(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0110373
(43) 공개일자 2023년07월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01K 67/027 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A01K 67/0278 (2013.01)
A61K 39/0008 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7022996(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년06월14일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7001275
원출원일자(국제) 2017년06월14일
심사청구일자 2020년06월12일
(85) 번역문제출일자 2023년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/037566
(87) 국제공개번호 WO 2017/218714
국제공개일자 2017년12월21일
(30) 우선권주장
62/350,048 2016년06월14일 미국(US)

(71) 출원인
리전츠 오브 더 유니버스티 오브 미네소타
미국 55455 미네소타주 미네아폴리스 스위트 600 오크 스트리트 에스이 200 맥나마라 알럼니 센터
(72) 발명자
허링 버나드 제이
미국 55305 미네소타주 미네통카 힐로웨이 로드 웨스트 12308
버락 크리스토퍼
미국 55345 미네소타주 미네통카 라치우드 드라이브 3575
(74) 대리인
김진희, 김태홍

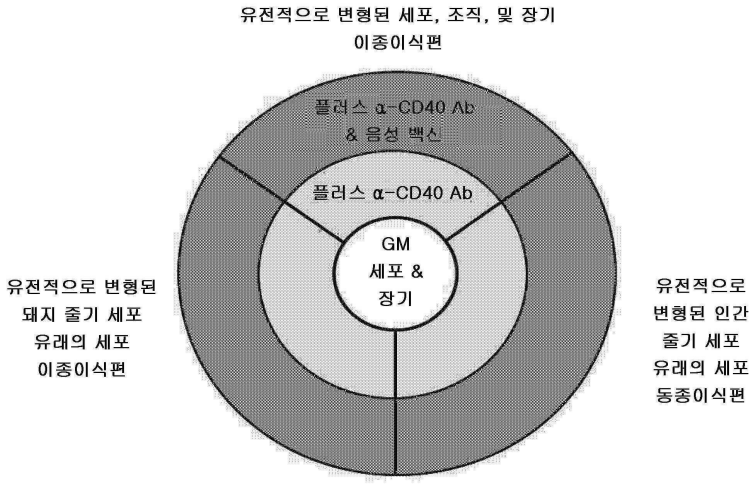
전체 청구항 수 : 총 147 항

(54) 발명의 명칭 **질환을 치료하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직,및 장기**

(57) 요 약

질환을 치료 또는 예방하기 위한, 유전적으로 변형된 세포, 조직, 및 장기를 개시한다. 유전적으로 변형된 세포 및 비인간 동물을 제조하는 방법 또한 개시한다. 유전자 변형은 3' 비번역 영역에 결실을 포함하는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 핵산, 또는 돼지 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화된 CD47 유전자를 포함하는 핵산을 포함할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/39 (2013.01)
A61K 39/39533 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 15/8509 (2013.01)
A01K 2217/075 (2013.01)
A01K 2217/15 (2013.01)
A01K 2227/106 (2013.01)
A01K 2227/108 (2013.01)
A01K 2267/025 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열 번호 359와 적어도 95% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 2

제1항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 96% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 3

제1항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 97% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 4

제1항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 98% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 5

제1항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 99% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 6

제1항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 100% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 7

변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 외인성 핵산을 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 8

제7항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 하나 이상의 결실을 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시키는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 12

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G2인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물의 적어도 하나의 세포가 HLA-G 단백질을 발현하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 14

제13항에 있어서, HLA-G 단백질이 HLA-G1인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, β-2-마이크로글로불린(B2M) 단백질을 코딩하는 제2 외인성 핵산을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 16

제15항에 있어서, B2M 단백질이 인간 B2M 단백질인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 17

서열 번호 240과 적어도 75% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 18

제17항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 80% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 19

제17항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 85% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 20

제17항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 90% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 21

제17항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 95% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 22

제17항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물의 적어도 하나의 세포가 인간 CD47 단백질을 발현하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 제2 외인성 핵산 서열을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 25

제24항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 하나 이상의 결실을 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시키는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 28

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 29

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G2인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 30

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 외인성 핵산 서열이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 구성적으로 활성인 내인성 프로모터에 작동적으로 연결된 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의 ROSA 26 유전자 부위에 삽입되어 있는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의, 외인성 핵산 서열을 갖지 않는 동일한 종의 동물, 또는 외인성 핵산이 상이한 부위에 삽입되어 있는 동일한 종의 동물과 비교하여 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 또는 이들의 조합의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR)3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함하는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 37

제36항에 있어서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5)인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, MHC I 결합 펩티드의 수송체의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1)인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, C3의 게놈 파괴를 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, NK 그룹 2D 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, NK 그룹 2D 리간드는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, CXCR3 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, CXCR3 리간드는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 게놈 파괴가 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 동물과 비교할 때, 파괴된 유전자의 발현을 감소시키는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 44

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 게놈 파괴가 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 동물과 비교할 때, 파괴된 유전자로부터의 단백질 발현을 감소시키는 것인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 감염된 세포 단백질 47(ICP47)을 코딩하는 추가의 외인성 핵산 서열을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 로라시아테리아(*Laurasiatheria*) 상목의 구성원인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 유제류인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 48

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 돼지인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 49

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 비인간 영장류인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 유전적으로 변형된 비인간 동물이 태아인, 유전적으로 변형된 비인간 동물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 세포.

청구항 52

제51항에 있어서, 세포가 췌도 세포인 세포.

청구항 53

제51항에 있어서, 세포가 줄기 세포인 세포.

청구항 54

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 조직.

청구항 55

제54항에 있어서, 조직이 고형 장기 이식체인 조직.

청구항 56

제54항에 있어서, 조직이 간 전체 또는 일부인 조직.

청구항 57

제54항에 있어서, 조직이 신장 전체 또는 일부인 조직.

청구항 58

서열 번호 359와 적어도 95% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는 비인간 세포.

청구항 59

제58항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 96% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 60

제58항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 97% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 61

제58항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 98% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 62

제58항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 99% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 63

제58항에 있어서, 외인성 핵산이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 100% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 64

제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 세포 표면 상에 인간 백혈구 항원 G1(HLA-G1)을 발현하는 것인 비인간 세포.

청구항 65

변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 외인성 핵산을 포함하는 비인간 세포.

청구항 66

제65항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 하나 이상의 결실을 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시키는 것인 비인간 세포.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7인 비인간 세포.

청구항 69

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1인 비인간 세포.

청구항 70

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G2인 비인간 세포.

청구항 71

제58항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 β-2-마이크로글로불린(B2M) 단백질을 코딩하는 제2 외인성 핵산을 추가로 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 72

제71항에 있어서, B2M 단백질이 인간 B2M 단백질인 비인간 세포.

청구항 73

서열 번호 240과 적어도 75% 동일한 외인성 핵산을 포함하는 비인간 세포.

청구항 74

제73항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 80% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 75

제73항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 85% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 76

제73항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 90% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 77

제73항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 적어도 95% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 78

제73항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 서열 번호 240과 100% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 79

제73항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 인간 CD47 단백질을 발현하는 것인 비인간 세포.

청구항 80

제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 제2 외인성 핵산 서열을 추가로 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 81

제80항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 하나 이상의 결실을 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 변형된 3' 비번역 영역이 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시키는 것인 비인간 세포.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7인 비인간 세포.

청구항 84

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G1인 비인간 세포.

청구항 85

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, HLA-G가 HLA-G2인 비인간 세포.

청구항 86

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 외인성 핵산 서열이 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 것인 비인간 세포.

청구항 87

제58항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 구성적으로 활성인 내인성 프로모터에 작동적으로 연결된 것인 비인간 세포.

청구항 88

제58항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 비인간 세포의 게놈 내의 ROSA 26 유전자 부위에 삽입되어 있는 것인 비인간 세포.

청구항 89

제58항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 비인간 세포의 게놈 내의, 외인성 핵산 서열을 갖지 않는 동일한 종의 세포, 또는 외인성 핵산이 상이한 부위에 삽입되어 있는 동일한 종의 세포와 비교하여 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인

10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 또는 이들의 조합의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있는 것인 비인간 세포.

청구항 90

제58항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 외인성 핵산 서열이 비인간 세포의 게놈 내의, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)의 발현을 감소시키는 부위에 삽입되어 있는 것인 비인간 세포.

청구항 91

제58항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 92

제58항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR)3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 93

제92항에 있어서, 비인간 세포가 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5)인 비인간 세포.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 비인간 세포가 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1)인 비인간 세포.

청구항 95

제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 C3의 게놈 파괴를 포함하는 것인 비인간 세포.

청구항 96

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 NK 그룹 2D 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, NK 그룹 2D 리간드는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)인 비인간 세포.

청구항 97

제92항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)인 비인간 세포.

청구항 98

제92항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 CXCR3 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, CXCR3 리간드는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)인 비인간 세포.

청구항 99

제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 게놈 파괴가 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종으로부터의 세포와

비교할 때, 파괴된 유전자의 발현을 감소시키는 것인 비인간 세포.

청구항 100

제91항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 게놈 파괴가 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종으로부터의 세포와 비교할 때, 파괴된 유전자로부터의 단백질 발현을 감소시키는 것인 비인간 세포.

청구항 101

제58항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 감염된 세포 단백질 47(ICP47)을 코딩하는 추가의 외인성 핵산 서열을 추가로 포함하는 비인간 세포.

청구항 102

제58항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 로라시아테리아 상목 세포인 비인간 세포.

청구항 103

제58항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 유제류 세포인 비인간 세포.

청구항 104

제58항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 돼지 세포인 비인간 세포.

청구항 105

제58항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 비인간 영장류 세포인 비인간 세포.

청구항 106

제58항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 태아 세포인 비인간 세포.

청구항 107

제58항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 줄기 세포인 비인간 세포.

청구항 108

제58항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 비인간 세포가 췌도 세포인 비인간 세포.

청구항 109

제58항 내지 제106항 중 어느 한 항의 비인간 세포를 포함하는 고형 장기 이식체.

청구항 110

제58항 내지 제106항 중 어느 한 항의 비인간 세포를 포함하는 배아.

청구항 111

피험체에게 제58항 내지 제106항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 비인간 세포를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 112

제111항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 고형 장기 이식체인 방법.

청구항 113

제111항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 줄기 세포 이식체인 방법.

청구항 114

제111항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 췌도 세포 이식체인 방법.

청구항 115

제111항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에게 관용화 백신을 제공하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 관용화 백신이, 적어도 하나의 비인간 세포를 피험체에게 제공하기 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 제공되는 것인 방법.

청구항 117

제115항 또는 제116항에 있어서, 관용화 백신이 아폽토시스성 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 118

제115항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신이 피험체에게 제공되는 적어도 하나의 비인간 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 119

제115항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신이 피험체에게 제공되는 적어도 하나의 비인간 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함하는 것인 방법.

청구항 120

제111항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체에게 항CD40 항체를 제공하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 항CD40 항체가, 적어도 하나의 비인간 세포를 피험체에게 제공하기 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 제공되는 것인 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 123

제120항 또는 제121항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 124

a) 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 적어도 하나의 세포; 및

b) 관용화 백신, 항CD40 항체, 또는 이들의 조합

을 포함하는 이종이식을 위한 시스템.

청구항 125

제124항에 있어서, 적어도 하나의 세포가 췌도 세포, 줄기 세포, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 시스템.

청구항 126

제124항에 있어서, 적어도 하나의 세포가 고형 장기 이식체인 시스템.

청구항 127

제124항에 있어서, 적어도 하나의 세포가 간 전체 또는 일부인 시스템.

청구항 128

제124항에 있어서, 적어도 하나의 세포가 신장 전체 또는 일부인 시스템.

청구항 129

제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신을 포함하는 시스템.

청구항 130

제129항에 있어서, 관용화 백신이 아폽토시스성 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 131

제129항 또는 제130항에 있어서, 관용화 백신이 상기 적어도 하나의 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 132

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신이 상기 적어도 하나의 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 133

제129항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 항CD40 항체를 포함하는 시스템.

청구항 134

제133항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 시스템.

청구항 135

제133항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 시스템.

청구항 136

a) 제58항 내지 제108항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 비인간 세포; 및

b) 관용화 백신, 항CD40 항체, 또는 이들의 조합

을 포함하는 이종이식을 위한 시스템.

청구항 137

제136항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 췌도 세포, 줄기 세포, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 시스템.

청구항 138

제136항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 고형 장기 이식체인 시스템.

청구항 139

제136항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 간 전체 또는 일부인 시스템.

청구항 140

제136항에 있어서, 적어도 하나의 비인간 세포가 신장 전체 또는 일부인 시스템.

청구항 141

제136항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신을 포함하는 시스템.

청구항 142

제141항에 있어서, 관용화 백신이 아폽토시스성 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 143

제141항 또는 제142항에 있어서, 관용화 백신이 적어도 하나의 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 144

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 관용화 백신이 적어도 하나의 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함하는 것인 시스템.

청구항 145

제141항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 항CD40 항체를 포함하는 시스템.

청구항 146

제145항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 시스템.

청구항 147

제145항에 있어서, 항CD40 항체가 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 것인 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] [상호 참조]

[0002] 본 출원은 2016년 6월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/350,048의 이익을 주장하고, 상기 출원은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] [발명의 배경]

[0004] 예컨대, 인간과 같은 수용자에서 이식에 이용 가능한 장기, 조직 또는 세포는 부족하다. 인간으로의 장기, 조직, 또는 세포의 이종이식 또는 동종이식은 이러한 요구를 충족시키고, 매년 수 십만 명의 사람들에게 도움을 줄 수 있는 잠재능을 가지고 있다. 비인간 동물은 인간과의 해부학적 및 생리학적 유사성에 기초하여 장기 공여자로서 선택될 수 있다. 추가로, 이종이식은 인간에서 뿐만 아니라, 수의학 분야에서도 영향을 미친다.

[0005] 그러나, 변형되지 않은 야생형 비인간 동물 조직은 면역계에 의해서 예컨대, 인간과 같은 수용자에 의해 거부될 수 있다. 거부반응은 적어도 부분적으로는 조직에 결합하는 항체 및 세포 매개 면역에 의해 유발되어 이식편 손실을 야기하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 돼지 이식편은 적응 면역 세포에 의해 매개된 세포 기전에 의해 거부될 수 있다.

[0006] [참조에 의한 통합]

[0007] 본원의 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 공개문헌, 특허, 또는 특허 출원이 마치 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 명시된 것과 동일한 정도로 본원에서 참조로 포함된다. 본원의 용어와

포함된 참고문헌 중의 용어가 상충하는 경우, 본원의 용어가 통제한다.

발명의 내용

[0008] 제1 측면에서, 본원에서는 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95% 동일한 외인성 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물을 개시한다.

[0009] 제1 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 96% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 97% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 98% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 99% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 100% 동일하다.

[0010] 제2 측면에서, 본원에서는 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G: human leukocyte antigen G) mRNA로서 전사되는 외인성 핵산을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물을 개시한다.

[0011] 제2 측면의 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 하나 이상의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G2이다.

[0012] 제1 또는 제2 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물의 적어도 하나의 세포는 HLA-G 단백질을 발현한다. 일부 실시양태에서, HLA-G 단백질은 HLA-G1이다.

[0013] 제1 또는 제2 측면의 일부 실시양태는 β-2-마이크로글로불린(B2M: β-microglobulin) 단백질을 코딩하는 제2 외인성 핵산을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, B2M 단백질은 인간 B2M 단백질이다.

[0014] 제3 측면에서, 본원에서는 서열 번호 240과 적어도 75% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물을 개시한다.

[0015] 제3 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 80% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 85% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 90% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 95% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 동일하다.

[0016] 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물의 적어도 하나의 세포는 인간 CD47 단백질을 발현한다.

[0017] 제3 측면의 일부 실시양태는 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 제2 외인성 핵산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 하나 이상의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G2이다.

[0018] 제3 측면의 일부 실시양태에서, 제2 외인성 핵산 서열은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다.

[0019] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 구성적으로 활성인 내인성 프로모터에 작동적으로 연결되어 있다.

[0020] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의 ROSA 26 유전자 부위에 삽입되어 있다.

[0021] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의, 외인성 핵산 서열을 갖지 않는 동일한 종의 동물, 또는 상이한 부위에 삽입된 외인성 핵산을 갖는 동일한 종의 동물과 비교하여 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1: transporter associated with antigen processing 1), NOD

유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5: NOD-like receptor family CARD domain containing 5), 또는 이들의 조합의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있다.

[0022] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 유전적으로 변형된 비인간 동물의 게놈 내의, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있다.

[0023] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함한다.

[0024] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK: natural killer) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR: CXC chemokine receptor) 3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함한다. 일부 실시양태는 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5)이다. 일부 실시양태는 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1)이다. 일부 실시양태는 C3의 게놈 파괴를 포함한다. 일부 실시양태는 NK 그룹 2D 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, NK 그룹 2D 리간드는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)이다. 일부 실시양태는 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)이다. 일부 실시양태는 CXCR3 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, CXCR3 리간드는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 게놈 파괴는 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 동물과 비교할 때, 파괴된 유전자의 발현을 감소시킨다.

[0026] 일부 실시양태에서, 게놈 파괴는 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 동물과 비교할 때, 파괴된 유전자로부터의 단백질 발현을 감소시킨다.

[0027] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태는 감염된 세포 단백질 47(ICP47: infected cell protein 47)을 코딩하는 추가의 외인성 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0028] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 로라시아테리아(*Laurasiatheria*) 상목의 구성원이다.

[0029] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유제류이다.

[0030] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 돼지이다.

[0031] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비인간 영장류이다.

[0032] 제1, 제2, 또는 제3 측면의 일부 실시양태에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 태아이다.

[0033] 본원에서는 또한 제1, 제2, 또는 제3 측면의 임의의 실시양태의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 세포를 개시한다. 일부 실시양태에서, 세포는 췌도 세포이다. 일부 실시양태에서, 세포는 줄기 세포이다.

[0034] 본원에서는 또한 제1, 제2, 또는 제3 측면의 임의의 실시양태의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 조직을 개시한다. 일부 실시양태에서, 조직은 고형 장기 이식체이다. 일부 실시양태에서, 조직은 간 전체 또는 일부이다. 일부 실시양태에서, 조직은 신장 전체 또는 일부이다.

[0035] 제4 측면에서, 본원에서는 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는 비인간 세포를 개시한다.

[0036] 제4 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 96%

동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 97% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 98% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 90% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 100% 동일하다.

[0037] 제4 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 세포 표면 상에서 인간 백혈구 항원 G1(HLA-G1)을 발현한다.

[0038] 제5 측면에서, 본원에서는 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 외인성 핵산을 포함하는 비인간 세포를 개시한다.

[0039] 제5 측면의 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 하나 이상의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시킨다.

[0040] 제5 측면의 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G2이다.

[0041] 제4 또는 제5 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 β-2-마이크로글로불린(B2M) 단백질을 코딩하는 제2 외인성 핵산을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, B2M 단백질은 인간 B2M 단백질이다.

[0042] 제6 측면에서, 본원에서는 서열 번호 240과 적어도 75% 동일한 외인성 핵산 서열을 포함하는 비인간 세포를 개시한다.

[0043] 제6 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 80% 동일하다.

[0044] 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 85% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 90% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 적어도 95% 동일하다. 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 서열 번호 240과 100% 동일하다.

[0045] 제6 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비인간 세포는 인간 CD47 단백질을 발현한다.

[0046] 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 변형된 3' 비번역 영역을 갖는 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) mRNA로서 전사되는 제2 외인성 핵산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 하나 이상의 결실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 3' 비번역 영역은 변형되지 않은 HLA-G mRNA와 비교하여 mRNA의 안정성을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 실시양태에서, HLA-G는 HLA-G2이다. 일부 실시양태에서, 제2 외인성 핵산 서열은 서열 번호 359 또는 서열 번호 502와 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다.

[0047] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 구성적으로 활성인 내인성 프로모터에 작동적으로 연결되어 있다.

[0048] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 비인간 세포의 게놈 내의 ROSA 26 유전자 부위에 삽입되어 있다.

[0049] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 비인간 세포의 게놈 내의, 외인성 핵산 서열을 갖지 않는 동일한 종의 세포, 또는 외인성 핵산이 상이한 부위에 삽입되어 있는 것인 동일한 종의 세포와 비교하여 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 또는 이들의 조합의 발현을 감소시키는 데 효과적인 부위에 삽입되어 있다.

[0050] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 외인성 핵산 서열은 비인간 세포의 게놈 내의, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)의 발현을 감소시키는 부위에 삽입되어 있다.

[0051] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사

수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함한다.

[0052] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR)3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 리스트로부터 선택되는 하나 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5)이다. 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1)이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 C3의 게놈 파괴를 포함한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 NK 그룹 2D 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, NK 그룹 2D 리간드는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)이다. 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 CXCR3 리간드의 게놈 파괴를 포함하고, 여기서, CXCR3 리간드는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)이다. 일부 실시양태에서, 게놈 파괴는 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 세포와 비교할 때, 파괴된 유전자의 발현을 감소시킨다.

[0056] 일부 실시양태에서, 게놈 파괴는 게놈이 파괴되지 않은 동일한 종의 세포와 비교할 때, 파괴된 유전자로부터의 단백질 발현을 감소시킨다.

[0057] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태는 감염된 세포 단백질 47(ICP47)을 코딩하는 추가의 외인성 핵산 서열을 추가로 포함한다.

[0058] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 로라시아테리아 상목 세포이다.

[0059] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 유제류 세포이다.

[0060] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 돼지 세포이다.

[0061] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 비인간 영장류 세포이다.

[0062] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 태아 세포이다.

[0063] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 줄기 세포이다.

[0064] 제4, 제5, 또는 제6 측면의 일부 실시양태에서, 비인간 세포는 췌도 세포이다.

[0065] 본원에서는 또한 제4, 제5, 또는 제6 측면의 임의의 실시양태의 비인간 세포를 포함하는 고형 장기 이식체를 개시한다.

[0066] 본원에서는 또한 제4, 제5, 또는 제6 측면의 임의의 실시양태의 비인간 세포를 포함하는 배아를 개시한다.

[0067] 제7 측면에서, 본원에서는 피험체에게 제4, 제5, 또는 제6 측면의 임의의 실시양태의 적어도 하나의 비인간 세포를 제공하는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비인간 세포는 고형 장기 이식체이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비인간 세포는 줄기 세포 이식체이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비인간 세포는 췌도 세포 이식체이다.

[0068] 제7 측면의 일부 실시양태는 피험체에게 관용화 백신을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 피험체에게 적어도 하나의 비인간 세포를 제공하기 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 제공된다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 아폽토시스성 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 피험체에게 제공되는 적어도 하나의 비인간 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 피험체에게 제공되는 적어도 하나의 비인간 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함한다.

[0069] 제7 측면의 일부 실시양태는 피험체에게 항CD40 항체를 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 피험체에게 적어도 하나의 비인간 세포를 제공하기 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 제공된다. 일부 실

시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0070] 제8 측면에서, 본원에서는 a) 제1, 제2, 또는 제3 측면의 임의의 실시양태의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 적어도 하나의 세포; 및 b) 관용화 백신, 항CD40 항체, 또는 이들의 조합을 포함하는 이종이식을 위한 시스템을 개시한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 췌도 세포, 줄기 세포, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 고형 장기 이식체이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 간 전체 또는 일부이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 신장 전체 또는 일부이다.

[0071] 제8 측면의 일부 실시양태는 관용화 백신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 아폽토시스성 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 적어도 하나의 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 적어도 하나의 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함한다.

[0072] 제8 측면의 일부 실시양태는 항CD40 항체를 포함하거나, 또는 그를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0073] 제9 측면에서, 본원에서는 a) 제58항 내지 제108항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 비인간 세포; 및 b) 관용화 백신, 항CD40 항체, 또는 이들의 조합을 포함하는 이종이식을 위한 시스템을 개시한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 췌도 세포, 줄기 세포, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 고형 장기 이식체이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 간 전체 또는 일부이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 세포는 신장 전체 또는 일부이다.

[0074] 제9 측면의 일부 실시양태는 관용화 백신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 아폽토시스성 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 적어도 하나의 세포와 동일한 종으로부터의 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 관용화 백신은 적어도 하나의 세포와 유전적으로 동일한 세포를 포함한다.

[0075] 제9 측면의 일부 실시양태는 항CD40 항체를 포함하거나, 또는 그를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 487 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항CD40 항체는 아미노산 서열 서열 번호 488 내의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0076] 본원에서는 개체에게 적어도 하나의 조작된 세포를 제공하는 단계를 포함하는 방법으로서; 여기서, 상기 조작된 세포는, 조작되지 않은 카운터파트 세포와 접촉된 개체의 면역 반응과 비교하여, T 세포, B 세포, 단핵구, 대식세포, 자연 살해(NK) 세포, 수지상 세포, 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 내인성 세포의 이펙터 기능 감소로; 및 제한하는 것은 아니지만, CD4+ 조절 T 세포, CD8+ 조절 T 세포, CD8+ 천연 억제자 세포, Tr1 세포, 조절 B 세포, B10 세포, 골수 유래 억제자 세포, 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 내인성 세포의 면역 세포 조절 증가에 의해 측정되는 바와 같은, 상기 적어도 하나의 조작된 세포에 대한 상기 개체의 면역 반응을 억제하는 적어도 2개의 게놈 변형을 포함하는 것인 방법을 제공한다. 일부 경우에서, 적어도 하나의 조작된 세포는 고형 장기 이식체일 수 있다. 다른 경우에서, 적어도 하나의 조작된 세포는 줄기 세포 이식체일 수 있다. 일부 경우에서, 적어도 하나의 조작된 세포는 췌도 세포 이식체일 수 있다. 개체는 적어도 하나의 조작된 세포에 대하여 관용화될 수 있다. 일부 경우에서, 관용화는 개체에게 적어도 하나의 조작된 세포를 제공하기 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 이루어질 수 있다.

[0077] 일부 경우에서, 관용화는 백신 투여에 의해 촉진될 수 있다. 일부 경우에서, 관용화는 적어도 하나의 조작된 세포의 투여일 수 있다. 일부 경우에서, 관용화는 백신의 투여 및 적어도 하나의 조작된 세포의 투여일 수 있다. 백신은 아폽토시스성 세포를 포함할 수 있다. 백신은 또한 생존가능한 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 이펙터 기능 감소는 상기 적어도 하나의 조작된 세포에의 노출에 대한 반응으로 증식 감소; 사이토카인 발현 감소, 세포용해 이펙터 분자 발현 감소, 지속 감소, 결실, 아네르기(anergy) 유도, 면역 세포 조절 증가, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0078] 본원에서는 또한 개체에게 적어도 하나의 추가의 치료 단계를 투여하는 것을 개시할 수 있다. 일부 경우에서, 적어도 하나의 추가의 치료 단계는 면역억제 요법일 수 있다. 면역억제 요법은 항CD40 항체, 항CD20 항체, 항IL6 수용체 항체, $C_{51}H_{79}NO_{13}$(라파마이신), 가용성 종양 괴사 인자 수용체(sTNFR: soluble tumor necrosis factor receptor), $C_{66}H_{99}N_{23}O_{17}S_2$(콤프스타틴), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 개체는 주조직적합성 복합체(MHC: major histocompatibility complex)에 감작되지 않을 수 있다. 항CD40 항체

는 길항성 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 아미노산 서열: EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCV (서열 번호 487) 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항CD40 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 아미노산 서열: EKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECL(서열 번호 488) 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항CD40 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 Fab' 항CD40L 단일클론 항체 단편 CDP7657일 수 있다. 항CD-40 항체는 FcR 조작된, Fc 침묵 항CD40L 단일클론 도메인 항체일 수 있다. 일부 경우에서, 개체는 주조직적합성 복합체(MHC)에 감작될 수 있다. MHC는 인간 백혈구 항원(HLA)일 수 있다. 개체는 패널 반응성 항체(PRA: panel reactive antibody) 스크린 분석에 대한 양성 반응으로 측정되는 바와 같이, 주조직적합성 복합체(MHC)에 감작될 수 있다.

[0079] 일부 경우에서, 개체는 0.1 내지 100%의 계산된 패널 반응성 항체(cPRA: calculated panel reactive antibody) 점수를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 이펙터 기능 감소는 T 세포, B 세포, 단핵구, 대식세포, 자연 살해(NK) 세포, 수지상 세포, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 2개의 내인성 세포 유형의 이펙터 기능 감소일 수 있다. 게놈 변형은 유전자 파괴, 결실, 아네르기 유도, 면역 세포 조절 증가, 또는 이들의 조합일 수 있다. 유전자는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에서, 적어도 하나의 조작된 세포는 이종이식편이다.

[0080] 본원에서는 표적화 올리고뉴클레오티드를 코딩하는 적어도 2개의 서열을 포함하는 조작된 폴리핵산으로서; 여기서, 상기 표적화 올리고뉴클레오티드는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM: protospacer adjacent motif) 서열에 인접한 적어도 하나의 비인간 게놈 서열에 상보적인 서열을 포함하는 것인 조작된 폴리핵산을 개시할 수 있다. 일부 경우에서, 표적화 올리고뉴클레오티드는 가이드 RNAs (gRNA: guide RNA)일 수 있다. gRNA는 GGTA1, Gal2-2, NLRC5, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군로부터 선택되는 유전자에 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, gRNA는 GGTA1 및/또는 Gal2에 상보적인 서열을 포함할 수 있다. gRNA는 NLRC5 및 Gal2에 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 표적화 올리고뉴클레오티드는 상기 유전자의 제1 엑손에 결합할 수 있다. 비인간 게놈은 로라시아테리아 상목 동물일 수 있거나, 또는 비인간 영장류로부터의 것일 수 있다. 로라시아테리아 상목 동물은 유제류일 수 있다. 일부 경우에서, 유제류는 돼지일 수 있다. PAM 서열은 5'-NGG-3'(서열 번호 265)일 수 있다.

[0081] 일부 경우에서, 가이드 RNA는 적어도 하나의 변형을 포함할 수 있다. 변형은 5'아데닐레이트, 5' 구아노신-트리포스페이트 캡, 5'N^7-메틸구아노신-트리포스페이트 캡, 5'트리포스페이트 캡, 3'포스페이트, 3'티오포스페이트, 5'포스페이트, 5'티오포스페이트, Cis-Syn 티미딘 이량체, 삼량체, C12 스페이서, C3 스페이서, C6 스페이서, d스페이서(dSpacer), PC 스페이서, r스페이서(rSpacer), 스페이서 18, 스페이서 9,3'-3' 변형, 5'-5' 변형, 비염기성, 아크리딘, 아조벤젠, 비오틴, 비오틴 BB, 비오틴 TEG, 콜레스테릴 TEG, 데스티오비오틴 TEG, DNP TEG, DNP-X, DOTA, dT-비오틴, 이중 비오틴, PC 비오틴, 소랄렌 C2, 소랄렌 C6, TINA, 3'DABCYL, 블랙 홀 켄처 1, 블랙 홀 켄처 2, DABCYL SE, dT-DABCYL, IRDye QC-1, QSY-21, QSY-35, QSY-7, QSY-9, 카복실 링커, 티올 링커, 2'데옥시리보뉴클레오시드 유사체 퓨린, 2'데옥시리보뉴클레오시드 유사체 피리미딘, 리보뉴클레오시드 유사체, 2'-O-메틸 리보뉴클레오시드 유사체, 당 변형된 유사체, 워블(wobble)/범용 염기, 형광 염료 표지, 2'플루오로 RNA, 2'O-메틸 RNA, 메틸포스페이트, 포스포디에스테르 DNA, 포스포디에스테르 RNA, 포스포티오에이트 DNA, 포스포로티오에이트 RNA, UNA, 슈도우리딘-5'-트리포스페이트, 5-메틸사이티딘-5'-트리포스페이트, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0082] 본원에서는 서열 번호 261의 적어도 하나의 게놈 파괴를 포함하는, 이종이식용 이식편일 수 있다.

[0083] 본원에서는 서열 번호 262의 적어도 하나의 게놈 파괴를 포함하는, 이종이식용 이식편일 수 있다.

[0084] 일부 경우에서, 이종이식용 이식편은 적어도 하나의 트랜스진은 추가로 포함할 수 있다. 트랜스진은 내인성인 것일 수 있다. 트랜스진은 조작된 것일 수 있다. 트랜스진은 인간 백혈구 항원(HLA)일 수 있다. HLA는 HLA-G일 수 있다. 트랜스진은 CD47일 수 있다.

[0085] 본원에서는 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR)3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개 이상의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 가지는 유전적으로 변형된 동물로서, 여기서, 상기 유전적으로 변형된 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교할 때, 상기 유전자의 감소된 발현을 보이는 것인, 유전적으로 변형된 동물을 제공한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 로라시아테리아 상목의 구성원일 수 있고, 여기서, 로라시아테리아 상목의 상기 구성원

은 유제류이다. 유제류는 돼지일 수 있다.

[0086] 일부 경우에서, 상기 2개 이상의 유전자의 단백질 발현이 유전적으로 변형된 동물에서는 존재하지 않을 수 있다. 일부 경우에서, 단백질 발현의 감소는 상기 2개 이상의 유전자의 기능을 불활성화시킨다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 3개 이상의 유전자의 감소된 단백질 발현을 보일 수 있다. 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분의 감소된 단백질 발현을 보일 수 있고, 여기서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5)일 수 있다. 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 감소된 단백질 발현을 포함할 수 있고, 여기서, 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1)일 수 있다.

[0087] 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 C3의 감소된 단백질 발현을 포함할 수 있고, 여기서, 단백질 발현의 감소는 2개 이상의 유전자의 기능을 불활성화시킬 수 있다. 일부 경우에서, NK 그룹 2D 리간드의 감소된 단백질 발현은 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)일 수 있다. 일부 경우에서, 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현은 인간에서는 발현되지 않을 수 있고, 인간에서는 발현되지 않을 수 있는 상기 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)일 수 있다.

[0088] 본원에 기술된 일부 유전적으로 변형된 동물에서, 적어도 2개의 게놈 파괴는, C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)일 수 있는 CXCR3 리간드의 단백질 발현을 감소시킬 수 있다.

[0089] 본원에서는 적어도 하나의 단백질 또는 그의 기능성 단편을 코딩하는 하나 이상의 외인성 트랜스진을 추가로 포함하는 적어도 하나의 유전적으로 변형된 동물로서, 여기서, 상기 적어도 하나의 단백질은 MHC I 형성 억제자, 보체 활성화의 조절자, NK 세포에 대한 억제성 리간드, B7 패밀리 구성원, CD47, 세린 프로테아제 억제제, 갈렉틴, 및 이들의 임의의 조합로부터 선택되는 것인, 적어도 하나의 유전적으로 변형된 동물을 제공한다.

[0090] 일부 경우에서, 적어도 하나의 단백질은 적어도 하나의 인간 단백질일 수 있다. MHC I 형성 억제자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 트랜스진은 감염된 세포 단백질 47(ICP47)일 수 있다. 일부 경우에서, 보체 활성화의 조절자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 트랜스진은 분화 클러스터 46(CD46: cluster of differentiation 46), 분화 클러스터 55(CD55: cluster of differentiation 55), 또는 분화 클러스터 59(CD59: cluster of differentiation 59)일 수 있다. 일부 경우에서, NK 세포에 대한 억제성 리간드를 코딩하는 하나 이상의 외인성 트랜스진은 백혈구 항원 E(HLA-E), 인간 백혈구 항원 G(HLA-G), 또는 β-2-마이크로글로불린(B2M)일 수 있다. 다른 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 HLA-G를 코딩하고, 여기서, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7일 수 있다. 일부 경우에서, HLA-G는 HLA-G1일 수 있다.

[0091] 본원에서 제공된 일부 유전적으로 변형된 동물에서, B7 패밀리 구성원을 코딩하는 하나 이상의 외인성 트랜스진으로서, 여기서, B7 패밀리 구성원은 프로그램화된 사멸 리간드일 수 있는 하나 이상의 외인성 트랜스진을 제공한다. 프로그램화된 사멸 리간드는 프로그램화된 사멸 리간드 1(PD-L1: programed death-ligand 1) 또는 프로그램화된 사멸 리간드 2(PD-L2: programed death-ligand 2)일 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 PD-L1 및 PD-L2, 둘 모두를 코딩할 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 세린 프로테아제 억제제를 코딩할 수 있고, 여기서, 세린 프로테아제 억제제는 세린 프로테아제 억제제 9(Spi9)일 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 갈렉틴을 코딩할 수 있고, 여기서, 갈렉틴은 갈렉틴-9일 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 유비퀴터스 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다. 유비퀴터스 프로모터는 Rosa26 프로모터일 수 있다.

[0092] 일부 경우에서, 하나 이상의 외인성 트랜스진은 표적화된 유전자 내의 상기 표적화된 유전자의 프로모터에 인접하게, 또는 프로토스페이서 인접 모티프(PAM) 서열에 인접하게 삽입될 수 있다. 일부 경우에서, 2개 이상의 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/Cas 시스템을 이용하여 감소될 수 있다.

[0093] 본원에서는 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR) 3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 유전자에 있어서의 게놈 파괴를 가지는 유전적으로 변형된 동물로서, 여기서, 상기 유전적으로 변형된 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 상기 유전자의 감소된 발현을 보이고, 상기 유전적으로 변형된 동물은 출생 후 적어도 22일 동안 생존하는 것인, 유전적으로 변형된 동물을 제공한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 출생 후

적어도 23일, 30일, 35일, 50일, 70일, 100일, 150일, 200일, 250일, 300일, 350일 또는 400일 동안 생존할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0094] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 특허청구범위에 상세하게 기술되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 기술하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조함으로써 더욱 잘 이해될 것이다:

도 1은 MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 유전적으로 변형된 세포 및 장기 이식편의 사용을 중심으로 한 면역치료 전략법을 보여주는 것이다. 이식 거부반응을 예방하는 데 요구되는 유지 면역억제에 대한 필요성은, 유전적으로 변형된 세포 및 장기의 이식이 길항성 항CD40의 일시적인 사용과 조합될 때 점진적으로 감소되고, 항CD40 항체의 보호하에 아폽토시스성 공여자 세포를 포함하는 관용화 백신의 투여와 함께 조합될 때 더욱더 점진적으로 감소된다(또는 세포 및 장기 이종이식편의 이식 및 줄기 세포 유래 세포 동종이식편 및 이종이식편의 이식의 적용가능성이 점진적으로 증가된다).

도 2는 유전적으로 변형된 돼지 췌도 세포 및 관용화 백신을 제조하는 한 전략법을 보여주는 것이다. 돼지의 2개의 클론 집단을 생성한다. 적어도 GGTA1이 넉 아웃된 한 집단은 관용화 백신을 생성하는 데 사용될 수 있다. 적어도 GGTA1 및 MHC I 유전자(예컨대, NRLC5)가 넉 아웃된 돼지의 나머지 다른 한 클론 집단은 세포, 조직, 및/또는 장기 공여자를 위해 사용될 수 있다.

도 3은 양성 및 관용화 백신(음성 백신으로도 지칭된다)의 사용을 보여주는 것이다.

도 4는 일시적인 면역억제의 보호하에 관용화 백신접종을 위한 아폽토시스성 공여자 비장세포의 주입으로 피험체에서 이종이식편의 생존을 연장시키는 예시적인 접근법을 보여주는 것이다.

도 5는 이종이식편 수용자의 만성적 및 전신 면역억제의 부재하에 수용자에서 이종이식편의 거부반응을 예방하고, 생존을 연장하는 예시적인 접근법을 보여주는 것이다. 상기 예시적인 접근법은 3개의 성분: i) αGal, MHC 클래스 I, 보체 C3, 및 CXCL10이 결손되고/거나, 그의 발현이 감소되고, HLA-G의 트랜스제닉 발현이 이루어지는 유전적으로 조작된 췌도; ii) αGal, Neu5Gc, 및 Sda/CAD가 결손되고/거나, 그의 발현이 감소되었을 뿐만 아니라, 인간 CD47, 인간 PD-L1, 인간 PD-L2와 함께, 또는 그의 부재하에 HLA-G의 트랜스제닉 발현이 이루어지는 유전적으로 조작된 췌도(예컨대, 유전적으로 조작된 백신); 및 iii) 길항성 항CD40 mAb, 항CD20 mAb, 라파마이신, 및 콤프스타틴(예컨대, 콤프스타틴 유도체 APL-2), 항-IL-6 수용체 mAb, 및 가용성 TNF 수용체를 포함하는 일시적인 면역억제의 투여를 포함하고, 통합한다.

