

OZET**RİZOMANYAYA KARŞI DİRENÇ GENİ**

- 5 Mevcut buluş yoluyla, ilgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkide, özellikle de Beta cinsi bir bitkide bir patojene karşı, özellikle “Şeker Pancarı Nekrotik Sarı Damar Virüsü”ne karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir polipeptidi kodlayan yeni bir nükleik asit molekülü, ayrıca Beta maritima menşeli RZ-3-genini kodlayan bir
- 10 tercihli nükleik asit molekülü, onun türevleri ve homologları kullanıma sunulmaktadır. Buluşun diğer özellikleri, vektörleri, transgenik bitki hücrelerini, transgenik bitkileri, onların üretimi için yöntemleri ve direnç-kazandırıcı bir nükleik asit molekülünün tanımlanmasına yönelik yöntemleri içermektedir.

İSTEMLER

1. İlgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkide bir patojene karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleik asit molekülü olup, **karakterize edici özelliği**, nükleik asit molekülünün aşağıdakiler arasından seçilen bir nükleotid sekansını içermesidir:
- 5 a) SEK. KİM. NO: 2 veya SEK. KİM. NO: 3'e uygun bir aminoasit sekansına sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleotid sekansı,
- 10 b) SEK. KİM. NO: 1'e uygun DNA-sekansının kodlayıcı sekansını içeren bir nükleotid sekansı,
- c) a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir aminoasit sekansının bir aminoasitinin süstitüsüyonu, delesyonu ve/veya adisyonu yoluyla, a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı
- 15 tarafından kodlanan bir polipeptidden türetilen bir polipeptidi kodlayan bir nükleotid sekansı,
- d) a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir aminoasit sekansı ile en az % 80 özdeş olan bir aminoasit sekansına sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleotid sekansı veya
- 20 e) en azından SEK. KİM. NO: 2'nin 168-227 aminoasit konumlarını ve en azından SEK. KİM. NO: 2'nin 591-613 aminoasit konumlarını ve en azından SEK. KİM. NO: 2'nin 1013-1072 aminoasit konumlarını veya en azından SEK. KİM. NO: 3'ün 182-241 aminoasit konumlarını, en azından SEK. KİM. NO: 3'ün 605-627 aminoasit
- 25 konumlarını ve en azından SEK. KİM. NO: 3'ün 1027-1086 aminoasit konumlarını kodlayan bir nükleotid sekansı.

2. İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünü içeren bir vektördür.

3. İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünü veya İstem 2'ye uygun vektörü içeren bir prokaryot hücre veya maya hücresidir.

4. İlgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkide bir patojene karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip olan ve İstem 1'e uygun nükleik asit molekülü tarafından kodlanan bir polipeptiddir.

5. Transgen olarak İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünü veya İstem 2'ye uygun vektörü içeren bir transgenik bitki hücresidir.

10

6. İstem 5'e uygun bir bitki hücrelerini içeren bir transgenik bitki veya onun bir kısmıdır.

7. İstem 6'ya uygun bitkinin tohumu olup, buradaki tohum transgen olarak İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünü içerir.

15

8. Bir transgenik bitki hücrelerini üretmek için yöntem olup, **karakterize edici özelliği**, bu yöntemin, İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünün veya İstem 2'ye uygun vektörün, bitki hücrelerine entegre edilmesi adımını içermesidir.

20

9. Bir transgenik bitkiyi üretmek için yöntem olup, **karakterize edici özelliği**, bu yöntemin aşağıdaki adımları içermesidir:

25 a) İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünün veya İstem 2'ye uygun vektörün bir bitki hücrelerine entegre edilmesi ve

b) a) adımıyla elde edilen transgenik bitki hücrelerinden transgenik bitkinin yeniden üretilmesi.

10. İlgili proteinin eksprese edildiği Beta cinsi bir bitkide BNYVV patojenine karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir proteini kodlayan bir nükleik asit molekülünü tanımlamaya yönelik bir yöntem olup, **karakterize edici özelliği**, bu yöntemin aşağıdaki adımları içermesidir:

- i. İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında bir insersiyonun bulunmadığının tespit edilmesi veya
- ii. İstem 1'e uygun nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun en az bir polimorfizmin, polimorfizmi tanıyan moleküler markerler kullanılarak tespit edilmesi.

11. İstem 1'e uygun nükleik asit molekülüne sahip bir bitki hücrelerini içeren bir bitki veya onun bir kısmı olup, buradaki bitki veya bitki kısmı Beta cinsine ve Beta vulgaris ssp. Vulgaris alt türüne mensuptur ve burada bitkinin kazanılması yalnızca temelde biyolojik bir yöntemle gerçekleşmemiştir..

12. BNYVV-dirençli bitkilerin seleksiyonu için, Şekil 1, 2 veya 3'e uygun bir polimorfizmi tespit eden bir moleküler markerdir.

13. İstem 12'ye uygun bir moleküler markerin BNYVV-dirençli bitkilerin seleksiyonu için kullanımı olup,

25

- i) Şekil 1, 2 veya 3'e uygun bir polimorfizmin tespit edilmesini içerir veya

ii) İstem 1'e uygun bir nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında bir insersiyonun varlığının veya yokluğunun tespit edilmesini içerir.

- 5 **14.** İstem 1'e uygun bir nükleik asit molekülüne sıkıca bağlanmış bir moleküler markerin, BNYVV'ye karşı direnç taşıyan bir bitkinin seleksiyonuna yönelik bir yöntemde SEK. KİM. NO: 4'e uygun bir DNA sekansı üzerinde veya SEK. KİM. NO: 5'e uygun bir DNA sekansı üzerinde kullanılmalıdır.

25033

TARİFNAME

RİZOMANYAYA KARŞI DİRENC GENİ

5

Buluşun Alanı

Mevcut buluş, bir patojene karşı, özellikle bir bitkide ve bilhassa polipeptidin eksprese edildiği beta cinsi bir bitkide "Şeker Pancarı
10 Nekrotik Sarı Damar Virüsü"ne karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleik asit molekülüyle ilgilidir. Buluş, ayrıca, bir bitkide bir patojene karşı direnç, özellikle de polipeptidin eksprese edildiği beta cinsi bir bitkide BNYVV'ye karşı direnç kazandırma kabiliyetine sahip olan ve buluşa
15 uygun nükleik asit molekülü tarafından kodlanan bir polipeptidle ilgilidir. Buluş, ayrıca, nükleik asit molekülünü veya onun parçalarını içeren bir transgenik bitkiyle, bitki hücresiyle, bitki dokusuyla, bitki kısmıyla veya bir bitki tohumuyla, bunun yanında böyle bir transgenik bitkiyi veya bitki hücresini üretmek için bir yöntemle ilgilidir. Buluş,
20 bunlara ilaveten, direnç kazandıran nükleik asit molekülünü teşhis etmek için yöntemleri ve ayrıca direnç-kazandıran nükleik asit molekülünü içeren bitkileri veya bitki hücrelerini seçmek için yöntemleri de kapsar.

25 **Buluş hakkında ön-bilgiler**

Rizomanya, % 50 ve üzerinde gelir kaybına neden olabilmesi bakımından dünya çapında ekonomik olarak en ciddi şeker pancarı hastalığıdır. "Sakallı kök" olarak da adlandırılan hastalığa "Şeker Pancarı Nekrotik Sarı Damar Virüsü" (BNYVV) neden olur ve hastalık toprakta bulunan *Polymyxa betae* protozoaları tarafından bulaştırılır. Bir BNYVV-enfeksiyonu ince köklerde ve yan köklerde bir proliferasyon artışıyla ve şeker içeriği düşerek aşırı ufalmış bir kök gövdesinin oluşumuyla tezahür eder. Enfekte bitkiler daha az su absorpsiyonu gösterirler ve dolayısıyla kuruluk stresine karşı daha hassas hale gelirler. Enfeksiyon bitkinin tamamına yayıldığında yaprak damarlarında sararma, nekrotik lezyonlar ve yapraklar üzerinde sarı lekeler meydana gelir. Diğer viral hastalıklarda olduğu gibi hastalıkla küratif mücadele olanakları mevcut olmadığından dolayı, hastalığın hasarı sadece dirençli türlerin yetiştirilmesiyle azaltılabilir. Şu anda rizomanyaya karşı esas olarak üç ana gen incelenmektedir: RZ-1 ("Holly" olarak da adlandırılır), RZ-2 ve RZ-3. Bunlara ek olarak, literatürde daha az önemli rizomanya direnç genleri tarif edilmiştir. Bu noktada RZ-1 direnç geni halihazırda birçok ıslah hattına (tohum ebeveyni ve/veya tozlayıcı ebeveyni bileşenleri) dâhil edilmiştir. Ancak kuvvetli enfekte bölgelerde veya farklı BNYVV-patotipli bölgelerde (örn. Sohi & Maleki, 2004), RZ-1'in aracılık ettiği direncin yeterli olmadığı görülmüştür. Bundan dolayı bir süredir RZ-1'in örneğin RZ-2 veya RZ-3 ile kombine edilmesi önerilegelmektedir. RZ-2 ve RZ-3 *Beta vulgaris* alt türü *maritima*-kaynaklarından (WB42, WB41) türetilir ve genetik olarak şeker pancarı genomunda kromozom 3 üzerindeki aynı bölgeye haritalanırken, RZ-1, aynı şekilde kromozom 3 üzerinde, fakat RZ-2 ve RZ-3'ün güneyine haritalanır. Scholten ve arkadaşları (1999) RZ-

ana genleri RZ-1 ve RZ-2 arasında 20-25 cM'lik bir mesafe tespit etmiştir. Gidner ve arkadaşları. (2005) RZ-1 ve RZ-2 arasında 5 cM'lik daha küçük bir mesafe bulmuşlardır, fakat RZ-2 ve RZ-3'ün aynı lokus üzerinde haritalandıkları ihtimalini dışlamamaktadırlar.

5 Schmidlin ve arkadaşları (2008) enfekte şeker pancarlarında ekspresyon analizi yoluyla farklı indüklenmiş genler tanımlamışlardır, fakat bunların RZ-2 veya RZ-3'e karşılık gelmedikleri görülmüştür. Larson ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında, şeker pancarında MALDI-TOF-MS yöntemiyle bazı BNYVV-indüklü proteinler teşhis

10 edilmiş, ancak bilim insanlarının RZ-1, RZ-2 veya RZ-3 tarafından kodlanan proteinleri tanımlamaları mümkün olmamıştır. Üstüne üstlük, özellikle bu direnç geni etrafındaki sekans bölgesi tekrarlı olup, bu durum diyagnostik markerlerin geliştirilmesini özellikle güçleştirmektedir. Dolayısıyla bugüne değin sözü edilen rizomanya-

15 direnç genleri için yüksek çözünürlüklü marker haritaları veya doğrulanmış aday genler genel kullanıma açık olarak temin edilebilmiş değildir. Dahası, bu RZ direnç genlerinin işlevsel arkaplanı, yani genetik yapısı da bugüne değin tamamen karanlıkta kalmıştır.

20

Rizomanyaya karşı, direnç-kırıcı BNYVV-izolatlarından kaynaklanan riski önlemeye yönelik sürdürülebilir bir yetiştiricilik için, sürekli yeni direnç genlerinin tanımlanması ve bunların şeker pancarı gibi kültür bitkilerinin gen havuzuna entegre edilmesi zorunludur.

25

Buluşun özeti

Mevcut buluş tekniğin yukarıda tarif edilen son durumu temelinde geliştirilmiş olup, burada mevcut buluşun amacı, bir bitkide rizomanyaya karşı direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir nükleik asit molekülünün ve/veya bir polipeptidin temin edilmesidir. Buna ilaveten, buluşun bir diğer konusu, bir transgenik rizomanya-dirençli bitki ve bunun yayında bunu üretmeye yönelik bir yöntem temin etmektir. Mevcut buluşun bir başka konusu, rizomanyaya karşı verimli bir yetiştiriciliğe ve yeni dirençli bitki hatlarının geliştirilmesine olanak veren moleküler markerlerden yararlanmaya ve onları geliştirmeye yönelik yöntemlerini temin etmektir.

Mevcut buluşun konulan hedeflere ulaştıran yapıları, Beta vulgaris subsp. maritima donöründen kaynaklanan ve ilgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkideki bir patojene karşı direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir polipeptid veya protein için kodlayan bir genin genetik olarak detaylı haritalanmasına, tanımlanmasına, izole edilmesine ve karakterizasyonuna dayanır.

İlk olarak bu başvuru kullanılan bazı kavramlar aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmıştır: Bir nükleik asit sekansının uzunluğu bağlamında "aşağı yukarı" ifadesi, +/- 200 baz çifti, tercihen +/- 100 baz çifti ve özellikle tercihen +/- 50 baz çifti ölçüsünde bir sapma anlamına gelir.

"Beta cinsi bir bitki" tilkikuyruğu (Amaranthaceae) familyasına mensup bir bitkidir. Bu bitkilerin kapsamına, Beta macrocarpa, Beta vulgaris, Beta lomatogona, Beta macrorhiza, Beta corolliflora, Beta

trigyna ve Beta nana türü bitkiler girer. Beta vulgaris türü bir bitki özellikle Beta vulgaris subsp. maritima (bakınız Mangold) veya Beta vulgaris subsp. Vulgaris alt-türlerinden bir bitkidir. Bunların kapsamına örneğin Beta vulgaris subsp. vulgaris var. altissima (dar anlamda şeker pancarı), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. vulgaris (Mangold), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. Conditiva (kırmızıpancar/pancarkökü), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. crassa/alba (yem pancarı) kökü), Beta vulgaris ssp. vulgaris var. crassa/alba (yem pancarı) çeşitleri girer.

10

"Hibritleştirme" veya "hibridizasyon" terimleriyle kastedilen, tek-zincirli bir nükleik asit molekülünün büyük ölçüde tamamlayıcı bir nükleik asit zincirine bağlandığı, yani onunla baz çifti oluşturduğu bir işlemdir. Standart hibridizasyon yöntemleri örneğin Sambrook ve arkadaşları 2001 çalışmasında tarif edilmiştir. Tercihen bunlarla kastedilen, nükleik asit molekülünün bazlarının en az % 60'ının, daha tercihen en az % 65, % 70, % 75, % 80 veya % 85'inin, özellikle tercihen % 90, % 91, % 92, % 93, % 94, % 95, % 96, % 97, % 98'nin büyük ölçüde tamamlayıcı nükleik asit zincirinin nükleik asit zinciriyle bir baz çifti oluşturmasıdır. Bu şekilde bir bağlanmanın olasılığı hibritleşme şartlarının sıklığına bağlıdır. "Sıklık" terimi hibridizasyon şartlarına atıf yapar. Buna göre baz çiftleşmesi zor ise yüksek sıklık, baz çiftleşmesi kolay ise düşük sıklık söz konusudur. Hibridizasyon şartlarının sıklığı örneğin tuz konsantrasyonuna veya iyon kuvvetine ve sıcaklığa bağlıdır. Genel olarak, sıcaklık yükseltilecek ve/veya tuz içeriği düşürülerek sıklık artırılabilir. "Sıkı hibridizasyon şartlarından", hibritleşmenin ağırlıklı olarak sadece homolog nükleik asit molekülleri arasında gerçekleştiği şartlar

25

anlaşılmalıdır. Bu durumda "hibridizasyon şartları" terimi, sadece nükleik asitlerin fiilen bağlanması sırasında hakim olan şartları değil, fakat aynı zamanda müteakip yıkama adımlarında hakim olan şartları da kapsar. Sıkı hibridizasyon şartları, örneğin, sadece ağırlıklı olarak en az % 70, tercihen en az % 75, en az % 80, en az % 85, en az % 90 veya en az % 95 sekans özdeşliği taşıyan nükleik asit moleküllerinin hibritleştiği şartlardır. Sıkı hibridizasyon şartları, örneğin şunları içerir: 65 °C'de 4 x SSC içinde hibritleşme ve ardından toplam olarak aşağı yukarı 1 saat boyunca 65 °C'de 0,1 x SSC içinde birden çok defa yıkama. Burada kullanılan "sıkı hibridizasyon şartları" terimi aynı zamanda şu anlama da gelebilir: 68 °C'de 0,25 M sodyum fosfat, pH 7.2, % 7 SDS, 1 mM EDTA ve % 1 BSA içinde 16 saat boyunca hibritleşme ve ardından 68 °C'de 2 x SSC ve % 0,1 SDS ile iki defa yıkama. Tercihen hibridizasyon sıkı şartlar altında gerçekleştirilir.

"İzole edilmiş nükleik asit molekülü" ile kastedilen, doğal veya orijinal çevresinden koparılmış bir nükleik asit molekülüdür. Terim aynı zamanda sentetik olarak üretilmiş bir nükleik asit molekülünü de kapsar. "İzole edilmiş polipeptid" ile kastedilen, doğal veya orijinal çevresinden koparılmış bir polipeptiddir. Terim aynı zamanda sentetik olarak üretilmiş bir polipeptidi de kapsar.

Bir "moleküler marker" bir bitkisel popülasyon içinde polimorf olan bir nükleik asittir. Dolayısıyla böyle bir marker, çeşitli alel durumları (alelleri) teşhis etme ve ayırt etme kabiliyetine sahiptir. Bunun için, örneğin RFLP, AFLP, SNP, SSR veya KASP gibi bilinen yöntemlerden yararlanır. "Moleküler marker" terimi, aynı zamanda, genomik sekansları, örneğin prob veya primer olarak kullanılan

nükleik asitleri tamamlayan veya en azından olabildiğince geniş ölçüde tamamlayan veya onlara homolog olan nükleotid sekanslarına atıf yapar. Genetik polimorfizmleri tamamlayan markerler, kullanımı iyice yerleşmiş yöntemler kullanılarak teşhis edilebilirler. Bunlar, örn.

5 PCR-bazlı bir sekans-spesifik amplifikasyon, 'Restriksiyon Fragmanı Uzunluk Polimorfizmleri' (RFLP) deteksiyonu, 'Alel Spesifik Hibridizasyon' (ASH) yoluyla polinükleotid-polimorfizmleri deteksiyonu, bitki genomunda amplifiye değişken sekansların deteksiyonu, 'Kendine Yeterli Sekans Replikasyonu' deteksiyonu,

10 'Basit Sekans Tekrarları' (SSRler) deteksiyonu, 'Tek Nükleotid Polimorfizmleri' (SNPler) deteksiyonu veya 'Amplifiye Fragman Uzunluk Polimorfizmleri' (AFLPler) deteksiyonu olabilir. Bunlara ek olarak 'Ekspres Sekans Etiketleri'nin (ESTler) ve EST-sekanslarından türetilmiş SSR-markerlerinin ve 'Rasgele Amplifiye Edilmiş

15 Polimorfik DNA'nın (RAPD) deteksiyonuna yönelik yöntemler de bilinmektedir.

Bir "promotör", tipik olarak bir kodlayıcı bölgenin yukarı akışında bulunan, RNA-polimeraz için bağlanma yerlerini içeren ve DNA

20 transkripsiyonunu başlatan, translate edilmemiş bir regülatör DNA sekansı anlamına gelir.

Bir "patojen", bir bitkiyle girdiği etkileşimler sonucunda o bitkinin bir veya birden çok organında hastalık semptomlarına neden olan bir

25 organizma anlamına gelir. Bu patojenlerin kapsamına örneğin hayvansal, mantarsı, bakteriyel veya viral organizmalar veya oomycetler girer.

Bir "patojen enfeksiyonu" ile kastedilen, bir patojenin bir bitkisel konakçı dokuya entegre olduğu en erken zaman noktasıdır. Örneğin BNYW viral patojeni söz konusu olduğunda, bu, Polymyxa betae protozoaları tarafından bulaştırılır. Polymyxa, toprakta
 5 onyıllarca hayatta kalabilen sporlar oluşturur. Bu sporların içinde virüs de hayatta kalır. Bu kalıcı sporlar mobil zoosporlar oluşturacak şekilde geliştiğinde, virüs bunlar yoluyla bitkisel konakçı dokunun hücrelerine intikal edebilir ve orada konakçıya entegre olabilir (Esser 2000).

10

Bitkisel "organlar" örneğin yaprakları, filiz eksenini, sapı, kökler, hipokotili, besler yumruları, meristemleri, embriyoları, anterleri, ovülleri veya meyveleri tanımlar. Bitkisel "kısımlar", birden çok organın, örn. bir çiçek ve bir tohumun bir bileşimini veya bir organın
 15 bir kısmını, örn. filizden alınan bir çapraz kesiti tanımlar. Bitkisel "dokular" örneğin kallus dokusu, depolama dokusu, merismatik doku, yaprak dokusu, filiz dokusu, kök dokusu, bitki tümörü dokusu veya üreme dokusudur. Bitkisel "hücrelerle" kastedilen, örneğin, bir hücre duvarına sahip izole hücreler veya onların agregatları veya
 20 protoplastlarıdır.

"Direnç" terimi geniş manada anlaşılmalıdır ve hastalık gelişiminin geciktirilmesinden tamamen önlenmesine kadar uzanan bir koruma aralığını kapsar. Ciddi bir patojen örneği Şeker Pancarı Nekrotik Sarı
 25 Damar Virüsü'dür (BNYVV). Tercihen buluş kapsamındaki bir dirençli bitki hücresi veya buluşun bir dirençli bitkisi BNYVV'ye karşı dirençli hale gelir. Bir patojene karşı direnç, bu patojenin neden

olduğu bir hastalığa karşı dirençle, rneđin BNYVV'ye karşı direnç Rizomanya'ya karşı bir dirençle eşanlamlıdır.

"Transgenik bitki" terimi, genomuna en az bir nükleik asit entegre edilmiş olan bir bitkiyi tanımlar. Burada söz konusu olan bir heterolog nükleik asit olabilir. Tercihen nükleik asit kararlı entegre edilmiştir ve bu, entegre edilen nükleik asitin bitkide varlığını stabil olarak sürdürdüğü, eksprese edilebildiği ve hatta kalıtım yoluyla stabil olarak altsoylara aktarılabildiği anlamına gelir.

