



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0155981
(43) 공개일자 2022년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/11 (2022.01)
A61K 31/7105 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018429
(22) 출원일자(국제) 2020년10월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058415
(87) 국제공개번호 WO 2021/087401
국제공개일자 2021년05월06일
(30) 우선권주장
62/929,428 2019년11월01일 미국(US)

(71) 출원인
테바드 바이오사이언시즈, 인크.
미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 칼슨 애비뉴 50
(72) 발명자
에이몬, 피터, 엠.
미국 02114-3512 매사추세츠주 보스턴 그로브 스트리트 38 아파트먼트 6
맥팔랜드, 셴
미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 칼슨 애비뉴 50
첸, 잉신
미국 02459 매사추세츠주 뉴턴 칼슨 애비뉴 50
(74) 대리인
양영준, 이상남

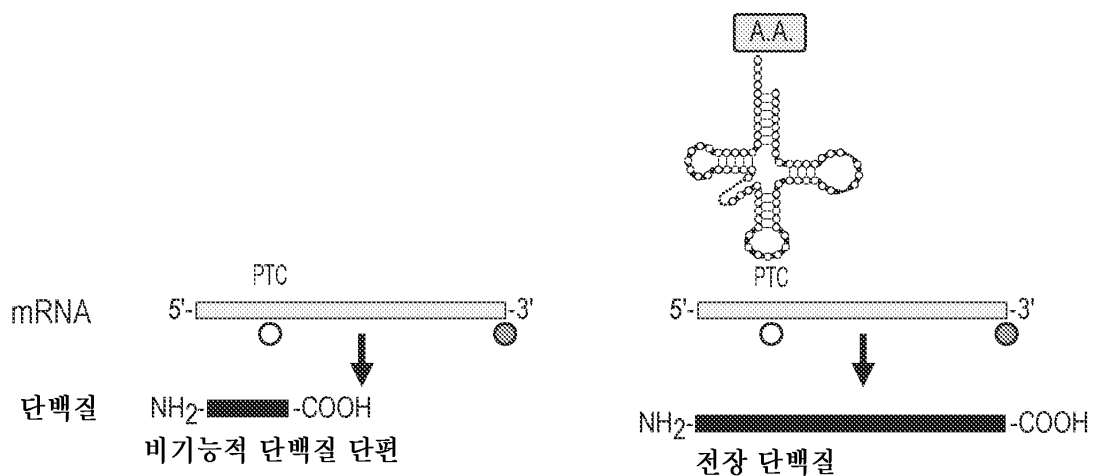
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 변형된 tRNA, 및 미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키고/거나 미성숙 종결 코돈에 의해 매개되는 질환, 예를 들어 드라베 증후군을 치료하기 위한 변형된 tRNA의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2013.01)

C12N 15/63 (2013.01)

C12N 2310/335 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열식별번호(SEQ ID NO): 19-21, 37, 39, 40, 44, 179, 181, 182 및 186으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 자연 발생 뉴클레오타이드 변형을 포함하는 tRNA.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 5-메틸 우리딘, 5-카르바모일메틸우리딘, 5-카르바모일-메틸-2-0-메틸우리딘, 5-메톡시-카르보닐메틸우리딘, 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘, 슈도우리딘, 디히드로우리딘, 1-메틸아데노신 및 이노신으로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오타이드 변형을 포함하는 tRNA.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터.

청구항 6

제5항에 있어서, tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과 카피 수를 포함하는 발현 벡터.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는 발현 벡터.

청구항 8

제7항에 있어서, 서열식별번호: 869-888로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터.

청구항 9

표 3에 기재된 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터이며, tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과 카피 수를 포함하는 발현 벡터.

청구항 10

표 3에 기재된 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터이며, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는 발현 벡터.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, tRNA가 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 발현 벡터.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 서열식별번호: 869-888로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터.

청구항 13

제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 벡터인 발현 벡터.

청구항 14

제13항에 있어서, 바이러스 벡터가 DNA 바이러스 벡터인 발현 벡터.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 바이러스 벡터가 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터인 발현 벡터.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 tRNA 또는 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항의 발현 벡터 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, tRNA 또는 발현 벡터가 또 다른 모이어티에 접합되거나 이와 회합되지 않은 것인 제약 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, tRNA 또는 발현 벡터가 담체 입자에 접합되거나 이와 회합되지 않은 것인 제약 조성물.

청구항 19

제8항에 있어서, 담체 입자가 아미노지질 입자인 제약 조성물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자를 포함하지 않는 제약 조성물.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노지질 전달 화합물을 포함하지 않는 제약 조성물.

청구항 22

미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키는 방법이며, 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 tRNA 또는 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항의 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 세포가 tRNA가 없는 세포보다 더 적은 말단절단된 유전자 생성물을 함유하는 것인 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 세포가 tRNA가 없는 세포보다 더 많은 양의 기능적 유전자 생성물을 함유하는 것인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자가 표 5 또는 표 6에 기재된 유전자인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 유전자가 표 5에 기재된 유전자인 방법.

청구항 27

미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키는

방법이며, 방법은 유효량의 표 3에 기재된 tRNA, 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함하고, 여기서 유전자는 표 5에 기재된 유전자인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, tRNA가 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제22항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 유전자가 SCN1A 유전자인 방법.

청구항 30

미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 세포에서 증가시키는 방법이며, 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 tRNA 또는 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항의 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 세포에서 증가시키는 방법이며, 유효량의 표 3에 기재된 tRNA, 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, tRNA가 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, tRNA로 생성된 SCN1A 유전자 생성물이 기능적 SCN1A 유전자 생성물인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물이 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물보다 더 큰 활성을 갖는 것인 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물이 Na_v1.1 단백질인 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물이 서열식별번호: 863-868 중 어느 하나를 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물이 서열식별번호: 863 또는 서열식별번호: 864를 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제22항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 세포가 인간 세포인 방법.

청구항 39

제22항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, tRNA가 세포에서 아미노아실화되는 것인 방법.

청구항 40

미성숙 종결 코돈-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하는 방법이며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자를 갖고, 방법은 유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 tRNA 또는 제5항 내지 제15항 중 어느 한 항의 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 장애를 치료하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 장애가 표 5 또는 표 6에 기재된 장애인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 장애가 표 5에 기재된 장애인 방법.

청구항 43

미성숙 종결 코돈-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하는 방법이며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자를 갖고, 방법은 유효량의 표 3에 기재된 tRNA, 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 장애를 치료하는 것을 포함하고, 여기서 장애는 표 5에 기재된 장애인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, tRNA가 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 드라베 증후군인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 스티리펜톨, 칸나비디올, 케톤생성 식이, 클로바잠, 토피라메이트, 펜플루라민 또는 발프로산을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 유전자가 SCN1A인 방법.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 49

제29항 내지 제39항 및 제47항 중 어느 한 항에 있어서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈이 c.664C>T, c.1129C>T, c.1492A>T, c.1624C>T, c.1738C>T, c.1837C>T, c.2134C>T, c.2593C>T, c.3637C>T, c.3733C>T, c.3985C>T, c.4573C>T, c.5656C>T 및 c.5734C>T로부터 선택된 돌연변이에 의해 야기되는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈이 c.1738C>T 및 c.3985C>T로부터 선택된 돌연변이에 의해 야기되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2019년 11월 1일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/929,428의 이익 및 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로 미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 유전자 생성물을 발현시키고/거나 미성숙 종결 코돈에 의해 매개되는 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 단백질 합성은 합성될 단백질에 혼입되는 아미노산을 코딩하는 61개의 3-염기쌍 코돈 및 단백질의 합성을 종결시키는 3개의 3-염기쌍 코돈 (정지 또는 종결 코돈으로 지칭됨)을 포함하는 유전자 코드에 의해 유도된다. 단백질을 코딩하는 핵산 서열이 다음 아미노산에 대한 코돈이 아닌 미성숙 종결 코돈을 함유하도록 돌연변이되는 경우, 생성된 단백질은 종종 비말단절단된 또는 전장 단백질보다 기능적이지 않거나 덜 기능적인 것으로 미성숙 종결된다. 넌센스 돌연변이라고 하는 이러한 돌연변이는 종종 수많은 상이한 유전적 질환과 연관되거나 원인 작용제이다.
- [0006] 다수의 장애가 넌센스 돌연변이와 연관되거나 이에 의해 야기된다. 이들에는 간질, 예를 들어 드라베 증후군, 열성 발작을 동반한 유전적 간질 (GEFS), 양성 가족성 영아 간질 (BFIE), 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE), 레녹스-가스타우트 증후군, 레트 증후군, PPM-X 증후군, 오타하라 증후군, 간헐성 운동실조, 편마비성 편두통, 특발성 전신 간질, FOXG1 증후군, 가변 병소를 동반한 가족성 초점성 간질 (FFEVF), 소아기-개시 간질성 뇌병증, SYNGAP1-관련 지적 장애, 피리독신-의존성 간질, 가족성 영아 근간대성 간질 (FIME), 근간대성 불안정성 간질, X-연결 지적 장애, 부분 간질 및 간헐성 운동실조, 열성 발작, 청각 특징을 동반한 상염색체 우성 부분 간질 (ADPEAF), PNPO-결핍, 진행성 근간대성경련 간질, 활동성 근간대성경련 - 신부전 (AMRF), CDKL5 결핍 장애, 및 양성 가족성 영아 발작 (BFIS)이 포함된다.
- [0007] 예를 들어, 드라베 증후군은 영아기에 시작되는 희귀하고 치명적인 난치성 간질의 형태이다. 초기에, 환자는 장기간의 발작을 경험한다. 이들의 2년차에는, 추가 유형의 발작이 발생하기 시작하며, 이는 전형적으로 아마도 반복되는 대뇌 저산소증으로 인한 발달 저하와 일치한다. 이는 언어 및 운동 기술의 불량한 발달을 유발한다. SCN1A (전압-개폐 나트륨 채널 α 서브유닛 Nav1.1을 코딩함), SCN1B (전압-개폐 나트륨 채널 β 1 서브유닛을 코딩함), SCN2A (Nav1.2를 코딩함), SCN3A (Nav1.3을 코딩함), SCN9A (Nav1.7을 코딩함), GABRG2 (γ -아미노부티르산 수용체 γ 2 서브유닛을 코딩함), GABRD (γ -아미노부티르산 수용체 Δ 서브유닛을 코딩함) 및/또는 PCDH19 (프로토크라데린-19를 코딩함) 유전자의 돌연변이는 드라베 증후군과 관련이 있다.
- [0008] 드라베 증후군은 예를 들어 미성숙 종결 코돈 및 비말단절단된 또는 기능적 단백질의 결핍 또는 감소된 양을 초래하는 SCN1A 유전자의 넌센스 돌연변이에 의해 야기될 수 있다. SCN1A 유전자는 정상적으로 뉴런 전압-개폐 나트륨 채널 α 서브유닛, Na(V)1.1을 코딩한다. 마우스 모델에서, SCN1A의 기능-상실 돌연변이는 나트륨 전류의 감소 및 해마의 GABA성 중간뉴런의 손상된 흥분성을 초래하는 것으로 관찰되었다.
- [0009] 현재까지의 노력에도 불구하고, 드라베 증후군을 포함하는 미성숙 종결 코돈에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 개선된 조성물 및 방법이 관련 기술분야에 필요하다.

발명의 내용

- [0010] 발명의 요약
- [0011] 본 발명은 부분적으로, 아미노산이 그렇지 않으면 유전자의 미성숙 종결 코돈 (PTC)에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 포유동물 세포에서 유전자에 의해 코딩되는 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 tRNA (예를 들어, 서프레서 tRNA)의 발견에 기초한다. 본 발명은 또한 부분적으로, 아미노산이 그렇지 않으면 유전자의 PTC에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자에 의해 코딩되는 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 tRNA, 예를 들어 본원에 기재된 tRNA가 대상체에서 유전자의 PTC에 의해

매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다는 발견에 기초한다.

- [0012] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA를 제공한다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호(SEQ ID NO): 19-21, 37, 39, 40, 44, 179, 181, 182 및 186으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0013] 특정 실시양태에서, tRNA는 예를 들어, 5-메틸 우리딘, 5-카르바모일메틸우리딘, 5-카르바모일-메틸-2-0-메틸우리딘, 5-메톡시-카르보닐메틸우리딘, 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘, 슈도우리딘, 디히드로우리딘, 1-메틸 아데노신 및 이노신으로부터 선택된 하나 이상의 자연 발생 뉴클레오타이드 변형을 포함한다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 전술한 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과 카피 수를 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 야생형 tRNA 유전자를 플랜킹하는 게놈 DNA 서열에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 869-888로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5'에 있다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5' 바로 옆에 있다 (즉, 인접).
- [0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 표 3에 기재된 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공하며, 여기서 발현 벡터는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과 카피 수를 포함한다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 표 3에 기재된 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공하며, 여기서 발현 벡터는 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 서열식별번호: 869-888로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5'에 있다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5' 바로 옆에 있다 (즉, 인접).
- [0017] 임의의 전술한 발현 벡터의 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어 DNA 바이러스 벡터, 예를 들어 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터이다.
- [0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 전술한 tRNA 또는 임의의 전술한 발현 벡터 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, tRNA 또는 발현 벡터는 또 다른 모이어티, 예를 들어 담체 입자, 예를 들어 아미노지질 입자에 접합되거나 이와 회합되지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및/또는 아미노지질 전달 화합물을 포함하지 않는다.
- [0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 임의의 전술한 tRNA 또는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다. 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 유전자는 표 5 또는 표 6에 기재된 유전자로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 유전자는 SCN1A 유전자이다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 표 3에 기재된 tRNA (예를 들어, 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함하고, 여기서 유전자는 표 5에 기재된 유전자이다. 특정 실시양태에서, 유전자는 SCN1A 유전자이다.

- [0021] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포보다 더 적은 말단절단된 유전자 생성물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포보다 더 많은 양의 기능적 유전자 생성물을 함유한다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 세포에서 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 임의의 전술한 tRNA 또는 임의의 전술한 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 세포에서 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 표 3에 기재된 tRNA (예를 들어, 서열 식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 tRNA), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다.
- [0024] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 유전자는 SCN1A 유전자이고, tRNA로 생성된 SCN1A 유전자 생성물은 기능적 SCN1A 유전자 생성물이다. 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물보다 더 큰 활성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 Nav1.1 단백질이다. 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 서열식별번호: 863-868 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0025] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 세포는 인간 세포이다. 특정 실시양태에서, 세포는 중추 신경계 세포, 예를 들어 뉴런이다. 특정 실시양태에서, tRNA는 세포에서 아미노아실화된다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자를 갖고, 상기 방법은 유효량의 임의의 전술한 tRNA 또는 임의의 전술한 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 장애를 치료하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애는 표 5 또는 표 6에 기재된 장애로부터 선택된다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자를 갖고, 상기 방법은 유효량의 표 3에 기재된 tRNA (예를 들어, 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 tRNA), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 장애를 치료하는 것을 포함하고, 여기서 장애는 표 5에 기재된 장애이다.
- [0028] 임의의 전술한 치료 방법의 특정 실시양태에서, 장애는 간질, 예를 들어 드라베 증후군이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 방법은 유효량의 또 다른 작용제, 예를 들어 디아코미트® (스티리펜톨), 에피디올렉스® (칸나비디올), 케톤생성 식이, 온피® (클로바잠), 토파맥스® (토피라메이트), 펜플루라민 또는 발프로산을 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0029] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 여기서 유전자는 SCN1A 유전자이고, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 c.664C>T, c.1129C>T, c.1492A>T, c.1624C>T, c.1738C>T, c.1837C>T, c.2134C>T, c.2593C>T, c.3637C>T, c.3733C>T, c.3985C>T, c.4573C>T, c.5656C>T 및 c.5734C>T로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이들의 조합에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, 미성숙 종결 코돈은 c.1738C>T 및 c.3985C>T로부터 선택된 돌연변이에 의해 야기된다.
- [0030] 본 발명의 이들 및 기타 측면 및 특징들은 하기 상세한 설명 및 청구범위에서 기술된다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 본 발명은 하기 도면을 참조하여 더 완전하게 이해될 수 있다.

도 1은 말단절단된 단백질 생성물 (예를 들어, 드라베 증후군을 갖는 대상체에서 단백질 생성물)을 유도하는 미성숙 종결 코돈 (PTC)을 함유하는 전사체 (예를 들어, SCN1A 전사체)의 개략적 표시이다. 천연 종결 코돈은 음영 원으로 표시되고, 미성숙 종결 코돈은 비음영 원으로 표시된다. 그의 동족 아미노산 (A.A.)으로 충전된 서

프레서 tRNA (예를 들어, 안티코돈 변형된 아르기닌 tRNA)의 발현은 PTC의 리드스루(read-through)를 허용하고 전장 단백질의 발현을 용이하게 한다.

도 2a는 컨센서스 tRNA 2차 구조이다. 잔기의 넘버링은 문헌 [Steinberg et al. (1993) NUCLEIC ACIDS RES. 21:3011-15]에 기재된 tRNA 넘버링 시스템에 기초한다. 도 2b는 특정 진행 유기체의 시토졸로부터의 tRNA 서열에 대한 변형 프로파일을 보여주는 표이다. 표의 비율은 도 2a에 표시된 넘버링된 위치에서 나열된 뉴클레오타이드의 발생 빈도를 표시한다. 변형된 잔기에 대한 약어는 문헌 [Motorin et al. (2005) "Transfer RNA Modification," *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES*, John Wiley & Sons, Inc.]에 정의된다.

도 3은 적색 형광 단백질 (tdTomato)의 3개 카피, TEV 프로테아제, PTC +/- 8 플랭킹 코돈을 포함하는 51 bp 링커 영역, 및 녹색 형광 단백질 (EGFP)의 3개 카피를 함유하는 이중 형광 리포터 구축물의 개략적 표시이다. 발현은 tdTomato의 제1 카피의 상류에 위치된 신장 인자 EF-1 α 에 대한 프로모터에 의해 구동된다. tdTomato, EGFP 및 TEV 프로테아제의 모든 카피는 TEV 프로테아제 절단 부위 (Glu-Asn-Leu-Tyr-Phe-Gln-(Gly/Ser))에 의해 서로 분리된다.

도 4는 드라베 증후군에 연결된 임상적으로 관련된 SCN1A 넌센스 돌연변이로부터 유래된, 대상체 S-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 29)을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 Flp-In-293 세포주에서 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 세포를 표시된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA (서열식별번호: 1-25 및 35)로 형질감염시키고, 형질감염후 24시간에 2개의 독립적 실험에서 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였다. "모체"는 형광 리포터가 없는 원래의 Flp-In-293 세포주를 나타내고, "PTC 없음"은 PTC가 결여되어 있는 대상체 S-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 194)의 버전을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 Flp-In-293 세포주를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TCG"는 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 리드스루 활성은 배경 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율로 표시된다 ("이중 양성 %"). 오차 막대는 데이터의 표준 편차를 나타낸다.

도 5는 드라베 증후군에 연결된 임상적으로 관련된 SCN1A 넌센스 돌연변이로부터 유래된, R1407X-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 30)을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 Flp-In-3T3 세포주에서 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 세포를 표시된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA (서열식별번호: 1-25)로 형질감염시키고, 형질감염후 24시간에 3개의 독립적 실험에서 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였다. "모체"는 형광 리포터가 없는 원래의 3T3 세포주를 나타내고, "PTC 없음"은 PTC가 결여되어 있는 R1407X-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 195)의 버전을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 3T3 세포주를 나타내고, "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TCG"는 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 리드스루 활성은 배경 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율로 표시된다 ("이중 양성 %"). 오차 막대는 데이터의 표준 편차를 나타낸다.

도 6은 드라베 증후군에 연결된 임상적으로 관련된 SCN1A 넌센스 돌연변이로부터 유래된, 대상체 N-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 28)을 갖는 이중 형광 리포터로 일시적으로 형질감염된 Flp-In-3T3 세포에서 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 세포를 표시된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA (서열식별번호: 1-25 및 35)로 공동-형질감염시키고, 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였다. "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "PTC 없음"은 PTC가 결여되어 있는 대상체 N-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 193)의 버전을 갖는 이중 형광 리포터로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA를 함유하지 않는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타내고, "TCG"는 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 배경 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율로 표시된다 ("이중 양성 %").

도 7은 Neuro-2a (N2a) 및 Flp-In-293 (293) 세포에서 표시된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA의 리드스루 활성 (퍼센트 양성 GFP 세포에 의해 측정된 바와 같음)을 도시하는 그래프이다. 세포를 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31)를 함유하는 발현 구축물 및 표시된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA (서열식별번호: 1-22)를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염시켰다. "EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "EGFP-PTC"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 단독으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 293 세포에서 형질감염후

~24시간에 및 N2a 세포에서 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 EGFP 발현을 분석하였다. 리드스루 활성은 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 ("%GFP+")로 표시되며, 모든 값은 PTC가 결여되어 있는 EGFP를 발현하는 세포에 대해 정규화하였다.

도 8a는 PTC를 갖는 EGFP 리포터 및 서프레스 tRNA를 함유하는 구축물을 사용하여 서프레스 tRNA 활성을 측정하기 위한 실험적 접근법의 도식이다. 천연 종결 코돈은 음영 원으로 표시되고, 미성숙 종결 코돈은 비음영 원으로 표시된다. 표준 Arg-tRNA (CGA에 결합하는 안티코돈 포함)는 EGFP에서 PTC의 리드스루 없음 및 비기능적 말단절단된 EGFP 단백질을 초래할 것이다. 서프레스 tRNA (UGA에 결합하는 안티코돈 포함)는 EGFP에서 PTC의 리드스루를 허용하여 전장 기능적 EGFP 단백질을 초래한다. 도 8b는 PTC를 갖는 EGFP 및 서프레스 tRNA의 4개 카피를 함유하는 예시적인 리포터 구축물의 개략적 도식이다.

도 9는 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 표시된 카피 수의 표시된 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포의 형광 이미지를 도식한다. 서프레스 tRNA는 TCA-001 (서열식별번호: 11), TCA-113 (서열식별번호: 16) 및 TCA-115 (서열식별번호: 18)이다. 서프레스 tRNA의 각 카피는 또한 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32)를 함유한다. 이미지는 형질감염후 ~24시간에 촬영하였다. 왼쪽에서 오른쪽으로, GFP 대조군은 1) 야생형 EGFP 단독, 2) Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)의 단일 카피를 포함하는 발현 구축물 상의 야생형 EGFP, 3) EGFP-R96X-TGA 리포터 단독, 및 4) 비변형된 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA의 4개 카피를 포함하는 발현 구축물 상의 EGFP-R96X-TGA 리포터이다.

도 10은 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 표시된 카피 수의 표시된 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Flp-In-293 세포의 형광 이미지를 도식한다. 서프레스 tRNA는 TCA-001 (서열식별번호: 11), TCA-113 (서열식별번호: 16) 및 TCA-115 (서열식별번호: 18)이다. 서프레스 tRNA의 각 카피는 또한 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32)를 함유하였다. 이미지는 형질감염후 ~48시간에 촬영하였다. 왼쪽에서 오른쪽으로, GFP 대조군은 1) 야생형 EGFP 단독, 2) Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)의 단일 카피를 포함하는 발현 구축물 상의 야생형 EGFP, 3) EGFP-R96X-TGA 리포터 단독, 및 4) 비변형된 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA의 4개 카피를 포함하는 발현 구축물 상의 EGFP-R96X-TGA 리포터이다.

도 11은 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 177) 및 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 및 Flp-In-293 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 발현 구축물은 (i) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 19 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 33) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 46 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 34) ("U6"), 또는 (ii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 27) ("Flank")를 포함하는 U6 프로모터의 컨텍스트에서 서프레스 tRNA의 1개 (1x), 2개 (2x), 또는 4개 (4x) 카피를 포함하였다. "빈 벡터"는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "EF1a:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~48시간에 분석을 수행하였다. 데이터는 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포에 대한 형광 강도 대 데이터의 빈도 분포를 표시하는 도수분포도로 표시된다.

도 12는 (i) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 19 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 33) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 46 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 34) ("U6"), 또는 (ii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 27) ("Flank")를 포함하는 U6 프로모터의 컨텍스트에서, EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 177) 및 표시된 카피 수를 갖는 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대해 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 EGFP 양성 세포의 백분율 및 모든 생존가능 세포에서의 평균 EGFP 강도를 도식한다. "빈 벡터"는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "EF1a:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~48시간에 분석을 수행하였다. 이들 플롯은 도 11의 Neuro-2a 세포로부터의 데이터를 요약한다.

도 13은 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하

는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 발현 구축물은 서프래서 tRNA의 1개 (1x), 2개 (2x), 3개 (3x) 또는 4개 (4x) 카피를 포함하였다. 서프래서 tRNA의 각 카피는 또한 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32) ("Flank")를 함유한다. "CAG:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "모의"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 단독으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~48시간에 분석을 수행하였다. 데이터는 모든 생존 가능 세포 ("G1 게이트") 및 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포 ("GFP+ 게이트")에 대한 형광 강도 대 데이터의 빈도 분포를 표시하는 도수분포도로 표시된다.

도 14는 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 Arg_{TCA} 서프래서 tRNA #113 (서열식별번호: 16)을 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 발현 구축물은 서프래서 tRNA의 1개 (1x), 2개 (2x), 3개 (3x) 또는 4개 (4x) 카피를 포함하였다. 서프래서 tRNA의 각 카피는 또한 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32) ("Flank")를 함유하였다. "CAG:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "모의"는 EGFP-PTC 리포터 단독으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~48시간에 분석을 수행하였다. 데이터는 모든 생존가능 세포 ("G1 게이트") 및 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포 ("GFP+ 게이트")에 대한 형광 강도 대 데이터의 빈도 분포를 표시하는 도수분포도로 표시된다.

도 15는 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 Arg_{TCA} 서프래서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 발현 구축물은 서프래서 tRNA의 1개 (1x), 2개 (2x), 3개 (3x) 또는 4개 (4x) 카피를 포함하였다. 서프래서 tRNA의 각 카피는 또한 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32) ("Flank")를 함유하였다. "CAG:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "모의"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 단독으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~48시간에 분석을 수행하였다. 데이터는 모든 생존 가능 세포 ("G1 게이트") 및 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포 ("GFP+ 게이트")에 대한 형광 강도 대 데이터의 빈도 분포를 표시하는 도수분포도로 표시된다.

도 16은 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 표시된 카피 수의 표시된 서프래서 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대해 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 모든 생존가능 세포 중 EGFP 양성 세포의 백분율 ("% 세포 GFP+") 및 EGFP 양성 세포 ("GFP+ 게이트")에서의 평균 EGFP 강도를 도시한다. 서프래서 tRNA는 TCA-001 (서열식별번호: 11), TCA-113 (서열식별번호: 16) 및 TCA-115 (서열식별번호: 18)이다. "CAG:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "CAG:EGFP-PTC"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 단독으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 이들 플롯은 도 13-15로부터의 데이터를 요약한다.

도 17은 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 표시된 카피 수 및 플랭킹 서열을 갖는 표시된 Arg_{TCA} 서프래서 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대해 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 EGFP 양성 세포의 백분율을 도시한다. 서프래서 tRNA는 TCA-001 (서열식별번호: 11), TCA-113 (서열식별번호: 16) 및 TCA-115 (서열식별번호: 18)이다. "U6"는 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 19 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 33) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 46 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 34)를 포함하는 U6 프로모터를 나타내고, "Flank (± 200 bps)"는 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 27)를 나타내고, "Flank (+200/-100 bps)"는 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32) ("Flank")를 나타낸다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타내고, "빈 벡터"는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "4x TCG"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 및 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA의 4개 카피를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "CAG:EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 모든 데이터는 양성 대조군 (CAG:EGFP)에 대해 정규화된다. 플롯은 배경 위에 GFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다.

도 18은 뒤시엔느 근육 이영양증에 연결된 임상적으로 관련된 DMD 년센스 돌연변이로부터 유래된, Dmd^{mdx}-PTC 링

커 영역 (서열식별번호: 192)을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 2개의 독립적으로 유래된 Flp-In-293 세포주 (#2 및 #10)에서 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 세포를 표시된 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA (서열식별번호: 36-48)로 형질감염시키고, 형질감염후 24시간에 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였다. "모체"는 형광 리포터가 없는 원래의 Flp-In-293 세포주를 나타내고, "PTC 없음"은 PTC가 결여되어 있는 Dmd^{mdx}-PTC 링커 영역 (서열식별번호: 191)의 버전을 갖는 이중 형광 리포터를 안정적으로 발현하는 Flp-In-293 세포주를 나타내고, "TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 기준선 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 ("%이중+ 세포")로 표시된다.

도 19는 EGFP-Q69X-TAA 리포터 (서열식별번호: 175)를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 Neuro-2a 세포에서 표시된 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA (서열식별번호: 36-48)의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TTG"는 EGFP-Q69X-TAA 리포터 및 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 배경 위에 GFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율로 표시된다. 오차 막대는 데이터의 표준 편차를 나타낸다.

도 20은 EGFP-Q69X-TAG 리포터 (서열식별번호: 176)를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 Neuro-2a 세포에서 표시된 Gln_{CTA} 서프레이저 tRNA (서열식별번호: 78-90)의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TTG"는 EGFP-Q69X-TAG 리포터 및 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 배경 위에 GFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율로 표시된다. 오차 막대는 데이터의 표준 편차를 나타낸다.

도 21은 EGFP-R96X-TGA 리포터 ("GFP-PTC")를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 ArgTCA 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리된 후 ~24시간에 Neuro-2a 세포의 형광 이미지를 도시한다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. 왼쪽 컬럼의 대조군은 야생형 EGFP ("WT-GFP") 및 표시된 약물 또는 표시된 카피 수의 ArgTCA 서프레이저 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염되었다.

도 22는 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 GFP 양성 세포의 백분율을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-R96X-TGA 리포터 ("GFP-PTC")를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 ArgTCA 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터 ("WT-GFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타낸다. "4XTG"는 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-R96X-TGA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다. GFP를 발현한 세포의 백분율은 음성 대조군의 경우 0.7 내지 1.6%, 아탈루렌으로 처리된 세포의 경우 0.9 내지 4.9%, 겐타마이신으로 처리된 세포의 경우 1.2 내지 6.5%, 및 G418로 처리된 세포의 경우 6.7% 내지 26.7%에 비해, ArgTCA 서프레이저를 발현하는 세포의 경우 73.0 내지 76.2%의 범위였다.

도 23은 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 도 22로부터의 세포 생존력을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-R96X-TGA 리포터 ("GFP-PTC")를 함유하는 발현 구축물로 형질감염되고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 ArgTCA 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야

생형 GFP를 함유하는 리포터 ("WT-GFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타낸다. "4XTCG"는 TCG 안티코돈을 갖는 야생형 Arg-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-R96X-TGA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 일반적으로 생존가능 세포로부터 배제되는 막 불투과성 염료인 7-아미노 악티노마이신 D (7-AAD)를 사용하여 유동 세포계측법에 의해 세포 생존력을 평가하였다.

도 24은 드라베 증후군에 연결된 SCN1A의 3개의 임상적으로 관련된 Gln(Q)에서-TAG로의 PTC 돌연변이 (Q1397*, Q1504* 및 Q1810*)로부터 유래된 링커 영역 (서열식별번호: 889, 891 및 893)을 함유하는 표시된 이중 형광 리포터 구축물로 일시적으로 공동-형질감염된 Flp-In-293 세포에서 표시된 Gln_{CTA} 서프레이저 tRNA (서열식별번호: 178-190)의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "PTC 없음"은 PTC가 결여되어 있는 이중 형광 리포터 구축물 (서열식별번호: 890, 892 및 894)의 버전으로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 형광 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TTG"는 표시된 이중 형광 리포터 구축물 및 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~24시간에 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 기준선 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 ("% 이중+ 세포")로 표시된다.

도 25은 드라베 증후군에 연결된 SCN1A의 임상적으로 관련된 PTC 돌연변이 (Q1397*)로부터 유래된 링커 영역 (서열식별번호: 889)을 함유하는 통합된 이중 형광 리포터 구축물을 함유하는 Flp-In-293 세포주에서 표시된 Gln_{CTA} 서프레이저 tRNA (서열식별번호: 178-190)의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. "모의"는 모의-형질감염된 세포를 나타내고, "RFP-EGFP"는 PTC가 결여되어 있는 이중 형광 리포터 구축물의 통합된 버전 (서열식별번호: 890)을 함유하는 Flp-In-293 세포주를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타내고, "TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~24시간에 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였으며, 배경 위에 tdTomato 및 EGFP 둘 모두를 발현하는 세포의 백분율 ("% 이중+ 세포")로 표시된다.

도 26a는 (i) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 32) ("Flank300"), (ii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 20 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 895) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 17 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 896) ("Flank20"), (iii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 10 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 897) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 17 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 896) ("Flank10"), 또는 (iv) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 0 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 17 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 896) ("Flank0")의 컨텍스트에서, EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)의 단일 카피를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 Neuro-2a 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 발현 벡터의 세부사항은 표 11에 나타내었다. "GFP-PTC"는 EGFP-R96X-TGA 리포터 단독 (서열식별번호: 31)으로 형질감염된 세포를 나타내고, "GFP"는 PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전으로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 ~24시간에 유동 세포계측법에 의해 리드스루 활성을 측정하였다. 데이터는 배경 위에 EGFP를 발현하는 세포에 대한 형광 강도 대 데이터의 빈도 분포를 표시하는 도수분포도로 표시된다. 도 26b는 도 26a에 도시된 세포에 대해 모든 생존가능 세포 중 EGFP 양성 세포의 백분율 ("% GFP+") 및 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포에서의 평균 EGFP 강도 ("평균 GFP 신호")를 보여준다.

도 27은 서프레이저 tRNA에 의한 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루에 대한 5' 리더 서열의 영향을 시험하기 위해 사용된 구축물의 개략적 표시이다. 구축물은 (i) HEK293 세포에서 고도로 발현되는 tRNA 유전자의 상류에 위치한 게놈 DNA로부터 유래된 100 bp 5' 리더 서열, (ii) Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18) 또는 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #163 (서열식별번호: 45)의 단일 카피, 및 (iii) RNA 폴리머라제 III 종결 신호 ("Term")를 함유한다.

도 28은 형질감염후 ~24시간에 Flp-In-293 세포에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 표시된 Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA 발현 구축물의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 표시된 100 bps 상류 게놈 DNA 리더 서열 (서열식별번호: 869-888)의 컨텍스트에서 (i) EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 (ii) Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 구축물로 세포를 공동-형질감염시켰다. "WT-EGFP"는 PTC가 없는 야생형 GFP를 함유하는 리포터로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유

하지 않는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타내고, "26/27"은 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 27)의 컨텍스트에서 Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다. EGFP를 발현한 세포의 백분율은 빈 벡터 대조군의 경우 0.4%에 비해 Arg_{TCA} 서프레이저를 발현하는 세포의 경우 17.2 내지 33.7%의 범위였다.

도 29은 형질감염후 ~24시간에 Flp-In-293 세포에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 표시된 Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA 발현 구축물의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 표시된 100 bps 상류 게놈 DNA 리더 서열 (서열식별번호: 869-888)의 컨텍스트에서 (i) EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 및 (ii) Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 구축물로 세포를 공동-형질감염시켰다. "WT-EGFP"는 PTC가 없는 야생형 GFP를 함유하는 리포터로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타내고, "26/27"은 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 27)의 컨텍스트에서 Arg_{TCA} 서프레이저 tRNA #115 (서열식별번호: 18)로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 EGFP를 발현하는 세포의 평균 EGFP 강도를 보여준다. 평균 EGFP 강도는 빈 벡터 대조군의 경우 602에 비해 Arg_{TCA} 서프레이저를 발현하는 세포의 경우 1990 내지 4319의 범위였다.

도 30은 형질감염후 ~24시간에 Flp-In-293 세포에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 표시된 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA 발현 구축물의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 표시된 100 bps 상류 게놈 DNA 리더 서열 (서열식별번호: 869-888)의 컨텍스트에서 (i) EGFP-Q69X-TAA 리포터 (서열식별번호: 175) 및 (ii) Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #163 (서열식별번호: 45)을 함유하는 구축물로 세포를 공동-형질감염시켰다. "WT-EGFP"는 PTC가 없는 야생형 GFP를 함유하는 리포터로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타내고, "173/174"는 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 173) 및 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 174)의 컨텍스트에서 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #163 (서열식별번호: 45)으로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 EGFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다. EGFP를 발현한 세포의 백분율은 빈 벡터 대조군의 경우 0.3%에 비해 Gln_{TTA} 서프레이저를 발현하는 세포의 경우 21.4 내지 35.7%의 범위였다.

도 31은 형질감염후 ~24시간에 Flp-In-293 세포에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 표시된 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA 발현 구축물의 리드스루 활성을 도시하는 그래프이다. 표시된 100 bps 상류 게놈 DNA 리더 서열 (서열식별번호: 869-888)의 컨텍스트에서 (i) EGFP-Q69X-TAA 리포터 (서열식별번호: 175) 및 (ii) Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #163 (서열식별번호: 45)을 함유하는 구축물로 세포를 공동-형질감염시켰다. "WT-EGFP"는 PTC가 없는 야생형 GFP를 함유하는 리포터로 형질감염된 세포를 나타내고, "EV" (빈 벡터)는 tRNA 또는 EGFP 리포터를 함유하지 않는 발현 구축물로 공동-형질감염된 세포를 나타내고, "173/174"는 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 200 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 173) 및 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 200 bps 하류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 174)의 컨텍스트에서 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #163 (서열식별번호: 45)으로 공동-형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 EGFP를 발현하는 세포의 평균 EGFP 강도를 보여준다. 평균 EGFP 강도는 빈 벡터 대조군의 경우 387에 비해 Gln_{TTA} 서프레이저를 발현하는 세포의 경우 1702 내지 3822의 범위였다.

도 32는 도 28-31의 결과를 요약한 표이며, 여기서 값은 PTC가 없는 야생형 GFP로 형질감염된 세포에 대해 정규화되었다.

도 33은 형질감염후 ~48시간에 3개의 독립적 실험에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 EGFP 양성 세포의 백분율을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-Q69X-TAA 리포터 ("EGFP-PTC") (서열식별번호: 175)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Gln_{TTA} 서프레이저 tRNA #002 (서열식별번호: 36)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터 ("EGFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세

포를 나타내고, "tRNA 없음"은 표시된 EGFP 발현 구축물 단독으로 형질감염된 세포를 나타내고, "4X-Gln-TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-Q69X-TAA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 GFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다. 오차 막대는 데이터의 표준 편차를 나타낸다. GFP를 발현한 세포의 백분율은 음성 대조군의 경우 0.2 내지 0.7%, 아탈루렌으로 처리된 세포의 경우 0.4 내지 0.6%, 겐타마이신으로 처리된 세포의 경우 0.4%, 및 G418로 처리된 세포의 경우 1.7% 내지 4.5%에 비해, Gln_{TTA} 서프레서를 발현하는 세포의 경우 64.7 내지 67.3%의 범위였다.

도 34은 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 도 33으로부터의 세포 생존력을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-Q69X-TAA 리포터 ("EGFP-PTC") (서열식별번호: 175)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Gln_{TTA} 서프레서 tRNA #002 (서열식별번호: 36)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터 ("EGFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타내고, "tRNA 없음"은 표시된 EGFP 발현 구축물 단독으로 형질감염된 세포를 나타내고, "4X-Gln-TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-Q69X-TAA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 일반적으로 생존가능 세포로부터 배제되는 막 불투과성 염료인 7-아미노 악티노마이신 D (7-AAD)를 사용하여 유동 세포계측법에 의해 세포 생존력을 평가하였다.

도 35은 형질감염후 ~48시간에 3개의 독립적 실험에서 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 EGFP 양성 세포의 백분율을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-Q69X-TAG 리포터 ("EGFP-PTC") (서열식별번호: 176)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Gln_{CTA} 서프레서 tRNA #196 (서열식별번호: 178)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터 ("EGFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타내고, "tRNA 없음"은 표시된 EGFP 발현 구축물 단독으로 형질감염된 세포를 나타내고, "4X-Gln-TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-Q69X-TAA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 플롯은 배경 위에 GFP를 발현하는 생존가능 세포의 백분율을 보여준다. GFP를 발현한 세포의 백분율은 음성 대조군의 경우 0.5 내지 0.8%, 아탈루렌으로 처리된 세포의 경우 0.5 내지 0.7%, 겐타마이신으로 처리된 세포의 경우 0.5 내지 1.1%, 및 G418로 처리된 세포의 경우 13.6% 내지 20.6%에 비해, Gln_{CTA} 서프레서를 발현하는 세포의 경우 73.1 내지 78.2%의 범위였다.

도 36은 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 도 35로부터의 세포 생존력을 도시하는 그래프이다. Neuro-2a 세포는 EGFP-Q69X-TAG 리포터 ("EGFP-PTC") (서열식별번호: 176)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Gln_{CTA} 서프레서 tRNA #196 (서열식별번호: 178)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터 ("EGFP")는 대조군으로 사용되었다. "모의"는 모의 형질감염된 세포를 나타내고, "tRNA 없음"은 표시된 EGFP 발현 구축물 단독으로 형질감염된 세포를 나타내고, "4X-Gln-TTG"는 TTG 안티코돈을 갖는 야생형 Gln-tRNA의 4개 카피 및 EGFP-Q69X-TAA 리포터를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 일반적으로 생존가능 세포로부터 배제되는 막 불투과성 염료인 7-아미노 악티노마이신 D (7-AAD)를 사용하여 유동 세포계측법에 의해 세포 생존력을 평가하였다.

도 37a는 서프레서 tRNA에 의한 전장 SCN1A 단백질 발현의 구조를 도시하는 웨스턴 블롯이다. Flp-In-293 세포는 Arg(R)에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (DYKDHD-G-DYKDHD-I-DYKDDDDK)를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899)를 함유하는 발현 구축물 ("SCN1a (R1407*)")로 형질감염되고 (i) ArgTCA 서프레서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물 ("Arg>TGA #115")로 공동-형질감염되거나, 또는 (ii) 표시된 농도의 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 표시된 농도의 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) 표시된 농도의 G418로 처리되었다. "SCN1a (w.t.)"는 야생형 마우스 SCN1A 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (서열식별번호: 898)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염후 24시간에 단백질을 단리

하고, 모노클로날 항-FLAG M2 항체를 사용하여 SCN1A를 검출하였다. 단백질 분자량 마커에 기초한 분자량은 겔의 왼쪽에 표시된다. 도 37b는 도 37a에 표시된 웨스턴 블롯의 정량화이다. 전장 SCN1A 단백질의 크기에 상응하는 밴드의 강도를 이미지제이(ImageJ)를 사용하여 측정하고, 모든 강도 값을 야생형 SCN1A 단백질 ("SCN1a (w.t.)" 레인)에 대해 정규화하였다. 돌연변이체 SCN1A 및 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA를 함유하는 발현 벡터로 공동-형질감염된 세포는 야생형 SCN1A를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포에 의해 발현된 전장 SCN1A의 70% 초과를 발현하였다.

도 38a는 서프레이서 tRNA에 의한 전장 SCN1A 단백질 발현의 구조를 도시하는 웨스턴 블롯이다. Flp-In-293 세포는 (i) 아르기닌에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (DYKDHD-G-DYKDHD-I-DYKDDDDK)를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899)를 함유하는 발현 구축물 ("SCN1a (R1407*)") 및 (ii) #104 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA (서열식별번호: 6) ("Sup #104"), #106 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA (서열식별번호: 8) ("Sup #106"), 또는 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA #115 (서열식별번호: 18) ("Sup #115")로 공동-형질감염되었다. "SCN1a (w.t.)"는 야생형 마우스 SCN1A 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (서열식별번호: 898)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염 후 24시간에 단백질을 단리하고, 모노클로날 항-FLAG M2 항체를 사용하여 SCN1A를 검출하였다. 단백질 분자량 마커에 기초한 분자량은 겔의 왼쪽에 표시된다. 도 38b는 도 38a에 표시된 웨스턴 블롯의 정량화이다. 전장 SCN1A 단백질의 크기에 상응하는 밴드의 강도를 이미지제이를 사용하여 측정하고, 모든 강도 값을 야생형 SCN1A 단백질 ("SCN1a (w.t.)" 레인)에 대해 정규화하였다. 돌연변이체 SCN1A 및 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA를 함유하는 발현 벡터로 공동-형질감염된 세포는 야생형 SCN1A를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포에 의해 발현된 전장 SCN1A의 30% 초과 (Sup #104), 60% 초과 (Sup #106), 또는 70% 초과 (Sup #115)를 발현하였다.

도 39a는 서프레이서 tRNA에 의한 전장 SCN1A 단백질 발현의 구조를 도시하는 웨스턴 블롯이다. Flp-In-293 세포를 6-웰 세포 배양 플레이트에서 배양하고, (i) 아르기닌에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (DYKDHD-G-DYKDHD-I-DYKDDDDK)를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899) ("SCN1a (R1407*)") 및 (ii) Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물 ("Arg>TGA #115")로 표시된 농도에서 공동-형질감염시켰다. 1x는 웰 당 400 ng의 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA 구축물을 나타내고, 0.3x는 웰 당 133 ng의 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA 구축물을 나타내고, 0.1x는 웰 당 40 ng의 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA 구축물을 나타내고, 0.03x는 웰 당 13 ng의 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA 구축물을 나타낸다. "SCN1a (w.t.)"는 야생형 마우스 SCN1A 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (서열식별번호: 898)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포를 나타낸다. 형질감염 후 24시간에 단백질을 단리하고, 모노클로날 항-FLAG M2 항체를 사용하여 SCN1A를 검출하였다. 단백질 분자량 마커에 기초한 분자량은 겔의 왼쪽에 표시된다. 도 39b는 도 39a에 표시된 웨스턴 블롯의 정량화이다. 전장 SCN1A 단백질의 크기에 상응하는 밴드의 강도를 이미지제이를 사용하여 측정하고, 모든 강도 값을 야생형 SCN1A 단백질 ("SCN1a (w.t.)" 레인)에 대해 정규화하였다.

도 40은 AAV-PHP.eB 캡시드로 패키징된 구축물의 개략적 표시이다. 구축물 262는 EF1a 프로모터에 의해 구동되는 야생형 EGFP를 함유한다. 구축물 269는 tRNA-Tyr-GTA-5-1로부터의 55 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 900)의 컨텍스트에서 EF1a 프로모터에 의해 구동되는 EGFP-R96X-TGA (서열식별번호: 177) 및 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)의 2개 카피를 함유한다 ("TCA-115"). 두 구축물은 AAV 복제 및 패키징화를 위한 시스(cis)-작용 요소를 제공하는 AAV2로부터의 5' 및 3' ITR 서열을 함유한다.

도 41은 AAV에 의해 전달된 서프레이서 tRNA의 리드스루 활성을 도시한다. 도 40에 표시된 구축물을 함유하는 AAV-PHP.eB는 바이진 바이오사이언시스(Vigene Biosciences)에 의해 생산되었다. AAV 형질도입 48시간 전에, AAV-PHP.eB에 의한 강력한 형질도입에 필요한, LY6A 유전자를 함유하는 발현 구축물로 293 세포를 사전-형질감염시켰다. 세포는 1E5 vg/세포의 MOI로 형질도입되었다. 표시된 경우, 세포를 또한 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31)를 함유하는 발현 구축물 및 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염시켰다. 형질도입 후 72시간에, EGFP 신호를 면역형광에 의해 정량화하였다. 살아있는 세포 이미지를 EVOS FL Auto 2 이미징 시스템에서 캡처하였다. 셀프로파일러(CellProfiler) 소프트웨어를 사용하여 각 이미지에서 핵에 대한 통합된 EGFP 강도를 절편화 및 추출하였다. 이들 값은 각 조건에서 모든 핵에 걸쳐 평균을 내었다. 음성 대조군 조건으로부터의 배경 평균 통합된 EGFP 강도를 이들 평균 각각에서 차감하고, 모든 값을 정규화하였다. 플롯은 정규화된 % GFP 강도를 도시하며, 모든 값은 구축물 262를 함유하는 AAV-PHP.eB

로 형질도입된 세포에 대해 정규화하였다.

도 42는 리보솜 풋프린트 프로파일링 분석에서 사용된 Neuro-2a 세포에 대한 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광을 보여준다. 세포를 (i) 동일한 구축물 상에 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 177) 및 ArgTCA 서프래서 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하는 발현 구축물 ("ArgTCA EGFP-PTC") 또는 (ii) PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전을 함유하는 발현 구축물 ("WT-EGFP")로 형질감염시켰다.

도 43은 도 42에 표시된 2개의 Neuro-2a 세포 집단 사이의 3' UTR 리드 밀도 분포의 배수 변화 (리보솜 프로파일링에 의해 결정된 바와 같음)를 도시한다. 세포를 (i) 동일한 구축물 상에 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 177) 및 ArgTCA 서프래서 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하는 발현 구축물 ("ArgTCA EGFP-PTC") 또는 (ii) PTC가 결여되어 있는 EGFP 리포터 버전을 함유하는 발현 구축물 ("WT-EGFP")로 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 ~48시간에 용해시키고, 리보솜 풋프린트 프로파일링을 수행하였다. 트리모매틱(Trimmomatic)을 사용하여 어댑터의 원시 리드를 트리밍한 후, bowtie2를 사용하여 앙상블(Ensembl)의 마우스 mm10 ncRNA 참조에 대해 정렬함으로써 비-코딩 RNA를 고갈시켰다. 남아있는 리드를 다시 bowtie2를 사용하여 UCSC's mm10 마우스 참조 어셈블리에 대해 정렬하였다. 다중-매핑 리드를 제거하였다. 정렬된 리드의 얻어진 최종 세트를 R의 리보프로파일링 패키지 및 맞춤형 파이썬 스크립팅을 사용하여 정량화하였다. 파이썬을 사용하여 20개 이상의 고유한 매핑 리드를 사용하여 각 유전자에 대한 3' UTR 점유 및 배수 변화를 검사하는 플롯을 생성하고, 각 천연 정지 코돈을 갖는 유전자에 대한 분포를 2 샘플 콜모고로프-스미르노프(Kolmogorov-Smirnov) 시험을 사용하여 비교하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 상세한 설명
- [0033] 본 발명은 부분적으로, 아미노산이 그렇지 않으면 유전자의 미성숙 종결 코돈 (PTC)에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 포유동물 세포에서 유전자에 의해 코딩되는 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 tRNA (예를 들어, 서프래서 tRNA)의 발명에 기초한다. 본 발명은 또한 부분적으로, 아미노산이 그렇지 않으면 유전자의 PTC에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자에 의해 코딩되는 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 tRNA가 대상체에서 유전자의 PTC에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다는 발명에 기초한다.
- [0034] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 표 2에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA (예를 들어, 단리된 tRNA)를 제공한다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 예를 들어 표 1-3에 나타난 바와 같이 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 1, 2, 3, 4개 또는 4개 초과 카피 수를 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 야생형 tRNA 유전자를 플랜킹하는 게놈 DNA 서열에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 전술한 tRNA 또는 임의의 전술한 발현 벡터 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 유전자에 의해 코딩되는 기능적 유전자 생성물을 포유동물 세포에서 발현시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 tRNA (예를 들어, 하기 표 1-3에 나타난 바와 같이, 예를 들어 서열식별번호: 6-9, 11, 16-22, 35-40, 44, 45, 178-182, 186 또는 187을 포함함), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다.
- [0038] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포보다 더 적은 말단절단된 유전자 생성물을 함유한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포에 비해 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 미만의 말단절단된 유전자 생성물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포에 비해 약 5% 내지 약 80%, 약 5% 내지 약 60%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내

지 약 60%, 또는 약 60% 내지 약 80%의 말단절단된 유전자 생성물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 세포에는 검출가능한 말단절단된 유전자 생성물이 없다. 말단절단된 유전자 생성물 양 또는 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 웨스턴 블롯 또는 ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0039] 특정 실시양태에서, 세포는 tRNA가 없는 세포보다 더 많은 양의 기능적 유전자 생성물을 함유한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 세포, 조직 또는 대상체에서 기능적 유전자 생성물의 양을 tRNA가 없는 세포, 조직 또는 대상체에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 110%, 약 120%, 약 130%, 약 140%, 약 150%, 약 160%, 약 170%, 약 180%, 약 190%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 350%, 약 400%, 약 450%, 또는 약 500%만큼 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포, 조직 또는 대상체에서 기능적 유전자 생성물의 양을 tRNA가 없는 세포, 조직 또는 대상체에 비해 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 180%, 약 20% 내지 약 160%, 약 20% 내지 약 140%, 약 20% 내지 약 120%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 180%, 약 40% 내지 약 160%, 약 40% 내지 약 140%, 약 40% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 180%, 약 60% 내지 약 160%, 약 60% 내지 약 140%, 약 60% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 180%, 약 80% 내지 약 160%, 약 80% 내지 약 140%, 약 80% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 180%, 약 100% 내지 약 160%, 약 100% 내지 약 140%, 약 100% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 200%, 약 120% 내지 약 180%, 약 120% 내지 약 160%, 약 120% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 200%, 약 140% 내지 약 180%, 약 140% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 200%, 약 160% 내지 약 180%, 또는 약 180% 내지 약 200%만큼 증가시킨다. 기능적 유전자 생성물 양 또는 발현은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 웨스턴 블롯 또는 ELISA에 의해 측정될 수 있다.

[0040] 특정 실시양태에서, tRNA는 아미노산이 미성숙 종결 코돈에 상응하는 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하지만 (즉, tRNA는 미성숙 종결 코돈의 리드스루를 허용함), tRNA는 상당한 양의 아미노산이 천연 정지 코돈에 상응하는 위치에서 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하지 않는다 (즉, tRNA는 천연 정지 코돈의 리드스루를 허용하지 않음). 예를 들어, 특정 실시양태에서, 개시된 tRNA는 세포, 조직 또는 대상체에서 천연 정지 코돈 (또는 모든 천연 정지 코돈)의 리드스루를 증가시키지 않거나, 또는 리드스루를 tRNA와 접촉되지 않은 세포, 조직 또는 대상체에 비해 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40% 또는 약 50% 미만만큼 증가시킨다. 천연 정지 코돈의 리드스루는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 본원의 실시예 13에 기재된 바와 같은 리보솜 프로파일링에 의해 측정될 수 있다.

[0041] 임의의 전술한 방법의 특정 실시양태에서, 유전자는 표 5 또는 표 6에 기재된 유전자로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 유전자는 SCN1A 유전자이다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 기능적 SCN1A 유전자 생성물을 세포에서 발현시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 tRNA (예를 들어, 하기 표 1-3에 나타낸 바와 같이, 예를 들어 서열식별번호: 6-9, 11, 16-22, 35-40, 44, 45, 178-182, 186 또는 187을 포함함), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈을 함유하는 SCN1A 유전자에 의해 코딩되는 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 세포에서 증가시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 tRNA (예를 들어, 하기 표 1-3에 나타낸 바와 같이, 예를 들어 서열식별번호: 6-9, 11, 16-22, 35-40, 44, 45, 178-182, 186 또는 187을 포함함), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 세포 내로 도입하여, 이에 의해 아미노산이 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물을 초래할 위치에서 SCN1A 유전자 생성물에 혼입되도록 허용하는 것을 포함한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 미성숙 종결 코돈-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미성숙 종결 코돈-매개 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자를 갖고, 상기 방법은 유효량의 tRNA (예를 들어, 하기 표 1-3에 나타낸 바와 같이, 예를 들어 서열식별번호: 6-9, 11, 16-22, 35-40, 44, 45, 178-182, 186 또는 187을 포함함), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 장애를 치료하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 장애는 표 5 또는 표 6에 기재된 장애로부터 선택된다.

- [0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 드라베 증후군 치료를 필요로 하는 대상체에서 드라베 증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 미성숙 종결 코돈을 갖는 SCN1A 유전자를 갖고, 상기 방법은 유효량의 tRNA (예를 들어, 하기 표 1-3에 나타난 바와 같이, 예를 들어 서열식별번호: 6-9, 11, 16-22, 35-40, 44, 45, 178-182, 186 또는 187을 포함함), 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터를 대상체에게 투여하여, 이에 의해 대상체에서 드라베 증후군을 치료하는 것을 포함한다.
- [0046] I. tRNA 및 서프레스 tRNA
- [0047] 단백질 합성 동안, 전달 RNA (tRNA)는 성장하는 단백질 (폴리펩티드) 쇄에의 혼입을 위해 리보솜에 아미노산을 전달한다. tRNA는 전형적으로 길이가 약 70 내지 100개 뉴클레오티드이고, 활성 tRNA는 그의 합성 동안 tRNA로 전사될 수 있거나 나중에 전사후 프로세싱 동안 첨가될 수 있는 3' CCA 서열을 함유한다. 아미노아실화 동안, 주어진 tRNA 분자에 부착되는 아미노산은 3'-말단 리보스의 2' 또는 3' 히드록실 기에 공유결합으로 부착되어 아미노아실-tRNA (aa-tRNA)를 형성한다. 아미노산은 자발적으로 2'-히드록실 기로부터 3'-히드록실 기로 이동할 수 있으며 그 반대도 마찬가지이나, 3'-OH 위치로부터 리보솜에서 그것이 성장하는 단백질 쇄에 혼입되는 것으로 이해된다. 폴딩된 aa-tRNA 분자의 다른 단부의 루프는 안티코돈으로 공지된 3개 염기의 서열을 함유한다. 이 안티코돈 서열이 리보솜-결합 전령 RNA (mRNA)의 상보적 3-염기 코돈 서열과 혼성화되거나 염기쌍을 형성하는 경우, aa-tRNA는 리보솜에 결합하고, 그의 아미노산이 리보솜에 의해 합성되는 폴리펩티드 쇄에 혼입된다. 특정 코돈과 염기쌍을 형성하는 모든 tRNA는 단일 특정 아미노산에 의해 아미노아실화되기 때문에, tRNA에 의해 유전자 코드의 번역이 수행되는 것이다. mRNA 중 61종의 비-종결 코돈 각각은 그의 동족 aa-tRNA의 결합, 및 리보솜에 의해 합성되는 성장하는 폴리펩티드 쇄에의 단일 특정 아미노산의 첨가를 유도한다.
- [0048] tRNA는 일반적으로 고도로 보존되어 있으며 종종 종에 걸쳐 기능적이다. 따라서, 박테리아 tRNA, 비-포유동물 진핵생물 tRNA 또는 포유동물 (예를 들어, 인간) tRNA로부터 유래된 tRNA가 본 발명의 실시예에 유용할 수 있다. 자연 발생 인간 tRNA를 코딩하는 뉴클레오티드 서열은 공지되어 있으며, 일반적으로 공급원, 예컨대 진뱅크 (Genbank)를 통해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능하다. 또한 문헌 [Sprinzl et al. (2005) NUCLEIC ACIDS RES. 33: D139-40]; [Buckland et al. (1996) GENOMICS 35(1):164-71]; [Schimmel et al. (Eds.) (1979) "Transfer-RNA: Structure, Properties, and Recognition," Cold Spring Harbor Laboratory]; [Agris (1983) "The Modified Nucleosides of Transfer RNA, II," Alan R. Liss Inc.]을 참조한다. tRNA는 일반적으로 고도로 보존되어 있으며 종종 종에 걸쳐 기능적이다.
- [0049] 서프레스 tRNA는 단백질 코딩 유전자의 돌연변이체 부위, 예를 들어 PTC에 적합한 아미노산을 삽입하는 변형된 tRNA이다. 서프레스에서 단어의 사용은 특정 상황 하에 변형된 tRNA가 코딩 돌연변이의 표현형 효과를 "저해"한다는 사실에 기초한다. 서프레스 tRNA는 전형적으로 코돈 특이성을 변화시키는 안티코돈의, 또는 tRNA의 아미노아실화 동일성을 변경하는 일부 위치에서의 돌연변이 (변형)를 함유한다.
- [0050] 특정 실시양태에서, tRNA (예를 들어, 서프레스 tRNA)는 변형된 안티코돈 영역을 함유하여, 변형된 안티코돈은 상응하는 자연 발생 안티코돈과 상이한 코돈과 혼성화된다. 특정 실시양태에서, 변형된 안티코돈은 종결 코돈, 예를 들어 PTC와 혼성화되고, 그 결과, tRNA는 단백질 합성을 종결시키기보다는 유전자 생성물에 아미노산을 혼입한다. 특정 실시양태에서, 변형된 안티코돈은 미성숙 종결 코돈과 혼성화되고, 그 결과, tRNA는 그렇지 않으면 미성숙 종결 코돈에 의해 야기되는 말단절단된 유전자 생성물을 초래할 위치에서 유전자 생성물에 아미노산을 혼입한다.
- [0051] 특정 실시양태에서, tRNA는 UAG (즉, "앰버(amber)" 종결 코돈), UGA (즉, "오팔(opal)" 종결 코돈) 및 UAA (즉, "오크(ochre)" 종결 코돈)로부터 선택된 코돈에 혼성화되는 안티코돈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 안티코돈은 UGA 내지 UAA로부터 선택된 코돈에 혼성화된다. 특정 실시양태에서, 안티코돈은 UGA에 혼성화된다. 특정 실시양태에서, tRNA는 비-표준 종결 코돈, 예를 들어 4-뉴클레오티드 코돈에 혼성화되는 안티코돈을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Moore et al. (2000) J. MOL. BIOL. 298:195], 및 [Hohsaka et al. (1999) J. AM. CHEM. SOC. 121:12194] 참조).
- [0052] 특정 실시양태에서, tRNA는 임의의 천연 아미노산으로 아미노아실화되거나 아미노아실화될 수 있다. 예를 들어, tRNA는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린으로 아미노아실화될 수 있다. 특정 실시양태에서 tRNA는 세린, 류신, 글루타민 또는 아르기닌으로 아미노아실화될 수 있다. 특정 실시양태에서 tRNA는 글루타민 또는 아르기닌으로 아미노아실화될 수 있다. 특정 실시양태에서 tRNA

는 아르기닌으로 아미노아실화될 수 있다.

[0053] 특정 실시양태에서, tRNA는 (i) 표 1에 표시된 바와 같은 코돈에 혼성화되는 안티코돈을 포함하고, (ii) 표 1에 표시된 바와 같은 아미노산으로 아미노아실화되거나 아미노아실화될 수 있다.

[0054] <표 1>

코돈: UAG 아미노산: 알라닌	코돈: UGA 아미노산: 알라닌	코돈: UAA 아미노산: 알라닌
코돈: UAG 아미노산: 아르기닌	코돈: UGA 아미노산: 아르기닌	코돈: UAA 아미노산: 아르기닌
코돈: UAG 아미노산: 아스파라긴	코돈: UGA 아미노산: 아스파라긴	코돈: UAA 아미노산: 아스파라긴
코돈: UAG 아미노산: 아스파르트산	코돈: UGA 아미노산: 아스파르트산	코돈: UAA 아미노산: 아스파르트산
코돈: UAG 아미노산: 시스테인	코돈: UGA 아미노산: 시스테인	코돈: UAA 아미노산: 시스테인
코돈: UAG 아미노산: 글루타민	코돈: UGA 아미노산: 글루타민	코돈: UAA 아미노산: 글루타민
코돈: UAG 아미노산: 글루탐산	코돈: UGA 아미노산: 글루탐산	코돈: UAA 아미노산: 글루탐산
코돈: UAG 아미노산: 글리신	코돈: UGA 아미노산: 글리신	코돈: UAA 아미노산: 글리신
코돈: UAG 아미노산: 히스티딘	코돈: UGA 아미노산: 히스티딘	코돈: UAA 아미노산: 히스티딘
코돈: UAG 아미노산: 이소류신	코돈: UGA 아미노산: 이소류신	코돈: UAA 아미노산: 이소류신
코돈: UAG 아미노산: 류신	코돈: UGA 아미노산: 류신	코돈: UAA 아미노산: 류신
코돈: UAG 아미노산: 리신	코돈: UGA 아미노산: 리신	코돈: UAA 아미노산: 리신
코돈: UAG 아미노산: 메티오닌	코돈: UGA 아미노산: 메티오닌	코돈: UAA 아미노산: 메티오닌
코돈: UAG 아미노산: 페닐알라닌	코돈: UGA 아미노산: 페닐알라닌	코돈: UAA 아미노산: 페닐알라닌

[0055]

코돈: UAG 아미노산: 프롤린	코돈: UGA 아미노산: 프롤린	코돈: UAA 아미노산: 프롤린
코돈: UAG 아미노산: 세린	코돈: UGA 아미노산: 세린	코돈: UAA 아미노산: 세린
코돈: UAG 아미노산: 트레오닌	코돈: UGA 아미노산: 트레오닌	코돈: UAA 아미노산: 트레오닌
코돈: UAG 아미노산: 트립토판	코돈: UGA 아미노산: 트립토판	코돈: UAA 아미노산: 트립토판
코돈: UAG 아미노산: 티로신	코돈: UGA 아미노산: 티로신	코돈: UAA 아미노산: 티로신
코돈: UAG 아미노산: 발린	코돈: UGA 아미노산: 발린	코돈: UAA 아미노산: 발린

[0056]

[0057]

특정 실시양태에서, tRNA는 표 2에 표시된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 표 2에 표시된 뉴클레오티드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 19-21, 37, 39, 40, 44, 179, 181, 182 및 186으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 19-21, 37, 39, 40, 44, 179, 181, 182 및 186으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 상세한 설명 전체에 걸쳐, tRNA가 하나 이상의 티민 (T)을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 각 경우에, 티민 (T)들 중 하나 이상 대신 우라실 (U)을, 또는 모든 티민 (T) 대신 우라실 (U)을 포함하는 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 tRNA도 고려되는 것으로 이해된다. 마찬가지로, tRNA가 하나 이상의 우라실 (U)을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 각 경우에, 우라실 (U)들 중 하나 이상 대신 티민 (T)을, 또는 모든 우라실 (U) 대신 티민 (T)을 포함하는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 tRNA도 고려된다.

[0058] <표 2>

SEQ ID NO	서프레서 tRNA 서열 (안티코돈 소문자)
2	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGTAG GTTCGACTCCTACCTGGCTCG
5	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTtcaGATCAGAAGATTGGGG GTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG
14	GACCACGTGGCCTAACGGATAAGGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAGG GTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
15	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAGTGACGAGAAAGCGA TTCAAAGGTTGTGGGTTTCAATCCCACCAGAGTCG
19	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAGCATGATTGAGAGAT TCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCCGCCAGAGTCG
20	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGCGG GTTCGAGTCCCGCCAGAGTCG
21	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAGACAAATGGAGGCAT TCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
23	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCGCTGGACTtcaAATCCAGAGGTTCTG GGTTCGAGTCCCGGCAGAGATG
24	GGCTCTGTGGAGCAATGGATAGCACATTGGACTtcaAGCATGACCGAGAGAT TCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCCACCAGAGTTG
25	GGCTCTGTGGAGCAATGGATAGCACATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGCGG GTTCGAGTCCCACCAGAGTTG
37	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
39	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
40	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT

[0059]

41	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
42	GGTTCCATGGTGTAAATGGCTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGATTT
43	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCCATACAAG TTCAAATCTCAGTGGAACT
44	GGTTCCTTGGTGTAAAGATGAGCACTCTGGATTttaAATCCAGCGATCAGAGT TCAAATCTCGGTGGGACCT
46	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
47	GGTCTCATGGTGTAAATGGTTAGCACACTGGACTttaAGTCCAGCAATCCGAG TTCGAGTCTTGGTGAGACCA
48	GGACCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCAATCCAAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
49	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTctaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
50	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTctaGCTTAGCTTCCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGAC A
51	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTctaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTG ACA
52	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTctaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
53	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
54	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGCTTAGCTTCCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGAC A

[0060]

55	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTG ACA
56	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGA CA
57	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTttaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGA CA
58	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTttaGCTTAGCTTCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGAC A
59	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTttaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTG ACA
60	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTttaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGA CA
61	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTctaGAGTTACTAGAATAGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
62	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTctaGTCAGTACAATATGGT AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
63	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTctaAGGCTTGTGGCTGTGGA CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
64	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTctaGCTAACTCCCCGTTAG AAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
65	CTTTCGATAGTTCAAGTTGGTAGAGCGGAGGACTctaGAGTATTAACGTTGGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA
66	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTttaGAGTTACTAGAATAGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
67	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTttaGTCAGTACAATATGGT AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
68	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTttaAGGCTTGTGGCTGTGGA CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA

[0061]

69	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTttaGCTAACTCCCCGTTAG AAGACATCCTTAGGTGCGCTGGTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
70	CTTTCGATAGTTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTttaGAGTATTAACGTGGT GATCCTTAGGTGCGCTGGTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA
71	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
72	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGATGCCCCCT
73	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGTATTTGGCTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
74	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGTCCCCCT
75	GGGGGTATAGCTCAGAGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGATCTCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
76	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTAG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
77	GGTGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGATCCCTGG TTCAATCCAGGTGCCCCCT
78	GGGGGTATAACTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
79	TGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
80	GGGGGTATAGCTCAGAGGAAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGA TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	GGGGGTAAAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATTAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTACCCCCCT
83	GGGGTTATAGCTCAGGTGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
84	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCACGAGGTCCCTGG TTCAAATCGAGGTGCCCCCT
85	GGGGGTATAGCTCAGGGGTGGAGCATTGACTtcaGATCAAGGGGTCCCTGT TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
86	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT

[0062]

88	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
89	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTACCCCCCT
91	GGGGGCATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCTCCCT
92	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTtcaGATTAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
94	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTGGCGCTctaACCGCGCGGCCTGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
95	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGCTTTGGTGCTctaACCTCCATGGCCCAGG TTTGATTCCCTGGTCAGGGAA
97	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTGGCGCTttaACCGCGCGGCCTGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
98	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGCTTTGGTGCTttaACCTCCATGGCCCAGG TTTGATTCCCTGGTCAGGGAA
100	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTGCTTctaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTATGGGAA
103	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCTGCTTttaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTATGGGAA
105	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTAGCGGTTTCGCCTtcaAAAGCGAAAGGTCCCC GGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
107	GCATTGGTAGTTCAATGGTAGAATTCTCGCCTtcaACGCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCGGCCAATGCA
108	GCATTGGTGGTTCAATGGTAGAATTCTCGCCTtcaACGCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCGGCCAATGCA
109	GCATTGGTGGTTCAATGGTAGAATTCTCGCCTtcaACTCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCGGCCAATGCA
112	GCATTGGTGGTTCAAGTGGTAGAATTCTCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TTGATTCCCGGCCAATGCA
113	GCATTGGTGGTTCAAGTGGTAGAATTCTCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TCGGTTCCCGGCCAATGCA
115	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA

[0063]

116	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA
118	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA
119	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA
121	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA
122	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTCAATCCCACCGCTGCCA
124	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
126	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
127	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
128	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
130	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
131	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
132	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
134	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
135	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
136	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTCCTGACA
137	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCTGACA
138	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGAGCTGTGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCCT GGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACCTCCTGACA

[0064]

139	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGCACTGCGTTctaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCACCTCTGACA
140	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
141	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
142	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGAGCTGTGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
143	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGCACTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCACCTCTGACA
144	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
145	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
146	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGAGCTGTGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCTGACA
147	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGCACTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCACCTCTGACA
148	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTctaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTCTGGTA
149	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTctaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCTGGTA
150	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTctaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCAGTA
151	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCTTTGGACTctaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTTGAACCCCACTCCCAATA
152	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTtcaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTCTGGTA
153	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTtcaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCTGGTA
154	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTtcaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCAGTA
155	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCTTTGGACTtcaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTTGAACCCCACTCCCAATA

[0065]

156	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTttaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCTGAACCCCACTTCTGGTA
157	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTttaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCTGAACCCCACTCCTGGTA
158	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTttaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCTGAACCCCACTCCCAAGTA
159	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCTTTGGACTttaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTTGAACCCCACTCCCAATA
161	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCTGAATCCCACCACTGCCA
164	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCTGAATCCCACCACTGCCA
167	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCTGAATCCCACCACTGCCA
169	GCCCAGCTAGCTCAGTTGGTAGAGCGTGGGACTctaAATCCTAGGGTCGTGG GTTCTGAACCCACGTTGGGCG
170	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCATGAGACTctaAGTCTCAGGGTCATGG GTTGGAGCCCCATGTTGTGCA
171	GCCTAGCTAGTTTCACTCGGTAGAGCATGAGACTctaAATCTCAGGTTTCATGA GTTTGAGCCCCATGTTGGTTTGCCA
172	CCCCGGCTAGCTCAGTCAGTAGAGCTTGAGAATctaAATCTCAGGGTCGTGG GTTGGAGCCCCACGTTGGGCG
179	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGACCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
181	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
182	GGTTCATGGTGTAATGGTGAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
183	GGTTCATGGTGTAATGGCTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGATTT
184	GGTTCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCCATACAAG TTCAAATCTCAGTGAACCT
185	GGTTCCTTGGTGTAAGATGAGCACTCTGGATTctaAATCCAGCGATCAGAGT TCAAATCTCGGTGGGACCT

[0066]

186	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCAATCTGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
188	GGTCTCATGGTGTAAATGGTTAGCACACTGGACTctaAGTCCAGCAATCCGAG TTCGAGTCTTGGTGAGACCA
189	GGACCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCAATCCAAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
190	GTTTCCATGGTGTAAATGGTTGGCACTCTGGACTctaAATCCAGCAATCCAAG TTCAAGTCTCTGTGGGACCT
196	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTctaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
197	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTctaAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
198	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCATGAGACTctaAATCTCAGGGTCGTGA GTTTCGAGCCCCACGTTGGGTG
199	GCCCAGATAGCTCAGTGGGTAGAGCATGAGACTctaAATCTCAGGGTCATGG GTTTCATGCCCCATGTTGGGTA
200	GTCTGCTGGCTCAGTCGGTACAGCATGGGACTctaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCTCCACGTTGGGTA
201	GCCTGGCTAGCTCAGTCCATAGAGCATGGGACTctaAATCCCAGGGTCATGG GTTTCGAGCCCCATATTAGGCA
202	GCCCAGCTAGCTTAGTTGGTAGAGCATGAGACTctaAATCTCAGAGTCATGG GTTTCAGGCCTCATGTTGGCA
203	AACCTGGCTAGGTCAGTTGGTAGATCATGAGACTctaAATCTCAGGGTCATG GGTTCAAGCCCCATGTTGGTTT
204	GCCCAGCTAGCTCAGTTGGTAGAGCGTGGGACTttaAATCCTAGGGTCGTGG GTTTCGAACCCACGTTGGGCG
205	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCATGAGACTttaAGTCTCAGGGTCATGG GTTGGAGCCCCATGTTGTGCA
206	GCCTAGCTAGTTCAGTCTGGTAGAGCATGAGACTttaAATCTCAGGTTTCATGA GTTTGAGCCCCATGTTGGTTTGCA
207	CCCCGGCTAGCTCAGTCAGTAGAGCTTGAGAATttaAATCTCAGGGTCGTGG GTTGGAGCCCCACGTTGGGCG
208	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTttaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG

[0067]

209	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTttaAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
210	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCATGAGACTttaAATCTCAGGGTCGTGA GTTTCGAGCCCCACGTTGGGTG
211	GCCCAGATAGCTCAGTGGGTAGAGCATGAGACTttaAATCTCAGGGTCATGG GTTTCATGCCCCATGTTGGGTA
212	GTCTTGCTGGCTCAGTCGGTACAGCATGGGACTttaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCTCCACGTTGGGTA
213	GCCTGGCTAGCTCAGTCCATAGAGCATGGGACTttaAATCCCAGGGTCATGG GTTTCGAGCCCCATATTAGGCA
214	GCCCAGCTAGCTTAGTTGGTAGAGCATGAGACTttaAATCTCAGAGTCATGG GTTTCAGGCCTCATGTTTGGA
215	AACCTGGCTAGGTCAGTTGGTAGATCATGAGACTttaAATCTCAGGGTCATG GGTTCAAGCCCCATGTTGGTTT
216	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTctaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTGGGCG
218	GCCTGGATAGCTCAATTGGTAGAGCATCAGACTctaAATCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCCCTGTTGAGGCG
219	GCCCAGCCAGCTCAGTAGGTAGAGTATGAGACTctaAATCTCAGGGTGGTGG GTTTCGAGCCCCATGTTGGGGG
220	TGTGGTGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTctaAATCTGAGGGTCCAGG GTTTCAGGTCCCTGTTGGGTGCCAAA
221	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTttaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTGGGCG
223	GCCTGGATAGCTCAATTGGTAGAGCATCAGACTttaAATCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCCCTGTTGAGGCG
224	GCCCAGCCAGCTCAGTAGGTAGAGTATGAGACTttaAATCTCAGGGTGGTGG GTTTCGAGCCCCATGTTGGGGG
225	TGTGGTGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTttaAATCTGAGGGTCCAGG GTTTCAGGTCCCTGTTGGGTGCCAAA
228	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCAATGGACTctaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGACTATG
231	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCAATGGACTtcaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGACTATG

[0068]

234	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCAATGGACTttaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGACTATG
237	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTctaAATCCAATGGGTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
240	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTtcaAATCCAATGGGTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
243	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTttaAATCCAATGGGTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
245	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
246	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTctaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
247	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
248	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCATCG
250	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
251	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTtcaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
252	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
253	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCATCG
255	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
256	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTttaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
257	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
258	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTCATCG
259	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCATTAGACTctaGATCTAAAGGTCCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA

[0069]

260	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCATTAGACTtcaGATCTAAAGGTC CCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA
261	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCATTAGACTttaGATCTAAAGGTC CCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA
265	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
270	GACCTCGTGGCACAATGGTAGCACGTCTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
280	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
281	CTTTCGATAGTTTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA
285	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
286	CTTTCGATAGTTTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA

[0070]

[0071]

특정 실시양태에서, tRNA는 표 3에 표시된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 표 3에 표시된 뉴클레오티드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 22, 35, 36, 38, 45, 178, 180 및 187로부터 선택된 뉴클레오티드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다.

