



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0107972
(43) 공개일자 2019년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/85 (2006.01) A01K 67/033 (2014.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/8509 (2013.01)
A01K 67/0339 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0029357
(22) 출원일자 2018년03월13일
심사청구일자 2018년03월13일

(71) 출원인
대한민국 (식품의약품안전처장)
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
박지원
세종특별자치시 달빛로 135, 605동 1003호(상록어
울림아파트 6단지)
장대영
서울특별시 서초구 신반포로 9, 반포아파트 76동
203호
고영호
경기도 안양시 동안구 관평로170번길 15, 일송빌
딩 801호
(74) 대리인
조정환

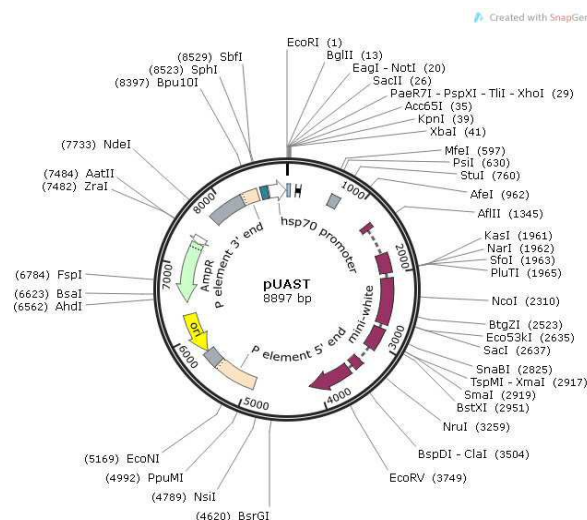
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 위암 연관 유전자 발현 초파리 모델 제작: PWWP2B

(57) 요약

본 발명의 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법에 따르면, 기존의 생쥐모델과 비교하여 조작이 용이하고, 다양한 형질전환 모델의 제작비용이 적게 들어 경제성이 우수하며, 위암 관련 표현형치료제의 스크리닝에 유용하게 사용될 수 있으며, 다양한 유전학적인 상호작용 연구를 수행하여 종양의 발생, 증식과 전이에 연관되는 기전을 밝혀내는데 도움을 줄 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A01K 2217/052 (2013.01)
A01K 2227/706 (2013.01)
A01K 2267/0331 (2013.01)
C12N 2015/8572 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	15182 한임평 512
부처명	식품의약품안전처
연구관리전문기관	독성평가연구부 임상연구과
연구사업명	주요사업
연구과제명	한국인 특이적 위암 원인유전자 발굴 및 표적치료제 선별 연구
기 여 율	1/1
주관기관	한림대학교 산학협력단
연구기간	2015.06.01 ~ 2017.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하며, 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 것을 특징으로 하는 pUAST 벡터

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 pUAST 벡터는 Gal4-pUAST 벡터인 것을 특징으로 하는 pUAST 벡터

청구항 3

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하며 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 pUAST 벡터를 제조하는 단계; 및

상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 도입하여 상기 초파리를 형질전환시키는 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 과발현하는 형질전환 초파리의 제조방법

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 pUAST 벡터는 Gal4-pUAST 벡터인 것을 특징으로 하는 형질전환 초파리의 제조방법

청구항 5

제 3 항에 있어서, 상기 제조방법은 P-인자 매개 생식세포 형질전환방법(P-element-mediated germ line transformation)을 이용하는 것을 특징으로 하는 형질전환 초파리의 제조방법

청구항 6

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 위암 연관 유전자 PWWP2B가 과발현된 형질전환 초파리

청구항 7

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조되고 위암 연관 유전자 PWWP2B의 257번째 염기가 결손된 형질전환 초파리

청구항 8

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하며 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 pUAST 벡터를 제조하는 단계;

상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 도입하여 상기 초파리를 형질전환시켜 위암 연관 유전자인 PWWP2B 형질전환 초파리를 제조하는 단계;

실험군으로 상기 PWWP2B 형질전환 초파리에 피검물질을 처리하는 단계;

상기 피검물질이 처리된 PWWP2B 형질전환 초파리에서 초파리의 수명을 측정하는 단계; 및

무처리 대조군과 비교하여 상기 PWWP2B 형질전환 초파리의 수명을 연장시키는 피검물질을 선별하는 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 위암 예방 및 개선용 조성물의 스크리닝 방법

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 pUAST 벡터는 Gal4-pUAST 벡터인 것을 특징으로 하는 위암 예방 및 개선용 조성물의 스크리닝 방법

청구항 10

제 8 항에 있어서, 상기 형질전환 초파리를 제조하는 단계는 P-인자 매개 생식세포 형질전환방법(P-element-mediated germ line transformation)을 이용하는 것을 특징으로 하는 위암 예방 및 개선용 조성물의 스크리닝 방법

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 식생활의 서구화에 따라서 다양한 암 환자가 크게 늘고 있으며, 실제 암 환자는 지난 23년간 11배나 급증했다. 종래에는 암을 진단하기 위하여 검사 또는 최근에 개발된 진단키트를 이용해 조기검진이 가능하며, 단일 항체를 통한 진단법으로 암진단 외의 여러 다양한 질병들을 진단할 수 있었다. 그러나 이러한 단일항체 생산은 동물세포에서 가능하며 동물세포 배양은 경제적으로 가치효율성이 떨어진다는 단점을 가지고 있다. 또한, 현재까지의 진단용 항체 생산은 항원결정기 부위만 생산되는 기술에 불과하다. 따라서 항체를 저렴하고 대량 생산할 수 있는 기술과 더불어 신속하고 정확한 항원-항체 반응을 통해 암을 진단할 수 있는 새로운 진단키트의 개발이 요구된다. 본 연구팀이 곤충세포를 이용하여 항체를 생산하는 기술력을 확보한다면, 대장암뿐만 아니라 다른 질병에 관하여도 단일항체 형태의 진단항체를 생산 가능할 것으로 생각된다.

[0003] 초파리는 생물학 분야의 연구에서 가장 많이 사용되고 있는 모델동물의 하나로 1910년 미국 컬럼비아 대학의 모건박사에 의해 유전학연구 재료로 사용되기 시작한 이후 돌연변이 유발법, 타선 염색체를 이용한 유전자 맵핑(mapping)법, 밸런서 염색체(balancer chromosome)등 다양한 유전학적 실험기법이 개발되면서 유전자 기능연구를 위한 가장 뛰어난 연구모델의 하나로 자리잡았다.

[0004] 초파리 모델은 인간의 질병 유전자의 80% 이상이 잘 보존되어 있으며, 이전의 많은 연구결과들도 초파리가 인간의 질병에 대한 증상이 같고, 저렴한 비용으로 대량의 실험 스크리닝이 가능한 장점을 가지고 있어 신약개발에 대한 이용가치가 높음을 보고하고 있다.