10

Mevcut başvuru, ilgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkide bir patojene karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleik asit molekülünü açıklamaktadır. Nükleik asit molekülü aşağıdakiler arasından seçilen bir nükleotid sekansını içerir:

- 15 a) SEK. KİM. NO: 2 veya SEK. KİM. NO: 3'e uygun bir aminoasit sekansına sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleotid sekansı,
- b) SEK. KİM. NO: 1'e uygun DNA-sekansının kodlayıcı sekansını içeren bir nükleotid sekansı,
- c) Sıkı şartlar altında a) veya b)'ye uygun bir nükleotid sekansının tamamlayıcı sekansıyla hibritleşen bir nükleotid sekansı,
- 20 d) a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir aminoasit sekansının bir veya birden çok aminoasitinin sübstitüsyonu, delesyonu ve/veya adisyonu yoluyla, a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir polipeptidden türetilen bir polipeptidi
- 25 kodlayan bir nükleotid sekansı,
- e) a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir aminoasit sekansı ile en az % 60 özdeş olan bir aminoasit sekansına sahip bir polipeptidi kodlayan bir nükleotid sekansı veya

- f) SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 168-227'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 182-241'e uygun en az bir nükleotid-bağlayıcı domaini (NBS veya NB-ARC), SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 591-613'e uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 605-627'ye uygun en az bir lösince-zengin domaini (LRR) ve/veya SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 1013-1072'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 1027-1086'ya uygun en az bir iç tekrarlayan domaini (IR) kodlayan bir nükleotid sekansı.
- 10 Nükleik asit molekülü bir izole nükleik asit molekülü olabilir. Bu tercihen DNA ve özellikle tercihen cDNA'dır (kodlayıcı DNA). Tercihen, buluşa uygun nükleik asit molekülü tarafından kodlanan polipeptid, Rizomanya adlı bitki hastalığına neden olan viral patojen "Şeker Pancarı Nekrotik Sarı Damar Virüsü"ne (BNYVV) karşı direnç
- 15 kazandırır. Buluşa uygun nükleik asit molekülü tarafından kodlanan polipeptid, ayrıca, özellikle Beta cinsi bir bitkide bir patojene karşı direnç kazandırır. Buradaki bitki tercihen Beta vulgaris türünden bir bitki, özellikle tercihen Beta vulgaris subsp. maritima veya Beta vulgaris subsp. vulgaris alt-türünden bir bitkidir; bunların kapsamına
- 20 örneğin şeker pancarı, kırmızı pancar, yem pancarı, pazı ve yaban pancarı kültür tipleri girer.

Buluşa uygun nükleik asit molekülünün bir yapısında, nükleik asit molekülü a)'ya uygun nükleotid sekansını içerir. Kodlanan polipeptidin SEK. KİM. NO: 2'ye uygun ve/veya Kodlanan polipeptidin SEK. KİM. NO: 3'e uygun aminoasit sekansı RZ-3-geninin direnç proteinini oluşturur. Burada söz konusu olan, belirli yapı motifleriyle karakterize olan NBS-LRR tipi bir direnç

25

genidir/proteinidir. Bu gibi direnç proteinlerinin bitkilerdeki genel yapısı halihazırda etraflıca araştırılmıştır (Martin et al. 2003). Ancak, bilhassa, çoğunlukla bilinmeyen patojen efektörler için potansiyel tanıma domainleri olarak kabul edilen LRR-domainlerinin yapısal oluşum prensibi önceden kestirilemez. Bununla bağlantılı olarak, BNYVV-direnci kazandıran bir genin veya proteinin bilinen yapısal motifler temelinde tanımlanması mümkün değildir. RZ-3-direnç geninin tanımlanması, RZ-3-direnç geninin ilk başta bulunmasının tahmin edildiği hedef bölgenin kapsamlı olarak genetik haritalanmasını ve detaylı-haritalanmasını gerektiren bir harita-bazlı klonlanlama prosesi çerçevesinde vuku bulmuştur. Geliştirme çalışmaları ilerleyen bölümlerde daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Tanımlanan direnç proteini NBS-LRR tipine mensuptur ve SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 168-227'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 182-241'e uygun en az bir nükleotid-bağlayıcı domaine (NBS veya NB-ARC (nucleotide-binding adaptor shared by APAF-1, R proteins, and CED-4) olarak da bilinir), SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 591-613'e uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 605-627'ye uygun en az bir lösince-zengin domaine (LRR) ve SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 1013-1072'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 1027-1086'ya uygun en az bir iç tekrarlayan domaine (IR; Internal Repeat-Domain) sahiptir. NBS-domaini SEK. KİM. NO: 1'in 2019-2882 nükleotidleri tarafından, LRR-domaini SEK. KİM. NO: 1'in 3288-3356 nükleotidleri tarafından ve IR-domaini SEK. KİM. NO: 1'in 4554-4871 nükleotidleri tarafından kodlanır. NB-ARC-domaini bir merkezi nükleotid-bağlayıcı domainidir ve muhtemelen bir

direnç-proteininin aktivitesini regüle ettiği tahmin edilen bir işlevsel ATPaz-domainidir. NB-ARC-domaini üç alt-domainden oluşur: NB, ARC1 ve ARC2. NB-ARC-domaininin karakteristik motifleri, muhtemelen hipersensitiviteden sorumlu olan APAF-1 (apoptotic proteaseactivating factor-1), hhGRExE, Walker-A veya P-lupu, Walker-B, GxP, RNBS-A ilâ D ve MHD'dir (Ooijen ve arkadaşları, 2008). Anılan motiflerin bazıları önceden tanımlanabilmiştir. Buluşa uygun nükleik asit molekülünün bir başka yapısında, nükleik asit molekülü b)'ye uygun nükleotid sekansını içerir. Nükleotid sekansı, SEK. KİM. NO: 2 ve 3'e uygun aminoasit sekanslarını kodlayan SEK. KİM. NO: 1'e uygun DNA-sekansının kodlayıcı sekanslarını içerir.

Buluşa uygun nükleik asit molekülünün bir başka yapısında, nükleik asit molekülü d)'ye uygun nükleotid sekansını içerir. Bu nükleotid sekansı, polipeptidin a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir türevini oluşturur. Polipeptidin bir türevi, bir veya birden çok aminoasitin süstitüsyonunu, delesyonunu veya adisyonunu içeren bir türetilmiş aminoasit sekansını temsil eder ve burada kodlanan polipeptidin/proteinin işlevselliği korunur. Bir aminoasitin, aynı veya eşdeğer veya benzer kimyasal-fiziksel özelliklere sahip başka bir aminoasitle süstitüsyonu durumunda bir "konservatif değişimden" veya "yarı-konservatif değişimden" bahsedilir. Bir aminoasitin fiziko-kimyasal özelliklerine örnek olarak aminoasitin hidrofobikliği veya yükü verilebilir. Alanın uzmanı, hangi aminoasit süstitüsyonlarının bir konservatif ve yarı-konservatif değişim oluşturduğunu bilir. Buna ilaveten, genel uzmanlık bilgisi, alanın uzmanına hangi aminoasit delesyonlarının ve adisyonlarının RZ-3 direnç geninin işlevselliği için zararsız olduğunu ve bunların hangi

konumlarda mümkün olduğunu tanıma, tanımlama ve teşhis etme olanağı verir. Alanın uzmanı, mevcut NBS-LRR-proteini söz konusu olduğunda aminoasit sekansının modifikasyonları (bir veya birden çok aminoasitin süstitüsyonları, delesyonları veya adisyonları) için

5 özellikle yukarıda tanımlanan korunmuş domainlerin işlevselliğinin korunması gerektiğini ve dolayısıyla bu domainlerde yukarıdaki tipte modifikasyonların ancak sınırlı ölçüde mümkün olduğunu bilir. Hal bu iken, mevcut yapının nükleotid sekansı, nükleotid sekansının a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı ile en az % 80, % 85, % 90, % 92,

10 % 94, % 96, % 97, % 98, % 99 oranında homolog veya özdeş olması durumunda bir türevi veya bir türetilmiş aminoasit sekansını kodlar. Tercihen, bir türevi veya bir türetilmiş aminoasit sekansını kodlayan bu gibi nükleotid sekansları, tüm uzunluğunca veya en azından kısmen SEK. KİM. NO: 1'e veya burada açıklanan bir başka sekansa uygun

15 olan bir başlangıç nükleotid sekansından doğrudan veya dolaylı olarak (örneğin amplifikasyon veya replikasyon adımları yoluyla) üretilebilirler.

Buluşa uygun nükleik asit molekülünün bir başka yapısında, nükleik asit molekülü e)'ye uygun nükleotid sekansını içerir. Bu nükleotid

20 sekansı, a) veya b)'ye uygun nükleotid sekansı tarafından kodlanan bir aminoasit sekansına en az % 80, % 85, % 90, % 92, % 94, % 96, % 97, % 98, % 99 oranında özdeş olan bir aminoasit sekansına sahip bir polipeptidi kodlar.

25

Buluşa uygun nükleik asit molekülünün bir başka yapısında, nükleik asit molekülü f)'ye uygun nükleotid sekansını içerir. Nükleotid sekansı, SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 168-227'ye

uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 182-241'e uygun en az bir nükleotid-bağlayıcı domaini (NBS), SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 591-613'e uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 605-627'ye uygun en az bir lösince-zengin domaini (LRR) ve SEK. KİM. NO: 2'nin aminoasit konumları 1013-1072'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'ün aminoasit konumları 1027-1086'ya uygun en az bir iç tekrarlayan domaini (IR) içeren bir polipeptidi kodlar. Bu domainler, özellikle tercihen, polipeptidde N ucundan C ucuna doğru NBS - LRR - IR sırasıyla dizilirler ve bu durumda domainler arasında her durumda bir veya birden çok başka aminoasit mevcut olabilir.

Mevcut buluş, ayrıca, ilgili polipeptidin eksprese edildiği bir bitkide bir patojene karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip olan ve buluşa uygun nükleik asit molekülü tarafından kodlanan ve bu durumda patojenin tercihen BNYVV olduğu ve/veya bitkinin tercihen Beta cinsi bir bitki, özellikle de Beta vulgaris türü bir bitki olduğu bir polipeptidle de ilgilidir. Polipeptid, özellikle tercihen SEK. KİM. NO: 2'ye uygun veya SEK. KİM. NO: 3'e uygun bir aminoasit sekansına sahiptir. Polipeptidin bir izole edilmiş polipeptid olması söz konusu olabilir.

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, buluşa uygun nükleik asit molekülünü içeren bir vektörle ilgilidir. Bu vektör bir plazmid, bir kozmid, bir faj veya bir ekspresyon vektörü, bir transformasyon vektörü, mekik vektörü veya klonlama vektörü olabilir, ayrıca çift-zincirli veya tek-zincirli, doğrusal veya dairesel olabilir veya bir prokaryot veya ökaryot konakçısı, gerek onun genomuna entegre

olarak, gerekse de ekstrakromozomal olarak transforme edebilir. Buluşa uygun nükleik asit molekülü, tercihen, bir prokaryot veya ökaryot konakçı hücrede transkripsiyona ve opsiyonel olarak ekspresyona olanak veren bir veya birden çok regülatör sekansa sahip bir ekspresyon vektörüne operasyonel olarak bağlanmıştır. Örneğin, 5 nükleik asit molekülü uygun bir promotörün veya bir terminatörün kontrolü altındadır. Uygun promotörler, yapısal olarak indüklenen promotörler olabilir (Örn.: "Karnabahar mozaik virüsü" kökenli 35S-promotörü (Odell ve arkadaşları, 1985); patojenik olarak 10 indüklenebilir tipte promotörler özellikle uygundur (Örn.: Maydanoz kökenli PR1-promotörü (Rushton ve arkadaşları, 1996). Patojenik olarak indüklenebilir promotörlerin özellikle uygun olanları, doğada bulunmayan, birçok elemanın bileşiminden meydana gelen ve bir minimal promotör içeren, ayrıca minimal promotörün yukarı akışında, 15 özel transkripsiyon faktörleri için bağlanma yeri işlevi gören en az bir cis-regülatör elemana sahip olan sentetik veya kimerik promotörlerdir. Kimerik promotörler istenen gereksinimlere göre tasarlanırlar ve farklı faktörler tarafından indüklenir veya baskılanırlar. Bu gibi promotörlerin örnekleri WO 00/29592, WO 2007/147395 ve WO 20 2013/091612 dokümanlarında bulunabilir. Uygun bir terminatör, örneğin nos-terminatörüdür (Depicker ve arkadaşları, 1982).

Mevcut buluş, yukarıda tarif edilen vektörlere ilaveten, tarif edilen bir vektörün bir konakçı hücreye entegre edilmesini içeren bir yöntemi de 25 temin eder. Vektör, örneğin, konjügasyon, mobilizasyon, biyolitik transformasyon, agrobakteri-aracılı transformasyon, transfeksiyon, transdüksiyon, vakum infiltrasyonu veya elektroporasyon yoluyla eklenebilir. Bu gibi yöntemler ve tarif edilen vektörleri hazırlamaya

yönelik yöntemler alanın uzmanı tarafından bilinir (Sambrook ve arkadaşları. 2001).

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, buluşa uygun nükleik asit
 5 molekülünü veya mevcut buluşun vektörünü içeren bir konakçı hücreyle ilgilidir. Buluştaki anlamıyla bir konakçı hücre bir prokaryot hücresi (örn. bakteriyel) veya bir maya hücresi olabilir. Konakçı hücre, tercihen, buluşa uygun nükleik asit molekülünü veya mevcut buluşun vektörünü içeren *Agrobacterium tumefaciens* veya
 10 *Agrobacterium rhizogenes* gibi bir agrobakteridir. Alanın uzmanı, hem buluşa uygun nükleik asit molekülünü veya mevcut buluşun vektörünü bir agrobakteriye entegre edebilmesine imkân veren konjügasyon veya elektroporasyon gibi yöntemleri, hem de buluşa uygun nükleik asit molekülünü veya mevcut buluşun vektörünü bir
 15 bitki hücresine entegre edebilmesine imkân veren çeşitli transformasyon yöntemlerini (biyolitik transformasyon, agrobakteri-aracılı transformasyon) bilir (Sambrook ve arkadaşları. 2001).

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, transgen olarak buluşa
 20 uygun bir nükleik asit molekülünü veya mevcut buluşun vektörünü içeren bir transgenik bitki hücresiyle ilgilidir. Bu gibi bir transgenik bitki hücresi, örneğin, buluşa uygun nükleik asit molekülüyle veya mevcut buluşun vektörüyle tercihen stabil olarak transforme edilmiş bir bitki hücresidir. Transgenik bitki hücresinin tercih edilen bir
 25 yapısında, nükleik asit molekülü, bitki hücresinde transkripsiyona ve opsiyonel olarak ekspresyona olanak veren bir veya birden çok regülatör sekansla operasyonel olarak bağlantılıdır. Bu durumda buluşa uygun nükleik asit molekülünün ve regülatör

sekansın/sekansların oluşturduğu yapı bütünü transgeni meydana getirir. Bu gibi regülatör sekanslar örneğin bir promotör veya bir terminatördür. Alanın uzmanı, bitkilerde kullanılabilecek çok sayıda işlevsel promotörü veya terminatörü bilir. Mevcut buluşun transgenik bitki hücresi, özellikle de Beta cinsi bir bitkinin bir hücresi, bir patojene karşı, özellikle de BNYVV'ye karşı, transforme-edilmemiş mukabil bitki hücresinden (transgeni içermeyen bitki hücresi) daha yüksek bir direnç gösterir. Örneğin BNYVV'ye karşı direncin seviyesi Beta cinsi bitkilerde seviye skorlarının tayini yoluyla kalitatif olarak belirlenebilir (Beta cinsi bitkiler için seviye skorları tekniğin son durumundan bilinmektedir, örneğin şeker pancarı için bkz. Mechelke (1997)). Daha yüksek bir direnç, direncin en az bir seviye skoru, en az iki seviye skoru, en az üç veya daha yüksek seviye skoru ölçüsünde iyileşmesiyle kendini gösterir. Mevcut buluş, ayrıca, mevcut buluşun bir transgenik bitki hücresini üretmek için buluşa uygun nükleik asit molekülünün veya mevcut buluşun vektörünün bir bitki hücresine entegre edilmesini içeren bir yöntemle de ilgilidir. Bu entegrasyon örneğin transformasyon, tercihen stabil transformasyon yoluyla gerçekleştirilebilir. Biyolitik transformasyon, agrobakteri-aracılı transformasyon veya elektroporasyon gibi, sözü edilen entegrasyon için uygun olan teknikler alanın uzmanı tarafından bilinir (Sambrook ve arkadaşları. 2001).

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, yukarıda tarif edilen transgenik bitki hücresini içeren bir transgenik bitkiyle veya onun bir kısmıyla ilgilidir. Buradaki bitki kısmı bir hücre, bir doku, bir organ veya birden çok hücrenin, dokunun veya organın bir bileşimi olabilir. Birden çok organın bir bileşimi örn. bir çiçek veya bir tohumdur.

Buluşun özel bir yapısı transgenik bitkinin bir tohumuyla ilgili olup, bu tohum transgen olarak buluşa uygun nükleik asit molekülünü içerir. Mevcut buluşun transgenik bitkisi, özellikle de Beta cinsi bir bitki, bir patojene karşı, özellikle de BNYVV'ye karşı, transforme-edilmemiş mukabil bitkiden (transgeni içermeyen bitki) daha yüksek bir direnç gösterir. Orneğin BNYVV'ye karşı direncin seviyesi Beta cinsi bitkilerde seviye skorlarının tayini yoluyla kalitatif olarak belirlenebilir (Beta cinsi bitkiler için seviye skorları tekniğin son durumundan bilinmektedir, örneğin şeker pancarı için bkz. Mechelke (1997)). Daha yüksek bir direnç, direncin en az bir seviye skoru, en az iki seviye skoru, en az üç veya daha yüksek seviye skoru ölçüsünde iyileşmesiyle kendini gösterir. Mevcut buluş, ayrıca, mevcut buluşun bir transgenik bitkisini üretmek için buluşa uygun nükleik asit molekülünün veya mevcut buluşun vektörünün bir bitki hücresine entegre edilmesi adımını ve opsiyonel olarak bir transgenik bitki hücresinin seçilmesi adımını içeren bir yöntemi temin eder. Bir transgenik bitkiyi üretmeye yönelik böyle bir yöntem, ilaveten, birinci adımda üretilen transgenik bitki hücresinden transgenik bitkinin yeniden üretilmesini içeren bir müteakip adımla karakterizedir. Alanın uzmanı uygun yeniden üretme yöntemlerini tekniğin son durumundan bilir.

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, bir bitkide, tercihen Beta cinsi bir bitkide bir patojene karşı, özellikle BNYVV'ye karşı direnç kazandırmak veya direnci yükseltmek için bir bitki hücresinin buluşa uygun bir nükleik asit molekülüyle veya mevcut buluşun vektörüyle transforme edilmesi adımını içeren bir yöntemle de ilgilidir. Tercihen bu yöntem direncin en az bir seviye skoru ölçüsünde iyileşmesine,

özellikle tercihen direncin en az iki, üç veya daha yüksek bir seviye skoru ölçüsünde iyileşmesine yol açar. Beta cinsi bitkiler için seviye skorları şemaları tekniğın son durumundan bilinmektedir, örneğın şeker pancarı için bkz. Mechelke (1997).

5

Mevcut buluş, bir başka özelliğı itibariyle, buluşa uygun nükleik asit molekülünü içeren bir genin ekspresyonunu kontrol eden bir promotör regülatör sekansı ile ilgili olup, karakterize edici özelliğı, regülatör sekansın bir patojen enfeksiyonu neticesinde bir heterolog DNA-
 10 sekansının ekspresyonuna aracılık etme veya onu modüle etme kabiliyetine sahip olması ve regülatör sekansın 1-1403 nükleotidlerinin SEK. KİM. NO: 1'e uygun nükleotid sekansını içermesidir. Tercihen heterolog DNA-sekansı, bitkisel patojen savunmasının bir bileşenini kodlayan (Örn.: Direnç genleri (R-genleri)
 15 veya kinazlar ya da fosfatazlar gibi sinyal transferinde rol oynayan enzimleri kodlayan, ayrıca G-proteinini kodlayan genler) veya bir patojenik efektörü (avirulens genleri (avr) denilen genler) kodlayan bir nükleotid sekansıdır. Mevcut buluş, ayrıca, yukarıda tarif edilen regülatör sekansı içeren bir rekombinant DNA-molekülünü de kapsar.
 20 Tercihen rekombinant DNA-molekülü bir heterolog DNA-sekansıyla operasyonel olarak bağlantılıdır.

Mevcut buluş, bir başka özelliğı itibariyle, yukarıda tarif edilen regülatör sekansla veya sözü edilen rekombinant DNA-molekülü ile
 25 transforme edilmiş olan bir konakçı hücre ile ve bunun yanında, transgen olarak regülatör sekansı veya rekombinant DNA-molekülünü içeren bir transgenik bitki ile, bitki dokusu ile veya bitki hücresi ile ilgilidir. Buluş, ayrıca, bir transgenik bitki hücresini üretmek için,

buluşun regülatör sekansını veya rekombinant DNA-molekülünü entegre etme adımını ve opsiyonel olarak bir transgenik bitki hücrelerini seçme adımını içeren bir yöntemi temin eder. Buluş, bunlara ek olarak, bir transgenik bitkiyi üretmek için, buluşun regülatör sekansını veya rekombinant DNA-molekülünü bir bitki hücrelerine entegre etme 5 adımını ve opsiyonel olarak bir transgenik bitki hücrelerini seçme adımını içeren bir yöntemi temin eder. Bir transgenik bitkiyi üretmeye yönelik böyle bir yöntem, ilaveten, birinci adımda üretilen transgenik bitki hücrelerinden transgenik bitkinin yeniden üretilmesini içeren bir 10 müteakip adımla karakterizedir.

Yukarıda önceden açıklanmış olduğu üzere, RZ-3-direnç geninin tanımlanması bir harita-bazlı klonlama prosesi çerçevesinde gerçekleşmiştir. Uygulanan proses örneğin şu adımları içermektedir: 15 Genetik detaylı-haritalama, fiziki haritalama, 8000'in üzerinde F2-splaysing altsoyu içeren çok geniş bir splaysing popülasyonunun oluşturulması, rekombinant-tarama, hedef bölgede marker geliştirme, dirençli ve duyarlı genotiplerde karşılaştırmalı BAC sekanslaması, biyoinformatik analizler, protein tahminleri ve proteinler arasında 20 karşılaştırma. Bu gibi zahmetli geliştirme çalışmaları her zaman alabildiğine masraflıdır ve genin gerçekten tanımlanıp tanımlanamayacağı da belirsizdir. Beta vulgaris subsp. Maritima'dan gelen RZ-3-lokusunun Beta cinsi bir bitkiye, spesifik olarak şeker pancarına (Beta vulgaris subsp. vulgaris var. altissima) 25 entegrasyonundan sonra RZ-3-genom segmentinin takibi için detaylı-haritalamada üstün diyagnostik değer taşıyan markerler geliştirilmiş, ancak hedef bölgenin geniş bölgelerde tekrarlı olmasından dolayı bu süreç bilhassa güç olmuştur. Buna rağmen, şaşırtıcı bir şekilde, kısmi

olarak sadece pirosekanslar gibi belirli bir marker tekniğiyle, yani PSQ-markeri olarak işlev gören veya sıfır alel olan az sayıda birkaç diyagnostik markerin geliştirilmesi mümkün olmuştur.