[0072]

<표 3>

SEQ ID NO	서프레서 tRNA 서열
1	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTCCAG GTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
3	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTCTAG GTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG

[0073]

4	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTtcaGATCAGAAGATTGAGG GTTTCGAGTCCCCTTCGTGGGTCG
6	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATCAGCCTtcaGAGCTGGGGATTGTGG GTTTCGAGTCCCATCTGGGTCG
7	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCACTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTGG GTTTCGAGTCCCACCTGGGGTA
8	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCACTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTGG GTTTCGAGTCCCACCTGGGGTG
9	GCCCCGCTGGCCTAATGGATAAAGGCATTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTGG GTTTCGAGTCCCACCCGGGGTA
10	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTGG GTTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
11	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGCAG GTTTCGAGTCCTGCCGCGGTCG
12	GACCCGCTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAGG GTTTCGAGTCCCCTTCGTGGGTCG
13	GACCACGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAGG GTTTCAATCCCCTTCGTGGTTG
16	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGTGG GTTTCAATCCCACCAGAGTCG
17	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAGAGGCTGAAGGCATT CAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGCGGAGTCG
18	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTCCGG GTTTCGAGTCCCGCGGAGTCG
22	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGTGG GTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
35	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCTGGACTtcaAATCCAGAGGTTCCG GGTTCGAGTCCCGGCAGAGATG
36	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
38	GGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
45	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTttaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT

[0074]

178	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
180	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
187	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTctaAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
287	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGGG TTCAAATCCCGTCGGGGTCA
288	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTACGGG TTCAAATCCCGTCGGGGTCA
289	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTCCGGG TTCAAATCCCGTCGGGGTCA
290	CGTCGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTT GTGGGTTCGAGTCCCAGAGTCG
291	CGTCGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTG
292	CGTCGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTT CCGGGTTCGAGTCCCAGCGGAGTCG
293	CGTCGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCTGGGGTG
294	CGTCGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTT GTGGGTTCGAATCCCACCAGAGTCG
295	CGTCGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGCTGAGCCTAG TGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
296	CGTCGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCACCGGGGTA
297	CGTCGGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGAGGCTGAAGG CATTCAAAGGTTCCGGGTTCGAGTCCCAGCGGAGTCG
298	CGTCGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGTGACGAATAG AGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTCGAATCCCACCAGAGTCG
299	CGTCGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATT GCAGGTTCGAGTCCTGCCGCGGTCG
300	CGTCGACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCG

[0075]

301	CGTCGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGATTGGACTTCAAGATAGTTAGAG AAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
302	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
303	CGTCGGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
304	CGTCGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCAATC CGAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
305	CGTCGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
306	CGTCGGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCC
307	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
308	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCGGTAATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
309	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAGTCTCGGTGGAACCT
310	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
311	CGTCGGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
312	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACCT
313	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
314	CGTCGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
315	CGTCGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCAATC CGAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
316	CGTCGGTTCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCGGTAATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
317	CGTCGGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCC

[0076]

318	CGTCGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATC CGAGTTCAAGTCTCGGTGGAACCT
319	CGTCGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
320	CGTCGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
321	CGTCGGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
322	CGTCGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTCTAGATCAGAAGGCTG CGTGTTCAATCACGTCGGGGTCA
323	CGTCGACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTG CGTGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
324	CGTCTCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGCGGCC CGGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAA
325	CGTCTCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGTGGCC CGGGTTCGACTCCCGGTATGGGAA
326	CGTCTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
327	CGTCTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
328	CGTCTCCCTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCCCGG GTTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
329	CGTCTCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGCGGCC CGGGTTCGACTCCCGGTGTGGGAA
330	CGTCTCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGTGGCC CGGGTTCGACTCCCGGTATGGGAA
331	CGTCTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
332	CGTCTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGAAA
333	CGTCTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGCCAGGGAA
334	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA

[0077]

335	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
336	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
337	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGTCGGGGTCA
338	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
339	GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
340	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
341	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
342	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
343	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
344	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
345	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGTCGGGGTCA
346	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
347	GGCCTCATGGTGCAACAGTAGTGTGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGTATG TTCAAATCACGTAGGGGTCA
348	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
349	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
350	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
351	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGTCGGGGTCA

[0078]

352	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCCGGGTCA
353	GGCCTCATGGTGCAACAGTAGTGTGTCTGACTCTAGATCAGAAGGTTGTATG TTCAAATCACGTAGGGGTCA
354	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCGGGAGACCCGGGT TCAATTCCCGGCCAATGCA
355	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTTCAATTCTTGCGACCCGGGT TCGATTCCCGGGCGGCGCA
356	GCATTGGTGGTTCATGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCAGGAGACCCAGGT TCGATTCTGGCCAATGCA
357	GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAATGCGGGAGACCCGGGT TCAATTCCCGGCCACTGCA
358	GCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGTGGGAGACCCGGGT TCAATTCCCGGCCAATGCA
359	GGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCGGGAGACCCGGGTTAAT TCCCGGTCA
360	GTGGTCTAGTGGTTAGGATTACGCGCTTCAACCGCCGCAGCCCGGTTTCGAT TCCCGGTCA
361	GCGTCAGTGGTTTAGTGGTGAATTCTGCCTTCAATGCACGAGATCCGTGT TCAACTCCTGGTTGGTGCA
362	GCGTCAGTGGTTTTAGTGGTGAATTCTGCCTTCAATGCACGAGATCCGTG TTCAACTCCTGGTTGGTGCA
363	GCGTTGGCAGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACCGGGAGACCTGGAT TCCATTTCCGGCAAATGCA
364	GCATGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCGGGAGGCCCGGGT TCGATTCCCGGCCCATGCA
365	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCGGGAGGCCCGGGT TCGATTCCCGGCCAATGCA
366	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAACGCGGGAGGCCCGGGT TTGATTCCCGGCCAGTGCA
367	GCATAGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTTGCCTTCAACGCAGGAGGCCAGGT TTGATTCTGGCCCATGCA
368	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTCAATGCGGGCGGCCGGGCT TCGATTCTGGCCAATGCA

[0079]

369	GCATGGGTGATTAGTGGTAGAATTTTACCTTCAATGCAGGAGGTCCAGGT TCATTTCTGGCCTATGCA
370	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
371	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
372	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCGGCCAACGCA
373	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGTTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG CTCGATTCCCGGCCAACGCA
374	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGTTGCCTTCAAAGCAGTTGACCCGGG CTCGATTCCCGGCCAACGCA
375	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTCCAG GTTCTGACTCCTGGCTGGCTCG
376	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTCTAG GTTCTGACTCCTGGCTGGCTCG
377	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTTCAGATCAGAAGATTGAGG GTTCTGAGTCCCTTCGTGGTCTG
378	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCTTCAGAGCTGGGGATTGTGG GTTCTGAGTCCCATCTGGGTCTG
379	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATTGTGG GTTCTGAGTCCACCTGGGGTA
380	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATTGTGG GTTCTGAGTCCACCTGGGGTG
381	GCCCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCTTCAAAGCCAGGGATTGTGG GTTCTGAGTCCACCCGGGGTA
382	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCTTCAAAGCCAGGGATTGTGG GTTCTGAGTCCCATCTGGGGTG
383	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGGTACTGGCCTTCAAAGCCAGGGATTGTGG GTTCTGAGTTCCACCTGGGGTA
384	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTGCAG GTTCTGAGTCTGCCGCGGTCTG
385	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTGAGG GTTCTGAATCCCTCCGTGGTTA

[0080]

386	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTGAGG GTTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG
387	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTGAGG GTTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
388	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAGAAGATTGAGG GTTTCGAATCCCTTCGTGGTTG
389	GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCAGATCAAAAGATTGCAG GTTTGAGTTCTGCCACGGTCG
390	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGAGGCTGAAGGCATT CAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGGCGGAGTCG
391	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTTCCGG GTTTCGAGTCCCGGCGGAGTCG
392	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGTGACGAATAGAGCA ATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAATCCCACCAGAGTCG
393	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTTGTGG GTTTCGAATCCCACCAGAGTCG
394	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGCTGAGCCTAGTGTG GTCATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
395	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTTGTGG GTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
396	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGATAGTTAGAGAAAT TCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
397	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCGCTGGACTTCAAATCCAGAGGTTCCG GGTTCGAGTCCCGGCAGAGATG
398	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAGCCTAAATCAAGAGA TTCAAAGGTTGCGGGTTTCGAGTCCCTCCAGAGTCG
399	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCAAATTCAAAGGTTGCGG GTTTCGAGTCCCTCCAGAGTCG
400	GGCAGCATAGCAGAGTGGTTACAGGTTACAGGTTCAAGATGTAAACTGAGTTC AAATCCCAGTTCTGCCA
401	TGGTGTAATAGGTAGCACAGAGAATTCTAGATTCTCAGGGGTAGGTTCAATT CCTAT
402	TAGGACATGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTCTAGATTCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTACAGTTCTAG

[0081]

403	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCATGGGGAATTCTAGATTCTCAGGGGTGGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG
404	TAGGACGTGGTGTAGTAGGTAGCATGGAGAATGCTAAATTCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG
405	TAGGACATGGTGTAAATAGGTAGAATGGAGAATTCTAAATTCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG
406	TAGGATGTGGTGTATTAGGTAGCACAGAGAATTCTAGATTCTCAGGGGTAGG TTCGATTCCCTATAATTCTAC
407	TAGGACTTGGTGTAAATGGGTAGCACAGAGAATTCTAGATTCTCAGGGGTGGG TTCAATTCCTTTTCGTCCTAG
408	TCTAGGATGTGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTCTAGATTCTCAGGGGTGA GGTTCAATTCCTATATTCTAGAA
409	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTCTAGATTCTCAGGGATGGG TTCAATTCCTATAGTCCTAG
410	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCACGGAGAATTCTAGATTCTCAGGGATGGG TTCAATTCCTGTAGTTCTAG
411	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
412	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGACCACTTTGGACTCTAAATACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCACTGGAACCT
413	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGGGCTTTGGACTCTAACTACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCAGTGGGACCT
414	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACCTTGACTCTAAATCCAGCAACCAGAG TTCCAGTCTCAGCGTGGACCT
415	GGTAGTGTAGTCTACTGGTTAAACGCTTGGGCTCTAACATTAACGTCCTGGG TTCAAATCCCAGCTTTGTCA
416	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAGTCTCGGTGGAACCT
417	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCGAGTCTCGGTGGAACCT
418	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCGAGTCTCGGTGGAACCT
419	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCGGTAATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT

[0082]

420	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCC
421	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCCATCTGAG TTCGAGTCTCTGTGGAACCT
422	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTTTGGACTCTAAATACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCACTGGGACCT
423	GGTTCCATGGGTAAATGGTGAGCACCTGGACTCTAAATCAAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGTACCT
424	GTTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGAAATACATT CAAAGAATTAAGAACA
425	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
426	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCAATCCGAG TTCGAATCTCGGTGGGACCT
427	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
428	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGCTCTAAATCCAGCAATCCGAG TTCGAATCTTGGTGGGACCT
429	GGCTGTGTACCTCAGTGGGCAAGGGTATGGACTCTAAAGCCAGACTATTTGG GTTCAAATCCCAGCTTGGCCT
430	GACCATGTGGCCTAAGGGAAAAGACATCTCACTCTAGGTCAGAAGATTGAGG GTTCAAGTCCTTTCATGGTCA
431	GGTACAGTGTTAAAGGGGAGAAAAATTGCTGACTCTAAATACAGTAGACCTA GGTTTGAATCCTGGCTTTACCA
432	TGGTGTAAATAGGTAGCACAGAGAATTTTAGATTCTCAGGGGTAGGTTCAATT CCTAT
433	TAGGACATGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTTTAGATTCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTACAGTTCTAG
434	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCATGGGAATTTTAGATTCTCAGGGGTGGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG
435	TAGGACGTGGTGTAGTAGGTAGCATGGAGAATGTTAAATTCCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG
436	TAGGACATGGTGTAAATAGGTAGAATGGAGAATTTTAAATTCCTCAGGGGTAGG TTCAATTCCTATAGTTCTAG

[0083]

437	TAGGATGTGGTGTATTAGGTAGCACAGAGAATTTTAGATTCTCAGGGGTAGG TTCGATTCCCTATAATTCTAC
438	TAGGACTTGGTGTAAATGGGTAGCACAGAGAATTTTAGATTCTCAGGGGTGGG TTCAATTCCCTTTCGTCCCTAG
439	TCTAGGATGTGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTTTAGATTCTCAGGGGTA GGTTCAATTCCCTATATTCTAGAA
440	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCATGGAGAATTTTAGATTCTCAGGGATGGG TTCAATTCCCTATAGTCCCTAG
441	TAGGACGTGGTGTGATAGGTAGCACGGAGAATTTTAGATTCTCAGGGATGGG TTCAATTCCCTGTAGTTCTAG
442	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
443	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGACCACTTTGGACTTTAAATACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCACTGGAACCT
444	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGGGCTTTGGACTTTAACTACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCAGTGGGACCT
445	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACCTGGACTTTAAATCCAGCAACCAGAG TTCCAGTCTCAGCGTGGACCT
446	GGTAGTGTAGTCTACTGGTTAAACGCTTGGGCTTTAACATTAACGTCCTGGG TTCAAATCCCAGCTTTGTCA
447	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAGTCTCGGTGGAACCT
448	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCGAGTCTCGGTGGAACCT
449	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCGAGTCTCGGTGGAACCT
450	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCGGTAATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGAACCT
451	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCC
452	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCCATCTGAG TTCGAGTCTCTGTGGAACCT
453	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTTTGGACTTTAAATACAGTGATCAGAG TTCAAGTCTCACTGGGACCT

[0084]

454	GGTTCCATGGGTTAATGGTGAGCACCTGGACTTTAAATCAAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGTACCT
455	GTTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGAAATACATT CAAAGAATTAAGAACA
456	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
457	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCAATCCGAG TTCGAATCTCGGTGGGACCT
458	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGCGATCCGAG TTCAAATCTCGGTGGGACCT
459	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGGCTTTAAATCCAGCAATCCGAG TTCGAATCTTGGTGGGACCT
460	GGCTGTGTACCTCAGTGGGCAAGGGTATGGACTTTAAAGCCAGACTATTTGG GTTCAAATCCCAGCTTGGCCT
461	GACCATGTGGCCTAAGGGAAAAGACATCTCACTTTAGGTCAGAAGATTGAGG GTTCAAGTCCTTTCATGGTCA
462	GGTACAGTGTAAAGGGGAGAAAAATTGCTGACTTTAAATACAGTAGACCTA GGTTTGAATCCTGGCTTTACCA
463	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTTTAACC GCCGCGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
464	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTTTAACC GCCGCGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGAAA
465	CCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGTGCTTTAACC GCTGCTGCCTGCG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
466	TCCTTGATGTCTAGTGGTTAGGATTTGGTGCTTTAACTGCAGCAGCCTGGGT TCATTTCTCAGTCAGGGAA
467	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTTAACCCAGGTGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTATGGGAA
468	TCCGTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTAACC GCTGCAGCTCGA GTTTCGATTCCTGGTCAGGGAA
469	CCCTGTGGTCTAGTGGCTAAGACTTTGTGCTTTAATTGCTGCATCCTAGGTT CAATTCCCAGTCAGGGA
470	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTTAACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTGTGGGAA

[0085]

471	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGCCAGGGAA
472	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
473	GCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGCACAGCTGCCTTTAAAGCAGTTAACGCGGG TTCGATTCCCGGGTAACGAA
474	TCCTTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGTGCTTTAACCTGTGCGGCCCGGG TTCAATTCCCGATGAAGGAA
475	TGTCTGGTGGTCAAGTGGCTAGGATTTGGCGCTTTAACTGCCGCGGCCCGCG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
476	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTTTAACCGCTGCAGCTCGA GTTCGATTCCCTGGTCAGGGAA
477	GCAATGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTTTAACACAGGAGACCCGGGT TCAATTCCTGACCCATGTA
478	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
479	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGAAA
480	CCCCTGGTGGTCTAGTGGCTTAGGATTCGGTGCTCTAACCGCTGCTGCCTGCG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
481	TCCTTGATGTCTAGTGGTTAGGATTTGGTGCTCTAACTGCAGCAGCCTGGGT TCATTTCTCAGTCAGGGAA
482	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGTGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTATGGGAA
483	TCCGTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCTGCAGCTCGA GTTCGATTCCCTGGTCAGGGAA
484	CCCTGTGGTCTAGTGGCTAAGACTTTGTGCTCTAATTGCTGCATCCTAGGTT CAATTCCCAGTCAGGGA
485	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCTAACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCGGTGTGGGAA
486	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGCCAGGGAA
487	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA

[0086]

488	GCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGCACAGCTGCCTCTAAAGCAGTTAACGCGGG TTCGATTCCCGGGTAACGAA
489	TCCTTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGTGCTCTAACCTGTGCGGCCCGGG TTCAATTCCCGATGAAGGAA
490	TGTCTGGTGGTCAAGTGGCTAGGATTTGGCGCTCTAACTGCCGCGGCCCGCG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
491	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCGCTCTAACCGCTGCAGCTCGA GTTTCGATTCTGGTCAGGGAA
492	GCAATGGTGGTTCAAGTGGTAGAATTCTCGCTCTAACACAGGAGACCCGGGT TCAATTCCTGACCCATGTA
493	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTTTAGCTACTTCCTCAGTAG GAGACGTCCTTAGGTTGCTGGTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
494	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTTTAGGTCCTTAGGTTGCTG GTTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
495	GGTAAATGGCTGAGTAAGCTTTAGACTTTAAATCTAAAGAGAGATTGAGCT CTCTTTTACCA
496	GGTAAATGACTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG ACCTCTTTTACCA
497	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTACCA
498	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTTTTACCA
499	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGTTGGCTGTGCCTTA GACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
500	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCAATCCGGCTCGAAGGA
501	GGGGGTATAGCTCAGGGCTAGAGCTTTTTGACTTTAGAGCAAGAGGTCCCTG GTTCAAATCCAGGTTCTCCCT
502	TATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTAACTTTAGATCAAGAGGTCCCTGGATCAA CTCTGGGTG
503	GTCAGTGTGCACAACGGTTAAGTGAAGAGGCTTTAAACCCAGACTGGATGG GTTCAATTCCCATCTCTGCCG
504	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGTGGATAGGGCGTGGC AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA

[0087]

505	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
506	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGGCTCATTAAGCAAGG TATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
507	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
508	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATTGTATAGACATTT GCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
509	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
510	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGCTACTTCCTCAGCAG GAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
511	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
512	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGCGCGCGCCCCGTGGC CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
513	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
514	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGCCTGTAGAAACATTT GTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
515	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
516	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATTGTACAGACATTT GCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
517	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
518	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGTACTTAATGTGTGGT CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
519	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
520	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGGGGTTTGAATGTGGT CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
521	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGGAGGA

[0088]

522	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGACTGCGGAAACGTTT GTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCAATTCCGGCTCGAAGGA
523	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTCAATTCCGGCTCGAAGGA
524	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGGTTCAATAACTAAG GCATCCTTAGGTCGCTGGTTCAATCCGGCTCGAAGGA
525	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTCAATCCGGCTCGAAGGA
526	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGGTGCACCCGTGGC CATTCTTAGGTGCTGGTTTGATTCCGACTTGGAGAG
527	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTTTAGATTCTTAGGTGCTGG TTTGATTCCGACTTGGAGAG
528	GGTAAATGGCTGAGTGAAGCATTGGACTTTAAATCTAAAGACAGGGGTAA GCCTCTTTTACCA
529	GGTAAATGGCTGAGCAAGCATTGGACTTTAAATCTAAAGACAGATGTTGAG CCATCTTTTACCA
530	GGTAAATGGCTGAGTGAAGCATTGGACTTTAAATCTAAAGACAGGGGTAA GCCTCTTTTACCA
531	GGTAAATGGCTGAGCAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTAAAG GCCTCTTTTACCA
532	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTTCCT
533	GGTAAATGGCTGAGCAAGCATTAGACTTTAAATCTGAAAACAGAGGTCAA GGTCTCTTTTACCA
534	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTACCA
535	GGTAAATGACTGAATAAGCCTTAGACTTTAAATCTGAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTACCA
536	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTGGACTTTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG ACCTCTTTTACCA
537	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTTTAAATCTAAGGACAGAGGTCAA ACCTCTTTTACCA
538	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTCTAGCTACTTCCTCAGTAG GAGACGTCCTTAGGTTGCTGGTTCGATTCCAGCTTGAAGGA

[0089]

539	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGCAGAGGACTCTAGGTCCTTAGGTTGCTG GTTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
540	GGTAAATGGCTGAGTAAGCTTTAGACTCTAAATCTAAAGAGAGATTGAGCT CTCTTTTACCA
541	GGTAAATGACTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG ACCTCTTTTACCA
542	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTACCA
543	GGTAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTTTTACCA
544	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGTTGGCTGTGCCTTA GACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
545	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
546	GGGGGTATAGCTCAGGGCTAGAGCTTTTTGACTCTAGAGCAAGAGGTCCCTG GTTCAAATCCAGGTTCTCCCT
547	TATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTAACTCTAGATCAAGAGGTCCCTGGATCAA CTCTGGGTG
548	GTCAGTGTGCACAACGGTTAAGTGAAGAGGCTCTAAACCCAGACTGGATGG GTTCAATTCCCATCTCTGCCG
549	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGTGGATAGGGCGTG AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
550	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
551	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGGCTCATTAAGCAAGG TATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
552	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
553	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATTGTATAGACATTT GCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
554	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
555	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGCTACTTCCTCAGCAG GAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA

[0090]

556	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
557	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGGCGCGCGCCCGTGGC CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
558	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
559	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGCCTGTAGAAACATTT GTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
560	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
561	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATTGTACAGACATTT GCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
562	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
563	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGTACTTAATGTGTGGT CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
564	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
565	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGGGGTTTGAATGTGGT CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
566	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
567	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGACTGCGGAAACGTTT GTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
568	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTCAATTCCGGCTCGAAGGA
569	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGGTTTCATTAACTAAG GCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
570	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
571	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGGTGCACGCCCGTGGC CATTCTTAGGTGCTGGTTTGATTCCGACTTGGAGAG
572	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTCTAGATTCTTAGGTGCTGG TTTGATTCCGACTTGGAGAG

[0091]

573	GGTAAAATGGCTGAGTGAAGCATTGGACTCTAAATCTAAAGACAGGGGTAA GCCTCTTTTTACCA
574	GGTAAAATGGCTGAGCAAGCATTGGACTCTAAATCTAAAGACAGATGTTGAG CCATCTTTTTAGCA
575	GGTAAAATGGCTGAGTGAAGCATTGGACTCTAAATCTAAAGACAGGGGCTAA GCCTCTTTTTACCA
576	GGTAAAATGGCTGAGCAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTTAAG GCCTCTTTTTACCA
577	GGTAAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTTCTCT
578	GGTAAAATGGCTGAGCAAGCATTAGACTCTAAATCTGAAAACAGAGGTCAAA GGTCTCTTTTTACCA
579	GGTAAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTTACCA
580	GGTAAAATGACTGAATAAGCCTTAGACTCTAAATCTGAAGACAGAGGTCAAG GCCTCTTTTTACCA
581	GGTAAAATGGCTGAGTAAGCATTGGACTCTAAATCTAAAGACAGAGGTCAAG ACCTCTTTTTACCA
582	GGTAAAATGGCTGAGTAAGCATTAGACTCTAAATCTAAGGACAGAGGCTAA ACCTCTTTTTACCA
583	GTTAAGATGGCAGAGCCTGGTAATGCATTAAACTTAAATTTTATAATCAG AGGTTCAACTCCTCTCTTAACA
584	GTTAAGATGGCAGAGCCCGCAATGCATTAGACTTAAACTTTTATAATCAG AGGTTCAACTCCTCTCATTAACA
585	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCAAATCCCACCGCTGCCA
586	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGACGCTGGATTTTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTGAATCCCACCGCTGCCA
587	GGGCCAGTGGCTCAATGGATAATGCGTCTGACTTTAAATCAGAAGATTCCAG CCTTGACTCCTGGCTGGCTCA
588	GGTAGGGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCACTGTATTTTAACTCCAGTCTCTTCA GAGGCATGGGTTTGAATCCCACCTGCTGCCA
589	GCCGAGCGGTCTAAGGCTCCGGATTTTAGCGCCGGTGTCTTCGGAGGCATGG GTTTGAATTCAC

[0092]

590	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGCTAAGCTTCCTCCG CGGTGGGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGA CA
591	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
592	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGCTTGGCTTCCTCGT GTTGAGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGAC A
593	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
594	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGCTTACTGCTTCCTG TGTTGCGGTCTTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCT GACA
595	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
596	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTGCTACTTCCCAG GTTTGGGGCTTCTGGTCTCCGCATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTG ACA
597	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTCTGGTCTCCGCA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
598	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGGTAAGCACCTTGCC TGCGGGCTTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGA CA
599	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTTAGTTTCTGGTCTCCGG ATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTCTGACA
600	GCCTCCTTAGTGCACTAGGTAGCGCATCAGTCTTTAAATCTGAATGGTCCTG AGTTCAAGCCTCAGAGGGGGCA
601	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAGGCGCTGCGTTTTAATCGCACCTCCGC TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTTTTGACA
602	GGTTCATGGTGTAAATGGTGAGCACTCTGGACTTTAAATCCAGAAGTAGTGC TGGAACAA
603	GTCAGGGTGGCTGAGCAGTCTGAGGGGCTGCGTTTTAGTCGCACTGCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACTCCTGAAA

[0093]

604	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAGATCCAATGGACATAT GTCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
605	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAGATCCAATGGGCTGGT GCCC GCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
606	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAGATCCAATGGATT CAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
607	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAGATCCAATGGACAGGT GTCCGCGTGGGTTCGAGCCCCACTCCCGGTA
608	ACTCATTGGCTGAGTGGTTAAGGCATTGGACTTTAGATCCAATGGAGTAGT GGCTGTGTGGGTTTAAACCCCACTACTGGTA
609	GAGAAAGTCATCGTAGTTACGAAGTTGGCTTTAACCAGTTTGGGAGGTTTC AATTCCTTCCTTTCTCT
610	ACCAGGATGGCCAAGTAGTTAAAGGCACTGGACTTTAGAGCCAATGGACATA TGTCTGTGTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTG
611	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTTAGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCA
612	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACTGCCA
613	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTTAGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTTGAATCCCACCGCTGCCA
614	GGTAGTGTGGTTGAATGGTCTAAGGCACTGAATTTTAGCTCCAGTCTCTTTG GGGACGTGGGTTTAAATCCCACCTGCTGCAA
615	GTTAAGATGGCAGAGCCTGGTAATGCACTAACTTAAATTTTATAATCAG AGGTTCAACTCCTCTTCTTAACA
616	GTTAAGATGGCAGAGCCCGCAATGCACTAGACTTAAACTTTTATAATCAG AGGTTCAACTCCTCTCATTAAACA
617	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTCTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCAAATCCCACCGCTGCCA
618	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGACGCTGGATTCTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTGAATCCCACCGCTGCCA
619	GGGCCAGTGGCTCAATGGATAATGCGTCTGACTCTAAATCAGAAGATTCCAG CCTTGACTCCTGGCTGGCTCA
620	GGTAGGGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCACTGTATTCTAACTCCAGTCTCTTCA GAGGCATGGGTTTGAATCCCACCTGCTGCCA

[0094]

621	GCCGAGCGGTCTAAGGCTCCGGATTCTAGCGCCGGTGTCTTCGAGGCATGG GTTCGAATTCCAC
622	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGCTAAGCTTCCTCCG CGGTGGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
623	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
624	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGCTTGGCTTCCTCGT GTTGAGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGAC A
625	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
626	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGCTTACTGCTTCCTG TGTTCCGGTCTTCTGGTCTCCGTATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCT GACA
627	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
628	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTGCTACTTCCCAG GTTTGGGGCTTCTGGTCTCCGCATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTG ACA
629	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTCTGGTCTCCGCA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
630	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGGTAAGCACCTTGCC TGCGGGCTTTCTGGTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
631	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCTAGTTTCTGGTCTCCGG ATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
632	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCTCTAAATCTGAATGGTCCTG AGTTCAAGCCTCAGAGGGGGCA
633	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAGGCGCTGCGTTCTAATCGCACCTCCGC TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTTGACA
634	GGTTCCATGGTGTAATGGTGAGCACTCTGGACTCTAAATCCAGAAGTAGTGC TGAACAA

[0095]

635	GTCAGGGTGGCTGAGCAGTCTGAGGGGCTGCGTTCTAGTCGCAGTCTGCCCT GGAGGCGTGGGTTTGAATCCCACTCCTGAAA
636	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAGATCCAATGGACATAT GTCCGCGTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTA
637	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAGATCCAATGGGCTGGT GCCCCGCTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTA
638	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAGATCCAATGGATTCTAT ATCCGCGTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTA
639	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAGATCCAATGGACAGGT GTCCGCGTGGGTTTGAAGCCCCACTCCCGTA
640	ACTCATTGGCTGAGTGGTTAAGGCATTGGACTCTAGATCCAATGGAGTAGT GGCTGTGTGGGTTTAAACCCCACTACTGGTA
641	GAGAAAGTCATCGTAGTTACGAAGTTGGCTCTAACCCAGTTTGGGAGGTTTC AATTCCTTCCTTTCTCT
642	ACCAGGATGGCCAAGTAGTTAAGGCACTGGACTCTAGAGCCAATGGACATA TGTCTGTGTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTG
643	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTCTAGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTTGAATCCCACTGCTGCAA
644	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTCTAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTTGAATCCCACTGCTGCAA
645	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTCTAGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTTGAATCCCACTGCTGCAA
646	GGTAGTGTGGTTGAATGGTCTAAGGCACTGAATTCTAGCTCCAGTCTCTTTG GGGACGTGGGTTTAAATCCCACTGCTGCAA
647	GTTAAGATGGCAGAGCCTGGTAATGCATCAAACCTAAAATTTTATAATCAG AGGTTCAAACCTCTCTTAACA
648	GTTAAGATGGCAGAGCCCGCAATGCATCAGACTTAAACTTTTATAATCAG AGGTTCAAACCTCTCTTAACA
649	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTCAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCAAATCCCACTGCTGCAA
650	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGACGCTGGATTTCAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTGAATCCCACTGCTGCAA
651	GGGCCAGTGGCTCAATGGATAATGCGTCTGACTTCAAATCAGAAGATTCCAG CCTTGACTCCTGGCTGGCTCA

[0096]

652	GGTAGGGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCACTGTATTTCAACTCCAGTCTCTTCA GAGGCATGGGTTTGAATCCCAGTCTGCTGCCA
653	GCCGAGCGGTCTAAGGCTCCGGATTTAGCGCCGGTGTCTTCGGAGGCATGG GTTTGAATTCAC
654	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGCTAAGCTTCCTCCG CGGTGGGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGAC CA
655	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGACA
656	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGCTTGGCTTCCTCGT GTTGAGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGAC A
657	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTCTGGTCTCCAAT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGACA
658	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGCTTACTGCTTCCTG TGTTCGGTCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTG GACA
659	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGACA
660	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTTGCTACTTCCCAG GTTTGGGGCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTG ACA
661	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTCTGGTCTCCGCA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGACA
662	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGGTAAGCACCTTGCC TGCGGGCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGAC CA
663	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTTCAGTTTCTGGTCTCCGG ATGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTGACA
664	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCTCAAATCTGAATGGTCCTG AGTTCAAGCCTCAGAGGGGCA
665	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAAGGCGCTGCGTTTCAATCGCACCTCCGC TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCAGTCTTGACA

[0097]

666	GGTTCCATGGTGTAATGGTGAGCACTCTGGACTTCAAATCCAGAAGTAGTGC TGGAACAA
667	GTCAGGGTGGCTGAGCAGTCTGAGGGGCTGCGTTTCAGTCGCAGTCTGCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCCTGAAA
668	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAGATCCAATGGACATAT GTCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
669	ACCGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAGATCCAATGGGCTGGT GCCCCGCTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
670	ACCAGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAGATCCAATGGATTTCAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
671	ACCGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAGATCCAATGGACAGGT GTCCGCGTGGGTTCGAGCCCCACTCCCGTA
672	ACTATTGGCTGAGTGGTTAAGGCATTGGACTTCAGATCCAATGGAGTAGT GGCTGTGTGGGTTTAAACCCCACTACTGGTA
673	GAGAAAGTCATCGTAGTTACGAAGTTGGCTTCAACCCAGTTTGGGAGGTTTC AATTCCTTCCTTCTCT
674	ACCAGGATGGCCAAGTAGTTAAGGCACTGGACTTCAGAGCCAATGGACATA TGTCTGTGTGGGTTTGAACCCCACTCCTGGTG
675	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTCAGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCA
676	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTCAGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACTGCCA
677	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTCAGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCTGCCA
678	GGTAGTGTGGTTGAATGGTCTAAGGCACTGAATTTCAGCTCCAGTCTCTTTG GGGACGTGGGTTTAAATCCCACCTGCTGCAA
679	GAGAAGGTCACAGAGGTTATGGGATTGGCTTTAAACCAGTCTGTGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
680	GAGAAGGTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTTTAAACCAGTCTGTGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
681	GAAAAAGTCATAGGGGTTATGAGGCTGGCTTTAAACCAGCTTAGGAGGTTTC AATTCCTTCCTTTTTCG
682	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGCTGCTTTAAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCT

[0098]

683	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
684	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGGGGTTTC CCCACGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
685	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGACTTTAAACCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
686	GGGTGTATGGCTCAGGGGTAGAGAATTTGACTTTAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
687	AGTTGTAGCTGAGTGGTTAAGGCAACGAGCTTTAAATTCGTTGGTTTCTCTC TGTGCAGGTTTGAATCCTGCTAATTA
688	CAAGAAATTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTTTAAACCAGTTTCAGGAGGTT CGATTCCCTTCCTTTTTGG
689	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCACAGCG
690	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
691	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACTTTAAATCCAATGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
692	GTCACGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAAATCCAATGGGGTTTC CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTTCGTGACG
693	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCGTCTG
694	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTCGTCTG
695	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGCTTTAACTAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCCT
696	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGTGCTCTG CACACGTGGGTTTCAATCCCATCCTCGTCTG
697	GAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGTGCTCTGC ACGCGTGGGTTTCAATCCCATCCTCG
698	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCAACCTGCTCGTCTGCG
699	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG

[0099]

700	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
701	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGTCGGCTACG
702	GAGAAGGTCACAGAGGTTATGGGATTGGCTCTAAACCAGTCTGTGGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
703	GAGAAGGTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTCTAAACCAGTCTGTGGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
704	GAAAAAGTCATAGGGGTTATGAGGCTGGCTCTAAACCAGCCTTAGGAGGTTT AATTCTTCCTTTTTTG
705	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGCTCTAAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCCT
706	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
707	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGGGGTTTC CCCACGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
708	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGACTCTAAACCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGACTACG
709	GGGTGTATGGCTCAGGGGTAGAGAATTGACTCTAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
710	AGTTGTAGCTGAGTGGTTAAGGCAACGAGCTCTAAATTCGTTGGTTTCTCTC TGTGCAGGTTTGAATCCTGCTAATTA
711	CAAGAAATTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTCTAAACCAGTTTCAGGAGGTT CGATTCCCTCCTTTTGG
712	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCACAGCG
713	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
714	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACTCTAAATCCAATGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
715	GTCACGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAAATCCAATGGGGTTTC CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTTCGTGACG
716	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCGTCG

[0100]

717	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTGAATCCCACCTTCGTCG
718	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGCTCTAACTAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCCT
719	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGTGCTCTG CACACGTGGGTTTGAATCCCACCTTCGTCG
720	GAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGTGCTCTGC ACGCGTGGGTTTGAATCCCACCTTCG
721	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCTAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAACCTGCTCGCTGCG
722	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
723	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
724	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTCTAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGTCGGCTACG
725	GAGAAGGTCACAGAGGTTATGGGATTGGCTTCAAACCAGTCTGTGGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
726	GAGAAGGTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTTCAAACCAGTCTGTGGGGGGTT CGATTCCCTCCTTTTCA
727	GAAAAAGTCATAGGGGTTATGAGGCTGGCTTCAAACCAGCCTTAGGAGGTTTC AATTCCTTCCTTTTGT
728	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGCTGCTTCAAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCCT
729	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
730	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGGGGTTTC CCCACGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
731	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGTGATGGACTTCAAACCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
732	GGGTGTATGGCTCAGGGGTAGAGAATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
733	AGTTGTAGCTGAGTGGTTAAGGCAACGAGCTTCAAATTCGTTGGTTTCTCTC TGTGCAGGTTTGAATCCTGCTAATTA

[0101]

734	CAAGAAATTCATAGAGGTTATGGGATTGGCTTCAAACCAGTTTCAGGAGGTT CGATTCCTTCCTTTTGG
735	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCACAGCG
736	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
737	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGTGTTGGACTTCAAATCCAATGGGGGTTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCACAGCG
738	GTCACGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAAATCCAATGGGGTTT CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTCTGTGACG
739	GACGAGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTGAATCCCACCTCGTCG
740	GACGAGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTGAATCCCACCTCGTCG
741	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGCTTCAACTAATGCCAGGGTCGAG GTTTCGATCCCCGTACGGGCCT
742	GACGAGTTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGTGCTCTG CACACGTGGGTTTGAATCCCACCTCGTCG
743	GAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGTGCTCTGC ACGCGTGGGTTTGAATCCCACCTCG
744	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTCAAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAACCTGCTCGCTGCG
745	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGGGGTTT CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
746	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGACTACG
747	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTCAAATCCATTGGGGTTT CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGTCGGCTACG
748	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAAGACTTTAAATCTCAGGGTTGTGG ATTCTGCCCCATGCTGGGTG
749	CTGCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCATGG GTTCTGCCCCATGTTGGG
750	CCAGCATGTCTCAGTCGGTATAGTGTGAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGGG TTCAAGCCCCACATTGGG

[0102]

751	GTCTAGCTAGATCAGTTGGTAGAGCATAAGACTTTAAATCTCAGGGTCATGG GTTTGAGCCCTACGTTGGGCG
752	GCCCAGCTAGCTCAGCCGGTAGAGCACAAAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTGAGCCCTGTGTTGAGCA
753	CCGAATAGCTTAGTTGATGAAGCGTGAGACTTTAAATCTCAGGGTAGTGGGT TCAAGCCCCACATTGGA
754	GCCTGGCTACCTCAGTTGGTAGAGCATGGGACTTTAAATCCCAGAGTCAGTG GGTTCAAGCCTCACATTGAGTG
755	GCCCCGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCTTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
756	GCCCCGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
757	GCCCCGGTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCGCACGTTGGGCG
758	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCATGG GTTTGAGCCCCACGTTTGGTG
759	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAGCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGG GCTCGAGCTCCATGTTGGGCG
760	GCCCCACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACTTTACATCCCAGGGTTGTGG GTTTCGAGCCCCACATTGGGCA
761	CCCCGGCTGGCTCAGTCAGTAGATCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCACGCCCCACACTGGGCG
762	GCGCTAGTCAGTAGAGCATGAGACTTTAAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGC CCCACATCGGGCG
763	GCCTGGTAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAAGCA
764	GCCAGGATAGTTTCAGGTGGTAGAGCATCAGACTTTAAACCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCTCTGTTTGGGCG
765	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAAG GTTTCATGTCCCTTTTGGGTG
766	ACCTGGGTAGCTTAGTTGGTAGAGCATGGGACTTTAAATTTGAGGGCCCAGG TTTCAAGTCCCTGTTTGGGTG
767	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCTATCAGACTTTAAGCCTGAGGATTCAG GGTTCAATCCCTTGCTGGGCG

[0103]

768	GATAGCTCAGTTGATAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGGGTTCA TGTCCCTGTT
769	GTTGGGGTAACTCAGTTGGTAGAGTAGCAGACTTTACATCTGAGGGTCCAGG GTTTAAAGTCCATGTCCAGGCA
770	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
771	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
772	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCGGG GTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
773	GCCTGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
774	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACTTTAAATCTGACGGTGCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
775	GCCCGGAGAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTCGTTCGGGCA
776	ACCTGGGTAGCTCAGTAGGTAGAACATCAGACTTTAAATCTGAGGGTCTAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
777	GCCTGGATAGCTCCTTCGGTAGAGCATCATCAGACTTTAAATGTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTTCTGTTCGGGCG
778	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAAGACTCTAAATCTCAGGGTTGTGG ATTCTGTGCCCCATGCTGGGTG
779	CTGCAGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCATGG GTTCTGTGCCCCATGTTGGG
780	CCAGCATGTCTCAGTCGGTATAGTGTGAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGGG TTCAAGCCCCACATTGGG
781	GTCTAGCTAGATCAGTTGGTAGAGCATAAGACTCTAAATCTCAGGGTCATGG GTTTGAGCCCTACGTTGGGCG
782	GCCCAGCTAGCTCAGCCGGTAGAGCACAAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTGAGCCCTGTGTTGAGCA
783	CCGAATAGCTTAGTTGATGAAGCGTGAGACTCTAAATCTCAGGGTAGTGGGT TCAAGCCCCACATTGGA
784	GCCTGGCTACCTCAGTTGGTAGAGCATGGGACTCTAAATCCCAGAGTCAGTG GGTTCAAGCCTCACATTGAGTG

[0104]

785	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCCTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
786	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
787	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCGCACGTTGGGCG
788	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCATGG GTTTGAGCCCCACGTTTGGTG
789	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGCAAAGCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGG GCTCGAGCTCCATGTTGGGCG
790	GCCCCACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACTCTACATCCCAGGGTTGTGG GTTTCGAGCCCCACATTGGGCA
791	CCCCGGCTGGCTCAGTCAGTAGATCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGG GTTACGCCCCACACTGGGCG
792	GCGCTAGTCAGTAGAGCATGAGACTCTAAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGC CCCACATCGGGCG
793	GCCTGGGTAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCA
794	GCCAGGATAGTTCAGGTGGTAGAGCATCAGACTCTAAACCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCTCTGTTTGGGCG
795	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAAG GTTTCATGTCCCTTTTGGGTG
796	ACCTGGGTAGCTTAGTTGGTAGAGCATTGGACTCTAAATTTGAGGGCCAGG TTTCAAGTCCCTGTTTGGGTG
797	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCTATCAGACTCTAAGCCTGAGGATTCAG GGTTCAATCCCTTGCTGGGGCG
798	GATAGCTCAGTTGATAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGGGTTCA TGTCCTCTGT
799	GTTGGGGTAAGTCAGTTGGTAGAGTAGCAGACTCTACATCTGAGGGTCCAGG GTTTAAGTCCATGTCCAGGCA
800	GCCTGGGTAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG
801	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG

[0105]

802	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCGGG GTTCAAGTCCCTGTTCTGGGCG
803	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTCCAGGCG
804	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACTCTAAATCTGACGGTGCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCTAGGCG
805	GCCCGGAGAGCTCAGTGGGTAGAGCATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTCGTTCTGGGCA
806	ACCTGGGTAGCTCAGTAGGTAGAACATCAGACTCTAAATCTGAGGGTCTAGG GTTCAAGTCCCTGTCCAGGCG
807	GCCTGGATAGCTCCTTCGGTAGAGCATCATCAGACTCTAAATGTGAGGGTCC AGGGTTCAAGTTCCTGTTTGGGCG
808	GGCAGAAATGGTGCAGCGGTTTCAGCACCCAGGCTCTTCAGCCAGCTGTTGCCT GGGCTCAAATCCCAGCTCTGCCA
809	GGCTGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTTCAGAATCCTATACTCAGGG GAAGGAGAACTGGGGGTTTCTCAGTGGGTCAAAGGACTTGTAGTGGTAAATC AAAAGCAACTCTATAAGCTATGTAACAAACTTTAAAGTCATATGTAGCTGGG TTCAAATCCTGTTTCTGCCA
810	GGCTGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTTCAGCTTTAAAGTCATATGT AGCTGGGTTCAAATCCTGTTTCTGCCA
811	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
812	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
813	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
814	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAAAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
815	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCAG TTCAAATCTGGGTGCCCCCT
816	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAAGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
817	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTTCAGATCAAGAGGTCTCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT

[0106]

818	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACTTCAGATCAAGAAGTCCTTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
819	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCC
820	GGGGGTATAGTTTACAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
821	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAAATCAAGAGGTCCCTGA TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
822	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCAG TTCAAATCTGGGTGCCCCCT
823	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCTGGGTGCCCCCT
824	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCAG TTCAAATCTGGGTGCCCCA
825	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGTTACTCCCT
826	GGGGGTAGGGCTCAGGGATAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCGAATCTAGGTGCCCCCT
827	GGTATATCTCAGGGGCGAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGGTT GAAATCCGGGTGCT
828	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCACTTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
829	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
830	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCG GTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
831	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
832	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
833	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTTCAGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
834	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA

[0107]

835	GACCTCGTGGCACAATGGTAGCACGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
836	GAAGCGGTGGCTCAATGGTAGAGCTTTCGACTTCAATTAAATCTTGAAAATT CCACGGAATAAGATTGCAATCGAAGGGTTGCAGGTTCAATTCCTGTCCGTTT CA
837	GAAGCGGTGGCTCAATGGTAGAGCTTTCGACTTCAAATCGAAGGGTTGCAGG TTCAATTCCTGTCCGTTTCA
838	GGCCTCATGGTGCAACAGTAGTGTGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGTATG TTCAAATCACATAGGGGTCA
839	GACCTCGTGGTGAAATGGTAGCATGTTTGACTTCAAATCAGGAGGTTGTGTG TTCAAGTCACATCAGGGTCA
840	GACCTTGTGGCGCAATGGTAGCATGTTTGACTTCAAATCAGGAGGTTGTGTG TTCAAGTCACATCAGGGTCA
841	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGCCGGGGTCA
842	GACCTTGTGGCTCAATGGTAGCGCATCTGACTTCAGATCAGGAGGTTGCACG TTCAAATCATGCCGGGGTCA
843	GACCTTGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
844	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTA TTCAAATCACGTCGGGGTCA
845	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGCTCTGACTTCACATTAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
846	GACCTCATGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACATCGGGGTCA
847	GACCTCGTGGTGCAACGGTAGCGGTATGATTTAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
848	GACCTCGTAGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
849	AGGGGTATAGCTCAATTGGCAGAGCGTCGGTCTTCAAACCGAAGGTTGTAG GTTCGATTCCTACTGCCCCTGCCA
850	GACCTCATGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA

[0108]

851	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTAACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
852	ACGGGAGTAGCTCAGTTGGTAGAGCACCGGTCTTCAAACCGGGTGTCGGGA GTTCGAGCCTCTCTCCCGTG
853	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCATG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
854	GACTCCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCCGACTTCAGATCGGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
855	GACTCCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
856	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
857	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCACGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
858	CGGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCACGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGT GTTCAAATCACGTCGGGGTCA
859	GGCCTCGTCGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
860	GGCCTCGTCGCGCAACGGTAGCGCTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
861	GGCCTCGTCGCGCAACGGTAGCACGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
862	GGCCTCGTCGCGCAACGGTAGCACGTCTGACTTCAGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA

[0109]

[0110]

특정 실시양태에서, tRNA는 표 8-10 중 어느 하나에 표시된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 표 8-10 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다.

[0111]

특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 6의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 7의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 8의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 9의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 11의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 16의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 17의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 18의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 19의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 20의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 21의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 22의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 35의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 36의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 37의 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어

진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 38의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 39의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 40의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 44의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 45의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 178의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 179의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 180의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 181의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 182의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 186의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, tRNA는 서열식별번호: 187의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다.

[0112] 특정 실시양태에서, tRNA는 참조 tRNA 서열 (예를 들어, 본원에 개시된 tRNA) 대비 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, 뉴클레오타이드 치환, 결실 또는 삽입)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, tRNA는 단일 돌연변이, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 15개 초과 돌연변이의 조합을 포함하거나, 그것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그것으로 이루어질 수 있다. tRNA는 1-15, 1-10, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-15, 2-10, 2-7, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-15, 3-10, 3-7, 3-6, 3-5 또는 3-4개의 돌연변이를 포함하거나, 그것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그것으로 이루어질 수 있을 것으로 고려된다.

[0113] 서열 동일성은 관련 기술분야의 기술에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공공 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 결정될 수 있다. 프로그램 blastp, blastn, blastx, tblastn 및 tblastx (Karlin et al., (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 87:2264-2268; Altschul (1993) J. MOL. EVOL. 36, 290-300; Altschul et al., (1997) NUCLEIC ACIDS RES. 25:3389-3402)에 의해 사용되는 알고리즘을 사용하는 BLAST (기본적 국소 정렬 탐색 도구) 분석은 서열 유사성 탐색용으로 설계된다. 서열 데이터베이스를 탐색하는 데에 있어서의 기본적 문제에 대한 논의는 문헌 [Altschul et al. (1994) NATURE GENETICS 6:119-129]을 참조한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데에 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터들을 결정할 수 있다. 도수분포도, 작도, 정렬, 익스펙트(expect) (즉 데이터베이스 서열에 대한 일치률 기록하기 위한 통계적 유의성 임계치), 컷오프, 행렬 및 필터를 위한 탐색 파라미터들은 디폴트 환경에 존재한다. blastp, blastx, tblastn 및 tblastx에 의해 사용되는 디폴트 점수화 행렬은 BLOSUM62 행렬 (Henikoff et al., (1992) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 89:10915-10919)이다. 4종의 blastn 파라미터들은 하기와 같이 조정될 수 있다: Q=10 (갭 생성 벌점); R=10 (갭 연장 벌점); wink=1 (질문에 따라 모든 wink.sup.th 위치에서 단어 히트(hit)를 생성시킴); 및 gapw=16 (갭이 있는 정렬이 생성되는 범위 폭을 설정함). 등가의 Blastp 파라미터 설정은 Q=9; R=2; wink=1; 및 gapw=32일 수 있다. 탐색은 NCBI (국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)) BLAST 고급 옵션 파라미터를 사용하여 수행될 수도 있다 (예를 들어 하기임: -G, 갭을 개방하는 비용 [정수]: 디폴트 = 뉴클레오타이드의 경우 5/ 단백질의 경우 11; -E, 갭을 연장하는 비용 [정수]: 디폴트 = 뉴클레오타이드의 경우 2/ 단백질의 경우 1; -q, 뉴클레오타이드 불일치의 벌점 [정수]: 디폴트 = -3; -r, 뉴클레오타이드 일치의 보상 [정수]: 디폴트 = 1; -e, 익스펙트 값 [실수]: 디폴트 = 10; -W, 단어크기 [정수]: 디폴트 = 뉴클레오타이드의 경우 11/ megablast의 경우 28/ 단백질의 경우 3; -y, 비트(bit)로 나타낸 blast 연장의 쇠퇴(Dropoff) (X): 디폴트 = blastn의 경우 20/ 기타 7; 갭이 있는 정렬의 -X, X 쇠퇴 값 (비트로 나타냄): 디폴트 = 모든 프로그램에서 15, blastn에는 적용가능하지 않음; 및 -Z, 갭이 있는 정렬의 최종 X 쇠퇴 값 (비트로 나타냄): blastn의 경우 50, 기타 25). 쌍형식 단백질 정렬용의 ClustalW도 사용될 수 있다 (디폴트 파라미터에는 예를 들어 Blosum62 행렬 및 갭 개방 벌점 = 10 및 갭 연장 벌점 = 0.1이 포함될 수 있음). GCG 패키지 버전 10.0에서 이용가능한 서열들 사이의 Bestfit 비교는 DNA 파라미터 GAP=50 (갭 생성 벌점) 및 LEN=3 (갭 연장 벌점)을 사용하고, 단백질 비교에서의 등가 설정은 GAP=8 및 LEN=2이다.

- [0114] tRNA는 하나 이상의 변형을 포함할 수 있는 것으로 고려된다. 예시적인 변형된 tRNA에는 하기가 포함된다: 아실화된 tRNA; 알킬화된 tRNA; 아데닌, 시토신, 구아닌 또는 우라실 이외의 하나 이상의 염기를 함유하는 tRNA; 특정 리간드 또는 항원성, 형광성, 친화성, 반응성, 스펙트럼 또는 기타 프로브 모이어티의 부착에 의해 공유결합으로 변형된 tRNA; 메틸화되거나 달리 변형된 하나 이상의 리보스 모이어티를 함유하는 tRNA; 시약, 특정 리간드에 대한 담체로서 또는 항원성, 형광성, 반응성, 친화성, 스펙트럼 또는 기타 프로브로서 기능하는 비천연 아미노산을 포함하여 20종의 천연 아미노산 이외의 아미노산으로 아미노아실화된 aa-tRNA; 또는 이들 조성물의 임의의 조합. 예시적인 변형된 tRNA 분자는 문헌 [Sol1 et al. (1995) "tRNA: Structure, Biosynthesis, and Function," ASM Press]; [El Yacoubi et al. (2012) ANNU. REV. GENET. 46:69-95]; [Grosjean et al. (1998) "Modification and Editing of RNA." ASM Press]; [Hendrickson et al. (2004) ANNU. REV. BIOCHEM. 73:147-176, 2004]; [Ibba et al. (2000) ANNU. REV. BIOCHEM. 69:617-650]; [Johnson et al. (1995) COLD SPRING HARBOR SYMP. QUANT. BIOL. 60:71-82]; [Johnson et al. (1982) J. MOL. BIOL. 156:113-140]; [Crowley et al. (1994) CELL 78:61-71]; [Beier et al. (2001) NUCLEIC ACIDS RES. 29:4767-4782]; [Torres et al. (2014) TRENDS MOL. MED. 20:306-314]; [Bjork et al. (1987) ANNU. REV. BIOCHEM. 56:263-287]; [Schaffrath et al. (2017) RNA BIOL. 14(9):1209-1222]; 및 [Johansson et al. (2008) MOL. CELL. BIOL. 28(10):3301-12]에 기재되어 있다.
- [0115] 특정 실시양태에서, tRNA는 자연 발생 뉴클레오타이드 변형을 포함한다. 자연 발생 tRNA는 예를 들어 문헌 [Machnicka et al. (2014) RNA BIOLOGY 11(12): 1619-1629]에 기재된 광범위한 다양한 전사후 변형된 뉴클레오타이드를 함유하고, 도 2b에 나타난 바와 같은 잔기 중 하나 이상을 포함한다. 특정 실시양태에서, tRNA는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 잔기 중 하나 이상을 포함한다: 위치 0에서 2'-O-메틸구아노신 또는 G; 위치 1에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 4에서 2'-O-메틸아데노신, A, 2'-O-메틸우리딘, U, 2'-O-메틸시티딘, C, 2'-O-메틸구아노신, 또는 G; 위치 6에서 N2-메틸구아노신 또는 G; 위치 7에서 N2-메틸구아노신 또는 G; 위치 9에서 1-메틸아데노신, A, 1-메틸구아노신, G, 또는 변형된 G; 위치 10에서 N2-메틸구아노신 또는 G; 위치 12에서 N4-아세틸시티딘 또는 C; 위치 13에서 슈도우리딘, U, 2'-O-메틸시티딘, 또는 C; 위치 14에서 1-메틸아데노신, A, 또는 변형된 A; 위치 16에서 디히드로우리딘 (D) 또는 U; 위치 17에서 D 또는 U; 위치 18에서 2'-O-메틸구아노신 또는 G; 위치 20에서 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘, D, 또는 U; 위치 20a에서 3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘, D, 슈도우리딘, U, 또는 변형된 U; 위치 20b에서 D, 슈도우리딘, 또는 U; 위치 25에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 26에서 슈도우리딘, U, N2,N2-디메틸구아노신, N2-메틸구아노신, G, 또는 변형된 G; 위치 27에서 슈도우리딘, U, N2,N2-디메틸구아노신, 또는 G; 위치 28에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 30에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 31에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 32에서 2'-O-메틸슈도우리딘, 2'-O-메틸우리딘, 슈도우리딘, U, 2'-O-메틸시티딘, 3-메틸시티딘, C, 또는 변형된 C; 위치 34에서 이노신, A, 2-티오우리딘, 2'-O-메틸우리딘, 5-(카르복시히드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르, 5-카르바모일메틸우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸-2'-O-메틸우리딘, 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘, 5-메톡시카르보닐메틸우리딘, 슈도우리딘, U, 변형된 U, 2'-O-메틸시티딘, 5-포르밀-2'-O-메틸시티딘, 5-메틸시티딘, C, 변형된 C, 케오신, 만노실-케오신, 갈락토실-케오신, 2'-O-메틸구아노신, 또는 G; 위치 35에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 36에서 슈도우리딘, U, 또는 변형된 U; 위치 37에서 1-메틸이노신, 2-메틸티오-N6-트레오닐카르바모일아데노신, N6-이소펜테닐아데노신, N6-메틸-N6-트레오닐카르바모일아데노신, N6-트레오닐카르바모일아데노신, A, 변형된 A, 1-메틸구아노신, 피옥시위부토신, 위부토신, G, 또는 변형된 G; 위치 38에서 슈도우리딘, U, 5-메틸시티딘, C, 또는 변형된 C; 위치 39에서 1-메틸슈도우리딘, 2'-O-메틸슈도우리딘, 2'-O-메틸우리딘, 슈도우리딘, U, 2'-O-메틸구아노신, 또는 G; 위치 40에서 슈도우리딘, U, 5-메틸시티딘, 또는 C; 위치 44에서 2'-O-메틸우리딘, U, 또는 변형된 U; 위치 e11에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 e12에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 e14에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 e2에서 3-메틸시티딘 또는 C; 위치 46에서 7-메틸구아노신 또는 G; 위치 47에서 D, U, 또는 변형된 U; 위치 48에서 D, U, 5-메틸시티딘, C, 또는 변형된 C; 위치 49에서 A, 변형된 A, 5-메틸시티딘, C, 또는 변형된 C; 위치 50에서 슈도우리딘, U, 5-메틸시티딘, 또는 C; 위치 54에서 5,2'-O-디메틸우리딘, 5-메틸우리딘, 슈도우리딘, 또는 U; 위치 55에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 58에서 1-메틸아데노신, A, 또는 변형된 A; 위치 64에서 2'-O-리보실아데노신 (포스페이트), A, 2'-O-리보실구아노신 (포스페이트), G, 또는 변형된 G; 위치 65에서 슈도우리딘 또는 U; 위치 67에서 슈도우리딘, U, N2-메틸구아노신, 또는 G; 위치 68에서 슈도우리딘 또는 U; 및, 위치 72에서 슈도우리딘, U, 5-메틸시티딘, 또는 C. A, C, G 및 U는 각각 비변형된 아데닌, 시토신, 구아닌 및 우라실을 지칭한다. 잔기의 넘버링은 문헌 [Steinberg et al., (1993) NUCLEIC ACIDS RES. 21:3011-15]에 기재된 tRNA 넘버링 시스템에 기초한다.
- [0116] 특정 실시양태에서, tRNA는 5-메틸 우리딘, 5-카르바모일메틸우리딘, 5-카르바모일-메틸-2-O-메틸우리딘, 5-메

특시-카르보닐메틸우리딘, 5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘, 슈도우리딘, 디히드로우리딘, 1-메틸아데노신 및 이노신으로부터 선택된 하나 이상의 뉴클레오티드 변형을 포함한다.

[0117] II. tRNA의 제조 방법

[0118] 본 발명의 실시예에 유용한 tRNA 분자 (예를 들어, 서프레스 tRNA)는 합성 화학적 방법에 의한 세포의 생산, 재조합 DNA 방법에 의한 세포내 생산, 또는 천연 공급원으로부터의 정제를 포함하는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 생산될 수 있는 것으로 고려된다.

[0119] 예를 들어, tRNA를 코딩하는 DNA 분자는 화학적으로 또는 재조합 DNA 방법론에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, tRNA의 서열은 적절한 합성 핵산 프라이머를 사용하여 통상적인 혼성화 기술 또는 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 기술에 의해 라이브러리로부터 합성되거나 클로닝될 수 있다. tRNA를 코딩하는 생성되는 DNA 분자는 예를 들어 발현 제어 서열을 포함하는 다른 적절한 뉴클레오티드 서열에 라이게이션되어, tRNA를 코딩하는 통상적인 유전자 발현 구축물 (즉, 발현 벡터)을 생산할 수 있다. 정해진 유전자 구축물의 생산은 관련 기술분야의 일상적인 기술에 속한다. 원하는 tRNA를 코딩하는 핵산은 발현 벡터, 예컨대 하기 섹션에 기재된 발현 벡터에 혼입 (라이게이션)될 수 있으며, 그것은 통상적인 형질감염 또는 형질전환 기술을 통해 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 예시적인 숙주 세포는 이. 콜라이 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 인간 배아 신장 293 (HEK 293) 세포, HeLa 세포, 햄스터 새끼 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (예를 들어, Hep G2) 및 골수종 세포이다. 형질전환된 숙주 세포는 숙주 세포가 tRNA를 코딩하는 유전자를 발현하는 것을 허용하는 조건 하에서 성장될 수 있다. 특정 발현 및 정제 조건은 사용되는 발현 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0120] 대안적으로, tRNA는 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 천연 공급원으로부터 화학적으로 합성되거나 정제될 수 있다. tRNA가 세포 내에 도입되거나 대상체에게 투여되기 전에 아미노아실화되는 경우, tRNA는 화학적 또는 효소적 아미노아실화를 포함하는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 원하는 아미노산으로 아미노아실화될 수 있다.

[0121] III. 발현 벡터

[0122] 관심 tRNA는 관심 tRNA를 코딩하는 유전자를 적절한 발현 벡터에 혼입함으로써 관심 세포에서 발현될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스-작용 요소들을 포함하며; 발현을 위한 다른 요소들은 숙주 세포에 의해, 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 관련 기술분야에 공지된 모든 것들, 예컨대 관심 재조합 폴리뉴클레오티드를 혼입하는 코스미드, 플라스미드 (예를 들어, 노출된 것 또는 리포솜에 함유된 것), 레트로트랜스포존 (예를 들어, 피기백 (piggyback), 슬리핑 뷰티(sleeping beauty)) 및 바이러스 (예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-연관 바이러스)를 포함한다.

[0123] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 바이러스 벡터이다. 용어 "바이러스"는 본원에서 단백질-합성 또는 에너지-생성 메커니즘을 가지고 있지 않은 절대 세포내 기생체를 지칭하는 데에 사용된다. 예시적인 바이러스 벡터에는 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터), 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 헤르페스바이러스 벡터, 엡스타인-바르 바이러스 (EBV) 벡터, 폴리오마바이러스 벡터 (예를 들어, 시미안 공포형성 바이러스 40 (SV40) 벡터), 폭스바이러스 벡터 및 의사형 바이러스 벡터가 포함된다.

[0124] 바이러스는 RNA 바이러스 (RNA로 구성된 계놈을 가짐) 또는 DNA 바이러스 (DNA로 구성된 계놈을 가짐)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 DNA 바이러스 벡터이다. 예시적인 DNA 바이러스에는 파르보바이러스 (예를 들어, 아데노-연관 바이러스), 아데노바이러스, 아스파르바이러스, 헤르페스바이러스 (예를 들어, 헤르페스 심플렉스 바이러스 1 및 2 (HSV-1 및 HSV-2), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 사이토메갈로바이러스 (CMV)), 파필로마바이러스 (예를 들어, HPV), 폴리오마바이러스 (예를 들어, 시미안 공포형성 바이러스 40 (SV40)) 및 폭스바이러스 (예를 들어, 백시니아 바이러스, 우두 바이러스, 천연두 바이러스, 계두 바이러스, 양두 바이러스, 믹소마 바이러스)가 포함된다. 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 RNA 바이러스 벡터이다. 예시적인 RNA 바이러스에는 부니아바이러스 (예를 들어, 한타바이러스), 코로나바이러스, 플라비바이러스 (예를 들어, 황열 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 뎅기 바이러스), 간염 바이러스 (예를 들어, A형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, E형 간염 바이러스), 인플루엔자 바이러스 (예를 들어, 인플루엔자 바이러스 유형 A, 인플루엔자 바이러스 유형 B, 인플루엔자 바이러스 유형 C), 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 노로바이러스 (예를 들어,

어, 노르워크 바이러스), 폴리오바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 레트로바이러스 (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스-1 (HIV-1)) 및 토로바이러스가 포함된다.

[0125] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된 조절 서열 또는 프로모터를 포함한다. 용어 "작동가능하게 연결된"은 기능적인 관계에서의 폴리뉴클레오타이드 요소들의 연결을 지칭한다. 핵산 서열은 그것이 또 다른 핵산 서열과 기능적인 관계로 배치되는 경우 "작동가능하게 연결"된다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서는 그것이 유전자의 전사에 영향을 주는 경우 유전자에 작동가능하게 연결된다. 작동가능하게 연결된 뉴클레오타이드 서열들은 전형적으로 연속된다. 그러나, 인핸서가 일반적으로 수 킬로베이스까지 프로모터로부터 분리되는 경우에 기능하며 인트론 서열이 가변적인 길이를 가질 수 있는 것처럼, 일부 폴리뉴클레오타이드 요소들은 작동가능하게 연결되나 바로 플랭킹되지는 않을 수 있으며, 심지어는 상이한 대립유전자 또는 염색체에서 트랜스로 기능할 수도 있다.

[0126] tRNA 유전자는 바람직하게는 다양한 세포 유형에서 활성인 강한 프로모터를 갖는다. 진핵생물 tRNA 유전자에 대한 프로모터는 전형적으로 tRNA 분자 자체를 코딩하는 구조적 서열 내에 존재한다. 5' 상류 영역 내에서 전사 활성을 조절하는 요소가 있지만, 활성 전사 단위의 길이는 500개 염기쌍보다 상당히 작을 수 있다.

[0127] 사용될 수 있는 추가 예시적인 프로모터에는 레트로바이러스 LTR, SV40 프로모터, 인간 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, U6 프로모터, 또는 임의의 다른 프로모터 (예를 들어, 비제한적으로 히스톤, pol III 및 β -액틴 프로모터를 포함한 진핵 세포 프로모터와 같은 세포 프로모터)가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 사용될 수 있는 다른 바이러스 프로모터에는 아데노바이러스 프로모터, TK 프로모터 및 B19 파르보바이러스 프로모터가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 프로모터의 선택은 본원에 함유되어 있는 교시로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0128] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 2 또는 표 3에 표시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 tRNA를 코딩하는 tRNA 코딩 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 2 또는 표 3에 표시된 뉴클레오타이드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진 tRNA를 코딩하는 tRNA 코딩 서열을 포함한다.

[0129] 특정 실시양태에서, tRNA 코딩 서열 이외에, 발현 벡터는 야생형 tRNA 유전자를 플랭킹하는 게놈 DNA 서열 (즉, 야생형 tRNA 유전자와 동일한 게놈으로부터의 DNA 서열로서, 게놈의 야생형 tRNA 유전자에 대해 5' 또는 3'에 있고, 예를 들어 게놈의 야생형 tRNA 유전자에 대해 5' 또는 3' 바로 옆에 있음)에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, tRNA 코딩 서열 이외에, 발현 벡터는 외인성 프로모터에 상응하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0130] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 4에 표시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 표 4에 표시된 뉴클레오타이드 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된다. 특정 실시양태에서, 발현 벡터에서, 표 4에 기재된 뉴클레오타이드 서열은 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5' 또는 3'에 있다 (예를 들어, 5' 바로 옆에 또는 3' 바로 옆에). 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 서열식별번호: 869-888로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열식별번호: 869-888로부터 선택된 서열과 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0131] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 본원의 실시예 8 또는 실시예 9에 기재된 발현 벡터이다.

[0132] <표 4>

SEQ ID NO	위치 (tRNA 대비)	뉴클레오티드 서열
26	5'	CTACCCAGAGGCAGGCGGGAGACTCCCCGAGCGTCCAATAAGAGC GCCGCCAATGGAGCCGCCCGCCGCGGGGTGCAGAGGGACTTCCG GGTGAGGTCTCCGCTACTTCCCTCCCCACGGAAAAGATAGACCAG TCTGACGCGAGCCTGAAGGCGGCTACACGCTTTAAGCTAAGTAAAG GCACCTTCTCGCTGGC
27	3'	ACTTGATGTTGTTTTATCTGTCAGTTTGTTAATCCCAAGATTCC CTTTGGAAATAAAGCGAAATTGACCGTAGTGGTTATGACCAACTTC TAGTCTAACTTAATTCTTGGAAGTCAAGGATCTGAGCAAACAAC GTCAGGGTGACACATTGCTTAAACGGTGACAGCGGTCGAGAGCCTT GTCCCGGATGGAGAGT
32	3'	ACTTGATGTTGTTTTATCTGTCAGTTTGTTAATCCCAAGATTCC CTTTGGAAATAAAGCGAAATTGACCGTAGTGGTTATGACCAACTTC TAGTCTAACTT
33	5'	GAGGGCCTATTTCCCATGATTCCTTCATATTTGCATATACGATACA AGGCTGTTAGAGAGATAATTAGAATTAATTTGACTGTAAACACAAA GATATTAGTACAAAATACGTGACGTAGAAAGTAATAATTCTTGGG TAGTTTGCAGTTTTAAAATTATGTTTTAAAATGGACTATCATATGC TTACCGTAACTTGAAAGTATTTGATTTCTTGGCTTTATATATCTT GTGGAAAGGACGGGCGGAGGAAGGCACCTTCTCGCTGGC
34	3'	ACTTGATGTTGTTTTATCTGTCAGTTTGTTAATCCCAAGATTCC

[0133]

173	5'	GATCACCGGAAGAGGTGACAGACACCTCGGGGCCCATGAACGTTTG GAATTTCGTAAGGACATGAGAATCTCGGTGGTTCCGTGTCTGCCCGC CATCGCGGCCACCGGCCACGGGCCAAGCCAAGTGTAGCGAAGCTT AGAAAAGGTTGCCCCACGTCTATGTGGCTTGAGAAGGCTGCCGGGCG CCTTAAGCCGCCAGCA
174	3'	CACTGAACCTTTTTTTGGCCTTAGAATCCCTGTTTTGGGGCCTGCA GGAAGTAGCAACCAACCCGAGCCTCCGCAGGGAATGCACTGACCTG TAGAATGGACGTTTACGCTTCCCTCCCTGTGTCTCAACACGATTACA TTTCAGGAACAGCCTGGGCTGGGAGGCACTGCGCACGCGCGCCGAG TCGGGGCGAAAAATAA
869	5'	CCAAAACATCTTTTACTGTAGTATCTACTTACCATACTACCCAAGA ATGGCACACTGCTCACATCTTCAAAAGCTTAAACCAAGAGCACTAC ACAGGTGC
870	5'	TGTGTGTCGGGGCCGGTACCCTGCTTCCGGTTCCCGCACGCATTCC CGGATTGCAGTGCGGACCCCTTCTGTGAAGCGCGGATAAAGCGCGG TTTTGGAA
871	5'	TCATGTCATATAAGTAGAACCATAACAATATATATATAAAATCCAGG TTAATAGCCAATCTTACAACATTTCTCATATTTTTTGCAGTTGCTA AGCCATGG
872	5'	ACATTACAATACATATCAACATATCACCATAATTAAATTGCAAGTC TTCGTCAAAGCAAGCCTTAAAGGAGTATCCCAAAAACACATTTTC CCCAGAAG
873	5'	AGACCTTTAGAGCGTGGTTAAACCCATATGTTGGGATTTATGCTGC TTTTATGGTAGCAATACCCTATATTAAGATTTGAAGTAGACCCGGA AAGTTAGT
874	5'	GTTCATGAAAGAATAAATAAATGTTTAAAAAAAAAAAAAACTGAGG TAAATTTCTATATCTTTTCAAAAAGCAGTTTAAAGACGAACGTTT TTCGAGGT
875	5'	GCTGGGTCTCGGTGACACTGACGACGGGAGGCGCGGTCGGAAGAGC GCGGGGCCGTGCGCTCTGGCTTAACATAGCAGATGCGCTGAGACTC CAACAGGT
876	5'	CAGTGGCGGCGAAAACCTCTGCGTTCTGGAGGGAGGGTGCGGGCA GGAGGAGGTAGAGGATGCCTTGTAAGCGGAGCAAAAACAAGGTTCA ACGTCTGC

[0134]

877	5'	CAAATCACTTGCCTCTCGGCGCGAGACCGGATGCGCGGGGGCGGG AGCGTGATGATGGCATCGCGTAAGGAGAGGGTGTGAGAAGCCGGAT CCTGTGGT
878	5'	CCCTGTGTCCGAAGAGGTCTGCGTTGCGACTTACGTGGTAGTGCTT GGAAGGTGCGGAGTAGATGAGAGATAAGTGAATGTGGACAAACCTG TCACGTAG
879	5'	GAGCGGAGCTCAGAGGGTGCGCGCTCCGCCCTTTCGCGGGCCTGGC ATGAGCGCAGTGGTTGTTACACTAAAGTGTCTCCGCCTGTCAATA TTCTCGTG
880	5'	GTGTCACTGGTTTCAAATCAACCTCAATTTTTTTGGAGACGTGAGT GCTGAGCATTTTTTCTTCAGTGAAGTGACTTGGCAGCCAAATCGC CAACGCCC
881	5'	TCCTGGCATGTCCCGCCCAAGTCCCTTAGCCCCGCTCCCCAACCT GCCCCATTCCCACCTCTAGTACCCGTAAGCTACAAGACGCCGCCGTT CGTCGGGT
882	5'	TGCTCAGTCGTCTGCGGGCGGGCCCTGAGGTTGCAAGGGACGGA GGAAGTTTCGTGCGTGCGCCCTTCCTATAGCGCCAGTAGAACTGA CAGTACCT
883	5'	TCCTCGGATTACGCATGCTCAGTGCAATCTTCGGTTGCCTGGACTA GCGCTCCGGTTTTTCTGTGCTGAACCTCAGGGGACGCCGACACACG TACACGTC
884	5'	GATAATTTCTGAAAGAAAAGATCAATTCGATGTTACCAAATCTGG GATATCCAGAAAAATTTTCTTCTCTCCTAGGAGAAAACTATCAA ATGTCAGG
885	5'	TCTCTCACGGCAAACCTGTTGCAGACTGTAGAGACGCTATGCCAAGA ATCTTTTACTTAAAGCAGGAATAGATTCAATAGGCAACTTCACTG CACATGTA
886	5'	CAACCTCCCTTCTCAAGGAGCAGGTGGATTGGTCCCGAGCTAGCT GGTGGGCGGAGGTGACGTTTTTATAAGTTGCTCAAGAGACGGTAAC AACCGACG
887	5'	GTGGAACCTCCACTGAATTACTCTTTTCGCATGTAAGATCACTGAA CCGTGATAATCATTGATCCTATTTGTAGAACTGTATGAAACAGTTC CCTAAGGA

[0135]

888	5'	TCGCTCAACAGGCGGCCAGGGTGCGAGCAGTGAAGCTGCGGCACGC CGGAGCGTTTAATGGCCATCAAATTGGCCTCTCTAGGAGGTAGCTG CAGCCGGA
895	5'	AAAGGCACCTTCTCGCTGGC
896	3'	ACTTGTATGTTGTTTTT
897	5'	TCTCGCTGGC
900	5'	AGCGCTCCGTTTTTCTGTGCTGAACCTCAGGGGACGCCGACACAC GTACACGTC

[0136]

[0137]

아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터

[0138]

특정 실시양태에서, 발현 벡터는 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터이다. AAV는 데헨도파르보바이러스 속 및 파르보바이러스 과의 소형 비외피보유 정이십면체 바이러스이다. AAV는 대략 4.7 kb의 단일-가닥 선형 DNA 게놈을 갖는다. AAV는 여러 조직 유형의 분열 및 정지 세포 모두를 감염시킬 수 있으며, 상이한 AAV 혈청형은 상이한 조직 향성을 나타낸다.

[0139]

AAV는 혈청형 AAV-1 내지 AAV-12, 뿐만 아니라 비인간 영장류로부터의 100종 초과 혈청형을 포함한 수많은 혈

정확적으로 구별가능한 유형들을 포함한다 (예를 들어 문헌 [Srivastava (2008) J. CELL BIOCHEM., 105(1): 17-24] 및 [Gao et al. (2004) J. VIROL., 78(12), 6381-6388] 참조). 본 발명에서 사용되는 AAV 벡터의 혈청형은 전달 효율, 조직 향성 및 면역원성에 기초하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, AAV-1, AAV-2, AAV-4, AAV-5, AAV-8 및 AAV-9는 중추 신경계로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-1, AAV-8 및 AAV-9는 심장으로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-2는 신장으로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-7, AAV-8 및 AAV-9는 간으로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-4, AAV-5, AAV-6, AAV-9는 폐로의 전달에 사용될 수 있고, AAV-8은 췌장으로의 전달에 사용될 수 있고, AAV-2, AAV-5 및 AAV-8은 광수용체 세포로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-1, AAV-2, AAV-4, AAV-5 및 AAV-8은 망막 색소 상피로의 전달에 사용될 수 있고; AAV-1, AAV-6, AAV-7, AAV-8 및 AAV-9는 골격근으로의 전달에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, AAV 캡시드 단백질은 미국 특허 번호 7,198,951에 개시된 바와 같은 서열, 예컨대 비제한적으로 AAV-9 (미국 특허 번호 7,198,951의 서열식별번호: 1-3), AAV-2 (미국 특허 번호 7,198,951의 서열식별번호: 4), AAV-1 (미국 특허 번호 7,198,951의 서열식별번호: 5), AAV-3 (미국 특허 번호 7,198,951의 서열식별번호: 6) 및 AAV-8 (미국 특허 번호 7,198,951의 서열식별번호: 7)을 포함한다. 붉은털원숭이(rhesus monkey)로부터 식별된 AAV 혈청형, 예를 들어 rh.8, rh.10, rh.39, rh.43 및 rh.74가 또한 본 발명에서 고려된다. 자연 AAV 혈청형들 이외에, 전달 효율, 조직 향성 및 면역원성을 개선하기 위한 변형 AAV 캡시드가 개발되었다. 예시적인 자연 및 변형 AAV 캡시드들이 미국 특허 번호 7,906,111, 9,493,788 및 7,198,951, 및 PCT 공개 번호 WO2017189964A2에 개시되어 있다.

[0140] 야생형 AAV 게놈은 AAV 복제, 게놈 캡시드화 및 통합을 유도하는 신호 서열을 함유하는 2개의 145 뉴클레오타이드 역전 말단 반복부 (ITR)를 함유한다. ITR 이외에, 3종의 AAV 프로모터, p5, p19 및 p40이 rep 및 cap 유전자를 코딩하는 2개 오픈 리딩 프레임의 발현을 구동한다. 단일 AAV 인트론의 차별적인 스플라이싱과 커핑된 2종의 rep 프로모터는 rep 유전자로부터의 4종 rep 단백질 (Rep 78, Rep 68, Rep 52 및 Rep 40)의 생성을 초래한다. Rep 단백질은 게놈 복제를 담당한다. Cap 유전자는 p40 프로모터로부터 발현되고, cap 유전자의 스플라이스 변이체인 3종의 캡시드 단백질 (VP1, VP2 및 VP3)을 코딩한다. 이들 단백질은 AAV 입자의 캡시드를 형성한다.

[0141] 복제, 캡시드화 및 통합을 위한 시스-작용 신호는 ITR 내에 함유되어 있기 때문에, 4.3 kb 내부 게놈의 일부 또는 전부가 외래 DNA, 예를 들어 관심 외인성 유전자에 대한 발현 카세트에 대체될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, AAV 벡터는 5' ITR 및 3' ITR에 의해 플랭킹된 외인성 유전자에 대한 발현 카세트를 포함하는 게놈을 포함한다. ITR은 캡시드 또는 그의 유도체와 동일한 혈청형으로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, ITR은 캡시드와 상이한 혈청형의 것이며, 이에 의해 의사형의 AAV를 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, ITR은 AAV-2로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, ITR은 AAV-5로부터 유래된다. ITR 중 적어도 하나는 말단 해상 부위를 돌연변이시키거나 결실하도록 변형되어, 이에 의해 자가-상보적 AAV 벡터의 생성을 허용할 수 있다.