도 6은 돼지에서 시노몰구스 원숭이로의 췌도 이종이식에서 이식 거부반응 예방을 위한 예시적인 프로토콜을 보유주는 것이다. IE: 췌도 등가수(islet equivalent); sTNFR: 가용성 TNF 수용체(예컨대, 에타너셉트); α-IL-6R: 항인터루킨 6 수용체; Tx'd: 이식됨.

도 7a-7e는 GGTA1을 표적화하는 px330-Gal2-1 플라스미드의 클로닝 전략법을 보여주는 것이다. **도 7a**는 GGTA1을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 266-267)를 보여주는 것이다. **도 7b**는 px330 플라스미드(서열 번호 268) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 7c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 7d**는 클로닝 부위(서열 번호 270) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 269 및 271)를 나타낸다. **도 7e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 272-274)를 보여주는 것이다.

도 8a-8e는 CMAH를 표적화하는 px330-CM1F 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략법을 보여주는 것이다. **도 8a**는 CMAH1을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 275 및 276)를 보여주는 것이다. **도 8b**는 px330 플라스미드(서열 번호 277) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 8c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 8d**는 클로닝 부위(서열 번호 270) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 278 및 280)를 나타낸다. **도 8e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 281-283)를 보여주는 것이다.

도 9a-9e는 NLRC5를 표적화하는 px330-NL1_First 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략법을 보여주는 것이다. **도 9a**는 NLRC5를 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 284 및 285)를 보여주는 것이다. **도 9b**는 px330 플라스미드(서열 번호 286) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 9c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 9d**는 클로닝 부위(서열

번호 288) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 287 및 289)를 나타낸다. **도 9e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 290-292)를 보여주는 것이다.

도 10a-10e는 C3을 표적화하는 px330/C3-5 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략법을 보여주는 것이다. **도 10a**는 C3을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 293 및 294)를 보여주는 것이다. **도 10b**는 px330 플라스미드(서열 번호 295) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 10c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 10d**는 클로닝 부위(서열 번호 297) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 296 및 298)를 나타낸다. **도 10e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 299-301)를 보여주는 것이다.

도 11a-11e는 B4GALNT2를 표적화하는 px330/B41_second 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략법을 보여주는 것이다. **도 11a**는 B4GALNT2를 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 302 및 303)를 보여주는 것이다. **도 11b**는 px330 플라스미드(서열 번호 304) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 11c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 11d**는 클로닝 부위(서열 번호 306) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 305 및 307)를 나타낸다. **도 11e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 308-310)를 보여주는 것이다.

도 12는 실시예 2에서 시퀀싱된 Rosa26 유전자좌의 지도를 보여주는 것이다.

도 13a-13e는 Rosa26을 표적화하는 px330/Rosa 엑손 1 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략법을 보여주는 것이다. **도 13a**는 Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략법 및 올리고뉴클레오티드(출현 순서대로 각각 서열 번호 311-312)를 보여주는 것이다. **도 13b**는 px330 플라스미드(서열 번호 313) 상의 삽입 부위를 보여주는 것이다. **도 13c**는 클로닝 및 확인 전략법을 나타낸 흐름도를 보여주는 것이다. **도 13d**는 클로닝 부위(서열 번호 315) 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 314 및 316)를 나타낸다. **도 13e**는 시퀀싱 결과(출현 순서대로 각각 서열 번호 서열 번호 317-319)를 보여주는 것이다.

도 14a는 HLA-G의 게놈 서열의 지도를 보여주는 것이다. **도 14b**는 HLA-G의cDNA 서열의 지도를 보여주는 것이다.

도 15는 pSpCas9(BB)-2A-GFP로 형질감염된 돼지 태아 섬유아세포의 예시적인 현미경 뷰를 보여주는 것이다.

도 16은 염색체 1 상의 위치를 밝히는 특이적인 프로브에 의한 GGTA1 유전자에 대한 형광 동소 하이브리드화(FISH: fluorescence *in situ* hybridization)를 보여주는 것이다.

도 17a-17b는 cas9/sgRNA 매개 GGTA1/NLCR5 파괴된 세포의 표현형 선별의 예를 보여주는 것이다. **도 17a**는 알파-갈락토시다제를 발현하지 않는 유전적으로 변형된 세포를 보여주는 것이다. **도 17b**는 알파-갈락토시다제를 발현하고, 이소렉틴 B4(IB: isolectin B4) 연결된 철 비드로 표지된 비유전적으로 변형된 세포를 보여주는 것이다.

도 18a-18b는 GGTA1(서스 스크로파(*Sus scrofa*) 품종 혼합 염색체 1, Sscrofa102 NCBI 참조 서열: NC_010443.4과 비교하여) 표적 영역이 PCR 증폭된 2개의 별개의 한배(임신 1: **도 18a** 또는 임신 2: **도 18b**)의 태아 세포로부터 단리된 DNA의 시퀀싱을 보여주는 것이고, 생성된 앰플리콘은 1% 아가로스 겔 상에서 분리되었다. 앰플리콘을 또한 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 단독으로 사용하여 생어(Sanger) 시퀀싱에 의해 분석하였다. **도 18a**에, 임신 1의 태아로부터의 태아 1-7(각각 서열 번호 322-328)에 대한 참조 및 표적 유전자 서열(각각 서열 번호 320-321)에 대하여 정렬된 결과가 제시되어 있다. 태아 1, 2, 4, 5, 6, 및 7은 GGTA1에 대한 표적 부위 다음의 말단절단된 6개의 뉴클레오티드였다. 태아 3은 절단 부위 다음의 말단절단된 17개의 뉴클레오티드, 이어서, 2,511개의 (668-3179) 뉴클레오티드 결실, 이어서, 단일 염기 치환이었다. 표적 유전자의 두 카피, 둘 모두로부터의 대립유전자를 함유하는 단일 시퀀싱 실험으로부터의 말단절단, 결실 및 치환은 단지 유전자 변형이 일어났음을 시사할 수 있지만, 각 대립유전자에 대한 정확한 서열을 밝힐 수는 없다. 이러한 분석으로부터, 7마리의 태아 모두 GGTA1에 대한 단일 대립유전자 변형을 가지는 것으로 보인다. **도 18b**에, 임신 2 태아 DNA 샘플로부터의 태아 1-5(각각 서열 번호 331-335)에 대한 참조 및 표적 유전자 서열(각각 서열 번호 329-330)에 대하여 정렬된 결과가 제시되어 있다. 태아 1, 3, 4, 및 5는 GGTA1 유전자 표적 부위로부터의 말단절단된 3개의 뉴클레오티드였다. 태아 2는 생어 시퀀싱에서 DNA 돌연변이의 복잡한 변이성 또는 불량한 샘플 품질을 제안하는 가변성을 보였다. 그러나, 태아 DNA 주형 품질은 상기 기술된 GGTA1 유전자 스크리닝 실험의 생성에 충분하였다.

도 19a-19b는 NLRC5 (공통 서열) 표적 영역이 PCR 증폭된 2개의 별개의 한배(임신 1: **도 19a** 또는 임신 2: **도 19b**)의 태아 세포로부터 단리된 DNA의 시퀀싱을 보여주는 것이고, 생성된 앰플리콘은 1% 아가로스 겔 상에서 분

리되었다. 앰플리콘을 또한 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 단독으로 사용하여 생어 시퀀싱에 의해 분석하였다. **도 19a**에, 임신 1로부터의 태아 1, 3, 5, 6, 및 7 (각각 서열 번호 338-342)에 대한 참조 및 표적 유전자 서열(각각 서열 번호 336-337)에 대하여 정렬된 결과가 제시되어 있다. NLRC5 표적 부위의 서열 분석은 일관된 정렬을 나타낼 수 없었으며, 이는 시퀀싱 반응에서 알려지지 않은 문제 또는 생어 시퀀싱 반응 및 분석을 복잡하게 만드는 NLRC5 대립유전자 사이의 다양한 DNA 변형을 시사하는 것이다. **도 19b**에, 임신 2로부터의 태아 1-5(각각 서열 번호 345-349)에 대한 참조 및 표적 유전자 서열(각각 서열 번호 343-344)에 대하여 정렬된 결과가 제시되어 있다. 태아 1-5에 대한 NLRC5 유전자 앰플리콘은 NLRC5 유전자 절단 부위의 하류에 위치하는 모든 말단절단된 120개의 뉴클레오티드였다.

도 20a-20b는 뒷다리 생검으로부터 단리된 태아 DNA(wt 및 1-7 (**도 20a**: 임신 1) 또는 1-5(**도 20b**: 임신 2)로부터의 데이터를 보여주는 것이다. 표적 유전자를 PCR에 의해 증폭시켰고, PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고, 형광 DNA 염색에 의해 시각화하였다. wt 레인에 존재하는 앰플리콘 밴드는 변형되지 않은 DNA 서열을 나타낸다. 앰플리콘 크기의 증가 또는 감소는 각각 앰플리콘 내에서의 삽입 또는 결실을 시사한다. 하나의 샘플에서 대립유전자 간의 DNA 변형의 편차에 의해 밴드는 더욱 확산된 상태로 보여질 수 있다. 임신 1(**도 20a**)을 통해 7마리의 태아를 얻은 반면, 임신 2(**도 20b**)를 통해서는 각각 45일 및 43일째에 회수된 5마리의 태아를 얻었다. **도 20a**(하단 겔)의 태아 1, 3, 및 4에서 NLRC5 겔에서와 같은 밴드가 존재하지 않는 것은 표적 영역에 대한 변형으로 DNA 증폭 프라이머의 결합이 파괴되었다는 것을 시사하는 것이다. **도 20b**(상단 겔)에서 GGTA1에서 모든 밴드가 존재하는 것은 DNA 품질이 NLRC5를 표적으로 하는 PCR 반응에서 DNA 앰플리콘을 생성하는 데 충분하였음을 시사한다. 임신 1의 태아 1, 2, 4, 및 5(**도 20a**)는 WT보다 더 큰 GGTA1 앰플리콘을 가지는데, 이는 표적 부위 내에서의 삽입을 시사하는 것이다. 임신 1의 태아 3에서(**도 20a**), GGTA 1 앰플리콘은 WT 대조군보다 더 빠르게 이동하였는데, 이는 표적 부위 내에서의 결실을 시사하는 것이다. 임신 1의 태아 6 및 7(**도 20a**) NLRC5 앰플리콘은 WT보다 더 빠르게 이동하였는데, 이는 이는 표적 부위 내에서의 결실을 시사하는 것이다. 태아 1-5(**도 20b**) GGTA1 앰플리콘은 크기에 의해 해석하기 어려웠으며, WT 대조군에 비해 확산되었다. 태아 1-5(**도 20b**) NLRC5 앰플리콘은 야생형 대조군에 비해 크기 및 밀도가 균일하였다.

도 21a-21e는 돼지의 2개의 별개의 한배로부터의 태아의 표현형 분석을 보여주는 것이다(**도 21a, 21b, 21c**: 임신 1 또는 **도 21d-21e**: 임신 2). 태아를 45일째(임신 1) 또는 43일째(임신 2)에 회수하고, DNA 및 배양 세포 단리를 위해 프로세싱하였다. 조직 단편 및 세포를 배양 배지에 2일 동안 플레이팅하여 태아 세포를 부착시키고, 성장시켰다. 야생형 세포(유전적으로 변형되지 않은 태아 세포) 및 임신 1 및 2로부터의 태아 세포를 배양 플레이트로부터 제거하고, 알렉사 플루오르(Alexa fluor) 488에 접합된 IB4 렉틴 또는 FITC에 접합된 항돼지 MHC 클래스 I 항체로 표지하였다. 유세포 분석법 분석은 시험된 세포의 표지 강도를 도시하는 히스토그램으로서 제시되어 있다. WT 세포에 대한 히스토그램은 태아 세포 각 군의 전체 강도의 감소를 강조 표시하기 위해 각 패널 중에 포함되어 있다. 피크 강도 감소로 표시된 임신 1(**도 21a**)에서 알파 Gal 및 MHC 클래스 I 표지는 감소되어 있다. 임신 2(**도 21b**)에서 태아 1 및 3은 WT 태아 세포와 비교하여 알파 gal 표지의 큰 감소 및 MHC 클래스 1 표지의 유의적인 감소를 보인다.

도 22a-22c는 유전자 클론으로부터의 야생형 태아 세포와 비교하여 태아 3(임신 1)으로부터의 세포에서 감소된 MHC 클래스 I 발현의 영향을 보여주는 것이다. 돼지 대조군 섬유아세포 및 NLRC5 넉 아웃 태아 세포에 대한 인간 CD8+ 세포 및 CD4 T 세포의 증식 반응을 측정하였다. **도 22a**. 증식 사정 전에 세포를 CD4 또는 CD8로서 게이팅하였다. **도 22b**. CD8 T 세포 증식은 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포와 비교하여 돼지 태아 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포에 의한 처리 자극 후에 감소되었다. 인간 반응자를 1:1 비율로 돼지 태아 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포로 처리하였을 때, CD8 T 세포 증식이 거의 55% 감소된 것이 관찰되었다. 야생형 태아 세포는 인간 CD8 T 세포에서 17.2% 증식을 유도한 반면, 태아 3(임신 1)으로부터의 MHC 클래스 I 결손 세포는 단지 7.6% 증식을 유도하였다. **도 22c**. 변형되지 않은 태아 세포와 비교하여 1:5 및 1:10 비율에서는 CD8 T 세포 증식 반응에서는 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 연구된 모든 비율에서 NLRC5 넉 아웃 및 대조군인 변형되지 않은 돼지 태아 세포에 대한 반응으로 CD4 T 세포 증식에서 어떤 변화도 관찰되지 않았다.

도 23은 CRISPR/Cas 기술을 이용하여 생성된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 새끼 돼지의 출생을 보여주는 것이다.

도 24a-24c는 실시예 6에서 생성된 새끼 돼지의 유전자형의 DNA 겔 분석을 보여주는 것이다. **도 24a**는 실시예 6의 1차 PCR 실험의 결과를 보여주는 것이다. **도 24b**는 실시예 6의 2차 PCR 실험의 결과를 보여주는 것이다. **도 24c**는 실시예 6의 3차 PCR 실험의 결과를 보여주는 것이다.

도 25a는 새끼 돼지 #1의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 350)을 보여주는

것이다. **도 25b**는 새끼 돼지 #2의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 351)을 보여주는 것이다. **도 25c**는 새끼 돼지 #4의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 352)을 보여주는 것이다. **도 25d**는 새끼 돼지 #5의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 353)을 보여주는 것이다. **도 25e**는 새끼 돼지 #6의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 354)을 보여주는 것이다. **도 25f**는 새끼 돼지 #7의 NLRC5 유전자 중 일부의 시퀀싱 데이터 및 서열 콜(서열 번호 355)을 보여주는 것이다.

도 26a는 실시예 8의 Rosa26의 좌측 아암(서열 번호 356)을 보여주는 것이다. **도 26b**는 실시예 8의 상동성 재조합을 위한 구성체의 DNA 겔 분석을 보여주는 것이다. **도 26c**는 실시예 8에서의 쌍별 판독 분석에 기초한 앰플리콘의 공통 서열(서열 번호 357)을 보여주는 것이다. **도 26d**(서열 번호 358), **26e**(서열 번호 359), 및 **26f**(서열 번호 360)는 실시예 8에서 Rosa26 유전자좌에서의 HLA-G1 삽입을 위한 상동성 유도 재조합 구성체를 보여주는 것이다.

도 27a는 실시예 8에서 생성된 Rosa26 표적화 올리고, 및 시퀀싱 프라이머(출현 순서대로 각각 서열 번호 361 및 363)를 함유하는 올바른 px330 플라스미드(서열 번호 362)의 서열을 보여주는 것이다. **도 27b**는 실시예 8의 Rosa26 표적화 올리고를 함유하는 구성되는 px330 플라스미드의 시퀀싱 결과를 보여주는 것이다.서열 번호 364-366은 각각 출현 순서대로 개시되어 있다. **도 27c**는 실시예 8의 Rosa26 표적화 올리고를 함유하는 구성되는 px330 플라스미드의 제한 분해를 보여주는 것이다.

도 28은 실시예 8에서 사용되는 GalMet 플라스미드 및 올리고(출현 순서대로 각각 서열 번호 367-368)의 지도를 보여주는 것이다.

도 29는 시험관내에서 전사된 gRNA의 시험관내 Cas9 매개 파단 반응을 보여주는 것이다. 레인 1: 비절단된 돼지 Rosa26(2,000 bp). 레인 2: 돼지 Rosa26의 디자인된 gRNA 유도 Cas9 절단; 레인 3: 비절단된 돼지 GGTA1; 레인 4: GGTA1 주형의 디자인된 gRNA 유도 Cas9 절단.

도 30은 실시예 8에서 생성된 유전적으로 변형된 세포의 유세포 분석법에 의한 분류를 보여주는 것이다.

도 31은 실시예 9에서 생성된, GGTA1 유전자좌에의 CD47의 상동성 재조합을 위한 구성체(서열 번호 369)를 보여주는 것이다.

도 32는 실시예 9의 GGTA1 유전자좌의 우측 아암(**도 32a**; 서열 번호 370) 및 좌측 아암(**도 32b**; 서열 번호 371)의 서열을 보여주는 것이다.

도 33a, 33b, 및 33c는 실시예 9에서의 비염색 세포의 분류를 보여주는 것이다.

도 34a, 34b, 및 34c는 실시예 9에서의 px330 염색된 세포의 분류를 보여주는 것이다.

도 35a, 35b, 및 35c는 실시예 9에서의 IB4 염색된 세포의 분류를 보여주는 것이다.

도 36a, 36b, 및 36c는 실시예 9에서의 CD47/IB4 염색된 세포의 분류를 보여주는 것이다.

도 37a, 37b, 및 37c는 실시예 9에서의 분류된, IB4 염색된 세포 CD47/IB4 염색된 세포를 보여주는 것이다.

도 38a, 38b, 및 38c는 실시예 9에서의 분류된, CD47/IB4 염색된 세포를 보여주는 것이다.

도 39는 분석을 위한 단일 세포 및 생 세포 선별을 위하여 사용된 게이팅 전략법을 보여주는 것이다. 전체 CD3+ 세포가 관찰되었고, 여기서, 상기 집단 중 CD4+ 및 CD8+ 세포를 선별하였고, 실험 파라미터에 대하여 카운팅하였다.

도 40a 및 **40b**는 **a**. 2 사분면의 자극을 받지 않은 세포는 PHA로 자극을 받은 동일한 세포와 동일한 배양 조건하에 있을 때 미미한 증식을 보였고, **b**. PHA 자극은 림프구 샘플에서 20.7%(CD3), 24.7%(CD4), 18.4%(CD8), 및 21%(CD20) 증식을 유도하였으며, 이는 본 검정에서 가능한 최대 자극량임을 시사하는 것임을 보여주는 것이다.

도 41은 CD8+ T 세포를 부착성 WT 또는 유전적으로 조작된 돼지 섬유아세포의 배양물에 100:1, 50:1, 10:1, 또는 1:1의 희석률로 첨가함으로써 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. WT 세포는 50:1, 10:1, 및 1:1 비율에서 T 세포를 자극하여 증식시켰다. GM 세포 #3 및 #4는 100:1, 50:1, 및 10:1 비율에서 T 세포 자극에 대해서는 거의 효과를 보이지 않았고, 이는 T 세포 증식 반응이 완전히 폐기되었음을 시사하는 것이다.

도 42는 CD4+ T 세포를 부착성 WT 또는 유전적으로 조작된 돼지 섬유아세포의 배양물에 100:1, 50:1, 10:1, 또

는 1:1의 희석률로 첨가함으로써 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. GM 세포 #3 및 #4는 100:1, 50:1, 및 10:1 비율에서 T 세포 자극에 대해서는 거의 효과를 보이지 않았고, 이는 T 세포 증식 반응이 완전히 폐기되었음을 시사하는 것이다.

도 43은 CD3+ T 세포(전체 CD 4 및 CD8)를 부착성 WT 또는 유전적으로 조작된 돼지 섬유아세포의 배양물에 100:1, 50:1, 10:1, 또는 1:1의 희석률로 첨가함으로써 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. GM 세포 #3 및 #4는 100:1, 50:1, 및 10:1 비율에서 T 세포 자극에 대해서는 거의 효과를 보이지 않았고, 이는 T 세포 증식 반응이 완전히 폐기되었음을 시사하는 것이다.

도 44는 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포와 함께 인큐베이션하였을 때, B 세포 증식이 야생형 세포 대비 대략 50%만큼 감소되었다는 것을 보여주는 것이다.

도 45는, 인간 림프구를 WT 또는 GM 세포와 함께 인큐베이션한 후, 엔도솜에서의 4개의 사이토카인의 세포내 축적을 유발하는 세포내이입을 차단하기 위해 브레펠딘 A을 도입하여 사이토카인을 측정함으로써 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. 세포를 고정시키고, 투과화시킴으로써 사이토카인의 축적을 세포내에서 측정할 수 있다. CD8 T 세포 집단 내에서, 100:1 비율에서는 어떤 IL2 자극도 관찰되지 않았고, CD107a, 퍼포린 및 그랜자임의 경우, 100:1 비율에서 중간 정도의 감소가 관찰되었다. 퍼포린 및 그랜자임 B 이중 양성 세포는 100:1 및 10:1 비율에서 유의적으로 감소되었다.

도 46은 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD8 T 세포 집단 내에서, IL2는 10:1 비율에서 자극되었고, 유전적으로 변형된 돼지 세포를 포함하는 배양물에서는 대략 40%만큼 감소되었다. CD107a 발현은 대략 25%만큼 감소되었다. 퍼포린 발현은 대략 40%만큼 감소되었고, 그랜자임은 상기 비율로 인큐베이션하였을 때, 어떤 영향도 받지 않았다.

도 47은 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD3 세포 내에서, CD107a는 대략 50%만큼 감소되었다. 퍼포린 및 그랜자임 B 또한 유전적으로 변형된 세포와의 인큐베이션 후에 감소되었고, 비교시, 2 사분면에서 물러서는 이중 양성 세포인 것으로 반영되었다.

도 48은 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD4+ T 세포는 GM 세포 존재하에서는 사이토카인 생산을 위해서는 덜 활성화되었다. IL2 발현은 40%만큼 감소되었다. CD107a 는 대략 50%만큼 감소되었다. 퍼포린 및 그랜자임 B는 각각 대략 50% 및 30%만큼 감소되었다.

도 49는 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD3 세포 중, IFNɣ 발현은, 림프구를 GM 돼지 섬유아세포와 함께 10:1 비율로 배양하였을 때, 유의적으로 감소되었다. TNFa 발현은 WT 세포와의 배양시에는 낮았지만, GM 세포와의 배양시에는 감소되었다. 본 실험에서, 그랜자임 B는 또한 WT 세포와 비교하여, GM 세포와 함께 인큐베이션하였을 때, 크게 감소되었다.

도 50은 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD4 세포 중, IFNɣ 발현은, 림프구를 GM 돼지 섬유아세포와 함께 10:1 비율로 배양하였을 때, 유의적으로 감소되었다. TNFa 발현은 WT 세포와의 배양시에는 낮았지만, GM 세포와의 배양시에는 감소되었다. 본 실험에서, 그랜자임 B는 또한 WT 세포와 비교하여, GM 세포와 함께 인큐베이션하였을 때, 크게 감소되었다.

도 51은 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. CD8 세포 중, IFNɣ 발현은, 림프구를 GM 돼지 섬유아세포와 함께 10:1 비율로 배양하였을 때, 유의적으로 감소되었다. TNFa 발현은 WT 세포와의 배양시에는 낮았지만, GM 세포와의 배양시에는 감소되었다. 본 실험에서, 그랜자임 B는 또한 WT 세포와 비교하여, GM 세포와 함께 인큐베이션하였을 때, 크게 감소되었다.

도 52는 T 세포 대 FC 비율=10:1로 WT 또는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포와 함께 인간 림프구로 이루어진, 공배양 검정의 유세포 분석법 결과를 보여주는 것이다. NK 세포(CD56+)는 세포 상에서 MHC 클래스 I 발현이 존재하지 않을 때 활성화되는 것으로 나타났다. IFNɣ(y 축) 및 그랜자임 B(x 축)는 WT 세포와의 공배양시에 발현되었지만, GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포와의 공배양시에는 유의적으로 감소되었다. WT 세포와 비교하여,

GM 세포와 함께 하였을 때, TNFa 발현은 관찰되지 않거나, 또는 TNFa 발현 변화는 관찰되지 않았다.

도 53은 WT 돼지 섬유아세포와 함께 인큐베이션된 인간 PBMC가 정상적인 배경 백분율(%)(11%)로 IL10 발현 CD4 양성 T 세포를 가졌다는 것을 보여주는 것이다. 각각 #3 및 #4로 표지된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포(13.3 및 20.2%)는 IL10 발현에 대하여 미미한 영향을 미쳤다. 돼지에서의 발현을 위해 최적화된 인간 기반 HLAG1 단백질을 발현하는 돼지 섬유아세포는 IL10을 생산하도록 60.7%의 인간 CD4+ T 세포를 유도하였다.

도 54는 가용성 HLA-G(100 ng/ml)는 WT 돼지 췌도와 함께 배양하였을 때, CD8+, CD8- 및 PBMC의 증식을 차단한다는 것을 보여주는 것이다. Q1 및 Q2는 각각 증식 분획(CFSE 저) 및 비증식 분획(CFSE 고)을 보여주는 것이다.

도 55는 유전적으로 변형된 돼지 섬유아세포(HLAG1 발현), WT, 또는 WT + PT85 항체와 함께 배양된 인간 T 세포의 사이토카인 및 이펙터 기능 분자적 분석을 위하여 CD3, CD4, 또는 CD8 집단을 분석하는 데 사용된 유세포 분석법 게이팅 전략법을 보여주는 것이다.

도 56은 야생형 돼지 섬유아세포, PT85 항체를 포함하는 WT 돼지 섬유아세포, 또는 HLAG1 발현 돼지 섬유아세포와 공배양된 CD4 집단의 세포분석법 데이터를 보여주는 것이다. PT85 차단 또는 HLAG1 발현 세포의 경우, 10:1 및 1:1 비율의 MLR 배양물에서 사이토카인 수준(IL-2) 및 이펙터 분자 분비의 상당한 감소가 관찰되었다. PT85 차단 항체를 사용하여, 관찰된 면역 억제 효과 중 어느 정도가 NLRC5 넉 아웃(MHC 클래스 1 널) 또는 GGTA1 넉 아웃에 기인한 것인지를 측정하였다. PT85 항체는 정상적인 WT 알파-Gal 표면 발현 존재하에서의 NLRC5 넉 다운의 효과를 모방하였다. 세포 표면 상에서의 HLAG1 단백질 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 생산 뿐만 아니라, 이펙터 기능에 대하여 억제 방식으로 지대한 영향을 미쳤다.

도 57은 야생형 돼지 섬유아세포, PT85 항체를 포함하는 WT 돼지 섬유아세포, 또는 HLAG1 발현 돼지 섬유아세포와 공배양된 CD8 집단의 세포분석법 데이터를 보여주는 것이다. PT85 차단 또는 HLAG1 발현 세포의 경우, 10:1 및 1:1 비율의 MLR 배양물에서 사이토카인 수준(IL-2) 및 이펙터 분자 분비의 상당한 감소가 관찰되었다. PT85 차단 항체를 사용하여, 관찰된 면역 억제 효과 중 어느 정도가 NLRC5 넉 아웃(MHC 클래스 1 널) 또는 GGTA1 넉 아웃에 기인한 것인지를 측정하였다. PT85 항체는 CD8 집단 내에서 정상적인 WT 알파-Gal 표면 발현 존재하에서의 NLRC5 넉 다운의 효과를 모방하였다. 세포 표면 상에서의 HLAG1 단백질 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 생산 뿐만 아니라, 이펙터 기능에 대하여 억제 방식으로 지대한 영향을 미쳤다. 세포 표면 상에서의 HLAG1 단백질 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 생산 뿐만 아니라, 이펙터 기능에 대하여 억제 방식으로 지대한 영향을 미쳤다.

도 58은 야생형 돼지 섬유아세포, PT85 항체를 포함하는 WT 돼지 섬유아세포, 또는 HLAG1 발현 돼지 섬유아세포와 공배양된 CD4 집단의 세포분석법 데이터를 보여주는 것이다. PT85 차단 또는 HLAG1 발현 세포의 경우, 10:1 및 1:1 비율의 MLR 배양물에서 사이토카인 수준(TNF-a, IFN-g) 및 이펙터 분자 분비의 상당한 감소가 관찰되었다. PT85 차단 항체를 사용하여, 관찰된 면역 억제 효과 중 어느 정도가 NLRC5 넉 아웃(MHC 클래스 1 널) 또는 GGTA1 넉 아웃에 기인한 것인지를 측정하였다. PT85 항체는 정상적인 WT 알파-Gal 표면 발현 존재하에서의 NLRC5 넉 다운의 효과를 모방하였다. 세포 표면 상에서의 HLAG1 단백질 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 생산 뿐만 아니라, 이펙터 기능에 대하여 억제 방식으로 지대한 영향을 미쳤다.

도 59는 야생형 돼지 섬유아세포, PT85 항체를 포함하는 WT 돼지 섬유아세포, 또는 HLAG1 발현 돼지 섬유아세포와 공배양된 CD8 집단의 세포분석법 데이터를 보여주는 것이다. PT85 차단 또는 HLAG1 발현 세포의 경우, 10:1 및 1:1 비율의 MLR 배양물에서 사이토카인 수준(TNF-a, IFN-g) 및 이펙터 분자 분비의 상당한 감소가 관찰되었다. PT85 차단 항체를 사용하여, 관찰된 면역 억제 효과 중 어느 정도가 NLRC5 넉 아웃(MHC 클래스 1 널) 또는 GGTA1 넉 아웃에 기인한 것인지를 측정하였다. PT85 항체는 정상적인 WT 알파-Gal 표면 발현 존재하에서의 NLRC5 넉 다운의 효과를 모방하였다. 세포 표면 상에서의 HLAG1 단백질 발현은 CD4+ 및 CD8+ T 세포 사이토카인 생산 뿐만 아니라, 이펙터 기능에 대하여 억제 방식으로 지대한 영향을 미쳤다.

도 60은 세포 증식/CFSE 저 집단 분석을 위한 유동 게이팅 개략도를 보여주는 것이다.

도 61a 및 **b**는 **a**. 자극을 받지 않은 세포 또는 **b**. PHA 자극을 받은 세포(양성 대조군 또는 최대 희석) 중 CD3, CD4, 또는 CD8 집단의 세포 증식(CFSE 희석) 실험에 관한 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 62는 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD3) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아

세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 63은 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD4) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 64는 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD8) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 65는 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. PT-85와 함께 차단 SLA-I 또는 HLA-G 발현 경우에서, B 세포 증식의 상당한 감소는 없었다.

도 66은 IFNɣ는 주로 선천 면역 반응의 일부로서 자연 살해(NK) 및 자연 살해 T(NKT: natural killer T) 세포에 의해 생산된다는 것을 보여주는 것이다. DKO #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. IFNɣ는 또한 항원 특이적 면역 발생 이후 CD4 Th1 및 CD8 세포독성 T 림프구(CTL: cytotoxic T lymphocyte) 이펙터 T 세포에 의해서도 생산된다.

도 67은 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 및 대조군 사이에서의 GMC-SF 생산을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO: Double knock out) 세포는 GM-CSF 생산을 자극시킬 수 있는 능력이 없었다. HLAG1은 유의적으로 감소된 발현을 보였다. DKO #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다.

도 68은 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 IL-17 A 발현을 보여주는 것이다. DKO 및 HLAG1 트랜스제닉 세포, 둘 모두 인간 PBMC로부터의 염증유발 반응을 유도할 수 있는 능력이 없었다.

도 69는 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 프렉탈카인(Fractalkine) 발현을 보여주는 것이다. 비록 로그 스케일로 표시되기는 하였지만, HLAG1 발현은 여전히 T 세포 활성화 및 프렉탈카인 생산의 유의적인 억제자인 것으로 그대로 유지된다.

도 70은 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 TNF 알파 발현을 보여주는 것이다.

도 71은 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 IL-6 생산을 보여주는 것이다.

도 72는 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 IL-4 생산을 보여주는 것이다.

도 73은 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 MIP 1 알파 생산을 보여주는 것이다.

도 74는 인간 면역 세포와 함께 배양된 유전적으로 변형된 세포 사이에서의 MIP 1 베타 생산을 보여주는 것이다.

도 75는 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD3) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 76은 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD4) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 77은 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. 10:1 및 1:1 비율로 인간 반응자를 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, T 세포(CD8) 증식의 상당한 감소가 관찰되었다. 100:1 및 50:1 비율에서의 T 세포 증식 반응은 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교할 때, 별 큰 차이는 관찰되지 않았다.

도 78은 10:1 비율의 인간 PBMC 및 FC에서 대조군인 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교할 때, 각각 T 세포 증식은 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 감소되었다는 것을 보여주는 것이다. PT-85와 함께 차단 SLA-I 또는 HLA-G 발현 경우에서, B 세포 증식의 상당한 감소는 없었다.

도 79는 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 IFN 감마 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 79a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 79b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 80은 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 GM-CSF 감마 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 80a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 80b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 81은 인간 공여자 #1 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 IL-2 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다.

도 82는 2명의 공여자로부터의 인간 혼합 림프구(**도 82a** 및 **b**) 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 IL-17 알파 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. DKO 및 HLAG1 트랜스제닉 세포, 둘 모두 인간 PBMC로부터의 염증유발 반응을 유도할 수 있는 능력이 없었다.

도 83은 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 프렉탈카인 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 83a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 83b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다. 비록 로그 스케일로 표시되기는 하였지만, HLAG1 발현은 여전히 T 세포 활성화 및 프렉탈카인 생산의 유의적인 억제자인 것으로 그대로 유지된다.

도 84는 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 TNF 알파 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 84a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 84b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 85는 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 IL-6 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 85a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 85b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 86은 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 IL-4 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 86a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 86b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 87은 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 MIP-1 알파 발현을 보여주는 것이다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 87a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 87b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 88은 인간 혼합 림프구 및 돼지 유전적으로 변형된 세포의 공배양 이후의 MIP-1 베타 발현을 보여주는 것이

다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 유전적으로 및 표현형적으로 별개로 제조된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. (인간 공여자 #1(**도 88a**)이 아닌) 인간 공여자 #2(**도 88b**)를 이용한 별개의 실험에서 HLA-G1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

도 89는 PX333 벡터 내의 CRISPR/Cas 구성체를 보여주는 것이다.

도 90은 구성체: GGTA1-10/B4GALNT2(조건 2), NLRC5-6/B4GALNT2(조건 3), GGTA1-10/B4GALNT2 및 NLRC5-6/B4GALNT2(조건 4), 조건 1(WT): 세포만 단독인 것을 사용한 1차 돼지 섬유아세포의 형질감염 개략도를 보여주는 것이다.

도 91은 자성 비드 분류(Magnetic Bead Sorting)를 이용한 유전자 변형된 선별을 보여주는 것이다.

도 92는 SLA I+/IB4 +(우측 상단); SLA I+/IB4 -(우측 하단); SLA I-/IB4 +(좌측 상단); 및 SLA I-/IB4(좌측 하단)의 세포 분류를 이용한 유전자 변형된 선별을 보여주는 것이다.

도 93은 조건 2: GGTA1-10/B4GALNT2의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 94는 조건 3: NLRC5-6/B4GALNT2의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 95는 조건 4: GGTA1-10/B4GALNT2 + NLRC5-6/B4GALNT2의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 96은 조건 2: GGTA1-10/B4GALNT2 분류 후의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다. 각 집단을 분류하여 우측 집단은 분류 후 획득된 것이었고, 다른 게이트로부터의 교차 샘플은 없다는 것을 확인하였다.

도 97은 조건 3: NLRC5-6/B4GALNT2의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다. 각 집단을 분류하여 우측 집단은 분류 후 획득된 것이었고, 다른 게이트로부터의 교차 샘플은 없다는 것을 확인하였다.

도 98은 조건 4: GGTA1-10/B4GALNT2 + NLRC5-6/B4GALNT2의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다. 각 집단을 분류하여 우측 집단은 분류 후 획득된 것이었고, 다른 게이트로부터의 교차 샘플은 없다는 것을 확인하였다.

도 99a 및 **99b**는 **a**. WT 또는 PFF1과 함께 배양된 WT 비염색, 모든 세포 비염색, WT 음성, 및 조건 #2 Gal 음성 분획, **b**. WT 또는 PFF1과 함께 배양된 조건 #4 Gal 음성 분획, WT 양성, 조건s #2 Gal 양성 분획, 조건 #3 Gal 양성 분획 또는 조건 #4 Gal 양성 분획의 측면 산점도 대 전방 산점도 사이에서의 IB4 렉틴의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 100은 조건 1(WT), 2, 3, 및 4(각각 좌측에서 우측으로) 유전적으로 변형된 세포의 유세포 분석 정량화를 보여주는 것이다.

도 101a 및 **101b**는 **a**. WT 또는 PFF1과 함께 배양된 WT 비염색, 모든 세포 비염색, WT 음성, 및 조건 #2 Gal 음성 분획, **b**. WT 또는 PFF1과 함께 배양된 조건 #4 Gal 음성 분획, WT 양성, 조건s #2 Gal 양성 분획. 조건 #3Gal 양성 분획 또는 조건 #4 Gal 양성 분획의 측면 산점도 대 전방 산점도 사이에서의 SLAI의 유세포 분석법 분석을 보여주는 것이다.

도 102는 **a**. 조건 3 세포 및 **b**. 조건 4 세포 사이에서의 SLA1의 유세포 분석 정량화(FITC)를 보여주는 것이다.

도 103a 및 **103b**는 **a**. WT 돼지 세포 및 유전적으로 변형된 조건 2, 3, 및 4 세포의 영상화 결과, **b**. 제작된 영상화 슬라이드의 공초점 현미경법을 보여주는 것이다.

도 104는 조건 및 조건 4 세포주의 NLRC5 시퀀싱의 시퀀싱 결과를 보여주는 것이다. 서열 번호 372-376는 각각 출현 순서대로 개시되어 있다.

도 105는 GG1, Gal2-1, Gal 2-2, Gal 2-3, Gal 2-4, Gal 2-5, GGTA1-10, GGTA1-11, GGTA1-16, NL1, NLRC5-6, NLRC5-7, NLRC5-8에 대한 PCR 올리고 및 표적 서열(칼럼 2)의 표를 보여주는 것이다. 서열 번호 377-404는 각각 칼럼 2에 출현 순서대로 개시되어 있다. 서열 번호 405-413은 각각 칼럼 4에 출현 순서대로 개시되어 있다. 서열 번호 414-422는 각각 칼럼 6에 출현 순서대로 개시되어 있다.

도 106은 CM1F, CM2RS, CM3RS, CM4RS에 대한 PCR 올리고 및 표적 서열(칼럼 2)의 표를 보여주는 것이다. 서열 번호 423-430은 각각 칼럼 2에 출현 순서대로 개시되어 있다. 서열 번호 431-434는 각각 칼럼 4에 출현 순서대로 개시되어 있다. 서열 번호 435-437은 각각 칼럼 6에 출현 순서대로 개시되어 있다.

도 107a 및 **107b**는 **a**. B41, C3-9_1, C3-9_2, C3-5_1, C3-5_2, C3-15RS_1, C3-15RS_2에 대한 표적 서열의 표(서열 번호 438-447은 각각 칼럼 2에 출현 순서대로 개시되어 있다), **b**. Gal 1에 대한 결실 스크리닝 프라이머 서

열 및 그의 각 표적 서열의 표(서열 번호 448-453은 각각 칼럼 2에 출현 순서대로 개시되어 있다)를 보여주는 것이다.

도 108은 Gal2-2(B4GALNT2) 벡터 및 클로닝 전략법의 개요를 보여주는 것이다. 벡터의 일부에 대한 뉴클레오티드 서열(서열 번호 454) 뿐만 아니라, 2개의 올리고: Gal2-2_정방향(서열 번호 455) 및 Gal2-2_역방향(서열 번호 456)에 대한 에 대한 뉴클레오티드 서열도 개시되어 있다.

도 109는 도 113의 벡터 및 클로닝 전략법(상단 패널)에 기초한 올바른 삽입시 예상되는 Gal2-2(B4GALNT2) 클론 서열을 보여주는 것이다. 서열 번호 457-459는 각각 출현 순서대로 개시되어 있다. 구성되는 플라스미드(서열 번호 462)의 시퀀싱 결과는 하단 패널의 예상 서열(서열 번호 460-461) 대비로 정렬되어 있다.

