc gggtcctcg cacgattatc tacagaacia gcagccgccc ctctgggggtc	180
cctaactgct tctctggatc catctctggg aacaaagccg ccctcacat cacaggagcc	240
cagcctgagg acgaggctga ctattactgt tccttgata tgggtagtta cactga	296

<210> 384

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 384

cagactgtgg tcaccaagga tccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacattc	60
acatgtggcc tcagctctgg gtcagtcttt acaagtaact accccagctg gtaccagcag	120
acccatggcc gggtctctcg catgcttata tacagcacia ggagctgccc ccccggggtc	180
cctgatcgct tctctggatc catctctggg aacaaagttg cctcaccat cacaggagcc	240
cagcctgagg atgagactat tattgttcac tgtgtatggg tagtacattt a	291
<210> 385	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 385	
cagactgtgg tcaccagaa gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60
atatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag	120
acccaaggcc gggtctctcg cacaattatc tacagcacia gcagccgccc ctctggggtc	180
cctaatcgct tcaactggatc catctctggg aacaaagccg cctcaccat cacaggagcc	240
cagcctgagg acgaggctga ctattactgt tccttgtata tgggtagtta cactga	296
<210> 386	
<211> 307	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 386	
cagattgtgg tgaccagga accatcactg tcagtgtctc caggaggac actcacactc	60
acttgtggcc tcagctctgg gtcagtcact acaagtaact accccagctg gtaccagcag	120
acccaggcc aggtctctag cacagttatc tacaacacia acagccgccc ctctggtgtc	180
cctgatcact tctctggatc cgtctctggg aacaaagccg cctcatcat cacaggagcc	240
cagcctgagg acgaggctga tgactactct gttgcagaac atgtcagtgg gagcagcttc	300
acttacc	307
<210> 387	
<211> 296	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 387	
cagactgtgg taaccagga gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc	60



acatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag 120  
 acccaaggcc gggctcctcg cagcattatc tacaacacaa gcagccgccc ctctggggtc 180  
  
 cctaatecgt tctctggatc catctctgga aacaaagccg ccctcacat cacaggagcc 240  
 cagcccagg atgaggctga ctattactgt tccttgtata cgggtagtta cactga 296  
 <210> 388  
 <211> 291  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 388  
 cagactgtgg tcaccaagga tccatcactc tcagtgtttc caggaggac agtcacattc 60  
 acatgtggcc tcagctctgg gtcagtcttt acaagtaact accccagctg gtaccagcag 120  
 acccatggcc gggctcctcg catgcttatt tacagcacia gcagctgccc ccccggggtc 180  
 cctgatcgt tctctggatc catctctggg aacaaagttg ccctcacat cacaggagcc 240  
  
 cagcctgagg atgagactat tattgttcac tgtgtatggg tagtacattt a 291  
 <210> 389  
 <211> 296  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 389  
 cagactgtgg tcaccagaa gccatcactc tcagtgtctc caggaggac agtcacactc 60  
 atatgtggcc tcagctctgg gtcagtctct acaagtaatt accctggctg gtaccagcag 120  
 acccaaggcc gggcttctcg cacaattatc tacagcacia gcagccgccc ctctggggtc 180  
 cctaatecgt tccttggatc catctctggg aacaaagccg ccctcatcat cacaggagcc 240  
 cagcctgagg acgaggctga ctattactgt tccttgtata tgggtagtta cactga 296  
  
 <210> 390  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 390  
 ttgggtattc ggtgaaggga cccagctgac cgtcctcg 38  
 <210> 391  
 <211> 38

<212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 391  
 tatggtattc ggcagaggga cccagctgac catcctcg 38  
 <210> 392  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 392  
 tagtgtgttc ggcggaggca cccatctgac cgtcctcg 38  
 <210> 393  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 393  
 ttacgtgttc ggctcaggaa cccaactgac cgtccttg 38  
 <210> 394  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 394  
 tattgtgttc ggcggaggca cccatctgac cgtcctcg 38  
 <210> 395  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 395  
 tggtgtgttc ggcggaggca cccacctgac cgtcctcg 38  
 <210> 396  
 <211> 38  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 396