[0142] rep 및 cap 단백질은 예를 들어 플라스미드 상에 트랜스로 제공되어 AAV 벡터를 생성할 수 있다. AAV 복제 허용성인 숙주 세포주는 rep 및 cap 유전자, ITR-플랭킹 발현 카세트, 및 헬퍼 바이러스에 의해 제공되는 헬퍼 기능, 예를 들어 아데노바이러스 유전자 E1a, E1b55K, E2a, E4orf6 및 VA를 발현해야 한다 (Weitzman et al., Adeno-associated virus biology. Adeno-Associated Virus: Methods and Protocols, pp. 1-23, 2011). AAV 벡터를 생성하고 정제하기 위한 방법은 상세하게 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Mueller et al., (2012) CURRENT PROTOCOLS IN MICROBIOLOGY, 14D.1.1-14D.1.21, Production and Discovery of Novel Recombinant Adeno-Associated Viral Vectors] 참조). HEK293 세포, COS 세포, HeLa 세포, BHK 세포, Vero 세포, 뿐만 아니라 곤충 세포를 포함한 수많은 세포 유형들이 AAV 벡터를 생성하는 데에 적합하다 (예를 들어 미국 특허 번호 6,156,303, 5,387,484, 5,741,683, 5,691,176, 5,688,676 및 8,163,543, 미국 특허 공개 번호 20020081721, 및 PCT 공개 번호 WO00/47757, WO00/24916 및 WO96/17947 참조). AAV 벡터는 전형적으로 ITR-플랭킹 발현 카세트를 함유하는 하나의 플라스미드, 및 추가적인 AAV 및 헬퍼 바이러스 유전자를 제공하는 하나 이상의 추가적인 플라스미드에 의해 이들 세포 유형에서 생성된다.

[0143] 임의의 혈청형의 AAV가 본 발명에서 사용될 수 있다. 마찬가지로, 임의의 아데노바이러스 유형이 사용될 수 있는 것으로 고려되며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들의 원하는 재조합 AAV 벡터 (rAAV)의 생성에 적합한 AAV 및 아데노바이러스 유형을 식별할 수 있을 것이다. AAV 입자는 예를 들어 친화성 크로마토그래피, 아이오딕소날(iodixonal) 구배 또는 CsCl 구배에 의해 정제될 수 있다.

[0144] 5.2 kb 만큼 큰 특대 또는 3.0 kb 만큼 작은 게놈을 포함하여, AAV 벡터는 크기가 4.7 kb이거나, 또는 4.7 kb에 비해 더 크거나 더 작은 단일-가닥 게놈을 가질 수 있다. 그러므로, AAV 벡터로부터 발현될 관심 외인성 유전자가 작은 경우, AAV 게놈은 스템퍼(stuffer) 서열을 포함할 수 있다. 또한, 벡터 게놈은 실질적으로 자가-상

보적이며, 이에 의해 세포에서의 빠른 발현을 허용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 자가-상보적 AAV 벡터의 게놈은 5'에서 3'로 하기를 포함한다: 5' ITR; 관심 유전자의 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함하는 제1 핵산 서열; 기능적 말단 해상 부위를 갖지 않는 변형된 ITR; 제1 핵산 서열에 대해 상보적이거나 실질적으로 상보적인 제2 핵산 서열; 및 3' ITR. 모든 유형의 게놈을 함유하는 AAV 벡터가 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합하다.

[0145] AAV 벡터의 비제한적인 예에는 pAAV-MCS (애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies)), pAAV-EF1 α -MCS (시스템 바이오(System Bio) 카탈로그 # AAV502A-1), pAAV-EF1 α -MCS1-CMV-MCS2 (시스템 바이오 카탈로그 # AAV503A-1), pAAV-ZsGreen1 (클론테크(Clontech) 카탈로그 #6231), pAAV-MCS2 (애드진(Addgene) 플라스미드 #46954), AAV-스터퍼 (애드진 플라스미드 #106248), pAAVscCBPIGpluc (애드진 플라스미드 #35645), AAVS1-Puro_PGK1_3xFLAG_Twin_Strep (애드진 플라스미드 #68375), pAAV-RAM-d2TTA::TRE-MCS-WPRE-pA (애드진 플라스미드 #63931), pAAV-UbC (애드진 플라스미드 #62806), pAAVS1-P-MCS (애드진 플라스미드 #80488), pAAV-Gateway (애드진 플라스미드 #32671), pAAV-Puro_siKD (애드진 플라스미드 #86695), pAAVS1-Nst-MCS (애드진 플라스미드 #80487), pAAVS1-Nst-CAG-DEST (애드진 플라스미드 #80489), pAAVS1-P-CAG-DEST (애드진 플라스미드 #80490), pAAVf-EnhCB-lacZnls (애드진 플라스미드 #35642), 및 pAAVS1-shRNA (애드진 플라스미드 #82697)가 포함된다. 이들 벡터는 치료 용도에 적합하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 관심 외인성 유전자가 다중 클로닝 부위에 삽입될 수 있으며, 선택 마커 (예를 들어, 퓨로(puro), 또는 형광 단백질을 코딩하는 유전자)가 결실되거나 또 다른 (동일하거나 상이한) 관심 외인성 유전자로 대체될 수 있다. AAV 벡터의 추가 예가 미국 특허 번호 5,871,982, 6,270,996, 7,238,526, 6,943,019, 6,953,690, 9,150,882 및 8,298,818, 미국 특허 공개 번호 2009/0087413, 및 PCT 공개 번호 WO2017075335A1, WO2017075338A2 및 WO2017201258A1에 개시되어 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, 발현 벡터는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에서 신경계, 예를 들어 중추 신경계를 표적화할 수 있는 AAV 벡터이다. 신경계를 표적화할 수 있는 예시적인 AAV 벡터에는 AAV9 변이체 AAV-PHP.B (예를 들어 문헌 [Deverman et al. (2016) NAT. BIOTECHNOL. 34(2):204-209] 참조), AAV-AS (예를 들어 문헌 [Choudhury et al. (2016) MOL. THER. 24:726-35] 참조), 및 AAV-PHP.eB (예를 들어 문헌 [Chan et al. (2017) NAT. NEUROSCI. 20:1172-79] 참조)가 포함된다. 신경계를 표적화하기 위한 추가적인 예시적인 AAV-기반 전략은 문헌 [Bedrook et al. (2018) ANNU REV NEUROSCI. 41:323-348]에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, AAV 벡터는 AAV-PHP.eB 벡터이다.

[0147] 렌티바이러스 벡터

[0148] 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터일 수 있다. 레트로바이러스 벡터의 예에는 몰로니(moloney) 뮤린 백혈병 바이러스 벡터, 비장 괴사 바이러스 벡터, 및 레트로바이러스로부터 유래된 벡터, 예컨대 라우스(rous) 육종 바이러스, 하베이(harvey) 육종 바이러스, 조류 백혈증 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스 및 유선 종양 바이러스가 포함된다. 레트로바이러스 벡터는 진행 세포로의 레트로바이러스-매개 유전자 전달을 매개하는 작용체로서 유용하다.

[0149] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 예시적인 렌티바이러스 벡터에는 인간 면역결핍 바이러스-1 (HIV-1), 인간 면역결핍 바이러스-2 (HIV-2), 시미안 면역결핍 바이러스 (SIV), 고양이 면역결핍 바이러스 (FIV), 소 면역결핍 바이러스 (BIV), 켈브라나병(Jembrana Disease) 바이러스 (JDV), 말 감염성 빈혈 바이러스 (EIAV) 및 염소 관절염 뇌염 바이러스 (CAEV)로부터 유래된 벡터가 포함된다.

[0150] 레트로바이러스 벡터는 전형적으로 바이러스의 구조적 유전자를 코딩하는 대부분의 서열이 결실되고 관심 유전자(들)에 의해 대체되도록 구축된다. 종종, 구조적 유전자 (즉, gag, pol 및 env)는 관련 기술분야에 공지된 유전자 조작 기술을 사용하여 레트로바이러스 백본으로부터 제거된다. 따라서, 최소 레트로바이러스 벡터는 5'에서 3'로 하기를 포함한다: 5' 긴 말단 반복부 (LTR), 패키징화 신호, 임의의 외인성 프로모터 및/또는 인핸서, 관심 외인성 유전자 및 3' LTR. 외인성 프로모터가 제공되지 않는 경우, 유전자 발현은 약한 프로모터이며 발현을 활성화시키는 데에 Tat의 존재를 필요로 하는 5' LTR에 의해 구동된다. 생성된 비리온이 복제-결핍이 되게 하는 렌티바이러스의 제조를 위해, 구조적 유전자가 별도의 벡터에 제공될 수 있다. 구체적으로, 렌티바이러스와 관련하여, 패키징화 시스템은 Gag, Pol, Rev 및 Tat 유전자를 코딩하는 단일 패키징화 벡터, 및 외피 단백질을 코딩하는 제3의 별도의 벡터 (보통 그의 광범위한 감염성으로 인해 VSV-G)를 포함할 수 있다. 패키징화 시스템의 안전성을 개선하기 위해, 패키징화 벡터는 분할되어, 하나의 벡터로부터 Rev를, 또 다른 벡터로부터 Gag 및 Pol을 발현할 수 있다. Tat는 또한 5' LTR의 U3 영역이 이중유래 조절 요소로 대체된 키메라 5' LTR을 포함하는 레트로바이러스 벡터를 사용함으로써 패키징화 시스템으로부터 제거될 수 있다.

- [0151] 유전자는 여러 일반적인 방식으로 프로바이러스 백본에 혼입될 수 있다. 가장 간단한 구축은 레트로바이러스의 구조적 유전자가 LTR 내의 바이러스 조절 서열의 제어 하에 전사되는 단일 유전자에 의해 대체되는 것이다. 1 개 초과 유전자를 표적 세포 내에 도입할 수 있는 레트로바이러스 벡터가 또한 구축되어 있다. 보통, 이러한 벡터에서, 하나의 유전자는 바이러스 LTR의 조절성 제어 하에 있는 반면, 제2 유전자는 스플라이싱된 메시지를 벗어나 발현되거나, 또는 그 자체 내부 프로모터의 조절 하에 있다.
- [0152] 따라서, 새로운 유전자(들)는 각각 비리온 RNA의 전사 및 폴리아데닐화를 촉진하는 역할을 하는 5' 및 3' LTR에 의해 플랭킹된다. 용어 "긴 말단 반복부" 또는 "LTR"은 레트로바이러스 DNA의 말단에 위치하고 이들의 자연 서열 컨텍스트에서는 직접적인 반복부이며 U3, R 및 U5 영역을 함유하는 염기쌍의 도메인을 지칭한다. LTR은 일반적으로 레트로바이러스 유전자의 발현 (예를 들어, 유전자 전사체의 촉진, 개시 및 폴리아데닐화) 및 바이러스 복제의 기본이 되는 기능을 제공한다. LTR은 전사 제어 요소, 폴리아데닐화 신호, 및 바이러스 게놈의 복제 및 통합에 필요한 서열을 포함한 수많은 조절 신호를 함유한다. U3 영역은 인핸서 및 프로모터 요소를 함유한다. U5 영역은 프라이머 결합 부위와 R 영역 사이의 서열이며, 폴리아데닐화 서열을 함유한다. R (반복부) 영역은 U3 및 U5 영역에 의해 플랭킹된다. 특정 실시양태에서, R 영역은 트랜스-활성화인자 (tat) 유전자 요소와 상호작용하여 바이러스 복제를 향상시키는 트랜스-활성화 반응 (TAR) 유전자 요소를 포함한다. 5' LTR의 U3 영역이 이중유래 프로모터에 의해 대체되는 실시양태에서는 이러한 요소가 필요하지 않다.
- [0153] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 변형된 5' LTR 및/또는 3' LTR을 포함한다. 3' LTR의 변형은 종종 바이러스가 복제-결집이 되게 함으로써 렌티바이러스 또는 레트로바이러스 시스템의 안전성을 개선하기 위해 이루어진다. 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 자가-불활성화 (SIN) 벡터이다. 본원에서 사용된 바와 같이, SIN 레트로바이러스 벡터는 3' LTR U3 영역이 바이러스 복제의 제1 라운드를 넘어서는 바이러스 전사를 방지하도록 변형된 (예를 들어, 결실 또는 치환에 의한) 복제-결집 레트로바이러스 벡터를 지칭한다. 이는 3' LTR U3 영역이 바이러스 복제 동안 5' LTR U3 영역에 대한 주형으로서 사용되며, 그러므로 U3 인핸서-프로모터 없이는 바이러스 전사체가 만들어질 수 없기 때문이다. 추가 실시양태에서, 3' LTR은 U5 영역이 예를 들어 이 상적인 폴리아데닐화 서열로 대체되도록 변형된다. LTR에 대한 변형, 예컨대 3' LTR, 5' LTR, 또는 3' 및 5' LTR 둘 모두에 대한 변형이 또한 본 발명의 실시예에 유용한 것으로 고려된다는 점에 주목해야 한다.
- [0154] 특정 실시양태에서, 5' LTR의 U3 영역은 바이러스 입자의 생성 동안 바이러스 게놈의 전사를 구동하는 이중유래 프로모터로 대체된다. 사용될 수 있는 이중유래 프로모터의 예에는 예를 들어 바이러스 시미안 바이러스 40 (SV40) (예를 들어, 전기 또는 후기), 사이토메갈로바이러스 (CMV) (예를 들어, 초전기), 모로니 뮤린 백혈병 바이러스 (MoMLV), 라우스 육종 바이러스 (RSV), 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 (HSV) (티미딘 키나제) 프로모터가 포함된다. 전형적인 프로모터는 Tat-독립적 방식으로 높은 수준의 전사를 구동할 수 있다. 바이러스 생성 시스템에 완전한 U3 서열이 존재하지 않기 때문에, 이러한 대체는 복제-적격 바이러스를 생성하는 재조합의 가능성을 감소시킨다.
- [0155] 인접한 5' LTR은 게놈의 역전사 (tRNA 프라이머 결합 부위) 및 바이러스 RNA의 입자로의 효율적인 패키징화 (Psi 부위)에 필요한 서열이다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "패키징화 신호" 또는 "패키징화 서열"은 레트로바이러스 게놈 내에 위치하며 바이러스 입자 형성 동안 레트로바이러스 RNA 가닥의 캡시드화에 필요한 서열을 지칭한다 (예를 들어, 문헌 [Clever et al., 1995 J. VIROLOGY, 69(4):2101-09] 참조). 패키징화 신호는 바이러스 게놈의 캡시드화에 필요한 최소 패키징화 신호 (psi [Ψ] 서열로도 지칭됨)일 수 있다.
- [0156] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터)는 플랩을 추가로 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "FLAP"는 그의 서열이 레트로바이러스, 예를 들어 HIV-1 또는 HIV-2의 중심 폴리퓨린 트랙 및 중심 종결 서열 (cPPT 및 CTS)을 포함하는 핵산을 지칭한다. 적합한 플랩 요소는 미국 특허 번호 6,682,907 및 문헌 [Zennou et al. (2000) CELL, 101:173]에 기재되어 있다. 역전사 동안, cPPT에서의 플러스-가닥 DNA의 중심 개시 및 CTS에서의 중심 종결은 3-가닥 DNA 구조인 중심 DNA 플랩(flap)의 형성으로 이어진다. 어떠한 이론에 의해서도 얽매이고자 하는 것은 아니나, DNA 플랩은 렌티바이러스 게놈 핵 대수송의 시스-활성 결정인자로서 작용할 수 있고/거나 바이러스의 역가를 증가시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터 백본은 벡터 중 관심 이중유래 유전자의 상류 또는 하류에 하나 이상의 플랩 요소를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 전달 플라스미드는 플랩 요소를 포함한다. 일 실시양태에서, 본 발명의 벡터는 HIV-1로부터 단리된 플랩 요소를 포함한다.
- [0157] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터)는 외수송 요소를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 하나 이상의 외수송 요소를 포함한다. 용어 "외수송 요소"는 세포의

핵으로부터 세포질로의 RNA 전사체의 수송을 조절하는 시스-작용 전사후 조절 요소를 지칭한다. RNA 외수송 요소의 예에는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) RRE (예를 들어, 문헌 [Cullen et al., (1991) J. VIROL. 65: 1053]; 및 [Cullen et al., (1991) CELL 58: 423] 참조) 및 B형 간염 바이러스 전사후 조절 요소 (HPRE)가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, RNA 외수송 요소는 유전자의 3' UTR 내에 배치되며, 하나 또는 다수의 카피로서 삽입될 수 있다.

[0158] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터)는 전사후 조절 요소를 추가로 포함한다. 다양한 전사후 조절 요소, 예를 들어 우드척(woodchuck) 간염 바이러스 전사후 조절 요소 (WPRE; 문헌 [Zufferey et al., (1999) J. VIROL., 73:2886] 참조); B형 간염 바이러스에 존재하는 전사후 조절 요소 (HPRE) (Huang et al., MOL. CELL. BIOL., 5:3864); 및 기타 (Liu et al., (1995), GENES DEV., 9:1766)이 이 종유래 핵산의 발현을 증가시킬 수 있다. 전사후 조절 요소는 일반적으로 이종유래 핵산 서열의 3' 말단에 배치된다. 이러한 배열구조는 그의 5' 부분이 이종유래 핵산 코딩 서열을 포함하며 그의 3' 부분이 전사후 조절 요소 서열을 포함하는 mRNA 전사체의 합성을 초래한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 벡터는 전사후 조절 요소, 예컨대 WPRE 또는 HPRE가 결핍되어 있거나 그것을 포함하지 않는데, 일부 경우에 이들 요소가 세포 형질전환의 위험을 증가시키고/거나 mRNA 전사체의 양 또는 mRNA 안정성을 실질적으로 또는 유의하게 증가시키지 않기 때문이다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명의 벡터는 첨가되는 안전성 척도로서의 WPRE 또는 HPRE가 결핍되어 있거나 그것을 포함하지 않는다.

[0159] 이종유래 핵산 전사체의 효율적인 종결 및 폴리아데닐화를 유도하는 요소는 이종유래 유전자 발현을 증가시킨다. 전사 종결 신호는 일반적으로 폴리아데닐화 신호의 하류에서 발견된다. 따라서, 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터)는 폴리아데닐화 신호를 추가로 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "폴리아데닐화 신호" 또는 "폴리아데닐화 서열"은 RNA 폴리머라제 H에 의한 신생 RNA 전사체의 종결 및 폴리아데닐화 둘 모두를 유도하는 DNA 서열을 나타낸다. 폴리아데닐화 신호가 결핍되어 있는 전사체는 불안정하여 빠르게 분해되기 때문에, 재조합 전사체의 효율적인 폴리아데닐화가 바람직하다. 본 발명의 벡터에서 사용될 수 있는 폴리아데닐화 신호의 예시적인 예에는 이상적인 폴리아데닐화 서열 (예를 들어, AATAAA, ATATAA AGTAAA), 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 서열 (BGHpA), 토끼 β -글로빈 폴리아데닐화 서열 (r β gpA), 또는 관련 기술분야에 공지된 또 다른 적합한 이종유래 또는 내인성 폴리아데닐화 서열이 포함된다.

[0160] 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 인슐레이터(insulator) 요소를 추가로 포함한다. 인슐레이터 요소는 게놈 DNA에 존재하는 시스-작용 요소에 의해 매개되어 전달되는 서열의 탈조절된 발현으로 이어질 수 있는 통합 부위 효과 (즉, 위치 효과; 예를 들어 문헌 [Burgess-Beusse et al., (2002) PROC. NATL. ACAD. SCI., USA, 99:16433]; 및 [Zhan et al., 2001, HUM. GENET., 109:471] 참조)로부터 레트로바이러스-발현 서열, 예를 들어 치료제 유전자를 보호하는 데에 기여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 레트로바이러스 벡터는 LTR 중 하나 또는 둘 모두, 또는 세포 게놈에 통합되는 벡터 영역 중 어딘가에 인슐레이터 요소를 포함한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 인슐레이터는 닭 β -글로빈 인슐레이터를 포함하나 이에 제한되지는 않는다 (문헌 [Chung et al., (1993). CELL 74:505]; [Chung et al., (1997) PROC. NATL. ACAD. SCI., USA 94:575]; 및 [Bell et al., 1999. CELL 98:387] 참조). 인슐레이터 요소의 예에는 β -글로빈 좌위로부터의 인슐레이터, 예컨대 닭 HS4가 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

[0161] 렌티바이러스 벡터의 비제한적인 예에는 pLVX-EF1alpha-AcGFP1-C1 (클론테크 카탈로그 #631984), pLVX-EF1alpha-IRES-mCherry (클론테크 카탈로그 #631987), pLVX-Puro (클론테크 카탈로그 #632159), pLVX-IRES-Puro (클론테크 카탈로그 #632186), pLenti6/V5-DESTTM (써모 피셔(Thermo Fisher)), pLenti6.2/V5-DESTTM (써모 피셔), pLKO.1 (애드진의 플라스미드 #10878), pLKO.3G (애드진의 플라스미드 #14748), pSico (애드진의 플라스미드 #11578), pLJM1-EGFP (애드진의 플라스미드 #19319), FUGW (애드진의 플라스미드 #14883), pLVTHM (애드진의 플라스미드 #12247), pLVUT-tTR-KRAB (애드진의 플라스미드 #11651), pLL3.7 (애드진의 플라스미드 #11795), pLB (애드진의 플라스미드 #11619), pWPXL (애드진의 플라스미드 #12257), pWPI (애드진의 플라스미드 #12254), EF.CMV.RFP (애드진의 플라스미드 #17619), pLenti CMV Puro DEST (애드진의 플라스미드 #17452), pLenti-puro (애드진의 플라스미드 #39481), pULTRA (애드진의 플라스미드 #24129), pLX301 (애드진의 플라스미드 #25895), pHIV-EGFP (애드진의 플라스미드 #21373), pLV-mCherry (애드진의 플라스미드 #36084), pLionII (애드진의 플라스미드 #1730), pInducer10-mir-RUP-PheS (애드진의 플라스미드 #44011)가 포함된다. 이들 벡터는 치료 용도로 적합하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 선택 마커 (예를 들어, 푸로, EGFP, 또는 mCherry)가 결실되거나, 또는 제2의 관심 외인성 유전자로 대체될 수 있다. 렌티바이러스 벡터의 추가 예는 미국 특허 번호 7,629,153, 7,198,950, 8,329,462, 6,863,884, 6,682,907, 7,745,179, 7,250,299, 5,994,136,

6,287,814, 6,013,516, 6,797,512, 6,544,771, 5,834,256, 6,958,226, 6,207,455, 6,531,123 및 6,352,694, 및 PCT 공개 번호 W02017/091786에 개시되어 있다.

[0162] 아데노바이러스 벡터

[0163] 특정 실시양태에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 아데노바이러스는 뉴클레오캡시드 및 이중-가닥 선형 DNA 게놈으로 구성된 중간-크기의 (90-100 nm) 비외피보유 (노출형) 정이십면체 바이러스이다. 용어 "아데노바이러스"는 인간, 소, 양, 말, 개, 돼지, 뮌틴 및 시미안 아데노바이러스 아속을 포함하나 이에 제한되지는 않는 아데노비리디아에(Adenoviridae) 속의 임의의 바이러스를 지칭한다. 전형적으로, 아데노바이러스 벡터는 예를 들어 아데노바이러스에의 유전자 전달을 위해 비천연 핵산 서열의 삽입을 수용하도록 아데노바이러스의 아데노바이러스 게놈에 하나 이상의 돌연변이 (예를 들어, 결실, 삽입 또는 치환)를 도입함으로써 생성된다.

[0164] 인간 아데노바이러스가 아데노바이러스 벡터용 아데노바이러스 게놈 공급원으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 아데노바이러스는 하위군 A (예를 들어, 혈청형 12, 18 및 31), 하위군 B (예를 들어, 혈청형 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35 및 50), 하위군 C (예를 들어, 혈청형 1, 2, 5 및 6), 하위군 D (예를 들어, 혈청형 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39 및 42-48), 하위군 E (예를 들어, 혈청형 4), 하위군 F (예를 들어, 혈청형 40 및 41), 미분류 혈청군 (예를 들어, 혈청형 49 및 51), 또는 임의의 다른 아데노바이러스 혈청군 또는 혈청형의 것일 수 있다. 아데노바이러스 혈청형 1 내지 51은 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection) (ATCC, 미국 버지니아주 머내서스)로부터 입수가능하다. 비-군 C 아데노바이러스 벡터, 비-군 C 아데노바이러스 벡터의 생성 방법, 및 비-군 C 아데노바이러스 벡터의 사용 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 5,801,030, 5,837,511 및 5,849,561, 및 PCT 공개 번호 W01997/012986 및 W01998/053087에 개시되어 있다.

[0165] 비-인간 아데노바이러스 (예를 들어, 유인원, 시미안, 조류, 개, 양 또는 소 아데노바이러스)가 아데노바이러스 벡터를 생성하는 데에 (즉, 아데노바이러스 벡터용 아데노바이러스 게놈 공급원으로서) 사용될 수 있다. 예를 들어, 아데노바이러스 벡터는 신세계 및 구세계 원숭이 모두를 포함한 시미안 아데노바이러스에 기초할 수 있다 (예를 들어 문헌 [Virus Taxonomy: VHith Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2005)] 참조). 영양류를 감염시키는 아데노바이러스의 계통발생 분석은 예를 들어 문헌 [Roy et al. (2009) PLOS PATHOG. 5(7):e1000503]에 개시되어 있다. 고릴라 아데노바이러스가 아데노바이러스 벡터용 아데노바이러스 게놈 공급원으로서 사용될 수 있다. 고릴라 아데노바이러스 및 아데노바이러스 벡터는 예를 들어 PCT 공개 번호 W02013/052799, W02013/052811, 및 W02013/052832에 기재되어 있다. 아데노바이러스 벡터는 또한 하위유형들의 조합을 포함하여 이에 의해 "키메라" 아데노바이러스 벡터가 될 수 있다.

[0166] 아데노바이러스 벡터는 복제-적격, 조건부 복제-적격 또는 복제-결핍성일 수 있다. 복제-적격 아데노바이러스 벡터는 전형적인 숙주 세포, 즉, 전형적으로 아데노바이러스에 의해 감염될 수 있는 세포에서 복제할 수 있다. 조건부-복제 아데노바이러스 벡터는 사전-결정된 조건 하에 복제하도록 조작된 아데노바이러스 벡터이다. 예를 들어, 복제-필수 유전자 기능, 예를 들어 아데노바이러스 전기 영역에 의해 코딩되는 유전자 기능은 유도성, 억제성 또는 조직-특이적 전사 제어 서열, 예를 들어 프로모터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 조건부-복제 아데노바이러스 벡터는 미국 특허 번호 5,998,205에 추가로 기재되어 있다. 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터는 예를 들어 전형적인 숙주 세포, 특히 아데노바이러스 벡터에 의해 감염될 인간에서의 것들에서는 아데노바이러스 벡터가 복제하지 않도록 하는 하나 이상의 복제-필수 유전자 기능 또는 영역의 결핍의 결과로서 복제에 필요한 아데노바이러스 게놈의 하나 이상의 유전자 기능 또는 영역의 보완을 필요로 하는 아데노바이러스 벡터이다.

[0167] 바람직하게는, 아데노바이러스 벡터는 복제-결핍성이며, 그에 따라 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터는 전파에 (예를 들어, 아데노바이러스 벡터 입자를 형성시키는 데에) 아데노바이러스 게놈 중 하나 이상의 영역의 적어도 하나의 복제-필수 유전자 기능의 보완을 필요로 한다. 아데노바이러스 벡터는 아데노바이러스 게놈의 전기 영역 (즉, E1-E4 영역)만, 아데노바이러스 게놈의 후기 영역 (즉, L1-L5 영역)만, 아데노바이러스 게놈의 전기 및 후기 영역 둘 모두, 또는 모든 아데노바이러스 유전자 (즉, 고용량 아데노벡터 (HC-Ad))의 하나 이상의 복제-필수 유전자 기능이 결핍될 수 있다. 예를 들어 문헌 [Morsy et al. (1998) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 95: 965-976], [Chen et al. (1997) PROC. NATL. ACAD. SCI. USA 94: 1645-1650], 및 [Kochanek et al. (1999) HUM. GENE THER. 10(15):2451-9]을 참조한다. 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터의 예는 미국 특허 번호 5,837,511, 5,851,806, 5,994,106, 6,127,175, 6,482,616 및 7,195,896, 및 PCT 공개 번호 W01994/028152, W01995/002697, W01995/016772, W01995/034671, W01996/022378, W01997/012986, W01997/021826 및

W02003/022311에 개시되어 있다.

- [0168] 본 발명의 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터는 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터에 존재하지 않으나 높은 역가의 바이러스 벡터 스톱을 생성하기 위해서는 적절한 수준으로 바이러스 전파에 필요한 유전자 기능을 제공하는 보완 세포주에서 생성될 수 있다. 이러한 보완 세포주는 공지되어 있으며, 293 세포 (예를 들어 문헌 [Graham et al. (1977) J. GEN. VIROL. 36: 59-72]에 기재되어 있음), PER.C6 세포 (예를 들어 PCT 공개 번호 W01997/000326, 및 미국 특허 번호 5,994,128 및 6,033,908에 기재되어 있음), 및 293-ORF6 세포 (예를 들어 PCT 공개 번호 W01995/034671 및 문헌 [Brough et al. (1997) J. VIROL. 71: 9206-9213]에 기재되어 있음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 복제-결핍성 아데노바이러스 벡터를 생성하기 위한 다른 적합한 보완 세포주에는 그의 발현이 숙주 세포에서의 바이러스 성장을 억제하는 트랜스진을 코딩하는 아데노바이러스 벡터를 전파시키도록 생성된 보완 세포가 포함된다 (예를 들어 미국 특허 공개 번호 2008/0233650 참조). 추가적인 적합한 보완 세포는 예를 들어 미국 특허 번호 6,677,156 및 6,682,929, 및 PCT 공개 번호 W02003/020879에 기재되어 있다. 아데노바이러스 벡터-함유 조성물의 제형화는 예를 들어 미국 특허 번호 6,225,289 및 6,514,943, 및 PCT 공개 번호 W02000/034444에 추가로 기재되어 있다.
- [0169] 추가적인 예시적인 아데노바이러스 벡터, 및/또는 아데노바이러스 벡터의 제조 또는 전파 방법은 미국 특허 번호 5,559,099, 5,837,511, 5,846,782, 5,851,806, 5,994,106, 5,994,128, 5,965,541, 5,981,225, 6,040,174, 6,020,191, 6,083,716, 6,113,913, 6,303,362, 7,067,310 및 9,073,980에 기재되어 있다.
- [0170] 상업적으로 입수가능한 아데노바이러스 벡터 시스템에는 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)으로부터 입수가능한 비라파워(ViraPower)TM 아데노바이러스 발현 시스템, 애질런트 테크놀로지스로부터 입수가능한 애드이지(AdEasy)TM 아데노바이러스 벡터 시스템, 및 타카라 바이오(Takara Bio) USA, Inc.로부터 입수가능한 아데노-XTM 발현 시스템 3이 포함된다.
- [0171] 바이러스 벡터 생산
- [0172] 바이러스 벡터를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 전형적으로, 관심 바이러스는 감염성 바이러스 입자의 생산을 허용하도록 적합한 조건 하에 형질감염된 또는 감염된 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는 통상적인 기술을 사용하여 적합한 숙주 세포주에서 생산된다. 바이러스 유전자 및/또는 tRNA를 코딩하는 핵산은 통상적인 형질감염 또는 형질전환 기술을 통해 플라스미드에 혼입되고 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 개시된 바이러스의 생산을 위한 예시적인 적합한 숙주 세포에는 인간 세포주, 예컨대 HeLa, HeLa-S3, HEK293, 911, A549, HER96, 또는 PER-C6 세포가 포함된다. 특정 생산 및 정제 조건은 사용되는 바이러스 및 생산 시스템에 따라 달라질 것이다.
- [0173] 특정 실시양태에서, 생산자 세포는 대상체에게 직접 투여될 수 있지만, 다른 실시양태에서, 생산 후, 감염성 바이러스 입자는 배양물로부터 회수되고 임의로 정제된다. 전형적인 정제 단계는 플라크 정제, 원심분리, 예를 들어 염화세슘 구배 원심분리, 청정화, 효소적 처리, 예를 들어 벤조나제 또는 프로테아제 처리, 크로마토그래피 단계, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피 또는 여과 단계를 포함할 수 있다.
- [0174] IV. 제약 조성물
- [0175] 치료 용도를 위해, tRNA 및/또는 발현 벡터는 바람직하게는 제약상 허용되는 담체와 조합된다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0176] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 담체"는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 완충제, 담체 및 부형제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 임의의 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충염수 용액, 물, 에멀전 (예를 들어, 예컨대 유/수 또는 수/유 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제를 포함한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아주반트의 예에 대해서는 예를 들어 문헌 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]을 참조한다. 제약상 허용되는 담체는 제약 투여와 양립가능한 완충제, 용매, 분산 매질, 코팅제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약상 활성 성분에 대한 이러한 매질 및 작용제의 용도는 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0177] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 예를 들어 조성물의 pH, 삼투압농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무

균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형화 물질을 함유할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 적합한 제형화 물질은 아미노산 (예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신); 항미생물제; 항산화제 (예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제 (예컨대 보레이트, 바이카보네이트, Tris-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 기타 유기산); 증량제 (예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제 (예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 착화제 (예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물 (예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질 (예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체 (예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (예컨대 나트륨); 보존제 (예컨대 염화벤잘코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매 (예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알콜 (예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제 (예컨대 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팔); 안정성 향상제 (예컨대 수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 향상제 (예컨대 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 제약 아주반트 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) 참조]를 포함하나 이에 제한되지는 않는다).

[0178] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 나노입자, 예를 들어 중합체성 나노입자, 리포솜 또는 미셀을 함유할 수 있다 (문헌 [Anselmo et al. (2016) BIOENG. TRANSL. MED. 1: 10-29] 참조). 특정 실시양태에서, 조성물은 나노입자 또는 아미노지질 전달 화합물 (예를 들어 미국 특허 공개 번호 2017/0354672에 기재된 바와 같음)을 포함하지 않는다 (또는 그것이 실질적으로 없으며, 예를 들어 조성물은 그것의 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 미만을 포함함). 특정 실시양태에서, 세포 내에 도입되거나 대상체에게 투여되는 tRNA 또는 발현 벡터는 또 다른 모이어티, 예를 들어 담체 입자, 예를 들어 아미노지질 입자에 접합되거나 이와 회합되지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "접합된"은 2개 이상의 모이어티와 관련하여 사용될 때, 모이어티가 직접적으로 또는 연결체로서 작용하는 하나 이상의 추가적인 모이어티를 통해 물리적으로 회합되거나 서로 연결되어, 모이어티가 구조가 사용되는 조건 하에, 예를 들어 생리학적 조건 하에 물리적으로 회합된 상태로 남아있도록 충분히 안정한 구조를 형성하는 것을 의미한다. 전형적으로 모이어티는 하나 이상의 공유 결합에 의해 또는 특이적 결합을 포함하는 메커니즘에 의해 부착된다. 대안적으로, 충분한 수의 더 약한 상호작용은 모이어티가 물리적으로 회합된 상태로 남아있도록 충분한 안정성을 제공할 수 있다.

[0179] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 지속- 또는 제어-전달 제형을 함유할 수 있다. 지속- 또는 제어-전달 수단, 예컨대 리포솜 담체, 생분해성 마이크로입자 또는 다공성 비드 및 데포 주사제를 제형화하기 위한 기술이 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 지속-방출 제제는 예를 들어 성형품 형태의 다공성 중합체성 마이크로입자 또는 반투과성 중합체 매트릭스, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐을 포함할 수 있다. 지속 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 히드로겔, 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 에틸렌 비닐 아세테이트, 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산을 포함할 수 있다. 지속 방출 조성물은 또한 관련 기술분야에 공지된 임의의 여러 방법에 의해 제조될 수 있는 리포솜을 포함할 수 있다.

[0180] 본원에 개시된 tRNA 및/또는 발현 벡터를 함유하는 제약 조성물은 투여 단위 형태로 제공될 수 있고 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제형화되어야 한다. 투여 경로의 예는 정맥내 (IV), 피내, 흡입, 경피, 국소, 경점막, 경막내 및 직장 투여이다. 특정 실시양태에서, tRNA 및/또는 발현 벡터는 경막내로 투여된다. 특정 실시양태에서, tRNA 및/또는 발현 벡터는 주사에 의해 투여된다. 유용한 제형은 제약 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)]을 참조한다. 비경구 투여에 적합한 제형 성분은 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 긴장성 조정제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함한다.

[0181] 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체에는 생리 식염수, 정균수, 크레모포어(Cremophor) ELTM (바스프, 미국 뉴저지주 파시페니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)가 포함된다. 담체는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하며 미생물에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜

및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

- [0182] 일반적으로, 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법은 tRNA와 함께 사용하기 위해 조정될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Akhtar et al. (1992) TRENDS CELL. BIOL. 2(5):139-144] 및 PCT 공개 번호 W094/02595 참조). tRNA는 생체 내 엔도- 및 엑소-뉴클레아제에 의한 tRNA의 빠른 분해를 방지하기 위해 변형되거나 대안적으로 약물 전달 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. tRNA 분자는 친유성 기, 예컨대 콜레스테롤에 대한 화학적 접합에 의해 변형되어, 세포 흡수를 향상시키고 분해를 방지할 수 있다. tRNA 분자는 또한 앵타머에 접합되거나 달리 회합될 수 있다. tRNA는 또한 약물 전달 시스템, 예컨대 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜 또는 양이온성 전달 시스템을 사용하여 전달될 수 있다. 양전하를 띤 양이온성 전달 시스템은 tRNA 분자 (음전하를 띤)의 결합을 용이하게 하고 또한 음전하를 띤 세포막에서의 상호작용을 향상시켜 세포에 의한 tRNA의 효율적인 흡수를 허용한다. 양이온성 지질, 덴드리머 또는 중합체는 RNA, 예를 들어 tRNA에 결합되거나, 또는 RNA를 감싸는 소포 또는 미셀을 형성하도록 유도될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Kim et al. (2008) JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE 129(2):107-116] 참조). 양이온성-RNA 복합체의 제조 및 투여 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 능력 범위 내에 있다 (예를 들어 문헌 [Sorensen et al. (2003) J. MOL. BIOL 327:761-766]; [Verma et al. (2003) CLIN. CANCER RES. 9:1291-1300]; [Arnold et al. (2007) J. HYPERTENS. 25:197-205] 참조). RNA, 예를 들어 tRNA의 전신 전달에 유용한 약물 전달 시스템의 일부 비제한적인 예에는 DOTAP (Sorensen et al. (2003) supra; Verma et al. (2003), supra), 올리고펙타민, 고체 핵산 지질 입자 (Zimmermann et al. (2006) NATURE 441:111-114), 카디오리핀 (Chien et al. (2005) CANCER GENE THER. 12:321-328; Pal et al. (2005) INT J. ONCOL. 26:1087-1091), 폴리에틸렌이민 (Bonnet et al. (2008) PHARM. RES. 25(12):2972-82; Aigner (2006) J. BIOMED. BIOTECHNOL. 71659), Arg-Gly-Asp (RGD) 펩티드 (Liu (2006) MOL. PHARM. 3:472-487), 및 폴리아미도아민 (Tomalia et al. (2007) BIOCHEM. SOC. TRANS. 35:61-67; Yoo et al. (1999) PHARM. RES. 16:1799-1804)이 포함된다. 특정 실시양태에서, tRNA는 전신 투여를 위해 시클로덱스트린과 복합체를 형성한다. RNA 및 시클로덱스트린의 투여 방법 및 제약 조성물은 미국 특허 번호 7,427,605에서 찾을 수 있다.
- [0183] 제약 제형은 바람직하게는 멸균 상태이다. 멸균화는 임의의 적합한 방법, 예를 들어 멸균 여과 멤브레인을 통한 여과에 의해 성취될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 필터 멸균화가 수행될 수 있다.
- [0184] 본원에 기재된 조성물은 국소적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다. 투여는 일반적으로 비경구 투여일 것이다. 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 피하로 투여되고 훨씬 더 바람직한 실시양태에서 정맥내로 투여된다. 비경구 투여용 제제는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다.
- [0185] 일반적으로, 활성 성분, 예를 들어 tRNA 및/또는 발현 벡터의 치료 유효량은 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 예를 들어 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 발현 벡터의 치료 유효량은 10^2 내지 10^{15} 플라크 형성 단위 (pfu), 예를 들어 10^2 내지 10^{10} , 10^2 내지 10^5 , 10^5 내지 10^{15} , 10^5 내지 10^{10} , 또는 10^{10} 내지 10^{15} 플라크 형성 단위의 범위이다. 투여되는 양은 변수, 예컨대 치료될 질환 또는 적응증의 유형 및 정도, 환자의 전반적인 건강, 항체의 생체내 효력, 제약 제형 및 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 초기 투여량은 원하는 혈액-수준 또는 조직-수준을 빠르게 달성하기 위해 상한 수준 이상으로 증가될 수 있다. 대안적으로, 초기 투여량은 최적 투여량보다 적을 수 있고, 1일 투여량은 치료 과정 동안 점진적으로 증가될 수 있다. 인간 투여량은 예를 들어 0.5 mg/kg 내지 20 mg/kg으로 실행되도록 설계된 통상적인 I상 용량 증량 연구에서 최적화될 수 있다. 투여 빈도는 인자, 예컨대 투여 경로, 투여량, 혈청 반감기 및 치료될 질환에 따라 달라질 수 있다. 예시적인 투여 빈도는 1일 1회, 1주 1회 및 2주 1회이다. 바람직한 투여 경로는 비경구, 예를 들어 정맥내 주입이다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드 및/또는 다량체성 단백질은 동결건조된 후, 투여 시에 완충 염수에서 재구성된다.
- [0186] 특정 실시양태에서, tRNA 또는 발현 벡터는 또 다른 모이어티, 예를 들어 담체 입자, 예를 들어 아미노지질 입자에 접합되거나 이와 회합되지 않는다. 특정 실시양태에서, tRNA 또는 발현 벡터는 나노입자가 결합되어 있는 투여 형태로 세포 내에 도입되거나 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, tRNA 또는 발현 벡터는 예를 들어 미국 특허 공개 번호 2017/0354672에 기재된 바와 같은 아미노지질 전달 화합물이 결합되어 있는 투여 형태로 세포 내에 도입되거나 대상체에게 투여된다.
- [0187] V. 치료 용도
- [0188] 본원에 개시된 조성물 및 방법은 대상체에서 미성숙 종결 코돈 (PTC)-매개 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "PTC-매개 장애"는 유전자에서 PTC에 의해 매개되거나 향상되거나 악화되거나 그렇지 않으면 촉진되거나 이와 연관된 장애를 지칭한다.

[0189] 본 발명은 PTC-매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 PTC-매개 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 tRNA 및/또는 발현 벡터, 예를 들어 본원에 개시된 tRNA 및/또는 발현 벡터를 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합하여 대상체에게 투여하여 대상체에서 PTC-매개 장애를 치료하는 것을 포함한다.

[0190] 특정 실시양태에서, 미성숙 종결 코돈-매개 장애는 하기 표 5에 나열된 장애이고/거나, 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자는 하기 표 5의 상응하는 행에 나열된 유전자이다.

[0191] <표 5>

유전자	장애
SCN1A	드라베 증후군; 열성 발작을 동반한 유전적 간질 (GEFS)
KCNQ2	양성 가족성 영아 간질 (BFIE); 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
SCN2A	양성 가족성 영아 간질 (BFIE); 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
CDKL5	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 레녹스-가스타우트 증후군; CDKL5 결핍 장애
MECP2	레트 증후군; PPM-X 증후군
STXBPI	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 오타하라 증후군; 드라베 증후군
SCN8A	양성 가족성 영아 간질 (BFIE); 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
CACNA1A	간헐성 운동실조; 편마비성 편두통
SLC2A1	특발성 전신 간질
FOXG1	FOXG1 증후군
PCDH19	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
GRIN2B	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
DEPDC5	가변 병소를 동반한 가족성 초점성 간질 (FFEVF)
GRIN2A	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 레녹스-가스타우트 증후군
CHD2	소아기-개시 간질성 뇌병증
SCN9A	통증 등에 대한 선천성 무감각증
SYNGAP1	SYNGAP1-관련 지적 장애
ALDH7A1	피리독신-의존성 간질
GRIN1	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 레녹스-가스타우트 증후군

[0192]

TBC1D24	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 가족성 영아 근간대성 간질 (FIME)
SLC6A1	근간대성 불안정성 간질
DNM1	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
ARX	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); X-연결 지적 장애
KCNB1	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
KCNA1	부분 간질 및 간헐성 운동실조
GABRG2	열성 발작을 동반한 유전적 간질 (GEFS); 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 열성 발작
WVOX	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
GABRB3	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE); 레녹스-가스타우트 증후군
SZT2	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
LGI1	청각 특징을 동반한 상염색체 우성 부분 간질 (ADPEAF)
PNPO	PNPO-결핍
SCN1B	열성 발작을 동반한 유전적 간질 (GEFS); 조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
UBA5	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
KCTD7	진행성 근간대성경련 간질
SCARB2	활동성 근간대성경련 - 신부전 (AMRF); 진행성 근간대성 간질
SLC13A5	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
CSTB	진행성 근간대성 간질
EPM2A	진행성 근간대성 간질
PRRT2	양성 가족성 영아 발작 (BFIS)
NHLRC1	진행성 근간대성 간질
SLC25A22	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)
PRRT2	양성 가족성 영아 발작 (BFIS)
ALG13	조기 영아 간질성 뇌병증 (EIEE)

[0193]

[0194]

특정 실시양태에서, 미성숙 종결 코돈-매개 장애는 하기 표 6에 나열된 장애이고/거나, 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자는 하기 표 6의 상응하는 행에 나열된 유전자이다.

[0195] <표 6>

유전자	장애
β -글로빈	β -지중해빈혈
CHM	맥락막결손
CFTR	낭성 섬유증
디스트로핀	뒤시엔느 근육 이영양증
α -L-이두로니다제	후틀리 증후군
KIF1A	KIF1A
FBN1	마르팡 증후군
ARSB	마로토-라미 증후군
SMPD1	니만 픽병
NAGLU	산필리포 증후군
DHCR7	스미스-렘리-오피츠 증후군
SCN5A	브루가다 증후군
KCNH2 (hERG)	긴 QT 증후군 유형 2
KCNQ1	긴 QT 증후군 유형 1
TTN	확장성 심근병증
MYBPC3	가족성 비대성 심근병증
LMNA	확장성 심근병증 (때때로 에머리-드레이푸스 근육 이영양증)
PKP2	가족성 부정맥유발 우심실 이형성증
PLN	가족성 단독 확장성 심근병증
TSC1/2	결절성 경화증
LDLR	가족성 고콜레스테롤혈증
SMN1	척수성 근육 위축

[0196]

[0197] 특정 실시양태에서, PTC-매개 장애는 간질 (예를 들어, 드라베 증후군)이고, 여기서 방법은 대상체에서 발작 빈도, 발작 중증도 및/또는 인지 장애를 감소시킨다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 방법은 대상체에서 발작 빈도를 예를 들어 1일, 1주일 또는 1개월의 기간에 걸쳐 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%만큼 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 방법은 발작 빈도를 예를 들어 1일, 1주일 또는 1개월의 기간에 걸쳐 50%만큼 감소시킨다.

[0198]

특정 실시양태에서, PTC-매개 장애는 드라베이고/거나, 미성숙 종결 코돈을 갖는 유전자는 SCN1A이다. 특정 실시양태에서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 c.5745C>G, c.5713G>T, c.5701C>T, c.5677C>T, c.5641C>T, c.5629C>T, c.5623C>T, c.5503A>T, c.5473G>T, c.5437G>T, c.5428C>T, c.5403G>A, c.5402G>A, c.5383G>T, c.5371G>T, c.5049T>G, c.4921G>T, c.4900C>T, c.4873C>T, c.4779del, c.4778G>A, c.4774G>T, c.4761T>G, c.4648G>T, c.4540C>T, c.4516A>T, c.4514C>A, c.4508T>G, c.4488C>G, c.4471G>T, c.4300A>T, c.4269G>A, c.4268G>A, c.4233T>A, c.4222G>T, c.4191G>A, c.4190G>A, c.4186C>T, c.4159A>T, c.4155C>A, c.3964del, c.3952C>T, c.3825G>A, c.3824G>A, c.3819G>A, c.3818G>A, c.3795T>A, c.3789T>G, c.3779G>A, c.3750C>G, c.3724G>T, c.3700C>T, c.3697C>T, c.3657dup, c.3624G>A, c.3604C>T, c.3582G>A, c.3578G>A, c.3574C>T, c.3463C>T, c.3454del, c.3424G>T, c.3422C>A, c.3406G>T, c.3328G>T, c.3273C>A, c.3262G>T, c.3073C>T,

c.3060T>A, c.2844T>A, c.2749C>T, c.2695C>T, c.2645T>A, c.2560C>T, c.2551C>T, c.2546C>A, c.2462G>A, c.2298del, c.2228G>A, c.2181G>A, c.2180G>A, c.2101C>T, c.2038A>T, c.1958T>A, c.1837C>T, c.1834C>T, c.1804G>T, c.1795G>T, c.1738C>T, c.1702C>T, c.1660C>T, c.1624C>T, c.1516C>T, c.1378C>T, c.1363C>T, c.1354A>T, c.1348C>T, c.1345G>T, c.1344dup, c.1306G>T, c.1278C>A, c.1278C>G, c.1151G>A, c.1129C>T, c.1118T>A, c.942del, c.751del, c.644T>A, c.327C>G, c.249C>A, c.121A>T, c.4846_4850dup, c.4787_4788del, c.4578_4612dup, c.4211_4212del, c.4125_4130delinsATAATCATACTGATTGCCTAAACTAAT, c.3690_3693del, c.3338_3339del, c.1247_1248insGTAGA, c.825_826insGTATA, 및 c.278_279dup로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이들의 조합에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 c.58G>T, c.575G>A, c.664C>T, c.962C>G, c.1095dupT, c.1129C>T, c.1315C>T, c.1348C>T, c.1366G>T, c.1492A>T, c.1537G>T, c.1624C>T, c.1738C>T, c.1804G>T, c.1837C>T, c.2134C>T, c.2370T>A, c.2495G>A, c.2593C>T, c.2635delC, c.2904C>A, c.3295G>T, c.3311C>A, c.3452C>G, c.3637C>T, c.3656G>A, c.3733C>T, c.3783C>A, c.3829C>T, c.3985C>T, c.4359T>G, c.4547C>A, c.4573C>T, c.4721C>G, c.4954G>T, c.5641G>T, c.5656C>T 및 c.5734C>T로부터 선택된 돌연변이 또는 돌연변이들의 조합에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 c.664C>T, c.1129C>T, c.1492A>T, c.1624C>T, c.1738C>T, c.1837C>T, c.2134C>T, c.2593C>T, c.3637C>T, c.3733C>T, c.3985C>T, c.4573C>T, c.5656C>T 및 c.5734C>T로부터 선택된 돌연변이에 의해 야기된다. 특정 실시양태에서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 c.1738C>T 및 c.3985C>T로부터 선택된 돌연변이에 의해 야기된다.

[0199] 특정 실시양태에서, SCN1A 유전자의 미성숙 종결 코돈은 표 7에 기재된 돌연변이, 또는 표 7에 기재된 돌연변이들의 조합에 의해 야기된다.

[0200] <표 7>

돌연변이 (코딩 DNA)	돌연변이 (단백질)	서프레스 부류
c.664C>T	Arg222Ter	Arg>TGA
c.3637C>T	Arg1213Ter	Arg>TGA
c.3733C>T	Arg1245Ter	Arg>TGA
c.2134C>T	Arg712Ter	Arg>TGA
c.1837C>T	Arg613Ter	Arg>TGA
c.4188C>A	Cys1396Ter	Cys>TGA
c.2877T>A	Cys959Ter	Cys>TGA
c.3183T>A	Cys1061Ter	Cys>TGA
c.3607C>T	Gln1203Ter	Gln>TAA
c.2782C>T	Gln928Ter	Gln>TAA
c.3829C>T	Gln1277Ter	Gln>TAA
c.2893C>T	Gln965Ter	Gln>TAA
c.3106C>T	Gln1036Ter	Gln>TAG
c.3496C>T	Gln1166Ter	Gln>TAG
c.5662C>T	Gln1888Ter	Gln>TAG
c.5461C>T	Gln1821Ter	Gln>TAG
c.3730C>T	Gln1244Ter	Gln>TAG
c.5506G>T	Glu1836Ter	Glu>TAA
c.5470G>T	Glu1824Ter	Glu>TAA
c.3757G>T	Glu1253Ter	Glu>TAA
c.3439G>T	Glu1147Ter	Glu>TAA
c.1345G>T	Glu449Ter	Glu>TAA
c.5404G>T	Glu1802Ter	Glu>TAG
c.1804G>T	Glu602Ter	Glu>TAG
c.5416G>T	Glu1806Ter	Glu>TAG
c.1795G>T	Glu599Ter	Glu>TAG
c.1549G>T	Glu517Ter	Glu>TAG
c.4255G>T	Gly1419Ter	Gly>TGA
c.4954G>T	Gly1652Ter	Gly>TGA

[0201]

돌연변이 (코딩 DNA)	돌연변이 (단백질)	서프레서 부류
c.4807G>T	Gly1603Ter	Gly>TGA
c.487G>T	Gly163Ter	Gly>TGA
c.1843G>T	Gly615Ter	Gly>TGA
c.539T>A	Leu180Ter	Leu>TAA
c.2678T>A	Leu893Ter	Leu>TAA
c.644T>A	Leu215Ter	Leu>TAG
c.1958T>A	Leu653Ter	Leu>TAG
c.1118T>A	Leu373Ter	Leu>TAG
c.4541T>G	Leu1514Ter	Leu>TGA
c.2627T>G	Leu876Ter	Leu>TGA
c.4549A>T	Lys1517Ter	Lys>TAA
c.5536A>T	Lys1846Ter	Lys>TAA
c.121A>T	Lys41Ter	Lys>TAA
c.4192A>T	Lys1398Ter	Lys>TAA
c.1354A>T	Lys452Ter	Lys>TAA
c.2071A>T	Lys691Ter	Lys>TAG
c.3455C>A	Ser1152Ter	Ser>TAA
c.2579C>A	Ser860Ter	Ser>TAA
c.1883C>A	Ser628Ter	Ser>TAA
c.4547C>A	Ser1516Ter	Ser>TAG
c.2213G>A	Trp738Ter	Trp>TAG
c.3611G>A	Trp1204Ter	Trp>TAG
c.4811G>A	Trp1604Ter	Trp>TAG
c.4223G>A	Trp1408Ter	Trp>TAG
c.5435G>A	Trp1812Ter	Trp>TAG
c.3615G>A	Trp1205Ter	Trp>TGA
c.4224G>A	Trp1408Ter	Trp>TGA
c.4302G>A	Trp1434Ter	Trp>TGA
c.3858G>A	Trp1286Ter	Trp>TGA
c.5436G>A	Trp1812Ter	Trp>TGA
c.3762T>A	Tyr1254Ter	Tyr>TAA

[0202]

돌연변이 (코딩 DNA)	돌연변이 (단백질)	서프레서 부류
c.3828T>A	Tyr1276Ter	Tyr>TAA
c.4266T>A	Tyr1422Ter	Tyr>TAA
c.3306C>A	Tyr1102Ter	Tyr>TAA
c.249C>A	Tyr83Ter	Tyr>TAA
c.5082T>G	Tyr1694Ter	Tyr>TAG
c.4794T>G	Tyr1598Ter	Tyr>TAG
c.4521C>G	Tyr1507Ter	Tyr>TAG
c.3822T>G	Tyr1274Ter	Tyr>TAG
c.5778C>G	Tyr1926Ter	Tyr>TAG

[0203]

[0204]

유전자, 예를 들어 SCN1A 유전자에서 미성숙 종결 코돈을 야기하는 예시적인 돌연변이를 포함하는 추가적인 예시적인 돌연변이는 ClinVar (월드 와이드 웹 ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/에서 이용가능함), "SCN1A 변이체의 카탈로그" 문헌 [Lossin et al. (2009) BRAIN DEV. 2009 31(2):114-30, SCN1A Registry] (월드 와이드 웹

scn1a.net/scn1a-registry/에서 이용가능함), SCN1A 돌연변이 데이터베이스 (월드 와이드 웹 gznsci.com/scn1adatabase에서 이용가능함), 및 라이덴 오픈 변이 데이터베이스 (LOVD v.3.0; 월드 와이드 웹 databases.lovd.nl/shared/genes/SCN1A에서 이용가능함)에서 찾을 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 임의의 SCN1A 돌연변이는 SCN1a 이소형 1 (NCBI 참조 서열 NM_001165963, 서열식별번호: 863)에 대비한 것이다.

[0205] 또 다른 측면에서, 본 발명은 드라베 증후군 치료를 필요로 하는 대상체에서 드라베 증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 표 7 행에 기재된 돌연변이를 갖는 SCN1A 유전자를 갖고, 상기 방법은 돌연변이와 표 7의 동일한 행에 표시된 서프레스 부류의 서프레스 tRNA, 또는 tRNA를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 표 7에서 사용된 바와 같은 "서프레스 부류" (예를 들어, Arg>TGA)는 서프레스 tRNA가 유래되는 내인성 tRNA 유형 (예를 들어, 아르기닌 tRNA) 및 서프레스 tRNA에 의해 인식되는 종결 코돈 (예를 들어, TGA)을 지칭한다. 예시적인 Arg>TGA 서프레스 tRNA는 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 19-22 및 35로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA를 포함한다. 예시적인 Gln>TAA 서프레스 tRNA는 서열식별번호: 36-40, 44 및 45로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA를 포함한다. 예시적인 Gln>TAG 서프레스 tRNA는 서열식별번호: 178-182, 186 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 tRNA를 포함한다.

[0206] 예를 들어, 특정 실시양태에서, 대상체는 c.664C>T, c.3637C>T, c.3733C>T, c.2134C>T 및 c.1837C>T로부터 선택된 미성숙 종결 코돈을 갖는 SCN1A 유전자를 갖고, 방법은 서열식별번호: 6-9, 11, 16-18, 19-22 및 35로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 서프레스 tRNA의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 c.3607C>T, c.2782C>T, c.3829C>T 및 c.2893C>T로부터 선택된 미성숙 종결 코돈을 갖는 SCN1A 유전자를 갖고, 방법은 서열식별번호: 36-40, 44 및 45로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 서프레스 tRNA의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 c.3106C>T, c.3496C>T, c.5662C>T, c.5461C>T 및 c.3730C>T로부터 선택된 미성숙 종결 코돈을 갖는 SCN1A 유전자를 갖고, 방법은 서열식별번호: 178-182, 186 및 187로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 서프레스 tRNA의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0207] 특정 실시양태에서, 여기서 유전자는 SCN1A 유전자이고, tRNA로 생성된 SCN1A 유전자 생성물은 기능적 SCN1A 유전자 생성물이다. 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 말단절단된 SCN1A 유전자 생성물보다 더 큰 활성, 예를 들어 더 큰 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포, 조직 또는 대상체에서 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 tRNA가 없는 세포, 조직 또는 대상체에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 100%, 약 110%, 약 120%, 약 130%, 약 140%, 약 150%, 약 160%, 약 170%, 약 180%, 약 190%, 약 200%, 약 250%, 약 300%, 약 350%, 약 400%, 약 450%, 약 500%, 약 600%, 약 700%, 약 800%, 약 900% 또는 약 1000%만큼 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 방법은 세포, 조직 또는 대상체에서 전압-개폐 나트륨 채널 활성을 tRNA가 없는 세포, 조직 또는 대상체에 비해 약 20% 내지 약 200%, 약 20% 내지 약 180%, 약 20% 내지 약 160%, 약 20% 내지 약 140%, 약 20% 내지 약 120%, 약 20% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 80%, 약 20% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 200%, 약 40% 내지 약 180%, 약 40% 내지 약 160%, 약 40% 내지 약 140%, 약 40% 내지 약 120%, 약 40% 내지 약 100%, 약 40% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 200%, 약 60% 내지 약 180%, 약 60% 내지 약 160%, 약 60% 내지 약 140%, 약 60% 내지 약 120%, 약 60% 내지 약 100%, 약 60% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 200%, 약 80% 내지 약 180%, 약 80% 내지 약 160%, 약 80% 내지 약 140%, 약 80% 내지 약 120%, 약 80% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 200%, 약 100% 내지 약 180%, 약 100% 내지 약 160%, 약 100% 내지 약 140%, 약 100% 내지 약 120%, 약 120% 내지 약 200%, 약 120% 내지 약 180%, 약 120% 내지 약 160%, 약 120% 내지 약 140%, 약 140% 내지 약 200%, 약 140% 내지 약 180%, 약 140% 내지 약 160%, 약 160% 내지 약 200%, 약 160% 내지 약 180%, 또는 약 180% 내지 약 200%만큼 증가시킨다. 전압-개폐 나트륨 채널 활성은 예를 들어 문헌 [Kalume et al. (2007) J. NEUROSCI. 27(41):11065-74], [Yu et al. (2007) NAT. NEUROSCI. 9(9): 1142-9], 및 [Han et al. (2012) NATURE 489(7416): 385-390]에 기재된 바와 같은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0208] 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 Nav1.1 단백질이다. 특정 실시양태에서, 기능적 SCN1A 유전자 생성물은 하기 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 하기 아미노산 서열 중 어느 하나와 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나, 본질적으로 그것으로 이루어지거나, 또는 그것으로 이루어진다 (각각 SCN1A의 상이한

이소형에 상응함) :

MEQTVLVPPGPDSFNFFFTRESLAAIERRIAEEKAKNPKPKDKDDDENGPKPNSDLEAGKNLPFI
 YGDIPPEMVSEPLEDLPYYINKKTFIVLNKGKAI FRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHS
 LFSMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFGTGIYTFESLIKIIARGFCLEDFTFLRDPWNW
 LDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVF
 CLSVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWKSIIQD
 SRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFW
 ENLYQLTLRAAGKTYMIFVFLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMI
 EQLKKQEEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSSKSAKERRNRKRKRKQKEQSGG
 EEKDEDEFQKSESEDSIRRKGFRRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFS
 FRGRAKDVGSENFADDEHSTFEDNESRRDSLFPVRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGK
 MHSTVDCNGVVSLVGGPSVPTSPVGQLLPEVIIDKPATDDNGTTTETEMRKRSSSFHVSMDFL
 EDPSQRQRAMSIA SILTNTVEELEE SRQKPCPCWKFSNIFLIWDCSPYWLKVHVNLVVMDF
 FVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTHFNNVLTVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGW
 NIFDGFIVTSLVELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLV
 LAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIE TMWDCM

[0209]

EVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFALLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGV
 YVKKRIYEFIQQSFIKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDYLDKDVNGTTSIGIT
 GSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVPPIAVGESDFENLNTEDFSSESLEESKEKLNESSSSS
 EGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRTCFRIVE
 HNWFEFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYF
 TNAWCWLDLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLRPLRALSFEGRMRVVVNALLGAI
 PSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARW
 KNVKVNFDNVGFGYLSLLQVATFKGMDIMYAAVDSRVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSF
 FTLNLFIVGIIIDNFNQKKKFGGQDIFMTEEQKKYINAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVFD
 FVTRQVFDISIMILICLNMVMTMVETDDQSEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLKLI SLRHYYF
 TIGWNI FDFVVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALM
 MSLPALFNIGLLLFLVMFIYAFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDG
 LLAPILNSKPPDCDPKNVPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNMVIAVILENFSVA
 TEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPM
 VSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVSYPITTTLKRKQEEVSAV
 IIQRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMTAACPP
 SYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAKGK (SEQ ID NO: 863);

MEQTVLVPPGPD SFNFFTRESLAAIERRIAEKAKNP KPDKKDDENGPKPNSDLEAGKNLPFI
 YGDIPPEMVSEPLEDLPYYINKKTFIVLNKGKAI FRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHS
 LFSMLIMCTILTNCVFM TMSNPDPWTKNVEYTF TGIYTFESLIKIIARGFCLEDFTF LRDPWNW
 LDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLS DVMILTVF
 CLSVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWKS YIQD
 SRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNP NYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFW
 ENLYQLTLRAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEAEQKEAEFQQMI
 EQLKKQEEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSSKSAKERRNRKRKQKEQSGG
 EEKDEDEFQKSESEDSIRKGF RFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFS
 FRGRAKDVGSEND FADDEHSTFEDNESRRDSL FVPRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGK
 MHSTVDCNGVVS LVGGPSVPTSPVGQLLPEGTTTETEMRKRRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMS
 IASILTNTVEELES RQKCPWCYKFSNIFLIWDCSPYWLKVKHVVNLVVMDFVDLAITICIV
 LNTLFMAMEHYPMTDHFNNVLTVG NLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVTLS
 LVELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFI FAVV
 GMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEW IETMWDCMEVAGQAMCLTV
 FMMVMVIGNLVVLNLFALLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAYVKKRIYEFIQ
 QSFIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDYLDKDVNGTTSIGITGSSVEKYIIDE

[0210]

SDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTEDFSSESLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPV
EEQPVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWFETFIVFM
ILLSSGALAFEDIYIDQRTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDFLI
VDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTRLRALRPLRALS RFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCL
IFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFDNVG
FGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIVII
DNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYINAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFGQGMVDFVTRQVFDISI
MILICLNMVTMMVETDDQSEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYFTIGWNI FDFVV
VILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGL
LLFLVMFIYAI FGMSNFAYVKREVGIDDMFNFTFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPP
DCDPKNKVNPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNMVIAVILENFSVATEESAEP LSED
DFEMFYEVWEKFDPDATQFMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPMVSGDRIHCLDI
LFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVSYPITTTLKRKQEEVSAV I IQRAYRRHLL
KRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMTAACPPSYDRVTKPIVE
KHEQEGKDEKAKGK (SEQ ID NO: 864);

MEQTVLVPPGPDSFNFFTTRESLAAIERRIAEKAKNPKPKDKDDENGPKPNSDLEAGKNLPFI
YGDIPPEMVSEPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAI FRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHS
LFSMLIMCTILTNCVFMTSNPPDWTKNVEYTFGTIYTFESLIKIIARGFCLEDFTLRDPWNW
LDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRAKTI SVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVF
CLSVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWKS YIQD
SRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNP NYGYTSFDTFSWAFLSLFRMTQDFW
ENLYQLTLRAAGKTYMIFFFVLVI FLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMI
EQLKKQEEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSSKSAKERRNRKRKQKEQSGG
EEKDEDEFQKSESEDSIRRKGFRRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFS
FRGRAKDVGSEND FADDEHSTFEDNESRRDSL FVPRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGK
MHSTVDCNGVSLGTTTETEMRKRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMSIASILTNTVEELEESRQ
KCPCWCYKFSNIFLIWDCSPYWLKVHVNLVVMDFVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHF
NNVLTVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPIYYYFQEGWNIFDGFIVTLSLVELGLANVEGLSVLRS
FRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKI IGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIA
SDCQLPRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLF
ALLLSSFSADNLAATDDDNEMNQLI AVDRMHKG VAYVKRKIYEFIQQS FIRKQKILDEIKPLD
DLNNKKDCSMNHTAEIGKLDLYLKDVGNTTSGIGTGSSVEKYI IDESDYMSFINNPSLTVTVP
IAVGESDFENLNTEDFSSESLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEAC
FTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQ

[0211]

RKTIKTMLEYADKVFTYIIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSE
 LGAIKSLRTLRLALRPLRALSREFGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGK
 FYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFNVDNVGFGYLSLLQVATFKGWMD
 IMYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQKKKFGGQDIFM
 TEEQKKYINAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFGQGMVDFVTRQVFDISIMILICLNMTMMVETDD
 QSEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYFTIGWNI FDFVVLISIVGMFLAELIEKY
 FVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAI FGMSNF
 AYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPIILNSKPPDCDPNKVNPSSSVKGDC
 GNPSVGIFFFVSYIIISFLVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFDPDAT
 QFMFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDA
 LRIQMEERFMASNP SKVSYQPITTTLLKRKQEEVSAVIIQRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIK
 GGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMTSTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAKGK

(SEQ ID NO: 865);

MEQTVLVPPGPDSFNFFFTRESLAAIERRIAEKAKNP KPDKKDDENGPKPNSDLEAGKNLPFI
 YGDIPPEMVSEPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAI FRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHS
 LFSMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFGTIYTFESLIKIIARGFCLEDFTLRDPWNW
 LDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILTVF
 CLSVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWKSIIQD
 SRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRNPNGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFW
 ENLYQLTLRAAGKTYMIFFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAQEKEAEFQQMI
 EQLKKQEEAAQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSKSAKERRNRKRKRKQKEQSGGE
 EKDEDEFQKSESEDSIRRKGRFRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRNSRTSLFSF
 RGRAKDVGSEND FADDEHSTFEDNESRRDSL FVPRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGKM
 HSTVDCNGVVSLVGGPSVPTSPVGQLLPEGTTTETEMRKRRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMSI
 ASILTNTVEELEESRQKCPWCYKFSNIFLIWDCSPYWLKVKHVVNLVVMDFVVDLAITICIVL
 NTLFMAMEHYPMTDHFNNVLTGVLNLTFTGIFTAEMFLKIIAMDPIYYYFQEGWNI FDFGFI VTLSL
 VELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVG
 MQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHSLIVFRVLCGEW IETMWDCMEVAGQAMCLTVF
 MMVMVIGNLVVLNLFALALLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAIVKRKIYEFIQQ
 SFIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDL DYLKDVNGTTSIGIGTGSSVEKYIIDES
 DYMSFINNPSLTVTVP IAVGESDFENLNTEDFSSES DLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVE
 EQPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRTCFRIVEHNWFETFIVFMI
 LLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYIIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDFLIV
 DVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRPLRALSREFGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIF
 WLIFSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFNVDNVGF

[0212]

GYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIVGIIID
NFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVDFVTRQVFDISIM
ILICLNMVMTMMVETDDQSEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLKLIISLRHYYFTIGWNI FDFVVV
ILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLFALMMSLPALFNIGLL
LFLVMFIYAI FGMSNFAYVKREVGIDDMFNFTFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPD
CDPNKVNPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLSEDD
FEMFYEVWEKFDPDATQFMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPMVSGDRIHCLDIL
FAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNPSKVSYPITTTTLKRKQEEVSAVIIQRAYRRHLLK
RTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMTAAACPPSYDRVTKPIVEK
HEQEGKDEKAKGK (SEQ ID NO: 866);

MEQTVLVPPGPDSENFFTRESLAAIERIAEAKAKNPKPKDKDDENGPKPNSDLEAGKNLPFI
YGDIPPEMVSEPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAI FRFSATSALYILT PFNPLRKIAIKILVHS
LFSMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYFTGTIYTFESLIKIIARGFCLEDFTFLRDPWNW
LDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRVLRLAKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSVDMILTVF
CLSVFALIGLQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVFEFDWKSIIQD
SRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAGRPNPYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFW
ENLYQLTLRAAGKTYMIFFLVLI FLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMI
EQLKKQEEAAQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLSSKSAKERRNRKRKQKEQSGGE
EKDEDEFQKSESEDSIRRKGRFRSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFSF
RGRAKDVGSEND FADDEHST FEDNESRRDSL FVPRRHGERRNSNLSQTSRSSRMLAVFPANGKM
HSTVDCNGVVSLGTTTETEMRKRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMS IASILTNTVEELEE SRQK
CPPCWYKFSNIFLIWDCSPYWLKVHVNLVVMDFVVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHFN
NVLTVGNLVFTGTIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNI FDGFIVTSLSLVELGLANVEGLSVLRSF
RLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAII VFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIAS
DCQLPRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEW IETMWDCMEVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLF LA
LLLSSFADNLAATDDD NEMNQLIAVDRMHKG VAYVKRKIYEFIQQS FIRKQKILDEIKPLDD
LNNKKDSCMSNHTAEIGKDL DYLDVNGTTS GIGTGSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVPI
AVGESDFENLNTEDFSSES DLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEACF
TEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWFET FIVFMILLSSGALAFEDIYIDQR
KTIKTMLEYADKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLD FLIVDVSLVSLTANALGYSEL
GAIKSLRTRLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLI FSI MGVNLFAGKF
YHCINTTTGDRFDIEDVNNHTDCLKLIERNETARWKNVKVNF DNVGFGYLSLLQVATFKGWMDI
MYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIVGIIIDNFNQQKKKFGGQDIFMT
EEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVDFVTRQVFDISIMILICLNMVMTMMVETDDQ

[0213]

SEYVTTILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYFTIGWNI FDFVVLISIVGMFLAELIEKYF
VSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLFLALMMSLPALFNI GLLLFLVMFIYAIFGMSNFA
YVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNKVNP GSSVKGDCG
NPSVGIFFFVSYYYIISFLVVVNMVIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFD PDATQ
FMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDAL
RIQMEERFMASNP SKVSYPITTTTLKRKQEEVSAV IIRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKG
GANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDLTMTSTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEKGDEKAKGK (SEQ
ID NO: 867); 또는

MFLKIIAMPYYYFQEGWNI FDFGFI VTL S LVELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNM
LIKIIGNSVGALGNLT LVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHSFL
IVFRVLCGEWETMWDCEVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFALLSSFSADNLAATDDD
NEMNNLQIAVDRMHKG VAYVKRKIYEFIQQS FIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIG
KDL DY LKDVNGTTSIGITGSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTEDFSS
ESDLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEE
GRGKQWWNLRRCTFRIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYADKVFTYI
FILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDLIVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRLALRPLRA
LSRFEGMRVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDV
NNHTDCLKLIERNETARWKNVKNVFNFDNVGFGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYE
ESLYMYLVFVIFIIFGSFFTLNLFIGV IIDNFNQKKKFGGQDI FMTEEQKKYYNAMKKLGSKK
PQKPIPRPGNKFGQMVDFVTRQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSEYVTTILSRINLVFIV
LFTGECVLKLISLRHYFTIGWNI FDFVVLISIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRI
LRLIKGAKGIRTLFLALMMSLPALFNI GLLLFLVMFIYAIFGMSNFA YVKREVGIDDMFNFETF
GNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNKVNP GSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYYYIISF
LVVVNMVIAVILENFSVATEESAEPLEDDFEMFYEVWEKFD PDATQFMEFEKLSQFAAALEPPL
NLPQPNKLQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMASNP SKVS
YQPITTTTLKRKQEEVSAV IIRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINE
NSITEKTDLTMTSTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEKGDEKAKGK (SEQ ID NO: 868).

[0214]

[0215]

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "유효량"은 유익하거나 원하는 결과에 영향을 미치기에 충분한 활성제 (예를 들어, 본 발명에 따른 tRNA 또는 발현 벡터 또는 조합 요법의 2차 활성제)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0216]

본원에서 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 대상체, 예를 들어 인간에서 질환의 치료를 의미한다. 이는 하기를 포함한다: (a) 질환의 억제, 즉, 그의 발병 저지; 및 (b) 질환의 경감, 즉, 질환 상태의 퇴행의 유발. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 뮌, 시미안, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다.

[0217]

본원에 기재된 방법 및 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제 및/또는 양식과 조합하여 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "조합하여" 투여되는은 환자에 대한 치료의 효과가 특정 시점에서 중첩되도록 2개 (또는 그 이상)의 상이한 치료가 대상체가 장애로 고통받는 과정 동안 대상체에게 전달되는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 하나의 치료의 전달은 제2 치료의 전달이 시작될 때 여전히 발생하므로 투여 측면에서 중첩이 있다. 이는 때때로 본원에서 "동시" 또는 "공동 전달"이라고 지칭된다. 다른 실시양태에서, 하나의 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 두 경우 모두의 특정 실시양태에서, 치료는 조합된 투여로 인해 더 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 더 효과적이며, 예를 들어 더 적은 양의 제2 치료로 동등한 효과가 나타나거나, 또는 제2 치료는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료가 투여된 경우에 나타나는 것보다 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 또는 유사한 상황이 제1 치료에서 나타난다. 특정 실시양태에서, 전달은 증상 또는 장애와 관련된 다른 파라미터의 감소가 다른 것의 부재 하에 전달된 하나의 치료에서 관찰되는 것보다 더 크도록 하는 것이다. 2개의 치료의 효과는 부분적으로 가산적이거나 완전히 가산적이거나 가산적인

것보다 더 클 수 있다. 전달은 제2 치료가 전달될 때 전달된 제1 치료의 효과가 여전히 검출가능하도록 할 수 있다.

- [0218] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어 디아코미트® (스티리펜톨), 에피디올렉스® (칸나비디올), 케톤생성 식이, 온피® (클로바잠), 토파맥스® (토피라메이트), 펜플루라민 또는 발프로산과 조합하여 투여된다. 예를 들어, 드라베 증후군의 치료 동안, 본원에 기재된 방법 또는 조성물은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어 디아코미트® (스티리펜톨), 에피디올렉스® (칸나비디올), 케톤생성 식이, 온피® (클로바잠), 토파맥스® (토피라메이트), 펜플루라민 또는 발프로산과 조합하여 투여된다.
- [0219] 상세한 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 가지거나, 포함하거나, 그것으로 이루어지는 것으로 기술되는 경우, 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 가지거나, 포함하거나, 그것으로 이루어지는 것으로 기술되는 경우, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 그것으로 이루어진 본 발명의 조성물이 존재한다는 것, 및 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 그것으로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재한다는 것이 추가적으로 고려된다.
- [0220] 본 출원에서, 요소 또는 성분이 언급된 요소 또는 성분 목록에 포함되고/거나 그로부터 선택되는 것으로 언급되는 경우, 상기 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분들 중 어느 하나일 수 있거나, 또는 상기 요소 또는 성분은 언급된 요소 또는 성분들 중 2종 이상으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0221] 또한, 본원에서 명시적인지 암시적인지에 관계없이, 본원에 기재된 조성물 또는 방법의 요소 및/또는 특징들이 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 다양한 방식으로 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정 화합물에 대한 언급이 이루어진 경우, 문맥상 달리 이해되지 않는 한, 그 화합물은 본 발명의 조성물 및/또는 본 발명의 방법의 다양한 실시양태에서 사용될 수 있다. 다시 말해서, 본 출원 내에서, 분명하고 간결한 출원이 기재 및 도시되는 것을 가능하게 하는 방식으로 실시양태들이 기술 및 도시되기는 하였지만, 본 교시 및 발명(들)에서 벗어나지 않고 실시양태들이 다양하게 조합되거나 분리될 수 있음이 의도되고 이해될 것이다. 예를 들어, 본원에서 기재되고 도시된 모든 특징들은 본원에서 기재되고 도시된 본 발명(들)의 모든 측면에 적용가능할 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0222] 문맥 및 사용상 달리 이해되지 않는 한, 표현 "~ 중 적어도 하나"는 표현 뒤 언급된 대상들 각각을 개별적으로, 및 언급된 대상들 중 2종 이상의 다양한 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 3종 이상의 언급된 대상과 연계되는 표현 "및/또는"은 문맥상 달리 이해되지 않는 한 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.
- [0223] 해당 문법적 등가물을 포함하여, 용어 "포함하다(include)", "포함하다(includes)", "포함한(including)", "갖다(have)", "갖다(has)", "갖는(having)", "함유하다(contain)", "함유하다(contains)" 또는 "함유하는(containing)"의 사용은 일반적으로 문맥상 달리 구체적으로 언급되거나 이해되지 않는 한 개방형이며 비제한적인 것으로, 예를 들어 추가적인 비언급 요소 또는 단계를 배제하지는 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0224] 양적인 값 전에 용어 "약"이 사용된 경우, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 발명은 또한 특정 양적인 값 자체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약"은 달리 표시되거나 추론되지 않는 한 명목 값으로부터의 $\pm 10\%$ 변형을 지칭한다.
- [0225] 본 발명이 작동가능하게 유지되는 한, 특정 행위의 단계 순서 또는 수행 순서는 중요하지 않다는 것이 이해되어야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 행위가 동시에 수행될 수 있다.
- [0226] 본원에서 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 언어, 예를 들어 "예컨대" 또는 "포함한"의 사용은 단순히 본 발명을 더 잘 예시하고자 하는 것으로서, 청구되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 두는 것은 아니다. 명세서 중 언어가 임의의 비-청구 요소를 본 발명의 실시예에 필수적인 것으로 표시하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0227] 실시예
- [0228] 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 어떤 식으로든 본 발명의 범위 또는 내용을 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0229] 실시예 1
- [0230] 본 실시예는 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루를 용이하게 하는 아르기닌 아미노아실화된 서프레스 tRNA를 기술한다.
- [0231] 서프레스 tRNA는 이들의 정상적인 안티코돈을 TGA 종결 코돈을 인식하는 TCA 안티코돈으로 전환시킴으로써 내인

성 마우스 아르기닌-tRNA로부터 생성되었다 (Arg_{TCA} 서프레서 tRNA로 지칭됨). 내인성 아르기닌-tRNA 중 5개는 성숙 tRNA를 생성하기 위해 스플라이싱되어야 하는 인트론을 함유하였으며; 이들 인트론 서열이 있는 및 없는 상응하는 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA가 생성되었다. 서프레서 tRNA 서열은 표 8에 나타내었다.

