



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0107970
(43) 공개일자 2019년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/85 (2006.01) *A01K 67/027* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) *C12N 15/67* (2006.01)
G01N 33/50 (2017.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/8509 (2013.01)
A01K 67/0275 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0029355

(22) 출원일자 2018년03월13일

심사청구일자 2018년03월13일

(71) 출원인

대한민국 (식품의약품안전처장)

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

박지원

세종특별자치시 달빛로 135, 605동 1003호(상록어
울림아파트 6단지)

장대영

서울특별시 서초구 신반포로 9, 반포아파트 76동
203호

고영호

경기도 안양시 동안구 관평로170번길 15, 일송빌
딩 801호

(74) 대리인

조정환

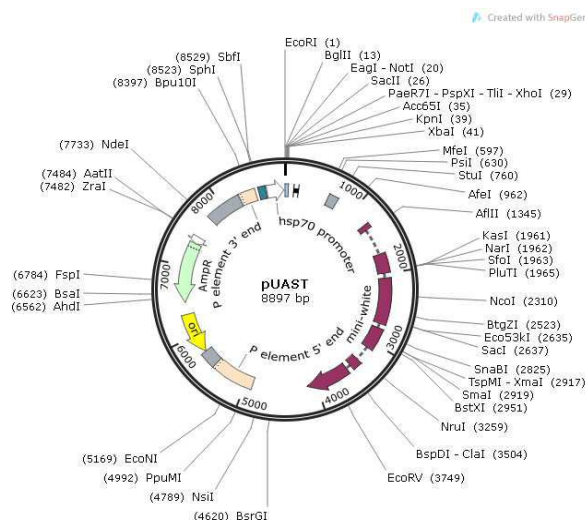
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 위암 연관 유전자 발현 초파리 모델 제작: ACVR2A

(57) 요약

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

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/705 (2013.01)

C12N 15/67 (2013.01)

G01N 33/5088 (2013.01)

A01K 2227/706 (2013.01)

A01K 2267/0331 (2013.01)

C12N 2015/8572 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 15182 한임평 512

부처명 식품의약품안전처

연구관리전문기관 독성평가연구부 임상연구과

연구사업명 주요사업

연구과제명 한국인 특이적 위암 원인유전자 발굴 및 표적치료제 선별 연구

기 여 율 1/1

주관기관 한림대학교 산학협력단

연구기간 2015.06.01 ~ 2017.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하며, 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 것을 특징으로 하는 pUAST 벡터

청구항 2

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

청구항 3

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하며 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 pUAST 벡터를 제조하는 단계; 및

상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 도입하여 상기 초파리를 형질전환시키는 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 과발현하는 형질전환 초파리의 제조방법

청구항 4

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

청구항 5

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

청구항 6

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조된 위암 연관 유전자 ACVR2A가 과발현된 형질전환 초파리

청구항 7

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조되고 위암 연관 유전자 ACVR2A의 1310번째 염기가 결손된 형질전환 초파리

청구항 8

서열번호 1로 기재되는 염기서열로 표시되는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하며 도 1에 기재된 개열지도로 표현되는 pUAST 벡터를 제조하는 단계;

상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 도입하여 상기 초파리를 형질전환시켜 위암 연관 유전자인 ACVR2A 형질전환 초파리를 제조하는 단계;

실험군으로 상기 ACVR2A 형질전환 초파리에 피검물질을 처리하는 단계;

상기 피검물질이 처리된 ACVR2A 형질전환 초파리에서 초파리의 수명을 측정하는 단계; 및

무처리 대조군과 비교하여 상기 ACVR2A 형질전환 초파리의 수명을 연장시키는 피검물질을 선별하는 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 위암 예방 및 개선용 조성물의 스크리닝 방법

청구항 9

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

청구항 10

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

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

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

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

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

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

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

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

[0008] 선행기술문헌

[0009] -특허문헌

[0010] (특허문헌 1) KR 10-2009-0036028

[0011] (특허문헌 2) KR 10-1447560

발명의 내용

해결하려는 과제

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

과제의 해결 수단

- [0013] 본 출원에서는 위암 연관 유전자가 과발현된 형질전환 초파리 및 이의 제조방법을 제공한다.
- [0014] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 벡터를 제공한다.
- [0015] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 재조합 벡터를 제조하는 단계; 및 상기 제조된 벡터를 초파리에 형질전환시키는 단계를 포함하는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 과발현하는 형질전환 초파리의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 상기 제조방법의 재조합 벡터는 pUAST 벡터인 것이 바람직하고, 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하는 pUAST 벡터는 초파리에서 유전자를 조직 특이적으로 발현시킬 수 있는 발현시스템인 Gal4-pUAST을 활용하여 위암 연관 유전자를 과발현시키는 형질전환 초파리 모델을 제조할 수 있다.
- [0017] 또한, 상기 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하는 pUAST 벡터는 P-인자 매개 생식세포 형질전환방법(P-element-mediated germ line transformation)을 이용하여 초파리에 도입되는 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0018] 하나의 예시에서, 본 발명에서는 위암 연관 유전자인 ACVR2A 유전자를 포함하는 형질전환 초파리를 제조하기 위하여, ACVR2A 유전자를 포함하는 pUAST 발현 벡터를 제조한 다음, 상기 pUAST 발현 벡터로 형질전환된 초파리를 제조하였다.
- [0019] 또한, 본 발명자들은 위암 연관 유전자인 ACVR2A 형질전환 초파리가 각각 ACVR2A 유전자의 발현을 유도할 수 있는지 확인하기 위하여, Gal4-pUAST 시스템을 이용하여 ACVR2A 유전자를 과발현시킨 결과, ACVR2A 유전자가 형질전환된 초파리는 ACVR2A 유전자가 대조군에 비해 약 100배 이상 유의적으로 발현이 증가되는 것을 확인하였다.
- [0020] 또한, 본 발명자들은 ACVR2A 유전자에 의한 초파리 수명 단축효과를 확인하기 위하여, Gal4-pUAST시스템을 이용하여 ACVR2A 유전자를 각각 과발현시킨 결과, ACVR2A 유전자의 발현이 유도된 형질전환초파리는 대조군과 비교하여 수명 단축 효과가 있는 것이 확인하였다.
- [0021] 하나의 예시에서, 본 발명은 서열번호 1로 기재되는 염기서열을 갖는 위암 연관 유전자 ACVR2A를 포함하는, 도 1에 기재된 개열지도를 갖는 pUAST 벡터를 제조하는 단계; 상기 제조된 pUAST 벡터를 초파리에 형질전환시켜 위암 연관 유전자인 ACVR2A 형질전환 초파리를 제조하는 단계; 실험군으로 상기 ACVR2A 형질전환 초파리에 피검물질을 처리하는 단계; 상기 피검물질이 처리된 ACVR2A 형질전환 초파리에서 초파리의 수명을 측정하는 단계; 및 무처리 대조군과 비교하여 상기 ACVR2A 형질전환 초파리의 수명을 연장시키는 피검물질을 선별하는 단계를 포함하는 위암 예방 및 개선용 조성물 스크리닝 방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 위암 연관 유전자인 ACVR2A 형질전환 초파리 및 이의 제조방법에 따르면, 기존의 생쥐모델과 비교하여 조작이 용이하고, 다양한 형질전환 모델의 제작비용이 적게 들어 경제성이 우수하다. 또한, 본 발명의 ACVR2A 형질전환 초파리는 위암 증상을 쉽게 관찰할 수 있는 표현형을 나타내므로 효과적으로 위암 관련 표현형 치료제의 스크리닝에 유용하게 사용될 수 있으며, 다양한 유전학적인 상호작용 연구를 수행하여 종양의 발생, 증식과 전이에 연관되는 기전을 밝혀내는데 도움을 줄 수 있다.