도 110a 및 **110b**. **a**는 GGTA1 유전자 내의 Gal2-1(B4GALNT2) 표적 부위(서열 번호 464) 및 2개의 올리고(Gal2-1_스크린_정방향_1, 서열 번호 463; 및 Gal2-1_스크린_역방향_1, 서열 번호 465)를 보여주는 것이다. **b**는 Gal2-1_스크린_1 프라이머 세트, 겔 상에서 관찰된 Gal2-1_스크린 프라이머 세트 PCR 생성물, 및 303 bp의 예상 앰플리콘 크기를 보여주는 것이다. 예상 앰플리콘 크기 생성물에서 관찰된 강한 단일 밴드의 서열을 확인하였고, 이는 스크리닝을 위해 요구되는 Gal2-1 표적 절단 부위를 포함하는 것으로 나타났다.

도 111a 및 **111b**. **a**는 CMAH 유전자 내의 CM1F 표적 부위(서열 번호 467) 및 2개의 올리고(CM1F-1_스크린_정방향_1, 서열 번호 466; 및 CM1F-1_스크린_역방향_1, 서열 번호 468)를 보여주는 것이다. **b**는 CM1F_스크린_1 프라이머 세트, 309 bp의 예상 앰플리콘 크기, CM1F_스크린 프라이머 세트 PCR 생성물을 보여주는 것이다. 예상 앰플리콘 크기에서 강한 밴드가 관찰되었고; ~600 bp에서 희미한 밴드 또한 관찰되었다. 대략 300 bp에서 생성물의 서열을 확인하였고, 이는 스크리닝을 위해 요구되는 표적 절단 부위를 포함하는 것으로 나타났다.

도 112a 및 **112b**. **a**는 NLRC5 유전자 내의 NL1_First 표적 부위(서열 번호 470) 및 2개의 올리고(NLR amp2 정방향, 서열 번호 469; 및 NLR amp2 역방향, 서열 번호 471)를 보여주는 것이다. **b**는 NLR amp 2 프라이머 세트 예상 앰플리콘 크기: 217 bp, 겔 상에서 관찰된 NLR amp 2 프라이머 세트 PCR 생성물, 예상 앰플리콘 크기에서 관찰된 강한 단일 밴드를 보여주는 것이다. 생성물의 서열을 확인하였고, 이는 스크리닝을 위해 요구되는 NL1_First 표적 절단 부위를 포함하는 것으로 나타났다.

도 113a 내지 **113i**는 Gal2-2 및 NLRC5 유전자의 엑손 1 게놈 변형을 나타낸 것이다. **a**는 Gal에 대한 스크리닝 프라이머의 위치를 보여주는 것이다. **b**는 Gal2-2 스크린 1 프라이머를 이용한 Gal2-2 PCR 스크린. **c**는 Gal 2-2에 대한 서열 결과. 서열 번호 472-478은 각각 출현 순서대로 개시되어 있다. **d**. GGTA1-10,11 스크린 프라이머를 이용한 GGTA1-10 PCR 스크린. **e**. NLRC5-6 스크린 프라이머 위치. **f**. NLRC5-6 세트 A(NLRC5-678 스크린 프라이머) **g**. 세트 A로부터의 NLRC5-6 서열 결과. 서열 번호 479-486은 각각 출현 순서대로 개시되어 있다. **h**. NLRC5-6 세트 B(NLRC5-678 정방향 및 NLR1st 스크린 2 역방향 스크린 프라이머). **i**. NLRC5-6 세트 C(NLRC5-678 정방향 및 NLR1st 스크린 2 역방향 스크린 프라이머).

도 114a-c는 CRISPR/Cas 기술을 이용하여 생성된 GGTA1/NLRC5 넉 아웃/HLA-G1 넉 인 새끼 돼지의 출생을 보여주는 것이다.

도 115는 HLA-G1의 ROS유전자 부위 내로의 삽입을 확인하는 시퀀싱 결과를 보여주는 것이다. 서열 번호 499가 개시되어 있다.

도 116은 실시예 8에서 Rosa26 유전자좌에서의 HLA-G1 삽입을 위한 상동성 유도 재조합 구성체의 올바른 구성을 확인하는 서열 결과를 보여주는 것이다. 서열 번호 500이 개시되어 있다.

도 117은 HLA-G1, 또는 또 다른 서열의 Rosa26 유전자좌 내로의 삽입을 위한 상동성 표적화 벡터의 구성에서 사용될 수 있는, Rosa26 유전자좌에 상응하는 좌측 아암의 서열을 보여주는 것이다. 서열 번호 501이 개시되어 있다.

도 118은 HLA-G1의, 유전자좌, 예컨대, Rosa26 유전자좌 내로의 삽입을 위한 상동성 표적화 벡터의 구성에서 사용될 수 있는, 변형된 HLA-G의 서열을 보여주는 것이다. 서열 번호 502가 개시되어 있다.

도 119는 HLA-G1, 또는 또 다른 서열의 Rosa26 유전자좌 내로의 삽입을 위한 상동성 표적화 벡터의 구성에서 사용될 수 있는, Rosa26 유전자좌에 상응하는 우측 아암의 서열을 보여주는 것이다. 서열 번호 503이 개시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] 하기 설명 및 실시예는 본 발명의 실시양태를 상세히 예시한다. 본 발명은 본원에 기술된 특정 실시양태에 제한되는 것이 아니라, 이는 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본 발명의 범주 내에 포함되는 본 발명의 많은 변화 및 변형이 있다는 것을 인식할 것이다.

[0096] 이식 거부반응은 본원에 기술된 것을 비롯한, 면역 반응을 완화시키는 방법에 의해 예방할 수 있다. 예를 들어, 최소한의 면역억제 약물 사용으로 또는 사용없이 이식 거부반응을 예방하거나, 이식 거부반응 시간을 연장시키기 위한 본원에 기술된 한 방법에서, 동물, 예컨대, 공여자 비인간 동물은, 예컨대, 유전적으로 변경될 수 있다. 이어서, 상기 변경된 동물, 예컨대, 공여자 비인간 동물의 세포, 장기, 및/또는 조직은 채취되고, 동종이식편 또는 이종이식편에 사용될 수 있다. 대안적으로, 세포는 동물, 예컨대, 인간 또는 비인간 동물(비제한적으로 1차 세포 포함)로부터 추출될 수 있거나, 또는 세포는 전에 추출된 동물 세포, 예컨대, 세포주일 수 있다. 이들 세포는 유전적으로 변경된 세포를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0097] 이식 거부반응(예컨대, T 세포 매개된 이식 거부반응)은 만성 면역억제에 의해 예방될 수 있다. 그러나, 면역억제는 비용이 많이 들고, 심각한 부작용의 위험과 연관되어 있다. 만성 면역억제의 필요성을 회피하기 위해,

[0098] i) MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 유전적으로 변형된 이식편을 이용하여, 직접적인 특이성을 가지는 $CD8^+$ T 세포의 활성화를 방해하고,이들 $CD8^+$ T 세포의 세포용해 이펙터 기능을 방해하고/거나,

[0099] ii) 길항성 항CD40 mAb(및 고갈 항CD20 mAb 및 mTOR 억제제)를 포함하는 유도 면역요법을 사용하여 항공여자 T 세포의 B 세포(및 다른 APC) 매개된 프라이밍 및 기억 생성을 방해하고/거나,

[0100] iii) 아폽토시스성 공여자 세포 백신의 주변이식 주입을 통해 간접적인 특이성을 가지는 항공여자 T 세포를 결실시키는, 다방면의 T 세포 표적화된 거부반응 예방책이 개발되었다(**도 1**).

[0101] 본원에서는 유전적으로 변형된 비인간 동물(예컨대, 비인간 영장류 또는 로라시아테리아 상목, 예컨대, 유제류의 구성원인 유전적으로 변형된 동물) 및 그로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포, 관용화 백신, 및 비인간 동물로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포의 이식에 의해 그를 필요로 하는 수용자에서 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 기술한다. 비인간 동물(예컨대, 비인간 영장류 또는 로라시아테리아 상목, 예컨대, 유제류의 구성원인 유전적으로 변형된 동물)로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포는 동일한 종(동종이식) 또는 상이한 종(이종이식)으로부터 그를 필요로 하는 수용자 내로 이식될 수 있다. 수용자는 관용화 백신 및/또는 하나 이상의 면역조절제(예컨대, 항체)로 관용화될 수 있다. 이종이식을 포함하는 실시양태에서, 수용자는 인간일 수 있다. 치료될 수 있는 적합한 질환은 수용자의 장기, 조직, 또는 세포가 결함이 있거나, 손상된(예컨대, 심장, 폐, 간, 정맥, 피부, 또는 췌장 췌도 세포) 임의 질환일 수 있으며, 수용자는 비인간 동물로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포의 이식에 의해 치료될 수 있다.

[0102] 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) HLA-G는 강력한 면역억제성 및 관용성 분자일 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본원에서는 HLA-G 단백질을 코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 세포를 개시한다. 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 세포는 또한 하나 이상의 추가의 유전자 변형, 예컨대, 본원에 개시된 유전자 변형(예컨대, 넉 인, 넉 아웃, 유전자 파괴 등) 중 임의의 것도 포함할 수 있다.

[0103] 정의

[0104] 본원에서 사용되는 바, 참조 수치 및 그의 문법적 등가물과 관련된 "약"이라는 용어는 상기 수치 자체 및 상기 수치로부터 ±10%의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, "약 10"이라는 양은 10 및 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 예를 들어, 참조 수치와 관련된 "약"이라는 용어는 또한 상기 수치로부터 ±10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%의 값의 범위를 포함할 수 있다.

[0105] 본원에서 사용되는 바, "비인간 동물"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 비인간 포유동물을 포함한 인간 이외의 모든 동물 종을 포함하며, 이는 천연 동물 또는 유전적으로 변형된 비인간 동물일 수 있다. 비인간 포유동물은 유제류, 예컨대, 짝수 발굽(even-toed) 유제류(예컨대, 돼지, 페커리, 하마, 낙타, 라마, 아기사슴(chevrotain, mouse deer), 사슴, 기린, 가지뿔영양(pronghorn), 영양, 염소-영양(양, 염소 등 포함), 또는 소) 또는 홀수 발굽(odd-toed) 유제류(예컨대, 말, 테이퍼(tapir), 및 코뿔소), 비인간 영장류(예컨대, 원숭이, 또는 침팬지), 개과(Canidae)(예컨대, 개) 또는 고양이를 포함한다. 비인간 동물은 로라시아테리아 상목의 구성원일 수 있다. 로라시아테리아 상목은 문헌 [Waddell *et al.*, *Towards Resolving the Interordinal Relationships of Placental Mammals*. Systematic Biology 48 (1): 1-5 (1999)]에 기술된 바와 같은 포유동물군을 포함할 수 있다. 로라시아테리아 상목의 구성원은 식충목(Eulipotyphla)(고슴도치, 뾰족뒤쥐(shrew), 및

두더지), 말목(Perissodactyla)(코뿔소, 말, 및 테이퍼(tapir)), 육식목(Carnivora)(육식동물), 경우제목(Cetartiodactyla)(우제류 및 고래목), 익수목(Chiroptera)(박쥐), 및 유린목(Pholidota)(천산갑(pangolin))을 포함할 수 있다. 로라시아테리아 상목의 구성원은 본원에 기술된 유제류, 예컨대, 홀수 발굽 유제류 또는 짝수 발굽 유제류일 수 있다. 유제류는 돼지일 수 있다. 구성원은 육식동물의 구성원, 예컨대 고양이, 또는 개일 수 있다. 일부 경우에서, 로라시아테리아 상목의 구성원은 돼지일 수 있다.

[0106] 본원에서 사용되는 바, "돼지"라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 짝수 발굽 유제류의 수이대(*Suidae*) 과 내의 서스(*Sus*) 속의 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 돼지는 야생 돼지, 가축용 돼지, 미니 돼지, 서스 스크로파 돼지, 서스 스크로파 도메스티쿠스(*Sus scrofa domesticus*) 돼지, 또는 근친교배 돼지일 수 있다.

[0107] 본원에서 사용되는 바, "트랜스진"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 유기체 내로 전달될 수 있는 유전자 또는 유전 물질을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 유기체 내로 도입되는 유전자를 함유하는 DNA의 스트레치 또는 세그먼트일 수 있다. 유전자 또는 유전 물질은 상이한 종으로부터의 것일 수 있다. 유전자 또는 유전 물질은 합성 유전자 또는 유전 물질일 수 있다. 트랜스진이 유기체 내로 전달되었을 때, 상기 유전자는 이어서 트랜스제닉 유기체로서 지칭될 수 있다. 트랜스진은 트랜스제닉 유기체에서 RNA 또는 폴리펩티드(예컨대, 단백질)를 생산할 수 있는 능력을 보유할 수 있다. 트랜스진은 단백질 또는 그의 단편(예컨대, 기능적 단편)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 트랜스진의 폴리뉴클레오티드는 외인성 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 단백질의 단편(예컨대, 기능적 단편)은 단백질의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 포함할 수 있다. 단백질의 단편은 단백질의 기능적 단편일 수 있다. 단백질의 기능적 단편은 단백질의 기능의 일부 또는 그 모두를 보유할 수 있다.

[0108] "외인성 핵산 서열"이라는 용어는 세포 또는 동물 밖에서 기원된, 세포 또는 동물 내로 전달될 수 있는 유전자 또는 유전 물질을 지칭할 수 있다. 외인성 핵산 서열은 합성 방식으로 제조될 수 있다. 외인성 핵산 서열은 상이한 종으로부터, 또는 동일한 종의 상이한 구성원으로부터의 것일 수 있다. 외인성 핵산 서열은 내인성 핵산 서열의 또 다른 카피일 수 있다.

[0109] 본원에서 사용되는 바, "유전자 변형"이라는 용어, 및 그의 문법적 등가물은 핵산, 예컨대, 유기체의 게놈 내의 핵산의 하나 이상의 변경을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전자 변형은 유전자의 변경, 부가, 및/또는 결실을 지칭할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 부가, 결실 및/또는 변경된 유전자를 가지는 세포를 지칭할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래된 것일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 유전적으로 변형된 세포는 상기 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 세포일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 유전적으로 변형된 세포는 상기 유전적으로 변형된 비인간 동물 기원의 세포일 수 있다.

[0110] "유전자 넉 아웃" 또는 "넉 아웃"이라는 용어는 "넉 아웃된" 유전자의 발현을 감소시키는 임의의 유전자 변형을 지칭할 수 있다. 발현 감소는 발현하지 않는 것을 포함할 수 있다. 유전자 변형은 게놈 파괴를 포함할 수 있다.

[0111] 본원에서 사용되는 바, "췌도" 또는 "췌도 세포"라는 용어 및 및 그의 문법적 등가물은 유기체의 췌장에 존재하는 내분비(예컨대, 호르몬 생산) 세포를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포, 및/또는 췌장 ε 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 상이한 유형의 세포를 포함할 수 있다. 췌도 세포는 또한 세포 군, 세포 클러스터 등을 지칭할 수 있다.

[0112] 본원에서 사용되는 바, "병태" 상태 및 그의 문법적 등가물은 질환, 이벤트, 또는 건강 상태의 변화를 지칭할 수 있다.

[0113] 본원에서 사용되는 바, "당뇨병"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 연장된 기간 동안의 높은 혈당 수준을 특징으로 하는 질환을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 바, "당뇨병"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 수술 당뇨병, 임신 당뇨병, 및 미토콘드리아 당뇨병을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 모든 또는 임의 유형의 당뇨병을 지칭할 수 있다. 일부 경우에서, 당뇨병은 유전적 당뇨병의 한 형태일 수 있다.

[0114] 본원에서 사용되는 바, "표현형"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 예컨대, 그의 형태, 발생, 생화학적 또는 생리학적 특성, 생물계절학, 행동, 및 행동 생성물과 같이 유기체의 관찰가능한 특징 또는 형질의 복합을 지칭할 수 있다. 문맥에 따라, "표현형"이라는 용어는 때로는 집단의 관찰 가능한 특징 또는 형질의 복합을 지칭할 수 있다.

[0115] 본원에서 사용되는 바, "파괴하는"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은, 예컨대, 결실, 삽입, 돌연변이, 재배

열, 또는 이들의 임의의 조합에 의해, 유전자를 변경시키는 프로세스를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전자는 넉 아웃에 의해 파괴될 수 있다. 유전자를 파괴하는 것은 유전자의 발현(예컨대, mRNA 및/또는 단백질 발현)을 부분적으로 감소시키거나, 완전히 억제하는 것일 수 있다. 파괴는 또한 예컨대, shRNA, siRNA, 마이크로RNA, 우성 음성, 또는 유전자 또는 단백질의 기능성 또는 발현을 억제하는 임의의 다른 수단과 같은, 억제 기술을 포함할 수 있다.

[0116] 본원에서 사용되는 바, "유전자 편집" 및 그의 문법적 등가물은 하나 이상의 뉴클레오티드가 삽입되거나, 대체되거나, 또는 게놈으로부터 제거되는 유전적 조작을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전자 편집은 뉴클레아제(예컨대, 자연적으로 존재하는 뉴클레아제 또는 인공적으로 조작된 뉴클레아제)를 사용하여 수행될 수 있다.

[0117] 본원에서 사용되는 바, "이식 거부반응"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 이식된 물질(예컨대, 세포, 조직, 및/또는 장기)의 기능을 손상시키거나, 파괴하는 데 충분할 정도로 장기 이식 수용자의 면역 반응이 이식된 물질에 대해 반응을 일으키는 프로세스 또는 프로세스들을 지칭할 수 있다.

[0118] 본원에서 사용되는 바, "초급성 거부반응"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 이식 후 처음 24시간 이내에 발생하거나, 시작되는 이식된 물질 또는 조직의 거부반응을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 초급성 거부반응은 "급성 체액성 거부반응" 및 "항체 매개 거부반응"을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0119] 본원에서 사용되는 바, "음성 백신," "관용화 백신"이라는 용어, 및 그의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 관용화 백신은 적절한 면역요법의 보호하에 사용되는 경우, 수용자를 이식편에 대해 관용화시키거나, 이식편에 대한 수용자의 관용화에 기여할 수 있다. 이는 이식 거부반응을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0120] 본원에서 사용되는 바, "수용자," "피험체"라는 용어, 및 그의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 수용자 또는 피험체는 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 수용자 또는 피험체는 이식편, 관용화 백신, 및/또는 본 출원에 개시된 다른 조성물을 받을, 받고 있는, 또는 받은 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 수용자 또는 피험체는 또한 이식편, 관용화 백신 및/또는 본 출원에 개시된 다른 조성물을 필요로 할 수 있다. 일부 경우에서, 수용자는 이식편을 받을, 받고 있는, 또는 받은 인간 또는 비인간 동물일 수 있다.

[0121] 명세서 전역에 개시된 일부 수치는, 예를 들어, "X는 적어도 또는 적어도 약 100; 또는 200[또는 임의의 숫자]이다"로서 언급된다. 이 수치는 상기 숫자 자체 및 하기 모두를 포함한다:

[0122] i) X는 적어도 100이다;

[0123] ii) X는 적어도 200이다;

[0124] iii) X는 적어도 약 100이다; 및

[0125] iv) X는 적어도 약 200이다.

[0126] 이러한 상이한 조합 모두 명세서 전역에 개시된 수치에 의해 고려된다. 개시된 모든 수치는, 달리 구체적으로 반대로 명시되지 않는 한, 그가 치료제의 투여를 언급하든지 간에 또는 일, 월, 년, 중량, 투여량 등을 언급하든지 간에 이러한 방식으로 해석되어야 한다.

[0127] 명세서 전역에 개시된 범위는 때로는, 예를 들어, "X는 1일째 내지 2일째에, 또는 약 1일째 내지 2일째; 또는 2일째 내지 3일째, 또는 약 2일째 내지 3일째 [또는 임의의 수치 범위]에 투여된다"로서 언급된다. 이 범위는 상기 수 그 자체(예컨대, 상기 범위의 종점) 및 하기 전부를 포함한다:

[0128] i) X는 1일째 및 2일째 사이에 투여됨;

[0129] ii) X는 2일째 및 3일째 사이에 투여됨;

[0130] iii) X는 약 1일째 및 2일째 사이에 투여됨;

[0131] iv) X는 약 2일째 및 3일째 사이에 투여됨;

[0132] v) X는 1일째 및 약 2일째 사이에 투여됨;

[0133] vi) X는 2일째 및 약 3일째 사이에 투여됨;

[0134] vii) X는 약 1일째 및 약 2일째 사이에 투여됨; 및

[0135] viii) X는 약 2일째 및 약 3일째 사이에 투여됨.

[0136] 이러한 상이한 조합 모두 명세서 전역에 개시된 수치에 의해 고려된다. 개시된 모든 수치는, 달리 구체적으로 반대로 명시되지 않는 한, 그가 치료제의 투여를 언급하든지 간에 또는 일, 월, 년, 중량, 투여량 등을 언급하든지 간에 이러한 방식으로 해석되어야 한다.

[0137] 본원에서 사용되는 바, "및/또는" 및 "이들의 임의의 조합"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 용어는 임의의 조합이 구체적으로 고려된다는 것을 의미할 수 있다. 단지 예시적인 목적으로, 하기 어구 "A, B, 및/또는 C" 또는 "A, B, C, 또는 이들의 임의의 조합"은 "개별적으로 A; 개별적으로 B; 개별적으로 C; A 및 B; B 및 C; A 및 C; 및 A, B, 및 C"를 의미할 수 있다.

[0138] "또는"이라는 용어는 문맥상 구체적으로 이접적 사용을 지칭하지 않는 한, 접속사로서 또는 이접적으로 사용될 수 있다.

[0139] I. 유전적으로 변형된 비인간 동물

[0140] 본원에서는 이식용 세포, 조직, 및/또는 장기의 공여자일 수 있는 유전적으로 변형된 동물을 제공한다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 임의의 원하는 종일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유전적으로 변형된 비인간 포유동물일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 포유동물은 유전적으로 변형된 짝수 발굽 유제류(예컨대, 돼지, 페커리, 하마, 낙타, 라마, 아기사슴(chevrotain, mouse deer), 사슴, 기린, 가지뿔영양, 영양, 염소-영양(양, 염소 등 포함), 또는 소) 또는 유전적으로 변형된 홀수 발굽 유제류(예컨대, 말, 테이퍼, 및 코뿔소), 유전적으로 변형된 비인간 영장류(예컨대, 원숭이, 또는 침팬지) 또는 유전적으로 변형된 개과(예컨대, 개)를 비롯한, 유전적으로 변형된 유제류일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 로라시아테리아 상목의 구성원일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 또는 침팬지일 수 있다. 비인간 동물이 돼지일 경우, 돼지는 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 50, 100, 또는 300 파운드일 수 있고, 예컨대, 돼지는 5 파운드 내지 50 파운드; 25 파운드 내지 100 파운드; 또는 75 파운드 내지 300 파운드, 또는 약 5 파운드 내지 약 50 파운드; 약 25 파운드 내지 약 100 파운드; 또는 약 75 파운드 내지 약 300 파운드일 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물은 적어도 한 번 출산한 돼지이다.

[0141] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 임의의 연령일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 태아; 1일 내지 1개월 또는 약 1일 내지 1개월; 1개월 내지 3개월 또는 약 1개월 내지 3개월; 3개월 내지 6개월 또는 약 3개월 내지 6개월; 6개월 내지 9개월 또는 약 6개월 내지 9개월; 9개월 내지 1년 또는 약 9개월 내지 1년; 1년 내지 2년 또는 약 1년 내지 2년된 것일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비인간 태아 동물, 주산기 비인간 동물, 신생아 비인간 동물, 이유 전 비인간 동물, 어린 성체 비인간 동물, 또는 성체 비인간 동물일 수 있다.

[0142] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 출생 후 적어도 일정 기간 동안 생존할 수 있다. 예를 들어 유전적으로 변형된 비인간 동물은 출생 후 적어도 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 4개월, 8개월, 1년, 2년, 5년, 또는 10년 동안 생존할 수 있다. 다중의 유전적으로 변형된 동물(예컨대, 돼지)이 한배에서 태어날 수 있다. 유전적으로 변형된 동물의 한배의 생존율, 예컨대, 출생 후 생존하는 한배에서 태어난 동물의 마릿수를 한배에서 태어난 동물의 총 마리수로 나눈 값은 적어도 30%, 50%, 60%, 80%, 또는 90%일 수 있다.

[0143] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 유전자 발현의 감소는 유전자의 하나 이상의 대립유전자 상의 돌연변이로부터 초래되는 것일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 동물은 유전자의 2개 이상의 대립유전자 상에 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 유전적으로 변형된 동물은 이배체 동물일 수 있다.

[0144] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 2개 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, CXC 케모카인 수용체(CXCR)3 리간드, MHC II 트랜스활성화인자(CIITA), C3, 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 유전자에 게놈 파괴를 가질 수 있다.

[0145] 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 유전자의 감소된 발현을 가진다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 출생 후 적어도 22일 생존한다. 다른 경우에서, 유전적으로 변형된 동물은 출생 후 적어도 또는 적어도 약 23 내지 30일, 25 내지 35일, 35 내지 45일, 45 내지 55일, 55 내지 65일, 65 내지 75일, 75 내지 85일, 85 내지 95일, 95 내지 105일, 105 내지 115일, 115 내지 225

일, 225 내지 235일, 235 내지 245일, 245 내지 255일, 255 내지 265일, 265 내지 275일, 275 내지 285일, 285 내지 295일, 295 내지 305일, 305 내지 315일, 315 내지 325일, 325 내지 335일, 335 내지 345일, 345 내지 355일, 355 내지 365일, 365 내지 375일, 375 내지 385일, 385 내지 395일, 또는 395 내지 400일 생존할 수 있다.

[0146] 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물은 유전적으로 변형된 동물과 실질적으로 동일하지만, 게놈 내에 유전자 변형이 없는 동물일 수 있다. 예를 들어, 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물은 유전적으로 변형된 동물과 동일한 종의 야생형 동물일 수 있다.

[0147] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 그를 필요로 하는 수용자 또는 피험체에게 이식하기 위한 세포, 조직 또는 장기를 제공할 수 있다. 그를 필요로 하는 수용자 또는 피험체는 병태를 앓는 것으로 알려져 있거나, 또는 그러한 것으로 의심되는 수용자 또는 피험체일 수 있다. 병태는 본원에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료되거나, 예방되거나, 감소되거나, 제거되거나, 또는 증가될 수 있다. 수용자는 이식된 세포, 조직 또는 장기에 대해 낮은 면역 반응을 보이거나, 면역 반응을 보이지 않을 수 있다. 이식된 세포, 조직 또는 장기는 수용자(예컨대, 인간 또는 또 다른 동물)의 CD8+ T 세포, NK 세포, 또는 CD4+ T 세포에 의해 인식되지 않을 수 있다. 발현이 감소된 유전자는 MHC 분자, MHC 분자 발현의 조절인자, 및 공여자 비인간 동물 및 수용자(예컨대, 인간 또는 또 다른 동물) 사이에 차별적으로 발현되는 유전자를 포함할 수 있다. 감소된 발현은 하나 이상의 유전자의 mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 예를 들어, 감소된 발현은 하나 이상의 유전자의 단백질 발현일 수 있다. 감소된 발현은 또한 발현이 없는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자의 발현이 감소된 동물, 세포, 조직 또는 장기는 유전자의 발현(예컨대, mRNA 및/또는 단백질 발현)을 일어나지 않을 수 있다. 유전자의 발현의 감소는 유전자의 기능을 불활성화시킬 수 있다. 일부 경우에서, 유전자의 발현이 유전적으로 변형된 동물에서 감소될 때, 유전자의 발현은 유전적으로 변형된 동물에 존재하지 않는다.

[0148] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 하나 이상의 MHC 분자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 하나 이상의 돼지 백혈구 항원(SLA: swine leukocyte antigen) 클래스 I 및/또는 SLA 클래스 II 분자의 감소된 발현을 보이는, 유제류, 예컨대, 돼지일 수 있다.

[0149] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 주조직적합성 복합체 (MHC) 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)를 조절하는 임의의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 상기 유전자의 발현 감소는 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)의 발현 및/또는 기능을 감소시킬 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물에서 발현이 감소되는 하나 이상의 유전자는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해 그룹 2D 리간드, CXC 화학수용체(CXCR: CXC chemical receptor) 3 리간드, 보체 성분 3(C3: complement component 3), 및 주조직적합성 복합체 II 트랜스활성화인자(CIITA). 일부 경우에서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 NLRC5일 수 있다. 일부 경우에서, MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분은 또한 조절 인자 X(RFX: regulatory factor X)(예컨대, RFX1), 핵전사 인자 Y(NFY: nuclear transcription factor Y), 및 cAMP 반응 요소 결합 단백질(CREB: cAMP response element-binding)을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, MHC I 결합 펩티드의 수송체는 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1: Transporter associated with antigen processing 1)일 수 있다. 일부 경우에서, 자연 살해 (NK) 그룹 2D 리간드는 MICA 및 MICB를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 하기 유전자 중 하나 이상의 것의 감소된 발현을 포함할 수 있다: NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 보체 성분 3(C3), 및 CIITA. 유전적으로 변형된 동물은 하기 유전자 중 하나 이상의 것의 감소된 발현을 포함할 수 있다: MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분(예컨대, NLRC5), MHC I 결합 펩티드의 수송체 (TAP1), 및 C3.

[0150] 유전적으로 변형된 비인간 동물은, 비유전적으로 변형된 카운터파트와 비교하여, 비인간 동물과, 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 또는 장기를 받고 있는 수용자 사이에서 상이한 수준으로 발현되는 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 비인간 동물보다 인간에서 더 낮은 수준으로 발현될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자는 비인간 동물의 내인성 유전자일 수 있다. 내인성 유전자는 일부 경우에서, 또 다른 종에서 발현되지 않는 유전자이다. 예를 들어, 비인간 동물의 내인성 유전자는 인간에서 발현되지 않는 유전자일 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자의 호몰로그(예컨대, 오솔로그)가 인간에 존재하지 않는다. 또 다른 예에서, 하나 이상의 유전자의 호몰로그(예컨대, 오솔로그)가 인간에 존재할 수 있지만, 발현되지는 않는다.

[0151] 일부 경우에서, 비인간 동물은 돼지일 수 있고, 수용자는 인간일 수 있다. 이러한 경우에서, 하나 이상의 유전자는 돼지에서는 발현되지만, 인간에서는 발현되지 않는 임의의 유전자일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1, 3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 및 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2, GGTA1, 또는 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있고, 여기서, 감소된 발현은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교된 것이다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2 및 GGTA1의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 여기서, 감소된 발현은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교된 것이다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2 및 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 여기서, 감소된 발현은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교된 것이다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2, GGTA1, 및 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 여기서, 감소된 발현은 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교된 것이다.

[0152] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비유전적으로 변형된 카운터파트와 비교하여, NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2를 비롯한, 본원에 개시된 유전자 중 임의의 것 중 하나 이상의 것의 감소된 발현을 포함할 수 있다.

[0153] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 발현이 감소된, 예컨대, 유전자 발현이 감소된 하나 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 발현이 감소된 하나 이상의 유전자로는 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 클래스 II 주조직적합성 복합체 트랜스활성화인자(CIITA), 베타-1,4-N-아세틸-갈락토사미닐 트랜스퍼라제 2(B4GALNT2), 보체 성분 3(C3), 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0154] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 발현이 파괴된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 예시적인 목적을 위해, 및 당업자가 구상할 수 있는 다양한 조합을 제한하지 않기 위해, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 개별적으로 파괴된 NLRC5 및 TAP1을 가질 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5 및 TAP1 둘 모두를 가질 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 NLRC5 및 TAP1, 및 하기의 파괴된 GGTA1, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, B4GALNT2, 또는 CIITA 유전자 중 하나 이상을 가질 수 있으며; 예를 들어, "NLRC5, TAP1, 및 GGTA1" 또는 "NLRC5, TAP1, 및 CMAH"가 파괴된 것일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5, TAP1, GGTA1, 및 CMAH를 가질 수 있다. 대안적으로, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 파괴된 C3 및 GGTA1을 가질 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 보일 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 보일 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 보일 수 있다. B4GALNT2 유전자는 Gal2-2 또는 Gal 2-1일 수 있다.

[0155] 이식된 인간 세포 상에서의 MHC 클래스 I 발현의 결여는 자연 살해(NK) 세포의 수동적 활성화를 유발할 수 있다(문헌 [Ohlen *et al.*, 1989]). MHC 클래스 I 발현의 결여는 NLRC5, TAP1, 또는 B2M 유전자 결실 때문일 수 있다. NK 세포 세포독성은 인간 MHC 클래스 1 유전자의 발현에 의해 극복될 수 있고, HLA-E는 NK 세포 상의 억제성 수용체 CD94/NKG2A를 자극하여 세포 사멸을 예방할 수 있다(문헌 [Weiss *et al.*, 2009]; [Lilienfeld *et al.*, 2007]; [Sasaki *et al.*, 1999]). HLA-E 유전자의 성공적인 발현은 인간 B2M(베타 2 마이크로글로불린) 유전자 및 동족 펩티드의 공동-발현에 의존할 수 있다(문헌 [Weiss *et al.*, 2009]; Lilienfeld *et al.*, 2007]; Sasaki *et al.*, 1999]; [Pascasova *et al.*, 1999]). 줄기 세포 DNA에서 뉴클레아제 매개 파단은 상동성 유도 수복을 통해 하나 또는 다수의 유전자의 삽입을 가능하게 할 수 있다. 일련의 HLA-E 및 hB2M 유전자는 뉴클레아제 매개 DNA 파단의 영역에 혼입되어 트랜스진을 삽입하는 동안 표적 유전자(예를 들어, NLRC5)의 발현을 방지할 수 있다.

[0156] 유전자의 발현 수준은 다양한 정도로 감소될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 100%만큼 또는 약 100%만큼 감소될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자의 발현은 정상 발현, 예컨대, 비변형된 대조군의 발현과 비교하여, 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50%만큼 또는 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50%만큼 감소될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자

의 발현은 정상 발현, 예컨대, 비변형된 대조군의 발현과 비교하여, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 89% 내지 80%, 79% 내지 70%; 69% 내지 60%; 59% 내지 50%만큼 감소될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 정상 발현, 예컨대, 비변형된 대조군의 발현과 비교하여, 적어도 또는 적어도 약 90%만큼, 또는 적어도 또는 적어도 약 90% 내지 99%만큼 감소될 수 있다.

[0157] 발현은 PCR, 실시간 PCR(예컨대, Sybr-green), 및/또는 핫(hot) PCR을 포함하나, 이에 제한되지 않는 정량적 PCR(qPCR: quantitative PCR)과 같은 임의의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자의 발현은 유전자의 전사체의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 노던 블롯팅, 뉴클레아제 보호 분석(예컨대, RN아제 보호 분석), 역전사 PCR, 정량적 PCR(예컨대, 실시간 PCR, 예컨대, 실시간 정량적 역전사 PCR), 동소 하이브리드화(예컨대, 형광 동소 하이브리드화(FISH)), 도트 블롯 분석, 차등 디스플레이, 유전자 발현의 연속 분석, 감산 하이브리드화, 마이크로어레이, 나노스트링, 및/또는 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 유전자의 발현은 유전자에 의해 코딩된 단백질의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 단백질 면역염색, 단백질 면역침전, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE), 웨스턴 블롯팅, 비신코닌산 검정법, 분광광도법, 질량 분석법, 효소 검정법(예컨대, 효소 결합 면역흡착 검정법), 면역조직화학법, 유세포 분석법, 및/또는 면역세포화학법에 의해 측정될 수 있다. 하나 이상의 유전자의 발현은 또한 현미경법에 의해 측정될 수 있다. 현미경법은 광학, 전자, 또는 주사형 탐침 현미경법일 수 있다. 광학 현미경법은 명시야, 경사 조명, 교차 편광, 분산 염색, 암시야, 위상차, 차등 간섭 대비, 간섭 반사 현미경법, 형광(예컨대, 입자, 예컨대, 세포가 면역염색되는 경우), 공초점, 단일 평면 조명 현미경법, 광 시트 형광 현미경법, 디콘볼루션, 또는 연속 시간 코딩 증폭 현미경법의 사용을 포함할 수 있다. MHC I 분자의 발현은 또한 본원에 기술된 바와 같이 발현을 시험하는 임의의 방법에 의해 검출될 수 있다.

[0158] 파괴된 유전자

[0159] 본원에 기술된 파괴된 유전자의 상이한 조합을 가지는 세포, 장기, 및/또는 조직은 세포, 장기, 및/또는 조직이 수용자에게 이식되었을 때, 그를 거부반응에 덜 민감하게 만들 수 있다. 예를 들어, 본 발명자들은 특정 유전자, 예컨대, NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, 및/또는 CIITA의 파괴(예컨대, 그의 발현을 감소시키는 것)가 이식편 생존 가능성을 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다. 일부 경우에서, 적어도 2개의 유전자가 파괴된다. 예를 들어, GGTA1-10 및 Gal2-2가 파괴될 수 있다. 일부 경우에서, GGTA1-10, Gal2-2, 및 NLRC5-6이 파괴될 수 있다. 다른 경우에서, NLRC5-6 및 Gal2-2가 파괴될 수 있다.

[0160] 일부 경우에서, 파괴는 이들 유전자에만 국한되지 않는다. 본 출원 내의 유전자의 유전적 동족체(예컨대, 유전자의 임의의 포유동물 버전)가 포함된다는 것이 고려된다. 예를 들어, 파괴된 유전자는 본원에 개시된 유전자, 예컨대, NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, 및/또는 CIITA에 대해 특정한 동일성 및/또는 상동성을 나타낼 수 있다. 그러므로, 적어도 또는 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 상동성(핵산 또는 단백질 수준에서)을 나타내는 유전자, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 또는 90% 내지 99%의 상동성을 나타내는 유전자가 파괴될 수 있는 것으로 고려된다. 적어도 또는 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 99%, 또는 100%의 동일성(핵산 또는 단백질 수준에서)을 나타내는 유전자, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 또는 90% 내지 99%의 동일성을 나타내는 유전자 또한 파괴될 수 있는 것으로 고려된다. 일부 유전적 동족체는 당업계에 공지되어 있으나, 일부 경우에서, 동족체는 공지되어 있지 않다. 그러나, 포유동물 간의 상동성 유전자는 예컨대, NCBI BLAST와 같은 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스를 사용하여 핵산(DNA 또는 RNA) 서열 또는 단백질 서열을 비교함으로써 발견될 수 있다. 예시적인 유전자의 게놈 서열, cDNA 및 단백질 서열은 표 1에 제시되어 있다.

[0161] 유전자 억제 또한 많은 방법으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 유전자 발현은 넉 아웃, 유전자의 프로모터의 변경, 및/또는 간섭 RNA(넉 다운)의 투여에 의해 감소될 수 있다. 이는 유기체 수준에서 또는 조직, 장기, 및/또는 세포 수준에서 이루어질 수 있다. 하나 이상의 유전자가 비인간 동물, 세포, 조직, 및/또는 장기에서 넉 다운 되는 경우, 하나 이상의 유전자는 RNA 간섭 시약, 예컨대, siRNA, shRNA, 또는 마이크로RNA를 투여함으로써 감소될 수 있다. 예를 들어, shRNA를 발현할 수 있는 핵산이 세포 내로 안정적으로 형질감염되어 발현을 넉 다운시킬 수 있다. 추가로, shRNA를 발현할 수 있는 핵산이 비인간 동물의 게놈 내로 삽입되어, 비인간 동물 내의 유전자를 넉 다운시킬 수 있다.

[0162] 파괴 방법은 또한 우성 음성 단백질을 과발현시키는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 기능적 야생형 유전자의

기능을 전반적으로 감소시킬 수 있다. 추가로, 우성 음성 유전자를 발현하는 것은 넉 아웃 및/또는 넉 다운과 유사한 표현형을 야기할 수 있다.

[0163] 일부 경우에서, 종결 코돈이 하나 이상의 유전자에 삽입되거나, 생성될 수 있고(예컨대, 뉴클레오티드 치환에 의해), 이는 비기능적 전사체 또는 단백질을 야기할 수 있다(때때로 넉 아웃으로 지칭). 예를 들어, 종결 코돈이 하나 이상의 유전자의 중간 내에서 생성되면, 생성된 전사 및/또는 단백질은 말단절단된 것일 수 있고, 비기능적일 수 있다. 그러나, 일부 경우에서, 말단절단은 활성(부분적으로 또는 과도하게 활성) 단백질을 야기할 수 있다. 일부 경우에서, 단백질이 과도하게 활성이면, 이는 우성 음성 단백질, 예컨대, 야생형 단백질의 활성을 파괴하는 돌연변이 폴리펩티드를 초래할 수 있다.