<표 8>

SEQ ID NO	서프레서 tRNA ID 번호	서프레서 tRNA 명칭	서프레서 tRNA 서열 (안티코돈 소문자)
1	089	tRNA-Arg-ACG-1-1-TCA-SUP	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTG CAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
2	090	tRNA-Arg-ACG-2-1-TCA-SUP	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTG TAGGTTTCGACTCCTACCTGGCTCG
3	101	tRNA-Arg-ACG-3-1-TCA-SUP	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTtcaGATCAGAAGATTG TAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCG
4	102	tRNA-Arg-CCG-1-1-TCA-SUP	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGATTtcaGATCAGAAGATTG AGGGTTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG
5	103	tRNA-Arg-CCG-2-1-TCA-SUP	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGATTtcaGATCAGAAGATTG GGGGTTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG
6	104	tRNA-Arg-CCG-3-1-TCA-SUP	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATCAGCCTtcaGAGCTGGGGATTG TGGGTTTCGAGTCCCACCTGGGTTCG
7	105	tRNA-Arg-CCT-1-1-TCA-SUP	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTG TGGGTTTCGAGTCCCACCTGGGGTA
8	106	tRNA-Arg-CCT-2-1-TCA-SUP	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTG TGGGTTTCGAGTCCCACCTGGGGTG

9	107	tRNA-Arg-CCT-3-1-TCA-SUP	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGGC ATTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTG GGTTCGAGTCCCACCCGGGGTA
10	108	tRNA-Arg-CCT-4-1-TCA-SUP	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGC ATTGGCCTtcaAAGCCAGGGATTGTG GGTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
11	001	tRNA-Arg-TCG-1-1-TCA-SUP	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGC GTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGCA GGTTCGAGTCCTGCCGCGGTCTG
12	109	tRNA-Arg-TCG-2-1-TCA-SUP	GACCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGC GTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAG GGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCTG
13	110	tRNA-Arg-TCG-3-1-TCA-SUP	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGC GTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAG GGTTCGAATCCCTTCGTGGTTG
14	111	tRNA-Arg-TCG-4-1-TCA-SUP	GACCACGTGGCCTAACGGATAAGGC GTCTGACTtcaGATCAGAAGATTGAG GGTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
15	112	tRNA-Arg-TCT-1-1-TCA-SUP_인트론 함유	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAGTGACGAGAAAGCG ATTCAAAGGTTGTGGGTTTCAATCCC ACCAGAGTCG
16	113	tRNA-Arg-TCT-1-1-TCA-SUP_인트론 없음	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGTG GGTTCGAATCCCACCAGAGTCG
17	114	tRNA-Arg-TCT-2-1-TCA-SUP_인트론 함유	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAGAGGCTGAAGGCAT TCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGG CGGAGTCG
18	115	tRNA-Arg-TCT-2-1-TCA-SUP_인트론 없음	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTCCG GGTTCGAGTCCCGGCGGAGTCG

[0234]

19	116	tRNA-Arg-TCT-3-1-TCA-SUP_인트론 함유	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAGCATGATTGAGAGA TTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCCG CCAGAGTCG
20	117	tRNA-Arg-TCT-3-1-TCA-SUP_인트론 없음	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGCG GGTTCGAGTCCCGCCAGAGTCG
21	118	tRNA-Arg-TCT-4-1-TCA-SUP_인트론 함유	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAGACAAATGGAGGCA TTCAAAGGTTGTGGGTTCGAGTCCCA CCAGAGTCG
22	119	tRNA-Arg-TCT-4-1-TCA-SUP_인트론 없음	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGC ATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGTG GGTTCGAGTCCCACCAGAGTCG
23	120	tRNA-Arg-TCT-5-1-TCA-SUP	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCG CGCTGGACTtcaAATCCAGAGGTTCT GGGTTTCGAGTCCCGGCAGAGATG
24	121	tRNA-Arg-TCT-6-1-TCA-SUP_인트론 함유	GGCTCTGTGGAGCAATGGATAGCAC ATTGGACTtcaAGCATGACCGAGAGA TTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTCCCA CCAGAGTTG
25	122	tRNA-Arg-TCT-6-1-TCA-SUP_인트론 없음	GGCTCTGTGGAGCAATGGATAGCAC ATTGGACTtcaAATTCAAAGGTTGCG GGTTCGAGTCCCACCAGAGTTG
35	179	tRNA-Arg-TCT-5-1-TCA-SUP_T51C	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCG CGCTGGACTtcaAATCCAGAGGTTCC GGGTTTCGAGTCCCGGCAGAGATG

[0235]

[0236]

본 실시예에서, 모든 성숙 tRNA 서열 (GtRnadb에 의해 예측된 바와 같음; <http://gtrnadb.ucsc.edu>)은 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열 (± 200 bps)의 컨텍스트에서 발견되었다 - 고도로 발견된 아르기닌-tRNA, 즉, tRNA 서열은 서열식별번호: 26의 5' 플랭킹 서열 및 서열식별번호: 27의 3' 플랭킹 서열로 발견되었다. 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열을 포함하는 모든 성숙 tRNA 서열이 pGL4 벡터 백본에서 생성되었다.

[0237]

Arg_{TCA} 서프레서를 이중 형광 리드스루 리포터를 함유하는 세포주에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성에 대해 시험하였다. 이들 리포터는 적색 형광 단백질 (tdTomato)의 3개 카피, TEV 프로테아제, PTC를 함유하는 링커 영역, 및 녹색 형광 단백질 (EGFP)의 3개 카피를 포함한다. 리포터 구축물의 개략도는 도 3에 나타내었다. 서프레서 tRNA의 결과로서 어떠한 PTC 리드스루도 없는 경우, 번역은 링커 영역 내에서 PTC에 의해 종결될 것이고, tdTomato만이 발현될 것이다 (따라서 적색 형광만 검출됨). 서프레서 tRNA의 결과로서 PTC 리드스루 활성화는 번역이 링커 영역에서 PTC를 통해 진행하고, tdTomato 및 EGFP 둘 모두가 발현되도록 허용할 것이다 (따라서 적색 및 녹색 형광 둘 모두 검출됨). 따라서, 리드스루는 배경 위에 적색 및 녹색 형광 리포터 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 (이중 양성 %)을 정량화함으로써 평가할 수 있다.

[0238]

드라베 증후군과 관련된 PTC에서 리드스루 활성을 갖는 서프레서 tRNA를 스크리닝하기 위해, SCN1A 유전자에 넌센스 돌연변이를 갖는 2명의 환자의 SCN1A 전사체로부터 PTC의 양쪽에 8개의 플랭킹 코돈 및 PTC를 함유하는 링커 영역을 생성하였다: 대상체 N 및 대상체 S.

[0239]

대상체 N SCN1A 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 대상체 N-PTC 리포터로 지칭된다:

- [0240] CTGAGACCTCTAAGAGCCTTATCTtgaTTTGAAGGGATGAGGGTGGTTGTG (SEQ ID NO: 28).
- [0241] PTC 대신 야생형 Arg 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- CTGAGACCTCTAAGAGCCTTATCTcgaTTTGAAGGGATGAGGGTGGTTGTG (SEQ ID NO:
- [0242] 193).
- [0243] 대상체 S SCN1A 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 대상체 S-PTC 리포터로 지칭된다:
- ACAAGCCTTTTCAGCTTTAGAGGGtgaGCAAAGGATGTGGGATCTGAGAAC (SEQ ID NO: 29).
- [0245] PTC 대신 야생형 Arg 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- ACAAGCCTTTTCAGCTTTAGAGGGcgaGCAAAGGATGTGGGATCTGAGAAC (SEQ ID NO:
- [0246] 194).
- [0247] 추가적인 51 염기쌍 링커 영역은 SCN1A에서 R1407X 넌센스 돌연변이에 의해 야기되는 드라베 증후군의 마우스 모델로부터 유래되었다 (Ogiwara et al., 2007, Neurobiology of Disease). SCN1A R1407X 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 R1407X-PTC 리포터로 지칭된다:
- CTAATAGAAAGAAATGAGACCGCctgaTGGAAAAATGTGAAAGTAAACTTT (SEQ ID NO: 30).
- [0248] PTC 대신 야생형 Arg 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- CTAATAGAAAGAAATGAGACCGCCcggTGGAAAAATGTGAAAGTAAACTTT (SEQ ID NO:
- [0250] 195).
- [0251] Arg_{TCA} 서프레이서는 (i) 대상체 S-PTC 리포터를 안정적으로 발현하고 Arg_{TCA} 서프레이서를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 인간 Flp-In-293 세포주 (결과는 도 4에 나타냄), (ii) R1407X-PTC 리포터를 안정적으로 발현하고 Arg_{TCA} 서프레이서를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 뮤린 Flp-In-3T3 세포주 (결과는 도 5에 나타냄), 및 (iii) 대상체 N-PTC 리포터 및 Arg_{TCA} 서프레이서 tRNA를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 공동-형질감염된 Flp-In-293 세포 (결과는 도 6에 나타냄)를 포함하는 다중 검정 컨텍스트에서 시험하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다.
- [0252] PTC 리드스루의 부재 하에 형광을 폐지하는 EGFP 오픈 리딩 프레임 내에 아르기닌에서-TGA로의 돌연변이 (R96X)를 함유하고 핵 편재화 신호 (NLS)를 갖는 EGFP를 포함하는 추가적인 리포터 구축물을 생성하였다. 일반적인 실험적 접근법은 도 8a에 나타내었다. EGFP 발현은 CMV 초기 인핸서/답 β 액틴 (CAG) 프로모터에 의해 구동되었다. 리포터 구축물은 CAG:NLS-EGFP (R96X-TGA)로 지칭되고 그의 서열은 하기와 같다:

CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACG
TCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGG
AGTATTTACGGTAACTGCCCACCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCC
TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGAC
TTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCA
CGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTT
TTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGG
CGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGC
TCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCG
GCGGGCGGGAGTCGCTGCGCGCTGCCCTTCCCCCGTGCCCCGCTCCGCCGCGCCTCGCGCCGC
CCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTC
CGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTTGTTCCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCT
TGAGGGGCTCCGGGAGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCG
CCGCCGTCCCCTTCTCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGACGCTGCCCTTCGGGGG
GGACGGGGCAGGGCGGGGTTCCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACC
ATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCA
TCATTTTGGCAAAGAATTGCGGCCCAACGGTACCGGATCCACCGGCCGCCACCATGGGAAGCCC
AAAGAAGAAGCGTAAGTAATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATC
CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTACGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCCTGAAGTTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTG
GCCCCACCTCGTGACCACCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCATG
AAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGTGAACCATCTTCT
TCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAA
CCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAG
TACAACCTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGCGCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGA
ACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAA
CACCCCCATCGGCGACGCCCCGTGTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCC
CTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTTCGTGACCGCCGCCG
GGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAAGCCCCAAGAAAAAGCGGAAGGTGTAA

(SEQ ID NO: 31).

[0253]

[0254]

Arg_{TCA} 서프레스의 활성은 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA를 코딩하는 플라스미드 및 CAG:NLS-EGFP (R96X-TGA) 리포터를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 공동-형질감염된 HEK293 세포 및 뮤린 Neuro-2a 세포 (뉴런 분화를 연구하기 위해 광범위하게 사용되는 신경 능선-유래 세포주)에서 평가하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 동일한 양의 표시된 서프레스 플라스미드 및 CAG:NLS-EGFP (R96X-TGA) 리포터 플라스미드를 사용하여 공동-형질감염을 수행하였다. EGFP 발현은 293 세포에서 형질감염후 ~24시간에 및 Neuro-2a 세포에서 형질감염후 ~48시간에 유동 세포계측법에 의해 분석하였다. 결과는 도 7에 나타내었다.

[0255]

일반적으로, Arg_{TCA} 서프레스 tRNA의 상대적 리드스루 활성은 다중 검정 포맷에 걸쳐 일관되게 유지되었다. 하기 서프레스는 기준선보다 높은 리드스루 활성을 확실하게 나타내었다: TCA-001 (서열식별번호: 11), TCA-89 (서열식별번호: 1), TCA-90 (서열식별번호: 2), TCA-105 (서열식별번호: 7), TCA-106 (서열식별번호: 8), TCA-107 (서열식별번호: 9), TCA-113 (서열식별번호: 16), TCA-114 (서열식별번호: 17), TCA-115 (서열식별번호: 18), TCA-116 (서열식별번호: 19), TCA-117 (서열식별번호: 20), TCA-118 (서열식별번호: 21), 및 TCA-119 (서열식별번호: 22).

[0256]

함께, 이들 결과는 기재된 서프레스 tRNA가 장애, 예를 들어 드라베 증후군과 연관된 미성숙 종결 코돈을 함유하는 전사체, 예를 들어 SCN1A 전사체의 발현을 용이하게 할 수 있음을 입증한다.

[0257]

실시예 2

[0258] 본 실시예는 아르기닌 아미노아실화된 서프레스 tRNA에 의한 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루에 대한 발현 벡터 특징의 영향을 기술한다.

[0259] 동일한 플라스미드 상에 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA 및 EGFP (R96X-TGA) 리포터 둘 모두를 함유하는 발현 구축물을 pGL4 벡터 백본에서 생성하였다. 이들 구축물은 ArgTCA 서프레스 tRNA 113 (서열식별번호: 16), 115 (서열식별번호: 18) 및 001 (서열식별번호: 11)의 1, 2, 3 또는 4개 카피를 포함하였다 (실시에 1에 기재되고 표 8에 나타낸 바와 같음). tRNA 서열의 각 카피는 (i) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 게놈 플랭킹 서열 (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 하류 게놈 플랭킹 서열 (서열식별번호: 27), (ii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 200 bps 상류 게놈 플랭킹 서열 (서열식별번호: 26) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 104 bps 하류 게놈 플랭킹 서열 (서열식별번호: 32), 또는 (iii) tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 19 bps 상류 플랭킹 게놈 서열 (서열식별번호: 33) 및 tRNA-Arg-TCG-1-1로부터의 46 bps 하류 플랭킹 게놈 서열 (서열식별번호: 34)을 포함하는 상류 U6 프로모터의 컨텍스트에서 발현되었다. 일반적인 실험적 접근법은 도 8a에 나타내었고, 서프레스 tRNA의 4개 카피를 함유하는 예시적인 리포터 구축물의 개략도는 도 8b에 나타내었다. 리포터 구축물은 CAG:NLS-EGFP (R96X-TGA) 리포터 구축물 (실시에 1에 기재된 바와 같음) 또는 CAG 프로모터가 신장 인자-1 알파 (EF1a) 프로모터로 대체된 EF1a:NLS-EGFP (R96X-TGA) 리포터 구축물이었으며, 그의 서열은 하기와 같다:

```
GGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAG
GGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCAGAGAGAGTGGCGCGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGT
GTACTGGCTCCGCCTTTTTCCTGAGGGTGGGGGAGAACCCTATATAAGTGCAGTACTAGTCGCCGTG
AACGTTCTTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCG
GGCTGGCCTCTTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTA
CGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGTGGCCTTGCGCTTAA
GGAGCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGTGGCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCTGCGAA
TCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAATTTTTTG
ATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGATCAGCAC
ACTGGTATTTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCAGCGCACATGTT
CGGCGAGGCGGGGCCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGCCCCG
GCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGCAAGGCTGGCC
CGGTGCGCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGCCCTGCTGCAGGGAGCACAA
AATGAGGAGCGCGGCTCGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTT
TCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGAGTACCGGGCGCCGTCAGGCACCTCGAT
TAGTTCTCCAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGT
TTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTT
GGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCAATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGT
TTTTTTCTTCCATTTTCAGGTGTCGTGAGGTACCGGATCCACCGCCGCCACCATGGGAAGCCCA
AAGAAGAAGCGTAAGGTAATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCATCC
TGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGA
TGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGTTCATCTGCACCACCGCAAGCTGCCCGTGCCCTGG
CCCACCTCGTGACCACCTGACCTACGGCGTGAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCATGA
AGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTACGTCCAGGAGTGAACCATCTTCTT
CAAGGACGACGGCAACTACAAGACCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCTGGTGAAC
CGCATCGAGCTGAAGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCTGGGGCACAAGCTGGAGT
ACAACCTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAA
CTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGACGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAAC
ACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCC
TGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCGG
GATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAAGCCCCAAGAAAAGCGGAAGGTGTAA
```

(SEQ ID NO: 177).

[0260]

[0261] Neuro-2a 세포 또는 HEK293 (FlpIn-293) 세포를 이들 구축물로 형질감염시키고, 리드스루를 형질감염후 ~24시간 또는 48시간에 형광 이미징 또는 유동 세포계측법에 의해 검정하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다.

- [0262] 결과는 도 9-10 (형광 이미지) 및 도 11-17 (유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 형광 신호의 정량화)에 나타내었다. 001 및 113 서프레서에 대해 증가된 카피 수에 따라 개선된 리드스루가 나타났다. 함께, 결과는 리포터 구축물에서 서프레서 tRNA 모듈의 카피 수를 증가시키는 것이 종종 향상된 리드스루 활성을 초래한다는 것을 나타낸다. 또한, U6-함유 구축물은 일반적으로 플랭킹 게놈 컨텍스트에서 발현된 등가의 서프레서 tRNA에 대해 나타난 것만큼 많지는 않지만 PTC 리드스루 활성을 나타내었다.
- [0263] 실시예 3
- [0264] 본 실시예는 전사체에서 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루를 용이하게 하는 기능적 아르기닌 아미노아실화된 서프레서 tRNA의 설계를 기술한다.
- [0265] C57BL/6J 마우스는 Arg-TCT-5-1의 T-루프 (위치 51)에 자연 발생 C에서-T로의 돌연변이를 가지며, 이는 사전-tRNA 프로세싱 및 기능에 영향을 미치는 것으로 나타났다 (Ryuta Ishimura et al., Science, 2014). Arg_{TCA} 서프레서 120 (실시예 1에 기재되고 표 8에 나타난 바와 같음)은 위치 51에 T를 함유한다. Arg_{TCA} 서프레서 120의 위치 51에서 T의 C로의 치환을 포함하는 변형된 서프레서 tRNA가 생성되었다 (Arg_{TCA} 서프레서 179로 지칭되고 서열식별번호: 35의 뉴클레오티드 서열을 가짐). Arg_{TCA} 서프레서 120 및 179는 대상체 S-PTC 리포터를 안정적으로 발현하는 Flp-In-293 세포주로의 형질감염에 의해 및 대상체 N-PTC 리포터를 코딩하는 플라스미드의 Flp-In-3T3 세포로의 공동-형질감염에 의해 시험하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 결과는 도 4 및 도 6에 나타내었다. Arg_{TCA} 서프레서 120은 비기능적인 반면, 단일 치환만을 함유하는 Arg_{TCA} 서프레서 179는 PTC 리드스루 활성을 나타내었다.
- [0266] 실시예 4
- [0267] 본 실시예는 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루를 용이하게 하는 글루타민 아미노아실화된 서프레서 tRNA를 기술한다.
- [0268] 서프레서 tRNA는 이들의 정상적인 안티코돈을 TTA 또는 CTA 안티코돈으로 전환시킴으로써 내인성 마우스 글루타민-tRNA로부터 생성되었다 (각각 Gln_{TTA} 또는 Gln_{CTA} 서프레서 tRNA로 지칭됨). 서프레서 tRNA 서열은 표 9에 나타내었다.

[0269] <표 9>

SEQ ID NO	서프레서 tRNA ID 번호	서프레서 tRNA 명칭	서프레서 tRNA 서열 (안티코돈 소문자)
36	002	tRNA-Gln-TTG-1-1-TTA-SUP	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGATCCG AGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
37	155	tRNA-Gln-CTG-1-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGACCCG AGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
38	156	tRNA-Gln-CTG-2-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGATCCG AGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
39	157	tRNA-Gln-CTG-3-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGATCCG AGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
40	158	tRNA-Gln-CTG-4-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGATCCG AGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
41	159	tRNA-Gln-CTG-5-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGCTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCGATCCG AGTTCAAATCTCGGTGGGATTT
42	160	tRNA-Gln-CTG-6-1-TTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTttaAATCCAGCCATACA AGTTCAAATCTCAGTGGAACCT

[0270]

43	161	tRNA-Gln-CTG-7-1-TTA-SUP	GGTTCCTTGGTGTAAGATGAGC ACTCTGGATTttaAATCCAGCG ATCAGAGTTCAAATCTCGGTGG GACCT
44	162	tRNA-Gln-TTG-2-1-TTA-SUP	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAG CACTCTGGACTttaAATCCAGC AATCTGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
45	163	tRNA-Gln-TTG-3-1-TTA-SUP	GGCCCCATGGTGTAATGGTTAG CACTCTGGACTttaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
46	164	tRNA-Gln-TTG-4-1-TTA-SUP	GGTCTCATGGTGTAATGGTTAG CACACTGGACTttaAGTCCAGC AATCCGAGTTCGAGTCTTGGTG AGACCA
47	165	tRNA-Gln-TTG-5-1-TTA-SUP	GGACCCATGGTGTAATGGTTAG CACTCTGGACTttaAATCCAGC AATCCAAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
48	166	tRNA-Gln-TTG-6-1-TTA-SUP	GTTTCCATGGTGTAATGGTTGG CACTCTGGACTttaAATCCAGC AATCCAAGTTCAAGTCTCTGTG GGACCT
178	196	tRNA-Gln-CTG-1-1-CTA-SUP	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
179	189	tRNA-Gln-CTG-2-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GACCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT

[0271]

180	190	tRNA-Gln-CTG-3-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GAACCT
181	191	tRNA-Gln-CTG-4-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
182	192	tRNA-Gln-CTG-5-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
183	193	tRNA-Gln-CTG-6-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGCTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGATTT
184	194	tRNA-Gln-CTG-7-1-CTA-SUP	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC CATACAAGTTCAAATCTCAGTG GAACCT
185	195	tRNA-Gln-TTG-1-1-CTA-SUP	GGTTCCTTGGTGTAAAGATGAGC ACTCTGGATTctaAATCCAGCG ATCAGAGTTCAAATCTCGGTGG GACCT
186	197	tRNA-Gln-TTG-2-1-CTA-SUP	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC AATCTGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
187	198	tRNA-Gln-TTG-3-1-CTA-SUP	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC GATCCGAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT

[0272]

188	199	tRNA-Gln-TTG-4-1-CTA-SUP	GGTCTCATGGTGTAAATGGTTAG CACACTGGACTctaAGTCCAGC AATCCGAGTTGAGTCTTGTTG AGACCA
189	200	tRNA-Gln-TTG-5-1-CTA-SUP	GGACCCATGGTGTAAATGGTTAG CACTCTGGACTctaAATCCAGC AATCCAAGTTCAAATCTCGGTG GGACCT
190	201	tRNA-Gln-TTG-6-1-CTA-SUP	GTTTCCATGGTGTAAATGGTTGG CACTCTGGACTctaAATCCAGC AATCCAAGTTCAAGTCTCTGTG GGACCT

[0273]

[0274]

본 실시예에서, 모든 성숙 tRNA 서열은 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열 (± 200 bps)의 컨텍스트에서 발현되었다 - 고도로 발현된 글루타민-tRNA, 즉, tRNA 서열은 서열식별번호: 173의 5' 플랭킹 서열 및 서열식별번호: 174의 3' 플랭킹 서열로 발현되었다. 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열을 포함하는 모든 성숙 tRNA 서열이 pGL4 벡터 백본에서 생성되었다.

[0275] Gln^{TAA} 서프레서를 통합된 형광 리드스루 리포터를 함유하는 2개의 독립적으로 유래된 Flp-In-293 세포주에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성화에 대해 시험하였다. 결과는 도 18에 나타내었다. 리포터는 적색 형광 단백질 (tdTomato)의 3개 카피, TEV 프로테아제, PTC를 함유하는 링커 영역, 및 녹색 형광 단백질 (EGFP)의 3개 카피를 포함하였다. 리포터 구축물의 개략도는 도 3에 나타내었다. 서프레서 tRNA의 결과로서 어떠한 PTC 리드스루도 없는 경우, 번역은 링커 영역 내에서 PTC에 의해 종결될 것이고, tdTomato만이 발현될 것이다 (따라서 적색 형광만 검출됨). 서프레서 tRNA의 결과로서 PTC 리드스루 활성화는 번역이 링커 영역에서 PTC를 통해 진행하고, tdTomato 및 EGFP 둘 모두가 발현되도록 허용할 것이다 (따라서 적색 및 녹색 형광 둘 모두 검출됨). 따라서, 리드스루는 배경 위에 적색 및 녹색 형광 리포터 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 (이중 양성 %)을 정량화함으로써 유동 세포계측법으로 평가하였다. 링커는 마우스 Dmd^{mdx} 전사체로부터 유래되었으며 하기 서열을 가졌다:

[0276] CTGCAAAGTTCTTTGAAAGAGCAAtaaAATGGCTTCAACTATCTGAGTGAC (SEQ ID NO: 192).

[0277] PTC 대신 야생형 Gln 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:

[0278] CTGCAAAGTTCTTTGAAAGAGCAACAAAATGGCTTCAACTATCTGAGTGAC (SEQ ID NO: 191).

[0279] PTC 리드스루의 부재 하에 형광을 폐지하는 글루타민에서-TAA로의 돌연변이 (Q69X)를 함유하고 핵 편재화 신호 (NLS)를 갖는 EGFP를 포함하는 추가적인 리포터 구축물을 pGL4 벡터 백본에서 생성하였다. EGFP 발현은 CMV 조기 인핸서/닭 β 액틴 (CAG) 프로모터에 의해 구동되었다. 리포터 구축물은 CAG:NLS-EGFP (Q69X-TAA)로 지칭되고 그의 서열은 하기와 같다:

CGTTACATAAATTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCCAACGACCCCGCCCATTTGACG
TCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGG
AGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC
TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCA
CGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTT
TTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGG
CGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGC
TCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCG
GCGGGCGGGAGTTCGCTGCGCGCTGCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCCGCCCTCGCGCCGC
CCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTC
CGGGCTGTAATTAGCGCTTGTTTAAATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCT
TGAGGGGCTCCGGGAGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCG
CCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGG
GGACGGGGCAGGGCGGGGTTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACC
ATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGTTTATTGTGCTGTCTCA
TCATTTTGGCAAAGAATTGCGGCCCAACGGTACCGGATCCACCGCCGCCACCATGGGAAGCCC
AAGAAGAAGCGTAAGGTAATGGTGAGCAAGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGTGGTGCCCATC
CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACGGCAAGCTGCCCGTGCCCTG
GCCACCTCTGTGACCACCTGACCTACGGCGTGTAAATGCTTCAGCCGCTACCCCGACCATG
AAGCAGCAGCACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCT
TCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAA
CCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAG
TACAATAACAACGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAAGGCATCAAGGTGA
ACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAA
CACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCC
CTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCG
GGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGAAGCCCCAAGAAAAGCGGAAGGTGTAA

(SEQ ID NO: 175).

[0280]

[0281] Gln^{TAA} 서프레스의 활성은 Gln^{TAA} 서프레스 tRNA 및 CAG:NLS-EGFP (Q69X-TAA) 리포터를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 공동-형질감염된 Neuro-2a 세포에서 유동 세포계측법에 의해 평가하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 결과는 도 19에 나타내었다.

[0282] PTC 리드스루의 부재 하에 형광을 폐지하는 글루타민에서-TAG로의 돌연변이 (Q69X)를 함유하고 핵 편재화 신호 (NLS)를 갖는 EGFP를 포함하는 추가적인 리포터 구축물을 pGL4 벡터 백본에서 생성하였다. EGFP 발현은 CMV 조기 인핸서/닭 β 액틴 (CAG) 프로모터에 의해 구동되었다. 리포터 구축물은 CAG:NLS-EGFP (Q69X-TAG)로 지칭되고 그의 서열은 하기와 같다:

```
CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCATTTGACG
TCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGG
AGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCC
TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGAC
TTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTCGAGGTGAGCCCCA
CGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTT
TTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCCAGGCGGGGCGGGG
CGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGC
TCCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
GCGGGCGGGAGTCGCTGCGCGCTGCCTTCGCCCCGTGCCCGCTCCGCCGCGGCGCTCGCGCCGC
CCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTC
CGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAAATGACGGCTTGTTCCTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCT
TGAGGGGCTCCGGGAGCGCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCG
CCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGG
GGACGGGCGAGGGCGGGGTTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACC
ATGTTTCATGCCTTCTTCTTTTCTTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGCTGTCTCA
TCATTTTGGCAAAGAATTGCGGCCAACGTTACCGGATCCACCGGCCGCCACCATGGGAAGCCC
AAAGAAGAAGCGTAAGGTAATGGTGAGCAAGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATC
CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG
ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTG
GCCACCCCTCGTGACCACCTGACCTACGGCGTGTAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATG
AAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCT
TCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAA
CCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAG
TACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAAGCGCATCAAGGTGA
ACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCCTACCAGCAGAA
CACCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCC
CTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCG
GGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAAGCCCCAAGAAAAAGCGGAAGGTGTAA
```

(SEQ ID NO: 176).

[0283]

[0284] Gln^{CTA} 서프레스의 활성은 Gln^{CTA} 서프레스 tRNA 및 CAG:NLS-EGFP (Q69X-TAG) 리포터를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 공동-형질감염된 Neuro-2a 세포에서 평가하였다. 결과는 도 20에 나타내었다.

[0285] 함께, 이들 결과는 기재된 서프레스 tRNA가 장애와 연관된 미성숙 종결 코돈을 함유하는 전사체의 발현을 용이하게 할 수 있음을 입증한다.

[0286] 실시예 5

[0287] 본 실시예는 개시된 서프레스 tRNA 및 소분자 넌센스 저해 요법의 리드스루 활성을 기술한다.

[0288] 개시된 서프레스 tRNA를 넌센스 저해 약물 트랜스라나 (아탈루렌), 겐타마이신 및 G418 (제네티신)과 함께 시험하였다. PTC 리드스루 활성은 CAG:NLS-EGFP (R96X-TGA) 리포터 (실시예 1에 기재된 바와 같음)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Arg^{TCA} 서프레스 tRNA를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) G418로 처리된 후 ~48시간에

Neuro-2a 세포에서 측정하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC 리드스루 활성을 EGFP 양성 세포의 백분율로 측정하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터를 대조군으로 사용하였다. 동일한 세트의 처리를 받은 세포의 세포 생존력은 제조업체의 프로토콜에 따라 사용된, 일반적으로 생존가능 세포로부터 배제되는 막 불투과성 염료인 7-아미노 악티노마이신 D (7-AAD; 써모 피셔 사이언티픽 #006993-50)로 염색한 후 유동 세포계측법에 의해 평가하였다. 결과는 도 21-23에 나타내었다. 함께, 결과는 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115 (서열식별번호: 18)가 임의의 넌센스 저해 약물보다 훨씬 더 큰 리드스루를 생성한다는 것을 입증한다. 또한, 결과는 임의의 넌센스 저해 약물과 달리, Arg_{TCA} 서프레서 tRNA를 사용한 처리가 세포 생존력의 감소를 동반하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0289] 실시예 6

[0290] 본 실시예는 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루를 용이하게 하는 아미노아실화된 서프레서 tRNA를 기술한다.

[0291] 서프레서 tRNA는 이들의 정상적인 안티코돈을 미성숙 종결 코돈 (PTC)을 인식하는 안티코돈으로 전환시킴으로써 내인성 마우스 tRNA로부터 생성되었다. 서프레서 tRNA 서열은 표 10에 나타내었다.

[0292] <표 10>

SEQ ID NO	서프레서 tRNA 명칭	서프레서 tRNA 서열
49	pre-tRNA-Leu-CAA->cta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
50	pre-tRNA-Leu-CAA->cta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGCTTAGCTTCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAG GCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA

[0293]

51	pre-tRNA-Leu-CAA->cta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGG AGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTG ACA
52	pre-tRNA-Leu-CAA->cta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
53	pre-tRNA-Leu-CAA->tca--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
54	pre-tRNA-Leu-CAA->tca--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGCTTAGCTTCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAG GCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGAC A
55	pre-tRNA-Leu-CAA->tca--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGG AGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTG ACA
56	pre-tRNA-Leu-CAA->tca--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA

[0294]

57	pre-tRNA-Leu-CAA->tta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGCTATGGCTTCCTCG CTCTGAGGGTTCTGGTCTCCCCTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
58	pre-tRNA-Leu-CAA->tta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGCTTAGCTTCCTGT CTGGGGATTCTGGTCTCCGTATGGAG GCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGAC A
59	pre-tRNA-Leu-CAA->tta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGGTGACAAGCCTTAC CTACGGGTGTTCTGGTCTCCGAATGG AGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTG ACA
60	pre-tRNA-Leu-CAA->tta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGCGTTCGCTTCCTCT ACTGAGGGTTCTGGTCTCCGTGTGGA GGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTCTGA CA
61	pre-tRNA-Tyr-GTA->cta--1-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGAGTTACTAGAATAGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCC GGCTCGAAGGA
62	pre-tRNA-Tyr-GTA->cta--2-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGTCAGTACAATATGGT AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCC GGCTCGAAGGA
63	pre-tRNA-Tyr-GTA->cta--3-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTctaGGCTTGTGGCTGTGGA CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCC GGCTCGAAGGA

[0295]

64	pre-tRNA-Tyr-GTA->cta--4-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTctaGCTAACTCCCCGTTAG AAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGA CTCCGGCTCGAAGGA
65	pre-tRNA-Tyr-GTA->cta--5-1	CTTTCGATAGTTTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGAGTATTAACGTTGGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAGTCC GGCTCGAAGGA
66	pre-tRNA-Tyr-GTA->tta--1-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGAGTTACTAGAATAGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCC GGCTCGAAGGA
67	pre-tRNA-Tyr-GTA->tta--2-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGTCAGTACAATATGGT AATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCC GGCTCGAAGGA
68	pre-tRNA-Tyr-GTA->tta--3-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTttaGGCTTGTGGCTGTGGA CATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCC GGCTCGAAGGA
69	pre-tRNA-Tyr-GTA->tta--4-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTttaGCTAACTCCCCGTTAG AAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGA CTCCGGCTCGAAGGA
70	pre-tRNA-Tyr-GTA->tta--5-1	CTTTCGATAGTTTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGAGTATTAACGTTGGT GATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAGTCC GGCTCGAAGGA
71	tRNA-Cys-GCA->tca--1-1	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
72	tRNA-Cys-GCA->tca--10-1	GGGGGTATAGCTCAGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCTGG TTCAAATCCAGATGCCCCCT

[0296]

73	tRNA-Cys-GCA->tca--11-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGTAT TTGGCTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
74	tRNA-Cys-GCA->tca--12-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGTCCCCCT
75	tRNA-Cys-GCA->tca--13-1	GGGGGTATAGCTCAGAGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGATCTCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
76	tRNA-Cys-GCA->tca--14-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTAG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
77	tRNA-Cys-GCA->tca--15-1	GGTGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGATCCCTGG TTCGAATCCAGGTGCCCCCT
78	tRNA-Cys-GCA->tca--16-1	GGGGGTATAACTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
79	tRNA-Cys-GCA->tca--17-1	TGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
80	tRNA-Cys-GCA->tca--18-1	GGGGGTATAGCTCAGAGGAAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGA TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	tRNA-Cys-GCA->tca--19-1	GGGGGTAAAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATTAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTACCCCCCT
82	tRNA-Cys-GCA->tca--2-1	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
83	tRNA-Cys-GCA->tca--21-1	GGGGTTATAGCTCAGGTGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT

[0297]

84	tRNA-Cys-GCA->tca--24-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCACGAGGTCCCTGG TTCAAATCGAGGTGCCCCCT
85	tRNA-Cys-GCA->tca--25-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTGGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGGGGTCCCTGT TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
86	tRNA-Cys-GCA->tca--3-1	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
87	tRNA-Cys-GCA->tca--4-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
88	tRNA-Cys-GCA->tca--5-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
89	tRNA-Cys-GCA->tca--6-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTACCCCCCT
90	tRNA-Cys-GCA->tca--7-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCCCCCT
91	tRNA-Cys-GCA->tca--8-1	GGGGGCATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATCAAGAGGTCCCCGG TTCAAATCCGGGTGCTCCCT
92	tRNA-Cys-GCA->tca--9-1	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCAT TTGACTtcaGATTAAGAGGTCCCTGG TTCAAATCCAGGTGCCCCCT
93	tRNA-Glu-CTC->cta--1-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATT CGGCGCTctaACCGCCGCGCCCCGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA
94	tRNA-Glu-CTC->cta--2-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATT TGGCGCTctaACCGCCGCGCCTGGG TTCGATTCCCGGTCAGGGAA

[0298]

95	tRNA-Glu-CTC->cta--5-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGCTT TGGTGCTctaACCTCCATGGCCCAGG TTTGATTCCCTGGTCAGGGAA
96	tRNA-Glu-CTC->tta--1-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATT CGGCGCTttaACCGCCGCGCCCCGGG TTCGATTCCCCGGTCAGGGAA
97	tRNA-Glu-CTC->tta--2-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATT TGGCGCTttaACCGCCGCGCCTGGG TTCGATTCCCCGGTCAGGGAA
98	tRNA-Glu-CTC->tta--5-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGCTT TGGTGCTttaACCTCCATGGCCCAGG TTTGATTCCCTGGTCAGGGAA
99	tRNA-Glu-TTC->cta--1-1	TCCCACATGGTCTAGCGTTAGGATT CCTGGTTctaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCCGGTGTGGGAA
100	tRNA-Glu-TTC->cta--2-1	TCCCACATGGTCTAGCGTTAGGATT CCTGGTTctaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCCGGTATGGGAA
101	tRNA-Glu-TTC->cta--3-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATT CGGCGCTctaACCGCCGCGCCCCGGG TTCGATTCCCCGGTCAGGGAA
102	tRNA-Glu-TTC->tta--1-1	TCCCACATGGTCTAGCGTTAGGATT CCTGGTTttaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCCGGTGTGGGAA
103	tRNA-Glu-TTC->tta--2-1	TCCCACATGGTCTAGCGTTAGGATT CCTGGTTttaACCCAGGCGGCCCGGG TTCGACTCCCCGGTATGGGAA
104	tRNA-Glu-TTC->tta--3-1	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATT CGGCGCTttaACCGCCGCGGCCCGGG TTCGATTCCCCGGTCAGGGAA
105	tRNA-Gly-ACC->tca--1-1	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTAGCGCG TTCGCCTtcaAAAGCGAAAGGTCCCC GGTTCGAAACCGGGCGGAAACA

[0299]

106	tRNA-Gly-CCC->tca--1-1	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGC AAGATTtcaATTCTTGCGACCCGGGT TCGATTCCCCGGGCGGCGCA
107	tRNA-Gly-CCC->tca--2-1	GCATTGGTAGTTCAATGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCCGGCCAATGCA
108	tRNA-Gly-CCC->tca--3-1	GCATTGGTGGTTCAATGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCCGGCCAATGCA
109	tRNA-Gly-CCC->tca--4-1	GCATTGGTGGTTCAATGGTAGAATTC TCGCCTtcaACTCGGGTGACCCGGGT TCGATTCCCCGGCCAATGCA
110	tRNA-Gly-GCC->tca--1-1	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TCGATTCCCCGGCCCATGCA
111	tRNA-Gly-GCC->tca--2-1	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TCGATTCCCCGGCCAATGCA
112	tRNA-Gly-GCC->tca--3-1	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TTGATTCCCCGGCCAATGCA
113	tRNA-Gly-GCC->tca--4-1	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTC TCGCCTtcaACGCGGGAGGCCCGGGT TCGGTTCCCCGGCCAATGCA
114	tRNA-Gly-TCC->tca--1-1	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATA GCTGCCTtcaAAGCAGTTGACCCGGG TTCGATTCCCCGGCCAACGCA
115	tRNA-Leu-AAG->cta--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA

[0300]

116	tRNA-Leu-AAG->cta--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
117	tRNA-Leu-AAG->cta--3-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA
118	tRNA-Leu-AAG->tca--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
119	tRNA-Leu-AAG->tca--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
120	tRNA-Leu-AAG->tca--3-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA
121	tRNA-Leu-AAG->tta--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
122	tRNA-Leu-AAG->tta--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
123	tRNA-Leu-AAG->tta--3-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GGGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA

[0301]

124	tRNA-Leu-CAA->cta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGTTCTGGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTC TGACA
125	tRNA-Leu-CAA->cta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGTTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA
126	tRNA-Leu-CAA->cta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA
127	tRNA-Leu-CAA->cta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTctaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA
128	tRNA-Leu-CAA->tca--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTC TGACA
129	tRNA-Leu-CAA->tca--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA
130	tRNA-Leu-CAA->tca--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA
131	tRNA-Leu-CAA->tca--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTtcaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCT CTGACA

[0302]

132	tRNA-Leu-CAA->tta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGTTCTGGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTC TGACA
133	tRNA-Leu-CAA->tta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGTTCTGGTCTCCGTA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTT CTGACA
134	tRNA-Leu-CAA->tta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGTTCTGGTCTCCGAA TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTT CTGACA
135	tRNA-Leu-CAA->tta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCCAGACTttaGTTCTGGTCTCCGTG TGGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTT CTGACA
136	tRNA-Leu-CAG->cta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTctaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCC TGACA
137	tRNA-Leu-CAG->cta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTctaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTC TGACA
138	tRNA-Leu-CAG->cta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGA GCTGTGTTctaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCTCC TGACA
139	tRNA-Leu-CAG->cta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGC ACTGCGTTctaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCACCTCC TGACA

[0303]

140	tRNA-Leu-CAG->tca--1-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTCC TGACA
141	tRNA-Leu-CAG->tca--2-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTTC TGACA
142	tRNA-Leu-CAG->tca--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGA GCTGTGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTCC TGACA
143	tRNA-Leu-CAG->tca--4-1	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGC ACTGCGTTtcaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCCTCC TGACA
144	tRNA-Leu-CAG->tta--1-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTCC TGACA
145	tRNA-Leu-CAG->tta--2-1	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTTC TGACA
146	tRNA-Leu-CAG->tta--3-1	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGA GCTGTGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGGTTCGAATCCCCTCC TGACA
147	tRNA-Leu-CAG->tta--4-1	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGC ACTGCGTTttaGTCGCAGTCTCCCCT GGAGGCGTGGATTTCGAATCCCCTCC TGACA

[0304]

148	tRNA-Leu-TAA->cta--1-1	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTC TGGTA
149	tRNA-Leu-TAA->cta--2-1	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC TGGTA
150	tRNA-Leu-TAA->cta--3-1	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC CAGTA
151	tRNA-Leu-TAA->cta--4-1	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCT TTGGACTctaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC CAATA
152	tRNA-Leu-TAA->tca--1-1	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTC TGGTA
153	tRNA-Leu-TAA->tca--2-1	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC TGGTA
154	tRNA-Leu-TAA->tca--3-1	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC CAGTA
155	tRNA-Leu-TAA->tca--4-1	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCT TTGGACTtcaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC CAATA

[0305]

156	tRNA-Leu-TAA->tta--1-1	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaGATCCAATGGATTTAT ATCCGCGTGGGTTCGAACCCCACTTC TGGTA
157	tRNA-Leu-TAA->tta--2-1	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaGATCCAATGGACATAT GTCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC TGGTA
158	tRNA-Leu-TAA->tta--3-1	ACTGGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaGATCCAATGGGCGGTT GCCTGCGTGGGTTCGAACCCCACTCC CAGTA
159	tRNA-Leu-TAA->tta--4-1	GATGGGATGGCTGAGAGGTTAAGGCT TTGGACTttaGATCCAATGGGCAGAT GCCTGCGTGGGTTTGAACCCCACTCC CAATA
160	tRNA-Leu-TAG->cta--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
161	tRNA-Leu-TAG->cta--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA
162	tRNA-Leu-TAG->cta--3-1	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCTGGATTctaGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
163	tRNA-Leu-TAG->tca--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA

[0306]

164	tRNA-Leu-TAG->tca--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA
165	tRNA-Leu-TAG->tca--3-1	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCTGGATTtcaGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
166	tRNA-Leu-TAG->tta--1-1	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
167	tRNA-Leu-TAG->tta--2-1	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCTCTTCG GAGGCGTGGGTTCGAATCCCACCACT GCCA
168	tRNA-Leu-TAG->tta--3-1	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGC GCTGGATTttaGCTCCAGTCATTTTCG ATGGCGTGGGTTCGAATCCCACCGCT GCCA
169	tRNA-Lys-CTT->cta--1-1	GCCCAGCTAGCTCAGTTGGTAGAGCG TGGGACTctaAATCCTAGGGTCGTGG GTTTGAACCCACGTTGGGCG
170	tRNA-Lys-CTT->cta--12-1	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCA TGAGACTctaAGTCTCAGGGTCATGG GTTGGAGCCCCATGTTGTGCA
171	tRNA-Lys-CTT->cta--13-1	GCCTAGCTAGTTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTctaAATCTCAGGTTTCATGA GTTTGAGCCCCATGTTGGTTTGGCA
172	tRNA-Lys-CTT->cta--14-1	CCCCGGCTAGCTCAGTCAGTAGAGCT TGAGAATctaAATCTCAGGGTCGTGG GTTGGAGCCCCACGTTGGGCG

[0307]

196	tRNA-Lys-CTT->cta--2-1	GCCCCGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGGGACTctaAATCCCAGGGTCGTGG GTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
197	tRNA-Lys-CTT->cta--3-1	GCCCCGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTctaAATCTCAGGGTCGTGG GTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
198	tRNA-Lys-CTT->cta--4-1	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCA TGAGACTctaAATCTCAGGGTCGTGA GTTCGAGCCCCACGTTGGGTG
199	tRNA-Lys-CTT->cta--5-1	GCCCAGATAGCTCAGTGGGTAGAGCA TGAGACTctaAATCTCAGGGTCATGG GTTTCATGCCCCATGTTGGGTA
200	tRNA-Lys-CTT->cta--6-1	GTCCTGCTGGCTCAGTCGGTACAGCA TGGGACTctaAATCCCAGGGTCGTGG GTTCGAGCTCCACGTTGGGTA
201	tRNA-Lys-CTT->cta--7-1	GCCTGGCTAGCTCAGTCCATAGAGCA TGGGACTctaAATCCCAGGGTCATGG GTTCGAGCCCCATATTAGGCA
202	tRNA-Lys-CTT->cta--8-1	GCCCAGCTAGCTTAGTTGGTAGAGCA TGAGACTctaAATCTCAGAGTCATGG GTTTCAGGCCTCATGTTTGGCA
203	tRNA-Lys-CTT->cta--9-1	AACCTGGCTAGGTCAGTTGGTAGATC ATGAGACTctaAATCTCAGGGTCATG GGTTCAAGCCCCATGTTGGTTT
204	tRNA-Lys-CTT->tta--1-1	GCCCAGCTAGCTCAGTTGGTAGAGCG TGGGACTttaAATCCTAGGGTCGTGG GTTCGAACCCACGTTGGGCG
205	tRNA-Lys-CTT->tta--12-1	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCA TGAGACTttaAGTCTCAGGGTCATGG GTTGGAGCCCCATGTTGTGCA
206	tRNA-Lys-CTT->tta--13-1	GCCTAGCTAGTTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTttaAATCTCAGGTTTCATGA GTTTGAGCCCCATGTTGGTTTGGCA

[0308]

207	tRNA-Lys-CTT->tta--14-1	CCCCGGCTAGCTCAGTCAGTAGAGCT TGAGAATttaAATCTCAGGGTCGTGG GTTGGAGCCCCACGTTGGGCG
208	tRNA-Lys-CTT->tta--2-1	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGGGACTttaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
209	tRNA-Lys-CTT->tta--3-1	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTttaAATCTCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
210	tRNA-Lys-CTT->tta--4-1	GCCCAGCTAGCTCAGTCTGTAGAGCA TGAGACTttaAATCTCAGGGTCGTGA GTTTCGAGCCCCACGTTGGGTG
211	tRNA-Lys-CTT->tta--5-1	GCCCAGATAGCTCAGTGGGTAGAGCA TGAGACTttaAATCTCAGGGTCATGG GTTTCATGCCCCATGTTGGGTA
212	tRNA-Lys-CTT->tta--6-1	GTCCCTGCTGGCTCAGTCGGTACAGCA TGGGACTttaAATCCCAGGGTCGTGG GTTTCGAGCTCCACGTTGGGTA
213	tRNA-Lys-CTT->tta--7-1	GCCTGGCTAGCTCAGTCCATAGAGCA TGGGACTttaAATCCCAGGGTCATGG GTTTCGAGCCCCATATTAGGCA
214	tRNA-Lys-CTT->tta--8-1	GCCCAGCTAGCTTAGTTGGTAGAGCA TGAGACTttaAATCTCAGAGTCATGG GTTTCAGGCCTCATGTTTGGA
215	tRNA-Lys-CTT->tta--9-1	AACCTGGCTAGGTCAGTTGGTAGATC ATGAGACTttaAATCTCAGGGTCATG GGTTCAAGCCCCATGTTGGTTT
216	tRNA-Lys-TTT->cta--1-1	GCCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTctaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCGGGCG
217	tRNA-Lys-TTT->cta--2-1	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTctaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG

[0309]

218	tRNA-Lys-TTT->cta--3-1	GCCTGGATAGCTCAATTGGTAGAGCA TCAGACTctaAATCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCCCTGTTCAGGCG
219	tRNA-Lys-TTT->cta--4-1	GCCCAGCCAGCTCAGTAGGTAGAGTA TGAGACTctaAATCTCAGGGTGGTGG GTTTCGAGCCCCATGTTGGGGG
220	tRNA-Lys-TTT->cta--5-1	TGTGGTGTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTctaAATCTGAGGGTCCAGG GTTTCAGGTCCCTGTTTCGGGTGCCAAA A
221	tRNA-Lys-TTT->tta--1-1	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTttaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCGGGCG
222	tRNA-Lys-TTT->tta--2-1	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTttaAATCTGAGGGTCCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG
223	tRNA-Lys-TTT->tta--3-1	GCCTGGATAGCTCAATTGGTAGAGCA TCAGACTttaAATCTGAGGGTTCAGG GTTCAAGTCCCTGTTTCAGGCG
224	tRNA-Lys-TTT->tta--4-1	GCCCAGCCAGCTCAGTAGGTAGAGTA TGAGACTttaAATCTCAGGGTGGTGG GTTTCGAGCCCCATGTTGGGGG
225	tRNA-Lys-TTT->tta--5-1	TGTGGTGTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TCAGACTttaAATCTGAGGGTCCAGG GTTTCAGGTCCCTGTTTCGGGTGCCAAA A
226	tRNA-Ser-AGA->cta--1-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGAC TACG
227	tRNA-Ser-AGA->cta--2-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTTGAATCCTGCCGAC TACG

[0310]

228	tRNA-Ser-AGA->cta--3-1	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCA ATGGACTctaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGAC TATG
229	tRNA-Ser-AGA->tca--1-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGAC TACG
230	tRNA-Ser-AGA->tca--2-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGAC TACG
231	tRNA-Ser-AGA->tca--3-1	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCA ATGGACTtcaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGAC TATG
232	tRNA-Ser-AGA->tta--1-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGGGGTTTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGAC TACG
233	tRNA-Ser-AGA->tta--2-1	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCCGAC TACG
234	tRNA-Ser-AGA->tta--3-1	GTAGTCGTGGCCAAGTGAGTAAGGCA ATGGACTttaAATCCATTGGGGTCTC CCAGCACAGGTTCAAATCCTGCTGAC TATG
235	tRNA-Ser-CGA->cta--1-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCAC AGCG

[0311]

236	tRNA-Ser-CGA->cta--2-1	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaAATCCAATGGGGTTTC CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTTCGT GACG
237	tRNA-Ser-CGA->cta--3-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaAATCCAATGGGGTTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCAC AGCG
238	tRNA-Ser-CGA->tca--1-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCAC AGCG
239	tRNA-Ser-CGA->tca--2-1	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaAATCCAATGGGGTTTC CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTTCGT GACG
240	tRNA-Ser-CGA->tca--3-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaAATCCAATGGGGTTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCAC AGCG
241	tRNA-Ser-CGA->tta--1-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAATCCTGCTCAC AGCG
242	tRNA-Ser-CGA->tta--2-1	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaAATCCAATGGGGTTTC CCCGCACAGGTTCGAATCCTGTTTCGT GACG
243	tRNA-Ser-CGA->tta--3-1	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaAATCCAATGGGGTTCTT CCCGCGCAGGTTCAAATCCTGCTCAC AGCG

[0312]

244	tRNA-Ser-GCT->cta--1-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTC GTCG
245	tRNA-Ser-GCT->cta--2-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTC GTCG
246	tRNA-Ser-GCT->cta--3-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTC GTCG
247	tRNA-Ser-GCT->cta--4-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTC GTCG
248	tRNA-Ser-GCT->cta--5-1	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTctaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTC ATCG
249	tRNA-Ser-GCT->tca--1-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCACCTTC GTCG
250	tRNA-Ser-GCT->tca--2-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTCGAATCCCATCCTC GTCG
251	tRNA-Ser-GCT->tca--3-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTC GTCG

[0313]

252	tRNA-Ser-GCT->tca--4-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCATCCTC GTCG
253	tRNA-Ser-GCT->tca--5-1	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTtcaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTTCAATCCCATCCTC ATCG
254	tRNA-Ser-GCT->tta--1-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCACCTTC GTCG
255	tRNA-Ser-GCT->tta--2-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTTCAATCCCATCCTC GTCG
256	tRNA-Ser-GCT->tta--3-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGTGCTTTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCATCCTC GTCG
257	tRNA-Ser-GCT->tta--4-1	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCGTGGGTTTCAATCCCATCCTC GTCG
258	tRNA-Ser-GCT->tta--5-1	GATGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCG ATGGACTttaAATCCATTGTGCTCTG CACGCATGGGTTTCAATCCCATCCTC ATCG
259	tRNA-Ser-GGA->cta--1-1	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCA TTAGACTctaGATCTAAAGGTCCCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA
260	tRNA-Ser-GGA->tca--1-1	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCA TTAGACTtcaGATCTAAAGGTCCCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA

[0314]

261	tRNA-Ser-GGA->tta--1-1	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCA TTAGACTttaGATCTAAAGGTCCCTG GTTTGATCCCGGGTTTCGGCA
262	tRNA-Ser-TGA->cta--1-1	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTctaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAACCCTGCTCGC TGCG
263	tRNA-Ser-TGA->tca--1-1	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTtcaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAACCCTGCTCGC TGCG
264	tRNA-Ser-TGA->tta--1-1	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCG TTGGACTttaAATCCAATGGGGTCTC CCCGCGCAGGTTCGAACCCTGCTCGC TGCG
265	tRNA-Trp-CCA->cta--1-1	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGT CTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
266	tRNA-Trp-CCA->cta--2-1	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTctaGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGTCGGGGTCA
267	tRNA-Trp-CCA->cta--3-1	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
268	tRNA-Trp-CCA->cta--4-1	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
269	tRNA-Trp-CCA->cta--5-1	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGT CTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAGTCACGTCGGGGTCA
270	tRNA-Trp-CCA->cta--6-1	GACCTCGTGGCACAATGGTAGCACGT CTGACTctaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA

[0315]

271	tRNA-Trp-CCA->tca--1-1	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGT CTGACTtcaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
272	tRNA-Trp-CCA->tca--2-1	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTtcaGATCAGAAGGCTGCGTG TTCGAATCACGTCGGGGTCA
273	tRNA-Trp-CCA->tca--3-1	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTtcaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
274	tRNA-Trp-CCA->tca--4-1	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGT CTGACTtcaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
275	tRNA-Trp-CCA->tca--5-1	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCGT CTGACTtcaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAGTCACGTCGGGGTCA
276	tRNA-Trp-CCA->tca--6-1	GACCTCGTGGCACAATGGTAGCACGT CTGACTtcaGATCAGAAGGTTGCGTG TTCAAATCACGTCGGGGTCA
277	tRNA-Tyr-GTA->cta--1-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
278	tRNA-Tyr-GTA->cta--2-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
279	tRNA-Tyr-GTA->cta--3-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
280	tRNA-Tyr-GTA->cta--4-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
281	tRNA-Tyr-GTA->cta--5-1	CTTTCGATAGTTAGTTGGTAGAGCG GAGGACTctaGATCCTTAGGTCGCTG GTTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA

[0316]

282	tRNA-Tyr-GTA->tta--1-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
283	tRNA-Tyr-GTA->tta--2-1	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
284	tRNA-Tyr-GTA->tta--3-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
285	tRNA-Tyr-GTA->tta--4-1	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCG GAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGACTCCGGCTCGAAGGA
286	tRNA-Tyr-GTA->tta--5-1	CTTTCGATAGTTTCAGTTGGTAGAGCG GAGGACTttaGATCCTTAGGTCGCTG GTTCGAGTCCGGCTCGAAGGA

[0317]

[0318]

서프레서 tRNA를 이중 형광 리드스루 리포터를 함유하는 세포주에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성화에 대해 시험하였다. 이들 리포터는 적색 형광 단백질 (tdTomato)의 3개 카피, TEV 프로테아제, PTC를 함유하는 링커 영역, 및 녹색 형광 단백질 (EGFP)의 3개 카피를 포함한다. 리포터 구축물의 개략도는 도 3에 나타내었다. 서프레서 tRNA의 결과로서 어떠한 PTC 리드스루도 없는 경우, 번역은 링커 영역 내에서 PTC에 의해 종결될 것이고, tdTomato만이 발현될 것이다 (따라서 적색 형광만 검출됨). 서프레서 tRNA의 결과로서 PTC 리드스루 활성화는 번역이 링커 영역에서 PTC를 통해 진행하고, tdTomato 및 EGFP 둘 모두가 발현되도록 허용할 것이다 (따라서 적색 및 녹색 형광 둘 모두 검출됨). 따라서, 리드스루는 배경 위에 적색 및 녹색 형광 리포터 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 (이중 양성 %)을 정량화함으로써 평가할 수 있다.

[0319]

실시예 7

[0320]

본 실시예는 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루를 용이하게 하는 글루타민 아미노아실화된 서프레서 tRNA를 기술한다.

[0321]

본 실시예에서, 모든 성숙 tRNA 서열은 tRNA-Gln-TTG-1-1로부터의 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열 (± 200 bps)의 컨텍스트에서 발현되었다 - 고도로 발현된 글루타민-tRNA, 즉, tRNA 서열은 서열식별번호: 173의 5' 플랭킹 서열 및 서열식별번호: 174의 3' 플랭킹 서열로 발현되었다. 상류 및 하류 게놈 플랭킹 서열을 포함하는 모든 성숙 tRNA 서열이 pGL4 벡터 백본에서 생성되었다.

[0322]

통합된 이중 형광 리드스루 리포터를 함유하거나 이중 형광 리드스루 리포터를 함유하는 발현 구축물로 일시적으로 공동-형질감염된 Flp-In-293 세포에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성화에 대해 Gln_{CTA} 서프레서 tRNA를 시험하였다. 리포터는 적색 형광 단백질 (tdTomato)의 3개 카피, TEV 프로테아제, PTC를 함유하는 링커 영역, 및 녹색 형광 단백질 (EGFP)의 3개 카피를 포함하였다. 리포터 구축물의 개략도는 도 3에 나타내었다. 서프레서 tRNA의 결과로서 어떠한 PTC 리드스루도 없는 경우, 번역은 링커 영역 내에서 PTC에 의해 종결될 것이고, tdTomato만이 발현될 것이다 (따라서 적색 형광만 검출됨). 서프레서 tRNA의 결과로서 PTC 리드스루 활성화는 번역이 링커 영역에서 PTC를 통해 진행하고, tdTomato 및 EGFP 둘 모두가 발현되도록 허용한다 (따라서 적색 및 녹색 형광 둘 모두 검출됨). 따라서, 리드스루는 배경 위에 적색 및 녹색 형광 리포터 둘 모두를 발현하는 생존가능 세포의 백분율 (이중 양성 %)을 정량화함으로써 유동 세포계측법으로 평가하였다. 드라베 증후군과 관련된 PTC에서 리드스루 활성을 갖는 서프레서 tRNA를 스크리닝하기 위해, SCN1A에 Gln(Q)에서-TAG로의 넌센스 돌연변이를 갖는 3명의 환자의 SCN1A 전사체로부터 PTC의 양쪽에 8개의 플랭킹 코돈 및 PTC를 함유하는 링커 영역을 생성하였다: 환자 3 (Q1397X), 환자 4 (Q1504X), 및 환자 5 (Q1810X).

[0323]

환자 3 SCN1A 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 환자3-Gln-TAG (Q1397X) 리포터로 지칭된다:

- [0324] ATAGAAAGAAATGAGACTGCTCGAtagAAAAATGTGAAAGTAACTTTGAT (SEQ ID NO: 889).
- [0325] PTC 대신 야생형 Gln 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- ATAGAAAGAAATGAGACTGCTCGATGGAAAAATGTGAAAGTAACTTTGAT (SEQ ID NO:
- [0326] 890).
- [0327] 환자 4 SCN1A 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 환자4-Gln-TAG (Q1504X) 리포터로 지칭된다:
- TATAATGCAATGAAAAAATTAGGAtagAAAAACCGCAAAGCCTATACCT (SEQ ID NO:
- [0328] 891).
- [0329] PTC 대신 야생형 Gln 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- TATAATGCAATGAAAAAATTAGGATCGAAAAACCGCAAAGCCTATACCT (SEQ ID NO:
- [0330] 892).
- [0331] 환자 5 SCN1A 전사체로부터 유래된 링커 영역은 하기와 같고, 이 링커 영역을 포함하는 리포터는 환자5-Gln-TAG (Q1810X) 리포터로 지칭된다:
- GAGAAGTTTGGATCCCGATGCAACTtagTTCATGGAATTTGAAAAATTATCT (SEQ ID NO:
- [0332] 893).
- [0333] PTC 대신 야생형 Gln 코돈을 갖는 상응하는 링커가 대조군으로 사용되었고 하기 서열을 가졌다:
- GAGAAGTTTGGATCCCGATGCAACTCAGTTCATGGAATTTGAAAAATTATCT (SEQ ID NO:
- [0334] 894).
- [0335] Gln_{CTA} 서프레서 tRNA (서열식별번호: 178-190)는 (i) 환자3-Gln-TAG (Q1397X) 리포터, 환자4-Gln-TAG (Q1504X) 리포터 또는 환자5-Gln-TAG (Q1810X) 리포터로 일시적으로 공동-형질감염된 인간 Flp-In-293 세포 (결과는 도 24에 나타냄) 및 (ii) 환자3-Gln-TAG (Q1397X) 리포터를 안정적으로 발현하고 Gln_{CTA} 서프레서 tRNA를 코딩하는 플라스미드로 일시적으로 형질감염된 인간 Flp-In-293 세포주 (결과는 도 25에 나타냄)를 포함하는 다중 검정 컨텍스트에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성화에 대해 시험하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다.
- [0336] 함께, 이들 결과는 기재된 서프레서 tRNA가 장애, 예를 들어 드라베 증후군과 연관된 미성숙 종결 코돈을 함유하는 전사체, 예를 들어 SCN1A 전사체의 발현을 용이하게 할 수 있음을 입증한다.
- [0337] 실시예 8
- [0338] 본 실시예는 서프레서 tRNA에 의한 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루에 대한 서프레서 tRNA를 플랭킹하는 뉴클레오티드 서열의 영향을 기술한다.
- [0339] EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31, 실시예 1에 기재된 바와 같음) 및 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115 (tRNA-Arg-TCT-2-1-TCA-SUP_인트론 없음, 서열식별번호: 18, 실시예 1에 기재된 바와 같음)의 단일 카피를 코딩한 발현 벡터를 생성하였다. 발현 벡터는 각 경우에 마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자에 대해 5' 및 3'에 있는 게놈 DNA로부터 유래되지만 다양한 길이를 갖는 tRNA 코딩 서열에 대해 5' 및 3' 바로 옆에 있는 서열을 포함하였다. 발현 벡터의 세부사항은 표 11에 나타내었다.

[0340] <표 11>

명칭	tRNA 코딩 서열에 대해 5'	tRNA 코딩 서열	tRNA 코딩 서열에 대해 3'
Flank300	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 26)에 대해 200 nt 5'	TCA-115 (SEQ ID NO: 18)	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 32)에 대해 104 nt 3'
Flank20	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 895)에 대해 20 nt 5'	TCA-115 (SEQ ID NO: 18)	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 896)에 대해 17 nt 3'
Flank10	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 897)에 대해 10 nt 5'	TCA-115 (SEQ ID NO: 18)	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 896)에 대해 17 nt 3'
Flank0	랜덤 서열	TCA-115 (SEQ ID NO: 18)	마우스 tRNA-Arg-TCG-1-1 유전자 (SEQ ID NO: 896)에 대해 17 nt 3'

[0341]

[0342] 표 11의 발현 벡터를 Neuro-2a 세포에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성에 대해 시험하였다. 형질 감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 결과는 도 26a 및 26b에 나타내었으며, ArgTCA 서프레서 tRNA #115가 랜덤 5' 리더 서열에서도 활성을 나타내지만, 내인성 tRNA 유전자로부터의 5' 리더 서열의 사용이 서프레서 tRNA 활성을 증가시킬 수 있음을 입증한다.

[0343] 실시예 9

[0344] 본 실시예는 서프레서 tRNA에 의한 미성숙 종결 코돈 (PTC)의 리드스루에 대한 서프레서 tRNA를 플랭킹하는 뉴클레오티드 서열의 영향을 기술한다.

[0345] (i) 내인성 tRNA 유전자에 대해 5' 바로 옆에 있는 인간 게놈 DNA로부터 유래된 20개의 고유한 100 nt 리더 서열 중 하나 (tRNA 코딩 서열에 대해 5' 바로 옆에 있는 서열)를, (ii) TCA-115 (tRNA-Arg-TCT-2-1-TCA-SUP_인 트론 없음, 서열식별번호: 18, 실시예 1에 기재된 바와 같음) 또는 TTA-163 (tRNA-Gln-TTG-3-1-TTA-SUP, 서열 식별번호: 45, 실시예 4에 기재된 바와 같음)을 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 조합하여 포함하는 발현 벡터의 라이브러리를 생성하였다. 라이브러리에서 발현 벡터 구축물의 설계를 예시하는 개략도는 도 27에 도시되어 있다. 20개의 고유한 100 nt 리더 서열은 인간 HEK293 세포에서 가장 풍부한 tRNA로부터 유래된 서열을 포함하고, Arg-TCT-1-1 (서열식별번호: 875), Tyr-GTA-5-1 (서열식별번호: 883), Ser-GCT-3-1 (서열식별번호: 878), Arg-TCG-1-1 (서열식별번호: 886), Arg-TCG-3-1 (서열식별번호: 888), Ser-TGA-1-1 (서열식별번호: 879), Arg-TCG-5-1 (서열식별번호: 871), Lys-TTT-6-1 (서열식별번호: 887), Asn-GTT-1-1 (서열식별번호: 880), Arg-CCG-2-1 (서열식별번호: 877), Ala-AGC-4-1 (서열식별번호: 874), Leu-TAA-1-1 (서열식별번호: 876), Ser-CGA-4-1 (서열식별번호: 870), Ser-TGA-4-1 (서열식별번호: 869), Ser-GCT-2-1 (서열식별번호: 872), Arg-TCT-2-1 (서열식별번호: 881), Thr-TGT-1-1 (서열식별번호: 885), Ile-AAT-4-1 (서열식별번호: 873), Val-CAC-2-1 (서열식별번호: 884), 또는 Asn-GTT-3-1 (서열식별번호: 882) 유전자로부터 유래된 리더 서열을 포함한다.

[0346] ArgTCA 서프레서 tRNA #115 (서열식별번호: 18) 또는 GlnTTA 서프레서 tRNA #163 (서열식별번호: 45)와 조합된 리더 서열은 ArgTCA 구축물에 대한 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 31) 또는 GlnTTA 구축물에 대한 EGFP-Q69X-TAA 리포터 (서열식별번호: 175)로 공동-형질감염된 세포주에서 유동 세포계측법에 의해 PTC 리드스루 활성에 대해 시험하였다. 결과는 도 28-32에 나타내었고, (i) 서프레서 tRNA의 활성이 리더 서열에 의해 영향을 받고, (ii) 서프레서 tRNA (상이한 부류의 서프레서 tRNA 포함)가 식별된 리더 서열과 조합될 때 높은 리드스루 활성을 나타내었음을 나타낸다.

[0347] 실시예 10

[0348] 본 실시예는 본원에 개시된 특정 서프레스 tRNA 및 소분자 넌센스 저해 요법의 리드스루 활성을 기술한다.

[0349] 서프레스 tRNA를 넌센스 저해 약물 트랜스라나 (아탈루렌), 겐타마이신 및 G418 (제네티신)과 함께 시험하였다. PTC 리드스루 활성은 CAG:NLS-EGFP (Q69X-TAA) 리포터 (실시예 4에 기재된 바와 같음, 서열식별번호: 175)를 함유하고 (i) 동일한 구축물 상에 표시된 카피 수의 Gln 서프레스 tRNA (# 002, tRNA-Gln-TTG-1-1-TTA-SUP, 서열식별번호: 36, 또는 #196, tRNA-Gln-TTG-1-1-CTA-SUP, 서열식별번호: 178 중 어느 하나, 둘 모두 실시예 4에 기재된 바와 같음)를 포함하는 발현 구축물로 형질감염되거나, 또는 (ii) 아탈루렌으로 처리되거나, (iii) 겐타마이신으로 처리되거나, 또는 (iv) G418로 처리된 후 ~48시간에 Neuro-2a 세포에서 측정하였다. 형질감염을 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 수행하였다. 모든 실험 조건을 위해, 세포 배양 배지를 형질감염후 ~6시간에 신선한 배지로 대체하고, 표시된 농도의 표시된 약물을 이 시점에 첨가하였다. PTC 리드스루 활성을 유동 세포계측법에 의해 측정된 바와 같은 EGFP 양성 세포의 백분율로 측정하였다. PTC가 없는 야생형 EGFP를 함유하는 리포터를 대조군으로 사용하였다. 동일한 세트의 처리를 받은 세포의 세포 생존력은 제조업체의 프로토콜에 따라 사용된, 일반적으로 생존가능 세포로부터 배제되는 막 불투과성 염료인 7-아미노 악티노마이신 D (7-AAD; 써모 피셔 사이언티픽 #006993-50)로 염색한 후 유동 세포계측법에 의해 평가하였다. 결과는 Gln_{TAA} 서프레스 tRNA #002 (서열식별번호: 36)에 대해서는 도 33-34에 나타내고 Gln_{CTA} 서프레스 tRNA #196 (서열식별번호: 178)에 대해서는 도 35-36에 나타내었다. 함께, 결과는 서프레스 tRNA가 임의의 넌센스 저해 약물보다 더 큰 리드스루를 생성한다는 것을 입증한다. 또한, 결과는 임의의 넌센스 저해 약물과 달리, 서프레스 tRNA를 사용한 처리가 세포 생존력의 감소를 동반하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0350] 실시예 11

[0351] 본 실시예는 본원에 개시된 특정 서프레스 tRNA에 의한 전장 SCN1a 단백질 발현의 구조를 기술한다.