발명의 효과

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

도면의 간단한 설명

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

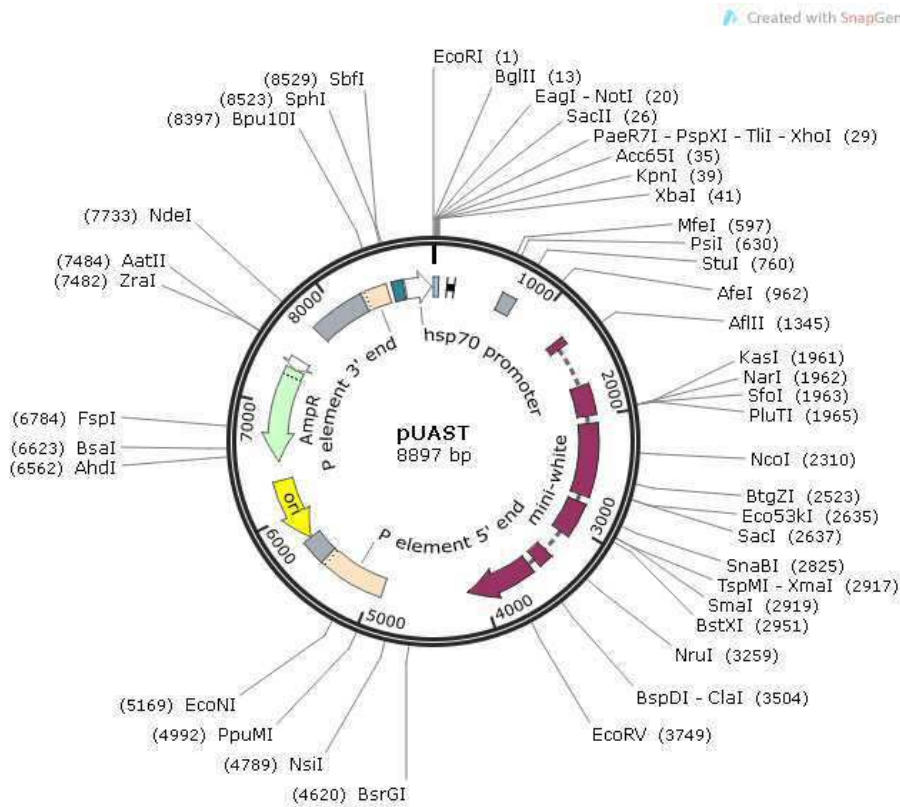
- [0025] 이하 본 출원에 따르는 실시예를 통하여 본 출원을 보다 상세히 설명하나, 본 출원의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 출원의 실시예는 당 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 출원을 보다

완전하게 설명하기 위하여 제공하는 것이다.

1. 위암 연관 유전자인 ACVR2A를 과발현 시키는 형질전환 초파리 모델 제작

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

1) 위암 연관 유전자인 ACVR2A를 포함하는 초파리 형질전환용 벡터의 제작



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

3) Gal4 프로모터를 이용하여 위암 연관 유전자인 ACVR2A를 과발현 시키는 모델을 완성함

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

UAS-lines	Comment
ACVR2A ^{1310ΔA}	deletion

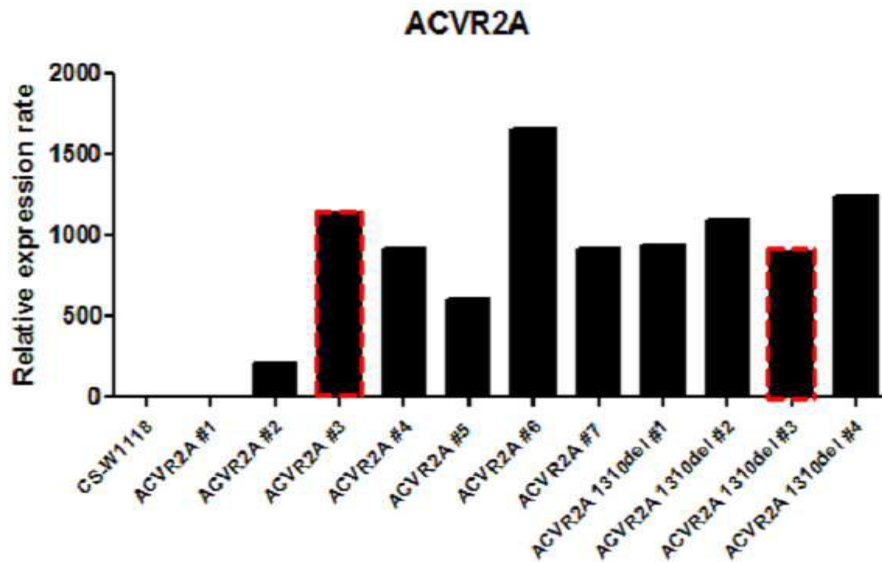
[0035]

[0036]

형질전환 초파리 ACVR2A-pUAST 모델 7 계통 및 ACVR2A 1310de1A-pUAST 모델 4 계통을 생산하였다.