- 5 Bu teknik güçlüklerle rağmen bu markerlerin kullanıldığı kapsamlı analizler yoluyla RZ-3-lokusunun 0,67 cM'lik bir genomik bölgeyle sınırlandırılması sağlanabilmiştir. Bu aşağı yukarı 340.000 bp'lik bir fiziksel uzunluğa karşılık gelir. Kapsamlı ileri geliştirme çalışmalarına rağmen, *Beta vulgaris* subsp. *maritima*-introgresyonunun marker-
- 10 destekli olarak genin etrafında daha da indirgenebilmesi ve RZ-3-geni için aday genlerin tanımlanabilmesi ancak kısıtlı ölçüde mümkün olabilmıştır. Öte yandan, RZ-3-genine sıkıca bağlanmış potansiyel herhangi bir "bağlantı sürüklenmesini" elimine etmek için, introgresyonun daha da kısaltılması kültürleme açısından her
- 15 halükârda arzu edilen bir durumdur. Sonuçta, detaylı-haritalama yoluyla uygulanan birçok adımda ve fiziksel haritalardan elde edilen sekans bilgisinin dahil edilmesiyle hedef bölgenin aşağı yukarı 0,07 cM'yle sınırlanması ancak mümkün olabilmıştır. Bu, her biri 90-180
- 20 altsoyda yoğun olarak analiz edilen bilgilendirici rekombinant BC2S1 veya BC2S2 bitkileri de dâhil olmak üzere toplam 8004 adet bitkinin incelenmesiyle mümkün olmuştur. Bilinmeyen nedenlerden ötürü direnç ekspresyonu her zaman belirgin olmadığından dolayı bu gerekli görülmüştür. Bu altsoyların bitkileri tek tek genotiplenmiş ve paralel olarak fenotiplenmiştir. Bilgilendirici rekombinantların fenotipleri
- 25 (homozigot dirençli - RR; heterozigot dirençli - Rs; homozigot duyarlı - ss) istatistiksel yöntemler (t-Test, güç analizi) kullanılarak tespit edilmiş ve böylelikle bilgilendirici rekombinantların genotipi hakkında çıkarımlara varılmıştır.

Duyarlı genotipte aşağı yukarı 38.000 bp'lik nispeten küçük hedef bölgede on adet genin anotasyonu yapılabilmektedir. Bu hedef bölge için, spesifik olarak hedef bölgeyi tanımlayan yeni markerler yardımıyla bir dirençli BAC kütüphanesinden örtüşüm klonları tanımlanmış ve nihayetinde sekanslanmıştır. Hedef bölgenin tekrarlı karakterinden dolayı, duyarlı genotipin sekansı, bilinmeyen sekans içeriğine sahip çok sayıda küçük bölümler göstermiştir. Bundan dolayı RR ve ss sekanslarının birleştirilmesi alabildiğine zorlayıcı olmuştur. Buna rağmen bir putatif direnç geni tanımlanabilmektedir. Bu gen neredeyse tüm ss-genotiplerinde LRR-domaini ve IR-domaini arasında yaklaşık 8000 bp uzunluğunda bir retrotranspozon içermektedir; RR-genotiplerinde bu retrotranspozon tespit edilmemiştir. Putatif direnç geni sekansından tahmin edilen bir aminoasit sekansı, genin, muhtemelen NB-ARC-LRR-proteinini kodladığını göstermektedir. Bu retrotranspozon insersiyonunun duyarlı ss-genotiplerinde genin işlevini tahrip ettiği varsayılabilir, zira bu iç tekrar-domainini (IR) diğer iki domainden (NB-ARC ve LRR) ayırmaktadır.

Dahası, ss-genotiplerindeki NBS-LRR-geninin RR-genotiplerindekiyle karşılaştırması, Şekil 1, 2 ve 3'ten çıkartılabilecek diyagnostik polimorfizmleri göstermektedir. NBS-LRR genindeki bu polimorfizmler temelinde markerler geliştirilmiş ve neredeyse 100 ss-ve RR-genotipi içeren geniş bir kümede test edilmiştir. Marker paterni, hatta bunun yanında hedef gendeki karşılaştırmacı sekanslama, insersiyonun neredeyse daima duyarlılıkla bağlantılı olduğunu teyit etmiştir. Bununla birlikte retrotranspozon insersiyonunu içermeyen ve buna rağmen duyarlı olan az sayıda ss-genotipi de bulunmuştur. Ancak bu ss-genotipleri, Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun diyagnostik

polimorfizmleri tanımlayan markerler yoluyla RR-genotiplerinden açık seçik ayırt edilebilmiştir.

Analiz edilen popülasyon içinde hedef bölgede bir yanda NBS-LRR-
 5 geni ile diğer yanda bir ankirin tekrar proteini için kodlama yapabilecek, yukarı akışta konumlanmış ve anotasyonu yapılmış komşu putatif gen arasında bir rekombinasyon gösteren rekombinatlar teşhis edilmiş ve tanımlanmıştır. İki bitki söz konusu olduğunda, bir yanda NBS-LRR-geni ile diğer yanda bir DUF565 proteini (işlevi
 10 bilinmeyen protein) için kodlama yapabilecek, yukarı akışta konumlanmış ve anotasyonu yapılmış komşu putatif gen arasında rekombinasyonlar bulunabilir. Tüm bu rekombinant bitkilerin altsoyunda yapılan direnç analizi yoluyla (NBS-LRR-geninin yukarı akışında ve aşağı akışında tek-gen-uzaklaştırma), genin ankirin tekrar
 15 geni ve DUF565 geni arasındaki genin, yani burada karakterize edilen NBS-LRR-geninin RR-genotiplerinde dirençten sorumlu olduğu çok açık bir şekilde ispat edilebilmiştir. Şekil 4'te, geliştirilmiş markerlerle birlikte RZ-3-hedef bölgesinin fiziki haritası gösterilmiştir. Sekiz sıkı rekombinant hattın genotip verileri ve bunların altsoylarının
 20 istatistiksel analizi Şekil 5'te sunulmuştur.

Mevcut buluş, bir başka özelliği itibariyle, ilgili proteinin eksprese edildiği Beta cinsi bir bitkide BNYVV patojenine karşı bir direnç kazandırma kabiliyetine sahip bir proteini kodlayan bir nükleik asit
 25 molekülünü tanımlamaya yönelik bir yöntemle ilgilidir. Yöntem, nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında bir insersiyonun bulunmadığının tespitini içerir. Tercihen, yöntem, nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında bir

insersiyonun, özellikle de bir retrotranspozonun bulunmadığının tespitini içerir. Retrotranspozon örneğin aşağı yukarı 500 bp, aşağı yukarı 1000 bp, aşağı yukarı 2000 bp, aşağı yukarı 4000 bp, aşağı yukarı 8000 bp veya aşağı yukarı 8000 bp'nin üzerinde bir uzunluğa

5 sahip olabilir. Yöntemin özel bir yapısında, nükleik asit molekülü yukarıda tarif edilen buluşa uygun nükleik asit molekülüdür ve direnç-kazandıran RZ-3-genini veya RZ-3'ün bir işlevsel homologunu kodlar. Tercihen Beta cinsi bitki, Beta vulgaris subsp. maritima veya Beta vulgaris subsp. vulgaris var. Altissima'dır (şeker pancarı). Alanın

10 uzmanı, insersiyonun yokluğunu ispat etmek için hangi yöntemlerin uygun olduğunu bilir. Örneğin, alanın uzmanı, burada açıklanan buluşa uygun nükleik asit molekülleri hakkındaki bilgisiyle, NBS-LRR-geninin yukarıda tarif edilen bölgesinde bir insersiyonun varlığını veya yokluğunu kanıtlayan moleküler markerler geliştirebilir

15 (örnek prosedür için örneklere bakınız). Mevcut buluş, bu gibi markerleri ve ayrıca dirençli, özellikle BNYVV-dirençli bitkilerin, özellikle Beta vulgaris subsp. maritima veya Beta vulgaris subsp. vulgaris var. altissima (şeker pancarı) bitkilerinin seçimi için, insersiyonun varlığını veya yokluğunu kanıtlamaya

20 yönelik olarak bu markerlerin kullanılmasını da kapsar. Tercihen bu gibi markerler retrotranspozonun insersiyon konumlarındaki lokusları tanımlarlar. İnsersiyon konumları, genomik DNA ve retrotranspozon arasında insersiyonun 5'- ve/veya 3'-kenarında bulunan geçiş noktaları anlamına gelir. Geçiş noktaları geniş olarak tanımlanmalıdır ve

25 marker lokusları DNA üzerindeki bir insersiyon konumunun yukarı akışında veya aşağı akışında 1000 nükleotidden az, tercihen 800 veya 600 nükleotidden az, özellikle tercihen 400, 200, 150, 100, 50, 40, 30, 20 veya 10 nükleotidden az uzaklıkta bulunabilir. Yöntem, nükleik

asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında bir insersiyonun varlığını veya yokluğunu kanıtlama adımına alternatif veya ek olarak, polimorfizmleri, özellikle de diyagnostik polimorfizmleri tanıyan moleküler markerleri kullanarak buluşa uygun nükleik asit molekülünün kodlayıcı nükleotid sekansında Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun en az bir polimorfizmin, tercihen Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun en az iki veya üç polimorfizmin, özellikle tercihen Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun en az dört, beş veya daha fazla polimorfizmin tespit edilmesini içerebilir. Tercihen bu kanıtlama, polimorfizm başına, özellikle de diyagnostik polimorfizm başına en az bir moleküler marker kullanılarak yapılır. Alanın uzmanı, uygun bir polimorfizmi kanıtlamak için hangi marker tekniklerinin kullanılması gerektiğini ve bunun için markerlerin nasıl tasarlanacağını bilir (literatür). Mevcut buluş, ayrıca, Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun bir polimorfizmi tarif eden veya tespit eden moleküler markerleri kapsadığı gibi, Şekil 1, 2 ve/veya 3'e uygun bir polimorfizmi tespit etmek için bir moleküler markerin kullanımını da kapsar. Bunlara ek olarak, yukarıdaki tanımlama yöntemleri, aynı zamanda BNYVV'ye karşı bir direnç gösteren bir bitkinin seleksiyonuna yönelik yöntemlerdir. Seleksiyon yöntemi, son adım olarak dirençli bir bitkinin seçilmesini içerir.

Bunlara ilaveten, incelenen RR genotiplerinde, her biri RZ-3 genine sıkıca bağlanmış halde olmak üzere RZ-3'ün yukarı akışında (SEK. KİM. NO: 1) ona bitişik olarak SEK. KİM. NO: 4'e uygun genomik DNA sekansı parçasının ve RZ-3'ün aşağı akışında (SEK. KİM. NO: 1) ona bitişik olarak SEK. KİM. NO: 5'e uygun genomik DNA sekans parçasının bulunduğu, dolayısıyla bunların RZ-3 için diyagnostik markerler geliştirmek amacına mükemmel elverişli oldukları

gösterilebilmiştir. Dolayısıyla mevcut buluş, BNYVV'ye karşı bir direnç gösteren bir bitkinin seleksiyonuna yönelik bir yöntemle ilgilidir. Seleksiyon yöntemi, bir moleküler markerin SEK. KİM. NO: 4'e uygun bir DNA sekansı üzerinde ve/veya SEK. KİM. NO: 5'e uygun bir DNA sekansı üzerinde kullanılmasını ve son adım olarak bir dirençli bitkinin seçilmesini içerir. Alanın uzmanı, açıklanan sekans bilgileri temelinde markerleri nasıl geliştireceğini ve nasıl kullanacağını bilir.

10 Mevcut buluş yoluyla ayrıca Beta cinsi yeni dirençli bitki hatlarının yetiştirilmesi ve geliştirilmesi için aşağıdaki avantajlar elde edilebilir: Açıklanan genin dirençli RR alelleri ve duyarlı ss alellerini birbirinden ayırt etmeye olanak veren sekans bilgileri ve bunun yanında tanımlanmış polimorfizmler doğrudan gen içinde marker geliştirmeyi

15 mümkün kılar ve bu durum özellikle "bağlantı sürüklemesi" içermeyen optimal elit hatların geliştirilmesi açısından bitki yetiştiricisi için büyük kolaylık sağlar. Buna ek olarak, edinilen sekans yapısı bilgisi, özellikle rizomanyaya karşı, örneğin kısmen homolog olan başka direnç genlerinin tanımlanması için kullanılabilir.

20

Dirençli gen alellerinin burada açıklanan şekilde cis- veya trans-genetik yaklaşımlarda kullanımı, doz etkisi temelinde daha yüksek bir direnç gösteren veya açıklanan genin başka direnç genleriyle istiflenmesi yoluyla bir direnç kesintisinden kaçınılabilen ve direnç

25 ekspresyonu optimize edilebilen yeni dirençli Beta cinsi türlerini geliştirme imkânını doğurur. Buna ilaveten, yeni dirençli alelleri geliştirmek için genin Tilling veya selektif gen mühendisliği yoluyla modifikasyonları düşünülebilir.

Mevcut buluş, bunlara ek olarak, bir genetik veya moleküler istiftteki tanımlanmış dirençli RZ3-gen alellerinin agronomik olarak avantajlı özellikler kazandıran başka elemanlarla birlikte bir bitkide kullanılmasıyla ilgilidir. Böylelikle, örneğin mahsul performansını artırmak veya bir bitki için önceleri diğer etmenlerin yanında ağır patojen baskısı gibi biyotik faktörler veya kuruluk gibi abiyotik faktörler nedeniyle bu bitkiyi yetiştirmek için elverişli olmayan yeni yetiştirme alanlarını kullanıma açmak suretiyle kültür bitkilerinin ekonomik değeri belirgin ölçüde artırılabilir. Agronomik olarak avantajlı bir özellik, örneğin glifosat, glufosinat veya ALS-inhibitörleri gibi bir herbisite karşı tolerans olabilir. Alanın uzmanı tekniğin son durumundan çok sayıda başka herbisiti ve bunların kullanılabilirliğini bilir. Bahsedilen uzman kişi, bitkilerde uygun bir toleransı uygulamak üzere hangi genetik elemanların ne tarzda ve şekilde kullanılması gerektiğine dair bilgi edinmek için tekniğin son durumuna başvurabilir. Agronomik olarak avantajlı bir özelliğe başka bir örnek ilave bir patojen direnci olup, buradaki patojenler örneğin haşarat, virüsler, nematodlar, bakteriler veya mantarlar olabilir. Örneğin, genetik elemanların birbirini tamamlayıcı etkiler göstermesinden dolayı, farklı patojen dirençleri/toleransları kombine edilmek suretiyle bir bitki için geniş bir patojen savunması temin edilebilir. Bu amaçla, alanın uzmanı, genetik eleman olarak örneğin çok sayıda direnç genini bilir. Agronomik olarak avantajlı bir özellik için bir diğer örnek soğuk veya don toleransıdır. Bu özelliği taşıyan bitkiler yıl içinde daha erken hasat edilebilir veya örneğin don dönemlerini de kapsayan daha uzun süreler boyunca tarlada kalabilir ve bu da örneğin rekolte artışını beraberinde getirebilir. Keza burada da alanın uzmanı uygun genetik elemanları bulmak için tekniğin son

durumuna başvurabilir. Agronomik olarak avantajlı diğer özellikler arasında su kullanım verimi, azot kullanım verimi ve hasat sayılabilir. Bu gibi özellikleri kazandırmak için kullanılacak genetik elemanlar tekniğin son durumunda bulunabilir.

5

Alanın uzmanı ayrıca patojen savunması için çok sayıda modifikasyonu da bilir. Sıklıkla tarif edilen R-geni ailelerinin yanı sıra, Avr/R-yaklaşımı, Avr-Gen-Tamamlaması (WO 2013/127379), bir R-geninin otoaktivasyonu (WO 2006/128444), HIGS (host induced gene silencing)-yaklaşımı (örn. WO2013/050024) veya VIGS (virus induced gene silencing)-yaklaşımı avantajlı bir şekilde kullanılabilir. Mevcut buluş açısından özellikle bir R-geninin otoaktivasyonu önem arz edebilir. Bunun için, bitkilerde patojenlere karşı bir direnç oluşturmak için bir otoaktive direnç proteinini kodlayan bir nükleik asit hazırlanmalıdır. Neticede bu nükleik asit, NBS-LRR-direnç geninin sadece RZ3-geni gibi sınırlı bir bölümünü içermekte olup, bu bölüm NBS-LRR-direnç geninin kodlayıcı bölgesinin 5'-ucundan aşağı akış yönünde NBS-LRR-direnç geninin NBS-domainin başlangıcına kadar uzanır ki, burada NBS-LRR-direnç geni bir TIR-
20 NBS-LRR-direnç geni değildir.

Buluş, ayrıca, yukarıda tarif edilen bir yöntemle tanımlanmış dirençli RZ3-gen alelinin yukarıdaki modifikasyonlardan biriyle veya bir bitkiye agronomik olarak avantajlı bir veya birden çok özellik kazandırabilen yukarıda tarif edilmiş bir genetik elemanla
25 kombinasyon için kullanımını da içerir.

Mevcut buluşun yapıları veya varyantları ekli şekillere ve sekanslara yapılan atıflar üzerinden örnek mahiyetinde tarif edilmektedir:

Sekanslar:

5

SEK. KİM. NO: 1= RZ-3 direnç geninin genomik DNA sekansı. Sekans nükleotid 1'den 1403'e kadar promotörün regülatör bölgesini içerir

SEK. KİM. NO: 2= RZ-3_1 direnç proteininin tahmini protein sekansı

10 SEK. KİM. NO: 3 = RZ-3_2 direnç proteininin tahmini protein sekansı

SEK. KİM. NO: 4 = RZ-3'ün (SEK. KİM. NO: 1) yukarı akışında ona bitişen kromozomal bölge

15 SEK. KİM. NO: 5 = RZ-3'ün (SEK. KİM. NO: 1) aşağı akışında ona bitişen kromozomal bölge

SEK. KİM. NO: 6 = ss-genotiplerinde RZ-3-geninin genomik sekansının konsensüs sekansı

SEK. KİM. NO: 7 = pZFN-C48-RNAi vektöründe RNAi-yapısının RZ3-geninin hedef sekansı.

20

Şekiller:

Şekil 1 A-I: ss-genotiplerinde RZ-3-geninin genomik sekansının konsensüs sekansı (SEK. KİM. NO: 6) ve RR-genotiplerinin RZ-3
25 geni (SEK. KİM. NO: 1) arasında nükleotid sekansı karşılaştırması. Diyagnostik polimorfizmler gri arkaplanda koyu renkli vurgulanmıştır. Diyagnostik olmayan polimorfizmlerin altı çizilmiştir. Gendeki potansiyel transkripsiyon başlangıç noktaları oklarla

belirtilmiştir. Bunlar RZ-3_1 ve RZ-3_2 olmak üzere iki polipeptid-varyantına yol açarlar. Retrotranspozonun konumu üstteki bir siyah üçgenle belirtilmiştir.

Şekil 2 A-L: RR-genotiplerinden tahmin edilen polipeptidin (RZ-3_1; SEK. KİM. NO: 2) ve 22 farklı ss-genotipinden polipeptidlerin aminoasit sekansı karşılaştırması. Diyagnostik polimorfizmler gri arkaplanda koyu renkli vurgulanmıştır. Diyagnostik olmayan polimorfizmlerin altı çizilmiştir.

Şekil 3 A-L: RR-genotiplerinden tahmin edilen polipeptidin (RZ-3_2; SEK. KİM. NO: 3) ve 22 farklı ss-genotipinden polipeptidlerin aminoasit sekansı karşılaştırması. Diyagnostik polimorfizmler gri arkaplanda koyu renkli vurgulanmıştır. Diyagnostik olmayan polimorfizmlerin altı çizilmiştir.

Şekil 4: RZ-3-hedef bölgesinin fiziki haritası. Duyarlı referans genotipin gösterilen hedef bölgesinde beş genin anotasyonu yapılmıştır ("2" (DUF565), "3" (varsayımsal protein), "4" (NBS-LRR aday geni), "5" (retrotranspozon) ve "6" (ankirin-tekrarı)). NBS-LRR aday geni ("4") duyarlı referans sekans içinde bir retrotranspozon insersiyonu ("5") içerir. Bu retrotranspozon dirençli gende tamamen eksik olup, neticede dirençli genotipte sadece dört genin anotasyonu yapılabildiği ("2", "3", "4" ve "6"). En sıkı rekombinasyonların konumları (Rekombinantlar: 111T_3515/ ZR11007_03075 "7" rakamıyla ve 111PB3645/ZR08093_05621 "8" rakamıyla) üst tarafta gösterilmiştir. Bunların yardımıyla daha kısa hedef bölge "1" sınırlandırılabilmiştir. Bu amaç için rekombinantların analizinden geliştirilen markerler şeklin alt kısmında siyah tirelerle gösterilmiştir. RNAi-yaklaşımında genin validasyonuna yönelik olarak, dirençli RZ-

3-gen alelinde gen susturma için "10" domain bölgesinden hedef gen olarak bir kısmi gen segmenti ("9") seçilmiştir.

Şekil 5: RZ-3 hedef bölgesindeki en sıkı rekombinantların marker analizi (koyu-çerçeveleli bölgedeki küçük harfler in silico üretilen marker verileridir). Toplam 1051 altsoyla sekiz rekombinant hattın fenotipi ve genotipi çıkarılmıştır. Altsoylar NBS-LRR aday genindeki veya NBS-LRR aday geninin homozigot RR veya ss olması durumunda komşu splaying bölgesindeki marker verileri temelinde üç gruba ayrılmıştır (RR-dirençli homozigot, Rs-heterozigot, ss-duyarlı homozigot). Bunların yanı sıra, ilgili ELISA değerleri gösterilmiştir. Altsoylarda splaying veya non-splaying için T-testi ve Wilcoxon istatistiği kullanılarak anlamlılık incelemesi yapılmıştır. Sonuçlar temelinde aday gen apaçık bir şekilde s3e5800s01 ve s3e5873s01 markerleri arasında sınırlanabilmiştir.

Şekil 6: Transformasyon vektörü pZFN-C48-RNAi: d35S-promotörü; C48 s: C48 sekans sens oryantasyonu; AtAAP6 intron2: Arabidopsis thaliana aminoasit permeaz 6 intronu; C48 as: C48 sekans antisens oryantasyonu; Nos-T: nos terminatörü; LB bitişme noktası: Sol sınır bitişme noktası; ZFN noktası: Zinc-finger nükleaz tanıma noktası (tamamlayıcı); Pnos: Nos promotörü; NPT: kodlama sekansı; neomisin fosfotransferaz (npt) geni; pAG7: pAG7 terminatörü; Bypal3'UTR: Beta vulgaris Pal geninin translate-edilmemiş 3' bölgesi; LB: Sol sınır; aadA: kodlama sekansı; aminoglikozid-3"-adenililtransferazları (AAD); pVS1-REP: pVS1 replikasyon kökeni; Cole1 ori: Cole1 replikasyon kökeni; RB: sağ sınır.

Örnekler

RZ-3-geninin haritalanması ve detaylı-haritalanması/Genetik-Fiziki Haritalar. RZ-3-direnci (C48-direnci veya C48 olarak da adlandırılır) birden çok adımda haritalama ve detaylı-haritalama yoluyla kromozom 3 üzerinde 57,1 ve 57,8 cM arasında (iç referans harita),
 5 yani genetik haritada iki komşu marker arasındaki 0,0714 cM'lik bir genetik mesafe üzerinde haritalanmıştır. Haritalama için S504 (duyarlı genotip) x T74 (dirençli genotip) çaprazlamasından elde edilen toplam 8004 adet bitki incelenmiştir. C48 QTL haritalamasına paralel olarak, her haritalama adımından sonra yeni bilgilendirici markerler
 10 geliştirilmiş ve C48 hedef bölgesini sınırlandırmak için kullanılmıştır.