[0352] Flp-In-293 세포는 (i) Arg(R)에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (DYKDHD-G-DYKDHD-I-DYKDDDDK)를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899)를 함유하는 발현 구축물로 형질감염시키고, (ii) Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #115 (tRNA-Arg-TCT-2-1-TCA-SUP_인트론 없음, 서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염시키거나, 또는 G418, 겐타마이신 또는 아탈루렌으로 처리하였다. 야생형 마우스 SCN1A 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드 (서열식별번호: 898)를 함유하는 발현 구축물을 대조군으로 사용하였다. 서열식별번호: 898 및 899는 하기와 같다:

```
ATGGAGCAAACAGTGTCTGTACCACCAGGACCTGACAGCTTCAACTTCTTCACCAGAGAATCCC
TTGCAGCTATTGAAAGGCGCATTGCAGAAGAGAAGGCTAAGAATCCCAAGCCAGACAAAAAGA
TGATGATGAAAATGGCCCAAAGCCAAACAGTGACTTGAAGCTGGGAAGAACCTTCCATTTATC
TATGGAGACATTCTCCAGAGATGGTGTCTGGAGCCTCTGGAGGACCTGGACCCCTACTATATCA
ATAAGAAGACTTTTATAGTATTGAATAAAGGGAAGGCCATCTCCGGTTTCAGTGCCACCTCCGC
CCTGTACATTTTAAACACCCTTCAATCTCTTAGGAAAATAGCTATTAAGATTTTGGTACACTCA
TTATTCAGCATGTTAATCATGTGCACTATTTTGACAACTGTGTATTTATGACAATGAGTAACC
```

[0353]

CTCCCGACTGGACAAAGAATGTGGAGTACACCTTCACAGGAATATATACTTTTGAATCACTAAT
 AAAAAATTATTGCAAGGGGCTTCTGTTTAGAAGATTTTACTTTCCTTCGCGACCCATGGAACGG
 CTGGACTTCACTGTCTATTACATTTCGCATATGTGACGGAGTTTGTGGACCTGGGCAATGTCTCAG
 CATTGAGAACATTTCAGAGTTCTTCGAGCATTGAAAACATTTTCAGTCATTCCAGGCCTGAAGAC
 CATCGTGGGGGCCCTGATCCAGTCGGTGAAGAAGCTGTCTGACGTCATGATACTCACTGTGTTT
 TGTCTCAGTGTGTTTCGCACTCATCGGGTTGCAGCTCTTCATGGGCAACCTGAGGAATAAATGTG
 TACAGTGGCTCCCACCAACGCTTCCCTTGAGGAACATAGCATAGAGAAGAATATAACTATGGA
 TTACAATGGCACACTTGTAATGAAACCGTGTTCGAGTTTGAAGTGGAAATCATACTTCAAGAC
 TCAAGATATCATTATTTCTGAGGGTGTGTTTAGATGCACTGCTGTGTGGAAATAGCTCTGATG
 CAGGCCAATGTCCAGAAGGATATATGTGTGTAAGCTGGTAGAAACCTAATTATGGTTACAC
 AAGCTTTGATACCTTCAGTTGGGCATTTTGTCCCTGTTTCGACTGATGACTCAGGACTTCTGG
 GAAAATCTATACCAACTGACATTGCGTGCTGTGGCAAACCTACATGATATTTTTTGTGCTGG
 TCATTTTCTTGGGCTCATTTCTACCTGATAAACTTGATCCTGGCTGTGGTGGCCATGGCCTATGA
 GGAGCAGAATCAGGCCACACTGGAGGAGGCTGAACAGAAAGAGGCAGAATTTTCAGCAGATGTTG
 GAGCAACTTAAGAAGCAGCAAGAGGCTGCACAGCAGGCAGCGGCTACAACAGCCTCAGAACATT
 CCAGGGAGCCAGTGCAGCAGGCAGGCTCTCAGATAGCTCTTCAGAAGCCTCTAAGTTGAGTTC
 GAAGAGTGCTAAAGAAAGACGAAATCGGAGGAAAAAAGGAAACAGAAAGAGCAGTCTGGAGGA
 GAAGAGAAAGATGATGATGAATTCACAAAGTCTGAGTCTGAAGACAGCATCAGGAGGAAGGGGT
 TTCGCTTCTCCATAGAAGGGAATAGACTGACATATGAAAAGAGGTACTCTTCCCCGCATCAGTC
 TCTGTTAAGCATTCTGTGGTTCCCTGTCTCCCCAAGACGCAATAGCAGAACAAGTCTTTTCAGC
 TTTAGAGGGCGAGCCAAGGATGTGGGGTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAACACAGCACCT
 TTGAGGATAATGAGAGCCGTAGAGACTCACTGTTTCGTTCCCCGAAGACACGGAGAGCGACGCAA
 CAGTAACCTGAGCCAGACCAGCAGGTCCTCCCGAATGCTGGCGGTGTTTCCAGCCAATGGGAAG
 ATGCACAGCACGGTGGATTGCAATGGTGTGGTTTCCTTGGTTGGTGGACCTCAGTTCCCACAT
 CGCCAGTTGGACAGCTTCTGCCAGAGGGAACAACCACTGAAACTGAGATGAGAAAGAGGAGGTC
 GAGCTCTTTCCATGTTTCCATGGACTTTCTAGAAGATCCTTCCCAGAGGCAAAGGGCAATGAGC
 ATAGCCAGCATCTTAACAAATACAGTAGAAGAACTAGAAGAATCCAGGCAGAAATGTCCACCCT
 GTTGGTATAAATTTTCCAACATATTCTTAATTTGGGACTGTTCTCCATATTGGCTGAAAGTTAA
 ACATATTGTCAACCTGGTGGTGATGGACCCATTTGTTGATCTGGCCATTACCATCTGCATTGTG
 TTAAATACGCTCTTCATGGCTATGGAGCACTACCCCATGACTGAACATTTCAACCATGTTCTTA
 CAGTGGGAAACTTGGTCTTCACTGGGATTTTCACAGCAGAAATGTTCTGAAAATCATCGCAAT
 GGATCCTTACTATTACTTCCAAGAAGGCTGGAATATCTTTGATGGTTTCATTGTGACACTCAGC
 CTGGTAGAACTTGGCCTTGCCAATGTGGAAGGATTGTGAGTTCTCCGTTCAATTTGACTGCTCC
 GAGTGTTCAGTTGGCAAAGTCTTGGCCCACTGAATATGCTCATTAAGATCATTGGTAACTC
 GGTGGGAGCACTGGGCAACCTGACTCTGGTGTGGCCATCATGTCTTTATTTTTGCCGTGGTT

[0354]

GGCATGCAGCTGTTTGAAAAAGTTACAAAGATTGTGTCTGCAAAATTGCCACTGACTGCAAAC
 TCCCACGTTGGCACATGAACGACTTCTTCCACTCGTTCCTGATCGTGTCCGCGTGCTGTGTGG
 GGAGTGGATAGAGACCATTGTGGGACTGCATGGAGGTGGCAGGACAAGCTATGTGCCTTACTGTC
 TTCATGATGGTCATGGTGATTGGGAACCTTGTGGTCTTGAACCTCTTTCTGGCCTTGCTTCTGA
 GCTCATTTAGTGCAGACAACCTTGCAGCCACTGATGATGACAATGAGATGAACAACCTGCAGAT
 TGCTGTGGACAGGATGCACAAAGGAATAGCTTATGTAAAAAGAAAAATATATGAATTCATTCAA
 CAATCCTTTGTAAAGAACAGAAGATTCTAGATGAAATTAAGCCACTTGATGATCTAAACAACA
 GAAAAGACAATTGTATCTCTAACCACACAACAGAAATTGGGAAAGATCTGGACTGTCTGAAAGA
 TGTGAATGGAACCACAAGTGGCATAGGGACGGGCAGCAGTGTGGAGAAGTACATCATTGATGAG
 AGTGATTATATGTCAATTCATAACAACCCAGCCTCACTGTGACTGTGCCCATTGCTGTGGGAG
 AGTCTGACTTTGAGAACTTAAACACAGAAGACTTTAGCAGTGAATCAGATCTAGAAGAAAGCAA
 AGAGAAACTCAACGAAAGCAGTAGCTCCTCAGAGGGAAGCACAGTAGACATTGGGGCGCCTGCA
 GAGGAACAGCCTGTCAATGAACCAGAAGAAACCCTTGAGCCCGAAGCTTGCTTCACTGAAGGCT
 GTGTCCAGAGATTCAAGTGCTGTCAAATCAGCGTGGAAGAAGGAAGAGGGAACAGTGGTGGAA
 CCTACGGAGGACGTGCTTCCGAATAGTTGAACACAACCTGGTTTGAGACCTTCATTGTGTTGATG
 ATTCTCCTGAGTAGTGGTGCCCTGGCCTTTGAGGATATATATATTGATCAGCGAAAGACGATCA
 AAACCATGCTGGAGTATGCTGACAAAGTCTTCACTTACATTTTCATCCTGGAGATGCTCCTCAA
 ATGGGTGGCCTATGGCTATCAAACATACTTCACCAATGCCTGGTGTGGCTAGACTTCTTAATT
 GTTGATGTTTCATTGGTCAGTTTAAACAGCAAATGCCTTGGGTTACTCTGAACTCGGGGCCATCA
 AATCCCTAAGGACACTAAGAGCTCTGAGACCCCTAAGAGCCTTATCACGATTTGAAGGGATGAG
 GGTGGTTGTGAATGCCCTGTTAGGAGCAATCCATCCATCATGAATGTGCTTCTGGTTTGCCTT
 ATATTCTGGCTAATTTTCAGCATCATGGGCGTAAATTTGTTTGTGCGCAAATCTACCACTGTG
 TTAACACCACAACCTGGTGACATATTTGAGATCAGCGAAGTCAATAATCATTCTGATTGCCTAAA
 ACTAATAGAAAAGAAATGAGACCGCCCGGTGGAAAAATGTGAAAGTAACTTTGATAATGTAGGA
 TTTGGGTATCTTTCTTTGCTTCAAGTTGCCACATTTAAGGGCTGGATGGATATCATGTATGCTG
 CAGTTGATTCAGAAATGTTGAACTACAGCCTAAGTATGAGGAAAGCCTGTACATGTATTTGTA
 CTTTCGTATCTTCATCATCTTCGGGTCCTTCTTTACCCTGAACCTGTTTATTGGTGTGATTATC
 GACAATTTCAACCAGCAAAAAGAAGTTTGGAGGTCAAGACATCTTTATGACAGAAGAACAGA
 AGAAATACTATAATGCAATGAAGAAATTAGGATCAAAAAAGCCACAAAAGCCTATCCCTCGACC
 TGGAAACAAATTTCAAGGAATGGTTTTTGACTTTGTAACCAGACAAGTGTGATATCAGCATC
 ATGATCCTCATCTGTCTGAACATGGTGACCATGATGGTGGAAACGGATGACCAGAGCGATTATG
 TGACAAGCATTTTGTACGCATCAACCTGGTGTTCATCGTCCTGTTACCGGCGAGTGTGTGCT
 CAAGCTCATCTCGCTCCGCCATTATATTTACCATTTGGATGGAACATTTTCGATTTTGTGGTG
 GTCATCCTCTCCATTGTAGGGATGTTTCTTGCGGAGCTAATAGAAAAGTATTTTGTGTCTCCTA
 CCCTGTTCCGAGTCATCCGCCTGGCCAGGATTGGACGAATCCTACGCCTGATCAAAGGTGCCAA

[0355]

GGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTCTGATGATGTCCCTTCCTGCGCTGTTTAACATCGGCCTC
CTGCTTTTTCTCGTCATGTTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAACCTTTGCCTATGTTAAGA
GGGAAGTTGGGATTGATGACATGTTCAACTTTGAGACCTTCGGCAACAGCATGATCTGCCTGTT
CCAAATCACCACCTCTGCGGGCTGGGATGGACTGCTGGCCCCATCCTCAACAGCAAACCCCT
GACTGTGACCCTAATAAAGTTAACCTGGAAGCTCGGTGAAGGGAGACTGTGGGAACCCATCTG
TGGGGATTTCTTTTTTGTCTAGCTACATCATATCCTTCCTGGTTGTGGTGAACATGTACAT
TGCTGTATCCTGGAGAACTTCAGCGTTGCCACAGAAGAAAGTGCAGAGCCTCTGAGTGAGGAC
GACTTTGAGATGTTCTACGAGGTCTGGGAGAAGTTCGACCCTGACGCCACCCAGTTCATGGAAT
TTGAAAAATTATCTCAGTTTGCAGCTGCTCTAGAACCCCTCTCAATTTGCCACAACCAAACAA
ACTTCAGCTCATTGCCATGGACCTGCCCATGGTGAGTGGAGACCGCATCCACTGCCTGGACATC
TTATTTGCTTTTACAAAGCGGGTGTGGGTGAGAGTGGAGAGATGGATGCTCTTCGAATCCAGA
TGGAAGAGCGGTTTCATGGCTTCCAACCCCTCCAAGGTCTCTTATCAGCCCATCACTACTACATT
AAAACGCAACAAGAGGAGGTGTCTAGCTGTTATCATTACGCGAGCTTATAGGCGCCACCTTTTG
AAGCGAACAGTAAAACAAGCTTCATTACATACAATAAGAACAACCTCAAAGGTGGGGCTAATC
TTCTTGTAAGAAGACATGCTCATTGACAGAATAAACGAAAACCTCTATTACGGAGAAAACCTGA
CCTGACAATGTCCACAGCAGCTTGTCCGCCCTCCTACGATCGGGTGACAAAGCCAATCGTGGAG
AAACACGAGCAGGAAGGGAAGGATGAAAAAGCCAAAGGGAAGACTACAAAGACCATGACGGTG
ATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAA (SEQ ID NO: 898); 및

ATGGAGCAAACAGTGCTTGTACCACCAGGACCTGACAGCTTCAACTTCTTCACCAGAGAATCCC
TTGCGAGCTATTGAAAGGCGCATTGCAGAAGAGAAGGCTAAGAATCCCAGCCAGACAAAAAGA
TGATGATGAAAATGGCCCAAAGCCAAACAGTGACTTGGAAGCTGGGAAGAACCTTCCATTTATC
TATGGAGACATTCTCCAGAGATGGTGTGCGAGCCTCTGGAGGACCTGGACCCCTACTATATCA
ATAAGAAGACTTTTATAGTATTGAATAAAGGGAAGGCCATCTTCGGTTTCAGTGCCACCTCCGC
CCTGTACATTTTAACACCCTTCAATCCTCTTAGGAAAATAGCTATTAAGATTTTGGTACACTCA
TTATTCAGCATGTTAATCATGTGCACTATTTTGACAAACTGTGTATTTATGACAATGAGTAACC
CTCCCGACTGGACAAAGAATGTGGAGTACACCTTCACAGGAATATATACTTTTGAATCACTAAT
AAAAATTATTGCAAGGGGCTTCTGTTTAGAAGATTTTACTTTCCTTCGCGACCCATGGAACCTGG
CTGGACTTCACTGTCTATTACATTCGCATATGTGACGGAGTTTGTGGACCTGGGCAATGTCTCAG
CATTGAGAACATTGAGAGTTCTTCGAGCATTGAAAACCTTTCAGTCATTCCAGGCCTGAAGAC
CATCGTGGGGGCCCTGATCCAGTCGGTGAAGAAGCTGTCTGACGTCATGATACTCACTGTGTTT
TGTCTCAGTGTGTTTCGCACTCATCGGGTGCAGCTCTTCATGGGCAACCTGAGGAATAAATGTG
TACAGTGGCCTCCACCAACGCTTCCCTTGAGGAACATAGCATAGAGAAGAATATAACTATGGA
TTACAATGGCACACTTGTAAATGAAACCGTGTTCGAGTTTGAAGTGGAAATCATACTTCAAGAC
TCAAGATATCATTATTTCTGGAGGGTGTTTTAGATGCACTGCTGTGTGGAAATAGCTCTGATG

[0356]

CAGGCCAATGTCCAGAAGGATATATGTGTGTAAAAGCTGGTAGAAACCCTAATTATGGTTACAC
AAGCTTTGATACCTTCAGTTGGGCATTTTTGTCCCTGTTTCGACTGATGACTCAGGACTTCTGG
GAAAATCTATACCAACTGACATTGCGTGCTGCTGGCAAACCTACATGATATTTTTTGTGCTGG
TCATTTTCTTGGGCTCATTCTACCTGATAAACTTGATCCTGGCTGTGGTGGCCATGGCCTATGA
GGAGCAGAATCAGGCCACACTGGAGGAGGCTGAACAGAAAGAGGCAGAATTTTCAGCAGATGTTG
GAGCAACTTAAGAAGCAGCAAGAGGCTGCACAGCAGGCAGCGGCTACAACAGCCTCAGAACATT
CCAGGGAGCCCAGTGCAGCAGGCAGGCTCTCAGATAGCTCTTCAGAAGCCTCTAAGTTGAGTTC
GAAGAGTGCTAAAGAAAGACGAAATCGGAGGAAAAAAGGAAACAGAAAGAGCAGTCTGGAGGA
GAAGAGAAAGATGATGATGAATTCACAAAGTCTGAGTCTGAAGACAGCATCAGGAGGAAGGGGT
TTCGCTTCTCCATAGAAGGGAATAGACTGACATATGAAAAGAGGTACTCTTCCCCGCATCAGTC
TCTGTTAAGCATTCTGTGGTTCCCTGTTCTCCCCAAGACGCAATAGCAGAACAAAGTCTTTTCAGC
TTTAGAGGGCGAGCCAAGGATGTGGGGTCTGAGAATGACTTTGCTGATGATGAACACAGCACCT
TTGAGGATAATGAGAGCCGTAGAGACTCACTGTTTCGTTCCCCGAAGACACGGAGAGCGACGCAA
CAGTAACCTGAGCCAGACCAGCAGGTCTCCCGAATGCTGGCGGTGTTTCCAGCCAATGGGAAG
ATGCACAGCACGGTGGATTGCAATGGTGTGGTTTCCTTGGTTGGTGGACCCCTCAGTTCACACAT
CGCCAGTTGGACAGCTTCTGCCAGAGGGAACAACCACTGAAACTGAGATGAGAAAGAGGAGGTC
GAGCTCTTTCCATGTTTCCATGGACTTTCTAGAAGATCCTTCCCAGAGGCAAAGGGCAATGAGC
ATAGCCAGCATCTTAACAAATACAGTAGAAGAACTAGAAGAATCCAGGCAGAAATGTCCACCCT
GTTGGTATAAATTTTCCAACATATTCTTAATTTGGGACTGTTCTCCATATTGGCTGAAAGTTAA
ACATATTGTCAACCTGGTGGTGATGGACCCATTTGTTGATCTGGCCATTACCATCTGCATTGTG
TTAAATACGCTCTTCATGGCTATGGAGCACTACCCCATGACTGAACATTTCAACCATGTTCTTA
CAGTGGGAAACTTGGTCTTCACTGGGATTTTCACAGCAGAAATGTTCTGAAAATCATCGCAAT
GGATCCTTACTATTACTTCCAAGAAGGCTGGAATATCTTTGATGGTTTCATTGTGACACTCAGC
CTGGTAGAAGCTTGGCCTTGCCAATGTGGAAGGATTGTGAGTTCTCCGTTTCATTTGACTGCTCC
GAGTGTTCAGTTGGCAAAGTCTTGGCCCACTGAATATGCTCATTAAGATCATTGGTAACTC
GGTGGGAGCACTGGGCAACCTGACTCTGGTGTGGCCATCATTTGCTTTATTTTTGCCGTGGTT
GGCATGCAGCTGTTTGGAAAAAGTTACAAAGATTGTGTCTGCAAATTGCCACTGACTGCAAAC
TCCCACGTTGGCACATGAACGACTTCTTCCACTCGTTCCTGATCGTGTCCGCGTGCTGTGTGG
GGAGTGGATAGAGACCATGTGGGACTGCATGGAGGTGGCAGGACAAGCTATGTGCCTTACTGTC
TTCATGATGGTCATGGTGATTGGGAACCTTGTGGTCTTGAACTCTTTCTGGCCTTGCTTCTGA
GCTCATTTAGTGCAGACAACTTGCAGCCACTGATGATGACAATGAGATGAACAACCTGCAGAT
TGCTGTGGACAGGATGCACAAAGGAATAGCTTATGTAAAAAGAAAAATATATGAATTCATTCAA
CAATCCTTTGTAAAGAAACAGAAGATTCTAGATGAAATTAAGCCACTTGATGATCTAAACAACA
GAAAAGACAATTGTATCTCTAACCACACAACAGAAATTGGGAAAGATCTGGACTGTCTGAAAGA
TGTGAATGGAACCACAAGTGGCATAGGGACGGGCAGCAGTGTGGAGAAGTACATCATTGATGAG

[0357]

AGTGATTATATGTCATTTCATAACAACCCAGCCTCACTGTGACTGTGCCATTGCTGTGGGAG
AGTCTGACTTTGAGAACTTAAACACAGAAGACTTTAGCAGTGAATCAGATCTAGAAGAAAGCAA
AGAGAACTCAACGAAAGCAGTAGCTCCTCAGAGGGAAGCACAGTAGACATTGGGGCGCCTGCA
GAGGAACAGCCTGTCTATTGAACCAGAAGAAACCCTTGAGCCCGAAGCTTGCTTCACTGAAGGCT
GTGTCCAGAGATTCAAGTGCTGTCAAATCAGCGTGGAAGAAGGAAGAGGAAACAGTGGTGGAA
CCTACGGAGGACGTGCTTCCGAATAGTTGAACACAACCTGGTTTGAGACCTTCATTGTGTTTCATG
ATTCTCCTGAGTAGTGGTGCCCTGGCCTTTGAGGATATATATATATTGATCAGCGAAAGACGATCA
AAACCATGCTGGAGTATGCTGACAAAGTCTTCACTTACATTTTCATCCTGGAGATGCTCCTCAA
ATGGGTGGCCTATGGCTATCAAACATACTTCACCAATGCCTGGTGTGGCTAGACTTCTTAATT
GTTGATGTTTCATTGGTCAGTTTAAACAGCAAATGCCTTGGGTTACTCTGAACTCGGGGCCATCA
AATCCCTAAGGACACTAAGAGCTCTGAGACCCCTAAGAGCCTTATCACGATTTGAAGGGATGAG
GGTGGTTGTGAATGCCCTGTTAGGAGCAATCCATCCATCATGAATGTGCTTCTGGTTTGCCCTT
ATATTCTGGCTAATTTTCAGCATCATGGGCGTAAATTTGTTTGCTGGCAAATTCACCACTGTG
TTAAACACCACAACCTGGTGACATATTTGAGATCAGCGAAGTCAATAATCATTCTGATTGCCTAAA
ACTAATAGAAAGAAATGAGACCGCCTGATGGAAAAATGTGAAAGTAACTTTGATAATGTAGGA
TTTGGGTATCTTTCTTTGCTTCAAGTTGCCACATTTAAGGGCTGGATGGATATCATGTATGCTG
CAGTTGATTCAGAAATGTTGAACTACAGCCTAAGTATGAGGAAAGCCTGTACATGTATTTGTA
CTTCGTCTCTTCATCATCTTCGGGTCCTTCTTTACCCTGAACCTGTTTATTGGTGTCTATTATC
GACAATTTCAACCAGCAAAAGAAGAGTTTGGAGGTCAAGACATCTTTATGACAGAAGAACAGA
AGAAATACTATAATGCAATGAAGAAATTAGGATCAAAAAAGCCACAAAAGCCTATCCCTCGACC
TGGAACAAATTTCAAGGAATGGTTTGTGACTTTGTAACCAGACAAGTGTGATATCAGCATC
ATGATCCTCATCTGTCTGAACATGGTGACCATGATGGTGGAACGGATGACCAGAGCGATTATG
TGACAAGCATTTTGTACGCATCAACCTGGTGTTCATCGTCTGTTACCGGCGAGTGTGTGCT
CAAGCTCATCTCGCTCCGCCATTATTTATTTACCATTTGGATGGAACATTTTCGATTTTGTGGTG
GTCATCCTCTCCATTGTAGGGATGTTTCTTGCGGAGCTAATAGAAAAGTATTTTGTGTCTCCTA
CCCTGTTCCGAGTCATCCGCCTGGCCAGGATTGGACGAATCCTACGCCTGATCAAAGGTGCCAA
GGGGATCCGCACGCTGCTCTTTGCTCTGATGATGTCCCTTCTGCGCTGTTTAACATCGGCCTC
CTGCTTTTTCTCGTCATGTTTCATCTACGCCATCTTTGGGATGTCCAACCTTTGCCTATGTTAAGA
GGGAAGTTGGGATTGATGACATGTTCAACTTTGAGACCTTCGGCAACAGCATGATCTGCCTGTT
CCAAATCACACCTCTGCGGGCTGGGATGGACTGCTGGCCCCATCCTCAACAGCAAACCCCT
GACTGTGACCCTAATAAAGTTAACCTGGAAGCTCGGTGAAGGGAGACTGTGGGAACCCATCTG
TGGGGATTTTCTTTTGTGCTGAGTACATCATATCCTTCTGTTGTGGTGAACATGTACAT
TGCTGTCTCCTGGAGAACTTCAGCGTTGCCACAGAAGAAAGTGCAGAGCCTCTGAGTGAGGAC
GACTTTGAGATGTTCTACGAGGTCTGGGAGAAGTTGACCCCTGACGCCACCCAGTTCATGGAAT
TTGAAAAATATCTCAGTTTGAGCTGCTCTAGAACCCCTCTCAATTTGCCACAACCAAACAA

[0358]

ACTTCAGCTCATTTGCCATGGACCTGCCCATGGTGAGTGGAGACCGCATCCACTGCCTGGACATC
TTATTTGCTTTTACAAAGCGGGTGTGGGTGAGAGTGGAGAGATGGATGCTCTTCGAATCCAGA
TGGAAGAGCGGTTTCATGGCTTCCAACCCCTCCAAGGTCTCTTATCAGCCCATCACTACTACATT
AAAACGCAACAAGAGGAGGTGTGAGCTGTTATCATTGAGCGAGCTTATAGGCGCCACCTTTTG
AAGCGAACAGTAAAACAAGCTTCATTACATACAATAAGAACAACTCAAAGGTGGGGCTAATC
TTCTTGTAAGAAGACATGCTCATTGACAGAATAAACGAAAACCTCTATTACGGAGAAAACCTGA
CCTGACAATGTCCACAGCAGCTTGTCCGCCCTCTACGATCGGGTGACAAAGCCAATCGTGGAG
AAACACGAGCAGGAAGGGAAGGATGAAAAAGCCAAAGGGAAAGACTACAAAGACCATGACGGTG
ATTATAAAGATCATGACATCGATTACAAGGATGACGATGACAAGTAA (SEQ ID NO: 899).

[0359]

[0360]

SCN1A를 하기와 같이 웨스턴 블롯에 의해 검출하였다. 제조업체의 프로토콜에 따라 Halt 프로테아제 억제제 카테일 (써모 피셔 사이언티픽 #87786)을 함유하는 RIPA 용해 및 추출 완충액 (써모 피셔 사이언티픽 #89900)에서 형질감염후 24시간에 단백질을 단리하였다. 피어스(Pierce) BCA 단백질 검정 키트 (써모 피셔 사이언티픽 #23225)를 사용하여 단백질 농도를 결정하였다. 30 µg의 단백질을 1.5시간 동안 150V에서 NuPAGE 4-12% Bis-

Tris (썬모 피셔 사이언티픽 #NP0322BOX) 또는 NuPAGE 3-8%, Tris-아세테이트 (썬모 피셔 사이언티픽 #EA0375BOX) 단백질 겔 상에서 분리하고, 30V에서 밤새 PVDF 멤브레인으로 옮긴 후, 250 mA에서 30분 동안 4°C에서 유지하였다. 블롯을 실온에서 1시간 동안 슈퍼블록(SuperBlock) T20 차단 완충액 (썬모 피셔 사이언티픽 #37536)에서 차단하고, TBST에서 밤새 4°C에서 1차 항-FLAG M2 항체 (시그마, F1804-200UG, 1:1000)와 함께 인큐베이션하고, TBST로 3회 세척하고, 실온에서 1시간 동안 염소 항-마우스 IgG (H+L) 2차 항체, HRP 2차 항체 (썬모 피셔 사이언티픽 #31431, 1:30,000)와 함께 인큐베이션하였다. 블롯을 수퍼시그널 웨스트 펄토 맥시멈 센서티버티 서브스트레이트(SuperSignal West Femto Maximum Sensitivity Substrate) (썬모 피셔 사이언티픽 #34094)를 적용함으로써 현상하고, iBright 이미징 시스템에 의해 신호를 검출하였다. 결과는 도 37에 나타내었으며, 소분자 약물이 아닌 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115가 전장 SCN1A 단백질을 발현을 구조할 수 있었음을 입증한다.

[0361] Flp-In-293 세포는 또한 (i) Arg(R)에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899)를 함유하는 발현 구축물 및 (ii) Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #104 (tRNA-Arg-CCG-3'-1-TCA-SUP, 서열식별번호: 6), Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #106 (tRNA-Arg-CCT-2'-1-TCA-SUP, 서열식별번호: 8) 또는 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115 (tRNA-Arg-TCT-2'-1-TCA-SUP_인트론 없음, 서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물로 공동-형질감염시켰다. SCN1A 발현은 본 실시예에서 상기 기재된 바와 같이 항-FLAG 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 측정하였다. 결과는 도 38에 나타내었으며, 시험된 각 서프레서 tRNA가 전장 SCN1A 단백질 발현을 구조하였음을 입증한다.

[0362] Flp-In-293 세포는 또한 (i) Arg(R)에서-TGA로의 PTC (R1407X) 및 C-말단에 3xFLAG tag 펩티드를 갖는 마우스 SCN1A (서열식별번호: 899)를 함유하는 발현 구축물 및 (ii) Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115 (tRNA-Arg-TCT-2'-1-TCA-SUP_인트론 없음, 서열식별번호: 18)를 함유하는 발현 구축물로 다양한 용량 (웰 당 13 ng, 웰 당 40 ng, 웰 당 113 ng, 또는 웰 당 400 ng; 6-웰 세포 배양 플레이트)으로 공동-형질감염시켰다. SCN1A 발현은 본 실시예에서 상기 기재된 바와 같이 항-FLAG 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 측정하였다. 결과는 도 39에 나타내었으며, tRNA 115가 넓은 용량 범위에 걸쳐 전장 SCN1A 단백질 발현을 구조할 수 있었음을 입증한다.

[0363] 실시예 12

[0364] 본 실시예는 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터에 의해 전달되는 개시된 서프레서 tRNA의 리드스루 활성을 기술한다.

[0365] AAV-PHP.eB 캡시드로 패키징된 구축물은 도 40에 도시되어 있다. 구축물 262는 EF1a 프로모터에 의해 구동되는 야생형 EGFP를 함유한다. 구축물 269는 tRNA-Tyr-GTA-5'-1로부터의 55 bps 상류 플랭킹 게놈 DNA (서열식별번호: 900)의 컨텍스트에서 EF1a 프로모터에 의해 구동되는 EGFP-R96X-TGA (서열식별번호: 177) 및 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115 (tRNA-Arg-TCT-2'-1-TCA-SUP_인트론 없음, 서열식별번호: 18, 실시예 1에 기재된 바와 같음)의 2개 카피를 함유한다. 두 구축물은 AAV 복제 및 패키징화를 위한 시스-작용 요소를 제공하는 AAV2로부터의 5' 및 3' ITR 서열을 함유한다. 구축물 262 및 구축물 269를 함유하는 AAV-PHP.eB는 바이진 바이오사이언스에 의해 생성되었다.

[0366] AAV 형질도입 전에, 293 세포 (에질런트 #240073)는 AAV-PHP.eB에 의한 강력한 형질도입에 필요한, CMV 조기 인핸서/닭 β 액틴 (CAG) 프로모터에 의해 구동되는 LY6A 유전자를 함유하는 발현 구축물 (CCDS ID 27540.1)로 사전-형질감염시켰다. 사전-형질감염을 위해, 세포를 제조업체의 프로토콜에 따라 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 LY6A 발현 구축물로 일시적으로 형질감염시켰다. 형질감염후 ~24시간에, 배지를 신선한 배지로 교환하고, 바이러스 형질도입 전에 추가 24시간 동안 세포가 회복되도록 하였다. 그 후, 세포를 1E5 vg/세포의 MOI로 형질도입하였다. 결과는 도 41에 도시되어 있다. AAV 전달된 Arg_{TCA} 서프레서 tRNA #115는 GFP 강도에 기초하여 ~13.2% PTC 리드스루를 초래하였다. 서프레서 tRNA는 AAV 또는 일시적 형질감염에 의해 전달될 때 비교가능한 리드스루 활성을 나타낸다.

[0367] 실시예 13

[0368] 본 실시예는 개시된 서프레서 tRNA가 상당한 양의 오프타겟 천연 정지 코돈 리드스루를 야기하지 않는다는 것을 입증하는 리보솜 프로파일링 실험을 기술한다.

[0369] 서프레서 tRNA가 천연 정지 코돈의 리드스루를 야기하는지 여부를 결정하기 위해, 리보솜 프로파일링을 사용하

여, (ii) 서프레스 tRNA가 결합되어 있는 발현 구축물로 형질감염된 세포에 비해 (i) 서프레스 tRNA를 함유하는 발현 구축물로 형질감염된 세포로부터의 mRNA의 3' UTR에서 발견되는 리보솜의 수를 정량화하였다. 리보솜은 전형적으로 정지 코돈을 만나면 번역을 종결시키므로, 서프레스 tRNA가 천연 정지 코돈의 증가된 리드스루를 야기하면, 이는 서프레스 tRNA를 발현하는 세포에서 mRNA의 3' UTR에서 발견되는 리보솜의 밀도의 증가에 의해 표시될 것이다 (특히, 발현된 서프레스 tRNA에 의해 인식되는 천연 정지 코돈을 함유하는 3' UTR mRNA에서).

[0370] Neuro-2a 세포는 (i) 동일한 구축물 상에 EGFP-R96X-TGA 리포터 (서열식별번호: 177) 및 Arg_{TCA} 서프레스 tRNA #001 (서열식별번호: 11)을 함유하는 발현 구축물 또는 (ii) 서프레스 tRNA가 결합되어 있고 EGFP 리포터의 야생형 버전을 함유하는 발현 구축물로 형질감염시켰다. EGFP의 발현은 도 42에 도시되어 있다. 형질감염후 ~48 시간에, 세포를 하기와 같이 리보솜 풋프린트 프로파일링에 적용하였다. 세포를 용해 완충액 (10 mM Tris-HCl pH7.5, 5 mM MgCl₂, 100 mM KCl, 1% 트리톤 X-100, 1 mM DTT, 50 µg/mL 에메틴 (시그마 #324693), 및 500 U/mL RNasin (프로메가(Promega) #N2615))에 용해시키고, 세포 용해물을 25-게이지 바늘로 10회 전단한 후, 20,000 g에서 10분 동안 4°C에서 원심분리하였다. 상청액을 실온에서 30분 동안 미세구균 뉴클레아제 (MNase; 120 단위/OD A260 용해물; 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs) #M0247S)로 소화시킨 후, 5 µL의 SuperAse-IN (써모 피셔 사이언티픽 #AM2694)을 첨가하여 반응을 정지시켰다. MNase-처리된 추출물을 15-45% 수크로스 구배에 로딩하고, 41,000 rpm에서 4°C에서 2:26시간 동안 SW 41Ti 스윙-버킷 회전자 (벡크만 쿨터(Beckman Coulter) #331362)에서 밀도별로 분리하였다. 모노솜을 함유하는 분획의 분획화 및 수집 후, 리보솜 보호된 mRNA 단편을 1.25 mL의 95% 에탄올로 -20°C에서 밤새 수크로스로부터 침전시켰다. mRNA 단편을 10 mM Tris-HCl, pH 8.0으로 재현탁하고, 15% 변성 폴리아크릴아미드 겔 (TBE-우레아 겔; 써모 피셔 사이언티픽 #EC68852BOX)에서 분리하였다. 26 내지 34 nt 범위의 크기를 갖는 RNA 단편을 겔로부터 절제하고 단리하여 리보솜-보호된 단편 라이브러리를 생성하였다. 3' 링커 라이게이션, TruSeq 가닥 총 RNA 라이브러리 프렙 골드 키트 (일루미나(Illumina) #20020598)에서 Ribo-Zero 시약을 사용한 rRNA 고갈, 역전사, 원형화, 및 인덱싱 프라이머를 사용한 PCR 증폭 후, PCR 생성물을 8% 비변성 폴리아크릴아미드 겔 (써모 피셔 사이언티픽 #EC62152BOX)에서 분리하였다. 바코드가 있는 cDNA 라이브러리를 겔로부터 추출하고, 단일 리드 실행 유형의 NextSeq 550 시퀀싱 시스템에 의해 시퀀싱하였다. 시퀀싱 후, 트리모매틱을 사용하여 어댑터의 원시 리드를 트리밍한 후, bowtie2를 사용하여 앙상블의 마우스 mm10 ncRNA 참조에 대해 정렬함으로써 비-코딩 RNA를 고갈시켰다. 남아있는 리드를 다시 bowtie2를 사용하여 UCSC's mm10 마우스 참조 어셈블리에 대해 정렬하였다. 다중-매핑 리드를 폐기하였다. 정렬된 리드의 얻어진 최종 세트를 R의 리보프로파일링 패키지 및 맞춤형 파이썬 스크립팅을 사용하여 정량화하였다. 파이썬을 사용하여 20개 이상의 고유한 매핑 리드를 사용하여 각 유전자에 대한 3' UTR 점유 및 배수 변화를 검사하는 플롯을 생성하고, 각 천연 정지 코돈을 갖는 유전자에 대한 분포를 2 샘플 콜모고로프-스미르노프 시험을 사용하여 비교하였다. 결과는 도 43에 도시되어 있다.

[0371] 함께, 이들 결과는 서프레스 tRNA가 발현 세포에서 상당한 양의 오프타겟 천연 정지 코돈 리드스루를 야기하지 않으면서 미성숙 종결 코돈을 함유하는 전사체, 예를 들어 EGFP-R96X-TGA의 발현을 용이하게 할 수 있음을 입증한다.

[0372] 참조 포함

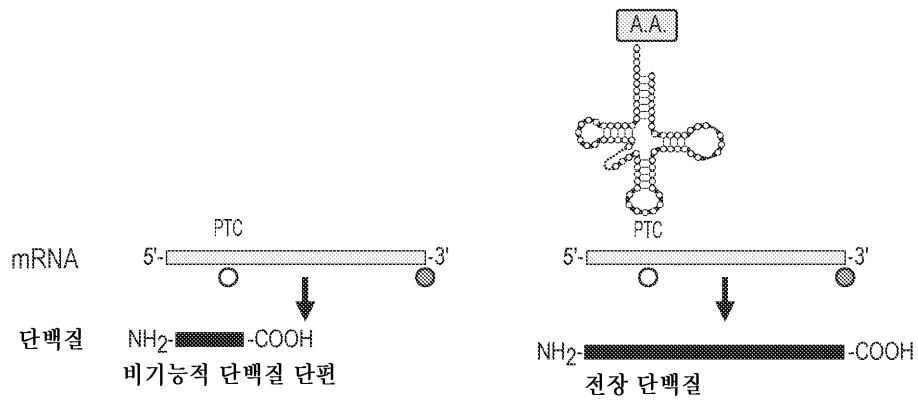
[0373] 본원에서 언급되는 특허 및 과학 문서 각각의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0374] 등가물

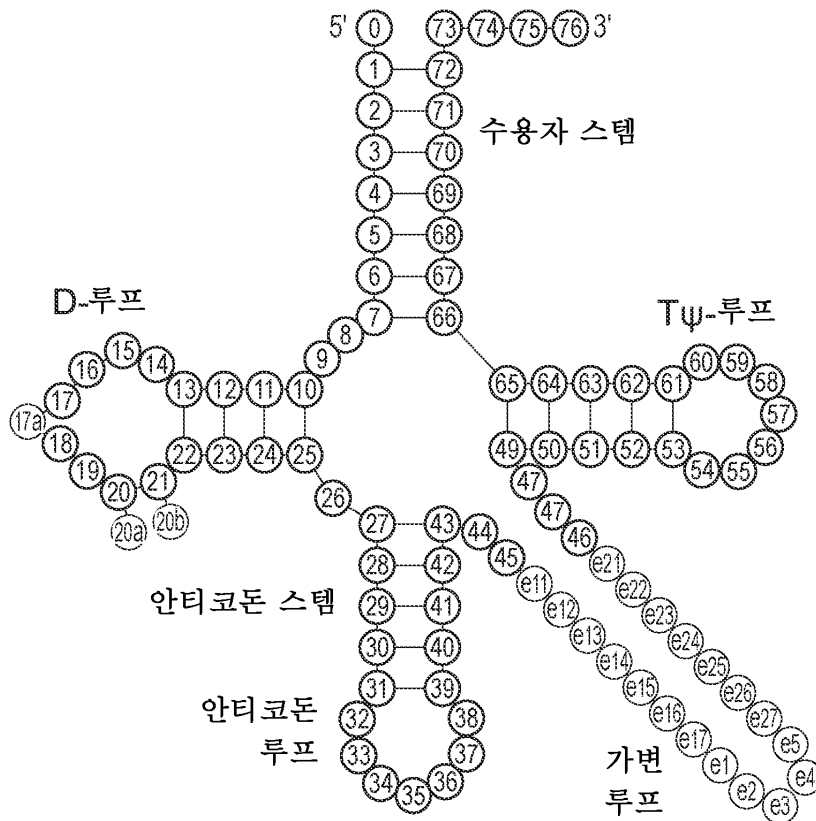
[0375] 본 발명은 그의 사상 또는 본질적 특징에서 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 실시양태는 모든 면에서 본원에 기재된 발명에 대한 제한이라기 보다는 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 그러므로, 본 발명의 범위는 전술한 상세한 설명에 의해서라기보다는 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구범위 등가물의 의미 및 범위 내에 속하는 모든 변화는 거기에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



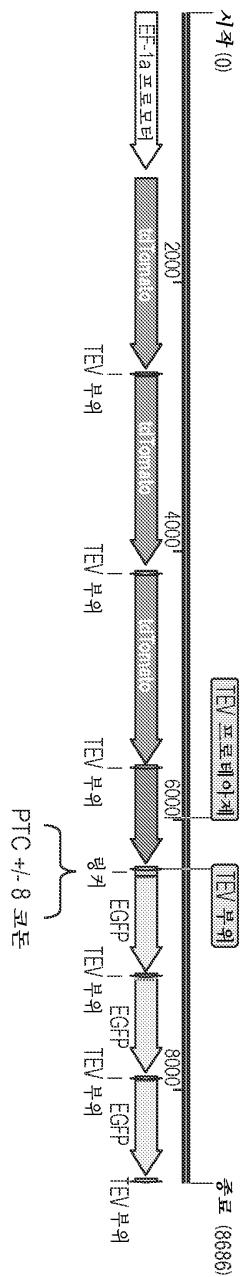
도면2a



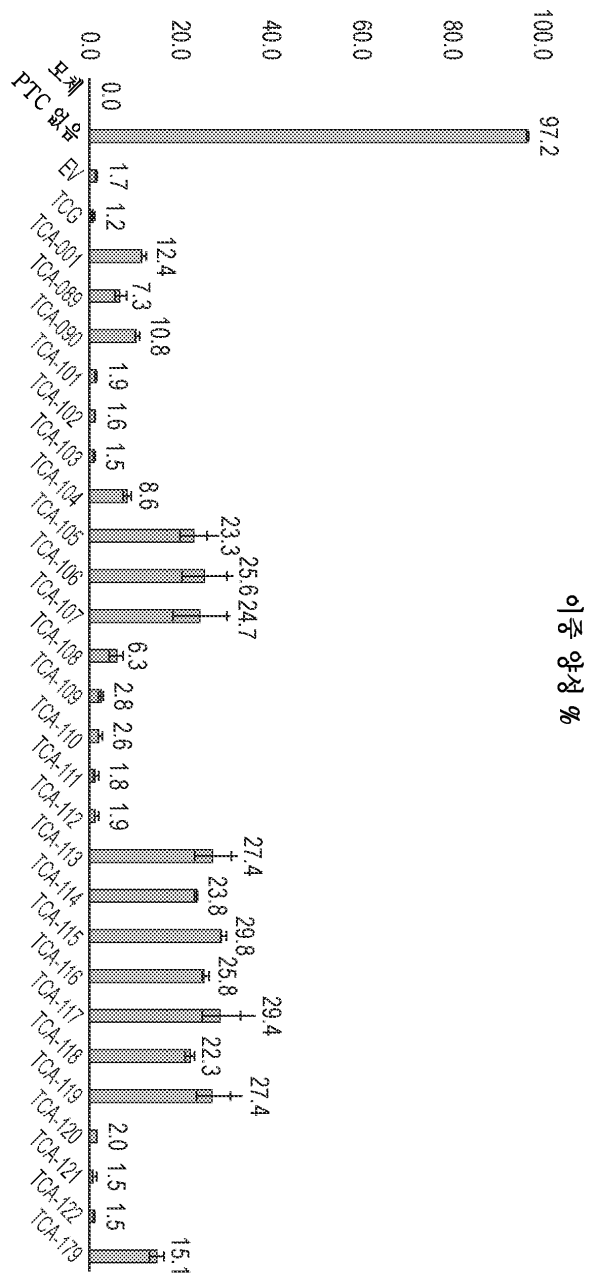
도면2b

위치	관기	비율	위치	관기	비율
0	Gm/G	1/4	35	Ψ/U	7/50
1	Ψ/U	3/14	36	Ψ/xU/U	2/3/50
4	Am/A	2/28	37	m ¹ I/ms ² t ⁵ A/t ⁶ A/ m ⁶ t ⁶ A/t ⁶ A/xA/A	6/2/22/ 2/48/4/45
4	Um/U	5/45	37	m ¹ G/02yW/xG/ yW/G	33/6/2/ 7/1
4	Cm/C	4/51	38	Ψ/U	17/1
4	Gm/G	2/41	38	m ⁵ C/xC/C	10/1/26
6	m ² G/G	20/36	39	m ⁷ Ψ/Ψm/ Um/Ψ/U	2/6/ 1/79/2
7	m ² G/G	1/69	39	Gm/G	4/32
9	m ¹ A/A	1/69	40	Ψ/U	6/1
9	m ¹ G/xG/G	56/1/43	40	m ⁵ C/C	3/139
10	m ² G/G	103/70	44	Um/xU/U	20/2/18
12	ac ⁴ C/C	32/21	e11	Ψ/U	2/4
13	Ψ/U	47/8	e12	Ψ/U	6/11
13	Cm/C	1/83	e14	Ψ/U	2/6
14	m ¹ A/xA/A	9/1/165	e2	m ³ C/C	7/7
16	D/U	123/25	46	m ⁷ G/G	86/39
17	D/U	39/0	47	D/xU/U	83/1/16
18	Gm/G	40/138	48	D/U	1/25
20	acp ³ U/D/U	4/118/11	48	m ⁵ C/xC/C	95/1/46
20a	acp ³ U/D/Ψ/xU/U	6/64/2/2/2	49	xA/A	1/19
20b	D/Ψ/U	8/6/2	49	m ⁵ C/xC/C	64/1/13
25	Ψ/U	1/28	50	Ψ/U	4/45
26	Ψ/U	1/24	50	m ⁵ C/C	15/71
26	m ²² G/m ² G/xG/G	90/16/2/8	54	m ⁵ Um/m ⁵ U/Ψ/U	16/111/11/17
27	Ψ/U	70/10	55	Ψ/U	166/12
27	m ²² G/G	3/14	58	m ⁷ A/xA/A	151/1/26
28	Ψ/U	37/38	64	Ar(p)/A	2/43
30	Ψ/U	1/4	64	Gr(p)/xG/G	1/1/87
31	Ψ/U	4/2	65	Ψ/U	1/32
32	Ψm/Um/Ψ/U	2/6/24/8	67	Ψ/U	2/63
32	Cm/m ³ C/xC/C	40/16/2/80	67	m ² G/G	2/64
34	I/A	32/0	68	Ψ/U	1/37
34	s ² U/Um/mchm ⁵ U/ ncm ⁵ U/cmm ⁵ U/ mcm ⁵ s ² U/mcm ⁵ U/ Ψ/xU/U	1/3/1/ 3/1/ 7/4/ 1/11/5	72	Ψ/U	1/16
34	Cm/t ⁵ Cm/m ⁵ C/xC/C	8/1/1/2/44	72	m ⁵ C/C	5/132
34	QtrRNA/manQtrRNA/ galQtrRNA/GmG	5/4/ 3/17/20			