[0038]

2. 형질전환 초파리의 ACVR2A 유전자 발현 확인



[0039]

[0040]

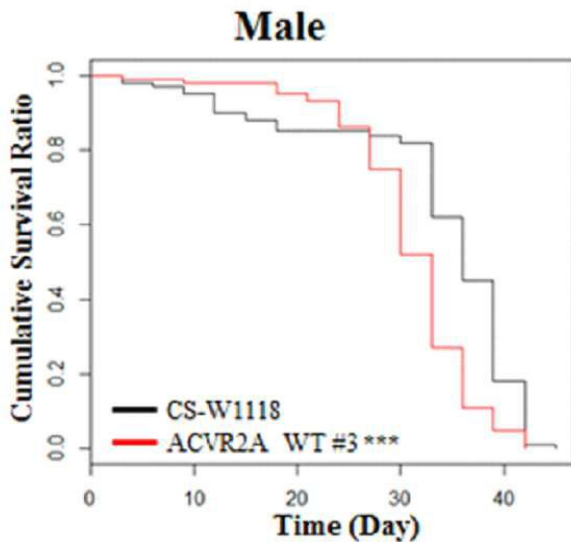
확립된 형질전환 초파리 계통 중 일부 계통들의 발현을 RT-PCR로 확인하여 검증하였다.

[0042]

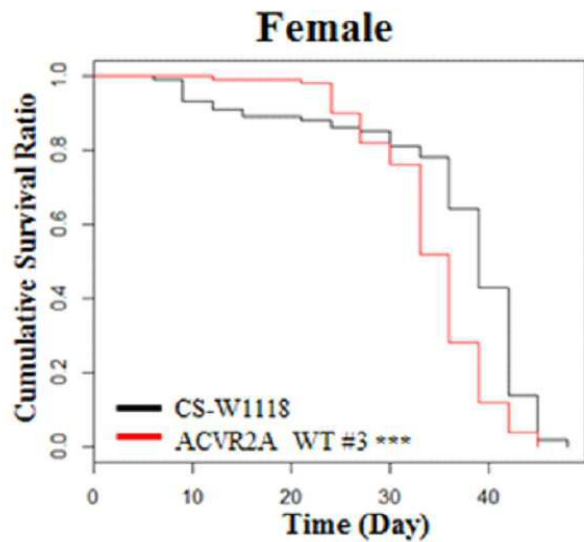
3. ACVR2A 유전자가 삽입된 형질전환 초파리의 생존율

[0043]

1) ACVR2A 유전자가 삽입된 초파리 모델(ACVR2A WT)과 형질전환되지 않은 초파리 모델(CSW1118)의 생존율을 확인한 결과, 암컷과 수컷 모두 ACVR2A 유전자가 삽입된 초파리 모델(ACVR2A WT)은 형질전환되지 않은 초파리 모델(CSW1118)보다 생존율이 감소함을 확인하였다. (***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05)

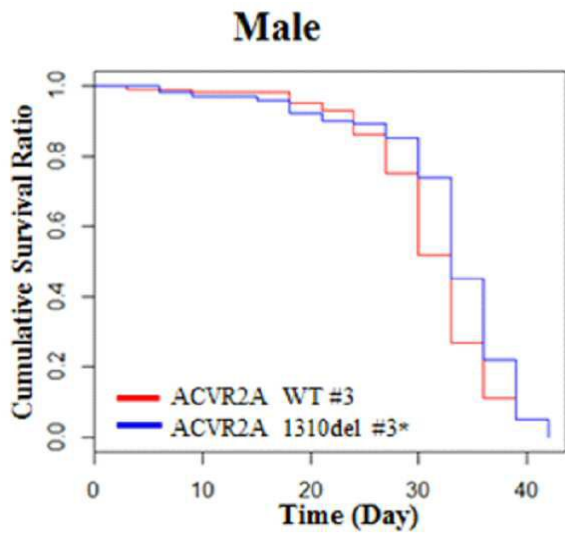


[0044]

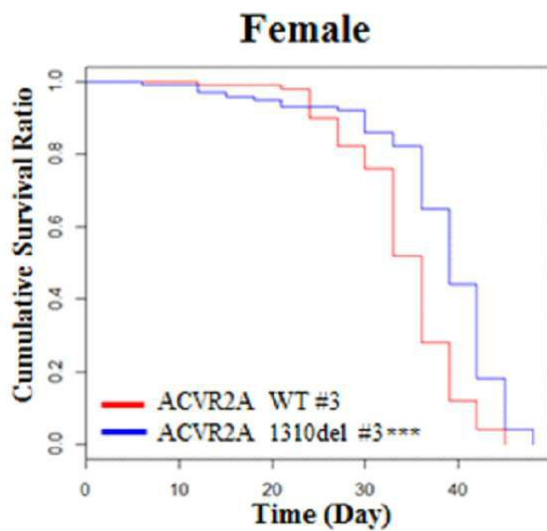


[0045]

[0047] 2) ACVR2A 유전자가 삽입된 초파리 모델(ACVR2A WT)과 염기가 한 개 결손된 초파리 모델(ACVR2A 1310deletion)의 생존율을 확인한 결과, 암컷과 수컷 모두 염기가 한 개 결손된 초파리 모델(ACVR2A 1310deletion)은 ACVR2A 유전자가 삽입된 초파리 모델(ACVR2A WT)보다 생존율이 증가함을 확인하였다. (** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)