tgctgtgttc ggcgaggca cccacctgac cgtcctcg 38

<210> 397

<211> 38

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 397

tgctgtgttc ggcgaggca cccacctgac cgtcctcg 38

<210> 398

<211> 38

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 398

ttacgtgttc ggctcaggaa cccaactgac cgtccttg 38

<210> 399

<211> 306

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 399

nagtcaaaa ccagccccag tgtgttcccg ctgagcctct gccaccagga gtcagaaggg 60

tacgtggtca tcggctgcct ggtgcaggga ttcttccac cggagcctgt gaacgtgacc 120

tggaatgccg gcaaggacag cacatctgtc aagaacttcc ccccatgaa ggctgctacc 180

ggaagcctat acaccatgag cagccagttg accctgccag ccgcccagtg ccctgatgac 240

tcgtctgtga aatgccaagt gcagcatgct tccagcccca gcaaggcagt gtctgtgccc 300

tgcaaa 306

<210> 400

<211> 342

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 400

gataactgtc atccgtgtcc tcatccaagt ccctcgtgca atgagccccg cctgtcacta 60

cagaagccag ccctcgagga tctgttttta ggctccaatg ccagcctcac atgcacactg 120

agtggcctga aagaccccaa ggggtgccacc ttcacctgga acccctccaa aggggaaggaa 180

cccatccaga agaatcctga gcgtgactcc tgtggctgct acagtgtgtc cagtgtccta 240

ccaggctgtg ctgatccatg gaacatggg gacaccttct cctgcacagc caccaccct 300

gaatccaaga gcccgatcac tgtcagcatc accaaaacca ca 342

<210> 401

<211> 387

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 401

gagcacatcc cgccccaggt ccacctgctg ccgccgccgt cggaagagct ggccctcaat 60

gagctggtga cactgacgtg cttggtgagg ggcttcaaac caaaagatgt gtcgtacga 120

tggtctgaag ggaccagga gctaccccaa gagaagtact tgacctggga gccctgaag 180

gagcctgacc agaccaacat gtttgccgtg accagcatgc tgagggtgac agccgaagac 240

tggaagcagg gggagaagtt ctctgcatg gtgggccacg aggcctctgcc catgtccttc 300

accagaaga ccacgaccg cctggcgggt aaaccaccc acgtcaacgt gtctgtggtc 360

atggcagagg tggacggcat ctgctac 387

<210> 402

<211> 213

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 402

gactcacagt gtcttcagg ttaccgggag ccacttcct ggctggtgct ggacctgtcg 60

caggaggacc tggaggagga tgccccagga gccagcctgt ggccactac cgtcacctt 120

ctcacctct tctactgag tctcttctac agcacagcac tgactgtgac aagcgtgcgg 180

ggcccaactg acagcagaga gggccccag tac 213

<210> 403

<211> 285

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 403

gaatcgtcac ttctgctccc cttggtctca ggatgtaagg tcccaaaaaa tggtagggac 60

ataacacctgg cctgcttgge aaaaggaccc ttcttagatt ctgtgcgggt cagcacaggc 120

ccagagtcac aggcccagat ggaaaagacc aactgaaga tgctaaagat accggaccac 180

actcaggtgt ctctcctgtc caccacctgg aaaccaggcc tgcactactg cgaagccatc 240

aggaaagata acaaagagaa gctgaagaaa gccatccact ggcca 285

<210> 404

<211> 90

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 404

gcacacctgg aaactgctat ctccctgttg actcatgcgc catcccgacc ccaggaccac 60

acccaagccc ccagcatggc cagggtctca 90

<210> 405

<211> 69

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 405

gtgcctccca ccagccacac ccagacgcaa gcccaggagc caggatgccc agtggacacc 60

atcctcaga 69

<210> 406

<211> 327

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 406

gagtgttga accacaccca cctcccagc ctctacatgc tgcgcctcc cctgcgggga 60

ccatggctcc aggagagaagc tgctttcacc tgcttggtgg tgggagatga cttcagaag 120

gcccacctgt cctgggaggt agccggggcg ccccccagcg aggcctgtga ggagaggcca 180

ctgcaggagc atgagaatgg ctcccagagc tggagcagcc gcctggtctt gcccataatc 240

ctgtgggcct caggagccaa catcacctgc acgctgagcc tccccagcat gccttcccag 300

gtggtgtccg cagcagccag agagcat 327

<210> 407

<211> 312

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 407