[0005] 초파리는 일생주기가 10일 정도로 매우 짧고, 저렴하게 대량사육이 가능하므로 치료약물 스크리닝, 약품성능 테스트 등 전임상 테스트 및 유전자 발현을 위한 스크리닝 등에 매우 유용하게 이용될 수 있는 장점이 있으며, 인체질병과 관련된 주요 유전자들이 잘 보존되어 있어 인체질병연구에 유용한 모델동물로 이용되고 있다. 특히 파킨슨씨병, 알츠하이머병등과 같은 신경퇴행성 질병과 대사성 질병의 연구에 많이 이용되어 병인규명 및 치료전략 개발에 중요한 연구결과들을 도출할 수 있는 연구모델로 인정되고 있다.

[0006] 따라서 기존의 생쥐모델과 비교하여 조작이 용이하고, 경제성이 우수하며 위암 증상을 쉽게 관찰할 수 있으며, 위암 관련 표현형치료제를 스크리닝하는데 유용하게 사용될 수 있는 위암 연관 유전자 발현 초파리 모델이 요구된다.

[0007] 본 출원에서 임의의 참조 문헌의 언급은, 참조 문헌이 본 출원에 대한 관련 선행 기술이라는 것을 허용하는 것은 아니다.

[0008] 선행기술문헌

[0009] -특허문헌

[0010] (특허문헌 1) KR 10-2009-0036028

[0011] (특허문헌 2) KR 10-1447560

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 출원은 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 출원에서는 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법을 제공한다.
- [0014] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 벡터를 제공한다.
- [0015] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 재조합 벡터를 제조하는 단계; 및 상기 제조된 벡터를 초파리에 형질전환시키는 단계를 포함하는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 과발현하는 형질전환 초파리의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 상기 제조방법의 재조합 벡터는 pUAST 벡터인 것이 바람직하고, 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하는 pUAST 벡터는 초파리에서 유전자를 조직 특이적으로 발현시킬 수 있는 발현시스템인 Gal4-pUAST을 활용하여 위암 연관 유전자를 과발현시키는 형질전환 초파리 모델을 제조할 수 있다.
- [0017] 또한, 상기 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하는 pUAST 벡터는 P-인자 매개 생식세포 형질전환방법(P-element-mediated germ line transformation)을 이용하여 초파리에 도입되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0018] 하나의 예시에서, 본 발명에서는 위암 연관 유전자인 PWWP2B 유전자를 포함하는 형질전환 초파리를 제조하기 위하여, PWWP2B 유전자를 포함하는 pUAST 발현 벡터를 제조한 다음, 상기 pUAST 발현 벡터로 형질전환된 초파리를 제조하였다.
- [0019] 또한, 본 발명자들은 위암 연관 유전자인 PWWP2B 형질전환 초파리가 각각 PWWP2B 유전자의 발현을 유도할 수 있는지 확인하기 위하여, Gal4-pUAST 시스템을 이용하여 PWWP2B 유전자를 과발현시킨 결과, PWWP2B 유전자가 형질전환된 초파리는 PWWP2B 유전자가 대조군에 비해 약 100배 이상 유의적으로 발현이 증가되는 것을 확인하였다.
- [0020] 또한, 본 발명자들은 PWWP2B 유전자에 의한 초파리 수명 단축효과를 확인하기 위하여, Gal4-pUAST 시스템을 이용하여 PWWP2B 유전자를 각각 과발현시킨 결과, PWWP2B 유전자의 발현이 유도된 형질전환초파리는 대조군과 비교하여 수명 단축 효과가 있는 것이 확인하였다.
- [0021] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 PWWP2B를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 벡터를 제조하는 단계; 상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 형질전환시켜 위암 연관 유전자인 PWWP2B 형질전환 초파리를 제조하는 단계; 실험군으로 상기 PWWP2B 형질전환 초파리에 피검물질을 처리하는 단계; 상기 피검물질이 처리된 PWWP2B 형질전환 초파리에서 초파리의 수명을 측정하는 단계; 및 무처리 대조군과 비교하여 상기 PWWP2B 형질전환 초파리의 수명을 연장시키는 피검물질을 선별하는 단계를 포함하는 위암 예방 및 개선용 조성물 스크리닝 방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 위암 연관 유전자인 PWWP2B 형질전환 초파리 및 이의 제조방법에 따르면, 기존의 생쥐모델과 비교하여 조작이 용이하고, 다양한 형질전환 모델의 제작비용이 적게 들어 경제성이 우수하다. 또한, 본 발명의 PWWP2B 형질전환 초파리는 위암 증상을 쉽게 관찰할 수 있는 표현형을 나타내므로 효과적으로 위암 관련 표현형 치료제의 스크리닝에 유용하게 사용될 수 있으며, 다양한 유전학적인 상호작용 연구를 수행하여 종양의 발생, 증식과 전이에 연관되는 기전을 밝혀내는데 도움을 줄 수 있다.

발명의 효과

- [0023] 본 발명의 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법에 따르면, 기존의 생쥐모델과 비교하여 조작이 용이하고, 다양한 형질전환 모델의 제작비용이 적게 들어 경제성이 우수하며, 위암 관련 표현형 치료제의 스크리닝에 유용하게 사용될 수 있으며, 다양한 유전학적인 상호작용 연구를 수행하여 종양의 발생, 증식과 전이에 연관되는 기전을 밝혀내는데 도움을 줄 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 pUAST 벡터의 개열지도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

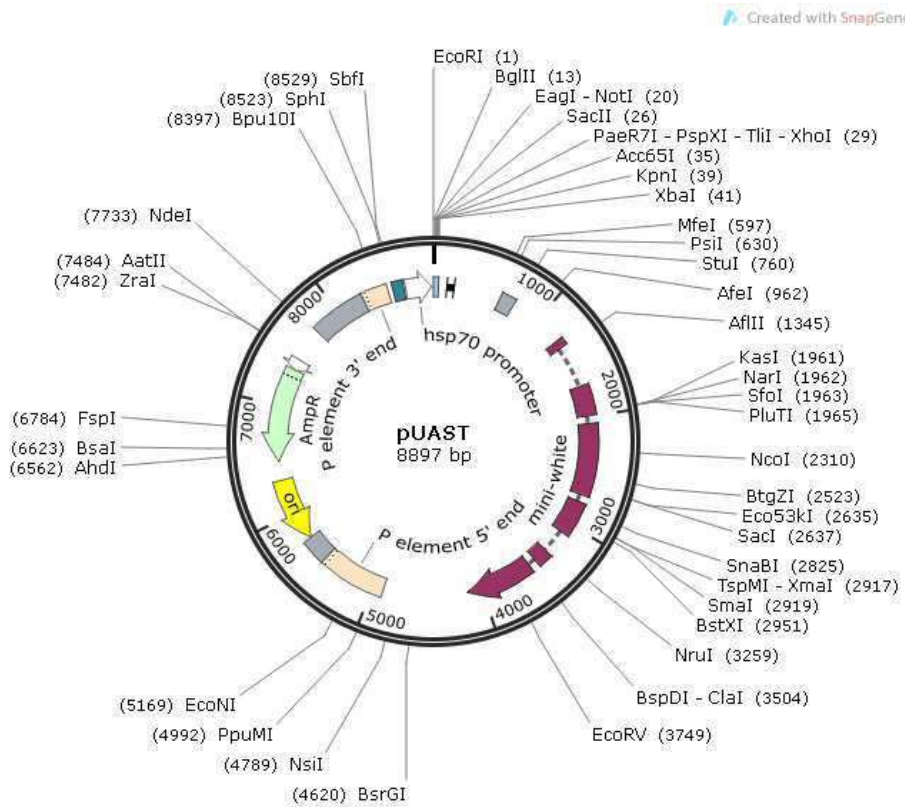
- [0025] 이하 본 출원에 따르는 실시예를 통하여 본 출원을 보다 상세히 설명하나, 본 출원의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 출원의 실시예는 당 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 출원을 보다

완전하게 설명하기 위하여 제공하는 것이다.