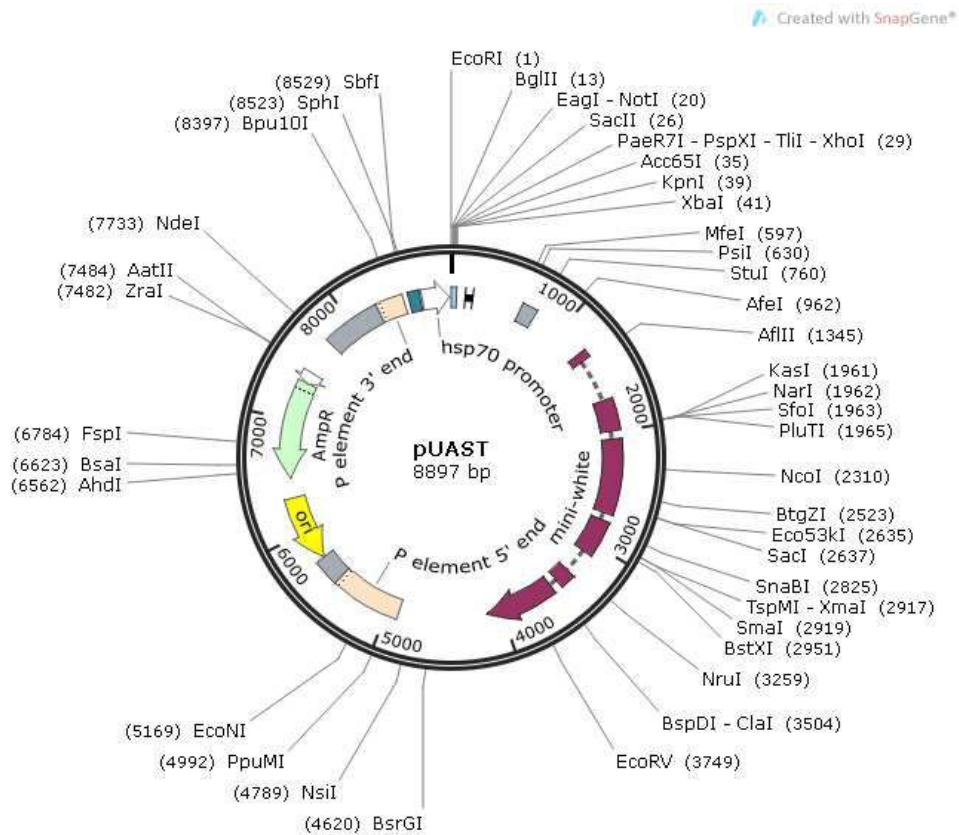
[0048]



[0049]

도면

도면1



서열 목록

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

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

<130> 18-FP-019

<160> 4

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 1542

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> ACVR2A

<400> 1

atgggagctg ctgcaaagtt ggcgtttgcc gtctttctta tctcctgttc ttcaggtgct

60

atacttggtg gatcagaaac tcaggagtgt cttttcttta atgctaattg ggaaaaagac 120

agaaccaatc aaactggtgt tgaaccgtgt tatggtgaca aagataaacg gcggcattgt 180

tttgctacct ggaagaatat ttctggttcc attgaaatag tgaacaagg ttgttggtg 240

gatgatatca actgctaiga caggactgat tgtgtagaaa aaaaagacag ccctgaagta 300

tatTTTTgtt gctgtgaggg caatatgtgt aatgaaaagt tttcttattt tccggagatg 360

gaagtcacac agcccacttc aaatccagtt acacctaagc caccctatta caacatcctg 420

ctctattcct tggtgccact tatgttaatt gcggggattg tcatttgtgc attttgggtg 480

tacaggcatc acaagatggc ctaccctcct gtacttgttc caactcaaga cccaggacca 540

ccccacctt ctccattact aggtttgaaa cactgacgt tattagaagt gaaagcaagg 600

ggaagatttg gttgtgtctg gaaagcccag ttgcttaacg aatatgtggc tgtcaaaata 660

tttccaatac aggacaaaca gtcatggcaa aatgaatagc aagtctacag ttgacctgga 720

atgaagcatg agaacatatt acagttcatt ggtgcagaaa aacgaggcac cagtgttgat 780

gtggatcttt ggctgatcac agcatttcac gaaaagggtt cactatcaga ctttcttaag 840

gctaattgtg tctcttgaa tgaactgtgt catattgcag aaacatggc tagaggattg 900

gcataattac atgaggatat acctggccta aaagatggcc acaaacctgc catatctcac 960

agggacatca aaagtaaaaa tgtgctgttg aaaaacaacc tgacagcttg cattgctgac 1020

tttgggttgg ccttaaaatt tgaggctggc aagtctgcag gcgatacca tggacagggt 1080

ggtacccgga ggtacatggc tccagaggta ttagagggtg ctataaactt ccaaagggat 1140

gcatttttga ggatagatat gtatgccatg ggattagtcc tatgggaact ggcttctcgc 1200

tgtactgctg catagtgacc tgtagatgaa tacatgttgc catttgagga ggaaattggc 1260

cagcatccat ctcttgaaga catgcaggaa gttgttgtgc ataaaaaaaa gaggcctgtt 1320

ttaagagatt attggcagaa acatgctgga atggcaatgc tctgtgaaac cattgaagaa 1380

tgttgggatc acgacgcaga agccagggtta tcagctggat gtgtaggtga aagaattacc 1440

cagatgcaga gactaacaaa tattattacc acagaggaca ttgtaacagt ggtcacatg 1500

gtgacaaatg ttgactttcc tccaaagaa tctagtctat ga 1542

<210> 2

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> ACVR2A 1310del Amino acid Sequence

