



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0145225
(43) 공개일자 2015년12월29일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7024950</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년02월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년09월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/000867</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/125382
국제공개일자 2014년08월21일</p> <p>(30) 우선권주장
61/764,446 2013년02월13일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
라보라토이레 프란카이즈 듀 프락티온네먼트 에트 데스 바이오테크놀로지스
프랑스, 레스 올리스 에프-91940, 자 데 퀴타보에프, 에비뉴 데스 트로피퀘스 3</p> <p>(72) 발명자
미드 해리 엠.
미국 02458 매사추세츠주 뉴턴 그래스미어 스트리트 62</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

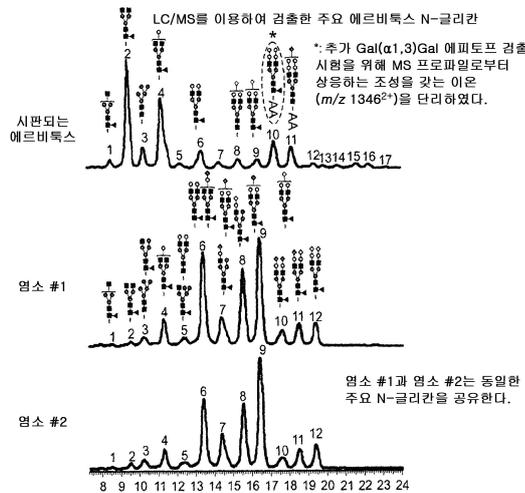
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 변경된 글리코실화를 갖는 세록시맙 및 이의 용도

(57) 요약

한 양태에서, 본 개시내용은 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 항체, 상기 항체의 제조 방법, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 세록시맙(cetuximab)이다.

대표도 - 도13



(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/41 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

를 포함하는 글리코실화된(glycosylated) 항체로서, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티(moieties)를 갖는 글리코실화된 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 비-유선 세포 배양이 마우스 골수종 세포 배양인 글리코실화된 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티가 중쇄의 가변 영역에 위치하는 것인 글리코실화된 항체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티가 서열번호 1에 나타난 중쇄의 위치 107에 위치하는 것인 글리코실화된 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 결여하는 글리코실화된 항체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 유선 상피 세포에서 생성된 글리코실화된 항체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비-인간 형질전환 포유동물의 유선 상피 세포에서 생성된 글리코실화된 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마인 글리코실화된 항체.

청구항 9

제7항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소인 글리코실화된 항체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체인 글리코실화된 항체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 세특시맵인 글리코실화된 항체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 글리코실화된 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 13

- (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

를 포함하는 글리코실화된 항체의 집단을 포함하는 조성물로서, 이때 상기 항체의 집단이 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖는 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 비-유선 세포 배양이 마우스 골수종 세포 배양인 조성물.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티가 중쇄의 가변 영역에 위치하는 것인 조성물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티가 서열번호 1에 나타난 중쇄의 위치 107에 위치하는 것인 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 글리코실화된 항체가 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 결여하는 것인 조성물.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코실화된 항체의 집단이 유선 상피 세포에서 생성된 것인 조성물.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코실화된 항체의 집단이 비-인간 형질전환 포유동물의 유선 상피 세포에서 생성된 것인 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마인 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소인 조성물.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 집단 내의 글리코실화된 항체가 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체인 조성물.

청구항 23

제13항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 집단 내의 글리코실화된 항체가 세톡시맵 항체인 조성물.

청구항 24

제13항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 유즙(milk)을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 25

제13항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 26

- (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

를 포함하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물로서, 형질전환 염소의 유선에서 생성된 조성물.

청구항 27

- (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및
- (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

를 포함하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물로서, 이때 상기 단일클론 항체가 갈락토스-알파-1,3-갈락토스를 결여하는 것인 조성물.

청구항 28

생성된 글리코실화된 항체의 집단이 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 포함하도록 유선 상피 세포에서 글리코실화된 항체의 집단을 제조하는 단계를 포함하는 방법으로서, 이때 상기 글리코실화된 항체가 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 비-유선 세포 배양이 마우스 골수종 세포 배양인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 글리코실화된 항체의 집단이 갈락토스-알파-1,3-갈락토스를 결여하는 것인 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코실화된 항체의 집단을 수집하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제조가 시험관내에서 일어나는 것인 방법.

청구항 33

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제조가 생체내에서 일어나는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 제조가 비-인간 형질전환 포유동물에서 일어나는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마인 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 비-인간 포유동물이 염소인 방법.

청구항 37

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코실화된 항체의 집단을 정제하는 단계를 추가로 포함하는 방

법.

청구항 38

제28항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수를 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수와 비교하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제28항 내지 제38항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 글리코실화된 항체의 집단.

청구항 40

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 항체를 생성하는 유선 상피 세포.

청구항 41

제40항에 있어서, 서열번호 3을 포함하는 핵산 및 서열번호 4를 포함하는 핵산을 포함하는 유선 상피 세포.

청구항 42

제41항에 있어서, 서열번호 3을 포함하는 핵산과 서열번호 4를 포함하는 핵산이 연결된 것인 유선 상피 세포.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항의 유선 상피 세포를 포함하는 형질전환 비-인간 포유동물.

청구항 44

제13항 내지 제27항 중 어느 한 항의 항체의 집단을 생성하는 유선 상피 세포.

청구항 45

제44항에 있어서, 서열번호 3을 포함하는 핵산 및 서열번호 4를 포함하는 핵산을 포함하는 유선 상피 세포.

청구항 46

제45항에 있어서, 서열번호 3을 포함하는 핵산과 서열번호 4를 포함하는 핵산이 연결된 것인 유선 상피 세포.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항의 유선 상피 세포를 포함하는 형질전환 비-인간 포유동물.

청구항 48

제43항 또는 제47항에 있어서, 염소인 형질전환 비-인간 포유동물.

청구항 49

유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 항체 또는 제12항 내지 제27항 중 어느 한 항의 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 대상체가 암을 갖는 것인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 암이 두경부암 또는 대장암인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제가 이리노테칸(irinotecan), 류코보린(leucovorin) 칼슘, 플루오로우라실(fluorouracil) 또는 이들의 조합인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본원은 2013년 2월 13일자로 출원된 미국 가출원 제61/764,446호(발명의 명칭: "Cetuximab with Modified Glycosylation and Uses Thereof"; 이의 전체 개시내용은 전체로서 본원에 참고로 도입됨)의 이익을 미국 특허법 제119조 제(e)항(35 U.S.C. § 119(e)) 하에서 주장한다.

발명의 분야

본 발명은 부분적으로 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 항체, 이의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

에르비투스(Erbitux)[®](세톡시맵(cetuximab))는 인간 표피 성장인자 수용체(EGFR)의 세포의 도메인에 결합하는 재조합 키메라 단일클론 항체이고 일부 형태의 암을 치료하기 위해 임상에서 사용된다. 불운하게도, 일부 환자들은 에르비투스[®]로 치료받았을 때 알레르기 반응(일부 경우 아나필락시스 쇼크 및 사망)을 경험하였다. 이 알레르기 반응은 세톡시맵의 시판되는 형태인 에르비투스[®]에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 글리코실화 분자를 인식하는 IgE에 의해 야기되는 것으로 밝혀졌다(C.Chung, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med (2008);358:1109-17). 갈락토스-알파-1,3-갈락토스의 추가는 에르비투스[®]를 상업적으로 생성하는 데에 사용된 포유동물(뮤린 골수종) 세포 배양 시스템의 결과인 것으로 생각된다. 중국 햄스터 난소 세포에서의 단백질의 생성도 단백질 상의 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 초래할 수 있다(Bosques et al., Nat. Biotechn. 28: 1153-1156, 2010).

발명의 내용

포유동물 유선 상피 세포, 예컨대, 그의 유즙(milk) 내로 항체를 분비하도록 조작된 형질전환 동물의 포유동물 유선 상피 세포에서 생성된 항체는 검출가능한 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티(moieties)를 갖지 않는다는 것을 발견하였다. 따라서, 한 양태에서, 본 개시내용은 검출가능한 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖지 않는 항체 및 이의 조성물을 제공한다. 이러한 항체의 제조 방법 및 이의 사용 방법도 제공한다.

한 양태에서, 본 개시내용은

(a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

(b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

를 포함하는 글리코실화된 항체로서, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖는 글리코실화된 항체를 제공한다.

본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 골수종 세포 배양이다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 중쇄의 가변 영역에 위치한다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 서열번호 1에 나타난 중쇄의 위치 107에 위치한다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 결여한다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 유선 상피 세포에서 생성된다. 본원에서 제

공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 비-인간 형질전환 포유동물의 유선 상피 세포에서 생성된다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마이다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소이다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 항체는 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체이다. 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 일부 실시양태에서, 항체는 세특시맵이다.

[0012] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에서 제공된 글리코실화된 항체들 중 임의의 글리코실화된 항체, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0013] 한 양태에서, 본 개시내용은 글리코실화된 항체의 집단을 포함하는 조성물을 제공하는데, 이때 상기 글리코실화된 항체는

[0014] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0015] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0016] 를 포함하고, 항체의 집단은 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖는다.

[0017] 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 골수종 세포 배양이다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 중쇄의 가변 영역에 위치한다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 서열번호 1에 나타난 중쇄의 위치 107에 위치한다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 결여한다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체의 집단은 유선 상피 세포에서 생성된다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체의 집단은 비-인간 형질전환 포유동물의 유선 상피 세포에서 생성된다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소이다.

[0019] 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 집단 내의 글리코실화된 항체는 키메라 항체, 인간화된 항체 또는 완전 인간 항체이다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 집단 내의 글리코실화된 항체는 세특시맵 항체이다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물은 유즙을 추가로 포함한다. 본원에서 제공된 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0020] 한 양태에서, 본 개시내용은

[0021] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0022] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0023] 를 포함하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물로서, 형질전환 염소의 유선에서 생성된 조성물을 제공한다.

[0024] 한 양태에서, 본 개시내용은

[0025] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0026] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0027] 를 포함하고 갈락토스-알파-1,3-갈락토스를 결여하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0028] 한 양태에서, 본 개시내용은 생성된 글리코실화된 항체의 집단이 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 포함하도록 유선 상피 세포에서 글리코실화된 항체의 집단을 생성하는 단계를 포함하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 글리코실화된 항체는 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0029] 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 골수종 세포 배양이다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체의 집단은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스를 결여한다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 글리코실화된 항체의 집단을 수집하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 생성은 시험관내에서 일어난다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 생성은 생체내에서 일어난다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 생성은 비-인간 형질전환

포유동물에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마이다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소이다.

[0030] 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 글리코실화된 항체의 집단을 정제하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 상기 글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수를 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수와 비교하는 단계를 추가로 포함한다.

[0031] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에서 제공된 방법들 중 임의의 방법에 의해 생성된 글리코실화된 항체의 집단을 제공한다.

[0032] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에서 제공된 항체들 중 임의의 항체를 생성하는 유선 상피 세포를 제공한다. 본원에서 제공된 유선 상피 세포의 일부 실시양태에서, 유선 상피 세포는 서열번호 3을 포함하는 핵산 및 서열번호 4를 포함하는 핵산을 포함한다. 본원에서 제공된 유선 상피 세포의 일부 실시양태에서, 서열번호 3을 포함하는 핵산과 서열번호 4를 포함하는 핵산은 연결된다.

[0033] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 유선 상피 세포들 중 임의의 유선 상피 세포를 포함하는 형질전환 비-인간 포유동물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 비-인간 포유동물은 염소이다.

[0034] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 항체의 집단들 중 임의의 항체의 집단을 생성하는 유선 상피 세포를 제공한다. 본원에서 제공된 유선 상피 세포의 일부 실시양태에서, 유선 상피 세포는 서열번호 3을 포함하는 핵산 및 서열번호 4를 포함하는 핵산을 포함한다. 본원에서 제공된 유선 상피 세포의 일부 실시양태에서, 서열번호 3을 포함하는 핵산과 서열번호 4를 포함하는 핵산은 연결된다.

[0035] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 유선 상피 세포들 중 임의의 유선 상피 세포를 포함하는 형질전환 비-인간 포유동물을 제공한다.

[0036] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에서 제공된 항체들 중 임의의 항체를, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0037] 한 양태에서, 본 개시내용은 본원에서 제공된 조성물들 중 임의의 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0038] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부암 또는 대장암이다. 본원에서 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 치료제는 이리노테칸(irinotecan), 류코보린(leucovorin) 칼슘, 플루오로우라실(fluorouracil) 또는 이들의 조합이다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도면을 먼저 설명한다. 도면은 예시적인 것이고 본 발명의 실시가능성을 위해 요구되는 것은 아님을 이해해야 한다.

도 1a 및 도 1b는 세톡시맙의 중쇄(HC)의 아미노산 서열(서열번호 1)을 보여준다.

도 2a 및 도 2b는 세톡시맙의 경쇄(LC)의 아미노산 서열(서열번호 2)을 보여준다.

도 3은 세톡시맙의 중쇄(HC)의 핵산 서열(서열번호 3)을 보여준다.

도 4는 세톡시맙의 경쇄(LC)의 핵산 서열(서열번호 4)을 보여준다.

도 5a 내지 도 5bj는 플라스미드 BC 2553 LC 세톡시맙(경쇄)(도 5a) 및 플라스미드의 핵산 서열(서열번호 5)(도 5ba 내지 도 5bj)을 보여준다.

도 6a 내지 도 6bm은 플라스미드 BC 2554 HC 세톡시맙(중쇄)(도 6a) 및 플라스미드의 핵산 서열(서열번호 6)(도 6ba 내지 도 6bm)을 보여준다.

도 7a 내지 도 7b1은 중쇄를 보유하는 플라스미드 BC 2584 푸로마이신(puromycin) 베타 카세인 벡터(도 7a) 및 플라스미드의 핵산 서열(서열번호 7)(도 7ba 내지 도 7b1)을 보여준다.

도 8은 두 마우스 혈통(#15 및 #27)의 유즙에서 세톡시맙의 발현 수준을 보여주는 웨스턴 블롯을 보여준다.

도 9는 유즙에서 생성된 세톡시맵 및 상업적으로 생성된 세톡시맵(에르비투스[®])에서 알파-1,3-gal의 수준을 검출하는 데에 사용된 웨스턴 블롯을 보여준다.

도 10은 염소 #1 및 #2의 유즙에서 생성된 세톡시맵의 수준을 보여주는 웨스턴 블롯을 보여준다.

도 11은 염소의 유즙에서 생성된 세톡시맵의 정제를 보여준다.

도 12는 염소에서 생성된 세톡시맵(레인 2, 염소 #1, 및 레인 3, 염소 #2), 및 시판되는 제품 에르비투스[®]에 대한 항-알파-1,3-갈락토스 단일클론 항체 염색을 보여주는 웨스턴 블롯이다.

도 13은 정제된 에르비투스[®], 염소 #1의 유즙에서 생성된 정제된 세톡시맵 및 염소 #2의 유즙에서 생성된 정제된 세톡시맵의 질량 스펙트럼(LC/MS)이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 에르비투스[®] (세톡시맵)는 인간 표피 성장인자 수용체(EGFR)의 세포외 도메인에 결합하는 인간/마우스 키메라 제조항체이고 암을 치료하기 위해 임상에서 사용된다. 에르비투스[®]의 구조의 연구는 중쇄의 골격 3 영역에 존재하는 1개의 N-연결된 글리코실화 부위가 갈락토스-알파-1,3-갈락토스(본원에서 "gal-알파-1,3-gal" 또는 "알파-1,3-gal"로서도 지칭됨)에 의해 점유되어 있다는 것을 보여주었다(문헌(Jun Qian, et al.: Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. (Analytical Biochemistry 364 (2007) 8-18)) 참조). 이 gal-알파-1,3-gal의 존재는 시판되는 에르비투스[®]가 N-연결된 글리코실화 부위 상에 gal-알파-1,3-gal을 추가하는 것으로 공지되어 있는 마우스 골수종 세포에서 생성된다는 사실에 기인하는 것으로 생각된다.

[0041] 이 gal-알파-1,3-gal 글리코실화는 에르비투스[®]로 치료받은 일부 환자들에서 알레르기 반응을 발생시키는 것으로 밝혀졌다(Chung, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med (2008);358:1109-17). 이 환자들은 항체로 치료받았을 때 과민성 반응을 발생시키는, gal-알파-1,3-gal에 대한 기존 IgE 항체를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0042] 추가로, 갈락토스-알파-1,3-갈락토스는 다른 환경에서 알레르기 반응을 야기하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, gal-알파-1,3-gal는 적색 고기에 존재하고, 적색 고기를 먹은 후 알레르기 반응(예를 들면, 아나필락시스)을 경험한 환자는 gal-알파-1,3-gal에 특이적인 IgE 항체를 갖는 것으로 밝혀졌다(Commins et al., Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. J Allergy Clin Immunol. 2009 Feb;123(2):426-33; and Commins and Platts-Mills, Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. J Allergy Clin Immunol. 2009 October; 124(4): 652-657). 또 다른 예에서, 고양이 IgA에 존재하는 gal-알파-1,3-gal(또 다른 알레르겐)은 인간에서 IgE에 의해 결합될 수 있다는 것이 밝혀졌다(Gronlund et al. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. J Allergy Clin Immunol. 2009 May;123(5):1189-91). 따라서, 갈락토스-알파-1,3-갈락토스의 존재는 인간에서 치료적으로 사용될 항체 및 다른 당단백질의 개발에 있어서 잠재적인 문제점을 제기한다.

[0043] 제조항체의 제조는 종종 잘 확립된 세포주, 예컨대, NS0 및 Sp2/0를 사용함으로써 세포 배양에서 수행된다. 이 세포주들은 알파(1-3) 연결로 갈락토스를 제조항체에 추가하여 gal-알파-1,3-gal을 형성하는 것으로 밝혀졌다(Chung, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. N Engl J Med (2008);358:1109-17). 인간 및 고등 영장류에서, 알파(1-3) 연결로 갈락토스를 추가함으로써 gal-알파-1,3-gal을 생성하는 유전자(알파-1,3-갈락토실트랜스퍼라제)는 작용하지 않으므로, 인간 및 고등 영장류는 일반적으로 gal-알파-1,3-gal을 생성하지 않는다. 결과적으로, gal-알파-1,3-gal 음성 동물, 예컨대, 인간은 gal-알파-1,3-gal을 "비-자가"로서 인식할 잠재력을 갖고, 잠재적으로 진술된 알레르기 반응을 발생시킬, 이 올리고사카라이드에 특이적인 IgE 및 IgG 항체를 생성할 수 있다. 따라서, gal-알파-1,3-gal 모이어티를 결합하는 제조항체 치료 항체를 제조하는 방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0044] 형질전환 기술을 통해 동물 계통을 변경시키는 능력은 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 제조항체의 제조를 위

한 대안을 제공한다. 형질전환 가축의 유즙에서 인간 재조합 약제를 생성하는 것은 미생물 생물반응기와 관련된 문제점들(예를 들면, 적절한 번역 후 변경의 결여, 부적절한 단백질 폴딩, 높은 정제 비용) 또는 동물 세포 생물반응기와 관련된 문제점들(예를 들면, 높은 자본 비용, 비싼 배양 배지, 낮은 수율)의 대부분을 해결한다.

[0045] 놀랍게도, 본원에 개시된 바와 같이, 유선 상피 세포에서 세톡시맵의 중쇄 및 경쇄의 발현을 통해 마우스 및 염소의 유즙에서 생성된 세톡시맵은(LC/MS 및 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인될 때) 검출가능한 gal-알파-1,3-gal 을 갖지 않는 것으로 밝혀졌다. 이것은 적어도 상업적으로 생성된 세톡시맵(에르비투스[®])(마우스 골수종 세포에서 생성됨)이 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 함유하기 때문에 놀라운 발견이다. 추가로, 염소 혈청 단백질도 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 보인다.

[0046] 따라서, 본 개시내용의 양태는 변경된 글리코실화 패턴, 구체적으로 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체에 비해 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 갖는 글리코실화된 항체 또는 항체의 집단에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 항체는 세톡시맵이다. 본 개시내용의 다른 양태는 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함하는 글리코실화된 항체 또는 항체의 집단을 제조하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 또 다른 양태는 변경된 글리코실화 패턴, 구체적으로 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체에 비해 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 갖는 항체의 집단을 생성할 수 있는 포유동물 유선 상피 세포 또는 형질전환 동물에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 글리코실화된 항체는 임의의 검출가능한 수준의 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 갖지 않는다.

[0047] 항체 및 이의 항원 결합 단편

[0048] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 2개 이상의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단백질을 지칭할 수 있다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로서 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, 즉 CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로서 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, 즉 CL로 구성된다. VH 영역 및 VL 영역은 골격 영역(FR)으로서 지칭되는, 더 보존된 영역들 사이에 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로서 지칭되는 추가변 영역으로 더 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노 말단부터 카복시 말단까지 하기 순서로 정렬된 3개의 CDR들 및 4개의 FR들로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 일부 실시양태에서, 항원은 인간 표피 성장인자 수용체(EGFR)의 세포의 도메인이다. 항체의 불변 영역은 면역글로불린과, 면역 시스템의 다양한 세포들(예를 들면, 이펙터 세포) 및 고전적인 보체 시스템의 제1 성분(C1q)을 포함하는 숙주 조직 또는 인자의 결합을 매개할 수 있다. 성숙 기능성 항체 분자의 형성은 2개의 단백질들이 화학양론적 양으로 발현되고 적절한 배열로 자가조립할 때 달성될 수 있다.

[0049] 용어 "항체"는 그의 항원 결합 단편도 포괄하기 위한 것이다. 항체 및 항원 결합 단편을 제조하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있다(예를 들면, 문헌(Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (2nd Ed.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)); 문헌(Lewin, "Genes IV", Oxford University Press, New York, (1990)); 문헌(Roitt et al., "Immunology" (2nd Ed.), Gower Medical Publishing, London, New York (1989)); 및 국제 특허출원 공보 제WO2006/040153호, 제WO2006/122786호 및 제WO2003/002609호 참조). 본원에서 사용된 바와 같이, 항체의 "항원 결합 단편"은 항원, 예를 들면, EGFR의 세포의 도메인에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능이 전체 길이 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다는 것은 밝혀져 있다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예로는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인들로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편들을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인들로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인들로 구성된 Fv 단편; (v) VH 도메인으로 구성된 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)이 있다. 나아가, Fv 단편의 2개 도메인들, 즉 VL 및 VH는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 이들이 재조합 방법의 이용을 통해 VL 및 VH 영역들이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 쇠(단일 쇠 Fv(scFv)로서 공지되어 있음; 예를 들면, 문헌(Bird et al. (1988) Science 242:423-426) 및 문헌(Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883) 참조)로서 만들어질 수 있게 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다. 이러한 단일 쇠 항체도 용어 항체의 "항원 결합 부분" 내에 포괄되기 위한 것이다. 이들 항체 단편들은 본원에 참고로 도입되는 문헌(J. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp 98-118 (N.Y. Academic Press 1983))에 기재된 통상적인 절차, 예컨대, 단백질용해 단편화 절차뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 기법을 이용함으로써

수득된다. 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

- [0050] 일부 실시양태에서, 항체는 동종형(isotype) IgG, IgA 또는 IgD의 항체이다. 추가 실시양태에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD 및 IgE로 구성된 군으로부터 선택되거나, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgAsec, IgD 또는 IgE의 면역글로불린 불변 및/또는 가변 도메인을 갖는다. 다른 실시양태에서, 항체는 이중특이적 또는 다중특이적 항체이다. 대안적 실시양태에 따라, 본 개시내용의 항체는 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체의 형태로 존재하도록 변경될 수 있다. 용어 "이중특이적 항체"는 (a) 세포 표면 항원 및 (b) 이펙터 세포의 표면 상의 Fc 수용체와 결합하거나 상호작용하는, 2종의 상이한 결합 특이성을 갖는 임의의 물질, 예를 들면, 단백질, 펩티드, 또는 단백질 또는 펩티드 복합체를 포함하기 위한 것이다. 용어 "다중특이적 항체"는 (a) 세포 표면 항원, (b) 이펙터 세포의 표면 상의 Fc 수용체 및 (c) 하나 이상의 다른 성분과 결합하거나 상호작용하는, 2종 초과 상이한 결합 특이성을 갖는 임의의 물질, 예를 들면, 단백질, 펩티드, 또는 단백질 또는 펩티드 복합체를 포함하기 위한 것이다. 따라서, 본 개시내용은 세포 표면 항원 및 이펙터 세포 상의 Fc 수용체에 대해 유도된 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 사중특이적 항체 및 다른 다중특이적 항체를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 용어 "이중특이적 항체"는 다이바디(diabodies)도 포함한다. 다이바디는 VH 및 VL 도메인들이 단일 폴리펩티드 쇠 상에서 발현되지만, 동일한 쇠 상의 상이 2개 도메인들 사이에 쌍형성을 허용하기에는 너무 짧아 상이 도메인들 또는 다른 쇠의 상보적 도메인과 쌍을 형성하게 하여 2개의 항원 결합 부위를 생성하는 링커를 사용하는 2가 이중특이적 항체이다(예를 들면, 문헌(Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448) 및 문헌(Pojjak, R.J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123) 참조).
- [0051] 용어 "항체"는 상이한 유형의 항체, 예를 들면, 재조합 항체, 단일클론 항체, 인간화된 항체 또는 키메라 항체, 또는 이들의 혼합물도 포괄한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 항체는 재조합 항체이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조된, 발현된, 생성된 또는 단리된 항체, 예를 들면, 또 다른 종의 면역글로불린 유전자에 대한 형질전환 동물로부터 단리된 항체, 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용함으로써 발현된 항체, 재조합 조합적 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 또는 다른 DNA 서열로의 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조된, 발현된, 생성된 또는 단리된 항체를 포함하기 위한 것이다.
- [0053] 다른 실시양태에서, 항체는 키메라 항체 또는 인간화된 항체일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "키메라 항체"는 비-인간(예를 들면, 마우스, 래트, 토끼) 항체의 일부와 인간 항체의 일부를 겸비하는 항체를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간화된 항체"는 인간 골격 영역과 함께 모 항체로부터의 항원 결합 CDR들만을 보유하는 항체를 지칭한다(예를 들면, 문헌(Waldmann, 1991, Science 252:1657) 참조). 뮤린 항체의 결합 특이성을 보유하는 이러한 키메라 항체 또는 인간화된 항체는 본 개시내용에 따라 진단, 예방 또는 치료 적용을 위해 생체내로 투여될 때 감소된 면역원성을 가질 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 항체는 세특시맵이다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포주 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역들을 갖는 항체를 포함하기 위한 것이다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 생식세포주 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들면, 시험관내 무작위 또는 부위 특이적 돌연변이유발 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대, 마우스의 생식세포주로부터 유래된 CDR 서열이 인간 골격 서열 상으로 이식되어 있는 항체(본원에서 "인간화된 항체"로서 지칭됨)를 포함하기 위한 것은 아니다. 인간 항체는 마우스 시스템보다는 오히려 인간 면역 시스템의 일부를 보유하는 형질전환 마우스를 사용함으로써 생성된다. 완전 인간 단일클론 항체도 인간 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 좌위의 큰 부분에 대한 형질전환 마우스를 면역화시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,591,669호, 제5,598,369호, 제5,545,806호, 제5,545,807호 및 제6,150,584호, 및 이들에서 인용된 참고문헌(이들의 내용은 본원에 참고로 도입됨)을 참조한다. 이들 동물은 내생성(예를 들면, 뮤린) 항체의 생성에서 기능적 결실이 있도록 유전적으로 변경되어 있다. 동물은 이들 동물의 면역화가 관심있는 항원에 대한 완전 인간 항체의 생성을 유발하도록 인간 생식세포주 면역글로불린 유전자 좌위의 전부 또는 일부를 함유하도록 더 변경된다. 이들 마우스(예를 들면, 제노마우스(XenoMouse)(아브게닉스(Abgenix)), HuMAb 마우스(메다렉스(Medarex)/젠팜(GenPharm))의 면역화 후, 단일클론 항체는 표준 하이브리도마 기술에 따라 제조된다. 이들 단일클론 항체는 인간 면역글로불린 아미노산 서열을 가지므로 인간에게 투여될 때 인간 항-마우스 항체(HAMA) 반응을 일으키지

않을 것이다. 본원에서 제공된 항체들 중 임의의 항체처럼 인간 항체는 단일클론 항체일 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 항체는 전체 길이 항체이다. 일부 실시양태에서, 전체 길이 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열번호 1을 포함하고 경쇄는 서열번호 2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중쇄는 서열번호 1로 구성되고, 경쇄는 서열번호 2로 구성된다. 일부 실시양태에서, 항체는 세특시맵이다.

[0056] 일부 실시양태에서, 항체는 글리코실화된 항체이다. 글리코실화된 항체는 본원에 더 상세히 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 서열번호 1로 구성된 중쇄 및 서열번호 2로 구성된 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체는 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖는다. 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 글리코실화된 항체의 중쇄의 가변 영역에 위치한다. 한 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스는 서열번호 1에 나타난 중쇄의 위치 107에 위치한다(도 1a 및 도 1b에서 강조되어 있음).

[0057] *글리코실화*

[0058] 글리코실화는 치료 당단백질의 정확한 폴딩, 표적화, 생체활성 및 제거에 중요하다. 글리코실화는 천연 상태에서 다양한 최종 단백질 형태를 생성할 수 있는 번역 후 변경이다. 글리코실화 패턴은 상이한 동물들, 예를 들면, 마우스와 인간 사이에 상이하다. 탄수화물 구조에서의 일부 변경은 항체 기능, 내약성 또는 치료 효능에도 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 전술된 바와 같이, 일부 당 모이어티, 예컨대, gal-알파-1,3-gal은 인간에서 알레르기 반응을 야기할 수 있다.

[0059] 인간 및 고등 영장류를 제외한 대다수의 동물들이 N-연결된 당 상에 알파-1,3-gal을 도입한다. 예를 들면, 치료 단백질의 제조에 사용되는 CHO(중국 햄스터 난소) 세포주는 일부 부위에서 저수준의 알파-1,3-gal을 도입한다. 뿐만 아니라, 치료 항체 세특시맵의 제조에 사용되는 마우스 골수종 세포주도 알파-1,3-gal 모이어티를 도입한다.

[0060] 놀랍게도, 본원에 개시된 바와 같이, 형질전환 마우스 및 염소 둘다의 유선에서 생성된 재조합 세특시맵은 검출 가능한 gal-알파-1,3-gal을 갖지 않았다. 앞서서도 언급된 바와 같이, 이 결과는 적어도 마우스 골수종 세포에서 생성된 세특시맵(에르비투스[®])이 gal-알파-1,3-gal 당을 함유하는 것으로 공지되어 있기 때문에 놀라운 결과이다(Jun Qian, et al. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. Analytical Biochemistry 364 (2007) 8-18).

[0061] 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 글리코실화된 항체 및 글리코실화된 항체의 집단을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함하는 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단을 제공한다. 일부 실시양태에서, 더 높은 수준의 gal-알파-1,3-gal 모이어티의 생성을 초래하는 세포 배양은 비-유선 세포 배양이다. 본원에 기재된 바와 같이, "비-유선 세포 배양"은 사용된 세포가 유선 조직으로부터 유래되지 않은 세포인 세포 배양 시스템을 의미한다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 포유 동물 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 골수종 세포 배양이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 결여하는 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "gal-알파-1,3-gal 모이어티를 결여하는 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단"은 전체 항체 내에 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 함유하지 않는 항체 또는 항체의 집단, 또는 항체 내의 특정된 위치에서 검출가능한 gal-알파-1,3-gal을 갖지 않는 항체를 기술한다. gal-알파-1,3-gal을 검출하는 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있고 본원에도 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단은 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단은 세특시맵 항체이다.

[0063] 다른 양태에서, 본 개시내용은 변경된 글리코실화 패턴을 갖는 글리코실화된 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함하는 글리코실화된 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파

-1,3-갈락토스 모이어티는 글리코실화된 항체의 중쇄의 가변 영역에 위치한다. 한 실시양태에서, 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티는 서열번호 1에서 아미노산 위치 107에 위치한다. 일부 실시양태에서, 세포 배양은 비-유선 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 포유동물 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 비-유선 세포 배양은 마우스 골수종 세포 배양이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 결여하는 글리코실화된 항체를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함하는 글리코실화된 항체의 제조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세톡시압의 제조를 포함한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단은 세포 배양, 예를 들면, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단은 세포 배양, 예를 들면, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단보다 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함한다. 글리코실화 패턴, 예를 들면, gal-알파-1,3-gal 모이어티의 수는 당분야에서 공지된 많은 방법들, 예를 들면, 액체 크로마토그래피-질량 분광측정(LC/MS) 또는 탠덤(tandem) 질량 분광측정에 의해 확인될 수 있다. 예를 들면, 단백질 상의 탄수화물을 분석하는 방법은 미국 특허출원 공보 제2006/0057638호 및 제 2006/0127950호에 기재되어 있다. 단백질 상의 탄수화물을 분석하는 방법은 본원에 참고로 도입된다. 따라서, 항체 또는 항체의 집단에서 gal-알파-1,3-gal 모이어티의 양을 측정하고 또 다른 항체 또는 항체의 집단과 비교하여 다른 집단에 비해 한 집단에서 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티가 존재하는지를 확인할 수 있다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단의 조성물을 제공한다. 한 양태에서, 본 개시내용은

[0066] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0067] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0068] 를 포함하는 글리코실화된 항체의 집단을 포함하는 조성물을 제공하는데, 이때 상기 항체의 집단은 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 갖는다.

[0069] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0070] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0071] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0072] 를 포함하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물로서, 형질전환 염소의 유선에서 생성된 조성물을 제공한다.

[0073] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0074] (a) 서열번호 1을 포함하는 중쇄; 및

[0075] (b) 서열번호 2를 포함하는 경쇄

[0076] 를 포함하고 갈락토스-알파-1,3-갈락토스를 결여하는 단일클론 항체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0077] 전술된 항체 또는 항체의 집단의 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 임의의 추가 제한을 가질 수 있다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 조성물은 형질전환 비-인간 동물, 예를 들면, 염소의 유선에서 생성된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 유즙을 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체의 집단은 세포 배양, 예를 들면, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체보다 더 적은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 항체 또는 항체의 집단은 gal-알파-1,3-gal 모이어티를 결여한다.

[0078] 포유동물 유선 상피 세포 및 형질전환 동물

[0079] 한 양태에서, 본 개시내용은 글리코실화된 항체를 생성하는 포유동물 유선 상피 세포에 관한 것이다. 포유동물 유선 상피 세포에서 글리코실화된 항체를 제조하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 상기 제조는 세포 배양(즉, 시험관내 또는 생체외)에서의 제조에 의해 달성된다. 유선 조직으로부터 유래된 세포의 예로는 유선 상피 세포, 유방 상피 세포, 및 유선 종양 세포(예를 들면, 유선 암종 세포

포)가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 유선 조직으로부터 유래된 세포는 일차 세포, 불멸화된 세포 또는 형질 전환된 세포일 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 상기 제조는 형질전환 동물(즉, 생체내)에서의 제조에 의해 달성된다. 일부 실시양태에서, 포유동물 유선 상피 세포는 형질전환 동물 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 포유동물 유선 상피 세포는 형질 전환 동물, 예컨대, 마우스 또는 염소의 유즙에서 재조합 항체를 발현하도록 조작되어 있다. 이를 달성하기 위해, 재조합 단백질을 코딩하는 유전자(들)의 발현은 예를 들면, 염소 베타 카세인 조절 요소의 조절 하에서 달성될 수 있다. 마우스 및 염소 유즙 둘다에서의 재조합 단백질, 예를 들면, 항체의 발현은 이미 확립되어 있다 (예를 들면, 미국 특허출원 공보 제2008-0118501호 참조). 일부 실시양태에서, 발현은 유즙 단백질을 생성하는 개별 유관 상피 세포에 대해 최적화된다.

[0082] 재조합 항체를 생성할 수 있는 형질전환 동물은 당분야에서 공지된 방법에 따라 생성될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 제5,945,577호 및 미국 특허출원 공보 제2008-0118501호 참조). 형질전환 발현에 적합한 동물은 염소, 양, 들소, 낙타, 소, 돼지, 토끼, 버팔로, 말, 래트, 마우스 또는 라마를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 적합한 동물은 각각 소, 염소, 양 및 돼지(또는 돈(豚))의 다양한 종들을 의미하는 숫과 동물, 염소과 동물, 양과 동물 및 돼지와 동물도 포함한다. 적합한 동물은 유제류도 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유제류"는 양, 돼지, 염소, 소 및 말을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 발굽이 있는 전형적으로 초식성 네발짐승 포유동물이거나 이러한 포유동물을 의미한다. 적합한 동물은 착유 동물, 예컨대, 염소 및 소, 또는 마우스도 포함한다. 일부 실시양태에서, 형질전환 발현에 적합한 동물은 염소이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 형질전환 동물은 관심있는 구축물을 포함하는 일차 세포를 생성한 후 일차 세포 핵을 제핵된 난모세포 내로 핵 전달함으로써 생성된다. 관심있는 구축물을 포함하는 일차 세포는 관심있는 항체의 코딩 서열, 예를 들면, 세톡시맵의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 단일 구축물을 일차 세포에 주입하거나 이러한 단일 구축물로 일차 세포를 형질감염시킴으로써 생성되거나, 항체, 예를 들면, 세톡시맵의 중쇄 및 경쇄의 코딩 서열을 포함하는 별개의 구축물들로 일차 세포를 동시형질감염시키거나 이러한 별개의 구축물들을 일차 세포에 동시주입함으로써 생성된다. 그 다음, 이들 세포는 형질전환유전자(transgene) 카피 수, 형질전환유전자 구조 무결성 및 염색체 삽입 부위를 평가하기 위해 증폭되고 특징규명된다. 그 다음, 원하는 형질전환유전자 카피 수, 형질전환유전자 구조 무결성 및 염색체 삽입 부위를 갖는 세포는 형질전환 동물을 생성하기 위한 핵 전달에 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "핵 전달"은 핵이 공여자 세포로부터 제핵된 난모세포 내로 이식되는 클로닝 방법을 지칭한다.

[0084] 포유동물 유선 상피 세포에서 발현될 관심있는 항체에 대한 코딩 서열은 선택된 동물(예컨대, 인간, 소 또는 마우스)로부터 유래된 게놈 물질 또는 역방향-번역된 메신저 RNA의 라이브러리의 스크리닝에 의해 수득될 수 있거나, 서열 데이터베이스, 예컨대, NCBI 또는 진뱅크(Genbank)로부터 수득될 수 있거나, 당분야에서 공지된 방법, 예를 들면, 펩티드 맵핑을 이용하여 항체의 서열을 수득함으로써 수득될 수 있다. 서열은 적절한 플라스미드 벡터 내로 클로닝될 수 있고 이. 콜라이(*E. coli*)와 같은 적합한 숙주 유기체에서 증폭될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "벡터"는 상이한 유전적 환경들 사이의 수송 또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 원하는 서열이 제한 및 결합(ligation)에 의해 삽입될 수 있는 다수의 핵산들 중 임의의 핵산일 수 있다. RNA 벡터도 이용가능하지만, 벡터는 전형적으로 DNA로 구성된다. 벡터는 플라스미드 및 파지미드를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 클로닝 벡터는 숙주 세포에서 복제할 수 있고, 새로운 재조합 벡터가 숙주 세포에서 그의 복제 능력을 보유하도록 벡터가 확인가능한 방식으로 절단될 수 있고 원하는 DNA 서열이 결합될 수 있는 하나 이상의 엔도뉴클레아제(endonuclease) 제한 부위를 추가 특징으로 하는 벡터이다. 발현 벡터는 원하는 DNA 서열이 조절 서열에 작동가능하게 연결되고 RNA 전사체로서 발현될 수 있도록 제한 및 결합에 의해 삽입될 수 있는 벡터이다. 벡터는 벡터로 형질전환된 또는 형질감염된 세포와 벡터로 형질전환되지 않은 또는 형질감염되지 않은 세포의 식별에 사용되기에 적합한 하나 이상의 마커 서열을 추가로 함유할 수 있다. 마커는 예를 들면, 항생제 또는 다른 화합물에 대한 내성 또는 민감성을 증가시키거나 감소시키는 단백질을 코딩하는 유전자, 당분야에서 공지된 표준 분석에 의해 검출가능한 활성(예를 들면, β -갈락토시다제(galactosidase) 또는 알칼리성 포스파타제(phosphatase))을 갖는 효소를 코딩하는 유전자, 및 형질전환된 또는 형질감염된 세포, 숙주, 콜로니 또는 플라크의 표현형에 가지적으로 영향을 미치는 유전자를 포함한다.

[0085] 항체, 또는 관심있는 항체의 중쇄 및 경쇄의 코딩 서열은 코딩 서열이 형질전환 비-인간 포유동물의 유즙에서 발현될 수 있게 하는 조절 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 벡터의 증폭 후, DNA 구축물은 제한효소에 의해 분해될 수 있고, 벡터의 나머지로 부터 정제될 수 있고, 수정된 배아 내로 도입되어 형질전환 동물을 생성할

수 있다. 형질전환 동물은 그의 게놈 내로 삽입된 원하는 형질전환 단백질을 가질 것이다.

[0086] 형질전환 동물의 유증으로의 생성을 유도하기에 적합한 DNA 서열은 천연 유래의 유증 단백질로부터 유래된 5' 프로모터 영역을 보유할 수 있다. 이 프로모터는 결과적으로 호르몬 및 조직 특이적 인자의 조절 하에 있고 유증 분비 유전 조직에서 가장 활성화적이다. 일부 실시양태에서, 사용된 프로모터는 유증 특이적 프로모터이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유증 특이적 프로모터"는 단백질을 유증 내로 분비하는 세포(예를 들면, 유선 상피 세포)에서 유전자의 발현을 천연적으로 유도하는 프로모터이고, 예를 들면, 카세인 프로모터, 예를 들면, 알파 카세인 프로모터(예를 들면, 알파 S-1 카세인 프로모터 및 알파 S-2 카세인 프로모터), 베타 카세인 프로모터(예를 들면, 염소 베타 카세인 유전자 프로모터(DiTullio, BIOTECHNOLOGY 10:74-77, 1992)), 감마 카세인 프로모터, 카파 카세인 프로모터, 유장 산성 단백질(WAP) 프로모터(Gorton et al., BIOTECHNOLOGY 5: 1183-1187, 1987), 베타 락토글로블린 프로모터(Clark et al., BIOTECHNOLOGY 7: 487-492, 1989) 및 알파 락탈부민 프로모터(Soulier et al., FEBS LETTS. 297:13, 1992)를 포함한다. 유전 조직에서 특이적으로 활성화되는 프로모터, 예를 들면, 마우스 유선 종양 바이러스(MMTV)의 긴 말단 반복부(LTR) 프로모터도 이 정의에 포함된다. 일부 실시양태에서, 프로모터는 염소과 동물 베타 카세인 프로모터이다.

[0087] 프로모터는 형질전환 단백질이 유선 상피를 횡단하여 유증 내로 분비되도록 유도하는 단백질 리더 서열의 생성을 유도하는 DNA 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 코딩 서열 및 조절 서열(예를 들면, 프로모터)은 이들이 코딩 서열의 발현 또는 전사를 조절 서열의 영향 또는 조절 하에 놓이게 하는 방식으로 연결되어 있을 때 "작동가능하게 결합되어" 있거나 "작동가능하게 연결되어" 있다고 주장된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "리더 서열" 또는 "신호 서열"은 단백질을 분비 신호를 코딩하고 형질전환 단백질을 코딩하는 다운스트림 핵산 분자에 작동가능하게 연결되어 있을 때 분비를 유도하는 핵산 서열이다. 리더 서열은 천연 인간 리더 서열 또는 인위적으로 유도된 리더일 수 있거나, 형질전환유전자 코딩 서열의 전사를 유도하는 데에 사용된 프로모터와 동일한 유전자로부터, 또는 세포, 예컨대, 포유동물 유선 상피 세포로부터 정상적으로 분비되는 또 다른 단백질로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 천연적으로 분비되는 유증 단백질로부터 유래될 수 있는 3' 서열이 mRNA의 안정성을 개선하기 위해 추가될 수 있다.

[0088] 일부 실시양태에서, 핵 전달에 의한 형질전환 염소의 생성에 사용될 (예를 들면, 세척시뮬 항체를 코딩하는) 구축물을 함유하는 일차 세포주를 생성하기 위해, 중쇄 및 경쇄 구축물이 일차 염소 피부 상피 세포 내로 형질감염될 수 있고, 이 세포는 형질전환유전자 카피 수, 형질전환유전자 구조 무결성 및 염색체 삽입 부위를 평가하기 위해 증폭되고 전체적으로 특징규명된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "핵 전달"은 핵이 공여자 세포로부터 제핵된 난모세포 내로 이식되는 클로닝 방법을 지칭한다.

[0089] 클로닝은 관심있는 항체 또는 다른 유전자 구축물을 각각 생성할 수 있는 다수의 형질전환 동물들을 생성할 것이다. 생성 방법은 클로닝된 동물, 및 이 동물의 자손의 사용을 포함한다. 클로닝은 태아의 핵 전달, 핵 전달, 조직 및 장기 이식, 및 키메라 자손의 생성도 포괄한다. 클로닝 과정의 한 단계는 관심있는 형질전환유전자를 함유하는 세포, 예를 들면, 일차 세포의 게놈을 제핵된 난모세포 내로 전달하는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "형질전환유전자"는 인위적으로 세포 또는 이의 조상세포 내로 삽입되고 그 세포로부터 발생하는 동물의 게놈의 일부가 되는 핵산 분자의 임의의 조각을 지칭한다. 이러한 형질전환유전자는 형질전환 동물에 대한 부분적 또는 전체적 외생성(즉, 외래) 유전자인 유전자를 포함할 수 있거나, 상기 동물의 내생 유전자에 대한 동일성을 갖는 유전자를 나타낼 수 있다. 난모세포에 대한 적합한 포유동물 공급원은 염소, 양, 소, 돼지, 토끼, 기니 피그, 마우스, 햄스터, 래트, 비-인간 영장류 등을 포함한다. 바람직하게는, 난모세포는 유제류, 가장 바람직하게는 염소 또는 소로부터 수득된다. 난모세포의 단리 방법은 당분야에서 잘 공지되어 있다. 본질적으로, 상기 방법은 포유동물, 예를 들면, 염소의 난소 또는 생식관으로부터 난모세포를 단리하는 단계를 포함한다. 용이하게 입수가능한 유제류 난모세포 공급원은 호르몬에 의해 유도된 암컷 동물이다. 유전적 조작, 핵 전달 및 클로닝과 같은 기법의 성공적인 사용을 위해, 난모세포는 바람직하게는 이들 세포가 핵 전달을 위한 수용자 세포로서 사용될 수 있기 전, 및 이들이 정자 세포에 의해 수정되어 배아로 발생하기 전에 생체내에서 성숙될 수 있다. 생체내에서 성숙된 중기 II 난모세포는 핵 전달 기법에서 성공적으로 사용되고 있다. 본질적으로, 성숙 중기 II 난모세포는 발정기의 시작 후 또는 인간 융모막 성선자극호르몬(hCG) 또는 유사한 호르몬의 주입 후 수시간 이내에 과배란되지 않은 또는 과배란된 동물로부터 수술에 의해 채취된다.

[0090] 따라서, 한 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 항체 또는 조성물을 생성하는 유선 상피 세포를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 서열번호 3을 포함하는 핵산 및 서열번호 4를 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 3을 포함하는 핵산과 서열번호 4를 포함하는 핵산은 연결된다. "연결된"은 핵산이 예를 들면, 동일한 벡터 내에서 또는 거의 동일한 게놈 위치 내에서 물리적으로 연결된다는 것을 의미하기 위해 본원

에서 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 유전 상피 세포는 형질전환 비-인간 포유동물 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 형질전환 비-인간 포유동물은 염소이다.