[0164] 이러한 우성 음성 단백질은 임의의 프로모터의 제어 내에 있는 핵산에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 프로모터는 유비쿼터스 프로모터일 수 있다. 프로모터는 또한 유도성 프로모터, 조직 특이적 프로모터, 및/또는 발생 특이적 프로모터일 수 있다.

[0165] 우성 음성 단백질을 코딩하는 핵산은 이후에 세포 또는 비인간 동물 내로 삽입될 수 있다. 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 안정한 형질감염이 사용될 수 있다. 또한, 우성 음성 단백질을 코딩하는 핵산은 비인간 동물의 게놈 내로 삽입될 수 있다.

[0166] 비인간 동물에서의 하나 이상의 유전자는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 넉 아웃될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자를 넉 아웃시키는 것은 비인간 동물의 게놈으로부터 하나 이상의 유전자를 결실시키는 것을 포함할 수 있다. 넉 아웃은 또한 비인간 동물로부터의 유전자 서열 전체 또는 일부를 제거하는 것을 포함할 수 있다. 넉 아웃이 비인간 동물의 게놈 내의 유전자의 전체 또는 일부를 하나 이상의 뉴클레오티드로 대체하는 것을 포함할 수 있다는 것 또한 고려된다. 하나 이상의 유전자를 넉 아웃시키는 것은 또한 하나 이상의 유전자 내에 서열을 삽입하여 하나 이상의 유전자의 발현을 파괴하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열을 삽입하는 것은 하나 이상의 유전자의 중간에 종결 코돈을 생성할 수 있다. 서열을 삽입하는 것은 하나 이상의 유전자의 오픈 리딩 프레임을 이동시킬 수 있다. 일부 경우에서, 넉 아웃은 유전자의 제1 엑손에서 수행될 수 있다. 다른 경우에서, 넉 아웃은 유전자의 제2 엑손에서 수행될 수 있다.

[0167] 넉 아웃은 비인간 동물 내의 임의의 세포, 장기, 및/또는 조직에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 넉 아웃은 전신 넉 아웃일 수 있으며, 예컨대, 하나 이상의 유전자의 발현이 비인간 동물의 모든 세포에서 감소된다. 넉 아웃은 또한 비인간 동물의 하나 이상의 세포, 조직, 및/또는 장기에 특이적일 수 있다. 이는 하나 이상의 유전자의 발현이 하나 이상의 장기, 조직 또는 세포의 유형에서 선택적으로 감소되는 조건부 넉 아웃에 의해 달성될 수 있다. 조건부 넉 아웃은 cre가 세포, 조직, 및/또는 장기 특이적 프로모터의 제어하에 발현되는 Cre-lox 시스템에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 하나 이상의 조직, 또는 장기에서 넉 아웃될 수 있고(또는 발현이 감소될 수 있고), 상기 하나 이상의 조직 또는 장기는 뇌, 폐, 간, 심장, 비장, 췌장, 소장, 대장, 골격근, 평활근, 피부, 뼈, 지방 조직, 모발, 갑상선, 기도, 담낭, 신장, 요관, 방광, 대동맥, 정맥, 식도, 횡격막, 위, 직장, 부신, 기관지, 귀, 눈, 망막, 생식기, 시상하부, 후두, 코, 혀, 척수, 또는 요관, 자궁, 난소, 고환, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 유전자는 또한 하나의 유형의 세포에서 넉 아웃될 수 있고(또는 발현이 감소될 수 있고), 하나 이상의 세포 유형으로는 모세포, 케라티노사이트, 성선 자극 호르몬 분비세포, 코르티코트로프성세포, 갑상샘자극호르몬분비세포, 성장호르몬분비세포, 프로락틴분비세포, 크롬친화 세포, 소포곁 세포, 사구 세포 멜라노사이트, 모반 세포, 메르켈 세포, 치아모세포, 백악모세포 각막세포, 망막 뮬러 세포, 망막 색소 상피 세포, 뉴런, 아교세포(예컨대, 희소돌기 아교세포 성상세포), 뇌실막세포, 송과체세포, 폐포세포(예컨대, I형 폐포세포, 및 II형 폐포세포), 클라라 세포, 배상 세포, G 세포, D 세포, 장크롬친화(Enterochromaffin) 유사 세포, 위의 주세포, 벽 세포, 소와 세포, K 세포, D 세포, I 세포, 배상 세포, 파네스 세포, 장세포, 미세주름 세포, 간세포, 간 성상세포(예컨대, 중배엽으로부터의 쿠퍼 세포), 쓸개세포, 샘꽈리중심 세포, 췌장 성상 세포, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포, 췌장 ε 세포, 갑상선(예컨대, 여포 세포), 부갑상선(예컨대, 부갑상선 주 세포), 호산 세포, 요로상피 세포, 골아세포, 골세포, 연골아세포, 연골세포, 섬유아세포, 섬유세포, 근아세포, 근세포, 근위성 세포, 힘줄 세포, 심장 근육 세포, 지방아세포, 지방세포, 카할의 간질 세포, 혈관아세포, 내피 세포, 혈관사이 세포(예컨대, 사구체내 혈관사이 세포 및 사구체밖 혈관사이 세포), 사구체곁 세포, 치밀반 세포, 기질 세포, 간질 세포, 텔로사이트 단순 상피 세포, 발세포, 신장 근위 세뇨관 솔가장자리 세포, 세르톨리 세포, 라이디히 세포, 과립막 세포, 페그 세포, 생식 세포, 정자 난자, 림프구, 골수 세포, 내피 전구 세포, 내피 줄기 세포, 혈관아세포, 중간 혈관아세포, 혈관주위세포 벽세포, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0168] 조건부 넉 아웃은, 예를 들어, 테트라사이클린 유도성 프로모터, 발생 특이적 프로모터를 사용하여 유도될 수 있다. 이는 어느 시점에 또는 특정 시점에 유전자/단백질의 발현을 제거하거나, 억제할 수 있다. 예를 들어, 테트라사이클린 유도성 프로모터의 경우에서, 테트라사이클린은 출생 후 어느 시점에서든 비인간 동물에게 제공될 수 있다. 비인간 동물이 자궁에서 발생하는 생명체이면, 임신 중에 모체에게 테트라사이클린을 제공함으로써 프로모터가 유도될 수 있다. 비인간 동물이 알에서 발생하면, 테트라사이클린을 주사하거나, 테트라사이클린에서 인큐베이션함으로써 프로모터가 유도될 수 있다. 일단 테트라사이클린이 비인간 동물에게 제공되고 나면, 테트라사이클린은 cre의 발현을 초래할 것이며, 이어서, 관심 유전자가 절단될 것이다.

[0169] cre/lox 시스템은 또한 발생 특이적 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 프로모터는 출생 후에, 또는 심지어 사춘기가 시작된 후에 작동을 한다. 이러한 프로모터는 cre 발현을 제어하는 데 사용될 수 있고, 따라서, 발생 특이적 넉 아웃에서 사용될 수 있다.

[0170] 넉 아웃 기술의 임의의 조합이 조합될 수 있다는 것 또한 고려된다. 예를 들어, 조직 특이적 넉 아웃은 유도성 기술과 조합되어, 조직 특이적, 유도성 넉 아웃을 생성할 수 있다. 추가로, 발생 특이적 프로모터와 같은 다른 시스템은 조직 특이적 프로모터, 및/또는 유도성 넉 아웃과 조합하여 사용될 수 있다.

[0171] 일부 경우에서, 유전자 편집은 넉 아웃을 디자인하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 유전자 편집은 CRISPR 연관 단백질(Cas 단백질, 예컨대, Cas9), 아연 핑커 뉴클레아제(ZFN: Zinc finger nuclease), 전사 활성인자 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN: Transcription Activator-Like Effector Nuclease), 및 마가뉴클레아제를 비롯한, 뉴클레아제를 사용하여 수행될 수 있다. 뉴클레아제는 자연적으로 존재하는 뉴클레아제, 유전적으로 변형된, 및/또는 재조합일 수 있다. 예를 들어, CRISPR/cas 시스템이 유전자 편집 시스템으로서 적합할 수 있다.

[0172] 비인간 동물의 하나 이상의 유전자의 모든 대립유전자보다 적은 대립유전자가 넉 아웃될 수 있다는 것 또한 고려된다. 예를 들어, 이배체 비인간 동물에서, 2개의 대립유전자 중 하나가 넉 아웃되는 것이 고려된다. 이는 유전자를 감소시키고, 단백질 수준을 감소시킬 수 있다. 전체적인 감소된 발현은, 두 대립유전자 모두 기능하고 있을 때, 예를 들어, 넉 아웃 및/또는 넉 다운되지 않았을 때와 비교하여, 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 또는 20% 미만, 또는 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 또는 20% 미만; 예컨대, 9% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%, 또는 약 9% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%일 수 있다. 추가로, 단백질 수준의 전체적인 감소는 전체적인 발현의 감소와 동일할 수 있다. 단백질 수준의 전체적인 감소는, 두 대립유전자 모두 기능하고 있을 때, 예를 들어, 넉 아웃 및/또는 넉 다운되지 않았을 때와 비교하여 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20%, 또는 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 미만, 예컨대, 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%, 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%일 수 있다. 그러나, 비인간 동물에서의 하나 이상의 유전자의 모든 대립유전자가 넉 아웃될 수 있다는 것 또한 고려된다.

[0173] 하나 이상의 유전자의 넉 아웃은 유전자형 분석에 의해 확인될 수 있다. 유전자형 분석 방법은 시퀀싱, 제한 단편 길이 다형성 확인(RFLPI: restriction fragment length polymorphism identification), 무작위 증폭된 다형성 검출(RAPD: random amplified polymorphic detection), 증폭된 단편 길이 다형성 검출(AFLPD: amplified fragment length polymorphism detection), PCR(예컨대, 긴 범위 PCR, 또는 단계적 PCR), 대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드(ASO) 프로브, 및 DNA 마이크로어레이 또는 비드에 대한 하이브리드화를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자형 분석은 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 일부 경우에서, 시퀀싱은 고충실도 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱의 방법은 막삼-길버트(Maxam-Gilbert) 시퀀싱, 쇄-종결 방법(예컨대, 생어 시퀀싱), 샷건 시퀀싱, 및 브릿지 PCR을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전자형 분석은 차세대 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 차세대 시퀀싱 방법은 대용량 병렬 시그너처 시퀀싱, 콜로니 시퀀싱, 피로시퀀싱(예컨대, 454 Life Sciences에 의해 개발된 피로시퀀싱), 단일 분자 실시간 시퀀싱(예컨대, Pacific Biosciences에 의함), 이온 반도체 시퀀싱(예컨대, Ion Torrent 반도체 시퀀싱에 의함), 합성에 의한 시퀀싱(예컨대, Illumina에 의한 Solexa 시퀀싱에 의함), 라이게이션에 의한 시퀀싱(예컨대, Applied Biosystems사에 의한 SOLiD 시퀀싱), DNA 나노볼 시퀀싱, 및 헬리스코프 단일 분자 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 본원에서 비인간 동물의 유전자형 분석은 전체 게놈 시퀀싱 분석을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 동물에서 유전자의 넉 아웃은 유전자의 일부 또는 전체 유전자를 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 돼지에서 NLRC5 유전자의 넉 아웃은 전체 NLRC5의 차세대 시퀀싱에 의해 확인될 수 있다. NLRC5의 차세대 시퀀싱은 예컨대, 정방향 프라이머 5'-

gctgtggcatatggcagttc-3'(서열 번호 1) 및 역방향 프라이머 5'-tccatgtataagtctttta-3'(서열 번호 2), 또는 정방향 프라이머 5'- ggcaatgccagatcctcaac-3'(서열 번호 3) 및 역방향 프라이머 5'- tgtctgatgtctttctcatg -3'(서열 번호 4)를 사용하여 수행될 수 있다.

표 1

예시적인 파괴된 유전자의 게놈 서열, cDNA 및 단백질*

	게놈 서열	cDNA		단백질	
유전자	서열 번호	서열 번호	수탁 번호	서열 번호	수탁 번호
NLRC5	5	6	KC514136.1	7	AGG68119.1
TAP1	8	9	NM_001044581	10	NP_001038046.1
GGTA1	11	12	AF221508	13	NP_998975.1
CMAH	14	15	NM_001113015	16	NP_001106486.1
CXCL10	17	18	NM_001008691.1	19	NP_001008691.1
CIITA	20	21	XM_013995652.1	22	XP_013851106.1
B4GALNT2	23	24	NM_001244330.1	25	NP_001231259.1
C3	26	27	NM_214009.1	28	NP_999174.1
MICA	29	30	NM_000247.2	31	NP_000238.1
MICB	32	33	NM_001289160.1	34	NP_001276089.1

* 표 1에 대한 서열은 표 18에서 살펴볼 수 있다.

[0174]

[0175] 트랜스진

[0176] 트랜스진은 트랜스진이 없는 것보다 더 높은 수준으로 내인성 유전자를 발현시키는 데 유용할 수 있다. 추가로, 트랜스진은 외인성 유전자를 발현하는 데 사용될 수 있다. 트랜스진은 또한 다른 유형의 유전자, 예를 들어, 우성 음성 유전자를 포함할 수 있다.

[0177] 단백질 X의 트랜스진은 단백질 X를 코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하는 트랜스진을 지칭할 수 있다. 본원에서는 사용되는 바, 일부 경우에서, 단백질 X를 코딩하는 트랜스진은 단백질 X의 아미노산 서열의 100% 또는 약 100%를 코딩하는 트랜스진일 수 있다. 일부 경우에서, 단백질 X를 코딩하는 트랜스진은 단백질 X의 전체 또는 일부 아미노 서열을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 단백질 X의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5%, 예컨대, 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 또는 60% 내지 50% 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 또는 60% 내지 50%를 코딩할 수 있다. 트랜스진의 발현은 궁극적으로 기능적 단백질, 예컨대, 부분적으로 또는 완전히 기능적 단백질을 초래할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 부분적 서열이 발현되는 경우에서, 최종 결과는 일부 경우에서, 비기능적 단백질 또는 우성 음성 단백질일 수 있다. 비기능적 단백질 또는 우성 음성 단백질은 또한 기능적(내인성 또는 외인성) 단백질과 경쟁할 수 있다. 트랜스진은 또한 RNA(예컨대, mRNA, shRNA, siRNA, 또는 마이크로RNA)를 코딩할 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진이 mRNA를 코딩하는 경우, 이는 결국 폴리펩티드(예컨대, 단백질)로 번역될 수 있다. 그럼므로, 트랜스진이 단백질을 코딩할 수 있다는 것이 고려된다. 트랜스진은, 일부 경우에서, 단백질 또는 단백질의 일부를 코딩할 수 있다. 또한, 단백질은 야생형 폴리펩티드와 비교하여 하나 이상의 돌연변이(예컨대, 결실, 삽입, 아미노산 치환, 또는 재배열)를 가질 수 있다. 단백질은 천연 폴리펩티드 또는 인공 폴리펩티드(예컨대, 재조합 폴리펩티드)일 수 있다. 트랜스진은 둘 이상의 폴리펩티드에 의해 형성된 융합 단백질을 코딩할 수 있다.

[0178] 트랜스진, 또는 외인성 핵산 서열이 자연적으로 빌생된 mRNA(예컨대, 보통 또 다른 종에서도 발견되는 mRNA)에 기반하는 mRNA를 코딩하는 경우, mRNA는 5' 또는 3' 비번역 영역 중에 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 하나 이상의 변형은 하나 이상의 삽입, 하나 이상의 결실, 또는 하나 이상의 뉴클레오티드 변이, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 변형은 mRNA의 안정성을 증가시킬 수 있다. 하나 이상의 변형은 miRNA 분자, 예컨대, 번역을 억제할 수 있거나, mRNA 분해를 자극시킬 수 있는 miRNA 분자에 대한 결합 부위를 제거할 수 있다. 예를 들어, HLA-G 단백질을 코딩하는 mRNA는 miR148 패밀리 miRNA에 대한 결합 부위를 제거하도록 변형될 수 있다. 상기 결합 부위의 제거가 mRNA의 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0179] 트랜스진은 트랜스진의 생성물을 생산하는 방식으로, 유기체, 세포, 조직, 또는 장기에 배치될 수 있다. 예를 들어, 본원에서는 하나 이상의 트랜스진을 포함하는 비인간 동물을 개시한다. 하나 이상의 트랜스진은 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 파괴와 조합될 수 있다. 트랜스진은 세포 내로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 트랜

스진은 유기체의 생식세포 계열 내로 혼입될 수 있다. 세포 내로 삽입되는 경우, 트랜스진은 메신저 RNA(mRNA: messenger RNA)의 카피인 상보적 DNA(cDNA: complementary DNA) 세그먼트, 또는 게놈 DNA(인트론이 있거나, 또는 없음)의 원래 영역에 존재하는 유전자 자체일 수 있다.

[0180] 트랜스진은 한 종의 단백질을 코딩하고, 상이한 종의 동물에서 단백질을 발현하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 인간 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 상기 폴리뉴클레오티드는 비인간 동물(예컨대, 돼지)에서 인간 단백질(예컨대, CD47)을 발현시키는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 폴리뉴클레오티드는 합성인 것, 예컨대, 서열 및/또는 화학적 특징에 있어서, 임의의 천연 폴리뉴클레오티드와 상이한 것일 수 있다.

[0181] 종 X의 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 종 Y의 동물에서 단백질을 발현하도록 최적화될 수 있다. 코돈 사용 빈도 편향(예컨대, DNA 코딩에서 동의 코돈의 출현 빈도에서의 차이)이 존재할 수 있다. 코돈은 폴리펩티드 쇄에서 특이적인 아미노산 잔기를 코딩하거나, 또는 번역 종결을 위한(종결 코돈) 뉴클레오티드 시리즈(예컨대, 3개의 뉴클레오티드로 이루어진 시리지)일 수 있다. 상이한 종은 DNA 코돈에서 상이한 선호도를 가질 수 있다. 최적화된 폴리뉴클레오티드는 일부 경우에, 종 Y의 코돈과 함께, 종 X의 단백질을 코딩할 수 있고, 이로써, 상기 폴리뉴클레오티드는 종 X의 단백질을 코딩하는 천연 유전자와 비교하여 종 Y에서 더욱 효율적으로 단백질을 발현할 수 있다. 일부 경우에서, 최적화된 폴리뉴클레오티드는 동일한 단백질을 코딩하는 종 X의 천연 유전자보다 종 Y에서 적어도 5%, 10%, 20%, 40%, 80%, 90%, 1.5배, 2배, 5배, 또는 10배 더욱 효율적으로 단백질을 발현할 수 있다.

[0182] 인간 백혈구 항원 G(HLA-G)

[0183] HLA-G는 강력한 면역억제성 및 관용성 분자일 수 있다. 인간 태아에서 HLA-G 발현은 인간 태아가 모체의 면역 반응을 피할 수 있게 한다. 현재까지는 자극성 기능도, 동종이계 HLA-G에 대한 반응도 보고된 바 없다. HLA-G는 비고전적 HLA 클래스 I 분자일 수 있다. 이는 그의 유전적 다양성, 발현, 구조, 및 기능에 있어서 고전적 MHC 클래스 I 분자과 상이할 수 있다. HLA-G는 대립유전자 다형성이 낮다는 점을 특징으로 할 수 있다. HLA-G 발현은 세포영양막 세포, 성체 흉선 수질, 및 줄기 세포로 국한될 수 있다. 그러나, HLA-G 신생아 발현은 생리적 병태, 예컨대, 암, 다발성 경화증, 염증성 질환, 또는 바이러스 감염에서 유도될 수 있다.

[0184] HLA-G의 7개의 이소폼이 확인되었다. 상이한 이소폼은 선택적 스플라이싱의 생성물일 수 있다. 이들 중 4개는 막 결합형일 수 있고(HLA-G1 내지 -G4), 3개는 가용성 이소폼일 수 있다(HLA-G5 내지 -G7). HLA-G1 및 HLA-G5 이소폼은 β-2-마이크로글로불린(B2M) 및 노나펩티드에 비공유적으로 회합된 구형의 3 도메인(α1-α3) 중쇄에 의해 형성된 고전적 HLA 클래스 I 분자의 전형적인 구조를 제공한다. 비록 모두가 α1 도메인을 함유하고, 모두가 B2M이 없는 이소폼이기는 하지만, 말단절단된 이소폼에는 1 또는 2개의 도메인이 없다.

[0185] HLA-G는 예컨대, ILT2/CD85j/LILRB1, ILT4/CD85d/LILRB2, 또는 KIR2DL4/CD158d와 같이, 억제성 수용체에의 직접적인 결합을 통해 면역억제성 기능을 발휘할 수 있다.

[0186] ILT2는 B 세포, 일부 T 세포, 일부 NK 세포, 및 단핵구/수지상 세포에 의해 발현될 수 있다. ILT4는 골수 특이적일 수 있고, 그의 발현은 단핵구/수지상 세포로 국한될 수 있다. KIR2DL4는 HLA-G에 대하여 특이적인 수용체일 수 있다. 이는 NK 세포의 $CD56^{bright}$ 서브세트에 의해 발현될 수 있다. ILT2 및 ILT4 수용체는 α3 도메인 및 B2M을 통해 매우 다양한 고전적 HLA 분자에 결합할 수 있다. 그러나, HLA-G는 친화도가 가장 높은 그의 리간드일 수 있다.

[0187] ILT2-HLA-G 상호작용은 예를 들어, i) NK 및 항원 특이적인 CD8+ T 세포 세포용해 기능, ii) CD4+T 세포의 자가증식성 반응, 및 iii) 수지상 세포의 성숙화 및 기능의 억제에 의해 매개될 수 있다. ILT2-HLA-G 상호작용은 시험관내 및 생체내에서 나이브 및 기억 B 세포 기능, 둘 모두를 지연시킬 수 있다. HLA-G는 B 세포 활성화의 T 세포 의존성 및 비의존성 모델에서 B 세포 증식, 분화, 및 Ig 분비를 억제할 수 있다. HLA-G는 B 세포 Ab 분비를 조정하는 데 있어서 음성 B 세포 조절인자로서 작용할 수 있다. HLA-G는 또한 조절 T 세포의 분화를 유도할 수 있고, 이어서, 동종이계 반응을 억제할 수 있고, 그 자체는 동종이식편 관용에 참여할 수 있다.

[0188] 종양 세포에 의한 HLA-G 발현은 T 림프구 및 NK 세포에 의해 매개되는 면역감시로부터 회피할 수 있게 한다. 따라서, 악성 세포에 의한 HLA-G의 발현은 종양 침윤 NK 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 및 항원 제시 세포(APC: antigen presenting cell)의 활성을 억제시킴으로써 종양 면역 근절을 방해할 수 있다.

[0189] HLA-G 구조 변이, 특히, 그의 단량체/다량체 상태 및 그의 B2M과의 회합은 HLA-G의 생물학적 기능, 그의 조절,

및 그의 억제성 수용체 ILT2 및 ILT4와의 상호작용에서 중요한 역할을 할 수 있다.

[0190] ILT2 및 ILT4 억제성 수용체는 단량체 구조보다 HLA-G 다량체에 대해 더 높은 친화도를 가질 수 있다. HLA-G1 및 HLA-G5(HLA-G1/5)는 α1 도메인 내의 42번 위치의 고유한 시스테인 잔기 사이의 이황화 결합(Cys42-Cys42)을 통해 이량체를 형성할 수 있다. B2M 회합된 HLA-G1의 이량체는 단량체보다 더 높은 친화도로 ILT2 및 ILT4에 결합할 수 있다. 이러한 이량체에 대하여 증가된 친화도는 α3 도메인의 ILT2 및 ILT4 결합 부위를 노출시키는 비스듬한 방향성에 기인하는 것일 수 있고, 이를 통해 수용체에 더욱 쉽게 접근할 수 있다. ILT2 및 ILT4, 둘 모두 F195 및 Y197 잔기 수준에서 HLA-G α3 도메인에 결합할 수 있다.

[0191] ILT2 및 ILT4는 상이하게 그의 HLA-G 이소폼에 결합할 수 있다. ILT2는 오직 B2M 회합 HLA-G 구조만을 인식할 수 있는 반면, ILT4는 B2M 회합 및 B2M이 없는 HLA-G 중쇄, 둘 모두를 인식할 수 있다. B2M이 없는 중쇄는 세포 표면에서 및 HLA-G 발현 세포의 배양물 상청액에서 검출될 수 있다. 추가로, B2M이 없는 HLA-G 중쇄는 인간 융모 세포영양막 세포에 의해 생성되는 주요 구조일 수 있다. (B2M이 없는) α1-α3 구조의 존재(HLA-G2 및 G-6 이소폼)는 인간 심장 이식 수용자의 순환에서 나타났고, 더욱 우수한 동종이식편 수용과 연관이 있을 수 있다. α1-α3 구조는 ILT2가 아닌 오직 ILT4에만 결합할 수 있다. 그러나, (42번 위치에서의 2개의 유리 시스테인 사이의 이황화 결합을 통해 달성된 α1-α3 단량체의 이량체화에 의한) α1-α3 이량체는 동종이계 뮤린 피부 이식 모델에서 생체내에서 관용성을 나타낼 수 있다. (α1-α3)x2 합성 분자는 ILT4를 발현하지 않은 종양 세포주의 증식을 억제할 수 있다. 이는 아직은 알려져 있지 않은 HLA-G에 대한 수용체가 있다는 것을 시사하는 것일 수 있다.

[0192] 따라서, 한 측면에서, 본원에서는 HLA-G 단백질을 코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 세포를 개시한다. 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 세포는 또한 하나 이상의 추가의 유전자 변형, 예컨대, 본원에 개시된 유전자 변형(예컨대, 넉 인, 넉 아웃, 유전자 파괴 등) 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 세포는 또한 B2M 단백질을 코딩하는 또 다른 외인성 핵산 서열도 포함할 수 있다.

[0193] 비인간 동물은 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 삽입체는 하나 또는 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩할 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물은 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)의 발현 및/또는 기능을 감소시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 하나 이상의 트랜스진은 MHC I 형성 억제자, 보체 활성화의 조절인자, NK 세포에 대한 억제성 리간드, B7 패밀리 구성원, CD47, 세린 프로테아제 억제제, 갈렉틴, 및/또는 그의 임의의 단편을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, MHC I 형성 억제자는 감염된 세포 단백질 47(ICP47)일 수 있다. 일부 경우에서, 보체 활성화의 조절인자는 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 및 분화 클러스터 59(CD59)를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 백혈구 항원 E (HLA-E), 인간 백혈구 항원 G(HLA-G), 및 β-2-마이크로글로불린(B2M)을 포함할 수 있다. NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G의 이소폼, 예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7일 수 있다. 예를 들어, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G1일 수 있다. HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 트랜스진이란, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 트랜스진을 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 바, 일부 경우에서, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 트랜스진은 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 아미노산 서열의 100% 또는 약 100%를 코딩하는 트랜스진일 수 있다. 다른 경우에서, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 트랜스진은 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 전체 또는 일부 서열을 코딩하는 트랜스진일 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 또는 50%를 코딩할 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 HLA-G 아미노산 서열의 90%를 코딩할 수 있다. 트랜스진은 기능적(예컨대, 부분적으로 또는 전체적으로 기능적) HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), 및 B2M 중 하나 이상을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함할 수 있다. HLA-G 게놈 DNA 서열은 8개의 엑손을 가질 수 있으며, 그에 의해 선택적 스플라이싱이 7개의 이소폼을 생성한다. HLA-G1 이소폼은 엑손 7을 배제시킬 수 있다. HLA-G2 이소폼은 엑손 3 및 7을

배제시킬 수 있다. 인트론 2 또는 인트론 4의 번역은 막통과 도메인 발현의 손실로 인해 분비된 이소폼을 생성할 수 있다. HLA-G의 게놈 서열 및 cDNA의 지도가 **도 14a-14b**에 제시되어 있다 있다. 일부 경우에서, B7 패밀리 구성원은 CD80, CD86, 프로그램화된 사멸 리간드 1(PD-L1), 프로그램화된 사멸 리간드 2(PD-L2), CD275, CD276, V-세트 도메인 함유 T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1), 혈소판 수용체 Gi24, 천연 세포독성 유발 수용체 3 리간드 1(NR3L1: natural cytotoxicity triggering receptor 3 ligand 1), 및 HERV-H LTR-연관2(HHLA2: HERV-H LTR-associating 2)를 포함할 수 있다. 예를 들어, B7 패밀리 구성원은 PD-L1 또는 PD-L2일 수 있다. 일부 경우에서, 세린 프로테아제 억제제는 세린 프로테아제 억제제 9(Spi9)일 수 있다. 일부 경우에서, 갈렉틴은 갈렉틴-1, 갈렉틴-2, 갈렉틴-3, 갈렉틴-4, 갈렉틴-5, 갈렉틴-6, 갈렉틴-7, 갈렉틴-8, 갈렉틴-9, 갈렉틴-10, 갈렉틴-11, 갈렉틴-12, 갈렉틴-13, 갈렉틴-14, 및 갈렉틴-15를 포함할 수 있다. 예를 들어, 갈렉틴은 갈렉틴-9일 수 있다.

[0194] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 하나 이상의 유전자의 감소된 발현 및 본원에 개시된 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2 중 하나 이상의 것의 감소된 발현 및 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, PD-L1, PD-L2, CD47, Spi9, 및 갈렉틴-9 중 하나 이상의 것을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, CXC10, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, CXC10GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, CXC10, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 HLA-E, CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, CXC10, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 HLA-E를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 GGTA1의 감소된 발현, 및 HLA-E를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 GGTA1의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 Rosa26 프로모터, 예컨대, 돼지 Rosa26 프로모터에 인접하여 삽입된 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우에서,

본원의 트랜스진에 의해 코딩된 CD47, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2일 수 있다.

[0195] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 동물의 게놈 내의 유전자에 삽입된 트랜스진을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진은 표적화된 유전자의 프로모터에 인접하게 또는 표적화된 유전자 내부에 삽입될 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진의 삽입은 표적화된 유전자의 발현을 감소시킬 수 있다. 표적화된 유전자는 본원에 개시된 발현이 감소된 유전자일 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2 중 하나 이상의 것의 프로모터에 인접하게 또는 그의 내부에 삽입될 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진은 GGTA1의 프로모터에 인접하게 또는 그의 내부에 삽입될 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진(예컨대, CD47 트랜스진)은 트랜스진이 특정 유형의 세포에서 선택적으로 발현될 수 있도록 허용하는 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다. 예를 들어, CD47 트랜스진은 CD47 트랜스진이 혈액 세포 및 비장세포에서 선택적으로 발현될 수 있도록 허용하는 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다. 상기 프로모터 중 하나는 GGTA1 프로모터일 수 있다.

[0196] 예를 들어, 비인간 동물은 감염된 세포 단백질 47(ICP47), 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 분화 클러스터 59(CD 59), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진(예컨대, 외인성 핵산 서열)을 포함할 수 있다. ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), 또는 B2M를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 또는 갈렉틴-9 인간 단백질 중 하나 이상의 것을 코딩할 수 있다. 비인간 동물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 ICP47를 코딩하는 단일 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 CD59를 코딩하는 단일 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 때때로 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 단일 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 HLA-E를 코딩하는 단일 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 B2M를 코딩하는 단일 트랜스진을 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 2개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 2개 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD59, 및/또는 이들의 임의의 조합이다. 예를 들어, 2개 이상의 트랜스진은 CD59 및 CD46 또는 CD59 및 CD55를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 3개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 3개 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD59, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 3개 이상의 트랜스진은 CD59, CD46, 및 CD55를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 4개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 4개 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, 및 CD59를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 ICP47, CD46, CD55, 및 CD59를 포함하는 4개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다.

[0197] 트랜스진 및 유전자 파괴의 조합이 사용될 수 있다. 비인간 동물은 하나 이상의 감소된 유전자 및 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현이 감소된 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, 및/또는 이들의 임의의 조합 중 어느 하나를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD 59, 그의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단지 다양한 조합을 예시하기 위하여, 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 NLRC5를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5 및 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, 및 GGTA1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5 및 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, 및 GGTA1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된

하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 CD59를 포함한다.

[0198] 일부 경우에서, 유전자의 제1 엑손이 유전적으로 변형된다. 예를 들어, 유전적으로 변형될 수 있는 유전자의 제1 엑손 중 하나 이상의 것은 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, 및 이들의 임의의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 유전자일 수 있다. 예를 들어, **도 112a**는 가이드 RNA가 NLCR5 유전자의 제1 엑손을 표적화하였다는 것을 보여주는 것이다. 다른 경우에서, 유전자의 제2 엑손이 표적화된다. 예를 들어, **도 105, 도 106,** 및 **도 107**은 제1 및 제2 엑손 표적화 가이드 RNA를 생성하는 프라이머 쌍에 대한 관련 서열 뿐만 아니라, 시퀀싱에 의해 유전자 변형을 측정하기 위한 프라이머 서열을 보여주는 것이다.

[0199] 사용될 수 있고 구체적으로 고려되는 트랜스진은 본원에 개시된 유전자, 예를 들어, ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이들의 임의의 조합에 대해 특정의 동일성 및/또는 상동성을 나타내는 유전자를 포함할 수 있다. 그러므로, 유전자가 (핵산 또는 단백질 수준에서) 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%의 상동성, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%의 상동성을 나타내면, 이는 트랜스진로서 사용될 수 있다는 것이 고려된다. (핵산 또는 단백질 수준에서) 적어도 또는 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%의 동일성, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%의 동일성을 나타내면, 이는 트랜스진로서 사용될 수 있다는 것 또한 고려된다.

[0200] 비인간 동물은 또한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 우성 음성 트랜스진을 포함할 수 있다. 우성 음성 트랜스진의 발현은 우성 음성 트랜스진의 야생형 카운터파트의 발현 및/또는 기능을 억제할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 우성 음성 트랜스진 X를 포함하는 비인간 동물은 발현이 감소된 X 유전자를 포함하는 상이한 비인간 동물과 비교하여 유사한 표현형을 가질 수 있다. 하나 이상의 우성 음성 트랜스진은 우성 음성 NLRC5, 우성 음성 TAP1, 우성 음성 GGTA1, 우성 음성 CMAH, 우성 음성 B4GALNT2, 우성 음성 CXCL10, 우성 음성 MICA, 우성 음성 MICB, 우성 음성 CIITA, 우성 음성 C3, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0201] 유전자 발현을 억제할 수 있는, 예컨대, 유전자를 넉 다운할 수 있는 하나 이상의 핵산을 코딩하는 하나 이상의 트랜스진을 포함하는 비인간 동물 또한 제공한다. 유전적 발현을 억제하는 RNA로는 shRNA, siRNA, RNAi, 및 마이크로RNA를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, siRNA, RNAi, 및/또는 마이크로RNA는 유전적 발현을 억제시키기 위해 비인간 동물에게 제공될 수 있다. 추가로, 비인간 동물은 shRNA를 코딩하는 하나 이상의 트랜스진를 포함할 수 있다. shRNA는 특정 유전자에 특이적일 수 있다. 예를 들어, shRNA는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, B4GALNT2, CIITA, C3, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 본 출원에 기술된 임의의 유전자에 특이적일 수 있다.

[0202] 피험체에게 이식될 때, 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 또는 장기는 비유전적으로 변형된 카운터파트로부터의 세포, 조직, 또는 장기와 비교하여 피험체에서 더 낮은 면역 반응(예컨대, 이식 거부반응)을 일으킬 수 있다. 일부 경우에서, 면역 반응은 T 세포(예컨대, CD8+ T 세포 및/또는 CD4+ T 세포) 및 NK 세포의 활성화, 증식 및 세포독성을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 유전적으로 변형된 세포의 표현형은 상기 세포를 NK 세포, T 세포(예컨대, CD8+ T 세포 또는 CD4+ T 세포)와 공배양하고, NK 세포 또는 T 세포의 활성화, 증식 및 세포독성을 시험함으로써 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포에 의해 유도된 T 세포 또는 NK 세포 활성화, 증식 및 세포독성은 비유전적으로 변형된 세포에 의해 유도된 것보다 더 낮을 수 있다. 일부 경우에서, 본원의 유전적으로 변형된 세포의 표현형은 효소 결합 면역스폿(ELISPOT: Enzyme-Linked ImmunoSpot) 검정법에 의해 측정될 수 있다.

[0203] 하나 이상의 트랜스진은 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 인간 유전자, 마우스 유전자, 래트 유전자, 돼지 유전자, 소 유전자, 개 유전자, 고양이 유전자, 원숭이 유전자, 침팬지 유전자, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 인간 유전자 서열을 가지는 인간으로부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 트랜스진은 인간 유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 하나 이상의 트랜스진은 아데노바이러스 유전자가 아니다.

[0204] 트랜스진은 무작위 또는 부위 특이적인 방식으로 비인간 동물의 게놈 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 비인간 동물의 게놈 내의 무작위 유전자좌에 삽입될 수 있다. 이들 트랜스진은 게놈 내의 어느 곳에나 삽입되면 완전히 기능적일 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 자체 프로모터를 코딩할 수 있거나, 또는 내인성 프로

모터의 제어하에 있는 위치 내로 삽입될 수 있다. 대안적으로, 트랜스진은 유전자의 인트론 또는 유전자의 엑손, 프로모터, 또는 비코딩 영역과 같은 유전자 내로 삽입될 수 있다. 트랜스진은 유전자의 제1 엑손 내로 통합될 수 있다.

[0205] 때때로, 트랜스진의 1개 초과의 카피가 게놈 내의 1개 초과의 무작위 유전자좌 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 다수의 카피가 게놈 내의 무작위 유전자좌 내로 삽입될 수 있다. 이는 트랜스진이 무작위로 한 번 삽입된 경우보다 전체 발현을 증가시킬 수 있다. 대안적으로, 트랜스진의 하나의 카피는 하나의 유전자 내로 삽입될 수 있고, 트랜스진의 또 다른 카피는 상이한 유전자 내로 삽입될 수 있다. 트랜스진은 비인간 동물의 게놈 내의 특정 유전자좌로 삽입될 수 있도록 표적화될 수 있다.

[0206] 트랜스진의 발현은 하나 이상의 프로모터에 의해 제어될 수 있다. 프로모터는 유비쿼터스, 조직 특이적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다. 프로모터에 인접하게 삽입되는 트랜스진의 발현은 조절될 수 있다. 예를 들어, 트랜스진이 유비쿼터스 프로모터에 가까이 또는 옆에 삽입되는 경우에서, 트랜스진은 비인간 동물의 모든 세포에서 발현될 것이다. 일부 유비쿼터스 프로모터는 CAGGS 프로모터, hCMV 프로모터, PGK 프로모터, SV40 프로모터, 또는 Rosa26 프로모터일 수 있다.

[0207] 프로모터는 내인성 또는 외인성일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 내인성 또는 외인성 Rosa26 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다. 추가로, 프로모터는 비인간 동물에 특이적일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 돼지 Rosa26 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다.

[0208] 조직 특이적 프로모터(세포 특이적 프로모터와 동의어일 수 있다)는 발현의 위치를 제어하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 조직 특이적 프로모터에 인접하게 삽입될 수 있다. 조직 특이적 프로모터는 FABP 프로모터, Lck 프로모터, CamKII 프로모터, CD19 프로모터, 케라틴 프로모터, 알부민 프로모터, aP2 프로모터, 인슐린 프로모터, MCK 프로모터, MyHC 프로모터, WAP 프로모터, 또는 Col2A 프로모터일 수 있다. 예를 들어, 프로모터는 췌장 특이적 프로모터, 예컨대, 인슐린 프로모터일 수 있다.

[0209] 유도성 프로모터 또한 사용될 수 있다. 상기 유도성 프로모터는 유도제를 첨가하거나, 제거함으로써, 원하는 경우, 작동시키거나, 비작동시킬 수 있다. 유도성 프로모터가 Lac, tac, trc, trp, araBAD, phoA, recA, proU, cst-1, tetA, cadA, nar, PL, cspA, T7, VHB, Mx, 및/또는 Trex일 수 있다는 것이 고려된다.

[0210] 본원에 기술된 바와 같은 비인간 동물 또는 세포는 인슐린을 코딩하는 트랜스진을 포함할 수 있다. 인슐린을 코딩하는 트랜스진은 인간 유전자, 마우스 유전자, 래트 유전자, 돼지 유전자, 소 유전자, 개 유전자, 고양이 유전자, 원숭이 유전자, 침팬지 유전자, 또는 임의의 다른 포유동물 유전자일 수 있다. 예를 들어, 인슐린을 코딩하는 트랜스진은 인간 유전자일 수 있다. 인슐린을 코딩하는 트랜스진은 또한 키메라 유전자, 예를 들어, 부분적으로 인간 유전자일 수 있다.