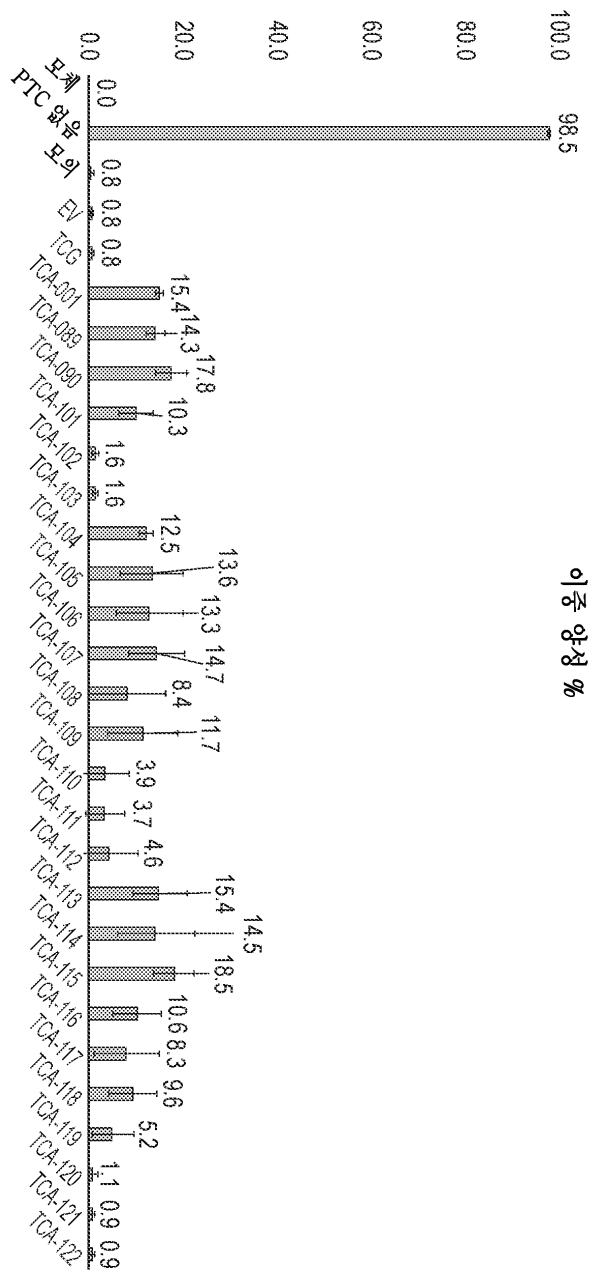
도면3



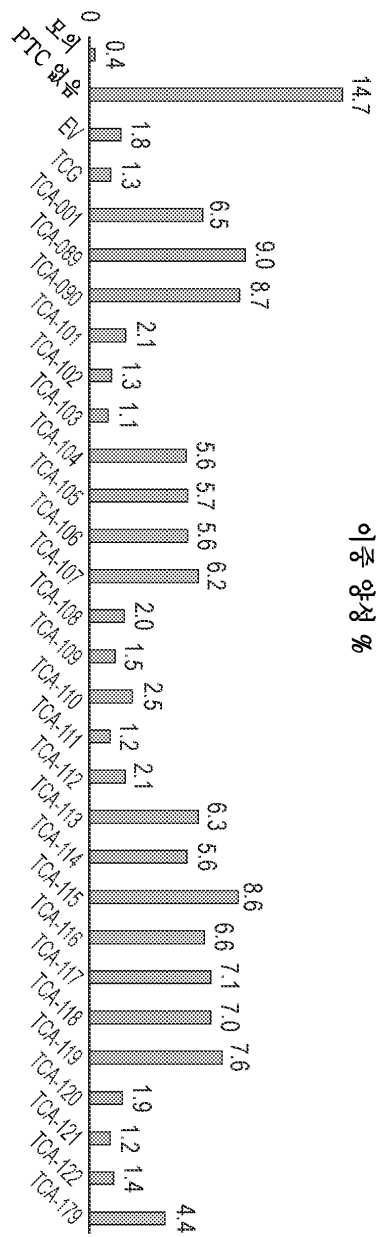
도면4



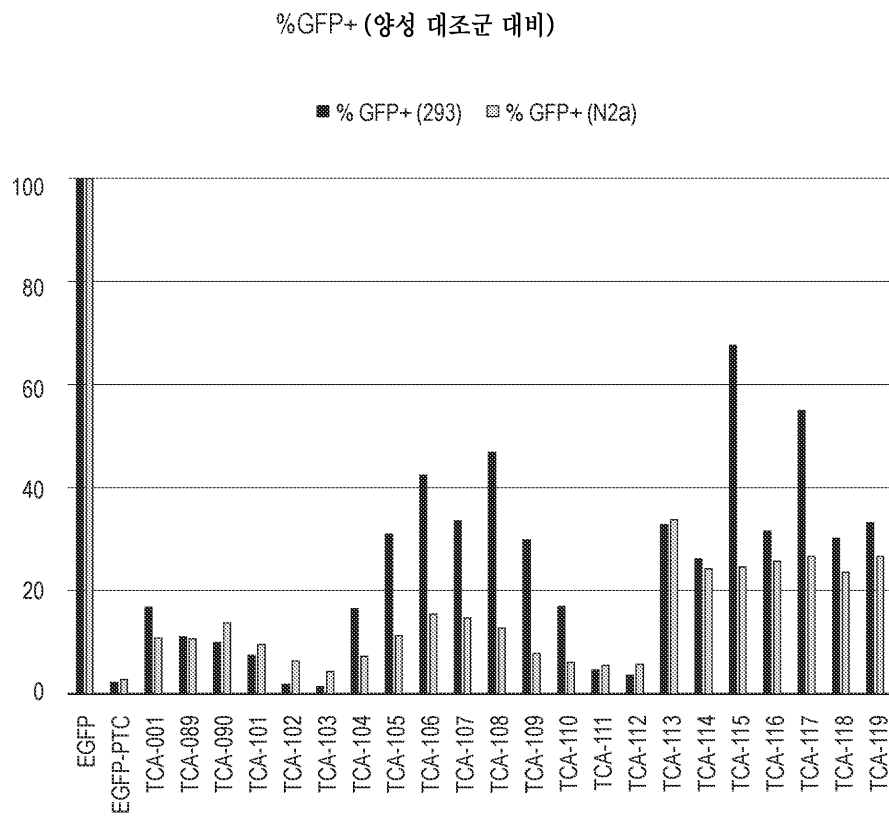
도면5



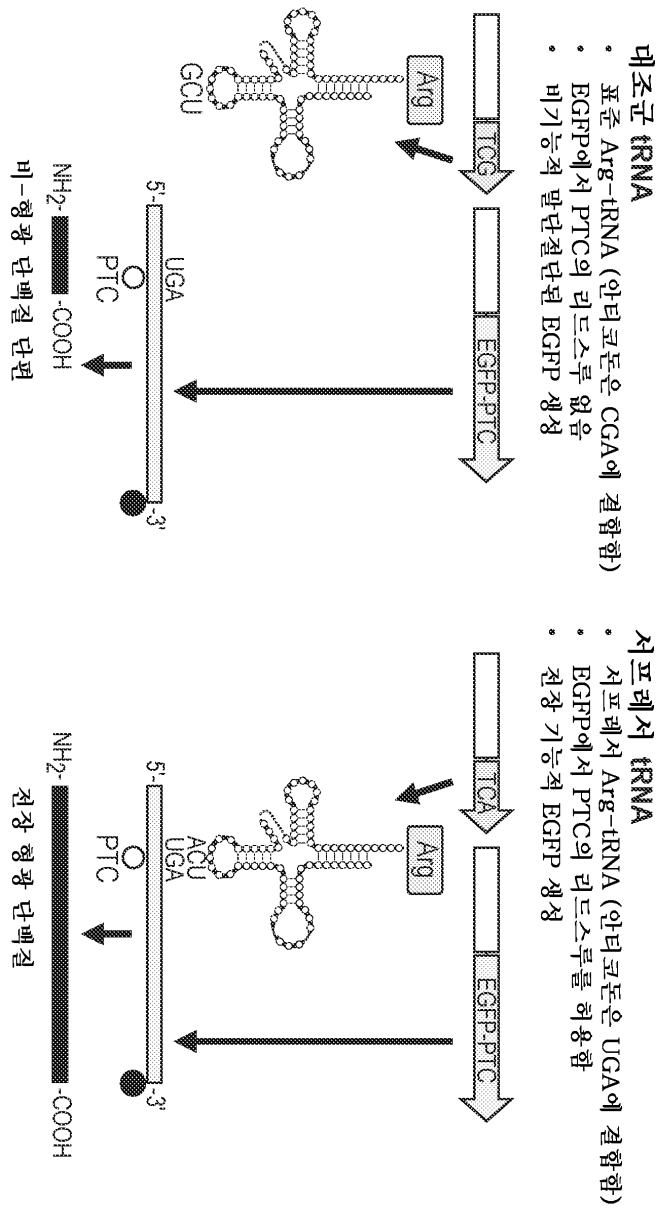
도면6



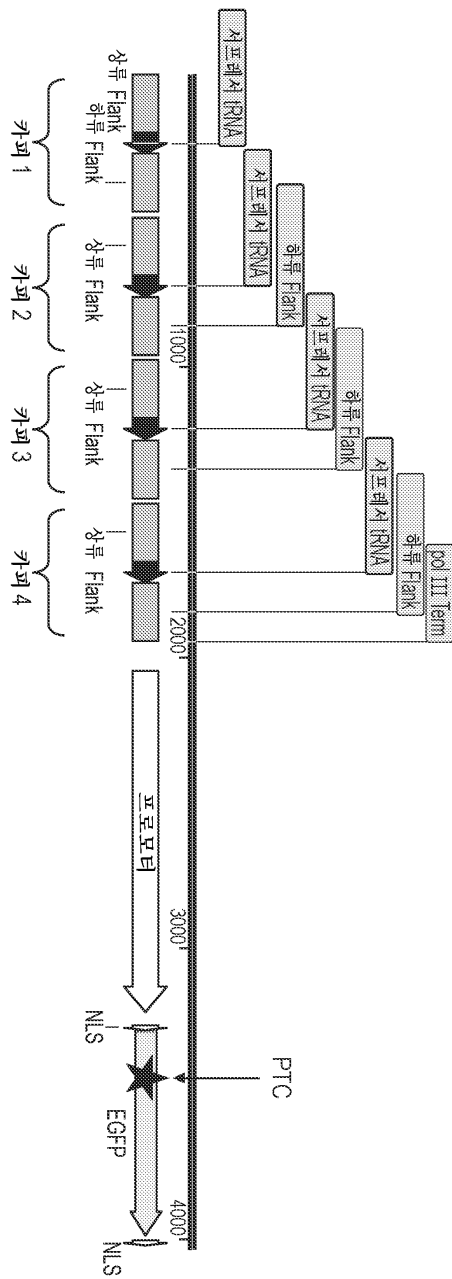
도면7



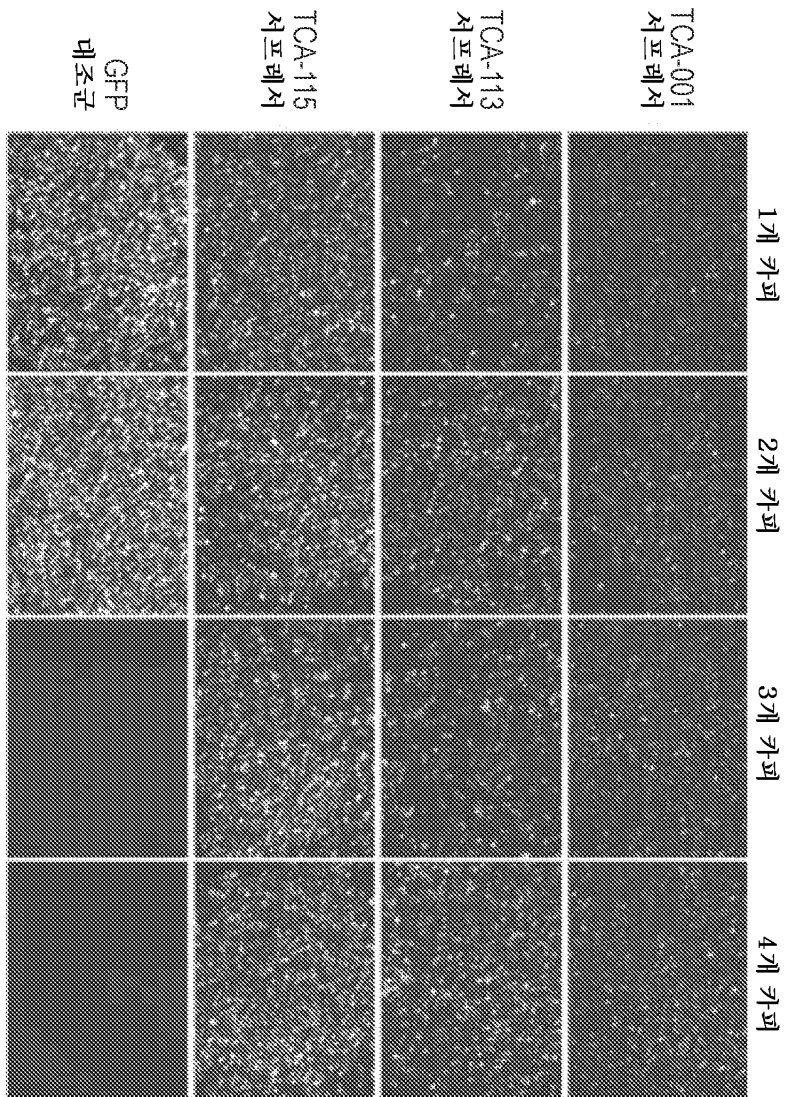
도면8a



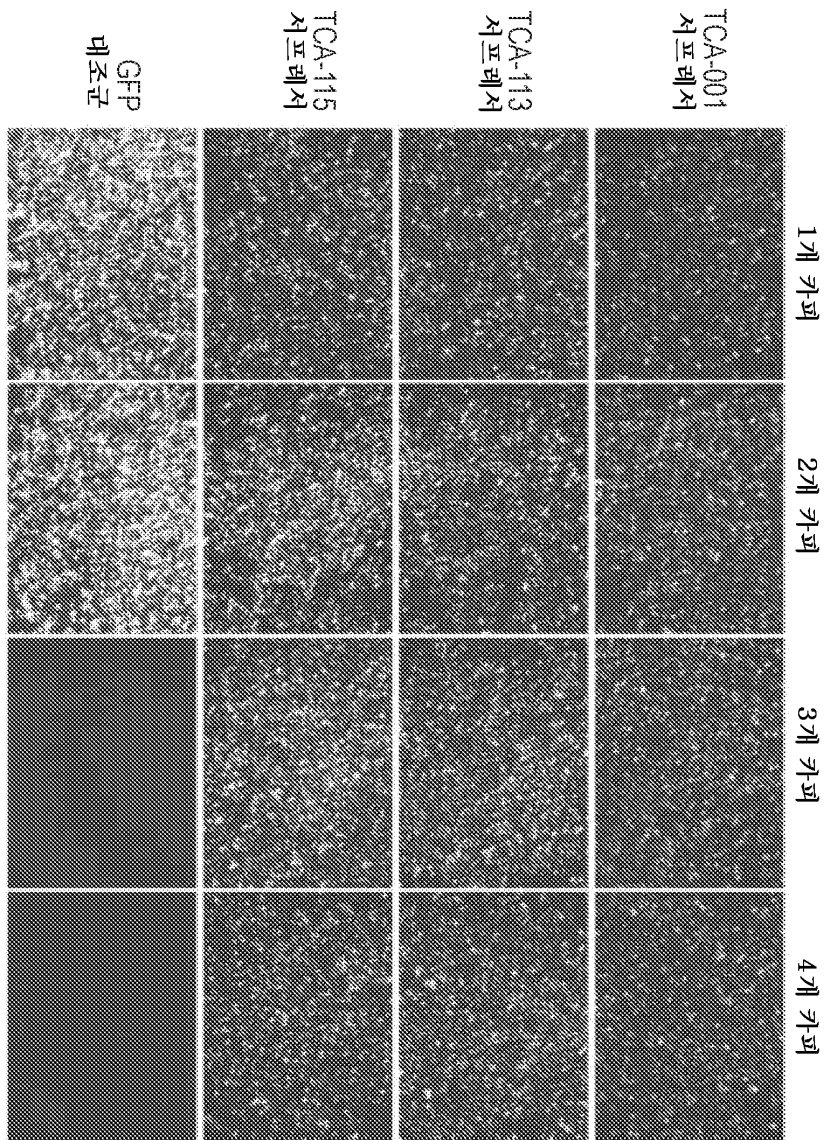
도면8b



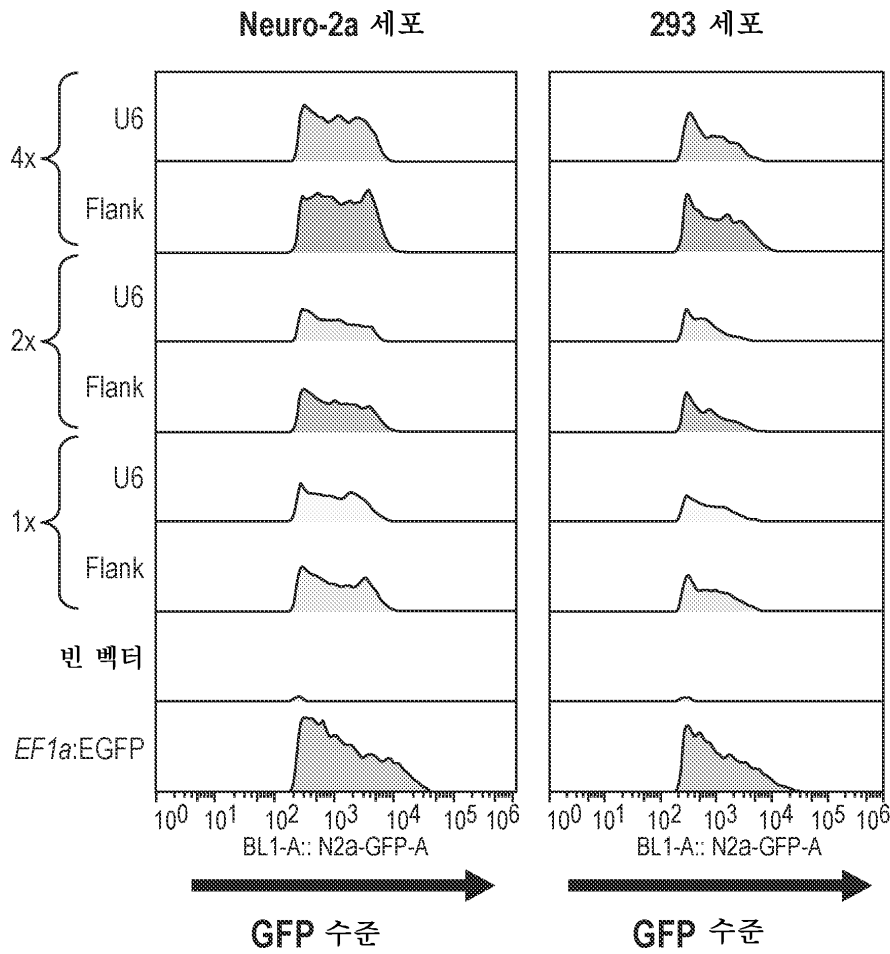
도면9



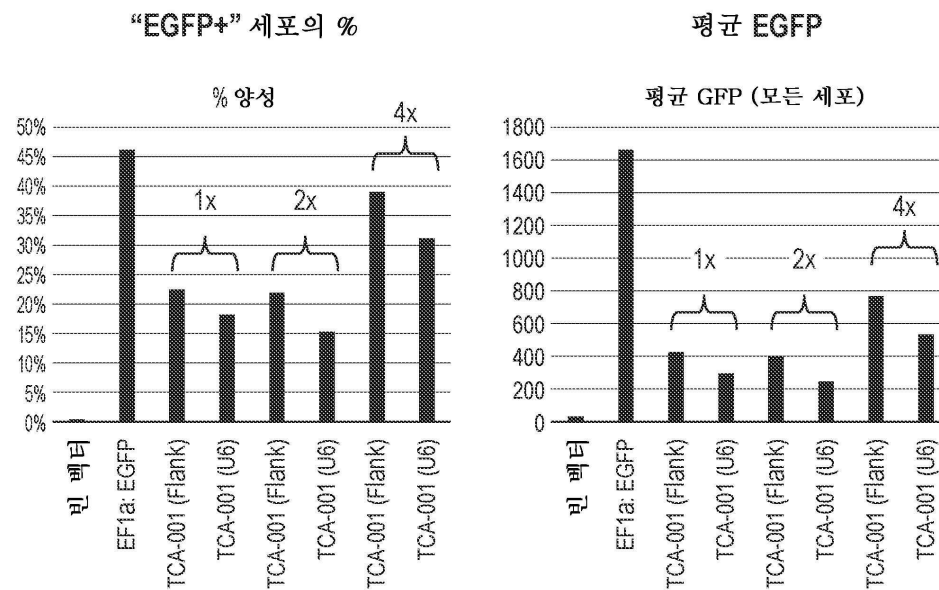
도면10



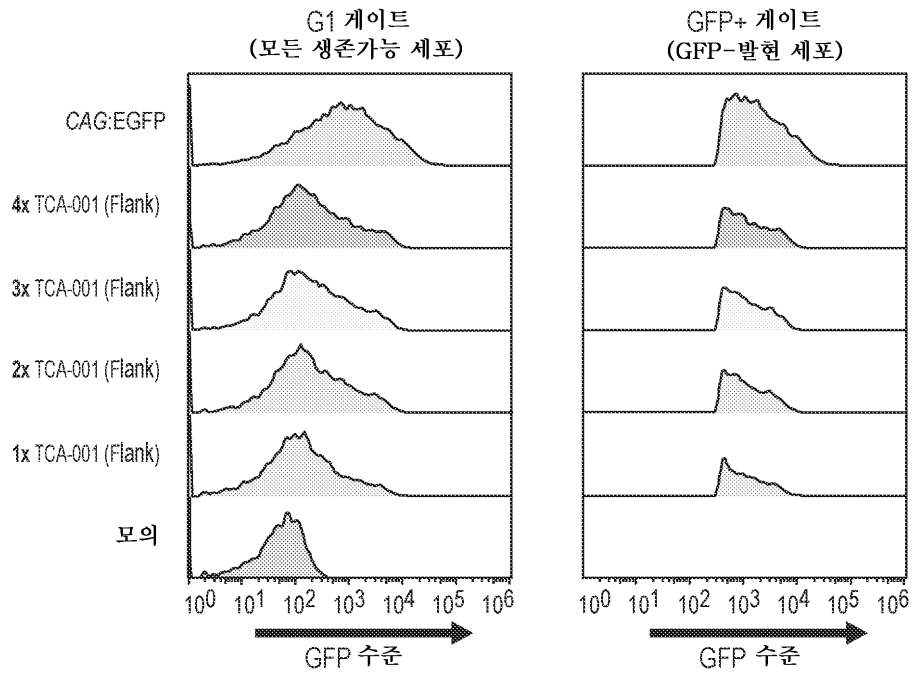
도면11



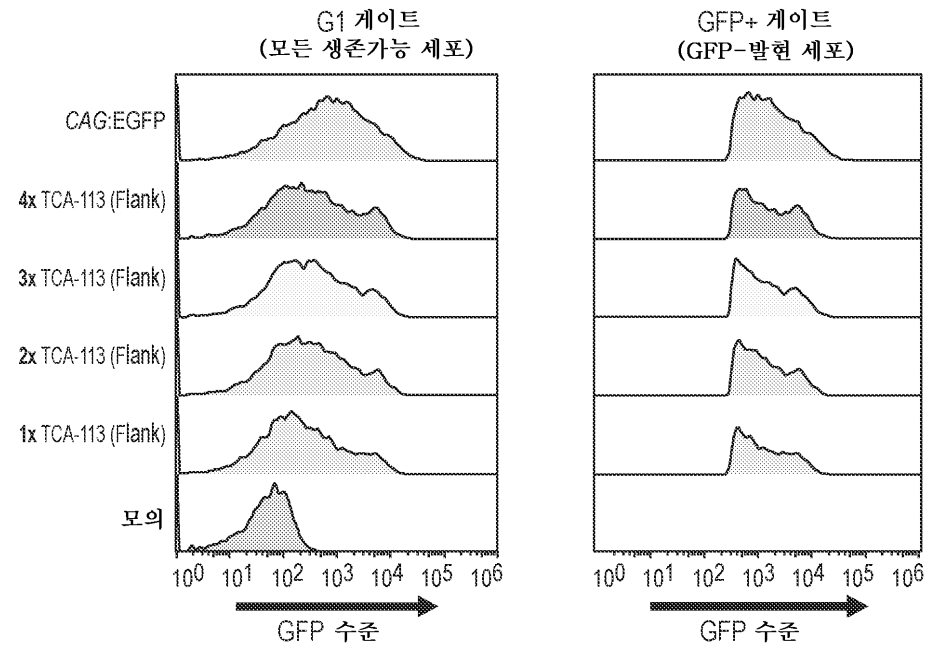
도면12



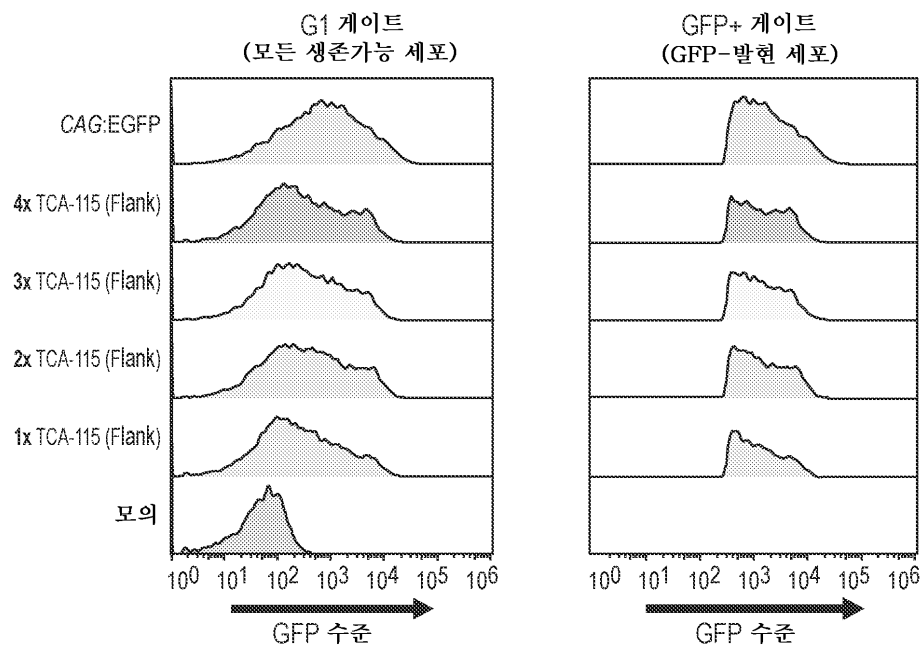
도면13



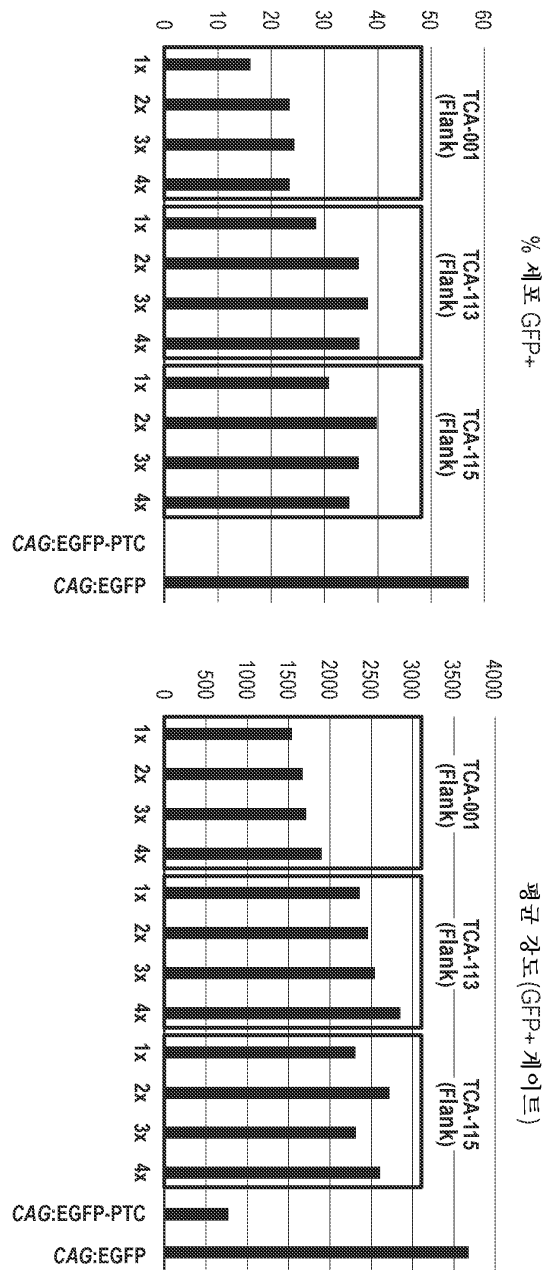
도면14



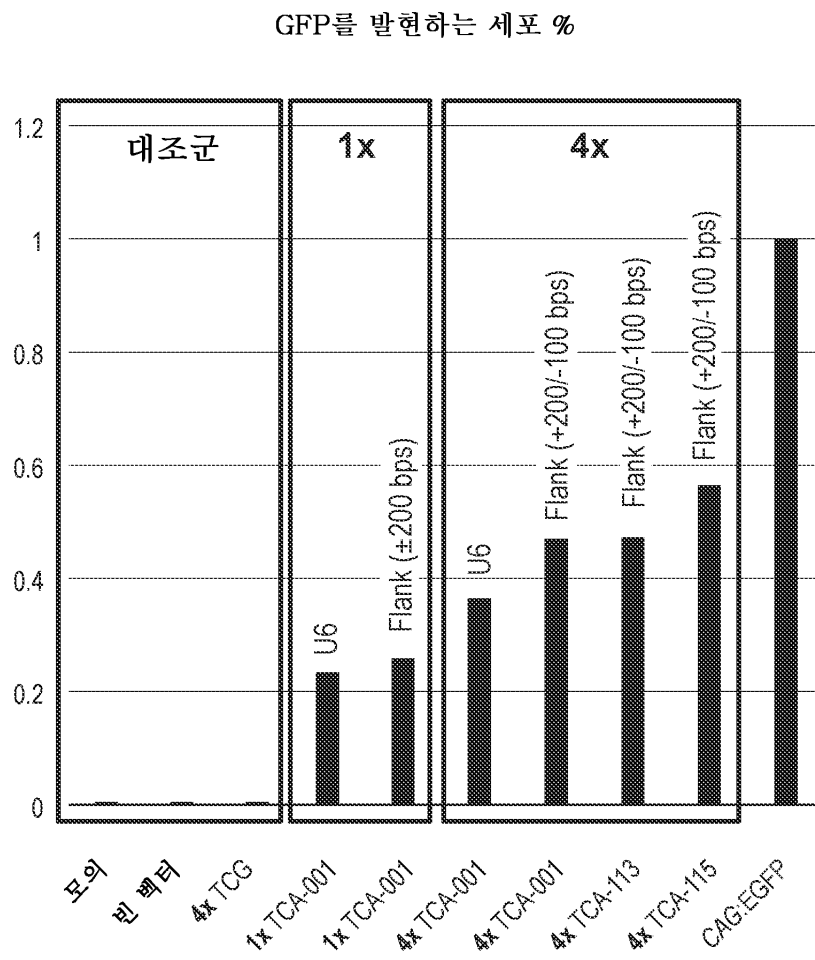
도면15



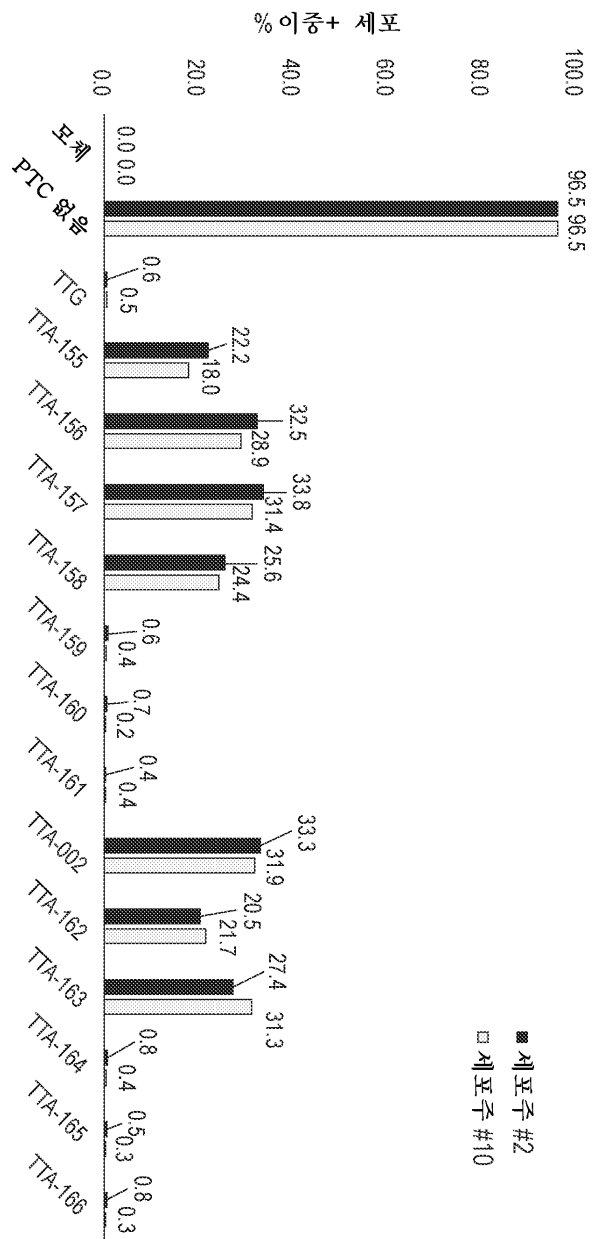
도면16



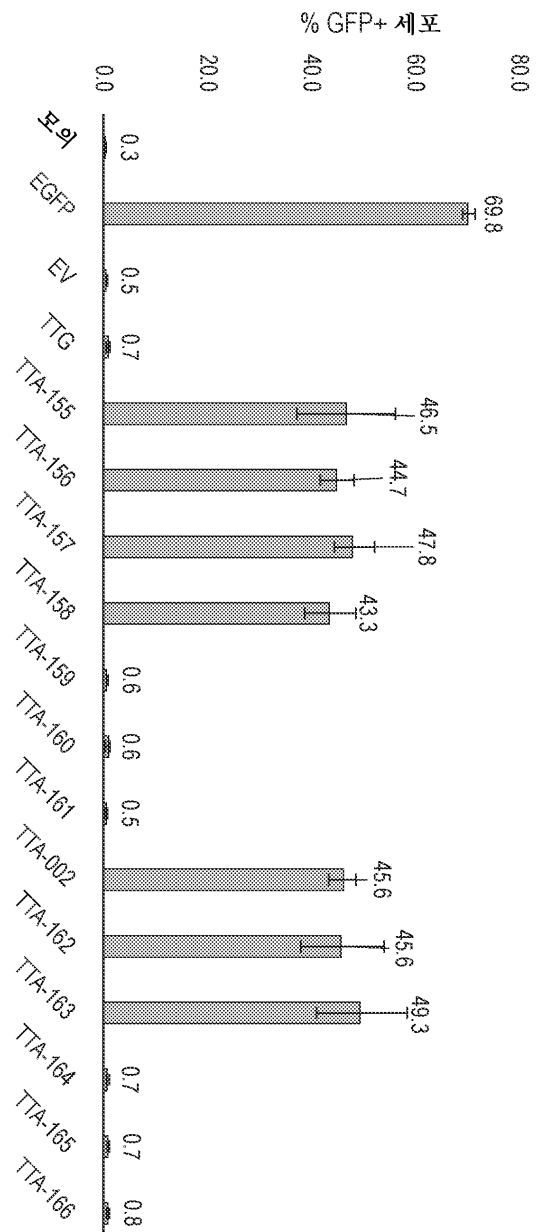
도면17



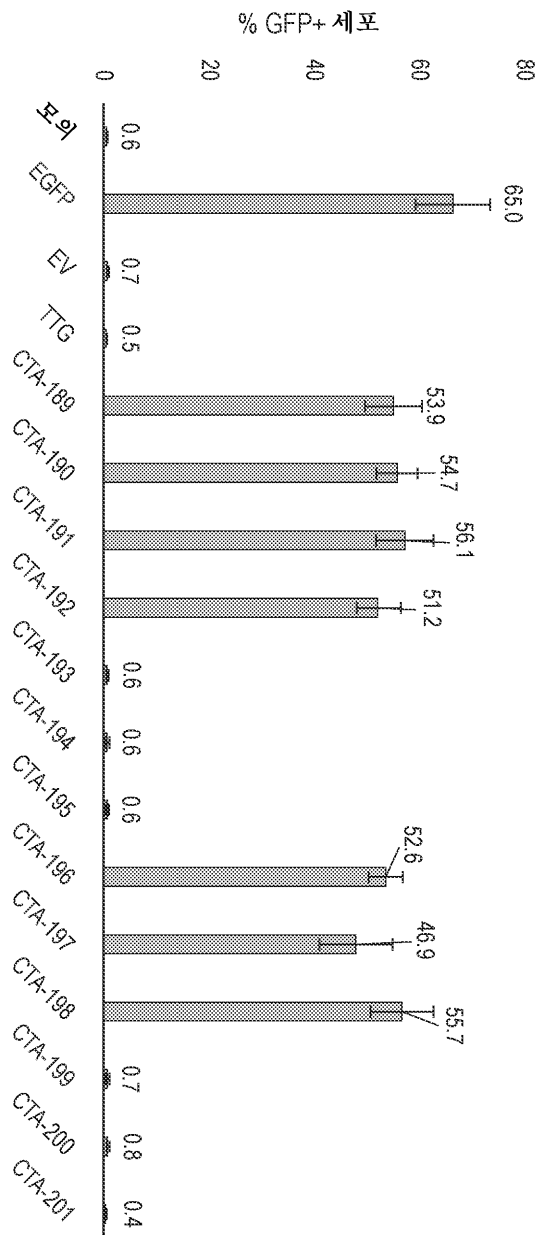
도면18



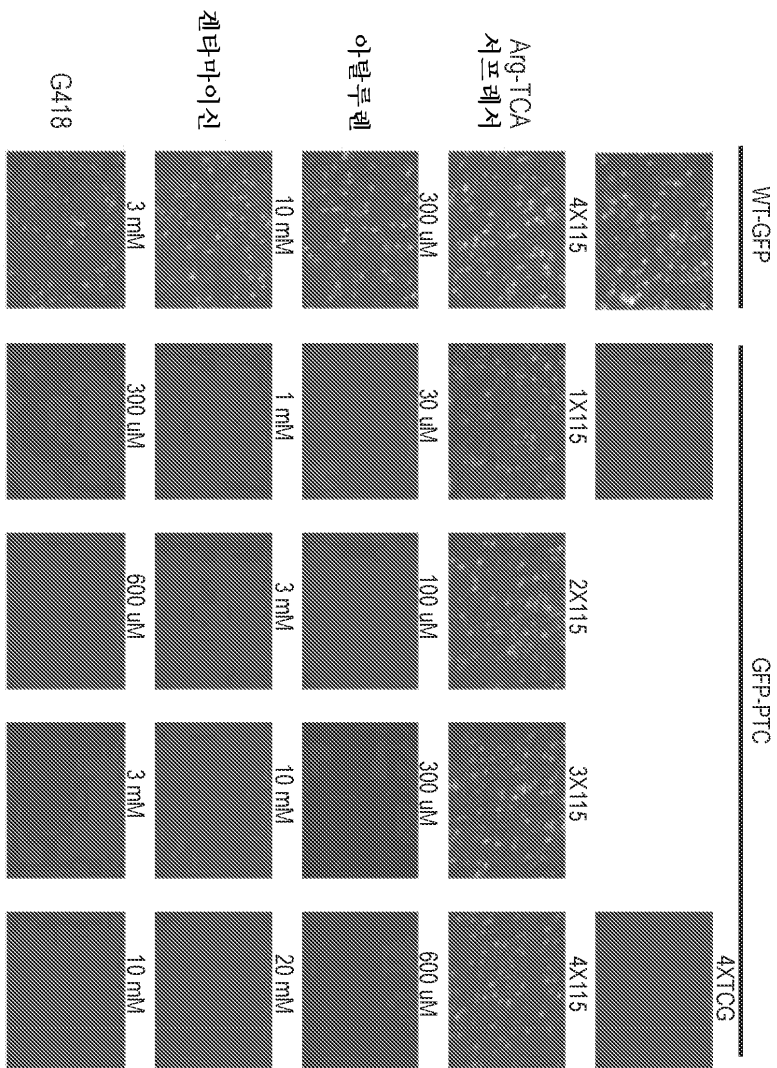
도면19



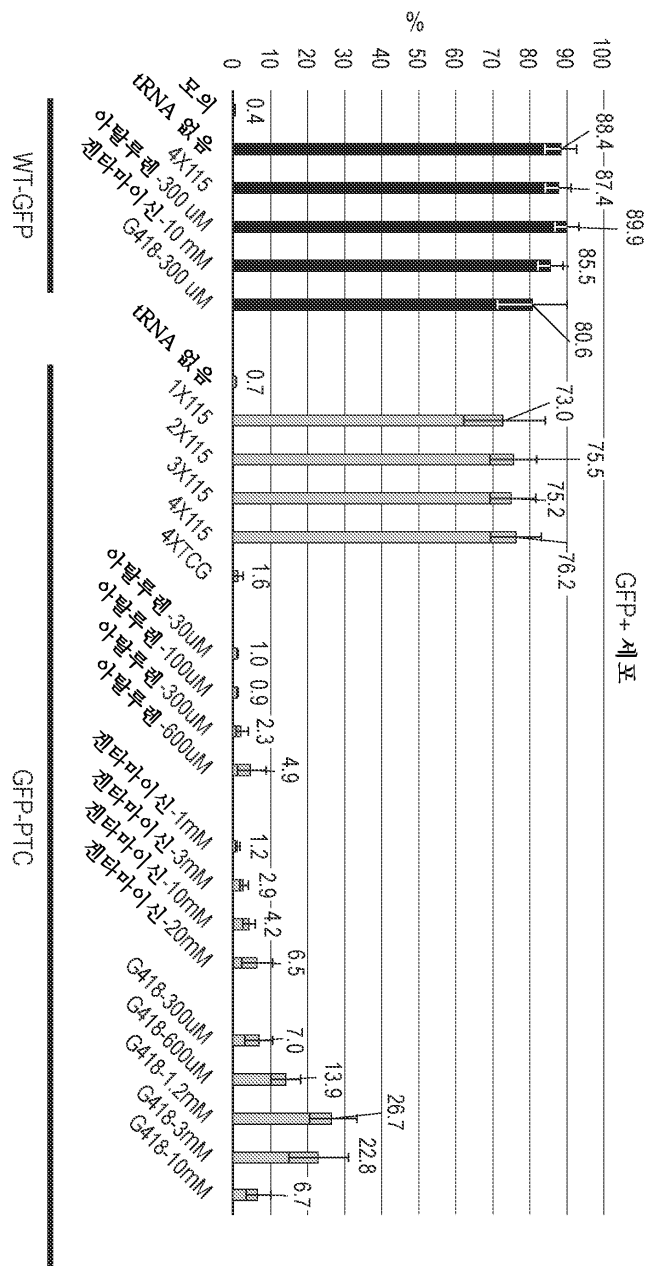
도면20



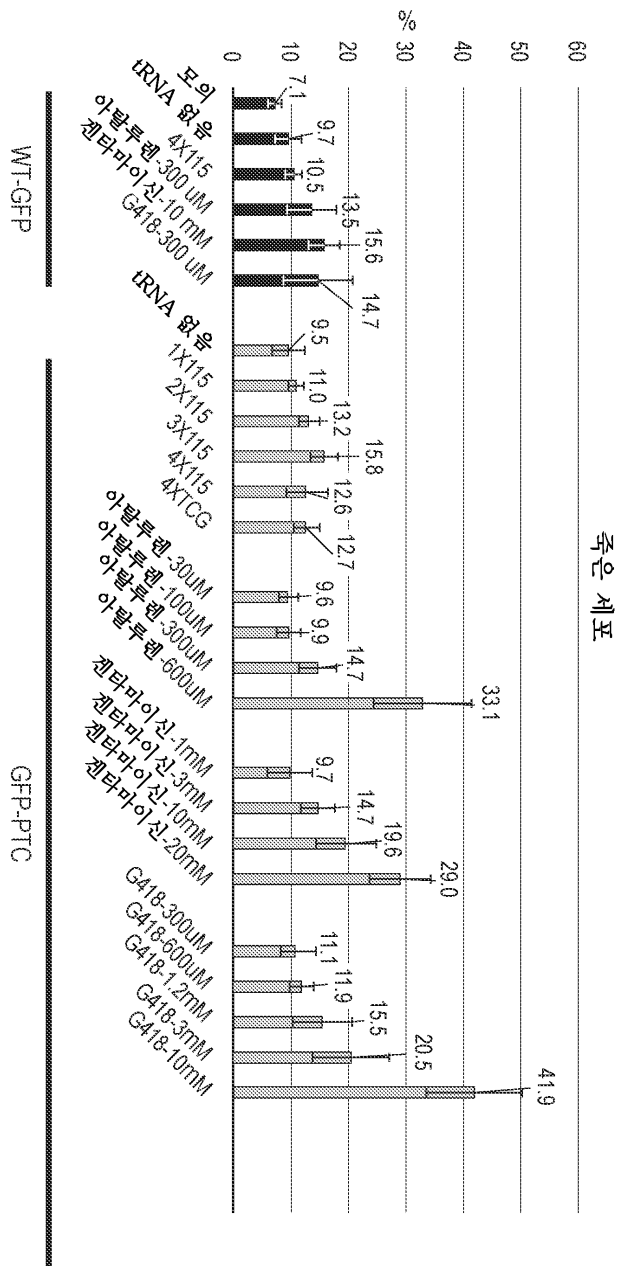
도면21



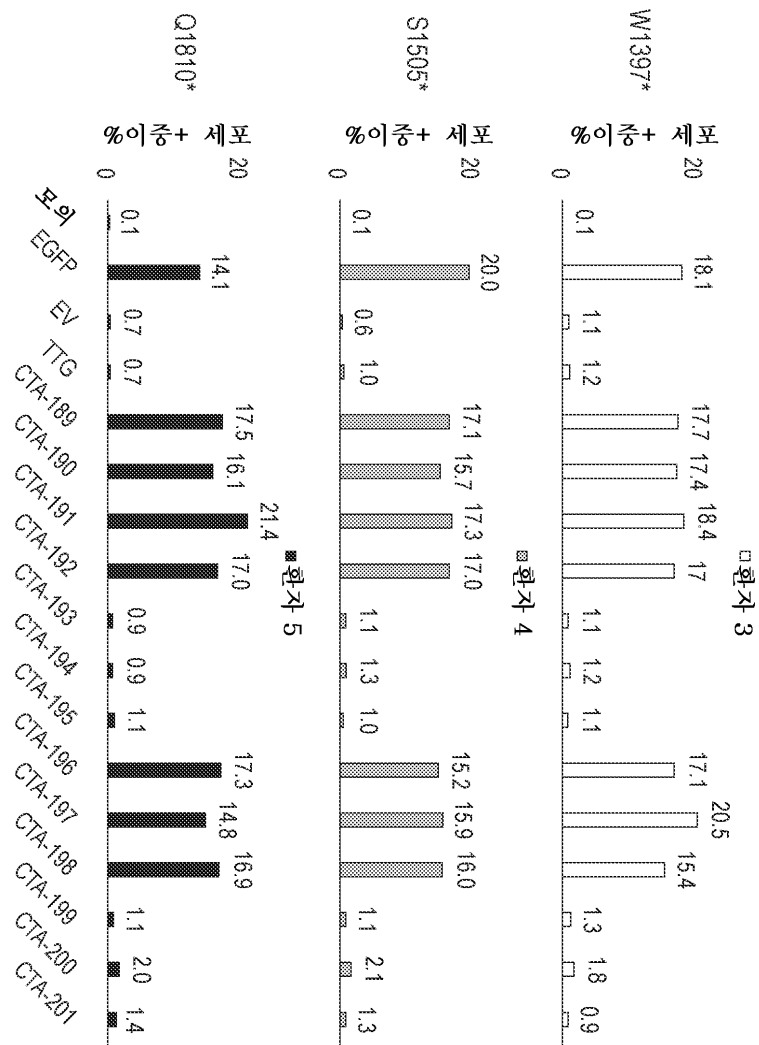
도면22



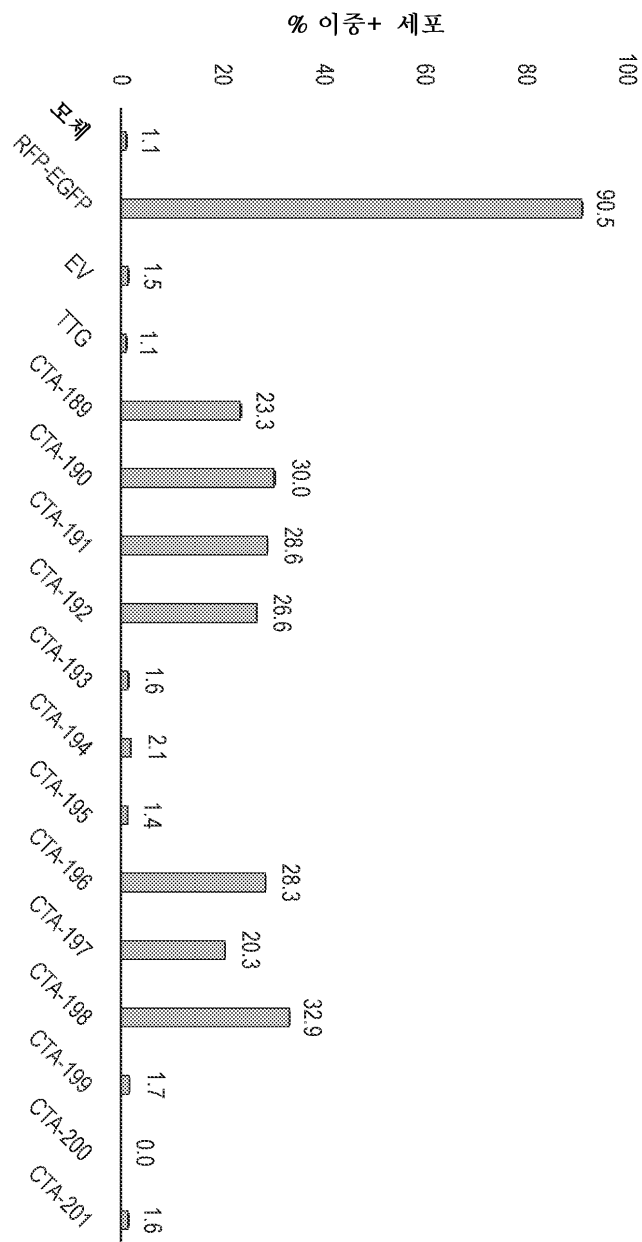
도면23



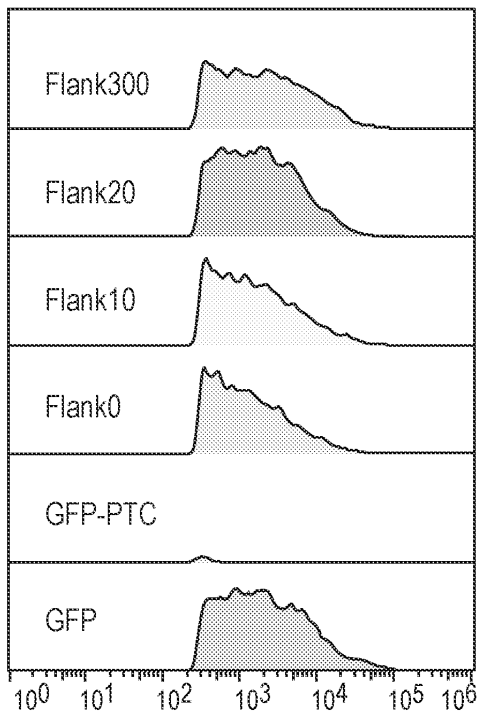
도면24



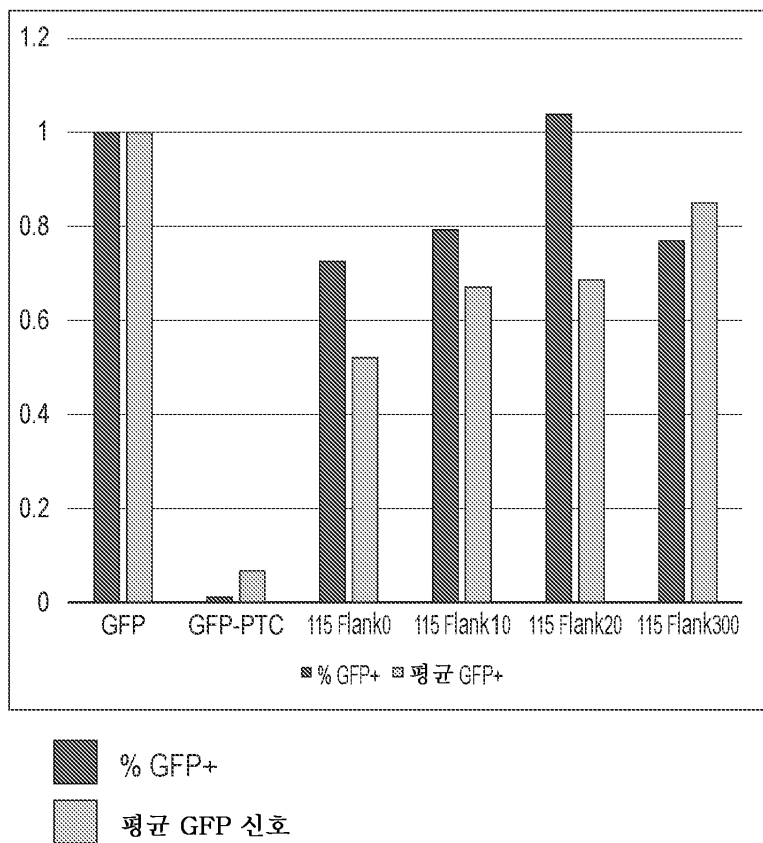
도면25



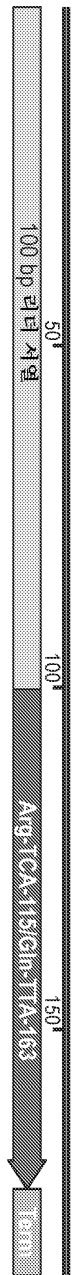
도면26a



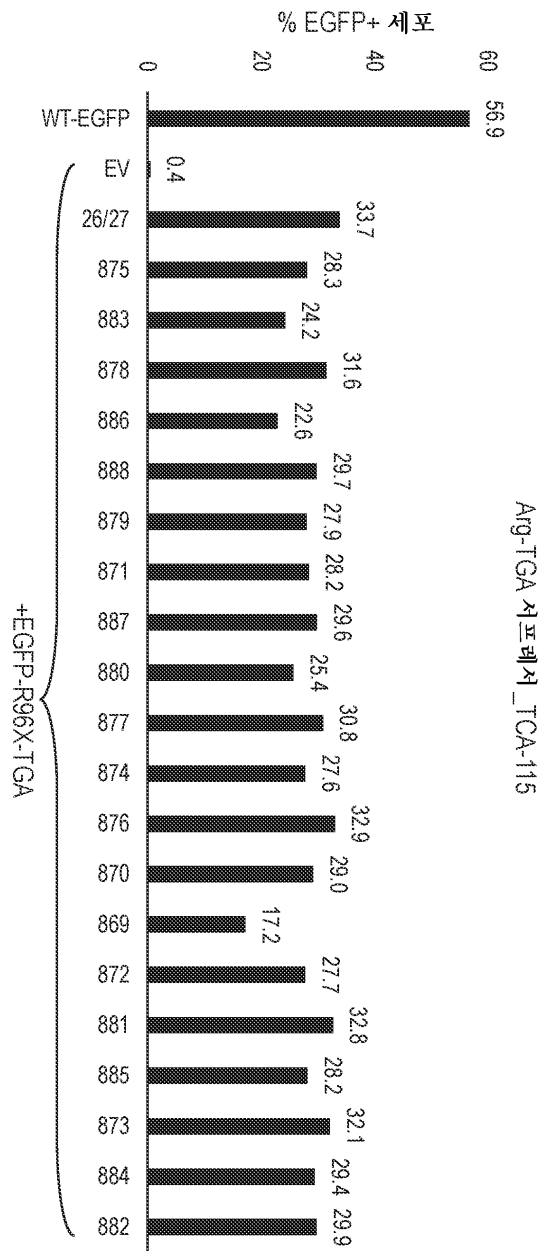
도면26b



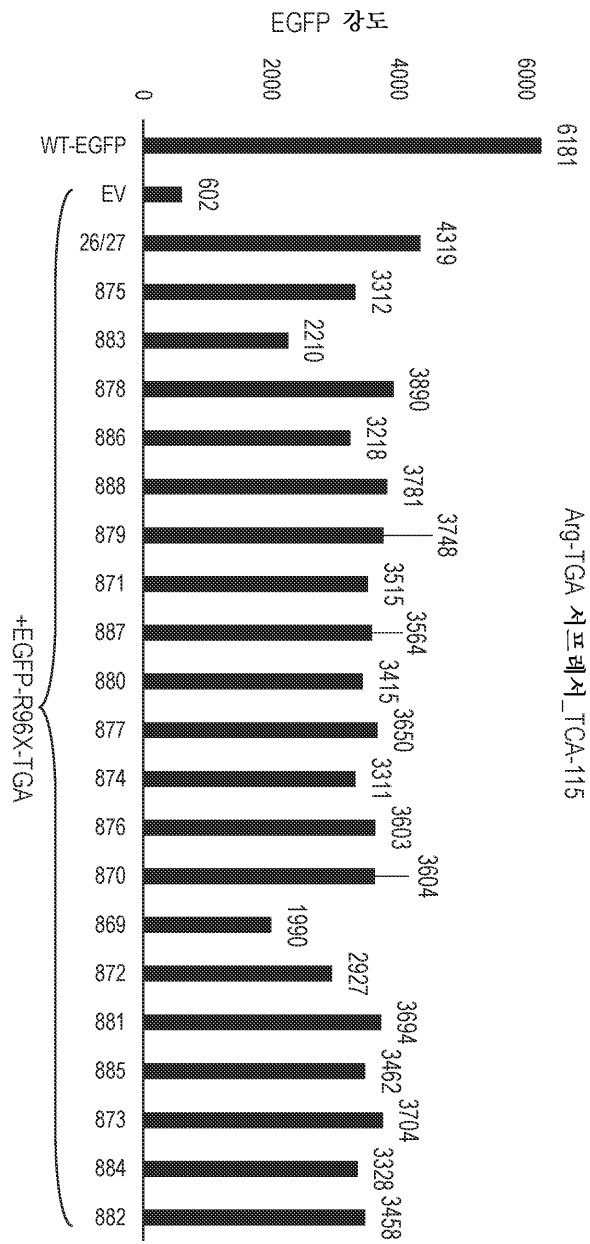
도면27



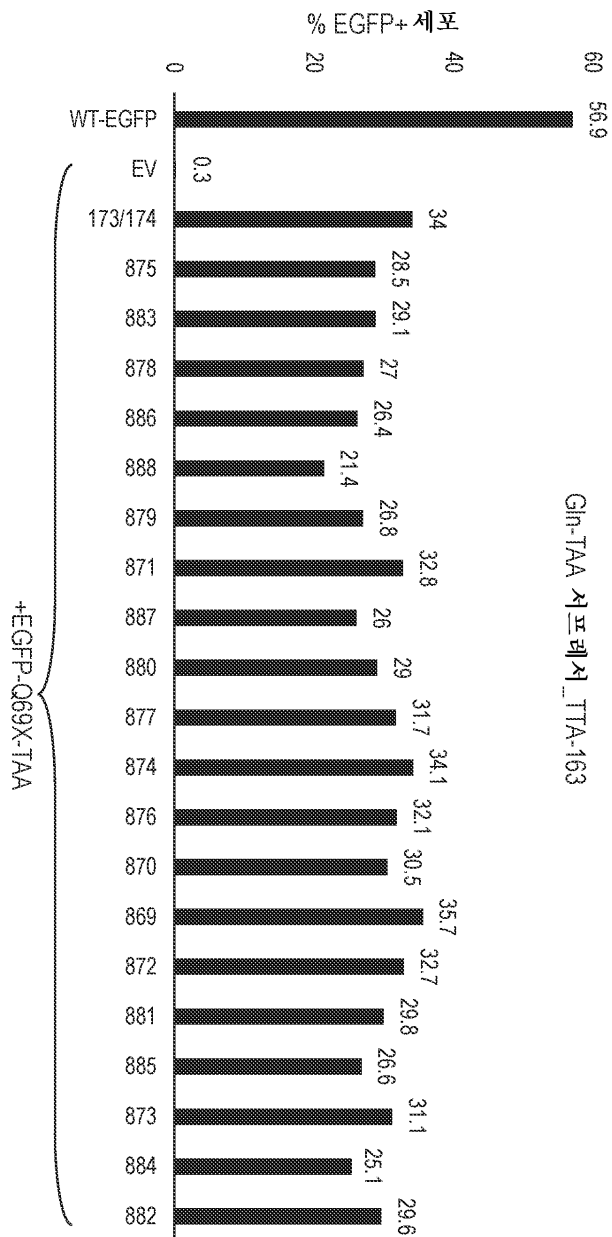
도면28



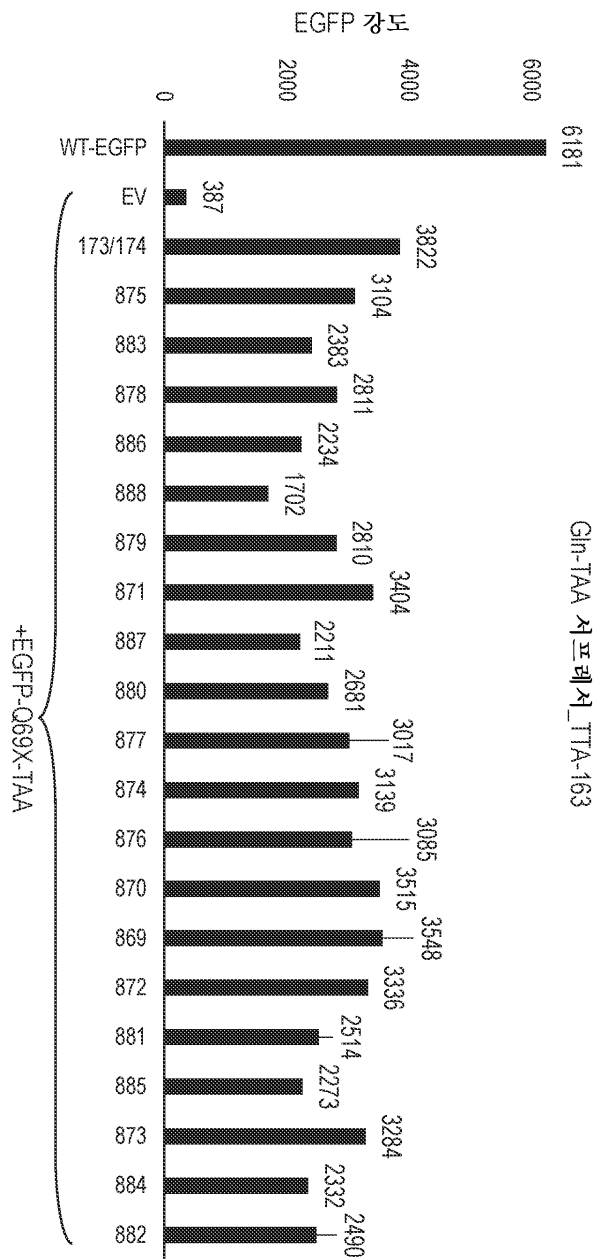
도면29



도면30



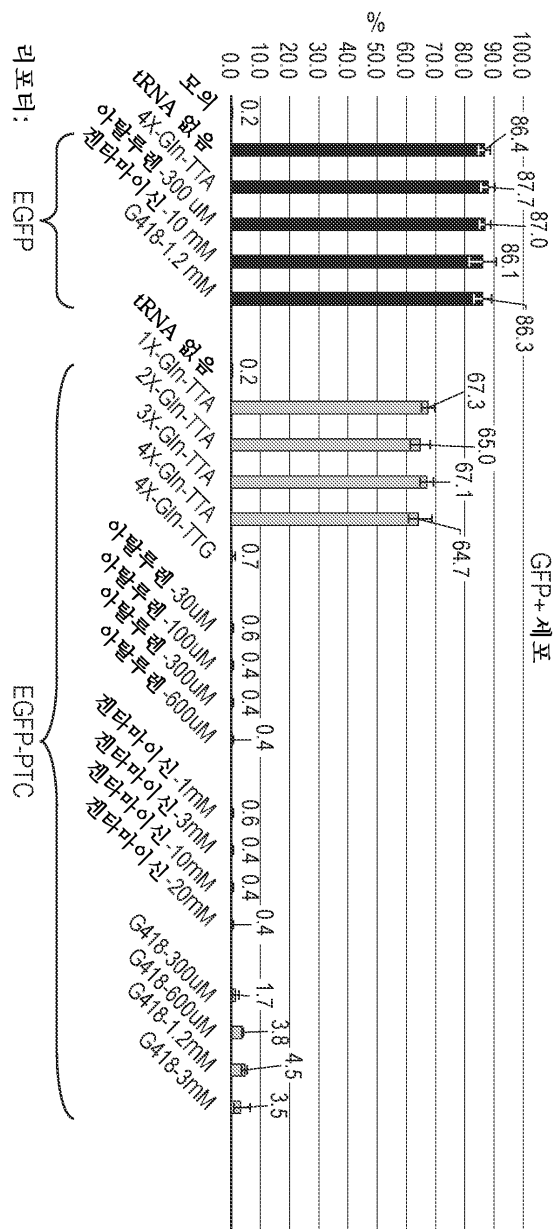
도면31



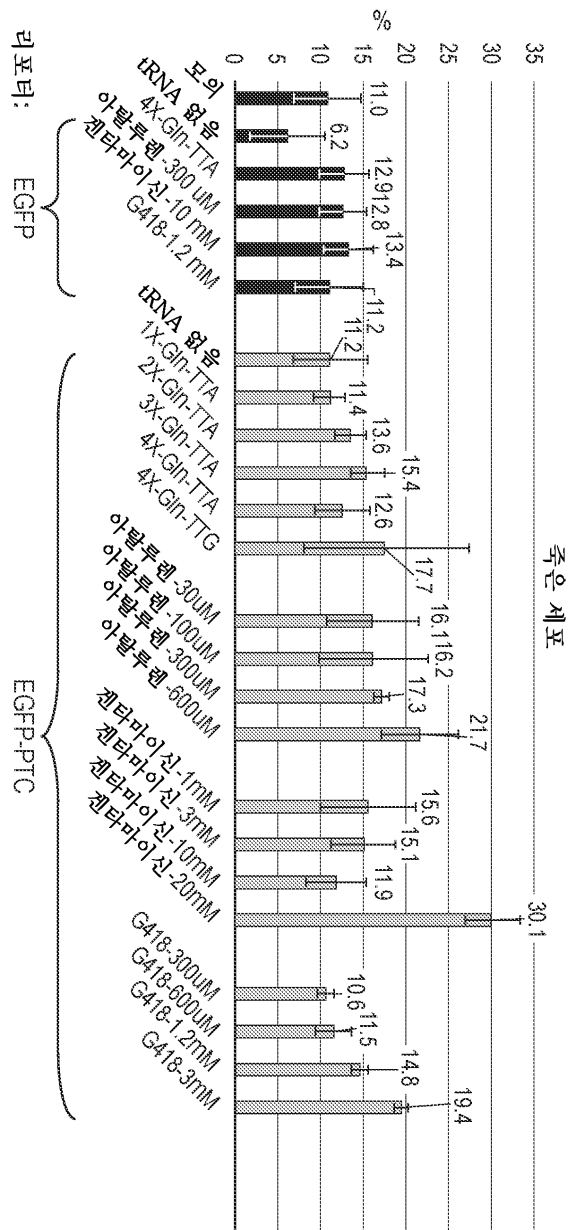
도면32

SEQ ID NO	리더 명칭	GlnTTA (%GFP+)	GlnTTA (평균 강도)	ArgTCA (%GFP+)	ArgTCA (평균 강도)
869	Ser-TGA-4-1	62.74%	57.40%	30.23%	32.20%
870	Ser-CGA-4-1	53.60%	56.87%	50.97%	58.31%
871	Arg-TCG-5-1	57.64%	55.07%	49.56%	56.87%
872	Ser-GCT-2-1	57.47%	53.97%	48.68%	47.35%
873	Ile-AAT-4-1	54.66%	53.13%	56.41%	59.93%
874	Ala-AGC-4-1	59.93%	50.78%	48.51%	53.57%
875	Arg-TCI-1-1	50.09%	50.22%	49.74%	53.58%
876	Leu-TAA-1-1	56.41%	49.91%	57.82%	58.29%
877	Arg-CCG-2-1	55.71%	48.81%	54.13%	59.05%
878	Ser-GCT-3-1	47.45%	45.48%	55.54%	62.93%
879	Ser-TGA-1-1	47.10%	45.46%	49.03%	60.64%
880	Asn-GTT-1-1	50.97%	43.37%	44.64%	55.25%
881	Arg-TCI-2-1	52.37%	40.67%	57.64%	59.76%
882	Asn-GTT-3-1	52.02%	40.28%	52.55%	55.95%
883	Tyr-GTA-5-1	51.14%	38.55%	42.53%	35.75%
884	Val-CAC-2-1	44.11%	37.73%	51.67%	53.84%
885	Thr-TGT-1-1	46.75%	36.77%	49.56%	56.01%
886	Arg-TCG-1-1	46.40%	36.14%	39.72%	52.06%
887	Lys-TTT-6-1	45.69%	35.77%	52.02%	57.66%
888	Arg-TCG-3-1	37.61%	27.54%	52.20%	61.17%

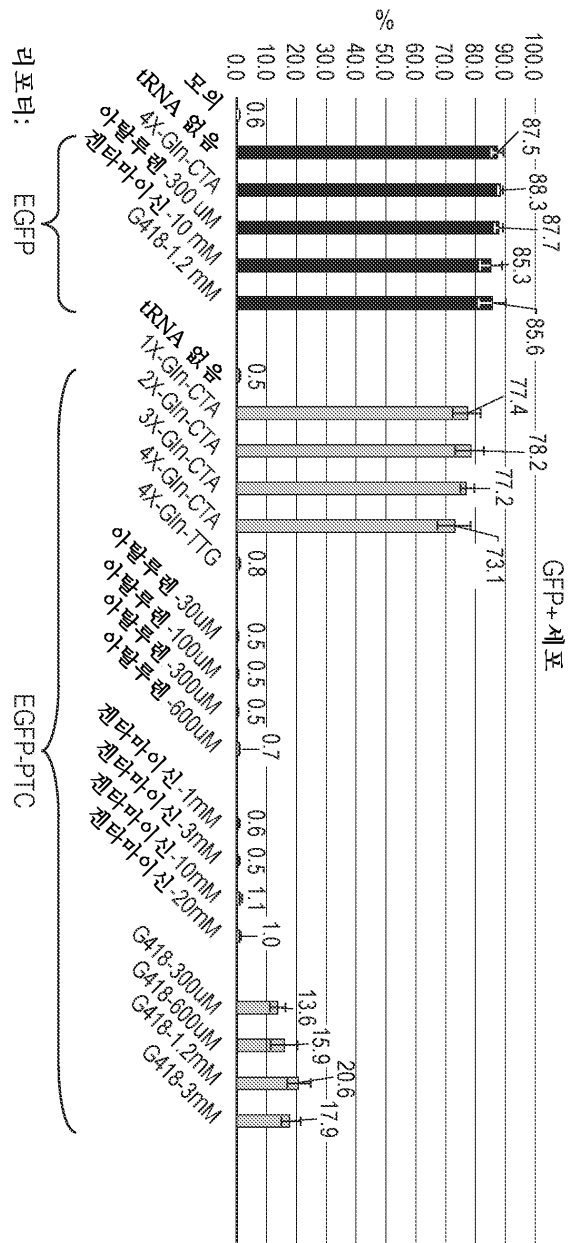
도면33



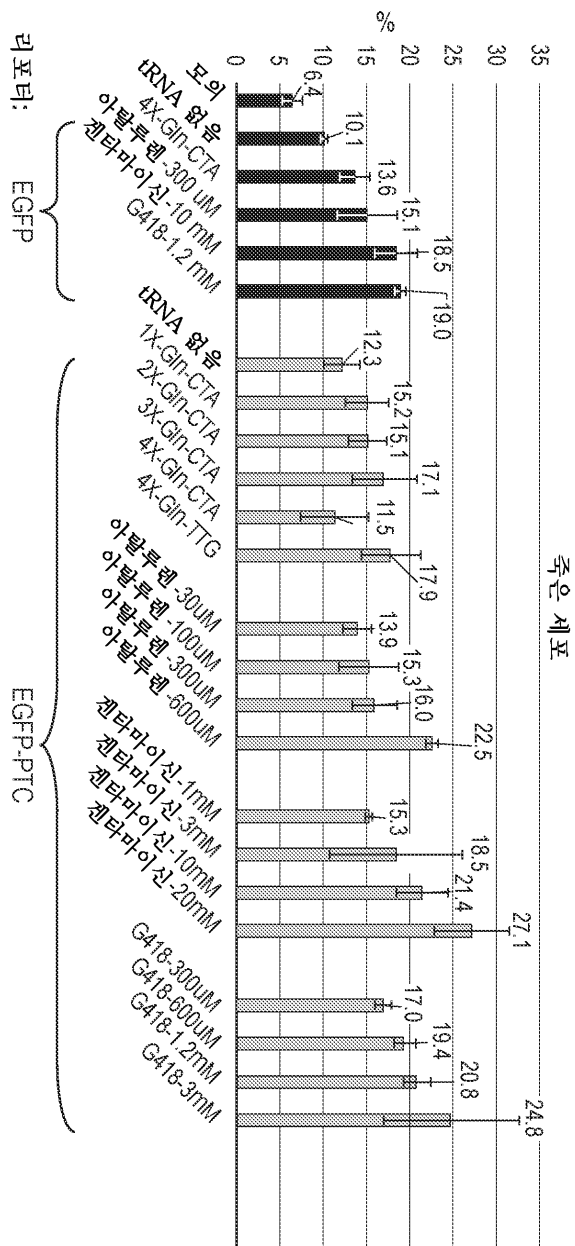
도면34



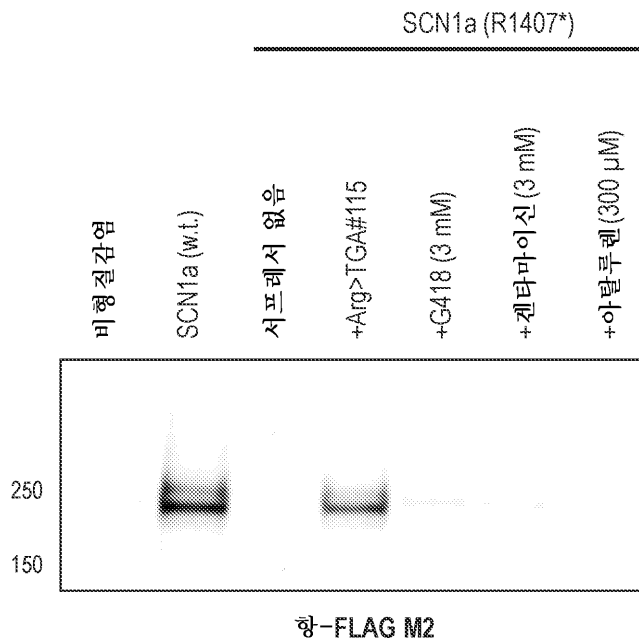
도면35



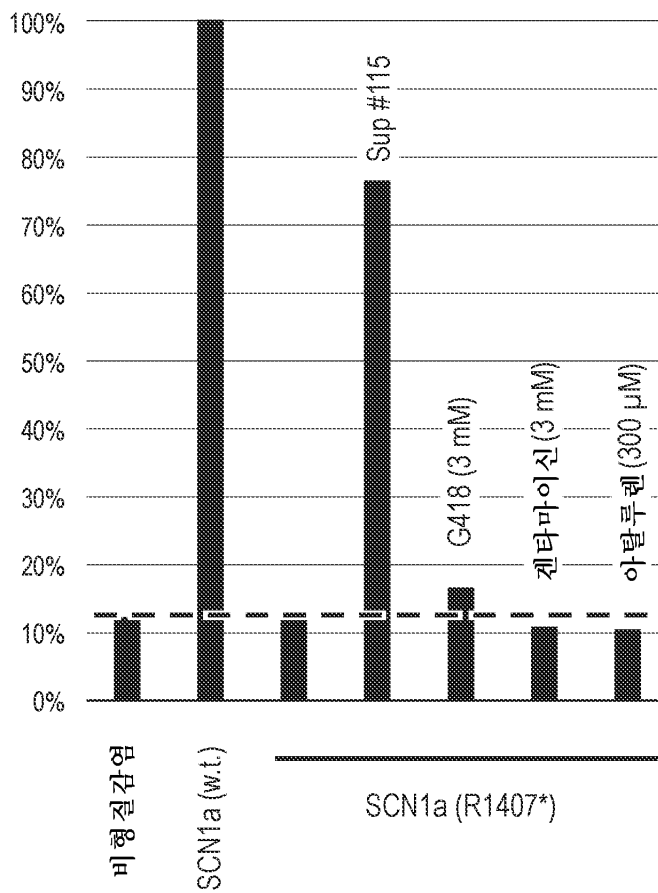
도면36



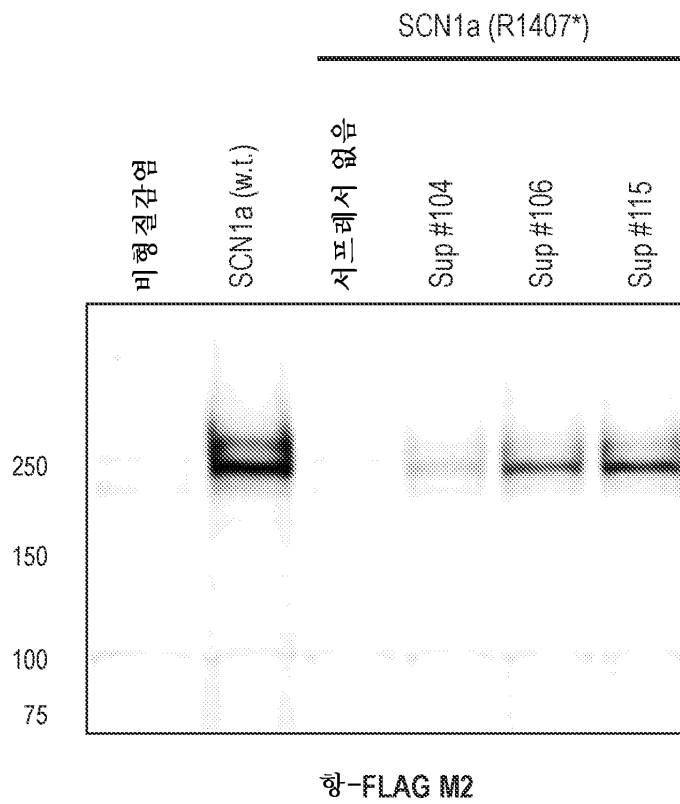
도면37a



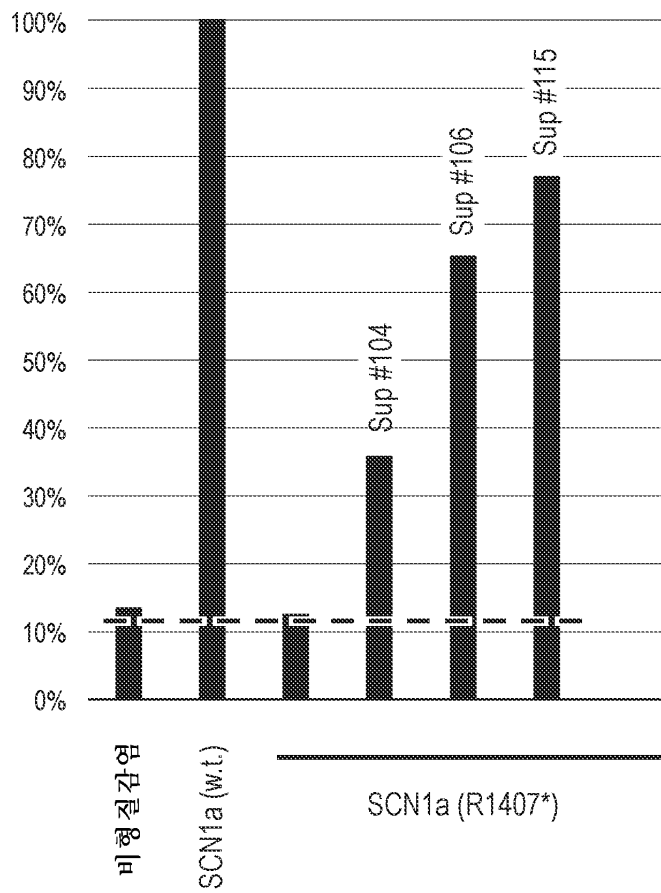
도면37b



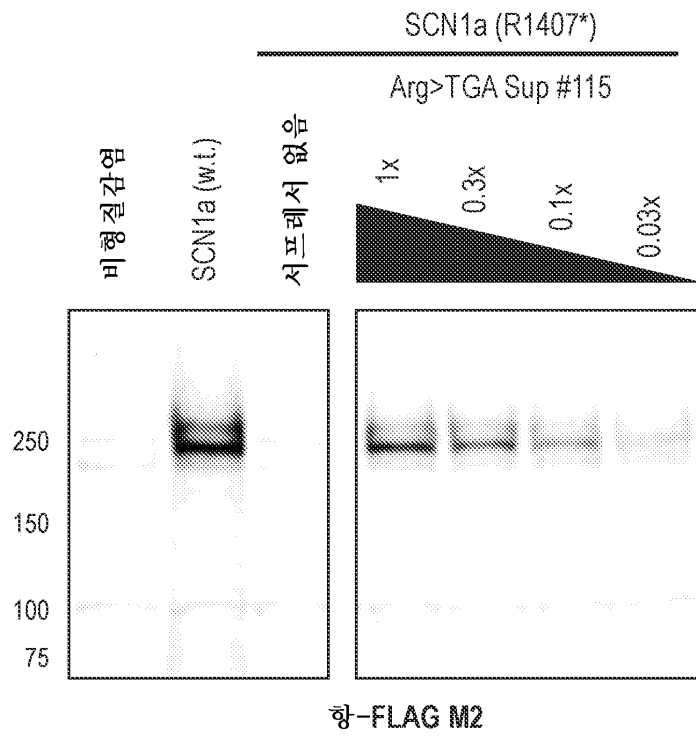
도면38a



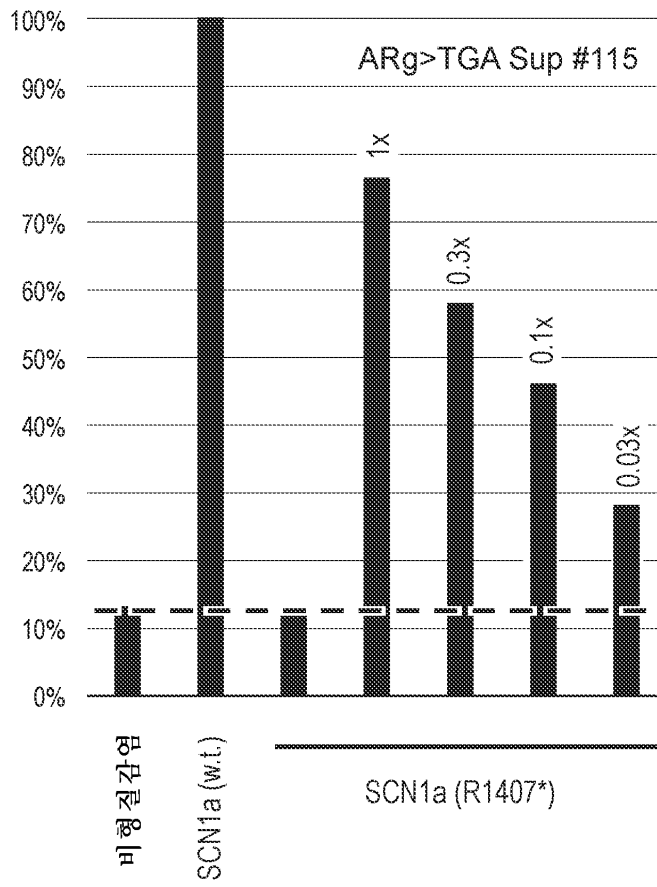
도면38b



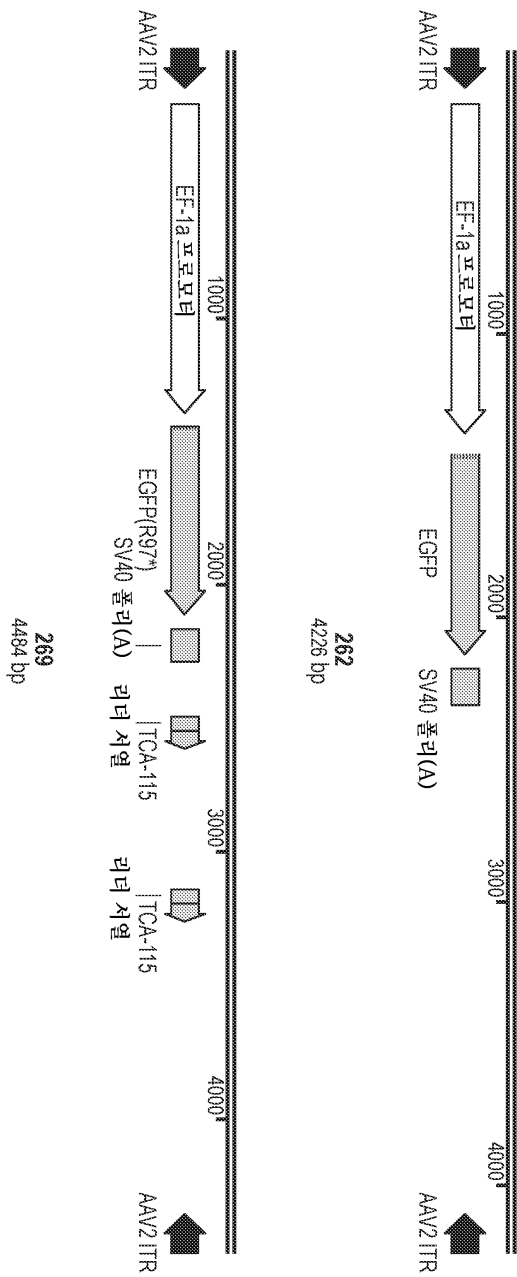
도면39a



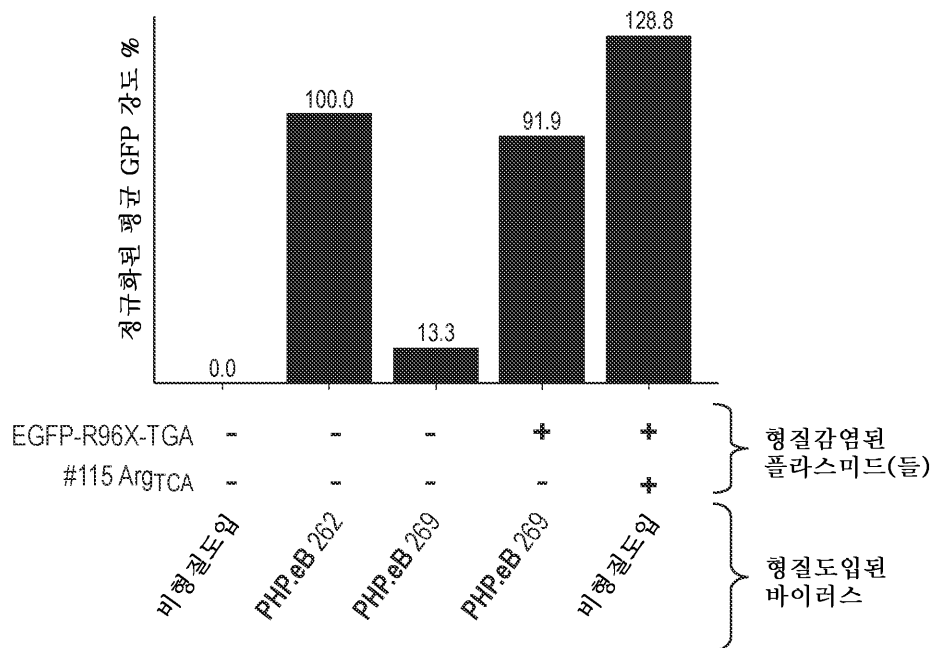
도면39b



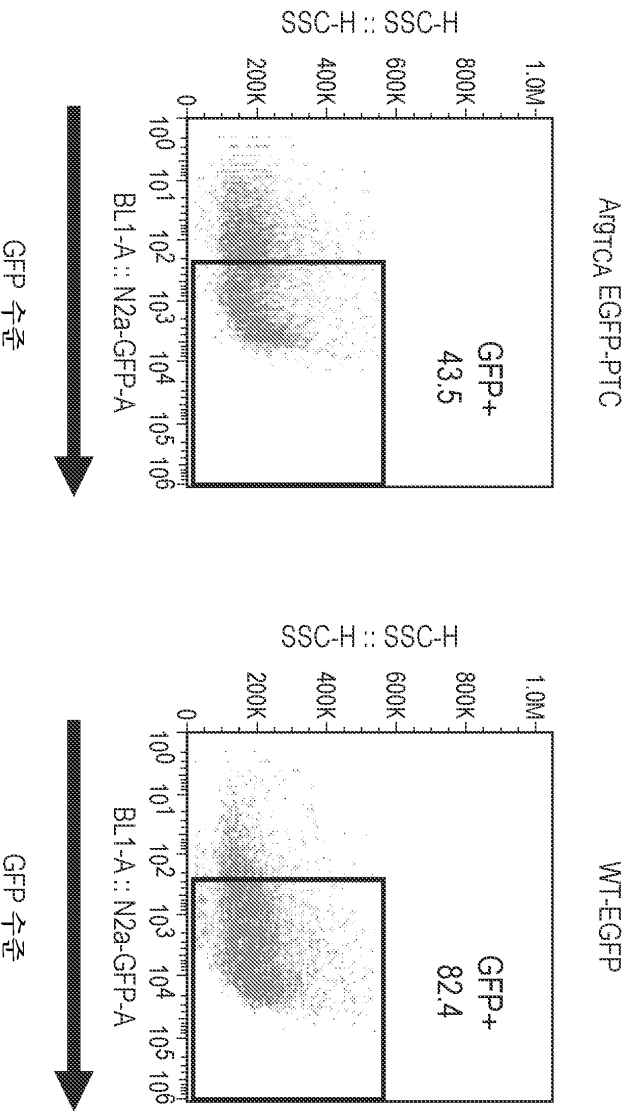
도면40



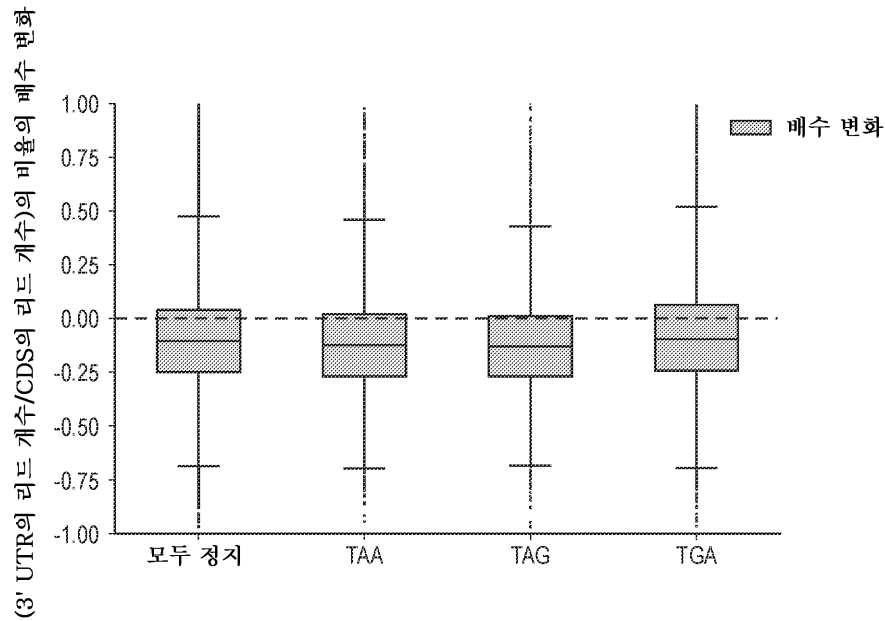
도면41



도면42



도면43



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> TEVARD BIO, INC.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING A PREMATURE TERMINATION

CODON-MEDIATED DISORDER

<130> TVD-003W02

<140> PCT/US2020/058415

<141> 2020-10-30

<150> 62/929,428

<151> 2019-11-01

<160> 902

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1

gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg acttcagatc agaagattcc aggttcgact	60
cctggctggc tcg	73
<210> 2	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2	
gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg acttcagatc agaagattgt aggttcgact	60
cctacctggc tcg	73
<210> 3	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 3	
gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg acttcagatc agaagattct aggttcgact	60
cctggctggc tcg	73
<210> 4	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 4	
ggccgcgtgg cctaattggat aaggcgtctg atttcagatc agaagattga gggttcgagt	60
cccttcgtgg tcg	73
<210> 5	
<211> 73	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 5

ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg atttcagatc agaagattgg gggttcgagt 60

cccttcgtgg tcg 73

<210> 6

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 6

gaccagtgg cctaattgat aaggcatcag ccttcagagc tggggattgt gggttcgagt 60

cccatctggg tcg 73

<210> 7

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 7

gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gta 73

<210> 8

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 8

gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gtg 73

<210> 9

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 9

gccccggtgg cctaattgat aaggcattgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacccggg gta 73

<210> 10

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 10

gccccagtgg cctaattgat aaggcattgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccatctggg gtg 73

<210> 11

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 11

ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcagatc agaagattgc aggttcgagt 60

cctgccgcgg tcg 73

<210> 12

<211> 73

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide		
<400> 12		
gaccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgagt	60	
cccttcgtgg tcg	73	
<210> 13		
<211> 73		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 13		
gaccacgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgaat	60	
cccttcgtgg ttg	73	
<210> 14		
<211> 73		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 14		
gaccacgtgg cctaacggat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgaat	60	
cccttcgtgg tta	73	
<210> 15		
<211> 87		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 15		
ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttcaagtg acgagaaagc gattcaaagg	60	
ttgtgggttc gaatcccacc agagtcg	87	
<210> 16		
<211> 73		

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 16

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaaatt caaaggttgg gggttcgaat 60

cccaccagag tcg 73

<210> 17

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 17

ggctccgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaagag gctgaaggca ttcaaaggtt 60

ccgggttcga gtcccggcgg agtcg 85

<210> 18

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 18

ggctccgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaaatt caaaggttcc gggttcgagt 60

cccggcggag tcg 73

<210> 19

<211> 86

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 19

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaagca tgattgagag attcaaaggt 60

tgcgggttcg agtcccgcca gagtcg 86

<210> 20

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 20

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaaatt caaaggttc gggttcgagt 60

cccgccagag tcg 73

<210> 21

<211> 86

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 21

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaagac aaatggaggc attcaaaggt 60

tgtgggttcg agtcccacca gagtcg 86

<210> 22

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 22

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaaatt caaaggttgt gggttcgagt 60

cccaccagag tcg 73

<210> 23

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 23

gtctctgtgg cgcaatggac gagcgcgtg gacttcaaat ccagaggttc tgggttcgag 60

tcccggcaga gatg 74

<210> 24

<211> 86

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 24

ggctctgtgg agcaatggat agcacattgg acttcaagca tgaccgagag attcaaaggt 60

tgcgggttcg agtcccacca gagttg 86

<210> 25

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 25

ggctctgtgg agcaatggat agcacattgg acttcaaatt caaaggttgc gggttcgagt 60

cccaccagag ttg 73

<210> 26

<211> 200

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 26

ctaccagag gcaggcggga gactcccccg agcgtccaat aagagcgccg ccaatggagc 60

cgcccccccg cgggggtgca gagggacttc cgggtgaggt cctccgctac ttccctcccc 120

acggaaaaga tagaccagtc tgacgcgagc ctgaaggcgg ctacacgctt taagctaagt 180

aaaggcacct tctcgtggc 200

<210> 27

<211> 200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 27

acttgtatgt tgtttttatc tgtcagtttg ttaatcccaa gattcccttt ggaaataaag	60
cgaaattgac cgtagtgggt atgaccaact tctagtctaa acttaattct tggaactcaa	120
ggatctgagc aaacaactgt cagggtgaca cattgcttaa acggtgacag cggtcgagag	180
ccttgtcccg gatggagagt	200

<210> 28

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 28

ctgagacctc taagagcctt atcttgattt gaagggatga gggtggttgt g	51
--	----

<210> 29

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 29

acaagccttt tcagctttag agggtagaca aaggatgtgg gatctgagaa c	51
--	----

<210> 30

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 30

ctaataaaaa gaaatgagac cgcctgatgg aaaaatgtga aagtaaactt t 51

<210> 31

<211> 1854

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 31

cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggtgaccg cccaacgacc cccgcccatt 60
gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca 120
atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt atcatatgcc 180
aagtagcccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta 240
catgacctta tgggacttcc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac 300
catggtcgag gtgagcccca cgtttctgctt cactctcccc atctcccccc cctccccacc 360

cccaattttg tatttattta ttttttaatt attttgtgca gcgatggggg cggggggggg 420
ggggggggcg gcgccaggcg gggcgggggcg gggcgagggg cggggcgggg cgaggcggag 480
aggtgcgcgcg gcagccaatc agagcgggcg gctccgaaag tttcctttta tggcgaggcg 540
gcggcgggcg cgccctata aaaagcgaag cgcgcggcgg gcgggagtcg ctgcgcgctg 600
ccttcgcccc gtgccccgct ccgcccgccg ctcgcgccg cgcgcccggc tctgactgac 660
cgcgttactc ccacaggta gcgggcggga cggcccttct cctccgggct gtaattagcg 720
cttggtttaa tgacggcttg tttcttttct gtggctgcgt gaaagccttg aggggctccg 780

ggagcgccgg caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc 840
cccttctccc tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggtcgcctt cggggggggac 900
ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc 960
atgttcatgc cttcttcttt ttctacagc tcttgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt 1020
ctcatcatth ttgcaaagaa ttgcggccca acggtaccgg atccaccggc cgccaccatg 1080
ggaagcccaa agaagaagcg taagtaatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg 1140
gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaag gccacaagtt cagcgtgtcc 1200

ggcgaggggc agggcgatgc cacctacggc aagctgaccc tgaagttcat ctgcaccacc 1260
ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc gtgaccaccc tgacctacgg cgtgcagtgc 1320

ttcagccgct accccgacca catgaagcag cagcacttct tcaagtccgc catgcccga 1380
 ggctacgtcc aggagtgaac catcttcttc aaggacgacg gcaactacaa gaccgcgcgc 1440
 gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg aaccgcatcg agctgaagg catcgacttc 1500
 aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1560
 tatacatgg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggtga acttcaagat ccgccacaac 1620

atcgaggacg gcagcgtgca gctcgccgac cactaccage agaacacccc catcggcgac 1680
 ggccccgtgc tgctgccga caaccactac ctgagcacc agtccgcct gagcaagac 1740
 cccaacgaga agcgcgatca catggtctctg ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact 1800
 ctcggcatgg acgagctgta caagggaagc cccaagaaaa agcggaaggt gtaa 1854

<210> 32

<211> 104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 32

acttgatgt tgtttttatc tgtcagtttg ttaatccaa gattcccttt ggaaataaag 60

cgaaattgac cgtagtgtt atgaccaact tctagtctaa actt 104

<210> 33

<211> 269

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 33

gagggcctat ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc tgtagagag 60

ataattagaa ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag tacaaaatac gtgacgtaga 120

aagtaataat ttcttgggta gtttgcagtt ttaaaattat gttttaaat ggactatcat 180

atgcttaccg taacttgaaa gtatttcgat ttcttggcctt tatatatctt gtggaaagga 240

cgggcggagg aaggcacctt ctcgtggc 269

<210> 34

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 34

acttgatgt tgttttatc tgcagtttg ttaatccaa gattcc 46

<210> 35

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 35

gtctctgtgg cgcaatggac gagcgcgtg gacttcaaat ccagaggttc cgggttcgag 60

tcccggcaga gatg 74

<210> 36

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 36

ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 37

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 37

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgaccgc agttcaaadc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 38

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 38

ggttccatgg tgtaatgggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaate 60

tcggtggaac ct 72

<210> 39

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 39

ggttccatgg tgtaatgggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaate 60

tcggtgggac ct 72

<210> 40

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 40

ggttccatgg tgtaatgggtg agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaate 60

tcggtgggac ct 72

<210> 41

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 41	
ggttccatgg tgtaatggct agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaadc	60
tcggtgggat tt	72
<210> 42	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 42	
ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttaaatc cagccataca agttcaaadc	60
tcagtgggac ct	72
<210> 43	
<211> 71	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 43	
ggttccttgg tgtaagatga gcactctgga ttttaaatcc agcgatcaga gttcaaadc	60
cgggtgggacc t	71
<210> 44	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 44	
ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttaaatc cagcaatctg agttcaaadc	60
tcggtgggac ct	72
<210> 45	
<211> 72	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 45

ggcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaate 60

tcggtgggac ct 72

<210> 46

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 46

ggtctcatgg tgtaatggtt agcacactgg actttaagtc cagcaatccg agttcgagtc 60

ttggtgagac ca 72

<210> 47

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 47

ggacccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcaatcca agttcaaate 60

tcggtgggac ct 72

<210> 48

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 48

gtttccatgg tgtaatggtt ggcactctgg actttaaatc cagcaatcca agttcaagtc 60

tctgtgggac ct 72

<210> 49

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 49

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagct atggcttcct cgctctgagg 60

gttctgggtct cccctggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 50

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 50

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagct tagcttcct gtctggggat 60

tctgggtctcc gtatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105

<210> 51

<211> 107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 51

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctaggt gacaagcctt acctacgggt 60

gttctgggtct ccgaatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107

<210> 52

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 52

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagcg ttgccttcct ctactgaggg 60

ttctgggtctc cgtgtggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 53

<211> 106

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 53

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagct atggcttcct cgctctgagg 60

gttctgggtct cccttgagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 54

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 54

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagct tagcttcct gtctggggat 60

tctgggtctcc gtatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105

<210> 55

<211> 107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 55

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcaggt gacaagcctt acctacgggt 60

gttctgggtct ccgaatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107

<210> 56

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 56

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagcg ttcgcttcct ctactgaggg 60

ttctggtctc cgtgtggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 57

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 57

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagct atggttcct cgctctgagg 60

gttctggtct cccctggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 58

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 58

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagct tagcttcct gtctggggat 60

tctggtctcc gtatggaggc gtgggttcga atcccactt tgaca 105

<210> 59

<211> 107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 59

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttaggt gacaagcctt acctacgggt 60

gttctggtct ccgaatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107

<210> 60

<211> 106

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 60

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagcg ttcgcttcct ctactgaggg 60

ttctggtctc cgtgtggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 61

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 61

ccttcgatag ctgagttggt agagcggagg actctagagt tactagaata gtgaccccta 60

ggtcgctggt tcgaatccgg ctggaagga 89

<210> 62

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 62

ccttcgatag ctgagttggt agagcggagg actctagtca gtacaatatg gtaatcccta 60

ggtcgctggt tcgattccgg ctggaagga 89

<210> 63

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 63
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctaggct tgtggctgtg gacatcctta 60

ggtcgctggg tcgattccgg ctggaagga 89

<210> 64
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 64
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagcta actccccgtt agaagacatc 60
 cttaggtcgc tggttcgact ccggtcga gga 93

<210> 65
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 65
 ctttcgatag ttcatgtggg agagcggagg actctagagt attaacgttg gtgaccccta 60
 ggtcgctggg tcgagtcggg ctggaagga 89

<210> 66
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 66
 ccttcgatag ctcagttggg agagcggagg actttagagt tactagaata gtgaccccta 60
 ggtcgctggg tcgaatccgg ctggaagga 89

<210> 67
 <211> 89
 <212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 67

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actttagtca gtacaatatg gtaatcctta 60

ggtcgctggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 68

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 68

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actttaggct tgtggctgtg gacatcctta 60

ggtcgctggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 69

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 69

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actttagcta actccccgtt agaagacatc 60

cttaggtcgc tggttcact ccggtcga gga 93

<210> 70

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 70

ctttcgatag ttcagttggt agagcggagg actttagagt attaacgttg gtgaccccta 60

ggtcgctggg tcgagtcgg ctcgaagga 89

<210> 71

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 71

gggggtatag ctcagtggt gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaac 60

caggtgcccc ct 72

<210> 72

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 72

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaac 60

cagatgcccc ct 72

<210> 73

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 73

gggggtatag ctcaggggta gagtatttgg cttcagatca agaggtccct ggttcaaac 60

caggtgcccc ct 72

<210> 74

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 74

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcctt ggttcaaatc 60

caggtgtccc ct 72

<210> 75

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 75

gggggtatag ctcagaggta gagcatttga cttcagatca agagatctct ggttcaaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 76

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 76

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct agttcaaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 77

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 77

ggtggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agagatccct ggttcgaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 78

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 78

gggggtataa ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 79

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 79

tggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 80

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 80

gggggtatag ctcagaggaa gagcatttga cttcagatca agaggtccct gattcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 81

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 81

gggggtaaag ctcaggggta gagcatttga cttcagatta agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtacccc ct	72
<210> 82	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 82	
gggggtatag ctcagtggtg gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc	60
cgggtgcccc ct	72
<210> 83	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 83	
gggggtatag ctcaggtgta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc	60
caggtgcccc ct	72
<210> 84	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 84	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca cgaggtccct ggttcaaadc	60
gaggtgcccc ct	72
<210> 85	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 85

gggggtatag ctcaggggtg gagcatttga cttcagatca aggggtccct gtttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 86

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 86

gggggtatag ctcagtggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 87

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 87

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 88

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 88

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 89

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 89

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtacccc ct 72

<210> 90

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 90

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 91

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 91

gggggcatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

cgggtgctcc ct 72

<210> 92

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 92

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatta agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 93

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 93

tccctggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 94

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 94

tccctggtgg tctagtgggtt aggatttggc gctctaaccg ccgcggcctg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 95

<211> 72

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 95

tccctggtgg tctagtgggtt aggctttggt gctctaacct ccatggccca ggtttgattc 60

ctggtcaggg aa 72

<210> 96

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 96

tccctggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 97

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 97

tccctggtgg tctagtgggtt aggatttggc gctttaaccg ccgcggcctg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 98

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 98

tccctggtgg tctagtgggtt aggctttggt gctttaacct ccatggccca ggtttgattc 60

ctggtcaggg aa 72

<210> 99

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 99

tcccacatgg tctagcgggtt aggattcctg gttctaaccg aggcggcccg ggttcgactc 60

ccggtgtggg aa 72

<210> 100

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 100

tcccatatgg tctagcgggtt aggattcctg gttctaacc aggcggcccg ggttcgactc 60

ccggtatggg aa 72

<210> 101

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 101

tccttgggtg tctagtgggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 102

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 102

tcccacatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttaacc aggcggcccg ggttcgactc 60

ccggtgtggg aa 72

<210> 103

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103

tcccatatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttaacc aggcggcccg ggttcgactc 60

ccggtatggg aa	72
<210> 104	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 104	
tccctggtgg tctagtggct aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
ccggtcaggg aa	72
<210> 105	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 105	
gtttccgtag tgtagtgggt agcgcgttcg ccttcaaaag cgaaaggtcc ccggttcgaa	60
accgggcgga aaca	74
<210> 106	
<211> 71	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 106	
gcgccgtgg tgtagtggta tcatgcaaga ttcaattct tgcgaccgg gttcgattcc	60
cgggcggcgc a	71
<210> 107	
<211> 71	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 107

gcattggtag ttcaatggta gaattctcgc cttcaacgcg ggtgacccgg gttcgattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 108

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 108

gcattggtgg ttcaatggta gaattctcgc cttcaacgcg ggtgacccgg gttcgattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 109

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 109

gcattggtgg ttcaatggta gaattctcgc cttcaactcg ggtgacccgg gttcgattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 110

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 110

gcatgggtgg ttcagtggta gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60

cggcccatgc a 71

<210> 111

<211> 71
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 111
 gcattggtgg ttcagtggtg gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60
 cggccaatgc a 71
 <210> 112
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 112
 gcattggtgg ttcagtggtg gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gtttgattcc 60
 cggccaatgc a 71
 <210> 113
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 113
 gcattggtgg ttcagtggtg gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gttcggttcc 60
 cggccaatgc a 71
 <210> 114
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 114

gcgttggtgg tatagtggg agcatagctg ccttcaaagc agttgaccg ggttcgattc 60
ccggccaacg ca 72

<210> 115
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 115
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg 60
ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
<210> 116
<211> 82
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 116
ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg 60
ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
<210> 117
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 117
ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg 60
ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 118
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 118

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 119

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 119

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 120

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 120

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 121

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 121

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattttagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 122

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 122

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattttagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 123

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 123

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattttagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 124

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 124

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccacttctg aca 83

<210> 125

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 125

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccg tatggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
 <210> 126
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 126
 gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccg aatggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
 <210> 127
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 127
 gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccg tgtggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
 <210> 128
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 128
 gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccacttctg aca 83
 <210> 129
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 129

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctccg tatggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 130

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 130

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctccg aatggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 131

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 131

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctccg tgtggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 132

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagtt ctggtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 133

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 133

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggtctccg tatggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 134

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 134

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggtctccg aatggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 135

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 135

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggtctccg tgtggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 136

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 136

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttctagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 137
 <211> 83
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 137

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttctagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 138
 <211> 83
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 138

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggagctg tgttctagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 139
 <211> 83
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 139

gtcaggatgg ccgagcagtc taaggcactg cgttctagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 ggattcgaat ccactcctg aca 83

<210> 140
 <211> 83
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 140

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgtttcagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 141

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 141

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgtttcagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccacttctg aca 83

<210> 142

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 142

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggagctg tgtttcagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 143

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 143

gtcaggatgg ccgagcagtc taaggcactg cgtttcagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

ggattcgaat ccactcctg aca 83

<210> 144

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 144

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttttagtc gcagtcctcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 145

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 145

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttttagtc gcagtcctcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccacttctg aca 83

<210> 146

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 146

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggagctg tgttttagtc gcagtcctcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aca 83

<210> 147

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 147

gtcaggatgg ccgagcagtc taaggcactg cgttttagtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

ggattcgaat ccactcctg aca 83

<210> 148

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 148

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctagatc caatggattt atatccgct 60

gggttcgaac ccacttctg gta 83

<210> 149

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 149

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctagatc caatggacat atgtctgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 150

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 150

actgggatgg ctgagtgggtt aaggcggttg actctagatc caatgggcgg ttgcctgcgt 60

gggttcgaac ccactccca gta 83

<210> 151

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 151

gatgggatgg ctgagaggtt aaggctttgg actctagatc caatgggcag atgcctgcgt 60

gggtttgaac cccactccca ata 83

<210> 152

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 152

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatggattt atatccgcgt 60

gggttcgaac cccacttctg gta 83

<210> 153

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 153

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatggacat atgtctgcgt 60

gggttcgaac cccactcctg gta 83

<210> 154

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 154

actgggatgg ctgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatgggcgg ttgcctgcgt 60

gggttcgaac cccactccca gta 83

<210> 155

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 155

gatgggatgg ctgagaggtt aaggctttgg acttcagatc caatgggcag atgcctgcgt 60

gggtttgaac ccactccca ata 83

<210> 156

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 156

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttagatc caatggattt atatccgcgt 60

gggttcgaac ccacttctg gta 83

<210> 157

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 157

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttagatc caatggacat atgtctgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 158

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158
actgggatgg ctgagtggtt aaggcgttgg actttagatc caatgggcgg ttgcctgcgt 60
gggttcgaac ccactccca gta 83
<210> 159
<211> 83
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 159
gatgggatgg ctgagaggtt aaggctttgg actttagatc caatgggcag atgcctgcgt 60
gggtttgaac ccactccca ata 83
<210> 160
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 160
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cggaggcgtg 60
ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82
<210> 161
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 161
ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cggaggcgtg 60
ggttcgaatc ccaccactgc ca 82
<210> 162
<211> 82
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 162

ggtagcgtgg ccgagtgggc taaggcgtg gattctagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 163

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 163

ggtagcgtgg ccgagcgggc taaggcgtg gatttcagct ccagtccttt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 164

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 164

ggtagtgtgg ccgagcgggc taaggcgtg gatttcagct ccagtccttt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 165

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 165

ggtagcgtgg ccgagtgggc taaggcgtg gatttcagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 166

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 166

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatTTtagct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 167

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 167

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatTTtagct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 168

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 168

ggtagcgtgg ccgagtggtc taaggcgtg gatTTtagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 169