[0091] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 형질전환 항체, 및 이의 변이체 및 단편을 제조하는 방법으로서, 형질전환 비-인간 포유동물의 유즙에서 핵산 구축물에 의해 코딩된 형질전환 항체를 발현시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체를 제조하는 방법은

[0092] (a) 세특시맵 항체를 코딩하는 형질전환유전자 DNA 구축물로 비-인간 포유동물 세포를 형질감염시키는 단계;

[0093] (b) 상기 세특시맵 형질전환유전자 DNA 구축물이 세포의 계놈 내로 삽입되어 있는 세포를 선택하는 단계; 및

[0094] (c) 제1 핵 전달 절차를 수행하여 세특시맵 항체에 대한 이형접합성을 갖고 이 항체를 그의 유즙에서 발현할 수 있는 비-인간 형질전환 포유동물을 생성하는 단계

[0095] 를 포함한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 형질전환유전자 DNA 구축물은 서열번호 3 및/또는 서열번호 4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-인간 형질전환 포유동물은 염소이다.

[0097] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0098] (a) 세특시맵 항체를 발현하도록 조작된 비-인간 형질전환 포유동물을 제공하는 단계;

[0099] (b) 비-인간 형질전환 포유동물의 유즙에서 세특시맵 항체를 발현시키는 단계; 및

[0100] (c) 유즙에서 발현된 세특시맵 항체를 단리하는 단계

[0101] 를 포함하는 방법을 제공한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 세특시맵 항체는 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함한다. 유전에서 발현된 제조합 단백질의 양 및 질을 예측하는 데에 사용되는 수단들 중 하나는 유즙 분비의 유도이다 (Ebert KM, 1994). 유도된 유즙 분비는 적어도 1년 후인 임신으로부터 비롯된 첫 번째 자연 유즙 분비보다 오히려 형질전환 생성의 초기 단계부터 단백질의 발현 및 분석을 가능하게 한다. 유즙 분비의 유도는 호르몬에 의해 또는 수동적으로 수행될 수 있다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 글리코실화된 항체의 조성물은 유즙을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법은 형질전환 동물의 유즙으로부터 항체의 집단을 단리하는 단계를 포함한다. 형질전환 동물의 유즙으로부터 항체를 단리하는 방법은 당분야에서 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌(Pollock et al., Journal of Immunological Methods, Volume 231, Issues 1-2, 10 December 1999, Pages 147-157)에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법은 원하는 양의 gal-알파-1,3-gal를 갖는 글리코실화된 항체를 정제하는 단계를 포함한다.

[0104] 약학 조성물, 용량 및 투여

[0105] 한 양태에서, 본 개시내용은 소정량의 관심있는 항체 또는 이 항체의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 비히클, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0106] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체가 갖거나 가질 위험이 있는 질환의 치료에 효과적인 양으로 제공된 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물, 예를 들면, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양, 염소 또는 영장류이다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 EGFR을 발현하는 암세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 야생형 KRAS 유전자를 갖는 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부암이다. 일부 실시양태에서, 두경부암은 편평세포암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 대장암이다. 일부 실시양태에서, 대장암은 전이성 대장암이다.

[0107] 일부 방법들은 공지된 암 약제 또는 요법, 예를 들면, 화학치료제, 면역치료제, 암 백신, 호르몬 요법, 생물학적 반응 변형제, 수술 절차 또는 방사선 요법과의 조합 요법을 고려한다. 본 개시내용의 항체 또는 조성물의 투여 및 또 다른 약제 또는 요법의 투여는 동시에 일어날 수 있거나 동시에 일어나지 않을 수 있다는 것을 이해해야 한다. 한 실시양태에서, 조합 요법은 방사선 요법과 함께 본원에서 제공된 항체 및 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0108] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 추가 암 약제를 추가로 투여받는다. 한 실시양태에서, 추가 암 약제는 화학치료제이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 플루오로우라실(5-플루오로우라실 또는 5-FU로서도 지칭됨)이다. 일부 실시양태에서, 화학치료제는 이리노테칸이다. 일부 실시양태에서, 조합 요법은
- [0109] (a) 본 개시내용의 항체 또는 약학 조성물(예를 들면, 세톡시맵);
- [0110] (b) 류코보린 칼슘;
- [0111] (c) 플루오로우라실; 및
- [0112] (d) 이리노테칸 하이드로클로라이드
- [0113] 를 포함한다. (b), (c) 및 (d)의 조합은 당분야에서 FOLFIRI로서 지칭된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 본 개시내용의 항체 또는 약학 조성물 및 FOLFIRI를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 본원에서 제공된 치료 유효량의 항체를, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 수반하는 실시양태에 따라, "치료 유효량" 또는 "치료에 효과적인 양"은 질환 상태를 억제하거나 역전시키기 위해(예를 들면, 암 성장을 감소시키거나 억제하기 위해) 필요한 항체 또는 조성물의 양을 의미한다. 치료 유효량의 결정은 구체적으로 약제의 독성 및 효능과 같은 인자에 의존한다. 이들 인자는 다른 인자, 예컨대, 효능, 상대적 생체이용가능성, 환자 체중, 불리한 부작용의 중증도 및 바람직한 투여 방식에 따라 상이할 것이다. 독성은 당분야에서 잘 공지된 방법을 이용함으로써 측정될 수 있다. 효능은 동일한 지침을 이용함으로써 측정될 수 있다. 예를 들면, 효능은 표적 조직, 예를 들면, 종양의 질량의 감소에 의해 측정될 수 있다. 따라서, 약학적 유효량은 임상적 의미에 독성학적으로 용인될 수 있되 효과적인 것으로 간주되는 양이다.
- [0115] 용량은 투여 방식에 따라 원하는 국소 또는 전신 약물 수준을 달성하도록 적절하게 조절될 수 있다. 대상체에서의 반응이 이러한 용량에서 불충분한 경우, 환자 내약성이 허용하는 정도까지 훨씬 더 높은 용량(또는 상이한 더 국소화된 전달 경로에 의한 효과적인 더 높은 용량)이 사용될 수 있다. 항체의 적절한 전신 수준을 달성하기 위해 1일 당 다회 용량이 예상된다. 적절한 전신 수준은 예를 들면, 환자의 약물 피크 또는 지속된 혈장 수준의 측정에 의해 결정될 수 있다. "용량" 및 "복용량"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 항체 또는 약학 조성물의 양은 주 당 50 내지 500 mg/m², 100 내지 400 mg/m², 또는 200 내지 300 mg/m²이다. 한 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 항체 또는 약학 조성물의 양은 주 당 250 mg/m²이다. 일부 실시양태에서, 400 mg/m²의 초기 용량이 제1주에서 대상체에게 투여된 후, 250 mg/m²이 후속 주에서 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여 속도는 10 mg/분 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여되는 항체 또는 약학 조성물의 투여는 또 다른 치료제, 예를 들면, 5-FU 또는 FOLFIRI를 사용한 치료의 적어도 1시간 전에 일어난다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 또는 약학 조성물의 투여 전에 예비치료가 투여된다. 한 실시양태에서, 예비치료는 H₁ 길항제의 투여이다. 한 실시양태에서, H₁ 길항제는 디펜하이드라민(diphenhydramine)이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 제공된 조성물은 생체내 적용을 위해 사용된다. 의도된 생체내 투여 방식에 따라, 사용된 조성물은 고체, 반고체 또는 액체의 제형, 예를 들면, 정제, 환제, 산제, 캡슐제, 겔, 연고, 액체, 현탁액 등으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 정확한 용량의 단회 투여에 적합한 유닛 제형으로 투여된다. 원하는 제제에 따라, 조성물은 동물 또는 인간에게 투여될 약학 조성물을 제제화하기 위해 통상적으로 사용되는 수계 비히클로서 정의되는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제도 포함할 수 있다. 희석제는 관심있는 인간 재조합 단백질의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않도록 선택된다. 이러한 희석제의 예는 증류수, 생리식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액 및 헵크 용액이다. 상기 희석제는 관심있는 동결건조된 재조합 단백질을 재구성하는 데에 사용될 수 있다. 추가로, 약학 조성물은 다른 의약, 약제, 담체, 보조제, 무독성 비-치료 비-면역원성 안정화제 등도 포함할 수 있다. 이러한 희석제 또는 담체의 유효량은 성분의 가용성, 생물학적 활성 등의 관점에서 약학적으로 허용가능한 제제를 수득하는 데에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 조성물은 멸균 상태로 존재한다.
- [0118] 생체내 치료 동안 투여는 경구, 비경구, 근육내, 코내, 설하, 기관내, 흡입, 눈, 질 및 직장을 포함하는 임의의 수의 경로에 의한 투여일 수 있다. 피막내, 정맥내 및 복강내 투여 경로도 이용될 수 있다. 당업자는 투여 경로가 치료될 장애에 따라 달라진다는 것을 인식한다. 예를 들면, 본원의 조성물 또는 항체는 경구, 비경구 또는 국소 투여, 및 항암 치료, 예를 들면, 두경부암 또는 대장암을 위한 다른 전신 형태를 통해 대상체에게 투여될

수 있다. 한 실시양태에서, 본원의 조성물 또는 항체는 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0119] 화합물은 이를 전신적으로 전달하는 것이 바람직할 때 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 방부제가 첨가된 유닛 제형, 예를 들면, 앰플 또는 다회 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수 있고, 제제화제, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0120] 비경구 투여용 약학 제제는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가로, 활성 화합물의 현탁액이 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방유, 예컨대, 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의적으로, 현탁액은 적합한 안정화제, 또는 화합물의 가용성을 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 물질도 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 화합물은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열원 무함유 물로 재구성될 산제 형태로 존재할 수 있다.

[0121] 경구 투여의 경우, 약학 조성물은 예를 들면, 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대, 결합제(예를 들면, 미리 젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예를 들면, 락토스, 미세결정성 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들면, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤화제(예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트)를 사용함으로써 통상적인 수단에 의해 제조된 정제 또는 캡슐제의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당분야에서 잘 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 예를 들면, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성될 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대, 현탁제(예를 들면, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들면, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들면, 아몬드유, 유성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분획화된 식물유); 및 방부제(예를 들면, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용함으로써 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 상기 제제는 적절한 경우 완충제 염, 풍미제, 착색제 및 감미제도 함유할 수 있다. 성분 또는 성분들은 항체의 경구 전달이 효과적이라도 화학적으로 변경될 수 있다. 일반적으로, 예상되는 화학적 변경은 하나 이상의 분자를 항체에 부착시키는 것인데, 이때 상기 분자는 (a) 단백질용해의 억제; 및 (b) 위 또는 장으로부터 혈류 내로의 흡수를 허용한다. 항체의 전체 안정성의 증가 및 체내 순환 시간의 증가도 요구된다. 이러한 분자의 예로는 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸 셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리프롤린이 있다(Abuchowski and Davis, 1981, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" In: Enzymes as Drugs, Hoenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, NY, pp. 367-383; Newmark, et al., 1982, J. Appl. Biochem. 4:185-189). 사용될 수 있는 다른 중합체는 폴리-1,3-디옥솔란 및 폴리-1,3,6-티옥소칸이다. 상기 표시된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜 분자가 약학 사용에 바람직하다. 경구 조성물의 경우, 방출 위치는 위, 소장(십이지장, 공장 또는 회장), 또는 대장일 수 있다. 당업자는 위에서 용해되지 않을 것이지만 십이지장 또는 장내의 다른 부위에서 물질을 방출시킬 제제를 이용할 수 있다. 바람직하게는, 방출은 항체의 보호에 의해, 또는 위 이외의 환경, 예컨대, 장에서의 생물학적 활성 물질의 방출에 의해 위 환경의 유해한 효과를 피할 것이다.

[0122] 협측 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0123] 흡입에 의한 투여의 경우, 본 개시내용에 따라 사용될 화합물은 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체의 사용을 통해 가압된 팩 또는 분사기로부터 에어로졸 분무 제제의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 용량 유닛은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 화합물과 적합한 산제 기체, 예컨대, 락토스 또는 전분의 산제 혼합물을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용될 예를 들면, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화될 수 있다.

[0124] 폐 전달도 본원에서 예상된다. 조성물은 흡입하는 동안 포유동물의 폐로 전달될 수 있고 폐 상피 내층(lining)을 횡단하여 혈류로 들어갈 수 있다. 분사기, 계량된 용량 흡입기 및 산제 흡입기(이들 모두 당업자에게 익숙함)를 포함하나 이들로 한정되지 않는, 치료 제품의 폐 전달을 위해 디자인된 매우 다양한 기계 장치들이 본 개시내용의 실시예에 사용될 것으로 예상된다.

[0125] 본 개시내용의 약학 조성물의 코 전달도 예상된다. 코 전달은 치료 제품이 코에 투여된 후 폐에서의 상기 제품

의 침착을 필요로 하지 않으면서 본 개시내용의 약학 조성물이 혈류 내로 직접 통과할 수 있게 한다. 코 전달용 제제는 텍스트란 또는 사이클로텍스트란을 갖는 제제를 포함한다.

[0126] 화합물은 예를 들면, 통상적인 좌제 기제, 예컨대, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 직장 또는 질 조성물, 예컨대, 좌제 또는 체류 관장제로 제제화될 수도 있다.

[0127] 약학 조성물은 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제도 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜이 있으나 이들로 한정되지 않는다.

[0128] 적합한 액체 또는 고체 약학 제형은 예를 들면, 흡입용 수성 또는 식염수 용액, 마이크로캡슐화된 상태, 엔코클리에이트화된(encochleated) 상태, 미시적 금 입자 상에 코팅된 상태, 리포솜에 함유된 상태, 연무화된 상태, 에어로졸, 피부 내로 이식될 펠렛, 또는 피부 내에 긁힌 자국을 만들 날카로운 물체 상에 건조된 상태로 존재한다. 약학 조성물은 과립제, 산제, 정제, 코팅된 정제, (마이크로)캡슐제, 좌제, 시럽, 유화액, 현탁액, 크림, 점적제, 또는 활성 화합물의 방출을 지연시키는 제제도 포함하고, 이때 이들의 제조에서 부형제 및 첨가제 및/또는 보조제, 예컨대, 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤제, 유희제, 풍미제, 감미제 또는 가용화제가 전술된 바와 같이 통상적으로 사용된다. 약학 조성물은 다양한 약물 전달 시스템들에서 사용되기에 적합하다. 약물 전달 방법의 간단한 검토를 위해서는 본원에 참고로 도입되는 문헌(Langer, Science 249:1527-1533, 1990)을 참조한다.

[0129] 항체 및 임의적으로 다른 치료제는 그 자체로(순수한 상태로), 또는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 투여될 수 있다. 의약에서 사용될 때, 염은 약학적으로 허용가능해야 하지만, 약학적으로 허용가능하지 않은 염이 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조에 편리하게 사용될 수 있다. 이러한 염은 하기 산들로부터 제조된 염들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다: 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 살리실산, p-톨루엔 설폰산, 주석산, 구연산, 메탄 설폰산, 포름산, 말론산, 석신산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠 설폰산. 또한, 이러한 염은 알칼리성 금속 또는 알칼리성 토류 염, 예컨대, 카복실산 기의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염으로서 제조될 수 있다.

[0130] 적합한 완충제는 아세트산 및 염(1 내지 2 중량/부피%); 구연산 및 염(1 내지 3 중량/부피%); 붕산 및 염(0.5 내지 2.5 중량/부피%); 및 인산 및 염(0.8 내지 2 중량/부피%)을 포함한다. 적합한 방부제는 염화벤즈알코늄(0.003 내지 0.03 중량/부피%); 클로로부탄올(0.3 내지 0.9 중량/부피%); 파라벤(0.01 내지 0.25 중량/부피%); 및 티메로살(0.004 내지 0.02 중량/부피%)을 포함한다.

[0131] 본 개시내용의 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 내에 포함된 유효량의 항체 및 임의적으로 치료제를 함유한다. 용어 약학적으로 허용가능한 담체는 인간 또는 다른 척추동물에게 투여되기에 적합한 하나 이상의 사용가능한 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 담체는 적용을 용이하게 하기 위해 활성 성분과 조합되는 천연 또는 합성 유기 또는 무기 성분을 의미한다. 또한, 약학 조성물의 성분들은 원하는 약학적 효능을 실질적으로 손상시킬 상호작용이 존재하지 않는 방식으로 본 개시내용의 화합물과 혼합될 수 있고 서로 혼합될 수 있다.

[0132] 구체적으로 항체를 포함하나 이것으로 한정되지 않는 치료제(들)는 입자 내에 제공될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 입자는 전체적으로 또는 부분적으로 항체, 또는 항체와 함께 투여된 다른 치료제로 구성될 수 있는 나노입자 또는 마이크로입자(또는 일부 경우 더 큰 입자)를 포함한다. 입자는 치료제(들) 이외에 부식성, 비-부식성, 생체분해성 또는 비-생체분해성 물질, 또는 이의 조합을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 약학 및 의약 분야에서 관용적으로 사용되는 물질들 중 임의의 물질을 포함할 수 있다. 입자는 용액 또는 반고체 상태로 항체를 함유하는 마이크로캡슐일 수 있다. 입자는 사실상 임의의 형태의 입자일 수 있다.

[0133] 제조 방법

[0134] 본 개시내용의 한 양태는 글리코실화된 항체 또는 글리코실화된 항체의 집단을 제조하는 방법으로서, 형질전환 비-인간 포유동물의 유즙에서 핵산 구축물에 의해 코딩된 글리코실화된 항체를 발현시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 포유동물 유선 상피 세포는 그의 유즙에서 상기 항체를 발현하도록 조작된 비-인간 포유동물의 유선 상피 세포이다. 또 다른 실시양태에서, 포유동물 유선 상피 세포는 배양물 중의 포유동물 유선 상피 세포이다.

[0135] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은

[0136] (a) 항체를 발현하도록 조작된 비-인간 형질전환 포유동물을 제공하는 단계;

[0137] (b) 비-인간 형질전환 포유동물의 유즙에서 항체를 발현시키는 단계;

[0138] (c) 유즙에서 발현된 항체를 단리하는 단계; 및

[0139] (d) 단리된 항체 상의 gal-알파-1,3-gal 모이어티의 존재를 검출하는 단계

[0140] 를 포함한다.

[0141] 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 생성된 글리코실화된 항체의 집단이 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단보다 더 적은 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티를 포함하도록 유선 상피 세포에서 글리코실화된 항체의 집단을 생성하는 단계를 포함하고, 이때 상기 글리코실화된 항체는 서열번호 1을 포함하는 중쇄 및 서열번호 2를 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 시험관내에서 수행된다. 다른 실시양태에서, 이 방법은 생체내에서, 예를 들면, 형질전환 염소의 유선에서 수행된다.

[0142] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유즙 분비를 유도하는 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 추가 단리 및/또는 정제 단계를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 수득된 항체의 글리코실화 패턴을 세포 배양, 예를 들면, 비-유선 세포 배양으로 생성된 항체와 비교하는 단계를 추가로 포함한다. 추가 실시양태에서, 상기 방법은 수득된 항체의 글리코실화 패턴을 비-유선 상피 세포에 의해 생성된 항체와 비교하는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 세포는 세포 배양의 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 글리코실화 패턴은 gal-알파-1,3-gal 패턴, 예를 들면, 항체 또는 항체의 집단에 존재하는 gal-알파-1,3-gal 모이어티의 양이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수를 세포 배양, 예를 들면, 비-유선 세포 배양으로 생성된 글리코실화된 항체의 집단에 존재하는 갈락토스-알파-1,3-갈락토스 모이어티의 수와 비교하는 단계를 추가로 포함한다. 항체의 글리코실화 패턴을 평가하는 실험 기법은 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 공지된 실험 기법들 또는 본원, 예를 들면, 하기 실시예에서 제공된 실험 기법들 중 임의의 실험 기법일 수 있다. 이러한 방법은 예를 들면, 액체 크로마토그래피 질량 분광측정, 탠덤 질량 분광측정 및 웨스턴 블롯 분석을 포함한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 항체는 본원에서 제공된 바와 같이 생성된 형질전환 동물의 유즙, 또는 상기 형질전환 동물의 자손으로부터 항체를 채취함으로써 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 형질전환 포유동물에 의해 생성된 항체는 생성된 유즙 ℓ 당 1 g 이상의 수준으로 생성된다.

[0144] 본원에서 달리 정의되어 있지 않은 한, 본 개시내용과 관련하여 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 당분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 추가로, 문맥이 달리 요구하지 않은 한, 단수형 용어는 복수형을 포함할 것이고 복수형 용어는 단수형을 포함할 것이다. 본 개시내용의 방법 및 기법은 일반적으로 당분야에서 잘 공지된 통상적인 방법에 따라 수행된다. 일반적으로, 본원에 기재된 생화학, 효소학, 분자 및 세포 생물학, 미생물학, 유전학, 및 단백질 및 핵산 화학 및 혼성화와 관련하여 사용된 명명법 및 이들의 기법은 당분야에서 잘 공지되어 있고 통상적으로 이용되는 명명법 및 기법이다. 달리 표시되어 있지 않은 한, 본 개시내용의 방법 및 기법은 일반적으로 당분야에서 잘 공지되어 있고 본 명세서 전체에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반적인 참고문헌들 및 더 구체적인 참고문헌들에 기재되어 있는 통상적인 방법에 따라 수행된다.

[0145] 본 개시내용은 결코 추가 한정으로서 간주되어서는 안 되는 하기 실시예에 의해 더 예시된다. 본원 전체에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌들(논문 참고문헌, 발행된 특허, 공개된 특허출원, 및 동시계류 특허출원을 포함함)의 전체 내용은 본원에 명백히 참고로 도입된다.

[0146] **실시예**

[0147] **방법**

표 1

서열목록

서열번호	설명
1	세톡시맵의 중쇄 아미노산 서열
2	세톡시맵의 경쇄 아미노산 서열
3	세톡시맵의 중쇄 뉴클레오티드 서열
4	세톡시맵의 경쇄 뉴클레오티드 서열
5	Bc2553
6	Bc2554
7	Bc2584

[0148]

[0149]

세톡시맵을 코딩하는 유전자

[0150]

세톡시맵/에르비투스[®]의 아미노산 서열은 문헌(Charlotte Magdelaine-Beuzelin, et al., Critical Reviews in Oncology/Hematology 64 (2007) 210-225)에 공개되었고 상업적으로 생성된 에르비투스[®]의 서열의 확인을 위한 기준으로서 사용되었다.

[0151]

펩티드 맵

[0152]

상업적으로 생성된 세톡시맵인 에르비투스[®]를 중쇄 및 경쇄의 펩티드 맵의 생성을 통해 분석하였고 공개된 아미노산 서열을 확인하였다. 상기 펩티드 맵은 트립신 및 Asp-N 분해에 이어서 HPLC 및 질량 분광측정 분석을 통해 생성되었다. 그 다음, 상업적으로 생성된 세톡시맵의 아미노산 서열을 사용하여 형질전환 동물의 유즙에서 세톡시맵을 발현할 DNA 발현 서열을 디자인하였다.

[0153]

베타 카세인 발현 구축물

[0154]

세톡시맵 중쇄 및 경쇄의 DNA 서열을 소 시스템에서 발현되도록 최적화하였다(서열번호 3(중쇄) 및 서열번호 4(경쇄)). 본원에 기재된 모든 구축물들은 최적화된 서열을 함유한다.

[0155]

본원에서 사용된 구축물은 세톡시맵의 코딩 서열, 코작(Kozak) 컨센서스 서열뿐만 아니라 베타 카세인 발현 벡터 내로의 클로닝을 용이하게 하기 위한 플랭킹 XhoI 부위도 포함한다. 이 프로젝트를 위해 사용된 발현 벡터는 Bc450, Bc451, Bc800 및 Bc350(이들 모두 Amp^R 및 Kan^R 둘다를 부여하는 수퍼코스(supercos) 배경 내에 존재함)이다.

[0156]

플라스미드 Bc2553(도 5a 내지 도 5b)은 수퍼코스 골격 내에 닭 베타 글로빈 격리자(insulator) 서열, 6.2 kb의 5' 베타 카세인 서열, XhoI 클로닝 부위 및 7.1 kb의 3' 베타 카세인 플랭킹 서열을 포함하는 발현 벡터 Bc450 내에 세톡시맵 경쇄 뉴클레오티드 서열(서열번호 4)을 함유한다. 수퍼코스 벡터는 플랭킹 SalI 부위를 사용함으로써 제거될 수 있다.

[0157]

플라스미드 Bc2554(도 6a 내지 도 6b)는 수퍼코스 골격 내에 동일한 닭 베타 글로빈 격리자 서열, 6.2 kb의 5' 베타 카세인 서열, XhoI 클로닝 부위 및 7.1 kb의 3' 베타 카세인 플랭킹 서열을 포함하고 추가 닭 베타 글로빈 격리자 서열에 의해 플랭킹된 Neo^R 마커가 추가된 발현 벡터 Bc800 내에 세톡시맵 중쇄 뉴클레오티드 서열(서열번호 3)을 함유한다. 수퍼코스 벡터는 양 말단에 존재하는 NotI 부위를 사용함으로써 제거되었다.

[0158]

DNA의 3개 조각들을 결합시켜 플라스미드 Bc2584(도 7a 내지 도 7b)를 생성하였다. 제1 조각은 다운스트림 SalI 부위가 NotI으로 교체되었다는 점을 제외하고 전술된 Bc450과 동일한 Bc350 내로 중쇄 코딩 서열을 삽입함으로써 제조되었다. 격리자, 베타 카세인 및 중쇄 서열을 함유하는 이 단편(SalI부터 NotI까지)을, 푸로마이신 내성 유전자, 및 플랭킹 SalI 부위를 갖는 수퍼코스 단편을 함유하는 pGL71의 단편(SalI부터 NotI까지)에 결합시켰다.

[0159]

형질전환 마우스의 생성

[0160] 세톡시맵의 중쇄 및 경쇄를 보유하는 베타 카세인 구축물들(서열번호 6 및 서열번호 5; 각각 BC2554 및 BC2553)은 표준 전핵 마이크로주입 기술을 이용하여 형질전환 마우스를 생성하는 데에 사용되었다. NotI로 절단하여 슈퍼코스 골격을 방출시키고 베타 카세인 중쇄 주입 단편을 전기용출함으로써 BC2554 HC Neo로부터 중쇄에 대한 주입 단편을 단리하였다. 마찬가지로, SalI로 분해한 후 주입 단편을 전기용출함으로써 베타 카세인 경쇄 단편으로부터 슈퍼코스를 제거하였다.

[0161] *형질전환 염소의 생성*

[0162] 형질전환 염소를 체세포 핵 전달(SCNT) 또는 클로닝으로 생성하였다. 원하는 형질전환유전자를 갖는 세포 배양물을 선택하기 위해 선택 마커를 베타 카세인 발현 구축물에 추가하였다. 푸로마이신 내성 유전자를 베타 카세인 중쇄에 결합시켜 BC2584 HC puro(서열번호 7; 도 7a 내지 도 7b1)를 생성함으로써 상기 마커를 추가하였다. DNA 구축물을 사용하여 일차 암컷 섬유모세포를 형질감염시켰다. 선택 후, 중쇄 구축물 및 경쇄 구축물 둘다가 삽입되었다는 것을 확인하기 위해 클론을 특징구명하였다. SCNT를 수행하고 2마리의 암컷 염소들을 G100 세포주로부터 생성하였다. 이들 2마리의 염소 #1 및 #2의 유즙에서 세톡시맵을 생성하기 위해 이들 염소들을 유즙을 분비하도록 유도하였다.

[0163] *LC/MS*

[0164] 염소 #1 및 #2로부터 정제된 세톡시맵 및 시판되는 에르비투스[®]를 당분야에서 잘 공지된 방법을 이용하여 액체 크로마토그래피-질량 분광측정(LC/MS)으로 분석하였다(도 13 참조).

[0165] **결과**

[0166] *펩티드 맵*

[0167] 펩티드 맵은 상업적으로 생성된 세톡시맵(에르비투스[®])의 가변 영역의 서열이 문헌(Charlotte Magdelaine-Beuzelin et al., (Critical Reviews in Oncology/Hematology 64 (2007) 210-225)에 공개된 바와 같이 정확하다는 것을 확인시켜주었다. 또한, 펩티드 맵은 중쇄 불변 영역이 인간 IgG1이고 경쇄가 카파 불변 영역을 보유한다는 것을 확인시켜주었다.

[0168] *마우스에서의 발현*

[0169] 그들의 계놈 내에 세톡시맵의 중쇄 구축물 및 경쇄 구축물 둘다를 보유하는 여러 혈통의 마우스들을 확인하였다. 성숙하였을 때 마우스들을 교배하고 분만 후 착유하였다. 발현 수준을 측정하기 위해 유즙을 세톡시맵의 존재에 대해 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 상기 마우스 혈통 중 두 마우스 혈통(#15 및 #27)에서의 세톡시맵의 발현 수준이 도 8에 제시되어 있다.

[0170] 마우스의 유즙으로부터 세톡시맵을 정제하고 알파-1,3-gal이 존재하는지를 확인하기 위해 웨스턴 블롯 상에서 분석하였다. 도 9에서 볼 수 있는 바와 같이, 마우스에서 생성된 항체에서 알파-1,3-gal의 증거는 없다(라인 10). 대조적으로, 상업적으로 생성된 세톡시맵(에르비투스[®])은 알파-1,3-gal을 보였다(라인 2).

[0171] *염소에서의 발현*

[0172] 전술된 방법의 이용을 통해 세포주 G100으로부터 유래된 형질전환 염소는 세톡시맵의 중쇄 및 경쇄 둘다에 연결된 베타 카세인 벡터에 대한 형질전환 염소이었다. 3개월령에서 동물들을 유즙을 분비하도록 유도하였다. 유즙을 채취하고 세톡시맵의 발현 수준을 측정하기 위해 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 항-인간 IgG1을 사용하여 재조합 항체를 검출한 웨스턴 블롯에 의해 입증된 바와 같이 염소 #1 및 #2는 그들의 유즙에서 각각 10 내지 15 mg/ml의 세톡시맵을 생성하였다(도 10).

[0173] *글리코실화 분석*

[0174] 알파-1,3-gal이 염소 유즙에서 생성된 세톡시맵에 존재하는지를 확인하기 위해, 항체를 도 11에 나타낸 바와 같이 정제하였다. 그 후, 알파-1,3-gal에 특이적인 단일클론 항체를 사용하여 웨스턴 블롯을 수행하였다(도 12). 소 라미닌을 양성 대조군으로서 사용하였다. 상기 블롯은 상업적으로 생성된 에르비투스[®] 및 라미닌이 알파-1,3-gal 단일클론 항체에 결합하였으나 염소 #1 또는 #2(라인 2 및 3)의 유즙에서 생성된 세톡시맵은 gal-알파-1,3-gal 단일클론 항체에 결합하지 않았다는 것을 보여주었다. 따라서, 염소 유즙에서 생성된 항체는 N-연결된 부위에서 알파-1,3-gal을 포함하지 않는다. 그러나, 흥미롭게도 마우스 IgG(라인 9)뿐만 아니라 염소 혈청(도

9; 라인 8)도 gal-알파-1,3-gal를 보였다.

[0175] 염소 #1 및 염소 #2 둘다로부터 정제된, 염소 유즙에서 생성된 세톡시맵을 LC/MS로도 분석하고 시판되는 에르비투스[®]와 비교하였다. 도 13에 나타난 바와 같이, 알파-1,3-gal은 에르비투스[®]에 존재하였으나 형질전환 염소의 유즙에서 생성된 세톡시맵에는 존재하지 않았다. 따라서, 세톡시맵의 중쇄 가변 영역 내의 글리코실화 부위는 염소의 유선에서 생성되었을 때 알파-1,3-gal로 장식되지 않았다. 대조적으로, 마우스 세포에서 상업적으로 생성된 세톡시맵(즉, 에르비투스[®])은 알파-1,3-gal 글리코실화를 보인다. 따라서, 유선에서의 생성은 다른 시스템, 예를 들면, 비-유선 마우스 세포에서 정상적으로 이 방식으로 장식되는 부위에서조차도 알파-1,3-gal 글리코실화를 포함하지 않는다.

[0176] **다른 실시양태**

[0177] 본 명세서에 개시된 모든 특징들은 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 특징은 동일한, 동등한 또는 유사한 목적에 기여하는 대안적 특징에 의해 교체될 수 있다. 따라서, 달리 명시되어 있지 않은 한, 개시된 각각의 특징은 포괄적인 일련의 동등한 또는 유사한 특징들의 단지 일례이다.

[0178] 상기 설명으로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특징을 용이하게 확인할 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 맞추기 위해 본 발명의 다양한 변화 및 변경을 만들 수 있다. 따라서, 다른 실시양태들도 하기 특허청구범위 내에 있다.

세탁시망의 중쇄(HC)의 아미노산 서열 (서열번호 1)

```

GCAGATCCCTGAGAGACCGCCATG6CCG16ACTG66CC16GCTG1TCTG6CT1661G6ACCTTCCCCAGCTGCG1GCTG1TCCAG6GTGCAACT
      ▶ M A V L G L L F C L V T F P S C V L S Q V Q L
GRACCAAG6CCGCCCC16GCTG6T6CAACCCCTCTCAAGTCCCTCTCCATTTACCTGTACCGGTGTCG6GCTTCTCTGACCAATTTATG6
▶ K Q S G P G L V Q P S Q S L S I T C T V S G F S L T N Y G
AGTCCATTTG6GT6CCCAAG6CCCGCCAG66G6CCTG6AGT6GCTG6GCGT6ATCTG6TCCG6CG6CAAC6CACTGACAG6CCCC
▶ V H W V R Q S P G G L E W L G V I W S G G N T D Y N T P
CTTACCCAG6CACTGAGCACTCAACAG6GACAG6CAAG6CCAG6GTG1TCTTCAAGAT6AACA6CCTGCA6AG6CAAC6CAAC6CCG6
▶ F T S R L S I N K D N S K S Q V F F K M N S L Q S N D T A
CACTTACTACTG6GCTG6G6CCTCTGACCTACTACAGTACAG6GTTG6CCTACTG666CCCA666CA6CCTG6T6ACCGTGTCC6CC6C
▶ I Y Y C A R A L T Y Y D Y E F A Y W G Q G T L V T V S A A
CAAG6CAAG66CCCAAG6GTG1TCC6CCTG6CC6C6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6CAAG6
▶ S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K
GACTTACTTCC6CC6G6CCG6T6ACCGTGTCTT6A6ACTG6G6C6CCTG6ACCTCC6G6G6T6G6CA6CA6T1TCCAG6CTGTCTCCAG6G
▶ D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S
TTCC6GACTGTATCCCTCA6TGTCTGTGT6A6AGTCCCTTCTCTACT6G6CTG666CA6C6CA6GACTACTG6A6C6GT6A6C6CA6A
▶ S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K
GCCCA6CA6CA6CA6GTG6A6CA6CA6GT6A6G6C6C6CA6G6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6CA6C6
▶ P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L
GCTG6G6G6G6G6CCTCCG1G1TCC1G1TCC6CC6CA6G6CC6CA6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6
▶ L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V Y V
G6T6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6G6
▶ V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R

```

도면

도면1a

AGAGGACCGTAGTACACACCCCTACAGGGGTGGTGTCCCTGCTGACCCGTGCTGACACCGGACTGGCTGACCGGGCAGAGGATACAGTGTG
▶ E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C
GAGAGTCTCCAGACAGGGCCCTGCCCAGCCCTCGAGAGGACATCAGCAGGCCCCAGGGCCCTCCGAGCCCGAGGGTGTACAC
▶ K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
CCTGCCCCCTCCCGGAGGATGACACAGACCGAGGGTGTCCCTGACCTGCTGGTGAAGGGCTTCTACCCGAGCGATATGCGCGT
▶ L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A Y
GAGGTGGGAGGACAGCGCCAGCCCGAGGACACACTACAGAGCCCGCCCTGCTGACACAGCGAGCGGAGCTTCTTCCGTACAG
▶ E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S
GAGCTGACCGTGGACAGTCCAGGTGGCAGCGGGAGATGTCTTTTCTTCTGTTCTGTTGATGAGCTCTGACAGCCAGCTACAC
▶ K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T
CCAGAGTCCCTGAGCCGTGTCGCCCGGCAAGTGTAGCTCGAGGAGTCCGGACCCCTTCCCTATTCTTGTAGGTCTAAGTTTACTACT
▶ Q K S L S L S P G K ●

MAVLGLLFLCLVTFPSCVLSQVQLKQSGPGLVQPQSLSLSTCTVSSGFSLTNNGVHWVVRQSPG
KGLEWLGVIWWSGGNTDYNTPFTSRLSLNKDKNSKSKQVFFKMNLSLQNDTAIYYCARALTY
DYEFAYWGGQGTLLVTVSASTKGPVFRPLAPSSKSTSGTAAALGGLVKDYFPEPVTVSWNS
GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPEKSCD
KTHTCPPCPAPELLGPRSVFLFRPKKDTLMSRTPREVTGVVYDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKC
QPREEPQVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNGVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면1b

세탁시판의 경쇄(LC)의 아미노산 서열 (서열번호 2)

도면2a

MVSTPQFLVFLFLFWIPASRGDILLTQSPVI
LSVSPGERVVSFSCRASQSIGTNHWHYQQR
TNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSSGSGGT
DFTLSINSVESEDIADYCCQNNNWPPTF
GAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSSG
TASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면2b

TCGAGACCGCCGATGGTGTCCACCCCGGAGTTCCCTGATGTTCTGCTGATTCGATCCCGCAGCCAGGGCCGACATCCTGCTGAA
 ▶ M V S T P Q F L V F L L F W I P A S R G D I L L L
 CCCAGAGCCCGGTGATCCCTGAGCGTGTCTCCCGGCGAGAGGGTGTCTCTTCACTGCGAGGCCAGCCAGAGCATCGGGACCCAGCA
 ▶ T Q S P V I L L S V S P G E R V S F S C R A S Q S I G T N
 TCCACTGGTATCAGCAGAGGACCAACCGCCCGAGCCCTGATCAGGTAACGCCGAGTCCATCAGCGGCGCTCCCGAGCA
 ▶ I H W Y Q Q R R T N G S P R L L I K Y A S E S I S G I P S
 GATTAGCGCCAGGCGCTCCGGGACCCGACTTCACCTGAGCATTCAGACAGCGTGGAGAGCGGAGATATCCCGGACTACTGCC
 ▶ R F S G S G S G T D F T L S I N S Y E S E D I A D Y Y C
 AGCAGGACACACACTGGCCCAACCTTCGGCGCTGGCCAGAGCTGGAGCTGAGAGAGGAGCCGTGGCCCGCTCCAGCGTGTTCR
 ▶ Q Q N N N W P T T T F G A G T K L E L K R T V A A P S V F
 TCTTCCCGCCAGCGAGCGAGCTGAGGTCGGGACCGCCAGGCGTGGTGTGCTGCTGACACACTTCTACCCCGCCCGGAGGCGCA
 ▶ I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A
 AGGTGCAGTGGAGAGGTGACACACCCCTGCGAGAGCGGACACAGCCAGGAGAGCGTACCCGAGGAGAGGACACAGGACTCCACCT
 ▶ K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T
 ACAGCCTGAGCAGGACCTGACCCCTGAGCAGAGGCCCACTACGAGAGGACACAGAGGTGTCCCGCTGCGAGGTGACCCAGCCAGGGCC
 ▶ Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G
 TGTCAGGCCCGTGAACAGAGGCTTCAACAGGGGGGAGTGTGATAGCTTCGGAGGATCCGGAGCCCTCCCTATTCCTGTAGACTCT
 ▶ L S S P V T K S F N R G E C ●

도면3

세특시말의 중쇄(HC)의 핵산 서열 (서열번호 3)

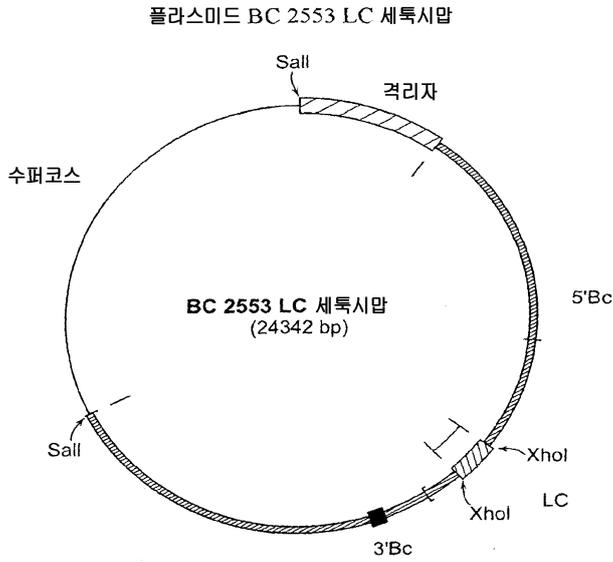
CTCGAGACCGCCATGGCCGTGCTGGCCCTGCTGTTCTGCCTGGTGACCTTCCCCAGCTGGG
TGCTGTCCAGGTGCAGCTGAAGCAGAGCGGCCCTGGCCTGGTGCAGCCCTCAGTCCC
TCTCCATTACCTGTACCGTGTCCGGCTTCTCTCACAAATTATGGAGTCCATTGGGTGC
GCCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGCTGGGCGTGATCTGGTCCGGCGGCAACACCG
ACTACAACACCCCCCTTACCAGCAGACTGAGCATCAACAAGGACAACAGCAAGAGCCAGG
TGTTCTTCAAGATGAACAGCCTGCAGAGCAACGACACCGCCATCTACTACTGCGCTCGCG
CTCTCACCTACTACGACTACGAGTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGT
CCGCCGCGCAGCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAG
CGGCCGCGCACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT
GTCTTGGAATCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTCTCCAGAG
TTCCGGACTGTATTCCCTCAGTTCTGTCTGTGACAGTCCCTTCTCTAGCCTGGGCACCCAG
ACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAG
CCCAAGAGCTGCGCAAGACCCACACCTGCCACCATGTCTGCTCCAGAGCTGTGGGG
GGACCTCCGTGTCTCTGTCCCCCAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCC
CCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGGACGTGCCACGAGGACCCCTGAGGTGAAGTTCAACT
GGTAGCTGGACGGCGCTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTAC
AACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGC
AAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCAGCCCCATCGAAAAGACCATC
AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCCCCTCCCGGAGG
AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATA
TCGCCCTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTG
TGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGT
GGCAGCAGGAAAATGCTTTTCTGTCTGTATGCATGAAGCTCTGCACAACCACTACA
CCAGAAAGTCCCTGAGCCTGTCCCCCGCAAGTGATAGCTCGAG

도면4

세특시말의 경쇄(LC)의 핵산 서열 (서열번호 4)

CTCGAGACCGCCATGGTGTCCACCCCCAGTTCCCTCGTGTTCCTGCTGTCTGGATCCCGG
CCAGCAGGGGGCAGCATCCTGCTGACCCAGAGCCCCGTGATCCTGAGCGTGTCTCCCGCG
AGAGGGTGTCTTACAGCTGCAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCACCAAGATCCACTGGTATC
AGCAGAGGACCAACGGCAGCCCCAGGCTGCTGATCAAGTACGCCAGCGAGTCCATCAGCG
GCATCCCCAGCAGTTTACGGCCAGCGGTCCGGCACCGACTTACCCCTGAGCATCAACA
GCGTGGAGAGCGAGGATATCGCCGACTACTACTGCCAGCAGAAACAACACTGGCCACCA
CCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGAGGACCGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTC
TCTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCCGAGCGTGGTGTGCTGCTGA
ACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG
GCAACAGCCAGGAGAGCGTCAACCAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA
GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCCAGGTGA
CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGGAGTGTGATAGC
TCGAG

도면5a



도면5ba

BC2553 경쇄 세톡시맴의 DNA 서열 (서열번호 5)

```

GTCTGACTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCC
CCGCTAGGGGCAGCAGCGAGCCGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATC
CCCGAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCAGGGATCGCTTT
CCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAAA
AGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTTGCAA
AGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTTCATCAACCAGCAG
CCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCCTGAAATGCCGTCAGGGATGGGGCATCC
ACAGCCTCCCTGGGGCAACCTGTTTCAGTGGCTCACCCACCCCTCTGGGGGAAAACTGCCCTCC
TCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATCCCCCTTGTCTATCAAG
GGGGAGTTGCTGTGACATTTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATC
ACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCA
GGTGTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTACAGCGTTTCAGAACAGCCTTAAGGATAA
GAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAA
AGGCCACAGACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGTGGTGTCTGGATGC
AAGCAGAAGGCTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAGTAGGACTGGGA
    
```

도면5bb

CAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTCATACAATCGTCAAAATCATGAAGGCTGG
AAAGCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGCCCACTGGCCATGTCC
CTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCCTCCG
TGGCAGCTGTGCCACTGCAGCAGCGCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGC
CCGACCTCCCTGGCAACAGTAAGGCCATTATCTFCATCCAACFTCCAGGACGGAGTFC
AGTGAGGATGGGGCTTAGAGGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATFACG
TCCCTCCCCGCTAGGGGAGCAGCGAGCCGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCC
CCCGCATCCCCGAGCCGCGAGCGTGCGGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGG
ATCGCTTTCCTGTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGATAC
GGGAAAAAGCTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTG
GGTTGCAAGGAGCAGTGTCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGACGGGTCAATCA
ACCAGCAGCCAGGCTGCCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATG
GGGCATCCACAGCCTCCTTTGGGCAACCTGTTCACTGCGTCCACCACCTCTGGGGAAAAA
CTGCCTCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAGGCCATCCCCCTGTGTC
CTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATTTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTC
AGTGCATCACGGAGAGGCGAGATCTTGGGGATAGGAAGTGACAGACAGCATGGACGTGG
GACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCAACAGCGTTCAGAACAGCCTT
AAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA
GCACAAAAGGCCACAGACTGCTGGTCCCTGTGCTGTGAGCCTGCATGTTTGTAGTGGTGT
CTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCACTAG
GACTGGGACACGGCAGCTGGAGAAATGGCATGTAGATGTTTCATACAATCGTCAAAATCATG
AAGGCTGGAAAGCCTCAAGATCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCAGCTGCCACTG
GCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCC
CCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCT
AAATCCAGCCGACCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAG
GAACGGAGTCACTGAGGATGGGGCTCTAGAGGATCCCTCGACCTGCAGGTCAACGGATCA
CAACAAACTGGAAAATTTCTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCTACCTGCTTCTTGAGA
AATCTGTTTGTCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCC
AAATCAGGAAAGGAGTATGTCAAGGCTGTATATCGTCACCTGATTATTTAACTTATAT
GCATAGTACATAAATACAAAATGCCAGGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTC
TGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAGATACACCACACTTATGGCAGAAAATAA
GAAGAACTAAAGAGCCTCTTGATGAAAGTGAAGAGGGAGAGTGA AAAAGCCAGCTTAAA
ACCCAACATTCAAAATCAAGATCATCATTTTCATGGCAAATAAATGGGAAAACAATGGAA
ACAGTGAGAGACTTTATTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTTGTGACTACAGCCAT
GATTAAGAAATGCTTGTCTCTTGGAAGAGAAAGCTATTACCAAATAGAAAGCATATIAA
AAAGCAGAGACGTTACTTTGCTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAG
TAGTCATATATGGATGTGAGTTGAACATAAAGAAAGCTGAGCACCAAAGAATTGATGC
TTTTGAAATTTGGTGTGGAGAAGTCTCTTGAGAGTCCCTTGAACTGCAAGGAGATCC
AACCGTCCATCCTAAAGGAAATCAGTCCCTGAATATTCATTGGAAGGACTGATGCTGAA
ATTGAAGATTACGTTTTGGACTCACCTAATGCAGAAGGCCAACTCACTAGAAAAGAC
CCCATTTGGCAAAAATGAAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTT
GGATGGCATGTTGACTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGG
ACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTCCATGGGGTTGCAAAGAGTCCGGTCTCAAATGAGTA
ACTAAACAACCAAGCAGTAGAAAATAAATAAAATTTGTCTCTGAGATCTCAGTAC
CTCTTTCTGTGCAATCCGCTCCTGTTATTGTACTTTGTCTTCTGCTTGAATAAAGCT
GTCCTGTTAGTAAAACTGTTTGGGCTCCTGAAATCTTTTAGCTATCAAAAATGGAAG