gctgccagag caccagcag cctcaatgtc catgccctga ccatgccag agcagcctcc 60

tggttcctgt gcgaggtgtc cggtcttctca cccctgaca tctcctcac ctggatcaag 120

gaccagattg aggtggaccc ttcttgggtc gccactgcac ccccatggc ccagccgggc 180

agtggcacgt tccagacctg gagtctcttg cgtgtctctg ctccccaggg ccctcacccg 240

cccacctaca cgtgtgtagt caggcacgag gcctcccgga agctgtctca caccagctgg 300

agcctggaca gt 312

<210> 408

<211> 150

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 408

ggtctgacca tgaccccc agccctcag agccacgacg agagcagcgg ggactccatg 60

gatctggaag atgccagcgg actgtggccc acgttcgctg ccctcttctg cctcactctg 120

ctctacagcg gcttcgtcac ctctctcaaa 150

<210> 409

<211> 6

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 409

gtgaag 6

<210> 410

<211> 297

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 410

nccaccagcc aggacctgtc tgtgttcccc ttggcctcct gctgtaaaga caacatcgcc 60

agtacctctg ttactctggg ctgtctggtc accggtatc tcccatgtc gacaactgtg 120

acctgggaca cggggtctct aaataagaat gtcacgacct tccccaccac cttccacgag	180
acctacggcc tccacagcat cgtcagccag gtgaccgcct cgggcgagtg ggccaaacag	240
aggttcacct gcagcgtggc tcacgtgag tccaccgcca tcaacaagac cttcagt	297
<210> 411	
<211> 324	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 411	
gcatgtgcct taaacttcac tccgcctacc gtgaagctct tccactctc ctgcaacccc	60
gtcggtgata cccacaccac catccagctc ctgtgcctca tctctggcta cgtcccaggt	120
gacatggagg tcatctggct ggtggatggg caaaaggcta caaacatatt cccatacact	180
gcacccggca caaaggaggg caacgtgacc tctaccaca gcgagctcaa catcaccag	240
ggcgagtggg tatcccaaaa aacctacacc tgccaggtca cctatcaagg ctttaccttt	300
aaagatgagg ctgcaagtg ctca	324
<210> 412	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 412	
gagtccgacc cccgaggcgt gagcagctac ctgagccac ccagccccct tgacctgtat	60
gtccacaagg cgccaagat cacctgcctg gtagtggacc tggccaccat ggaaggcatg	120
aacctgacct ggtaccggga gagcaaagaa cccgtgaacc cgggcccttt gaacaagaag	180
gatcattca atgggacgat cacagtcacg tctacctgc cagtgaacac caatgactgg	240
atcgaggcgc agacctacta ttgcagggtg acccaccgcg acctgccaa ggacatcgtg	300
cgctccattg ccaaggcccc t	321
<210> 413	
<211> 339	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 413	
ggcaagcgtg ccccccgga tgtgtacttg ttctgccac cggaggagga gcaggggacc	60
aaggacagag tcacctcac gtgcctgatc cagaacttct tcccccgga catttcagt	120

caatggctgc gaaacgacag ccccatccag acagaccagt acaccaccac ggggccccac	180
aaggtctcgg gctccaggcc tgccttcttc atcttcagcc gcctggaggt tagccgggtg	240
gactgggagc agaaaaacaa attcacctgc caagtgggtgc atgaggcgct gtccggctct	300
aggatcctcc agaatgggt gtccaaaacc cccggtaaa	339
<210> 414	
<211> 129	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 414	
gagctccagg agctgtgcgc ggatgccact gagagtgagg agctggacga gctgtgggcc	60
agcctgctca tcttcatcac cctcttctg ctacagcgtga gctacggcgc caccagcacc	120
ctcttcaag	129
<210> 415	
<211> 81	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 415	
gtgaagtggg tactcgccac cgtcctgcag gagaagccac aggccgccca agactacgcc	60
aacatcgtgc ggccggcaca g	81
<210> 416	
<211> 291	
<212> DNA	
<213> Canis lupus familiaris	
<400> 416	
gcctccacca cgccccctc gggttttcca ctggccccca gctgcgggtc cacttccggc	60
tccacggtgg ccttgccctg cctgggtgtca ggctacttcc ccgagcctgt aactgtgtcc	120
tgggaattccg gctccttgac cagcgggtgtg cacaccttcc cgtccgtcct gcagtcctca	180
gggcttcaact cctcagcag catggtgaca gtgccctcca gcaggtggcc cagcgagacc	240
ttcacctgca acgtggtcca cccagccagc aacactaaag tagacaagcc a	291
<210> 417	
<211> 42	
<212> DNA	