Detaylı-haritalama koordinatları ayrıca bilgilendirici rekombinantların altsoylarının analiziyle de teyit edilmiştir. Bunun için bilgilendirici rekombinant BC2S1 veya BC2S2 bitkileri ayrı ayrı 90-180 altsoyda
 15 yoğun olarak analiz edilmiştir. Bu altsoylar tek tek bitkiler halinde genotiplenmiş ve paralel olarak fenotiplenmiştir. İstatistiksel yöntemler yoluyla (t-Test, güç analizi) bilgilendirici rekombinantların fenotipleri (homozigot dirençli-RR/heterozigot-Rs/homozigot duyarlı-ss) tespit edilmiş ve böylece bilgilendirici rekombinantların genotipi
 20 hakkında çıkarımlara varılmıştır. Şayet altsoyların homozigot sınıfları (RR vs. ss) direnç olarak birbirinden farklı ise, gen, ebeveyn bitkinin heterozigot bölgesinde (Rs); aksi halde ebeveyn bitkinin homozigot bölgesinde (RR veya ss) bulunuyor demektir.

25 Markerler ve onların genetik konumları kromozom sekanslarının üzerine yansıtılmak suretiyle rizomanya-duyarlı bir genotip için bir fiziki harita oluşturulmuştur. C48 QTL-bölgesinin sınırlandırılmasıyla birlikte, referans sekans ve dirençli genotiplerde ilave karşılaştırmacı

sekanslamalar (Yeni Nesil Sekanslama ve Sanger Sekanslaması) temelinde yeni bilgilendirici markerler geliştirilmiştir.

Detaylı-haritalama yoluyla tanımlanan bölge, duyarlı referans sekansta 37996 baz çifti (komşu SNP-markerlerinin konumları) 5 ölçüsünde bir sekans uzunluğu içerir. Hedef bölgede genetik ve fiziki haritalar arasındaki doğrudanlık tamdır (hedef bölgede 12 marker dizisi).

Dirençli BAC klonlarının tanımlanması ve sekanslanması

10

Seçilmiş bir RZ-3 (C48) dirençli genotip için bir BAC kütüphanesi geliştirilmiştir. Bu BAC bankası kullanılan markerlerle C48 QTL bölgesinde taranmıştır. Yukarıda tanımlanan hedef bölge için birçok BAC klonu bulunmuştur. Bunlardan, hedef bölgeyi tamamen 15 kapsayan farklı uzunlukta üç BAC-klonu sekanslama için seçilmiştir. BAC klonları sekanslanmış ve elde edilen sekans okumaları temelinde bir "de novo" birleştirme yapılmıştır. Ortaya çıkan dirençli sekans kontigleri arasında en büyük sekans 110909 bp uzunluktadır (34537 okuma) ve hedef bölgeyi tamamen içermektedir.

20

Duyarlı ve dirençli sekansların karşılaştırması – Sekans değerlendirilmesi

ss- ve RR-sekanslarının doğrudanlığı farklı yazılım-araçları 25 kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hem dirençli hem de duyarlı sekanslar için Maker ve Pedant yazılımlarıyla bir gen anotasyonu yapılmıştır. Her iki sekans üzerindeki gen anotasyonu aynı putatif gen sırasını göstermiştir. Ancak, şaşırtıcı bir şekilde, bu genlerden birinde,

açıkçası mevcut buluşun geninde (RZ-3) bariz bir fark tespit edilmiştir. Tanımlanan bu NBS-LRR genindeki duyarlı genotipte bir retrotranspozonun anotasyonu yapılmıştır. Gende retrotranspozonun insersiyonu LRR-domaini ve IR-domaini arasında gerçekleşmiştir.

5 Dirençli genotipte bu insersiyon mevcut değildir ve SEK. KİM. NO: 1’de bu nokta gösterilmiştir. Ardından ilave olarak tahmin edilen polipeptid sekansları karşılaştırılmış ve değerlendirilmiştir (Şekil 2 ve 3’te kısmen gösterilmiştir).

10 **NB-ARC-LRR-aday geninde karşılaştırmalı sekanslama**

NB-ARC-LRR-aday geni iki adımda karşılaştırmalı olarak sekanslanmıştır. Retrotranspozon insersiyon noktaları toplam 92 dirençli ve duyarlı genotip içeren bir genotip kümesinde

15 doğrulanmıştır. Bu analiz, dirençli genotiplerinin hiçbirinin retrotranspozon insersiyonu içermediğini göstermiştir. Duyarlı genotiplerin % 90’ından fazlasında insersiyon tespit edilmiştir. Dolayısıyla insersiyon teşhisi duyarlı genotiple bağlantılı gibi görünmektedir. Ancak karşılaşılan çelişik bulgulardan dolayı (geri

20 kalan % 10 insersiyonsuz genotip) sekanslama işlemi ikinci adımda insersiyon noktası önündeki tüm gen için promotör bölgesiyle (SEK. KİM. NO: 1) genişletilmiştir. Toplamda, çelişkili genotiplerde de dahil 31 adet seçilmiş dirençli ve duyarlı genotip sekanslanmış ve karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, yedi farklı direnç kaynağına

25 atfedilebilecek tüm dirençli genotipler karşılaştırılan yaklaşık 4100 baz çifti için % 100 özdeşdir. Bunun yanında, nükleotid sekansında birçoğu protein sekansında aminoasit süstitüsyonlarına yol açan tamamen diyagnostik polimorfizmler bulunmuştur (bakınız Şekil 1, 2

ve 3). Bu süstitüsyonların özellikle domain bölgelerinde gerçekleşen bazıları tanımlanan direnç proteininin ss-genotiplerinde işlev kaybına uğramasına neden olabilir. Ayrıca, yine promotör bölgesinde dirençle tamamen bağlantılı (bağlantı dengesizliği = 1) INDEL'ler bulunmuştur (Şekil 1). Keza bu INDEL'ler de işlev kaybının muhtemel adayları olarak görülebilir.

Sıkı rekombinantlar yoluyla genin doğrulanması

Analiz elden 8004 bitkilik popülasyonda hedef bölge içinde 16 rekombinat tanımlanmıştır (37996 baz çiftli detaylı-haritalanmış bölge). Bu 16 genotipten 9 bitki, NB-ARC-LRR-proteini ve sağ tarafta bulunan komşu ankirin-tekrar-proteini arasında rekombinasyon içermektedir. İki bitkide rekombinasyonlar NB-ARC-LRR-proteini ve soldan komşu DUF565 (işlevi bilinmeyen protein) proteini arasındadır. Tüm bu rekombinant bitkilerin altsoylarının analizi yoluyla (solda ve sağda bir gen uzaklaştırma), genin DUF565 ve ankirin tekrar proteini arasında bulunduğu, yani dirençten sadece NB-ARC geninin sorumlu olduğu çok açık bir şekilde kanıtlanmıştır.

20

Transpozon insersiyonu yokluğunun örnek olarak tespiti

Retrotranspozon insersiyonunun tespiti için 3 özel dominant primer kombinasyon geliştirilmiştir. Birinci ve ikinci primer kombinasyonlar insersiyonu tespit etme kabiliyetine sahiptir, zira iki primer çiftinden her durumda bir primer retrotranspozon içinde oturur (retrotranspozonun sol veya sağ yanı) ve ikinci primer doğrudan retrotranspozonun önüne veya ardına bağlanır. Bir üçüncü primer çifti,

primerin retrotranspozonun önünde veya ardında bir bağlanma noktası bulunmasıyla retrotranspozonun eksikliğini tespit eder. Standart şartlar altında bir PCR-ürünü ancak ve sadece retrotranspozonun eksikliği halinde meydana gelebilir, zira aksi takdirde PCR ürünü retrotranspozonla birlikte çok büyük olacaktır ve bu şekilde hiç ampikon meydana gelmeyecektir.

RNAi-yaklaşımıyla genin doğrulanması

10 Genin yukarıda tarif edilen şekilde sıkı rekombinantlar yoluyla doğrulanmasının yanında, genin direnç etkisini RNA-enterferansı yoluyla tespit etme yoluna da gidilmiştir. Bu amaçla bir dirençli standart şeker pancarı genotipi, çift-zincirli bir hairpin-RNA'yı kodlayan bir DNA yapısıyla transforme edilmiştir. Bu dsRNA, 15 dirençli RZ-3-gen alelinin etkisini zayıflatacak veya ortadan kaldıracak, böylece önceden dirençli olan şeker pancarı genotipinin rizomanyaya karşı duyarlı hale gelmesini sağlayacak olan bir posttranskripsiyonel gen susturma kabiliyetine sahiptir.

20 Uygun bir DNA-yapısı hazırlamak amacıyla, dirençli RZ3-geni alelinin 434 baz çifti uzunluğunda tanımlanmış bir hedef sekans bölgesi (SEK. KİM. NO: 7; Şekil 4) seçilmiş, PCR ile amplifiye edilmiş ve hairpin-yapılarını sentezlemeye uygun olan pZFN vektörüne hem sens yönünde hem de antisens yönünde klonlanmıştır 25 (Şekil 6). Bu vektör bir çift CaMV 35S-promotörüne, bir çoklu klonlama noktasına, *Arabidopsis thaliana* bitkisinde bir aminoasit permeaz için kodlayan AtAAP6 geninden bir introna, başka bir çoklu klonlama noktasına, ayrıca bir nos-terminatörüne sahiptir. Şeker

pancarının hazırlanan vektörle transformasyonu, Lindsey & Gallois (1990) protokolüne göre seleksiyon markeri olarak Kanamisin antibiyotiği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Birden çok seleksiyon adımından sonra, transgenik sürgünlerdeki transformasyonun başarısı PCR vasıtasıyla nptII-geninin, AAP6-intronunun ve her iki t-DNA-sınır sekansının (LB/RB) varlığının ve vir yokluğunun tespit edilmesi suretiyle kontrol edilmiştir. Pozitif sürgünlerin her biri in-vitro ortamda klonal olarak 30 sürgün verecek şekilde çoğaltılmış, köklendirilmiş ve sera içinde toprağa aktarılmıştır. Yaklaşık 2 hafta sonra transgenik bitkiler rizomanya-kontaminasyonlu toprağa dikilmiş ve burada 8 ilâ 10 hafta yetiştirilmiştir. Kontrol olarak aynı şartlar altında aynı dirençli genetik standart transformasyon arkaplanına sahip transforme edilmemiş bitkiler kullanılmıştır. Rizomanya yayılmasını teşhis etmek için şeker pancarı bitkilerinin kökleri hasat edilmiş ve ELISA-testi yoluyla BNYVV saldırısı kantifiye edilmiş olup, burada düşük bir ELISA değeri direnci gösterirken, yüksek bir değer duyarlılığa işaret eder (Mechelke 1997, Clark & Adams 1977). Transforme edilmiş şeker pancarlarının ortalama ELISA değeri 3,55 olup, aynı şekilde dirençli olan kontrollerin ortalama 1,27 olan ELISA değerinden anlamlı ölçüde yüksek ve duyarlı standart D108_ss'in değeriyle benzerdir (Tablo 1). Buna göre, ELISA testinin değerleri, transformasyon arkaplanında dirençli olan RZ-3-alelinde spesifik gen susturması yoluyla önceden dirençli olan bir genin BNYVV'ye karşı duyarlı hale geldiğini göstermiştir. Sonuç olarak, mevcut buluşun geni açık bir şekilde RZ3 direnç geni olarak doğrulanabilmiştir.

Tablo 1: İstatistiksel analiz sonrasında ELISA-testinin sonuçları (D108_ss = duyarlı standart; 6921_RR = dirençli transformasyon

arkaplanı; 6921_RNAi = RZ3-genine yönetilmiş dsRNA ile dirençli transformasyon arkaplanı).

	D108_ss	6921_RR	6921_RNAi
N	6	25	64
Ortalama değer	3,98	1,27	3,55
Standart hata	0,02	0,25	0,11
Standart sapma	0,06	1,24	0,87
T-Testi (Anlamlılık seviyesi): $p < 0,0001$			

5 Referanslar

- Clark, M.F.; Adams, A.N. (1977): Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant viruses. *J. Gen. Virol.* 34, 475-483
- 10 Depicker A, Stachel S, Dhaese P, Zambryski P, Goodman HM (1982) Nopaline synthase: transcript mapping and DNA sequence. *J Mol Appl Genet.* 1(6): 561-73.
- Esser K (2000) *Kryptogamen 1: Cyanobakterien Algen Pilze Flechten Praktikum und Lehrbuch.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 3. Aufl. 2000.
- 15 Gidner S, Lennefors BL, Nilsson NO, Bensefelt J, Johansson E, Gyllenspetz U, Kraft T (2005) QTL mapping of BNYVV resistance from the WB41 source in sugar beet. *Genome* 48: 279-285.
- Larson RL, Wintermantel WM, Hill A, Fortis L, Nunez A (2008)
- 20 Proteome changes in sugar beet in response to Beet necrotic yellow vein virus. *Physiological and Mol. Pl. Pathol.* 72: 62-72.

- Lindsey, K., and P. Gallois (1990) "Transformation of sugarbeet (*Beta vulgaris*) by *Agrobacterium tumefaciens*." *Journal of experimental botany* 41.5: 529-536.
- Martin GB, Bogdanove AJ; Sessa G (2003) Understanding the
 5 functions of plant disease resistance proteins. *Annual Review of Plant Biology* 54: 23-61.
- Mechelke W (1997) Probleme in der Rizomaniaresistenzzüchtung, Vorträge für Pflanzenzüchtung, Resistenzzüchtung bei Zuckerrüben, Gesellschaft für Pflanzenzüchtung e.V., 113-123.
- 10 Odell JT, Nagy F, Chua N-H (1985) Identification of DNA sequences required for activity of the cauliflower mosaic virus 35S promoter. *Nature* 313, 810-812
- Rushton PJ, Torres JT, Parniske M, Wernert P, Hahlbrock K, and Somssich IE (1996) Interaction of elicitor-induced DNA-binding
 15 proteins with elicitor response elements in the promoters of parsley PR1 genes. *EMBO J.* 15(20): 5690-5700.
- Sambrook J, Russell DW (2001) *Molecular Cloning. A laboratory manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3. Aufl. 2001.
- Schmidlin LEDEB, Weyens G, Lefebvre M, Gilmer D (2008)
 20 Identification of differentially expressed root genes upon rhizomania disease. *Mol. Plant Pathol.* 9(6):741-51.
- Scholten OE, Bock TSMD, Klein-Lankhorst RM, Lange W (1999) Inheritance of resistance to Beet necrotic yellow vein virus in *Beta vulgaris* conferred by a second gene for resistance. *Theor. Appl.*
 25 *Genet.* 99:740-746.
- Sohi HH, Maleki M(2004) Evidence for presence of types A and B of beet necrotic yellow vein virus (BNYVV) in Iran. *Virus Genes* 29(3): 353-8.

Van Ooijen G, Mayr G, Kasiem MMA, Albrecht M, Cornelissen BJC, Takken FLW (2008) Structure-function analysis of the NB-ARC domain of plant disease resistance proteins. *Journal of Experimental Botany*, 59(6): 1383-1397

5 WO/2000/29592 (Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.). Chimeric promoters capable of mediating gene expression in plants upon pathogen infection and uses thereof.

WO/2006/128444 (KWS SAAT AG). AUTOACTIVATED RESISTANCE PROTEIN.

10 WO/2007/147395 (KWS SAAT AG). Pathogen induzierbarer synthetischer Promotor.

WO/2013/127379 (KWS SAAT AG). PATHOGEN-RESISTANT TRANSGENIC PLANT.

15 WO/2013/050024 (KWS SAAT AG). TRANSGENIC PLANT OF THE SPECIES BETA VULGARIS HAVING ENHANCED RESISTANCE TO CERCOSPORA.

WO/2013/091612 (KWS SAAT AG). NOVEL PLANT-DERIVED CIS-REGULATORY ELEMENTS FOR THE DEVELOPMENT OF PATHOGEN-RESPONSIVE CHIMERIC PROMOTORS.

20

SEKANS LİSTESİ

<110> KWS SAAT AG

<120> Rizomanyaya karşı direnç geni

25 <130> KWS 0209 PCT

<150> DE102013010026.7

<151> 2013-06-17

<160> 7

<170> Patentin version 3.5

<210> 1

<211> 5009

<212> DNA

5 <213> Beta vulgaris

<400> 1

```

caaatcttct ggcacaaatg gcggtgttgc cgttcatcaa ttaacatca atggaggtaa      60
gagtcattgt tttcaacaa tataaaactt atacttcttc tgttctgttt taaatgaaac      120
gtttgttttc tcacgcaacc caaccraact tttlaataat aaatattttt agttgtgtgc      180
acgtaaaaaa tataaaaaag ttataatttg atagtatctt gttttagatt ytgattatta      240
agagagtrca gtctcacaat attcgaagt ctacgtaatc caccctcaat tgacgaagaa      300
aacaagcagg aaaggattaa gtaagttcgt ggaaccacta qaattgattt tcaaatataq      360
ctctacctaa tatatggcct accttcaatt ttaaatlaagg agaaggtaat gtgattagaa      420
acaaattggt cttaaatlat tcaatlaagc taataatgta taaacataat caagtgttat      480
cttcttttca gggccgtctt gaagattttg gggcccgggt ctattatgaa aattgggccc      540
ctaaatttat agaaaaataa gatggaagggt tagagttcta aagatagaaa gttgaaaaac      600
taaataataa tcattgacaa atttattaag ggtgagaaac aagggtgttt tcttcaata      660
tgaagcaaaa tttcaaaat aatacttctt cgtttctaa ataagtgraa catttgrata      720
atgtttacta ttcacagttt aaactttaat tagctttggt gatttacctt ttaggaaaaa      780
acatagtrat gtgggatrct gttagattcg tctgaatgtg aatttttta atatcaactt      840
tttataattt ttacttattg ataattgaag atattaatgg ttaaaataat gcattggcaa      900
acgtgaaaac aagaagtggt gcacttattt agaaacggag gaagtatatt ttgggcccctt      960
ataattttgg agaccttgcg ctgttgggct ccttgcacac ctcatctac cctctgctt      1020
cttttgatac aatttttcaq cgacatgatt gtcgattgat gcalatatta ttgtalactc      1080
gacccatatt gtttaagatg aattgtttgt cttttagtgg cccaatgca tattttgtat      1140
acttaggaat tctaattatg tactattagt agacattgag atgaatarat aattgcrata      1200
atgaagtatg attattttag ttatatactt tcttatttc aaatataata atgtaaract      1260
tgtgtacttt atgcttacta atgcataaca acgtgcactc tcatgtgttt aattatatar      1320
tttttgagag aagtgttara ttggggacca tgggactgtg tataatttga ccgcaaaatc      1380

```

qaagtgtcgc atttgattga aaatggagag agtagtata: agatggadca cagcagagac	1440
tgcttggcat ctttggccaa caaacccaaa attgatatta atcccttatt caqgrcattt	1500
catctttttg acacaaaatg qatgtttag gcactgagct atctgttgc caalctctgt	1560
ttgcagccct gcaaaqttct gagctcaaaq agatccctct gatctttggc tacaaatccc	1620
gacttgatga cctccaacgc actgtctcta ccatacaacgc tgtatccgt gatgctgaga	1680
ccaaacagga gctcactcat gaagcacagc attggtcqa ggaactcaaq gatgctgtct	1740
ttgaagcaga tgatctgttc gacgagtttgc tcaactcttc cgagcagaag caactttag	1800
aggcttggg cagctttcc aaaaagatgc gccaatctt tctttagtcc aacccccctg	1860
gcattgctta taggatgtca cgagggtta agaagatcaa gaagaagttg gatgctatcg	1920
cttacaatca tcaatttagc tttaaagattg atcttgagcc tarqaaaagq aqaaggctag	1980
agactggttc tqtctgaac gcagggtata tcaatggag agaggagcgc ttggagaaga	2040
ttgtaggttt gttgcttgat tctaactacc aacgtgaggt gcttttctt actattgtgg	2100
gaatgggaqg gttgggtaaa actgtctttg cccaactcgt gtacaatgat ccaayggtca	2160
gaactgcttt tcaatttagc tgrtggatrr gtrgtctga tcaagatcaa aagcaactag	2220
atgtgaaaqa aattttggct aagattctgg ctacagctac tggtaagaat catgagggtt	2280
caaccatgga tcaggtgcaa acccaactac gagaacaact atgtggcaag agatacttgc	2340
ttgttttqga tcatgtatcg aatqagaatc ctaatcaatt gcgtgatctg gtagaattct	2400
tcatgggagc tcgaagcaga aattggattg tggtaactac gcgttcgcac gacacagcga	2460
qaattataaq agatggtcca ttqacaaagc tccaacggtt gcttgaqgaa aactcttggc	2520
gtttatittg caggtggacc ttcggatcag tgaagcaaa attcctaat gactttatca	2580
tgaattgcag agatatagtt gacaaatgtg ctgaaaccc tctggctata agagtggtag	2640
gaaqtcttt gtttggtaaa gacaagagta agtggctttc atttcatgag atcgatttag	2700
gcaacattag aaagagccat aatqatatca tccaactact gaacctaatg taccatcctc	2760
ttgaacctcc aattaagaga tgccttagtt atgtgagct gtttccaaag qatttctta	2820
tagggaagca gacqctgata aacctctgga tggcacaagg ttatatgtt ccgttagaca	2880
aagatcaaaq calagatgat gctagtgagg aatacatatc aattttgttg cggagatggt	2940
ttttcaaaa tqtctgaqca gaaaaagatg ggtttattaa gatccatgat ctcatgcatg	3000
atattgtcca aatgtctatg gggaaaggagc tttgtacgac taaaaacatt agtggcagct	3060
tggataaaag tgttcgccat ctatctctt ccagaactag ttttgcaga tactcttca	3120
atgcaactca tattcgtctc tatttctgtg ctggctactg gtgtcaggat gctgagataa	3180
accagttttc agttgaggca ttagtaccaa actgtttgta cctaayggca atggacctcg	3240
cttggctgaa gataaaaagt ttaccagact cgatttggty attgttgcct ttgaqgtact	3300
tagatctttc grataacqaa gatctggaag tacttccaaa ctcaattgct aaactatata	3360
atctacaaac cttacaattg aagggttgca agagattgga agggttacca aaacatttga	3420

```

gcaggctggt taagcttcaa actttggata tacatggttq caacaatgta acttatatgc 3480
ccaaagqcat gqgtraagtq acttgccttc acactctcaq taagtttata gtgggtggag 3540
aagggaagtq ttrcaagtqg aagcaatgtr ttgatgggtt ggaagalcta aaggctcica 3600
ataacctaaa gggtrcatctg gaaatccaaa tcaqgtqgrr caaaaatact acagatgctg 3660
traaagaaga tgttacgagg gaaggattat acrtqaatca taagqaarat ctcaatcaca 3720
ttqtggttga ttttaqatqr qaggaqqqtg gtggaagaat ggatgatgag gaagcaagaa 3780
gattgatgga agagttgagg ccacatccct atcttgaaaa ttggctgtg aaagcatatt 3840
atggtgtgaa aatgcctggt tgggcaarcc tcttccaaa tcttacaqag cttttcttt 3900
ctqatttqg gqaactqag aarcttccat gcttqgaaa ctgqatcat ctaaaagtc 3960
tccgacttfc gcatttggca aaattggagt acattgaaga agatagctca tcagctaatt 4020
tcaggtgtag gccctggacca gaaagtgcag gaclatcalt atacttccc tcccttgaac 4080
gccctgagtt gaagcgtttg tgtaagttaa aaggatggag gagaggggaa gqgttaqqaq 4140
atgatcacca gccctttaat gaaagcaqca gcaataraca agtccaatta caattatgtc 4200
ttcctcaatt gaagtcattg agaatagaa gatgccatt qctqaratt atqccqctq 4260
glcccaagac agaaaaactg catttaqtg tatttaatqa argactrcq atagtgcag 4320
claagagaga tqagaatttr tatqctccat taratttrac atcatctgat cctgaaaacc 4380
cqagqaarac tattccatt cccatgttta gagaggtata cataaacat gtggcgtggc 4440
raaatlcgct gccatgag gcttttaggt gtctcacica tatgacaata aaaaacgacg 4500
aggtaqaaq tttqgqaaa qttqgagag tgrttcggag ctgctcatct tctttgcat 4560
ccttgaatat cacaggttc tccaactraa gaagtgttc tggagggctg gagcatctca 4620
ctgctttgga gatgttagaa atatacgaca ccataagct gagtctatca gaagaccag 4680
aagggtgtgt gccatgaaa tcccttcac actrcctrag ctacttqraa ctgatqaatc 4740
trccaragct ggtcaacctg cctgattcga tgcagttctt ggcctgccc cgaactcttt 4800
caatagtqca ttgactaaa ctcaatcag tccagattg gatgccaga ctcaactctc 4860
traggaagct tatggttca tctgttccg cacatctgga gagaagatgc caaaatccaa 4920
ctgggggtgga ctggcctaac attcaacaca tccctccat tqatqtracc tctagcttc 4980
ctaagtffff agtgrtgccg tatqaatag 5009