1. 위암 연관 유전자인 PWWP2B를 과발현 시키는 형질전환 초파리 모델 제작

초파리에서 유전자를 조직 특이적으로 발현시킬 수 있는 발현시스템인 Gal4-pUAST을 활용하여 위암 연관 유전자를 과발현 시키는 형질전환(transgenic) 초파리 모델을 확립하기 위하여 위암연관 돌연변이들을 pUAST germ-line 형질전환벡터에 서브클로닝(subcloning)하였다.

1) 위암 연관 유전자인 PWWP2B를 포함하는 초파리 형질전환용 벡터의 제작



2) 확립한 유전자벡터를 표준 생식세포계 유전자전달(standard germline transformation) 방법으로 전달하여 형질전환된 초파리를 제작

3) Gal4 프로모터를 이용하여 위암 연관 유전자인 PWWP2B를 과발현 시키는 모델을 완성함

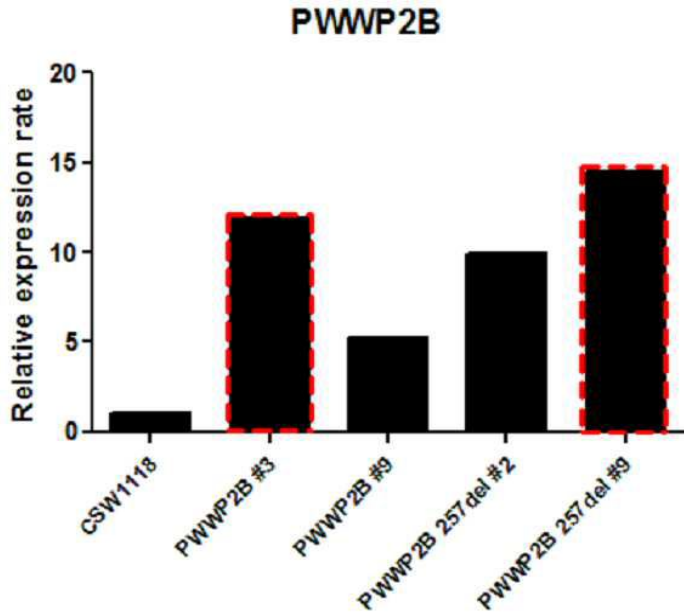
Promotor	Expression pattern
Gal4 ^{Tubulin}	All tissue and cells
Gal4 ^{ActinSC}	All tissue and cells
Gal4 ^{Orn}	Alimentary canal
Gal4 ^{DI}	Mid-gut stem cell
Gal4 ^{Kruppel}	Alimentary canal+fat body

UAS-lines	Comment
PWWP2B ^{257ΔC}	deletion

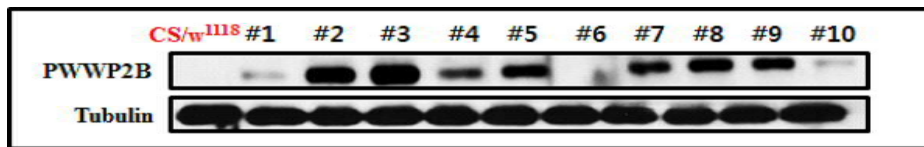
형질전환 초파리 PWWP2B-pUAST 모델 10 계통 및 PWWP2B 257delC-pUAST 모델 14 계통을 생산하였다.

2. 형질전환 초파리의 PWWP2B 유전자 발현 확인

1) RT-PCR 확인



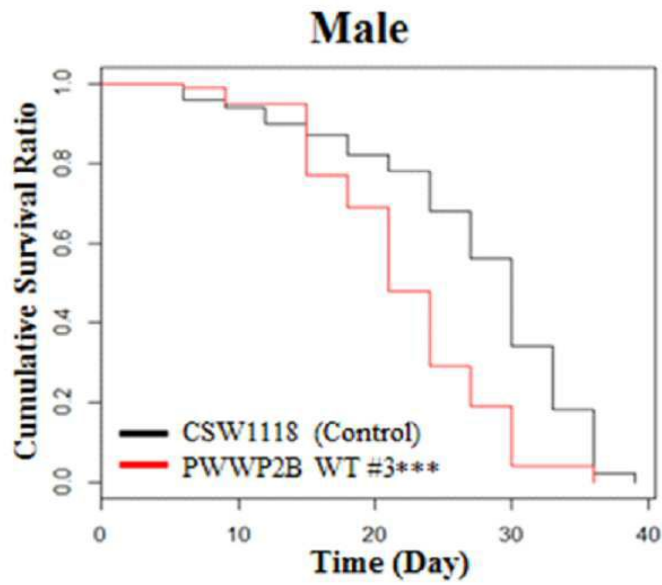
2) Western blot 확인



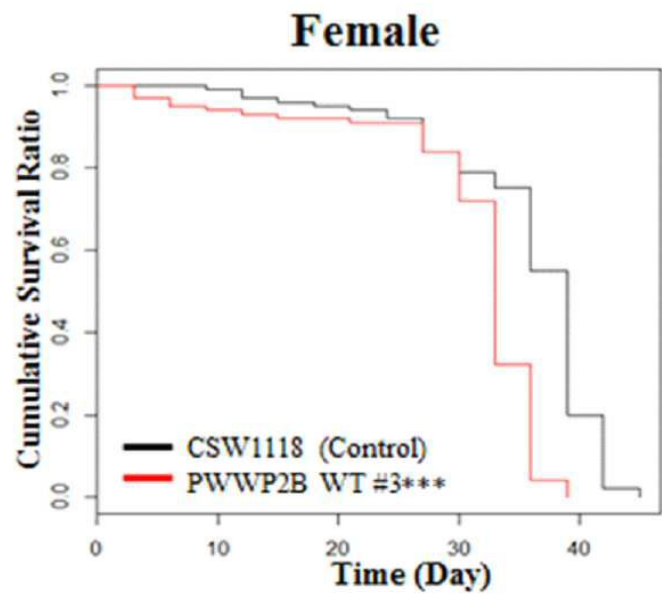
확립된 형질전환 초파리 계통 중 일부 계통들의 발현을 RT-PCR과 Western blotting으로 확인하여 검증하였다.