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 169
 gccacgctag ctacgttggt agagcgtggg actctaaatc ctagggtcgt gggttcgaac 60
 cccacgttgg gcg 73
 <210> 170
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 170
 gccacgctag ctacgtctgt agagcatgag actctaagtc tcagggtcat gggttggagc 60
 cccatgttgt gca 73
 <210> 171
 <211> 77
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 171
 gcctagctag ttacgtcggg agagcatgag actctaaatc tcagggtcat gagtttgagc 60
 cccatgttgg ttggca 77
 <210> 172
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 172
 ccccgctag ctacgtcagt agagcttgag aatctaaatc tcagggtcgt gggttggagc 60
 cccacgttgg gcg 73
 <210> 173
 <211> 200
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 173

gatcaccgga agaggtgaca gacacctcgg ggcccatgaa cgtttggaat tcgtaaggac 60

atgagaatct cgggtggttc gtgtctgccc gccatcgagg ccaccggcca cgggccaag 120

ccaagtgtag cgaagcttag aaaaggttgc ccaacgtcat gtggcttgag aaggctgccg 180

ggcgccttaa gccgccagca 200

<210> 174

<211> 200

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 174

cactgaacct ttttttgccc ttagaatccc tgttttgggg cctgcaggaa gtagcaacca 60

acccgagcct ccgcaggaa tgactgacc ttagaatgg acgttcagct tccctccctg 120

tgtctcaaca cgattacatt tcaggaacag cctgggctgg gaggcactgc gcacgcgcgc 180

cgagtcgggc ggaaaaataa 200

<210> 175

<211> 1854

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 175

cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggtgaccg cccaacgacc ccgcccatt 60

gacgtcaata atgacgtatg ttccatagt aacccaata gggactttcc attgacgtca 120

atgggtggag tatttacggt aaactgcca ctggcagta catcaagtgt atcatatgcc 180

aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta 240

catgacctta tgggactttc ctacttgcca gtacatctac gtattagtca tcgctattac 300

catggctcag gtgagcccca cgttctgctt cactctcccc atctcccccc cctccccacc 360

cccaattttg tatttattta ttttttaatt attttgtgca gcgatggggg cggggggggg 420
 gggggggcgc gcgccaggcg gggcggggcg gggcgagggg cggggcgggg cgaggcggag 480
 aggtgcggcg gcagccaatc agagcggcg gctccgaaag tttcctttta tggcaggcg 540
 gcggcggcgg cggccctata aaaagcgaag cgcgcggcgg gcgggagtcg ctgcgcgtg 600
 ctttcgcccc gtgccccgt cgcgcggcgc ctgcgcgcgc cggccccggc tctgactgac 660

 cgcgttactc ccacaggiga gcggcgggga cggcccttct cctccgggct gtaattagcg 720
 cttggtttaa tgacggcttg tttcttttct gtggctgcgt gaaagccttg aggggctccg 780
 ggagcgcggg caggaaggaa atggcggggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc 840
 cctttctccc tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggtgcctt cgggggggac 900
 ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc 960
 atgttatgc cttctttctt ttctacagc tcttgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt 1020
 ctcatcattt tggcaaagaa ttgcggccca acggtaccgg atccaccggc cgccaccatg 1080

 ggaagcccaa agaagaagcg taagtaatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg 1140
 gtggtgcccc tcttggtcga gctggacggc gacgtaaagc gccacaagtt cagcgtgtcc 1200
 ggcgaggcgg agggcgatgc cacctacggc aagctgacct tgaagttcat ctgcaccacc 1260
 ggcaagctgc cgtgcccctg gcccaccctc gtgaccaccc tgacctacgg cgtgtaatgc 1320
 ttcagccgct accccgacca catgaagcag cagcacttct tcaagtccgc catgcccgaa 1380
 ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gaccgcgcc 1440
 gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc 1500

 aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc 1560
 tatatcatgg ccgacaagca gaagaacggc atcaagtgat acttcaagat ccgccacaac 1620
 atcgaggacg gcagcgtgca gctcggcgac cactaccagc agaacacccc catcgcgac 1680
 ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac ctgagcacc agtccgccct gagcaaagac 1740
 cccaacgaga agcgcgatca catgttctg ctggagtctg tgaccgccgc cgggatcact 1800
 ctcgcatgg acgagctgta caagggaagc cccaagaaaa agcggaaggt gtaa 1854

 <210> 176
 <211> 1854
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 176

cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt	60
gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc attgacgtca	120
atgggtggag tatttacggt aaactgccca ctgggcagta catcaagtgt atcatatgcc	180
aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt atgccagta	240
catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca tcgctattac	300
catggtcgag gtgagcccca cgttctgctt cactctcccc atctcccc cctccccacc	360
cccaattttg tatttattta ttttttaatt attttgtgca gcgatggggg cggggggggg	420
ggggggggcg gcgccaggcg gggcggggcg gggcgagggg cggggcgggg cgaggcggag	480
aggtgcggcg gcagccaatc agagcggcg gctccgaaag tttcctttta tggcaggcg	540
gcggcggcgg cgccctata aaaagcgaag cgcgcggcgg gcgggagtcg ctgcgcgtg	600
ccttcgcccc gtgccccgct ccgcccgccg ctgcgcggcg ccgccccggc tctgactgac	660
cgcgttactc ccacaggiga gcgggcggga cgcccttct cctccgggct gtaattagcg	720
cttggtttaa tgacggcttg tttcttttct gtggctgcgt gaaagccttg aggggctccg	780
ggagcggcgg caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc	840
cccttctccc tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac	900
ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc	960
atgttcatgc cttcttcttt ttctacagc tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt	1020
ctcatcatth tggcaaagaa ttgcggccca acggtaccgg atccaccggc cgccaccatg	1080
ggaagcccaa agaagaagcg taaggtaatg gtgagcaagg gcgaggagct gttaccggg	1140
gtggtgcccc tcctggtcga gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc	1200
ggcggggcg agggcgatgc cacctacggc aagctgaccc tgaagttcat ctgcaccacc	1260
ggcaagctgc ccgtgccctg gccaccctc gtgaccaccc tgacctacgg cgtgtagtgc	1320
ttcagccgct accccgacca catgaagcag cagcacttct tcaagtcgc catgcccga	1380
ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc aaggacgacg gcaactaaa gacccgcgc	1440
gaggtgaagt tcgaggcgca caccctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc	1500
aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc	1560
tatatcatgg ccgacaagca gaagaacggc atcaaggtga acttcaagat ccgccacaac	1620
atcgaggacg gcagcgtgca gctcgccgac cactaccagc agaacacccc catcgcgac	1680
ggccccgtgc tgetgccga caaccactac ctgagcacc agtccgcct gagcaaagac	1740
cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg ctggagtctg tgaccggcg cgggatcact	1800

ctcggcatgg acgagctgta caagggaagc cccaagaaaa agcgggaaggt gtaa 1854
 <210> 177
 <211> 1981
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 177
 ggctccggtg cccgtcagtg ggcagagcgc acatcgccca cagtccccga gaagttgggg 60
 ggaggggtcg gcaattgaac cgggtgcctag agaaggtggc gcggggtaaa ctgggaaagt 120
 gatgtcgtgt actggctccg cctttttccc gaggggtggg gagaaccgta tataagtgca 180
 ctagtcgccg tgaacgttct ttttcgcaac gggtttgccg ccagaacaca ggtaagtgcc 240
 gtgtgtggtt cccgcgggcc tggcctcttt acgggttatg gcccttgctg gccttgaatt 300
 acttccacct ggctgcagta cgtgattctt gatcccgagc ttcgggttgg aagtgggtgg 360
 gagagttcgt ggcccttgccg ttaaggagcc ccttcgcctc gtgcttgagt tgtggcctgg 420
 cctgggcgct ggggccgccc cgtgcgaatc tgggtggcacc ttcgcgcctg tctcgtgct 480
 ttcgataagt ctctagccat ttaaaatttt tgatgacctg ctgcgacgct ttttttctgg 540
 caagatagtc ttglaaatgc gggccaagat cagcacactg gtatttcggt ttttggggcc 600
 gcgggcggcg acggggcccc tgcgtcccag cgcacatgtt cggcgaggcg gggcctgcga 660
 gcgcggccac cgagaatcgg acgggggtag tctcaagctg cccggcctgc tctggtgcct 720
 ggccctcgcg cgcctgtgat gcctccgccc tgggcggcaa ggctggcccg gtcggcacca 780
 gttgcgtgag cggaaagatg gcccttccc ggccctgctg caggagcac aaaatggagg 840
 acgcggcgct cgggagagcg ggcgggtgag tcacccacac aaaggaaaag ggcctttccg 900
 tcctcagccg tcgcttcgat tgactccacg gactaccggg cgccgtccag gcacctgat 960
 tagttctcca gcttttggag tacgtcgtct ttaggttggg gggaggggtt ttatgcgatg 1020
 gagtttcccc aactgagtg ggtggagact gaagttaggc cagcttgca cttgatgtaa 1080
 ttctccttgg aatttgcctt ttttgagttt ggatcttggg tcattctcaa gcctcagaca 1140
 gtggttcaaa gttttttct tccatttcag gtgtcgtgag gtaccggatc caccggccgc 1200
 caccatggga agcccaaaga agaagcgtaa ggtaatggtg agcaaggcg aggagctgtt 1260
 caccggggtg gtgcccac ccgtcgagct ggacggcgac gtaaacggcc acaagttcag 1320
 cgtgtccggc gagggcgagg gcgatccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg 1380

caccaccggc aagctgcccc tgccctggcc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt 1440
gcagtgttc agccgtacc cgcaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgcat 1500
gcccgaaggc tacgtccagg agtgaacat cttcttcaag gacgacggca actacaagac 1560
ccgcgccgag gtgaagttcg agggcgacac cctggtgaac cgcatcgagc tgaaggcat 1620
cgacttcaag gaggacggca acatcctggg gcacaagctg gagtacaact acaacagcca 1680
caacgtctat atcatggccg acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg 1740

ccacaacatc gaggacggca gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acaccccat 1800
cggcgacggc cccgtgtcgc tgcccacaaa ccactacctg agcaccagc cgccttgag 1860
caaagacccc aacgagaagc gcgatcacat ggtcctgctg gatttcgtga ccgccgccg 1920
gatcactctc ggcatggacg agctgtacaa gggaagcccc aagaaaaagc ggaaggtgta 1980
a 1981

<210> 178

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 178

gggcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
tcggtgggac ct 72

<210> 179

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 179

gggtccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagcgaccg agttcaaatc 60
tcggtgggac ct 72

<210> 180

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 180

ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 181

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 181

ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 182

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 182

ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 183

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 183

ggttccatgg tgtaatggct agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtgggat tt 72

<210> 184

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 184

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagccataca agttcaaatc 60

tcagtggaac ct 72

<210> 185

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 185

ggttccttgg tgtaagatga gcactctgga ttctaaatcc agcgatcaga gttcaaattc 60

cggtgggacc t 71

<210> 186

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 186

ggtcacatgg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagcaatctg agttcaaatc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 187

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 187

ggcccatg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 188

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 188

ggtctcatg tgtaatggtt agcacactgg actctaagtc cagcaatccg agttcgagtc 60

ttggtgagac ca 72

<210> 189

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 189

ggacccatg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cagcaatcca agttcaaatc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 190

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 190

gtttccatg tgtaatggtt ggcactctgg actctaaatc cagcaatcca agttcaagtc 60

tctgtgggac ct 72

<210> 191

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 191

ctgcaaagtt ctttgaaaga gcaacaaaat ggcttcaact atctgagtga c 51

<210> 192

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 192

ctgcaaagtt ctttgaaaga gcaataaaaat ggcttcaact atctgagtga c 51

<210> 193

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 193

ctgagacctc taagagcctt atctcgattt gaagggatga gggtggttgt g 51

<210> 194

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 194

acaagccttt tcagcttttag agggcgagca aaggatgtgg gatctgagaa c 51

<210> 195

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 195
ctaataaaaa gaaatgagac cgcccgggtgg aaaaatgtga aagtaaactt t 51
<210> 196
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 196
gcccggttag ctcatcggt agagcatggg actctaaatc ccagggtcgt gggttcgagc 60
cccacgttgg gcg 73
<210> 197
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 197
gcccggttag ctcatcggt agagcatgag actctaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
cccacgttgg gcg 73
<210> 198
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 198
gccagctag ctcatctgt agagcatgag actctaaatc tcagggtcgt gagttcgagc 60
cccacgttgg gtg 73
<210> 199
<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 199

gccagatag ctcagtgggt agagcatgag actctaaatc tcagggtcat gggttcacgc 60

cccatgttgg gta 73

<210> 200

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 200

gtcctgctgg ctcagtcggg acagcatggg actctaaatc ccagggtcgt gggttcgagc 60

tccacgttgg gta 73

<210> 201

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 201

gcctggctag ctcagtcgat agagcatggg actctaaatc ccagggtcat gggttcgagc 60

cccatattag gca 73

<210> 202

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 202

gccagctag cttagtgtgt agagcatgag actctaaatc tcagagtcac gggttcaggc 60

ctcatgtttg gca	73
<210> 203	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 203	
aacctggcta ggtcagttgg tagatcatga gactctaaat ctcagggtca tgggttcaag	60
ccccatgttg gttt	74
<210> 204	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 204	
gcccagctag ctcagttggt agagcgtggg actttaaatc ctagggtcgt gggttcgaac	60
cccacgttgg gcg	73
<210> 205	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 205	
gcccagctag ctcagtctgt agagcatgag actttaagtc tcagggtcat gggttggagc	60
cccatgttgt gca	73
<210> 206	
<211> 77	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide		
<400> 206		
gcctagctag ttcagtcggt agagcatgag actttaaatc tcagggtcat gagtttgagc	60	
cccatgttgg ttggca	77	
<210> 207		
<211> 73		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 207		
ccccggctag ctcaagtcagt agagcttgag aatttaaatc tcagggtcgt gggttgagc	60	
cccacgttgg gcg	73	
<210> 208		
<211> 73		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 208		
gccccggctag ctcaagtcggt agagcatggg actttaaatc ccagggtcgt gggttcgagc	60	
cccacgttgg gcg	73	
<210> 209		
<211> 73		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 209		
gccccggctag ctcaagtcggt agagcatgag actttaaatc tcagggtcgt gggttcgagc	60	
cccacgttgg gcg	73	
<210> 210		
<211> 73		

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 210

gccagctag ctcaagtctgt agagcatgag actttaaatc tcagggtcgt gagttcgagc 60

cccacgttgg gtg 73

<210> 211

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 211

gccagatag ctcaagtgggt agagcatgag actttaaatc tcagggtcat gggttcatgc 60

cccatgttgg gta 73

<210> 212

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 212

gtcctgctgg ctcagtcgggt acagcatggg actttaaatc ccagggtcgt gggttcgagc 60

tccacgttgg gta 73

<210> 213

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 213

gcctggctag ctcagtccat agagcatggg actttaaatc ccagggtcat gggttcgagc 60

cccatattag gca	73
<210> 214	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 214	
gcccagctag cttagttagt agagcatgag actttaaatc tcagagtcac ggggttcaggc	60
ctcatgtttg gca	73
<210> 215	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 215	
aacctggcta ggtcagttgg tagatcatga gactttaaat ctcagggtca tgggttcaag	60
ccccatgttg gttt	74
<210> 216	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 216	
gcccggatag ctcatcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca ggggttcaagt	60
ccctgttcgg gcg	73
<210> 217	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 217

gcctggatag ctcagtcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 218

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 218

gcctggatag ctcaattggt agagcatcag actctaaatc tgagggttca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 219

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 219

gcccagccag ctcagtaggt agagtatgag actctaaatc tcagggtggt gggttcgagc 60

cccatgttgg ggg 73

<210> 220

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 220

tgtggtgtag ctcagtcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaggt 60

ccctgttcgg gtgccaaaa 79

<210> 221

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 221

gcccggatag ctcaatcggt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcgg gcg 73

<210> 222

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 222

gcctggatag ctcaatcggt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 223

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 223

gcctggatag ctcaatcggt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 224

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 224

gcccagccag ctcaataggt agagtatgag actttaaatc tcagggtggt gggttcgagc 60

cccatgttgg ggg 73

<210> 225

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 225

tgtgggtgtag ctcatgctgg agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaggt 60

ccctgttcgg gtgcaaaaa 79

<210> 226

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 226

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 227

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 227

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 228

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 228

gtagtcgtgg ccaagtgagt aaggcaatgg actctaaatc cattgggggtc tcccagcaca 60

ggttcaaadc ctgctgacta tg 82

<210> 229

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 229

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaadc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaadc ctgccgacta cg 82

<210> 230

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 230

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaadc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaadc ctgccgacta cg 82

<210> 231

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 231

gtagtcgtgg ccaagtgagt aaggcaatgg acttcaaadc cattgggggtc tcccagcaca 60

ggttcaaadc ctgctgacta tg 82

<210> 232

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 232

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 233

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 233

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 234

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 234

gtagtcgtgg ccaagtgagt aaggcaatgg actttaaatc cattgggggtc tcccagcaca 60

ggttcaaadc ctgctgacta tg 82

<210> 235

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 235

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 236

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 236

gtcacgggtg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 237

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 237

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatgggttc tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 238

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 238

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttcaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 239

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 239

gtcacggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcaaadc caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 240

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 240

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcaaadc caatgggttc tccccgcga 60

ggttcaaadc ctgctcacag cg 82

<210> 241

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 241

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaac caatggggtc tccccgcga 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 242

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 242

gtcacggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaac caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 243

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 243

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaatc caatgggttc ttcccgcgca 60

ggttcaaadc ctgctcacag cg 82

<210> 244

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 244

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaadc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaadc ccaccttcgt cg 82

<210> 245

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 245

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaadc cattgtgctc tgcacgcatg 60

ggttcgaadc ccaccttcgt cg 82

<210> 246

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 246
gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctt tgcacgcgtg 60
ggttcgaatc ccatactcgt cg 82
<210> 247
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 247
gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60
ggttcgaatc ccatactcgt cg 82
<210> 248
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 248
gatgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctc tgcacgcatg 60
ggttcgaatc ccatactcat cg 82
<210> 249
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 249
gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60
ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82
<210> 250
<211> 82
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 250

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgtgctc tgcacgcatg 60

ggttcgaate ccatacctcgt cg 82

<210> 251

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 251

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgtgctt tgcacgcgtg 60

ggttcgaate ccatacctcgt cg 82

<210> 252

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 252

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaate ccatacctcgt cg 82

<210> 253

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 253

gatgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgtgctc tgcacgcatg 60

ggttcgaate ccatacctcat cg 82

<210> 254

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc catttgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 255

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 255

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc catttgctc tgcacgcatg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 256

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 256

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc catttgctt tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 257

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 257

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccatcctcgt cg 82

<210> 258

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 258

gatgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgtgctc tgcacgcatg 60

ggttcgaatc ccatcctcat cg 82

<210> 259

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 259

gctgaaatag ctcaattggg agagcattag actctagatc taaaggtccc tggtttgatc 60

ccgggtttcg gca 73

<210> 260

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 260

gctgaaatag ctcaattggg agagcattag acttcagatc taaaggtccc tggtttgatc 60

ccgggtttcg gca 73

<210> 261

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 261

gctgaaatag ctcagttggg agagcattag actttagatc taaaggtccc tggtttgatc 60

ccgggtttcg gca 73

<210> 262

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 262

gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgctg cg 82

<210> 263

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 263

gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttcaaate caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgctg cg 82

<210> 264

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 264

gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actttaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgctg cg 82

<210> 265

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 265

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgctctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 266

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 266

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 267

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 267

ggcctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 268

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 268

gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaa	60
acgtcgggggt ca	72

<210> 269

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 269

gacctcgtgg cgcaatggta gcgcgtctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaagtc	60
acgtcgggggt ca	72

<210> 270

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 270

gacctcgtgg cacaatggta gcacgtctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaa	60
--	----

acgtcgggggt ca	72
----------------	----

<210> 271

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 271

gacctcgtgg cgcaatggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaa	60
--	----

acgtcgggggt ca	72
----------------	----

<210> 272

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 272

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggctgcg tgttcgaatc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 273

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 273

ggcctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 274

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 274

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 275

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 275

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60

acgtcggggt ca 72

<210> 276

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 276

gacctcgtgg cacaatggta gcacgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaatc 60

acgtcggggt ca 72

<210> 277

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 277

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 278

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 278

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 279

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 279

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 280

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 280

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgact 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 281

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

ctttcgatag ttcagttggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgagt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 282

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 282

ccttcgatag ctcagttggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 283

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 283
 ccttcgatag ctcagttggg agagcggagg acttttagatc cttaggctgc tggttcgatt 60
 ccggctcgaa gga 73
 <210> 284
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 284
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg acttttagatc cttaggctgc tggttcgatt 60
 ccggctcgaa gga 73
 <210> 285
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 285
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg acttttagatc cttaggctgc tggttcgact 60
 ccggctcgaa gga 73
 <210> 286
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 286

ctttcgatag ttcagttggt agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgagt 60
ccggctcgaa gga 73

<210> 287
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 287
ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg ggttcaaac 60
ccgtcgggggt ca 72

<210> 288
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 288
ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttacg ggttcaaac 60
ccgtcgggggt ca 72

<210> 289
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 289
ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttccg ggttcaaac 60
ccggcgggggt ca 72

<210> 290
<211> 74
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 290

cgtcggctct gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca aattcaaagg ttgtgggttc 60

gagtcccaga gtcg 74

<210> 291

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 291

cgtcgcccc gtggcctaata ggataaggca ctggccttca aagccaggga ttgtgggttc 60

gagtcccacc tggggtg 77

<210> 292

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 292

cgtcggctcc gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca aattcaaagg ttccgggttc 60

gagtcccggc ggagtcg 77

<210> 293

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 293

cgtcgcccc gtggcctaata ggataaggca ttggccttca aagccaggga ttgtgggttc 60

gagtcccatc tggggtg 77

<210> 294

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 294

cgtcggctct gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca aattcaaagg ttgtgggttc	60
gaatcccacc agagtcg	77

<210> 295

<211> 95

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 295

cgtcggctct gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca agctgagcct agtgtgttca	60
ttcaaagggtt gtgggttcga gtcccaccag agtcg	95

<210> 296

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 296

cgtcgccccg gtggcctaataa ggataaggca ttggccttca aagccaggga ttgtgggttc	60
gagtcgccacc cggggta	77

<210> 297

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 297

cgtcggctcc gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca agaggctgaa ggcattcaaa 60

ggttcgggt tcgagtcg gcggagtcg 89

<210> 298

<211> 92

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 298

cgtcggctct gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca agtgacgaat agagcaattc 60

aaaggttgtg ggttcgaatc ccaccagagt cg 92

<210> 299

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 299

cgtcggccgc gtggcctaata ggataaggcg tctgacttca gatcagaaga ttgcagggttc 60

gagtcctgcc gcggtcg 77

<210> 300

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 300

cgtcgaccgc gtggcctaata ggataaggcg tctgacttca gatcagaaga ttgagggttc 60

gagtccttc gtggtcg 77

<210> 301

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 301

cgtcggctct gtggcgcaat ggatagcgca ttggacttca agatagttag agaaattcaa 60

aggttgtggg ttcgagtcac accagagtcg 90

<210> 302

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 302

cgtcgggttc atggtgtaat ggtgagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttcg 60

agtctcggtg gaacct 76

<210> 303

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 303

cgtcggcccc atggtgtaat ggtagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcggtg ggacct 76

<210> 304

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 304

cgtcgggttc atggtgtaat ggtagcact ctggactcta aatccagcaa tccgagttcg 60

aatctcggtg ggacct 76

<210> 305

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 305

cgtcgggtccc atggtgtaat ggtagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcgggtg ggacct 76

<210> 306

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 306

cgtcggcccc atggtgtaat ggtcagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcgggtg ggaccc 76

<210> 307

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 307

cgtcggttcc atggtgtaat ggtaagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttcg 60

agtctcgggtg gaacct 76

<210> 308

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 308

cgtcggttcc atggtgtaat ggtagcact ctggactcta aatccggtaa tccgagttca 60
aatctcgggtg gaacct 76
<210> 309
<211> 76
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 309
cgtcggttcc atggtgtaat ggtagcact ctggactcta aatccagcga tccgagttca 60
agtctcgggtg gaacct 76
<210> 310
<211> 76
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 310
cgtcggttcc atggtgtaat ggtaagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttcg 60
agtctcgggtg gaacct 76

<210> 311
<211> 76
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 311
cgtcggcccc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttca 60
aatctcgggtg ggacct 76
<210> 312
<211> 76
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 312

cgtcggttcc atggtgtaat ggtgagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttcg 60

agtctcgggtg gaacct 76

<210> 313

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 313

cgtcggttcc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcgggtg gaacct 76

<210> 314

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 314

cgtcggtccc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcgggtg ggacct 76

<210> 315

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 315

cgtcggtccc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcaa tccgagttcg 60

aatctcgggtg ggacct 76

<210> 316

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 316

cgtcggttcc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccggtaa tccgagttca 60

aatctcgggtg gaacct 76

<210> 317

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 317

cgtcggcccc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttca 60

aatctcgggtg ggacct 76

<210> 318

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 318

cgtcggttcc atggtgtaat ggtagcact ctggacttta aatccagcga tccgagttca 60

agtctcgggtg gaacct 76

<210> 319

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 319

cgtcgacctc gtggcgcaat ggtagcgcgt ctgactctag atcagaaggt tgcgtgttca 60

agtcacgtcg ggggtca 76

<210> 320

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 320

cgtcgacctc gtggcgcaac ggtagcgcgt ctgactctag atcagaaggt tgcgtgttca 60

aatcacgtcg ggggtca 76

<210> 321

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 321

cgtcggcctc gtggcgcaac ggtagcgcgt ctgactctag atcagaaggt tgcgtgttca 60

aatcacgtcg ggggtca 76

<210> 322

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 322

cgtcgacctc gtggcgcaac ggtagcgcgt ctgactctag atcagaaggc tgcgtgttcg 60

aatcacgtcg ggggtca 76

<210> 323

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 323

cgtcgacctc gtggcgcaac ggcagcgcgt ctgactctag atcagaaggt tgcgtgttca 60

aatcacgtcg ggggtca 76

<210> 324

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 324

cgctctccac atggtctagc ggtaggatt cctggttcta acccagcgcg cccgggttcg 60

actcccggtg tgggaa 76

<210> 325

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 325

cgctctccat atggtctagc ggtaggatt cctggttcta acccaggtgg cccgggttcg 60

actcccggtg tgggaa 76

<210> 326

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 326

cgctctccctg gtggtctagt ggtaggatt cggcgttcta accgccgcgg cccgggttcg 60

attcccggtc agggaa 76

<210> 327

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 327

cgtctccctg gtgtctagt ggtaggatt cggcgtcta accgccgcgg cccgggttcg 60

attcccggtc agggaa 76

<210> 328

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 328

cgtctccctg gtctagtggc taggattcgg cgtcttaacc gccgcggccc gggttcgatt 60

cccggccagg gaa 73

<210> 329

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 329

cgtctccac atggtctagc ggtaggatt cctggttcta acccaggcgg cccgggttcg 60

actcccggtg tgggaa 76

<210> 330

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 330
 cgtctcccat atggtctagc ggtaggatt cctggttcta acccaggtgg cccgggttcg 60
 actcccggta tgggaa 76

<210> 331
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 331
 cgtctccctg gtggtctagt ggtaggatt cggcgctcta accgccgcgg cccgggttcg 60
 attcccggtc agggaa 76

<210> 332
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 332
 cgtctccctg gtggtctagt ggtaggatt cggcgctcta accgccgcgg cccgggttcg 60
 attcccggtc agggaaa 76

<210> 333
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 333
 cgtctccctg gtggtctagt ggtaggatt cggcgctcta accgccgcgg cccgggttcg 60
 attcccggcc agggaa 76

<210> 334
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 334

ggcctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaate 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 335

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 335

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 336

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 336

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaate 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 337

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 337

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggctgcg tgttcgaate 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 338
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 338
 gacctcgtgg cgcaacggca gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaatac 60
 acgtcgggggt ca 72

<210> 339
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 339
 gcgttggtgg tatagtgggt agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc ggttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72

<210> 340
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 340
 gcgttggtgg tatagtgggt agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc ggttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72

<210> 341
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 341

gcgttggtgg tatagtggta agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc ggttcgattc 60

ccggccaacg ca 72

<210> 342

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 342

ggcctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcggggg ca 72

<210> 343

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 343

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60

acgtcggggg ca 72

<210> 344

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 344

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcggggg ca 72

<210> 345

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 345

gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggctgcg tgttcgaatc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 346

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 346

gacctcgtgg cgcaacggca gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 347

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 347

ggcctcatgg tgcaacagta gtgtgtctga cttcagatca gaaggttgta tgttcaaadc 60

acgtaggggt ca 72

<210> 348

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 348

ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 349

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 349

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgctctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 350

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 350

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 351

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 351

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctctagatca gaaggctgcg tgttcgaatc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 352

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 352
gacctcgtgg cgcaacggca gcgcgtctga ctctagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60
acgtcgggggt ca 72

<210> 353
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 353
ggcctcatgg tgcaacagta gtgtgtctga ctctagatca gaaggttgta tgttcaaadc 60
acgtaggggt ca 72

<210> 354
<211> 71
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 354
gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc cttcaacgag ggagaccggt gttcaattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 355
<211> 71
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 355
gcgccgctgg ttagtggtga tcatgcaaga ttcaattct tgcgaccggt gttcgattcc 60
cgggcggcgc a 71

<210> 356
<211> 71
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 356

gcatttggtgg ttcaatggta gaattctcgc cttcaacgca ggagaccag gttcgattcc 60
tggccaatgc a 71

<210> 357

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 357

gcgttggtgg tttagtggta gaattctcgc cttcaatgcg ggagaccgg gttcaattcc 60
cggccactgc a 71

<210> 358

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 358

gccttggtgg tgcagtggta gaattctcgc cttcaacgtg ggagaccgg gttcaattcc 60
cggccaatgc a 71

<210> 359

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 359

ggtgggtcag tggtagaatt ctgccttca acgcgggaga cccgggttta attcccgtc 60

a	61
<210> 360	
<211> 61	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 360	
gtggtctagt ggtaggatt cagcgcttca accgccgcag cccgggttcg attcccgtc	60
a	61
<210> 361	
<211> 71	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 361	
gcgtcagtgg ttagtggtg gaattcctgc cttcaatgca cgagatccgt gttcaactcc	60
tggttggtgc a	71
<210> 362	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 362	
gcgtcagtgg ttttagtggt ggaattcctg cttcaatgc acgagatccg tgttcaactc	60
ctggttggtg ca	72
<210> 363	
<211> 71	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 363

gcgttggcag ttcagtggta gaattctcgc cttcaaccg ggagacctgg attccatttc 60

cggcaaatgc a 71

<210> 364

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 364

gcatgggtgg ttcagtggta gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60

cggcccatgc a 71

<210> 365

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 365

gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 366

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 366

gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc cttcaacgcg ggaggcccg gtttgattcc 60

cggccagtgc a 71

<210> 367

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 367

gcataggtgg ttcagtggtg gaattcttgc cttcaacgca ggaggcccag gtttgattcc 60
tggcccatgc a 71

<210> 368

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 368

gcattggtgg ttcagtggtg gaattctcgc cttcaatgcg ggcggccggg cttcgattcc 60
tggccaatgc a 71

<210> 369

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 369

gcatgggtga ttcagtggtg gaattttcac cttcaatgca ggaggtccag gttcatttcc 60
tggcctatgc a 71

<210> 370

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 370

gcgttggtgg tatagtgggtt agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc gggtcgattc 60
ccggccaacg ca 72
<210> 371
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 371
gcgttggtgg tatagtgggtg agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc gggtcgattc 60
ccggccaacg ca 72
<210> 372
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 372
gcgttggtgg tatagtggta agcatagctg ccttcaaagc agttgaccgc gggtcgattc 60
ccggccaacg ca 72
<210> 373
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 373
gcgttggtgg tatagtgggtg agcatagttg ccttcaaagc agttgaccgc gggtcgattc 60
ccggccaacg ca 72
<210> 374
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 374

gcgttggtgg tatagtggg agcatagttg ccttcaaagc agttgaccgc ggctcgattc 60

ccggccaacg ca 72

<210> 375

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 375

gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg acttcagatc agaagattcc aggttcgact 60

cctggctggc tcg 73

<210> 376

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 376

gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg acttcagatc agaagattct aggttcgact 60

cctggctggc tcg 73

<210> 377

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 377

ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg atttcagatc agaagattga gggttcgagt 60

cccttcgtgg tcg 73

<210> 378

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 378

gacccagtgg cctaattgat aaggcatcag ccttcagagc tggggattgt gggttcgagt 60

cccatctggg tcg 73

<210> 379

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 379

gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gta 73

<210> 380

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 380

gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg ccttcaaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gtg 73

<210> 381

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 381

gccccggtgg cctaattgat aaggcattgg ccttcaaagc cagggtattgt gggttcgagt 60

cccacccggg gta 73

<210> 382

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 382

gccccagtgg cctaattgat aaggcattgg ccttcaaagc cagggtattgt gggttcgagt 60

cccatctggg gtg 73

<210> 383

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 383

gccccagtgg cctgatggat aaggtactgg ccttcaaagc cagggtattgt gggttcgagt 60

tccacctggg gta 73

<210> 384

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 384

ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcagatc agaagattgc aggttcgagt 60

cctgccgcgg tcg 73

<210> 385

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 385

gaccacgtgg cctaattggat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgaat 60

ccctccgtgg tta 73

<210> 386

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 386

gaccgcgtgg cctaattggat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgagt 60

cccttcgtgg tcg 73

<210> 387

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 387

gaccacgtgg cctaattggat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgaat 60

cccttcgtgg tta 73

<210> 388

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 388

gaccacgtgg cctaattggat aaggcgtctg acttcagatc agaagattga gggttcgaat 60

cccttcgtgg ttg 73

<210> 389

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 389

ggccgtgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcagatc aaaagattgc aggtttgagt 60

tctgccacgg tcg 73

<210> 390

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 390

ggctccgtgg cgcaatggat agcgcatagg acttcaagag gctgaaggca ttcaaaggtt 60

ccgggttcga gtcccgccgg agtcg 85

<210> 391

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 391

ggctccgtgg cgcaatggat agcgcatagg acttcaaatt caaaggttcc gggttcgagt 60

cccggcggag tcg 73

<210> 392

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 392

ggctctgtgg cgcaatggat agcgcatgg acttcaagt acgaatagag caattcaaag 60
gttgtgggtt cgaatccac cagagtcg 88
<210> 393
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 393
ggctctgtgg cgcaatggat agcgcatgg acttcaaatt caaaggttgt gggttcgaat 60
cccaccagag tcg 73
<210> 394
<211> 91
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 394
ggctctgtgg cgcaatggat agcgcatgg acttcaagct gagcctagtg tggtcattca 60
aaggttgtgg gttcgagtc caccagagtc g 91
<210> 395
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 395
ggctctgtgg cgcaatggat agcgcatgg acttcaaatt caaaggttgt gggttcgagt 60
cccaccagag tcg 73
<210> 396
<211> 86
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 396

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaagat agttagagaa attcaaaggt 60

tgtgggttcg agtcccacca gattcg 86

<210> 397

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 397

gtctctgtgg cgcaatggac gagecgcgtg gacttcaaat ccagaggttc cgggttcgag 60

tcccggcaga gatg 74

<210> 398

<211> 87

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 398

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaagcc taaatcaaga gattcaaagg 60

ttgcgggttc gattccctcc agattcg 87

<210> 399

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 399

ggctctgtgg cgcaatggat agcgattgg acttcaaatt caaaggttc ggggttcgagt 60

ccctccagag tcg 73

<210> 400

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 400

ggcagcatag cagagtgggt caggttacag gttcaagatg taaactgagt tcaaattcca 60

gttctgcca 69

<210> 401

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 401

tgggtgaata ggtagcacag agaattctag attctcaggg gtaggttcaa ttcttat 57

<

210> 402

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 402

taggacatgg tgtgataggt agcatggaga attctagatt ctacagggta ggttcaattc 60

ctacagttct ag 72

<210> 403

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 403

taggacgtgg tgtgataggt agcatgggga attctagatt ctcaggggtg ggttcaattc 60

ctatagttct ag 72

<210> 404

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 404

taggacgtgg tgtagtaggt agcatggaga atgctaaatt ctcaggggta ggttcaattc 60

ctatagttct ag 72

<210> 405

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 405

taggacatgg tgtaataggt agaatggaga attctaaatt ctcaggggta ggttcaattc 60

ctatagttct ag 72

<210> 406

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 406

taggatgtgg tgtattaggt agcacagaga attctagatt ctcaggggta ggttcgattc 60

ctataattct ac 72

<210> 407

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 407

taggacttgg tgtaatgggt agcacagaga attctagatt ctcaggggtg ggttcaattc 60

ctttcgtcct ag 72

<210> 408

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 408

tctagatgt ggtgtgatag gtagcatgga gaattctaga ttctcagggg taggttcaat 60

tcctatattc tagaa 75

<210> 409

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 409

taggacgtgg tgtgataggt agcatggaga attctagatt ctcagggatg ggttcaattc 60

ctatagtcct ag 72

<210> 410

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 410

taggacgtgg tgtgataggt agcacggaga attctagatt ctcagggatg ggttcaattc 60

ctgtagttct ag 72

<210> 411

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 411

ggttccatgg tgtaatgggtt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 412

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 412

ggttccatgg tgtaatgggtg accactttgg actctaaata cagtgatcag agttcaagtc 60

tcactggaac ct 72

<210> 413

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 413

ggttccatgg tgtaatgggtg agggctttgg actctaaata cagtgatcag agttcaagtc 60

tcagtgggac ct 72

<210> 414

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 414
 ggttccatgg tgtaatggta agcacctgg actctaaatc cagcaaccag agttccagtc 60
 tcagcgtgga cct 73

<210> 415
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 415
 ggtagtgtag tctactgggtt aaacgcttgg gctctaacat taacgtcctg ggttcaaate 60
 ccagctttgt ca 72

<210> 416
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 416
 ggttccatgg tgtaatgggtt agcactctgg actctaaate cagcgatccg agttcaagtc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 417
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 417
 ggttccatgg tgtaatgggtg agcactctgg actctaaate cagcgatccg agttcgagtc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 418
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 418

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcgagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 419

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 419

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctaaatc cggtaatccg agttcaaatc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 420

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 420

ggccccatgg tgtaatggtc agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60

tcggtgggac cc 72

<210> 421

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 421

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actctaaatc cagccatctg agttcgagtc 60

tctgtggaac ct 72

<210> 422

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 422

ggttccatgg tgtaatgggtg agcactttgg actctaaata cagtgatcag agttcaagtc 60

tcactgggac ct 72

<210> 423

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 423

ggttccatgg gttaatgggtg agcaccttgg actctaaatc aagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtggtac ct 72

<210> 424

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 424

gtttccatgg tgtaatgggtg agcactctgg actctaaatc cagaaataca ttcaaagaat 60

taagaaca 68

<210> 425

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 425
 ggtcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 426
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 426
 ggtcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcaatccg agttcgaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 427
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 427
 ggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 428
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 428
 ggtcccatgg tgtaatgggt agcactctgg gctctaaatc cagcaatccg agttcgaatc 60
 ttggtgggac ct 72

<210> 429
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429

ggctgtgtac ctacgtgggc aagggtatgg actctaaagc cagactatTTT gggttcaaT 60

cccagcttgg cct 73

<210> 430

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 430

gacctgtgg cctaagggaa aagacatctc actctaggTc agaagattga gggttcaagt 60

cctttcatgg tca 73

<210> 431

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

ggtacagtgt taaaggggag aaaaattgct gactctaaat acagtagacc taggtttgaa 60

tcctggcttt acca 74

<210> 432

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

tgggtgaata ggtagcacag agaatttttag attctcaggg gtaggttcaa ttctat 57

<210> 433

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

taggacatgg tgtgataggt agcatggaga attttagatt ctcaggggta ggttcaattc 60

ctacagttct ag 72

<210> 434

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

taggacgtgg tgtgataggt agcatgggga attttagatt ctcaggggtg ggttcaattc 60

ctatagttct ag 72

<210> 435

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 435

taggacgtgg tgtagtaggt agcatggaga atgttaaatt ctcaggggta ggttcaattc 60

ctatagttct ag 72

<210> 436

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 436

taggacatgg tgtaataggt agaatggaga attttaaatt ctcaggggta ggttcaattc 60
ctatagttct ag 72
<210> 437
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 437
taggatgtgg tgtattaggt agcacagaga attttagatt ctcaggggta ggttcgattc 60
ctataattct ac 72
<210> 438
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 438
taggacttgg tgtaatgggt agcacagaga attttagatt ctcaggggtg ggttcaattc 60
ctttcgtcct ag 72
<210> 439
<211> 75
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 439
tctaggatgt ggtgtgatag gtagcatgga gaattttaga ttctcagggg taggttcaat 60
tcctatattc tagaa 75
<210> 440
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 440

taggacgtgg tgtgataggt agcatggaga attttagatt ctcagggatg ggttcaattc 60

ctatagtcct ag 72

<210> 441

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 441

taggacgtgg tgtgataggt agcacggaga attttagatt ctcagggatg ggttcaattc 60

ctgtagttct ag 72

<210> 442

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 443

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 443

ggttccatgg tgtaatggtg accactttgg actttaataa cagtgatcag agttcaagtc 60

tcactggaac ct 72

<210> 444

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 444

ggttccatgg tgtaatggg agggctttgg actttaacta cagtgatcag agttcaagtc 60

tcagtgggac ct 72

<210> 445

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 445

ggttccatgg tgtaatggta agcacctgg actttaaatc cagcaaccag agttccagtc 60

tcagcgtgga cct 73

<210> 446

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 446

ggtagtgtag tctactggtt aaacgcttgg gctttaacat taacgtcctg ggttcaaadc 60

ccagctttgt ca 72

<210> 447

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 447

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 448

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 448

ggttccatgg tgtaatggtg agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcgagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 449

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 449

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcgagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 450

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 450

ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cggtaatccg agttcaaatc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 451

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 451

ggcccatgg tgtaatggc agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaac 60

tcggtgggac cc 72

<210> 452

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 452

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actttaaatc cagccatctg agttcgagtc 60

tctgtggaac ct 72

<210> 453

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 453

ggttccatgg tgtaatggcg agcactttgg actttaaata cagtgatcag agttcaagtc 60

tcactgggac ct 72

<210> 454

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

ggttccatgg gttaatggcg agcacctgg actttaaatc aagcgatccg agttcaaac 60

tcggtgttac ct 72

<210> 455

<211> 68

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

gtttccatgg tgtaatggg agcactctgg actttaaatc cagaaataca ttcaaagaat 60

taagaaca 68

<210> 456

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 456

gggccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaatc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 457

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 457

gggccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttaaatc cagcaatccg agttcgaatc 60

tcggtgggac ct 72

<210> 458

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 458
 ggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttaaatc cagcgatccg agttcaaac 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 459
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 459
 ggtcccatgg tgtaatgggt agcactctgg gctttaaatc cagcaatccg agttcgaac 60
 ttggtgggac ct 72

<210> 460
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 460
 ggctgtgtac ctacgtgggc aagggtatgg actttaaacg cagactatct gggttcaaat 60
 cccagcttgg cct 73

<210> 461
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 461
 gaccatgtgg cctaaggga aagacatctc actttaggtc agaagattga gggttcaagt 60
 cctttcatgg tca 73

<210> 462
 <211> 74
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 462

ggtacagtgt taaaggggag aaaaattgct gactttaaat acagtagacc taggtttgaa 60

tcctggcttt acca 74

<210> 463

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 463

tccttgggtg tctagtgggtt aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 464

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 464

tccttgggtg tctagtgggtt aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcagga aa 72

<210> 465

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 465

cccctgggtg tctagtgttt aggattcggg gctttaaccg ctgctgcctg cggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 466

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 466

tccttgatgt ctagtggtta ggatttgggtg ctttaactgc agcagcctgg gttcatttct 60

cagtcaggga a 71

<210> 467

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 467

tcccatatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttaaccc aggtggcccg ggttcgactc 60

ccggtatggg aa 72

<210> 468

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 468

tccgtggtgg tctagtggct aggattcggc gctttaaccg cctgcagctc gagttcgatt 60

cctggtcagg gaa 73

<210> 469

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 469

ccctgtggtc tagtggctaa gactttgtgc ttttaattgct gcacccctagg ttcaattccc 60

agtcaggga 69

<210> 470

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 470

tcccacatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttaaccc aggcggcccg gggtcgactc 60

ccggtgtggg aa 72

<210> 471

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 471

tccctgggtg tctagtggct aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg gggtcgattc 60

ccggccaggg aa 72

<210> 472

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 472

tccctgggtg tctagtggct aggattcggc gctttaaccg ccgcggcccg gggtcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 473

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 473

gcgttggtgg ttagtggtg agcacagctg cctttaagc agttaacgc ggttcgattc 60

ccgggtaacg aa 72

<210> 474

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 474

tccttggtgg tctagtggct aggattcggg gctttaacct gtgcggcccg ggttcaattc 60

ccgatgaagg aa 72

<210> 475

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 475

tgtctggtgg tcaagtggct aggatttggc gctttaactg ccgcggcccg cgttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 476

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 476

tccctggtgg tctagtggct aggattcggc gctttaaccg cctgcagctc gagttcgatt 60

cctggtcagg gaa 73

<210> 477

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 477

gcaatggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctttaacaca ggagaccggt gttcaattcc 60
tgacctatgt a 71

<210> 478

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 478

tccttggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60
ccggtcaggg aa 72

<210> 479

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 479

tccttggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60
ccggtcagga aa 72

<210> 480

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 480
 cccctggtgg tctagtgcctt aggattcggg gctctaaccg ctgctgcctg cgttcgattc 60
 ccggtcaggg aa 72

<210> 481
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 481
 tccttgatgt ctagtggta ggatttggg ctctaactgc agcagcctgg gttcatttct 60
 cagtcaggga a 71

<210> 482
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 482
 tcccatatgg tctagegggtt aggattcctg gttctaacc aggtggcccg ggttcgactc 60
 ccggtatggg aa 72

<210> 483
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 483
 tccgtggtgg tctagtggct aggattcggc gctctaaccg cctgcagctc gagttcgatt 60
 cctggtcagg gaa 73

<210> 484
 <211> 69
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 484

ccctgtggtc tagtggctaa gactttgtgc tctaattgct gcacccagg ttcaattccc 60
agtcaggga 69

<210> 485

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 485

tcccacatgg tctagcggtt aggattcctg gttctaacc aggcgcccg ggttcgactc 60
ccggtgtggg aa 72

<210> 486

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 486

tccctggtgg tctagtggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60
ccggccaggg aa 72

<210> 487

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 487

tccctggtgg tctagtggtt aggattcggc gctctaaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa	72
<210> 488	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 488	
gcgttggtgg ttagtggtg agcacagctg cctctaaagc agttaacgc ggttcgattc	60
ccgggtaacg aa	72
<210> 489	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 489	
tccttggtgg ttagtggtt aggattcggg gctctaacct gtgcggcccg ggttcaattc	60
ccgatgaagg aa	72
<210> 490	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 490	
tgtctggtgg tcaagtggct aggatttggc gctctaaact ccgcggcccg cgttcgattc	60
ccggtcaggg aa	72
<210> 491	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 491

tccctggtgg tctagtggct aggattcggc gctctaaccg cctgcagctc gagttcgatt 60

cctggtcagg gaa 73

<210> 492

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 492

gcaatggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctctaacaca ggagacccgg gttcaattcc 60

tgacccatgt a 71

<210> 493

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 493

ccttcaatag ttcagctggt agagcagagg acttttagcta cttcctcagt aggagacgtc 60

cttaggttgc tggttcgatt ccagcttgaa gga 93

<210> 494

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 494

ccttcaatag ttcagctggt agagcagagg actttaggtc cttaggttgc tggttcgatt 60

ccagcttgaa gga 73

<210> 495

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 495

ggtaaaatgg ctgagtaagc ttagacttt aaatctaaag agagattgag ctctcttttt 60

acca 64

<210> 496

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

ggtaaaatga ctgagtaagc attagacttt aaatctaaag acagagggtca agacctcttt 60

ttacca 66

<210> 497

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 497

ggtaaaatgg ctgagtaagc attagacttt aaatctaaag acagagggtca aggcctcttt 60

ttacca 66

<210> 498

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

ggtaaaatgg ctgagtaagc attagacttt aaatctaaag acagaggtca aggccttttt 60

acca 64

<210> 499

<211> 91

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

ccttcgatag ctcagttggc agagcggagg actttagttg gctgtgtcct tagacatcct 60

taggtcgctg gttcgaatcc ggctcgaagg a 91

<210> 500

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 500

ccttcgatag ctcagttggc agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60

ccggtcga gga 73

<210> 501

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

gggggtatag ctcagggcta gagctttttg actttagagc aagaggtccc tggttcaaat 60

ccaggttctc cct 73

<210> 502

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

tatagctcag tggtagagca tttaacttta gatcaagagg tccctggatc aactctgggt 60
g 61

<210> 503

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

gtcagtgttg cacaacggtt aagtgaagag gctttaaacc cagactggat gggttcaatt 60

cccatctctg ccg 73

<210> 504

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

ccttcgatag ctcaatttgt agagcggagg actttagtgg atagggcgtg gcaatcctta 60
ggtcgctggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 505

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 505

ccttcgatag ctcaatttgt agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tgggtcgatt 60
ccggctcgaa gga 73

<210> 506

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 506

ccttcgatag ctcagttggg agagcggagg actttaggct cattaagcaa ggtatcctta 60

ggtcgctggg tcgaatccgg ctgggagga 89

<210> 507

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 507

ccttcgatag ctcagttggg agagcggagg actttagatc cttaggctgc tggttcgaat 60

ccggctcgga gga 73

<210> 508

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 508

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatt gtatagacat ttgcggacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccagctcga agga 94

<210> 509

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 509

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60
 ccagctcgaa gga 73
 <210> 510
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 510
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagcta cttcctcagc aggagacatc 60

 cttaggtcgc tggttcgatt ccggctcgaa gga 93
 <210> 511
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 511
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60
 ccggctcgaa gga 73
 <210> 512
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

 <400> 512
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttaggcg cgcgcccggt gccatcctta 60
 ggtcgtggg tcgattccgg ctgaagga 89
 <210> 513
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

ccctcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 514

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

ccctcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagcct gtagaaacat ttgtggacat 60

cccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 515

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

ccctcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 516

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 516

ccctcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatt gtacagacat ttgcggacat 60

cccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 517

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 517

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 518

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 518

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagtac ttaatgtgtg gtcacacctta 60

ggtcgctggg tcgattccgg ctgaagga 89

<210> 519

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 519

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 520

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 520

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagggg tttgaatgtg gtcaccccta 60
 ggctcgctggg tcgaatccgg ctcggagga 89

<210> 521
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 521
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60
 ccggctcgga gga 73

<210> 522
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 522
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagact gcggaacgt ttgtggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcaat tccgctcga agga 94

<210> 523
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 523
 ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actttagatc cttaggtcgc tggttcaatt 60
 ccggctcgaa gga 73

<210> 524
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 524

ctttcgatag ctcagttggt agagcggagg actttagggt cattaaacta aggcacctt 60

aggtcgtgg ttcgaatccg gtcgaagga 90

<210> 525

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 525

ctttcgatag ctcagttggt agagcggagg actttagatc cttaggctgc tggttcgaat 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 526

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 526

tcttcaatag ctcagctggt agagcggagg actttagggt cacgcccgtg gccattctta 60

ggtgctggtt tgattccgac ttggagag 88

<210> 527

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 527

tcttcaatag ctcagctggt agagcggagg actttagatt cttagggtgt ggtttgattc 60

cgacttgag ag 72

<210> 528

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 528

ggtaaaatgg ctgagtgaag cattggactt taaatctaaa gacaggggtt aagcctcttt 60

ttacca 66

<210> 529

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 529

ggtaaaatgg ctgagcaagc attggacttt aaatctaaag acagatgttg agccatcttt 60

ttagca 66

<210> 530

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

ggtaaaatgg ctgagtgaag cattggactt taaatctaaa gacaggggct aagcctcttt 60

ttacca 66

<210> 531

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

ggtaaaatgg ctgagcaagc attagacttt aaatctaaag acagaggta aggcctcttt	60
ttacca	66
<210> 532	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 532	
ggtaaaatgg ctgagtaagc attagacttt aaatctaaag acagaggta aggcctcttt	60
tttcct	66
<210> 533	
<211> 67	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 533	
ggtaaaatgg ctgagcaagc attagacttt aaatctgaaa acagaggta aaggtctctt	60
ttacca	67
<210> 534	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 534	
ggtaaaatgg ctgagtaagc attagacttt aaatctaaag acagaggta aggcctcttt	60
ttacca	66
<210> 535	
<211> 66	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

ggtaaaatga ctgaataagc cttagacttt aaatctgaag acagaggta aggcctcttt 60

ttacca 66

<210> 536

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

ggtaaaatgg ctgagtaagc attggacttt aaatctaaag acagaggta agacctcttt 60

ttacca 66

<210> 537

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

ggtaaaatgg ctgagtaaag cattagactt taaatctaag gacagaggct aaacctcttt 60

ttacca 66

<210> 538

<211> 93

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

ccttcaatag ttcagctggg agagcagagg actctagcta cttcctcagt aggagacgtc 60

cttaggttgc tggttcgatt ccagcttgaa gga 93

<210> 539

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 539

ccttcaatag ttcagctggg agagcagagg actctagggt cttagggtgc tggttcgatt 60

ccagcttgaa gga 73

<210> 540

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

ggtaaaatgg ctgagtaagc tttagactct aaatctaaag agagattgag ctctcttttt 60

acca 64

<210> 541

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 541

ggtaaaatga ctgagtaagc attagactct aaatctaaag acagaggtca agacctcttt 60

ttacca 66

<210> 542

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542
 ggtaaaatgg ctgagtaagc attagactct aaatctaaag acagaggta aggcctcttt 60
 ttacca 66
 <210> 543
 <211> 64
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 543
 ggtaaaatgg ctgagtaagc attagactct aaatctaaag acagaggta aggccttttt 60
 acca 64
 <210> 544
 <211> 91
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 544
 ccttcgatag ctgagttggg agagcggagg actctagttg gctgtgtcct tagacatcct 60
 taggtcgctg gttcgaatcc ggctcgaagg a 91
 <210> 545
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 545
 ccttcgatag ctgagttggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60
 ccggctcgaa gga 73
 <210> 546
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

gggggtatag ctcagggcta gagctttttg actctagagc aagaggtccc tggttcaaat 60

ccaggttctc cct 73

<210> 547

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

tatagctcag tggtagagca tttaactcta gatcaagagg tccctggatc aactctgggt 60

g 61

<210> 548

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 548

gtcagtggtg cacaacgggt aagtgaagag gctctaaacc cagactggat gggttcaatt 60

cccatctctg ccg 73

<210> 549

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 549

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctagtgg atagggcgtg gcaatcctta 60

ggtcgtggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 550

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 550

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 551

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 551

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctaggct cattaagcaa ggtatcctta 60

ggtcgctggt tcgaatccgg ctcggagga 89

<210> 552

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 552

ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60

ccggctcgga gga 73

<210> 553

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 553
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatt gtatagacat ttgcggacat 60
ccttaggtcg ctggttcgat tccagctcga agga 94
<210> 554
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 554
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60
ccagctcgaa gga 73
<210> 555
<211> 93
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 555
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagcta cttcctcagc aggagacatc 60
cttaggtcgc tggttcgatt ccggctcgaa gga 93
<210> 556
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 556
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60
ccggctcgaa gga 73
<210> 557
<211> 89
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 557

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctaggcg cgcgcccgtg gccatcctta 60

ggtcgctggg tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 558

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 558

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tgggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 559

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 559

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagcct gtagaaacat ttgtggacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 560

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 560

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tgggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 561

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 561

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatt gtacagacat ttgcggacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 562

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 562

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 563

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 563

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagtag ttaatgtgtg gtcaccccta 60

ggtcgctggg tcgattccgg ctggaagga 89

<210> 564

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 564

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgatt	60
ccggctcgaa gga	73

<210> 565

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actctagggg tttgaatgtg gtcacacctta	60
ggtcgctggt tcgaatccgg ctcggagga	89

<210> 566

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgaat	60
---	----

ccggctcgga gga	73
----------------	----

<210> 567

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actctagact gcggaaacgt ttgtggacat	60
---	----

ccttaggtcg ctggttcaat tccgctcga agga	94
--------------------------------------	----

<210> 568

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 568

ctttcgatag ctcagctggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcaatt 60
ccggctcgaa gga 73

<210> 569

<211> 90

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 569

ctttcgatag ctcagttggg agagcggagg actctaggtt cattaaacta aggcacacctt 60
aggtcgctgg ttcgaatccg gctcgaagga 90

<210> 570

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 570

ctttcgatag ctcagttggg agagcggagg actctagatc cttaggtcgc tggttcgaat 60
ccggctcgaa gga 73

<210> 571

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 571

tcttcaatag ctcagctggg agagcggagg actctaggtg cacgcccgtg gccattctta 60

ggtgctggtt tgattccgac ttggagag

88

<210> 572

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 572

tcttcaatag ctgagctggt agagcggagg actctagatt cttaggtgct ggtttgattc

60

cgacttggag ag

72

<210> 573

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 573

ggtaaatgg ctgagtgaag cattggactc taaatctaaa gacaggggtt aagcctcttt

60

ttacca

66

<210> 574

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 574

ggtaaatgg ctgagcaagc attggactct aaatctaaag acagatgttg agccatcttt

60

ttagca

66

<210> 575

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 575

ggtaaaatgg ctgagtgaag cattggactc taaatctaaa gacaggggct aagcctcttt 60

ttacca 66

<210> 576

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 576

ggtaaaatgg ctgagcaagc attagactct aaatctaaag acagagggtta aggcctcttt 60

ttacca 66

<210> 577

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 577

ggtaaaatgg ctgagtaagc attagactct aaatctaaag acagagggtca aggcctcttt 60

tttcct 66

<210> 578

<211> 67

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 578

ggtaaaatgg ctgagcaagc attagactct aaatctgaaa acagagggtca aaggtctctt 60

tttacca 67

<210> 579

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

ggtaaaatgg ctgagtaagc attagactct aaatctaaag acagaggtca aggcctcttt	60
ttacca	66

<210> 580

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 580

ggtaaaatga ctgaataagc cttagactct aaatctgaag acagaggtca aggcctcttt	60
ttacca	66

<210> 581

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

ggtaaaatgg ctgagtaagc attggactct aaatctaaag acagaggtca agacctcttt	60
ttacca	66

<210> 582

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 582

ggtaaaatgg ctgagtaaag cattagactc taaatctaag gacagaggct aaacctcttt 60
ttacca 66
<210> 583
<211> 75
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 583
gttaagatgg cagagcctgg taattgcatt aaacttaaaa tttataatc agaggttcaa 60
ctcctcttct taaca 75
<210> 584
<211> 75
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 584
gttaagatgg cagagcccg g caattgcatt agacttaaaa cttataatc agaggttcaa 60
ctcctctcat taaca 75
<210> 585
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 585
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatTTtagct ccagtctctt cgggggcgtg 60
ggttcaaatc ccaccgtgc ca 82
<210> 586
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 586

ggtagcgtgg ccgagtggtc taagacgtg gatcttagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggtttgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 587

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 587

gggccagtgg ctcaatggat aatgcgtctg actttaaatc agaagattcc agccttgact 60

cctggctggc tca 73

<210> 588

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 588

ggtagggtagg ccgagcggtc taaggcactg tatcttaact ccagtctctt cagaggcatg 60

ggtttgaatc ccaactgtgc ca 82

<210> 589

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 589

gccgagcggc ctaaggetcc ggatttttagc gccggtgtct tcggaggcat gggttcgaat 60

tccac 65

<210> 590

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 590

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagct aagcttcctc cgcggtgggg 60

attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 591

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 591

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggtctcca atggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 592

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 592

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagct tggcttcctc gtgttgagga 60

ttctggtctc caatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105

<210> 593

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggctcca atggaggcgt 60
gggttcgaat ccacttctg aca 83
<210> 594
<211> 108
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 594
gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagct tactgcttc tgtgttcggg 60

tcttctggtc tccgtatgga ggcgtgggtt cgaatccac ttctgaca 108
<210> 595
<211> 84
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 595
gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt ctggctccg tatggaggcg 60
tgggttcgaa tccacttct gaca 84
<210> 596
<211> 107
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 596
gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactttagtt gctacttccc aggtttgggg 60
cttctggctt ccgcatggag gcgtgggttc gaatccact tctgaca 107
<210> 597
<211> 84
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 597

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagtt ctggtctccg catggaggcg 60

tgggttcgaa tcccacttct gaca 84

<210> 598

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 598

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttaggt aagcaccttg cctgcgggct 60

ttctggtctc cggatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 599

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 599

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactttagtt tctggtctcc ggatggaggc 60

gtgggttcga atcccacttc tgaca 85

<210> 600

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 600

gcctccttag tgcagtaggt agcgcatcag tctttaaatc tgaatggtcc tgagttcaag 60

cctcagaggg ggca 74

<210> 601

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 601

gtcaggatgg ccgagcagtc ttaaggcgct gcgttttaat cgcaccctcc gctggaggcg 60

tgggttcgaa tcccactttt gaca 84

<210> 602

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 602

ggttccatgg tgtaatggcg agcactctgg actttaaatc cagaagtagt gctggaacaa 60

<210> 603

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 603

gtcagggtgg ctgagcagtc tgaggggctg cgttttagtc gcagtctgcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat cccactcctg aaa 83

<210> 604

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 604

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttttagatc caatggacat atgtccgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 605

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 605

accgggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttagatc caatgggctg gtgccgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 606

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 606

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttagatc caatggattc atatccgcgt 60

gggttcgaac ccacttctg gta 83

<210> 607

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 607

accgggatgg ctgagtgggtt aaggcgttgg actttagatc caatggacag gtgtccgcgt 60

gggttcgagc ccactcccg gta 83

<210> 608

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 608

actcatttgg ctgagtgggtt aaggcattgg acttttagatc caatggagta gtggctgtgt 60

gggttttaac cccactactg gta 83

<210> 609

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 609

gagaaagtca tcgtagttac gaagttggct ttaaccaggt tttgggaggt tcaattcctt 60

cctttctct 69

<210> 610

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 610

accaggatgg ccaagtagtt aaaggcactg gacttttagag ccaatggaca tatgtctgtg 60

tgggtttgaa cccactcct ggtg 84

<210> 611

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 611

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gatttttagct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 612

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 612

ggtagtgtagg ccgagcgggc taaggcgtg gatatttagct ccagtcctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 613

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 613

ggtagcgtgg ccgagtggtc taaggcgtg gatatttagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82

<210> 614

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 614

ggtagtgtagg ttgaatgggc taaggcactg aatttttagct ccagtcctctt tggggacgtg 60

ggttttaaadc cactgctgc aa 82

<210> 615

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 615

gttaagatgg cagagcctgg taattgcact aaacttaaaa ttttataatc agaggttcaa 60

ctcctcttct taaca	75
<210> 616	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 616	
gttaagatgg cagagccgg caattgcact agacttaaaa cttataatc agaggttcaa	60
ctcctctcat taaca	75
<210> 617	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 617	
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg	60
ggttcaaadc ccaccgctgc ca	82
<210> 618	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 618	
ggtagcgtgg ccgagtggc taagacgtg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg	60
ggtttgaadc ccaccgctgc ca	82
<210> 619	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 619

gggccagtgg ctcaatggat aatgcgtctg actctaaatc agaagattcc agccttgact 60

cctggctggc tca 73

<210> 620

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 620

ggtagggtagg ccgagcggtc taaggcactg tattctaact ccagtctctt cagaggcatg 60

ggtttgaatc ccactgctgc ca 82

<210> 621

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 621

gccgagcggg ctaaggctcc ggattctagc gccggtgtct tcggaggcat gggttcgaat 60

tccac 65

<210> 622

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 622

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactctagct aagcttcctc cgcgggtgggg 60

attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 623

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 623

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctcca atggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 624

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 624

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagct tggcttcctc gtgttgagga 60

ttctgtctc caatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105

<210> 625

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 625

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctcca atggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 626

<211> 108

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 626

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagct tactgcttcc tgtgttcggg 60
tcttctgggc tccgtatgga ggcgtgggtt cgaatccac ttctgaca 108
<210> 627
<211> 84
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 627
gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccg tatggaggcg 60
tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
<210> 628
<211> 107
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 628
gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt gctacttccc aggtttgggg 60
cttctggtct ccgcatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107
<210> 629
<211> 84
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 629
gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactctagtt ctggtctccg catggaggcg 60
tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
<210> 630
<211> 106
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 630

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactctaggt aagcaccttg cctgcgggct 60

ttctggctctc cgatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 631

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 631

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactctagtt tctggctctcc ggatggaggc 60

gtgggttcga atcccacttc tgaca 85

<210> 632

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 632

gcctccttag tgcagtaggt agcgcatcag tctctaaatc tgaatggtcc tgagttcaag 60

cctcagaggg ggca 74

<210> 633

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 633

gtcaggatgg ccgagcagtc ttaaggcgct gcgttctaata cgcacctcc gctggaggcg 60

tgggttcgaa tcccactttt gaca 84

<210> 634

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 634

ggttccatgg tgtaatgggtg agcactctgg actctaaatc cagaagtagt gctggaacaa 60

<210> 635

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 635

gtcagggtgg ctgagcagtc tgaggggctg cgttctagtc gcagtctgcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aaa 83

<210> 636

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 636

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actctagatc caatggacat atgtccgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 637

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 637

accgggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actctagatc caatgggctg gtgcccgcgt 60

gggttcgaac ccactctcg gta 83

<210> 638

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 638

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actctagatc caatggattc atatccggt 60

gggttcgaac ccacttctg gta 83

<210> 639

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 639

accgggatgg ctgagtgggtt aaggcgttgg actctagatc caatggacag gtgtccggt 60

gggttcgagc ccactcccg gta 83

<210> 640

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 640

actcatttgg ctgagtgggtt aaggcattgg actctagatc caatggagta gtggctgtgt 60

gggtttaaac ccactactg gta 83

<210> 641

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 641

gagaaagtca tcgtagttac gaagttggct ctaaccagcgt tttgggaggt tcaattcctt 60

cctttctct 69

<210> 642

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 642

accaggatgg ccaagtagtt aaaggcactg gactctagag ccaatggaca tatgtctgtg 60

tgggtttgaa cccactcct ggtg 84

<210> 643

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 643

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattctagct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82

<210> 644

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 644

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattctagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 645

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 645

ggtagcgtgg ccgagtggc taaggcgtg gattctagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 646

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 646

ggtagtgtgg ttgaatggc taaggcactg aattctagct ccagtccttt tggggacgtg 60

ggtttaaatc ccactgctgc aa 82

<210> 647

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 647

gttaagatgg cagagcctgg taattgcac aaacttaaaa tttataatc agaggttcaa 60

ctctcttct taaca 75

<210> 648

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 648

gttaagatgg cagagcccg caattgcac agacttaaaa cttataatc agaggttcaa 60

ctcctctcat taaca 75

<210> 649

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 649

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcaaadc ccaccgtgc ca 82

<210> 650

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 650

ggtagcgtgg ccgagtggtc taagcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggtttgaadc ccaccgtgc ca 82

<210> 651

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 651

gggccagtgg ctcaatgat aatgcgtctg acttcaaadc agaagattcc agccttgact 60

cctggctggc tca 73

<210> 652

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 652

ggtagggtgg ccgagcggtc taaggcactg tatttcaact ccagtctctt cagaggcatg 60

ggtttgaatc ccactgctgc ca 82

<210> 653

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 653

gccgagcggc ctaaggctcc ggatttcagc gccggtgtct tcggaggcat gggttcgaat 60

tccac 65

<210> 654

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 654

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gacttcagct aagcttcctc cgcgggtgggg 60

attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 655

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 655

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctcca atggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 656

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 656

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagct tggttcctc gtgttgagga 60

ttctggcttc caatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105

<210> 657

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 657

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagtt ctggtctcca atggaggcgt 60

gggttcgaat ccacttctg aca 83

<210> 658

<211> 108

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 658

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gacttcagct tactgcttc tgtgttcggg 60

tcttctgggc tccgtatgga ggcgtgggtt cgaatccac ttctgaca 108

<210> 659

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 659

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gatttcagtt ctggtctccg tatggaggcg 60

tgggttcgaa tcccattct gaca 84

<210> 660

<211> 107

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 660

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gatttcagtt gctacttccc aggtttgggg 60

cttctggtct ccgcatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107

<210> 661

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 661

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gatttcagtt ctggtctccg catggaggcg 60

tgggttcgaa tcccattct gaca 84

<210> 662

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 662

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gatttcaggt aagcaccttg cctgcgggct 60

ttctggtctc cggatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 663

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 663

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gacttcagtt tctggtctcc ggatggaggc 60

gtgggttcga atcccacttc tgaca 85

<210> 664

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 664

gcctccttag tgcagtaggt agcgcatcag tcttcaaadc tgaatggtcc tgagttcaag 60

cctcagaggg ggca 74

<210> 665

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 665

gtcaggatgg ccgagcagtc ttaaggcgct gcgtttcaat cgcacctcc gctggaggcg 60

tgggttcgaa tcccactttt gaca 84

<210> 666

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 666

ggttccatgg tgtaatggtg agcactctgg acttcaaadc cagaagtagt gctggaacaa 60

<210> 667

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 667

gtcagggtgg ctgagcagtc tgaggggctg cgtttcagtc gcagtctgcc ctggaggcgt 60

gggttcgaat ccactcctg aaa 83

<210> 668

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 668

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatggacat atgtccgcgt 60

gggttcgaac ccactcctg gta 83

<210> 669

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 669

accgggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatgggctg gtgcccgcgt 60

gggttcgaac ccactctcg gta 83

<210> 670

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 670

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatggattc atatccgcgt 60
gggttcgaac ccacttctg gta 83

<210> 671
<211> 83
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 671
accgggatgg ctgagtgggtt aaggcgttgg acttcagatc caatggacag gtgtccgcgt 60
gggttcgagc ccactcccg gta 83

<210> 672
<211> 83
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 672
actcatttgg ctgagtgggtt aaggcattgg acttcagatc caatggagta gtggctgtgt 60
gggtttaaac ccactactg gta 83

<210> 673
<211> 69
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 673
gagaaagtca tcgtagttac gaagttggct tcaaccagc tttgggaggt tcaattcctt 60
cctttctct 69

<210> 674
<211> 84
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 674

accaggatgg ccaagtagtt aaaggcactg gatttcagag ccaatggaca tatgtctgtg 60

tgggtttgaa cccactcct ggtg 84

<210> 675

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 675

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 676

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 676

ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccactgc ca 82

<210> 677

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 677

ggtagcgtgg ccgagtggtc taaggcgtg gatttcagct ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 678

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 678

ggtagtgtgg ttgaatggtc taaggcactg aatttcagct ccagtctctt tggggacgtg 60

ggttttaaate ccactgctgc aa 82

<210> 679

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 679

gagaaggtca cagaggttat gggattggct ttaaaccagt ctgtgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 680

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 680

gagaaggtca tagaggttat gggattggct ttaaaccagt ctctgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 681

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 681

gaaaaagtca taggggttat gaggttggt ttaaaccagc ctaggaggt tcaattcctt 60
ccttttttg 69
<210> 682
<211> 74
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 682
ggccggttag ctgagttggt tagagcgtgc tgctttaaata gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74
<210> 683
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 683
gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgtatg actttaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60
ggttcgaatc ctgccgacta cg 82
<210> 684
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 684
gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgtatg actttaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60
ggttcgaatc ctgccgacta cg 82
<210> 685
<211> 82
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 685

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggatgatgg actttaaac cattggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 686

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 686

gggtgtatgg ctcaggggta gagaatttga ctttagatca agaggtcct ggttcaaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 687

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 687

agtttagct gagtggtaa ggcaacgagc tttaaattcg ttggtttctc tctgtgcagg 60

tttgaatcct gctaatta 78

<210> 688

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 688

caagaaattc atagaggta tgggattggc tttaaaccag tttcaggagg ttcgattcct 60

tcctttttgg 70

<210> 689

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 689

gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg actttaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 690

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 690

gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg actttaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 691

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 691

gctgtgatgg ccgagtggtt aagggttgg actttaaatc caatgggggt tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 692

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 692

gtcacggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaatc caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 693

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 693

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccctcgt cg 82

<210> 694

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 694

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actttaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccctcgt cg 82

<210> 695

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 695

ggccggttag ctcaatttgt tagagcgtgc tttactaat gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74

<210> 696

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 696

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgtgctc tgcacacgtg 60

ggttcgaatc ccacctcgt cg 82

<210> 697

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 697

gaggcctggc cgagtgggtt aaggcgatgga ctttaaacc attgtgctct gcacgcgtgg 60

gttcgaatcc catcctcg 78

<210> 698

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 698

gcacgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actttaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgtg cg 82

<210> 699

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 699

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 700

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 700

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 701

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 701

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actttaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgtcggcta cg 82

<210> 702

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 702

gagaaggtea cagaggttat gggattggct ctaaaccagt ctgtgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 703

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 703

gagaagggtca tagaggttat gggattggct ctaaaccagt ctctgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 704

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 704

gaaaaagtca taggggttat gaggctggct ctaaaccagc cttaggaggt tcaattcctt 60

ccttttttg 69

<210> 705

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 705

ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgc tgctctaaat gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74

<210> 706

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 706

gtagtcgtgg ccgagtgggt aaggcgtgg actctaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 707

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 707

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtt tccccacgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 708

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 708

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggtgatgg actctaaacc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 709

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 709

gggtgtatgg ctcaggggta gagaatttga ctctagatca agaggtccct ggttcaaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 710

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 710

agttgtagct gagtgggttaa ggcaacgagc tctaaattcg ttggtttctc tctgtgcagg 60

tttgaatcct gctaatta 78

<210> 711

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 711

caagaaattc atagaggtta tgggattggc tctaaaccag ttccaggagg ttcgattcct 60

tccttttttg 70

<210> 712

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 712

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 713

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 713

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 714

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 714

gctgtgatgg ccgagtgggtt aagggtgttg actctaaatc caatgggggt tccccgcga 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 715

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 715

gtcacgttg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 716

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 716

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccctcgt cg 82

<210> 717

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 717

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 718

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 718

ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgc tctaactaat gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74

<210> 719

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 719

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgtgctc tgcacacgtg 60

ggttcgaatc ccatcctcgt cg 82

<210> 720

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 720

gaggcctggc cgagtgggtt aaggcgatgga ctctaaatcc attgtgctct gcacgcgtgg 60

gttcgaatcc catcctcg 78

<210> 721

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 721

gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actctaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgtcg cg 82

<210> 722

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 722

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 723

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 723

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 724

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 724

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actctaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgtcggcta cg 82

<210> 725

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 725

gagaaggtca cagaggttat gggattggct tcaaaccagt ctgtgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 726

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 726

gagaaggtca tagaggttat gggattggct tcaaaccagt ctctgggggg ttcgattccc 60

tcctttttca 70

<210> 727

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 727

gaaaaagtca taggggttat gaggttggt tcaaaccagc cttaggaggt tcaattcctt 60

ccttttttg 69

<210> 728

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 728

ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgc tgcttcaaat gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74

<210> 729

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 729

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 730

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 730

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgggggtt tccccacgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 731

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 731

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggatgatgg acttcaaacc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 732

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 732

gggtgtatgg ctacggggta gagaatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaate 60

caggtgcccc ct 72

<210> 733

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 733

agttgtagct gagggttaa ggcaacgagc ttcaaattcg ttggtttctc tctgtgcagg 60

tttgaatcct gctaatta 78

<210> 734

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 734

caagaaattc atagaggtaa tgggattggc ttcaaaccag tttcaggagg ttcgattcct 60

tccttttttg 70

<210> 735

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 735

gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg acttcaaatt caatggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 736

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 736

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcaaate caatgggggtc tccccgcgca 60

ggttcaaate ctgctcacag cg 82

<210> 737

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 737

gctgtgatgg ccgagtgggtt aagggttgg acttcaaate caatgggggt tccccgcgca 60

ggttcaaate ctgctcacag cg 82

<210> 738

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 738

gtcacggtgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcaaate caatgggggtt tccccgcaca 60

ggttcgaate ctgttcgtga cg 82

<210> 739

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 739

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaate ccaccctcgt cg 82

<210> 740

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 740

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaatt cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 741

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 741

ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgc ttcaactaat gccagggtcg aggtttcgat 60

ccccgtacgg gcct 74

<210> 742

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 742

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaatt cattgtgctc tgcacacgtg 60

ggttcgaatc ccaccttcgt cg 82

<210> 743

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 743

gaggcctggc cgagtgggtta aggcgatgga cttcaaatcc attgtgctct gcacgcgtgg 60

gttcgaatcc catcctcg 78

<210> 744

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 744

gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttcaaate caatgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaacc ctgctcgctg cg 82

<210> 745

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 745

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 746

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 746

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 747

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 747

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg acttcaaate cattgggggtt tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgtcggcta cg 82

<210> 748

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 748

gcccagctag ctcatcggt agagcataag actttaaatc tcagggttgt ggattcgtgc 60

cccatgctgg gtg 73

<210> 749

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 749

ctgcagctag ctcatcggt agagcatgag actttaaatc tcagggtcat gggttcgtgc 60

cccatgttgg g 71

<210> 750

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 750

ccagcatgtc tcagtcggta tagtgtgaga ctttaaatct cagggtcgtg ggttcaagcc 60

ccacattggg 70

<210> 751

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 751

gtctagctag atcagttggg agagcataag actttaaatc tcagggtcat gggtttgagc 60

cctacgttgg gcg 73

<210> 752

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 752

gcccagctag ctccagccgg agagcacaag actttaaatc tcagggtcgt gggtttgagc 60

cctgtgttga gca 73

<210> 753

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 753

ccgaatagct tagttgatga agcgtgagac tttaaatttc agggtagtgg gttcaagccc 60

cacattgga 69

<210> 754

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 754

gcctggctac ctcagttggt agagcatggg actttaaatc ccagagtcag tgggttcaag 60
cctcacattg agtg 74
<210> 755
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 755
gcccggttag ctcagtcggt agagcatgag accttaaate tcagggtcgt gggttcgagc 60
cccacgttgg gcg 73
<210> 756
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 756
gcccggttag ctcagtcggt agagcatggg actttaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
cccacgttgg gcg 73
<210> 757
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 757
gcccggttag ctcagtcgat agagcatgag actttaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
cgcacgttgg gcg 73
<210> 758
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 758

gccagctag ctca gtcggg agagcatgag actttaaatc tcagggtcat gggtttgagc 60

cccacgtttg gtg 73

<210> 759

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 759

gcctggctag ctca gtcggc aaagcatgag actttaaatc tcagggtcgt gggctcgagc 60

tccatgttgg gcg 73

<210> 760

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 760

gcccgaactac ctca gtcggg ggagcatggg actttacatc ccagggttgt gggttcgagc 60

cccacattgg gca 73

<210> 761

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 761

ccccggctgg ctca gtcagt agatcatgag actttaaatc tcagggtcgt gggttcacgc 60

cccacactgg gcg 73

<210> 762

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 762

gcgctagtca gtagagcatg agactttaa tctcagggtc gtgggttcga gcccacatc	60
gggcg	65

<210> 763

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 763

gcctggatag ctcagttggt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt	60
ccctgttcag gca	73