```

<210> 2

<211> 1163

<212> PRT

5 <213> Beta vulgaris

<400> 2

Met Asp Val Val Gly Thr Ala Leu Ser Ala Ala Gln Ser Leu Phe Ala
1 5 10 15

Ala Leu Gln Ser Ser Glu Leu Lys Glu Ile Leu Ser Ile Phe Gly Tyr
 20 25 30
 Lys Ser Arg Leu Asp Asp Leu Gln Arg Thr Val Ser Thr Ile Asn Ala
 35 40 45
 Val Phe Arg Asp Ala Glu Thr Lys Gln Glu Leu Thr His Glu Ala Gln
 50 55 60
 His Trp Leu Glu Glu Leu Lys Asp Ala Val Phe Glu Ala Asp Asp Leu
 65 70 75 80
 Phe Asp Glu Phe Val Thr Leu Ala Glu Gln Lys Gln Leu Val Glu Ala
 85 90 95
 Gly Gly Ser Leu Ser Lys Lys Met Arg Gln Phe Phe Ser Asp Ser Asn
 100 105 110
 Pro Leu Gly Ile Ala Tyr Arg Met Ser Arg Gly Val Lys Lys Ile Lys
 115 120 125
 Lys Lys Leu Asp Ala Ile Ala Tyr Asn His Gln Phe Ser Phe Lys Ile
 130 135 140
 Asp Leu Glu Pro Met Lys Glu Arg Arg Leu Glu Thr Gly Ser Val Val
 145 150 155 160
 Asn Ala Gly Asp Ile Ile Gly Arg Glu Asp Asp Leu Glu Lys Ile Val
 165 170 175
 Gly Leu Leu Leu Asp Ser Asn Ile Gln Arg Asp Val Ser Phe Leu Thr
 180 185 190
 Ile Val Gly Met Gly Gly Leu Gly Lys Thr Ala Leu Ala Gln Leu Val
 195 200 205
 Tyr Asn Asp Pro Arg Val Arg Thr Ala Phe Pro Leu Arg Cys Trp Asn
 210 215 220
 Cys Val Ser Asp Gln Asp Gln Lys Gln Leu Asp Val Lys Glu Ile Leu
 225 230 235 240
 Gly Lys Ile Leu Ala Thr Ala Thr Gly Lys Asn His Glu Gly Ser Thr
 245 250 255
 Met Asp Gln Val Gln Thr Gln Leu Arg Glu Gln Leu Cys Gly Lys Arg
 260 265 270
 Tyr Leu Leu Val Leu Asp Asp Val Trp Asn Glu Asn Pro Asn Gln Leu
 275 280 285

Arg Asp Leu Val Glu Phe Phe Met Gly Gly Arg Ser Arg Asn Trp Ile
 290 295 300

Val Val Thr Thr Arg Ser His Glu Thr Ala Arg Ile Ile Arg Asp Gly
 305 310 315 320

Pro Leu His Lys Leu Gln Gly Leu Ser Glu Glu Asn Ser Trp Arg Leu
 325 330 335

Phe Val Arg Trp Thr Phe Gly Ser Val Gln Ala Lys Phe Pro Asn Asp
 340 345 350

Phe Ile Met Ile Ala Arg Asp Ile Val Asp Lys Cys Ala Arg Asn Pro
 355 360 365

Leu Ala Ile Arg Val Val Gly Ser Leu Leu Cys Gly Gln Asp Lys Ser
 370 375 380

Lys Trp Leu Ser Phe His Glu Ile Asp Leu Gly Asn Ile Arg Lys Ser
 385 390 395 400

His Asn Asp Ile Met Pro Ile Leu Asn Leu Ser Tyr His His Leu Glu
 405 410 415

Pro Pro Ile Lys Arg Cys Phe Ser Tyr Cys Ala Val Phe Pro Lys Asp
 420 425 430

Phe Leu Ile Gly Lys Gln Thr Leu Ile Asn Leu Trp Met Ala Gln Gly
 435 440 445

Tyr Ile Val Pro Leu Asp Lys Asp Gln Ser Ile Asp Asp Ala Ser Glu
 450 455 460

Glu Tyr Ile Ser Ile Leu Leu Arg Arg Cys Phe Phe Glu Asn Val Gly
 465 470 475 480

Ala Glu Lys Asp Gly Val Ile Lys Ile His Asp Leu Met His Asp Ile
 485 490 495

Ala Gln Asn Val Met Gly Lys Glu Leu Cys Thr Thr Lys Asn Ile Ser
 500 505

Gly Ser Leu Asp Lys Ser Val Arg His Leu Ser Leu Ala Arg Thr Ser
 515 520 525

Phe Ala Arg Tyr Ser Phe Asn Ala Thr His Ile Arg Ser Tyr Phe Cys
 530 535 540

Ala Gly Tyr Trp Cys Gln Asp Ala Glu Ile Asn Gln Phe Ser Val Glu
 545 550 555 560

Ala Leu Val Pro Asn Cys Leu Tyr Leu Arg Ala Met Asp Leu Ala Trp
 565 570 575
 Ser Lys Ile Lys Ser Leu Pro Asp Ser Ile Gly Gly Leu Leu His Leu
 580 585 590
 Arg Tyr Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Val Leu Pro Asn
 595 600 605
 Ser Ile Ala Lys Leu Tyr Asn Leu Gln Thr Leu Gln Leu Lys Gly Cys
 610 615 620
 Lys Arg Leu Glu Gly Leu Pro Lys His Leu Ser Arg Leu Val Lys Leu
 625 630 635
 Gln Thr Leu Asp Ile His Gly Cys Asn Asn Val Thr Tyr Met Pro Lys
 645 650 655
 Gly Met Gly Lys Leu Thr Cys Leu His Thr Leu Ser Lys Phe Ile Val
 660 665 670
 Gly Gly Glu Gly Ser Cys Ser Ser Trp Lys Gln Cys Phe Asp Gly Leu
 675 680 685
 Glu Asp Leu Lys Ala Leu Asn Asn Leu Lys Gly His Leu Glu Ile Gln
 690 695 700
 Ile Arg Trp Pro Lys Asn Thr Thr Asp Ala Val Lys Glu Asp Val Thr
 705 710 715 720
 Arg Glu Gly Leu Tyr Leu Asn His Lys Glu His Leu Asn His Ile Val
 725 730 735
 Val Asp Phe Arg Cys Glu Glu Gly Gly Gly Arg Met Asp Asp Glu Glu
 740 745 750
 Ala Arg Arg Leu Met Glu Glu Leu Arg Pro His Pro Tyr Leu Glu Asn
 755 760 765
 Leu Ala Val Lys Ala Tyr Tyr Gly Val Lys Met Pro Gly Trp Ala Thr
 770 775 780
 Leu Leu Pro Asn Leu Thr Glu Leu Phe Leu Ser Asp Cys Gly Glu Leu
 785 790 795 800
 Glu Asn Leu Pro Cys Leu Gly Asn Leu Asp His Leu Lys Val Leu Arg
 805 810 815
 Leu Ser His Leu Ala Lys Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Ser Ser

		820						825						830	
Ala	Asn	Phe	Arg	Cys	Arg	Pro	Gly	Pro	Glu	Ser	Ala	Gly	Leu	Ser	Leu
		835					840					845			
Tyr	Phe	Pro	Ser	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Leu	Cys	Lys	Leu
	850					855					860				
Lys	Gly	Trp	Arg	Arg	Gly	Glu	Gly	Leu	Gly	Asp	Asp	His	Gln	Pro	Phe
865					870					875					880
Asn	Glu	Ser	Ser	Ser	Asn	Thr	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Leu	Cys	Leu	Pro
				885					890					895	
Gln	Leu	Lys	Ser	Leu	Arg	Ile	Glu	Arg	Cys	Pro	Leu	Leu	Thr	Phe	Met
			900					905					910		
Pro	Leu	Cys	Pro	Lys	Thr	Glu	Lys	Leu	His	Leu	Val	Val	Phe	Asn	Glu
		915					920					925			
Arg	Leu	Arg	Ile	Val	His	Ala	Lys	Arg	Asp	Glu	Asn	Phe	Tyr	Ala	Pro
	930					935					940				
Leu	His	Ser	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Glu	Asn	Pro	Arg	Asn	Thr	Ile	Pro
945					950					955					960
Ile	Pro	Met	Phe	Arg	Glu	Val	Tyr	Ile	Asn	Asn	Val	Ala	Trp	Leu	Asn
				965					970					975	
Ser	Leu	Pro	Met	Glu	Ala	Phe	Arg	Cys	Leu	Thr	His	Met	Thr	Ile	Lys
			980					985					990		
Asn	Asp	Glu	Val	Glu	Ser	Leu	Gly	Glu	Val	Gly	Glu	Val	Phe	Arg	Ser
		995					1000					1005			
Cys	Ser	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Gly	Cys	Ser	Asn	
	1010					1015					1020				
Leu	Arg	Ser	Val	Ser	Gly	Gly	Leu	Glu	His	Leu	Thr	Ala	Leu	Glu	
	1025					1030					1035				
Met	Leu	Glu	Ile	Tyr	Asp	Thr	His	Lys	Leu	Ser	Leu	Ser	Glu	Asp	
	1040					1045					1050				
Pro	Glu	Gly	Val	Val	Pro	Trp	Lys	Ser	Leu	His	His	Ser	Leu	Ser	
	1055					1060					1065				
Tyr	Leu	Gln	Leu	Met	Asn	Leu	Pro	Gln	Leu	Val	Asn	Leu	Pro	Asp	
	1070					1075					1080				

Ser Met Gln Phe Leu Ala Ala Leu Arg Thr Leu Ser Ile Val His
1085 1090 1095

Cys Thr Lys Leu Gln Ser Val Pro Asp Trp Met Pro Arg Leu Thr
1100 1105 1110

Ser Leu Arg Lys Leu Met Val Ser Phe Cys Ser Ala His Leu Glu
1115 1120 1125

Arg Arg Cys Gln Asn Pro Thr Gly Val Asp Trp Pro Asn Ile Gln
1130 1135 1140

His Ile Pro Ser Ile Asp Val Thr Ser Ser Leu Pro Lys Phe Leu
1145 1150 1155

Val Leu Pro Tyr Glu
1160

<210> 3

<211> 1177

5 <212> PRT

<213> Beta vulgaris

<400> 3

Met Glu Arg Val Val Tyr Arg Trp Asn Thr Ala Glu Thr Ala Gly His
1 5 10 15

Leu Trp Pro Thr Asn Pro Lys Leu Ile Leu Ile Pro Tyr Ser Ala Leu
20 25 30

Gln Ser Ser Glu Leu Lys Glu Ile Leu Ser Ile Phe Gly Tyr Lys Ser
35 40 45

Arg Leu Asp Asp Leu Gln Arg Thr Val Ser Thr Ile Asn Ala Val Phe
50 55 60

Arg Asp Ala Glu Thr Lys Gln Glu Leu Thr His Glu Ala Gln His Trp
65 70 75 80

Leu Glu Glu Leu Lys Asp Ala Val Phe Glu Ala Asp Asp Leu Phe Asp
85 90 95

Glu Phe Val Thr Leu Ala Glu Gln Lys Gln Leu Val Glu Ala Gly Gly
100 105 110

Ser Leu Ser Lys Lys Met Arg Gln Phe Phe Ser Asp Ser Asn Pro Leu
115 120 125

Gly Ile Ala Tyr Arg Met Ser Arg Gly Val Lys Lys Ile Lys Lys Lys
130 135 140

Leu Asp Ala Ile Ala Iyr Asn His Gln Phe Ser Phe Lys Ile Asp Ieu
 145 150 155 160
 Glu Pro Met Iys Glu Arg Arg Leu Glu Thr Gly Ser Val Val Asn Ala
 165 170 175
 Gly Asp Ile Ile Gly Arg Glu Asp Asp Ieu Glu Iys Ile Val Gly Leu
 180 185 190
 Leu Leu Asp Ser Asn Ile Gln Arg Asp Val Ser Phe Leu Thr Ile Val
 195 200 205
 Gly Met Gly Gly Leu Gly Lys Thr Ala Ieu Ala Gln Leu Val Tyr Asn
 210 215 220
 Asp Pro Arg Val Arg Thr Ala Phe Pro Leu Arg Cys Trp Asn Cys Val
 225 230 235 240
 Ser Asp Gln Asp Gln Lys Gln Leu Asp Val Iys Glu Ile Leu Gly Lys
 245 250 255
 Ile Leu Ala Thr Ala Thr Gly Lys Asn His Glu Gly Ser Thr Met Asp
 260 265 270
 Gln Val Gln Thr Gln Leu Arg Glu Gln Leu Cys Gly Lys Arg Iyr Leu
 275 280 285
 Leu Val Leu Asp Asp Val Trp Asn Glu Asn Pro Asn Gln Ieu Arg Asp
 290 295 300
 Leu Val Glu Phe Phe Met Gly Gly Arg Ser Arg Asn Trp Ile Val Val
 305 310 315 320
 Thr Thr Arg Ser His Glu Thr Ala Arg Ile Ile Arg Asp Gly Pro Leu
 325 330 335
 His Lys Leu Gln Gly Leu Ser Glu Glu Asn Ser Trp Arg Leu Phe Val
 340 345 350
 Arg Trp Thr Phe Gly Ser Val Gln Ala Lys Phe Pro Asn Asp Phe Ile
 355 360 365
 Met Ile Ala Arg Asp Ile Val Asp Iys Cys Ala Arg Asn Pro Leu Ala
 370 375 380
 Ile Arg Val Val Gly Ser Leu Leu Cys Gly Gln Asp Iys Ser Lys Trp
 385 390 395 400
 Ieu Ser Phe His Glu Ile Asp Leu Gly Asn Ile Arg Lys Ser His Asn
 405 410 415

Asp Ile Met Pro Ile Leu Asn Leu Ser Tyr His His Leu Glu Pro Pro
 420 425 430

Ile Lys Arg Cys Phe Ser Tyr Cys Ala Val Phe Pro Lys Asp Phe Leu
 435 440 445

Ile Gly Lys Gln Thr Leu Ile Asn Leu Trp Met Ala Gln Gly Tyr Ile
 450 455 460

Val Pro Leu Asp Lys Asp Gln Ser Ile Asp Asp Ala Ser Glu Glu Tyr
 465 470 475 480

Ile Ser Ile Leu Leu Arg Arg Cys Phe Phe Glu Asn Val Gly Ala Glu
 485 490 495

Lys Asp Gly Val Ile Lys Ile His Asp Leu Met His Asp Ile Ala Gln
 500 505 510

Asn Val Met Gly Lys Glu Leu Cys Thr Thr Lys Asn Ile Ser Gly Ser
 515 520 525

Ile Asp Lys Ser Val Arg His Leu Ser Leu Ala Arg Thr Ser Phe Ala
 530 535 540

Arg Tyr Ser Phe Asn Ala Thr His Ile Arg Ser Tyr Phe Cys Ala Gly
 545 550 555 560

Tyr Trp Cys Gln Asp Ala Glu Ile Asn Gln Phe Ser Val Glu Ala Leu
 565 570 575

Val Pro Asn Cys Leu Tyr Leu Arg Ala Met Asp Leu Ala Trp Ser Lys
 580 585 590

Ile Lys Ser Leu Pro Asp Ser Ile Gly Gly Leu Leu His Ile Arg Tyr
 595 600 605

Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Glu Asp Leu Glu Val Leu Pro Asn Ser Ile
 610 615 620

Ala Lys Leu Tyr Asn Leu Gln Thr Leu Gln Leu Lys Gly Cys Lys Arg
 625 630 635 640

Leu Glu Gly Leu Pro Lys His Leu Ser Arg Leu Val Lys Leu Gln Thr
 645 650 655

Leu Asp Ile His Gly Cys Asn Asn Val Thr Tyr Met Pro Lys Gly Met
 660 665 670

Gly Lys Leu Thr Cys Leu His Thr Leu Ser Lys Phe Ile Val Gly Gly
 675 680 685

Glu Gly Ser Cys Ser Ser Trp Lys Gln Cys Phe Asp Gly Leu Glu Asp
 690 700

Leu Lys Ala Leu Asn Asn Leu Lys Gly His Leu Glu Ile Gln Ile Arg
 705 710 715 720

Trp Pro Lys Asn Thr Thr Asp Ala Val Lys Glu Asp Val Thr Arg Glu
 725 730 735

Gly Leu Tyr Leu Asn His Lys Glu His Leu Asn His Ile Val Val Asp
 740 745 750

Phe Arg Cys Glu Glu Gly Gly Gly Arg Met Asp Asp Glu Glu Ala Arg
 755 760 765

Arg Leu Met Glu Glu Leu Arg Pro His Pro Tyr Leu Glu Asn Leu Ala
 770 775 780

Val Lys Ala Tyr Tyr Gly Val Lys Met Pro Gly Trp Ala Thr Leu Leu
 785 790 795 800

Pro Asn Leu Thr Glu Leu Phe Leu Ser Asp Cys Gly Glu Leu Glu Asn
 805 810 815

Leu Pro Cys Leu Gly Asn Leu Asp His Leu Lys Val Leu Arg Leu Ser
 820 825 830

His Leu Ala Lys Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Ser Ser Ala Asn
 835 840 845

Phe Arg Cys Arg Pro Gly Pro Glu Ser Ala Gly Leu Ser Leu Tyr Phe
 850 855 860

Pro Ser Leu Glu Arg Leu Glu Leu Lys Arg Leu Cys Lys Leu Lys Gly
 865 870 875 880

Trp Arg Arg Gly Glu Gly Leu Gly Asp Asp His Gln Pro Phe Asn Glu
 885 890 895

Ser Ser Ser Asn Thr Gln Val Gln Leu Gln Leu Cys Leu Pro Gln Leu
 900 905 910

Lys Ser Leu Arg Ile Glu Arg Cys Pro Leu Leu Thr Phe Met Pro Leu
 915 920 925

Cys Pro Lys Thr Glu Lys Leu His Leu Val Val Phe Asn Glu Arg Leu
 930 935 940

Arg Ile Val His Ala Lys Arg Asp Glu Asn Phe Tyr Ala Pro Leu His

<400> 4

ttcctcttta gatttccata gatttgaaca aattqgggtg attttcatag attattcata	60
attctctctc cataattctt ctcctctctt ctccatacat ttttcattcg caatactcag	120
gaaCtqagta ttqggaattg tccccagittg tcagytgat glgcagtaac ttttaagagaa	180
gactttcttc tcatgcaaca tgtccctgat ctgltgcttg atggicgtca tcicactatt	240
ciclaataag ctcgatttgt atgaaacaga tgatactata tcccgtttcg tqcaatqtgc	300
acgaaacgga atatagtatt ttgtgcaagg tgcacgaaac ggattcgaat gtttcgtgca	360
cattgcacga aacqgaatca actgtttcat gtagtctaca cgaaacggaa tcaattgttt	420
cqlgtagtct acacgaaaca gaclaatcal gcattacgaa tcataattac gaaaaaaaaat	480
taacaacttq aatcaaatg acgaaaaaaaa attcagaaat tatatcagat tgaaatcga	540
ttgggtcaaa attatggtcc attaaatata aaattaaaaa ttglagatct tcaatgaagt	600
tttttatatc taaccgttag agaggaggag agaataatctt taqagagaga aayggttttt	660
tagaaagaat gtgataataa qgggtttttt gggttttttt aggctgcgtt aglaaagtga	720
ggctgcattt agcaaccitt tttttttggt aaatttcatt tccctgatga acaaggaaac	780
gaaacqgcga gatggcggcg ttggtggaat tccccggcga aacgcagctt cctttcgatt	840
catagttgcc ataaatttgc attttaccca gatttcaaat aatttttact aattcgtca	900
aattgctcat gaaattgttt atttccgcaa attttttgat taaccctccc agaatttqat	960
tcgcaaatat ggcgaagcta ttgagta	987