3. PWWP2B 유전자가 삽입된 형질전환 초파리의 생존율

1) PWWP2B 유전자가 삽입된 초파리 모델(PWWP2B WT)과 형질전환되지 않은 초파리 모델(CSW118)의 생존율을 확인한 결과, 암컷과 수컷 모두 PWWP2B 유전자가 삽입된 초파리 모델(PWWP2B WT)은 형질전환되지 않은 초파리 모델(CSW118)보다 생존율이 감소함을 확인하였다. (***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05)



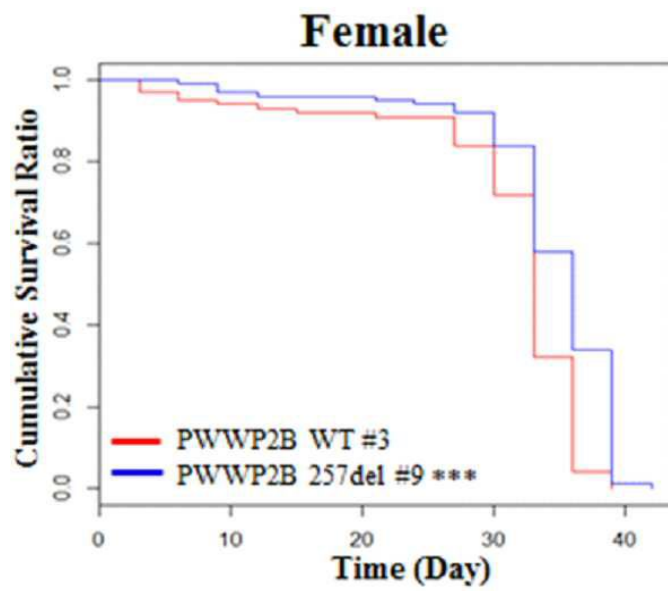
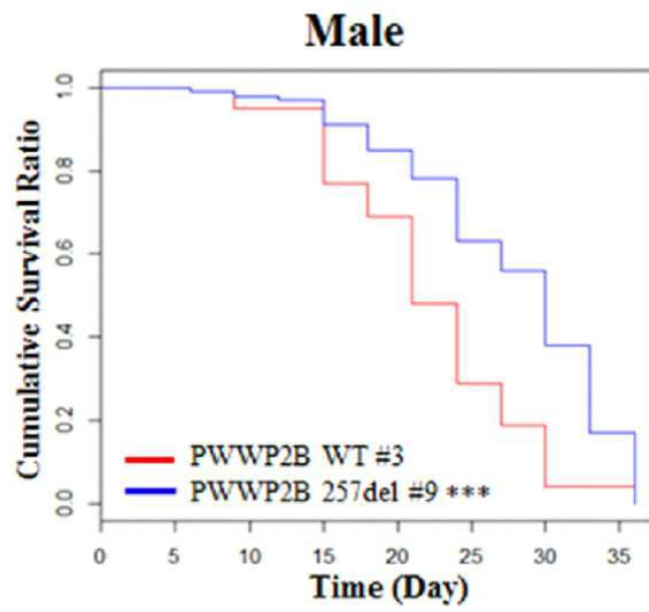
[0047]



[0048]

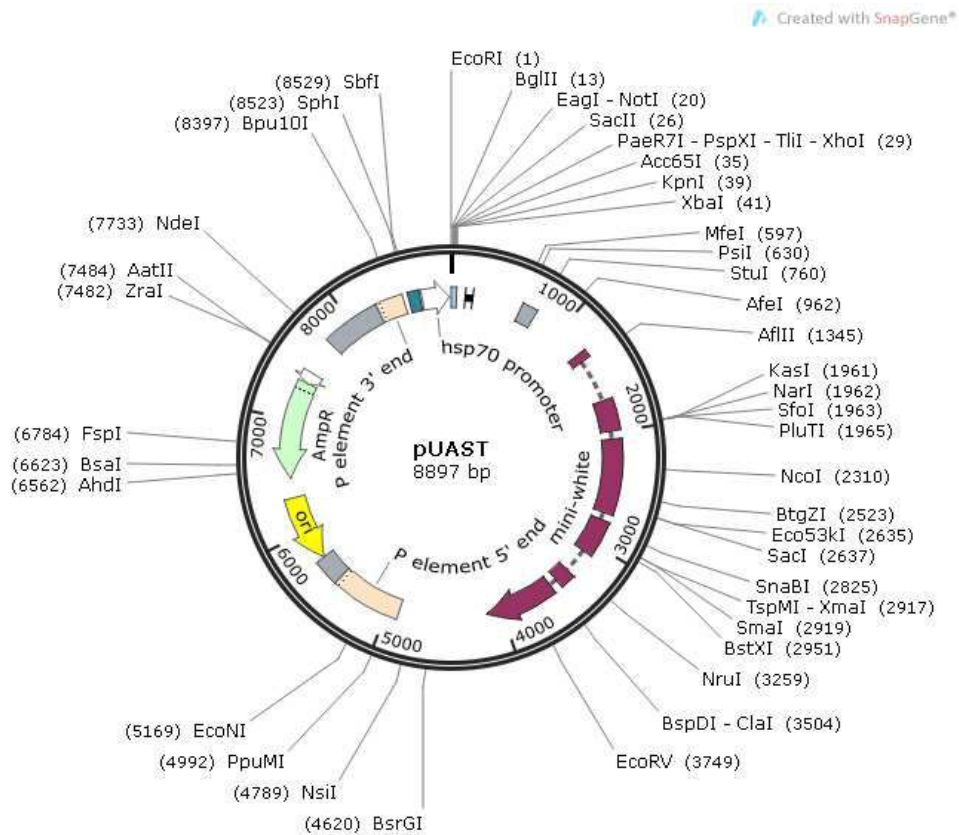
[0050]

2) PWWP2B 유전자가 삽입된 초파리 모델(PWWP2B WT)과 염기가 한 개 결손된 초파리 모델(PWWP2B 257eletion)의 생존율을 확인한 결과, 암컷과 수컷 모두 염기가 한 개 결손된 초파리 모델(PWWP2B 257eletion)은 PWWP2B 유전자가 삽입된 초파리 모델(PWWP2B WT)보다 생존율이 증가함을 확인하였다. (**p<0.001, **p<0.01, *p<0.05)



도면

도면1



서열 목록

<110> Industry Academic Cooperation Foundation, Hallym University
KOREA FOOD & DRUG ADMINISTRATION

<120> A method for manufacturing Drosophila model, wherein the
Drosophila expressing genome related to a gastric cancer