<213> Canis lupus familiaris

<400> 417

gtgttcaatg aatgcagatg cactgataca ccccatgcc ca 42

<210> 418

<211> 330

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 418

gtccctgaac ctctgggagg gccttcggtc ctcatcttcc ccccgaaacc caaggacatc 60

ctcaggatta cccgaacacc cgaggtcacc tgtgtggtgt tagatctggg ccgtgaggac 120

cctgaggtgc agatcagctg gtctgtggat ggtaaggagg tgcacacagc caagaccag 180

tctctgagc agcagttcaa cggcacctac cgtgtggtca gcgtcctccc cattgagcac 240

caggactggc tcacaggga ggagttcaag tgcagagtca accacataga cctcccgtct 300

cccatcgaga ggaccatctc taaggccaga 330

<210> 419

<211> 330

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 419

gggagggccc ataagcccag tgtgtatgtc ctgccgcat ccccaaagga gttgtcatcc 60

agtgcacag tcagcatcac ctgcctgata aaagacttct acccacctga cattgatgtg 120

gagtggcaga gcaatggaca gcaggagccc gagaggaagc accgcatgac cccgccccag 180

ctggacgagg acgggtccta ctctctgtac agcaagctct ctgtggacaa gagccgtg 240

cagcaggag accccttcac atgtgcggtg atgcatgaaa ctctacagaa ccaactacaca 300

gatctatecc tctcccatc tccgggtaaa 330

<210> 420

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 420

nctccacca cggccccctc ggttttccca ctggccccca gctgcgggtc cacttcgggc 60  
 tccacggtgg ccttgccctg cctgggtgtca ggctacttcc ccgagcctgt aactgtgtcc 120  
 tggaaattccg gctccttgac cagcgggtgtg cacaccttcc cgtccgtcct gcagtcctca 180  
  
 gggctctact ccctcagcag catggtgaca gtgccctcca gcaggtggcc cagcgagacc 240  
 ttcacctgca acgtggccca cccggccagc aaaactaaag tagacaagcc a 291  
 <210> 421  
 <211> 57  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 421  
 gtgccccaaa gagaaaatgg aagagttcct cgcccactg attgtcccaa atgcca 57  
 <210> 422  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 422  
 gccccgaaa tgctgggagg gccttcggtc ttcattttc ccccgaaacc caaggacacc 60  
 ctcttgattg cccgaacacc tgaggtcaca tgtgtggtgg tggatctgga cccagaagac 120  
  
 cctgaggtgc agatcagctg gttcgtggac ggtaagcaga tgcaaacagc caagactcag 180  
 cctcgtgagg agcagttcaa tggcacctac cgtgtggtca gtgtcctccc cattgggcac 240  
 caggactggc tcaaggggaa gcagttcacg tgcaaagtca acaacaaagc cctcccatcc 300  
 ccgatcgaga ggaccatctc caaggccaga 330  
 <210> 423  
 <211> 327  
 <212> DNA  
 <213> Canis lupus familiaris  
 <400> 423  
 gggcaggccc atcaaccag tgtgtatgtc ctgccgcat cccgggagga gttgagcaag 60  
 aacacagtca gcttgacatg cctgatcaaa gacttcttcc cacctgacat tgatgtggag 120  
  
 tggcagagca atggacagca ggagcctgag agcaagtacc gcacgacccc gcccagctg 180  
 gacgaggacg ggtcctactt cctgtacagc aagctctctg tggacaagag ccgctggcag 240  
 cggggagaca ccttcatatg tgcggtgatg catgaagctc tacacaacca ctacacag 300