[0211] 트랜스진의 발현은 트랜스진의 전사체의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 트랜스진의 발현은 노던 블롯팅, 뉴클레아제 보호 검정법(예컨대, RN아제 보호 검정법), 역전사 PCR, 정량적 PCR(예컨대, 실시간 PCR, 예컨대, 실시간 정량적 역전사 PCR), 동소 하이브리드화(예컨대, 형광 동소 하이브리드화 (FISH)), 도트-블롯 분석, 차등 디스플레이, 유전자 발현의 연속 분석, 감산 하이브리드화, 마이크로어레이, 나노스트링, 및/또는 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진의 발현은 유전자에 의해 코딩된 단백질을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 단백질 면역염색, 단백질 면역침전, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE), 웨스턴 블롯팅, 비신코닌산 검정법, 분광광도법, 질량 분석법, 효소 검정법(예컨대, 효소 결합 면역흡착 검정법), 면역조직화학법, 유세포 분석법, 및/또는 면역세포화학법에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 트랜스진의 발현은 현미경법에 의해 측정될 수 있다. 현미경법은 광학, 전자, 또는 주사형 탐침 현미경법일 수 있다. 일부 경우에서, 광학 현미경법은 명시야, 경사 조명, 교차 편광, 분산 염색, 암시야, 위상차, 차등 간섭 대비, 간섭 반사 현미경법, 형광(예컨대, 입자, 예컨대, 세포가 면역염색되는 경우), 공초점, 단일 평면 조명 현미경법, 광 시트 형광 현미경법, 디콘볼루션, 또는 연속 시간 코딩 증폭 현미경법의 사용을 포함한다. MHC I 분자의 발현은 또한 본원에 기술된 바와 같이 발현을 시험하는 임의의 방법에 의해 검출될 수 있다.

[0212] 트랜스진의 삽입은 유전자형 분석에 의해 확인될 수 있다. 유전자형 분석 방법은 시퀀싱, 제한 단편 길이 다형성 확인(RFLPI), 무작위 증폭된 다형성 검출(RAPD), 증폭된 단편 길이 다형성 검출(AFLPD), PCR(예컨대, 긴 범위 PCR, 또는 단계적 PCR), 대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드(ASO) 프로브, 및 DNA 마이크로어레이 또는 비드에 대한 하이브리드화를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전자형 분석은 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다.

일부 경우에서, 시퀀싱은 고충실도 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱의 방법은 막삼-길버트 시퀀싱, 쇄-종결 방법(예컨대, 생어 시퀀싱), 샷건 시퀀싱, 및 브릿지 PCR을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전자형 분석은 차세대 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 차세대 시퀀싱 방법은 대용량 병렬 시그너처 시퀀싱, 콜로니 시퀀싱, 피로시퀀싱(예컨대, 454 Life Sciences에 의해 개발된 피로시퀀싱), 단일 분자 실시간 시퀀싱(예컨대, Pacific Biosciences에 의함), 이온 반도체 시퀀싱(예컨대, Ion Torrent 반도체 시퀀싱에 의함), 합성에 의한 시퀀싱(예컨대, Illumina에 의한 Solexa 시퀀싱에 의함), 라이게이션에 의한 시퀀싱(예컨대, Applied Biosystems에 의한 SOLiD 시퀀싱), DNA 나노볼 시퀀싱, 및 헬리스코프 단일 분자 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 본원에서 비인간 동물의 유전자형 분석은 전체 게놈 시퀀싱 분석을 포함할 수 있다.

[0213] 일부 경우에서, 동물에서 트랜스진의 삽입은 트랜스진의 일부 또는 전체 트랜스진을 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 돼지에서 Rosa26 프로모터에 인접한 트랜스진의 삽입은, 예컨대, 정방향 프라이머 5'-cgcctagagaagaggctgtg-3'(서열 번호 35), 및 역방향 프라이머 5'-ctgctgtggctgtggtgtag-3'(서열 번호 36)를 사용하여, Rosa 엑손 1 내지 4의 차세대 시퀀싱에 의해 확인될 수 있다.

표 2

예시적인 트랜스진의 cDNA 서열*

서열 번호	유전자	수탁 번호
37	CD46	NM_213888
38	CD55	AF228059.1
39	CD59	AF020302
40	ICP47	EU445532.1
41	HLA-G1	NM_002127.5
42	HLA-E	NM_005516.5
43	인간 β-2-마이크로글로불린	NM_004048.2
44	인간 PD-L1	NM_001267706.1
45	인간 PD-L2	NM_025239.3
46	인간 Spi9	NM_004155.5
47	인간 CD47	NM_001777.3
48	인간 칼렉틴-9	NM_009587.2

* 표 2에 대한 서열은 표 18에서 살펴볼 수 있다.

[0214]

표 3

예시적인 트랜스진에 의해 코딩된 단백질의 서열*

서열 번호	단백질	수탁 번호
49	CD46	NP_999053.1
50	CD55	AAG14412.1
51	CD59	AAC67231.1
52	ICP47	ACA28836.1
53	HLA-G1	NP_002118.1
54	HLA-E	NP_005507.3
55	인간 β-2-마이크로글로불린	NP_004039.1
56	인간 PD-L1	NP_001254635.1
57	인간 PD-L2	NP_079515.2
58	인간 Spi9	NP_004146.1
59	인간 CD47	NP_001768.1
60	인간 칼렉틴-9	NP_033665.1

* 표 3에 대한 서열은 표 18에서 살펴볼 수 있다.

[0215]

[0216] 비인간 동물의 집단

[0217] 본원에서는 단일 비인간 동물 및 또한 비인간 동물의 집단을 제공한다. 비인간 동물의 집단은 유전적으로 동일할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 또한 표현형이 동일할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 표현형적으로, 및 유

전적으로, 둘 모두 동일할 수 있다.

[0218] 본원에서는 추가로 유전적으로 변형될 수 있는 비인간 동물의 집단을 제공한다. 예를 들어, 예를 들어, 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 10, 50, 100, 또는 200마리의 본원에 개시된 바와 같은 비인간 동물을 포함할 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 표현형을 가질 수 있다. 예를 들어, 집단의 비인간 동물은 클론일 수 있다. 비인간 동물의 집단은 동일한 신체적 특징을 가질 수 있다. 동일한 표현형을 가지는 집단의 비인간 동물은 동일한 트랜스진(들)을 포함할 수 있다. 동일한 표현형을 가지는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있다. 동일한 표현형을 가지는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있고, 동일한 트랜스진(들)을 포함할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 10, 50, 100, 또는 200마리의 동일한 표현형을 가지는 비인간 동물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 임의의 특정 한배의 표현형은 동일한 표현형(예컨대, 한 예에서, 1 내지 약 20마리의 비인간 동물)을 가질 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 표현형을 가지는 돼지일 수 있다.

[0219] 집단의 비인간 동물은 동일한 유전자형을 가질 수 있다. 예를 들어, 집단 내의 비인간 동물의 염색체에서의 모든 핵산 서열은 동일할 수 있다. 동일한 유전자형을 가지는 집단의 비인간 동물은 동일한 트랜스진(들)을 포함할 수 있다. 동일한 유전자형을 가지는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있다. 동일한 유전자형을 가지는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있고, 동일한 트랜스진(들)을 포함할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 50, 100, 또는 200마리의 동일한 유전자형을 가지는 비인간 동물을 포함할 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 유전자형을 가지는 돼지일 수 있다.

[0220] 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 세포가 관용화 백신에서 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 본원에 개시된 관용화 백신은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터의 복수 개의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함할 수 있다. 수용자를 이식편에 대해 면역관용화시키는 방법은 동일한 유전자형 또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함하는 관용화 백신을 수용자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0221] 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 세포가 이식에서 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 이식편(예컨대, 이종이식편 또는 동종이식편)은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수 개의 세포를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 방법의 실시양태에서, 예컨대, 질환 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환을 치료하는 방법은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수 개의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 이식하는 것을 포함할 수 있다.

[0222] 비인간 동물의 집단은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물의 집단은 번식에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 근친교배는 표현형적으로 또는 유전적으로 동일한 비인간 동물 또는 비인간 동물의 집단을 생성하는 데 사용될 수 있다. 근친교배, 예를 들어, 형제자매 대 형제자매 또는 부모 대 자녀, 또는 손자 대 조부모, 또는 증손 대 증조부가 사용될 수 있다. 연속된 회차의 근친교배를 통해 결국에는 표현형적으로 또는 유전적으로 동일한 비인간 동물을 생산할 수 있다. 예를 들어, 적어도 또는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 또는 50세대의 근친교배는 표현형적으로 및/또는 유전적으로 동일한 비인간 동물을 생산할 수 있다. 10-20세대의 근친교배 후, 비인간 동물의 유전적 구성은 적어도 99% 순수한 것으로 여겨진다. 지속적인 근친교배는 본질적으로 동질유전자형인 비인간 동물을 야기할 수 있거나, 또는 비인간 동물이 일란성 쌍생아가 아닐 수 있는 바, 동질유전자형과 가까운 비인간 동물을 야기할 수 있다.

[0223] 번식은 동일한 유전자형을 가지는 비인간 동물을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 가지고/거나, 동일한 트랜스진(들)을 가진다. 번식은 또한 상이한 유전자형을 가지는 비인간 동물을 사용하여 수행될 수 있다. 번식은 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 비유전적으로 변형된 비인간 동물, 예를 들어, 유전적으로 변형된 암컷 돼지 및 야생형 수컷 돼지, 또는 유전적으로 변형된 수컷 돼지 및 야생형 암컷 돼지를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 번식의 모든 조합은 원하는 비인간 동물을 생산하는 데 사용될 수 있다.

[0224] 유전적으로 변형된 비인간 동물의 집단은 또한 클로닝에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포의 집단은 유전적으로 또는 표현형적으로 동일한 개별적인 비인간 동물의 유사한 집단을 무성적으로 생산하고 있을 수 있다. 클로닝은 예컨대, 쌍둥이형성(예컨대, 배아로부터 하나 이상의 세포를 분리시키고, 이를 새로운 배아로 성장시키는 것), 체세포 핵 이식, 또는 인공 수정과 같은, 다양한 방법에 의해 수행될

수 있다. 상기 방법에 관한 더욱 상세한 설명은 본 개시내용 전역에 걸쳐 제공된다.

[0225] II. 유전적으로 변형된 세포

[0226] 본원에서는 질환을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포를 개시한다. 이러한 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물은 하나 이상의 세포가 단리되어 단리된 유전적으로 변형된 세포를 생산하도록 프로세싱될 수 있다. 이러한 단리된 세포는 또한 일부 경우에서, 더 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 그러나, 세포는 변형된 또는 변형되지 않은 인간 또는 비인간 동물 세포를 사용하여, 생체외에서, 예컨대, 동물 외부에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 세포(인간 및 비인간 동물 세포 포함)는 배양에서 변형될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 본원에 기술된 유전적으로 변형된 비인간 동물을 생성하는 데 사용될 수 있다는 것 또한 고려된다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 동물로부터 단리될 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 비유전적으로 변형된 동물로부터의 세포로부터 유래될 수 있다. 세포의 단리는 1차 세포 단리 및 배양 방법을 비롯한, 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 인간으로부터 추출되지 않는다는 것이 구체적으로 고려된다.

[0227] 그러므로, 전역에 기술된 바와 같은 다양한 제조 방법을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물에 적용될 수 있는 어느 것이든 본원에 적용될 수 있다. 예를 들어, 파괴된 모든 유전자 및 과발현된 트랜스진이 본원에서 사용되는 유전적으로 변형된 세포를 제조하는 데 적용가능하다. 추가로, 전역에 기술된 유전적으로 변형된 비인간 동물에서 유전자의 유전자형 및 발현을 시험하기 위한 임의의 방법이 세포의 유전자 변형을 시험하는 데 사용될 수 있다.

[0228] 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류로부터 유래될 수 있다. 상기 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, 상기 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류 기원일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는, 예컨대, 세포 배양 또는 유전자 변형 방법을 사용하여, 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류로부터 단리된 세포로부터 제조될 수 있다.

[0229] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 유전적으로 변형된 동물로부터의 세포 또는 생체외에서 제조된 세포는 분석되고, 분류될 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 유세포 분석법, 예컨대, 형광 활성화 세포 분류에 의해 분석되고, 분류될 수 있다. 예를 들어, 트랜스진을 발현하는 유전적으로 변형된 세포는 트랜스진에 코딩된 폴리펩티드를 인식하는 표지(예컨대, 형광 표지)에 기반한 유세포 분석법을 사용하여 다른 세포로부터 검출되고, 정제될 수 있다.

[0230] 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 면역 반응을 감소시키거나, 억제시키거나, 또는 제거할 수 있다. 예를 들어, 유전자 변형은 면역 세포에서 세포용해 이펙터 분자, 예컨대, 그랜자임 B 및 CD107알파의 세포 이펙터 기능을 감소시키고/거나, 증식을 감소시키고/거나, 지속성을 감소시키고/거나, 발현을 감소시킬 수 있다. 면역 세포는 단핵구 및/또는 대식세포일 수 있다. 일부 경우에서, T 세포 유래 사이토카인, 예컨대, IFN-g는 IFN-감마의 분비를 통해 대식세포를 활성화시킬 수 있다. 일부 경우에서, T 세포 활성화는 억제되고, 대식세포의 억제 또한 유발할 수 있다.

[0231] 비인간 동물 및 인간 줄기 세포를 포함하는 줄기 세포가 사용될 수 있다. 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 있는 능력이 없다. 예를 들어, 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없도록 비가역적으로 분화될 수 있다. 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없다는 조건에서도 만능일 수 있다.

[0232] 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포는 발현이 감소된 하나 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물에 대해 상기 개시된 바와 같은 동일한 유전자가 파괴될 수 있다. 예를 들어, 발현이 파괴된, 예컨대, 감소된 하나 이상의 유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 세포, 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 추가로, 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 ICP47, CD46, CD55, CD 59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 감소된 유전자 및 하나 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현이 감소된 하나 이상의 유전

자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, 및/또는 이들의 임의의 조합 중 어느 하나를 포함할 수 있고, 하나 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD 59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 NLRC5, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우에서, 본원의 트랜스진에 의해 코딩된 CD47, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PDO-L2일 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 그의 표면 상에서 CD47로 코팅될 수있다. 세포의 표면 상에서의 CD47의 코팅은, 세포 표면을 비오티닐화한 후, 상기 비오티닐화된 세포를 스트렙트아비딘-CD47 키메라 단백질과 함께 인큐베이션함으로써 달성될 수 있다. 코팅된 CD47은 인간 CD47일 수 있다.

[0233] 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 2개 이상의 파괴된 유전자를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 트랜스진을 포함할 수 있다.

[0234] 상기에 상세히 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 또한 하나 이상의 넉 다운 유전자를 발현하는 우성 음성 트랜스진 및/또는 트랜스진을 포함할 수 있다. 또한 상기 논의된 바와 같이, 트랜스진의 발현은 하나 이상의 프로모터에 의해 제어될 수 있다.

[0235] 유전적으로 변형된 세포는 조직 또는 장기로부터의 하나 이상의 세포일 수 있고, 상기 조직 또는 장기는 뇌, 폐, 간, 심장, 비장, 췌장, 소장, 대장, 골격근, 평활근, 피부, 뼈, 지방 조직, 모발, 갑상선, 기도, 담낭, 신장, 요관, 방광, 대동맥, 정맥, 식도, 횡격막, 위, 직장, 부신, 기관지, 귀, 눈, 망막, 생식기, 시상하부, 후두, 코, 혀, 척수, 또는 요관, 자궁, 난소 및 고환을 포함한다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 뇌, 심장, 간, 피부, 장, 폐, 신장, 눈, 소장, 또는 췌장으로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 세포는 췌장으로부터 유래될 수 있다. 더욱 구체적으로, 췌장 세포는 췌도 세포일 수 있다. 또한, 하나 이상의 세포는 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포(예컨대, PP 세포), 또는 췌장 ε 세포일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 췌장 β 세포일 수 있다. 본원에 개시된 조직 또는 장기는 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있다. 조직 또는 장기는 본원에 기술된 하나 이상의 유전적으로 변형된 동물로부터 유래될 수 있고, 예컨대, 췌도와 같은 췌장 조직은 하나 이상의 유전적으로 변형된 돼지로부터 유래될 수 있다.

[0236] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 하나 이상의 세포 유형을 포함할 수 있고, 하나 이상의 유형의 세포는 모세포, 케라티노사이트, 성선 자극 호르몬 분비세포, 코르티코트로프성세포, 갑상샘자극호르몬분비세포, 성장호르몬분비세포, 프로락틴분비세포, 크롬친화 세포, 소포곁 세포, 사구 세포 멜라노사이트, 모반 세포, 메르켈 세포, 치아모세포, 백악모세포 각막세포, 망막 뮬러 세포, 망막 색소 상피 세포, 뉴런, 아교세포(예컨대, 희소돌기 아교세포 성상세포), 뇌실막세포, 송과체세포, 폐포세포(예컨대, I형 폐포세포, 및 II형 폐포세포), 클라라 세포, 배상 세포, G 세포, D 세포, ECL 세포, 위의 주세포, 벽 세포, 소와 세포, K 세포, D 세포, I 세포, 배상 세포, 파네스 세포, 장세포, 미세주름 세포, 간세포, 간 성상세포(예컨대, 중배엽으로부터의 쿠퍼 세포), 쓸개세포, 샘꽈리중심 세포, 췌장 성상 세포, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포, 췌장 ε 세포, 갑상선(예컨대, 여포 세포), 부갑상선(예컨대, 부갑상선 주 세포), 호산 세포, 요로상피 세포, 골아세포, 골세포, 연골아세포, 연골세포, 섬유아세포, 섬유세포, 근아세포, 근세포, 근위성 세포, 힘줄 세포, 심장 근육 세포, 지방아세포, 지방세포, 카할의 간질 세포, 혈관아세포, 내피세포, 혈관사이 세포(예컨대, 사구체내 혈관사이 세포 및 사구체밖 혈관사이 세포), 사구체곁 세포, 치밀반 세포, 기질 세포, 간질 세포, 텔로사이트 단순 상피 세포, 발세포, 신장 근위 세뇨관 솔가장자리 세포, 세르톨리 세포, 라이디히 세포, 과립막 세포, 페그 세포, 생식 세포, 정자 난자, 림프구, 골수 세포, 내피 전구 세포, 내피 줄기 세포, 혈관아세포, 중간혈관아세포, 혈관주위세포 벽세포를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는

잠재적으로 세포 요법에서 사용되는 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포 요법은 당뇨병과 같은 질환에 대한 췌장 β 세포 보충물 또는 대체물일 수 있다.

[0237] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 비인간 동물로부터 유래(예컨대, 추출)될 수 있다. 하나 이상의 세포는 성숙한 성체 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 그러나, 하나 이상의 세포는 태아 또는 신생아 조직으로부터 유래될 수 있다.

[0238] 질환에 따라, 하나 이상의 세포는 성체 공여자, 예컨대, 췌도 세포 공여자로서 유용할 정도의 충분한 크기로 성장한 트랜스제닉 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물은 이유가 지난 연령일 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 적어도 또는 적어도 약 6개월령일 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물은 적어도 또는 적어도 약 18개월령일 수 있다. 비인간 동물은, 일부 경우에서, 번식 적령기에 이를 때까지 생존한다. 예를 들어, 이종이식용 췌도는 신생(예컨대, 3-7일령) 또는 이유 전(예컨대, 14일 내지 21일령) 공여자 돼지로부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 배양된 세포일 수 있다. 예를 들어, 배양된 세포는 야생형 세포 또는 (본원에 기술된 바와 같은) 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 더욱이, 배양된 세포는 1차 세포일 수 있다. 1차 세포는 추출되고, 예컨대, 액체 질소에서 또는 -20℃ 내지 -80℃에서 동결될 수 있다. 배양된 세포는 또한 공지된 방법에 의해 불멸화될 수 있고, 예컨대, 액체 질소에서 또는 -20℃ 내지 -80℃에서 동결되고, 보관될 수 있다.

[0239] 본원에 기술된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 야생형 비유전적으로 변형된 세포가 이식될 때와 비교하여, 더 낮은 거부반응의 위험을 가질 수 있다.

[0240] 본원에서는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터를 개시한다. 이들 벡터는 (형질감염, 형질전환, 바이러스 전달, 또는 임의의 다른 공지된 방법에 의해) 세포의 게놈 내로 삽입될 수 있다. 이러한 벡터는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및/또는 갈렉틴-9 단백질, 또는 그의 기능적 단편을 코딩할 수 있다.

[0241] 고려되는 벡터로는 플라스미드 벡터, 인공/미니-염색체, 트랜스포존, 및 바이러스 벡터를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서는 RNA를 포함하는 단리된 또는 합성 핵산도 추가로 개시하며, 상기 RNA는 표 2의 임의의 서열에 의해 코딩된다. RNA는 또한 표 2의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 상동성을 나타내는 임의의 서열을 코딩할 수 있다. RNA는 또한 표 2의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 나타내는 임의의 서열을 코딩할 수 있다.

[0242] RNA는 단일 쇄 가이드 RNA일 수 있다. 본 개시내용은 또한 표 1의 임의의 서열을 포함하는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공한다. RNA는 또한 표 1의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 상동성을 나타내는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공할 수 있다. RNA는 또한 표 1의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 나타내는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공할 수 있다.

[0243] 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 게놈 내의 하나 이상의 유전자를 표적화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 게놈 내의 단일 유전자를 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 게놈 내의 하나 이상의 각 유전자의 하나 이상의 표적 부위를 표적화할 수 있다.

[0244] 유전적으로 변형된 세포는 또한 백혈구, 림프구, B 림프구, 또는 임의의 다른 세포, 예컨대, 췌도 세포, 췌도 베타 세포, 또는 간세포일 수 있다. 이러한 세포는 본원에 개시된 임의의 방법에 의해, 예컨대, ECDI 고정에 의해, 고정되거나, 아폽토시스성이 될 수 있다.

[0245] 유전적으로 변형된 세포는 비인간 태아 동물, 주산기 비인간 동물, 신생아 비인간 동물, 이유 전 비인간 동물, 어린 성체 비인간 동물, 성체 비인간 동물, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래(예컨대, 회수)될 수 있다. 일부 경우에서, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 배아 조직, 예컨대, 배아 췌장 조직으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 배아 42일(E42)로부터의 배아 돼지 췌장 조직으로부터 유래(예컨대, 회수)될 수 있다.

[0246] "태아 동물"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 임의의 태어나지 않은 동물의 자손을 지칭할 수 있다. "주산기 동물"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 출산 직전 또는 직후의 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 주산

기 기간은 임신 20주 내지 28주에 시작하여 출산 후 1 내지 4주에 끝날 수 있다. "신생아 동물"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 임의의 새로 태어난 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 신생아 동물은 1개월 이내에 태어난 동물일 수 있다. "이유 전 비인간 동물"이라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 모유를 중단하기 전의 임의의 동물을 지칭할 수 있다.

[0247] 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 약학적으로 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 염수이다. 약학 조성물은 이식을 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0248] 유전적으로 변형된 세포는 임의의 유전자의 감소된 발현, 및/또는 본원에 개시된 임의의 트랜스진을 포함할 수 있다. 세포의 유전자 변형은 유전적으로 변형된 동물을 제조하기 위해 본원에 기술된 것과 동일한 방법 중 어느 것을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물 기원의 유전적으로 변형된 동물을 제조하는 방법은 하나 이상의 유전자의 발현을 감소시키는 것 및/또는 하나 이상의 트랜스진을 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 유전자 발현의 감소 및/또는 트랜스진 삽입은 본 출원에 기술된 임의의 방법, 예컨대, 유전자 편집을 사용하여 수행될 수 있다.

[0249] 줄기 세포로부터 유래된 유전적으로 변형된 세포

[0250] 유전적으로 변형된 세포는 줄기 세포일 수 있다. 이들 유전적으로 변형된 줄기 세포는 차후에 본원에 개시된 방법에 의해 고정된 또는 아폽토시스성 세포로 프로세싱될 수 있는 세포를 잠재적으로 비제한적으로 공급하는 데 사용될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없다.

[0251] 인간 만능 줄기 세포로부터 수억 개의 인슐린 생산, 글루코스 반응성 췌장 베타 세포의 생산은 당뇨병에서 세포 이식 요법을 위한 전례가 없는 세포 공급원을 제공한다(문헌 [Pagliuca et al, 2014]). 당뇨병 및 다른 질환에서 세포 이식 요법을 위한 다른 인간 줄기 세포-(배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 세포 공급원이 개발되고 있다.

[0252] 이러한 줄기 세포 유래의 세포 이식편은 거부반응 대상이다. 거부반응은 CD8+ T 세포에 의해 매개될 수 있다. 1형 당뇨병 수용자에서, 인간 줄기 세포 유래의 기능적 베타 세포는 거부반응 및 자가면역 재발 대상이다. 이 둘은 CD8+ T 세포에 의해 매개되는 것으로 여겨진다.

[0253] 이들 동종반응성 및 자가반응성 CD8+ T 세포의 활성화 및 이펙터 기능을 방해하기 위해, CRISP/Cas9 유전자 표적화를 포함하는 유전자 변형의 확립된 분자 방법이 줄기 세포 유래의 부분적으로 또는 전체적으로 분화된 세포 이식편에서 기능적 MHC 클래스 I의 세포 표면 발현을 방지하기 위한 목적으로 인간 줄기 세포에서 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자를 돌연변이화시키는 데 사용될 수 있다. 따라서, MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결손된 인간 줄기 세포 유래의 세포 이식편을 이식하는 것은 거부반응 및 자가면역 재발을 예방하는 데 필요한 면역억제의 필요성을 최소화할 수 있다.

[0254] 그러나, 이식된 인간 세포 상의 MHC 클래스 I 발현의 결여는 자연 살해(NK) 세포의 수동적 활성화를 유발할 가능성이 있을 것이다(문헌 [Ohlen et al, 1989]) NK 세포 세포독성은 NK 세포 상의 억제성 수용체 CD94/NKG2A를 자극하여 세포 사멸을 예방하는 인간 MHC 클래스 1 유전자, HLA-E의 발현에 의해 극복될 수 있다(문헌 [Weiss *et al.*, 2009]; [Lilienfeld *et al.*, 2007]; [Sasaki *et al.*, 1999]). HLA-E 유전자의 성공적인 발현은 인간 B2M(베타 2 마이크로글로불린) 유전자 및 동족 펩티드의 공동 발현에 의존하였다(문헌 [Weiss *et al.*, 2009]; [Lilienfeld *et al.*, 2007]; [Sasaki *et al.*, 1999]; [Pascasova *et al.*, 1999]). 줄기 세포 DNA에서 뉴클레아제 매개 파단은 상동성 유도 수복을 통해 하나 또는 다수의 유전자의 삽입을 가능하게 한다. 일련의 HLA-E 및 hB2M 유전자는 뉴클레아제 매개 DNA 파단의 영역에 통합되어, 트랜스진을 삽입하면서 표적 유전자(예를 들어, NLRC5)의 발현을 막을 수 있다.

[0255] MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 줄기 세포 유래의 세포 이식편의 수용자에서 유지 면역억제에 대한 필요성을 제거하지는 않더라도 더 최소화하기 위해, 이러한 이식편의 수용자는 또한 본원에 개시된 관용화 아폽토시스 공여자 세포로 처리될 수 있다.

[0256] 인슐린 생산 췌장 베타 세포의 생산 방법(문헌 [Pagliuca et al, 2014])은 잠재적으로 비인간(예컨대, 돼지) 1차 단리된 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포에 적용될 수 있다(문헌 [Goncalves et al, 2014]; [Hall et al. V 2008]) 그러나, 이러한 인슐린 생산 췌장 베타 세포의 수용자는 이식편의 성공을 위협하는 활발한 면역 반응을 가질 가능성이 있다. 항체 매개성 및 CD8+ T 세포 면역 공격을 극복하기 위해, 공여자 동물은 1차 비인간 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포의 단리 전에 유전적으로 변형되어 본 출원 전역에 개시된 바와

같은 GTA1, CMAH, B4GalNT2, 또는 MHC 클래스 I 관련 유전자의 발현을 막을 수 있다. 이어서, 유전적으로 변형된 동물로부터 단리된 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포는 수백만 개의 인슐린 생산 췌장 베타 세포로 분화 될 수 있다.

[0257] 일부 경우에서, 이종 줄기 세포 유래의 세포 이식이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 인간 배아 줄기 세포의 사용은 수용자에게 윤리적으로 부적당할 수 있다. 따라서, 인간 수용자는 배아 줄기 세포의 비인간 공급원으로부터 유래된 세포 이식편을 받는 데 더 편안함을 느낄 수 있다.

[0258] 비인간 줄기 세포는 돼지 줄기 세포를 포함할 수 있다. 이러한 줄기 세포는 야생형 돼지 또는 유전적으로 조작된 돼지로부터 유래될 수 있다. 야생형 돼지로부터 유래되는 경우, CRISP/Cas9 유전자 표적화를 포함하는 확립된 유전자 변형의 분자 방법을 사용한 유전적 조작이 줄기 세포 단계에서 가장 잘 수행될 수 있다. 유전적 조작은 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자의 발현을 파괴하여 MHC 클래스 I의 기능적 발현을 막기 위해 표적화될 수 있다. 이식편에서 NLRC5, TAP1, 및 B2M과 같은 유전자의 파괴는 췌도 베타 세포를 포함하는 이식편 세포 상의 MHC 클래스 I의 기능적 발현의 결여를 유발하여, 자가반응성 CD8+ T 세포의 이식 후 활성화를 방해할 수 있다. 따라서, 이는 자가반응성 CD8+ T 세포의 세포용해 이펙터 기능으로부터 이식편, 예컨대 이식된 췌도 베타 세포를 보호할 수 있다.

[0259] 그러나, 줄기 세포의 유전적 조작이 이들의 분화 잠재성을 변경할 수 있기 때문에, 접근법은 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자의 발현이 파괴된 돼지를 포함하는 유전적으로 조작된 돼지로부터 줄기 세포주를 생성하는 것일 수 있다.

[0260] GGTA1, CMAH, B4GalNT2 유전자의 발현을 방지하기 위해 유전적으로 변형되거나, 또는 본 출원 전역에 개시된 바와 같이, 보체 조절 단백질 CD46, CD55, 또는 CD59를 코딩하는 트랜스진을 발현하기 위해 변형된 돼지로부터 줄기 세포를 생성하는 것은 인슐린 생산 췌장 베타 세포 또는 다른 세포 요법 생성물의 치료적 용도를 추가로 개선시킬 수 있다. 유사하게, 본원에 기술된 것과 동일한 전략이 전역에 기술된 다른 방법 및 조성물에 사용될 수 있다.

[0261] MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 인간 줄기 세포 유래의 세포 이식편의 수용자에서와 마찬가지로, 돼지 줄기 세포 유래의 이식편의 수용자에서 유지 면역억제의 필요성은 관용화 아폽토시스 공여자 세포를 이용한 주변 이식 처리에 의해 추가로 최소화될 수 있다.

[0262] III. 관용화 백신

[0263] 전통적으로, 백신은 숙주에 면역을 부여하기 위해 사용된다. 예를 들어, 불활성화된 바이러스를 애주번트와 함께 피부 아래에 주사하는 것은 활성 및/또는 독성 버전의 바이러스에 대한 일시적 또는 영구적 면역을 일으킬 수 있다. 이는 양성 백신으로서 지칭될 수 있다(**도 3**). 그러나, 정맥내로 주사되는 불활성화된 세포(예컨대, 공여자 또는 공여자와 유전적으로 상이한 동물로부터의 세포)는 공여자 세포, 또는 유사한 세포 마커를 가지는 세포를 관용화시킬 수 있다. 이는 관용화 백신(음성 백신으로도 지칭됨)으로 지칭될 수 있다(**도 3**). 불활성 세포는 애주번트 없이 주사될 수 있다. 대안적으로, 불활성 세포는 애주번트와 함께 주사될 수 있다. 이러한 관용화 백신은 수용자를 관용화하고, 거부반응을 예방함으로써, 이식에, 예를 들어, 이종이식에 유리할 수 있다. 관용화는 면역억제 요법을 사용하지 않고 수용자에게 부여될 수 있다. 그러나, 일부 경우에서, 관용화 백신과 함께 조합된 다른 면역억제 요법이 이식 거부반응을 감소시킬 수 있다.

[0264] **도 4**는 일시적인 면역억제의 보호하에 관용화 백신접종을 위한 공여자로부터의 아폽토시스성 세포의 주입(예컨대, 정맥내 주입)으로 피험체(예컨대, 인간 또는 비인간 영장류)에서 이식된 이식편(예컨대, 이종이식편)의 생존을 연장시키는 예시적인 접근법을 보여주는 것이다. 공여자는 이식을 위한 이종이식편(예컨대, 췌도) 뿐만 아니라, 관용화 백신으로서 세포(예컨대, 비장 세포)를 제공할 수 있다. 관용화 백신 세포는 아폽토시스성 세포(예컨대, ECDI 고정에 의해)일 수 있고, 이식 전(예컨대, 이식 전 7일째 1차 백신) 및 이식 후(예컨대, 이식 후 1일째 부스터 백신)에 수용자에게 투여될 수 있다. 관용화 백신은 이식된 이식편(예컨대, 췌도)의 생존 시간을 연장시키는 일시적인 면역억제를 제공할 수 있다.

[0265] 관용화 백신은 하기 유형의 세포 중 하나 이상을 포함할 수 있다: i) GGTA1 단독, 또는 GGTA1 및 CMAH, 또는 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 발현이 감소된, 유전자형적으로 동일한 세포를 포함하는 아폽토시스성 세포. 이는 아폽토시스성 세포 백신 공여자 동물과 유전자형적으로 동일한 동물로부터의, 또는 추가적으로 유전자 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제 또는 ICP47, CD46, CD55, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, CD59, 또는 그의 임의의 기능적

단편의 2개 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진의 발현)이 이루어졌지만, 아폽토시스성 세포 백신의 유래 기점이 된 공여자 동물과 유전자형적으로 유사한 동물로부터의 장기, 조직, 세포, 및 세포주 이식편(예컨대, 이종이식편)에 대한 세포 매개성 면역 및 세포 의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나 제거할 수 있다; ii) 아폽토시스성 세포 백신 공여자 동물과 유전자형적으로 동일한 동물로부터의 또는 추가적으로 유전자 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제 또는 ICP47, CD46, CD55, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, CD59, 또는 그의 임의의 기능적 단편의 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 트랜스진의 발현)이 이루어졌지만, 아폽토시스 줄기 세포 유래의 세포 백신의 유래 기점이 된 공여자 동물과 유전자형적으로 유사한 동물로부터의 장기, 조직, 세포, 및 세포주 이식편(예컨대, 이종이식편)에 대해 세포 매개성 면역 및 세포 의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나 제거하기 위한 아폽토시스 줄기 세포(예컨대, 배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 공여자 세포(예컨대, 백혈구, 림프구, T 림프구, B 림프구, 적혈구 세포, 이식편 세포, 또는 임의의 다른 공여자 세포); iii) 인간 줄기 세포주와 유전적으로 동일한 장기, 조직, 세포, 및 세포 이식편(예컨대, 동종이식편)에 대한 또는 유전자 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제)이 이루어졌지만, 아폽토시스 인간 줄기 세포 유래의 공여자 세포 백신과 유전자형적으로 유사한 동일한 줄기 세포로부터 유래된 이식편(예컨대, 동종이식편)에 대한 세포 매개성 면역 및 세포 의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나, 제거하기 위한 아폽토시스 줄기 세포(예컨대, 배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 공여자 세포(백혈구, 림프구, T 림프구, B 림프구, 적혈구 세포, 이식편 세포, 예컨대 기능적 췌도 베타 세포, 또는 임의의 다른 공여자 세포); iv) UV 조사, 감마 조사, 또는 ECDI의 존재하에서의 인큐베이션을 포함하지 않는 다른 방법에 의해 아폽토시스화된 아폽토시스 공여자 세포. 일부 경우에서, 관용화 백신 세포는 그를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있고, 예컨대, 주입될 수 있다(일부 경우에서, 반복적으로 주입될 수 있다). 관용화 백신은 세포로부터 하나 이상의 유전자를 파괴함으로써(예컨대, 발현을 감소시킴으로써) 생산될 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 전역에 기술된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 관용화 백신을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 세포는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1, 3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), B4GALNT2, 및/또는 이들의 임의의 조합을 비롯한, 파괴될 수 있는(예컨대, 감소된 발현) 하나 이상의 유전자를 가질 수 있다. 예를 들어, 세포는 파괴된 GGTA1 단독, 또는 파괴된 CMAH 단독, 또는 파괴된 B4GALNT2 단독을 가질 수 있다. 세포는 또한 파괴된 GGTA1 및 CMAH, 파괴된 GGTA1 및 B4GALNT2, 또는 파괴된 CMAH 및 B4GALNT2를 가질 수 있다. 세포는 파괴된 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2를 가질 수 있다. 일부 경우에서, 파괴된 유전자는 GGTA1을 포함하지 않는다. 세포는 또한 NLRC5(내인적으로 또는 외인적으로)를 발현할 수 있지만, GGTA1 및/또는 CMAH는 파괴된다. 세포는 또한 파괴된 C3을 가질 수 있다.

[0266] 관용화 백신은, 예컨대, 본 출원 전역에 기술된 바와 같은, 하나 이상의 트랜스진을 추가로 발현하는 것을 포함하는 세포를 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 감염된 세포 단백질 47(ICP47), 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 분화 클러스터 59(CD 59), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, PD-L1, PD-L2, CD47, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입체를 포함하는 하나 이상의 트랜스진을 포함하는 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 관용화 백신은 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함하는 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, PD-L1, PD-L2, 및 CD47을 포함한다. 일부 경우에서, 관용화 백신은 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함하는 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-E, PD-L1, PD-L2, 및 CD47을 포함한다. 일부 경우에서, 관용화 백신은 그의 표면 상에 CD47로 코팅된 세포를 포함할 수 있다. 세포의 표면 상에의 CD47의 코팅은 세포 표면을 비오티닐화한 후, 이러한 비오티닐화된 세포를 스트렙트아비딘-CD47 키메라 단백질과 함께 인큐베이션함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 그의 표면 상에 CD47로 코팅된 세포를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 세포는 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 트랜스진을 포함하고, 여기서, 상기 단백질은 HLA-G1, PD-L1, 및 PD-L2를 포함한다. CD47 코팅된 세포는 비아폽토시스성 세포일 수 있다. 대안적으로, CD47 코팅된 세포는 아폽토시스성 세포일 수 있다.

[0267] 일부 경우에서, 관용화는 유전적으로 변형된 이식편 투여를 포함할 수 있다. 이식편은 세포, 조직, 장기, 또는 조합일 수 있다. 일부 경우에서, 면역억제는 백신 또는 관용화 이식편과 함께 조합된다. 일부 경우에서, 이식편 상에서의 HLA-G1의 발현, 및 이식편의 MHC 또는 HLA 클래스 I 결손은 백신 투여와는 상관없이 관용원성 활성을 가질 수 있다.

[0268] 피험체에서 투여될 때, 관용화 백신의 세포는 순환 반감기를 가질 수 있다. 관용화 백신의 세포는 적어도 또는 적어도 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간의 순환 반감기를 가질 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신의 순환 반감기는 0.1 내지 0.5; 0.5 내지 1.0; 1.0 내지 2.0; 1.0 내지 3.0; 1.0 내지 4.0; 1.0 내지 5.0; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 24; 24 내지 36; 36 내지 48; 48 내지 60; 또는 60 내지 72시간, 또는 약 0.1 내지 0.5; 0.5 내지 1.0; 1.0 내지 2.0; 1.0 내지 3.0; 1.0 내지 4.0; 1.0 내지 5.0; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 24; 24 내지 36; 36 내지 48; 48 내지 60; 또는 60 내지 72시간일 수 있다. 관용화 백신 내의 세포는 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 처리될 수 있다. 상기 처리는 세포를 단백질, 예컨대, CD47로 코팅하는 것을 포함할 수 있다. 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 처리되는 세포는 비아폽토시스성 세포일 수 있다. 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 처리되는 세포는 아폽토시스성 세포일 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 세포는 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 유전적으로 변형(예컨대, 그의 게놈 내의 CD47과 같은 트랜스진의 삽입)될 수 있다. 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 유전적으로 변형되는 세포는 비아폽토시스성 세포일 수 있다. 그의 순환 반감기를 증진시키기 위해 유전적으로 변형되는 세포는 아폽토시스성 세포일 수 있다.