도면5bc

GTGATTATFTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAAGAGGGAGAAA
 TTATGTGCAAGTTCTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTTAAAAGATTCTACCTCAGTGGGG
 GCTAAAACTCCACATTTAACAGTAGCAAAAAACCAATATTCATAGCTTCTTAGGAAACCA
 TTTTTTATCTCTTGTATGTAAATTACATTCAGCTCAAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCG
 TTGGTGAAGGCCAACCTAGAAAAAGGGAAGAAAAAGGCCACATACTGTGCTTCCCC
 CATAGCTCAGTFTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCFTGGGCTTGATCCCTGGG
 TAAGGGAGATCCCTGGAGAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTCTTGCCCTGTAATC
 CCATGGACGGAGGAGCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTA
 ACAACTAAACCACTGCCACCACTCCACATACTGAGTGTCTCCCACTGGCACTAGTGGTAA
 AGAACCACTGCGGTGCAGAGACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTTGGGAAGT
 AGGGAAGATCCCTTAGAGAGGGAATAGCAACCCACTCCAGAATTTCTTGCCFTGGAAAAT
 CCCATGAATGAAGACTGGCCGGCTGTAGTAACCTGGGGTCAAAAAGAGTTAAAACATGATT
 TAGCAACTAAACATCACCACATTAAAAAAATTACCACAAAATAGTCATATTCAGGCT
 AAGGGGAATAATAGCATAGTACCTGAGAGAACCTTCTCAGATTTCTGTCAAGTTCTTC
 CTCTCTCATATAACCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATATTAACACTCATCGATTCC
 TAAATTAATCAATTAATGGGGGGGGCCTACATTTGCATTAATTTTGTGTCCTTGACT
 ATCACTCAATTTATTTATAAAAAATTCATCCATGTGTGTTCTGTGACAGTAACCTCAATCA
 CATTAATTTGTAATAATCTCATTTGCATTTATACTACAATTTATTTATACAAAATACTATT
 ATTCACACTTCTGTGATTTTAATTTGGAACATCAACAATAACCTGGCTGAGAAAGCTTCT
 TTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCTTGTATCAAGATTTTACCTACTTTCTGGTCCAA
 TTGGTGAGAGACAGTATAAGGAAATGCTGTGTTTATTGCACAATATGTAAGCATCTT
 CCTGAGAAAATAAAGGGAATGTGAATGGGAAGGATATGCTTTCTTTGTATTCCTT
 TCTGAGAAAATCAGACTTTTTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAAAATAAAGGC
 ATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTTATATCTATGACACTGAGTTCAATTTTCATCATT
 TATTTCTGACTTCTCTCTGGTCCATATGAGCAGTCTTAGAATGAATATAGCTGAAT
 AATCCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAGACTTGTATGA
 CAGTAAGATGATTAACCATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATT
 GTGAAGAAAATTTTAAATATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGGTCACTATCTGTGCC
 CAAAGCTGTGAATATATATATTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAAAAAT
 GAGTAGTGTGAATAACAACATAAATATGAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAAAAT
 TGAAGATTGCTTTTGAAGTGGGCTCCTATTAATAAAAAAGTACTTTTGGGCTTGGCTC
 AGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGCCCTCCTCCTGTATGGGCTTTCAATTTCTTTT
 TTGCTTCCCTCATTTGCCCTTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTTGACTATAAAAGATA
 TGAGGCCAAAATTTGAGCTGTCCCATTTAATAAATCTGTATAAATAATTTTGTCTAC
 AAAAGTATTTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAAATCCCACT
 ATCTAGAGAATAAGATTGACATTCCTGGAAATCACAGCATGCTTTGTCTGCCATTTATCTG
 ACCCTTTCTCTTTCTCTCTCACCTCCATCTACTCCTTTTCTTGTCAAATTCATGACC
 CAGATTCAGTFTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTGTGTGAGTTGGCTTCACTGTTATC
 AACCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAATTTTCCAGTCAAGAATA
 CTGGAGTGGATTGCATTTCCACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTAAATTTCTTTT
 TCCATATTCGGGAGCCTATCTTCTTTTGTAGTCTATACTCTCTTCACTTCCAGGTCTA
 AGGTATCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTAAGCTTTAAGCACTAACAA
 CTGTTCAAGTTGGCATGAAATTTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTTGTGATTT
 AGAATTTACCCCAAGATCTCAAAGACCCACTGAATACTAAAGAGACCTCATTTGTGGTTAC
 AATAATTTGGGACTGGGCCAAAATCTCCGTGCATCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGG
 ACAATTTCAATTECTTTTACAGATTTGTGAGTTATTCTGTAAAATGCTCCCAAGAAATTT

도면5bd

CTGGGACAGAAAAATAGGAAGAATTCAAATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAA
 AATTAGCATGCCATTAATACTATATATAAACAGCCACTAAATCAGATCATTATCCATT
 CAGCTTCCCTTCACTTCTTCTCCTCTACTTTGGAAAAAGGTAAGAAATCAGATATAA
 TTTCAGTGTATCTGCTACTCATCTTTATTTGGACTAGGTTAAAATGTAGAAAGAACAT
 AATTGCTTAAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTTTAAGATAAGGTTTACACTATTTTC
 AGCAGATATGTTAAAAAATAGAAGTGACTATAAATACTTGATAAAAAATATAGTGACTG
 CAAATGTTTTAGGAATAATAAAGATATAATAACAGTGGTGTCTATTTCTTTAGCACA
 AGACTAGTTAACAGGCTGTATTAAGATCTTTCTTGAATTAATATTTTCAATTTGA
 TTAACCTACCTCAGCCATAAAGGCAAGCACATTCATTTATACTATGGGGATTTGAAT
 AATTATTACTGAAGAAGCTCTACCAACAAAAAGTTTATAGAGCTATCATTTTAGTCAA
 GAGATAAAGAGGGTTGTTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGTAATTTAAAAGAAGAG
 TATATTTATCAAAAATTTCTCAAGAACATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAA
 ATTTCAAAAATATTAATAAGATACATGAAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTAT
 TTTACTTGGTAAAAAATTTCTAGGTTGGACAGAGAGTCCAGGAAACAAAAAATGAA
 AAATGTGACCTGACGGAATTTAGCTCAAAGTATAGTAGTAAGTAATGAAATGGCTTA
 AAAATTTGATATATAAATGCTAGTTATAAATAAACAAAAATGCAATAATATCCTCCCTA
 CATGTAATGAATTTAGGATATATGATTATGCTCTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAA
 TTTTITAGAAAGTTTATAGGCACTTTGAATAAAGTGAAACAAATTAAGAAATAGTATCC
 ATGAGAAAAAATATAGAACAATTTTCTAATTTAGTTTGAATACTGGGATGAAAGATGT
 GTGTCAGAGAGATGTTGGTGGCAAGAACATTTTCTTCAAGAACATATAAAAAATGCAAC
 AAAACAAACCAATTAATACATTTTGGTCAAAATCAATAATGATTTTATTTTATGCTCC
 AAGGAGCATAAAATTTGGGACTGGGCAAGAGAAAAGTACACCCCTGGTAAATACCAAGA
 GA'AAGTACACAGTTACTATAGTAGAAAATAAGCATAGTCTATGATCTCAAAAATTAAG
 TGAGACAAGGAGAGATGACATTAGGCATGTGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAAAC
 AATCTAATCAGTCCAGAAAACATCTCGATCAGTGGAAACAAATAGAAGAAATGCTAAAA
 TGAACAGAAAGTCTTACTGGAAATAAAGATATGCAATAAGCAAAAATTCATGAAAAATC
 ACTTAGTTTAGCAGAAAAAGATAAAAAATAAGTATGACCTTCTTCATATACATTGTTT
 GATCATAATGACCTCAATAAAACTGAGTCTCAACAGAAATGAAAACATTAATATTTTGT
 TCACTGCTAATCCAGAATCTAAGCGATATCTGGCAATAAAAATAATAAATATATAT
 TTTTAAATAAATGAATCAACCCTTAATTTTCTGTAATATCTGTAACCTCTCTTCTGT
 CTTTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATA
 GGCTGTTAGCAGAAAACATCTGAATGGCTGGCAGTGAAACATTAACCTGAAATGTAAGA
 TTAATGAGTAATAGTAAATTTAACCTTGGCCATATGATAAAATGTTTCAATTAATATTT
 TCTAGAAATACAGGGCTTTTGTTTTGGCATGAGGTTTGCAGGATCTTGGTTCCCTGACC
 AGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAACCTGCACCTCCCTGGAAGCATGGAGTCTTG
 GACATTTGATATATACACTATCTTTGGTTCTTTTAAAGGGAAGTAAATTTACTTAAAT
 AAGAAAAATAGATTGACAAGTAATAACGCTGTTTCCCTCATCTTCCATTACACAGGAATCGCG
 GATCCTCGAGACCGCATGGTGTCCACCCCCAGTTCCTCGTGTCTCTGCTGTCTTGGATC
 CCCGCCAGCAGGGGGCAGATCTGTGACCCAGAGCCCGTGTCTGAGCGTGTCTCCCG
 GCGAGAGGGTGTCTTCACTGCTGAGAGCCAGCCAGAGCATCGGCACCAACATCCACTGGT
 ATCAGCAGAGGACCAACGGCAGCCAGGCTGTGATCAAGTACGCCAGCGAGTCCATCA
 GCGGCATCCCAGCAGGTTTCAAGCGGAGCGGCTCCGGCACCAGCTTCAACCTTGAGCATCA
 ACAGCGTGGAGAGCGAGGATATCGCCGACTACTACTGCCAGCAGAACAACTGGCCCA
 CCACCTTGGCGCTGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGAGGACCGTGGCCGCTCCAGCGTGT
 TCATCTTCCCCCAGCGAGCAGAGCTGAAGTCCGGCACCAGCGTGGTGTGCCCTGC
 TGAAACAATTTACCCCGGAGGCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCGCTGCAGA

도면5be

GCGGCAACAGCCAGGAGAGCGCTACCGGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA
 GCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGGAGG
 TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGCCGAGTGTCTGAT
 AGCTCGAGGATCCGGACCCTCCCTATTTCTTGAAGTCTAAATTTACTAACTGTGCTGTT
 TAACTTCTGATGTTTGTATGATATTTGAGTAATTAAGAGCCCTACAAAAAATCAATAA
 TGAATGGTTCCAAAAAAGCATAGCTGAGATTAATGATTCTCAGCATTAGTTATAAATA
 GAATAAGCTGGAAAACTTCCCTCCCTCCACCACAGATCTCAATGTCTAGGCTTACC
 CATGGAGATTCTGATTAACCTGTTCTTCTATGTAGAAGAACTTATGGGAAGAAATAA
 TATAATGGACTATGATTTAATTGGTCTGTTGAGAAATTAAGATGAAGGGGATTAAAGTTAC
 AATAAAGCCAGAAATTTAACTTGATAATCTCATTGGCTAAGAATAACAAACCTAAGAAG
 GTTTGCTATTTTCTACAAATTTGAAGTTTTCTTATGACAAATTAATTCACCACATGACT
 CATTTCACATCTTGTGTTTGGATATAFGAGCATATGAGGGCAAAATACTGAAGATGCTTA
 TTTCAATACTCAGGAAAAATTTCTTGCCAAAAGGCAAGAATGTATAATTCATTCACT
 TATTTTATTTTTTTAATTTTTAAGGCTAAGAGGATTTCAAAGTGAATGCCCCCTCCTC
 ACTTTTGGTAAGCTTTAGGAGATTGGAGGACAGACTGATCATTTTTATAGTTAATAATCTT
 TTACATTTTCATCTTCTGGATAAGCCCAATAGYAGCAATTTCTATCAGYATACCAGCAT
 AAAGATTAGTTTTAAATTTATTTTTCAGTGATGACTGTTATTTACTGACCTGAAATTTAT
 GTATCTGTTATATTTCAAATAATGCAAAACGTATATATATGGTGTGACAGATTTGAT
 TGGTTTTCTTTCAATTTGCCYATATCTTATTATTGATTGTAATCATTATAGAAAAAAC
 AAAATAATTTCTTAACTTTTATGTAAACCTGTTAGAGCTTATTTTAAAGATCAACTGC
 ATTTACATTTCTAATCTAGTCAATTAAGCTTCAATTTGTTTATCTCCTTAAATTTTAT
 ATATTTGCTTTTAAATTCATGAGTCAAAATCAATCTCACAGTCCAGATATGGGACTTAA
 AAGGGGAATAGCATATAGTTTTGATAATCTTAAAGATATACATCTTTTGTGATCATGA
 TTCAGCAGACATTTAATAAAAAAATCCAAAGTGAGCCGACACTTGGTCTTAGAGGAAT
 TTTTATAACCTTAAAGATAAGGCACAGCATGGTGTGTTTGTAAATAAGATTTCTTTTATGA
 AAAAGTCCACAAAAATTTGAAATGGGGTGAGATGAAGAGTTATAACATATAACTAAAT
 GGACATTTGTTCTCTATTTCCACAGAAATGACTGCGACTGGAATATGGCAACTTTCAAT
 CCTTGCATCATGCTACTAAGATAATTTTAAATGAGTATACATGGAACAAAAAATGAAA
 CTTTATCTCTTATTTATATTTATGCTTTTTCATCTTAAATTTGAATTTGAGTCATAAAACA
 TATACTTTCAAAATGTTAATTTCAACATTAGCATAAAAAGTTCAATTTAACTTGAAATA
 TCATGAACATATCAAAATTTATGTATAAAAAAATTTTCTGGAAATTTGATTTATTTCTT
 TAAGAATCTATTTCTAACCAGTCAATTTCAATAAATTAACCCTTAGGCATATTTAAGTTT
 TCTTGTCTTATATATTTTTAAAAATGAAATTTGGTCTCTTTATTTGTTAACTTAAATTT
 ATCTTTGATGTTAAAAATAGCTGTGGAAAAATTAATAATGAATGAATTTCTTTGAATTTGA
 GTTCCAAAGGATATCAAAAAGTGAGGAAAAAGATAGGGTGAGCCTATGCTGCATATGTC
 CTTAGAAAGTCTTGGTTTATACCTGTTACCTAAGTTAAACAATTTACTTGTCTCTTCA
 CTCTCGAAAGTACCAGCATTGGATGTTAAATTTTATAGTCACTTAGACAAAAAATAA
 AAAAAAACAACAACCTCAATGTGATATCTGAATCACAGCTCTACAGTGTGGTAGC
 TAAGTGGTGTGTGAAGTTAGTCTCCAAGAGATTTCCATTTCTACATTTATAAACAGTC
 AATTTAAGGTGTTTTATTGAAGTTTTAATGTGAAAAGTCACTATATGGTGCATGATAG
 GAGTTCTGGTTGAATCTCATTTCTGACATCACTGACACCAGTGCAGCAAGGACTAGTGT
 TACAATCAGAAGGAGCTGAGTTGTGAATTTTAGCCATTAATGCCCAAGAGACTAGAAC
 TTACAAAAAGCTCTAATATCCATTTCTCTGCTGTGGAGTAATTTTATTGATTTGATG
 ATTATCTGTCTGTATCTGCAATTTTATACATGATTCAGTTCCTTTCAGTTCACACA
 ATGACTTGTCTAATTTCTCTGATCTCTCCATGTTTCTCTCACTTCCAGGATTAAG
 TGAAGCGTACTTAGGCACAATATTTCTTATCTTTAAAGAAAAATTCATCTTTGAGAG

도면5b1

TTGTTATTTGTTCACTAGGTCATGTCCAACCTCTTTGTGACCCCATGCAGTGCAGCAT
 GCCAGGCTTCCTGCCCTTCCTCTCTCTGGAGTTTGGTFCAGACTCATGTAGATTGAGT
 CGGTGATGGTATCCAACATCTCATCAACTGTTGTGCCCTTCTCTCTACCCCTCAGTCTT
 TACCAGCATCAGAGTCTTTCTCAGATTCTTCAGGTTATTTATAACAACATATCATAAAAAG
 GAGTATCTAAAATGGCTGTGTCCATTTATTTACATGTTATTTCTCTTTAACTTGTCCAA
 TCCCAAATTTTATCCCTATGGGAACCTGCTTTATTTGAAGATCACCAACAACCTTTTATTTTAC
 TAATCGTTTTGTTTTACCCAACCTCTCAGTGAGTGTATGAGGTAGAGTTGACTATTTCT
 TCATTTTGAATATTACGCTTCATTTTCATTTGATATCCTAAAGCTCATAAGGTGTGGTTT
 TTTCTTTAACTCACTAGACACTTCTTTGAAGTCTCTCTTCTGGCATTTTCTCTTTTCCA
 AAATTTTAAATGGTTGGAGTACCCTAGATTTTAGCCTTAATTTGTTTGTATGTTTTCAGT
 TCCATTTCTCAGCTCAGAGCTTCCAACCTGATGTCTCCAAACTTACTCGTTTTGTAAACTC
 CAAACTCATGCACCTCAACTGATTTCTTGACCTCCACACTGAAATTTATCAATTAATGTCTT
 AAATCTGGCATGACCAGCATACATTTTTGTCTGAATCCAGTCCCAACTTGTCTCAAAAT
 TTAATTAACCGTAAATTCAGTTACAAAAGGCAGCTGATTTGTATGCAATAGACCTGAATG
 GAACTTCACAAAAGAAGTTATCTTAATTTGCAATAAAAACATGAAAAATACTCTACAT
 CATCAATCTTCAGAAAATGCAAAATTAAGGTGCTTAATAATCATGACACAACCGTTC
 AGAATGACTGAAATGAAAAGAAATTTGAATACAGTTTCAAGTTCAGTTTCACTCAGTCCG
 TCTCCAACTCTTTGTGACCCCATGAACCTGCAGCATGACAGACCTTCTGTCCATCACCAA
 CTCCAGAGTTTACTCAGACTATGTCCATTGAGTTGATGATGCCATCCAACCATCTCATC
 CTCTGTCTGCTCCCTTCTCTCTGCCCCTCAGTCTTTCCAGCATCAGGGTCTTTTCCAATG
 AGTCACTCTTTCGCATCAGGTGGCTAAAGTATTGGAGTTTCAAGTTCAGTTCACATCAGTCTT
 CTAATTAACACCCAGGACTGATCTCTTTAGGATGGACTAGTTGGATCTCTTGCAGTCC
 AAGGGACTCTCAAGAGTCTTCTCCAACACCCAGTTCAAAAGCATCAATTTCTTTGGCAGT
 CAGCTTTCCCTTATAGTCCATGTCTCACATCCACACATGACTATTGGAAAAACCATAGCCT
 TGACTAGGTGGACCTTTGTTGACAAAAGTAATGTCTCTGCTTTTTAATATGTTGTCTAGAT
 TGGTCATAACTTTCTCTCCAAGAAATTAATGTCTTTAATTTCAATGGCTGCAGTACCAT
 CTGCAGTGATTTGGAGCCCAAAATATAAAGTCAAGTCTGCTTTCCACTGTTGCCCCAT
 CTACCCATCTATTTGCCATGAAGTGTGGGACTGGATGCCACTATCTTAGTTTTCTGAA
 TGTGAGCTTTAAGCCAGCCTTTTACTCTCTCTTTCACTTTCAATCAAGAGGCTCTTTA
 GTTCCCTTTCACTTTCTGCCATAAGGGTGGTGTCTGCTATCTGAGGTTATTGATAT
 TTCTCTGGCAATTTTGATTTCCAGCCTGCACCTTCTCCAGCCAGTGTTCATGATGT
 ACTCTGCATAATAATTAATAAGCAGAGTGACAATATACAGCCTTGACATACTTTTTC
 CTATTTGGAAACCAGTCTGTGTTTCCATGTCAGTCTCAACTGTTGTTTCTGACCTGCAT
 ACAGGTTTCTCAAGAGGCAAGTCAAGTGGTCTGGTATTCTCACCTGTTTCAGAAATTTTCC
 ACAGTTTATTGTGATCCACACAGTCAAAGGCTTTGGCATAGCCAATAAAGCAGAAAAGAG
 ATGTTTTCTGGAACCTCTTACTTTTTTGTGATGATCCAGTGGATGTTGGCAATTTGATCT
 CTGGTTCTCTGCCTTTTCTAAAACCAGCTTTAACATCTGGAAAGTTTCAATGTTTCCAGTAA
 TACAAAATGTAATACAAAATGTCTGCAAAAACAAAAGGAATGAAAAGTAAATGCTAAAAAA
 TGTAAATTTTACAGAAAATTTTATAGTAGTAAAGAATTCACCTGCAATACAGGAGAAC
 CGGGTTAGATCCCTGGGTTGGAAGACCTCTGGAGAGGAAAATGGCTACCCAATCTAGTA
 TTCTTTGTCTGGAGAAGGCAAGAAATGGACAGAGAAGCCAGCGGGCTATGGTCCATCGGG
 TCACAAAGAGTTCAGAACTACCTTGCACACAGCAAGCAGGTGCGCGCGGTGCACACAC
 ACACACACACACACACAGACACACACACACTTAAAACATTTACCCAAGCTTGTCCAA
 TGGAAAATCAAAAAGCCAGCAATTTAAGATGACATCAGGTACCAGTCTCAGGTAAGCC
 TCAGAACCAATGACCAGTAAGAAGCAAAGTCCCATATGAGCAACTCGAATTTTTGCAA
 TGTTACCTAAGAGCTCCATTTTTATAATGCAAAAAGAAATTTCAATATGGGGAAATTTGAT

도면5bg

TAGATAACCCCTGAATGAGGAGCAAGATATAGTCAAAGTAAGATGCTCTAGTACTATTTT
TTATAAGCATGATTTGTTCCAGCCAAAGGTTTTTCCCATATGGCCAAATGAACTGAAATA
TGCAGTCTGAGATTTGCATATATTTCTAGCTGAAACCAAGTAAATAATATCCTCAAGA
AAGAAATCAATAGAAAAGTTGGATGAAGAGTACAATAAAGGGACCAAAAATATTCAGA
AATAAGAACTAGAGGAGATATTGGGAAATCCCTGGTGAGTCCAGTTTAGGATTTTGTAC
TTTCACTGCAGTTGGCCATGGATATAATCCCTCACTGGGGAACATAAGATCCCATAGCTGT
GTTGGATTGCCAAAAATAAATATTAAAGAGATATCATTCATAGAATATTTTAAAGATA
TTTTAGAGAAGAGGAAATTAAGGATGTGAGAAATTTGTATTACTTTTTCAAGATACTAAA
GCTATTTAGAGATAGAGCTGTFACTAAAACTTCAGTTTCTFAAAAAATTAATTGAAGCA
CTGTTTAAATAAATTCCAAAATATAGAGGAAGGAAAACAAAATACTGAGGATTCATATAA
TGATTCAGATTTAGAAA CAATAAACACAGAATTAGTGAATTCAGACAAATTAATTAGGT
AGGAGTAGATAGATTCAGCATTACTCGTATAGATGGAGTATTAAATCCTTTCCATGAGAT
TATCCAAATATAATAATTTTCGTATCTATGTGAAGTATAACTATTAAGATTACTTTATAA
AGTAAATCAAGAACCCAGAGAATAAGAAAAATGTTTTGTGAACCAGCAGATACTATGAAAC
ACATAAAACTCAGAACCCTGATTCCCTAAGACACACAGCTAATCCTGATTATTTCTCCTTT
ACATGTGACCATAGAACTTCACACAAGTTCAAGATACATTTGTTGAGCAGATCAGTATC
AGTTCAGTCACTCAGTCATGTCGGAATCTTTGTGACCTTTGTGGACTGCAGCACGCCAGGC
TTTTCTGTCCACCACCAACCCCTGGAGCTTACTCAAACCTCATGTCCATTCAGTTCAGTGT
CCCATCCAACCATCTCATCTCTGTCATCCTCTTCTCCTGCCCTCAATCTTTCCGAGACAT
TGGAGTCTTTTCCAATGAGTCAGATCTTACATTAGGTGGCCAAAGTATAGGAGTTTCA
GCTTCAGCATCAATCCTTCCAATGAATAATCCTTGATGTACCCCTTTTCGAGTTTGGAAAC
CAGTCTGTGTTCCATGTCCAGTTCTAACTGCTGCTTCTGGACCTGTATACAGATTTCTC
AGGAGGCAGGTAAGTGTGCTGGTATTTCCATCTCTTGAAGAAATTTTCCACAGTTTATTGG
TGATCCACAAATCAAAGGCTTTAGCGTAGTCAATAAAGCAGATGTTTTTCTGGAACCTCT
CGTGCTTTTTGATGATCCAATGGATGTTGGCAATTTGATCTCTGTTCCCTCTGCCTTTT
CTAAATCCAGCTTGAACATCTGGAAGTTTCAATGGTCCACGTAAGTTGAAGCTTGGCTTGG
AGAATTTTGAGAGTTATTTTGCTAGCATGTGAGATGAGTGAATCATGTGGGTGTTTGA
ACATACTTTGTCAATGCTTTTCTTTGGGATTTGTGGCAGTCTGTGGCCACTGCTGAGTTT
TCCAAATTTGCTGACATATTGAGTGCAGCACTTTCACAGCATCACCTTTTAAGATTTGAA
ATAGTCAAACCTGGAATTCACATCACCTCCACTAGCTTTGTTTATAGTGAGGCTTTCTAAGG
CCGTTTGACTTTGCAATCCAGGGTGTCTGGCTCTAGGTGAGTGTCCGTTGACCTGCAGC
GGCCGAGTGCAGCTCGGCCCGGAATTTCTTGAAGACGAAAGGGCTCGTGATACGCCTATTT
TTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTGAGTGGCACTTTTCGGGG
AAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCT
CATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTA
TTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTGGGCATTTTGGCTTCTGTTTTTGC
TCACCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGG
GTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCGAAGAAC
GTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGGGTATTTATCCCGTGTG
ACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGT
ACTCACCAGTACAGAAAAGCATTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTTATGCAGT
GCTGCCATAACCATGAGTGAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGA
CCGAAGGAGCTAACCGTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAATCGCCTTGATCGT
TGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCAGATGCCTGCA
GCAATGGCAACAACGTTGCGCAAATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGG
CAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCC

도면5b

CTTCGGCTGGCTGGTTATTTGCTGATAAACTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGT
 ATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCGGTATCGTAGTTATCTACACGAGG
 GGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACT
 GATTAAGCATTGGTAACGTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAA
 AACTTCATTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTGTATAATCTCATGACC
 AAAATCCCTTAAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAA
 GGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATCTGTGCTPGCAAACAAAAAACCA
 CCGTACCAGCGGTGGTTTTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTA
 ACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACCTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGC
 CACCACCTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCA
 GTGGCTGCITGCCAGTGGCGATAAGTCGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTA
 CCGGATAAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGTTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAG
 CGAAGGACCTACCCGAACCTGAGATACCTACAGCGTGAGTATGAGAAAAGCGCCACGCTT
 CCCGAAGGGAGAAAAGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCG
 CAGGAGGAGCTTCCAGGGGAAACGCGCTGGTATCTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCA
 CCTCTGACTTGAGCGTCCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCATGGAAAAA
 CGCCAGCAACCGCGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGTGGCCTTTT
 CTACATGTTCCTTCCGCGTTATCCCTGATTTCTGTGGATAACCGTATTTACCGCTTTG
 AGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACGCGAAGCAGCGAGCGCAGCGAGTCAAGTGTAGCGGAGG
 AAGCGGAAGAGCGCTGACTTCCCGCTTCCAGACTTTACGAAACACGGAAACCGAAGACC
 ATTCATGTGTTCCTCAGGTCGCGAGACGTTTTGCAGCAGCAGTCTGCTTCAAGTTCGCTCG
 CGTATCGGTGATTCATTCGCTAACAGTAAGGCAACCCCGCCAGCCTAGCGGGTCTTC
 AACGACAGGAGCACGATCATGCCACCCGTCAGATCCAGACATGATAAGATACATTTGAT
 GAGTTTGGACAAACCAACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTG
 TGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAGTTAACAAACA
 ATTGCATTCATTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAAG
 TAAAACCTCTACAAAATGGGTATGGCTGATTATGATCTCTAGTCAAGGCACTATACATCA
 AATATTCCTTATTAACCCCTTACAATTAAGGCTAAAGGTACACAATTTTTGAGCA
 TAGTTATTAATAGCAGACTCTATGCCTGTGGAGTAAGAAAAACAGTATGTTATG
 ATTATAACTGTTATGCTACTTATAAAGGTTACAGAATATTTTTCCATAATTTCTTGT
 ATAGCAGTGCAGCTTTTTCCCTTTGTGGTGTAAATAGCAAAAGCAAGGAGTTCTATTA
 CTAACACAGCATGACTCAAAAACTTAGCAATTCGAAGGAAAGTCCCTGGGGTCTTC
 TACCTTTCTCTTTTTTTGGAGGAGTAGAATGTTGAGAGTCAAGCAGTAGCCTCATCATC
 ACTAGATGGCATTTCTTCTGAGCAAAACAGGTTTTCTCATTAAGGCAATCCACCCTG
 CTCCATTCATCAGTTCCATAGGTTGGAATCTAAAATACACAACAATTAGAATCAGTA
 GTTTAACACATTTATACACTTAAAAATTTATATTTACCTTAGAGCTTTAAATCTCTGTA
 GGTAGTTTGTCCAATTATGTCACACCACAGAAGTAAGGTTCTTACAAAAGATCCGGACC
 AAAGCGGCAATCGTGCCTCCCACTCCTGCAGTTCGGGGGCATGGATGCGCGGATAGCCG
 CTGCTGTTTCTGGATCGCCACGGATTTGCACTGCCGGTGAAGTCCGCGAGGTCGTCC
 AGCCTCAGGCAGCAGCTGAAACCAACTCGCGAGGGGATCGAGCCCGGGTGGCGAAGAAC
 TCCAGCATGAGATCCCGCGCTGGAGGATCATCCAGCCGGCTCCCGGAAACGATTCCG
 AAGCCCAACCTTTCATAGAAGGCGCGGTGGAATCGAAATCTCGTGTAGGAGGTTGGGC
 GTCGCTTGGTCGGTCATTTGAAACCCAGAGTCCCGCTCAGAAAGAACTCGTCAAGAAGGC
 GATAGAAGGCGATGCGCTGCGAATCGGGAGCGGCATACCGTAAAGCACGAGGAAGCGG
 TCAGCCATTCGCCCGCAAGCTCTTACGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGA
 TAGCGGTCCGCCACCCAGCGGCCACAGTGCATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCC

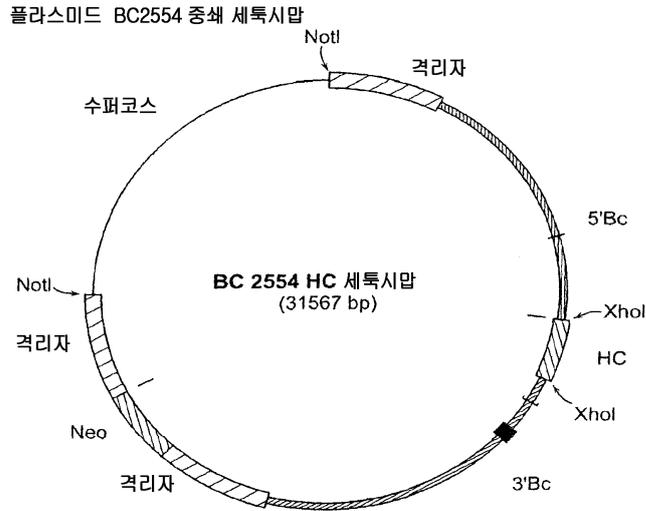
도면5b1

ACCATGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTACAGACGAGATCCTCGCCGTGGGC
 ATGCGCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCGGAGCCCTGATGCTCTTCGTC
 AGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTCCATCCGACTACGTCTCGCTCGATGCGATG
 TTCGCTTGGTGGTGAATGGGAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCGCGCATTGCA
 TCAGCCATGATGGATACTTTCGCGCAGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCCTGCCCC
 GGCATTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCCTCCCGCTTCAGTGACAACGTGAGCACAGCT
 GCGCAAGGAACGCCGCTGTCGGCCAGCCAGATAGCCGCGTCCCTCGTCTGCAGTTCA
 TTCAGGGCACCGGACAGGTTCGGTCTTGACAAAAAGAACCGGGCGCCCTGCGCTGACAG
 CGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGTCTGTGTGGCCAGTATAGCCGAATAGC
 CTCTCCACCAAGCGCGGAGAACCTGCGTGAATCCATCTTGTTCATCATGCGAAAC
 GATCTCTCATCTGTCTCTTGATCAGATCTTGATCCCTTCGCGCATCAGATCCTTGGCGGC
 AAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGACGGGCTTCCCAACCTTACCAGAGGGCGCCAGCT
 GGCAATTCGGTTCGCTGCTGCCATAAAAACCGCCAGTCTAGCTATCGCCATGTAAGC
 CCATGCAAGCTACTGCTTCTCTTTGCGCTTGCCTTTTCCCTTGTCCAGATAGCCAGT
 AGCTGACATTCATCCGGGGTACGACCCGTTCTGCGGACTGGCTTCTACGTGTTCGCT
 TCCCTTAGCAGCCCTTGGCGCTGAGTGTTCGCGCAGCGTGAAGCTTTTTGCAAAAGCC
 TAGGCTCCAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCGGAGGGCGCCT
 GGCTCTGCATAAATAAAAAAATAGTCAGCCATGGGGCGGAGAAATGGGCGGAAC1GG
 GCGGAGTTAGGGCGGGATGGGCGGAGTTAGGGCGGGACTATGGTTGCTGACTAATTG
 AGATGATGCTTTCATCTACTTCTGCTGCTGGGAGCCTGGGGACTTTCACACACTGGTT
 GCTGACTAATGAGATGCATGCTTTCATACTTCTGCTGCTGGGGAGCTGGGGACTTT
 CCACACCTAAGTCGACACACATTCACAGCCGGATCTGCAGGACCCACGCTGCCCGAGA
 TGCGCGCCTGCGGCTGCTGGAGATGGCGGACCGGATGGATATGTTCTGCAAGGGTGG
 TTTGCGCATTCACAGTTCGCGCAAGAATTGATGGCTCCAATCTTGGAGTGGTGAATC
 CGTTAGCGAGGTGCCCGCGCTCCATTCAGGTCAGGTTGGCCCGCTCCATGCACCCGG
 AGCGAACCGGGGAGGACAGCAAGGTATAGGGCGGCGCTACAATCCATGCAACCCGTT
 CCATGCTCGCCGAGCGGCATAAATCGCCGTGACGATCAGCGGTCCAATGATCGAAGT
 TAGGCTGGTAAGAGCGCGGAGCGATCCTTGAAGCTGTCCCTGATGGTCTCATCTACCTG
 CCTGGACAGCATGGCTGCAACCGCGGCATCCCGATGCCCGGGAAGCGAGAAGAAATCAT
 AATGGGGAAGGCCATCCAGCCTGCGCTCGCGAACCGCAGCAAGAGCTAGCCAGCGCTC
 GCGCCGATGCGCGGATAATGGCTGCTTCTGCGGAAACGTTTGGTGGCGGGACAGT
 GACGAAGGCTTGAAGCGAGGCGTGAAGATTCGGAATACCGAAGCGCACGGCGCAT
 CGTCCGCTCCAGCGAAAGCGGTCTCGCCGAAATGACCCAGAGCGCTGCCGGCACCTG
 TCCTACGAGTTGCATGATAAAAGAAGACAGTCAATAAGTGGCGGACGATAGTCATGCCCG
 CGCCACCGGAAGGAGCTGACTGGGTTGAAGGCTCTCAAGGGCATCGGTCGAGGAAC1TT
 CGCGGCTTGTCTGTCGACAGGCTCACGCTTAAAAGGAAATAAATCATGGTTCATAAA
 AATTCACGTTTTCGCGCGCGGCGACGGATGTTCTGTATGCGCTGTTTTCCGTGGCGGT
 TGCTGTCTGGTGTCTGCTTCTAATCTGCACAGCCGAATTCGCGAGCTTGGTTTTGC
 TGAAACCGACACAGCAAGTGAATACAGAAAGAAAATCACTTTCGCTTCTGACATCA
 GAAGGGCAGAAATTTGCCGTTGAACACCTGGTCAATACGCGTTTTGGTGAGCAGCAATA
 TTGCGCTTCGATGAGCCTTGGCGTTGAGATTGATACCTCTGCTGCACAAAAGGCAATCGA
 CCGAGTGGACAGCGCATTCGTGACACCGTCTCCTTCGAACTTATTCGCAATGGAGTGT
 CATTCAATCAAGGACNGCCTGATCGAAAATGGTGTATCCAGCGAGCGGCAATCGAAAAAC
 CTCAGCCGTTGACCAATATCTACAACATCAGCCTTGGTATCCTGCGTGTAGCCAGCGC
 AGAACAGGTTAACCGTCACTGCGGATAAGTTCAAAGTTAAACCTGTGTGATACCAAC
 ATTGAACGTTGATCGAAAAACGCGCTGAAAAACGCTGCTGAATGTGCGGCGCTGGATGT

도면5b2

CACAAAAGCAATGGCAGCAGACAAGAAAGCGATGGATGAACTGGCTTCCTATGTCCGCA
 CGCCCATGATGGAATGTTTCCCGGTGGTGTATCTGGCAGCAGTCCCGTCGATAGT
 ATGCAATTGATAATTATATCATTTGCGGTCCTTCCGGCGATCCGCTTGTACGGGG
 CGCGCACCTCGCGGTTTTTCGCTATTTATGAAAATTTCCGGTTAAGGGGTTCCGTTT
 TCTTCGTCATAACTTAATGTTTTTATTTAAAATACCCCTGAAAAAGAAAGGAAACGAC
 AGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGTCGTTTTCTCTGTTTTGTCGCTGGA
 ATGAACAATGGAAGTCAACAAAAGCAGAGTATCTAGACAGCTCTGAAGCTAGCTTCG
 AGGAACTTTCGCGCGCTTTCGCTGTCGACAGGCTCACGCTCAAAAGGAAATAAATCATG
 GGTCAAAAAATATCAGCTTGTGCGCGCGGCGACGGATGTTCTGTATGCGCTGTTTTCC
 GTTGGCGGTTGCTGTGCTGGTGTATGCTTCTAATCTGCACAGCGAATTCGCGGAGCT
 TGGTTTTGCTGAAACCGCACACAGCAACTGAATACAGAAAGAAAATCACTTTGCC1TT
 CTGACATCAGAAAGGCGAGAAATTTGCCGTTGAACACCTGGTCAATACGCGTTTTGGT
 GAGCAGCAATTTGCGCTTCGATGAGCCTTGGCGTTGAGATTGATACCTCTGCTGCACAAAAG
 GCAATCGACCGAGCTGGACAGCGCATTCGTGACACCGTCTCCTTCGAACTTATTCGCA
 TGGAGTGTCAATCATCAAGGACNGCCTGATCGAAAATGGTGTATCCAGCGAGCGGCAAT
 CGAAAACCTCAGCCGTTGACCAATATCTACAACATCAGCCTTGGTATCCTGCGTGTATGA
 GCCAGCGGAGAAAGGTAACCGTCACTGCGGATAAGTTCAAAGTTAAACCTGTGTGTTG
 ATACCAACATTTAAACGTTGATCGAAAACGCGTGAAAAACGCTGCTGAATGTGCGCGG
 CTGGATGTCALAAAGCAAAATGGCAGCAGACAAGAAAGCGATGGATGAACTGGCTTCTTA
 TGTCGCGCAGGCGCATGATGGAATGTTTCCCGGTGGTGTATCTGGCAGAGTCCCG
 TCGATAGTATGCAATGATAATTTATCATTTTGGGGTCTCTTCCGGCGATCCGCTTTG
 TTACGGGGCGGCGACCTCGCGGGTTTTTCGCTATTTATGAAAATTTCCGGTTAAGGCGT
 TTCCGTTCTTCTCGTCATAACTTAATGTTTTTATTTAAAATACCCCTGAAAAAGAAAG
 AAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTTGGCCTCTGTCGTTTTCTCTGTTTTTGT
 CCGTGGAAATGAACAATGGAAGTCAACAAAAGCAGAGCTTATCGATGATAAGCGGTCAA
 ACATGGAATTC

도면6a



도면6ba

BC2554 중쇄 세특시맵의 DNA 서열 (서열번호 6)

```

GTCGAgcggccgcTCGACTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTA
CGTCCTCCCCCGCTAGGGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCT
CCCCCGCATCCCGAGCCGGCAGCGTGCGGGACAGCCCGGCACGGGGAAGGTGGCAC
GGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGA
TACGGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGC
CTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCA
TCAACCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGG
ATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCAGTGGCTCACCCCTCTGGGGAA
AACTGCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCTT
GTCCTATCAAGGGGAGTTTGTGTGACATGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAA
TTCAGTGCATCACGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACG
TGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTACAGCGTTCAGAACAGC
CTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGA
GGAGCACAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGG
    
```

도면6bb

TGTC TGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCC TGGAGAGATACAGCTGGGTCAG
TAGGACTGGGACAGGCAGCGTTTCATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAAGCCCT
CCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTG
CCACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGCAG
CTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTAAATCTTGCTAAATCCAGCCCCAGCC
TCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAGGACGGAGTCAGTGAGG
ATGGGGCTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCC
CCCGCTAGGGGGCAGCAGCAGCGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCA
TCCCCGAGCCGGCAGCGTGCGGGGACAGCCCGGGCAGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCT
TTCCCTCGAACGCTTCTCGGTGCTCTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAA
AAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCTGGGTTGC
AAAGGAGCAGATGCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATCAACCAGC
AGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCAT
CCACAGGCTCCTGGGCAACCTGTTCAGTGCCTCACCACCTCTGGGGGAAAACTGCCT
CCTCATATCCAACCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAGCCATTCCCCCTGTCTCTATCA
AGGGGAGTTTGTCTGTGACATTTGTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAAATCAGTGC
ATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACAT
GCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTTCCAAGTACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGA
TAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCACA
AAAAGGCCACAGACTGTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGTCTGGA
TGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAGTAGGACTG
GGACAGGCTCCTGGGAACTGGCCATGTAGATTTTCATACAATCGTCAAATCATGAAGGC
TGGAAAAGCCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCA
TGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGACGGTGACCCCCCAC
CTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTAAATCTTGCTAAAT
CCAGCCCGACCCCTCCCTGGCACAACGTAAAGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAGGACGG
AGTCAGTGAGGATGGGGCTTAGAGGATCCCTCGACCTGCAGGTCAACGGATCACAACAA
ACTGGAAAATTTCTTCAAGAGAAGAAATCCAGACCACCCCTACCTGCTTCTGAGAAATCTG
TTTGCTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCCAAATC
AGGAAAAGGAGTATGTCAAGGCTGTATATCGTCAACCTGCTTATTTAACTTATATGCATA
GTACATAATACAAAATGCCAGGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTCTGGGA
GAAATATCAATAAACGAGATACAAAGATGACACCACACTTATGGCAGAAAACCTAAGAAG
AACTAAAGAGCCTCTTGATGAAAGTGAAGAGGAGAGTGA AAAAGCCAGCTTAAAACCC
AACATTCAAAATCAAGATCATCATTTTCATGGCAAATAAATGGGGAAAACAATGGAAAACAG
TGAGAGACTTTATTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTGTGACTACAGCCATGATT
AAAAGATGCTTGCTCCTTGGAAAGAGAAGCTATTACCAAAGTAAAGCATATTA AAAAG
CAGAGACGTTACTTTGCTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAGTAGT
CATATATGGATGTGAGTTGAACTATAAAGAAAGCTGAGCACCAAGAATTTGATGCTTTT
GAAATTTGGTGTGGAGAAGTCTCTTGAGAGTCCCTTGACCTGCAAGGAGATCCAACCAG
TCCATCCTAAAGGAAATCAGTCTGAATATTCATTGGAAGGACTGATGCTGAAATTGAA
GTTTCAATACTTTGACCACCTAATGCGAAGAGCCAACCTACTAGAAAAGACCCGATGTT
GGGAAAAATTAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTTGGATGGCA
TCGTTGACTGAAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGGACAGGGCT

도면6bc

GCCTGGTCTGCTGCAGTCCATGGGGTTGCAAGAGTCGGACTCAACTGAGTAACTAAACA
ACAACCAAGCAGTAGAAAAATAAATAAAATTTGTCTCTGAGATCTCAGTACCTCTTTCT
GTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGTACTTTGTCTTCTGCTTGTAAATAAAGCTGTCCTGTT
AGTAAAACTGTTTGGGCTCTGAATTTTGTAGCTATCAAAAATGGAAGGTGATTAT
TGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAGAAGGGAGAAATTTATGTGC
AAGTTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTAAAAAGATTCTACCTCAGTGGGGGCTAAAAAC
TCCACATTTAACAGTAGCAAAAAACCAATATTCCATAGCTTCTTAGGAAACCATTTTTTAT
ACTCTGTATGTAATTACATTCAAGCTCAAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCGTTGGTGAA
GGCCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGGCCACATACTGTGCTTCCCCATAGCTCA
GTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCCTGGGCTTGTCCCTGGGTAAGGGAG
ATCCCTGGAGAAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTTGGCTGTAAAAATCCCATGGA
CGGAGGAGCCTGGCAGGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGGATTAAACAAC
TAAACCACTGCCACCCTCCACATACTGAGTGTCCCCAGTGGCACTAGTGGTAAAGAAC
CCACCTGCCGGTGAGAAAGACATTAAGACACTGGCTCTATCCTGCTTGGGAAGTAGGG
AAGATCCCTAGAGAGGAAATAGCAACCCACTCCAGAATTTCTTGCCTGGAAAATCCCAT
GAATGAAGACTGGCGGGCTGTAGTAACCTGGGGTCAACAAGAGTTAAACATGATTTAGCAA
CTAAACATCACCCATTAATAAAATTAACCAAAAATAGTCATATTCAGGCTAAGGGGA
ATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAATTTCTCAGATTCTCTGCAAGTCTTCTTCTCTCT
CAGATAACCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATATTAACACTCATCGATTCTAAATTA
TCTAATATGGGGGGGGCACTACATTTGCATTATATTTTGTGTCCATTGACTATCACTCA
ATTTATTTATAAAAAATTCATCCATGTTGTTTTCTGTGACAGTAACATTCACATTAAT
TGTAAATCTCATTGCATTGTATACTACAATTTATTTATACAAAATACTATTATTACAC
TTCTGTTGATTTTAAATTTGGAACATCAACAATAACGTGGCTGAGAAGCTTCTTTCTTTAG
TATATTGTTAAGGATTTCTTGTATCAAGATTTTACCTACTTTTCTGGTCCAATTTGGTGAG
AGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTTATTGCACAATATGTAAGCATCTTCTGAGAA
AATAAAAAGGAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTCTTTTGTATTCTTTTCTGAGA
AATCAGACTTTTTACCTGTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAAATAAAGGCATATGAA
GTAGCCAAGGCCTTTCTAGTTATATCTATGACACTGAGTTCATTTTCATCATTTATTTTC
CTGACTTCTCTGGGTCCAATAGAGCAGTCTTAGAATGAATATTAGCTGAATAATCCAA
ATACATAGTAGATTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAGACTGTATGACAGTAAG
ATGTATTACCATCCAACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATTGTGAAGA
AAAATTTTAAATATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGGTCTATCTATGTCCCAAAGCT
GTGAATATATATTTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAATAAATGAGTAGT
GTGAAATACAACATAAATGAAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAAACTTGAAGAT
TGCTTTTGCAAAATGGGCTCCATTAATAAAAAGTACTTTTGAGGTCTGGCTCAGACTCTA
TTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCTCCTCCTGTATGGGCTTTCATTTTCTTTCTTGGCTCC
CTCATTTGCCCTTCCATGAATACTAGCTGATAAACAATTGACTATAAAGATATGAGGCCA
AACTTGAGCTGTCCCATTTTAAATAAATCTGTATAAATAAATATTTGTTCTACAAAAGTAT
TATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAATCCCCTATCTAGAG
AATAAGATTGACATTTCCCTGGAAATCACAGCATGCTTTGTCTGCCATTATCTGACCCCTTT
CTCTTCTCTCTTCTCACCTCCATCTACTCCTTTTCTTGGCAATTCATGACCCAGATTCA