<400> 2

Met Gly Ala Ala Ala Lys Leu Ala Phe Ala Val Phe Leu Ile Ser Cys
1 5 10 15
Ser Ser Gly Ala Ile Leu Gly Arg Ser Glu Thr Gln Glu Cys Leu Phe
20 25 30
Phe Asn Ala Asn Trp Glu Lys Asp Arg Thr Asn Gln Thr Gly Val Glu
35 40 45
Pro Cys Tyr Gly Asp Lys Asp Lys Arg Arg His Cys Phe Ala Thr Trp
50 55 60
Lys Asn Ile Ser Gly Ser Ile Glu Ile Val Lys Gln Gly Cys Trp Leu
65 70 75 80
Asp Asp Ile Asn Cys Tyr Asp Arg Thr Asp Cys Val Glu Lys Lys Asp
85 90 95
Ser Pro Glu Val Tyr Phe Cys Cys Cys Glu Gly Asn Met Cys Asn Glu
100 105 110
Lys Phe Ser Tyr Phe Pro Glu Met Glu Val Thr Gln Pro Thr Ser Asn
115 120 125
Pro Val Thr Pro Lys Pro Pro Tyr Tyr Asn Ile Leu Leu Tyr Ser Leu
130 135 140
Val Pro Leu Met Leu Ile Ala Gly Ile Val Ile Cys Ala Phe Trp Val
145 150 155 160
Tyr Arg His His Lys Met Ala Tyr Pro Pro Val Leu Val Pro Thr Gln
165 170 175
Asp Pro Gly Pro Pro Pro Pro Ser Pro Leu Leu Gly Leu Lys Pro Leu
180 185 190
Gln Leu Leu Glu Val Lys Ala Arg Gly Arg Phe Gly Cys Val Trp Lys
195 200 205
Ala Gln Leu Leu Asn Glu Tyr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Ile Gln
210 215 220
Asp Lys Gln Ser Trp Gln Asn Glu Tyr Glu Val Tyr Ser Leu Pro Gly
225 230 235 240
Met Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Ile Gly Ala Glu Lys Arg Gly

245 250 255
 Thr Ser Val Asp Val Asp Leu Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Glu Lys
 260 265 270
 Gly Ser Leu Ser Asp Phe Leu Lys Ala Asn Val Val Ser Trp Asn Glu
 275 280 285
 Leu Cys His Ile Ala Glu Thr Met Ala Arg Gly Leu Ala Tyr Leu His
 290 295 300
 Glu Asp Ile Pro Gly Leu Lys Asp Gly His Lys Pro Ala Ile Ser His

 305 310 315 320
 Arg Asp Ile Lys Ser Lys Asn Val Leu Leu Lys Asn Asn Leu Thr Ala
 325 330 335
 Cys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Leu Lys Phe Glu Ala Gly Lys Ser
 340 345 350
 Ala Gly Asp Thr His Gly Gln Val Gly Thr Arg Arg Tyr Met Ala Pro
 355 360 365
 Glu Val Leu Glu Gly Ala Ile Asn Phe Gln Arg Asp Ala Phe Leu Arg
 370 375 380

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

 450 455 460
 Thr Gln Lys Pro Gly Tyr Gln Leu Asp Val *** Val Lys Glu Leu Pro
 465 470 475 480
 Arg Cys Arg Asp *** Gln Ile Leu Leu Pro Gln Arg Thr Leu *** Gln
 485 490 495
 Trp Ser Gln Trp *** Gln Met Leu Thr Phe Leu Pro Lys Asn Leu Val

	500	505	510
Tyr			
<210>	3		
<211>	5015		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	pcDNA3.1/Zeo(+)		
<400>	3		
	gacggatcgg gagatctccc gatccctat ggtcgactct cagtacaatc tgctctgatg		60
	ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg ctgtgtgtgt ggaggtcgct gagtagtgcg		120
	cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc		180
	ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt		240
	gattattgac tagttattaa tagtaataca ttacggggtc attagtccat agcccatata		300
	tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc		360
	ccgccccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacccaata gggactttcc		420
	attgacgtca atgggtggac tatttacggt aaactgcccc cttggcagta catcaagtgt		480
	atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt		540
	atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca		600
	tcgtattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg		660
	actcacgggg atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc		720
	aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg		780
	gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca		840
	ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc		900
	gtttaaaatt aagcttggtta ccgagctcgg atccactagt ccagtgtggt ggaattctgc		960
	agatatccag cacagtggcg gccgctcgag tctagagggc ccgtttaaac ccgctgatca		1020
	gcctcgactg tgccttctag ttgccagca tctgtgtttt gccctcccc cgtgccttcc		1080
	ttgacctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaataaaaatgagga aattgcatcg		1140
	cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg		1200
	gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggtcttat ggcttctgag		1260
	gcggaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatccccacg cgccctgtag cggcgcatta		1320

agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg	1380
cccgtctctt tcgttttctt ccttctctt ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa	1440
gctctaaatc ggggcatccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc	1500
aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt	1560
cgccctttga cgttgagtc cagttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca	1620
acactcaacc ctatctcggt ctattctttt gatttataag ggattttggg gatttcggcc	1680
tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg	1740
tgtgtcagtt aggggtgtga aagtccccag gctccccagg caggcagaag tatgcaaagc	1800
atgcatctca attagtgcgc aaccagggtg ggaaagtccc caggctcccc agcaggcaga	1860
agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag tcccggccct aactccgccc	1920
atcccggccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc cccatggctg actaattttt	1980
tttatttatg cagaggccga ggccgcctct gcctctgagc tattccagaa gtagtgagga	2040
ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctcccgg gagcttgtat atccattttc	2100
ggatctgate agcacgtgtt gacaattaat catcggcata gtatatcggc atagtataat	2160
acgacaaggt gaggaactaa accatggcca agttgaccag tgccgttccg gtgctcaccg	2220
cgcgcgacgt cgccggagcg gtcgagttct ggaccgaccg gctcgggttc tcccgggact	2280
tcgtggagga cgacttcgcc ggtgtggtcc gggacgacgt gacctgttc atcagcgcg	2340
tccaggacca ggtgggtccg gacaacaccc tggcctgggt gtgggtgcgc ggcctggacg	2400
agctgtacgc cgagtggtcg gaggtcgtgt ccacgaactt ccgggacgcc tccgggccgg	2460
ccatgaccga gatcggcgag cagccgtggg ggccggagtt cgccctgcgc gacccggccg	2520
gcaactgcgt gcacttcgtg gccgaggagc aggactgaca cgtgtacga gatttcgatt	2580
ccaccgccgc ctctatgaa aggttgggct tcggaatcgt tttccgggac gccggtgga	2640
tgatctcca gcgcggggat ctcatgctgg agttcttcgc ccacccaac ttgtttattg	2700
cagcttataa tggttacaaa taaagcaata gcatcacaaa ttccacaaat aaagcatttt	2760
tttactgca ttctagtgtt ggtttgtcca aactcatcaa tgatcttat catgtctgta	2820
taccgtgcac ctctagctag agcttggcgt aatcatggtc atagctgttt cctgtgtgaa	2880
attgttatcc gtcacaaatt ccacacaaca tacgagccgg aagcataaag tgtaaagcct	2940
ggggtgccta atgagtgcgc taactcacat taattgcgtt gcgctcactg cccgctttcc	3000
agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg	3060
gtttgcgtat tgggcgtctt tccgttccct cgtcactga ctcgtgcgc tcggtcgttc	3120
ggctgcggcg agcgggtatc gtcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag	3180

gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa	3240
aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc	3300
gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc	3360
ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg	3420
cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcaatgctc acgctgtagg tatctcagtt	3480
cgggtgtaggt cgctcgtcc aagctgggct gtgtgcacga accccccgtt cagcccgacc	3540
gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaacc ggtaagacac gacttatcgc	3600
cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag	3660
agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag gacagtatct ggtatctgcg	3720
ctctgctgaa gccagttacc ttcgaaaaa gagttgtag ctcttgatcc ggcaaaaaa	3780
ccaccgtgg tagcgtggtt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaag	3840
gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggctctga cgctcagtg aacgaaaact	3900
cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa	3960
attaaaaatg aagtttttaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt	4020
accaatgctt aatcagttag gcacctatct cagcgatctg tctatctcgt tcatccatag	4080
ttgcctgact ccccgctcgt tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca	4140
gtgctgcaat gataccgca gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc	4200
agccagccgg aagggccgag gcgagaagtg gtcttgcaac tttatccgcc tccatccagt	4260
ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg	4320
ttgttgccat tgctacaggc atcgtgggtg cagcctcgtc gtttggtag gcttcattca	4380
gctccggttc ccaacgatca aggcgagtta catgatcccc catgttgtc aaaaaagcgg	4440
ttagctcctt cggtcctccg atcgttgtca gaagtaagtt ggccgcagtg ttatcactca	4500
tggttatggc agcactgcat aattctctta ctgtcatgcc atccgtaaga tgcttttctg	4560
tgactggtga gtactcaacc aagtcattct gagaatagtg tatgcgcga ccgagttgct	4620
cttgcccggc gtcaatacgg gataataccg cgccacatag cagaacttta aaagtgtca	4680
tcattggaac acgttcttcg gggcgaaaac tctcaaggat cttaccgctg ttgagatcca	4740
gttcgatgta acccactcgt gcaaccaact gatcttcagc atcttttact ttcaccagcg	4800
tttctgggtg agcaaaaaca ggaaggcaaa atgccgcaaa aaagggaata agggcgacac	4860
ggaaatgttg aatactcata ctcttctttt ttcaatatta ttgaagcatt tatcagggtt	4920