[0269] 관용화 백신은 하나 이상의 파괴된 유전자(예컨대, 감소된 발현) 및 하나 이상의 트랜스진, 둘 모두를 가질 수 있다. 임의의 유전자 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 트랜스진이 사용될 수 있다.

[0270] 하나 이상의 파괴된 유전자(예컨대, 감소된 발현)를 포함하는 세포가 관용화 백신으로서 또는 그의 일부로서 사용될 수 있다. 즉, 하나 이상의 파괴된 유전자를 포함하는 세포는 관용화 백신일 수 있거나 관용화 백신으로 제조될 수 있다.

[0271] 관용화 백신은 이식에 사용된 세포, 장기, 및/또는 조직와 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가질 수 있다. 때때로, 관용화 백신 및 이식의 유전자형 및/또는 표현형은 상이하다. 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편 공여자로부터의 세포를 포함할 수 있다. 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편 공여자로부터의 세포 및 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포를 포함할 수 있다. 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포는 이식편 공여자의 동일한 종의 동물로부터 유래될 수 있다.

[0272] 관용화 백신을 위한 세포의 공급원은 인간 또는 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

[0273] 본 출원 전역에 개시된 바와 같은 세포는 관용화 백신으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 본원에 개시된 하나 이상의 이식된 세포로 제조될 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신은 이식된 세포의 어느 것과 상이한 하나 이상의 세포로 제조될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신으로 제조된 세포는 이식된 세포 중 임의의 것과 유전자형적으로 및/또는 표현형적으로 상이할 수 있다. 그러나, 일부 경우에서, 관용화 백신은 (내인적으로 또는 외인적으로) NLRC5를 발현할 것이다. 관용화 백신은 이식에서 세포, 장기, 및/또는 조직의 생존을 촉진할 수 있다. 관용화 백신은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직과 유전자형적으로 동일하거나, 유사한 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 공여자 돼지 세포, 장기, 및/또는 조직과 유전자형적으로 동일하거나 유사한 돼지(예컨대, 아폽토시스 돼지 세포)로부터 유래된 세포일 수 있다. 이어서, 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직은 동종이식편 또는 이종이식편에서 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 관용화 백신을 위한 세포는 GGTA1, CMAH, 및 B4GalNT2의 감소된 발현을 가지고, HLA-G(또는 HLA-E-), 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2를 코딩하는 트랜스진을 가지는 유전적으로 변형된 동물(예컨대, 돼지)로부터 유래될 수 있다. 이식편 공여자 동물은 관용화 백신 세포를 위해 동물(예컨대, 돼지)을 유전적으로 추가로 변형시킴으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 이식편 공여자 동물은 관용화 백신 세포를 위해 상기 언급된 동물에서 추가의 유전자(예컨대, NLRC5(또는 TAP1), C3, 및 CXCL10)를 파괴함으로써 생성될 수 있다(**도 5**).

[0274] 관용화 백신은 비인간 동물 세포(예컨대, 비인간 포유동물 세포)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물 세포는 돼지, 고양이, 소, 사슴, 개, 흰담비, 가우어, 염소, 말, 마우스, 무플론, 노새, 토끼, 래트, 양, 또는 영장류로부터 유래될 수 있다. 구체적으로, 비인간 동물 세포는 돼지 세포일 수 있다. 관용화 백신은 또한 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 죽은 세포(예컨대, 아폽토시스성 세포)일 수 있다. 관용화 백신은 또한 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있다.

[0275] 관용화 백신을 제조하기 위한 세포의 처리

[0276] 관용화 백신은 화학물질로 처리된 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 처리는 세포의 아폽토시스를 유도할 수 있다. 이론에 의해 제한하고자 하지 않으면서, 아폽토시스성 세포는 숙주 항원 제시 세포(예컨대, 비장에서)에 의해 픽업되고, 비면역원성 방식으로 숙주 면역 세포(예컨대, T 세포)에게 제시되어 면역 세포(예컨대, T 세포)에서 아네르기 유도를 야기할 수 있다.

[0277] 관용화 백신은 아폽토시스성 세포 및 비아폽토시스성 세포를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 아폽토시스성 세포는 관용화 백신 내의 비아폽토시스성 세포와 유전적으로 동일할 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 아폽토시스성 세포는 관용화 백신 내의 비아폽토시스성 세포와 유전적으로 상이할 수 있다. 관용화 백신은 고정된 세포 및 비고정된 세포를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 고정된 세포는 관용화 백신 내의 비고정된 세포와 유전적으로 동일할 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 고정된 세포는 관용화 백신 내의 비고정된 세포와 유전적으로 상이할 수 있다. 일부 경우에서, 고정된 세포는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(ECDI)로 고정된 세포일 수 있다.

[0278] 관용화 백신 내의 세포는 화학물질, 예컨대, ECDI를 사용하여 고정될 수 있다. 상기 고정은 세포를 아폽토시스성으로 만들 수 있다. 본원에 개시된 관용화 백신, 세포, 키트 및 방법은 ECDI 및/또는 ECDI 처리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드(ECDI)로 처리된 세포, 예컨대 본원에 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 즉, 전역에 기술된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 ECDI로 처리되어 관용화 백신을 생성할 수 있다. 이후, 관용화 백신은 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직의 생존을 촉진하기 위해 이식에서 사용될 수 있다. ECDI 유도체, 관능화된 ECDI, 및/또는 치환된 ECDI가 또한 관용화 백신을 위한 세포를 처리하는 데 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 일부 경우에서, 관용화 백신을 위한 세포는 임의의 적합한 카보디이미드 유도체, 예컨대, ECDI, N,N'-디이소프로필카보디이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 및 당업자에 의해 이해되는 다른 카보디이미드 유도체로 처리될 수 있다.

[0279] 관용화 백신을 위한 세포는 또한 ECDI의 존재하에서의 인큐베이션을 포함하지 않는 방법, 예컨대, 다른 화학물질 또는 UV 조사 또는 감마 조사와 같은 조사에 의해 아폽토시스화될 수 있다.

[0280] ECDI는 유리 아민 및 카복실 기를 화학적으로 가교 결합시킬 수 있고, 예컨대, 관용화 백신 및 공여자 비인간 동물 모두를 야기하는 동물로부터의 세포, 장기, 및/또는 조직에서 아폽토시스를 효과적으로 유도할 수 있다. 즉, 동일한 유전적으로 변형된 동물은 이식에 사용되는 관용화 백신 및 세포, 조직 및/또는 장기를 야기할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 ECDI로 처리될 수 있다. 이 ECDI 고정은 관용화 백신의 생성을 야기할 수 있다.

[0281] 관용화 백신을 제조하는 데 사용될 수 있는 유전적으로 변형된 세포는 비장(비장 B 세포 포함), 간, 말초 혈액(말초 혈액 B 세포 포함), 림프절, 흉선, 골수, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 세포는 비장 세포, 예컨대, 돼지 비장 세포일 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 생체외에서 증식될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 태아, 주산기, 신생, 이유 전, 및/또는 어린 성체, 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 비인간 동물의 배아로부터 유래될 수 있다.

[0282] 관용화 백신 내의 세포는 또한 2개 이상의 파괴된(예컨대, 감소된 발현) 유전자를 포함할 수 있고, 여기서, 상기 2개 이상의 파괴된 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, 및 B4GALNT2, 그의 임의의 기능적 단편, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 경우에서, 2개 이상의 파괴된 유전자는 GGTA1을 포함하지 않는다. 상기 기술된 바와 같이, 파괴는 유전자 발현의 넉 아웃 또는 억제일 수 있다. 넉 아웃은 유전자 편집에 의해, 예를 들어, CRISPR/cas 시스템을 사용하여 수행될 수 있다. 대안적으로, 유전자 발현의 억제는, 예를 들어, RNA 간섭, shRNA, 하나 이상의 우성 음성 트랜스진을 사용한 넉 다운에 의해 수행될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 트랜스진을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 CD46, CD55, CD59, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0283] 관용화 백신 내의 세포는 또한 하나 이상의 공여자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 동일한 공여자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 세포는 하나 이상의 수용자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 2개 이상의 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터 유래될 수 있다.

[0284] 관용화 백신은 예비 수용자의 체중 kg당 0.001 내지 약 5.0 또는 0.001 내지 약 5.0, 예컨대, 0.001 내지 1.0 또는 약 0.001 내지 1.0의 내독소 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 예비 수용자의 체중 kg당

0.01 내지 5.0; 0.01 내지 4.5; 0.01 내지 4.0, 0.01 내지 3.5; 0.01 내지 3.0; 0.01 내지 2.5; 0.01 내지 2.0; 0.01 내지 1.5; 0.01 내지 1.0; 0.01 내지 0.9; 0.01 내지 0.8; 0.01 내지 0.7; 0.01 내지 0.6; 0.01 내지 0.5; 0.01 내지 0.4; 0.01 내지 0.3; 0.01 내지 0.2; 또는 0.01 내지 0.1, 또는 약 0.01 내지 5.0; 0.01 내지 4.5; 0.01 내지 4.0, 0.01 내지 3.5; 0.01 내지 3.0; 0.01 내지 2.5; 0.01 내지 2.0; 0.01 내지 1.5; 0.01 내지 1.0; 0.01 내지 0.9; 0.01 내지 0.8; 0.01 내지 0.7; 0.01 내지 0.6; 0.01 내지 0.5; 0.01 내지 0.4; 0.01 내지 0.3; 0.01 내지 0.2; 또는 0.01 내지 0.1의 내독소 단위를 포함할 수 있다.

[0285] 관용화 백신은 ㎕당 1 내지 100개 또는 약 1 내지 100개의 응집체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 ㎕당 1 내지 5; 1 내지 10, 또는 1 내지 20 또는 약 1 내지 5; 1 내지 10, 또는 1 내지 20개의 응집체를 포함할 수 있다. 관용화 백신은 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 10, 20, 50, 또는 100개의 응집체를 포함할 수 있다.

[0286] 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 관용화 백신은 0.001 pg/ml 내지 10.0 pg/ml, 또는 약 0.001 pg/ml 내지 10.0 pg/ml, 예컨대, 0.001 pg/ml 내지 1.0 pg/ml, 또는 약 0.001 pg/ml 내지 1.0 pg/ml의 IL-1 베타의 방출을 유발할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 0.001 내지 10.0; 0.001 내지 5.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.8; 0.001 내지 0.2; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml, 또는 약 0.001 내지 10.0; 0.001 내지 5.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.8; 0.001 내지 0.2; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml의 IL-1 베타의 방출을 유발한다. 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 관용화 백신은 0.001 내지 2.0 pg/ml, 또는 약 0.001 내지 2.0 pg/ml, 예컨대, 0.001 내지 0.2 pg/ml, 또는 약 0.001 내지 0.2 pg/ml의 IL-6의 방출을 유발할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 관용화 백신은 0.001 내지 2.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.5; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml, 또는 약 0.001 내지 2.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.5; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml의 IL-6의 방출을 유발할 수 있다.

[0287] 관용화 백신은 37℃에서 4시간 또는 약 4시간 방출후 인큐베이션 후에 60% 초과 또는 약 60% 초과, 예컨대, 85% 초과 또는 약 85% 초과의 아넥신 V 양성, 아폽토시스성 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 37℃에서 약 4시간 방출후 인큐베이션 후에 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 99% 초과의 아넥신 V 양성, 아폽토시스성 세포를 포함한다.

[0288] 관용화 백신은 0.01% 내지 10%, 또는 약 0.01% 내지 10%, 예컨대, 0.01% 내지 2%, 또는 약 0.01% 내지 2%의 괴사성 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 0.01% 내지 10%; 0.01% 내지 7.5%, 0.01% 내지 5%; 0.01% 내지 2.5%; 또는 0.01% 내지 1%, 또는 약 0.01% 내지 10%; 0.01% 내지 7.5%, 0.01% 내지 5%; 0.01% 내지 2.5%; 또는 0.01% 내지 1%의 괴사성 세포를 포함한다.

[0289] 공여자 세포의 투여 전, 동안, 및/또는 후에 ECDI 처리된 세포, 장기, 및/또는 조직을 포함하는 관용화 백신을 투여하는 것은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 세포, 장기, 및/또는 조직에 대한 관용을 유도할 수 있다. ECDI 처리된 세포는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0290] ECDI 처리된 비장 세포를 포함하는 관용화 백신의 주입에 의해 유도된 관용은 무손상 프로그램화된 사멸 1 수용체-프로그램화된 사멸 리간드 1 신호전달 경로 및 $CD4^{+}CD25^{+}Foxp3^{+}$ 조절 T 세포 간의 시너지 효과에 의존할 가능성이 있다.

[0291] 관용화 백신 내의 세포는 ECDI 고정화에 의해서 뿐만 아니라, 다른 방법을 통해 아폽토시스성 세포(예컨대, 관용화 백신)가 될 수 있다. 예를 들어, 전역에 개시된 바와 같은 임의의 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 비인간 세포 동물 세포 또는 인간 세포(줄기 세포 포함)는 상기 유전적으로 변형된 세포를 UV 조사에 노출시킴으로써 아폽토시스화될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 이를 감마 조사에 노출시킴으로써 아폽토시스화될 수 있다. ECDI를 포함하지 않는 다른 방법, 예를 들어, EtOH 고정에 의한 다른 방법이 또한 고려된다.

[0292] 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 커플링된 세포, 및/또는 에피토프 커플링된 세포는 공여자 세포(예컨대, 이식편의 공여자로부터의 세포)를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 커플링된 세포, 및/또는 에피토프 커플링된 세포는 수용자 세포(예컨대, 이식편의 수용자로부터의 세포)를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 커플링된 세포, 및/또는 에피토프 커플링된 세포는 (예컨대, 공여자나 수용자가 아닌) 제3자 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에서,

제3자 세포는 수용자 및/또는 공여자와 동일한 종의 비인간 동물 유래이다. 다른 경우에서, 제3자 세포는 수용자 및/또는 공여자와 상이한 종의 비인간 동물 유래이다.

[0293] 세포의 ECDI 처리는 하나 이상의 항원 및/또는 에피토프의 존재하에 수행될 수 있다. ECDI 처리된 세포는 공여자, 수용자 및/또는 제3자 세포를 포함할 수 있다. 유사하게, 항원 및/또는 에피토프는 공여자, 수용자 및/또는 제3자 항원 및/또는 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 공여자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 예를 들어, 유전적으로 조작되고, 유전자형적으로 동일한 공여자 세포(예컨대, 돼지 세포)로부터 유래된 가용성 공여자 항원은 ECDI를 가지는 수용자 말초 혈액 단핵 세포에 커플링되고, 상기 ECDI 커플링된 세포는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0294] 일부 경우에서, 수용자 세포는 공여자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링) 일부 경우에서, 수용자 세포는 제3자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 일부 경우에서, 공여자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 일부 경우에서, 공여자 세포는 제3자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 일부 경우에서, 제3자 세포는 공여자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 일부 경우에서, 제3자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 커플링된다(예컨대, ECDI 유도 커플링). 예를 들어, 유전적으로 조작되고, 유전자형적으로 동일한 공여자 세포(예컨대, 돼지 세포)로부터 유래된 가용성 공여자 항원은 ECDI를 가지는 폴리스티렌 나노입자에 커플링되고, 상기 ECDI 커플링된 세포는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0295] 이들 관용화 세포 백신 중 어느 것의 관용원성 효능은 하기: IFN-g, NF-kB 억제제(예컨대, 커큐민, 트립토리드, Bay-117085), 비타민 D3, siCD40, 코발트 프로토포르피린, 인슐린 B9-23, 또는 숙주 항원 제시 세포 및 숙주 림프구의 기능을 변형시키는 다른 면역조절 분자 중 하나 이상의 것을 세포 표면에 커플링시킴으로써 추가로 최적화될 수 있다.

[0296] 이들 아폽토시스성 세포 백신은 또한 공여자 반응성 세포의 아폽토시스 사멸을 일으키는 그의 표면 분자(예컨대, FasL, PD-L1, 갈렉틴-9, CD8알파) 상에 디스플레이하도록 조작된 공여자 세포에 의해 보충될 수 있다.

[0297] 본원에 개시된 관용화 백신은 수용자에서 이식(예컨대, 이종이식편 또는 동종이식편 이식)의 생존 지속시간을 증가시킬 수 있다. 본원에 개시된 관용화 백신은 또한 이식 후 면역억제에 대한 필요성을 감소시키거나, 제거할 수 있다. 이종이식편 또는 동종이식편 이식은 장기, 조직, 세포 또는 세포주일 수 있다. 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 또한 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 동일한 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 실질적으로 유전적으로 동일한 개체(예컨대, 동일한 개체)로부터 유래될 수 있다.

[0298] 일부 경우에서, 관용화 백신 또는 음성 백신은 관용화 또는 음성 백신을 투여받은 피험체에서 시너지 효과를 일으킬 수 있다. 다른 경우에서, 관용화 또는 음성 백신은 관용화 또는 음성 백신을 투여받은 피험체에서 길항 효과를 일으킬 수 있다.

[0299] ECDI 고정된 세포는 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, ECDI 고정된 세포는 약학적으로 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 염수이다. 사용될 수 있는 부형제는 포스페이트 완충 염수(PBS: phosphate buffered saline)이다. 이어서, 약학 조성물은 이식을 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0300] IV. 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조 방법

[0301] 상기 기술된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하기 위해, 다양한 기술이 사용될 수 있다. 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위한 몇 가지 예를 본원에 개시한다. 본원에 개시된 방법은 단지 예에 불과하며, 어느 방식으로든 제한하고자 하는 것이 아님을 이해하여야 한다.

[0302] 유전자 파괴

[0303] 유전자 파괴는 상기 기술된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 넉 아웃, 넉 다운, RNA 간섭, 우성 음성 등에 의해 수행될 수 있다. 상기 방법의 상세한 설명은 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기에 개시되어 있다.

[0304] CRISPR/Cas 시스템

[0305] 본원에 기술된 방법은 CRISPR/cas 시스템을 이용할 수 있다. 예를 들어, CRISPR/cas 시스템, 예컨대, II형 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 이중 가닥 파단(DSB: double-strand break)이 생성될 수 있다. 본원에 개시된 방법에서 사용되는 Cas 효소는 DNA 절단을 촉매화하는 Cas9일 수 있다. 스트렙토코쿠스 파이오진스(*Streptococcus pyogenes*)로부터 유래된 Cas9 또는 임의의 밀접하게 관련된 Cas9에 의한 효소 작용은 가이드 서열의 20개 뉴클레오티드에 하이브리드화하고, 표적 서열의 20개 뉴클레오티드 뒤에 프로토스페이서-인접 모티프(PAM: protospacer-adjacent motif)을 가지는 표적 부위 서열에서 이중 가닥 파단을 생성할 수 있다.

[0306] 벡터는 Cas 단백질과 같은, CRISPR 효소를 코딩하는 효소 코딩 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. Cas 단백질의 비제한적인 예로는 Cas1, Cas1B, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas5d, Cas5t, Cas5h, Cas5a, Cas6, Cas7, Cas8, Cas9(Csn1 또는 Csx12로서도 공지됨), Cas10, Csy1, Csy2, Csy3, Csy4, Cse1, Cse2, Cse3, Cse4, Cse5e, Csc1, Csc2, Csa5, Csn1, Csn2, Csm1, Csm2, Csm3, Csm4, Csm5, Csm6, Cmr1, Cmr3, Cmr4, Cmr5, Cmr6, Csb1, Csb2, Csb3, Csx17, Csx14, Csx10, Csx16, CsaX, Csx3, Csx1, Csx1S, Csf1, Csf2, CsO, Csf4, Csd1, Csd2, Cst1, Cst2, Csh1, Csh2, Csa1, Csa2, Csa3, Csa4, Csa5, C2c1, C2c2, C2c3, Cpf1, CARF, DinG, 그의 동족체, 또는 그의 변형된 버전을 포함한다. 예컨대, Cas9와 같은 변형되지 않은 CRISPR 효소는 DNA 절단 활성을 가질 수 있다. CRISPR 효소는 표적 서열에서, 예컨대, 표적 서열 내에서 및/또는 표적 서열의 보체 내에서 하나 또는 두 가닥 모두의 절단을 유도할 수 있다. 예를 들어, CRISPR 효소는 표적 서열의 첫 번째 또는 마지막 뉴클레오티드로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 500개 이상의 염기쌍 이내에서 하나 또는 두 가닥 모두의 절단을 유도할 수 있다. 돌연변이화된 CRISPR 효소가 표적 서열을 함유하는 표적 폴리뉴클레오티드의 하나 또는 두 가닥 모두를 절단하는 능력이 결여되도록 상응하는 야생형 효소에 대하여 돌연변이화된 CRISPR 효소를 코딩하는 벡터가 사용될 수 있다.

[0307] Cas9는 야생형 예시적인 Cas9 폴리펩티드(예컨대, S. 파이오진스(*S. pyogenes*)로부터의 Cas9)와 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성 및/또는 서열 상동성을 가지는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. Cas9는 야생형 예시적인 Cas9 폴리펩티드(예컨대, S. 파이오진스로부터의 Cas9)와 최대 또는 최대 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성 및/또는 서열 상동성을 가지는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. Cas9는 야생형 Cas9 단백질, 또는 아미노산 변이, 예컨대, 결실, 삽입, 치환, 변이체, 돌연변이, 융합, 키메라, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있는 변형된 형태의 Cas9 단백질을 지칭할 수 있다.

[0308] S. 파이오진스 Cas9(SpCas9)는 게놈 조작을 위한 CRISPR 엔도뉴클레아제로서 사용될 수 있다. 그러나, 다른 것들도 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 상이한 엔도뉴클레아제가 특정 게놈 표적을 표적화하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 비NGG PAM 서열을 포함하는 합성 SpCas9 유래 변이체가 사용될 수 있다. 추가로, 다양한 종으로부터의 다른 Cas9 오솔로그가 확인되었고, 이들 "비-SpCas9"는 본 발명에서도 또한 유용할 수 있는 다양한 PAM 서열에 결합할 수 있다. 예를 들어, 상대적으로 크기가 큰 SpCas9(대략 4 kb 코딩 서열)로 인해 세포에서 효율적으로 발현되지 못할 수 있는 SpCas9 cDNA를 보유하는 플라스미드를 얻을 수 있다. 반대로, 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) Cas9(SaCas9)에 대한 코딩 서열은 SpCas9보다 대략 1 킬로베이스 더 짧고, 이로써, 가능하게는 세포에서 효율적으로 발현될 수 있다. SpCas9와 유사하게, SaCas9 엔도뉴클레아제는 시험관내 포유동물 세포에서 및 생체내 마우스에서 표적 유전자를 변형시킬 수 있다. 일부 경우에서, Cas 단백질은 상이한 PAM 서열을 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 표적 유전자, 예컨대, NLRC5는 예를 들어, Cas9 PAM, 5'-NGG에 인접해 있을 수 있다. 다른 경우에서, 다른 Cas9 오솔로그는 상이한 PAM 요건을 가질 수 있다. 예를 들어, S. 써모필루스(*S. thermophilus*)(CRISPR1의 경우, 5'-NNAGAA 및 CRISPR3의 경우, 5'-NGGNG), 및 네이세리아 메닌기디티스(*Neisseria meningiditis*)(5'-NNNNGATT)의 것과 같은 다른 PAM 또한 표적 유전자, 예컨대, NLRC5 인접부에서 발견될 수 있다. 본 발명의 트랜스진은 임의의 Cas, 또는 Cas 유도체, 단백질로부터의 임의의 PAM 서열에 인접하게 삽입될 수 있다. 일부 경우에서, PAM은 게놈에서 매 8 내지 12개, 또는 약 8 내지 12개의 염기쌍마다 발견될 수 있다. PAM은 게놈에서 매 1 내지 15개의 염기쌍마다 발견될 수 있다. PAM은 또한 게놈에서 매 5 내지 20개의 염기쌍마다 발견될 수 있다. 일부 경우에서, PAM은 게놈에서 매5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 염기쌍마다 발견될 수 있다. PAM은 게놈에서 매 5-100의 염기쌍마다 또는 그 사이에서 발견될 수 있다.

[0309] 예를 들어, S. 파이오진스 시스템의 경우, 표적 유전자 서열은 5'-NGG PAM 앞에 (즉, 그에 대해 5'에) 존재할 수 있고, 20-nt 가이드 RNA 서열이 PAM에 인접한 반대 가닥과 염기쌍을 형성하여, Cas9 절단을 매개할 수 있다. 일부 경우에서, 인접한 절단이 존재할 수 있거나, 인접한 절단이 PAM의 상류쪽으로 3개의 염기쌍만큼의 위치에 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 인접한 절단이 존재할 수 있거나, 인접한 절단이 PAM의 상류쪽으로 10개의 염

기쌍만큼의 위치에 존재할 수 있다. 일부 경우에서, 인접한 절단이 존재할 수 있거나, 인접한 절단이 PAM의 상류쪽으로 0-20개의 염기쌍만큼의 위치에 존재할 수 있다. 예를 들어, 인접한 절단이 PAM의 상류쪽으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 염기쌍만큼의 위치에 존재할 수 있다. 인접한 절단이 또한 PAM의 하류쪽으로 1 내지 30개의 염기쌍만큼의 위치에 존재할 수 있다.

[0310] S. 파이오진스 Cas9에 대한 대안으로 포유동물 세포에서 절단 활성을 보이는 Cpf1 패밀리로부터의 RNA 가이드된 엔도뉴클레아제를 포함할 수 있다. Cas9 뉴클레아제와 달리, Cpf1 매개 DNA 파단의 결과는 짧은 3' 오버행을 포함하는 이중 가닥 파단이다. Cpf1의 절단 패턴은 전통의 제한 효소 클로닝과 유사하게, 지향적 유전자 전달의 가능성을 열어줄 수 있고, 이는 유전자의 효율을 증가시킬 수 있다. 상기 기술된 Cas9 변이체 및 오솔로그와 같이, Cpf1은 또한 CRISPR에 의해서, SpCas9가 선호하는 NGG PAM 부위가 없는 AT가 풍부한 영역 또는 AT가 풍부한 게놈으로 표적화될 수 있는 부위의 개수를 확장시킬 수 있다.

[0311] 하나 이상의 핵 국재화 서열(NLS: nuclear localization sequence)을 포함하는 CRISPR 효소를 코딩하는 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS가 사용될 수 있다. CRISPR 효소는 아미노 말단 또는 가까이에 NLS를 포함할 수 있거나, 카복시 말단 또는 가까이에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 초과의 NLS를 포함할 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 조합(예컨대, 아미노 말단에 하나 이상의 NLS 및 카복시 말단에 하나 이상의 NLS)을 포함할 수 있다. 1개 초과의 NLS가 존재하는 경우, 각각은 다른 것과 독립적으로 선택될 수 있고, 이로써 단일 NLS가 1개 초과의 카피 내에 존재할 수 있고/거나, 하나 이상의 카피 내에 존재하는 하나 이상의 다른 NLS와 조합하여 존재할 수 있다.

[0312] 상기 방법에 사용되는 CRISPR 효소는 최대 6개의 NLS를 포함할 수 있다. NLS는 NLS에 가장 가까운 아미노산이 N 또는 C 말단으로부터 폴리펩티드 쇄를 따라 약 50개 아미노산 이내, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 또는 50개의 아미노산 이내일 때, N 또는 C 말단에 가까운 것으로 간주된다.

[0313] 가이드 RNA

[0314] 본원에서 사용되는 바, "가이드 RNA"라는 용어 및 그의 문법적 등가물은 표적 DNA에 특이적일 수 있고, Cas 단백질과 복합체를 형성할 수 있는 RNA를 지칭할 수 있다. RNA/Cas 복합체는 Cas 단백질을 표적 DNA로 "가이드"하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0315] 본원에 개시된 방법은 또한 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 핵산, 예컨대, 적어도 하나의 가이드 RNA를 코딩하는 DNA를 세포 또는 배아 내로 도입하는 것을 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 RNA 가이드된 엔도뉴클레아제와 상호작용하여 상기 엔도뉴클레아제를 특이적 표적 부위로 유도할 수 있고, 이 부위에서 가이드 RNA의 5' 단부가 염색체 서열 내의 특정한 프로토스페이서 서열과 염기쌍을 형성한다.

[0316] 가이드 RNA는 2개의 RNA, 예컨대, CRISPR RNA(crRNA) 및 트랜스활성화 crRNA(tracrRNA: transactivating crRNA)를 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 때때로 단일 쇄 RNA를 포함할 수 있거나, 또는 crRNA 일부(예컨대, 기능적 부분) 및 tracrRNA의 융합에 의해 형성된 단일 가이드 RNA(sgRNA: single guide RNA)를 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 crRNA 및 tracrRNA를 포함하는 dualRNA일 수 있다. 더욱이, crRNA는 표적 DNA와 하이브리드화할 수 있다.

[0317] 상기 논의된 바와 같이, 가이드 RNA는 발현 생성물일 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA를 코딩하는 DNA는 가이드 RNA를 코딩하는 서열을 포함하는 벡터일 수 있다. 가이드 RNA는 세포 또는 유기체를 단리된 가이드 RNA 또는 가이드 RNA를 코딩하는 서열 및 프로모터를 포함하는 플라스미드 DNA로 형질감염시킴으로써 세포 또는 유기체에 이식될 수 있다. 가이드 RNA는 또한 다른 방식으로, 예컨대 바이러스 매개된 유전자 전달을 사용하여 세포 또는 유기체에 이식될 수 있다.

[0318] 가이드 RNA는 단리될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA는 단리된 RNA의 형태로 세포 또는 유기체 내로 형질감염될 수 있다. 가이드 RNA는 당업계에 공지된 임의의 시험관내 전사 시스템을 사용하여 시험관내 전사에 의해 제조될 수 있다. 가이드 RNA는 가이드 RNA에 대한 코딩 서열을 포함하는 플라스미드의 형태보다는 단리된 RNA의 형태로 세포에 전달될 수 있다.

[0319] 가이드 RNA는 3개의 영역: 염색체 서열 내의 표적 부위에 상보적일 수 있는 5' 단부에 있는 제1 영역, 줄기 루프 구조를 형성할 수 있는 제2 내부 영역, 및 단일 가닥일 수 있는 제3 3' 영역을 포함할 수 있다. 각 가이드 RNA의 제1 영역은 또한 각 가이드 RNA가 융합 단백질을 특정한 표적 부위로 가이드할 수 있도록 상이할 수

있다. 추가로, 각 가이드 RNA의 제2 및 제3 영역은 모든 가이드 RNA에서 동일할 수 있다.

[0320] 가이드 RNA의 제1 영역은 가이드 RNA의 제1 영역이 표적 부위와 염기쌍을 형성할 수 있도록 염색체 서열 내의 표적 부위에서의 서열에 상보적일 수 있다. 일부 경우에서, 가이드 RNA의 제1 영역은 10개 뉴클레오티드 내지 25개의 뉴클레오티드 또는 약 10개 뉴클레오티드 내지 25개의 뉴클레오티드(즉, 10 nt 내지 25 nt; 또는 약 10 nt 내지 약 25 nt; 또는 10 nt 내지 약 25 nt; 또는 약 10 nt 내지 25 nt) 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA의 제1 영역 및 염색체 서열 내의 표적 부위 간의 염기쌍 형성 영역의 길이는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25개 이상, 또는 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 종종, 가이드 RNA의 제1 영역의 길이는 19, 20, 또는 21개 또는 약 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0321] 가이드 RNA는 또한 2차 구조를 형성하는 제2 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA에 의해 형성된 2차 구조는 줄기(또는 헤어핀) 및 루프를 포함할 수 있다. 루프 및 줄기의 길이는 다양할 수 있다. 예를 들어, 루프 길이의 범위는 3 내지 10개, 또는 약 3 내지 10개의 뉴클레오티드 길이일 수 있고, 줄기 길이의 범위는 6 내지 20개, 또는 약 6 내지 20개의 염기쌍 길이일 수 있다. 줄기는 1 내지 10개 또는 약 10개의 뉴클레오티드로 이루어진 하나 이상의 벌지를 포함할 수 있다. 제2 영역의 전체 길이의 범위는 16 내지 60개, 또는 16 내지 60개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 루프 길이는 4개, 또는 약 4개의 뉴클레오티드 길이일 수 있고, 줄기는 12개의 염기쌍일 수 있거나, 또는 약 12개의 염기쌍일 수 있다.

[0322] 가이드 RNA는 또한 본질적으로 단일 가닥일 수 있는 3' 단부에 있는 제3 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제3 영역은 때때로 관심 세포의 임의의 염색체 서열에 상보적이지 않으며, 때때로 가이드 RNA의 나머지 부분에 상보적이지 않다. 추가로, 제3 영역의 길이는 달라질 수 있다. 제3 영역의 길이는 4개 초과 또는 약 4개 초과 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 제3 영역의 길이의 범위는 5개, 또는 약 5개 내지 60개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0323] 가이드 RNA는 유전자 표적의 임의의 엑손 또는 인트론을 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 가이드는 유전자의 엑손 1 또는 2를 표적화할 수 있고, 다른 경우에, 가이드는 유전자의 엑손 3 또는 4를 표적화할 수 있다. 조성물은 모두가 동일한 엑손을 표적화하는 다중 가이드 RNA를 포함할 수 있거나, 또는 일부 경우에서, 상이한 엑손을 표적화할 수 있는 다중 가이드 RNA를 포함할 수 있다. 유전자의 엑손 및 인트론이 표적화될 수 있다.

[0324] 가이드 RNA는 20개, 또는 약 20개의 뉴클레오티드로 이루어진 핵산 서열을 표적화할 수 있다. 표적 핵산은 20개, 또는 약 20개 미만의 뉴클레오티드일 수 있다. 표적 핵산의 길이는 적어도 또는 적어도 약 5, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30개, 또는 1-100개 사이의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 표적 핵산의 길이는 최대 또는 최대 약 5, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50개, 또는 1-100개 사이의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 표적 핵산 서열은 PAM의 제1 뉴클레오티드의 5' 방향으로 바로 옆의 20개, 또는 약 20개의 염기일 수 있다. 가이드 RNA는 핵산 서열을 표적화할 수 있다. 표적 핵산은 적어도 또는 적어도 약 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 또는 1-100개일 수 있다.

[0325] 가이드 핵산, 예를 들어, 가이드 RNA는 또 다른 핵산, 예를 들어, 세포 게놈 내의 표적 핵산 또는 프로토스페이서에 하이브리드화할 수 있는 핵산을 지칭할 수 있다. 가이드 핵산은 RNA일 수 있다. 가이드 핵산은 DNA일 수 있다. 가이드 핵산은 핵산 부위 특이적으로 서열에 결합하도록 프로그램화되거나, 또는 디자인될 수 있다. 가이드 핵산은 폴리뉴클레오티드 쇄를 포함할 수 있고, 단일 가이드 핵산으로 명명될 수 있다. 가이드 핵산은 2개의 폴리뉴클레오티드 쇄를 포함할 수 있고, 이중 가이드 핵산으로 명명될 수 있다. 가이드 RNA는 RNA 분자로서 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, RNA 분자는 시험관내에서 전사될 수 있고/거나, 화학적으로 합성될 수 있다. RNA는 합성 DNA 분자, 예컨대, g블록스(gBlocks)® 유전자 단편으로부터 전사될 수 있다. 이후, 가이드 RNA는 RNA 분자로서 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 가이드 RNA는 또한 비RNA 핵산 분자, 예컨대, DNA 분자의 형태로 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA를 코딩하는 DNA는 관심 세포 또는 배아에서 가이드 RNA의 발현을 위해 프로모터 제어 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. RNA 코딩 서열은 RNA 폴리머라제 III(Pol III)에 인식되는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 가이드 RNA를 발현하는 데 사용될 수 있는 플라스미드 벡터는 px330 벡터 및 px333 벡터를 포함하나, 이에 제한되지 않는다(**도 11** 및 **도 89**). 일부 경우에서, 플라스미드 벡터(예컨대, px333 벡터)는 적어도 2개의 가이드 RNA 코딩 DNA 서열을 포함할 수 있다. px333 벡터는 예를 들어, GGTA1-10 및 Gal2-2, 또는 GGTA1-10, Gal2-2, 및 NLRC5-6 도입을 위해 사용될 수 있다. 다른 경우에서, NLRC5-6 및 Gal2-2는 px333 벡터를 사용하여 도입될 수 있다.

[0326] 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 서열은 또한 벡터의 일부일 수 있다. 추가로, 벡터는 추가의 발현 제어

서열(예컨대, 인핸서 서열, 코작 서열, 폴리아데닐화 서열, 전사 종결 서열 등), 선별가능한 마커 서열(예컨대, 항생제 내성 유전자), 복제 기점 등을 포함할 수 있다. 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 분자는 또한 선형일 수 있다. 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 분자는 또한 환형일 수 있다.

[0327] RNA 가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 서열이 세포 내로 도입될 때, 각 DNA 서열은 별개의 분자(예컨대, RNA 가이드된 엔도뉴클레아제 코딩 서열을 함유하는 하나의 벡터 및 가이드 RNA 코딩 서열을 함유하는 제2 벡터)의 일부일 수 있거나, 또는 둘 모두 동일한 분자(예컨대, RNA 가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA 모두에 대한 코딩(및 조절) 서열을 함유하는 하나의 벡터)의 일부일 수 있다.

[0328] 가이드 RNA는 돼지 또는 돼지 세포 내의 유전자를 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 가이드 RNA는 돼지 NLRC5 유전자, 예컨대, 하기 표 4에 열거된 서열을 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 가이드 RNA는 돼지 NLRC5, GGTA1 또는 CMAH 유전자를 표적화하도록 디자인될 수 있다. 가이드 RNA를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드가 하기 표 5에 열거되어 있다. 일부 경우에서, 적어도 2개의 가이드 RNA가 도입된다. 적어도 2개의 가이드 RNA는 각각 2개의 유전자를 표적화할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에서, 제1 가이드 RNA는 GGTA1을 표적화할 수 있고, 제2 가이드 RNA는 Ga12-2를 표적화할 수 있다. 일부 경우에서, 제1 가이드 RNA는 NLRC5를 표적화할 수 있고, 제2 가이드 RNA는 Ga12-2를 표적화할 수 있다. 다른 경우에서, 제1 가이드 RNA는 GGTA1-10을 표적화할 수 있고, 제2 가이드 RNA는 Ga12-2를 표적화할 수 있다.

[0329] 가이드 핵산은 새로운 특징 또는 증진된 특징을 핵산에 제공하기 위해 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 가이드 핵산은 핵산 친화성 태그를 포함할 수 있다. 가이드 핵산은 합성 뉴클레오티드, 합성 뉴클레오티드 유사체, 뉴클레오티드 유도체, 및/또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0330] 일부 경우에서, gRNA는 변형을 포함할 수 있다. 변형은 gRNA의 어느 위치에서나 이루어질 수 있다. 1개 초과이 변형이 단일 gRNA에 대해 이루어질 수 있다. gRNA에 대해 변형 후 품질 관리가 수행될 수 있다. 일부 경우에서, 품질 관리는 PAGE, HPLC, MS, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0331] gRNA의 변형은 치환, 삽입, 결실, 화학적 변형, 물리적 변형, 안정화, 정제, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0332] gRNA는 또한 5'아데닐레이트, 5' 구아노신-트리포스페이트 캡, 5'N^7-메틸구아노신-트리포스페이트 캡, 5'트리포스페이트 캡, 3'포스페이트, 3'티오포스페이트, 5'포스페이트, 5'티오포스페이트, Cis-Syn 티미딘 이량체, 삼량체, C12 스페이서, C3 스페이서, C6 스페이서, d스페이서, PC 스페이서, r스페이서, 스페이서 18, 스페이서 9,3'-3' 변형, 5'-5' 변형, 비염기성, 아크리딘, 아조벤젠, 비오틴, 비오틴 BB, 비오틴 TEG, 콜레스테릴 TEG, 데스티오비오틴 TEG, DNP TEG, DNP-X, DOTA, dT-비오틴, 이중 비오틴, PC 비오틴, 소랄렌 C2, 소랄렌 C6, TINA, 3'DABCYL, 블랙 홀 켄처 1, 블랙 홀 켄처 2, DABCYL SE, dT-DABCYL, IRDye QC-1, QSY-21, QSY-35, QSY-7, QSY-9, 카복실 링커, 티올 링커, 2'데옥시리보뉴클레오시드 유사체 퓨린, 2'데옥시리보뉴클레오시드 유사체 피리미딘, 리보뉴클레오시드 유사체, 2'-O-메틸 리보뉴클레오시드 유사체, 당 변형된 유사체, 워블/범용 염기, 형광 염료 표지, 2'플루오로 RNA, 2'O-메틸 RNA, 메틸포스페이트, 포스포디에스테르 DNA, 포스포디에스테르 RNA, 포스포티오에이트 DNA, 포스포로티오에이트 RNA, UNA, 슈도우리딘-5'-트리포스페이트, 5-메틸사이티딘-5'-트리포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 변형될 수 있다.