도면6bd

CTGTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATCAACCCCAT
GAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAATTTCCAGTCAAGAATACTGGAGTG
GATTGCATTTCCACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTAAATTTCTTTTCCATATT
CGGGAGCCTATTCTCCTTTTTAGTCTATACTCTTCACTCTTCAGGTCTAAGGTATCA
TCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAACTGTTGAG
GTTGGCATGAAATTTGTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTTGTGATTAGAATTT
ACCCCAAGATCTCAAAGACCCACTGAATACTAAAGAGACCTCATTGTGGTTACAATAATT
TGGGGACTGGGCCAAAACCTCCGTGCATCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGGACAATTT
CATTTCTTTATCAGATTGTGAGTTATTCCTGTTAAAATGCTCCCCAGAATTTCTGGGGA
CAGAAAAATAGGAAGAATTCAAATCCACTGTGGTTTTATTTCAAACCACAAAAATTAGC
ATGCCATTTAAATACTATATATAAACAGCCACTAAATCAGATCATTTATCCATTCAGCTTCT
CCTTCACCTTCTCCTCTACTTTGGAAAAAGGTAAGAATCTCAGATATAATTTGAGTG
TATCTGCTACTCATCTTTATTTGGACTAGGTTAAAATGTAGAAAAGACATAATGCTTT
AAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTAAAGATAAGGTTTACACTATTTTCAGCAGATA
TGTTAAAAAATAGAAAGTACTATAAAGACTTGATAAAAAATTATAGTACTGCAAAATGTT
TTAGGAATATAATAAGATATAATAACAGTGGTGTCTATTTCTTTAGCACAAAGACTAGT
TAACAGGCTGTATTAAGATCTTTTCTGAAATTAATATTTTCAATTTGATTAACCT
ACCTCAGCCATAAAGCAAGCACATTTTCAATTTATACTATGGGGATTTGAATAATTATTA
CTGAAGAAGCTCTACCAACAAAAAGTTTATAGAGCTATCATATTTAGTCAAGAGATAAA
GAGGGTGTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGTAATTTATAAAGAAAGAGTATATTTA
TCAAAATTTCTCAGAATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAAA
ATATTTAAATAGATACATGAAATACAGAAAGTAAATTAAGAGAAAGTATTTTACTTGGT
AAAAAATTTCTAGGTTGGACAGAGAGTGCCAGGAAACAAAAACAATGAAAAATGTGACC
TGACAGGAATATAGCTCAAAGTATAGTAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATGGTA
TATAAAATGCTAGTTATAAAATAAACAAAAATGCAATAATATCTCCCTACATGTAATGA
ATTCTAGGTATTTATGCTCTTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAAATTTTTTAGAAGTTTA
TAGGCATCTGAATAAAGTGAACAAATTAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAATATAGA
ACAAATTTCTCAATTTAGTTTGAATACTGGGATTTGAAGATGTGTGCAAGAGATGTTG
GTGGCAAGAACATTTTTTTTCAAGAAGTATAAAAAATGCAACAAAAACAACCATTTAA
TACATTTGGTCAAATCAATAATGTATTTTATTTATGCTCCAAGGAGCATAAAATTTG
GGGACTGGGCAAGAGAACTGACACCTGGTAAATTACCAAGAGATAAGTACACAGTTT
TATGTAGAGAAAAATAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAATTTATGTGAGACAAAGGAGAGA
TGACATTAGGCATGTGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAACAATCTAATCAGTCCAA
GAAACATCTCGATCAGTGAACAAATAGAAGAAATGCTAAAATGAAACAGAAGTCTTA
CTGGAAATAAAGATATGCATAAGACAAAAATTCATGAAAACTACTTAGTTTAGCAGAG
AAAAGATAAAAAATAAGTATGACCTTCTTCATATACATTTGTTGATCATATGCACCTCA
ATAAACTGAGTCTCCAACAGAAATGAAACATTAATATTTTGTTCACGTCTAATCCCA
GAATCTAAGCATACTGGCAATAAAAAATAATAATATATATTTTTTAATAAATGAATC
AACCACCTAATTTTTCTGTAATATCTGTAATCTCTCTCTGCTTTCCAAAAACACTCA
TAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTTAGCAGAAAAC
ATCTGAATGGCTGGCAGTGAACATTAACCTGAAATGTAAGATTAATGAGTAATAGTAA
ATTTAACCTTGGCCATATGATAAAATGTTCAATTAATATTTTCTAGAATACAGGGCTT
TTGTTTTGGCATGAGGTTTGAGGATCTTGGTCCCTGACCAGGGATCAAACCTGCAC

도면6be

TCCCTGGAAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTATACACTATCTTGGTTCCTTTTAA
 AGGGAAGTAATTTTACTTAAATAAGAAAATAGATTGACAAGTAATACGCTGTTTCCTCA
 TCTTCCCATTCACAGGAATCGCGGATCCTCGAGACCGCCATGGCCGTGCTGGGCCGTCTG
 TTCTGCCTGGFGACCTTCCCCAGCTGCGTGCTGCCAGGTGCAGCTGAAGCAGAGCGGC
 CCTGGCCTGGTGCAGCCCTCTCAGTCCCTCTCCATTACCTGTACCGTGTCCGGCTTCTCTC
 TCACAAATTATGGAGTCCATTGGGTGCGCCAGAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGCTGG
 GCGTGATCTGGTCCGGCGGCAACACCGACTACAACACCCCTTACCAGCAGACTGAGCA
 TCAACAAGGACAACAGCAAGAGCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACAGCCTGCAGAGCAAC
 GACACCGCCATCTACTACTGCGCTCGCGCTCTCACCTACTACGACTACGAGTTCCGCTACT
 GGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGTCCGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTC
 CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACAGCGGGCCGACCGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGA
 AGGACTACTTCCCCGAGCCCTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCCCTGACCTCCGGCG
 TGCACACATTTCCAGCTGTCTCCAGAGTTCGGACTGTATTCCCTCAGTTCTGTCGTGA
 CAGTCCCTTCCCTAGCTAGCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAAGCCCA
 GCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCAAAGAGCTGCGACAAGACCCACACTGCC
 CACCATGTCTGTCCAGAGCTGCTGGGGGACCCCTCCGTGTCTGTTCCTCCCAAGCC
 CAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGC
 CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAACAAGC
 CAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGAC
 CGTGTGCAACCAGACTGGCTGAACGGCAAGAATAACAAGTCAAAAGTCTCCAACAAGGC
 CCTGCCAGCCCCATCGAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCCCA
 GGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTG
 CCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCC
 CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTGA
 CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGAAATGTCTTTCTTGTCTGT
 CATGCATGAAGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCCGGCAA
 GTGATAGCTCGAGGATCCGGACCCCTCCCTATTCTTGTAAAGTCTAAATTTACTAAGTGTG
 CTGTTAACTTCTGATGTTTGTATGATATTTGAGTAATTAAGAGCCCTACAAAAAATC
 AATAATGAATGGTTCCAAAATAAGCATAGCTGAGATTAATGATTCTCAGCATTAGTTAT
 AAATAGAATAAGCTGGAAAACCTTCACTCCCTCCACCACCAGATCTCAATGTCTAGGC
 TTACCCATGGAGATTCTGATTAAGTGTCTTTCTATGTAGAAGAACTTATTGGGAAGA
 AATAATATAATGGACTATGATTTAATTTGGTCTGTTGAGAAITTAGATGAAGGGGATTA
 GTTACAATAAAGCCAGAAATTAACCTGATAATCTCAITTTGGCTAAGAATAACAAACCTA
 AGAAGGTTTGTCTATTTTCTACAATTTTGAAGTTTCCCTTATGCACAAITATTTCACCACA
 TGACTCATTTCACATCTGTTTTGATATATGAGCATATGAGGGCAAAATACTGAAGAT
 GCTTATTTCAATACTCAGGGAAAATTTCTTGCAAAAGGCAAGAAITGTATAATTCAT
 TCACCTATTTTATTTTTTAAATTTTAAAGGTCTAAGAGGATTTCAAAGTGAATGCCCC
 TCCTCACITTTGGTAAAGCTTTAGGAGATTGGAGGCAGACTGATCATTTTATAGTTAAT
 ATCTTTTACATTTCATCTTCCCTGGATAAGCCCCAATAGTAGCAATTTCTATCAGTATACC
 AGCATAAAGATTAGTTTTAAATTTATTTTTCAGTGATTGACTGTTATTTACTGACCTGAA
 ATTTATGATCTGTATATTTCAAATAATGCAAACTGTATATATATGGTGTGACAGAT
 TTGATTTGGTTTTCTTCAATTTGCCTATATCCTTATTATTTGATTGTAATCATTATAGAAA
 AAACAAAATAATTTCTTATACTTTTATGTAAACCTGTTAGAGCTTATTTAAAGATCAA

도면6bf

CTGCATTACATTTCTAATCTAGTCATTATGAGCTTCAATTGTTTTATCTCACTTAAAAAT
TTATATATTGTCTTTTAATTCATGAGTCAAAATACAATCTCACAGTCCAGATATGGGAC
TTAAAAGGGGAATAGCATATAGTTTTGATATCTTAAAGATATACATCTTTTTGTGATC
ATGATTCAGCAGACATTTAATAAAAACAATTCCAAGTGAGCCGACACTTGGTCCTAGAG
GAATTTTTATAACCTTAAGATAAGGCACAGCATGGTGTTTTTGTAATAAGATTTCTTTT
ATGAAAAAGTCAACCAAAATGGAAATGGGGTGAGATGAAGAGTTATAACATATAACT
AAATGGACATTTGTTCTCTATTCCACAGAATGACTGCGACTGGAAATATGGCAACTTTT
CAATCCTTGCATCATGCTACTAAGATAATTTTAAATGAGTATACATGGAACAAAAAAT
GAAACTTTATTCCTTTATTTATATTATGCTTTTTCATCTTAATTTGAATTTGAGTCATAA
ACCATATACTTTCAAAATGTTAATTCACATTAGCATAAAAGTTCAATTTAACTTGGGA
AATATCATGAACATATCAAATTTATGTATAAAAAATAATTTCTGGAATTTGTGATTATTAT
TCTTTAAGAATCTATTTCCTAACCAAGTCATTTCAATAAATTAACCCTTAGGCATATTTAA
GTTTTCTGTCTTTATTTATTTTTAAAAATGAAATTTGGTCTCTTTATTTGTTAACTTAA
ATTTATCTTTGATGTTAAAAATAGCTGTGGAAAATTTAAAAATGAATAGAATTTCTTGAA
TTGAGTTCCAAAGGATATCAAAAAGTGAGGGAAAAGATAGGGTGAGCCTATGCTGCATA
TGTCTTAGAAAGTCTTGGTTTATACCTGTTACCTAAGTTAAACAATTAATACTTGTTCCT
TTCCTCTCGAAAGTACCAGCATTTGGATGTTAAATTTTATAGTCACTTAGACAAAAA
AAAAAATAAACAAGCAACCAACCCCTCAAATGTGATATCTGAATCACAGCTCTACAGTGTGG
TAGCTAAGTGGTCTGTGTAAGTTAGTCTCCAAGAGATTCATTTCTACATTTATAAAC
AGTCAATTTAAGGTGTTTTATTGAAGTTTAAATGTGAAAAGTGCATATATGGTGCATG
ATAGGAGTTCTGGTTGAATCTCATTTCTGCATCACTGACACCAGTGCAGCAAGGACTA
GTGTTACAATCAGAAGGAGCTGAGTTGTGTAATTTAGCCATTAATGCCAAGAGACTA
GAACTTACACAAAGCTCTAATATCCATTTGCTCTGTCTGTGGAGTAATTAATTCATGGC
ATGAATTTATCTGTCTGTATATCCTGCATTTTATACATGATTCAGTTCCCTTCAGTTCA
CACAATGACTTGTCTAATTTCTATCTTTCCCTGCATCCCTCATGTTTTCCCTCACTTCAGGAT
TAAGTGAAGCCGACTTAGGCACAATATTTCTTATCTTTAAAGAAAAATTCATCTTTG
AGAGTTGTTATTTGTTCACTAGGTCACTGTTCCAACTCTTTGTGACCCCATGCCTGCA
GCATGCCAGGCTTCCCTGCCCTTCGCTCTCTCCTGGAGTTTGTCTCAGACTCATGTAGATT
GAGTCGGTGATGGTATCCAACTATCTCATCACTGTTGTGCCCTTCTCCTCCTACCCTCA
GTCTTTACCAGCATCAGAGTCTTTCTCAGATTTCTCAGGTTATTTATAACAACATATCAT
AAAAGGAGTATCTAAATGGCTGTGTCCATTTTTCACATGTTATCTCTCTTTAACTTGC
TCCAATCCCAATTTTATCCCTATGGGAAGTCTTTATTGAAGATCACCAACAACCTTTTAT
TTTACTAATCGTTTTGTTTTACCACAACCTCTCAGTGAGTGTATGAGGTAGAGTTGACTA
TTTTCTTCATTTGAAATATTACGCTTCATTTCAATTTGATATCCTAAAGCTCATAAGGTGT
GGTTTTCTCTTAACTCACTAGACACTTCTTTGAAGTCTCTTCTGGCATTTTCTCCTT
TTCCAAAATTTAATGGTTGGAGTACCCTAGATTTTAGCCTTAATTTGTTGATGTTGTT
CAGTCCATTTCTCAGCTCAGAGCTTCCAAGTGTATGCTCCTCAAACTTACTCGTTTTGTAA
ACTCCAACCTCATGCACTCAACTGCATTTCTGACCTCCACACTGAATTAATCTAATTAATG
TCCTAAATCTGGCATGACCAAGCATACATTTTGTCTGAATCCAGTCCCAACTTGTCTCA
AAATTTAATTAACGTAATTCAGTTACAAGGCAGCTGATATTGTATGCAATAGACCTG
AATGGGAACCTCACAAAAGAAGTTATCTTAATTTGCAATAAAAAACATGAAAAACTCT
ACATCATCAATCTTCAGAAAAATGCAAAATTAAGGTGCCTAATAATATCATGACACAAC
CGTCAGAATGACTGAAATGAAAAGAATTGTAATACAGTTCAAGTTCAAGTTCACTCA

도면6bg

GTGCTTCCAACCTCTTTGTGACCCCATGAACTGCAGCATGACAGACCCTTCCCTGTCCATCA
CCAACCTCCAGAGTTTACTCAGACTATGTCCATTGAGTTGATGATGCCATCCAACCATCT
CATCCTCTGTGCTCCCTCTCTCCCTGCCCTCAGTCTTTCCAGCATCAGGGTCTTTTCC
AATGAGTCAGCTCTTCGCATCAGGTGGCTAAAGTATTGGAGTTTCAGCTTCAACATCAGT
CCTTCTAATTAACACCCAGGACTGATCTCTTTTAGGATGGACTAGTTGGATCTCCTTGCA
GTCCAAGGGACTCTCAAGAGTCTTCCACACCCACAGTTCAAAAGCATCAATTCCTTGG
CACTCAGCTTTCCTTATAGTCCATGTCTCACATCCACACATGACTATTGGAAAAACCATA
GCCTTGACTAGGTGGACCTTTGTTGACAAAGTAATGTCTCTGCTTTTAAATATGTTGTCT
AGATTGGTCATAACTTTCCTTCCAAGAAGTAATGTCTTTTAAATTCATGGCTGCAGTCA
CCATCTGCAGTGTATTTGGAGCCCAAAATATAAAGTCAGCTGCTGTTTCCACTGTTGCC
CCATCTACCCCATCTATTTGCCATGAAGTGATGGGACTGGATGCCACTATCTTAGTTTTC
TGAATGTTGAGCTTAAAGCCAGCCTTTTACTCTCCTCTTCACCTTTCATCAAGAGGCTC
TTTAGTTCCTCTTCACTTCTGCCATAAGGGTGGTGTCTATCTGCATATCTGAGGTTATTG
ATAATTTCTTTGGCAATTTGATTCCAGCCTGCACCTTCTCCAGCCAGTGTTCCTATG
ATGTACTCTGCATATAAATTAATAAAGCAGAGTGACAATATACAGCCTTGACATACTCT
TTTTCCATTTTGAACCAAGTCTGTGTTCCATGTCCAGTTCTAACTGTGTTTCTGACC
TGCATACAGGTTTCTCAAGAGGCAAGTCCAGGTGGTCTGGTATTCTCACCTGTTTCAGAA
TTTTCCACAGTTTATTGTGATCCACACAGTCAAAGGCTTTGGCATAGCCAATAAAGCAGAA
AGAGATGTTTTCTGGAACCTCTTACTTTTTTGATGATCCAGTGGATGTTGGCAATTTG
ATCTCTGGTTCTCTGECCTTTTCTAAAACCAAGCTTAAACATCTGGAAGTTCATGGTTTAC
GTAATACAAAATGTAATACAAAATGCTGCAAAAACAAAGGAATGAAAAGTAATGCTAA
AAAATGTTAATATTTACAGAAAATTTTATAGTAGTAAAGAAATCACCTGCAATACAGGA
GAACCGGGTTAGATCCCTGGGTTGGAAGACCTCCTGGAGAAGGAAATGGCTACCCAACT
AGTATTTCTGTCTGGAGAAGGCAAGAATGGACAGAGAAGCCAGCGGGCTATGGTCCAT
CGGGTCACAAAGAGTCAGAAGCTACCTTGACACAGCAAGCACGGTGCGC CGCGTGCAC
ACACACACACACACACACACAGACACACACACACTCTAAAACATTTACCCAAGCTTGT
CCAATGGAAAATCAAAAAGCCAGCAATTTAAGATGACATCAGGTACCACCTGTCAGGTA
AGCCTCAGAACCAATGACCAGTAAGAAGCAAGTGCATATGAGCAACTCGAATTTTT
GCAATGTTACCTAAGAGCTTCCATTTTTATAATGCAAAAAGAAATTCATATGGGGAAAT
GTATTAGATAACCCTGAATGAGGAGCAAGATATAGTCAAAGTAAAGATGCTCTAGTACTA
TTTTTTATAAGCATGATTTGTTCAGCCAAAGGTTTTTCCCATATGGCCAATGAAC TGAA
ATATGCAGTCTGAGATTTGCATATATTTCTAGCTGAAACCAAGTAAATAATATCCTCA
AGAAAAGAAATCAATAGAAAAGTTGGATGAAGAGTACAATAAAGGGACCAAAAATATTC
AGAAAATAAGAACTAGAGGAGATATTGGGAAATCCCTGGTGGAGTCCAGTTTAGGATTTG
TACTTTCACTGCAGTTGGCATGGATATAATCCCTCACTGGGAACTAAGATCCCATAAAG
TGTGTTGGATTGCCAAAAAATAAATATAAGAGATATCATTATAGAATATTTTAAAG
ATATTTAGAGAAAGAGGAAAATTAAGGATGTGAGAATTTGATTTACTTTTTCAAGTACT
AAAGCTATTTAGAGATAGAGCTGTACTAAAAACTTCAGTTTTCTAAAAATTTTGGAA
GCACTGTTAATAAATTCAAAAATATAGAGGAAGGAAAACAAAATACTGAGGATTCATA
TAATGATTCAGATTTAGAAACAATATAACACAGAATTAGTGAATTCGACAAATTTATTA
GGTAGGAGTAGATAGTTTCCAGCACTACTCGTATAGATGGAGTATTAACTCTTCCATGA
GATTATCCAAATATAATAATTTCTGATCTATGTGAAGTATAACTATTAAGATTACTTTA
TAAAGTAAATCAAGAACCAGAGAATAAGAAAATGTTTTGTGAACCAGCAGATACTATG

도면6bb

AACACATAAACTCAGAACCCTGATTCCTAAGACACACAGCTAATCCTGATTATTCTTCC
TTTACATGTGACCATAGAACTTCACACAAGTTCAAGATACATTTGTTGAGCACATCAGT
ATCAGTTTCAGTCACTCAGTCAATGTCGGAATCTTTGTGACCTTGTGGACTGCAGCACGCCA
GGCTTTCCGTGCCACCACCAACCCTGGAGCTTACTCAAACCTCATGTCATTGAGTCAGT
GATCCCATCCAACCATCTCATCCTCTGTCATCCTCTTCTCCTGCCTTCAATCTTTCCAGA
CATTGGAGTCTTTTCCAATGAGTCAGATCTTACATTAGGTGGCCAAAGTATAGGAGTT
TCAGCTTCAGCATCAATCCTTCCAATGAATATTCTTGTATGTACCCCTTTCCGAGTTTGG
AACCAGTCTGTTGTCATGTCAGTCTAATCTGCTGCTTGGACCTGATATACAGATTT
CTCAGGAGGCAGGTAAGTGGTCTGGTATTTCCCATCTCTTGAAGAAATTTCCACAGTTTA
TTGATCCACACAATCAAAGGCTTAGCGTAGTCAATAAAGCAGATGTTTTTCTGGAA
CTCTCGTCTTTTTTGTATGATCCAATGGATGTTGGCAATTTGATCTCTGGTTCCTCTGCC
TTTTCTAAATCCAGCTTGAACATCTGGAAGTTCATGGTCCACGTAAGCTGTTGAAGCCTGGC
TTGGAGAATTTTGGAGTTATTTGCTAGCATGTGAGATGAGTGAATCATGTGGGTGT
TTGAAACATACTTTGTCATTGCTTTCTTTGGGATTGTGGCAGTCCGTGGCCACTGCTGA
GTTTTCCAAATTTGCTGACATATTGAGTGCAGCACTTTCACAGCATCACCTTTTAAGATT
TGAAATAGCTCAACTGGAAATCCCATCACCTCCACTAGCTTTGTTTATAGTGAGGCTTTCT
AAGGCCGTTTACTTTGTCATCCAGGGTGTCTGGCTTAGGTGAGTGTATCCGTTGACCTG
CAGCggccfTCGACTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGATGTTAAATTACGT
CCCTCCCCCGTAGGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCC
CCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGA
TCGCTTTCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTTTTGGAGCTGCAGACACCTGGGGGATACG
GGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGG
GTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAACAA
CCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGG
GGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCAAGTGGCTCACCACCTCTGGGGAAAAAC
TGCCCTCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCTTTGTCC
TATCAAGGGGAGTTTGTGTGACATTTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTC
AGTGATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGG
GACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGCACTCTCCAAGTCAAGCGTTCAGAACAGCCTT
AAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA
GCACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCTGCATGTTTGTGTTGT
CTGGATGAAGCAGAAGGGGTGAAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAG
GACTGGGACAGGAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAAATCATG
AAGGCTGGAAAGCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTG
GCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCC
CCACCTCCGTGGGACGCTGTGCCACTGCAGCACCCTCTTTGGAGAAAGTAAATCTTGTCT
AAATCCAGCCCGACCTCCCTGGCACAAAGTAAGGCATTATCTCTCATCCAACCTCCAG
GACGGAGTCAGTGAGGATGGGGCTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGAT
GTAATTACGTCCCTCCCCGCTAGGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCC
GGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGG
TGGCAGGGGATCGCTTTCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTTTTGGAGCTGCAGACACCTG
GGGGATACGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAG
AACGGCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCA

도면6b1

GGGTCATCAACCAGCAGCCAGGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCT
GCAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCAAGTGGCTCACCACCCTCTG
GGGGAAAACTGCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATT
CCCCCTTGTCCTATCAAGGGGGAGTTTGTCTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGT
TTGCCAATTCAAGTGCATCACGGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGC
ATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTTCCAAGTACACAGCCTTCA
GAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTAAAACCCAGC
ATGGAGAGGAGCACAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGT
TTGATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCT
GGGTCAAGTGGACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTCCATACAAATCG
TCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCACC
GTGCCACTGGCCATGTCCTCAGTCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACTCCAGGGAC
GGTGACCCCCCACCCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGT
AAATCTTGGTAAATCCAGCCCGACCCTCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCAT
CCAACCTCAGGAACGGAGTCAAGTGCAGGATGGGGCTCTAGAGGATCCCTCGACATCTATGT
CGGGTGGGAGAAAGAGGTAATGAAATGGCACTCGACGGTATCGATAAGCTTGATATCG
AATTCTACCGGGTAGGGGAGGCGCTTTCCCAAGGCAGTCTGGAGCATGCGCTTTAGCAG
CCCCGCTGGCACTTGGCGCTACACAAGTGGCCTCTGGCCTCGCACACATCCACATCCACC
GGTAGCGCAACCGGCTCCCTTCTTTGGTGGCCCTTCGCGCCACCTTCTACTCTCCCT
AGTCAGGAAGTTCCCCCGCCCGCAGCTCGCTGCTGTCAGGACGTGACAAATGGAAAT
AGCACGCTCTACTAGTCTCTGTGCAGATGGACAGCACCGCTGAGCAATGGAAGCGGGTAGG
CCTTTGGGGCAGCGGCAATAGCAGCTTGNNNCCTTCGCTTTCTGGGCTCAGAGGCTGGG
AAGGGTGGGTCGGGGGGGGCTCAGGGGGGGGCTCAGGGGGGGGGCGGGCGGAAGG
TCCTCCGGAGCCCGCATCTGCACGCTTCAAAGCGCACGCTCGCCGCGCTGTTCTCCTC
TTCTCATCTCCGGGCTTTCGACCTGCAGCCAATATGATTGAACAAGATGGATTGCACG
CAGGTTCTCCGGCGCTTGGGTGGAGAGGCTATTCGGCTATGACTGGGCACAACAGACAA
TCGGCTGCTCTGATCCGCGCTGTTCCGGCTGTGACGCGAGGGGGCGCCGGTTCTTTTG
TCAAGACCGACTGTCCGGTGCCTGAATGAACTGCAGGACGAGGCAGCGCGGCTATCGT
GGCTGGCCACGACGGGCTTCTTGGCGAGCTGTGCTCGACGTTGTCACTGAAGCGGGAA
GGGACTGGCTGCTATTGGGCGAAGTGCCGGGGCAGGATCTCCTGTCTCACCTTGCTC
CTGCCGAGAAAGTATCCATCATGGCTGATGCAATGCGGGGCTGCATACGCTTGATCCGG
CTACCTGCCATTTCGACCACCAAGCGAAACATCGCATCGAGCGAGCACGTAAGTCCGGATGG
AAGCCGCTTGTGATCAGGATGATCTGGACGAAGAGCATCAGGGGCTCGCCGACGCGG
AACTGTTCCGCGAGCTCAAGGCGCGCATGCCGACGGCGAGGATCTCGTGTGACCCATG
GCGATGCCTGCTTGGCGAATATCATGGTGGAAAATGGCCGCTTTCTGGATTTCATCGACT
GTGGCCGGCTGGGTGTGGCGGACCGCTATCAGGACATAGCGTTGGCTACCCGTGATATTG
CTGAAGAGCTTGGCGGCAATGGGCTGACCGCTTCTCGTGCTTACGGTATCGCCGCTC
CCGATTGCGAGCGCATCGCCTTCTATCGCCTTCTTGACGAGTTCTTCTGAGGGGATCAAT
TCTCTAGAGCTGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTT
GCCCCCCCCCGTGCCTTCCNNGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCTTTCCTAATA
AAATGAGGAAATGTCATCGCATTGCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGG
TGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCG
TGGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGAAAGAACCAGCTGGGGCTCGATCGAGTTCGAT

도면6bj

CGACTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCCCCG
CTAGGGGCAGCAGCGAGCCCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC
GAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCT
CTGAACCGTTCCTCGCTGCTCTTTGAGCTGCAGACACCTGGGGGATACGGGGAAAAAGC
TTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAAGG
AGCACAGTCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAACACAGCAGCCC
AGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCACA
GCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCAGTGGCTCACACCCCTCTGGGGGAAAAACTGCCTCCTCA
TATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCCTGTCTCATCAAGGG
GGAGTTTGGCTGTGACATGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCAC
GGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGG
TGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCAACAGCCTTCAAGAACGCCTTAAAGGATAAGA
AGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTAAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAAG
GCCACAGACACTGCCACAGTTCCTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGTCTGGATGCAA
GCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTGGACTGGGACA
GGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGTGGAA
AGCCTCCAAGATCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCT
CAGTGGCCACTGCCACAGTTCCTTTCATCACCTCCAGGGACGGTGCACCCCCCACTCCGCTG
GGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCC
GACCCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCAACTCCAGGACGGAGTCAAG
TGAGGATGGGGCTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGT
CCTCCCCCGCTAGGGGACAGCAGCGAGCCGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCC
CGCATCCCGAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGAT
CGCTTTCCTCGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGATACGG
GGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGG
TTGCAAAGGAGCAGTGTCTCATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAAC
CAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGG
GCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCAGTGGCTCACACCCCTCTGGGGAAAAACT
GCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCCTGTCTCCT
ATCAAGGGGGAGTTTGGCTGTGACATTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTC
GTGCATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGG
ACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCAACAGCCTTCAAGAACAGCCTTA
AGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTAAAAACCCAGCATGGAGAGGAG
CACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGT
TGATGCAAGCAGAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGG
ACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGA
AGGCTGAAAGCCTCCAAGATCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGG
CCATGTCCCTCAGTGGCACATCCCCACAGTTCCTTATCACCTCCAGGGACGGTGCACCC
CACCTCCGTGGGACAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTA
AATCCAGCCCGACCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCAACTCCAGG
AACGGATCAGTGGAGTGGGGCTCTAGAGGATCCGcGGCCGCAATTCTTGAAGACGAA
AGGGCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAAATAGGTTTCTTAG
ACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTCTAA

도면6b

ATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCTGATAAATGCTTCAATAATA
 TTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGC
 GGCATTTTTGCCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGA
 AGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCC
 TTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTAAAGTTCTGCTAT
 GTGGCGGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACT
 ATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCAAGAAAAGCATCTTACGGATGGCA
 TGACAGTAAGAGAATTATGAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAAGTGGCGGCAAC
 TTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAACATGGGG
 GATCATGTAACCTGCCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAACGAC
 GAGCGTGACACCAAGATGCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAACTATTAAGTGGC
 GAACACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGT
 TGCAGGACCACCTCTCGCCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGG
 AGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTC
 CCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAATAGAC
 AGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACT
 CATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAG
 ATCCCTTTTTGATAAATGATGACCAAAAATCCCTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG
 TCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTCTGCGCGTAATC
 TGCTGCTTGCAAAAACAAAACCCGCTACAGCGGTGGTTTTGTTGCCGGATCAAGAG
 CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAACTGTC
 TTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTTCAAGAACTCTGTAGCACCCCTACATA
 CTCGCTCTGCTAATCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCTGTCTTACC
 GGGTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGCGCAGCGGTGGGGTGAACGGGGGG
 TTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACCCGAAGTGAATACCTACAGCG
 TGAGCTATGAGAAAAGCCACGCTTCCCGAAGGGGAAAAGCGGACAGGTATCCGGTAA
 GCGGAGGGTCCGAACAGGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAAACGCCGGTAT
 CTTTATAGTCTGTGCGGTTTTGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCG
 TCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCTTTTTACGGTTCCTGGCC
 TTTTGTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGTCTACATGTTCTTTCTGCGTTATCCCTGATTC
 TGTGGATAACCGTATTACCGCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCGAAGCAGC
 CGAGCGCAGCGAGTCAAGTGAAGGAGGAAAGCGGAAAGAGCGCTGACTTCCGCGTTCCAGAC
 TTTACGAAACACGGAACCGAAGACCATTGATGTTGTTGCTCAGTTCGACAGCTTTTGC
 AGCAGCAGTCCGTTACGTTCCGCTCGCGTATCGGTGATTGATCTGCTAACCAAGTAAAGC
 AACCCCGCCAGCCTAGCCGGTCTCAACGACAGGAGCACGATCATGCGCACCCGTCAGAA
 TCCAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAAACCAACTAGAATGCAGTGAA
 AAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGC
 TGCAATAAACAAAGTTAAACAACAACAATTGCATTATTTATGTTTCAGGTTCAAGGGGA
 GGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAACCTCTACAAATGTGGTATGGCTGATTATG
 ATCTCTAGTCAAGGCACTATACATCAAATATTCCTTATTAACCCCTTTACAAATAAAAA
 GCTAAAGGTACACAATTTTTGAGCATAGTTATTAATAGCAGACACTCTATGCCTGTGTG
 GAGTAAGAAAAAACAGTATGTTATGATTATAACTGTTATGCCTACTTATAAAGGTTACA
 GAATATTTTTCCATAATTTCTTGTATAGCAGTGCAGCTTTTTCTTTGTGGTGAATA

도면6b1

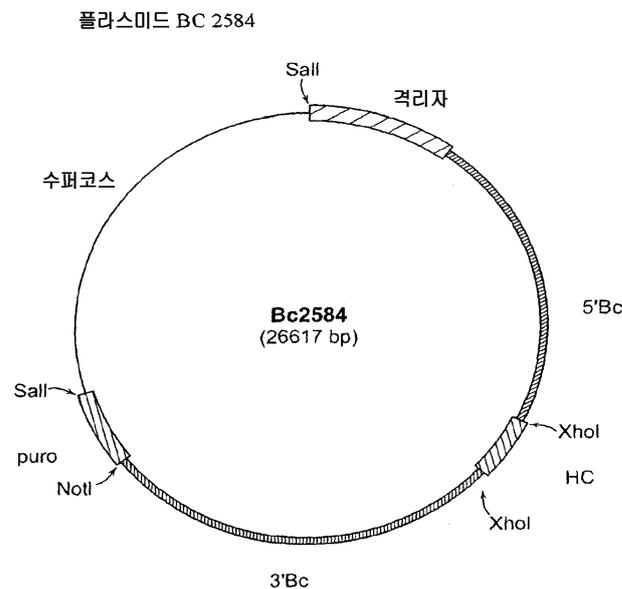
GCAAAGCAAGCAAGAGTTCTATTACTAAACACAGCATGACTCAAAAAACTTAGCAATTC
TGAAGGAAAGTCCFTGGGGTCTTCTACCTTTCTCTTCTTTTTGGAGGGAGTAGAATGTTG
AGAGTCAGCAGTAGCCTCATCATCACTAGATGGCATTCTTCTGAGCAAAACAGGTTTTTC
CTCATTAAAGGCATTCCACCACTGCTCCCATTCATCAGTTCATAGGTTGGAATCTAAAA
TACACAAAACAATTAGAATCAGTAGTTTAAACACATTATACACTTAAAAATTTTATATTTA
CCTTAGAGCTTTAAATCTCTGTAGGTAGTTTGTCCAATTATGTCACACCCACAGAAGTAAG
GTTCCFTTCACAAAGATCCGGACCAAAGCGGCCATCGTGCCTCCCACTCCTGCAGTTCGG
GGGCATGGATGCGCGGATAGCCGCTGCTGGTTTCTGGATGCCGACGGATTGCACTGCC
GGTAGAACTCCGCGAGGTCGTCCAGCCTCAGGCAGCAGCTGAACCAACTCGCGAGGGGAT
CGAGCCCGGGTGGGGAAGAACTCCAGCATGAGATCCCCGCGTGGAGGATCATCCAGC
CGGCGTCCCGGAAAACGATTCCGAAGCCCAACCTTTTCATAGAAGGGCGGTTGGAATCGA
AATCTCGTGATGGCAGGTTGGGCGTCGCTTGGTCGGTCATTTGCAACCCAGAGTCCCGC
TCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGCGATAGAAGGCGATGCCGTGCCAATCGGGAGCGGCGA
TACCGTAAAGCAGGAGGAAGCGGTACGCCATTCGCCGCAAGTCTTTCAGCAATATCAC
GGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTCCGCCACCCAGCCGGCCACAGTCGATGA
ATCCAGAAAAGCGCCATTTCCACCATGATATTCGGCAAGCAGGCATCGCCATGGGTCA
CGACGAGATCCTCGCGTCGGGCAATGCGCGCCTTGAGCCTGGCGAACAGTTCGGCTGGCG
CGAGCCCGGTGATGCTCTTCGTCCAGATCATCCTGATCGACAAGACCGGCTTCCATCCGAG
TACGTGCTCGCTCGATGCGATGTTTTCGCTTGGTGGTCGAATGGGCAGGTAGCCGGATCAA
GCGTATGCAGCCGCCGATTGCATCAGCCATGATGGATACTTTCTCGGCAGGAGCAAGGT
GAGATGACAGGAGATCTGCCCCGGCACTTCGCCCAATAGCAGCCAGTCCCTTCCCGCTT
CAGTGACAACCGTGGAGCACAGCTGCGCAAGGAAGCCCGTCTGGCCAGCCACGATAGCC
GCGTGCCTCGCTGCAGTTCATTCAGGGCACCGGACAGGTGCGTCTTGACAAAAAGAA
CCGGGCGCCCTGCGCTGACAGCCGGAACACGGCGGCATCAGAGCAGCCGATTGCTGTGT
GTGCCAGTCAATAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGCCGGAGAACCTGCGTGAATC
CATCTTGTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTGATCAGATCTTGATCCCC
TGCGCCATCAGATCCTTGGCGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTACTTTGCAGGGCTTCCCAA
CCTTACCAGAGGGGCGCCAGCTGGCAATTCGGGTTGCGTTGCTGTCCATAAAAACCGCCC
AGTCTAGCTATGCCCATGTAAGCCCACTGCAAGCTACCTGCTTTCTCTTTGCGCTTGCCT
TTTTCCCTTGTCCAGATAGCCAGTAGCTGACATTCATCCGGGGTCAGCACCGTTCCTGCG
GACTGGCTTTCTACGTGTTCCGCTTCTTTAGCAGCCCTTGGCCCTGAGTGCTTGGGGC
AGCGTGAAGCTTTTTGCAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAAGCCTCCTCACTACTTCTGAA
TAGCTCAGAGCCGAGGCGGCTCGGCCTTGCATAAAATAAAAAAATTAGTCAGCCATG
GGGCGGAGAAATGGGCGGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCGGGATGGGCGGAGTTAGGGGCG
GGACTATGTTGCTGACTAATTGAGATGCATGCTTTGCATACTTCTGCCTGCTGGGAGC
CTGGGGACTTTCCACACTGGTTGCTGACTAATTGAGATGCATGCTTTGCATACTTCTGC
CTGCTGGGAGCCTGGGACTTTCCACACCCTAAGTACACACATTCCACAGCCGGATCT
GCAGGACCAACGCTGCCGAGATGCGCCGCTGCGGCTGCTGGAGATGGCGGACGCGAT
GGATATGTTCTGCCAAGGGTTGGTTTGGCGATTACAGTTCTCCGCAAGAATTGATTGGC
TCCAATCTTGGAGTGGTGAATCCGTTAGCGAGGTGCCGCGGCTTCCATTAGGTTCGAG
GTGGCCCGGCTCCATGCACCGGACGCAACGCGGGGAGGCAGACAAGGTATAGGGCGCG
CCTACAATCCATGCCAACCCGTTCCATGTGCTCGCCGAGGCGGCATAAATCGCCGTGACG
ATCAGCGGTCCAATGATCGAAGTTAGGCTGGTAAGAGCCGCGAGCGATCCTTGAAGCTGT

도면6bm

```

CCCTGATGGTTCATCTACCTGCCTGGACAGCATGGCCTGCAACGCGGGCATCCCAGATG
CCGCCGGAAGCGAGAAGAAATCATAATGGGGAAAGCCATCCAGCCTCGCGTCGCGAACGCC
AGCAAAGACGTAGCCCAGCGCGTCCGCCGCCATGCCGGCGATAATGGCCTGCTTCTCGCCG
AAACGTTTGGTGGCGGGACAGTGACGAAGGCTTGAGCGAGGGCGTGCAAGATTCCGAA
TACCGCAAAGCGACAGGCCGATCATCGTCCGGCTCCAGCGAAAGCGGTCTCCGCCGAAAAT
GACCCAGAGCGCTGCCGGCACCTGTCTACGAGTTGCATGATAAAGAAGACAGTCATAAG
TGCGGGCAGCATAGTCATGCCCGCGCCACCAGGAGCTGACTGGGTTGAAGGCTCT
CAAGGGCATCGGTCGAGGAACCTTCCGGCGGCTTGTGTGCGACAGGCTCACGTCTAAAA
GGAAATAAATCATGGGTATAAAAAATTATCAGTTGTGGCGCGCGACGGATGTTCTG
TATGGCGTGTTCCTGGTGGCCGTTGCTGTCTGGTGATCGCCTTCTAAATCTGCACAGC
CGAATTGGCGGAGCTTGGTTTTGCTGAAACCGACACACAGCAACTGAATACCGAAAAGA
AAATCACTTTGCCTTCTGACATCAGAAGGGCAGAAAATTTGCCGTTGAACACCTGGTCAA
TACGCGTTTTGGTGAGCAGCAATATTGCGCTTCGATGAGCCTTGGCGTTGAGATTGATAC
CTCTGTGCACAAAAGGCAATCGACCGAGCTGGACCAGCGCATTCGTGACACCGTCTCCT
TCGAACTTATTGCGAATGGAGTGTCAATTCATCAAGGACNGCCTGATCGCAAAATGGTGCTA
TCCACGCGAGCGCAATCGAAAACCTCAGCCGGTGACCAATATCTACAACATCAGCCTTG
GTATCCTTGGCTGATGAGCCAGCGCAGAACCAAGGTAACCGTCAGTCCCGATAAGTTCAAAG
TTAAACCTGGTGTGATACCAACATTGAAACGTTGATCGAAAACCGCTGAAAAACGCT
GCTGAATGTGGCGCGCTGGATGTCAAAAGCAAATGGCAGCAGACAAGAAAGCGATGGA
TGAACGGCTTCTATGTCCGCACGGCCATCATGATGGAATGTTCCCGGTGGTGTAT
CTGGCAGCAGTGGCGTGCATAGTATGCAATTGATAATTATTATCATTTCGCGGTCTTTC
CGCGCATCCGCTTGTACGGGGCGGGACCTCGCGGGTTTTCGCTATTTATGAAAATTT
TCCGGTTAAGGCGTTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAACTTAATGTTTTTATTTAAAATACC
CTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGCTGTTCC
TTTCTCTGTTTTTGTCCGTGGAATGAACAATGGAAGTCAACAAAAGCAGACGTATCTA
GACACGCTGTAAGCTAGCTTCGAGGAACTTTCGGCGGCTTGTGTGCGACAGGCTCACG
TCTAAAAGGAAATAAATCATGGGTATAAAAAATTATCAGTTGTGGCGCGGGCAGCGGA
TGTTCCTGATGCGCTGTTTTCCGTTGGCCGTTGCTGTCTGGTGATCGCCTTCTAAATCT
GCACAGCCGAATTGGCGGAGCTTGGTTTTGCTGAAACCGACACACAGCAACTGAATACCA
GAAAGAAAATCACTTTGCCTTCTGACATCAGAAGGGCAGAAAATTTGCCGTTGAACACCT
GGTCAATACCGCTTTTGGTGAGCAGCAATATTGCGCTTCGATGAGCCTTGGCGTTGAGAT
TGATACTCTGCTGCACAAAAGGCAATCGACCGAGCTGGACCAGCGCATTCGTGACACCG
TCTCCTTCGAACTTATTCGCAATGGAGTGTCAATTCATCAAGGACNGCCTGATCGCAAAATG
GTGCTATCCACGCGAGCGCAATCGAAAACCTCAGCCGGTGACCAATATCTACAACATCA
GCCTTGGTATCCTGCGTGTGAGCCAGCGCAGAACCAAGGTAACCGTCAGTCCCGATAAGT
TCAAAGTTAAACCTGGTGTGATACCAACATTGAAACGTTGATCGAAAACCGCTGAAA
AACGCTGCTGAATGTGGCGCGCTGGATGTCAAAAGCAAATGGCAGCAGACAAGAAAGC
GATGGATGAACTGGCTTCTATGTCCGCACGGCCATCATGATGGAATGTTTTCCCGGTGG
TGTTATCTGGCAGCAGTCCGTCGATAGTATGCAATTGATAATTATTATCATTTGCGGGT
CCTTTCCGGGATCCGCTTGTACGGGGCGGGACCTCGCGGGTTTTCGCTATTTATGA
AAATTTTCCGGTTAAGGCGTTTTCCGTTCTTCTTCGTCATAACTTAATGTTTTTATTTAA
AATACCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAAGCGAGCTTTTTGGCCTCTGT
CGTTTTCTTCTGTTTTTGTCGGTGAATGAACAATGGAAGTCAACAAAAGCAGAGC
TTATCGTGATAAGCGGTCAAACATGAGAATTC
    
```

도면7a



도면7ba

중쇄를 보유하는 푸로마이신 베타 카세인 벡터의 DNA 서열 (서열번호 8)

TCGACTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTCCTCCCC
GCTAGGGGCAGCAGCGAGCCGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCC
CGAGCCGGCAGCCTGCGGGGACAGCCGGGCACGGGAAGGTGGCAGGGATCGCTTTCC
TCTGAACGCTTCTCGCTGCTTTTGGCCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAAAAG
CTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAAG
GAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAACACAGCAGCC
CAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCAC
AGCCTCTTGGGCAACCTGTTCACTGCGTACCACCCCTCTGGGGAAAAACTGCCTCCTC
ATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAGCCATTCCTCCCTTGTCCTATCAAGG
GGGAGTTTGTGTGACATGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTGCCAATTCAGTGCATCA
CGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAG
GTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAG
AAGATAGGATAGAAGGACAAAGGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAA
GGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGCTGAGCCTGCATGTTTGTGGTGTCTGGATGCA

도면7bb

AGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAAGTGGACTGGGAC
AGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTCAACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGA
AAGCTCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGCCACTGGCCATGTCCC
TCAGTGCCACATCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCACCTCCGT
GGGCAGCTGTGCACATGCAGCACCGTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCC
CGACCCCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTTATCTCTCATCAACTCCAGGACGGAGTCA
GTGAGGATGGGGCTCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGT
CCCTCCCCGCTAGGGGCAGCAGCGAGCCGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCC
CCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGGCGGGACAGCCGGGCACGGGGAAGGTGGCAGCGGA
TCGCTTTCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACTGGGGGGATACG
GGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGG
GTTGCAAAGGAGCAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAACAA
CCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTGAAATGCCTGCAGGGATGG
GGCATCCACAGCCTCTTGGGCAACCTGTTCACTGCGTCAACACCCTCTGGGGGAAAAAC
TGCTCTCATATCCAACCCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAGCCATTCCTCCCTTGTC
TATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAAATTC
AGTGCATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGG
GACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCAACCGTTCAAGAACAGCCTT
AAGGATAAAGAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA
GCACAAAAGGCCACAGACTGCTGGTCCCTGTGCTGAGCCTGCATGTTTGTGGTGT
CTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCAAGT
GACTGGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTCAACAATCGTCAAAATCATG
AAGGCTGGAAGGCCCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCAGCTGCCACTG
GCCATGCTCCTAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCC
CCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCT
AAATCCAGCCGACCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTTATCTCTCATCAACTCCAG
GAAGGAGTCAAGTGAAGTGGGGCTCTAGAGGATCCCTCGACCTGCAGGTCAACGGATCA
CAACAACTGGAAAATTTCTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCTACCTGCTTCTGAGA
AATCTGTTTGTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCC
AAATCAGGAAAGGATATGTCAAGGCTGTATATCGTCAACCTGATTTTAACTTATAT
GCATAGTACATAATACAAAATGCCAGGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTT
TGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAAGATACACCACACTTATGGCAGAAAACATAA
GAAGAACTAAAGAGCCTCTTGTGAAAAGTGAAGAGGAGAGTGAAGAAAGCCAGCTTAAA
ACCCAACATTCAAAATCAAGATCATTTTCATGGCAAAATAATGGGGAACAATGGAA
ACAGTGAGAGACTTATTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTTGTGACTACAGCCAT
GATTAAGAATGCTTGTCTTGGAAAGAGAGCTATTACCAAACTAGAAAAGCATATTA
AAAGCAGAGACGTTACTTTGCTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGTTTTCAG
TAGTCAATATGAGTGTGAGTTGAACATAAAGAAAAGCTGAGCACCAGAAATTTGATGC
TTTTGAAAATTTGGTGTGGGAGAGTCTCTTGGAGTCCCTTGAACCTGCAAGGAGATCC
AACCACTCATCCATAAAGGAAATCAGTCTGAATATTCATTGGAAGGACTGATGCTGAA
ATTGAAGATTAACGTTTTGGACTCACCTAATGCAGAAGAGCCAACTACTAGAAAAGAC
CCCATGTGGCAAAAATTTGAAGCCAGGAAGAGAAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTT
GGATGGCATCGTTGACTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGACAGCAAAGG

도면7bc

ACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTCCATGGGGTTGCAAAGAGTCGGTCTCAAATGAGTA
ACTAAACAACAACCAAGCAGTAGAAAAATAAATAAAATTTGTCCTGAGATCTCAGTAC
CTCTTTCTGTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGTAATTTGCTTTCTGCTTGTAAATAAAGCT
GTCTGTAGTAAAACTGTTTGGGTCCTCTGAATCTTTTAGCTATCAAAAATGGAAG
GTGATTATTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAGAAGGGGAGAAA
TTATGTGCAAGTTCTCTCATCTCTGCTTCTCATTTAAAAGATTCTACCTCAGTGGGG
GCTAAAACTCCACATTTAACAGTAGCAAAAACCAATATCCATAGCTTCTTAGGAAACCA
TTTTTTATACTCTTGTATGTAATTACATTCAGCTCAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCG
TTGGTGAAGGCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGGCCACATACTGTGCTTCCCC
CATAGCTCAGTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCTGGGCTTGATCCCTGGG
TAAGGGAGATCCCCTGGAGAAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTTTGCCTGTAATC
CCATGGACGGAGGAGCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTA
ACAATAAACCACTGCCACCCTCCACATACTGAGTGCTCCCCAGTGGCACTAGTGGTAA
AGAACCCTGCTCCGGTGCAGAAGACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTGGGAAGT
AGGGAGATCCCCTAGAGAGGAAATAGCAACCCACTCCAGAATTTGCCTGGAAAAT
CCCATGAATGAAGACTGGGGGGCTGTAGTAACTGGGGTACAAAAGAGTTAAACATGATT
TAGCAACTAACATCACCACATFAAAAAATFACCACCAAAATAGTCATATTCAGGCT
AAGGGGAATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAATTTCTCAGATTCTCTGCAAGTTCTTC
CTCTCTCATATAACAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATATTAACACTCATCGATTC
TAAATTATCTAATATAGGGGGGGGGCACTACATTCATATATTTTGTGCCATTGACT
ATCACTCAATTTATTTAAAAAATTCATCCATGTTGTTTCTGTGACAGTAATCATFCA
CATTAATTGTAATATCTCATTTGCATTGTATACTACAATTTATTTATACAAAATACTATT
ATTCACACTTCTGTTGATTTTAAATTTGGAACATCAACAATAAGTGGCTGAGAAGCTTCT
TTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCTTGTATCAAGATTTTACCTACTTTCTGTTCCAA
TTGGTGAGAGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTATTGCACAATATGTAAGCATCTT
CCTGAGAAAATAAAAGGAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTTCTTTGTATTCCIT
TTCTGAGAAATCAGACTTTTTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAAATAAAGGC
ATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTTATATCTATGACACTGAGTTCAATTCATCAT
TATTTTCTGACTTCTCCTGGGTCCATATGAGCAGTCTTAGAATGAATATTAGCTGAAT
AATCCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCAAGACTTGTATGA
CAGTAAGATGTATTAACATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATT
GTGAAGAAAAATTTTAAATATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGGTATCTATCTGTCC
CAAAGCTGTGAATATATATATTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTA AAAAT
GAGTAGTGTGAATAACAATAAATATGAACATCTGCTACTAAAGAGGCAAAGAACT
TGAAGATTGCTTTTGA AAATGGGCTCCTATTAATAAAAAGTACTTTGAGGCTGCGCTC
AGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCTCCTCCTGTATGGGCTTTCAATTTCTTTC
TTGCTTCCCTCATTTGCCCTTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTTGACTATAAAAGATA
TGAGGCCAAACTTGAGCTGTCCATTTAATAAACTGTATAAATAATTTGTTCTAC
AAAAGTATTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAATCCCAC
ATCTAGAGAATAAGATTGACATTCCTGGAATCACAGCATGCTTTGCTGCCATTATCTG
ACCCCTTTCTCTTCTCTTCTCACCTCCATCTACTCTTTTCTCTGCAATTCATGACC
CAGATTCAGTGTGATTGGCTTGCATGTGTGTGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATC
AACCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAATTTTCCAGTCAAGAATA

도면7bd

CTGGAGTGGATTGCATTTCCCTACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTAAATTTCTTTT
 TCCATATTCGGGAGCCTATTCCTTTTCTAGTCTATACTCTTCTACTCTTCAGGTCTA
 AGGTATCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAA
 CTGTTCCAGGTTGGCATGAAATTTGTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTTGTGTATT
 AGAATTTACCCCAAGATCTCAAAGACCCACTGAATACTAAAGAGACCTCATTGTGGTTAC
 AATAATTTGGGGACTGGGCCAAAACCTCCGTGCATCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGG
 ACAATTTCAATTTCTTTATCAGATTGTGAGTTATTCCTGTTAAAAATGCTCCCCAGAATTT
 CTGGGGCAGAAAAATAGGAAGAATTCATTTCTAATCATGCAGATTCTAGGAATTC
 AATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAAAATTAGCATGCCATTAATACTATATAT
 AAACGGCCACTAAATCAGATCATTATCCATTGAGCTTCTCCTTCACTTCTTCTCCTCTAC
 TTTGGAAAAAGGTAAGAATCTCAGATATAATTTCAAGTGTATCTGCTACTCATCTTTAT
 TTTGGACTAGGTTAAATGTAGAAAGAACATAATTTGCTTAAAAATAGATCTTAAAAATAA
 GGGTGTAAAGATAAGGTTTACTATTTTTCAGCAGATATGTTAAAAATAGAAGTGAC
 TATAAATACTTGTATAAAAAATTATAGTGACTGCAAAATGTTTGAAGAATATAATAAGATAT
 AATAACAGTGGTTGCTATTTCTTTAGCACAGACTAGTTAACAGGCTGTATTAAGA
 TCTTTTCTTGAATTAATATTTCAATTTGATTAACCTACTCAGCCATAAAGGCAAGC
 ACATTTCAATTTACTATGGGGATTTGAATAATTAATTAAGTGAAGAAGCTTACCAACAA
 AAAATTTATAGAGCTATCATATTTAGTCAAGAGATAAAGAGGGTTGTTAGGATATATAT
 GCTATTTGAAAGGTTTATAAAGAAGAGTATATTTATCAAAATTTCTCAAGAATATC
 CAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAAAATATTAATAATAGATACATG
 AAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTATTTTACTTGGTAAAAAAATTTCTAGGTTGGA
 CAGAGAGTGCCAGGAAACAAAAACAATGAAAAATGTGACCTGACAGGAATTATAGCTCA
 AAGTATAGTAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATTTGGTATATAAAATGCTAGTTATAA
 AATAAACAATAATGCAATAATATCCTCCCTACATGTAATGAATTTCTAGGTTATATGATTA
 TGCTCTTTTTGAAAGTCTTGACAATAAAAAATTTTTTAGAAGTTTATAGGCATCTTGAA
 TAAAGTGAACAATAAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAATATAGAACAATTTTCTTAA
 TTTAGTTGAAAAATCTGGGATTTGAAGATGTGTGCAAGAGATGTTGGTGGCAAGAACAT
 TTTTTTTCAAGAACTTATAAAAAATGCAACAAACAAACCATTTAATACATTTTGGTCA
 AAATCAATAATGTATTTTATTTTATGCTCCAAGGAGCATAAAATTTGGGACTGGGCAAG
 AGAACTGACACCCTGGTAAATTACCAAGAGATAAGTACACAGTTACTATAGTAGAAAA
 TAAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAATATGTGAGACAAAGGAGAGATGACATTAGGCAT
 GTGGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAACAATCTAATCAGTCCAAGAAAAATCTCGA
 TCAAGTGAACAATAAGAAGAAATGCTAAAAATGAAACAGAAAGTCTTACTGGAAATAAAAAG
 ATATGCATAAGACAAAAATTCATGAAATCACTTAGTTTAGCAGAGAAAAAGATAAAAAAT
 AAAGTATGACCTTCTCATATACATTTGTTGATCATATGCACCTCAATAAAACTGAGTCT
 CCAACAGAAATGAAACATTAATATTTTGTCTACTGCTCTAATCCCAGAATCTAAGCGATA
 TCTGGCAATAAAAAATAAATAATATATATTTTTTAATAAATGAATCAACCACTTAATTTT
 TCTGTAATATCTGTAACCTTCTTCTGTCTTTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAAT
 GAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTAGCAGAAAAACATCTGAATGGCTGG
 CAGTGAACATTAACCTTGAAGTGAAGATTAATGAGTAATAGTAAATTTAACCTTGGC
 CATATGATAAAATGTTCAATTAATATTTTCTAGAATACAGGGCTTTTTGTTTTGCCAT
 GAGGTTTGCAGGATCTTGGTTCCCTGACCAGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAAC

도면7be

CTGCACTCCCCTGGAAAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTATACACTATCTTTGGTTCC
TTTTAAAGGGAAGTAATTTACTTAAATAAGAAAAAGATTGACAAGTAATACGCTGTT
TCCTCATCTTCCCATTACAGGAAATCGCGGATCCTCGAGACCGCCATGGCCGTGTGGGC
CTGCTGTCTGCCTGGTGACCTTCCCAGCTGCGTGTGTCCAGGTGCAGCTGAAGCAG
AGCGGCCCTGGCCTGGTGACGCCCTCTCAGTCCCTCTCCATTACCTGTACCGTGTCCGGCT
TCTCTCTCACAATAATGAGGATCCATTGGGTGCGCCAGAGCCCCGCAAGGGCCTGGAGT
GGCTGGGCGTGATCTGGTCCGGCGGCAACACCGACTACAACACCCCTTACCAGCAGAC
TGAGCATCAACAAGGCAACAGCAAGAGCCAGGTGTTCTTCAAGATGAACAGCTGCAG
AGCAAGCAGACCGCCATCTACTACTGCGCTCGCGCTCTCCTACTACGACTACGAGTTC
GCCTACTGGGGCCAGGGCACCTGGTGGTACCCTGTCCGCCAGCAGCAAGGGCCCCAGC
GTGTTCCCCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGCGCCACCCTGCCCTGGGCTGTG
TGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTGACCT
CCGGCTGCACATTTCCAGCTGTCTCCAGAGTTCGGGACTGTATCCCTCAGTTCGTG
TCGTGACAGTCCCTTCTTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACA
CCTGCCACCATGTCTGCTCCAGAGCTGTGGGGGACCCTCGTGTTCCTGTTCCCCC
CAAGCCCCAAGGACCGCTGATGATCAGCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGA
CGTGTCCACGAGGACCTTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCA
CAAGCCCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCACAGGGTGGTTCCTG
GCTGACCGTGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAA
CAAGGCCCTGCCAGCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGCGA
GCCCCAGGTGTACACCTGCCCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCT
GACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGG
CCAGCCCGAACAACACTACAAGACCACCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTT
CCTGTACAGCAAGCTGACCCTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGAAATGCTTTCTTG
TTCTGTCATGCATGAAGCTCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCT
CGGCAAGTGATAGCTCGAGGATCCGGACCTTCCCTATTCTTGTAAAGTCTAAATTTACTA
ACTGTGCTGTTAACTTCTGATGTTTGTATGATATTTGAGTAATTAAGAGCCCTACAAA
AAAATCAATAATGAATGGTTCCAAAATAAGCATAGCTGAGATTAATGATTTCTCAGCATT
AGTTATAAATAGAATAAGCTGGAAAACCTTACCCTCCACCACCAGATCTCAATGT
CTAGGCTTACCCATGGAGATTCTGATTAACTGTTCTTCTATGTAGAAGAACTTATTGG
GAAGAAATAATAAATGGACTATGATTTAATTGGTCTGTTGAGAATTAGATGAAGGGG
ATTAAGTTACAATAAAGCCAGAATTTAACTTGATAATCTCATTTGGCTAAGAAATAACA
ACCTAAGAAGGTTTGTATTTCTACAATTTGAAGTTTCCCTATGCACAATTTTCA
CCACATGACTCATTTACATCTTGTTTTTGATATATGAGCATATGAGGGCAAAATACTGA
AGATGCTTATTTCAATACTCAGGGAAAATTTCTTGCCAAAAGGCAAGAATFGTATAAT
TCATTCACTTATTTTATTTTTTAAATTTTAAAGGCTAAGAGGATTTCAAAGTGAATG
CCCCCTCCTCCTTTTGGTAAAGCTTTAGGAGATTGGAGGCAGACTGATCATTTTATAGT
TAATATCTTTACATTTCTCTGGATAAGCCCCAATAGTAGCAATTTCTATCAGTA
TACCAGCATAAAGATTAGTTTTAAATTTATTTTCAAGTATTGACTGTTATTTACTGACC
TGAAATATGTATCTGTTATATTTCAAATAATGCAAACTGTATATATATGGTGTGAC
AGATTTGATTGGTTTCTTCAATTGCCATATCCTTATTATTGATTGTAATCATTTATA

도면7b1

GAAAAACAAAATAATTTCTTATACTTTTATGTAAACCTGTTAGAGCTTATTTTAAAGA
TCAACTGCATTCACATTTCTAATCTAGTCATTTATGAGCTTCAATTGTTTTATCTCACTTA
AAATTTATATATTGCTCTTTAATTCATGAGTCAAATAACAATCTCACAGTCCAGATATG
GGACTTAAAAGGGGAATAGCATATAGTTTTGATATCTTAAAGATATACATCTTTTTGT
GATCATGATTCAGCAGACATTTTAAATAAAACAATCCAAGTGAGCCGACACTTGGTCCTA
GAGGAATTTTTATAACCTTAAGATAAGGCACAGCATGGTGTTTTTGTAATAAGATTCT
TTTTATGAAAAAGTCACACCAAAAATGGAAATGGGGTGAGATGAAGAGTTATAACATATA
ACTAAATGGACATTTGTTCTCTATCCACAGAAATGACTGCGACTGGAAATATGGCAACT
TTTCAATCCTTGATCATGCTACTAAGATAATTTTTAAATGAGTATACATGGAACAAAA
AATGAAACTTTATCCTTTATTTATATTATGCTTTTTCATCTTAATTTGAATTTGAGTCA
TAAACCATATACITTCAAAATGTTAATTCACATTAGCATAAAAAGTTCAATTTAACTT
GGAAATATCATGAACATATCAAATTTATGTATAAAAAATAATTTCTGGAATTTGGATTAT
ATTTCTTTAAGAATCTATTTCTAACCAGTCATTTCAATAAAATTAACCTTAGGCATATT
TAAGTTTTCTTTGCTTTTATTTATTTTTAAAAATGAAATTTGGTCTCTTTATTGTTAACT
TAAATTTATCTTTGATGTTAAAAATAGCTGTGAAAAATAAAAATGAATAGAATCTTT
GAATTTGAGTTCCAAAAGGATATCAAAAAGTGAGGGAAAAAGATAGGGTGAGCCTATGCTGC
ATATGCTCTAGAAAAGTCTTGGTTTTATACCTGTTACCTAAGTTAAACAATTATACTTGT
CCTTTCAACTCTCGAAAAGTACCAGCATTGGATGTTAAATTTTATAGTCATCTTAGACAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAACCCTCAAATGTGATATCTGAATCACAGCTCTACAGTGT
GGTAGCTAAGTGGTCTGTGTAAGTTAGTCTCCAAGAGATTCCATTTCTACATTTATAA
ACAGTCAATTTAAGGTGTTTTATTGAAGTTTAAATGTGAAAAAGTGCACTATATGGTGCA
TGATAGGAGTTCTGGTTGAATCTCATTTCTGACATCACTGACACCAGTGCAGCAAGGAC
TAGTGTTACAATCAGAAGGAGCTGAGTTGTGTAATTTAGCCATTAATGCCCAAGAGAC
TAGAACTTACACAAAGCTCTAATATCCATTTGCTCTGCTGTGGAGTAATTTTCATTG
CCATGAATTTATCTGTCTGTCTATCTCATATCTGCATTTTATACATGATTGAGTTCCCTT
CACACAATGACTTGTCTAATTTTCATCTTTCTGCATCCTCCATGTTTTCTCACITTCAGG
ATTAAGTGAAGCCGTACTTAGGCACAATATTTCTTATCTTTAAAGAAAAATTCATCTT
TGAGAGTTGTTATTTGTTTCACTAGGTCATGTCCAACCTTTTGTGACCCCATGCACTG
CAGCATGCCAGGCTTCCCTGCCCTTCGCTCTCCTGGAGTTGCTCAGACTCATGTAGA
TTGAGTCGGTGATGGTATCCAACATCTCATCAACTGTTGTGCCCTTCTCCTACCCT
CAGTCTTTACCAGCATCAGAGTCTTTCTCAGATTTCTCAGGTTATTATATAACAACATATC
ATAAAAGGAGTATCTAAATGGCTGTGTCCATTTTTCACATGTTATTCTCTTTAACTT
GCTCCAATCCCAATTTTATCCCTATGGGAACGCTTTATTGAAGATCACCACAACCTTTT
ATTTTACTAATCGTTTTGTTTTACCCAACCTCTCAGTGAGTGTATGAGGTAGAGTTGAC
TATTTCTTCAATTTGAAATATTACGCTTCATTTCAATTTGATATCTTAAAGCTCATAAGGT
GTGGTTTTTCTCTTAACTCACTAGACACTTCTTTGAAGTCTCTCTTGGCATTITCTCC
TTTTCCAAAATTTAATGGTTGGAGTACCCTAGATTTTAGCCTTAAATTTGTTGATGTTG
TTCAGTTCCATTTCTCAGCTCAGAGCTTCCAACGTATGTCTCCAACTTACTCGTTTTGT
AAACTCCAACCTCATGCACCTCAACTGCATTTTGACCTCCACACTGAATTTATCTAATTA
TGTCTTAAATCTGGCATGACCAAGCATACATTTTGTCTGAATCCAGTCCCAACTTGT
CAAAAATTTAATTAACCTAATTCAGTTACAAAGGAGCTGATATTGTATGCAATAGACC
TGAATGGAACTTCACAAAAGAGTTATCTTAATTTGCAATAAAAACATGAAAAATACT

도면7bg

CTACATCATCAATCTTCAGAAAAATGCAAATTAAGGTGCCTAATAATCATGACACA
 ACCGTCAGAATGACTGAAATGAAAAGAATTGTAATACAGTTCAGTTCAGTTCAGTTACT
 CAGTCGTCTCCAACCTTTGTGACCCCATGAACTGCAGCATGACAGACCTTCCTGTCCAT
 CACCAACTCCCAGAGTTACTCAGACTATGTCCATTGAGTTGATGATGCCATCCAACCAT
 CTCATCCTCTGTGTCGCCCTTCTCCTCCTGCCCTCAGTCTTTCCAGCATCAGGGTCTTTT
 CCAATGAGTCAGCTCTTCGCATCAGGTGGCTAAAGTATTGGAGTTTCAGCTTCAACATCA
 GTCCCTTAATTAACACCCAGGACTGATCTCTTTTAGGATGGACTAGTTGGATCTCCTTG
 CAGTCCAAGGGACTCTCAAGAGTCTTCTCCAACACCACAGTTCAAAAGCATCAATTCCTT
 GGCATCAGCTTTCCCTTATAGTCCATGTCTCACATCCACACATGACTATTGGAAAAACCA
 TAGCCTTGACTAGGTGGACCTTTGTTGACAAAGTAATGTCTCTGCTTTTAATATGTTGT
 CTAGATTGGTCATAACTTTCCCTCCAAGAAGTAATTGTCTTTTAATTTTCATGGCTGCAGT
 CACCATCTGCAGTGATTTGGAGCCCCAAAATATAAAGTCAGCTGCTGTTTCCACTGTTG
 CCCCATCTACCCCATCTATTTGCCATGAAGTGATGGGACTGGATGCCACTATCTTAGTTT
 TCTGAATGTGAGCTTTAAGCCAGCCTTTTACTCTCCTTTTCACTTTTCATCAAGAGGC
 TCTTTAGTTCCTTCTCACTTTCTGCCATAAAGGTGGTGTCTCTGCATATCTGAGGTTAT
 TGATATTTCTCTTGGCAATTTGATTCCAGCCTGCCTTCTTCCAGCCCAGTGTTCCTCA
 TGATGACTCTGCATATAAATTAATAAGCAGAGTGACAATATACAGCCTTGACATACT
 CTTTTCTCATTTGGAACCCAGTCTGTGTTCCATGTCCAGTTCCTAAGTGTGTTTCTGTA
 CCTGCATACAGGTTTCTCAAGAGGCAAGTCAGGTGGTCTGGTATTCTCACCTGTTTCAGA
 ATTTTCCACAGTTTATTGTGATCCACACAGTCAAGGGCTTTGGCATAGCCAAATAAGCAG
 AAAGAGATGTTTTCTGGAACCTCTTACTTTTTTGATGATCCAGTGGATGTTGGCAATT
 TGATCTCTGGTTCCTCTGCCTTTTCTAAAACCCAGCTTTAACATCTGGAAGTTTCATGGTTC
 ACGTAATACAAAATGTAATACAAAATGTCTGCAAAAACAAAAGGAATGAAAAGTAATGCT
 AAAAAATGTTAATATTACAGAAAATTTTATAGTAGTAAAGAAATCACCTGCAATACAG
 GAGAACCGGTTAGATCCCTGGGTTGGAAGACCTCCTGGAGAAGGAAATGGCTACCCAA
 TCTAGTATTCTTGTCTGGAGAAGGCAAGAATGGACAGAGAAGCCAGCGGGCTATGGTC
 CATCGGGTCCAAAAGAGTCAGAAGCTACCTTGCACACAGCAAGCACGGTGCGGCGCGGTG
 CACACACACACACACACACACACAGACACACACACTCTAAAACATTTACCCAAAGCT
 TGTCCAATGGAAAATCAAAAAGCCAGCAATTAAGATGACATCAGGTACCACTGTCAG
 GTAAGCCTCAGAACACAATGACCAGTAAGAAGCAAAGTGCCATATGAGCAACTCGAATT
 TTTGCAATGTTACCTAAGAGCTTCCATTTTTATAATGCAAAAAGAAATTCATATGGGGAA
 ATTTGATTTAGATAACCCTGAATGAGGAGCAAGATATAGTCAAAGTAAGATGCTCTAGTA
 CTATTTTATAAGCATGATTTGTTCCAGCCAAGGTTTTTTCCCATATGGCCAATGAACT
 GAAATATGCAGTCTGAGATTTGCATATATTTCTAGCTGAAACCAAGTAAATAATATCC
 TCAAGAAAAGAAATCAATAGAAAAGTTGGATGAAGAGTACAATAAAGGGACCAAAAATA
 TTCAGAAAATAAGAACTAGAGGAGATATTTGGGAAATCCCTGGTGGAGTCCAGTTTAGGATT
 TTGTACTTTCACTGCAGTTGGCATGGATATAATCCCTCACTGGGGAACTAAGATCCCATA
 AGCTGTGTTGGATTGCCAAAAAAATAAATATTAAGAGATATCATTCATAGAATATTTTA
 AAGATATTTTAGAGAAGAGGAAATTAAGGATGTGAGAATTGTATTACTTTTTCAAGAT
 ACTAAAGCTATTTAGAGATAGAGCTTTACTAAAAACTTCAGTTTCTAAAAATATTTT
 GAAGCACTGTTAATAAATTTCAAAAATATAGAGGAAGGAAAAACAAAATACTGAGGATTC
 ATATAATGATTGAGATTTAGAAACAAATAACACAGAATTAGTGAATTCTGACAAATTA
 TTAGGTAGGAGTAGATAGTTCAGCATTACTCGTATAGATGGAGTAITTAATCCTTTCCA

도면7b1

CGAAGGGGCCACCAAAGAACGGAGCCGGTTGGCGCCTACCGGTGGATGTGGAATGTGTGC
GAGGCCAGAGGCCACTTGTGTAGCGCCAAGTGCCAGCGGGGTGCTAAAGCGCATGCTC
CAGACTGCCTTGGGAAAAGCGCCTCCCTACCCGGTAGAATTCGAGGTCGACCGGCCG
GAATTCCTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTATAGGTTAATGTCATGA
TAATAATGGTTTCTTAGACGTGAGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTA
TTTGTATTATTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCGTGAT
AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAGATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCC
CTTATCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTG
AAAGTAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGTTACATCGAACTGGATCT
CAACAGCGGTAAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAGAACGTTTTCCAATGATGAGCAC
TTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACT
CGGTCCCGGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAA
GCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTG
ATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTT
TTTTGCAACAATGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATG
AAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGC
GCAAACTATTAACTGGCGAACTTACTTACTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGA
TGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCCTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGTTTA
TTGCTGATAAATCTGGAGCCCGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAAGCACTGGGG
CAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCTGATTTATCTACACGACGGGAGTCAGGCAACTATGG
ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACAG
TCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTAAATTTAA
AAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGT
TTTTGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTT
TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGTGCAAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGTTT
GTTTGGCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGC
AGATACCAAATACTGTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCCTCAAGAACTCTG
TAGCACCGCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGTGTGCTGCCAGTGGCG
ATAAGTCTGTCTTACCGGGTTGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAAGCGCAGCGG
TCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAA
CTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGC
GGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG
GGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTTCGCCACCTGACTTGAGCGTC
GATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGCGGAGCCTATGGAAAACGCCAGCAACCGCGCCT
TTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTGGCCTTTTGTCTCACATGTTCTTTCT
GCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCT
CGCCGACGCCAAGCAGCCGAGCGAGTCACTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCTGA
CTCCCGCTTCCAGACTTACGAAACACGGAAACCGAAGACATTATGTTGTTGCTCA
GGTCGCAGAGTTTTGCAGCAGCAGTCTCAGTTCGCTCGCTATCGGTGATTTCATT
CTGCTAACAGTAAGGCAACCCCGCCAGCCTAGCCGGTCTCAACGACAGGAGCACGAT
CATGCGCACCGTCAGATCCAGACATGATAAGATACATTGATGACTTTGGACAAACACA
ACTAGAATGCAGTAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATT

도면7bj

TGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAAGTTAACAAACAACAATTGCATTCAATTTATGT
TTCAGGTTTCAGGGGAGGTGTGGGAGGTTTTTAAAGCAAGTAAAACCTCTACAAATGT
GGTATGGCTGATTATGATCTCTAGTCAAGGCACTATACATCAAATATTCCTTATTAACCC
CTTTACAAATAAAAAGCTAAAGGTACACAAATTTTGAGCATAGTTATTAATAGCAGAC
ACTCTATGCCTGTGTGGAGTAAGAAAAACAGTATGTTATGATTATAACTGTTATGCCT
ACTTATAAAGGTTACAGAATATTTTCCATAATTTCTTGTATAGCAGTGCAGCTTTTTC
CTTTGTGGTGTAAATAGCAAAGCAAGAGTTCTATTACTAAACACAGCATGACTCA
AAAACTTAGCAATCTGAAGGAAAGTCCTTGGGGTCTTCTACCTTCTCTCTTTTTTG
GAGGAGTAGAATGTTGAGAGTCAGCAGTAGCCTCATCACTAGATGGCATTCTTCTCT
GAGCAAAAACAGGTTTTCTCATTAAGGCATTCCACCACTGCTCCCATTCATCAGTTCCA
TAGGTTGGAATCTAAAATACACAAACAATTAGAATCAGTAGTTAACACATTATACACT
TAAAAATTTTATATTTACCTTAGAGCTTTAAATCTCTGATAGTAGTTGTGCCAATTATG
TCACACCACAGAAGTAAGGTTCCCTCACAAAGATCCGGACCAAGCGGCCATCGTGCTC
CCCCTCCTGCAGTTCCGGGGCATGGATGCGGGATAGCCGCTGCTGGTTTTCTGGATGC
CGACGGATTTGCACTGCCGTAGAACTCCGGAGGTCGTCACGCTCAGGCAGCAGCTGA
ACCAACTCCGAGGGGATCGAGCCGGGGTGGCGAAGAACTCCAGCATGAGATCCCCTGC
GCTGGAGGATCATCCAGCCGGCTCCGGAAAACGATTCCGAAGCCCAACCTTTCATAGA
AGGCGCGGTGGAATCGAAATCTCGTGATGGCAGGTTGGCGCTCGCTTGGTGGTCAATTT
CGAACCCAGAGTCCCCTCAGAAGAACTCGTCAAGAAGGGGATAGAAGGCGATGCGCTG
CGAATCGGGAGCGCGATACCGTAAAGCAAGGGAAGCGGTCAGCCATTCGCGCCCAAG
CTCTTCAGCAATATCACGGGTAGCCAACGCTATGTCCTGATAGCGGTCGCCACACCCAG
CCGGCCACAGTCCGATGAATCCAGAAAAGCGGCCATTTTCCACCATGATATTCGGCAAGCA
GGCATCGCCATGGGTACGACGAGATCTTCGCGCTCGGGCATGCGCGCTTGAGCCTGGC
GAACAGTTCCGGCTGGCGGAGCCCTGATGCTCTTCGTCAGATCATCCTGATCGACAAG
ACCGGCTCCATCCGAGTACGTGCTCGCTCGATGCGATGTTTCGCTTGGTGGTTCGAATGG
GCAGGTAGCCGGATCAAGCGTATGCAGCCCGCATTCATCAGCCATGATGGATACTTT
CTCGGACGGAGCAAGGTGAGATGACAGGAGATCTGCCCCGGCACTTCGCCAATAGCAG
CCAGTCCCTTCCCCTCAGTGACAACGTCGAGCACAGCTGGCAAGGAACGCCCTCGT
GGCCAGCCACGATAGCCCGCTGCTCGTCTGCAAGTTTCAAGGGCACCGGACAGGTC
GGTCTTGACAAAAGAACCGGGCGCCCTGCGCTGACAGCCGAACACGGCGCATCAGA
GCAGCCGATTGTCTGTTGTGCCAGTCAAGCCGAATAGCCTCTCCACCCAAGCGGCGGG
AGAACCTGGGTGCAATCCATCTTGTCAATCATGCGAAACGATCCTCATCCTGTCTCTTG
ATCAGATCTTGATCCCCTGCGCCATCAGATCCTTGCGGGCAAGAAAGCCATCCAGTTTAC
TTTGACAGGGTTCCAACTTACCAGAGGGCGCCAGCTGGCAAATCCGGTTCGCTTGC
TGTCATAAAAACCGCCAGTCTAGCTATCGCCATGTAAGCCCACTGCAAGCTACCTGCTT
TCTCTTTGCGCTTGCCTTTTCCCTTGTCCAGATAGCCAGTAGCTGACATTATCAGGGG
TCAGCACCGTTTCTGCGGACTGGCTTTCTACGTGTTCCGCTTCCTTTAGCAGCCCTTGGC
CCTGAGTGTCTGCGGCAGCGTGAAGCTTTTTCAAAAGCCTAGGCCTCCAAAAAGCCTC
CTCACTACTTCTGGAATAGCTCAGAGGCCGAGGGCGCTCGGCCTCTGCATAAAATAAAAA
AAATTAGTCAGCCATGGGGCGGAGAATGGGCGAACTGGGCGGAGTTAGGGGCGGGATG
GGCGGAGTTAGGGGCGGACTATGGTTGCTGACTAATTGAGATGCATGCTTTGCATACT
TCTGCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCTGGTTGCTGACTAATTGAGATGCAT
GCTTTGCATACTTCTGCTGCTGGGGAGCCTGGGGACTTTCCACACCTTAAGTACACAC

도면7bk

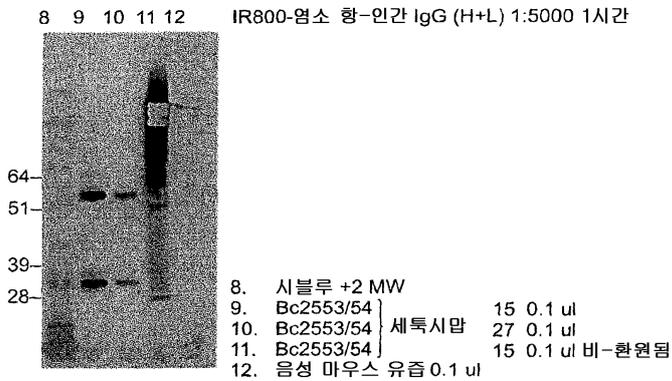
ATTCCACAGCCGGATCTGCAGGACCAACGCTGCCCGAGATGCGCCGCGTGCGGCTGCTG
 GAGATGGCGGACCGGATGGATATGTTCTGCCAAGGGTTGGTTTGGCGATTACAGTTCTC
 CGCAAGAAATTGATTGGCTCCAATCTTGGAGTGGTGAATCCGTTAGCGAGGTGCCGCCGG
 CTTCATTACAGTTCGAGGTGGCCCGGCTCCATGCACCGCGACGCAACGCGGGGAGGCAGA
 CAAGGTATAGGGCGGCGCTACAATCCATGCCAACCCGTTCCATGTGCTCGCCGAGGCGG
 CATAAATCGCCGTGACGATCAGCGGTCCAATGATCGAAGTTAGGCTGGTAAGAGCCGCGA
 GCGATCCTTGAAGCTGTCCCTGATGGTCTCATCTACCTGCCTGGACAGCATGGCCGTGCA
 ACGCGGGCATCCCAGTGCCTCGGAAGCGAGAAGTATAATGGGGGAGGCCATCCAGC
 CTGCGCTCGGAAACGCCAGCAAGACGTAGCCAGCGCGTGGCCGCCATGCCGGCGATAA
 TGGCTGTCTCTCGCGAAACGTTTGGTGGCGGGACCAAGTACGAAAGGCTTGGAGCGAGGG
 CGTGCAAGATTCCGAATACCGCAAGCGACAGGCGCATCATCGTGGCGCTCCAGCGAAAGC
 GGTCTCGCGGAAAATGACCCAGAGCGCTGCCGGCACCTGTCTACGAGTTGCATGATAA
 AGAAGACAGTATAAGTGGCGGACGATAGTCAATGCCCCGCGCCACCGGAAGGAGCTGA
 CTGGGTTGAAGGCTCTCAAGGCGCATCGGTGAGGAACTTTCGGCGGCTTGTCTGGCGAC
 AGGCTCACGTCTAAAAGGAAAATAAATCATGGGTATAAAAATATCACGTTGTCCGGCG
 GGGGACGGATGTTCTGTATGCGCTGTTTTCCGTTGGCCGTTGCTGTCTGGTGATCTGCCT
 TCTAAAATCTGCACAGCCGAATGCGCGAGCTTGGTTTTGTGAAACCGACACACAGCAAC
 TGAATACCAGAAAGAAAATCACTTTGCCTTCTGACATCAGAAGGGCAGAAAATTTGCCG
 TTGAACACCTGGTCAATACGCGTTTTGGTGGAGCAGCAATATGCGCTTCGATGAGCCTTG
 GCGTTGAGATTGATACCTCTGTGCACAAAAGGCAATCGACCGAGCTGGACCAAGCGCATT
 CGTGACACCGTCTCCTCGAATTAATCGCAATGGAGTGTATCATCAAGGACNGCCTG
 ATCGCAAATGGTGCTATCCACGCAGCGGCAATCGAAAACCCCTCAGCCGGTGACCAATATC
 TACAACATCAGCCTTGGTATCCTGCGTGTAGCCAGCGCAGAACAAGGTAACCGTCAAGT
 GCCGATAAGTTCAAAGTTAAACCTGGTGTGATACCAACATGAAACGTTGATCGAAAA
 CGCGCTGAAAAACGCTGCTGAATGTGGCGGCTGGATGTCACAAAGCAAAATGGCAGCAG
 ACAAGAAAAGCGATGGATGAACTGGCTTCTATGTCCGACCGCCATCATGATGGAATGTT
 TCCCGGTTGGTGTATCTGGCAGCAGTCCGCTGATAGTATGCAATTGATAATATATATC
 ATTTGCGGGTCTTTCCGGCGATCCGCCCTTGTACGGGGCGGCGACCTCGCGGGTTTTTCG
 CTATTTATGAAAATTTCCGGTTAAGGCGTTTCCGTTCTTCTCGTCATAACTTAATGT
 TTTTATTTAAAATACCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCGAGCTTTT
 TGCCCTCTGTCTTTCTCTCTGTTTTGTCGGTGAATGAACAATGGAAGTCAACAA
 AAAGCAGACGTATCTAGACACGTCTGAAGCTAGCTTCGAGGAACTTCCGGCGCTTTGCT
 GTGGCAGAGGCTCAGCTCTAAAAGGAAAATAAATCATGGGTATAAAAATATCACGTTG
 TCGGCGGGCGACGGATGTTCTGTATGCGCTGTTTTCCGTTGGCCGTTGCTGTCTGGTGA
 TCTGCCCTTCAAATCTGCACAGCCGAATGCGCGAGCTTGGTTTTGCTGAAACCGACACA
 CAGCAACTGAATACCAGAAAAGAAAATCACTTTGCCTTCTGACATCAGAAGGGCAGAAA
 TTTGCCGTTGAACACCTGGTCAATACGCGTTTTGGTGGAGCAGCAATATGCGCTTCGATG
 AGCCTTGGCGTTGAGATTGATACCTCTGCTGCACAAAAGGCAATCGACCGAGCTGGACCA
 GCGCATTCGTGACACCGTCTCCTTCGAACTTATTCGCAATGGAGTGTCAATCATCAAGGA
 CNGCCTGATCGCAAAATGGTGTATCCACGCAGCGGCAATCGAAAACCCCTCAGCCGGTGAC
 CAATATCTACAACATCAGCCTTGGTATCCTGCGTGTAGGCCAGCGCAGAACAAGGTAAC
 CGTCAGTCCGATAAGTTCAAAGTTAAACCTGGTGTGATACCAACATGAAACGTTGA

도면7bl

TCGAAAACGCGCTGAAAAACGCTGCTGAATGTGGCGGCTGGATGTCACAAAGCAAAATG
 GCAGCAGACAAGAAAGCGATGGATGAACTGGCTTCCTATGTCCGCACGGCCATCATGATG
 GAATGTTTCCCGGTGGTGTATCTGGCAGCAGTGGCGTGGATGCAATGCAATGATAAT
 TATTATCATTTCCGGGCTCTTCCGGCGATCCGCCCTGTTACGGGGCGGCGACCTCGCGG
 GTTTTCGCTATTTATGAAAATTTCCGGTTAAGGCGTTTCCGTTCTTCTCGTCATAAC
 TTAATGTTTTTATTTAAAATACCTCTGAAAAGAAAGGAAACGACAGGTGCTGAAAGCG
 AGCTTTTGGCTCTGTGTTTCTTCTGTTTTGTCGGTGAATGAAACAATGGAAAG
 TCAACAAAAGCAGAGCTTATCGATGATAAGCGGTCAAACATGAGAAATTCGTCGG

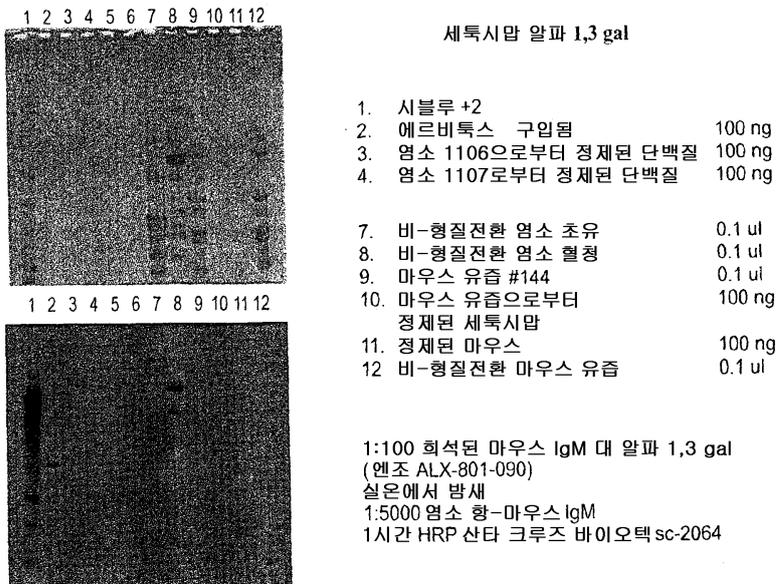
도면8

세탁시암 마우스 유즙 파운데어 15 및 27



400 ng의 표준 항체는 이 희석비에서 유즙 중의 약 4 mg/ml에 상응한다.

도면9

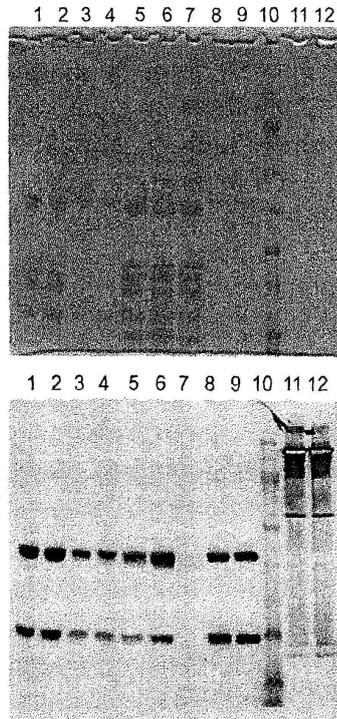


도면10

염소 #1 및 #2로부터 정제된 세특시막

염소 항-인간 IgG

1. 염소 #1 0.02 μ L
2. 염소 #2 0.02 μ L
3. 염소 #1 0.005 μ L
4. 염소 #2 0.005 μ L
5. 100 ng 에르비톡스 = 음성 초유 0.1 μ L*
6. 300 ng 에르비톡스 = 음성 초유 0.1 μ L*
7. 음성 초유 0.1 μ L
8. 염소 #1로부터 정제됨 300ng
9. 염소 #2로부터 정제됨 300ng
10. MW 시블루 +2
11. 염소 #1로부터 정제됨 300ng 비-환원됨
12. 염소 #2로부터 정제됨 300ng 비-환원됨



*여기서 음성 염소 초유 내로 혼입되었으나 항-염소 Ab 블롯(다음 슬라이드) 상에는 존재하지 않는 표준 에르비톡스

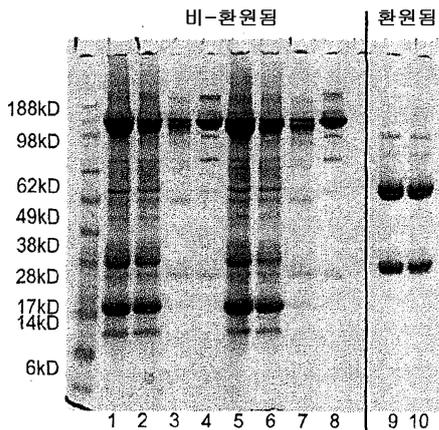
0.1 μ l = 4 μ l 의 1:40 희석
 0.02 μ l = 4 μ l 의 1:200 희석
 0.005 μ l = 4 μ l 의 1:800 희석

유도된 유즙에서의 농도의 추정
 0.02 μ l 샘플 대략 = 300 ng 밴드, 따라서
 농도 = $300 \times 50 = 15000 \text{ ng}/\mu\text{l} = 15 \text{ ug}/\mu\text{l}$

0.005 μ l 샘플 대략 = 100 ng 밴드, 따라서
 농도 = $100 \times 200 = 20000 \text{ ng}/\mu\text{l} = 20 \text{ ug}/\mu\text{l}$

도면11

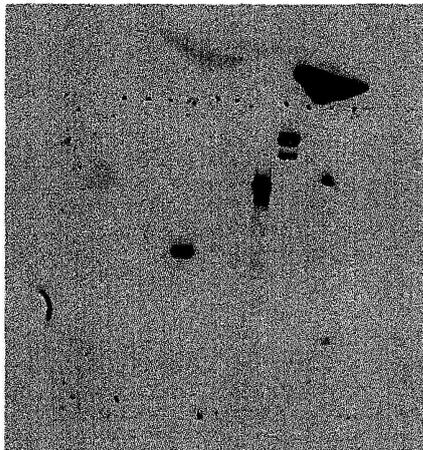
SDS-PAGE: 염소의 유즙으로부터 세특시막의 단백질 A 정제



1. 염소 #1 정화된 유즙
2. 관류
3. pH 5.5 세척
4. 용출
5. 염소 #2 정화된 유즙
6. 관류
7. pH 5.5 세척
8. 용출
9. 용출, 환원됨
10. 용출, 환원됨

도면12

알파 1,3 gal

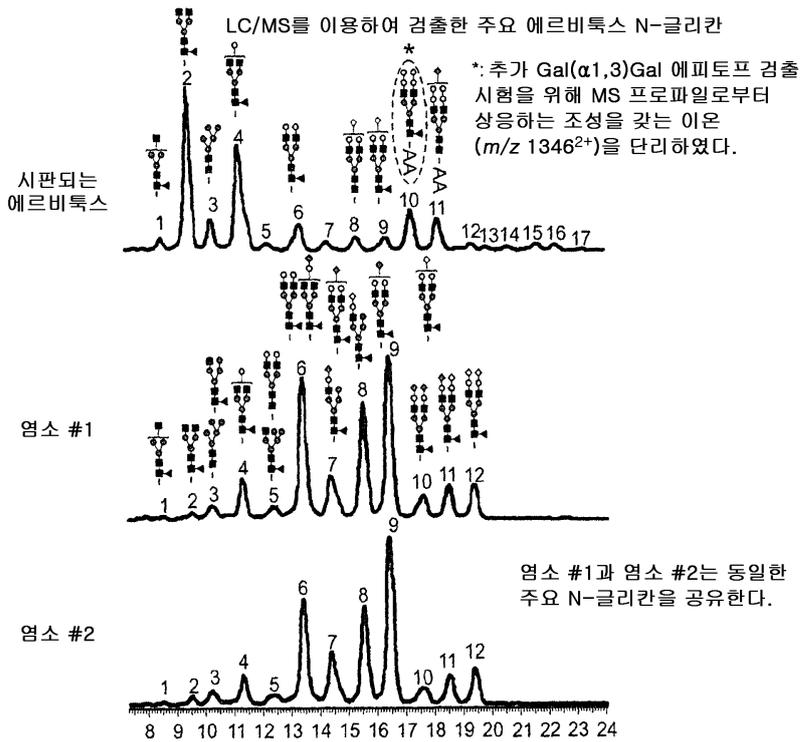


- 1. 블랭크
- 2. 염소 #1로부터 정제됨
- 3. 염소 #2로부터 정제됨
- 4. 에어비투스

- 7. 시블루 MW
- 8. 라미닌
- 9. 마우스 IgG

1:100 희석된 마우스 IgM 대
알파 1,3 gal (엔조 ALX-801-090)
3d@4
1:5000 염소 항-마우스 IgM
1시간 HRP sc-2064

도면13



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Laboratoire Francais du Fractionnement et des
Biotechnologies

Meade, Harry M.