aaatccctct cccattctcc gggtaaa 327

<210> 424

<211> 132

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 424

gagctgatcc tggatgacag ctgtgctgag gaccaggacg gggagctgga cgggctgtgg 60

accaccatct ccatcttcat caccctcttc ctgctcagcg tgtgctacag cgccactgtc 120

accctcttca ag 132

<210> 425

<211> 81

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 425

gtgaagtgga tcttctcatc agtgggtggag ctgaagcgca cgattgtccc cgactacagg 60

aatatgatcg ggcagggggc c 81

<210> 426

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 426

gcctccacca cgccccctc ggttttccca ctggccccca gctgtgggtc ccaatccggc 60

tccacggtgg cctggcctg cctggtgtca ggctacatcc ccgagcctgt aactgtgtcc 120

tggaattccg tctccttgac cageggtgtg cacaccttcc cgtccgtcct gcagtctca 180

gggctctact cctcagcag catggtgaca gtgcctcca gcaggtggcc cagcgagacc 240

ttcacctgca atgtggccca cccggccacc aacctaaag tagacaagcc a 291

<210> 427

<211> 51

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 427

gtggccaaag aatgcgagtg caagtgtaac tgtaacaact gcccatgccc a 51

<210> 428

<211> 330

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 428

ggttggtggcc tgctgggagg gccttcggtc ttcattcttc ccccaaaacc caaggacatc 60

ctcgtgactg cccggacacc cacagtcact tgtgtggtgg tggatctgga cccagaaaac 120

cctgaggtgc agatcagctg gtctgtggat agtaagcagg tgcaaacagc caacacgcag 180

cctcgtgagg agcagtccaa tggcacctac cgtgtggtca gtgtcctccc cattgggcac 240

caggactggc tticaggga gcaattcaag tgcaaatca acaacaaagc cctcccatcc 300

cccattgagg agatcatctc caagacccca 330

<210> 429

<211> 327

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 429

gggcaggccc atcagcctaa tgtgtatgtc ctgccgcat cgcgggatga gatgagcaag 60

aatacgggtca cctgacctg tctggtcaaa gacttcttcc cacctgagat tgatgtggag 120

tggcagagca atggacagca ggagcctgag agcaagtacc gcatgacccc gcccagctg 180

gatgaagatg ggtcctactt cctatacagc aagctctccg tggacaagag ccgctggcag 240

cggggagaca ccttcatatg tgcggtgatg catgaagctc tacacaacca ctacacacag 300

atatcctctt ccattctcc gggtaaa 327

<210> 430

<211> 291

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 430

gcctccacca cggccccctc ggttttccca ctggcccca gctgcgggtc cacttccggc 60

tccacggtgg cctggcctg cctggtgtca ggtacttcc ccgagcctgt aactgtgtcc 120

tggaattccg gtccttgac cagcgggtgtg cacaccttcc cgtccgtcct gcagtcctca 180

gggctctact cctcagcag caggtgaca gtgccctcca gcaggtggcc cagcgagacc 240

ttcacctgca acgtgttcca cccggccagc aacactaaag tagacaagcc a 291

<210> 431

<211> 42

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 431

gtgcccaaag agtccacctg caagtgtata tccccatgcc ca 42

<210> 432

<211> 330

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 432

gtccctgaat cactgggagg gccttcggtc ttcattttt ccccgaaacc caaggacatc 60

ctcaggatta cccgaacacc cgagatcacc tgtgtggtgt tagatctggg ccgtgaggac 120

cctgaggtgc agatcagctg gtctgtgat ggtaaggagg tgcacacagc caagacgcag 180

cctcgtgagc agcagttcaa cagcacctac cgtgtggtca gcgtcctccc cattgagcac 240

caggactggc tcaccgaaa ggagttcaag tgcagagtca accacatagg cctcccgtcc 300

cccatcgaga ggactatctc caaagccaga 330

<210> 433

<211> 330

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 433

gggcaagccc atcagcccag tgtgtatgtc ctgccacat ccccaaagga gttgtcatcc 60

agtgcacagg tcacctgac ctgcctgac aaagacttct tcccacctga gattgatgtg 120

gagtggcaga gcaatggaca gccggagccc gagagcaagt accacacgac tgcgccccag 180

ctggacgagg acgggtccta ctctctgtac agcaagctct ctgtggacaa gagccgctgg 240

cagcaggag acaccttcac atgtgcggtg atgcatgaag ctctacagaa ccactacaca 300

gatctatccc tctccattc tccgggtaaa 330

<210> 434

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<220><221> modified\_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 434

nagagtcctat cccctccaaa cctcttcccc ctcatcacct gtgagaactc cctgtccgat	60
gagaccctcg tggccatggg ctgcctggcc cgggacttcc tgcctggctc catcaccttc	120
tcctggaagt acgagaacct cagtgcatac aacaaccagg acattaagac ctcccttca	180
gttctgagag agggcaagta tgtggcgacc tctcaggtgt tctgcccctc cgtggacatc	240
atccagggtt cacagcagta catcacatgc aacgtcaagc actccaatgg tgacaaatct	300

gtgaacgtgc ccatcaca	318
---------------------	-----

<210> 435

<211> 339

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 435

gggcctgtac caacgtctcc caacgtgact gtcttcatcc caccgcgga cgccttctct	60
ggcaatggcc agcgcaagtc ccagctcatc tgccagctg caggtttcag cccaagcag	120
atttcctgtt cttggttccg tgatggaaag cagattgagt ctggtttcaa cacagggaag	180
gcagaggccg aggagaaaga gcatgggcct gtgacctaca gcatcctcag catgtgacc	240
atcaccgaga gtgcctggct cagccagagc gtgttcacct gccacgtgga gcacaatggg	300

atcatcttcc agaagaacgt gtcctccatg tgcacctcc	339
--------------------------------------------	-----