<130> 18-FP-021

<160> 4

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 1773

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> PWWP2B

<400> 1

atggagccgc gcgccggtcg ccggtgccc gtgcgggtgg agcaggtcgt caacggcgcg

60

ctggtggtca cggtgagctg cggcgagcgg agcttcgagg ggatcctgct ggactgcacg	120
aaaaagtccg gcctcttttg cctacccccg ttggctccgc tgccccaggt cgatgagtc	180
cctgtcaacg acagccatgg ccgggctccc gaggaggggg atgcagaggt gatgcagctg	240
gggtccagct cccccctcc tgcccgcggg gttagcccc ccgagaccac ccgccccgag	300
ccacccccgc cctcgtgcc gccgtgccc gccggaagcc tgccccgta cctccctac	360
ttcgaaggcg cccccctccc tcaccgctg ttgctcggg acacgtacaa gctgtgggtg	420
ccccagccgc cggccaggac catcaagcgc acgcggcggc gtctgtcccg caaccgcgac	480
ccggggcgcc tcactctcag caccatccgc ctgcccgcgc gccaggtgct ctgtgagaag	540
tgcaagagca cgctgagccc cccggaggcc agccccggac cccagccgc gccagggcc	600
cgcagaggcg tgggcagcgg cccggacagg gagctccga agccggagga gccggagaac	660
ggcgagccca cggtgaggc caccgccagg aggagcaaga gggagaggcg cgaggaggac	720
agggccccgg cagagcaggt cccgcggagc ccggtcatca agatctcta cagcacccc	780
cagggaagg gagaggtggt caagatcccc tcccgcgtgc acggtctctt ggagcccttc	840
cgtccccagc agggcccgca ggacgacggc agccaggacc ccgaggtgct ggacagagag	900
tcccgggacc ggccgtctg cgcgcctcg gcctccatcc ccaagttgaa actgacacgg	960
cctgtgccgg cggcgccgga cctgccccc cctaagatcc gcctgaagcc ccacgtctg	1020
ggggacagcg agcacgagcc cgtgtaccgg gccgagctgg tgggggagct gaacgggtac	1080
ctgcccggca gctgccggc gccctgtcgc gacggccctg ccggtgggtt ggcggacttg	1140
tcttctggaa gttaggggta ggacgatgac ttcaagagct gtccccaggg tccacaggga	1200
cgcgagggtt tggtttttct cgtcagctgc cctgagggga gagcggactg tgccagttag	1260
tcggcgtgca gcagcgacag cctggacgag gccagatcgt ccggtctgga agggacgccg	1320
gcagacacgg gtgacctctc gcctggccac ggccgctcag cgcctcgggt gtccagagag	1380
gctcgccaaa cggtgccgc cctgacggtc aggtgcaca cacagagct gtccgagtgc	1440
atcacggagg acggcaggac tgtggccgtg ggggacatcg tctggggtaa gatccatggt	1500
tttccttggt ggccggcgcg tgttcttgac atcagtctcg gccagaagga ggacggagag	1560
ccgtcttgcc gagaagcgaa ggtctcgtgg ttgggtctc cgactacgc gtctctgtct	1620
atttcaaac tctccccctt ctctgaattt ttcaactga gatttaatcg taagaagaag	1680
gggatgtatc ggaagctat aaccgaggct gcaaatgcc caagacacgt ggccccggaa	1740
atcaggagc tcttaaccca gtttgaaacg taa	1773

<211> 590

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PWWP2B 257del Amino acid

<400> 2

Met Glu Pro Arg Ala Gly Cys Arg Leu Pro Val Arg Val Glu Gln Val

1 5 10 15

Val Asn Gly Ala Leu Val Val Thr Val Ser Cys Gly Glu Arg Ser Phe

20 25 30

Ala Gly Ile Leu Leu Asp Cys Thr Lys Lys Ser Gly Leu Phe Gly Leu

35 40 45

Pro Pro Leu Ala Pro Leu Pro Gln Val Asp Glu Ser Pro Val Asn Asp

50 55 60

Ser His Gly Arg Ala Pro Glu Glu Gly Asp Ala Glu Val Met Gln Leu

65 70 75 80

Gly Ser Ser Ser Pro Leu Leu Pro Ala Gly Phe Ser Pro Pro Arg Pro

85 90 95

Pro Ala Pro Ser His Pro Arg Pro Ser Cys Arg Arg Cys Pro Pro Glu

100 105 110

Ala Cys Pro Arg Thr Leu Pro Thr Ser Lys Ala Pro Pro Ser Leu Thr

115 120 125

Arg Cys Gly Ser Gly Thr Arg Thr Ser Cys Gly Cys Pro Ser Arg Arg

130 135 140

Pro Gly Pro Ser Ser Ala Arg Gly Gly Val Cys Pro Ala Thr Ala Thr

145 150 155 160

Arg Gly Ala Ser Ser Ser Ala Pro Ser Ala Cys Gly Arg Ala Arg Cys

165 170 175

Ser Val Arg Ser Ala Arg Ala Arg *** Ala Pro Arg Arg Pro Ala Pro

180 185 190

Asp Pro Gln Pro Arg Pro Gly Pro Ala Gly Gly Trp Ala Ala Ala Arg

195 200 205

Thr Gly Ser Ser Ala Ser Arg Arg Ser Arg Arg Thr Ala Ser Pro Arg

210 215 220
 Leu Arg Pro Pro Pro Gly Gly Ala Arg Gly Arg Gly Ala Arg Arg Thr
 225 230 235 240
 Gly Pro Arg Gln Ser Arg Ser Arg Gly Ala Arg Ser Ser Arg Ser Pro
 245 250 255
 Thr Ala Arg Pro Arg Ala Arg Glu Arg Trp Ser Arg Ser Pro Pro Ala
 260 265 270

 Cys Thr Ala Leu Trp Ser Pro Ser Val Pro Ser Arg Pro Arg Arg Thr
 275 280 285
 Thr Ala Ala Arg Thr Pro Arg Cys Trp Thr Glu Ser Pro Gly Thr Gly
 290 295 300
 Arg Pro Ala Arg Pro Arg Pro Pro Ser Pro Ser *** Asn *** His Gly
 305 310 315 320
 Leu Cys Arg Pro Ala Arg Thr Cys Arg Pro Leu Arg Ser Ala *** Ser
 325 330 335
 Pro Thr Val Trp Gly Thr Ala Ser Thr Ser Pro Cys Thr Gly Pro Ser

 340 345 350
 Trp Trp Gly Ser *** Thr Gly Thr Cys Gly Thr Ala Arg Arg Arg Pro
 355 360 365
 Val Arg Thr Ala Leu Pro Val Gly Trp Arg Thr Cys Leu Leu Glu Val
 370 375 380
 Arg Val Arg Thr Met Thr Ser Arg Ala Val Pro Arg Val His Arg Asp
 385 390 395 400
 Ala Arg Ala Trp Leu Phe Ser Ser Ala Ala Leu Arg Gly Glu Arg Thr
 405 410 415