<120> Cetuximab with Modified Glycosylation and Uses Thereof

<130> L0719.70004W000

<150> 61/764446

<151> 2013-02-13

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 468

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 1

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr
 65 70 75 80

Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
 85 90 95

Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr
 100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 130 135 140

Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 3

<211> 1428

<212

> DNA

<213> artificial sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 3

ctcgagaccg ccatggccgt gctgggcctg ctgttctgcc tggtagacatt cccagctgc 60
 gtgctgtccc aggtgcagct gaagcagagc ggcacctgcc tggtagaccc ctctcagtc 120
 ctctccatta cctgtaccgt gtcggcttc tctctcaca attatggagt ccattgggtg 180
 cgccagagcc cggcaaggg cctggagtgg ctgggcgtga tctggtccgg cggcaacacc 240
 gactacaaca cccctttcac cagcagactg agcatcaaca aggacaacag caagagccag 300
 gtgttcttca agatgaacag cctgcagagc aacgacaccg ccatttacta ctgcgctgc 360

 gctctcaact actacgacta cgagttgcc tactggggcc agggcacctt ggtgaccgtg 420
 tccgcccga gcaccaagg cccagcgtg ttccccctgg cccccagcag caagagcacc 480
 agcggcggca ccgctgcct gggtgtctg gtgaaggact acttccccga gccctgacc 540
 gtgtcttga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca catttccagc tctctccag 600

agttccggac tgtattcct cagtctgtc gtgacagtcc cttcctctag cctgggcacc 660
 cagacctaca tctgcaact gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 720
 gagccaaga gctgcgacaa gaccacacacc tgeccacat gtectgtcc agagctgtg 780

 gggggaccct ccgtgttct gttcccccc aagccaagg acacctgat gatcagcagg 840
 acccccgagg tgacctgct ggtggtggac gtgtcccac aggacctga ggtgaagttc 900
 aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac aacccaaga ccaagcccag agaggagcag 960
 tacaacagca cctacagggt ggtgtccgt ctgacctgc tgcaccagga ctggctgaac 1020
 ggcaaagaat acaagtgcaa agtctcaac aagccctgc cagccccat cgaagagacc 1080
 atcagcaagg ccaagggcca gcctcgcgag ccccaggtgt acacctgcc cccctcccgc 1140
 gaggagatga ccaagaacca ggtgtccctg acctgcctgg tgaagggtt ctacccagc 1200

 gatatcgccg tggagtggga gagcaacggc cagcccaga acaactaca gaccacccc 1260
 cctgtgctgg acagcgacgg cagcttctt ctgtacagca agctgacct ggacaagtcc 1320
 aggtggcagc agggaaatgt ctttcttgt tctgtcatgc atgaagctct gcacaaccac 1380
 tacaccaga agtcctgag cctgtcccc ggcaagtgat agctcgag 1428

 <210> 4
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> synthetic polynucleotide
 <400> 4

 ctgagaccg ccatggtgt caccccag ttectctgt tctgtgtt ctggatccc 60
 gccagcagg gcgacatcct gctgaccag agccccgtga tcctgagcgt gtctcccgc 120

 gagagggtgt ccttcagctg cagagccagc cagagcatcg gcaccaacat cactggtat 180
 cagcagagga ccaacggcag cccaggtctg ctgatcaagt acgccagcga gtccatcagc 240
 ggcatcccca gcaggttcag cggcagcggc tccggcaccg acttaccct gagcatcaac 300
 agcgtggaga gcgaggatat cgccgactac tactgccagc agaacaaca ctggcccacc 360
 acctcgcg ctggcaccaa gctggagctg aagaggaccg tggccgtcc cagcgtgttc 420
 atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag tccggcaccg ccagcgtggt gtgctgtctg 480
 aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 540

 ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 600
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgagagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca acaggggcca gtgctgatag 720
 ctcgag 726
 <210> 5
 <211> 24342
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> synthetic polynucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (22615)..(22615)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature

 <222> (23697)..(23697)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 5
 gtcgactcta gagggacagc cccccccaa ageccccagg gatgtaatta cgteccctcc 60
 ccgctagggg cagcagcgag ccgcccgggg ctccgctccg gtccggcgct cccccgcat 120
 ccccagccg gcagcgtgcg gggacagccc gggcacgggg aaggtggcac gggatcgctt 180
 tcctctgaac gcttctgct gctctttgag cctgcagaca cctgggggga tacggggaaa 240
 aagctttagg ctgaaagaga gatttagaat gacagaatca tagaacggcc tgggttgcaa 300
 aggagcacag tgctcatcca gatccaacc cctgctatgt gcagggtcat caaccagcag 360

 cccaggtgct ccagagccac atccagcctg gccttgaatg cctgcaggga tggggcatcc 420
 acagcctcct tgggcaacct gttcagtgcg tcaccacct ctgggggaaa aactgcctcc 480
 tcatatccaa cccaaacctc cctgtgtctca gtgtaagcc attccccctt gtcctatcaa 540
 gggggagttt gctgtgacat tgttggctctg gggtgacaca tgtttgcaa ttcagtgcac 600
 cacggagagg cagatcttgg ggataaggaa gtgcaggaca gcatggacgt gggacatgca 660
 ggtgttgagg gctctgggac actctccaag tcacagcgtt cagaacagcc ttaaggataa 720
 gaagatagga tagaaggaca aagagcaagt taaaaccag catggagagg agcacaataa 780

 ggccacagac actgctggtc cctgtgtctg agcctgcatg tttgatggtg tctggatgca 840
 agcagaaggg gtggaagagc ttgcctggag agatacagct gggtcagtag gactgggaca 900
 ggcagctgga gaattgccat gtagatgttc atacaatcgt caaatcatga aggctggaaa 960
 gcctccaaga tccccagac caacccaac ccaccaccg tgcccactgg ccatgtccct 1020
 cagtgccaca tccccacagt tcttcatcac ctccagggac ggtgaccccc ccacctcgt 1080

gggcagctgt gccactgcag caccgctctt tggagaaggt aaatcttgct aaatccagcc 1140
cgaccctccc ctggcacaac gtaagccat tatctctcat ccaactccag gacggagtca 1200

gtgaggatgg ggctctagag ggacagcccc cccccaaagc ccccagggat gtaattacgt 1260
ccctcccccg ctaggggcag cagcgagccg cccggggctc cgctccggtc cggcgctccc 1320
cccgcattccc cgagccggca gcgtgcgggg acagcccggg cacggggaag gtggcacggg 1380
atcgctttcc tctgaacgct tctcgctgct ctttgagcct gcagacacct ggggggatac 1440
ggggaaaaag ctttaggctg aaagagagat ttagaatgac agaatcatag aacggcctgg 1500
gttgcaaagg agcacagtgc tcatccagat ccaacccct gctatgtgca gggcatcaa 1560
ccagcagccc aggctgccc gagccacatc cagcctggcc ttgaatgct gcagggatgg 1620

ggcatccaca gcctccttgg gcaacctgtt cagtgcgtca ccacctctg ggggaaaaac 1680
tgcctctca tatccaacc aaactcccc tgtctcagtg taaagccatt ccccttctc 1740
ctatcaaggg ggagtttct gtgacattgt tggctgggg tgacacatgt ttgccaatc 1800
agtgcattcac ggagaggcag atcttgggga taaggaagt caggacagca tggacgtggg 1860
acatgcaggt gttgaggct ctgggacact ctccaagtca cagcgttcag aacagcctta 1920
aggataagaa gataggatag aaggacaaag agcaagttaa aaccagcat ggagaggagc 1980
acaaaaaggc cacagacact gctggtcct gtgtctgagc ctgcatgtt gatggtgtct 2040

ggatgcaagc agaaggggtg gaagagcttg cctggagaga tacagctggg tcagtaggac 2100
tgggacaggc agctggagaa ttgccatgta gatgtcata caatcgtcaa atcatgaagg 2160
ctgaaaagcc tccaagatcc ccaagaccaa cccaaccca cccacctgc cactggcca 2220
tgtcctcag tgccacatcc ccacagtct tcatcacctc caggacggg gacccccca 2280
cctccgtggg cagctgtgcc actgcagcac cgctcttgg agaaggtaaa tcttgctaaa 2340
tccagcccga cctccccctg gcacaacgta aggccattat ctctcatcca actccaggaa 2400
cggagtcagt gaggatgggg ctctagagga tccctcgacc tgcaggtcaa cggatcaca 2460

caactggaa aattcttcaa gagaagaata ccagaccacc ctactgctt cctgagaaat 2520
ctgtttgctg ctcaagaac acagttagaa ccagacatgg aacaacagac tggttccaaa 2580
tcaggaaagg agtatgtcaa ggctgtatat cgtcacctg attattaac ttatatgcat 2640
agtacataat acaaaatgcc aggctggatg aatcgcaagc tggaatcaag atttctggga 2700
gaaatatcaa taaacagat acaagatcc accacactta tggcagaaaa ctaagaagaa 2760
ctaaagacc tcttgatgaa agtgaaagag gagagtgaaa aagccagctt aaaacccaac 2820

attcaaaatc aagatcatca tttcatggca aataaatggg gaaacaatgg aaacagtgag 2880

agactttatt ttcttgggct ccaaaatcac tgcagattgt gactacagcc atgattaata 2940

gatgcttgct ccttgaaga gaagctatta ccaaactaga aagcatatta aaaagcagag 3000

acgttacttt gctgactaag ttctgtctag tcaaacctat ggTTTTTcca gtagtcatat 3060

atggatgta gttgaactat aaagaaagct gagcaccaa gaattgatgc tttgaaatt 3120

tgggttggga gaagtctctt gagagtcctt tgaacctgca aggagatcca accagtccat 3180

cctaaaggaa atcagtcctg aatattcatt ggaaggactg atgctgaaat tgaagattaa 3240

cgTTTTggac tcacctaag cagaagagcc aactcactag aaaagacccc atgttggcaa 3300

aaattgaagc caggaagaga agtgaatgac agaggatgag atggttggat ggcatcgttg 3360

actgaatgga catgagtctg atcaagttcc gggagacagc aaaggacagg gctgcctggt 3420

ctgctgcagt ccatggggtt gcaaagagtc ggtctcaaat gagtaactaa acaacaacca 3480

agcagtagaa aaataaataa aatttgtctc tgagatctca gtacctctt ctgtcatat 3540

ccgtctctg ttattgtact ttgtctctg cttgtaataa agctgtcctg ttagtaaat 3600

ctgtttgggt cctctgaatt cttttagcta tcaaaaatgg aagtgatta ttgtgcaatg 3660

tccacctctg agtaataac agagaataaa agaagggaga aattatgtgc aagtctctc 3720

tcatctctg cttctcattt aaaagattct acctcagtgg gggctaaaac tccacattta 3780

acagtagcaa aaaccaatat tccatagctt cttaggaaac cattttttat actcttgat 3840

gtaattacat tcaagctcaa aagcaaagaa gtgattctgc gttggtgaag gcccaacct 3900

agaaaagagg aagaaaatag gccacatact gtgcttcccc catagctcag ttgtaaaga 3960

atctacctac aatgcaggag gcctgggctt gatccctggg taaggagat ccctggaga 4020

aggaaatggt aaccactcc agtactctg cctgtaaatc ccatggacgg aggagcctgg 4080

cagctacagc cttgggtgg caagattgg acatgattaa caactaaacc actgccacca 4140

ctccacatac tgagtgtcc ccagtggcac tagtggtaaa gaaccacctg ccggtgcaga 4200

agacattaaa gacctggct ctatccctgc ttgggaagta gggagatcc cctagagagg 4260

gaaatagcaa cccactccag aattcttgcc tggaaaatcc catgaatgaa gactggcggg 4320

ctgtagtaac tggggtcaca aagagttaa catgatttag caactaaaca tcaccacatt 4380

aaaaaatta ccacaaaat agtcatatc caggctaagg ggaataatag cactagtacc 4440

tgagagaact ttctcagatt ctctgtcaag ttcttcttc tctcatataa ccagtagtct 4500

agtttacctc atcagatatt aactactcat cgattctaaa ttatctaatt atgggggggg 4560

gcactacatt gcattatatt ttgtgtccat tgactatcac tcaatttatt tataaaaaat 4620
 tcatccatgt tgtttctgtg acagtaactc attcacatta attgtaatat ctcatgtcat 4680
 tgtatactac aatttattta tacaaaaac tattattcac acttctgttg attttaattt 4740
 ggaacatcaa caataacgtg gctgagaagc ttctttcttt agtatattgt taaggatttc 4800
 cttgatcaag attttaccta cttttctggg ccaattgggtg agagacagtc ataaggaat 4860
 gctgtgttta ttgcacaata tgtaaagcat cttcttgaga aaataaaagg gaaatgttga 4920
 atgggaagga tatgctttct tttgtattcc tttctgaga aatcagactt tttcaccttg 4980

 gccttggcca ccaaaagcta acaataaag gcatatgaag tagccaagc cttttctagt 5040
 tatactatg aactgagtt catttcatca tttattttcc tgacttctc ctgggtccat 5100
 atgagcagtc ttagaatgaa tattagctga ataatccaaa tacatagtag atgttgattt 5160
 gggttttcta agcaatccaa gacttgtatg acagtaagat gtattacat ccaacacaca 5220
 tctcagcatg atataaatgc aaggtatatt gtgaagaaaa attttaatt atgtcaaagt 5280
 gcttacttta gaaggtcatc tatctgtccc aaagctgtga atatatatat tgaaggtaat 5340
 gaatagatga agctaacctt gtaaaaatga gtagtgtgaa atacaactac aattatgaac 5400

 atctgtcact aaagaggcaa agaaacttga agattgcttt tgcaaatggg ctectattaa 5460
 taaaaagtac tttgaggtc tggetcagac tctattgtag tacttaggtt aagaccctcc 5520
 tcctgtatgg gctttcattt tctttcttgc ttcctcatt tgcccttcca tgaatactag 5580
 ctgataaaca ttgactataa aagatatgag gccaaacttg agctgtcca ttttaataaa 5640
 tctgtataaa taatatttgt tctacaaaag tattatctaa ataaatgtta ctttctgtct 5700
 taaaatecct caacaatcc ccactatcta gagaataaga ttgacattcc ctggaatcac 5760
 agcatgcttt gtctgccatt atctgacccc tttctcttc tctcttctca cctecatcta 5820

 ctctttttc cttgcaatc atgaccaga ttcactgttt gatttggctt gcattgtgtg 5880
 gtgctgagtt gcgtctgact gttatcaacc ccatgaatga tagtccacca ggctctactg 5940
 tccatgaat tttccagtc agaacttg agtggattgc atttctact ccatgtgatt 6000
 aatttagtga cttttaaatt tcttttcca tattcgggag cctattcttc ctttttagtc 6060
 tatactctct tcaactctca ggtctaaggt atcatcgtgt gcttgttagc ttgttacttt 6120
 ctccattata gcttaagcac taacaactgt tcaggttggc atgaaattgt gttctttgtg 6180
 tggcctgtat atttctgttg tgtattagaa tttaccccaa gatctcaaag acccactgaa 6240

 tactaaagag acctcattgt ggttacaata atttggggac tgggccaaaa cttccgtgca 6300
 tcccagcaa gatctgtagc tactggacaa tttcatttcc tttatcagat tgtgagttat 6360
 tcctgttaaa atgctcccca gaatttctgg ggacagaaaa ataggaagaa ttcaaatcca 6420

ctgttggttt tatttcaaac cacaaaatta gcatgccatt aaatactata tataaacagc 6480
 cactaaatca gatcattatc cattcagctt ctcccttact tcttctctc tactttggaa 6540
 aaaaggtaa aatctcagat ataatttcag tgtatctgct actcatcttt attttggact 6600
 aggttaaaat gtagaaagaa cataattgct taaaatagat cttaaaaata aggggtgtta 6660

 agataaggtt tacactatntt tcagcagata tgttaaaaa tagaagtgac tataaact 6720
 tgataaaaat tatagtact gcaaatgttt taggaatata ataagatata ataacagtgg 6780
 ttgctatntt ctttagcaca agactagtta acaggctgta ttaaaagatc ttttcttgaa 6840
 ttaaatatntt tcaatttgat taaacctacc tcagccataa aggcaagcac atttcattta 6900
 tactatgggg atttgaataa ttattactga agaagctcta ccaacaaaaa gtttatagag 6960
 ctatcatatt tagtcaagag ataaagaggg ttgttaggat atatatgcta tttgaaaggt 7020
 attataaaa gaagagtata tttatcaaaa tttctcaaga acatccaat ttcaagttta 7080

 tcatttatct tacaatntt caaaaatatt aaaatagata catgaaatc agaagtaaat 7140
 taaagagaaa gtatnttact tggtaaaaaa attctaggtt ggacagagag tgccaggaaa 7200
 caaaaacaat gaaaaatgtg acctgacagg aattatagct caaagtatag tagtaagtaa 7260
 tgaatggct taaaaatgg tatataaaa gctagttata aaataaaca aatgcaataa 7320
 tatctcctt acatgtaatg aattctaggt attatgatta tgctctntt tgaagtcttg 7380
 acaataaaaa tntttttaga agtttatagg catcttgaat aaagtgaac aat taagaa 7440
 ttagtatcca tgagaaaaat atagaacaat tttcttaatt tagttgaaa atctgggatt 7500

 gaagatgtgt gtcaagagat gttgggtgca agaacatntt tntttcaaga acttataaaa 7560
 atgcaacaaa acaaacatt taatacatntt tggtaaaaat caataatgta tnttattnta 7620
 tgctccaagg agcataaaa tggggactgg gcaagagaaa ctgacacct ggtaaatc 7680
 caagagataa gtacacagtt actatagtag aaaataagca tagtgtatga tctctaaaat 7740
 tatgtgagac aaaggagaga tgacattagg catgtgggga tgaagactga gtagagaaga 7800
 aacaatctaa tcagtccaag aaaacatctc gatcagtgga acaaatagaa gaaatgctaa 7860
 aatgaaacag aagtcttact ggaaataaaa gatatgcata agacaaaaat tcatgaaat 7920

 cacttagttt agcagagaaa agataaaaat aaagtatgac cttcttcata tacattgttt 7980
 gatcatatgc acctcaataa aactgagtct ccaacagaaa tgaaacatta atatnttgtt 8040
 cactgctcta atcccagaat ctaagcgata tctggcaata aaaataataa atatatntt 8100
 tntaataaat gaatcaacca cttaatntt ctgtaaatat ctgtaacttc tcttctgct 8160
 ttccaaaaac actcataagt actgtgaatg agatgaaaa gagtgaagta ggatatagc 8220
 tgttagcaga aaacatctga atggctggca gtgaaacatt aacttgaat gtaagattaa 8280

tgagtaatag taaatTTTaa cctTggccat atgataaaat gTtcattaat atTTTtctag 8340

 aatacagggc TTTTtGTTTT tgccatgagg Tttgcaggat cTtggTtccc tgaccagggga 8400
 tcaaacctgc acaccagggga tcaaacctgc actccccTgg aagcatggag tctTggacat 8460
 ttgtattata cactatcttt ggTtcctTTT aaaggggaagt aatTTtactt aaataagaaa 8520
 atagattgac aagTaatagc ctgtTtctc atcttcccat tcacaggaat cgcggatcct 8580
 cgagaccgcc atggTgtcca cccccagTt cctcgtgttc ctgctgttct ggatccccgc 8640
 cagcaggggc gacatcctgc tgaccagag ccccgTgac ctgagcgtgt cTccccgcga 8700
 gagggtgtcc tTcagctgca gagccagcca gagcatcggc accaacaTcc actggtatca 8760

 gcagaggacc aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcagT ccatcagcgg 8820
 catccccagc aggtTcagcg gcagcggctc cggcaccgac tTcacctga gcatcaacag 8880
 cgtggagagc gaggatatcg ccgactacta ctgccagcag aacaacaact ggccccaccac 8940
 cTtcggcgct ggcaccaagc tggagctgaa gaggaccgtg gccgctcca gcgtgttcat 9000
 cTtccccccc agcgcagagc agctgaagtc cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa 9060
 caactTtac cccccgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg 9120
 caacagccag gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag 9180

 caccctgacc ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggTgac 9240
 ccaccagggc ctgtccagcc ccgtgaccaa gagctTcaac aggggcgagT gctgatagct 9300
 cgaggatccg gacccttccc tattcttga agtctaaatt tactaactgt gctgtTtaac 9360
 ttctgatgtt tgtatgatat ttgagtaatt aagagcccta caaaaaaTc aataatgaat 9420
 ggtTcaaaa taagcatagc tgagattaat gattctcagc attagTtata aatagaataa 9480
 gctggaaaac cTtcacctcc cctccaccac cagatctcaa tgtctaggct Taccatgga 9540
 gattctgatt aactgttctt tctatgtaga agaaactTat tgggaagaaa taatataatg 9600

 gactatgatt taattggtct gTtgagaatt tagatgaagg ggattaagTt acaataaagc 9660
 cagaatTTaa cTtgataatc tcatTtgct aagaataaca aacctaagaa ggtTtgctat 9720
 Tttctacaat TttgaagTt tcttatgca caattattc accacatgac tcatTtaca 9780
 tctTgtTtt gatatatgag catatgaggg caaaactg aagatgctta Tttcaact 9840
 cagggaaaT TttctTgcca aaaggcaaga attgtataat tcatTcactt atTTtatTT 9900
 TTTaattTT taaggtctaa gaggattTca aagtgaatgc cccctcctca cTttTgTaa 9960
 gctTtaggag attggaggca gactgatcat TTTtatgTt aatatctTT acatTtcatc 10020

ttcttgata agccccaata gtagcaatct ctatcagtat accagcataa agattagttt 10080
 taaatttatt ttcagtgatt gactgttatt tactgacctg aaattatgta tctgttatat 10140
 ttcaataat gcaaaactgt atatatatgg tgttgacaga tttgattggt tttctttcaa 10200
 ttgectatat ccttattatt gattgtaatc atttatagaa aaaacaaaat aatttcttat 10260
 acttttatgt aaacctgtta gagcttattt taaagatcaa ctgcattcac atttctaadc 10320
 tagtcattat gagcttcaat tgttttatct cacttaaaat ttatatattg tcttttaatt 10380
 catgagtcaa aatacaatct cacagtccag atatgggact taaaagggga atagcatata 10440

 gttttgatat tcttaaagat atacatcttt ttgtgatcat gattcagcag acattttaat 10500
 aaaacaattc caagtgagcc gacacttggc cctagaggaa tttttataac ctttaagataa 10560
 ggacacagcat ggtgtttttg taataagatt tcttttatga aaaagtcaca ccaaaattgg 10620
 aaatggggtg agatgaagag ttataacata taactaaatg gacatttgtt ctctattcca 10680
 cagaattgac tgcgactgga aatatggcaa cttttcaatc cttgcatcat gctactaaga 10740
 taatttttaa atgagtatac atggaacaaa aaatgaaact ttattccttt atttatatta 10800
 tgctttttca tcttaatttg aatttgagtc ataaaccata tactttcaaa atgttaattc 10860

 aacattagca taaaagttca attttaactt ggaaatatca tgaacatadc aaattatgta 10920
 taaaaataat ttciggaatt gtgattatta tttctttaag aatctatttc ctaaccagtc 10980
 atttcaataa attaaccctt aggcatatct aagttttctt gtctttatta tatttttaa 11040
 aatgaaattg gtctctttat tgttaactta aatttatctt tgatgttaaa aatagctgtg 11100
 gaaaattaaa attgaataga attctttgaa ttgagttcca aaggatatca aaaagtgagg 11160
 gaaaagatag ggtgagccta tgctgcatat gtcccttagaa agtcttggtt tatacctgtt 11220
 acctaagtta aacaattata cttgttcctt tcaactctga aagtaccag cattggatgt 11280

 taaattttat agtcatccta gacaaaaaaaa aaaaaaaaaa caaacaacc ccaaatgtga 11340
 tatctgaatc acagctctac agtgtggtag ctaagtgggtg ctgtgtaagt tagtctcaa 11400
 gagattccat ttctacattt ataacagtc aatttaaggt gttttattga agttttaatg 11460
 tgaagagtgc actatatggt gcatgatagg agttcctggt tgaatctcat ttctgacatc 11520
 actgacacca gtgcagcaag gactagtgtt acaatcagaa ggagctgagt tgtgtaattt 11580
 tagccattaa tgcccaagag actagaactt acacaaagct ctaatatcca ttgtctctgt 11640
 ctgtggagta attatttcat tgccatgaat tatctgtctg tcatatcctg catttttata 11700

 catgattcag ttccttcag ttcacacaat gacttgtcta atttcatctt tcctgcatcc 11760
 tccatgtttt cctcatttca ggattaagtg aagccgtact taggcacaat atttcttatc 11820
 tttaaagaaa aattccatct ttgagagtgt ttattgttca gtcactaggt catgtccaac 11880

tctttgtgac cccatgcaact gcagcatgcc aggccttcct gcccttcgct ctctcctgga 11940
 gtttgctcag actcatgtag attgagtcgg tgatggatc caactatctc atcaactgtt 12000
 gtgcccttct cctcctaccc tcagtcctta ccagcatcag agtctttctc agattcttca 12060
 ggttattata taacaactat cataaaagga gtatcctaat ggctgtgtcc attatttcac 12120

 atgttattct ctctttaact tgcctcaatc ccaattttat ccctatggga actgctttat 12180
 tgaagatcac caacaacttt tattttacta atcgttttgt tttaccaac ctctcagtga 12240
 gtgttatgag gtagagtga ctatttcttc attttgaat attacgcttc attcatttg 12300
 atatcctaaa gctcataagg tgtggttttt ctcttaactc actagacact tctttgaagt 12360
 ctctctctcg gcattttctc cttttccaaa attttaatgg ttggagtacc ctgatttta 12420
 gccttaattt gtttgatggt gttcagttcc attctcagct cagagcttcc aactgtatgt 12480
 ctccaaactt actcgttttg taaactcca actcatgcac tcaactgcat tcttgacctc 12540

 cacactgaat tatctaatta atgtcctaaa tctggcatga ccaagcatac atttttgtct 12600
 gaatccagtc cccaacttgc tcaaaattta ataaacgta attcagttac aaaggcagct 12660
 gatattgat gcaatagacc tgaatgggaa cttcacaaaa gaagtatct taattgtcaa 12720
 taaaaacatg aaaaatactc tacatcatca atcttcagaa aaatgcaaat taaagggtcc 12780
 taataatata atgacacaac cgtcagaatg actgaaatga aaagaattgt aatacagttc 12840
 agttcagttc agttactcag tegtctcaa ctctttgtga ccccatgaac tgcagcatga 12900
 cagaccttcc tgtccatcac caactcccag agtttactca gactatgtcc attgagttga 12960

 tgatgccatc caaccatctc atcctctgtc gtcccttct cctcctgccc tcagtccttc 13020
 ccagcatcag ggtcttttcc aatgagtcag ctcttcgcat caggtggcta aagtattgga 13080
 gtttcagett caacatcagt ccttctaatt aacacccagg actgatctct tttaggatgg 13140
 actagttgga tctccttgca gtccaaggga ctctcaagag tcttctcaa caccacagtt 13200
 caaaagcatc aattccttgg cactcagctt tccttatagt ccatgtctca catccacaca 13260
 tgactattgg aaaaaccata gccttgacta ggtggacctt tgttgacaaa gtaatgtctc 13320
 tgccttttaa tatgtgtct agattggtca taactttct tccaagaagt aattgtcttt 13380

 taatttcatg gctgcagtca ccatctgcag tgattttga gccccaaat ataaagtcag 13440
 ctgctgtttc cactgttgcc ccatctaccc catctatttg ccatgaagtg atgggaactgg 13500
 atgccactat cttagtttcc tgaatgttga gctttaagcc agccttttta ctctcctctt 13560
 tcactttcat caagggtctc tttagttcct cttcactttc tgccataagg gtggtgtcat 13620
 ctgcatatct gaggttattg atatttctct tggcaatttt gattccagcc tgcacttctt 13680
 ccagcccagt gtttctcatg atgtactctg catataaatt aaataagcag agtgacaata 13740

tacagccttg acatactctt tttctatatt ggaaccagtc tgttgttcca tgtccagttc 13800

taactgttgt ttcctgacct gcatacaggt ttctcaagag gcaagtcagg tggctcggta 13860

ttctcacctg tttcagaatt ttccacagtt tattgtgac cacacagtca aaggctttgg 13920

catagccaat aaagcagaaa gagatgtttt tctggaactc tcttactttt ttgatgatcc 13980

agtggatggt ggcaatttga tctctgggtc ctctgccttt tctaaaacca gctttaacat 14040

ctggaagttc atggttcacg taatacaaaa tgaatacaa aatgtctgca aaaacaaagg 14100

aatgaaaagt aatgctaaaa aatgttaata ttacagaaa tttttatagt agtaaagaat 14160

tcacctgcaa tacaggagaa ccgggttaga tccttgggtt ggaagacctc ctggagaagg 14220

aatggctac ccaatctagt attcttgtct ggagaaggca agaatggaca gagaagccca 14280

gctggctatg gtccatcggg tcacaagag tcagaagcta ccttgcacac agcaagcacg 14340

gtgcgcgcgc gtgcacacac acacacacac acacacacag acacacacac actctaaac 14400

atttaccbaa gcttgtccaa tggaaaatca aaaagccagc aatttaagat gacatcaggt 14460

accactgtcc aggttaagcct cagaacacaa tgaccagtaa gaagcaaagt gccatagag 14520

caactcgaat ttttgcaatg ttacctaaga gcttccattt ttataatgca aaagaatttc 14580

atatggggaa attgtattag ataacctga atgaggagca agatatagtc aaagtaagat 14640

gctctagtac tattttttat aagcatgatt tgttcagcca aaggtttttt cccatatggc 14700

caatgaactg aaatatgcag tcctgagatt tgcatatatt tctagctgaa accaagtaaa 14760

taatatcctc aagaagaaa tcaatagaaa agttggatga agagtacaat aaagggacca 14820

aaaatattca gaaataagaa ctagaggaga tattgggaaa tccttgggtga gtccagttta 14880

ggattttga ctttcaactgc agttggcatg gatataatcc ctcaactgggg aactaagatc 14940

ccataagctg tgttggattg ccaaaaaaat aaatattaag agatatcatt catagaatat 15000

tttaagata ttttagagaa gaggaaatta aggatgtgag aatttgtatt actttttcaa 15060

gatactaaag ctatttagag atagagctgt tactaaaaac ttcagtttcc taaaaattat 15120

ttgaagcact gtttaataaa ttccaaaata tagaggaagg aaaacaaat actgaggatt 15180

catataatga ttcagattta gaaacaatat aacacagaat tagtgaattc tgacaaatta 15240

ttaggttaga gtagatagtt cagcattact cgtatagatg gagtatttaa tcctttccat 15300

gagattatcc aaatataata atttcgtatc tatgtgaagt ataactatta agattacttt 15360

ataaagtaaa tcaagaacca gagaataaga aaaatgtttt gtgaaccagc agatactatg 15420

aacacataaa actcagaacc ctgattccta agacacacag ctaatcctga ttattcttcc 15480

ttacatgtg accatagaac ttcacacaag ttcaagatac atttgttgag cacatcagta 15540
 tcagttcagt cactcagtca tgtccgaatc tttgtgacct tgtggactgc agcacgccag 15600
 gctttcctgt ccaccaccaa ccctgggagc ttaactcaaac tcatgtccat tgagttagtg 15660
 atcccatcca accatctcat cctctgtcat cctcttctcc tgccttcaat ctttcccaga 15720
 cattggagtc tttccaatg agtcagatct tcacattagg tggccaaagt ataggagttt 15780
 cagcttcagc atcaatcctt ccaatgaata ttccttgatg taccctttc gcagtttggg 15840
 accagtctgt tgttccatgt ccagtcttaa ctgctgcttc tggacctgta tacagatttc 15900

 tcaggaggca ggtaaagtgg tctggtatc ccatctcttg aagaatttc cacagtttat 15960
 tgtgatccac acaatcaaag gctttagcgt agtcaataaa gcagatgttt ttctggaact 16020
 ctctgctttt tttgatgac caatggatgt tggcaatttg atctctggtt cctctgcctt 16080
 ttctaaatcc agcttgaaca tctggaagtt catggtccac gtactgttga agcctggcctt 16140
 ggagaatttt gagagtattt ttgctagcat gtgagatgag tgcaatcatg tgggtgtttg 16200
 aacatacttt gtcattgctt ttctttggga ttgtggcagt cctgtggcca ctgctgagtt 16260
 ttccaatttt gctgacatat tgagtgcagc actttcacag catcaccttt taagatttga 16320

 aatagctcaa ctggaattcc atcacctcca ctgctttgt tcatagttag gctttctaag 16380
 gccgtttgac tttgatttcc aggggtgtctg gctctaggtg agtgatccgt tgacctgcag 16440
 cgcccgagtc gactcggccg cgaattcttg aagacgaaag ggccctcgtga tacgcctatt 16500
 tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg 16560
 aatgtgctgc ggaaccctta tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct 16620
 catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatatgta aaaaggaaga gtatgagtat 16680
 tcaacatttc cgtgtcgcct ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc 16740

 tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg 16800
 ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcggc ccgaagaacg 16860
 tttccaatg atgagcactt ttaaagtctt gctatgtggc gcggtattat cccgtgttga 16920
 cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat aactattct cagaatgact tggttgagta 16980
 ctccaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc 17040
 tgccataacc atgagtgata aactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc 17100
 gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactgcc ttgatcgttg 17160

 ggaaccggag ctgaatgaag ccatacaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgcagc 17220
 aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca 17280
 acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct 17340

tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat 17400
 cattgcagca ctggggccag atggttaagcc ctcccgtatc gtagtattct acacgacggg 17460
 gagt caggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat 17520
 taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact 17580

 tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaaat 17640
 cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc 17700
 ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct 17760
 accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg 17820
 cttcagcaga gcgagat ac caaatactgt ccttctagt tagccgtagt taggccacca 17880
 cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc 17940
 tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga 18000

 taaggcgcag cggtcgggct gaacggggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac 18060
 gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga 18120
 agggagaaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag 18180
 ggagcttcca gggggaaaac cctggatctt ttatagtct gtcgggtttc gccacctctg 18240
 acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga aaaacgccag 18300
 caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctggcc ttttctcac 18360
 atgttctttc ctgcgttacc cctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga 18420

 gctgataccg ctcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagtgag cgaggaagcg 18480
 gaagagcgt gacttccgcg tttccagact ttacgaaaca cggaaaccga agaccattca 18540
 tgttgttct caggtcgcag acgttttgca gcagcagtcg cttcacgttc gctcgcgtat 18600
 cggtgattca tcttgctaac cagtaaggca accccgccag cctagccggg tcctcaacga 18660
 caggagcag atcatgcga cccgtcagat ccagacatga taagatacat tgatgagttt 18720
 ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct 18780
 attgctttat ttgtaacat tataagctgc aataacaag ttaacaaca caattgcatt 18840

 cattttatgt ttcaggttca gggggaggtg tgggaggttt tttaaagcaa gtaaacctc 18900
 tacaatgtg gtatggctga ttatgatctc tagtcaaggc actatacatc aaatattcct 18960
 tattaacccc tttacaaatt aaaaagctaa aggtacaca tttttgagca tagttattaa 19020
 tagcagacac tctatgcctg tgtggagtaa gaaaaaacag tatgttatga ttataactgt 19080
 tatgcctact tataaaggtt acagaatatt tttccataat tttcttctat agcagtgcag 19140
 ctttttctt tgtgggtgaa atagcaaagc aagcaagagt tctattacta aacacagcat 19200

gactcaaaaa acttagcaat tctgaaggaa agtccttggg gtcttctacc tttctcttct 19260

tttttggagg agtagaatgt tgagagtcag cagtagcctc atcatcacta gatggcattt 19320

cttctgagca aaacaggttt tctcattaa aggcattcca ccactgctcc cattcatcag 19380

ttccataggt tggaaatctaa aatacacaaa caattagaat cagtagttta acacattata 19440

cacttaaaaa ttttatattt accttagagc tttaaatctc ttaggtagt ttgtccaatt 19500

atgtcacacc acagaagtaa ggttccttca caaagatccg gaccaaagcg gccatcgtgc 19560

ctccccactc ctgcagttcg ggggcatgga tgcgcggata gccgctgctg gtttctgga 19620

tgccgacgga tttgcaactgc cggtagaact ccgcgaggtc gtccagcctc aggcagcagc 19680

tgaaccaact cgcgagggga tcgagcccgg ggtggcgaa gaactccagc atgagatccc 19740

cgcgctggag gatcatccag ccggcgtccc ggaaaacgat tccgaagccc aacctttcat 19800

agaaggcggc ggtggaatcg aaatctcgtg atggcaggtt gggcgtcgtc ttggtcgtca 19860

tttcgaacc cagagtcccg ctcagaagaa ctctcaaga aggcgataga aggcgatgcg 19920

ctgcgaatcg ggagcggcga taccgtaag cacgaggaag cggtcagccc attcggccc 19980

aagctcttca gcaatatcac gggtagccaa cgctatgtcc tgatagcggc ccgccacacc 20040

cagccggcca cagtcgatga atccagaaaa gcggccattt tccaccatga tattcggcaa 20100

gcaggcatcg ccatgggtca cgacgagatc ctgcccgtcg ggcatgctcg ccttgagcct 20160

ggcgaacagt tcggctggcg cgagcccctg atgctcttcg tccagatcat cctgatcgac 20220

aagaccggtc tccatccgag tacgtgctcg ctcgatgca tgtttcgctt ggtggtcga 20280

tgggcaggta gccggatcaa gcgtatgcag ccgcccatt gcatcagcca tgatggatac 20340

tttctcgga ggagcaaggt gagatgacag gagatcctgc cccggcactt cgcccaatag 20400

cagccagtc cttcccgtt cagtgacaac gtcgagcaca gctcgcgaag gaacgcccgt 20460

ctggccagc cacgatagcc gcgctgcctc gtctgcagt tcattcaggg caccggacag 20520

gtcgtcttg acaaaaagaa ccgggcgccc ctgctgctgac agccggaaca cggcggcatc 20580

agagcagccg attgtctgtt gtgccagtc atagccgaat agcctctcca cccaagcggc 20640

cggagaacct gcgtgcaatc catctgttc aatcatgca aacgatcctc atctgtctc 20700

ttgatcagat cttgatcccc tgcgcatca gatccttggc ggcaagaaag ccatccagtt 20760

tactttgcag ggcttcccaa ccttaccaga gggcgcccca gctggcaatt cggttcgtc 20820

tgctgtccat aaaaccgccc agtctageta tcgcatgta agcccactgc aagctacctg 20880

ctttctctt gcgcttgcgt tttcccttgt ccagatagcc cagtagctga cattcatccg 20940

gggtcagcac cgtttctgcg gactggcttt ctacgtgttc cgcttccttt agcagccctt 21000
 gcgccttgag tgcttgccgc agcgtgaagc tttttgcaa agcctaggcc tccaaaaaag 21060
 cctctcact acttctgga tagctcagag gccgaggcgg cctcggcctc tgcataaata 21120
 aaaaaaatta gtcagccatg gggcggagaa tggcggaac tggcgaggat tagggcgagg 21180
 atggcgaggag ttagggcgagg gactatggtt gctgactaat tgagatgcat gctttgcata 21240
 cttctgcctg ctggggagcc tggggacttt ccacacctgg ttgctgacta attgagatgc 21300
 atgctttgca tacttctgcc tgctggggag cctggggact ttccacacc taactgacac 21360

 acattccaca gccggatctg caggaccaa cgctgccca gatgcgccgc gtgcggctgc 21420
 tggagatggc ggacgcgatg gatatgttct gccaaagggtt ggtttgca ttcacagttc 21480
 tcccaagaa ttgattggct ccaattcttg gagggtgaa tccgttagcg aggtgccgcc 21540
 ggcttcatt caggtcagg tggcccggct ccatgcaccg cgacgcaacg cggggaggca 21600
 gacaaggtat agggcgccgc ctacaatcca tgccaaccg tccatgtgc tcgccgaggc 21660
 ggcataaatc gccgtgacga tcagcgtcc aatgatcga gttaggctgg taagagccgc 21720
 gagcgatcct tgaagctgc cctgatggtc gtcatctacc tgctggaca gcatggcctg 21780

 caacgcgggc atcccgatgc cgccggaagc gagaagaatc ataatgggga aggccatcca 21840
 gcctcgctc gcgaaccca gcaagacgta gccagcgcg tcggcccca tgccggcgat 21900
 aatggcctgc ttctcgcca aacgtttggt ggcgggacca gtgacgaagg cttgagcgag 21960
 ggcgtgcaag attccgaata ccgcaagcga caggccgatc atcgtcgcc tccagcga 22020
 gcggtcctc cgaaaaatga cccagagcgc tgccggcacc tgtcctacga gttgatgat 22080
 aaagaagaca gtcataagt cgccgacgat agtcatgcc cgccccacc ggaaggagct 22140
 gactgggttg aaggctctca agggcatcgg tcgaggaact ttcggcggt ttgctgtg 22200

 acaggctcac gtctaaaagg aaataaatca tgggtcataa aaattatcac gttgtcgcg 22260
 cggcgacgga tgttctgat gcgctgttt ccgttggccg ttgctgtctg gtgatctgcc 22320
 ttctaaatc gcacagccga attgcgag cttggtttg ctgaaaccga cacacagcaa 22380
 ctgaatacca gaaagaaat cactttgct ttctgacatc agaaggcag aaattgccc 22440
 ttgaacacct ggtcaatagc cgttttggtg agcagcaata ttgcgcttcg atgagcctg 22500
 gcgttgagat tgatacctc gctgcacaaa aggcaatcga ccgagctgga ccagcgatt 22560
 cgtgacaccg tctccttca acttattcgc aatggagtgt cattcatca ggaengcctg 22620

 atcgaaaatg gtgctatcca cgcagcggca atcgaaaacc ctcagccggt gaccaatc 22680
 tacaacatca gccttggtat cctgcgtgat gagccagcgc agaacaagg aacctcagt 22740
 gccgataagt tcaaaagtaa acctggtgtt gataccaaca ttgaaacgtt gatcga 22800

gcgctgaaaa acgctgctga atgtgcgcgc ctggatgtca caaagcaaat ggcagcagac 22860
 aagaaagcga tggatgaact ggcttcctat gtccgcacgg ccatcatgat ggaatgtttc 22920
 cccggtggtg ttatctggca gcagtgccgt cgatagtatg caattgataa ttattatcat 22980
 ttgcgggtcc tttccggcga tccgccttgt tacggggcgg cgacctcgcg ggttttcgct 23040

 atttatgaaa attttccggt ttaaggcgtt tccgttcttc ttcgtcataa cttaatgttt 23100
 ttatttaaaa tacctctga aaagaaagga aacgacaggt gctgaaagcg agcttttttg 23160
 cctctgtcgt ttcctttctc tgtttttgtc cgtggaatga acaatggaag tcaacaaaaa 23220
 gcagacgtat ctagacacgt ctgaagctag cttcgaggaa ctttcggcgg ctttgctgtg 23280
 cgacaggtc acgtctaaaa ggaaataaat catgggtcat aaaaattatc acgttgtcgg 23340
 cgggcgacg gatgttctgt atgcgctgtt ttccgttggc cgttgctgtc tggatgatcg 23400
 ctttctaata ctgcacagcc gaattgcgcg agcttggttt tgctgaaacc gacacacagc 23460

 aactgaatac cagaaagaaa atcactttgc ctttctgaca tcagaagggc agaaatttgc 23520
 cgttgaacac ctggtcaata cgcgttttgg tgagcagcaa tattgcgctt cgatgagcct 23580
 tggcgttgag attgatacct ctgctgcaca aaaggcaatc gaccgagctg gaccagcgca 23640
 ttcgtgacac cgtctcttc gaacttattc gcaatggagt gtcattcadc aaggacngcc 23700
 tgatcgaaa tggigtatc cacgcagcgg caatcgaaaa cctcagccg gtgaccaata 23760
 tctacaacat cagccttggg atcctgcgtg atgagccagc gcagaacaag gtaaccgtca 23820
 gtgccgataa gttcaaagt aaacctggtg ttgatacaca cattgaaacg ttgatcgaaa 23880

 acgcgctgaa aaacgctgct gaatgtgcgg cgctggatgt cacaagcaa atggcagcag 23940
 acaagaaagc gatggatgaa ctggcttctt atgtccgcac ggccatcatg atggaatgtt 24000
 tccccggtgg tgttatctgg cagcagtgcc gtcgatagta tgcaattgat aattattatc 24060
 atttgcgggt cctttccggc gatccgcctt gttacggggc ggcgacctcg cgggttttcg 24120
 ctatttatga aaatttccg gtttaaggcg tttccgttct tcttcgtcat aacttaatgt 24180
 ttttatttaa aataacctct gaaaagaaag gaaacgacag gtgctgaaag cgagcttttt 24240
 ggctctgtc gtttcttctc tctgtttttg tccgtggaat gaacaatgga agtcaacaaa 24300

 aagcagagct tatcgatgat aagcgggtcaa acatgagaat tc 24342

 <210> 6
 <211> 31567
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> synthetic polynucleotide

<220><221> misc_feature
 <222> (19958)..(19960)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (21029)..(21030)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (29841)..(29841)
 <223> n is a, c, g, or t
 <220><221> misc_feature
 <222> (30923)..(30923)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400>