<210> 5

5 <211> 12364

<212> DNA

<213> Beta vulgaris

<400> 5

ttctgttccg cacatctgga gagaagatgc caaaatccaa ctggggtgga ctggcciaac	60
attcaacaca tccccccat tqatqtcacc tctagccctc ctaagltttt agtgttgccg	120
tatgaatagg tatatacttc tttggttttg gttcgtgctt ccatttagct caaatlggaa	180
atgagcqtat ggcqtragat gytgaccaat ctgcagttat tgcgctacgt gtatgttctg	240
gtttatattg atggcaatgt tcaatagttc attalaaatcc caatcaaatt tctttgtcca	300
ttgtttataa tcccbaatcc aatttctttg gaagattgtg ctgagqagag cttgatqaag	360
gaacttgttt aaqgtttttt ctcttataga ttatctttct accattgttt ataatcccaa	420
ctgcatcttg gtctgagaag gaattcaata tttttcttag ttttacttga ggttaaggct	480
gtttataaic acaggctttg ccaatagtat aatitttata aagtactact gtacaqatta	540
tgtgaatctt caaaggtttg aqagaatcqt cctaaatica tgtaaaacttg gagttaagga	600
gcaggaaatg qagttacttc aagtgttaat gcaalcagct caaaaaatta ctaatacaga	660
acttattcqt qtcacaacic agaagccttt ataaattata aaagtagtaa agatttcgtt	720

tcgaaagtat	tattcatatt	agaqtacaat	qaataatttg	ctttggcaaa	gccatctgaa	780
ggtccttaag	adaigtllag	tgcagglgat	tlaacttgct	gtgallatgt	caccaggaga	840
acttgcttat	caaagaattc	agtagcaagt	tggtcqatac	tcgacagAAC	atccllatca	900
aacatgttag	tgcagaggtc	agagcaigat	accclltcat	tagtattata	ttttacatta	960
ttaagaaata	tatttacatc	tgaattata	tatqctgata	caataatctt	atgcattllg	1020
agttalacat	taaaacaggc	gaaaaacatt	attlcgagca	tctgcatttg	tgcttggtgt	1080
tgtgtaatgg	taaattggca	attqcttgac	ctttgtttaa	ggctgggtaa	qcttcaaaa	1140
agttgaattg	tttagcagta	gatcagtaac	tatccaaaca	aagaccaagc	tatacgccaa	1200
ctgtttcttc	acgttcactg	tacaagtgtt	aaagtatctt	caatggqaat	accgaaatct	1260
aaagicaatt	atccaattaa	tagtagtcaa	aagicaaaca	tctctgtatg	aatatgtaqa	1320
ttgaagagtt	tctgtatgca	ttcaattcaa	tqcaacaagt	tgtattcgtt	cacaccllat	1380
tacttggtca	aaagttgact	aattttacac	aaggaacttt	agcatcaatc	atcatcctac	1440
tatctacgag	ttgaaaqaaa	cttgtaaaaa	aacttgtttt	aacctgata	cagttcagtt	1500
aanctgttt	gttqatlaqt	ctgaaatttg	aatcattcgt	ccattcgcac	gacttagtgt	1560
gcgatcttgt	gtctagtttt	ctcgagaccc	cgctcctga	ccgtgcccag	cccaccccaa	1620
ccattcccag	ctctactagc	tagtalcagc	atacatggga	agagccagga	ctgtaagcat	1680
gtctgttacc	gagtcacagc	tgtctgacgc	agcaggagat	ggaqatgaqg	aattcctaaf	1740
acaagctctt	gctactcaac	ctattgatta	cttcctaacg	cggagcaaaa	acaaaaatgg	1800
tgaagaacat	tqcaatatta	tccacattgc	agtgttaaat	gaacaaqcaa	agttccctca	1860
tcgagcattg	agtatattac	ccatctcaac	tctgcattct	cttctctgtc	agcaagattt	1920
ttcctacttt	agctacaacc	ctcttcactg	tgcattctta	cgaggtaact	ttgctattgt	1980
caagctcttc	gtcaggtttt	acgaalcac	atcatcttct	tcttcgicac	tggttgatcc	2040
aagctgtaag	ccatggttag	ccaaggatgt	gaacgggaag	acqcccttac	aggtggcttt	2100
ggataggggt	agagggtgat	gtgcattaaa	aatatggga	ttagatgaag	aattgctttg	2160
taatatgggt	galaataaag	gtaacagccc	qctatttcaa	qctgtacaaa	gaggtagtga	2220
acaaattqct	atqaaqatct	tggcaltcagg	gcattcttat	agtaactggg	gcyagtatga	2280
gttgactccc	cttcatgttc	taccaaatfg	ctcaggtgtg	tagtattgat	ttgtttttca	2340
atltqttaaa	atltcttacg	cttctgtcc	cttaallttt	ctcacatgtg	ggtttgacac	2400
agacatttag	tgttaagagc	aacttcaatg	gtcagctatg	cactcttcta	acttagcttt	2460
ccacctcaac	tacattcaag	taacattagt	ttcaggtcac	aacgtccctt	tgggtgcatt	2520
cttccacttg	aacttatatc	aaaaccgagc	ttattactct	tqattggacc	faatcaacca	2580
tqatacgtqt	tttcgggaag	ttaacagttt	cttaalltag	tttcttctg	tacaatttca	2640
agataactaa	taaagtatta	qcaactttaa	ctataaaaaa	agaagaaaac	actagccfaa	2700
tatcatctga	tctgcagagg	aagtctgca	acttctactt	gacaagcatc	cagaaatgat	2760

aaaagcagtc gacaaaaatg gacttacaat cctacacaaa tgggcaatga tgggtaaaact	2820
atggccattt caatttcttt taaagcaaga aaaaagtctt aggttgagga aggacttcat	2880
caacctttta tgtgcaactg agaagtcgac aggcaacaat cctttacaca cagcagctta	2940
ttaccacaat gaagaaactg cgcaggttgt gcagcttctt gtagaagctt atatagatgc	3000
taaggaacaa ggagtgagc ttcagccgag cccttggaca tglgagaata tagaaggaga	3060
tacacctttg atggtatcct taatcaacaa acatgaaaaa ttggcactgt atttcatgtc	3120
tgtggatatg gagaattcag ttgtatatgc aaccaagagt gtaactatatt gtgctgtact	3180
gcgtggatgt gatgaagttg cagaagaaac agtggcttca gttgatcctg cctgcttcag	3240
cttcatgca g cttaaagacg atggtgggcy aaatgtcttg catggttgcac caaattgcac	3300
agggtgagtg agagtacctt attgcttcta tatcttctt cttattttaa aaatcttggg	3360
ggaactaagc acaagcaagg ccaaggcttc gtcgtgctgt ggtgggctca aagaaggcct	3420
atgcacagcc tggcccacat ggggtgcaggc ggcctcttfa agaaattgag gaggccgaaa	3480
cacggctggc tttttgggt tgtgctcatt ttcaaaatg atgcccatta cagcccacgy	3540
agcactgctg tgatcttctg tctgtgagca tgcacggcca gtaacgggct tgtgctgggc	3600
aagtaatatg gcataactat ccttatcatt atttataacc ggaacatctc atatatgcaa	3660
accttraatt ctgactttga tcaqtrtatt atagaacatg gaaatcgaac atatctcagc	3720
agcatattca agctattgta aacttcttta aataattaa gtaggtagacg tatatgcctt	3780
gtattatttc tggctaaaaat gagtatcagg gaaatctaataaaaacaattt aatctttacc	3840
tatatagcaa gaaaacagtt gggatittya aaacgggaaa atcttgagtc ccatccattt	3900
atftgcttca ttaccacgga actggggaaa ttccacatac ttgaagtttc ggtgcttcat	3960
agattctaac attgaagtggt ttatacagag agaacaggca ccttggttggg ggaaaagcta	4020
gcttggtrga tcaacgagcc agatgatgat ggaagagagc cccttgatat agcttcagaa	4080
gttgglaacg catggttat aaaattacty ctgacaaaag acccttctc aaacacaagt	4140
gcgccatttg cttggattga agcatgtaaa aaaggctact taccagcaat acatgcttct	4200
atagaccatt cccctgattt tagaacattt tctctccaaa gaaaagactc tcccttcat	4260
cacatacaac tgagaagtta caaagaatac caagaatttc ttgctattcc gttgattcaa	4320
gagatgaaa atatgctcga ttccagtgggt tcaacgccc tgcatacagc attagaacgt	4380
aaggatatcc tccctgctga agractgctc tctggcgatg gggttcatag aagcatcaaa	4440
gataaaaaatg gtaaaaactgc taccgacctg ctagttaaagc tgtgcgarca agagratgaa	4500
tygglatgtg tctccagtct ccaccttaatt ctccaatct agaaaactat gattgcatta	4560
ggaaatactt ctatgtcagt tgtcactatc atcccttgc tgcataaagt ctacattgtc	4620
ttgycaaaaa cataaaaatga gcataaatat aaaggttaat ttttcttagg gaaattgtac	4680
tgyctatacc ctaaaactaga atttgccaaa taaccttaga gattcaaaat atatccataa	4740

ctattaactt tggctaattt gtaatggttc tctcttatac aatttataga ttcaaaccta	4800
tttctgcaga ttaaacctga tcatcggtaa tattgaagaa aaattctcat ggccctgcaa	4860
gacagtgaag tttccatgaa tctcggaaaa atgacagcca caggataaaa taagactgct	4920
ttagacagca tagtagctct tatgttttar tatatacaag aatatgtaaa agrcttgatc	4980
tatgaaatga attgtcttat atatatattt atggtgatat gcaagctccc tcttgaatt	5040
caatttcaaa caaaatgtag gatactatgt graaacgtac araaattagt ccgtggctaa	5100
cgacaaacta tctcggaaact tcccctgcta ataaygcctt tagatacaca ggcagtacaa	5160
gactcggtag aacaccatca graggagaaa tgrgtagcac acttccagtc gtagcagccc	5220
tcttagcaac ccttaccatt gcagctggyt ttaccattcc tggaygcctt aacyaagata	5280
ctggcgaagc catcttagca aagaagcttt cattcttagt gtttaacta gcagacacat	5340
acgcgatgty ttgcctcatg ttggtgcctt tctgcctcat atggtctatg gtttagcaca	5400
gagataagtc acttctactg attgatcgaa gtgttgatg actcgtccaa tcactttatg	5460
gaacgttaat agcatttatg gcggagctt acactgctat atcacacaag tcttctggg	5520
cagcattat agcattggt atgctctctt tctgtgcat tccagctaac agagctattc	5580
tggataaagt gcttgataag ttgatcccc cygctgtag taagagaaga aattaaacc	5640
agacactgga tggatgctg gatgatgtag gctctctat aatcttccac tatcttatga	5700
ttttggatat tactgtctgc aaatgttaa ctcacacatt gctattatag tcttctgta	5760
tgraagtatg gatccaactc tggactctg ttagtctggt aactagttgc agccatgac	5820
ccccactttt agttattctt atactacctc tgttttgttt alaatacatt ggtacaaatc	5880
ttattcatgt tactagatga acatgctaat gactagtttt ataatcggct tgttagatgg	5940
agctctgagt acacatttga dddatctatc taattaaaa taattaaacc accttaacct	6000
tgtacgatac atgagattat aggaataaaa gaataaagt tttctaatta ttatacggct	6060
ttagaaaaat tttagcaatta gtttagttat tatattaat tgatacttag attttcaatt	6120
agattatatt agagtatata aaatttctta attatatgta ttcggctttc aatcagaaaa	6180
taattgattta gttttattat aaaaataaat tacttttttt agacggtgct tttctctcca	6240
aagttctctc cttattctac acatgctaaa catggaagaa tatatgtagc attattgctt	6300
tcacacatca ttttctaaag gttgtatgat tcttattcca aagcaaatca ccttcgataa	6360
tgttcttact cgatactca taaaaaactt tccatagat gatatraaga ccttaattgat	6420
tttaataatt atccaataa tgcctagayc aactagttct ttttaadcaa taatatttt	6480
tttttgacaa tggggtaaac aataatattt cttacataaa catttccata tctttagggg	6540
gaaaaaccat taagaaaaat gcatgtatct attggatccc tatacaagti lattttgata	6600
gttcgagccc taaatttctc cagcaagtra tatgtaagat ttgtgtataa actataaagt	6660
gaactattgt ttatttatta gctatgaatt aggtttcaca aaatatata taaagtga	6720
tgatgatata cgyaaactat actgatatta tcaattgaga ttttctctc atgtaaaaga	6780

ccatttatct tacccttat ctctactagt ctactttaag ttcttgggtt atgtttaatt	6840
tttggcatgt atttacctaa atgctagttt tacattcaca artccctttc ttcacttagag	6900
ctatttaaca ttccaaaata cgtataaatt ttatattagc aaatataaac glaattgatcg	6960
ggattcctta taltttttca caaattatta gaatagggcg tctaattttt acataaatta	7020
gatgaactta gaagtgaatt ttccaacaa acccattcca tttcactcta acccaacact	7080
atcttagtca tcccttatct ttgcttccct ttgttttctt gattctcgaa ctacaacaga	7140
caatttraag aaataactcg gtatttttat cgaacggatt aaactagtca tlaaatggat	7200
aaacaagtca ctgaatgggt tagtgaatgt cattcacgaa atagattaaa ttggtcacga	7260
aatagagtca ctatatttaa aaaggtagca tgttctctgc tgaatattag acctgcaccg	7320
tgcctaattt taaaagtagg cgatatctta caagacaact gtcatttttc cacttcccta	7380
ataatgagta atcatgttca tgtatcatac tctttgaaca tgaratatac atttttctag	7440
aatgaaaaat cacttaacac aaaaagggga arcaattaga aagagagaaa gaaaagtaac	7500
acaaacaaca atcaaaacat gaaaacaact agcaaaattt attaagtaac aattaataca	7560
tctagttacc taaaatgcac tctaattact ttaaaaagtt caaactccaa caatagtgc	7620
aattagcata aacacttgtt acagcaagtt gtgcaaacct agacacacag accacagaag	7680
gcggagtcct cacaccagag gggcaactct aatttctcca acgtctctct tttcttctc	7740
ttcttctctt ttcattctct ttgctttctc cctccagaat ctttctctct ctccatttc	7800
caggtttctc tctctctctc tctgcttctt attttttgaa agatgcaaac ttttactgaa	7860
atttatgttt tgaaragtgt tacttattgt tatgtcttaa atcttgagtt gggtcacttt	7920
catttttgtt tgaatttaac gggtttttgc tgaattatgc tcttttact ccagtgaacg	7980
gttttccagc tcttgggtgt taactgtatt tagttaatta agattgggtt gaattcaaaa	8040
aaaacttagg gtttactatt tccatgctt aatctttatt ttttaatgtc tgaatatgta	8100
aaaatgtaaa aattctatgt tgaaaaactg agtaaaatag tatcaaatca aagttttgaa	8160
gctttgaatt actgaratgt tgtagtttgg tacttgggtt gatctgtgag attattcata	8220
agatgctatc tttatttctt gtttctttt tagtgcfaat attctgaata aaatatgcat	8280
tagtttactt ttatatagaa tataagtatt tgggattcta agttatggga cactcaattt	8340
tatatgcaga tccagctgtt ccagactaga ctaacttggg agcttgagct tcarttqttg	8400
tgcitggatc tgttaagctt ggaagttttg ctgatttagr gccatatggt ctagatgfat	8460
tgtattagtc aagtaaaagt ttgatatrqa aatttggacc tttagtggca taagagtggf	8520
ttattcttca tttagaattt tgaccttgag cttagtittg gaattgagtg gttgagaaac	8580
ttcaaacact ttggrttttc agtttatlat acccgggttt ttattgagga aggtagttag	8640
aaagrtccag gaaaatttga ctcttgtgtc tacagaaaag tcacttagtc ttctcctata	8700
attttgctgt aatcttgggt ctggacctct aggcctctgga atggcagttg gcaaaaaacg	8760

cagtaacgct ggatcattaa ctcggccatg tcattgtttc aaggtggcaa acttgaagga	8820
aactattttg gatgctagcg agacatccga gttaaaagat cgttatgttt tgggagatca	8880
actaggttgg gggcagtttg gtgtgatccg ggcattgtct gataagttta ctggagaact	8940
actggcgtgc aagtcatttg ccaaagatag acttgtaaca caagatgatg ttcgaagtgt	9000
gaagctcgaa atcgagatta tgagcaagtt gtcgggcat cctcatgttg tcgactcaca	9060
agcctgttat gaggaagaag attatgtcca ctgggtgatg gagctttgtg ccggctggga	9120
gttgtccac cgattagaga aacaaggaag gtattgcgag tctcaagcca aagtcactct	9180
caggcatcta atgcaagtag tcttgatttg tcatgataat ggtgtgttc atagagattt	9240
gaagcctgaa aatgttcttt tggcaaccaa gtcttctctc tcgccaaatta aattagccga	9300
tttggcttt gctacatata tcaaaccagg tagaacactc tcttcatct agtttgtgat	9360
tttaqcttq ttaactcqt cttttcaatt cactcaata gctqccatg ttgaattttg	9420
gataatftga tcaagtcagt ctggccctca aacatgttcc tgcqcccaac actaacagt	9480
tcttaagcct ttggttactg gtcaagcagg ggagagtftg catgggacag tggggagtcc	9540
ttctatata gctctgaa gctctgagg aggttacac caggctgttg atgtagggag	9600
tgttggcgt aattcttaca tctcttgag tcttatgcca ccaftttggg ggaagacaaa	9660
gtcaaggata ttgatgcag ttcgagcagc tgatctgcgc tctcctctg aactttgga	9720
tcggatatca gaacctgcca aggagctgat caggaaaatg ctttgtgtag atcctttgaa	9780
gcgcttgaca gctgagcaag ttttaggtat attttaatt tttgcctct ttgctgaatt	9840
cagatgacag ttatatgaca cagratatcat ttgtagaacc caagtgtctg aatagccaat	9900
caccaatgtc tgacaagllt tttttggctt tcgattacaa aatcatttat tacatatttg	9960
cattaactgt gttatttttg acacattaca tgaatcttc atgcttatt tctyatctt	10020
tgtgaattgc tgcacattgg aagctgtccc cttttaacat ttgagatgct cgtaagtgt	10080
gagtgttaact catctgtccc caccggagaca aagcttttgg atgattttag gacaaatgca	10140
tttaacgttc tcagcttatt tgacaatgtt atccatggtg tccgtggaca catgtacca	10200
cactaaacat ctagtatttc ttgttggctt tttagttttg ctggatatac ttaagggcta	10260
aggttttatt ttgttcttg cagctcactc atggatggaa gaggttactg tagctacgga	10320
agaatcacat gaacatgatt tggcctgctc tgaacattta aaaaccgag atagctcatt	10380
ttcagcgtca tgtatatcca gggatcacga tataagcttt ggcactggat ctgcggtaaa	10440
ttgtgaacct caatctccaa catftacgtg cagatcttca tctctggcat ttatggcgg	10500
accatccacc cctaccetta tatctgctgg atttctcttc cgtagcagcg gtgatctcac	10560
tgctcttgag tttgttctc caattctctc tttgcttagc ttcacatttt tcagccctag	10620
gtcagtagat gagcatggaa accaaaataa ggttttttca agcaacaggg agaacactga	10680
cgaaattcat acaggtaact cacttttcta ttgtaataa tttgttattg tcaactgattc	10740
tctaattgca ttttgcatt tctaggtctt gtaacatttt aaacgtcata taaacatcca	10800

```

tgcattttta tqtattttgc tcaactttca agtatTTTTg tatgactttt aaactttcaa 10860
gttttatctg cgtataactt ttcatagcct aaccgtttct ctgttgata agtatatgcg 10920
aaaaatcatt catcacatga attgtttgaa tctaattgtg gatttgtcag cctaaccaar 10980
tcgagtttct taaaaaaaaat tgttctgtaa ttraattatg tcttccatat cttatctttc 11040
tttactttta aagcactatt gagaaacaga agaaaacccc agtgtgacga ctgtcagatg 11100
tggtttgatt gagattagac taitttatca gtgttggtt attgagattc cagtgtgtt 11160
aatatcatta gticcacgt aagcttttaa agttatcaat tcataaaact agatctaattg 11220
cccacgtat ttttagaagg ggccgacttg gagaagcgat ttgaatcacc trattcatcg 11280
ctgtgctcag gaattgatgc tagggacctg aaagagaact cagcagactc taagaggagt 11340
ggagqaarag ggggtgagat ttttgggac cataacaaga gaaataggac gattgggctt 11400
ggcgaattca accagcttga taitgtggc actgaatctg tcatccgatg ggcgtcatgc 11460
accacttac ctaccgctc atcactcagg tcttctcttg tatgc:gata atcatgggcc 11520
gaccacaatg tatcaaaata acatcataaa tcalgatata aagttgggca acacgcaaac 11580
gtgtgaattc tactgctctg ctacaagatt gaagatataa tgggtttgag tgcggtgac 11640
tgttgggat gatratcca tattagagag ctaaattgta gtaactacat tglaatggat 11700
ctgcagaata agcagattct tcttcaaaag gtgtaaagca tggattttga aagcaatggt 11760
tttctcaacc tttttgatra tgatttagra gatatatata gggggctttt tgttctatt 11820
agatgtgatt gttaaacctt cttcatgaac aaacataagc actggtgact tgtgggatgg 11880
tacatagaaa gaqttccgtt tcatcgattt tgattttgtc cagatcctcc ttttctctg 11940
aaaaaaggga aggagagtat ccgaaagatt acccattttg tttttcggg tgtctttaaa 12000
agattgatcc attacccttc ggacaatttg attcctataa tactcctatt tctctacttc 12060
atttcttccc atatactact atactaaaqa caaaattact taatacqaac ttaaaattaa 12120
gagqagaaac aagg:aaaat ttggtagga tgatggagga atcatatgaa agcttacgca 12180
cattatatat ttgggaqtat gatgtactt agttaatgaa gatcagacac tttctatat 12240
cttttgattc gtatgttctt taataaatga agatggata tttaaaattt cgtgtg:att 12300
tgaaaatate atgcacatta gacatccaag tctaagatta attcacaact atctattttt 12360
tttt

```

<210> 6

<211> 4659

<212> DNA

5 <213> Beta vulgaris

<220>

<221> misc_feature

<222> (461)..(485)