[0333] 일부 경우에서, 변형은 영구적이다. 다른 경우에서, 변형은 일시적이다. 일부 경우에서, gRNA에 대해 다중 변형이 이루어진다. gRNA 변형은 뉴클레오티드의 물리화학적 특성, 예컨대, 그의 입체형태, 극성, 소수성, 화학 반응성, 염기쌍 형성, 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 변경시킬 수 있다.

[0334] 변형은 또한 포스포로티오에이트 치환일 수 있다. 일부 경우에서, 천연 포스포디에스테르 결합은 세포 뉴클레아제에 의해 쉽게 빠르게 분해될 수 있고; 포스포로티오에이트(PS) 결합 치환을 이용한 뉴클레오티드간 결합 변형은 세포 분해에 의한 가수분해에 대하여 더욱 안정적일 수 있다. 변형은 gRNA에서 안정성을 증가시킬 수 있다. 변형은 또한 생물학적 활성을 증진시킬 수 있다. 일부 경우에서, 포스포로티오에이트에 의해 증진된 RNA gRNA는 RN아제 A, RN아제 T1, 송아지 혈청 뉴클레아제, 또는 이들의 임의의 조합을 억제할 수 있다. 이러한 특성은 PS-RNA gRNA는 생체내 또는 시험관내에서 뉴클레아제에의 노출 가능성이 높은 적용에서 사용될 수 있게 할 수 있다. 예를 들어, 포스포로티오에이트(PS) 결합은 gRNA의 5' 또는 3' 단부의 마지막 3-5개의 뉴클레오티드 사이에 도입될 수 있고, 이는 엑소뉴클레아제를 억제할 수 있다. 일부 경우에서, 포스포로티오에이트 결합은 엔도뉴클레아제에 의한 공격을 감소시키기 위해 전체 gRNA 전역에 걸쳐 부가될 수 있다.

표 4

가이드 RNA에 의해 표적화되는 NLRC5 유전자의 예시적인 서열

서열 번호	서열 (5'-3')
61	ggggaggaagaacttcacct
62	gtaggacgaccctctgtgtg
63	gaccctctgtgtggggtctg
64	ggctcggttccattgcaaga
65	gctcggttccattgcaagat
66	ggttccattgcaagatgggc
67	gtcccctcctgagtgtcgaa
68	gcctcaggtacagatcaaaa
69	ggacctgggtgccaggaacg
70	gtacccagagtcagatcacc
71	gtacccagagtcagatcacc
72	gtgcccttcgacactcagga
73	gtgcccttcgacactcagga
74	gtgcccttcgacactcagga
75	gggggccccaaggcagaaga
76	ggcagtcttccagtacctgg

[0335]

표 5

가이드 RNA 구성체를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드

유전자	서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
NLRC5	77	acaccggggaggaagaacttcacctg	78	aaaacaggtgaagttcttcctccccg
NLRC5	79	acaccgtaggacgaccctctgtgtgg	80	aaaaccacacagagggtcgtcctacg
NLRC5	81	acaccgaccctctgtgtggggtctgg	82	aaaaccagaccccacacagagggtcg
NLRC5	83	acaccggctcggttccattgcaagag	84	aaaactcttgcaatggaaccgagccg
NLRC5	85	acaccgctcggttccattgcaagatg	86	aaaacatcttgcaatggaaccgagcg
NLRC5	87	acaccggttccattgcaagatgggcg	88	aaaacgcccatcttgcaatggaaccg
NLRC5	89	acaccgtcccctcctgagtgtcgaag	90	aaaacttcgacactcaggaggggacg
NLRC5	91	acaccgcctcaggtacagatcaaaag	92	aaaactttgatctgtacctgaggcg
NLRC5	93	acaccggacctgggtgccaggaacgg	94	aaaaccgttcctggcacccaggtccg
NLRC5	95	acaccgtacccagagtcagatcaccg	96	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	97	acaccgtacccagagtcagatcaccg	98	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	99	acaccgtgcccttcgacactcaggag	100	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	101	acaccgtgcccttcgacactcaggag	102	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	103	acaccgtgcccttcgacactcaggag	104	aaaactcctgagtgtcgaagggcacg
NLRC5	105	acaccgggggccccaaggcagaagag	106	aaaactcttctgccttgggggccccg
NLRC5	107	acaccggcagtcttccagtacctggg	108	aaaacccaggtactggaagactgccg
GGTA1	109	caccgagaaaataatgaatgtcaa	110	aaacttgacattcattattttctc
CMAH	111	caccgagtaaggtacgtgatctgt	112	aaacacagatcacgtaccttactc

[0336]

[0337] 상동 재조합

[0338] 상동 재조합 또한 본원에 개시된 바와 같은 임의의 관련된 유전자 변형을 위해 사용될 수 있다. 상동 재조합은 내인성 유전자에서 부위 특이적 변형을 허용할 수 있으며, 따라서, 신규 변형이 게놈 내로 조작될 수 있다. 예를 들어, DNA 분자 간에 유전자 서열 정보를 전달하는 상동 재조합(유전자 전환 및 고전적 가닥 파단/재결합)의 능력은 표적화된 상동 재조합을 일으킬 수 있고, 유전 공학 및 유전자 조작에서 강력한 방법일 수 있다.

[0339] 상동 재조합을 겪은 세포는 다양한 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, 선별 방법은, 예를 들어, 인간 항 gal 항체에 의해, 세포에 대한 면역 반응의 부재를 검출할 수 있다. 선별 방법은 또한 세포 또는 조직에 노출될 때, 인간 혈액에서 응고 수준을 평가하는 것을 포함할 수 있다. 항생제 내성을 통한 선별이 스크리닝을 위해 사용될 수 있다.

[0340] 트랜스제닉 비인간 동물 제조

[0341] 무작위 삽입

[0342] 본원에 기술된 방법의 하나 이상의 트랜스진은 세포의 게놈 내의 임의의 유전자좌에 무작위로 삽입될 수 있다. 이러한 트랜스진은 게놈 내의 어느 곳에나 삽입되면 기능적일 수 있다. 예를 들어, 트랜스진은 자체 프로모터를 코딩할 수 있거나, 또는 내인성 프로모터의 제어하에 있는 위치 내로 삽입될 수 있다. 대안적으로, 트랜스진은 유전자, 예컨대 유전자의 인트론 또는 유전자의 엑손, 프로모터, 또는 비코딩 영역 내로 삽입될 수 있다. 트랜

스진은 유전자의 제1 엑손 내로 통합될 수 있다.

[0343] 트랜스진 서열을 코딩하는 DNA는 세포의 염색체 내로 무작위로 삽입될 수 있다. 무작위 통합은 DNA를 당업자 에게 공지된 세포 내로 도입하는 임의의 방법으로부터 이루어질 수 있다. 이는 전기천공, 초음파 천공, 유전자 건의 사용, 리포형질감염, 인산칼슘 형질감염, 덴드리머의 사용, 미세주사, 아데노바이러스, AAV, 및 레트로바이러스 벡터를 포함하는 바이러스 벡터의 사용, 및/또는 그룹 II 리보자임을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0344] 트랜스진을 코딩하는 DNA는 또한 트랜스진 또는 그의 발현 생성물의 존재를 리포터 유전자의 활성화를 통해 검출할 수 있도록 리포터 유전자를 포함하도록 디자인될 수 있다. 상기에 개시된 바와 같은 당업계에 공지된 임의의 리포터 유전자가 사용될 수 있다. 세포 배양물에서 리포터 유전자가 활성화된 세포를 선별함으로써, 트랜스진을 함유하는 세포가 선별될 수 있다.

[0345] 트랜스진을 코딩하는 DNA는 전기천공을 통해 세포 내로 도입될 수 있다(**도 90**). DNA는 또한 리포펙션, 감염, 또는 형질전환을 통해 세포 내로 도입될 수 있다. 전기천공 및/또는 리포펙션이 섬유아세포 세포를 형질감염시키는 데 사용될 수 있다.

[0346] 트랜스진의 발현은 발현 검정법, 예를 들어, qPCR에 의해, 또는 RNA의 수준을 측정함으로써 확인될 수 있다. 발현 수준은 또한 카피수를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 발현 수준이 매우 높으면, 이는 1개 초과의 트랜스진의 카피가 게놈에 통합되어 있다는 것을 시사할 수 있다. 대안적으로, 높은 발현은 트랜스진이 고도로 전사된 부위에, 예를 들어, 고도로 발현된 프로모터 가까이에 통합되었음을 시사할 수 있다. 발현은 또한 예컨대, 웨스턴 블롯팅을 통해, 단백질 수준을 측정함으로써 확인될 수 있다.

[0347] 부위 특이적 삽입

[0348] 본원에 개시된 임의의 방법에서 하나 이상의 트랜스진을 삽입하는 것은 부위 특이적일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 트랜스진은 프로모터의 인접하게, 예를 들어, Rosa26 프로모터에 인접하게 또는 가까이에 삽입될 수 있다.

[0349] 세포의 표적화된 유전자좌의 변형은 표적 유전자좌에 대해 상동성을 가지는 DNA를 세포 내로 도입함으로써 생성될 수 있다. DNA는 통합된 구성체를 포함하는 세포의 선별을 가능하게 하는 마커 유전자를 포함할 수 있다. 표적 벡터 내의 상동성 DNA는 표적 유전자좌에서 염색체 DNA와 재조합될 수 있다. 마커 유전자는 양측에 상동성 DNA 서열, 3' 재조합 아암, 및 5' 재조합 아암이 측면에 위치할 수 있다.

[0350] 다양한 효소가 외래 DNA의 숙주 게놈 내로의 삽입을 촉매화시킬 수 있다. 예를 들어, 부위 특이적 리콤비나제는 상이한 생화학적 특성을 가지는 2개의 단백질 패밀리, 즉, 티로신 리콤비나제(DNA가 티로신 잔기에 공유결합) 및 세린 리콤비나제(공유 부착이 세린 잔기에서 일어남)로 분류될 수 있다. 일부 경우에서, 리콤비나제는 Cre, fC31 인테그라제(스트렙토마이세스 파지 fC31로부터 유래된 세린 리콤비나제), 또는 박테리오파지 유래의 부위 특이적 리콤비나제(Flp, 람다 인테그라제, 박테리오파지 HK022 리콤비나제, 박테리오파지 R4 인테그라제 및 파지 TP901-1 인테그라제 포함)를 포함할 수 있다.

[0351] 발현 제어 서열 또한 구성체에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 발현 제어 서열은 매우 다양한 세포 유형에서 발현되는 구성적 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 강한 구성적 프로모터 및/또는 인핸서 중에 DNA 바이러스(예컨대, SV40, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스, 폭스 바이러스, CMV, HSV 등)로부터의 발현 제어 서열 또는 레트로바이러스 LTR로부터의 발현 제어 서열이 있다. 조직 특이적 프로모터 또한 사용될 수 있으며, 특정 세포 계통에 대해 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다. 하기 실시예에서 논의된 실험은 Rosa26 유전자 프로모터를 사용하여 수행될 것이지만, 당업자에게 명백한 바와 같이, 유전자 발현을 유도할 수 있는 다른 Rosa26 관련 프로모터가 유사한 결과를 얻기 위해 사용될 수 있다. 그러므로, 본원의 설명은 제한하고자 하는 것이 아니라, 많은 가능한 예 중 하나를 개시하기 위한 것이다. 일부 경우에서, 더 짧음에도 불구하고 동일한 발현 정도를 달성할 수 있는 더 짧은 Rosa26 5' 상류 서열이 사용될 수 있다. 예컨대, 점돌연변이, 부분 결실 또는 화학적 변형과 같은, Rosa26 프로모터의 작은 DNA 서열 변이체가 또한 유용하다.

[0352] Rosa26 프로모터는 포유동물에서 발현가능하다. 예를 들어, 다른 종(예컨대, 인간, 소, 마우스, 양, 염소, 토끼 및 래트)의 Rosa26 동족체의 프로모터를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 돼지 Rosa26 유전자의 5' 플랭킹 서열과 유사한 서열 또한 사용될 수 있다. Rosa26 유전자는 상이한 포유동물 종 간에 충분히 보존될 수 있고, 다른 포유동물 Rosa26 프로모터가 또한 사용될 수 있다.

[0353] CRISPR/Cas 시스템은 부위 특이적 삽입을 수행하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 게놈 내의 삽입 부위 상의 닉이 CRISPR/cas에 의해 만들어져 삽입 부위에서 트랜스진의 삽입을 용이하게 할 수 있다.

[0354] 본원에 기술된 방법은 DNA 또는 RNA 구성체를 숙주 세포 내로 진입시키는 데 사용될 수 있는 기술을 이용할 수 있으며, 이는 인산칼슘/DNA 공동침전, DNA의 핵 내로의 미세주사, 전기천공, 무손상 세포와의 박테리아 원형질체 융합, 형질감염, 리포펙션, 감염, 입자 충격, 정자 매개 유전자 전달, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 기술을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0355] 본원에 개시된 특정 측면은 벡터를 이용할 수 있다. 임의의 플라스미드 및 벡터는 선택된 숙주에서 복제가능하고, 생존가능한 한 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 벡터 및 상업적으로 이용 가능한 벡터(및 그의 변이체 또는 유도체)는 상기 방법에서 사용하기 위해 하나 이상의 재조합 부위를 포함하도록 조작될 수 있다. 사용될 수 있는 벡터는 진핵성 발현 벡터, 예컨대, pFastBac, pFastBacHT, pFastBacDUAL, pSFV, 및 pTet-스플라이스(pTet-Splice)(Invitrogen), pEUK-C1, pPUR, pMAM, pMAMneo, pBI101, pBI121, pDR2, pCMVEBNA, 및 pYACneo(Clontech), pSVK3, pSVL, pMSG, pCH110, 및 pKK232-8(Pharmacia, Inc.), p3'SS, pXT1, pSG5, pPbac, pMbac, pMClneo, 및 pOG44(Stratagene, Inc.), 및 pYES2, pAC360, pBlueBa-cHis A, B, 및 C, pVL1392, pBlueBac111, pCDM8, pcDNA1, pZeoSV, pcDNA3, pREP4, pCEP4, 및 pEBVHis(Invitrogen, Corp.), 및 그의 변이체 또는 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0356] 이러한 벡터는 유전자, 예컨대, 트랜스진, 또는 관심 유전자의 일부분을 발현시키는 데 사용될 수 있다. 일부분 유전자 또는 유전자는 공지된 방법, 예컨대, 제한 효소 기반 기술을 이용하여 삽입될 수 있다.

[0357] 세포 핵 이식을 이용한 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조

[0358] 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 대안적인 방법은 세포 핵 이식에 의해 이루어질 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 가지고/거나 본원에 개시된 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포를 생산하는 단계; b) 제2 세포를 제공하고, a)로부터 생성된 세포의 핵을 제2 세포에 이식하여 배아를 발생시키는 배아를 발생시키는 단계; c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법에서의 세포는 제핵된 세포일 수 있다. a)의 세포는 임의의 방법, 예컨대, 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 유전자 파괴 및/또는 삽입을 사용하여 제조될 수 있다.

[0359] 상기 방법은 본원에 개시된 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) NLRC5, TAP1 및/또는 C3의 감소된 발현을 가지는 세포를 생산하는 단계; b) 제2 세포를 제공하고, a)로부터 생성된 세포의 핵을 제2 세포에 이식하여 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법에서의 세포는 제핵된 세포일 수 있다.

[0360] 상기 방법에서 사용되는 세포는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 개시된 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 파괴된 유전자는 NRLC5, TAP1, 및/또는 C3에 제한되지 않는다. 유전자 파괴 및 트랜스진의 다른 조합은 본원의 개시내용 전역에서 살펴볼될 수 있다. 예를 들어, 방법은 본원에 개시된 임의의 비인간 동물로부터 제1 세포를 제공하는 단계; 제2 세포를 제공하는 단계; a)의 제1 세포의 핵을 b)의 제2 세포에 이식하는 단계; c)의 생성물로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0361] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 접합자일 수 있다. 접합자는 i) 야생형 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; ii) 야생형 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자; iii) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; 및/또는 iv) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자의 결합에 의해 형성될 수 있다. 비인간 동물은 돼지일 수 있다.

[0362] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포 내의 하나 이상의 유전자는 게놈 내의 원하는 위치에서 파단을 생성시킴으로써 파괴될 수 있다. 예를 들어, 파단은 이중 가닥 파단(DSB)일 수 있다. DSB는 Cas(예컨대, Cas9), ZFN, TALEN, 및 마가뉴클레아제를 포함하는 뉴클레아제를 사용하여 생성될 수 있다. 뉴클레아제는 자연적으로 존재하거나, 변형된 뉴클레아제일 수 있다. 뉴클레아제를 코딩하는 핵산은 세포에 전달될 수 있고, 여기서, 상기 뉴클레아제는 발현된다. 세포 내의 유전자를 표적화하는 Cas9 및 가이드 RNA가 세포에 전달될 수 있다. 일부 경우에서, Cas9 및 가이드 RNA를 코딩하는 mRNA 분자가 세포 내로 주사될 수 있다. 일부 경우에서, Cas9를 코딩하는 플라스미드 및 가이드 RNA를 코딩하는 상이한 플라스미드가 세포 내로 전달될 수 있다(예컨대, 감염에 의해).

일부 경우에서, Cas9 및 가이드 RNA 둘 모두를 코딩하는 플라스미드가 세포 내로 전달될 수 있다(예컨대, 감염에 의해).

[0363] 상기 기술된 바와 같이, DSB 후, 하나 이상의 유전자는 상동성 재조합(HR: homologous recombination) 및/또는 비상동성 말단 연결(NHEJ: nonhomologous end-joining)과 같은 DNA 수복 기전에 의해 파괴될 수 있다. 방법은 하나 이상의 트랜스진을 a)의 세포의 게놈에 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 트랜스진은 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, 그의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0364] 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 트랜스진을 삽입하는 것을 포함할 수 있고, 여기서, 하나 이상의 트랜스진은 본원에 개시된 임의의 비인간 동물 또는 유전적으로 변형된 세포 내의 임의의 트랜스진일 수 있다.

[0365] 본원에서는 또한 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 세포를 사용하여 비인간 동물을 제조하는 방법을 개시한다. 세포는 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 방법은: a) 유전적으로 확인된 비인간 동물로부터 세포를 제공하는 단계; b) 세포를 제공하는 단계; c) a)의 세포의 핵을 b)의 세포에게 이식하는 단계; c) c)의 생성물로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 d) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이 방법의 세포는 제핵된 세포일 수 있다.

[0366] 추가로, 상기 방법에서 a)의 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 체세포, 예컨대 섬유아세포 또는 태아 섬유아세포일 수 있다.

[0367] 상기 방법에서의 제핵된 세포는 유기체로부터의 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 제핵된 세포는 돼지 세포이다. 제핵된 세포는 난자, 예를 들어, 제핵된 비수정된 난자일 수 있다.

[0368] 본원에 개시된 유전적으로 변형된 비인간 동물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 기술은 미세주사(예컨대, 전핵의 미세주사), 정자 매개 유전자 이식, 난자 또는 접합자의 전기천공, 및/또는 핵 이식을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0369] 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) 세포 내의 하나 이상의 유전자를 파괴시키는 단계, b) a)의 생성된 세포를 사용하여 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0370] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 체세포일 수 있다. 체세포의 유형 또는 공급원에는 제한이 없다. 예를 들어, 이는 돼지 또는 배양된 세포주로부터 유래될 수 있거나, 또는 임의의 다른 생존가능한 세포일 수 있다. 세포는 또한 표피 세포, 신경 세포, 난구 세포, 난관 상피 세포, 섬유아세포(예컨대, 태아 섬유아세포), 또는 간세포일 수 있다. 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 야생형 비인간 동물, 유전적으로 변형된 비인간 동물, 또는 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 더욱이, b)의 세포는 제핵된 난자(예컨대, 제핵된 비수정된 난자)일 수 있다.

[0371] 제핵은 또한 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 중기 II 난모세포를 즉각적인 제핵을 위해, 임의적으로 사이토칼라신 B 1 ml당 7-10 ㎍ 또는 약 7-10 ㎍을 함유하는, HECM에 두거나, 또는 적합한 배지(예컨대, CRlaa와 같은 배아 배양 배지, + 10% 발정기 소 혈청)에 둔 다음, 제핵할 수 있다(예컨대, 24시간 이하 이후 또는 16-18시간 이후). 제핵은 또한 극체와 인접한 세포질을 제거하기 위해 마이크로피펫을 사용하여 미세수술적으로 수행될 수 있다. 이후, 성공적으로 제핵된 난모세포를 확인하기 위해 난모세포를 스크리닝할 수 있다. 난모세포를 스크리닝하는 한 가지 방법은 적합한 유지 배지에서 난모세포를 3-10 ㎍ 또는 약 3-10 ㎍/mL 33342 훽스트(Hoechst) 염료로 염색한 후, 이어서, 10초 미만 동안 자외선 조사하에 난모세포를 가시화할 수 있다. 이후, 성공적으로 제핵된 난모세포를 적합한 배양 배지, 예를 들어, CRlaa + 10% 혈청에 둘 수 있다. 난모세포의 처리는 또한 핵 이식을 위해 최적화될 수 있다.

[0372] 본원에서 생성된 배아는 대리모 비인간 동물(예컨대, 돼지)에 이식되어 새끼(예컨대, 새끼 돼지)를 생산할 수 있다. 예를 들어, 배아는, 예컨대, 전신 마취 하에 중앙 개복술 후, 발정일 또는 발정 후 1일째에 수용자 암퇘지의 난관으로 이식될 수 있다. 임신은, 예컨대, 초음파에 의해 진단될 수 있다. 임신은 이식 후 28일 또는 약 28일에 진단될 수 있다. 이어서, 임신은 초음파 검사에 의해 2주 간격 또는 약 2주 간격으로 확인될 수 있다. 미세주사된 새끼(예컨대, 새끼 돼지) 모두 자연 분만에 의해 출산될 수 있다. 임신 및 출산 정보(예컨대, 임신 시간, 임신율, 새끼수, 생존율 등)는 문서화될 수 있다. 새끼의 유전자형 및 표현형은 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)과 같이 본 출원을 통해 기술된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 시퀀싱은 **도 109** 및 **도 110a**에 제시된 바와 같은, Zas 258 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱 생성물은 또한 증폭 생성물(**도 110b**)의 전기영동에 의해

확인될 수 있다. 예를 들어, CM1F 시퀀싱은 **도 111a**에 제시되어 있고, 전기영동 생성물은 **도 111b**에 제시되어 있다.

[0373] 배양된 세포는 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식), 배아 이식, 및/또는 유도 임신을 위해 즉시 사용되어, 안정한 유전자 변형으로부터 유래된 배아가 새끼(예컨대, 새끼 돼지)를 생성하게 할 수 있다. 이러한 접근법은 시간 및 비용을 감소시킬 수 있고, 예컨대, 유전적으로 변형된 세포를 생성할 수 있는 수개월의 고가의 세포 스크리닝은 살아있는 및/또는 건강한 새끼 돼지를 생산할 수 없다.

[0374] 배아 성장 및 이식은 배아 성장 및 이식 산업에서 사용되는 표준 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 대리모가 사용될 수 있다. 배아는 또한 예를 들어, 인큐베이터를 사용하여 성장하고, 배양에서 이식될 수 있다. 일부 경우에서, 배아는 동물, 예컨대, 대리모 동물에게 이식되어, 임신을 확립할 수 있다.

[0375] 본원에 개시된 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가지는 복수 개의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 복제하거나, 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 번식(예컨대, 선택 번식)에 의해 복제될 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식) 또는 세포(예컨대, 난모세포, 정자, 접합자 또는 배아 줄기 세포) 내로 DNA의 도입에 의해 복제될 수 있다. 상기 방법은 본원에 개시된 복수 개의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 복제하거나, 생성하기 위해 여러 번 재현될 수 있다. 일부 경우에서, 세포는 임신한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 태아로부터 단리될 수 있다. 단리된 세포(예컨대, 태아 세포)는 임신한 동물과 유사하거나, 동일한 복수 개의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 생성하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 단리된 태아 세포는 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식)에 의해 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위한 공여자 핵을 제공할 수 있다.

[0376] V. 사용 방법

[0377] 세포, 장기, 및/또는 조직은 본원에 기술된 바와 같은 비인간 동물로부터 추출될 수 있다. 세포, 장기, 및/또는 조직은 생체외에서 유전적으로 변경되어 이에 따라 사용될 수 있다. 이러한 세포, 장기, 및/또는 조직은 세포 기반 요법에 사용될 수 있다. 이러한 세포, 장기, 및/또는 조직은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 놀랍게도, 본원에 기술된 바와 같은 유전자 변형은 거부반응을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다. 또한, 세포, 장기, 및/또는 조직은 또한 면역계를 이식에 대해 관용화시키는 데 도움을 주는 관용화 백신으로 제조될 수 있다. 추가로, 관용화 백신은 자가면역 반응을 폐기시키는 것을 비롯하여, 면역계를 완화시킬 수 있다.

[0378] 본원에서는 관용화 백신을 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계; T 세포 활성화를 억제하는 약학 제제를 피험체에게 투여하는 단계; 및 유전적으로 변형된 세포를 피험체에게 이식하는 단계를 포함하는 질환 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환을 치료하는 방법을 개시한다. T 세포 활성화를 억제하는 약학 제제는 항체일 수 있다. 항체는 본원에 개시된 항CD40 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 길항성 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 아미노산 서열: EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCV (서열 번호 487) 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항CD40 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 아미노산 서열: EKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECL(서열 번호 488)내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항CD40 항체일 수 있다. 항CD40 항체는 Fab' 항CD40L 단일클론 항체 단편 CDP7657일 수 있다. 항CD-40 항체는 FcR 조작된, Fc 침묵 항CD40L 단일클론 도메인 항체일 수 있다. 피험체에게 이식되는 세포는 본 출원의 전역에 기술된 임의의 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 피험체에게 이식되는 조직 또는 장기는 유전적으로 변형된 세포 중 하나 이상의 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 본 방법은 예컨대, B 세포 고갈 항체, mTOR 억제제, TNF-알파 억제제, IL-6 억제제, 질소 머스타드 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파미드), 및 보체 C3 또는 C5 억제제 중 하나 이상을 수용자에게 제공하는 단계를 추가로 포함하는 것과 같이, 본 출원에 기술된 하나 이상의 면역억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0379] 본원에서는 또한 질환 치료를 필요로 하는 피험체에게 하나 이상의 세포를 이식하는 단계를 포함하는, 질환을 치료하는 방법을 개시한다. 하나 이상의 세포는 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 일부 경우에서, 상기 방법은 하나 이상의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함하는 조직 또는 장기를 그를 필요로 하는 피험체에게 이식하는 단계를 포함할 수 있다.

[0380] 본원에서는 감소된 발현을 가지는 하나 이상의 유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래된 하나 이상의 세포(장기 및/또는 조직 포함)를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 이식하는 단계를 포

함하는, 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나, 예방하는 방법을 기술한다. 하나 이상의 세포는 명세서 전역에 기술된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

[0381] 본원에 개시된 방법은 당뇨병, 심혈관 질환, 폐 질환, 간 질환, 피부 질환, 또는 신경계 장애를 포함하나, 이에 제한되지 않는 질환을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 방법은 파킨슨병 또는 알츠하이머병을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 수술 당뇨병, 임신 당뇨병, 미토콘드리아 당뇨병, 또는 이들의 조합을 비롯한, 당뇨병을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 상기 방법은 유전적 당뇨병 또는 유전적 당뇨병의 하나의 형태를 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 추가로, 상기 방법은 1형 당뇨병을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 2형 당뇨병을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 당뇨병전증을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0382] 예를 들어, 당뇨병을 치료할 때, 유전적으로 변형된 비장 세포는 ECDI로 고정되어 수용자에게 제공될 수 있다. 추가로, 유전적으로 변형된 췌장 췌도 세포는 인슐린을 생산하기 위하여 동일한 수용자 내로 이식될 수 있다. 유전적으로 변형된 비장 세포 및 췌장 췌도 세포는 유전적으로 동일할 수 있고, 또한 동일한 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

[0383] 본원에서는 i) 병태 치료를 필요로 하는 피험체에서 병태를 치료하기 위해 그를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 데 사용하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기; ii) 대상체를 이식편에 대해 면역관용화시키는 데 사용하기 위한 관용화 백신(상기 관용화 백신은 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기를 포함); iii) 피험체에서 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 데 사용하기 위한 하나 이상의 약학 제제; 또는 iv) 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0384] 본원에서 제공되는 것으로는 또한 병태 치료를 필요로 하는 피험체에서 병태를 치료하기 위해 병태 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 데 사용하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기를 포함한다. 상기 피험체는 관용화 백신의 사용에 의해 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기에 대해 관용화되었거나, 관용화될 수 있다. 추가로, 상기 피험체는 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이들의 조합을 억제하는 하나 이상의 약학 제제를 투여받을 수 있다.

[0385] 이식

[0386] 본원에 개시된 방법은 이식을 포함할 수 있다. 이식은 자가이식, 동종이식, 이종이식, 또는 임의의 다른 이식일 수 있다. 예를 들어, 이식은 이종이식일 수 있다. 이식은 또한 동종이식일 수 있다.

[0387] 본원에서 사용되는 바, "이종이식" 및 그의 문법적 등가물은 세포, 조직, 또는 장기를 수용자에게 이식, 부식, 또는 주입하는 것을 포함하는 임의의 절차를 포함할 수 있으며, 여기서, 수용자와 공여자는 상이한 종이다. 본원에 기술된 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식은 인간 내로의 이종이식을 위해 사용될 수 있다. 이종이식은 혈관화 이종이식, 부분 혈관화 이종이식, 비혈관화 이종이식, 이종드레싱, 이종밴디지, 및 나노구조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0388] 본원에서 사용되는 바, "동종이식" 및 그의 문법적 등가물은 세포, 조직, 또는 장기를 수용자에게 이식, 부식, 또는 주입하는 것을 포함하는 임의의 절차를 포함할 수 있으며, 여기서, 수용자와 공여자는 동일한 종이다. 본원에 기술된 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식은 인간 내로의 동종이식을 위해 사용될 수 있다. 동종이식은 혈관화 동종이식, 부분 혈관화 동종이식, 비혈관화 동종이식, 동종드레싱, 동종밴디지, 및 동종구조를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0389] 치료(예컨대, 본원에 개시된 임의의 치료) 후, 이식 거부반응이 하나 이상의 야생형 세포가 수용자 내로 이식될 때와 비교하여 개선될 수 있다. 예를 들어, 이식 거부반응은 초급성 거부반응일 수 있다. 이식 거부반응은 또한 급성 거부반응일 수 있다. 다른 유형의 거부반응은 만성 거부반응을 포함할 수 있다. 이식 거부 반응은 또한 세포 매개 거부반응 또는 T 세포 매개 거부반응일 수 있다. 이식 거부반응은 또한 자연 살해 세포 매개 거부반응일 수 있다.

[0390] 일부 경우에서, 피험체는 주조직적합성 복합체(MHC) 또는 인간 백혈구 항원(HLA)에 대해 감작된다. 예를 들어, 피험체는 패널 반응성 항체(PRA) 스크린에 대해 양성 결과를 보일 수 있다. 일부 경우에서, 피험체는 0.1 내지 100%의 계산된 PRA(cPRA) 점수를 가질 수 있다. cPRA 점수는 0.1 내지 10%, 5% 내지 30%, 10% 내지 50%, 20% 내지 80%, 40% 내지 90%, 50% 내지 100%, 또는 0.1 내지 10%, 5% 내지 30%, 10% 내지 50%, 20% 내지 80%, 40% 내지 90%, 50% 내지 100%일 수 있다. 일부 경우에서, PRA 스크린에서 양성인 피험체는 본 발명의 유전적으로 변

형된 세포를 이식받을 수 있다.

[0391] 일부 경우에서, 피험체에서는 단일 항원 비드(SAB: single antigen bead) 시험에 의해 그의 PRA 수준에 대해 정량화하는 것이 수행될 수 있다. SAB 시험은 피험체의 항체의 대상이 되는 MHC 또는 HLA를 확인할 수 있다.

[0392] 본원에서 사용되는 바, "개선하는" 및 그의 문법적 등가물은 당업자에 의해 인식되는 임의의 개선을 의미할 수 있다. 예를 들어, 이식을 개선하는 것은 초급성 거부반응을 줄이는 것을 의미할 수 있고, 이는 원하지 않는 효과 또는 증상의 감소, 줄임, 또는 축소를 포함할 수 있다.

[0393] 본 개시내용은 당뇨병 또는 당뇨병전증을 치료하거나, 예방하는 방법을 기술한다. 예를 들어, 상기 방법은 본원에 기술된 공여자 비인간 동물로부터의 하나 이상의 췌장 췌도 세포(들)를 수용자, 또는 그를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 이식, 또는 일부 경우에서, 이종이식일 수 있다. 공여자 동물은 비인간 동물일 수 있다. 수용자는 영장류, 예를 들어, 비제한적으로, 원숭이를 포함하는 비인간 영장류일 수 있다. 수용자는 인간, 및 일부 경우에서, 당뇨병 또는 당뇨병전증을 앓는 인간일 수 있다. 일부 경우에서, 당뇨병 또는 당뇨병전증을 앓는 환자가 이식으로 치료될 수 있는지 여부는 예컨대, 문헌 [*Diabetes Care* 2015;38:1016-1029](상기 문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 기재된 바와 같은 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0394] 상기 방법은 또한 본원에 제공된 트랜스제닉 세포, 조직 및/또는 장기, 예컨대, 췌장 조직 또는 세포가 영장류, 예컨대, 인간 내로 이식되고, 이식 후, 영장류가 낮은 면역억제 요법을 필요로 하거나, 면역억제 요법을 필요로 하지 않는 이종이식의 방법을 포함할 수 있다. 면역억제 요법이 적거나, 또는 면역억제요법이 없다는 것은 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 약물(들)/제제(들)의 용량의 감소(또는 완전한 제거); 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 약물(들)/제제(들)의 유형의 수의 감소(또는 완전한 제거); 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 치료의 지속시간의 감소(또는 완전한 제거); 및/또는 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 유지 면역억제의 감소(또는 완전한 제거)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0395] 본원에 개시된 방법은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나, 예방하는 데 사용될 수 있다. 수용자는 임의의 비인간 동물 또는 인간일 수 있다. 예를 들어, 수용자는 포유동물일 수 있다. 수용자의 다른 예로는 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 뱀부, 또는 인간을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 수용자가 인간이면, 수용자는 그를 필요로 하는 인간일 수 있다. 본원에 기술된 방법은 또한 비영장류, 비인간 수용자에서 사용될 수 있고, 예를 들어, 수용자는 개, 고양이, 말, 늑대, 토끼, 흰담비, 게르빌루스 쥐(gerbil), 햄스터, 친칠라, 애완용 래트, 기니어 피그, 카나리아, 잉꼬, 또는 앵무새를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 애완용 동물일 수 있다. 수용자가 애완용 동물이면, 애완용 동물은 그를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 수용자는 그를 필요로 하는 개 또는 그를 필요로 하는 고양이일 수 있다.

[0396] 이식은 당업계에 공지된 임의의 이식일 수 있다. 이식편은 수용자의 다양한 부위에 이식될 수 있다. 부위는 간 피막하 공간, 비장 피막하 공간, 신장 피막하 공간, 장막, 위 또는 장의 점막하조직, 소장의 혈관 분절, 정맥낭, 고환, 뇌, 비장, 또는 각막을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 이식은 피막하 이식일 수 있다. 이식은 또한 근육내 이식일 수 있다. 이식은 문맥내 이식일 수 있다.

[0397] 이식은 인간 또는 비인간 동물로부터의 하나 이상의 세포, 조직, 및/또는 장기의 이식일 수 있다. 예를 들어, 조직 및/또는 장기는 뇌, 심장, 폐, 눈, 위, 췌장, 신장, 간, 장, 자궁, 방광, 피부, 모발, 손톱, 귀, 샘, 코, 입, 입술, 비장, 잇몸, 치아, 혀, 타액선, 편도선, 인두, 식도, 대장, 소장, 직장, 항문, 갑상선, 흉선, 뼈, 연골, 힘줄, 인대, 부신 피막, 골격근, 평활근, 혈관, 혈액, 척수, 기도, 요관, 요도, 시상하부, 뇌하수체, 유문, 부신, 난소, 난관, 자궁, 질, 유선, 고환, 정낭, 음경, 림프, 림프절 또는 림프관일 수 있거나, 또는 하나 이상의 세포는 그로부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 세포는 또한 뇌, 심장, 간, 피부, 장, 폐, 신장, 눈, 소장, 또는 췌장 유래일 수 있다. 하나 이상의 세포는 췌장, 신장, 눈, 간, 소장, 폐, 또는 심장 유래이다. 하나 이상의 세포는 췌장 유래일 수 있다. 하나 이상의 세포는 췌장 췌도 세포, 예를 들어, 췌장 β 세포일 수 있다. 추가로, 하나 이상의 세포는 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포(예컨대, PP 세포), 또는 췌장 ε 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 췌장 췌도 세포 및/또는 세포 클러스터 등일 수 있다. 한 경우에, 하나 이상의 세포는 췌장 α 세포일 수 있다. 다른 경우에, 하나 이상의 세포는 췌장 β 세포일 수 있다.

[0398] 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 이종이식편(예컨대, 세포, 조직 및/또는 장기) 공여에서 사용될 수 있다. 단지 예시적 목적을 위해, 유전적으로 변형된 비인간 동물, 예컨대, 돼지는 췌도 및/또는 췌도 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는 췌장 조직의 공여자로서 사용될 수 있다. 췌장 조직 또는 상기 조직

으로부터 유래된 세포는 췌장 췌도 세포, 또는 췌도, 또는 췌도 세포 클러스터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포는 이식될 수 있는 췌도일 수 있다. 더욱 구체적으로, 세포는 췌장 β 세포일 수 있다. 세포는 또한 인슐린을 생산할 수 있다. 대안적으로, 세포는 췌도 유사 세포일 수 있다. 췌도 세포 클러스터는 α, β, δ, PP 또는 ε 세포 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 본원의 방법 및 조성물에 의해 치료하고자 하는 질환은 당뇨병일 수 있다. 이식가능한 이식편은 췌도 및/또는 췌도로부터의 세포일 수 있다. 트랜스제닉 동물에 대한 변형은 췌도 또는 췌도로부터의 세포에 대한 변형일 수 있다. 일부 경우에서, 췌도 또는 췌도로부터의 세포는 돼지의 것일 수 있다. 일부 경우에서, 췌도로부터의 세포는 췌장 β 세포를 포함한다.

[0399] 공여자 비인간 동물은 태아, 신생, 어린 것 및 성체를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 예를 들어, 공여자 세포 췌도 세포는 성체 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자 세포, 예컨대, 췌도 세포는 또한 태아 또는 신생아 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자 비인간 동물은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1년령 미만일 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는 6년령 미만의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 3년령 미만의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자는 비인간 동물일 수 있고, 0(태아 포함) 내지 2년령; 2 내지 4년령; 4 내지 6년령; 6 내지 8년령; 또는 8 내지 10년령 또는 약 0(태아 포함) 내지 2년령; 2 내지 4년령; 4 내지 6년령; 6 내지 8년령; 또는 8 내지 10년령의 임의의 연령일 수 있다. 비인간 동물은 10년령 또는 약 10년령 초과일 수 있다. 공여자 세포는 또한 인간으로부터 유래될 수 있다.

[0400] 췌도 세포는 다양한 연령의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는 신생아 내지 2년령 또는 약 신생아 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 태아 내지 2년령 또는 약 태아 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 6개월령 내지 2년령 또는 약 6개월령 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 7개월령 내지 1년령 또는 약 7개월령 내지 1년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 2-3년령 또는 약 2-3년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 일부 경우에서, 비인간 동물은 0년령 미만(예컨대, 태아 또는 배아)일 수 있다. 일부 경우에서, 신생아 췌도는 성체 췌도보다 단리 후에 더 왕성하고 일관될 수 있고, 산화적 스트레스에 대해 더 큰 내성을 띨 수 있고, (아마도 발생기 췌도 줄기 세포 하위집단으로부터의) 유의한 성장 잠재력을 나타낼 수 있고, 이로써, 이들은 이식 부위에서 이식 및 생착 후에 증식하는 능력을 가질 수 있다.