<210> 436

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 436

aatacacccg ttggcatcag catcttcacc atccccccct cctttgccag catcttcaac	60
accaagtcag ccaagctgtc ctgcctggtc actgacctgg ccacttatga cagcctgacc	120
atctcttgga cccgtcagaa tggcgagget ctgaaaaccc acaccaacat ctctgagagc	180
catccaaca acaccttcag tgccatgggg gaagccactg tctgctgga ggaatgggag	240
tcaggcgagc agttcacctg cacagtgcac cacacagatc tgccctcacc gctgaagaag	300

accatctcca ggcccaag	318
---------------------	-----

<210> 437

<211> 393

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 437

gatgtcaaca agcacatgcc ttctgtctac gtcttgcctc cgagccggga gcagctgagc	60
ctgcgggaat cggcctcact cacctgcctg gtgaaaggct tctcaccccc agatgtgttc	120
gtgcagtggc tgcagaaggc ccagcccggtg cccctgaca gctacgtgac cagcgccccg	180
atgcccgagc cccaagcccc cggcctctac ttgtccaca gcatcctgac cgtgagttag	240
gaggactgga atgccgggga gacctacacc tgtgtttag gccatgagc cctgccccat	300

gtggtgaccg agaggagcgt ggacaagtcc accggtaac ccaccttgta caacgtgtcc	360
ctggtcttat ctgacacagc cagcacctgc tac	393

<210> 438

<211> 117

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 438

gggggggagg tgagtgccga ggaggaaggc ttcgagaacc tgaataccat ggcattccacc	60
ttcatcgctc tcttctctct cagtgtcttc tacagcacca cagtcactct gttcaag	117

<210> 439

<211> 6

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 439

gtgaaa	6
--------	---

<210> 440

<211> 330

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 440

cggaatgatg cccagccagc cgtctatttg ttccaacct ctcagacca gttacacaca	60
ggaagtgcct ctgttgtgtg cttgtgtaag agcttctacc ccaaagacat caatgtcaag	120
tggaaagtgg atggtgtcat ccaagacaca ggcatccagg aaagtgtcac agagcaggac	180
aaggacagta cctacagcct cagcagcacc ctgacgatgt ccagtactga gtacctaagt	240

catgagttgt actcctgtga gatcactcac aagagcctgc cctccaccct catcaagagc 300  
ttccaaagga gcgagtgtca gagagtggac 330

<210> 441

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 441

ggtcagccca agtcctcccc cttggtcaca ctcttccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ctaccctggg gtgcctcatc agcgacttct accccagtgg cctgaaagtg 120  
gcttgaagg cagatggcag caccatcatc cagggcgtgg aaaccacaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacac ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctggtcacg caccagggga gcaccgtgga gaagaaggtg 300  
gcccctgcag agtgctct 318

<210> 442

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 442

ggtcagccca aggcctcccc ctcagtcaca ctcttccac cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccaccctggg gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg cgtgacggtg 120  
gcctgaagg cagacggcag ccccggcatc cagggcgtgg agaccacaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctggtcacg catgagggga gcaccgtgga gaagaaggtg 300  
gccccgcag agtgctct 318

<210> 443

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 443

ggtcagccca aggcctcccc ctcggtcaca ctcttccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccaccctggg gtgcctcatc agcgacttct accccagtgg cgtgacggtg 120  
gcctgaagg cagacggcag ccccgacc cagggcgtgg agaccacaa gccctccaag 180



cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctggtcaca cagcagggga gcaccgtgga gaagaagggtg 300  
gccccgcag agtgctct 318

<210> 444

<211> 289

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 444

ggtcagccca aggcctcccc ctccgtcaca ctcttcccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccacctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg tgtgacgggtg 120  
gcctggaagg cagacggcag ccccgccacc cagggcgtgg agaccaccaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctggtcaca cagcagggga gcactgtgg 289

<210> 445

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 445

ggtcagccca aggcctcccc ttcggtcaca ctcttcccgc cctcctctga ggagcttggc 60  
gccaacaagg ccacctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg cgtgacagtg 120  
gcctggaagg cagacggcag ccccatcacc caggggtgtgg agaccaccaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctggtcacg cagcagggga gcaccgtgga gaagaagggtg 300  
gccccgcag agtgctct 318

<210> 446

<211> 318

<212> DNA

<213>

> Canis lupus familiaris

<400> 446

ggtcagccca aggcctcccc ctccgtcaca ctcttcccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccacctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg tgtgacgggtg 120  
gcctggaagg cagacggcag ccccgccacc cagggcgtgg agaccaccaa gccctccaag 180

cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctgggtcacg cagcagggga gcaccgtgga gaagaagggtg 300  
gcccccgag agtgctct 318  
<210> 447

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 447

ggtcagccca aggcctcccc ctcggtcaca ctcttccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg cgtgacgggtg 120  
gcctggaagg cagacggcag ccccgacc cagggcgtgg agaccacaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctgggtcacg cagcagggga gcaccgtgga gaagaagggtg 300  
gcccccgag agtgctct 318