 Val Pro Val Ser Arg Arg Ala Ala Ala Thr Ala Trp Thr Arg Pro Asp
 420 425 430
 Arg Pro Ala Arg Lys Gly Arg Arg Gln Thr Arg Val Thr Ser Arg Leu
 435 440 445
 Ala Thr Ala Arg Gln Arg Pro Arg Cys Pro Glu Arg Leu Ala Lys Arg
 450 455 460
 Cys Arg Pro *** Arg Ser Gly Cys Thr His Arg Ala Cys Arg Ser Ala

465 470 475 480
Ser Arg Arg Thr Ala Gly Leu Trp Pro Trp Gly Thr Ser Ser Gly Val

 485 490 495
Arg Ser Met Val Phe Leu Gly Gly Arg Arg Val Phe Leu Thr Ser Val

 500 505 510
Ser Ala Arg Arg Arg Thr Glu Ser Arg Leu Gly Glu Lys Arg Arg Ser

 515 520 525
Arg Gly Leu Val Leu Arg Leu Arg Arg Ser Cys Leu Phe Gln Asn Ser

 530 535 540
Pro Leu Ser Leu Asn Phe Ser Asn *** Asp Leu Ile Val Arg Arg Arg

545 550 555 560

Gly Cys Ile Gly Lys Leu *** Pro Arg Leu Gln Met Pro Gln Asp Thr

 565 570 575
Trp Pro Arg Lys Ser Gly Ser Ser *** Pro Ser Leu Lys Arg

 580 585 590

<210> 3

<211> 5015

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pcDNA3.1/Zeo(+)

<400> 3

gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg 60

ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120

cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180

ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240

gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300

tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360

cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420

attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480

atcatatgcc aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540

atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca 600

tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc	720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg	780
gtaggcgtgt acgggtggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca	840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
gtttaaactt aagcttggtg ccgagctcgg atccactagt ccagtgtggt ggaattctgc	960
agatatccag cacagtggcg gccgctcgag tctagagggc ccgtttaaac ccgctgatca	1020
gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgtgtttt gccctcccc cgtgccttcc	1080
ttgacctggg aagggtccac tcccactgtc ctttctaata aaaatgagga aattgcatcg	1140
cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg	1200
gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag	1260
gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatccccacg cgccctgtag cggcgatta	1320
agcgcgcggt gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg	1380
cccgtcctt tcgctttctt ccttccctt ctgccacgt tcgccggtt tccccgtcaa	1440
gctctaaatc ggggcatccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc	1500
aaaaaacttg attagggtga tgggtcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt	1560
cgcccttga cgttgagtc cagttcttt aatagtggac tctgttcca aactggaaca	1620
acactcaacc ctatctcgtt ctattctttt gatttataag ggattttggg gatttcggcc	1680
tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg	1740
tgtgtcagtt aggggtgtga aagtccccag gctccccagg caggcagaag tatgcaaagc	1800
atgcatctca attagtcagc aaccaggtgt ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga	1860
agtatgcaa gcattgcatt caattagtca gcaacatag tccgcccct aactccgccc	1920
atccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaatttt	1980
tttatttatg cagaggccga ggccgcctct gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga	2040
ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccgg gagcttgtat atccattttc	2100
ggatctgac agcacgtgtt gacaattaat catcggcata gtatatcggc atagtataat	2160
acgacaaggt gaggaactaa accatggcca agttgaccag tgccgttccg gtgtcaccg	2220
cgcgcgacgt cgccggagcg gtcgagttct ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact	2280
tcgtggagga cgacttcgcc ggtgtggtcc gggacgacgt gaccctgttc atcagcgcg	2340
tccaggacca ggtggtgcc gacaacaccc tggcctgggt gtgggtgcgc ggctggacg	2400
agctgtacgc cgagtggtcg gaggtcgtgt ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg	2460

ccatgaccga gatcggcgag cagccgtggg ggcgggagtt cgccttgcgc gacccggccg	2520
gcaactgcgt gactttcgtg gccgaggagc aggactgaca cgtgtctacga gatttcgatt	2580
ccaccgccgc ctctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggctgga	2640
tgatcctcca gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccacccaac ttgtttattg	2700
cagcttataa tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa tttcacaaat aaagcatttt	2760
tttactgca ttctagtgtt ggtttgtcca aatcatcaa tgtatcttat catgtctgta	2820
taccgtcgac ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa	2880
attgttatcc gtcacaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct	2940
ggggtgccta atgagtgagc taactcacat taattgcgtt gcgtcactg cccgctttcc	3000
agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg	3060
gtttgcgtat tgggcgtctt tccgtttcct cgtcactga ctgcgtgcgc tcggtcgttc	3120
ggctgcggcg agcgggtatca gtcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag	3180
gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa	3240
aggccgcgtt gctggcgttt ttccatagc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc	3300
gacgtcaag tcagaggtag cgaaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc	3360
ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg	3420
cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgtgtagg tatctcagtt	3480
cggtgtaggt cgttcgtccc aagctgggct gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc	3540
gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaacce ggtaagacac gacttatcgc	3600
cactggcagc agccactggt aacaggattia gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag	3660
agttcttgaa gtgttgacct aactacggct acactagaag gacagtatct ggtatctgcg	3720
ctctgtgaa gccagttacc ttcggaaaaa gatttgtag ctcttgatcc ggcaaaaaa	3780
ccaccgtgg tagcggtagt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaag	3840
gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact	3900
cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa	3960
attaaaaatg aagtttttaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt	4020
accaatgctt aatcagttag gcaacctatc cagcgatctg tctatctcgt tcatccatag	4080
ttgcctgact ccccgctcgt tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca	4140
gtgctgcaat gataccgcga gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc	4200
agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtctgtcaac tttatccgcc tccatccagt	4260

ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg 4320

ttgttgccat tgctacaggc atcgtggtgt cacgctcgtc gtttggtatg gcttcattca 4380

gctccgggtc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtgc aaaaaagcgg 4440

ttagctcctt cggctctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca 4500

tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg 4560

tgactggatga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcggcga ccgagttgct 4620

cttgcgccgc gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta aaagtgtca 4680

tcattggaaa acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca 4740

gttcgatgta acccactcgt gcaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg 4800

tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata agggcgacac 4860

ggaaatgttg aatactcata ctcttctttt ttcaatatta ttgaagcatt tatcagggtt 4920

attgtctcat gagcggatag atatttgaat gtatttagaa aaataaaca atagggttc 4980

cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtc 5015

<210> 4

<211> 8904

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pUAST

<400> 4

aagcttgggc tgcatctctc cggatccaag ctgcatgcc tgcaggtcgg agtactgtcc 60

tccgagcggg gtactgtcct ccgagcggag tactgtctc cgagcggagt actgtcctcc 120

gagcggagta ctgtcctccg agcggagact ctacgcgagc ccggagtata aatagaggcg 180

cttcgtctac ggagcgacaa ttcaattcaa acaagcaaag tgaacacgtc gctaagcgaa 240

agctaagcaa ataaacaagc gcagctgaac aagctaaaca atctgcagta aagtgaagt 300

taaagtgaat caattaaaag taaccagcaa ccaagtaaat caactgcaac tactgaaatc 360

tgccaagaag taattattga atacaagaag agaactctga atagggaatt gggaattcgt 420

taacagatct tgcggccgag ctgcagggtg cctctagagg atctttgtga aggaacctta 480

cttctgtggt gtgacataat tggacaaact acctacagag atttaaagct ctaaggtaaa 540

tataaaattt ttaagtgtat aatgtgttaa actactgatt ctaattgttt gtgtatttta 600

gattccaacc tatggaactg atgaatggga gcagtgtgtg aatgccttta atgaggaaaa 660

cctgttttgc tcagaagaaa tgccatctag tgatgatgag gctactgtct actctcaaca 720

ttctactcct ccaaaaaaga agagaaaggt agaagacccc aaggactttc cttcagaatt	780
gctaagtttt ttgagtcagt ctgtgttttag taatagaact cttgcttgct ttgtatttta	840
caccacaaag gaaaaagctg cactgctata caagaaaatt atggaaaaat atttgatgta	900
tagtgccctg actagagatc ataatcagcc ataccacatt tgtagagggt ttacttgctt	960
taaaaaacct cccacacctc cccctgaacc tgaacataa aatgaatgca attgttggtt	1020
ttaacttggt tattgcagct tataatgggt acaataaag caatagcatc acaaatttca	1080
caaataaagc atttttttca ctgcattcta gttgtgggtt gtccaaactc atcaatgtnn	1140
cttatcatgt ctggatccac tagaaggcct aattcaattc tagtatgtat gtaagttaat	1200
aaaacccttt ttgggagaat gtagatttaa aaaaacatat tttttttta ttttttactg	1260
cactggatat cattgaactt atctgatcag ttttaattt acttcgatcc aagggtattt	1320
gaagtaccag gttcttttga ttacctctca ctcaaatga cattccactc aaagtcagcg	1380
ctgtttgcct ccttctctgt ccacagaaat atcgccgtct ctttcgccgc tgcgtccgct	1440
atctctttcg ccaccgtttg tagcgttacc tagcgtcaat gtccgccttc agttgcactt	1500
tgtcagcggg ttctgtacga agctccaagc ggtttacgcc atcaattaaa cacaaagtgc	1560
tgtgccaaaa ctctctcgc ttcttatttt tgtttgtttt ttgagtgatt ggggtggtga	1620
ttggttttgg gtgggtaagc aggggaaagt gtgaaaaatc ccgcaatgg gccagagga	1680
tcaggagcta ttaattcgcg gaggcagcaa acacccatct gccgagcatc tgaacaatgt	1740
gagtagtaca tgtgcataca tcttaagttc acttgatcta taggaactgc gattgcaaca	1800
tcaaattgtc tgcggcgtga gaactgcgac ccacaaaaat cccaaaccgc aatcgcaaca	1860
acaaatagtg acacgaacaa gattattctg gttagctgtgc tcgctatata agacaatttt	1920
taagatcata tcatgatcaa gacatctaaa ggcatcatt ttcgactaca ttctttttta	1980
caaaaaatat aacaaccaga tattttaagc tgatcctaga tgcacaaaaa ataaataaaa	2040
glataaacct acttcgtagg atacttcgtt ttgttcgggg ttagatgagc ataacgcttg	2100
tagttgatat ttgagatccc ctatcattgc aggggtgacag cggacgcttc gcagagctgc	2160
attaaccagg gcttcgggca ggccaaaaac tacggcacgc tcctgccacc cagtcgcccg	2220
gaggactccg gttcaggagc cggccaacta gccgagaacc tcacctatgc ctggcacaat	2280
atggacatct ttggggcggt caatcagccg ggctccggat ggccgagct ggtcaaccgg	2340
acacgcggac tattctgcaa cgagcgacac ataccggcgc ccaggaaaca ttgtctcaag	2400
aacggtgagt ttctattcgc agtcggctga tctgtgtgaa atcttaataa agggccaat	2460
taccaatttg aaactcagtt tgcggcgtgg cctatccggg cgaacttttg gccgtgatgg	2520

gcagttccgg tgccggaag acgaccctgc tgaatgccct tgcctttcga tcgccgcagg	2580
gcaccaagt atcgccatcc gggatgcgac tgctcaatgg ccaacctgtg gacgccaagg	2640
agatgcaggc caggtgcgcc tatgtccagc aggatgacct ctttatcggc tccctaacgg	2700
ccagggaaca ccigattttc caggccatgg tgcggatgcc acgacatctg acctatcggc	2760
agcgagtggc ccgcgtggat caggtgatcc aggagctttc gctcagcaaa tgtcagcaca	2820
cgatcatcgg tgtgcccggc agggtgaaag gtctgtccgg cggagaaaagg aagcgtctgg	2880
cattgcctc cgaggcacta accgatccgc cgcttctgat ctgcgatgag cccacctccg	2940
gactggactc atttaccgcc cacagcgtcg tccaggtgct gaagaagctg tcgcagaagg	3000
gcaagaccgt catcctgacc attcatcagc cgtcttccga gctgtttgag ctctttgaca	3060
agatccttct gatggccgag ggcagggtag ctttcttggg cactcccagc gaagccgtcg	3120
acttcttttc ctagtgagtt cgatgtgttt attaagggtg tctagcatta cattacatct	3180
caactcctat ccagcgtggg tgcccagtgt cctaccaact acaatccggc ggacttttac	3240
gtacaggtgt tggccgttgt gcccgacgg gagatcgagt cccgtgatcg gatcgccaag	3300
atatggcgac aattttgcta ttagcaaatg agcccggtat atggagcagt tgttggccac	3360
caaaaatttg gagaagccac tggagcagcc ggagaatggg tacacctaca aggccacctg	3420
gttcatgcag ttccgggagg tctgtggcg atcctggctg tcggtgctca aggaaccact	3480
cctcgtaaaa gtgcgactta ttacagacaac ggtgagtggg tccagtggaa acaaatgata	3540
taacgcttac aattcttga aacaaattcg ctgattttta gttagaattg cctgattcca	3600
caccttctt agtttttttc aatgagatgt atagtttata gttttgcaga aaataaataa	3660
atttcattta actcgcgaac atgttgaaga tatgaatatt aatgagatgc gagtaacatt	3720
ttaatttgca gatggttgcc atcttgattg gcctcatctt tttgggcaa caactcacgc	3780
aagtggcgt gatgaatata aacggagcca tcttctctt cctgaccaac atgaccttc	3840
aaaacgtctt tgccacgata aatgtaagtc ttgttttaga tacatttgca tattaataat	3900
ttactaactt tctaataaat cgattcgatt taggtgttca cctcagagct gccagttttt	3960
atgaggagg cccgaagtcg actttatcgc tgtgacacat actttctggg caaacgatt	4020
gccgaattac cgctttttct cacagtgcc ctggtcttca cggcgattgc ctatccgatg	4080
atcgactgc gggccggagt gctgcacttc ttcaactgcc tggcgtggt cactctggtg	4140
gccaatgtgt caacgtcctt cggatatcta atatcctgcg ccagctctc gacctcgatg	4200
gcgtgtctg tgggtccgcc ggttatcata ccattcctgc tctttggcgg cttcttcttg	4260