<210> 764

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 764

gccagatag ttcaggtggt agagcatcag actttaaac tgagggttca gggttcaagt	60
ctctgtttgg gcg	73

<210> 765

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 765

accagatag ctacgtcagt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca aggttcatgt 60
cccttttttg gtg 73
<210> 766
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 766
acctgggtag cttagtgtg agagcattgg actttaaat tgagggccca gggttcaagt 60
ccctgttttg gtg 73
<210> 767
<211> 74
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 767
gcctgggtag ctacgtcgt agagctatca gactttaagc ctgaggattc aggttcaat 60
cccttgctgg ggcg 74
<210> 768
<211> 62
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 768
gatatctcag ttgatagagc atcagacttt aaatctgagg gtccagggtt catgtccctg 60
tt 62
<210> 769
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 769

gttggggtaa ctcagttggg agagtagcag actttacatc tgagggtcca gggtttaagt 60

ccatgtccag gca 73

<210> 770

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 770

gcctggatag ctcagttggg agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 771

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 771

gcctggatag ctcagtcggg agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 772

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 772

gcccgatag ctcagtcggg agagcatcag actttaaatc tgagggtccg gggttcaagt 60

ccctgttcgg gcg 73

<210> 773

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 773

gcctgggtag ctcagtcggt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgtccag gcg 73

<210> 774

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 774

gcctggatag ctcagttggt agaacatcag actttaaatc tgacggtgca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 775

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 775

gcccggagag ctcagtggtt agagcatcag actttaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

cctcgttcgg gca 73

<210> 776

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 776

acctgggtag ctcataggt agaacatcag actttaaatc tgagggtcta gggttcaagt 60
ccctgtccag gcg 73
<210> 777
<211> 76
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 777
gcctggatag ctcttcggt agagcatcat cagactttaa atgtgagggt ccagggttca 60
agttcctgtt tgggcg 76
<210> 778
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 778
gcccagctag ctcatcgggt agagcataag actctaaatc tcagggttgt ggattcgtgc 60
cccatgctgg gtg 73

<210> 779
<211> 71
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 779
ctgcagctag ctcatcgggt agagcatgag actctaaatc tcagggtcat gggttcgtgc 60
cccatgttgg g 71
<210> 780
<211> 70
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 780

ccagcatgtc tcagtcggta tagtgtgaga ctctaaatct cagggtcgtg ggttcaagcc 60

ccacattggg 70

<210> 781

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 781

gtctagctag atcagttggt agagcataag actctaaatc tcagggtcat gggtttgagc 60

cctacgttgg gcg 73

<210> 782

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 782

gcccagctag ctccagccgt agagcacaag actctaaatc tcagggtcgt gggtttgagc 60

cctgtgttga gca 73

<210> 783

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 783

ccgaatagct tagttgatga agcgtgagac tctaaatctc agggtagtgg gttcaagccc 60

cacattgga 69

<210> 784

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 784

gcctggctac ctcagttggt agagcatggg actctaaatc ccagagtcag tgggttcaag 60

cctcacattg agtg 74

<210> 785

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 785

gcccggctag ctcagtcggt agagcatgag accctaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcg 73

<210> 786

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 786

gcccggctag ctcagtcggt agagcatggg actctaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcg 73

<210> 787

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 787

gcccggctag ctcaatcgat agagcatgag actctaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cgcacgttgg gcg 73

<210> 788

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 788

gcccagctag ctcaatcggg agagcatgag actctaaatc tcagggtcat gggtttgagc 60

cccacgtttg gtg 73

<210> 789

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 789

gcctggctag ctcaatcggc aaagcatgag actctaaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

tcctatgttg gcg 73

<210> 790

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 790

gcccagctac ctcaatcggg ggagcatggg actctacatc ccagggttgt gggttcgagc 60

cccacatttg gca 73

<210> 791

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 791

ccccggctgg ctcagtcagt agatcatgag actctaaatc tcagggtcgt gggttcacgc 60

cccacactgg gcg 73

<210> 792

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 792

gcgctagtca gtagagcatg agactctaaa tctcagggtc gtgggttcga gccccacatc 60

gggcg 65

<210> 793

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 793

gcctggatag ctcagttggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gca 73

<210> 794

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 794

gccaggatag ttcaggtggt agagcatcag actctaaacc tgagggttca gggttcaagt 60

ctctgtttgg gcg 73

<210> 795

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 795

accagatag ctcaatcagt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca aggttcatgt 60

cccttttttg gtg 73

<210> 796

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 796

acctgggtag cttagtgtg agagcattgg actctaaatt tgagggccca ggtttcaagt 60

ccctgttttg gtg 73

<210> 797

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 797

gcctgggtag ctcaatcagt agagcatatca gactctaagc ctgaggattc aggtttcaat 60

cccttgctgg ggcg 74

<210> 798

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 798
gatagctcag ttgatagagc atcagactct aaatctgagg gtccagggtt catgtccctg 60
tt 62
<210> 799
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 799
gttggggtaa ctcaattggt agagtagcag actctacatc tgagggtcca gggtttaagt 60
ccatgtccag gca 73
<210> 800
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 800
gcctggatag ctcaattggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
ccctgttcag gcg 73
<210> 801
<211> 73
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 801
gcctggatag ctcaatcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
ccctgttcag gcg 73
<210> 802
<211> 73
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 802

gcccggatag ctcatcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtccg gggttcaagt 60

ccctgttcgg gcg 73

<210> 803

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 803

gcctgggtag ctcatcggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgtccag gcg 73

<210> 804

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 804

gcctggatag ctcatgtgtt agaacatcag actctaaatc tgacgggtgca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 805

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 805

gcccggagag ctcatgggt agagcatcag actctaaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

cctcggtcgg gca 73

<210> 806

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 806

acctgggtag ctccagtagt agaacatcag actctaaatc tgagggtcta gggttcaagt 60

ccctgtccag gcg 73

<210> 807

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 807

gcctggatag ctccctcggt agagcatcat cagactctaa atgtgagggt ccagggttca 60

agttcctgtt tgggcg 76

<210> 808

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 808

ggcagaatgg tgcagcggtt cagcaccag gctcttcagc cagctgttgc ctgggctcaa 60

atcccagctc tgcca 75

<210> 809

<211> 176

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 809

ggctgtatag ctcatgtgga gagcatttga cttcagaatc ctatactcag gggaaggaga 60

actgggggtt tctcagtggg tcaaaggact ttagtggtta aatcaaaagc aactctataa 120

gctatgtaac aaactttaaa gtcatatgta gctgggttca aatcctgttt ctgcca 176

<210> 810

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 810

ggctgtatag ctcatgtgga gagcatttga cttcagcttt aaagtcatat gtagctgggt 60

tcaaactctg tttctgcca 79

<210> 811

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 811

gggggcatag ctcatgtgga gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaate 60

caggtgcccc ct 72

<210> 812

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 812

gggggtatag ctcagggtga gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaate 60

caggtgcccc cc 72

<210> 813

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 813

gggggtatag cttagcggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaatc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 814

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 814

gggggtatag cttaggggta gagcatttga cttcagatca aaaggtccct ggttcaaatc 60

caggtgcccc tt 72

<210> 815

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 815

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc agttcaaatc 60

tgggtgcccc ct 72

<210> 816

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 816

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaagtcgcc ggttcaaatc 60

cgggtgcccc ct	72
<210> 817	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 817	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtctct ggttcaaatc	60
caggtgcccc ct	72
<210> 818	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 818	
gggggtatag ctcaggggta gagcacttga cttcagatca agaagtcctt ggttcaaatc	60
caggtgcccc ct	72
<210> 819	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 819	
ggggatata g ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaatc	60
cgggtgcccc cc	72
<210> 820	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 820

gggggtatag ttcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 821

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 821

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcaaatca agaggtccct gattcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 822

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 822

gggcgtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60

tgggtgcccc ct 72

<210> 823

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 823

gggggtatag ctcacaggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

tgggtgcccc ct 72

<210> 824

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 824

gggcgtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60

tgggtgcccc 70

<210> 825

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 825

gggggtatag ctcacaggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

cggttactcc ct 72

<210> 826

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 826

gggggtaggg ctcaggata gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcgaadc 60

taggtgcccc ct 72

<210> 827

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 827

ggtatatctc agggggcaga gcatttgact tcagatcaag aggtccccgg ttgaaatccg 60

ggtgct 66

<210> 828

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 828

gggggtatag ctcaggggta gagcattga cttcagatca agaggtccct ggttcaaatc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 829

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 829

gggggtatag ctcagtggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaatc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 830

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 830

gggggtatag ctcagtgggt agagcatttg acttcagatc aagaggtccc cggttcaaat 60

ccgggtgcccc cct 73

<210> 831

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 831

gggggtgtag ctcagtggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 832

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 832

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60

cgggtgcccc ct 72

<210> 833

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 833

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga cttcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60

caggtgcccc ct 72

<210> 834

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 834

gacctcgtgg cgcaatggta ggcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 835

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 835

gacctcgtgg cacaatggta gcacgtctga cttcagatca gaaggttcg tgttcaatc 60

acgtcgggg ca 72

<210> 836

<211> 106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 836

gaagcgggtg ctcaatggta gagctttcga cttcaattaa atcttgaaa ttccacggaa 60

taagattgca atcgaagggt tgcaggttca attcctgtcc gtttca 106

<210> 837

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 837

gaagcgggtg ctcaatggta gagctttcga cttcaaatcg aagggttgca ggttcaattc 60

ctgtccgttt ca 72

<210> 838

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 838

ggcctcatgg tgcaacagta gtgtgtctga cttcagatca gaaggttgta tgttcaaadc 60

acataggggt ca 72

<210> 839

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 839

gacctcgtgg tgaaatggta gcatgtttga cttcaaatca ggaggttggtg tgttcaagtc 60

acatcagggt ca 72

<210> 840

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 840

gaccttgtgg cgcaatggta gcatgtttga cttcaaatca ggaggttggtg tgttcaagtc 60

acatcagggt ca 72

<210> 841

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 841

gacctcgtgg cgcaacggta ggcggtctga cttcagatca gaaggctgctg tgttcgaatc 60

acgccgggggt ca 72

<210> 842

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 842

gaccttgtag ctcaatggta ggcgctctga cttcagatca ggaggttgca cgttcaaata 60

atgccggggg ca 72

<210> 843

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 843

gaccttgtag cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgca tgttcaaata 60

acgtcggggg ca 72

<210> 844

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 844

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgca tattcaaata 60

acgtcggggg ca 72

<210> 845

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 845

gacctcgtgg cgcaacggca ggcgctctga cttcacatta gaaggttgca tgttcaaata 60

acgtcggggg ca 72

<210> 846

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 846

gacctcatgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaatac 60

acatcgggggt ca 72

<210> 847

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 847

gacctcgtgg tgcaacggta gcgcgtatga tttcagatca gaaggttgcg tgttcaaatac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 848

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 848

gacctcgtag cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaatac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 849

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 849
 aggggtatag ctcaattggc agagcgtcgg tcttcaaac cgaaggttgt aggttcgatt 60
 cctactgccc ctgcca 76
 <210> 850
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 850
 gacctcatgg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60
 acgtcgggggt ca 72
 <210> 851
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 851
 gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctaa cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60
 acgtcgggggt ca 72
 <210> 852
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 852
 acgggagtag ctcagttggg agagcacggg tcttcaaac cgggtgtcgg gagttcgagc 60
 ctctcctccc gtg 73
 <210> 853
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 853

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgca tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 854

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 854

gactccgtgg cgcaacggta ggcgctccga cttcagatcg gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 855

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 855

gactccgtgg cgcaacggta ggcgctctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 856

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 856

ggcctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 857

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 857

ggcctcgtgg cgcaacggta gcacgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 858

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 858

cggcctcgtg gcgaacgggt agcacgtctg acttcagatc agaaggttgc gtgttcaaat 60

cacgtcggggg tca 73

<210> 859

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 859

ggcctcgtcg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60

acgtcgggggt ca 72

<210> 860

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 860

ggcctcgtcg cgcaacggta gcgcgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc	60
acgtcgggggt ca	72

<210> 861

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 861

ggcctcgtcg cgcaacggta gcacgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc	60
acgtcgggggt ca	72

<210> 862

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 862

ggcctcgtcg cgcaacggta gcacgtctga cttcagatca gaaggttgcg tgttcaaadc	60
---	----

acgtcgggggt ca	72
----------------	----

<210> 863

<211> 2009

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 863

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe

1	5	10	15
---	---	----	----

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

20	25	30
----	----	----

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly

35	40	45
----	----	----

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile
50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu
65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly
85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr
100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser
115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe
130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg
165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp
180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp
195 200 205

Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu
210 215 220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu
225 230 235 240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe
245 250 255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn
260 265 270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu
275 280 285

Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu

290 295 300
 Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp
 305 310 315 320
 Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys
 325 330 335
 Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val
 340 345 350
 Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe
 355 360 365

 Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp
 370 375 380
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
 385 390 395 400
 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn
 405 410 415
 Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
 420 425 430

 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile
 435 440 445
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala
 450 455 460
 Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser
 465 470 475 480
 Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu
 485 490 495

 Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly
 500 505 510
 Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser
 515 520 525
 Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr
 530 535 540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg
545 550 555 560

Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser
565 570 575

Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp
580 585 590

Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu
595 600 605

Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln
610 615 620

Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys
625 630 635 640

Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly
645 650 655

Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Val Ile
660 665 670

Ile Asp Lys Pro Ala Thr Asp Asp Asn Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu
675 680 685

Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu
690 695 700

Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu
705 710 715 720

Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro
725 730 735

Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp Cys Ser Pro
740 745 750

Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro
755 760 765

Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe
770 775 780

Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu

785 790 795 800
 Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe
 805 810 815

 Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp
 820 825 830
 Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly
 835 840 845
 Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu
 850 855 860
 Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile
 865 870 875 880

 Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val
 885 890 895
 Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe
 900 905 910
 Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln
 915 920 925
 Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val
 930 935 940

 Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met
 945 950 955 960
 Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met
 965 970 975
 Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu
 980 985 990
 Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu
 995 1000 1005

 Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val
 1010 1015 1020
 Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe
 1025 1030 1035

Ile Arg	Lys Gln	Lys Ile	Leu Asp	Glu Ile	Lys Pro	Leu Asp	Asp
1040			1045			1050	
Leu Asn	Asn Lys	Lys Asp	Ser Cys	Met Ser	Asn His	Thr Ala	Glu
1055			1060			1065	
Ile Gly	Lys Asp	Leu Asp	Tyr Leu	Lys Asp	Val Asn	Gly Thr	Thr
1070			1075			1080	
Ser Gly	Ile Gly	Thr Gly	Ser Ser	Val Glu	Lys Tyr	Ile Ile	Asp
1085			1090			1095	
Glu Ser	Asp Tyr	Met Ser	Phe Ile	Asn Asn	Pro Ser	Leu Thr	Val
1100			1105			1110	
Thr Val	Pro Ile	Ala Val	Gly Glu	Ser Asp	Phe Glu	Asn Leu	Asn
1115			1120			1125	
Thr Glu	Asp Phe	Ser Ser	Glu Ser	Asp Leu	Glu Glu	Ser Lys	Glu
1130			1135			1140	
Lys Leu	Asn Glu	Ser Ser	Ser Ser	Ser Ser	Glu Gly	Ser Thr	Val Asp
1145			1150			1155	
Ile Gly	Ala Pro	Val Glu	Glu Gln	Pro Val	Val Glu	Pro Glu	Glu
1160			1165			1170	
Thr Leu	Glu Pro	Glu Ala	Cys Phe	Thr Glu	Gly Cys	Val Gln	Arg
1175			1180			1185	
Phe Lys	Cys Cys	Gln Ile	Asn Val	Glu Glu	Gly Arg	Gly Lys	Gln
1190			1195			1200	
Trp Trp	Asn Leu	Arg Arg	Thr Cys	Phe Arg	Ile Val	Glu His	Asn
1205			1210			1215	
Trp Phe	Glu Thr	Phe Ile	Val Phe	Met Ile	Leu Leu	Ser Ser	Gly
1220			1225			1230	
Ala Leu	Ala Phe	Glu Asp	Ile Tyr	Ile Asp	Gln Arg	Lys Thr	Ile
1235			1240			1245	
Lys Thr	Met Leu	Glu Tyr	Ala Asp	Lys Val	Phe Thr	Tyr Ile	Phe
1250			1255			1260	
Ile Leu	Glu Met	Leu Leu	Lys Trp	Val Ala	Tyr Gly	Tyr Gln	Thr

1265	1270	1275
Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys	Trp Leu Asp Phe Leu	Ile Val Asp
1280	1285	1290
Val Ser Leu Val Ser Leu Thr	Ala Asn Ala Leu Gly	Tyr Ser Glu
1295	1300	1305
Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu	Arg Thr Leu Arg Ala	Leu Arg Pro
1310	1315	1320
Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe	Glu Gly Met Arg Val	Val Val Asn
1325	1330	1335
Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro	Ser Ile Met Asn Val	Leu Leu Val
1340	1345	1350
Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile	Phe Ser Ile Met Gly	Val Asn Leu
1355	1360	1365
Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His	Cys Ile Asn Thr Thr	Thr Gly Asp
1370	1375	1380
Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val	Asn Asn His Thr Asp	Cys Leu Lys
1385	1390	1395
Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr	Ala Arg Trp Lys Asn	Val Lys Val
1400	1405	1410
Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe	Gly Tyr Leu Ser Leu	Leu Gln Val
1415	1420	1425
Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met	Asp Ile Met Tyr Ala	Ala Val Asp
1430	1435	1440
Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln	Pro Lys Tyr Glu Glu	Ser Leu Tyr
1445	1450	1455
Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile	Phe Ile Ile Phe Gly	Ser Phe Phe
1460	1465	1470
Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly	Val Ile Ile Asp Asn	Phe Asn Gln
1475	1480	1485
Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly	Gln Asp Ile Phe Met	Thr Glu Glu
1490	1495	1500

Gln Lys	Lys Tyr Tyr Asn Ala	Met Lys Lys Leu Gly	Ser Lys Lys
1505	1510	1515	
Pro Gln	Lys Pro Ile Pro Arg	Pro Gly Asn Lys Phe	Gln Gly Met
1520	1525	1530	
Val Phe	Asp Phe Val Thr Arg	Gln Val Phe Asp Ile	Ser Ile Met
1535	1540	1545	
Ile Leu	Ile Cys Leu Asn Met	Val Thr Met Met Val	Glu Thr Asp
1550	1555	1560	
Asp Gln	Ser Glu Tyr Val Thr	Thr Ile Leu Ser Arg	Ile Asn Leu
1565	1570	1575	
Val Phe	Ile Val Leu Phe Thr	Gly Glu Cys Val Leu	Lys Leu Ile
1580	1585	1590	
Ser Leu	Arg His Tyr Tyr Phe	Thr Ile Gly Trp Asn	Ile Phe Asp
1595	1600	1605	
Phe Val	Val Val Ile Leu Ser	Ile Val Gly Met Phe	Leu Ala Glu
1610	1615	1620	
Leu Ile	Glu Lys Tyr Phe Val	Ser Pro Thr Leu Phe	Arg Val Ile
1625	1630	1635	
Arg Leu	Ala Arg Ile Gly Arg	Ile Leu Arg Leu Ile	Lys Gly Ala
1640	1645	1650	
Lys Gly	Ile Arg Thr Leu Leu	Phe Ala Leu Met Met	Ser Leu Pro
1655	1660	1665	
Ala Leu	Phe Asn Ile Gly Leu	Leu Leu Phe Leu Val	Met Phe Ile
1670	1675	1680	
Tyr Ala	Ile Phe Gly Met Ser	Asn Phe Ala Tyr Val	Lys Arg Glu
1685	1690	1695	
Val Gly	Ile Asp Asp Met Phe	Asn Phe Glu Thr Phe	Gly Asn Ser
1700	1705	1710	
Met Ile	Cys Leu Phe Gln Ile	Thr Thr Ser Ala Gly	Trp Asp Gly
1715	1720	1725	
Leu Leu	Ala Pro Ile Leu Asn	Ser Lys Pro Pro Asp	Cys Asp Pro

1730	1735	1740
Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser	Ser Val Lys Gly Asp	Cys Gly Asn
1745	1750	1755
Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe	Phe Val Ser Tyr Ile	Ile Ile Ser
1760	1765	1770
Phe Leu Val Val Val Asn Met	Tyr Ile Ala Val Ile	Leu Glu Asn
1775	1780	1785
Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu	Ser Ala Glu Pro Leu	Ser Glu Asp
1790	1795	1800
Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu	Val Trp Glu Lys Phe	Asp Pro Asp
1805	1810	1815
Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe	Glu Lys Leu Ser Gln	Phe Ala Ala
1820	1825	1830
Ala Leu Glu Pro Pro Leu Asn	Leu Pro Gln Pro Asn	Lys Leu Gln
1835	1840	1845
Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro	Met Val Ser Gly Asp	Arg Ile His
1850	1855	1860
Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala	Phe Thr Lys Arg Val	Leu Gly Glu
1865	1870	1875
Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu	Arg Ile Gln Met Glu	Glu Arg Phe
1880	1885	1890
Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys	Val Ser Tyr Gln Pro	Ile Thr Thr
1895	1900	1905
Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu	Glu Val Ser Ala Val	Ile Ile Gln
1910	1915	1920
Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu	Leu Lys Arg Thr Val	Lys Gln Ala
1925	1930	1935
Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn	Lys Ile Lys Gly Gly	Ala Asn Leu
1940	1945	1950
Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile	Ile Asp Arg Ile Asn	Glu Asn Ser
1955	1960	1965

Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro

1970 1975 1980

Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu

1985 1990 1995

Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys

2000 2005

<210> 864

<211> 1998

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 864

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe

1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly

35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile

50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu

65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly

85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr

100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser

115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe

130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg

165 170 175
 Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp
 180 185 190
 Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp
 195 200 205

 Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu
 210 215 220
 Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu
 225 230 235 240
 Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe
 245 250 255
 Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn
 260 265 270

 Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu
 275 280 285
 Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu
 290 295 300
 Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp
 305 310 315 320
 Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys
 325 330 335

 Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val
 340 345 350
 Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe
 355 360 365
 Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp
 370 375 380
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
 385 390 395 400

 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn
 405 410 415

Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
 420 425 430
 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile
 435 440 445
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala
 450 455 460

 Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser
 465 470 475 480
 Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu
 485 490 495
 Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly
 500 505 510
 Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser
 515 520 525

 Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr
 530 535 540
 Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg
 545 550 555 560
 Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser
 565 570 575
 Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp
 580 585 590

 Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu
 595 600 605
 Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln
 610 615 620
 Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys
 625 630 635 640
 Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly
 645 650 655

 Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Gly Thr

660	665	670
Thr Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val		
675	680	685
Ser Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser		
690	695	700
Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg		
705	710	715
		720
Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile		
725	730	735
Trp Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu		
740	745	750
Val Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val		
755	760	765
Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His		
770	775	780
Phe Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe		
785	790	795
Thr Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr		
805	810	815
Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser		
820	825	830
Leu Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg		
835	840	845
Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr		
850	855	860
Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly		
865	870	875
Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val		
885	890	895
Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile		
900	905	910

Ala Ser Asp Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His

915 920 925

Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr

930 935 940

Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val

945 950 955 960

Phe Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe

965 970 975

Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr

980 985 990

Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met

995 1000 1005

His Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile

1010 1015 1020

Gln Gln Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys

1025 1030 1035

Pro Leu Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn

1040 1045 1050

His Thr Ala Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val

1055 1060 1065

Asn Gly Thr Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys

1070 1075 1080

Tyr Ile Ile Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro

1085 1090 1095

Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe

1100 1105 1110

Glu Asn Leu Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu

1115 1120 1125

Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly

1130 1135 1140

Ser Thr Val Asp Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val

1145	1150	1155
Glu Pro Glu Glu Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly		
1160	1165	1170
Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly		
1175	1180	1185
Arg Gly Lys Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile		
1190	1195	1200
Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu		
1205	1210	1215
Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln		
1220	1225	1230
Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe		
1235	1240	1245
Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr		
1250	1255	1260
Gly Tyr Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe		
1265	1270	1275
Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu		
1280	1285	1290
Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg		
1295	1300	1305
Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg		
1310	1315	1320
Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn		
1325	1330	1335
Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met		
1340	1345	1350
Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr		
1355	1360	1365
Thr Thr Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr		
1370	1375	1380

Asp Cys Leu Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys
1385 1390 1395

Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser
1400 1405 1410

Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr
1415 1420 1425

Ala Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu
1430 1435 1440

Glu Ser Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe
1445 1450 1455

Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp
1460 1465 1470

Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe
1475 1480 1485

Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu
1490 1495 1500

Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys
1505 1510 1515

Phe Gln Gly Met Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp
1520 1525 1530

Ile Ser Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met
1535 1540 1545

Val Glu Thr Asp Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser
1550 1555 1560

Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val
1565 1570 1575

Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp
1580 1585 1590

Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met
1595 1600 1605

Phe Leu Ala Glu Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu

1610	1615	1620
Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala	Arg Ile Gly Arg Ile	Leu Arg Leu
1625	1630	1635
Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile	Arg Thr Leu Leu Phe	Ala Leu Met
1640	1645	1650
Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe	Asn Ile Gly Leu Leu	Leu Phe Leu
1655	1660	1665
Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile	Phe Gly Met Ser Asn	Phe Ala Tyr
1670	1675	1680
Val Lys Arg Glu Val Gly Ile	Asp Asp Met Phe Asn	Phe Glu Thr
1685	1690	1695
Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys	Leu Phe Gln Ile Thr	Thr Ser Ala
1700	1705	1710
Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala	Pro Ile Leu Asn Ser	Lys Pro Pro
1715	1720	1725
Asp Cys Asp Pro Asn Lys Val	Asn Pro Gly Ser Ser	Val Lys Gly
1730	1735	1740
Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val	Gly Ile Phe Phe Phe	Val Ser Tyr
1745	1750	1755
Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val	Val Val Asn Met Tyr	Ile Ala Val
1760	1765	1770
Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val	Ala Thr Glu Glu Ser	Ala Glu Pro
1775	1780	1785
Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu	Met Phe Tyr Glu Val	Trp Glu Lys
1790	1795	1800
Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln	Phe Met Glu Phe Glu	Lys Leu Ser
1805	1810	1815
Gln Phe Ala Ala Ala Leu Glu	Pro Pro Leu Asn Leu	Pro Gln Pro
1820	1825	1830
Asn Lys Leu Gln Leu Ile Ala	Met Asp Leu Pro Met	Val Ser Gly
1835	1840	1845

Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg
1850 1855 1860

Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met
1865 1870 1875

Glu Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln
1880 1885 1890

Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala
1895 1900 1905

Val Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr
1910 1915 1920

Val Lys Gln Ala Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly
1925 1930 1935

Gly Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile
1940 1945 1950

Asn Glu Asn Ser Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr
1955 1960 1965

Ala Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val
1970 1975 1980

Glu Lys His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys
1985 1990 1995

<210> 865

<211> 1981

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 865

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe

1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly

35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile

50

55

60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu

65

70

75

80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly

85

90

95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr

100

105

110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser

115

120

125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe

130

135

140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr

145

150

155

160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg

165

170

175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp

180

185

190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp

195

200

205

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

210

215

220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu

225

230

235

240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe

245

250

255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn

260

265

270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu

275

280

285

Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu

290 295 300
 Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp

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

 370 375 380
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
 385 390 395 400
 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn
 405 410 415
 Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
 420 425 430
 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile

 435 440 445
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala
 450 455 460
 Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser
 465 470 475 480
 Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu
 485 490 495
 Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly

 500 505 510
 Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser
 515 520 525
 Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr
 530 535 540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg
 545 550 555 560
 Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser

 565 570 575
 Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp
 580 585 590
 Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu
 595 600 605
 Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln
 610 615 620
 Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys

 625 630 635 640
 Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Gly Thr Thr
 645 650 655
 Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser
 660 665 670
 Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile
 675 680 685
 Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln

 690 695 700
 Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp
 705 710 715 720
 Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val
 725 730 735
 Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu
 740 745 750
 Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe

 755 760 765
 Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr
 770 775 780
 Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe

785 790 795 800
 Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu
 805 810 815
 Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser

 820 825 830
 Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu
 835 840 845
 Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn
 850 855 860
 Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly
 865 870 875 880
 Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala

 885 890 895
 Ser Asp Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser
 900 905 910
 Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met
 915 920 925
 Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe
 930 935 940
 Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu

 945 950 955 960
 Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp
 965 970 975
 Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His
 980 985 990
 Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln
 995 1000 1005
 Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu

 1010 1015 1020
 Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr
 1025 1030 1035

Ala Glu	Ile Gly Lys Asp Leu	Asp Tyr Leu Lys Asp	Val Asn Gly
1040	1045	1050	
Thr Thr	Ser Gly Ile Gly Thr	Gly Ser Ser Val Glu	Lys Tyr Ile
1055	1060	1065	
Ile Asp	Glu Ser Asp Tyr Met	Ser Phe Ile Asn Asn	Pro Ser Leu
1070	1075	1080	
Thr Val	Thr Val Pro Ile Ala	Val Gly Glu Ser Asp	Phe Glu Asn
1085	1090	1095	
Leu Asn	Thr Glu Asp Phe Ser	Ser Glu Ser Asp Leu	Glu Glu Ser
1100	1105	1110	
Lys Glu	Lys Leu Asn Glu Ser	Ser Ser Ser Ser Glu	Gly Ser Thr
1115	1120	1125	
Val Asp	Ile Gly Ala Pro Val	Glu Glu Gln Pro Val	Val Glu Pro
1130	1135	1140	
Glu Glu	Thr Leu Glu Pro Glu	Ala Cys Phe Thr Glu	Gly Cys Val
1145	1150	1155	
Gln Arg	Phe Lys Cys Cys Gln	Ile Asn Val Glu Glu	Gly Arg Gly
1160	1165	1170	
Lys Gln	Trp Trp Asn Leu Arg	Arg Thr Cys Phe Arg	Ile Val Glu
1175	1180	1185	
His Asn	Trp Phe Glu Thr Phe	Ile Val Phe Met Ile	Leu Leu Ser
1190	1195	1200	
Ser Gly	Ala Leu Ala Phe Glu	Asp Ile Tyr Ile Asp	Gln Arg Lys
1205	1210	1215	
Thr Ile	Lys Thr Met Leu Glu	Tyr Ala Asp Lys Val	Phe Thr Tyr
1220	1225	1230	
Ile Phe	Ile Leu Glu Met Leu	Leu Lys Trp Val Ala	Tyr Gly Tyr
1235	1240	1245	
Gln Thr	Tyr Phe Thr Asn Ala	Trp Cys Trp Leu Asp	Phe Leu Ile
1250	1255	1260	
Val Asp	Val Ser Leu Val Ser	Leu Thr Ala Asn Ala	Leu Gly Tyr

1265	1270	1275
Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys	Ser Leu Arg Thr Leu	Arg Ala Leu
1280	1285	1290
Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser	Arg Phe Glu Gly Met	Arg Val Val
1295	1300	1305
Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala	Ile Pro Ser Ile Met	Asn Val Leu
1310	1315	1320
Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp	Leu Ile Phe Ser Ile	Met Gly Val
1325	1330	1335
Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe	Tyr His Cys Ile Asn	Thr Thr Thr
1340	1345	1350
Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu	Asp Val Asn Asn His	Thr Asp Cys
1355	1360	1365
Leu Lys Leu Ile Glu Arg Asn	Glu Thr Ala Arg Trp	Lys Asn Val
1370	1375	1380
Lys Val Asn Phe Asp Asn Val	Gly Phe Gly Tyr Leu	Ser Leu Leu
1385	1390	1395
Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly	Trp Met Asp Ile Met	Tyr Ala Ala
1400	1405	1410
Val Asp Ser Arg Asn Val Glu	Leu Gln Pro Lys Tyr	Glu Glu Ser
1415	1420	1425
Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe	Val Ile Phe Ile Ile	Phe Gly Ser
1430	1435	1440
Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe	Ile Gly Val Ile Ile	Asp Asn Phe
1445	1450	1455
Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe	Gly Gly Gln Asp Ile	Phe Met Thr
1460	1465	1470
Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr	Asn Ala Met Lys Lys	Leu Gly Ser
1475	1480	1485
Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile	Pro Arg Pro Gly Asn	Lys Phe Gln
1490	1495	1500

Gly Met	Val Phe Asp Phe Val	Thr Arg Gln Val Phe	Asp Ile Ser
1505	1510	1515	
Ile Met	Ile Leu Ile Cys Leu	Asn Met Val Thr Met	Met Val Glu
1520	1525	1530	
Thr Asp	Asp Gln Ser Glu Tyr	Val Thr Thr Ile Leu	Ser Arg Ile
1535	1540	1545	
Asn Leu	Val Phe Ile Val Leu	Phe Thr Gly Glu Cys	Val Leu Lys
1550	1555	1560	
Leu Ile	Ser Leu Arg His Tyr	Tyr Phe Thr Ile Gly	Trp Asn Ile
1565	1570	1575	
Phe Asp	Phe Val Val Val Ile	Leu Ser Ile Val Gly	Met Phe Leu
1580	1585	1590	
Ala Glu	Leu Ile Glu Lys Tyr	Phe Val Ser Pro Thr	Leu Phe Arg
1595	1600	1605	
Val Ile	Arg Leu Ala Arg Ile	Gly Arg Ile Leu Arg	Leu Ile Lys
1610	1615	1620	
Gly Ala	Lys Gly Ile Arg Thr	Leu Leu Phe Ala Leu	Met Met Ser
1625	1630	1635	
Leu Pro	Ala Leu Phe Asn Ile	Gly Leu Leu Leu Phe	Leu Val Met
1640	1645	1650	
Phe Ile	Tyr Ala Ile Phe Gly	Met Ser Asn Phe Ala	Tyr Val Lys
1655	1660	1665	
Arg Glu	Val Gly Ile Asp Asp	Met Phe Asn Phe Glu	Thr Phe Gly
1670	1675	1680	
Asn Ser	Met Ile Cys Leu Phe	Gln Ile Thr Thr Ser	Ala Gly Trp
1685	1690	1695	
Asp Gly	Leu Leu Ala Pro Ile	Leu Asn Ser Lys Pro	Pro Asp Cys
1700	1705	1710	
Asp Pro	Asn Lys Val Asn Pro	Gly Ser Ser Val Lys	Gly Asp Cys
1715	1720	1725	
Gly Asn	Pro Ser Val Gly Ile	Phe Phe Phe Val Ser	Tyr Ile Ile

1730	1735	1740
Ile Ser Phe Leu Val Val Val	Asn Met Tyr Ile Ala	Val Ile Leu
1745	1750	1755
Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr	Glu Glu Ser Ala Glu	Pro Leu Ser
1760	1765	1770
Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe	Tyr Glu Val Trp Glu	Lys Phe Asp
1775	1780	1785
Pro Asp Ala Thr Gln Phe Met	Glu Phe Glu Lys Leu	Ser Gln Phe
1790	1795	1800
Ala Ala Ala Leu Glu Pro Pro	Leu Asn Leu Pro Gln	Pro Asn Lys
1805	1810	1815
Leu Gln Leu Ile Ala Met Asp	Leu Pro Met Val Ser	Gly Asp Arg
1820	1825	1830
Ile His Cys Leu Asp Ile Leu	Phe Ala Phe Thr Lys	Arg Val Leu
1835	1840	1845
Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp	Ala Leu Arg Ile Gln	Met Glu Glu
1850	1855	1860
Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro	Ser Lys Val Ser Tyr	Gln Pro Ile
1865	1870	1875
Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys	Gln Glu Glu Val Ser	Ala Val Ile
1880	1885	1890
Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg	His Leu Leu Lys Arg	Thr Val Lys
1895	1900	1905
Gln Ala Ser Phe Thr Tyr Asn	Lys Asn Lys Ile Lys	Gly Gly Ala
1910	1915	1920
Asn Leu Leu Ile Lys Glu Asp	Met Ile Ile Asp Arg	Ile Asn Glu
1925	1930	1935
Asn Ser Ile Thr Glu Lys Thr	Asp Leu Thr Met Ser	Thr Ala Ala
1940	1945	1950
Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg	Val Thr Lys Pro Ile	Val Glu Lys
1955	1960	1965

His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys

1970

1975

1980

<210> 866

<211> 1997

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 866

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe

1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly

35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile

50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu

65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly

85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr

100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser

115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe

130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg

165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp

180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp
 195 200 205
 Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu
 210 215 220
 Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu
 225 230 235 240

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

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

 Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp
 370 375 380
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
 385 390 395 400
 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn
 405 410 415
 Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
 420 425 430

 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile

435 440 445
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Ala Ala Thr Ala Thr
 450 455 460
 Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser Asp
 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg
 485 490 495

 Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly Glu
 500 505 510
 Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser Ile
 515 520 525
 Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr Tyr
 530 535 540
 Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg Gly
 545 550 555 560

 Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser Phe
 565 570 575
 Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp Asp
 580 585 590
 Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu Phe
 595 600 605
 Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln Thr
 610 615 620

 Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys Met
 625 630 635 640
 His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly Pro
 645 650 655
 Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Glu Gly Thr Thr
 660 665 670
 Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser
 675 680 685

Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile
690 695 700

Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln
705 710 715 720

Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp
725 730 735

Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val
740 745 750

Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu
755 760 765

Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe
770 775 780

Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr
785 790 795 800

Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe
805 810 815

Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu
820 825 830

Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser
835 840 845

Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu
850 855 860

Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn
865 870 875 880

Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly
885 890 895

Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala
900 905 910

Ser Asp Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser
915 920 925

Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met

930 935 940
 Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe
 945 950 955 960
 Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu
 965 970 975
 Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp
 980 985 990
 Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His
 995 1000 1005

 Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln
 1010 1015 1020
 Gln Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro
 1025 1030 1035
 Leu Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His
 1040 1045 1050
 Thr Ala Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn
 1055 1060 1065

 Gly Thr Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr
 1070 1075 1080
 Ile Ile Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser
 1085 1090 1095
 Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu
 1100 1105 1110
 Asn Leu Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu
 1115 1120 1125

 Ser Lys Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser
 1130 1135 1140
 Thr Val Asp Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu
 1145 1150 1155
 Pro Glu Glu Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys
 1160 1165 1170

Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg		
1175	1180	1185
Gly Lys Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val		
1190	1195	1200
Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu		
1205	1210	1215
Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg		
1220	1225	1230
Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr		
1235	1240	1245
Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly		
1250	1255	1260
Tyr Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu		
1265	1270	1275
Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly		
1280	1285	1290
Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala		
1295	1300	1305
Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val		
1310	1315	1320
Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val		
1325	1330	1335
Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly		
1340	1345	1350
Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr		
1355	1360	1365
Thr Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp		
1370	1375	1380
Cys Leu Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn		
1385	1390	1395
Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu		

1400	1405	1410
Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala		
1415	1420	1425
Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Glu		
1430	1435	1440
Ser Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly		
1445	1450	1455
Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn		
1460	1465	1470
Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met		
1475	1480	1485
Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly		
1490	1495	1500
Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe		
1505	1510	1515
Gln Gly Met Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile		
1520	1525	1530
Ser Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val		
1535	1540	1545
Glu Thr Asp Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg		
1550	1555	1560
Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu		
1565	1570	1575
Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn		
1580	1585	1590
Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe		
1595	1600	1605
Leu Ala Glu Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe		
1610	1615	1620
Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile		
1625	1630	1635

Lys Gly	Ala Lys Gly Ile Arg	Thr Leu Leu Phe Ala	Leu Met Met
1640	1645	1650	
Ser Leu	Pro Ala Leu Phe Asn	Ile Gly Leu Leu Leu	Phe Leu Val
1655	1660	1665	
Met Phe	Ile Tyr Ala Ile Phe	Gly Met Ser Asn Phe	Ala Tyr Val
1670	1675	1680	
Lys Arg	Glu Val Gly Ile Asp	Asp Met Phe Asn Phe	Glu Thr Phe
1685	1690	1695	
Gly Asn	Ser Met Ile Cys Leu	Phe Gln Ile Thr Thr	Ser Ala Gly
1700	1705	1710	
Trp Asp	Gly Leu Leu Ala Pro	Ile Leu Asn Ser Lys	Pro Pro Asp
1715	1720	1725	
Cys Asp	Pro Asn Lys Val Asn	Pro Gly Ser Ser Val	Lys Gly Asp
1730	1735	1740	
Cys Gly	Asn Pro Ser Val Gly	Ile Phe Phe Phe Val	Ser Tyr Ile
1745	1750	1755	
Ile Ile	Ser Phe Leu Val Val	Val Asn Met Tyr Ile	Ala Val Ile
1760	1765	1770	
Leu Glu	Asn Phe Ser Val Ala	Thr Glu Glu Ser Ala	Glu Pro Leu
1775	1780	1785	
Ser Glu	Asp Asp Phe Glu Met	Phe Tyr Glu Val Trp	Glu Lys Phe
1790	1795	1800	
Asp Pro	Asp Ala Thr Gln Phe	Met Glu Phe Glu Lys	Leu Ser Gln
1805	1810	1815	
Phe Ala	Ala Ala Leu Glu Pro	Pro Leu Asn Leu Pro	Gln Pro Asn
1820	1825	1830	
Lys Leu	Gln Leu Ile Ala Met	Asp Leu Pro Met Val	Ser Gly Asp
1835	1840	1845	
Arg Ile	His Cys Leu Asp Ile	Leu Phe Ala Phe Thr	Lys Arg Val
1850	1855	1860	
Leu Gly	Glu Ser Gly Glu Met	Asp Ala Leu Arg Ile	Gln Met Glu

1865 1870 1875
 Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro
 1880 1885 1890
 Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val
 1895 1900 1905

 Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val
 1910 1915 1920
 Lys Gln Ala Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly
 1925 1930 1935
 Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn
 1940 1945 1950
 Glu Asn Ser Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala
 1955 1960 1965

 Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu
 1970 1975 1980
 Lys His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys
 1985 1990 1995

 <210> 867
 <211> 1980
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 867

 Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe
 1 5 10 15
 Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

 20 25 30
 Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly
 35 40 45
 Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile
 50 55 60
 Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu
 65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly

85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr

100 105 110

Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser

115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe

130 135 140

Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg

165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp

180 185 190

Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu

225 230 235 240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe

245 250 255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn

260 265 270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu

275 280 285

Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu

290 295 300

Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp

305 310 315 320

Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys

325 330 335
 Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val

 340 345 350
 Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe
 355 360 365
 Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp
 370 375 380
 Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met
 385 390 395 400
 Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn

 405 410 415
 Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala
 420 425 430
 Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile
 435 440 445
 Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Ala Ala Thr Ala Thr
 450 455 460
 Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser Asp

 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg
 485 490 495
 Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly Glu
 500 505 510
 Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser Ile
 515 520 525
 Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr Tyr

 530 535 540
 Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg Gly
 545 550 555 560
 Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser Phe
 565 570 575

Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp Asp
580 585 590

Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu Phe
595 600 605

Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln Thr
610 615 620

Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys Met
625 630 635 640

His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Gly Thr Thr Thr
645 650 655

Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val Ser Met
660 665 670

Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala
675 680 685

Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys
690 695 700

Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Leu Ile Trp Asp
705 710 715 720

Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu Val Val
725 730 735

Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn
740 745 750

Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His Phe Asn
755 760 765

Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala
770 775 780

Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln
785 790 795 800

Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val
805 810 815

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

820 825 830
 Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn
 835 840 845
 Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu

 850 855 860
 Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met
 865 870 875 880
 Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser
 885 890 895
 Asp Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe
 900 905 910
 Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp

 915 920 925
 Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met
 930 935 940
 Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala
 945 950 955 960
 Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp
 965 970 975
 Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys

 980 985 990
 Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser
 995 1000 1005
 Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp
 1010 1015 1020
 Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Ala
 1025 1030 1035
 Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr

 1040 1045 1050
 Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile
 1055 1060 1065

Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr		
1070	1075	1080
Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu		
1085	1090	1095
Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys		
1100	1105	1110
Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val		
1115	1120	1125
Asp Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu		
1130	1135	1140
Glu Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln		
1145	1150	1155
Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys		
1160	1165	1170
Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His		
1175	1180	1185
Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser		
1190	1195	1200
Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr		
1205	1210	1215
Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile		
1220	1225	1230
Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln		
1235	1240	1245
Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val		
1250	1255	1260
Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser		
1265	1270	1275
Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg		
1280	1285	1290
Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val		

1295	1300	1305
Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile	Pro Ser Ile Met Asn	Val Leu Leu
1310	1315	1320
Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu	Ile Phe Ser Ile Met	Gly Val Asn
1325	1330	1335
Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr	His Cys Ile Asn Thr	Thr Thr Gly
1340	1345	1350
Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp	Val Asn Asn His Thr	Asp Cys Leu
1355	1360	1365
Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu	Thr Ala Arg Trp Lys	Asn Val Lys
1370	1375	1380
Val Asn Phe Asp Asn Val Gly	Phe Gly Tyr Leu Ser	Leu Leu Gln
1385	1390	1395
Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp	Met Asp Ile Met Tyr	Ala Ala Val
1400	1405	1410
Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu	Gln Pro Lys Tyr Glu	Glu Ser Leu
1415	1420	1425
Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val	Ile Phe Ile Ile Phe	Gly Ser Phe
1430	1435	1440
Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile	Gly Val Ile Ile Asp	Asn Phe Asn
1445	1450	1455
Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly	Gly Gln Asp Ile Phe	Met Thr Glu
1460	1465	1470
Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn	Ala Met Lys Lys Leu	Gly Ser Lys
1475	1480	1485
Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro	Arg Pro Gly Asn Lys	Phe Gln Gly
1490	1495	1500
Met Val Phe Asp Phe Val Thr	Arg Gln Val Phe Asp	Ile Ser Ile
1505	1510	1515
Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn	Met Val Thr Met Met	Val Glu Thr
1520	1525	1530

Asp Asp	Gln Ser Glu Tyr Val	Thr Thr Ile Leu Ser	Arg Ile Asn
1535	1540	1545	
Leu Val	Phe Ile Val Leu Phe	Thr Gly Glu Cys Val	Leu Lys Leu
1550	1555	1560	
Ile Ser	Leu Arg His Tyr Tyr	Phe Thr Ile Gly Trp	Asn Ile Phe
1565	1570	1575	
Asp Phe	Val Val Val Ile Leu	Ser Ile Val Gly Met	Phe Leu Ala
1580	1585	1590	
Glu Leu	Ile Glu Lys Tyr Phe	Val Ser Pro Thr Leu	Phe Arg Val
1595	1600	1605	
Ile Arg	Leu Ala Arg Ile Gly	Arg Ile Leu Arg Leu	Ile Lys Gly
1610	1615	1620	
Ala Lys	Gly Ile Arg Thr Leu	Leu Phe Ala Leu Met	Met Ser Leu
1625	1630	1635	
Pro Ala	Leu Phe Asn Ile Gly	Leu Leu Leu Phe Leu	Val Met Phe
1640	1645	1650	
Ile Tyr	Ala Ile Phe Gly Met	Ser Asn Phe Ala Tyr	Val Lys Arg
1655	1660	1665	
Glu Val	Gly Ile Asp Asp Met	Phe Asn Phe Glu Thr	Phe Gly Asn
1670	1675	1680	
Ser Met	Ile Cys Leu Phe Gln	Ile Thr Thr Ser Ala	Gly Trp Asp
1685	1690	1695	
Gly Leu	Leu Ala Pro Ile Leu	Asn Ser Lys Pro Pro	Asp Cys Asp
1700	1705	1710	
Pro Asn	Lys Val Asn Pro Gly	Ser Ser Val Lys Gly	Asp Cys Gly
1715	1720	1725	
Asn Pro	Ser Val Gly Ile Phe	Phe Phe Val Ser Tyr	Ile Ile Ile
1730	1735	1740	
Ser Phe	Leu Val Val Val Asn	Met Tyr Ile Ala Val	Ile Leu Glu
1745	1750	1755	
Asn Phe	Ser Val Ala Thr Glu	Glu Ser Ala Glu Pro	Leu Ser Glu

1760	1765	1770
Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr	Glu Val Trp Glu Lys	Phe Asp Pro
1775	1780	1785
Asp Ala Thr Gln Phe Met Glu	Phe Glu Lys Leu Ser	Gln Phe Ala
1790	1795	1800
Ala Ala Leu Glu Pro Pro Leu	Asn Leu Pro Gln Pro	Asn Lys Leu
1805	1810	1815
Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu	Pro Met Val Ser Gly	Asp Arg Ile

1820	1825	1830
His Cys Leu Asp Ile Leu Phe	Ala Phe Thr Lys Arg	Val Leu Gly
1835	1840	1845
Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala	Leu Arg Ile Gln Met	Glu Glu Arg
1850	1855	1860
Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser	Lys Val Ser Tyr Gln	Pro Ile Thr
1865	1870	1875
Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln	Glu Glu Val Ser Ala	Val Ile Ile

1880	1885	1890
Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His	Leu Leu Lys Arg Thr	Val Lys Gln
1895	1900	1905
Ala Ser Phe Thr Tyr Asn Lys	Asn Lys Ile Lys Gly	Gly Ala Asn
1910	1915	1920
Leu Leu Ile Lys Glu Asp Met	Ile Ile Asp Arg Ile	Asn Glu Asn
1925	1930	1935
Ser Ile Thr Glu Lys Thr Asp	Leu Thr Met Ser Thr	Ala Ala Cys

1940	1945	1950
Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val	Thr Lys Pro Ile Val	Glu Lys His
1955	1960	1965
Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu	Lys Ala Lys Gly Lys	
1970	1975	1980

<210> 868

<211> 1195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 868

Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu

1 5 10 15

Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu

20 25 30

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

35 40 45

Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met

50 55 60

Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr

65 70 75 80

Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln

85 90 95

Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp

100 105 110

Cys Gln Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu

115 120 125

Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp

130 135 140

Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met

145 150 155 160

Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu

165 170 175

Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp

180 185 190

Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly

195 200 205

Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe

210 215 220

Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp Leu

225 230 235 240
 Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr Ala Glu Ile Gly
 245 250 255
 Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr Thr Ser Gly Ile
 260 265 270
 Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp Glu Ser Asp Tyr

 275 280 285
 Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala
 290 295 300
 Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser
 305 310 315 320
 Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser
 325 330 335
 Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp Ile Gly Ala Pro Val Glu Glu Gln

 340 345 350
 Pro Val Val Glu Pro Glu Glu Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr
 355 360 365
 Glu Gly Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu
 370 375 380
 Gly Arg Gly Lys Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile
 385 390 395 400
 Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu

 405 410 415
 Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys
 420 425 430
 Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile
 435 440 445
 Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr
 450 455 460
 Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val

 465 470 475 480

Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly
 485 490 495
 Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala
 500 505 510
 Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly
 515 520 525
 Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp
 530 535 540
 Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr
 545 550 555 560
 His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val
 565 570 575
 Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala
 580 585 590
 Arg Trp Lys Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr
 595 600 605
 Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met
 610 615 620
 Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu
 625 630 635 640
 Glu Ser Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly
 645 650 655
 Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe
 660 665 670
 Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu
 675 680 685
 Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys
 690 695 700
 Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met Val
 705 710 715 720
 Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met Ile Leu

725 730 735
 Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp Asp Gln Ser
 740 745 750
 Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val
 755 760 765
 Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr
 770 775 780
 Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu

 785 790 795 800
 Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val
 805 810 815
 Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile
 820 825 830
 Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala
 835 840 845
 Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe

 850 855 860
 Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr
 865 870 875 880
 Val Lys Arg Glu Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe
 885 890 895
 Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp
 900 905 910
 Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp

 915 920 925
 Pro Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn
 930 935 940
 Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe
 945 950 955 960
 Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser
 965 970 975

Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu

980 985 990
Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe
995 1000 1005
Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser Gln Phe Ala Ala Ala Leu Glu Pro
1010 1015 1020
Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro Asn Lys Leu Gln Leu Ile Ala Met
1025 1030 1035
Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile

1040 1045 1050
Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met
1055 1060 1065
Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn
1070 1075 1080
Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg
1085 1090 1095
Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg

1100 1105 1110
Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala Ser Phe Thr Tyr
1115 1120 1125
Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu
1130 1135 1140
Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser Ile Thr Glu Lys
1145 1150 1155
Thr Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp

1160 1165 1170
Arg Val Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu Gln Glu Gly Lys
1175 1180 1185
Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys
1190 1195

<210> 869

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 869

ccaaaacatc tttactgta gtatctactt accatactac ccaagaatgg cacactgctc	60
acatcttcaa aagcttaaac caagagcact acacaggtgc	100

<210> 870

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 870

tgtgtgtcgg ggccggtacc ctgcttcgg ttcccgcacg cattcccga ttgcagtgcg	60
gacccttct gtaagcgcgc gataaagcgc ggttttgaa	100

<210> 871

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 871

tcatgtcata taagtagaac catacaatat atatataaaa tccagggttaa tagccaatct	60
tacaacattt ctcatatttt ttgcagttgc taagccatgg	100

<210> 872

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 872

acattacaat acatatcaac atatcaccat aattaaattg caagtcttcg tcaaaagcaa 60
gccttaaagg agtatcccaa aaacacattt tccccagaag 100

<210> 873
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 873
agacctttag agcgtggta aaccatatg ttgggattta tgctgctttt atggtagcaa 60
taccctatat taagatttga agtagaccg gaaagttagt 100

<210> 874
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 874
gttcatgaaa gaataaataa atgtttaaaa aaaaaaaaaa ctgaggtaaa tttctatatt 60
ctttcataaa agcagtttaa agacgaacgt ttttcgaggt 100

<210> 875
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 875
gctgggtctc ggtgacactg acgacgggag gcgcggtcgg aagagcgagg ggccgtcgcc 60
tctggcttaa catagcagat gcgctgagac tccaacaggt 100

<210> 876
<211> 100
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 876

cagtggcggc gaaaactctc tgcgttctgg agggagggtg cgggcaggag gaggtagagg	60
atgccttgta agcggagcaa aaacaagggt caacgtctgc	100

<210> 877

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 877

caaatcactt gcctctcggc gcgagaccgc gatgcgcggg ggcgggagcg tgatgatggc	60
atcgcgtaag gagagggtgt gagaagccgg atcctgtggt	100

<210> 878

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 878

ccctgtgtcc gaagaggtct gcgttgccac ttacgtggta gtgcttgaa ggtgcggagt	60
--	----

agatgagaga taagtgaatg tggacaaacc tgtcacgtag	100
---	-----

<210> 879

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 879

gagcggagct cagagggtgc gcgctccgcc ctttcgctgg cctggcatga gcgcagtgt	60
tgttacacta aagtgtctcc gcctgtcgaa tattctcgtg	100

<210> 880

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 880

gtgtcactgg ttccaatca acctcaattt ttttgagac gtgagtgtg agcatttttt 60

cttcagtga gtgacttggc agccaaaatc gccaacgccc 100

<210> 881

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 881

tcctggcatg tccgcctcaa gtccttagc cccgtcccc aacctgccc cattcccact 60

ctagtaccgc taagctacaa gacgcgcgcg ttcgtcgggt 100

<210> 882

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 882

tgctcagtcg tctgcccggg cgggccctga ggttgcaagg gacggaggaa gtttcgtgcg 60

tgcgcccttc ctatagcgcc cagtagaact gacagtacct 100

<210> 883

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 883

tcctcggatt acgcatgctc agtgcaatct tcggttgccct ggactagcgc tccggttttt 60
ctgtgtctgaa cctcagggga cgccgacaca cgtacacgtc 100

<210> 884

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 884

gataatttcc tgaagaaaa gatcaattcg atgttaccaa atctgggata tccagaaaaa 60
ttttcttctt ctctaggag aaaaactatc aaatgtcagg 100

<210> 885

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 885

tctctcacgg caaactgttg cagactgtag agacgctatg ccaagaatct ttacttaaa 60

agcaggaata gattcaatag gcaacttcac tgcacatgta 100

<210> 886

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 886

caacctcccc ttctcaagga gcaggtggat tggccccgag ctagctgggtg ggcggaggtg 60
acgtttttat aagttgctca agagacggta acaaccgacg 100

<210> 887

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 887

gtggaacttc cactgaatta ctcttttcgc atgtaagatc actgaaccgt gataatcatt 60
gacacctatt gtagaactgt atgaaacagt tccctaagga 100

<210> 888

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 888

tcgctcaaca ggccggccagg gtgcgagcag tgaagctgcg gcacgccgga gcgtttaatg 60
gccatcaaat tggcctctct aggaggtagc tgcagccgga 100

<210> 889

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 889

atagaaagaa atgagactgc tcgatagaaa aatgtgaaag taaactttga t 51

<210> 890

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 890

atagaaagaa atgagactgc tcgacagaaa aatgtgaaag taaactttga t 51

<210> 891

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 891

tataatgcaa tgaaaaaatt aggatagaaa aaaccgcaaa agcctatacc t 51

<210> 892

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 892

tataatgcaa tgaaaaaatt aggacagaaa aaaccgcaaa agcctatacc t 51

<210> 893

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 893

gagaagtttg atcccgatgc aacttagttc atggaatttg aaaaattatc t 51

<210> 894

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 894

gagaagtttg atcccgatgc aactcagttc atggaatttg aaaaattatc t 51

<210> 895

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 895

aaaggcacct tctcgctggc

20

<210> 896

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 896

acttgatatgt tgttttt

17

<210> 897

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 897

tctcgctggc

10

<210> 898

<211> 6063

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 898

atggagcaaa cagtgcctgt accaccagga cctgacagct tcaacttctt caccagagaa

60

tcccttgtag ctattgaaag gcgcattgca gaagagaagg ctaagaatcc caagccagac

120

aaaaaagatg atgatgaaaa tggcccaaag ccaaacagtg acttggaagc tgggaagaac

180

cttccattta tctatggaga cattcctcca gagatggtgt cggagcctct ggaggacctg

240

gaccctact atatcaataa gaagactttt atagtattga ataaaggga ggccatcttc

300

cggttcagtg ccacctccgc cctgtacatt ttaacacct tcaatcctct taggaaaata

360

gctattaaga ttttggta ca ctcattattc agcatgttaa tcatgtgcac tattttgaca 420

aactgtgtat ttatgacaat gagtaaccct cccgactgga caaagaatgt ggagtacacc 480

ttcacaggaa tatatacttt tgaatcacta ataaaaatta ttgcaagggg cttctgttta 540

gaagatttta ctttccctcg cgacccatgg aactggctgg acttactgt cattacattc 600

gcatatgtga cggagtttgt ggacctgggc aatgtctcag cattgagaac attcagagtt 660

cttcgagcat tgaaaactat ttcagtcatt ccaggcctga agaccatcgt gggggccctg 720

atccagtcgg tgaagaagct gtctgacgtc atgatactca ctgtgttctg tctcagtggtg 780

ttcgactca tcgggttgca gctcttcatt ggcaacctga ggaataaatg tgtacagtgg 840

cttcccacca acgttccct tgaggaacat agcatagaga agaataaac tatggattac 900

aatggcacac ttgtaaatga aaccgtgttc gagtttgact ggaaatcata cattcaagac 960

tcaagatata attatttccct ggagggtgtt ttatagtcac tgctgtgtgg aaatagctct 1020

gatgcaggcc aatgtccaga aggatataatg tgtgtaaaag ctggtagaaa ccctaattat 1080

ggttacacaa gctttgatac cttcagttgg gcatttttgt ccctgtttcg actgatgact 1140

caggacttct gggaaaatct ataccaactg acattgcgtg ctgctggcaa aacctacatg 1200

atattttttg tgctgggtcat tttcttgggc tcattctacc tgataaactt gatcctggct 1260

gtggtggcca tggcctatga ggagcagaat caggccacac tggaggaggc tgaacagaaa 1320

gaggcagaat ttacagcagat gttggagcaa cttagaagc agcaagaggc tgcacagcag 1380

gcagcggcta caacagcctc agaacattcc agggagccca gtgcagcagg caggctctca 1440

gatagctctt cagaagcctc taagttgagt tcgaagagtg ctaaagaaag acgaaatcgg 1500

aggaaaaaaa ggaacagaa agagcagctc ggaggagaag agaaagatga tgatgaattc 1560

cacaagtctg agtctgaaga cagcatcagg aggaaggggt ttcgcttctc catagaaggg 1620

aatagactga catatgaaaa gaggtactct tccccgcac agtctctgtt aagcattcgt 1680

ggttccctgt tctcccaag acgcaatagc agaacaagtc ttttcagctt tagagggcga 1740

gccaaggatg tggggtctga gaatgacttt gctgatgatg aacacagcac ctttgaggat 1800

aatgagagcc gtagagactc actgttcgtt ccccgaagac acggagagcg acgcaacagt 1860

aacctgagcc agaccagcag gtcctccga atgctggcgg tgtttccagc caatgggaag 1920

atgcacagca cggtggtatg caatgggtgtg gtttcttgg ttggtggacc ctcagttccc 1980

acatgccag ttggacagct tctgccagag ggaacaacca ctgaaactga gatgagaaag 2040

aggaggtcga gctctttcca tgtttccatg gactttctag aagatccttc ccagaggcaa 2100

agggcaatga gcatagccag catcttaaca aatacagtag aagaactaga agaatccagg 2160
cagaaatgtc caccctgttg gtataaatit tccaacatat tcttaatttg ggactgttct 2220
ccatattggc tgaagttaa acatattgtc aacctgggtg tgatggaccc atttgttgat 2280
ctggccatta ccatctgcat tgtgttaaat acgctcttca tggctatgga gcactacccc 2340
atgactgaac atttcaacca tgttcttaca gtgggaaact tggctctcac tgggattttc 2400
acagcagaaa tgttctgaa aatcatcgca atggatcctt actattactt ccaagaaggc 2460
tggaatatct ttgatggttt cattgtgaca ctgagcctgg tagaacttgg ccttgccaat 2520

gtggaaggat tgtcagttct cegtctattt cgactgtctc gagtgttcaa gttggcaaag 2580
tcttgcccca cactgaatat gctcattaag atcattggta actcgggtgg agcactgggc 2640
aacctgactc tgggtgttggc catcattgtc tttatttttg ccgtgggttg catgcagctg 2700
tttggaaaaa gttacaaaga ttgtgtctgc aaaattgcca ctgactgcaa actcccacgt 2760
tggcacatga acgacttctt ccactcgttc ctgatcgtgt tccgcgtgct gtgtggggag 2820
tggatagaga ccatgtggga ctgcatggag gtggcaggac aagctatgtg ccttactgtc 2880
ttcatgatgg tcatggtgat tgggaacctt gtggtcttga acctctttct ggccttgctt 2940

ctgagctcat ttagtgcaga caaccttgca gccactgatg atgacaatga gatgaacaac 3000
ctgcagattg ctgtggacag gatgcacaaa ggaatagctt atgtaaaaag aaaaatatat 3060
gaattcattc aacaatcctt tgttaagaaa cagaagattc tagatgaaat taagccactt 3120
gatgatctaa acaacagaaa agacaattgt atctctaacc acacaacaga aattgggaaa 3180
gatctggact gtctgaaaga tgtgaatgga accacaagtg gcatagggac gggcagcagt 3240
gtggagaagt acatcattga tgagagtgat tatatgtcat tcataaacia cccagcctc 3300
actgtgactg tgccattgc tgtgggagag tctgactttg agaacttaa cacagaagac 3360

tttagcagtg aatcagatct agaagaaagc aaagagaaac tcaacgaaag cagtagctcc 3420
tcagagggaa gcacagtaga cattggggcg cctgcagagg aacagcctgt cattgaacca 3480
gaagaaaccc ttgagcccg agcttgcttc actgaaggct gtgtccagag attcaagtgc 3540
tgtcaaatca gcgtggaaga aggaagaggg aaacagtggg ggaacctacg gaggacgtgc 3600
ttccgaatag ttgaacacia ctggtttgag accttcattg tgttcatgat tctcctgagt 3660
agtgtgtccc tggcctttga ggatatatat attgatcagc gaaagacgat caaaaccatg 3720
ctggagtatg ctgacaaagt cttcacttac attttcatcc tggagatgct cctcaaatgg 3780

gtggcctatg gctatcaaac atacttcacc aatgcctggg gttggctaga cttcttaatt 3840
gttgatgttt cattggtcag tttaacagca aatgccttgg gttactctga actcggggcc 3900
atcaaatccc taaggacact aagagctctg agaccctaa gagccttatc acgatttgaa 3960

gggatgaggg tggttgtgaa tgccctgtta ggagcaattc catccatcat gaatgtgctt 4020
ctggtttgcc ttatattctg gctaattttc agcatcatgg gcgtaaattt gtttgcctggc 4080
aaattctacc actgtgttaa caccacaact ggtgacatat ttgagatcag cgaagtcaat 4140
aatcattctg attgcctaaa actaatagaa agaaatgaga ccgcccgggtg gaaaaatgtg 4200

aaagtaaact ttgataatgt aggatttggg tatctttctt tgcttcaagt tgccacattt 4260
aagggtctga tggatatcat gtatgctgca gttgattcca gaaatgttga actacagcct 4320
aagtatgagg aaagcctgta catgtatttg tacttcgtca tcttcatcat cttcggtgcc 4380
ttctttacc tgaacctgtt tattggtgtc attatcgaca atttcaacca gcaaaagaag 4440
aagtttggag gtcaagacat ctttatgaca gaagaacaga agaaatacta taatgcaatg 4500
aagaaattag gatcaaaaaa gccacaaaag cctatccctc gacctggaaa caaatttcaa 4560
ggaatggttt ttgactttgt aaccagacaa gtgtttgata tcagcatcat gatcctcatc 4620

tgtctgaaca tggtgacct gatggtggaa acggatgacc agagcgatta tgtgacaagc 4680
atthtgtcac gcatcaacct ggtgttcatc gtctgttca ccggcgagtg tgtgctcaag 4740
ctcatctcgc tccgccatta ttatttcacc attggatgga acattttcga ttttgtggtg 4800
gtcatcctct ccattgtagg gatgtttctt gcggagctaa tagaaaagta ttttgtgtct 4860
cctaccctgt tccgagtcac ccgctggcc aggattggac gaatcctacg cctgatcaaa 4920
ggtgccaaagg ggalccgcac gctgtctttt gctctgatga tgtcccttcc tgcgtgttt 4980
aacatcgccc tctgtctttt tctgtcatg ttcattacg ccatttttg gatgtccaac 5040

tttgccatg ttaagaggga agttgggatt gatgacatgt tcaactttga gaccttcggc 5100
aacagcatga tctgctgtt ccaaatcacc acctctgcgg gctgggatgg actgctggcc 5160
cccatctca acagcaaacc cctgactgt gaccttaata aagttaacce tggaaactcg 5220
gtgaaggag actgtgggaa cccatctgtg gggattttct ttttgtcag ctacatcatc 5280
atctccttcc tggttgtgtg gaacatgtac attgctgtca tctggagaa cttcagcgtt 5340
gccacagaag aaagtgcaga gcctctgagt gaggacgact ttgagatgtt ctacagggtc 5400
tggaagaagt tcgacctga cgccaccag ttcattggaat ttgaaaaatt atctcagttt 5460

gcagctgctc tagaaccccc tctcaatttg ccacaacaa acaaacttca gctcattgcc 5520
atggacctgc ccatggtgag tggagaccgc atccactgcc tggacatctt atttgccttt 5580
acaaagcggg tgttgggtga gagtggagag atggatgctc ttcgaatcca gatggaagag 5640
cggttcatgg cttccaaccc ctccaaggct tcttatcagc ccatcactac tacattaaaa 5700
cgcaacaag aggaggtgtc agctgttatt attcagcgag cttataggcg ccaccttttg 5760
aagcgaacag taaaacaagc ttatttcaca tacaataaga acaaactcaa aggtggggct 5820

aatcttcttg taaaagaaga catgctcatt gacagaataa acgaaaactc tattacggag 5880

aaaactgacc tgacaatgtc cacagcagct tgtccgccct cctacgatcg ggtgacaaag 5940

ccaatcgtgg agaaacacga gcaggaaggg aaggatgaaa aagccaaagg gaaagactac 6000

aaagaccatg acggtgatta taaagatcat gacatcgatt acaaggatga cgatgacaag 6060

taa 6063

<210> 899

<211> 6063

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 899

atggagcaaa cagtgttgt accaccagga cctgacagct tcaacttctt caccagagaa 60

tcccttgag ctattgaaag ggcattgca gaagagaagg ctaagaatcc caagccagac 120

aaaaaagatg atgatgaaa tggcccaaag ccaaacagtg acttggagc tgggaagaac 180

cttccattta tctatggaga cattcctcca gagatggtgt cggagcctct ggaggacctg 240

gaccctact atatcaataa gaagactttt atagtattga ataaaggga ggccatcttc 300

cggttcagtg ccacctccgc cctgtacatt ttaacacct tcaatcctct taggaaaata 360

gctattaaga ttttggta ctcattattc agcatgttaa tcatgtgcac tattttgaca 420

aactgtgtat ttatgacaat gagtaacct cccgactgga caaagaatgt ggagtacacc 480

ttcacaggaa tatatacttt tgaatcacta ataaaaatta ttgcaagggg cttctgttta 540

gaagatttta ctttcttcg cgacctatgg aactggtg acttcaactg cattacattc 600

gcatagtga cggagtgtt ggacctgggc aatgtctcag cattgagaac attcagagtt 660

cttcgagcat tgaaaactat ttcagtcatt ccaggcctga agaccatcgt gggggccctg 720

atccagtcgg tgaagaagct gtctgacgtc atgatactca ctgtgttctg tctcagtgtg 780

ttcgactca tcgggttgca gctcttcatt ggcaacctga ggaataaatg tgtacagtgg 840

cctcccacca acgcttccct tgaggaacat agcatagaga agaataaac tatggattac 900

aatggcacac ttgtaaatga aaccgtgttc gagtttgact ggaaatcata cattcaagac 960

tcaagatac attatttcct ggagggtgtt ttagatgcac tgctgtgtgg aaatagctct 1020

gatgcaggcc aatgtccaga aggatatatg tgtgtaaaag ctggtagaaa ccctaattat 1080

ggttacacaa gctttgatac cttcagttgg gcatttttgt cctgttttcg actgatgact 1140

caggacttct gggaaaatct ataccaactg acattgcgtg ctgctggcaa aacctacatg	1200
atattttttg tgctgggtcat tttcttgggc tcattctacc tgataaactt gatcctggct	1260
gtggtggcca tggcctatga ggagcagaat caggccacac tggaggaggc tgaacagaaa	1320
gaggcagaat ttcagcagat gttggagcaa cttagaagc agcaagaggc tgcacagcag	1380
gcagcggcta caacagcctc agaacattcc agggagccca gtgcagcagg caggctctca	1440
gatatctctt cagaagcctc taagttgagt tcgaagagtg ctaaagaaag acgaaatcgg	1500
aggaaaaaaa ggaacagaa agagcagtct ggaggagaag agaaagatga tgatgaattc	1560
cacaagtctg agtctgaaga cagcatcagg aggaaggggt ttcgcttctc catagaaggg	1620
aatagactga catatgaaaa gaggtactct tccccgcac agtctctgtt aagcattcgt	1680
ggttcctctg tctcccaag acgcaatagc agaacaagtc ttttcagctt tagagggcga	1740
gccaaaggatg tggggtctga gaatgacttt gctgatgatg aacacagcac ctttgaggat	1800
aatgagagcc gtagagactc actgttcgtt cccgaagac acggagagcg acgcaacagt	1860
aacctgagcc agaccagcag gtcctccga atgctggcgg tgtttccagc caatgggaag	1920
atgcacagca cgggtgattg caatgggtgtg gtttccttgg ttggtggacc ctcagttccc	1980
acatgccag ttggacagct tctgccagag ggaacaacca ctgaaactga gatgagaaag	2040
aggaggtcga gctctttcca tgtttccatg gactttctag aagatcctc ccagaggcaa	2100
agggcaatga gcatagccag catcttaaca aatacagtag aagaactaga agaatccagg	2160
cagaaatgtc caccctgttg gtataaat tccaacatat tcttaatttg ggactgttct	2220
ccatattggc tgaagttaa acatatgtc aacctggtgg tgatggacce atttgttgat	2280
ctggccatta ccatctgcat tgtgttaa atcgctcttca tggctatgga gcactacccc	2340
atgactgaac atttcaacca tgttcttaca gtgggaaact tggctttcac tgggattttc	2400
acagcagaaa tgttctgaa aatcatcgca atggatcctt actattactt ccaagaaggc	2460
tggaatatct ttgatggttt cattgtgaca ctgagcctgg tagaacttgg ccttgccaat	2520
gtggaaggat tgtcagttct ccgttcattt cgactgtcc gagtgttcaa gttggcaaag	2580
tcttggccca cactgaatat gctcattaag atcattggta actcgggtggg agcactgggc	2640
aacctgactc tgggtgtggc catcattgtc tttatttttg ccgtggttgg catgcagctg	2700
tttggaaaaa gttacaaaga ttgtgtctgc aaaattgcc aactgctgcaa actccacgt	2760
tggcacatga acgacttctt ccactcgtt ctgatcgtgt tccgcgtgct gtgtggggag	2820
tggatagaga ccatgtggga ctgcatggag gtggcaggac aagctatgtg ccttactgtc	2880
ttcatgatgg tcatggtgat tgggaacctt gtggtcttga acctctttct ggccttgctt	2940

ctgagctcat ttagtcgaga caaccttgca gccactgatg atgacaatga gatgaacaac	3000
ctgcagattg ctgtggacag gatgcacaaa ggaatagctt atgtaaaaag aaaaatatat	3060
gaattcattc aacaatcctt tgttaagaaa cagaagattc tagatgaaat taagccactt	3120
gatgatctaa acaacagaaa agacaattgt atctctaacc acacaacaga aattgggaaa	3180
gatctggact gtctgaaaga tgtgaatgga accacaagtg gcatagggac gggcagcagt	3240
gtggagaagt acatcattga tgagagtgat tatatgtcat tcataaaca cccagcctc	3300
actgtgactg tgccattgc tgtgggagag tctgactttg agaacttaa cacagaagac	3360
tttagcagtg aatcagatct agaagaaagc aaagagaaac tcaacgaaag cagtagctcc	3420
tcagagggaa gcacagtaga cattggggcg cctgcagagg aacagcctgt cattgaacca	3480
gaagaaacc ttgagccga agcttgcttc actgaaggct gtgtccagag attcaagtgc	3540
tgtcaaatca gcgtggaaga aggaagaggg aaacagtggg ggaacctacg gaggacgtgc	3600
ttccgaatag ttgaacaca ctggtttgag accttcattg tgttcattgat tctcctgagt	3660
agtgggtgcc tggcctttga ggatatatat attgatcagc gaaagacgat caaaaccatg	3720
ctggagtatg ctgacaaagt ctccacttac attttcatcc tggagatgct cctcaaatgg	3780
gtggcctatg gctatcaaac atacitcacc aatgcctggg gttggctaga cttcttaatt	3840
gttgatgttt cattggtcag tttacagca aatgccttgg gttactctga actcggggcc	3900
atcaaatccc taaggacact aagagctctg agaccctaa gagccttacc acgatttgaa	3960
gggatgaggg tggttgtgaa tgccctgtta ggagcaattc catccatcat gaatgtgctt	4020
ctggtttgcc ttatattctg gctaattttc agcatcatgg gcgtaaattt gtttgcctggc	4080
aaattctacc actgtgttaa caccacaact ggtgacatat ttgagatcag cgaagicaat	4140
aatcattctg attgcctaaa actaatagaa agaaatgaga ccgcctgatg gaaaaatgtg	4200
aaagtaaact ttgataatgt aggatttggg tatctttctt tgcttcaagt tgccacattt	4260
aagggtgga tggatatcat gtatgctgca gttgattcca gaaatgttga actacagcct	4320
aagtatgagg aaagcctgta catgtatttg tacttcgtca tcttcatcat cttcgggtcc	4380
ttctttacc tgaacctgtt tattggtgtc attatcgaca atttcaacca gcaaaagaag	4440
aagtttgag gtcaagacat ctttatgaca gaagaacaga agaaatacta taatgcaatg	4500
aagaaattag gatcaaaaa gccacaaaag cctatccctc gacctggaaa caaatttcaa	4560
ggaatggttt ttgactttgt aaccagacaa gtgtttgata tcagcatcat gatcccatc	4620
tgtctgaaca tggtagcat gatggtggaa acggatgacc agagcgatta tgtgacaagc	4680

atttgtcac gcatcaacct ggtgttcac gtcctgttca ccggcgagtg tgtgtcaag 4740
 ctcatctcgc tccgccatta ttatttcacc attggatgga acattttcga ttttgtggtg 4800
 gtcacacctct ccattgtagg gatgtttctt gcggagctaa tagaaaagta ttttgtgtct 4860
 cctacctgtg tccgagtcac ccgcctggcc aggattggac gaatcctacg cctgatcaaa 4920
 ggtgccaagg ggatccgcac gctgctcttt gctctgatga tgtcccttcc tgcgctgttt 4980
 aacatcggcc tctgctttt tctcgtcatg ttcactacg ccacttttgg gatgtccaac 5040
 tttgcctatg ttaagaggga agttgggatt gatgacatgt tcaactttga gaccticggc 5100

 aacagcatga tctgctgtt ccaaatacacc acctctgcgg gctgggatgg actgctggcc 5160
 cccatcctca acagcaaac ccctgactgt gaccttaata aagttaacc tggagctcg 5220
 gtgaaggag actgtgggaa cccatctgtg gggattttct ttttgtcag ctacatcatc 5280
 atatccttcc tggttgtggt gaacatgtac attgctgtca tcttgagaa cttcagcgtt 5340
 gccacagaag aaagtgcaga gcctctgagt gaggacgact ttgagatgtt ctacgagtc 5400
 tgggagaagt tcgacctga cgccaccag ttcattggaat ttgaaaaatt atctcagttt 5460
 gcagctgctc tagaaccccc tctcaatttg ccacaacaa aaaaacttca gctcattgcc 5520

 atggacctgc ccatggtgag tggagaccgc atccactgcc tggacatctt atttctttt 5580
 acaaagcggg tgttgggtga gattggagag atggatgctc ttcgaatcca gatggaagag 5640
 cggttcatgg ctccaaccc ctccaaggtc tcttatcage ccatcactac tacattaaaa 5700
 cgcaacaag aggaggtgtc agctgttacc attcagcgag cttataggcg ccacctttt 5760
 aagcgaacag taaaacaagc ttcattcaca tacaataaga aaaaactcaa aggtggggct 5820
 aatcttcttg taaaagaaga catgctcatt gacagaataa acgaaaactc tattacggag 5880
 aaaactgacc tgacaatgtc cacagcagct tgtccgcct cctacgatcg ggtgacaaag 5940

 ccaatcgtgg agaaacacga gcaggaaggg aaggatgaaa aagccaaagg gaaagactac 6000
 aaagaccatg acggtgatta taaagatcat gacatcgatt acaaggatga cgatgacaag 6060
 taa 6063

 <210> 900
 <211> 55
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 900
 agcgtccgg tttttctgtg ctgaacctca ggggacgcc acacacgtac acgtc 55

<210> 901

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 901

Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr

1 5 10 15

Lys Asp Asp Asp Asp Lys

20

<210> 902

<211> 7

<212> PRT

<213> Tobacco etch virus

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Gly or Ser

<400> 902

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Xaa

1 5