<210> 448

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 448

ggtcagccca aggcctcccc ctcggtcaca ctcttccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg cgtgacgggtg 120  
gcctggaagg cagacggcag ccccgacc cagggcgtgg agaccacaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctgggtcacg cagcagggga gcaccgtgga gaagaagggtg 300  
gcccccgag agtgctct 318

<210> 449

<211> 318

<212> DNA

<213> Canis lupus familiaris

<400> 449

ggtcagccca aggcctcccc ctcggtcaca ctcttccgc cctcctctga ggagctcggc 60  
gccaacaagg ccaccctggt gtgcctcatc agcgacttct accccagcgg cgtgacgggtg 120

gcctggaagg cagacggcag ccccatcacc cagggcgtgg agaccaccaa gccctccaag 180  
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga caagtggaaa 240  
tctcacagca gcttcagctg cctgggtcacg cacgagggga gcactgtgga gaagaaggtg 300  
gcccccgag agtgctct 318

<210> 450

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 450

acataataca ctgaaatgga gccc 24

<210> 451

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 451

gtccttggtc aacgtgaggg 20

<210> 452

<211>

> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 452

cataatacac tgaaatggag ccct 24

<210> 453

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 453

gcaacagtgg taggtcgctt 20

<210> 454

<211> 100

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 454

atttctgtac ctgatctatg tcaatatctg taccatggct ctagcagaga tgaaatatga 60

gacagtctga tgtcatgtgg ccatgcctgg tccagacttg 100

<210> 455

<211> 100

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 455

gtcaatcagc agaaatccat catacatgag acaaagtat aatcaagaaa tgttgcccat 60

aggaaacaga ggatatctct agcactcaga gactgagcac 100

<210> 456

<211> 1103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 456

gcattgaata aaccagtata aacaagcaag caaagataga tagatagata gatagataga 60

tagatagata catagataga tagatagata gatagatgat agatagatag atagatagat 120

agatTTTTac gtataataca ataaaaacat tcattgtccc tctattggtg actactcaag 180

gaaaaaaatg ttcatatgca agaaaaaatg ttatcattac cagatgatcc agcaatctag 240

caatatatat attgtttatt cacaaaacat gaatgaacct tttagaagc tgttacagtg 300  
 taaaaattaa gttaaatcac tgaagaacat atactgtgtg atttcattca aatgaaattt 360  
 gagaagtaaa tatatatgta tatatatata tatgtaaaaa atataagtct gaactacaaa 420

aattcaattt gttgatatg taagaataag aaaaattgac ccccaaaatt tgtaataat 480  
 taggtatgtg tatttttatg aatatataag tataataatg cttatagtat acactattct 540  
 gaatcacatt tattccctaa gtgtgttccc ttgattataa ttaaaagtat attttttaa 600  
 tacagagtca gactacagtc aataaggcga aaatatagtt gaatgattg cttcagcttt 660  
 tgtaatgtac tagagattgt gactacaaag tctcagagct ctttttatcc ctgacaataa 720  
 ccagctctgt gcttcaagta catttccatc tttctctgaa atttagtctt atatatagatag 780  
 acaaaattta agtaaatctc aaactacaca gaacaactaa gttgtgtgtt catattgata 840

atggatttga actgcattaa cagaacttta acatcctgct tattctccct tcagccatca 900  
 tattttgctt tattattttc actttttgag ttatttttca cattcagaaa gctcacataa 960  
 ttgtcacttc ttgtatact ggtatacaga ccagaacatt tgcattattgt tccctgggga 1020  
 ggtcttttgc ctgttggcct gagataaaac ctcaagtgtc ctcttgcctc cactgatcac 1080  
 tctcctatgt ttatttctc aaa 1103

<210> 457

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 457

atgaggttcc cttctcagct cctggggctg ctgatgctct ggatcc 46

<210> 458

<211> 377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 458

caggtaagga cagggcggag atgaggaaag acatgggggc gtggatggtg agctcccctg 60  
gtgctgtttc tctccctgtg tattctgtgc atgggacaga ttgcctcca acagggggaa 120  
tttaattttt agactgtgag aattaagaag aatataaaat atttgatgaa cagtacttta 180

gtgagatgct aaagaagaaa gaagtcactc tgccttgcta tcttgggttt tccatgataa 240  
ttgaatagat ttaaaatata aatcaaaatc aaaatatgat ttagcctaaa atatacaaaa 300  
cccaaaatga ttgaaatgac ttatactgtt tctaacacaa cttgtactta tctctcatta 360  
ttttaggatac cagtggg 377