<223> n; a, c, g, veya t'dir

10 <220>

- <221> misc_feature
<222> (621)..(696)
<223> n; a, c, g, veya t'dir
<220>
- 5 <221> misc_feature
<222> (704)..(707)
<223> n; a, c, g, veya t'dir
<220>
- <221> misc_feature
10 <222> (1115)..(1123)
<223> n; a, c, g, veya t'dir
<220>
- <221> misc_feature
<222> (1169)..(1170)
15 <223> n; a, c, g, veya t'dir
<220>
- <221> misc_feature
<222> (1879)..(1880)
<223> n; a, c, g, veya t'dir
20 <220>
- <221> misc_feature
<222> (2194)..(2194)
<223> n; a, c, g, veya t'dir
- 25 <400> 6

caaatcttct ggcataaatg gcggtgltgc cgttcatcaw ttaacatca atgagqgtaa	60
qagtcatagt tttlcaacaa tataaaactt atatgatttt tctgtttttc cccgtatctt	120
gtttgagatt qtgattatta aqagagtcac gtctcacaat attcgaaagt ctacgtaatc	180
cacctcaaat tgacgaagaa aacaagcagg aaaggallaa glaagttcgt ggaaccayta	240
gaattraatth tcaaatatag ctctacctaa tatatggcct actlltaatt ttaataaga	300
agaaggtaat gtgattagaa acaaattggt cttaaattat tcattaagct taataatqca	360
taaactllat caagtgtat cttcttttca gggccgtctt gaagatttk ggkcccrgtt	420
ctattatgaa aattgrccc ctaaatttat asaaaataaa nnnnnnnnn nnnnnnnnn	480
nnnnngatgg aaggttagag yyctaaagat agaaagtga aaatctaat ataaatcatt	540
gacaaattta ttaagggta gaaacaaggg tglttlcttc aaatatgaag caaaattttc	600
aaaataatat awtttkggsc nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn	660
nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnctt tttnnntqa tacaattttt	720
sagcgacatg attgtcgatt gatgcttata ttatigtata ctcgatccat atigtllaag	780
atqaattqtt tgtctttgat ggtctccaat gcalattllg latwmttagg aattytaatt	840
atqtactatt aqtasayaty gagaygaata caraalygcc ataatgaagl atgattattt	900
tarttatata cttctccgt tccaaatata taartgtaac acttqgtac tttatgcqta	960
ctaattgata ayaacgtgca ctctccygl ttaattata tactttttga qagaagtw	1020
acattgggga ccatgggact gtqtataatt tgaccgcaa atygaagtgt ygcatttgal	1080

tgaaaaygga	garrqtagta	fatagrtgga	acacnnnnn	nnntqctgrt	ca:ctt:ggc	1140
caacaaaccr	aaaatlgata	ltaatccynn	twwtymrgkw	ytlltcatct	ttttgacaca	1200
aaatggatgt	tgtaggrwct	gcgctatctg	ctgcccaatc	tctgtttgca	gccccgcaaa	1260
gttctgagct	caaagagatc	ctctcgatct	ttggctacaa	atccccactt	gatgacctcc	1320
aacgcaytgt	mtctaccatc	aaygctgtat	tccgrgatyc	tgagaccaaa	cayyagctca	1380
ctcatgaagc	acarcattgg	ctcgaggaac	tcaaggatgc	tgtctttgaa	gcagatgac	1440
tgttcgacga	gtttgtcact	cttgcgagc	agaagcaact	tgtagaggct	ggtggcagtc	1500
tttccaaaaa	gatgcgccaa	ttctttctg	attccaacc	ccttggcaty	gcttatarga	1560
rgtcacragg	ggftaagaag	atcaagaaga	agttggatyy	talygcttac	aatcatcaat	1620
ttagctttaa	gattgatctt	gagcctataa	aaagagagaag	gctcgagact	ggttctgtcg	1680
rgaacgcagg	tgatatcatt	ggaagagagg	atcacttgga	gaagatcgt	ggtttgttkc	1740
rtgarrctaa	carccagcgt	gatgtgtctt	tccttackat	wgtlyggaaty	yygyyyllyy	1800
gtaaaactgc	tcttgcccaa	ctcgtgraca	atgatccaaq	ggtcagaact	gcftttccat	1860
tgagatgfty	gaattglsnn	tctyatcaag	atcaaaakma	actagatgtg	aaagaaatft	1920
tgggtaagat	tctgcttaca	gctactggta	agaatcayra	gggttcaacc	atggatcakg	1980
tgcaaaccya	actacrrgaa	caactatgtg	gcaagagata	cttgcctgtt	ttggatgatg	2040
tatggaatga	gaatccta	caattgcgr	wyytkqkwa	attcttcarg	ggaggtcaaa	2100
gggyaaatly	gattstggta	actacgcgtt	cgCaygagac	arcgagaatl	ataagagatg	2160
gtccattgca	caagctscaa	ggtttgrctg	arnnaaaact	yttggcqtft	arytgraagg	2220
tygaccttgc	gatcagtgca	accaaaatc	cctaagtact	ttgtcatgat	tgcacgagat	2280
atagtygaca	aatgrgctcg	aaacctytg	gctataagag	rggtaggaag	tcttttgygt	2340
ggtcaagaca	agaglaagtg	gctttcatft	catgagatnt	glttagccaa	cattagaag	2400
agycataatg	atatcatgcy	aatactgaac	ctaagttacc	atcatcttja	acctccaatc	2460
akgagatgct	ttagttattg	tycartgttt	ccaaaggatt	tccttatagg	gaagaagacg	2520
ttgataaacc	tttggatggc	acaaggttat	attgttccat	tagacaaaga	tcaaagcata	2580
gatqaygcta	gtgaggaata	catatcaatt	ttgylgcaya	gatgtttttt	cgaaaaatc	2640
ggaacagaaa	aagatkargt	rattaaqata	catgatctca	tqcatgarat	tyctcaaat	2700
gtcatgggga	aggagctttg	tacgacaaaa	aacattagtg	gcagcttgg	taaaaatggt	2760
cgccatctat	ctcttgccag	aactagtttt	gcaagatact	cttlyaatgc	aactcatatt	2820
cgctccyatt	tctrtgctgy	ctactygtgt	caggankctg	agataamcca	glttctagtt	2880
gaggcattag	taccaaatyg	tttgrgctta	agggcattgk	acctsgcttg	gtcgaagata	2940
aaaagtktac	cagactcrat	rggtgyattg	ttgcatttga	ggtacttaga	tctttcttat	3000
aasgaagaty	tggaaglaact	tccgaactca	attqcyaaac	tatataatct	rcaaacctta	3060
caattgaagg	gttqcaagag	attggaaggy	ttaycaaaac	atttgagcag	gctggtttag	3120

```

cttcaaacctt trqatatata tgggttqcaay aatgtaactt atatqcccaa aqqcatgggt 3180
aagatgactt gccttcacac tctcagtaag tttataqtgg qtqgagaagg garttgttca 3240
agtttgaagm aayggtttga tgggcwggaa gatctaaagg ctctcaacaa cctaaagggt 3300
catctggraa tccaaatcag gtggccccgaa aatactacag atqctgtcaa qqaagatgtt 3360
aaqaggqaaq qattatacyt qaatcataaq qaacatctca atcacattgt qqtuatttc 3420
agatgtgagq aggggtggtg aaqaatggat gatgaggaag caagaagatt gatggaagag 3480
ytgcccac atccttatct tgaaaatttg gctgtgaaag cataytatgg tgygaaaayg 3540
cctgrttggg yaaccccttct yccaaatctt acagagcttt wtcttlytga ttgtgggaa 3600
yyggagwrc ttccatqcmr gggaaacttg gwttdctra amgtyctccg rcttctcat 3660
ttggcraaat tggagtayat tgragaagat agcwcacag ctmwtctcag ktktaggctt 3720
ggaccrgaaa gtgcaggact atcattatac tccccctccc ttgaackcct tgagttgaag 3780
crtttgyrya aqttaaaagg atggaggaga rggqaaqqgt tagqagatga tcaccagctt 3840
tttaatqaaa qcagcaqcaa taagtcattg agaatagaaa gatgcccatt gctgacattt 3900
atgccctgt qtcccaagac aaaaaacdq cattraagttg tatttaatga aygactccgg 3960
atagtgata ctaaaggaga tgagaatttc tatgctccat tacattcatc atcatctgat 4020
cctgaaaacc cgaggagcac tattcccatt cccatgftaa gagaggtata cataaacaat 4080
gtggcatggc taaattcgct gcctatggag gcttttaggt gtctcaactca tatqacaata 4140
aaaaacqaca aggtagagag tttgggagaa qttggggagg tgtttcggag cttctcatct 4200
tctttcgcat ccttgaatat cacagggtgc tccaacttaa gaagtgtttc tggagggtg 4260
gagcatctca ctcttttga gatkttagaa atatacgaca cccataagct gagtctwtca 4320
gaagaccag aaggtgttgt gccatgaaa tcccttcac acctccctcag ctacttgmaa 4380
ttgatqaatc tcccwagct ggtcaacctg cctgattcga tycagttctt ggyctccctc 4440
caaacccttt caatggtgca ttgcagtaa ctggaatcag tgccagattg gatgcccnga 4500
ctcacttcyc tcaggaagct tatggtttca ttctgttccg cacatctgga gagaagatgy 4560
caaatccaa ctgggtgga ctgcccctaa attcaacaca tccccctcat tgalgtcacc 4620
tctagccgtc ctaaqtttt agtgttgcg talgaatag 4659

```

<210> 7

5 <211> 434

<212> DNA

<213> Beta vulgaris

<400> 7

gaactcaagg atgctgtctt tgaagcagat gatctgtttg acgagtttqt cactcttqcc	60
gagcagaagc aacttgtaga ggctgggtggc agtctttcca aaaagatgcg ccaattcttt	120
tcctgattcca accccttgg cattgcttat aggatgtcac gaggggttaa gaagatcaag	180
aagaagtgg atgctatcgc ttacaatcat caatttagct ttaagattga tcttgagcct	240
atgaaagaga gaaggctaga gactggttct gtcgtgaacg caggtgatat cattggaaga	300
gaggacgact tggagaagat tgtaggtttg ttgcttgatt ctaacatcca acgtgatgtg	360
tctttctta ctattgtgg aatgggaggg ttgggtaaaa ctgctcttgc ccaactcgtg	420
tacaatgac caag	434

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 0029592 A [0025]
- WO 2007147395 A [0025] [0057]
- WO 2013091612 A [0025] [0057]
- WO 2013127379 A [0043] [0057]
- WO 2006128444 A [0043] [0057]
- WO 2013050024 A [0043] [0057]
- WO 200029592 A [0057]
- DE 102013010026 [0058]

10 Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **ODELL et al.** Cauliflower mosaic virus. 35S-Promoter aus dem, 1985 [0025]
- **RUSHTON et al.** PR1-Promotor aus Petersilie, 1996 [0025]
- **LINDSEY ; GALLOIS.** Die Transformation der Zuckerrüben mit dem bereitgestellten Vektor erfolgte nach dem Protokoll, 1990 [0056]
- **CLARK, M.F. ; ADAMS, A.N.** Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant viruses. J. Gen. Virol., 1977, vol. 34, 475-483 [0057]
- **DEPICKER A ; STACHEL S ; DHAESE P ; ZAMBRYSKI P ; GOODMAN HM.** Nopaline synthase: transcript mapping and DNA sequence. J Mol Appl Genet, 1982, vol. 1 (6), 561-73 [0057]
- **ESSER K.** Kryptogamen 1: Cyanobakterien Algen Pilze Flechten Praktikum und Lehrbuch. Springer-Verlag, 2000 [0057]
- **GIDNER S ; LENNEFORS BL ; MECHELKE W.** Probleme in der Rizomaniaresistenzzüchtung, Vorträge für Pflanzenzüchtung, Resistenzzüchtung bei Zuckerrüben. Gesellschaft für Pflanzenzüchtung e.V., 1997, 113-123 [0057]
- **ODELL JT ; NAGY F ; CHUA N-H.** Identification of DNA sequences required for activity of the cauliflower mosaic virus 35S promoter. Nature, 1985, vol. 313, 810-812 [0057]
- **RUSHTON PJ ; TORRES JT ; PARNISKE M ; WERNERT P ; HALBROCK K ; SOMSSICH IE.** Interaction of elicitor-induced DNA-binding proteins with elicitor response elements in the promoters of parsley PR1 genes. EMBO J., 1996, vol. 15 (20), 5690-5700 [0057]
- **Molecular Cloning. SAMBROOK J ; RUSSELL DW.** A laboratory manual. Cold Spring Harbor

- NILSSON NO ; BENSEFELT J ; JOHANSSON E ; GYLLENSPETZ U ; KRAFT T.** QTL mapping of BNYVV resistance from the WB41 source in sugar beet. *Genome*, 2005, vol. 48, 279-285 [0057]
- **LARSON RL ; WINTERMANTEL WM ; HILL A ; FORTIS L ; NUNEZ A.** Proteome changes in sugar beet in response to Beet necrotic yellow vein virus. *Physiological and Mol. Pl. Pathol.*, 2008, vol. 72, 62-72 [0057]
- **LINDSEY, K. ; P. GALLOIS.** Transformation of sugarbeet (*Beta vulgaris*) by *Agrobacterium tumefaciens*. *Journal of experimental botany*, 1990, vol. 41.5, 529-536 [0057]
- **MARTIN GB ; BOGDANOVA AJ ; SESSA G.** Understanding the functions of plant disease resistance proteins. *Annual Review of Plant Biology*, 2003, vol. 54, 23-61 [0057]
- Laboratory Press, 2001 [0057]
- **SCHMIDLIN LEDEB ; WEYENS G ; LEFEBVRE M ; GILMER D.** Identification of differentially expressed root genes upon rhizomania disease. *Mol. Plant Pathol.*, 2008, vol. 9 (6), 741-51 [0057]
- **SCHOLTEN OE ; BOCK TSMD ; KLEIN-LANKHORST RM ; LANGE W.** Inheritance of resistance to Beet necrotic yellow vein virus in *Beta vulgaris* conferred by a second gene for resistance. *Theor. Appl. Genet.*, 1999, vol. 99, 740-746 [0057]
- **SOHI HH ; MALEKI M.** Evidence for presence of types A and B of beet necrotic yellow vein virus (BNYVV) in Iran. *Virus Genes*, 2004, vol. 29 (3), 353-8 [0057]
- **VAN OOIJEN G ; MAYR G ; KASIEM MMA ; ALBRECHT M ; CORNELISSEN BJC ; TAKKEN FLW.** Structure-function analysis of the NB-ARC domain of plant disease resistance proteins. *Journal of Experimental Botany*, 2008, vol. 59 (6), 1383-1397 [0057]

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1A

A = konsensüse duyarlı

5 B = dirençli sekans

ŞEKİL 2A

C = Duyarlı sekans

10 ŞEKİL 4

D = Ankirini tekrarlar

E = NB-ARC domaini

F = Hedef bölgesi

G = hipotetik

15 H = Marker

I = Sekans uzunluğu [bp]

ŞEKİL 5

J = Rekombinant hat

20 K = Popülasyon

L = Fiziki konum

M = Bitkiler

N = Altsoy sayısı

O = RR sayısı

25 P = Rs sayısı

R = ss sayısı

S = Eliza Değerleri

T = Tümüünün ortalaması

U = RR ortalaması

V = Rs ortalaması

Y = ss ortalaması

Z = Splaysing

5 A1 = Popülasyon splays oluyo

B1 = hayır

C1 = evet

D1 = Değerlendirme

E1 = Genin konumu

10 F1 = ... sağında

G1 = ... solunda

ŞEKİL 6

H1 = sol sınır bitişme noktası

15 I1 = ZFN noktası

20

25

ŞEKİL 1C

A 1121 1190
 (779) AGATGAATTTGTTGTTGTTGATGGTCTCCAATGCATATTTTGTATWTTTAGGAATTYTAATATATGTACTA
B (1096) AGATGAATTTGTTGTTGTTGATGGTCTCCAATGCATATTTTGTATACTTAGGAATYCTAATATATGTACTA

A 1191 1260
 (849) TTAGTASAYATYGAGAYGAATACARAAFYGCCATAATGAAGTATGATTAATTTTARTTATATATACTTTCTCC
B (1166) TTAGTAGACATYGAGATGAATACATAAFTTGGCCATAATGAAGTATGATTAATTTTAGTTATATACTTTCTCC

A 1261 1330
 (919) GTTCCAAATATATAARTGTAAACACTTGTGTACTTTATGCGTACTAATGCATAAAYAACGTCGACTCTGGY
B (1236) GTTCCAAATATATAAATGTAAACACTTGTGTACTTTATGCGTACTAATGCATAAACAACGTCGACTCTGGY

A 1331 1400
 (989) TGTTAATATATACTTTTTGAGAGAGAGTGTACATTTGGGACCATTGGGACTGTGTATAATTTGACCCGA
B (1306) TGTTAATATATACTTTTTGAGAGAGAGTGTACATTTGGGACCATTGGGACTGTGTATAATTTGACCCGA

A 1401 1470
 (1059) AAATYGAAGTCTYGCATTTGATTTGAAAAYGGAGARRGTAGTATATVGRYGGAAACACNNNNNNNNNTGGCTG
B (1376) AAATCGAACTCTCGCATTTGATTTGAAAATGGAGAGAGTAGTATATAGATGGAAACACAGCAGAGACTGGCTG

A 1471 1540
 (1129) RTCATCTTTGGCCAAACAAACCMAAAATTGATATTAATCCYYTWTYMRGKYWNNTTTCATCTTTTGGACA
B (1446) RTCATCTTTGGCCAAACAAACCMAAAATTGATATTAATCCCTTATTCAGGTCA--TTTCATCTTTTGGACA

A 1610
 (1199) CAAAATGGATGTGTAGGGWCTGGCTATCTGCTGCCAAATCTCTGTTTGCAGCCCTGCAAAATCTGAG
B (1514) CAAAATGGATGTGTAGGGCACTGGCTATCTGCTGCCAAATCTCTGTTTGCAGCCCTGCAAAATCTGAG

A 1611 1680
 (1269) CTCAAAAGAGATCCTCTCGATCTTTGGCTACAAAATCCCAACTTGTATGACCTCCAACGCCAYTGTMTCTACCA
B (1584) CTCAAAAGAGATCCTCTCGATCTTTGGCTACAAAATCCCGACTTGTATGACCTCCAACGCCAYTGTCTCTACCA

ŞEKİL 1D

	1681	1750
A	(1339)	TCAA <u>Y</u> GCTGTATTCCTGATGCTGAGACCAAAACAGGCTCACTCATGAAGCACARCA <u>T</u> TTGGCICGAGGA
B	(1654)	TCAA <u>G</u> GCTGTATTCCTGATGCTGAGACCAAAACAGGCTCACTCATGAAGCACAGCA <u>T</u> TTGGCICGAGGA
	1751	1820
A	(1409)	ACTCAAGGATGCTGTCTTTGAAGCAGATGATCTGTTCCGACGAGTTTGTCACTCTTCCGAGCAGAAGCAA
B	(1724)	ACTCAAGGATGCTGTCTTTGAAGCAGATGATCTGTTCCGACGAGTTTGTCACTCTTCCGAGCAGAAGCAA
	1821	1890
A	(1479)	CTTGTAGAGGCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAAGATCGGCCAATTCCTTTCTGATTCCAACCCCTTGGCA
B	(1794)	CTTGTAGAGGCTGGTGGCAGTCTTTCCAAAAAGATCGGCCAATTCCTTTCTGATTCCAACCCCTTGGCA
	1891	1960
A	(1549)	TYGCTTATARGATGTCACRAGGGGTTMGAAGATCAAGMAGMAGTTGGATGYTATYGC <u>T</u> TACAATCATCA
B	(1864)	T <u>I</u> GCTTATAGGATGTCACGAGGGGTTAAGAAGATCAAGAAGAAGTTGGATGCTATCGCTTACAATCATCA
	1961	2030
A	(1619)	ATTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCATAT <u>AAAAAGAGAGAAGGCTCG</u> GAGACTGGTTCGTGTAACCGCA
B	(1934)	ATTTAGCTTTAAGATTGATCTTGAGCCATAT <u>GAAAAGAGAGAAGGCTAG</u> GAGACTGGTTCGTGTAACCGCA
	2031	2100
A	(1689)	GGTGATATCATTTGGAAGAGAGGA <u>AGGACTTG</u> GAGAAGAT <u>CG</u> TAGGTTTCTTKCTTGATTCATAACATCCAGC
B	(2004)	GGTGATATCATTTGGAAGAGAGGA <u>CGACTT</u> CGAGAAGAT <u>AG</u> TAGGTTTCTTCTTGATTCATAACATCCAGC
	2101	2170
A	(1759)	GTGATGCTCTTTCCCTTACKATWCTGGGAATCGGACGGTTGGGTAAACTGCTCTTCCCAACTCGTGTA
B	(2074)	GTGATGCTCTTTCCCTTACTAT <u>IGTGGGAATCGG</u> AGGGTTGGGTAAACTGCTCTTCCCAACTCGTGTA
	2171	2240
A	(1829)	CAATGATCCAAAGGGTCAGAACTGCTTTTCCATTGAGATGTTGGAA <u>TTGTNN</u> CTCTGATCAAGATCAAAAK
B	(2144)	CAATGATCCAAAGGGTCAGAACTGCTTTTCCATTGAGATGTTGGAA <u>TTGTG</u> CTCTGATCAAGATCAAAAG

SEKIL 1E

	2241	2310
A	(1899) M <u>NA</u> CTAGATGTGAAGAAATTTTGGGTAAAGATTCTG <u>T</u> CTACAGCTACTGGTAAAGATCA ¹ YRAGGGTTCAA	
B	(2214) <u>C</u> NACTAGATGTGAAGAAATTTTGGGTAAAGATTCTG <u>G</u> CTACAGCTACTGGTAAAGAAATCA <u>T</u> GAGGGTTCAA	
	2311	2380
A	(1969) CCA <u>T</u> GGATCAKGTGCAAA <u>CC</u> YA <u>AC</u> TACRRGAACA <u>ACT</u> ATGTGGCAAGAGATACTTGCTTGT <u>TT</u> TGGATGA	
B	(2284) CCA <u>T</u> GGATCAGG <u>T</u> GCAAA <u>CCG</u> MA <u>C</u> TACGGAACA <u>ACT</u> ATGTGGCAAGAGATACTTGCTTGT <u>TT</u> TGGATGA	
	2381	2450
A	(2039) TGTATGGAAATGAGAA <u>CC</u> TAATCAAT <u>T</u> GCGT <u>DW</u> YYTKGKWRAAT <u>T</u> CTTCATGGGAGGTC <u>A</u> AAAG <u>GG</u> GAAAT	
B	(2354) TGTATGGAAATGAGAA <u>CC</u> TAATCAAT <u>T</u> GCGT <u>GAT</u> CT <u>GG</u> TAGAA <u>TT</u> CTTCATGGGAGGTC <u>G</u> AAAG <u>CA</u> GAAAT	
	2451	2520
A	(2109) TGGAT <u>S</u> TGGTA <u>ACT</u> ACGGCTTCCAYGAGACARCGAGAATTAAGAGATGGTCCAT <u>T</u> GCAAAAGCT <u>SC</u>	
B	(2424) TGGAT <u>T</u> GTTAACTACGGCTTCCACGAGACAGCGAGAATTAAGAGATGGTCCAT <u>T</u> GCAAAAGCT <u>CC</u>	
	2521	2590
A	(2179) AAGGTTTGTCTGARRNAAA <u>ACT</u> YTTGGCGTTTATY <u>TGT</u> AGGTGGACCTTCCGGATCAGTGC <u>AA</u> GCAAAAT	
B	(2494) AAGGTTTGTCTGAGG-AAA <u>ACT</u> CTTGGCGTTTAT <u>TGT</u> GAGGTGGACCTTCCGGATCAGTGC <u>AA</u> GCAAAAT	
	2591	2660
A	(2249) TCCCTAATGACTT <u>TG</u> TCA <u>TG</u> ATTGCACCGAGATATAGTYGACAAATGTGCTCGAAACCCCTYTGGCTATAAG	
B	(2563) TCCCTAATGACTT <u>TG</u> TCA <u>TG</u> ATTGCACCGAGATATAGT <u>G</u> ACAAATGTGCTCGAAACCCCTCTGGCTATAAG	
	2661	2730
A	(2319) AKTGGTAGGAAGTCTT <u>TG</u> TGTGGTCAAGACAAGAGTAAGTGGCTTTCAT <u>TT</u> TCATGAGAT <u>MT</u> GT <u>TT</u> TAG <u>CC</u>	
B	(2633) AGTGGTAGGAAGTCTT <u>TG</u> TGTGGTCAAGACAAGAGTAAGTGGCTTTCAT <u>TT</u> TCATGAGAT <u>CA</u> TT <u>TT</u> TAG <u>CC</u>	
	2731	2800
A	(2389) AACATTAGAAAGAGYCATAAATGATATCATGCYAATACTGAACCTAAGTTACCA <u>T</u> CATCTTGAACCTCCAA	
B	(2703) AACATTAGAAAGAG <u>CC</u> ATAATGATATCAT <u>GG</u> CAATACTGAACCTAAGTTACCA <u>T</u> CATCTTGAACCTCCAA	