attgtctcat gagcggat ac atatttgaat gtatttagaa aaataaaca ataggggttc 4980

cgcgcacatt tccccgaaaa gtgccacctg acgtc 5015

<210> 4

<211> 8904

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> pUAST

<400> 4

aagcttgggc tgcattcttc cggatccaag cttgcatgcc tgcaggtcgg agtactgtcc 60

tccgagcgga gtactgtcct ccgagcggag tactgtcctc cgagcggagt actgtcctcc 120

gagcggagta ctgtcctccg agcggagact ctagcgagcg ccggagtata aatagaggcg 180

cttcgtctac ggagcgacaa ttcaattcaa acaagcaaag tgaacacgtc gctaagcgaa 240

agctaagcaa ataaacaagc gcagctgaac aagctaaca atctgcagta aagtgcagt 300

taaagtgaat caattaaaag taaccagcaa ccaagtaaat caactgcaac tactgaaatc 360

tgccaagaag taattattga atacaagaag agaactctga ataggaatt gggaattcgt 420

taacagatct tgcggccgcg ctgcagggtta cctctagagg atctttgtga aggaacctta 480

cttctgtggt gtgacataat tggacaaact acctacagag atttaaagct ctaaggtaaa 540

tataaaattt ttaagtgtat aatgtgttaa actactgatt ctaattgttt gtgtatttta 600

gattccaacc tatggaactg atgaatggga gcagtgtgtg aatgccttta atgaggaaaa 660

cctgttttgc tcagaagaaa tgccatctag tgatgatgag gctactgctg actctcaaca 720

ttctactcct caaaaaaga agagaaaggt agaagacccc aaggactttc cttcagaatt 780

gctaagtttt ttgagtcatt ctgtgttttag taatagaact cttgcttgcct ttgctattta 840

caccacaaag gaaaaagctg cactgctata caagaaaatt atggaaaaat atttgatgta 900

tagtgccttg actagagatc ataatcagcc ataccacatt ttagtagggtt ttacttgctt 960

taaaaaacct ccacacctc cccctgaacc tgaacataa aatgaatgca attgttgttg 1020

ttaacttggt tattgcagct tataatggtt acaataaag caatagcatc acaatttca 1080

caataaagc attttttca ctgcattcta gttgtgtgtt gtccaaactc atcaatgtnn 1140

cttatcatgt ctggatccac tagaaggcct aattcaattc tagtatgtat gtaagttaat 1200

aaaacccttt tttggagaat gtagatttaa aaaaacatat tttttttta ttttttactg 1260

cactggatat cattgaactt atctgatcag ttttaaatit acttcgatcc aagggtatit 1320

gaagtaccag gttcttttga ttacctctca ctcaaatga cattccactc aaagtcagcg 1380

ctgtttgcct ccttctctgt ccacagaaat atcgccgtct ctttcgccgc tgcgtccgct	1440
atctcttttg ccaccgtttg tagcgttacc tagcgtaaat gtccgccttc agttgcactt	1500
tgtcagcggg ttctgtacga agctccaagc ggtttacgcc atcaattaaa cacaaagtgc	1560
tgtgccaaaa ctctctctgc ttcttatttt tgtttgtttt ttgagtgatt ggggtggatga	1620
ttggtttttg gtgggtaagc aggggaaagt gtgaaaaatc ccggcaatgg gccaaagagga	1680
tcaggagcta ttaattcgcg gaggcagcaa acacccatct gccgagcatc tgaacaatgt	1740
gagtagtaca tgtgcataca tcttaagttc acttgatcta taggaactgc gattgcaaca	1800
tcaaattgtc tgcggcgtga gaactgcgac ccacaaaaat cccaaaccgc aatcgacaaa	1860
acaaatagtg acacgaaaca gattattctg gtagctgtgc tcgctatata agacaatttt	1920
taagatcata tcatgatcaa gacatctaaa ggcatctatt ttcgactaca ttctttttta	1980
caaaaaatat aacaaccaga tattttaagc tgatcctaga tgcacaaaaa ataaataaaa	2040
glataaacct acttcgtagg atacttcgtt ttgttcgggg ttagatgagc ataacgcttg	2100
tagttgatat ttgagatccc ctatcattgc aggggtgacag cggacgcttc gcagagctgc	2160
attaaccagg gcttcgggca ggccaaaaac tacggcacgc tcttgccacc cagtcgcgcg	2220
gaggactccg gttcaggagg cggccaacta gccgagaacc tcacctatgc ctggcacaat	2280
atggacatct ttggggcggg caatcagccg ggctccggat ggcggcagct ggtcaaccgg	2340
acacgcggac tattctgcaa cgagcgacac ataccggcgc ccaggaaaca ttigtcaag	2400
aacggtgagt ttctattcgc agtcggctga tctgtgtgaa atcttaataa aggggtccaat	2460
taccaatttg aaactcagtt tgcggcgtgg cctatccggg cgaacttttg gccgtgatgg	2520
gcagttccgg tgccggaaag acgaccctgc tgaatgcctt tgcctttcga tcgccgcagg	2580
gcacccaagt atcgccatcc gggatgcgac tgcataatgg ccaacctgtg gacgccaagg	2640
agatgcaggc caggtgcgcc tatgtccagc aggatgacct ctttatcggc tccctaaccg	2700
ccagggaaca cctgattttc caggccatgg tgcggatgcc acgacatctg acctatcggc	2760
agcgagtggc ccgcgtggat caggtgatcc aggagctttc gctcagcaaa tgtcagcaca	2820
cgatcatcgg tgtgcccggc aggggtgaaag gtctgtccgg cggagaaagg aagcgtctgg	2880
cattcgctc cgaggcacta accgatccgc cgcttctgat ctgcgatgag cccacctccg	2940
gactggactc atttaccgcc cacagcgtcg tccagggtgt gaagaagctg tcgcagaagg	3000
gcaagaccgt catcctgacc attcatcagc cgtcttccga gctgtttgag ctctttgaca	3060
agatccttct gatggccgag ggcagggtag ctttcttggg cactcccagc gaagccgtcg	3120
acttcttttc ctagttagtt cgatgtgttt attaaaggta tctagcatta cattacatct	3180

caactcctat ccagcgtggg tgcccagtgt cctaccaact acaatccggc ggacttttac	3240
gtacaggtgt tggccgttgt gcccggacgg gagatcgagt cccgtgatcg gatcgccaag	3300
atatggcgac aattttgcta ttagcaaagt agcccgggat atggagcagt tgttggccac	3360
caaaaatttg gagaagccac tggagcagcc ggagaatggg tacacctaca aggccacctg	3420
gttcatgcag ttccgggcgg tctgtggcg atcctggctg tcggtgctca aggaaccact	3480
cctcgtaaaa gtgcgactta ttcagacaac ggtgagtggg tccagtggaa acaaatgata	3540
taacgcttac aattcttga aacaaattcg ctagatttta gttagaattg cctgattcca	3600
cacccttctt agtttttttc aatgagatgt atagtttata gttttgcaga aaataaataa	3660
atttcattta actcgcaac atgttgaaga tatgaatatt aatgagatgc gagtaacatt	3720
ttaatttgca gatggttgcc atcttgattg gcctcatctt tttgggcaa caactcacgc	3780
aagtgggcgt gatgaatata aacggagcca tcttctctt cctgaccaac atgaccttc	3840
aaaacgtctt tgccacgata aatgtaagtc ttgttttaga tacatttgca tattaataat	3900
ttactaactt tctaataat cgattcgatt taggtgttca cctcagagct gccagttttt	3960
atgagggagg cccgaagtcg actttatcgc tgtgacacat actttctggg caaacgatt	4020
gccgaattac cgctttttct cacagtcca ctggtcttca cggcgattgc ctatccgatg	4080
atcggactgc gggccggagt gctgcacttc ttcaactgcc tggcgtggt cactctggtg	4140
gccaatgtgt caacgtcctt cggatatcta atatcctgcg ccagctctc gacctcgatg	4200
gcgctgtctg tgggtccgcc ggttatcata ccattctgc tctttggcgg cttcttcttg	4260
aactcgggct cggtgccagt atacctaaa tggttgtcgt acctctcatg gtccggttac	4320
gccaacgagg gtctgctgat taaccaatgg gcggacgtgg agccgggcga aattagctgc	4380
acatcgtcga acaccacgtg cccagttcg ggcaaggtca tcctggagac gcttaacttc	4440
tccgcgcgag atctgccgt ggactacgtg ggtctggcca ttctcatcgt gagcttccgg	4500
gtgctcgc atctggctct aagacttcgg gcccagcga aggagtagcc gacatatatc	4560
cgaaataact gcttgttttt tttttacca ttattaccat cgtgtttact gtttattgcc	4620
ccctcaaaaa gctaatglaa ttatatgtt gccaataaaa acaagatatg acctatagaa	4680
tacaagtatt tccccttga acatccccac aagtagactt tggatttgc ttctaaccac	4740
aagacttaca cactgcata cttacatca aaaactcgtt tatcgttaca taaaacaccg	4800
ggatatattt ttiatafaca tacttttcaa atcgcgcgcc ctcttcataa ttcacctcca	4860
ccacaccacg tttcgtagtt gctctttcgc tgtctccac ccgctctccg caacacattc	4920