aactcgggct cggtgccagt atacctcaaa tggttgtcgt acctctcatg gttccgttac	4320
gccaacgagg gtctgctgat taaccaatgg gcggacgtgg agccgggcga aattagctgc	4380
acatcgtcga acaccacgtg cccagttcg ggcaaggtca tcctggagac gcttaacttc	4440
tccgcgcgag atctgccgtt ggactacgtg ggtctggcca ttctcatcgt gagcttcggg	4500
gtgctcgcgt atctggctct aagacttcgg gcccgacgca aggagtagcc gacatatatc	4560
cgaaataact gcttgttttt ttttttacca ttattacat cgtgtttact gtttatggc	4620
ccctcaaaaa gctaatgtaa ttatatgtt gccaataaaa acaagatatg acctatagaa	4680
tacaagtatt tccccttcga acatccccac aagtagactt tggatttgc ttctaaccac	4740
aagacttaca cactgcata cttacatca aaaactcgtt tatcgctaca taaaacaccg	4800
ggatatattt tttatatata tacttttcaa atcgcgcgcc ctcttcataa ttcacctcca	4860
ccacaccacg tttcgtagt gctctttcgc tgtctccac ccgtctccg caacacattc	4920
accttttgtt cgacgacctt ggagcgactg tcgttagttc cgcgcgattc ggttcgctca	4980
aatggttccg agtgggtcat ttcgtctcaa tagaaattag taataaatat ttgtatgtac	5040
aatttatatt ctccaatata ttgtatata ttccctcac agctatattt attctaattt	5100
aatattatga ctttttaagg taattttttg tgacctgttc ggagtgatta gcgttacaat	5160
ttgaactgaa agtgacatcc agtgtttgtt ccttgtgtag atgcatctca aaaaaatggt	5220
gggcataata gtgttgttta tatatatcaa aaataacaac tataataata agaatacatt	5280
taatttagaa aatgcttgga tttcactgga actagaatta attcggctgc tgcctaaac	5340
gacgcatttc gtactccaaa gtacgaattt ttccctcaa gctcttattt tcattaaaca	5400
atgaacagga cctaacgcac agtcacgtta ttgtttacat aaatgatttt ttttactatt	5460
caacttact ctgttttgtt actccactg gtatagcctt cttttatctt ttctggttca	5520
ggctctatca ctttactagg tacggcatct gcgttgagtc gcctcctttt aaatgtctga	5580
ccttttgcag gtgcagcctt ccactgcgaa tctttaaagt gggtatcaca aatttgggag	5640
ttttcaccaa ggctgcacc aaggtctctg tcccacaatt ttctcttaat agcacacttc	5700
ggcacgtgaa ttaattttac tccagtcaca gctttgcagc aaaatttgca atatttcatt	5760
tttttttatt ccacgtaagg gttaatgttt tcaaaaaaaaa attcgtccgc acacaacctt	5820
tcctctcaac aagcaaactg gcaactgaatt taagtgtata cttcggttaag cttcggtat	5880
cgacgggacc accttatgtt atttcatcat gggccagacc cacgtagtcc agcggcagat	5940
cggcggcgga gaagttaagc gtctccagga tgaccttgcc cgaactgggg cacgtggtgt	6000
tcgacgatgt gcagctaatt tcgcccggct ccacgtccgc ccattggtta atcagcagac	6060
cctcgttggc gtaacggaac catgagaggt acgacaacca tttgaggtat actggcaccg	6120

agccccgagtt caagaagaag gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca	6180
aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt	6240
ttccccctgg aagctccctc gtgcgtcttc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc	6300
tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgttttctca atgctcacgc ttaggtatc	6360
tcagttcggt gtaggtcggt cgtccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc	6420
ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caaccggta agacacgact	6480
tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg	6540
ctacagagtt cttaagtgg tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggt	6600
tctgcgtctt gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca	6660
aacaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa	6720
aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct cagtggaacg	6780
aaaactcacg ttaagggatt ttggcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc	6840
ttttaatta aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg	6900
acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat	6960
ccatagttag ctgactcccc gtctgttaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg	7020
gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgtcacc ggctccagat ttatcagcaa	7080
taaacagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtggctc tgcaacttta tccgcctcca	7140
tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc	7200
gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg tgggtgcacg ctctctgttt ggtatggctt	7260
cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa	7320
aagcggttag ctcttcggt cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat	7380
cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct	7440
tttctgtgac tggtagtac tcaaccaagi cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga	7500
gttgctcttg cccggcgta atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag	7560
tgctcatcat tgaaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga	7620
gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgac ttcagcatct tttactttca	7680
ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg	7740
cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttatac	7800
agggttattg tctcatgagc ggatacata ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag	7860
gggttcgcg cacttttccc cgaagagtgc cacctgacgt ctaagaaacc attattatca	7920
tgacattaac ctataaaaat aggcgtatca cgaggccctt tcgtctcgcg cgtttcgggtg	7980

atgacgggtga aaacctctga cacatgcagc tcccggagac ggtcacagct tgtctgtaag	8040
cggatgccgg gagcagacaa gcccgtcagg gcgcgtcagc ggggtgttggc ggggtgtcggg	8100
gctggcttaa ctatgcggca tcagagcaga ttgtactgag agtgcacat atgcggtgtg	8160
aaataccgca ccgaatcgcg cggaactaac gacagtcgct ccaaggctcgt cgaacaaaag	8220
gtgaatgtgt tgcggagagc ggggtgggaga cagcgaaga gcaactacga aacgtggtgt	8280
ggtaggagtg aattatgaag agggcgcgcg atttgaaaag tatgtatata aaaaatatat	8340
cccggtgttt tatgtagcga taaacagatt ttgatgtaa ggtatgcagg tgtgtaagtc	8400
ttttggtttag aagacaaatc caaagtctac ttgtggggat gttcgaagg gaaatacttg	8460
tattctatag gtcatacttt gtttttatig gcacaaatat aattacatta gctttttgag	8520
ggggcaataa acagtaaaca cgatggtaat aatggtaaaa aaaaaaaca gcagttatit	8580
cggatatatg tcggctactc cttgcgtcgg gccggaagtc ttagagccag atatgcgagc	8640
acccggaagc tcacgatgag aatggccaga ccatgatgaa ataacataag gtggtcccg	8700
cggcaagaga catccactta acgtatgctt gcaataagtg cgagtgaag gaatagtatt	8760
ctgagtgtcg tattgagctt gaggtagaca gcgatatgat tgttgattaa cccttagcat	8820
gtccgtgggg ttigaattaa ctcataatat taattagacg aaattatit taaagtitta	8880
tttttaataa ttgcgagta cgca	8904