6

gtcgagcggc cgctcgactc tagagggaca gcccccccc aaagccccca gggatgtaat	60
tacgtccctc ccccgctagg gggcagcagc gagccgcccc gggtccgct ccggtccggc	120
gctcccccg catccccgag ccggcagcgt gcggggacag cccgggcacg ggaaggtgg	180
cacgggatcg ctttctctg aacgcttctc gctgctctt gagcctgcag acacctgggg	240
ggatacgggg aaaaagcttt aggctgaaag agagatttag aatgacagaa tcatagaacg	300
gcctgggttg caaaggagca cagtgctcat ccagatcaa cccctgcta tgtgcagggt	360
catcaaccag cagccccagg tgcaccagag cacatccagc ctggccttga atgctgcag	420
ggatggggca tccacagcct ccttgggcaa cctgttcagt gcgtcaccac cctctggggg	480
aaaaactgcc tccatatac caacccaac ctcccctgtc tcagtgtaaa gccattcccc	540
cttgtcctat caagggggag tttgctgtga cattgttggc ctgggggtgac acatgtttgc	600
caattcagtg catcacggag aggcagatct tggggataag gaagtgcagg acagcatgga	660
cgtgggacat gcaggtgtg agggctctgg gacactctcc aagtcacagc gttcagaaca	720
gccttaagga taagaagata ggatagaagg acaaagagca agttaaacc cagcatggag	780
aggagcacia aaaggccaca gacactgctg gtcctgtgt ctgagcctgc atgtttgatg	840
gtgtctggat gcaagcagaa ggggtggaag agcttgcctg gagagataca gctgggtcag	900
taggactggg acaggcagcg ttcatacaat cgtcaaatca tgaaggctgg aaaagcctc	960
caagatcccc aagaccaacc ccaaccacc caccgtgccc actggccatg tccctcagtg	1020
ccacatcccc acagtcttc atcaacctca gggacgggtga cccccacc tccgtgggca	1080
gctgtgccac tgcagcaccg ctctttggag aaggtaaatc ttgctaaatc cagccccacc	1140

ctccctggc acaacgtaag gccattatct ctcatccaac tccaggacgg agtcagtgag 1200
gatggggctc tagagggaca gcccccccc aaagccccca gggatgtaat tacgtccctc 1260

ccccgctagg gggcagcagc gagccgcccg gggctccgct ccggtccggc gctcccccg 1320
catccccgag ccggcagcgt gcggggacag cccgggcacg gggaagggtg cacgggatcg 1380
ctttcctctg aacgcttctc gctgctcttt gagcctgcag acacctgggg ggatacgggg 1440
aaaaagcttt aggctgaaag agagatttag aatgacagaa tcatagaacg gcctgggttg 1500
caaaggagca cagtgtcat ccagatcaa cccctgcta tgtgcagggt catcaaccag 1560
cagccccagg tccccagagc cacatccagc ctggccttga atgcctgcag ggatggggca 1620
tccacagcct ccttgggcaa cctgttcagt gcgtcaccac cctctggggg aaaaactgcc 1680

tctcatatc caacccaac cteccctgtc tcagtgtaaa gccattcccc cttgtcctat 1740
caagggggag tttgctgta cattgttggc ctgggggtgac acatgtttgc caattcagtg 1800
catcacggag aggcagatct tggggataag gaagtgcagg acagcatgga cgtgggacat 1860
gcaggtgttg aggctctgg gacactctcc aagtacagc gttcagaaca gccttaagga 1920
taagaagata ggatagaagg acaaagagca agttaaacc cagcatggag aggagcacia 1980
aaaggccaca gacactgctg gtcctctgtg ctgagcctgc atgtttgatg gtgtctggat 2040
gcaagcagaa ggggtggaag agcttgctg gagagataca gctgggtcag taggactggg 2100

acaggcagct ggagaattgc catgtagatg ttcatacaat cgtcaaatca tgaaggctgg 2160
aaaagccctc caagatcccc aagaccaacc ccaaccacc caccgtgccc actggccatg 2220
tcctcagtg ccacatcccc acagtcttc atcacctcca gggacggtga cccccacc 2280
tcctgggca gctgtgccac tgcagcaccg ctctttggag aaggtaaatc ttgctaaatc 2340
cagccccacc cteccctggc acaacgtaag gccattatct ctcatccaac tccaggacgg 2400
agtcagtgag gatggggctc tagaggatcc ctgcacctgc aggtcaacgg atcacaacia 2460
actggaaaat tctcaagag aagaatacca gaccacccta cctgcttctc gagaatctg 2520

tttctgctc agaagcaaca gttagaacca gacatggaac aacagactgg ttccaatca 2580
ggaaaggagt atgtcaaggc tgtatatcgt caccctgctt atttaactta tatgcatagt 2640
acataataca aatgccagg ctggatgaat cgcaagctgg aatcaagatt tctgggagaa 2700
atatcaataa acgagataca aagatgacac cacacttatg gcagaaaact aagaagaact 2760
aaagacctc ttgatgaaag tgaaagagga gagtgaaaa gccagcttaa aaccaacat 2820
tcaaatcaa gatcatcatt tcatggcaaa taaatgggga aacaatggaa acagtgagag 2880

actttatfff cttgggctcc aaaatcactg cagattgtga ctacagccat gattaaaaga 2940

tgcttgctcc ttggaagaga agctattacc aaactagaaa gcatattaaa aagcagagac 3000

gttactttgc tgactaagtt ctgtctagtc aaacctatgg tttttccagt agtcataat 3060

ggatgtgagt tgaactataa agaaaactga gcaccaaaga attgatgctt ttgaaattg 3120

gtgttgagaga agtctcttga gagtccttg acctgcaagg agatccaacc agtccatcct 3180

aaaggaaatc agtctgaat attcattgga aggactgatg ctgaaattga agtttcaata 3240

ctttgaccac ctaatgcgaa gagccaactc actagaaaag accccgatgt tgggaaaaat 3300

tgaagccagg aagagaagtg aatgacagag gatgagatgg ttggatggca tcgttgactg 3360

aatggacatg agtctgatca agttccggga gacagcaaag gacagggtcg cctggtctgc 3420

tgcaagccat ggggttgcaa agagtcggac tcaactgagt aactaaaca caaccaagca 3480

gtagaaaaat aaataaaatt tgtctctgag atctcagtac ctctttctgt gcatatccgt 3540

ctcctgttat tgtactttgt cttctgcttg taataaagct gtcctgttag taaaatctgt 3600

ttgggtctc tgaattcttt tagctatcaa aaatggaagg tgattattgt gcaatgtcca 3660

cctctgagta atatacagag aataaaagaa gggagaaatt atgtgcaagt tctctctcat 3720

ctcctgcttc tcatttaaaa gattctacct cagtgggggc taaaactcca catttaacag 3780

tagcaaaaac caatattcca tagcttctta ggaaaccatt tttatactc ttgtatgtaa 3840

ttacattcaa gctcaaaagc aaagaagtga ttctgcgttg gtgaaggccc aacatagaa 3900

aagaggaaga aaataggcca catactgtgc ttccccata gctcagttgg taaagaatct 3960

acctacaatg caggaggcct gggcttgatc cctgggtaag ggagatccc tggagaagga 4020

aatggtaacc cactccagta ctcttgctg taaaatccca tggacggagg agcctggcag 4080

gctacagcct tgggttgca agagttggac atggattaac aactaaacca ctgccaccac 4140

tccacatact gagtgtctcc cagtggcact agtggtaag aaccacactg ccggtgcaga 4200

agacattaaa gacactggct ctatccctgc ttgggaagta ggaagatcc cctagagagg 4260

gaaatagcaa cccactccag aattcttgcc tggaaaatcc catgaatgaa gactggcggg 4320

ctgtagtaac tgggtcaca agagttaac atgatttagc aactaaacat caccacatta 4380

aaaaaattac cacaaaatag tcatattcca ggctaagggg aataatagca ctagtacctg 4440

agagaacttt ctcagattct ctgtcaagtt cttccttctc tcagataacc agtagtctag 4500

tttacctcat cagatattaa ctactcatcg attctaaatt atctaattat gggggggggc 4560

actacattgc attatatttt gtgtccattg actatcactc aatttattta taaaaattc 4620

atccatgttg ttttctgtga cagtaactca ttcacattaa ttgtaatatc tcattgcatt 4680
gtatactaca atttatttat acaaaatact attattcaca cttctgttga ttttaatttg 4740
gaacatcaac aataacgtgg ctgagaagct tctttcttta gtatattggt aaggatttcc 4800
ttgatcaaga ttttacctac ttttctggtc caattgggtga gagacagtca taaggaaatg 4860
ctgtgtttat tgcacaatat gtaaagcatc ttcctgagaa aataaaaggg aatgttgaa 4920
tgggaaggat atgcttttct ttgtattcct tttctgagaa atcagacttt ttcacctgtg 4980
gccttggcca ccaaaagcta acaataaag gcatatgaag tagccaaggc cttttctagt 5040

tatatctatg aactgagtt catttcatca tttattttcc tgacttcttc ctgggtccat 5100
atgagcagtc ttagaatgaa tattagctga ataatccaaa tacatagtag atgttgattt 5160
gggttttcta agcaatccaa gacttgtatg acagtaagat gtattacat ccaacacaca 5220
tctcagcatg atataaatgc aaggtatatt gtgaagaaaa atttttaatt atgtcaaagt 5280
gcttacttta gaaggtcac tctctgtccc aaagctgtga atatatat tgaaggtaat 5340
gaatagatga agctaacctt gtaaaaatga gtagtgtgaa atacaactac aattatgaac 5400
atctgtcact aaagaggcaa agaaacttga agattgcttt tgcaaatggg ctctattaa 5460

taaaaagtac ttttgagtc tggetcagac tctattgtag tacttaggt aagacctcc 5520
tctgtatgg gctttcattt tctttcttgc ttcctcatt tgccctcca tgaatactag 5580
ctgataaaca ttgactataa aagatatgag gccaaacttg agctgtcca ttttaataaa 5640
tctgtataaa taatatttgt tctacaaaag tattatctaa ataatgtta ctttctgtct 5700
taaaaacct caacaaatcc ccactatcta gagaataaga ttgacattcc ctggaatcac 5760
agcatgcttt gtctgccatt atctgacccc tttctcttcc tctcttctca cctccatcta 5820
ctcttttcc cttgcaatc atgaccaga tteactgttt gatttggctt gcatgtgtgt 5880

gtgctgagtt gcgctgact gttatcaacc ccatgaatga tagtccacca ggctctactg 5940
tccatgaaat tttccagtc agaatactgg agtggattgc atttctact ccatgtgatt 6000
aatttagtga cttttaaatt tcttttcca tattcgggag cctattcttc ctttttagtc 6060
tatactctct tcaacttcca ggtctaaggt atcatcgtgt gcttgttagc ttgtacttt 6120
ctccattata gcttaagcac taacaactgt tcaggttggc atgaaattgt gttctttgtg 6180
tggcctgtat atttctgttg tgtattagaa tttacccaa gatctcaaag acccactgaa 6240
tactaaagag acctcattgt ggttacaata atttggggac tggccaaaa cttccgtgca 6300

tcccagccaa gatctgtagc tactggacaa tttcatttcc tttatcagat tgtgagttat 6360
tctgttaaa atgctccca gaatttctgg ggacagaaaa ataggaagaa ttcaaatcca 6420
ctgttggttt tatttcaaac cacaaaatta gcatgccatt aaatactata tataaacagc 6480

cactaaatca gatcattatc cattcagctt ctccttcact tcttctctc tactttggaa 6540
 aaaaggaag aatctcagat ataatttcag tgtatctgct actcatcttt attttggact 6600
 aggttaaaat gtagaaagaa cataattgct taaaatagat cttaaaaata aggggtgttta 6660
 agataaggtt tacactatctc tcagcagata tgtaaaaaa tagaagtgac tataaagact 6720

 tgataaaaaat tatagtgact gcaaatgttt taggaatata ataagatata ataacagtgg 6780
 ttgctatctt ctttagcaca agactagtta acaggctgta ttaaagatc ttttcttgaa 6840
 ttaaatatct tcaatttgat taaacctacc tcagccataa aggcaagcac atttcattta 6900
 tactatgggg atttgaataa ttattactga agaagctcta ccaacaaaaa gtttatagag 6960
 ctatcatatt tagtcaagag ataaagaggg ttgttaggat atatatgcta tttgaaaggt 7020
 atttataaaa gaagagtata tttatcaaaa tttctcagaa catccaaatt tcaagtttat 7080
 catttatctt acaatatttc aaaaatatta aatatagatc atgaaataca gaagtaaatt 7140

 aaagagaaag tattttactt ggtaaaaaaa ttctaggttg gacagagagt gccaggaac 7200
 aaaaacaatg aaaaatgtga cctgacagga attatagctc aaagtatagt agtaagtaat 7260
 gaaatggctt aaaaattggt atataaatg ctagtataa aataaacaac atgcaataat 7320
 atcctcccta catgtaatga attctaggtt ttatgctctt ttttgaagtc ttgacaataa 7380
 aaatTTTTT agaagtttat aggcactctg aataaagtga aacaaattaa gaattagtat 7440
 ccatgagaaa aatatagaac aattttccta atttagtttg aaaatctggg attgaagatg 7500
 tgtgtcaaga gatgttggtg gcaagaacat tttttttca agaacttata aaaatgcaac 7560

 aaaacaaacc atttaataca ttttggTcaa aatcaataat gtattttatt ttatgctcca 7620
 aggagcataa aattggggac tgggcaagag aaactgacac cctggtaaat taccaagaga 7680
 taagtacaca gttctatgta gagaaaaata gcatagtgta tgatctctaa aattatgtga 7740
 gacaaaggag agatgacatt aggcactgtg ggatgaagac tgagttagaga agaaacaatc 7800
 taatcagtc aagaaaacat ctgcatcagt ggaacaaata gaagaaatgc taaaatgaaa 7860
 cagaagtctt actggaaata aaagatatgc ataagacaaa aattcatgaa aatcacttag 7920
 ttttagcagag aaaagataaa aataaagtat gaccttcttc atatacttg tttgatcata 7980

 tgcacctcaa taaaactgag tctccaacag aatgaaaca ttaatatctt gttcactgct 8040
 ctaatcccag aatctaagcg atatctggca ataaaaataa taaatatata ttttttaata 8100
 aatgaatcaa ccaactaatt tttctgtaaa tatctgtaac ttctctctg tctttccaaa 8160
 aacactcata agtactgtga atgagatgaa aaagagtgaa gtaggatata ggctgttagc 8220
 agaaaacatc tgaatggctg gcagtgaac attaacttga aatgtaagat taatgagtaa 8280
 tagtaaatct taacctggc catatgataa aatgttcatt aatattttc tagaatacag 8340

ggctttttgt ttttgccatg aggtttgcag gatcttggtt ccctgaccag ggatcaaacc 8400

 tgcactcccc tgggaagcatg gagtcttggga catttgtatt atacactatc tttggttctt 8460
 tttaaagggga agtaatttta cttaataaag aaaatagatt gacaagtaat acgctgtttc 8520
 ctcatcttcc cattcacagg aatcgcggat cctcgagacc gccatggccg tgctgggcct 8580
 gctgttctgc ctggtgacct tccccagctg cgtgctgtcc caggtgcagc tgaagcagag 8640
 cggccctggc ctggtgcagc cctctcagtc cctctccatt acctgtaccg tgtccggctt 8700
 ctctctcaca aattatggag tccattgggt gcgccagagc cccggcaagg gcctggagtg 8760
 gctgggcgtg atctggtccg gcggcaaac cgactacaac acccccttca ccagcagact 8820

 gagcatcaac aaggacaaca gcaagagcca ggtgttcttc aagatgaaca gcctgcagag 8880
 caacgacacc gccatctact actcgcctcg cgtctcacc tactacgact acgagttcgc 8940
 ctactggggc cagggcacc tggtgaccgt gtccgcccc agcaccaagg gccccagcgt 9000
 gttccccctg gccccagca gcaagagcac cagcggcggc accgctgcc tgggctgtct 9060
 ggtgaaggac tacttcccc agcccgtgac cgtgtcttgg aactctggcg ccctgacctc 9120
 cggcgtgcac acatttcag ctgtcctcca gagtccgga ctgtattccc tcagttctgt 9180
 cgtgacagtc ccttctctca gcctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa 9240

 gccccagcaac accaaggtgg acaagagagt ggagcccaag agctgcgaca agaccacac 9300
 ctgccccacca tgtctgtctc cagagctgct ggggggacc tccgtgttcc tgttcccccc 9360
 caagcccaag gacacctga tgatcagcag gacccccgag gtgacctgcg tggtggtgga 9420
 cgtgtccac gaggacctg aggtgaagt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca 9480
 caacgccaag accaagccca gagaggagca gtacaacagc acctacaggg tgggtgccgt 9540
 gctgacctg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagaa tacaagtca aagtctcaa 9600
 caaggccctg ccagccccca tcgaaaagac catcagcaag gccaagggcc agcctcgcga 9660

 gccccagtg tacacctgc cccctcccg cgaggagatg accaagaacc aggtgtcct 9720
 gacctgcctg gtgaaggct tctaccag cgatatgcc gtggagtggg agagcaacgg 9780
 ccagcccag aacaactaca agaccaccc cctgtgctg gacagcgacg gcagcttctt 9840
 cctgtacagc aagctgaccg tggacaagtc caggtggcag cagggaaatg tcttttctg 9900
 ttctgtcatg catgaagtc tgcacaacca ctacaccag aagtccctga gcctgtccc 9960
 cggcaagtga tagctcagg atccgaccc ttcctattc ttgtaagtct aaatttacta 10020
 actgtgctgt ttaacttctg atgtttgat gatattgag taattaagag ccctacaaaa 10080

aaatcaataa tgaatggttc caaataaagc atagctgaga ttaatgattc tcagcattag 10140
 ttataaatag aataagctgg aaaaccttca cctcccctcc accaccagat ctcaatgtct 10200
 aggcttacc atggagattc tgattaactg tctttctat gtagaagaaa cttattggga 10260
 agaaataata taatggacta tgatttaatt ggtctgttga gaatttagat gaaggggatt 10320
 aagttaaat aaagccagaa ttaacttga taatctcatt tggctaagaa taacaaacct 10380
 aagaaggttt gctatcttct acaatcttga agttttcctt atgcacaatt attcaccac 10440
 atgactcatt tcacatcttg tttttgatat atgagcatat gagggcaaaa tactgaagat 10500

 gcttatttca ataactcaggg aaaatcttct tgccaaaagg caagaattgt ataattcatt 10560
 cacttatttt atttttttta atttttaagg tctaagagga tttcaaagtg aatgccccct 10620
 cctcactttt ggtaagcttt aggagattgg aggcagactg atcattttta tagttaatat 10680
 cttttacatt tcacttctct ggataagccc caatagtagc aatttctatc agtataccag 10740
 cataaagatt agttttaaat ttatcttcag tgattgactg ttatttactg acctgaaatt 10800
 atgtatctgt tatatttcaa ataatgcaaa actgtatata tatgggtgtg acagatttga 10860
 ttggtttctt ttcaattgcc tataatctta ttattgattg taatcattta tagaaaaaac 10920

 aaaataatth cttatacttt tatgtaaacc tgttagagct tattttaaag atcaactgca 10980
 ttacatttcc taacttagtc attatgagct tcaattgttt tatctcactt aaaatttata 11040
 tattgtcttt taattcatga gtcaaaatc aatctcacag tccagatag ggacttaaaa 11100
 ggggaatagc atatagtttt gatattctta aagatatata tctttttgtg atcatgattc 11160
 agcagacatt ttaataaac aattccaagt gagccgacac ttggtcctag aggaattttt 11220
 ataaccttaa gataaggcac agcatgggtg ttttgtaata agatttcttt tatgaaaaag 11280
 tcacacaaaa attggaaatg gggtagatg aagagttata acatataact aaatggacat 11340

 ttgttctcta ttccacagaa ttgactgcca ctggaaatat ggcaactttt caatccttgc 11400
 atcatgctac taagataatt tttaaatgag tatacatgga acaaaaaatg aaactttatt 11460
 cctttattta tattatgctt tttcatctta atttgaattt gagtcataaa ccatatactt 11520
 tcaaaatgtt aattcaacat tagcataaaa gttcaatttt aacttggaat tatcatgaac 11580
 atatcaaatt atgtataaaa ataatttctg gaattgtgat tattatttct ttaagaatct 11640
 atttcctaac cagtcatttc aataaattaa cccttaggca tatttaagtt ttcttgtctt 11700
 tattatattt ttaaaaatga aattgggtctc tttattgtta acttaaatth atctttgatg 11760

 ttaaaaatag ctgtggaaaa ttaaaatgga atagaattct ttgaattgag ttccaaagga 11820
 tatcaaaaag tgagggaaaa gataggttga gcctatgctg catatgtcct tagaaagtct 11880
 tggttttac ctgttaccta agttaacaa ttatacttgt tcctttcact ctcgaaagta 11940

cccagcattg gatgttaaat tttatagtca tcctagacaa aaaaaaaaaa aaaaacaac 12000
 aacctcaaa tgtgatatct gaatcacagc tctacagtgt ggtagctaag tgggtctgtg 12060
 taagttagtc tccaagagat tccatttcta catttataaa cagtcaatth aaggtgtttt 12120
 attgaagttt taatgtgaaa agtgcaactat atgggtgatg ataggagttc ctggttgaat 12180

 ctcatthctg acatcactga caccagtga gcaaggacta gtgttacaat cagaaggagc 12240
 tgagttgtgt aatthtagcc attaatgccc aagagactag aacttacaca aagctctaat 12300
 atccattgtc tctgtctgtg gagtaattat ttcattgcca tgaattatct gtctgtcata 12360
 tctgcattt ttatacatga ttcagttccc ttcagttcac acaatgactt gtctaatthc 12420
 atctthctg catctccat gthttctca cttcaggatt aagtgaagcc gtaacttaggc 12480
 acaatathc thatctthaa agaaaaatth catctthgag agttgttatt gthcagtcac 12540
 taggtcatgt ccaactctth gtgaccccat gcactgcagc atgccaggct tccctgcct 12600

 tcgctctctc ctggagthtg ctcaactca ttagattga gtcggtgatg gtatccaact 12660
 atctcatcaa ctgtgtgcc cttctctcc taccctcagt cthtaccagc atcagagtct 12720
 thctcagatt cthcagthta thataaaca actatcataa aaggagtatc thaatggctg 12780
 tgtccattat thcacatgtt atthctctct thacttctc caatcccaat thtatcccta 12840
 tgggaactgc thtattgaag atcaccaaca actthtattt tactaatctg thtgtthtac 12900
 ccaactctc agtgagthtt atgaggtaga gthgactatt thtctattt gaaatattac 12960
 gthtctthc atthgatatc cthaaactca thaggtgtgg thtthctct aactcactag 13020

 acactthtt gaagtctctc thctggcatt thctcttht ccaaattht aatggttga 13080
 gtacctaga thttagctt aatthgtthg atgtgtthca gthtctctc cagctcagag 13140
 cthccaactg thtgtctca aacttactg thttgtaac tccaactca tgcactcaac 13200
 tgcattctg accctcacac tgaattatct aatthgtc cthaatctgg catgaccaag 13260
 catacttht tgtctgaatc cagthcccaa cthgtctcaa atthaatth acgtaattca 13320
 gthtcaaagg cagctgatat tgtatgcaat agacctgaa gggactthca caaagaagt 13380
 thctthaat gthcaataaaa acatgaaaa tactctacat catcaactth cagaaaaatg 13440

 caaatthaaag gtgcttaata atatcatgac acaacctca gaatgactga aatgaaaaga 13500
 atthgataac agthcagthc agthcagth ctcagctctc tccaactctt tgtgacctca 13560
 tgaactgcag catgacagac cthctctgth atcaccaact cccagagtht actcagacta 13620
 tgtccattga gthgatgatg ccatccaacc atctcatct ctgctctccc cthctctctc 13680
 tgcctcagth cthtcccagc atcaggtct thtccaatga gthcagctct cgcactcagth 13740
 ggctaaagta thggagthtc agctthcaaca thcagctctc thaatthaac ccaggactga 13800

tctcttttag gatggactag ttggatctcc ttgcagtcca agggactctc aagagtcttc 13860

tccaacacca cagttcaaaa gcatcaattc cttggcactc agctttcctt atagtccatg 13920

tctcacatcc acacatgact attggaaaaa ccatagcctt gactaggtgg acctttgttg 13980

acaaagtaat gtctctgctt tttaatatgt tgtctagatt ggtcataact ttccttccaa 14040

gaagtaattg tcttttaatt tcatggctgc agtcaccatc tgcagtgatt ttggagcccc 14100

aaaatataaa gtcagctgct gtttcactg ttgccccatc taccccatct atttgccatg 14160

aagtgatggg actggatgcc actatcttag ttttctgaat gttgagcttt aagccagcct 14220

ttttactctc ctctttcact ttcacaaaga ggctcttttag ttctcttca ctttctgcca 14280

taagggtggg gtcatctgca tatctgaggt tattgatatt tctcttgca attttgattc 14340

cagctgcac ttctccagc ccagtgttc tcatgatga ctctgcatat aaattaaata 14400

agcagagtga caatatacag ccttgacata ctctttttcc tatttggaa cagtctgttg 14460

ttccatgtcc agttctaact gttgtttcct gacctgcata caggtttctc aagaggcaag 14520

tcaggtggtc tggattctc acctgtttca gaattttcca cagtttatg tgatccacac 14580

agtcaaaggc tttggcatag ccaataaagc agaaagagat gttttctgg aactctctta 14640

ctttttgat gatccagtgg atgttggcaa tttgatctct ggctcctctg ctttttctaa 14700

aaccagcttt aacatctgga agttcatggt tcacgtaata caaaatgtaa taaaaatgt 14760

ctgaaaaaac aaaggaatga aaagtaatgc taaaaaatgt taatatttac agaaattttt 14820

atagttagta agaattcacc tgcaatacag gagaaccggg ttagatcctt gggttggaa 14880

acctctgga gaaggaaatg gctacceaat ctagtattct tgtctggaga aggcaagaat 14940

ggacagagaa gcccagcggg ctatggtcca tcgggtcaca aagagtcaga agctacctg 15000

cacacagcaa gcacggtgcg cgcgctgca cacacacaca cacacacaca cacagacaca 15060

cacacactct aaaacattta cccaagcttg tccaatggaa aatcaaaaag ccagcaattt 15120

aagatgacat caggtaccac tgtccagta agcctcagaa cacaatgacc agtaagaagc 15180

aaagtgcat atgagcaact cgaatttttg caatgttacc taagagcttc catttttata 15240

atgcaaaaga atttcatatg gggaaattgt attagataac cctgaatgag gagcaagata 15300

tagtcaaagt aagatgctct agtactatit tttataagca tgatttgttc agccaaaggt 15360

tttttccat atggccaatg aactgaaata tgcagtctg agatttgcac atatttctag 15420

ctgaaacca gtaaataata tctcaagaa agaaatcaat agaaaagtg gatgaagagt 15480

acaataaagg gacaaaaat attcagaat aagaactaga ggagatattg ggaatcctt 15540

ggtgagtcca gtttaggatt ttgtactttc actgcagttg gcatggatat aatccctcac 15600
 tggggaacta agatcccata agctgtgttg gattgccaaa aaaataaata ttaagagata 15660
 tcattcatag aatattttaa agatatttta gagaagagga aattaaggat gtgagaattt 15720
 gtattacttt ttcaagatac taaagctatt tagagataga gctgttacta aaaacttcag 15780
 tttcctaana attatttgaa gcaactgtta ataaattcca aatataagag gaaggaaaac 15840
 aaaatactga ggattcatat aatgattcag atttagaac aatataacac agaattagtg 15900
 aattctgaca aattattagg taggagtaga tagttcagca ttactcgtat agatggagta 15960

 tttaatcctt tccatgagat tatccaaata taataatttc gtatctatgt gaagtataac 16020
 tattaagatt actttataaa gtaaatcaag aaccagagaa taagaaaaat gttttgtgaa 16080
 ccagcagata ctatgaacac ataaaactca gaaccctgat tcctaagaca cacagctaat 16140
 cctgattatt cttcttttac atgtgacat agaacttcac acaagttcaa gatacatttg 16200
 ttgagccat cagtatcagt tcagtcactc agtcatgtcc gaatctttgt gaccttggg 16260
 actgcagcac gccaggcttt cctgtccacc accaaccctt ggagcttact caaactcatg 16320
 tccattgagt cagtgatccc atccaacat ctcactctct gtcactctct tctcctgect 16380

 tcaatctttc ccagacattg gactcttttc caatgagtca gatcttcaca ttaggtggcc 16440
 aaagtatagg agtttcagct tcagcatcaa tccttccaat gaatattcct tgatgtacc 16500
 ctttcgcagt ttggaaccag tctgttttc catgtccagt tctaactgct gcttctggac 16560
 ctgtatacag atttctcagg aggcaggtaa agtggctctg tattccatc tcttgaagaa 16620
 tttccacag tttattgtga tccacacaat caaaggcttt agcgtagtca ataaagcaga 16680
 tgtttttctg gaactctcgt gcttttttga tgatccaatg gatgttgca attgatctc 16740
 tggttctct gccttttcta aatccagctt gaacatctgg aagtctatgg tccacgtact 16800

 gttgaagcct ggcttggaga attttagag ttattttctt agcatgtgag atgagtgcaa 16860
 tcatgtgggt gtttgaacat actttgtcat tgcttttctt tgggattgtg gcagtcctgt 16920
 ggccactgct gagttttcca aatttgctga catattgagt gcagcacttt cacagcatca 16980
 ccttttaaga tttgaaatag ctcaactgga attccatcac ctccactagc tttgttcata 17040
 gtgagccttt ctaaggccgt ttgactttgc attccagggt gtctggctct aggtgagtga 17100
 tccgttgacc tgcagcgcc ctcgactcta gagggacagc cccccccaa ageccccagg 17160
 gatgtaatta cgtccctccc ccgctagggg cagcagcgag ccgcccgggg ctccgctccg 17220

 gtccggcgt cccccgcat ccccagccg gcagcgtgcg gggacagccc gggcacgggg 17280
 aaggtggcac gggatcgctt tcctctgaac gcttctcgt gctctttgag cctgcagaca 17340
 cctgggggga tacggggaaa aagctttagg ctgaaagaga gatttagaat gacagaatca 17400

tagaacggcc tgggttgcaa aggagcacag tgctcatcca gatccaaccc cctgctatgt 17460
gcagggtcat caaccagcag cccaggctgc ccagagccac atccagcctg gccttgaatg 17520
cctgcagga tggggcatcc acagcctcct tgggcaacct gttcagtgcg tcaccacct 17580
ctgggggaaa aactgcctcc tcatatccaa cccaaacctc ccctgtctca gtgtaaagcc 17640

attccccctt gtcctatcaa gggggagttt gctgtgacat tgttggctcg gggtgacaca 17700
tgtttgcaa ttcagtgcac cacggagagg cagatcttgg ggataaggaa gtgcaggaca 17760
gcatggacgt gggacatgca ggtgttgagg gctctgggac actctccaag tcacagcgtt 17820
cagaacagcc ttaaggataa gaagatagga tagaaggaca aagagcaagt taaaaccag 17880
catggagagg agcacaaaa ggccacagac actgctggtc cctgtgtctg agcctgcatg 17940
tttgatggtg tctggatgca agcagaaggg gtggaagagc ttgectggag agatacagct 18000
gggtcagtag gactgggaca ggcagctgga gaattgcat gtatagtctc atacaatcgt 18060

caaatcatga aggctggaaa gcctccaaga tccccagac caacccaac ccaccaccg 18120
tgcccactgg ccatgtccct cagtgccaca tccccacagt tcttcatcac ctccaggac 18180
ggtgaccccc ccacctcctt gggcagctgt gccactgcag caccgctctt tggagaaggt 18240
aatcttctct aatccagcc cgaccctccc ctggcacaac gtaaggccat tatctctcat 18300
ccaactccag gacggagtca gtgaggatgg ggctctagag ggacagcccc cccccaaagc 18360
ccccagggat gtaattacgt ccctccccg ctaggggcag cagcgagccg cccggggctc 18420
cgctccggtc cggcgtccc cccgcatccc cgagccggca gcgtgcgggg acagcccggg 18480

cacggggaag gtggcacggg atcgctttcc tctgaacgt tctcgtctc ctttgagcct 18540
gcagacacct ggggggatcc ggggaaaaag ctttaggctg aaagagat ttagaatgac 18600
agaatcatag aacggcctgg gttgcaaagg agcacagtgc tcatccagat ccaaccctc 18660
gctatgtgca gggicatcaa ccagcagccc aggctgcccc gagccacatc cagcctggcc 18720
ttgaatgctc gcagggatgg ggcattcaca gcctccttgg gcaacctgtt cagtgcgtca 18780
ccacctctg ggggaaaaac tgcctcctca tatecaacc aaacctccc tgtctcagtg 18840
taaagccatt ccccttctc ctatcaaggg ggagtttctc gtgacattgt tggctgggg 18900

tgacacatgt ttgccaattc agtgcacac ggagaggcag atcttgggga taaggaagtg 18960
caggacagca tggacgtggg acatgcaggt gttgagggtc ctgggacact ctccaagtca 19020
cagcgttcag aacagcctta aggataagaa gataggatag aaggacaaag agcaagttaa 19080
aaccagcat ggagaggagc acaaaaaggc cacagacact gctggtcctt gtgtctgagc 19140
ctgcatgttt gatggtgtct ggatgcaagc agaaggggtg gaagagcttg cctggagaga 19200
tacagctggg tcagtaggac tgggacaggc agctggagaa ttgcatgta gatgttcata 19260

caatcgtcaa atcatgaagg ctggaaagcc tccaagatcc ccaagaccaa ccccaaccca 19320

 cccaccgtgc ccaactggcca tgtccctcag tgccacatcc ccacagtctt tcatcacctc 19380
 cagggacggg gaccccccca cctccgtggg cagctgtgcc actgcagcac cgctctttgg 19440
 agaaggtaaa tcttgctaaa tccagcccga cctccccctg gcacaacgta aggccattat 19500
 ctctcatcca actccaggaa cggagtcagt gaggatgggg ctctagagga tccctcgaca 19560
 tctatgtcgg gtgcggagaa agaggtaatg aaatggcact cgacggatc gataagcttg 19620
 atatgaatt ctaccgggta ggggagcgc tttccaag gcagtctgga gcatgcgctt 19680
 tagcagcccc gctggcactt ggcgctacac aagtggcctc tggcctcgca cacattccac 19740

 atccaccggg agcccaacc ggctcccttc tttggtggcc ccttcgccc accttctact 19800
 cctcccctag tcaggaagtt cccccccgcc ccgcagctcg cgtcgtgcag gacgtgacaa 19860
 atggaagtag cacgtctcac tagtctcgtg cagatggaca gcaccgctga gcaatggaag 19920
 cgggtaggcc tttggggcag cggccaatag cagcttgnnn ccttcgcttt ctgggctcag 19980
 aggctgggaa ggggtgggtc cgggggcggg ctcagggcgc ggctcagggg cggggcgggc 20040
 gcgaaggfcc tccggagccc ggcattctgc acgcttcaaa agcgcacgtc tgccgcgctg 20100
 ttctctctt cctcatctcc gggcctttcg acctgcagcc aatatgatg aacaagatgg 20160

 attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca 20220
 acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggg 20280
 tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaggacg aggcagcgcg 20340
 gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga 20400
 agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca 20460
 ccttgctect gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgt 20520
 tgatccggct acctgccc atcgaccacca agcgaacat cgcacgagc gagcacgtac 20580

 tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac gaagagcatc aggggctcgc 20640
 gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gcgcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt 20700
 gaccatggc gatgctctg tgccgaatat catggtgaa aatggccgt tttctggatt 20760
 catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggetaccg 20820
 tgatattgct gaagagcttg gcggcgaatg ggctgaccgc ttctcgtgc tttacggtat 20880
 cgccgctccc gattcgcagc gcatcgctt ctatcgctt cttgacgagt tcttctgagg 20940
 ggatcaatc tctagagctc gctgatcagc ctgcactgtg cttctagt ggcagccatc 21000

tgttgtttgc ccctccccg tgccttcnn gacctgga ggtgccactc cactgtcct 21060
 ttctaataa aatgaggaaa ttgcatcga ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg 21120
 ggggtgggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg 21180
 ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct cgatcgatcg 21240
 agttcgatcg actctagagg gacagccccc ccccaaagcc cccagggatg taattacgtc 21300
 cctccccgc taggggcagc agcagccgc cggggctcc gctccgtcc ggcgtcccc 21360
 ccgcatcccc gagccggcag cgtcgggga cagccgggc acggggaagg tggcacggga 21420

 tcgctttcct ctgaacgctt ctcgtgctc ttgagcctg cagacacctg gggggatacg 21480
 gggaaaaagc tttaggctga aagagagatt tagaatgaca gaatcataga acggcctggg 21540
 ttgcaaagga gcacagtct catccagatc caaccctg ctatgtgcag ggtcatcaac 21600
 cagcagccca ggctgccag agccacatcc agcctggcct tgaatgcctg cagggatggg 21660
 gcatccacag cctccttggg caacctgtc agtgcgtcac caccctctgg gggaaaaact 21720
 gcctcctcat atccaacca aacctccct gtctcagtgt aaagccattc ccccttgtcc 21780
 tatcaagggg gattttgctg tgacattgtt ggtctgggtg gacacatgtt tgccaattca 21840

 gtgcatcagc gagaggcaga tcttggggat aaggaagtgc aggacagcat ggacgtggga 21900
 catgcaggtg ttgaggctc tgggacactc tccaagtac agcgttcaga acagccttaa 21960
 ggataagaag ataggataga aggacaaaga gcaagttaa acccagcatg gagaggagca 22020
 caaaaagcc acagactg ctggtccctg tgtctgagcc tgcatgttg atggtgtctg 22080
 gatgcaagca gaaggggtg aagagcttgc ctggagagat acagctgggt cagtaggact 22140
 gggacaggca gctggagaat tgccatgtag atgttcatac aatcgtcaa tcatgaagc 22200
 tggaaagcct ccaagatccc caagaccaac cccaaccac ccaccgtgcc cactggccat 22260

 gtcctcagt gccacatccc cacagttctt catcacctcc agggacggtg accccccac 22320
 ctccgtgggc agctgtgcca ctgcagcacc gctcttggga gaaggtaaat cttgctaaat 22380
 ccagcccgac cctcccctgg cacaacgtaa ggccattatc tctcatcaa ctccaggacg 22440
 gagtcaatga ggatgggct ctagagggac agccccccc caaagcccc agggatgtaa 22500
 ttacgtcct cccccctag gggcagcagc gagccgccc gggctccgt ccggtccggc 22560
 gctcccccg catccccgag ccggcagcgt gcggggacag cccgggcagc gggaagggtg 22620
 cacgggatcg ctttcctctg aacgttctc gctgctctt gagcctgcag acacctgggg 22680

 ggatcgggg aaaaagcttt aggctgaaag agagatttag aatgacagaa tcatagaacg 22740
 gcctgggtg caaaggagca cagtgtcat ccagatcaa cccctgcta tgtcagggt 22800
 catcaaccag cagcccagc tgcccagagc cacatccagc ctggccttga atgcctgcag 22860

ggatggggca tccacagcct ccttgggcaa cctgttcagt gcgtcaccac cctctggggg 22920
 aaaaactgcc tccatcatc caacccaac ctcccctgtc tcagtgtaaa gccattcccc 22980
 cttgtcctat caagggggag tttgctgtga cattgttggg ctgggggtgac acatgtttgc 23040
 caattcagtg catcacggag aggcagatct tggggataag gaagtgcagg acagcatgga 23100

 cgtgggacat gcaggtgttg agggctctgg gacactctcc aagtcacagc gttcagaaca 23160
 gccttaagga taagaagata gगतagaagg acaaagagca agttaaacc cagcatggag 23220
 aggagcacia aaagccaca gacactgctg gtcctctgtg ctgagcctgc atgtttgatg 23280
 gtgtctggat gcaagcagaa ggggtggaag agcttgccctg gagagataca gctgggtcag 23340
 taggactggg acaggcagct ggagaattgc catgtagatg ttcatacaat cgtcaaatca 23400
 tgaagctgg aaagcctcca agatcccaa gaccaacccc aaccaccca ccgtgccccac 23460
 tggccatgtc cctcagtgcc acatccccac agttcttcat cacctccagg gacggtgacc 23520

 cccccacctc cgtgggcagc tgtgccactg cagcaccgct ctttggagaa ggtaaatctt 23580
 gctaaatcca gcccacccct cccctggcac aacgtaaggc cattatctct catccaactc 23640
 caggaacgga gtcagtgagg atggggctct agaggatccg cggccgcgaa ttcttgaaga 23700
 cgaaagggcc tegtatacg cctatTTTTa taggttaatg tcatgataat aatggtttct 23760
 tagacgtcag gtggcacttt tccgggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc 23820
 taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa 23880
 tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccctat tccctTTTT 23940

 gcggcatttt gccttctgt ttttctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct 24000
 gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaaagac 24060
 cttgagagtt ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta 24120
 tgtggcgcgg tattatccg tgttgacgcc gggcaagagc aactcggctg ccgcatacac 24180
 tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc 24240
 atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac 24300
 ttacttctga caacgatcg aggaccgaag gagctaaccg cttttttgca caacatgggg 24360

 gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac 24420
 gagcgtgaca ccacgatgcc tgcagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc 24480
 gaactactta ctctagcttc ccggcaacia ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt 24540
 gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggg ttattgctga taaatctgga 24600
 gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc 24660
 cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag 24720

atcgctgaga taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca 24780

 tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc 24840
 ctttttgata atctcatgac caaaatcctt taactgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca 24900
 gaccccctag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc 24960
 tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtgggtt gtttgccgga tcaagagcta 25020
 ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agatacaaaa tactgtcctt 25080
 ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatactc 25140
 gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg 25200

 ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggc cgggctgaac ggggggttgc 25260
 tgcaacacagc ccagcttggg gcaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag 25320
 ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaaagcggc 25380
 agggtcggaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat 25440
 agtctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgat ctcgtcaggg 25500
 gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttctt ggccttttgc 25560
 tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt tctttcctgc gttatccctt gattctgtgg 25620

 ataaccgtat taccgccttt gagtgtgctg ataccgctcg ccgagccga acgaccgagc 25680
 gcagcagatc agtgagcagag gaagcggag agcgtgact tccgcgttcc cagactttac 25740
 gaaacacgga aaccgaagac cattcatgtt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag 25800
 cagtcgttc acgttcgctc gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaacct 25860
 cgccagccta gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcaccgc tcagatccag 25920
 acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac tagaatgcag tgaaaaaat 25980
 gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt aaccattata agctgcaata 26040

 aacaagttaa caacaacaat tgcattcatt ttatgtttca ggttcagggg gaggtgtggg 26100
 aggtttttta aagcaagtaa aaccttaca aatgtggtat ggctgattat gatctctagt 26160
 caaggcacta tacatcaaat attccttatt aacccttta caaattaaag agctaaaggt 26220
 acacaatfff tgagcatagt tattaatagc agacactcta tgcctgtgtg gagtaagaaa 26280
 aaacagtatg ttatgattat aactgttatg cctacttata aaggttacag aatatttttc 26340
 cataatfff ttgtatagca gtgcagcttt ttctttgtg gtgtaaatag caaagcaagc 26400
 aagatttcta ttactaaaca cagcatgact caaaaaactt agcaattctg aaggaaagtc 26460

ctgggggtct tctaccttcc tcttcttttt tggaggagta gaatgttgag agtcagcagt 26520
 agcctcatca tcaactagatg gcattttctc tgagcaaac aggttttctt cattaaaggc 26580
 attccaccac tgcctccatt catcagttcc ataggttgga atctaaaata cacaacaat 26640
 tagaatcagt agtttaacac attatacact taaaaatfff atatttacct tagagcttta 26700
 aatctctgta ggtagtttgt ccaattatgt cacaccacag aagtaaggtt ccttcacaaa 26760
 gatccggacc aaagcggcca tcgtgcctcc ccaactcctgc agttcggggg catggatgcg 26820
 cggatagccg ctgctggttt cctggatgcc gacggatttg cactgccggt agaactccgc 26880

 gaggtcgtcc agcctcaggc agcagctgaa ccaactcgcg aggggatcga gcccggggtg 26940
 ggcaagaac tccagcatga gatccccgcg ctggaggatc atccagccgg cgtcccggaa 27000
 aacgattccg aagcccaacc tttcatagaa ggccggcggg gaatcgaat ctctgatgg 27060
 caggttgggc gtcgcttggg cggtcatttc gaaccccaga gtcccgtca gaagaactcg 27120
 tcaagaaggc gatagaaggc gatgcgctgc gaatcgggag cggcgatacc gtaaacgacg 27180
 aggaagcggg cagccattc gccccaagc tcttcagcaa taccacgggt agccaacgt 27240
 atgtcctgat agcggtcgcg cacaccagc cggccacagt cgatgaatcc agaaaagcgg 27300

 ccattttcca ccatgatatt cggcaagcag gcatcgccat gggtcacgac gagatcctcg 27360
 ccgtcgggca tgcgcgctt gagcctggcg aacagttcgg ctggcgcgag cccctgatgc 27420
 tcttcgtcca gatcatcctg atcgacaaga cggcttcca tccgagtacg tgctcgctcg 27480
 atgcgatgtt tcgcttggg gtcgaatggg caggtagccg gatcaagcgt atgcagccgc 27540
 cgcatgcat cagccatgat ggatacttcc tcggcaggag caaggtgaga tgacaggaga 27600
 tctgccccg gcacttcgcc caatagcagc cagtcccttc ccgcttcagt gacaacgtcg 27660
 agcacagctg cgcaaggaa gcccgtcgtg gccagccagc atagccgcgc tgcctcgtcc 27720

 tgcagttcat tcagggcacc ggacaggtcg gtcttgacaa aaagaaccgg gcgccctgc 27780
 gctgacagcc ggaacacggc ggcatcagag cagccgattg tctgttgtgc ccagtcatag 27840
 ccgaatagcc tctccacca agcggccgga gaacctgctg gcaatccatc ttgttcaatc 27900
 atgcgaaacg atcctcatcc tgtctcttga tcagatcttg atcccctgcg ccatcagatc 27960
 cttggcggca agaaagccat ccagtttact ttgcagggt tcccaacctt accagagggc 28020
 gccccagctg gcaattccgg ttcgcttgcg gtcataaaa ccgccagtc tagctatcgc 28080
 catgtaagcc cactgcaagc tacctgcttt ctctttgcgc ttgcgttttc cctgtccag 28140

 atagcccagt agctgacatt catccggggg cagcaccgtt tctgcggact ggctttctac 28200
 gtgttccgct tccttagca gcccttgcgc cctgagtct tgcggcagcg tgaagctttt 28260
 tgcaaaagcc taggcctcca aaaaagcctc ctcaactt ctggaatagc tcagaggccg 28320

aggcggcctc ggcctctgca taaataaaaa aaattagtca gccatggggc ggagaatggg 28380
 cggaactggg cggagttagg ggcgggatgg gcggagttag gggcgggact atggttgctg 28440
 actaattgag atgcatgctt tgcatacttc tgcctgctgg ggagcctggg gactttccac 28500
 acctggttgc tgactaatg agatgcatgc tttgcatact tctgcctgct ggggagcctg 28560

 gggactttcc acaccctaac tgacacacat tccacagccg gatctgcagg acccaacgct 28620
 gcccagatg cgcccgctgc ggctgctgga gatggcggac gcgatggata tgttctgcca 28680
 agggttggtt tgcgcattca cagtctccg caagaattga ttggctcaa ttcttgagtt 28740
 ggtgaatccg ttagcgaggt gccccggct tccattcagg tcgaggtggc ccgctccat 28800
 gcaccgcgac gcaacgcggg gaggcagaca aggtataggc cggcgcctac aatccatgcc 28860
 aaccgttcc atgtgctcgc cgaggcggca taaatcgccg tgacgatcag cggccaatg 28920
 atcgaagtta ggctggtaag agcccgagc gatcctttaa gctgtccctg atggtcgtca 28980

 tctacctgcc tggacagcat ggcctgcaac gcgggcatcc cgatgccgcc ggaagcgaga 29040
 agaatcataa tggggaaggc catccagcct cgcgtcgcga acgccagcaa gacgtagccc 29100
 agcgcgtcgg ccgcatgcc ggcgataatg gcctgcttct cgccgaaacg tttggtggcg 29160
 ggaccagtga cgaagcctg agcgaggcgc tgcaagattc cgaataccgc aagcgacagg 29220
 ccgatcatc tcgcgctcca gcgaaagcgg tcctcgccga aaatgacca gagecgtgcc 29280
 ggcacctgtc ctacgagttg catgataaag aagacagtca taagtgcggc gacgatagtc 29340
 atgccccgcg cccaccggaa ggagctgact gggttgaagg ctctcaagg catcggtcga 29400

 ggaactttcg gcgctttgc tgtgcgacag gctcacgtct aaaaggaaat aaatcatggg 29460
 tcataaaaat taccagttg tcggcgcggc gacggatgtt ctgtatgcgc tgttttccgt 29520
 tggccgttgc tgtctgggga tctgccttct aaatctgcac agccgaattg cgcgagcttg 29580
 gttttgctga aaccgacaca cagcaactga ataccagaaa gaaaatcact ttgcctttct 29640
 gacatcagaa gggcagaaat ttgccgttga acacctggtc aatcgcgctt ttggtgagca 29700
 gcaatattgc gcttcgatga gccttggcgt tgagattgat acctctgctg cacaaaaggc 29760
 aatcgaccga gctggaccag cgcattcgtg acaccgtctc cttcgaactt attcgcaatg 29820

 gagtgtcatt catcaaggac ngcctgatcg caaatggtgc tatccacgca gcgcaatcg 29880
 aaaacctca gccggtgacc aatatctaca acatcagcct tggatatctg cgtgatgagc 29940
 cagcgagaa caagtaacc gtcagtgcg ataagttcaa agttaaacct ggtgttgata 30000
 ccaacattga aacgttgatc gaaaacgcgc tgaaaaacgc tgctgaatgt gcgcgctgg 30060
 atgtcacaaa gcaaatgca gcagacaaga aagcgatgga tgaactggct tcctatgtcc 30120
 gcacggccat catgatgaa tgtttccccg gtggtgttat ctggcagcag tgccctgat 30180

agtatgcaat tgataattat tatcatttgc gggtcctttc cggcgatccg ccttgttacg 30240

 gggcggcgac ctgcggggtt ttcgctatit atgaaaatit tccggtttaa ggcgtttccg 30300
 ttcttcttcg tcataactta atgtttttat ttaaaatacc ctctgaaaag aaaggaaacg 30360
 acagggtctg aaagcgagct ttttggcctc tgtcgtttcc tttctctggt tttgtccgtg 30420
 gaatgaacaa tggaagtcaa caaaaagcag acgtatctag acacgtctga agctagcttc 30480
 gaggaacttt cggcggcttt gctgtgcgac aggctcacgt ctaaaaggaa ataatcatg 30540
 ggtcataaaa attatcacgt tgtcggcgcg gcgacggatg ttctgtatgc gctgttttcc 30600
 gttggccgtt gctgtctggt gatctgcctt ctaaatctgc acagccgaat tgcgcgagct 30660

 tggttttgct gaaaccgaca cacagcaact gaataccaga aagaaaatca ctttgccttt 30720
 ctgacatcag aaggcgagaa atttgccgtt gaacacctgg tcaatacgcg ttttgggtgag 30780
 cagcaatatt gcgcttcgat gagccttggc gttgagattg atacctctgc tgcacaaaag 30840
 gcaatcgacc gagctggacc agcgattctg tgacaccgtc tccttcgaac ttattcgcaa 30900
 tggagtgtca ttcataaagg acngcctgat cgcaaatggt gctatccacg cagcggcaat 30960
 cgaaaacct cagccggtga ccaatatcta caacatcagc cttggtatcc tgcgtgatga 31020
 gccagcgag aacaaggtaa ccgtcagtgc cgataagttc aaagttaaac ctggtgttga 31080

 taccaacatt gaaacgttga tcgaaaacgc gctgaaaaac gctgctgaat gtgcggcgct 31140
 ggatgtcaca aagcaaatgg cagcagacaa gaaagcgatg gatgaactgg cttcctatgt 31200
 ccgcacggcc atcatgatgg aatgtttccc cggtggtggt atctggcagc agtgccgtcg 31260
 atagtatgca attgataatt attatcattt gcgggtcctt tccggcgatc cgccttgтта 31320
 cggggcggcg acctcgcggt ttttcgctat ttatgaaaat tttccggttt aaggcgtttc 31380
 cgttcttctt cgtcataact taatgttttt atttaaaata ccctctgaaa agaaaggaaa 31440
 cgacaggtgc tgaaagcgag ctttttggcc tctgtcgttt cttttctctg tttttgtccg 31500

 tggaatgaac aatggaagtc aacaaaaagc agagcttadc gtgataagcg gtcaaacatg 31560
 agaattc 31567