accttttgtt cgacgacctt ggagcgactg tcgttagttc cgcgcgattc ggttcgctca	4980
aatggttccg agtggttcat ttgctctcaa tagaaattag taataaatat ttgtatgtac	5040
aattttattg ctccaatata ttgtatata ttccctcac agctatattt attctaattt	5100
aatattatga ctttttaagg taattttttg tgacctgttc ggagtgatta gcgttacaat	5160
ttgaactgaa agtgacatcc agtgtttgtt ccttgtgtag atgcatctca aaaaaatggt	5220
gggcataata gtgttgttta tataatatcaa aaataacaac tataataata agaatacatt	5280
taatttagaa aatgcttggg ttctactgga actagaatta attcggctgc tgctctaaac	5340
gacgcatttc gtactccaaa gtacgaattt ttccctcaa gctcttattt tcattaaaca	5400
atgaacagga cctaacgcac agtcacgtta ttgtttacat aaatgatttt ttttactatt	5460
caaacttact ctgttttgtt actccctctg gtatagcctt cttttatctt ttctggttca	5520
ggctctatca ctttactagg tacggcatct gcgttgagtc gcctcctttt aaatgtctga	5580
ccttttgtag gtgcagcctt ccactgcgaa tctttaaagt gggtatcaca aatttgggag	5640
ttttcaccaa ggctgcaccc aaggctctgc tcccacaatt ttctcttaat agcacacttc	5700
ggcacgtgaa ttaattttac tccagtcaca gctttgcagc aaaatttgca atatttcatt	5760
tttttttatt ccacgtaagg gttaatgttt tcaaaaaaaaa attcgtccgc acacaacctt	5820
tcctctcaac aagcaaactg gcaactgaatt taagtgtata cttcggttaag cttcggtat	5880
cgacgggacc accttatgtt atttcatcat gggccagacc cacgtagtcc agcggcagat	5940
cggcggcgga gaagttaagc gtctccagga tgaccttgcc cgaactgggg cacgtggtgt	6000
tcgacgatgt gcagctaatt tgcctcggtt ccacgtccgc ccattggtta atcagcagac	6060
cctcgttggc gtaacggaac catgagaggt acgacaacca tttgaggat actggcaccg	6120
agcccagatt caagaagaag gcgtttttcc ataggctccg cccccctgac gagcatcaca	6180
aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt	6240
ttccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt accggatacc	6300
tgctcgctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca atgctcacgc ttaggtatc	6360
tcagttcggg ttaggtcgtt cgctccaagc tgggtgtgt gcacgaacce cccgttcagc	6420
ccgaccgctg cgcttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caaccggtta agacacgact	6480
tatcgccact ggcagcagcc actggttaaca ggattagcag agcgaggtat taggcggtg	6540
ctacagagtt ctgaagtgg tggcctaact acggctacac tagaaggaca gtatttggtta	6600
tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca	6660
aacaacccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt acgcgcagaa	6720
aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct ttctacggg gtctgacgct cagtggaacg	6780

aaaactcacg ttaagggatt ttggatcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc	6840
ttttaaatga ttaaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggtctg	6900
acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat	6960
ccatagttag ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttacatctg	7020
gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgtcacc ggctccagat ttatcagcaa	7080
ttaaccagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtgggcc tgcaacttta tccgcctcca	7140
tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc	7200
gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg ttgtgtcagc ctctgtcttt ggtatggctt	7260
cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa	7320
aagcggttag ctcttctggc cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat	7380
cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgccatcc gtaagatgct	7440
tttctgtgac ttgtgaglac tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga	7500
gttgctcttg cccggcgta atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag	7560
tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga	7620
gatccagttc gatgtaacct actcgtgcac ccaactgac ttcagcatct tttactttca	7680
ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggg	7740
cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tcttttttca atattattga agcatttatt	7800
agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag	7860
gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgt ctaagaaacc attattatca	7920
tgacattaac ctataaaaat aggcgtatca cgaggccctt tcgtctcgcg cgtttcgggtg	7980
atgacggtga aaacctctga cacatgcagc tcccgagac ggtcacagct tgtctgtaag	8040
cggatgccgg gagcagacaa gcccgtcagg gcgcgtcagc gggtgttggc gggtgtcggg	8100
gctggcttaa ctatgcggca tcagagcaga ttgtactgag agtgcacat atgcggtgtg	8160
aaataccgca ccgaatcgcg cggaactaac gacagtcgct ccaaggtcgt cgaacaaaag	8220
gtgaatgtgt tgcggagagc gggtgggaga cagcgaaaga gcaactacga aacgtggtgt	8280
ggtggagggtg aattatgaag agggcgcgcg atttgaaaag tatgtatata aaaaatatat	8340
cccgtgtttt tatgtagcga taaacgagtt ttgatgtaa ggtatgcagg tgtgtaagtc	8400
ttttggttag aagacaaatc caaagtctac ttgtgggat gttcgaagg gaaatacttg	8460
tattctatag gtcatactt gtttttattg gcacaaatat aattacatta gctttttgag	8520
ggggcaataa acagtaaaca cgatggtaat aatggtaaaa aaaaaacaa gcagttattt	8580
cggatatatg tcggctactc cttgcgtcgg gccgaagtc ttagagccag atatgcgagc	8640

acccggaagc tcacgatgag aatggccaga ccatgatgaa ataacataag gtggtcccgt	8700
 cggcaagaga catccactta acgtatgctt gcaataagtg cgagtgaaag gaatagtatt	8760
ctgagtgtcg tattgagtct gagtgagaca gcgatatgat tgttgattaa cccttagcat	8820
gtccgtgggg ttigaattaa ctcataatat taattagacg aaattatitt taaagtttta	8880
ttttaataa ttgcgagta cgca	8904