ŞEKİL 1F

	2801		2870
A	(2459)	TGAKGAGATGCCTTTAGTTATTGTGCARTGTTTCCAAAGGATTTCCCTTATAGGGAAGAGACCGTTGATAAA	
B	(2773)	TAAAGAGATGCCTTTAGTTATTGTGCAGTGTTCACAAAGGATTTCCCTTATAGGGAAGAGACCGTTGATAAA	
	2871		2940
A	(2529)	CCTTTGGATGGCACCAAGGTTATATTGTTCCATTAGACAAAGATCAAAGCATAGATGAYGCTAGTGAGGAA	
B	(2843)	CCTGTGGATGGCACCAAGGTTATATTGTTCCGTTTAGACAAAGATCAAAGCATAGATGATGCTAGTGAGGAA	
	2941		3010
A	(2599)	TACATATCAATTTTGYTGCAGAGATGTTTTTTTCGAAAACTTCGGAAAGAGAAAAAGATKATGTTATTANAGA	
B	(2913)	TACATATCAATTTTGTGCGGAGATGTTTTTTTCGAAAAATGTCGGAGCCAGAAAAAGATGGTGTATTATARGA	
	3011		3080
A	(2669)	TACATGATCTCATGCAATGATATGCTCAAAAATGTCATGGGGAAGGAGCTTTGTACGACAAAAAACATTTAG	
B	(2983)	TCCATGATCTCATGCAATGATATGCTCAAAAATGTCATGGGGAAGGAGCTTTGTACGACTAAAAAACATTTAG	
	3081		3150
A	(2739)	TGGCAGCTTGGAAUAAAATGTTCCGCCATCTATCTCTGCCAGAACIAGTTTTGCAAGATACTCTTTTAAAT	
B	(3053)	TGGCAGCTTGGATAAAAATGTTCCGCCATCTATCTCTGCCAGAACIAGTTTTGCAAGATACTCTTTTAAAT	
	3151		3220
A	(2809)	GCAACTCATATTCGCTCCYATTTCTRTGCTGGCTACTGGTGTCCAGGAWKCTGAGATAAMCCAGTTTTCAG	
B	(3123)	GCAACTCATATTCGCTCCYATTTCTGTGCTGGCTACTGGTGTCCAGGATGCTGAGATAAACCCAGTTTTCAG	
	3221		3290
A	(2879)	TTGAGGCATTTAGTACCAAAYTGTTTGTCCCTAAGGGCAATGKACCITSGCTTGGTCCGAAGATAAAAAGTKT	
B	(3193)	TTGAGGCATTTAGTACCAAACCTGTTTGTCCCTAAGGGCAATGACCCCTCGCTTGGTCCGAAGATAAAAAGTTT	
	3291		3360
A	(2949)	ACCAGACTCRAITTTGGTGGATTGTTGGCAITTTGAGGTACTTTAGATCTTTTCRTATAAAGGAAGATYTTGGAAGTA	
B	(3263)	ACCAGACTCGAATTTGGTGGATTGTTGGCAITTTGAGGTACTTTAGATCTTTTCGTTATAACCGAAGATCTTGGAAAGTA	

ŞEKİL 1G

	3361		3430
A	(3019)	CTTCCGAACTCAATTCGYAAACTATATAATCTRCAAACCTTACAATGGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG	
B	(3333)	CTTCCGAACTCAATTCGCTRAACTATATAATCTACAAACCTTACAATGGAAGGGTTGCAAGAGATTGGAAG	
	3431		3500
A	(3089)	GGTTAYCAAAAACATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTRGATATAATATGGTTGCAAYAATGTAAC	
B	(3403)	GGTTPACCAAAAACAATTTGAGCAGGCTGGTTAAGCTTCAAACTTTRGAVATAATATGGTTGCAACAATGTAAC	
	3501		3570
A	(3159)	TTATATGCCCAAAGGCATGGGTAAGATGACTTGCCTTCACACTCTCAGTAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA	
B	(3473)	TTATATGCCCAAAGGCATGGGTAAGATGACTTGCCTTCACACTCTCAGTAAGTTTATAGTGGGTGGAGAA	
	3571		3640
A	(3229)	GGGARTTGTCAAGTTGGAAGMAAYGGTTTGTATGGGAGGAAAGATCTAAAGGCTCTCAAAGAACCTAAAGG	
B	(3543)	GGGAGTTGTCAAGTTGGAAGCAAATGGTTTGTATGGGAGGAAAGATCTAAAGGCTCTCAAAGAACCTAAAGG	
	3641		3710
A	(3299)	GTCATCTGGRAATCCAAATCAGGTGGCCCGAAAATACTACAGATGGTGTCAAAGGAGATGTTAGAGGGA	
B	(3613)	GTCATCTGGAAATCCAAATCAGGTGGCCCGAAAATACTACAGATGGTGTCAAAGGAGATGTTAGAGGGA	
	3711		3780
A	(3369)	AGGATTAATACYTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTTGTGGTTGATTTAGATGTGAGGAGGGTGGT	
B	(3683)	AGGATTAATACCTGAATCATAAGGAACATCTCAATCACATTTGTGGTTGATTTAGATGTGAGGAGGGTGGT	
	3781		3850
A	(3439)	CGAAGAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGYTGGGGCCACATCCCTTATCTTGAAATTT	
B	(3753)	CGAAGAATGGATGATGAGGAAGCAAGAAGATTGATGGAAGAGYTGGGGCCACATCCCTTATCTTGAAATTT	
	3851		3920
A	(3509)	TGGCTGTGAAAAGCATAYTATGGTGYGAAAAYGCCCTGRTTGGGYAACCCCTTCTYCCAAATCTTACAGAGCT	
B	(3823)	TGGCTGTGAAAAGCATATTATGGTGYGAAAATGCCCTGGTTGGGCAACCCCTTCTCCCAAAATCTTACAGAGCT	

ŞEKİL 1H

A 3921
 (3579) TTWTCMTTYTGATTGTGGGRAYYGGAGWRCCCTTCCATGCMTGGAAACTTGGWYDTC³⁹⁹⁰TRAA³⁹⁹⁰MGT³⁹⁹⁰YCTC
B (3893) TTTCTTTCTGATTGTGGGRACTGGAGAACTTCCATGCCCTGGAAACTTGGATCATCTAAAAGT³⁹⁹⁰CCTC

A 3991
 (3649) CGRC⁴⁰⁶⁰TTTCCGCA⁴⁰⁶⁰TTGGCRAAAT⁴⁰⁶⁰TGGAGTAYATTGRAGAAGATAGCWCATCAGCTMWT⁴⁰⁶⁰TTCAGKTKTAGGC
B (3963) CGACTTTCCGCA⁴⁰⁶⁰TTGGCAAAAT⁴⁰⁶⁰TGGAGTACATTGACAAGATAGCTCATCACCTAAAT⁴⁰⁶⁰TCAGGTGTAGGC

A 4061
 (3719) CTGGACCC⁴¹³⁰RRGAAAGTGCAGGACTATCATTATACTTCCCCTCCCCTTGAACKCCTT⁴¹³⁰GAGTTGAAAGC⁴¹³⁰RTTTTGYR
B (4033) CTGGACCC⁴¹³⁰AGAAAGTGCAGGACTATCATTATACTTCCCCTCCCCTTGAACGCCTT⁴¹³⁰GAGTTGAAAGC⁴¹³⁰GTTTGTG

A 4131
 (3789) YAAGTTAAAGGATGGAGGARGGGAGGGTTAGGAGATGATCACCGCCTTTTAAATGAAAGCAGCAGC
B (4103) TAAAGTTAAAGGATGGAGGAGGGAGGGTTAGGAGATGATCACCGCCTTTTAAATGAAAGCAGCAGC

A ▼Retrotransposon Insertion 4270
 (3859) AAT-----AAGTCATTGAGAATAGAAAGATGCCCATTCG
B (4173) AATACACAAGTCCAATTACAATTATGTCTTCCCTCAATTGAAGTCATTGAGAATAGAAAGATGCCCATTCG

A 4271
 (3893) TGACATTTATGCCGCTGTGCCCAAGACAGAAAACDGCATTTAGTTGATTTTAAATGAAAGTCCGGAT
B (4243) TGACATTTATGCCGCTGTGCCCAAGACAGAAAACDGCATTTAGTTGATTTTAAATGAAAGTCCGGAT

A 4341
 (3963) AGTGCAT⁴⁴¹⁰CTAA⁴⁴¹⁰AGGAGATGAGAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGATCCTGAAAACCCCG
B (4313) AGTGCAT⁴⁴¹⁰CTAA⁴⁴¹⁰AGGAGATGAGAATTTCTATGCTCCATTACATTCATCATCATCTGATCCTGAAAACCCCG

A 4411
 (4033) AGGA⁴⁴⁸⁰CACTATTCCCATTCCCATTGTTAGAGAGGGTATACATAAACAAATGTGGC⁴⁴⁸⁰TTGGCTAAATTCGCTGC
B (4383) AGGA⁴⁴⁸⁰CACTATTCCCATTCCCATTGTTAGAGAGGGTATACATAAACAAATGTGGC⁴⁴⁸⁰TTGGCTAAATTCGCTGC

ŞEKİL 11

	4481		4550
A	(4103)	CTATGGAGGCTTTTAGGTGTCCTCACTCATATGACAATAAAAAACGACAGAGGTAGAGAGTTTGGGAGRAAGT	
B	(4453)	CTATGGAGGCTTTTAGGTGTCCTCACTCATATGACAATAAAAAACGACAGAGGTAGAGAGTTTGGGAGRAAGT	
	4551		4620
A	(4173)	TGGGAGAGGTGTTTCGGAGCTRCTCATCTTCTTTGGGATCCTTGAATAATCACAGGTTGCTCCAACCTTAAGA	
B	(4523)	TGGGAGAGGTGTTTCGGAGCTGCTCATCTTCTTTGGGATCCTTGAATAATCACAGGTTGCTCCAACCTTAAGA	
	4621		4690
A	(4243)	AGTGTTCCTGGAGGGCTGGAGCATCTCACTRCTTTGGAGATKTTAGAAATATACGACACCCATAAAGCTGA	
B	(4593)	AGTGTTCCTGGAGGGCTGGAGCATCTCACTRCTTTGGAGATGTTAGAAATATACGACACCCATAAAGCTGA	
	4691		4760
A	(4313)	GTCATCAGAAAGACCCAGAAGGTGTTGGCCATGGAATCCCTTCATCACCTCCCTCAGCTACTTGMAAAT	
B	(4663)	GTCATCAGAAAGACCCAGAAGGTGTTGGCCATGGAATCCCTTCATCACCTCCCTCAGCTACTTGMCAAT	
	4761		4830
A	(4383)	GATGAATCTCCWCAGCTGGTCAACCTGCCGTGATTCGATGCAGTCTTTGGYGTCCCTCCAAACCTTTTCA	
B	(4733)	GATGAATCTCCWCAGCTGGTCAACCTGCCGTGATTCGATGCAGTCTTTGGYGTCCCTCCAAACCTTTTCA	
	4831		4900
A	(4453)	ATGCTGCATTGCAGTAAACTGGAATCAGTGCCAGATTGGATGCCCMGACTCACCTTCYCTCAGGAAGCTTA	
B	(4803)	ATGCTGCATTGCAGTAAACTGGAATCAGTGCCAGATTGGATGCCCMGACTCACCTTCCTCAGGAAGCTTA	
	4901		4970
A	(4523)	TGGTTTCATTCGTCCGCACATCTGGAGAGAAGATGYCAAAATCCAACTGGGGTGGACTGGCCCTAACAT	
B	(4873)	TGGTTTCATTCGTCCGCACATCTGGAGAGAAGATGCCAAAATCCAACTGGGGTGGACTGGCCCTAACAT	
	4971		5037
A	(4593)	TCAACACATCCCCTSCATTGATGTCACCTCTAGCCCTCCTAAAGTTTTTAGTGTGCCCGTATGAATAG	
B	(4943)	TCAACACATCCCCTCCATTGATGTCACCTCTAGCCCTCCTAAAGTTTTTAGTGTGCCCGTATGAATAG	

ŞEKİL 2A

1 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1) 70

2 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

3 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

4 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

5 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

6 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

7 -----STINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

8 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

9 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

10 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

11 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

12 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

13 -----SIINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

14 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

15 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

16 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

17 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

18 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

19 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

20 MDVVGTAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

21 MDVVGSAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

22 MDVVGSAALSAAQSLFAALQSSSELKEILSIFGYKSLDDDLQRTVSTINAVERDAETKQELTHEAQHWLLEEL (1)

B

ŞEKİL 2D

211 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV 280

1 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

2 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

3 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

4 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

5 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

6 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

7 (168) DPRVRTAFPLRCWNCI*-----

8 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

9 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

10 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

11 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

12 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

13 (168) DPRVRTAFPLRCWNCI*-----

14 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

15 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

16 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

17 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

18 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

19 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

20 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

21 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

22 (211) DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQKLDVKEILGKILSTATGKNEHEGSTM^BDHVQVQTLREQLCGKRYLLVLDVV

ŞEKİL 21

561 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL 630

B (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 1 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 2 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 3 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 4 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 5 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 6 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 8 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 9 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 10 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 11 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 12 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 14 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 15 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 16 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 17 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 18 (560) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 19 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 20 (561) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 21 (504) ALVPNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

C 22 (533) XXXXNC(L)RALD(L)AWSKI(K)SPD(S)IGGL(L)HRLRY(L)DLSYNE(D)EVL(P)NSIAK(L)YNLQ(T)I,QI,KGCKR(I)EGL

ŞEKİL 2J

631 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH 700

C 1 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 2 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 3 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 4 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 5 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 6 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 8 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 9 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 10 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 11 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 12 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 14 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 15 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 16 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 17 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 18 (630) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 19 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 20 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 21 (574) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

C 22 (599) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKMGKMTCLHTLSKFI VGGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

ŞEKİL 2K

701

B (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA 770

C 1 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA

C 2 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 3 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 4 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 5 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

C 6 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYN-----

C 8 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

C 9 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

C 10 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA

C 11 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 12 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 14 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 15 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 16 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 17 (701) LEIQIRWPENNTTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 18 (700) LEIQIRWPENNTDVVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 19 (701) LEIQIRWPENNTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 20 (701) LEIQIRWPENNTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

C 21 (644) LEIQIRWPENNTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

C 22 (669) LEIQIRWPENNTDAVKEDVKKREGLYLNHKEHLNHI VVD-----

ŞEKİL 2L

	771		840
B	(771)	VKAYYGVMKPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCLGNDHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSANFRGCRPG	
C	1	(771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGESECLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
C	10	(771) VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGESECLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
	841		910
B	(841)	PESAGLSLYFFPSLERLEKRLCKLKGWRRGEGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<NTQVQLQLCLPOLKSLRIERCPLLT	
C	1	(841) PESAGLSLYFFPSLELEKRLHKLKGWRRREGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----	
C	10	(841) PESAGLSLYFFPSLELEKRLHKLKGWRRREGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----	
	911		980
B	(911)	FMLCPKTEKHLVVFNERLRIVHAKRDENFYAPLHSSSSDPENPRNTIPIPMFREYVINNVAVLNSLPM	
	981		1050
B	(981)	EAFRCLTMTIKNDEVESLGEVGEVFRSCSSLSLNTGCSNLRSVSGGLEHLTALEMLEYDTHKLSL	
	1051		1120
B	(1051)	SEDEGVVPWKSLLHHSLSYLQIMNLPOLVNLPDSMQFLAALRTLSIVHCTKLQSVDPWMPRLTSLRKLMLV	
	1121		1163
B	(1121)	SFCSAHLERRCONPTGVDPNIOHIPSIDVTSSLPKFLVLVPE	

ŞEKİL 3A

70

1
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSRLDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPY-ALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWNTAETAGHLWPTNPKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPY-ALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) MERVVYRWN---TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----TAGHLWPTNÖKLILIPYSALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----ALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL
 (1) -----ALQSSSELKEILSIFGYKSQDDDLQRTVSTINAVFRDAETKQELTHEAQ:HWLEEL

B
 C 1
 C 2
 C 3
 C 4
 C 5
 C 6
 C 7
 C 8
 C 9
 C 10
 C 11
 C 12
 C 13
 C 14
 C 15
 C 16
 C 17
 C 18
 C 19
 C 20
 C 21
 C 22

ŞEKİL 3B

					140
	71				
B					
C	1	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	2	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	3	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	4	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	5	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	6	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	7	(28)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	8	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	9	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	10	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	11	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	12	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	13	(28)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	14	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	15	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	16	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	17	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	18	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	19	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	20	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	21	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		
C	22	(71)	KDAVFEADDLFDEFVTLAEQKQOLVEAGGSLSKKMRQFFSDSNPLGIA YRMSRGVKKIKKKLDALAYNHQF		

ŞEKİL 3D

	211				280
B	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	ATA	GKNHEGSTM	DQVOTQLREQLCGKRYLLVLDVV
C	1	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	2	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	3	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	4	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	5	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	6	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	7	(168)	DPRVRTAFPLRCWNC	L*	-----
C	8	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	9	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	10	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	11	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	12	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	13	(168)	DPRVRTAFPLRCWNC	L*	-----
C	14	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	15	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	16	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	17	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	18	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	19	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	20	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	21	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM
C	22	(211)	DPRVRTAFPLRCWNCVSDQDQKQLDVKEILGKIL	STATA	GKNHEGSTM

ŞEKİL 3G

421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFEN,GA,KEKDGVIKIH 490

1 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

2 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

3 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

4 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

5 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

6 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

8 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

9 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

10 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

11 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

12 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

14 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

15 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

16 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

17 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

18 (420) RCFSYCVVFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDDVIKIH

19 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

20 (421) RCFSYCAMFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDYVIKIH

21 (378) XXX

22 (421) RCFSYCAVFPKDFLIGKKT,INI,WMAQGYIVPL,DKDQS,IDDASEEYISILL,RCFFENIGTEKDDVIKIH

ŞEKİL 3H

491

B (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKSIVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFQAAGYWCQDAEINQFSVE 560

C 1 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 2 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEIXQFSVE

C 3 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 4 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 5 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE

C 6 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 8 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 9 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 10 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 11 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 12 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 14 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 15 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 16 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 17 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 18 (490) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 19 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFYAGYWCQDAEINQFSVE

C 20 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLARTSFARYSFNATHIRSYFXAGYWCQDAEINQFSVE

C 21 (448) XXX

C 22 (491) DLMHDIAQNVMGKELCTTKNISGSLDKNVRHLSLXX

ŞEKİL 31

		561			630
B	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSIPDSIGGI,I,HI,RYI,DI,SYNEDI,EVI,PNSIAKI,YNIQTI,QLKGCKRLEGL			
C	1	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGI,I,HI,RYI,DI,SYNEDI,EVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL		
C	2	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL		
C	3	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTI,OI,KGCKRI,EGI,		
C	4	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL,		
C	5	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKTKSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL,		
C	6	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL		
C	8	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL,		
C	9	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGI,I,HI,RYI,DI,SYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL,		
C	10	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKTKSVPDSIGGI,I,HI,RYI,DI,SYNEDI,EVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL		
C	11	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGI,I,HI,RYI,DI,SYNEDI,EVI,PNSIAKI,YNIQTI,OI,KGCKRI,EGL		
C	12	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGI,I,HLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRLEGL		
C	14	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKI,YNJ,QTI,OI,KGCKRLEG,;		
C	15	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDI,EVI,PNSIAKI,YNJ,QTI,QLKGCKRLEG,;		
C	16	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVI,PNSIAKI,YNIQTI,OI,KGCKRI,EG,;		
C	17	(561)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVI,PNSIAKI,YNIQTI,OI,KGCKRLEG,;		
C	18	(560)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNJ,QTI,OI,KGCKRI,EG,;		
C	19	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRI,EG,;		
C	20	(561)	ALVPNCI,CI,RAI,DI,AWSKI,KSVPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDLEVL,PNSIAKLYNLQTLQLKGCKRI,EG,;		
C	21	(504)	ALVPNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSIPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDI,EVI,PNSIAKI,YNIQTI,OI,KGCKRLEGL,;		
C	22	(533)	XXXXNCI,CLRAL,DLAWSKI,KSIPDSIGGLLHLRYLDLSYNEDI,EVI,PNSIAKI,YNJ,QTI,OI,KGCKRLEG,;		

ŞEKİL 3J

631 (631) PKHLSRLVKLQTLDIHGCGNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQFDGLEDLKALNNLKGH 700

C 1 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 2 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 3 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 4 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 5 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 6 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 8 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 9 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 10 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 11 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 12 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 14 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 15 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 16 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 17 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 18 (630) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGLEDLKALNNLKGH

C 19 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 20 (631) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKQWFDGQEDLKALNNLKGH

C 21 (574) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

C 22 (599) PKHLSRLVKLQTLDIYGCNNVTYMPKGMGKMTCLHTLSKFIVGEGSCSSWKRRFDGLEDLKALNNLKGH

ŞEKİL 3K

701

(701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVQREGLYLNHHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA

1 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA

2 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

3 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

4 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

5 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

6 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLN-----

8 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

9 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

10 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVDFRCEEGGGRMDDEEARRLMEELRPHPYLENLA

11 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

12 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

14 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

15 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

16 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

17 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

18 (700) LEIQIRWPENTTDDVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

19 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

20 (701) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

21 (644) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNH-----

22 (669) LEIQIRWPENTTDAVKEDVKKREGLYLNHHKEHLNHI VVD-----

ŞEKİL 3L

			840
B	(771)	VKAYYGVKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCLGNDHLKVLRLSHLAKLEYIEEDSSANFRCRPG	
C	1 (771)	VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
C	10 (771)	VKAYYGAKMPGWATLLPNLTELFLSDCGELENLPCMGNDCLKVLRLSHLAKLEYIEEDSTSANFSFRPG	
			910
B	(841)	PESAGLSLYFFPSLERLELKRLLKLGWRRREGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<NTQVQLQLCLPQLKSLRIERCPLLT	
C	1 (841)	PESAGLSLYFFPSLELLELKRLLKLGWRRREGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----	
C	10 (841)	PESAGLSLYFFPSLELLELKRLLKLGWRRREGGLGDDHQPFNESS>Ret.Ins<-----	
			980
B	(911)	FMP LCPKTEK LHLVVFNERLRI VHAKR DENFYAPLHSSSSDPENPRNTIPIPMFREVYINNVAWLNSLPM	
			1050
B	(981)	EAFRCLTHMTIKNDEVESELGEVGEVFRSCSSLSRSINITGCSNLSRSVGGLEHLTALEMLEIYDTHKLSL	
			1120
B	(1051)	SEDPEGVVPKSLHHSLSYLQLMNLPQLVNLPODSMQFLAALRTLIVHCTKLQSPDWMPRLLTSLRKLMV	
			1163
B	(1121)	SFCSAHLERRCQNPTGVDWPNIQHIPIPSIDVTSSLPKFLVLPYE	

ŞEKİL 4



ŞEKİL 6