 <210> 7
 <211> 26621
 <212> DNA
 <213> artificial sequence
 <220><223> synthetic polynucleotide
 <220><221> misc_feature
 <222> (24889)..(24889)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc_feature

<222> (25971)..(25971)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 7

artctcgact cttagaggac agccccccc caaagcccc agggatgtaa ttacgtcct 60

cccccgctag gggcagcagc gagccgccg gggctccgct ccggtccggc gctcccccg 120

catccccgag ccggcagcgt gcggggacag cccgggcagc gggaaggtgg cacgggatcg 180

ctttcctctg aacgcttctc gctgctcttt gagcctgcag acacctgggg ggatacgggg 240

aaaaagcttt aggctgaaag agagatttag aatgacagaa tcatagaacg gcctgggttg 300

caaaggagca cagtgtcat ccagatccaa cccctgcta tgtgcagggt catcaaccag 360

cagcccaggc tgcccagagc cacatccagc ctggccttga atgcctgcag ggatggggca 420

tccacagcct ccttgggcaa cctgttcagt gcgtcaccac cctctggggg aaaaactgcc 480

tcctcatatc caacccaac ctcacctgtc tcagtgtaaa gccattcccc cttgtcctat 540

caagggggag tttgctgtga cattgttggc ctggggtgac acatgtttgc caattcagtg 600

catcacggag aggcagatct tggggataag gaagtgcagg acagcatgga cgtgggacat 660

gcagggtgtg agggctctgg gacactctcc aagtcacagc gttcagaaca gccttaagga 720

taagaagata ggatagaagg acaaagagca agttaaacc cagcatggag aggagcacia 780

aaagccaca gacactgctg gtcacctgtg ctgagcctgc atgtttgatg gtgtctggat 840

gcaagcagaa ggggtggaag agcttgacctg gagagataca gctgggtcag taggactggg 900

acaggcagct ggagaattgc catgtagatg ttcatacaat cgtcaaatca tgaaggctgg 960

aaagcctcca agatcccaa gaccaacccc aaccaccca ccgtgccac tggccatgct 1020

cctcagtgcc acatccccac agttcttcat cacctccagg gacggtgacc cccccacctc 1080

cgtgggcagc tgtgccactg cagcaccgct ctttgagaa ggtaatctt gctaatcca 1140

gccccacct cccctggcac aacgtaaggc cattatctct catccaactc caggacggag 1200

tcagttagga tggggctcta gagggacagc cccccccaa agccccagg gatgtaatta 1260

cgctcctccc ccgctagggg cagcagcgag ccgccgggg ctcgctccg gtcggcgct 1320

ccccccgat ccccgagccg gcagcgtgcg gggacagccc gggcacgggg aaggtggcac 1380

gggatcgctt tcctctgaac gcttctcgt gctctttgag cctgcagaca cctgggggga 1440

tacggggaaa aagctttagg ctgaaagaga gatttagaat gacagaatca tagaacggcc 1500

tgggttgcaa aggagcacag tgctcatcca gatccaacc cctgctatgt gcagggtcat 1560

caaccagcag cccaggtcgc ccagagccac atccagcctg gccttgaatg cctgcaggga 1620
 tggggcatcc acagcctcct tgggcaacct gttcagtgcg tcaccacccct ctgggggaaa 1680
 aactgcctcc tcatatccaa cccaaacctc ccctgtctca gtgtaaagcc attccccctt 1740
 gtctatcaa gggggagttt gctgtgacat tgttggctcg gggtgacaca tgtttgcaa 1800

 ttcagtgcac cacggagagg cagatcttgg ggataaggaa gtgcaggaca gcatggacgt 1860
 gggacatgca ggtgttgagg gctctgggac actctccaag tcacagcgtt cagaacagcc 1920
 ttaaggataa gaagatagga tagaaggaca aagagcaagt taaaaccag catggagagg 1980
 agcacaacaaa ggccacagac actgctggtc cctgtgtctg agcctgcatg tttgatggtg 2040
 tctggatgca agcagaaggg gtggaagagc ttgcctggag agatacagct gggtcagttag 2100
 gactgggaca ggcagctgga gaattgccat gtagatgttc atacaatcgt caaatcatga 2160
 aggctggaaa gcctccaaga tccccagac caacccaac ccaccaccg tgcccactgg 2220

 ccattgcct cagtgccaca tccccacagt tcttcatcac ctccaggac ggtgaccccc 2280
 ccacctcctg gggcagctgt gccactgcag caccgctctt tggagaaggc aaatcttct 2340
 aaatccagcc cgacctccc ctggcacaac gtaaggccat tatctctcat ccaactccag 2400
 gaacggagtc agtgaggatg gggtctctaga ggatccctcg acctgcaggt caacggatca 2460
 caacaaactg gaaaattctt caagagaaga ataccagacc accctacctg cttctgaga 2520
 aatctgtttg ctgctcagaa gcaacagtta gaaccagaca tggacaaca gactggttcc 2580
 aaatcaggaa aggagtatgt caaggctgta tatcgtcacc ctgattatgt aacttatatg 2640

 catagtacat aatacaaat gccaggctgg atgaatcga agctggaatc aagatttctg 2700
 ggagaatat caataacga gatacaaga tacaccacac ttatggcaga aaactaagaa 2760
 gaactaaaga gcctcttgat gaaagtgaaa gaggagagtg aaaaagccag cttaaaacc 2820
 aacattcaaa atcaagatca tcatttcatg gcaataaat ggggaaacaa tggaaacagt 2880
 gagagacttt attttcttgg gctccaaat cactgcagat tgtgactaca gccatgatta 2940
 aaagatgctt gctccttggg agagaagcta ttaccaaact agaaagcata ttaaaaagca 3000
 gagacgttac tttgctgact aagtctgtc tagtcaaacc tatggttttt ccagtatca 3060

 tatatggatg tgagtgaac tataaagaaa gctgagcacc aaagaattga tgcttttgaa 3120
 atttggtgtt ggagaagtct cttgagatc ccttgaacct gcaaggagat ccaaccagtc 3180
 catcctaaag gaaatcagtc ctgaatatc attggaagga ctgatgctga aattgaagat 3240
 taacgttttg gactcaccta atgcagaaga gccaactcac tagaaaagac cccatgttgg 3300
 caaaaattga agccaggaag agaagtgaat gacagaggat gagatggttg gatggcatcg 3360
 ttgactgaat ggacatgagt ctgatcaagt tccgggagac agcaaaggac agggctgcct 3420

ggtctgctgc agtccatggg gttgcaaaga gtcggtctca aatgagtaac taaacaacaa 3480

 ccaagcagta gaaaaataaa taaaatttgt ctctgagatc tcagtacctc tttctgtgca 3540
 tatccgtctc ctgttattgt actttgtctt ctgcttgtaa taaagctgtc ctgttagtaa 3600
 aatctgtttg ggtcctctga attcttttag ctatcaaaaa tggagggtga ttattgtgca 3660
 atgtccacct ctgagtaata tacagagaat aaaagaaggg agaaattatg tgcaagttct 3720
 ctctcatctc ctgcttctca tttaaaagat tctacctcag tgggggctaa aactccacat 3780
 ttaacagtag caaaaaccaa tattccatag cttcttagga aaccattttt tatactcttg 3840
 tatgtaatta cattcaagct caaaagcaaa gaagtgattc tgcgttggtg aaggccaac 3900

 catagaaaag aggaagaaaa taggccacat actgtgcttc ccccatagct cagttggtaa 3960
 agaacttacc tacaatgcag gaggcctggg cttgatccct gggttaaggga gatcccctgg 4020
 agaaggaat ggtaaccac tccagtactc ttgcctgtaa atcccatgga cggaggagcc 4080
 tggcagctac agccttgggg tggcaagagt tggacatgat taacaactaa accactgcca 4140
 ccactccaca tactgagtgc tccccagtgg cactagtgg aaagaaccac ctgccggtgc 4200
 agaagacatt aaagacactg gctctatccc tgcttgggaa gtagggaaga tcccctagag 4260
 agggaaatag caaccactc cagaattctt gcctggaaaa tcccatgaat gaagactggc 4320

 gggctgtagt aactggggtc acaaagagtt aaacatgatt tagcaactaa acatcaccac 4380
 attaaaaaaaa ttaccaccaa aatagtcata ttccaggcta aggggaataa tagcactagt 4440
 acctgagaga actttctcag attctctgtc aagtcttcc ttctctcata taaccagtag 4500
 tctagtttac ctcatcagat attaactact catcgattct aaattatcta attatggggg 4560
 ggggcactac attgcattat attttgtgtc cattgactat cactcaattt atttataaaa 4620
 aattcatcca tgttgtttct gtgacagtaa ctcaaccaca ttaattgtaa tatctcattg 4680
 cattgtatac tacaatttat ttatacaaaa tactattatt cacacttctg ttgattttaa 4740

 tttggaacat caacaataac gtggctgaga agcttctttc tttagtatat tgtaaggat 4800
 ttccttgatc aagattttac ctacttttct ggtccaattg gtgagagaca gtcataagga 4860
 aatctgtgt ttattgcaca atatgtaag catcttctg agaaaataaa agggaaatgt 4920
 tgaatgggaa ggatatgctt tcttttgtat tcttttctg agaaatcaga ctttttcacc 4980
 ttggccttgg ccaccaaaag ctaacaaata aaggcatatg aagtagccaa ggcttttct 5040
 agttatatct atgacactga gttcatttca tcatttttt tctgacttc ctctgggtc 5100
 catatgagca gtcttagaat gaatattagc tgaataatcc aaatacatag tagatgttga 5160

tttgggtttt ctaagcaatc caagacttgt atgacagtaa gatgtattac catccaacac 5220
 acatctcagc atgatataaa tgcaagggtat attgtgaaga aaaatTTTTA attatgtcaa 5280
 agtgcttact ttagaaggtc atctatctgt cccaaagctg tgaatatata tattgaaggt 5340
 aatgaataga tgaagctaac cttgtaaaa tgagtagtgt gaaatacaac tacaattatg 5400
 aacatctgtc actaaagagg caaagaaact tgaagattgc ttttgcaaat gggctcctat 5460
 taataaaaag tacttttgag gtctggctca gactctattg tagtacttag ggtagacc 5520
 tcctcctgta tgggctttca ttttctttct tgcttccctc atttgccctt ccatgaatac 5580

 tagctgataa acattgacta taaaagatat gaggccaaac ttgagctgtc ccattttaat 5640
 aaatctgtat aaataatatt tgttctacaa aagtattatc taaataaatg ttactttctg 5700
 tctfaaaatc cctcaacaaa tccccactat ctagagaata agattgacat tccctggaat 5760
 cacagcatgc tttgtctgcc attatctgac ccctttctct ttctctcttc tcacctccat 5820
 ctactccttt ttccttgcaa ttcattgacc agattcactg tttgatttgg cttgcatgtg 5880
 tgtgtgctga gttgcgtctg actgttatca accccatgaa tgatagtcca ccaggctcta 5940
 ctgtccatga aattttccag tcaagaatac tggagtggat tgcatttctt actccatttg 6000

 attaatttag tgacttttaa atttcttttt ccatattcgg gagectatc ttccttttta 6060
 gtctatactc tcttactctc tcagggtctaa ggtatcatcg tgtgcttgtt agcttgttac 6120
 tttctccatt atagcttaag cactaacaac tgttcagggtt ggcatgaaat tgtgttcttt 6180
 gtgtggcctg tatatttctg ttgtgtatta gaatttacc caagatctca aagaccact 6240
 gaatactaaa gagacctcat tgtggttaca ataatttggg gactgggcca aaacttccgt 6300
 gcatcccagc caagatctgt agctactgga caatttctt tctttatca gattgtgagt 6360
 tattcctgtt aaaatgctcc ccagaatttc tggggacaga aaaataggaa gaattcattt 6420

 cctaatactg cagatttcta ggaattcaaa tccactgttg gttttatttc aaaccacaaa 6480
 attagcatgc cattaaatc tatatataaa cagccactaa atcagatcat tatccattca 6540
 gcttctcctt cacttctct cctctacttt ggaaaaaagg taagaatctc agatataatt 6600
 tcagtgtatc tgctactcat ctttattttg gactagggtt aaatgtagaa agaacataat 6660
 tgcttaaaat agatcttaaa aataagggtg ttttaagataa ggtttactt attttcagca 6720
 gatatgttaa aaaatagaag tgactataaa tacttgataa aaattatagt gactgcaaat 6780
 gtttaggaa tataataaga tataataaca gtggttgcta ttttctttag cacaagacta 6840

 gttaacaggc tgtattaaaa gatcttttct tgaattaaat atttcaatt tgattaaacc 6900
 tacctcagcc ataaaggcaa gcacatttca tttatactat ggggatttga ataattatta 6960
 ctgaagaagc tctaccaaca aaaagtttat agagctatca tatttagtca agagataaag 7020

agggttgtta ggatataat gctatgtgaa aggtatgtat aaaagaagag tatatttatc 7080
 aaaatttctc aagaacatcc aaatttcaag tttatcattt atcttacaat atttcaaaaa 7140
 tattaaaata gatacatgaa atacagaagt aaattaaaga gaaagtatgt tacttggtaa 7200
 aaaaattcta ggttggacag agagtgccag gaaacaaaa caatgaaaa tgtgacctga 7260

 caggaattat agctcaaagt atagtagtaa gtaatgaaat ggcttaaaaa ttggtatata 7320
 aaatgctagt tataaaataa acaaatgca ataatatcct ccctacatgt aatgaattct 7380
 aggtattatg attatgctct ttttgaagt cttgacaata aaaatTTTT tagaagtta 7440
 taggcatctt gaataaagt aaacaaatta agaattagta tccatgagaa aaatatagaa 7500
 caattttcct aatttagttt gaaaatctgg gattgaagat gtgtgtcaag agatgttgg 7560
 ggcaagaaca ttttttttc aagaacttat aaaaatgcaa caaacaaac catttaatac 7620
 attttggca aaatcaataa tgtatgttat tttatgctcc aaggagcata aaattgggga 7680

 ctgggcaaga gaaactgaca ccctggtaaa ttaccaagag ataagtacac agttactata 7740
 gtagaaaata agcatagtgt atgatctcta aaattatgtg agacaaagga gagatgacat 7800
 taggcatgtg gggatgaaga ctgagtagag aagaacaat ctaatcagtc caagaaaaca 7860
 tctcgcagc tggacaacat agaagaaatg ctaaaatgaa acagaagtct tactggaaat 7920
 aaaagatag cataagaca aaattcatga aaacactta gtttagcaga gaaaagataa 7980
 aaataaagta tgaccttctt catatacatt gttgatcat atgcacctca ataaaactga 8040
 gctccaaca gaaatgaac attaataatt tgttcactgc tctaaccga gaactaagc 8100

 gatctctggc aataaaaata ataaatata attttttaaat aaatgaatca accacttaat 8160
 tttctgtaa atactgtaa cttctcttct gtctttccaa aaacactcat aagactgtg 8220
 aatgagatga aaaagagtga agtaggatat aggtctgttag cagaaaacat ctgaatggct 8280
 ggcagtgaac cattaacttg aaatgtaaga ttaatgagta atagtaaat ttaacctgg 8340
 ccatatgata aaatgttcat taatatttt ctagaataga gggctttttg tttttgcat 8400
 gaggtttgca ggatcttgg tccctgacca gggatcaaac ctgcacacca gggatcaaac 8460
 ctgcactccc ctggaagcat ggagtcttgg acatttgtat tatacactat ctttggttcc 8520

 ttttaaaggg aagtaatttt acttaataa gaaaatagat tgacaagtaa tacgctgttt 8580
 cctcatcttc ccattcacag gaatcgcgga tcctcgagac cgccatggcc gtgctgggcc 8640
 tgctgttctg cctggtgacc ttccccagct gcgtgctgtc ccagggtcag ctgaagcaga 8700
 gcggccctgg cctggtgcag ccctctcagt ccctctccat tacctgtacc gtgtccggct 8760
 tctctctcac aaattatgga gtccattggg tgcgccagag ccccgcaag ggcctggagt 8820
 ggctgggcgt gatctgttcc ggcggcaaca ccgactaca cacccttc accagcagac 8880

tgagcatcaa caaggacaac agcaagagcc aggtgttctt caagatgaac agcctgcaga 8940

 gcaacgacac cgccatctac tactgcgctc gcgctctcac ctactacgac tacgagttcg 9000
 cctactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgtccgcegc cagcaccaag ggccccagcg 9060
 tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg caccgctgcc ctgggctgtc 9120
 tggigaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgtcttg gaactctggc gccctgacct 9180
 ccggcgtgca cacatttcca gctgtcctcc agagttccgg actgtattcc ctcagtctg 9240
 tcgtgacagt cccttctct agcctgggca cccagaccta catctgcaac gtgaaccaca 9300
 agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag tggagcccaa gagctgcgac aagaccaca 9360

 cctgccccacc atgtcctgct ccagagctgc tggggggacc ctccgtgttc ctgttcccc 9420
 ccaagcccaa ggacacctg atgatcagca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg 9480
 acgtgtccca cgaggacct gaggtgaagt tcaactgta cgtggacggc gtggaggtgc 9540
 acaacccaa gaccaagccc agagaggagc agtacaacag cacctacagg gtggtgtccg 9600
 tgctgacctg gctgcaccag gactggctga acggcaaaga atacaagtgc aaagtctcca 9660
 acaaggccct gccagcccc atcgaaaaga ccatcagcaa ggccaagggc cagcctcgcg 9720
 agccccaggt gtacacctg cccccctcc gcgaggagat gaccaagaac caggtgtccc 9780

 tgacctgctt ggtgaagggc ttctacceca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaacg 9840
 gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgac ggcagcttct 9900
 tcctgtacag caagctgacc gtggacaagt ccaggtggca gcagggaat gtcttttctt 9960
 gttctgtcat gcatgaagct ctgcacaacc actacacca gaagtcctg agcctgtccc 10020
 ccggcaagt atagctcgag gatccggacc ctccctatt cttgtaagtc taaatttact 10080
 aactgtctg ttttaacttct gatgtttgta tgatattga gtaattaaga gccctacaaa 10140
 aaaatcaata atgaatggtt ccaaaataag catagctgag attaagtatt ctcagcatta 10200

 gttataaata gaataagctg gaaaacctc acctcccctc caccaccaga tctcaatgct 10260
 taggcttacc catggagatt ctgattaact gttctttcta tgtagaagaa acttattggg 10320
 aagaataat ataatggact atgatttaat tggctctgtg agaatttaga tgaaggggat 10380
 taagttacaa taaagccaga atttaacttg ataatctcat ttggctaaga ataacaaacc 10440
 taagaaggtt tgctattttc tacaattttg aagttttct tatgcacaat tatttcacca 10500
 catgactcat ttcacatctt gtttttgata tatgagcata tgagggcaaa atactgaaga 10560
 tgctattttc aatactcagg gaaaattttc ttgccaaaag gcaagaattg tataattcat 10620

tcacttattt tatttttttt aatttttaag gtctaagagg atttcaaagt gaatgcccc 10680
 tcctcacttt tggtaagctt taggagattg gaggcagact gatcattttt atagttaata 10740
 tctttfacat ttcactcttc tggataagcc ccaatagtag caatttctat cagtatacca 10800
 gcataaagat tagttttaaa tttattttca gtgattgact gttatttact gacctgaaat 10860
 tatgtatctg ttatatttca aataatgcaa aactgtatat atatggtggt gacagatttg 10920
 attggttttc tttcaattgc ctatattcctt attattgatt gtaatcattt atagaaaaaa 10980
 caaaaataatt tcttatactt ttatgtaaac ctgtagagc ttattttaaa gatcaactgc 11040

 attcacattt ctaatctagt cattatgagc ttcaattggt ttatctcact taaaatttat 11100
 atattgtctt ttaattcatg agtcaaaaata caatctcaca gtccagatat gggacttaa 11160
 aggggaatag catatagttt tgatattctt aaagatatac atcttttgt gatcatgatt 11220
 cagcagacat tttataaaaa caattccaag tgagccgaca cttggtccta gaggaatttt 11280
 tataacctta agataaggca cagcatggtg tttttgtaat aagatttctt ttatgaaaa 11340
 gtcacaccaa aattggaat ggggtgagat gaagagtat aacatataac taaatggaca 11400
 tttgttctct attccacaga attgactgcg actggaaata tggcaacttt tcaatccttg 11460

 catcatgcta ctaagataat ttttaaatga gtatacatgg aacaaaaaat gaaactttat 11520
 tcctttattt atattatgct ttticatctt aatttgaatt tgagtcataa accatatact 11580
 ttcaaatgt taattcaaca ttagcataaa agttcaattt taacttggaa atatcatgaa 11640
 catatcaaat tatgtataaa aataatttct ggaatttga ttattatttc ttaagaatc 11700
 tatttcctaa ccagtcattt caataaatta acccttaggc atatttaagt tttcttctct 11760
 ttattatatt tttaaaaatg aaattggtct ctttattggt aacttaaatt tatctttgat 11820
 gttaaaaata gctgtggaaa attaaaattg aatagaattc tttgaattga gttccaaagg 11880

 atatcaaaaa gtgagggaaa agatagggtg agcctatgct gcatatgtcc ttagaaagtc 11940
 ttggtttata cctgttacct aagttaaaca attatacttg ttcctttcac tctcgaaagt 12000
 acccagcatt ggatgttaaa ttttatagtc atcctagaca aaaaaaaaa aaaaaacaaa 12060
 caaccctcaa atgtgatatc tgaatcacag ctctacagtg tggtagctaa gtggtgctgt 12120
 gtaagttagt ctccaagaga ttccatttct acatttataa acagtcaatt taagggtttt 12180
 tattgaagtt ttaatgtgaa aagtgcacta tatggtgcat gataggagtt cctggttgaa 12240
 tctcatttct gacatcactg acaccagtgc agcaaggact agtgttacia tcagaaggag 12300

 ctgagttgtg taattttagc cattaatgcc caagagacta gaacttacac aaagctctaa 12360
 tatccattgt ctctgtctgt ggagtaatta tttcattgcc atgaattatc tgtctgtcat 12420
 atcctgcatt tttatacatg attcagttcc cttcagttca cacaatgact tgtctaat 12480

catctttcct gcaccccca tgttttcctc acttcaggat taagtgaagc cgtacttagg 12540
 cacaatattt cttatcttta aagaaaaatt ccatctttga gaggttgtat tgttcagtca 12600
 ctaggteatg tccaactctt tgtgacceca tgcactgcag catgccaggc tteccctgcc 12660
 ttcgctctct cctggagttt gctcagactc atgtagattg agtcgggatg ggtatccaac 12720

 tatctcatca actgttgtgc ccttctctc ctaccctcag tctttaccag catcagagtc 12780
 tttctcagat tcttcagggtt attatataac aactatcata aaaggagtat ctaaatggct 12840
 ggtgccatta tttcacatgt tattctctct ttaacttctt ccaatccca ttttatcct 12900
 atgggaactg ctttattgaa gatcaccaac aacttttatt ttactaatcg ttttgtttta 12960
 cccaacctct cagtgagtgat tatgaggtag agttgactat ttcttcattt tgaatatata 13020
 cgcttcattt catttgatat cctaaagctc ataagggtg gttttctct taactacta 13080
 gacacttctt tgaagtctct cttctggcat tttctcctt tccaaaattt taatggttgg 13140

 agtaccctag attttagcct taatttgttt gatgttgttc agttccattc tcagctcaga 13200
 gcttccaact gtatgtctcc aaacttactc gttttgtaaa ctccaaactc atgcactcaa 13260
 ctgcattctt gacctccaca ctgaattatc taattaatgt cctaaatctg gcatgaccaa 13320
 gcatacattt ttgtctgaat ccagtcacca acttgcctca aatttaatta aacgtaattc 13380
 agttacaaag gcagctgata ttgtatgcaa tagacctgaa tgggaacttc acaaaagaag 13440
 ttatcttaat tgtcaataaa aacatgaaaa atactctaca tcatcaatct tcagaaaaat 13500
 gcaaattaaa ggtgcctaat aatatcatga cacaaccgtc agaatgactg aatgaaaag 13560

 aattgtaata cagttcagtt cagttcagtt actcagtcgt ctccaactct ttgtgacccc 13620
 atgaactgca gcatgacaga ccttctgtc catcaccaac tcccagagtt tactcagact 13680
 atgtccattg agttgatgat gccatccaac catctcatcc tctgtctgcc ccttctctc 13740
 ctgcctcag tctttcccag catcagggtc tttccaatg agtcagctct tcgcatcagg 13800
 tggctaaagt attggagttt cagcttcaac atcagtcctt ctaattaaca cccaggactg 13860
 atctctttta ggatggacta gttggatctc cttgcagtcc aagggactct caagagtctt 13920
 ctccaacacc acagttcaaa agcatcaatt ccttggcact cagctttcct tatagtccat 13980

 gtctcacatc cacacatgac tattggaaaa accatagcct tgactagggtg gacctttgtt 14040
 gacaaagtaa tgtctctgct ttttaatatg ttgtctagat tggtcataac tttcttcca 14100
 agaagtaatt gtcttttaatt ttcattggctg cagtcacat ctgcagtgat tttggagccc 14160
 caaaatataa agtcagctgc tgtttccact gttgccccat ctacccatc tatttgccat 14220
 gaagtgatgg gactggatgc cactatctta gttttctgaa tgttgagctt taagccagcc 14280
 tttttactct cctctttcac tttcatcaag aggctcttta gttctcttc actttctgcc 14340

ataagggtgg tgtcatctgc atatctgagg ttattgatat ttctcttggc aatthtgatt 14400
 ccagcctgca cttcttccag cccagtgttt ctcatgatgt actctgcata taaattaat 14460
 aagcagagtg acaatataca gccttgacat actctttttc ctatttgaa ccagtctgtt 14520
 gttccatgtc cagttctaac tgttgtttcc tgacctgcat acaggtttct caagaggcaa 14580
 gtcaggtggg ctggtattct cacctgtttc agaattttcc acagtttatt gtgatccaca 14640
 cagtcaaagg ctttggcata gccataaag cagaaagaga tgtttttctg gaactctctt 14700
 acttttttga tgatccagtg gatgttgca atttgatctc tggttcctct gccttttcta 14760
 aaaccagctt taacatctgg aagttcatgg ttcacgtaat acaaatgta atacaaaatg 14820
 tctgcaaaaa caaaggaatg aaaagtaatg ctaaaaaatg ttaatattha cagaaattht 14880
 tatagtagta aagaattcac ctgcaatata ggagaaccgg gttagatccc tgggttgaa 14940
 gacctcctgg agaaggaat ggctaccaa tctagtattc ttgtctggag aaggcaagaa 15000
 tggacagaga agcccagcgg gctatggtcc atcgggtcac aaagagtcag aagctacctt 15060
 gcacacagca agcacggtgc gcgcgctgc acacacacac acacacacac acacagacac 15120
 acacacactc taaaacatth acccaagctt gtccaatgga aatcaaaaa gccagcaatt 15180
 taagatgaca tcaggtacca ctgtccaggt aagcctcaga acacaatgac cagtaagaag 15240
 caaagtgcca tatgagcaac tcgaatthtt gcaatgttac ctaagagctt ccatthttat 15300
 aatgcaaaag aatthcatat ggggaaatg tattagataa ccctgaatga ggagcaagat 15360
 atagtcaaag taagatgctc tagtactatt thttataagc atgatttgtt cagccaaagg 15420
 thttttccca tatggccaat gaactgaaat atgcagtcct gagatttgca tatatttcta 15480
 gctgaaacca agtaataat atcctcaaga aagaaatcaa tagaaaagt ggatgaagag 15540
 tacaataaag ggaccaaaaa tattcagaaa taagaactag aggagatatt gggaaatccc 15600
 tggtagtcc agtttaggat thtgtactth cactgcagtt ggcatggata taatccctca 15660
 ctggggaact aagatcccat aagctgtgtt ggattgcaa aaaaataaat attaagagat 15720
 atcattcata gaatthttta aagatthttt agagaagagg aaattaagga tgtgagaatt 15780
 tgtattactt thtcaagata ctaaagctat ttagagatag agctgttact aaaaacttca 15840
 gtttctctaaa aattthttga agcactgttt aataaattcc aaaatataga ggaaggaaaa 15900
 caaaaactg aggattcata taatgattca gatttagaaa caatataaca cagaattagt 15960
 gaattctgac aattthtttag gtaggagtag atagttcagc attactcgta tagatggagt 16020
 atthaatcct thcatgaga thtccaat ataataatth cgtatctatg tgaagtataa 16080

ctattaagat tactttataa agtaaatcaa gaaccagaga ataagaaaaa tgttttga 16140
 accagcagat actatgaaca cataaaactc agaaccctga ttcttaagac acacagctaa 16200
 tctgattat tcttcttta catgtgacca tagaacttca cacaagtca agatacattt 16260
 gttgagcaca tcagtatcag ttcagtcact cagtcatgtc cgaatctttg tgaccttg 16320
 gactgcagca cgccaggctt tctgtccac caccaacccc tggagcttac tcaactcat 16380
 gtccattgag tcagtgatcc catccaacca tctcatcctc tgtcatcctc ttctcctgcc 16440
 ttcaatcttt cccagacatt ggagtccttt ccaatgagtc agatcttcac attaggtggc 16500

 caaagtatag gagtttcagc ttcagcatca atccttcaa tgaatattcc ttgatgtacc 16560
 cctttcgag tttggaacca gtctgttgtt ccatgtccag ttctaactgc tgcttctgga 16620
 cctgtataca gatttctcag gaggcaggta aagtggctg gtattcccat ctcttgaaga 16680
 atttccaca gtttattgtg atccacacaa tcaaaggctt tagcgtagtc aataaagcag 16740
 atgttttct ggaactctcg tgctttttg atgatccaat ggatgttggc aattgatct 16800
 ctggttctc tgcttttct aaatccagct tgaacatctg gaagtcatg gtccacgtac 16860
 tgttgaagcc tggcttggag aattttgaga gttattttgc tagcatgtga gatgagtga 16920

 atcatgtggg tgtttgaaca tactttgtca ttgcttttct ttgggattgt ggcagtctg 16980
 tggccactgc tgagttttcc aaatttctg acatattgag tgcagcactt tcacagcatc 17040
 accttttaag atttgaata gctcaactgg aattccatca cctccactag ctttgttcat 17100
 agtgaggctt tctaaggccg tttgactttg cattccaggg tgtctggctc taggtgagtg 17160
 atccgttgac ctgcaggtcg agctcgaagc ggccgctcta gcctcgaggc tagaactagt 17220
 ggatctcgag ccccagctgg ttctttccgc ctccagaagcc atagagccca ccgcatcccc 17280
 agcatgctg ctattgtctt cccaatctc ccccttctg tctgccccca ccccacccc 17340

 cagaatagaa tgacacctac tcagacaatg cgatgcaatt tctcattttt attaggaaag 17400
 gacagtggga gtggcacctt ccagggtcaa ggaaggcacg ggggaggggc aaacaacaga 17460
 tggctggcaa ctagaaggca cagtcgaggc tgatcagcga gctctagatc atcgatgcat 17520
 ggggtcgtgc gctctttcg gtcgggcgct gcgggtcgtg gggcggcgt caggcaccgg 17580
 gcttgcgggt catgcaccag gtgcgcggtc cttcgggcac ctgacgtcg gcggtgacgg 17640
 tgaagccgag ccgctcgtag aaggggaggt tgcggggcgc ggaggtctcc aggaagcgg 17700
 gcaccccgcc gcgctcgcc gcctccactc cggggagcac gacggcgtg cccagacct 17760

 tgccctggtg gtcgggcgag acgccgacgg tggccaggaa ccacgaggc tccttgggcc 17820
 ggtgcggcgc caggaggcct tccatctgtt gctgcgcggc cagccgggaa ccgctcaact 17880
 cgccatgag cgggccgac tcggcgaaca ccgccccgc ttcgacgctc tccggcgtgg 17940

tccagaccgc caccgcggcg ccgtcgtccg cgacccacac cttgccgatg tgcagcccga 18000
 cgcgcgtgag gaagagtct tgcagctcgg tgacccgctc gatgtggcgg tccggatcga 18060
 cgggtggcgc cgtggcgggg tagtcggcga acgcggcggc gaggggtcgt acggccctgg 18120
 ggacgtcgtc gcgggtggcg aggcgcaccg tgggcttgta ctcggtcatg gtaagcttca 18180

 gctgctcgag atctagatgg atgcaggtcg aaaggcccgg agatgaggaa gaggagaaca 18240
 gcgcggcaga cgtgcgcttt tgaagcgtgc agaatgccgg gcctccggag gaccttcggg 18300
 cgcccgcgcc gccctgagc ccgccctga gcccgcccc ggacccacc cttcccagcc 18360
 tctgagccca gaaagcgaag gagcaaaact gctattggcc gctgccccaa aggcctacc 18420
 gcttccattg ctcagcgtg ctgtccatct gcacgagact agtgagacgt gctacttcca 18480
 tttgtcacgt cctgcacgac gcgagctcgc gggcgggggg gaacttctg actaggggag 18540
 gagiagaagg tggcgcgaag gggccaccaa agaacggagc cggttggcgc ctaccggtgg 18600

 atgtggaatg tgtgcgaggc cagaggccac ttgtgtagcg ccaagtgcc agcggggctg 18660
 ctaaagcga tgcctcagac tgccttggga aaagcgcctc ccctaccgg tagaatttcg 18720
 aggtcgaccg gccgcgaatt cttgaagacg aaaggcctc gtgatacgc tatttttata 18780
 ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt 18840
 gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag 18900
 acaataacc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca 18960
 tttcctgtc gcccttattc cttttttgc ggcattttgc cttctgttt ttgctcacc 19020

 agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 19080
 cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 19140
 aatgatgagc acttttaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 19200
 gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc 19260
 agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgcat 19320
 aaccatgagt gataaactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 19380
 gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 19440

 ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 19500
 aacaacgttgc gcaaaactat taactggcga actacttact ctgacttccc ggcaacaatt 19560
 aatagactgg atggaggcgg ataaagtgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 19620
 tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggctcgcg gtatcattgc 19680
 agcactgggg ccagatggta agccctccc tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 19740
 ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 19800

ttggttaactg tcagaccaag tttactcata tatacttttag attgatttaa aacttcattt 19860

 ttaattttaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 19920
 acgtgagttt tegtccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 19980
 agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 20040
 ggtggtttgt ttgccggtac aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 20100
 cagagcgagc ataccaaata ctgtccttct agttagccg tagttagcc accacttcaa 20160
 gaactctgta gcaccgcta catacctcgc tctgctaata ctgttaccag tggctgctgc 20220
 cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 20280

 gcagcggctg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 20340
 caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag 20400
 aaagcgggac aggiatccgg taagcggcag ggtcggaaaca ggagagcgca cgagggagct 20460
 tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttgccacc tctgacttga 20520
 gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 20580
 ggctttttta cggttcctgg ccttttctg gccttttct ggcttttgc tcacatgttc 20640
 tttctgctg tatccctga tctgtggat aaccgtatta ccgctttga gtgagctgat 20700

 accgctgcc gcagccaac gaccgagcgc agcagtcag tgagcgagga agcggagag 20760
 cgctgacttc cgcgtttcca gactttacga aacacggaaa ccgaagacca ttcattgtgt 20820
 tgctcaggtc gcagacgtt tgcagcagca gtcgcttcac gttcgtcgc gtatcggatga 20880
 ttcattctgc taaccagtaa ggcaaccccg ccagcctagc cgggtcctca acgacaggag 20940
 cacgatcatg cgcacccgtc agatccagac atgataagat acattgatga gtttggacia 21000
 accacaacta gaatgcagtg aaaaaatgc tttatttctg aaatttctga tgctattgct 21060
 ttatttctaa ccattataag ctgcaataaa caagttaaca acaacaattg cattcatttt 21120

 atgtttcagg ttcaggggga ggtgtgggag gttttttaa gcaagtaaaa cctctacaaa 21180
 tgtggtatgg ctgattatga tctctagca aggcactata catcaaatat tccttattaa 21240
 cccctttaca aattaaaag ctaaaggtac acaattttg agcatagtta ttaatagcag 21300
 aactctatg cctgtgtgga gtaagaaaa acagtatgtt atgattataa ctgttatgcc 21360
 tacttataaa ggttacagaa tatttttcca taattttctt gtatagcagt gcagcttttt 21420
 cctttgtggt gtaaatagca aagcaagcaa gagttctatt actaacaca gcgatgactca 21480
 aaaaacttag caattctgaa ggaaagtctt tgggtcttc tacctttctc ttctttttg 21540

gaggagtaga atgttagagag tcagcagtag cctcatcatc actagatggc atttcttctg 21600
 agcaaacacag gttttcctca ttaaaggcat tccaccactg ctccattca tcagttccat 21660
 aggttggaat ctaaaatata caaacaatta gaatcagtag tttaacacat tatacactta 21720
 aaaatattat attfacctta gagctttaaa tctctgtagg tagtttgcc aattatgtca 21780
 caccacagaa gtaaggttcc ttcacaaaga tccggaccaa agcggccatc gtgcctcccc 21840
 actcctgcag ttcgggggca tggatgcgag gatagccgct gctggtttcc tggatgccga 21900
 cggatttgca ctgccggtag aactccgca ggtcgtccag cctcaggcag cagctgaacc 21960

 aactcgcgag gggatcgagc ccggggtggg cgaagaactc cagcatgaga tccccgcgct 22020
 ggaggatcat ccagccggcg tcccggaaaa cgattccgaa gccaacctt tcatagaagg 22080
 cggcgggtgga atcgaaatct cgtgatggca ggttgggctg cgcttggctg gtcatttcga 22140
 accccagagt cccgctcaga agaactcgtc aagaaggcga tagaaggcga tgcgctgcga 22200
 atcgggagcg gcgataccgt aaagcacgag gaagcggta gccattcgc cgccaagctc 22260
 ttcagcaata tcacgggtag ccaacgctat gtctgatag cggtcgcca caccagccg 22320
 gccacagtcg atgaatccag aaaagcggcc attttccacc atgatattcg gcaagcaggc 22380

 atcgccatgg gtcacgacga gatcctcgc gtcgggcatg cgcgccttga gcctggcgaa 22440
 cagttcggct ggccgagacc cctgatgctc ttctccaga tcatcctgat cgacaagacc 22500
 ggcttccatc cgagtacgtg ctcgctcgtg gcgatgtttc gcttgggtgg cgaatgggca 22560
 ggtagccgga tcaagcgtat gcagccgctg cattgcatca gccatgatgg atactttctc 22620
 ggcaggagca aggtgagatg acaggagatc ctgccccggc acttcgcca atagcagcca 22680
 gtcccttccc gcttcagtga caacgtcag cacagctcgc caaggaacgc ccgtcgtggc 22740
 cagccacgat agcccgctg cctcgtcctg cagttcattc agggcaccgg acaggtcgg 22800

 cttgacaaaa agaaccgggc gccctcgcg tgacagccgg aacacggcgg catcagagca 22860
 gccgattgtc tgttggtccc agtcatagcc gaatagcctc tccaccaag cggccggaga 22920
 acctgcgtgc aatccatctt gttcaatcat gcgaaacgat cctcatcctg tctcttgatc 22980
 agatcttgat cccctgcgcc atcagatcct tggcggcaag aaagccatcc agtttacttt 23040
 gcagggttc ccaaccttac cagagggcgc cccagctggc aattccggtt cgcttgctgt 23100
 ccataaaacc gccagcteta gctatcgcca tgtaagccca ctgcaageta cctgctttct 23160
 ctttgcgctt gcgttttccc ttgtccagat agcccagtag ctgacattca tccggggtca 23220

 gcaccgtttc tgcggactgg ctttctactg gttccgcttc ctttagcagc ccttgcgccc 23280
 tgagtgttg cggcagctg aagctttttg caaaagccta ggcctccaaa aaagcctcct 23340
 cactacttct ggaatagctc agaggccgag gcggcctcgg cctctgcata aataaaaaaa 23400

attagtcagc catggggcgg agaatgggcg gaactgggcg gagttagggg cgggatgggc 23460
 ggagttaggg gcgggactat ggttgctgac taattgagat gcatgctttg catacttctg 23520
 cctgctgggg agcctgggga ctttccacac ctggttgctg actaattgag atgcatgctt 23580
 tgcatacttc tgcctgctgg ggagcctggg gactttccac accctaactg acacacattc 23640

 cacagccgga tctgcaggac ccaacgctgc ccgagatgcg ccgctgctgg ctgctggaga 23700
 tggcggacgc gatggatatg ttctgccaa ggttggtttg cgcattcaca gttctccgca 23760
 agaattgatt ggctccaatt cttggagtgg tgaatccgtt agcgaggtgc cgccggcttc 23820
 cattcaggtc gaggtggccc ggctccatgc acccgacgc aaccgggga ggcagacaag 23880
 gtatagggcg ggcctacaa tccatgcaa cccgttccat gtgctcgccg aggcggcata 23940
 aatcgccgtg acgatcagcg gtccaatgat cgaagttagg ctggtaagag ccgagcgcga 24000
 tccttgaagc tgtccctgat ggtcgtcatc tacctgcctg gacagcatgg cctgcaacgc 24060

 gggcatcccg atgccgccgg aagcgagaag aatcataatg ggggaaggcca tccagcctcg 24120
 cgtcgcgaac gccagcaaga cgtagcccag cgcgtcgcc gccatgccgg cgataatggc 24180
 ctgcttctcg ccgaaactt tgggtggcggg accagtgacg aaggcttgag cgagggcgtg 24240
 caagattccg aataccgcaa gcgacaggcc gatcatcgtc gcgctccagc gaaagcgtc 24300
 ctgcccgaat atgaccaga gcgctgccgg cacctgtcct acgagttgca tgataaagaa 24360
 gacagtcata agtgccgca cgatagtcat gccccgcgcc caccggaagg agctgactgg 24420
 gttgaaggct ctcaaggca tcggtcgagg aactttcggc ggctttgctg tgcgacaggc 24480

 tcacgtctaa aaggaaataa atcatgggtc ataaaaatta tcacgttctg ggcgcggcga 24540
 cggatgttct gtatgcgctg ttttccgttg gccgttgctg tctggtgacg tgccttctaa 24600
 atctgcacag ccgaattcgc cgagcttggg tttgctgaaa ccgacacaca gcaactgaat 24660
 accagaaaga aaatcacttt gcctttctga catcagaagg gcagaaattt gccgttgaac 24720
 acctggcaaa tacgcgtttt ggtgagcagc aatattgctc ttcgatgagc cttggcgttg 24780
 agattgatac ctctgctgca caaaaggcaa tcgaccgagc tggaccagcg cattcgtgac 24840
 accgtctcct tcgaacttat tcgcaatgga gtgtcattca tcaaggacng cctgatgca 24900

 aatggtgcta tccacgcagc ggcaatcga aaccctcagc cggtgaccaa tatctacaac 24960
 atcagccttg gtatcctcgc tgatgagcca ggcgagaaca aggtaacctg cagtgccgat 25020
 aagttcaaag ttaaacctgg tgttgatacc aacattgaaa cgttgatcga aaacgcgctg 25080
 aaaaacgctg ctgaatgtgc ggcgctggat gtcacaaagc aatggcagc agacaagaaa 25140
 gcgatggatg aactggcttc ctatgtccgc acggccatca tgatggaatg tttccccgtt 25200
 ggtgttatct ggcagcagtg ccgtcgatag tatgcaattg ataattatta tcatttgcgg 25260

gtcctttccg gcgatccgcc ttgttacggg gcggcgacct cgcgggtttt cgctatttat 25320

gaaaaatttc cggtttaagg cgtttccggt cttcttcgtc ataactaat gtttttattt 25380

aaaataacct ctgaaaagaa aggaaacgac aggtgctgaa agcgagcttt ttggcctctg 25440

tcgtttcctt tctctgtttt tgtccgtgga atgaacaatg gaagtcaaca aaaagcagac 25500

gtatctagac acgictgaag ctagcttcga ggaactttcg gcggctttgc tgtgcgacag 25560

gctcacgtct aaaaggaat aatcatggg tcataaaaat taccacgttg tcggcgcggc 25620

gacggatggt ctgtatgcgc tgtttccggt tggccgttgc tgtctggtga tctgccttct 25680

aaatctgcac agccgaatg cgcgagcttg gttttgctga aaccgacaca cagcaactga 25740

ataccagaaa gaaaatcact ttgcctttct gacatcagaa gggcagaaat ttgccgttga 25800

acacctggtc aatacgcggt ttggtgagca gcaatattgc gcttcgatga gccttggcgt 25860

tgagattgat acctctgctg cacaaaaggc aatcgaccga gctggaccag cgcattcgtg 25920

acaccgtctc cttcgaactt attcgaatg gagtgcatt catcaaggac ngcctgatcg 25980

caaatggtgc tatccacgca gcggcaatcg aaaaccctca gccggtgacc aatatctaca 26040

acatcagcct tggtatcctg cgtgatgagc cagcgcagaa caaggtaacc gtcagtgccg 26100

ataagttcaa agttaaacct ggtgttgata ccaacattga aacgttgatc gaaaacgcgc 26160

tgaaaaacgc tgctgaatgt gcggcgctgg atgtcacaaa gcaaatggca gcagacaaga 26220

aagcgatgga tgaactggct tcctatgtcc gcacggccat catgatggaa tgtttccccc 26280

gtggtgttat ctggcagcag tgccgtcgat agtatgcaat tgataattat tatcatttgc 26340

gggtcctttc cggcgatccg ccttgttacg gggcggcgac ctcgcgggtt ttcgctattt 26400

atgaaaattt tccggtttaa ggcgtttccg ttcttcttcg tcataactta atgtttttat 26460

ttaaaatacc ctctgaaaag aaaggaaacg acaggtgctg aaagcgagct ttttggcctc 26520

tgtcgtttcc tttctctgtt tttgtccgtg gaatgaacaa tgggaagtcaa caaaaagcag 26580

agcttatcga tgataagcgg tcaaacatga gaattcgtcg g 26621