<210> 459

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 459

aggatccagt ggg 13

<210> 460

<211> 297

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 460

gatatgtgca tgacacagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gactgcctcc 60  
atctctgtca aggccagtca gagcctcctg cacagtgatg gaaacacgta ttgaactgg 120  
ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttaatct ataaggtctc caacagagac 180  
cctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcagga cagatttcac cctgagaatc 240  
agcagagtgg aggttgacga tactggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagat 297

<210> 461

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 461

cacagtg 7

<210> 462

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 462

atacagactc tatcaaaaac ttccttgcct ggggcagccc agctgacaat gtgcaatctg 60

aagaggagca gagagcatct tgtgtctgtg tgagaaggag gggctgggat acatgagtaa 120

ttctttgcag ctgtgagctc tg 142

<210> 463

<211> 1103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 463

gcattgaata aaccagtata aacaagcaag caaagataga tagatagata gatagataga 60

tagatagata catagataga tagatagata gatagatgat agatagatag atagatagat 120

agatttttac gtataataca ataaaaacat tcattgtccc tctattggtg actactcaag 180

gaaaaaaatg ttcatatgca agaaaaatg ttatcattac cagatgatcc agcaatctag 240

caatatatat attgtttatt cacaaaacat gaatgaacct tttagaagc tgttacagtg 300

taaaaattaa gttaaatcac tgaagaacat atactgtgtg atttcattca aatgaaattt 360

gagaagtaaa tatatatgta tatatatata tatgtaaaaa atataagtct gaactacaaa 420

aattcaattt gtttgatatg taagaataag aaaaattgac ccccaaaatt tgtaataat 480

taggtatgtg tatttttatg aatatataag tataataatg cttatagtat acactattct 540  
gaatcacatt tattccctaa gtgtgttccc ttgattataa ttaaaagtat attttttaaa 600

tacagagtca gagtacagtc aataaggcga aaatatagtt gaatgatttg cttcagcttt 660  
tgtaatgtac tagagattgt gagtacaaag tctcagagct cttttatcc ctgacaataa 720  
ccagctctgt gcttcaagta catttccatc tttctctgaa atttagtctt atatagatag 780  
acaaaattta agtaaatttc aaactacaca gaacaactaa gttgttggtt catattgata 840  
atggatttga actgcattaa cagaacttta acatcctgct tattctccct tcagccatca 900  
tattttgctt tattattttc actttttgag ttatttttca cattcagaaa gctcacataa 960  
ttgtcacttc ttgtatact ggtatacaga ccagaacatt tgcatattgt tccctgggga 1020

ggtctttgcc ctgttggcct gagataaaac ctcaagtgc ctcttgccct cactgatcac 1080  
tctctatgt ttatttcctc aaa 1103

<210> 464  
<211> 49  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 464  
atgatgagtc ctgcccagtt cctgtttctg ttagtgctct ggattcagg 49

<210> 465  
<211> 386  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><221> source  
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 465  
gtaaggagtt ttggaatgtg agggatgaga atggggatgg agggatgatct ctggatgcct 60  
atgtgtgctg tttatttgtg gtggggcagg tcatatcttc cagaatgtga ggttttgtaa 120  
catcctaag agatattcca catggaacag tatctgtact aagatcagta ttctgacata 180  
gattggatgg agtggatatag actccatcta taatggatga tgtttagaaa cttcaacact 240



tgttttatga caaagcattt gatataata atttttaaat ctgaaaaact gctaggatct 300  
tacttgaaag gaatagcata aaagatttca caaaggttgc tcaggatctt tgcacatgat 360  
tttcactat tgtattgtaa tttcag 386

<210> 466

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 466

aaaccaacgg t 11

<210> 467

<211> 297

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 467

gatattgtca tgacacagac cccactgtcc ctgtctgtca gccctggaga gactgcctcc 60

atctcctgca aggccagtca gaggctctg cacagtgatg gaaacacgta ttgaactgg 120

ttccgacaga agccaggcca gtctccacag cgtttaatct ataaggtctc caacagagac 180

cctggggtcc cagacaggtt cagtggcagc gggtcaggga cagatttcac cctgagaatc 240

agcagagtgg aggtgacga tactggagtt tattactgcg ggcaaggtat acaagat 297

<210> 468

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 468

cacagtg 7

<210> 469

<211> 142

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 469

atacagactc tatcaaaaac ttccttgcct ggggcagccc agctgacaat gtgcaatctg 60

aagaggagca gagagcatct tgtgtctgtg tgagaaggag gggctgggat acatgagtaa 120

ttctttgcag ctgtgagctc tg 142

<210> 470

<211> 13

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 470

cttccttctc cag 13

<210> 471

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 471

aaattaatta acc 13