[0401] 당뇨병 치료와 관련하여, 신생아 췌도는 유의적 수준의 인슐린을 생산하도록 충분히 성숙되기까지 최대 4-6주 또는 약 4-6주가 소요된다는 단점을 가질 수 있지만, 이는 신생아 췌도의 성숙을 위해 충분한 기간 동안 외인성 인슐린을 처리함으로써 극복될 수 있다. 이종이식편 이식에서, 비신생아 췌도의 생존 및 기능적 생착은, 임의의 수용자 내인성 c-펩티드와 쉽게 구별되는, 공여자 특이적 c-펩티드 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0402] 상기 논의된 바와 같이, 성체 세포가 단리될 수 있다. 예를 들어, 성체 비인간 동물 췌도, 예컨대, 성체 돼지 세포가 단리될 수 있다. 이어서, 췌도는 오염성 외분비 조직의 제조를 고갈시키기 위해 이식 전에 1-3일 또는 약 1-3일 동안 배양될 수 있다. 치료 전에, 췌도는 카운팅되고, 이중 형광 칼세인-AM 및 프로피디움 아이오다이드 염색에 의해 생존능이 평가될 수 있다. 췌도 세포 생존능이 >75%인 것이 사용될 수 있다. 그러나, 세포 생존능이 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 초과, 또는 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 초과인 것도 사용될 수 있다. 예를 들어, 생존능이 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 95%, 또는 90% 내지 100%, 또는 약 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 95%, 또는 90% 내지 100%인 세포가 사용될 수 있다. 추가로, 순도는 80% 초과 또는 약 80% 초과의 췌도/전체 조직일 수 있다. 순도는 또한 적어도 또는 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 췌도/전체 조직일 수 있다. 예를 들어, 순도는 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 100%; 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%, 또는 약 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 100%; 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%일 수 있다.

[0403] 역학적인 주변관류 및 생존능을 비롯한, 췌도의 기능적 특성은 치료 전에 시험관내에서 측정될 수 있다(문헌 [Balamurugan, 2006]). 예를 들어, 비인간 동물 췌도 세포, 예컨대, 트랜스제닉 돼지 췌도 세포는 이식에 적합하도록 시험관내에서 배양되어 증식, 성숙화, 및/또는 정제될 수 있다.

[0404] 췌도 세포는 또한 분쇄된 췌장의 표준 콜라게나제 소화에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, 무균 기술을 이용하여, 샘을 조직 해리 효소(췌장의 빠른 해리 및 건강한, 무손상, 및 기능적인 랑게르한스 섬의 최대 회수를 위해 제제화된 정제된 효소의 혼합물(여기서, 상기 효소에 대한 표적 기질은 완전히 확인되지 않았지만, 췌장 샘꽈리 조직의 세포간 매트릭스를 포함하는 콜라겐 및 비콜라겐 단백질인 것으로 추정된다)(1.5 mg/ml)로

팽창시키고, 여분의 지방, 혈관 및 결합 조직을 손질하고, 분쇄하고, 120 rpm으로 15분간 진탕 수조에서 37℃에서 소화시킬 수 있다. 소화는 소화 동안 세포 손상을 피하기 위해 조직 해리 효소와 혼합된 리그노카인을 사용하여 달성될 수 있다. 소화 후, 세포를 멸균 50 ㎜ 내지 1,000 ㎜ 메쉬, 예컨대, 100 ㎜, 200 ㎜, 300 ㎜, 400 ㎜, 500 ㎜, 600 ㎜, 700 ㎜, 800 ㎜, 900 ㎜, 또는 1000 ㎜ 메쉬를 통해 멸균 비이커 내로 통과시킬 수 있다. 추가로, 임의의 소화되지 않은 조직을 위해 제2 소화 프로세스가 사용될 수 있다.

[0405] 췌도는 또한 성체 돼지 췌장으로부터 단리될 수 있다(문헌 [Brandhorst et al, 1999]). 췌장은 적합한 공급원 돼지로부터 회수되고, 췌장 주변 조직이 제거되고, 췌장이 비장 엽 및 십이지장/연결 엽으로 분할되고, 각 엽의 관에 캐뉼러가 삽입되고, 상기 엽이 조직 해리 효소로 팽창된다. 췌장 엽을 리코디 챔버(Ricordi chamber)에 넣고, 온도를 서서히 28 내지 32℃로 승온시키고, 췌장 엽을 효소 활성 및 기계적 힘에 의해 해리시킨다. 해리된 췌도를 연속적인 밀도 구배를 사용하여 샘꽈리 및 도관 조직으로부터 분리한다. 정제된 췌도를 2 내지 7일 또는 약 2 내지 7일 동안 배양하고, 특성을 규명하고, 모든 사양을 만족하는 췌도 생성물을 이식을 위해 방출한다(문헌 [Korbutt *et al.*, 2009]).

[0406] 이식 전, 후, 및/또는 동안 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직은 기능적일 수 있다. 예를 들어, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 10, 20, 30일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 또는 30년 동안 기능적일 수 있다. 일부 경우에서, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 수용자의 생애 동안 기능적일 수 있다. 이는 이식이 성공적이었음을 시사하는 것일 수 있다. 이는 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없다는 것을 시사하는 것일 수 있다.

[0407] 추가로, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직는 그의 정상적인 의도된 작동의 100%로 작용할 수 있다. 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 또한 그의 정상적인 의도된 작동의 적어도 또는 적어도 약 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 또는 100%로, 예컨대, 50 내지 60; 60 내지 70; 70 내지 80; 80 내지 90; 90 내지 100%, 또는 50 내지 60; 60 내지 70; 70 내지 80; 80 내지 90; 90 내지 100%로 작용할 수 있다. 특정 경우에서, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 (미국 의학 협회(American Medical Association)에 의해 결정된 바와 같이 정상적으로 작용하는 비이식된 세포, 장기, 또는 조직과 비교할 때) 그의 정상적인 의도된 작동의 100% 초과로 작용할 수 있다. 예를 들어, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 그의 정상적인 의도된 작동의 110, 120, 130, 140, 150, 175, 200% 이상 또는 약 110, 120, 130, 140, 150, 175, 200% 이상, 예컨대, 100 내지 125; 125 내지 150; 150 내지 175; 175 내지 200%, 또는 약 100 내지 125; 125 내지 150; 150 내지 175; 175 내지 200%로 작용할 수 있다.

[0408] 특정 경우에서, 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 또한 적어도 또는 적어도 약 7일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 기능적일 수 있다.

[0409] 성공적인 이식의 또 다른 표시는 수용자가 면역억제 요법을 필요로 하지 않는 일수일 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 치료(예컨대, 이식) 후, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일, 5일, 10일, 100일, 365일, 500일, 800일, 1,000일, 2,000일, 4,000일 이상 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 이는 이식이 성공적이었음을 시사하는 것일 수 있다. 이는 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없다는 것을 시사하는 것일 수 있다

[0410] 일부 경우에서, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 7일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 더욱이, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50년 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1 내지 2; 2 내지 3; 3 내지 4; 4 내지 5; 1 내지 5; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 20; 20 내지 25; 25 내지 50년 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다.

[0411] 성공적인 이식의 또 다른 표시는 수용자가 감소된 면역억제 요법을 필요로 하는 일수일 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 치료 후, 수용자는 적어도 또는 적어도 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 10, 50, 100, 200, 300,

365, 400, 500일 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1 to 30; 30 내지 120; 120 내지 365; 365 내지 500일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 이는 이식이 성공적이었음을 시사하는 것일 수 있다. 이는 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없거나, 최소한의 거부반응이 있다는 것을 시사하는 것일 수 있다.

[0412] 예를 들어, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 또한 적어도 7일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 또한, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 또는 50년 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1 내지 2; 2 내지 3; 3 내지 4; 4 내지 5; 1 내지 5; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 20; 20 내지 25; 25 내지 50년 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다.

[0413] 본원에서 사용되는 바, "감소된" 및 그의 문법적 등가물은 하나 이상의 야생형 세포가 수용자에게 이식될 때 요구된 면역억제 요법과 비교하여 면역억제 요법이 더 적다는 것을 지칭할 수 있다.

[0414] 공여자(예컨대, 이식편 및/또는 관용화 백신 내의 세포에 대한 공여자)는 포유동물일 수 있다. 동종이식편의 공여자는 만능 줄기 세포를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 변형되지 않은 인간 세포, 조직, 및/또는 장기일 수 있다. 이종이식편의 공여자는 비인간 동물, 예컨대, 포유동물로부터의 임의의 세포, 조직, 및/또는 장기일 수 있다. 일부 경우에서, 포유동물은 돼지일 수 있다.

[0415] 본원의 방법은 면역관용화된 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 하나 이상의 공여자 세포를 이식함으로써 질환을 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0416] **실시예**

[0417] **실시예 1: 돼지에서 GGTA1, CMAH, NLRC5, B4GALNT2, 및/또는 C3 유전자를 파괴하기 위한 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성**

[0418] 유전적으로 변형된 돼지는 수용자에서 낮은 면역 거부반응을 유도하거나, 면역 거부반응을 유도하지 않는 이식편, 및/또는 수용자에서 면역관용화를 증진시키는 관용화 백신으로서 세포를 제공할 것이다. 상기 돼지는 비유전적으로 변형된 카운터파트 동물과 비교하여 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)를 조절하는 임의의 유전자의 감소된 발현을 가질 것이다. 상기 유전자의 발현을 감소시키는 것은 MHC 분자의 감소된 발현 및/또는 기능을 야기할 것이다. 이들 유전자는 하기 중 하나 이상의 것일 것이다: MHC I 특이적 인핸세오솜의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해 그룹 2D 리간드, CXCR 3 리간드, C3, 및 CIITA. 추가로 또는 대안적으로, 상기 돼지는 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자(예컨대, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2)의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다. 예를 들어, 돼지는 하기 중 하나 이상의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다: NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2. 일부 경우에서, 돼지는 NLRC5, C3, CXCL10, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다.

[0419] 본 실시예는 CRISPR/cas9 시스템을 사용하여 돼지에서 GGTA1, CMAH, NLRC5, B4GALNT2, 및/또는 C3 유전자를 파괴하기 위한 플라스미드를 생성하는 예시적인 방법을 보여준다. 상기 플라스미드는 Cas9 DNA 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 동시에 발현한 px330 벡터를 사용하여 생성되었다.

[0420] px330-U6-키메라_BB-CBh-hSpCas9(#42230) 플라스미드를 박테리아 천자 배양 포맷으로 애드진(Addgene)으로부터 입수하였다. 암피실린을 포함하는 미리 가온된 LB 아가 플레이트 상에 천자 배양물을 스트리킹하고, 37℃에서 밤새도록 인큐베이션하였다. 다음날, 단일 콜로니를 선택하고, 암피실린을 포함하는 액체 LB에서 밤새도록 배양된 배양물에 접종하였다(미리 프렙의 경우, 5 mL, 또는 맥시 프렙의 경우, 80-100 mL). 미니 프렙은 제조사의 설명서에 따라 퀴아젠(Qiagen) 키트를 사용하여 수행하였다. 플라스미드를 뉴클레아제 무함유 물에서 용출시키고, 스톡을 -20℃에서 보관하였다. 표적화 GGTA1, CMAH, NLRC5, C3, 및 B4GALNT2를 위해 디자인된 올리고뉴클레오티드는 하기 **표 6**에 제시되어 있다. 올리고뉴클레오티드는 IDT에 의해 합성되었다. **도 7a-7e, 8a-8e, 9a-9e, 10a-10e, 및 11a-11e**는 GGTA1(즉, px330/Gal2-1)(**도 7a-7e**), CMAH(즉, px330/CM1F)(**도 8a-8e**), NLRC5(즉, px330/NL1_First)(**도 9a-9e**), C3(즉, px330/C3-5)(**도 10a-10e**), 및 B4GALNT2(즉, px330/B41_second)(**도 11a-11e**)를 표적화하는 플라스미드를 클로닝하기 위한 클로닝 전략법을 보여주는 것이다. 상기 구성되는 px330 플라스미드를 하기 **표 7**에 제시된 시퀀싱 프라이머를 사용하여 및 **도 109**에 제시된 시퀀싱에 의해 확인하였다. 올리

고뉴클레오티드를 뉴클레아제 무함유 물을 이용하여 100 μM로 재현탁시키고, -20℃ 냉동고에 보관하였다.

[0421] 벡터 소화: px330 벡터를 5 ㎍ px330 스톡, 5 ㎕ 10X 패스트다이제스트 반응 완충제(FastDigest Reaction Buffer), 35 ㎕ 뉴클레아제 무함유 물, 및 5 ㎕ 패스트다이제스트 BbsI 효소(절단 부위: GAAGAC)를 함유하는 반응 용액에서 소화시켰다. 상기 반응 용액을 37℃에서 15분간 인큐베이션하고, 65℃에서 15분간 열 불활성화시켰다. 벡터를 탈인산화시키기 위해, 0.2 ㎕(2 U; 1 U/1 pmol DNA 단부) CIP를 첨가하고, 생성된 혼합물을 37℃에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 선형화된 플라스미드를 퀴아젠 PCR 클린업(Cleanup) 키트를 사용하여 정제하고, 뉴클레아제 무함유 물을 사용하여, 용출시키고, 사용시까지 -20℃에서 보관하였다.

[0422] 올리고뉴클레오티드 어닐링 및 인산화: 1 ㎕ 100 uM 정방향 올리고뉴클레오티드, 1 ㎕ 100 uM 역방향 올리고뉴클레오티드, 1 ㎕ 10X T4 리가제 완충제, 6 ㎕ 뉴클레아제 무함유 물, 1 ㎕ 폴리뉴클레오티드 키나제(PNK)를 혼합하여 용액을 제조하였다. 생성된 용액을 하기 프로그램을 실행하는 열 순환기 상에서 인큐베이션하였다: 37℃에서 30 min, 95℃에서 5 min, 0.1℃/초로 25℃까지 강하.

[0423] 라이게이션 반응: 뉴클레아제 무함유 물로 1:250으로 희석된 어닐링된 올리고뉴클레오티드, 2 ㎕ 희석된 어닐링된 올리고뉴클레오티드, 100 ng 선형화된/탈인산화된 px330 벡터, 5 ㎕ 10X T4 리가제 완충제, 최종 부피가 50 ㎕가 되도록 만드는 뉴클레아제 무함유 물, 및 2.5 ㎕ T4 DNA 리가제를 혼합하여 용액을 제조하였다. 상기 용액을 실온에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 이어서, 65℃에서 10분 동안 열 불활성화시켰다.

[0424] 형질전환: TOP10 E. 콜라이(*E. coli*) 바이알을 형질전환 전에 15분 동안 -80℃ 냉동고로부터 얼음 상에서 해동시켰다. 상기 라이게이션 반응 생성물 2 ㎕를 상기 세포에 첨가하고, 튜브를 가볍게 쳐 혼합하였다. 상기 튜브를 얼음에서 5분 동안 인큐베이션하고, 42℃ 수조에서 30초 동안 열 충격을 가하고, 열 충격 후 다시 얼음에서 2분간 더 두었다. 상기 형질전환된 세포 50 ㎕를 암피실린을 포함하는 LB 아가 플레이트 상에 플레이팅하고, 피펫 팁으로 스프레드하였다. 상기 플레이트를 37℃에서 밤새도록 인큐베이션하였다.

[0425] 올바르게 삽입된 올리고뉴클레오티드를 스크리닝하는 콜로니 PCR: 3x 콜로니를 플레이트로부터 선택하고, 플레이트의 하부에 1-3으로 표지하였다. 15 ㎕ 10X 표준 Taq 반응 완충제, 3 ㎕ 10 mM dNTP 믹스, 0.5 ㎕ 100 uM px330-F1 프라이머(하기 **표 7**에서 서열 번호 161), 0.5 ㎕ 100 uM px330-R1 프라이머(**표 7**에서 서열 번호 162), 130 ㎕ 뉴클레아제 무함유 물, 및 1 ㎕ 표준 Taq 폴리머라제를 혼합하여 PCR 반응용 마스터 믹스를 제조하였다. 마스터 믹스를 짧게 와동시킨 후, 1-3으로 표지된 3x PCR 튜브로 50 ㎕씩 분취하였다. 피펫 팁을 아가 플레이트 상의 콜로니 #1에 문지른 다음, PCR 튜브 #1에서 위 아래로 피펫팅하였다. 각 콜로니에 대해 신선한 팁을 사용하여 스크리닝되는 각 콜로니에 대해 반복하였다. 튜브를 열 순환기에 넣고 하기 프로그램을 실행하였다: 95℃에서 5 min 동안, 95℃에서 30초 동안, 52℃에서 30초 동안, 68℃에서 30초 동안, 30 사이클 동안 사이클 단계 2-4, 68℃에서 5 min 동안, 사용시까지 4℃에서 유지. 제조사의 프로토콜에 따라 퀴아젠 PCR 클린업 키트(PCR Cleanup Kit)를 사용하여 PCR 클린업을 수행하였다. 생성물을 뉴클레아제 무함유 물에서 용출시켰다.

[0426] 시퀀싱을 위한 샘플 제조: 120 ng PCR 생성물, 6.4 pmols px330-F1 프라이머(1 ㎕의 6.4 μM 스톡), 및 최종 부피가 12 ㎕가 되도록 만드는 뉴클레아제 무함유 물을 혼합하여 용액을 제조하였다. 서열 데이터를 수득한 후, 올바른 서열 인서트를 확인하였다. 올바른 인서트를 포함하는 콜로니의 글리세롤 스톡을 제조하였다. 콜로니 PCR 동안 #1-3으로 표지된 LB 아가 플레이트 상에, 올바르게 삽입된 콜로니를 피펫 팁으로 문질러 배지의 튜브에 분사하여 암피실린을 포함하는 5 mL LB 배지에 접종하였다. 액체 배양물을 OD가 1.0 내지 1.4에 도달할 때까지 성장시켰다. 500 ㎕의 박테리아 배양물을 저온 바이알 중 500 ㎕의 멸균 50% 글리세롤에 첨가하고, -80℃ 냉동고로 옮길 때까지 드라이아이스 바로 위에 두었다.

표 6

GGTA1, CMAH, NLRC5, C3, GG1, 및 B4GALNT2를 표적화하는 가이드 RNA 구성체를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드

유전자	서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
C3	113	acaccgcaaggggatattcgggtttg	114	aaaacaaacccgaatatccccttgcg
c3	115	acaccggcgctctttgggaacgtccg	116	aaaacggacgttcccaaagagcgccg
c3	117	acaccgacgacaatggtctggcccag	118	aaaactgggccagaccattgtcgtcg
B4GALNT2 (옵션1)	119	acaccgtgcttttggtcctgagcgtg	120	aaaacacgctcaggaccaaaagcacg
B4GALNT2 (옵션2)	121	acaccgtcgatcctcaagatattgag	122	aaaactcaatatcttgaggatcgacg
GGTA1	123	acaccggggagagaagcagaggatgg	124	aaaaccatcctctgcttctctccccg
GGTA1	125	acaccgctgcttgtctcaactgtaag	126	aaaacttacagttgagacaagcagcg
GGTA1	127	acaccgaatacatcaacagcccagag	128	aaaactctgggctgttgatgtattcg
GGTA1	129	acaccgcccagaaggttctttgttcg	130	aaaacgaacaaagaaccttctgggcg
GGTA1	131	acaccgttggcagcagtgctcagagg	132	aaaacctctgagcactgctgccaacg
GGTA1	133	acaccgggggccgggagccgaggtgg	134	aaaaccacctcggctcccggcccccg
GGTA1	135	acaccgcacccagcttctgccgatcg	136	aaaacgatcggcagaagctgggtgcg
GGTA1	137	acaccgagaggggggctgatcactgtg	138	aaaacacagtgatcagccccctctcg
CMAH	139	acaccgtagaaaaggatgaagaaaag	140	aaaacttttcttcatccttttctacg
CMAH	141	acaccgccaaatcttcaggagatctg	142	aaaacagatctcctgaagatttggcg
CMAH	143	acaccgatctgggttctgaatcccag	144	aaaactgggattcagaacccagatcg
CMAH	145	acaccggttctgaatcccacgggttg	146	aaaacaacccgtgggattcagaaccg
NLRC5	147	acaccggcctcagaccccacacagag	148	aaaactctgtgtggggtctgaggccg
NLRC5	149	acaccgtactgctgctgagcacctgg	150	aaaaccaggtgctcagcagcagtacg
NLRC5	151	acaccgactgttgcagggggccccag	152	aaaactggggcccccctgcaacagtcg
GG1	159	gagaaaataatgaatgtcaa	160	ttgacattcattattttctc

[0427]

표 7

px330 플라스미드를 위한 예시적인 시퀀싱 프라이머

서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
161	gcctttgctggccttttgctc	162	cgggccatttaccgtaagttatgtaacg

[0428]

[0429] **실시예 2: 돼지에서 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성**

[0430] MHC가 결손된 돼지는 수용자에서 낮은 면역 거부반응을 유도하거나, 면역 거부반응을 유도하지 않는 이식편을 제공할 것이다. MHC 기능을 억제하는 외인성 단백질은 돼지에서 발현되어 MHC 결손을 유발할 것이다. 프로젝트에서 본 발명자들의 또 다른 목표는 하나 이상의 단백질의 유비퀴터스 발현을 유도할 유비퀴터스 프로모터의 제어하에 하나 이상의 단백질을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 삽입하는 것이다. 본 실시예는 이러한 유비퀴터스 프로모터 중 하나인 Rosa26를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성을 보여준다. Rosa26 프로모터는 Rosa26 유전자좌에 있는 유전자의 유비퀴터스 발현을 유도할 것이다. 따라서, Rosa26 유전자좌에 외인성 단백질을 코딩하는 트랜스진을 삽입함으로써 트랜스제닉 돼지가 생성될 것이고, 유전자 생성물이 상기 돼지에서의 모든 세포에서 발현될 것이다. Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드는 Rosa26 유전자좌 내로 트랜스진의 삽입을 용이하게 하는 데 사용될 것이다. 본 실시예는 CRISPR/cas9 시스템을 사용하여 돼지에서 Rosa26 유전자좌를 표적화하기 위한 플라스미드를 생성하는 예시적인 방법을 보여준다. 상기 플라스미드는 Cas9 DNA 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 동시에 발현하는 데 사용된 px330 벡터를 사용하여 생성되었다.

[0431] Rosa26 시퀀싱:

[0432] 돼지에서의 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 디자인하기 위해, 돼지에서의 Rosa26을 시퀀싱하여 정

확한 서열 정보를 제공하였다.

[0433] 프라이머 디자인: 프라이머를 생성하는 데 사용된 Rosa26 참조 서열은 문헌 [Kong *et. al.*, *Rosa26 Locus Supports Tissue-Specific Promoter Driving Transgene Expression Specifically in Pig*. PLoS ONE 2014;9(9):e107945], [Li *et. al.*, *Rosa26-targeted swine models for stable gene over-expression and Cre-mediated lineage tracing*. Cell Research 2014;24(4):501-504], 및 [Li *et. al.*, *Identification and cloning of the porcine ROSA26 promoter and its role in transgenesis*]로부터 얻었다. 상기 참조 서열을 돼지 게놈 데이터베이스(NCBI)를 검색하고, Ensembl 게놈 브라우저를 사용함으로써 증폭시켰다. 프라이머 디자인을 용이하게 하기 위해 염기 서열을 4개의 1218 염기쌍 영역으로 분리하였다. 프라이머를 인터그레이티드 DNA 테크놀러지즈 프라이머퀘스트 툴(Integrated DNA Technologies' PrimerQuest Tool)을 사용하여 프라이머를 디자인한 후, 표준 뉴클레오티드 BLAST를 사용하여 서스 스크로파 참조 게놈 서열에 대해 검색하여 특이성을 체크하였다. 프라이머 길이를 200-250 염기쌍으로 제한하였다. 프라이머 어닐링 온도는 1,000 nM의 프라이머 농도 및 Taq DNA 폴리머라제 키트에 대해 뉴 잉글랜드 Tm 칼큘레이터(New England Tm Calculator)를 사용하여 계산하였다.

[0434] PCR: 표준 Taq 완충제(New England Biolabs)와 함께 Taq DNA 폴리머라제 사용하여 PCR을 수행하였다. PCR을 위해 사용되는 DNA 주형을 클로닝된 돼지로부터 단리된 세포로부터 추출하였다. PCR 조건은 95℃에서 30초 동안; 50℃에서 30초 동안, 51℃에서 30초 동안, 52℃에서 30초 동안, 53℃에서 30초 동안, 54℃에서 30초 동안, 55℃에서 30초 동안의 30 사이클; 및 68℃에서 30초 동안의 연장 단계였다. PCR 생성물을 QIA퀵 PCR 정제 키트(QIAquick PCR Purification Kit)(Qiagen)를 사용하여 정제하였다. 시퀀싱에 사용된 프라이머가 하기 **표 8**에 열거되어 있다.

표 8

Rosa26을 시퀀싱하기 위한 예시적인 PCR 프라이머

서열 번호	프라이머 명칭	서열(5'→3')
163	R26F008	tctgattggctgctgaagtc
164	R26F013	gtagccagcaagtcatgaaatc
165	R26R013	gggagtattgctgaacctca
166	R26F014	tcttgactaccactgcgattg
167	R26R014	gttaggagccagtaatggagtt
168	R26F015	agtgtctctgtctccagtatct
169	R26R015	ttggtaaatagcaatcaactcagtg
170	R26F016	tttctgctcaagtcacactga
171	R26R016	caagcaatgacaacaacctgata
172	R26F017	ttgctttctcctgatcccatag
173	R26R017	cagtgctaatctagagcactacc
174	R26F018	cattctcctgaagagctcagaat

[0435]

175	R26R018	tccattgggctttgtctatactt
176	R26F019	gacaaaggaaattagcagagaacc
177	R26R019	aactggtctttcccttggatatt
178	R26F020	ctggctgcagcatcaatatc
179	R26R020	gcctctattaattgcctttccc
180	R26F021	ccattcacttcgcatccct
181	R26F005	cgggaagtcgggagcata
182	R26R005	gaggagaagcggccaatc
183	R26F006	ctgctcttctcttgtcactgatt
184	R26R006	gcgggagccactttcac
185	R26F008	tctgattggctgctgaagtc
186	R26R008	cgagagcaggtagagctagt
187	R26F010	ggagtgccgcaataccttta
188	R26R010	cctggactcatttcccatctc
189	R26F011	gggtggagatgggaaatgag
190	R26F012	gctacaccaccaaagtatagca
191	R26R012	tggtggtggaacttatctgattt
192	R26F023	agggggtacacattctcctga
193	R26R023	gacctctgggttccattggg
194	R26F024	caaagcccaatggaacccag
195	R26F025	gaaggggctttcccaacagt
196	R26F026	gcccaagacagggaaaacga
197	R26R026	tgacaactctggtcgctctg
198	R26F028	cagagagcctcggctaggta
199	R26R028	aatggctccgtccgtattcc
200	R26F029	gggaagtcgggagcatatcg
201	R26R029	cactcccgaggctgtaactg
202	R26F030	atggcgtgttttggttggag

[0436]

203	R26R030	ggagccactttcactgaccc
204	R26F031	gggagggtcagtgaaagtgg
205	R26R031	gagggccgtaccaaagacc
206	R26F032	ggtcccaaatgagcgaaacc
207	R26R032	gggtccgagagcaggtagag
208	R26F033	ccgcctgaaggacgagacta
209	R26R033	cagggcggtccttaggaaaa
210	R26F034	gggagtgccgcaataccttt
211	R26R034	gaaattgggctcgtcctcgt
212	R26F035	cgaggacgagcccaatttct
213	R26R035	agtgaggggggcctaaggttt
214	R26F037	actaccactgcgattggacc
215	R26R037	aggagccagtaatggagttgt
216	R26F038	cacaactccattactggctcct
217	R26R038	ggagggtagcattccagagg
218	R26F021	ccattcacttcgcatccct
219	R26R021	ttgcagatgattgcttcctttc
220	R26F023	agggggtacacattctcctga
221	R26R023	gacctctgggttccattggg
222	R26F025	gaaggggctttcccaacagt
223	R26R025	gtggcgtatgccccagtatc

[0437]

[0438] 시퀀싱 분석: 스냅진(SnapGene) 소프트웨어를 사용하여 DNA 서열을 정렬하였다. DNA 서열 결과를 미네소타 대학의 바이오게놈 센터(University of Minnesota Biogenomics Center)로부터 받은 후, 이들을 스냅진 소프트웨어에 업로드하고, 분석용 소프트웨어에 의해 정렬하였다. 염기쌍 치환, 결실, 및 삽입을 크로마토그램을 참조하여 결정하고, 상이한 프라이머를 사용하여 증폭된 DNA 단편의 서열을 비교하여 확인하였다. 모든 편집 및 확인이

완료되면, 원래의 모체 DNA 서열을 정렬된 것으로 대체하여 생성되는 새로운 DNA 모체 서열을 제조하였다(서열 번호 224, **도 12**에 제시된 지도). Rosa26 서열은 참조 Rosa26 서열과 상이하였다. 예를 들어, 223, 420, 3927, 4029, 및 4066번 위치에서 염기쌍 치환, 및 2692 및 2693번 위치 사이에서 염기쌍 결실이 있었다. 뉴클레오티드 치환 및 결실은 이 서열을 독특하게 만든다(도 12). 따라서, 상기 시퀀싱 데이터는 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 디자인하기 위한 더욱 정확한 서열 정보를 제공하였다.

[0439] Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라미스미드의 생성

[0440] Rosa26을 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 디자인하고, IDT에 의해 합성하였다. 가이드 RNA의 서열이 하기 **표 9**에 제시되어 있다. Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. **도 13a-13e**는 Rosa 26을 표적화하는 플라스미드(즉, px330/ROSA 엑손 1)를 클로닝하기 위한 클로닝 전략법을 보여주는 것이다. 구성되는 px330 플라스미드를 **표 7**에 제시된 시퀀싱 프라이머를 사용하여 시퀀싱에 의해 확인하였다

표 9

Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA 구성체를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드

[0441]

유전자	서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
Rosa26	225	acaccgccggggccgcctagagaagg	226	aaaaccttctctaggcggccccggcg

[0442] **실시예 3: 2개의 가이드 RNA를 동시에 발현하는 플라스미드 생성**

[0443] 2개의 가이드 RNA를 동시에 발현하는 대체 벡터(예컨대, px333) 또한 단일 유전자의 2개의 영역을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 데 사용될 것이다. CRISPR/cas9 시스템에 의한 단일 유전자의 2개의 영역의 표적화는 DNA가 다시 함께 수복될 때, 2개의 절단 부위 사이의 전체 유전자를 제거할 것이다. 2개의 영역을 표적화하는 것은 이중대립유전자 넉 아웃을 생성할 확률을 증가시킴으로써, 유전자 내의 하나의 유전자좌만을 표적화하는 것에 비해, 더 우수한 분류, 더 많은 이중대립유전자 결실, 및 전체적으로 음성 유전자형을 가지는 돼지를 생산하게 되는 더 높은 가능성을 초래할 것이다.

[0444] px333 플라스미드 구성에 사용된 올리고뉴클레오티드 쌍은 px330 플라스미드에 사용된 올리고뉴클레오티드와 비교하여, 더 높은 G 함량, 더 낮은 A 함량, 및 가능한 많은 GGGG 사중체를 함유할 것이다. GGTA1 표적은 거의 전체 GGTA1 유전자에 걸쳐 있을 것이며, 이는 게놈으로부터 전체 유전자를 제거할 것이다. 더욱이, 이러한 전략법을 이용하여 다수의 부위를 표적화하는 것은 트랜스진을 삽입할 때 사용될 것이며, 이는 프로젝트에서 본 발명자들의 또 다른 목표이다.

[0445] **실시예 4: 유전적으로 변형된 돼지를 제조하기 위한 돼지 태아 섬유아세포의 단리, 배양 및 형질감염**

[0446] 유전자를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 사용하여 유전적으로 변형된 돼지를 생성하기 위해, px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포 내로 형질감염시켰다. 상기 형질감염된 섬유아세포는 하나 이상의 표적 유전자의 파괴를 유발하는 가이드 RNA를 발현할 것이다. 생성된 섬유아세포를, 예컨대, 체세포 핵 이식에 의해, 유전적으로 변형된 돼지를 제조하는 데 사용하였다. 본 실시예는 돼지 태아 섬유아세포의 단리 및 배양, 및 px330 플라스미드를 이용한 섬유아세포의 형질감염을 보여준다.

[0447] 세포 배양

[0448] 유전적으로 변형된 돼지의 생성에 사용된 태아 섬유아세포 세포주는 하기를 포함하였다: 캐롤라인(Karoline) 태아(췌도 단리 후 높은 췌도 수율을 제공한 암컷 돼지 ponor P1101로부터 유래됨), 마리 루이즈(Marie Louise) 태아(췌도 단리 후 높은 췌도 수율을 제공한 암컷 돼지 공여자 P1102로부터 유래됨), 도축장 돼지 #41(수컷; (매우 높은 디티존(dithizone)(DTZ) 점수에 의해 평가된 바) 천연 췌장에서 많은 수의 췌도를 보였음), 도축장 돼지 #53(높은 디티존(DTZ) 점수에 의해 평가된 바, 천연 췌장에서 많은 수의 췌도를 보였음).

[0449] 이들 각각의 돼지로부터 채취된 근육 및 피부 조직 샘플을 해부하고, 배양하여 섬유아세포 세포로 성장시켰다. 이어서, 상기 세포를 회수하고, 체세포 핵 이식(SCNT: somatic cell nuclear transfer)에 사용하여 클론을 생산하였다. 다수의 태아(최대 8마리)를 30일째에 회수하였다. 태아를 개별적으로 해부하고, 150 mm 디쉬에 플레이팅하여 태아 섬유아세포 세포로 성장시켰다. 배양 전 기간 동안 내내, 태아 세포주를 분리 상태로 보관하고,

각 튜브 또는 배양 용기에 태아 번호를 표지하였다. 전면생장시, 세포를 회수하고, 액체 질소 냉동 보관을 위해 10% DMSO를 포함하는 FBS에서 약 1백만 개의 세포/mL로 냉동시켰다.

[0450] 배양 배지 제조: 5 mL 글루타맥스(Glutamax), 5 mL pen/strep, 및 25 mL HI-FBS(표준 5% FBS 배지의 경우; 분류된 세포를 위해서는 10% FBS 사용)를 DMEM 및 고 글루코스를 포함하고, 글루타민 및 페놀 레드가 없는 500 mL 병에 첨가하였다. 모든 태아 섬유아세포를 스핀 다운시키기 위한 원심분리 설정 환경은 4℃에서 0.4 rcf(1,600 rpm)으로 5분이었다. 세포를 수조에서 37℃로 빠르게 가온시켜 액체 질소 보관으로부터 해동시켰다. 해동된 세포를 (DMSO를 충분히 희석시키는 데 충분한) 약 25 mL 신선한, 미리 가온된 배양 배지로 빠르게 옮겼다. 이어서, 세포를 스핀 다운시키고, 상청액을 제거하고, 세포를 계수 또는 플레이팅을 위해 1-5 mL의 신선한 배양 배지에 재현탁시켰다. 세포는 미리 가온된 배지로 매 3-4일마다 배지 교체를 받았고, 전면생장률이 90-100%일 때, TrypLE 익스프레스 해리 시약(TrypLE Express Dissociation Reagent)을 사용하여 계대배양하였다.

[0451] 부착성 섬유아세포의 회수: 배지를 세포로부터 흡인하였다. DPBS를 첨가하여 세포를 세척하였다. 미리 가온된 (37℃) TrypLE 익스프레스 시약을 세포에 첨가하였다. 최소량의 시약을 사용하여 세포층을 얇게 덮었다. 세포를 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. FBS를 함유하는 다량의 배양 배지를 TrypLE 세포 현탁액에 첨가하여 효소를 중화시켰다. 세포 현탁액을 위 아래로 피펫팅하여 배양 표면으로부터 모든 세포를 제거하였다. 세포 현탁액을 얼음 상에서 15 또는 50 mL 원뿔형 튜브로 옮겼다. 모든 세포가 확실하게 수집되었다는 것을 확인하기 위해 플레이트/플라스크를 현미경하에 체크하였다. 때때로, 배지 세척이 남아있는 세포를 수집하는 데 도움이 되었다. 세포를 스핀 다운시킨 후, 이어서, 신선한 배양 배지(계수를 위해 1-5 mL 사이)로 재현탁시켰다. 계수하는 경우, 20 ㎕ 세포 현탁액을 80 ㎕ 0.2% 트리판 블루(Trypan Blue)에 첨가하여 세포 현탁액의 1:5 희석액을 제조하였다. 현탁액을 위 아래로 피펫팅하여 잘 혼합하였다. 12-14 ㎕의 희석액을 혈구계에 가하여 4개 코너를 계수하였다. 상기 개수의 평균을 구하였다. 예를 들어, 각 코너에 대해 20, 24, 22, 22으로 계수되었고, 산출된 평균은 22였다. 상기 수치에 희석 인자 5를 곱하여 110 x 10^4개의 세포/mL를 얻었다. 상기 수치를 소수 둘째 자리를 왼쪽으로 옮겨 10^6으로 조정하여, 1.10 x 10^6개의 세포/mL를 얻었다. 마지막으로, 상기 수치에 채취된 원래의 샘플량(mL)을 곱하여 세포의 총 개수를 얻었다.

[0452] 태아 섬유아세포 형질감염

[0453] 본 실험은 태아 섬유아세포를 형질감염시키는 것이었다. 체세포 핵 이식 기술을 이용하여 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위해 형질감염된 태아 섬유아세포를 사용하였다.

[0454] 형질감염을 위해 사용된 GFP 플라스미드(pSpCas9(BB)-2A-GFP)는, GFP 발현 영역을 함유하였다는 점을 제외하면, px330 플라스미드의 정확한 카피였다.

[0455] GFP 형질감염된 대조군 세포: 형질감염은 인비트로겐(Invitrogen)의 네온 형질감염 시스템(Neon Transfection System)을 사용하여 수행하였다. 키트는 10 ㎕ 및 100 ㎕ 팁 크기로 제공되었다. 실험 1일 또는 2일 전, 실험 크기 및 원하는 세포 수 및 밀도에 따라 세포를 적절한 배양 용기에 플레이팅하였다. 형질감염 당일, 전면생장률은 약 80%에 도달하였다.

[0456] 실험 당일, 네온 모듈 및 피펫 스탠드를 바이오후드에 설치하였다. 네온 튜브를 피펫 스탠드에 배치하고, 3 mL의 완충제 E(네온 키트)를 네온 튜브에 첨가하였다. 상기 모듈을 작동시키고, 원하는 설정(태아 돼지 섬유아세포의 경우: 1300 V, 30 ms, 1 pulse)으로 조정하였다. 세포를 TrypLE를 사용하여 회수하고, 카운팅하여 실험 설정을 결정하였다. 필요한 양의 세포를 새로운 튜브로 옮기고, 나머지 세포를 재플레이팅하였다. 세포를 카운팅한 후 스핀 다운시키고, PBS에 재현탁하여 세척하였다. 세포를 스핀 다운시키고, 세포의 수 및 팁 크기에 대한 하기 **표 10**에 따라 완충제 R(네온 키트)에 재현탁시켰다.

표 10

예시적인 네온® 플레이트 포맷, 부피, 및 추천 키트

포맷	세포 유형	DNA (μg)	siRNA (nM)	네온® 팁	플레이팅 배지 부피	세포 개수	완충제 R 또는 완충제 T
96 웰	부착성	0.25-0.5	10-200	10 μL	100 μL	1-2 x 10^4	10 μL/웰
	부유성	0.5-1		10 μL		2-5 x 10^4	10 μL/웰
48 웰	부착성	0.25-1	10-200	10 μL	250 μL	2.5-5 x 10^4	10 μL/웰
	부유성	0.5-2		10 μL		5-12.5 x 10^4	10 μL/웰
24 웰	부착성	0.5-2	10-200	10 μL	500 μL	0.5-1 x 10^5	10 μL/웰
	부유성	0.5-3		10 μL		1-2.5 x 10^5	10 μL/웰
12 웰	부착성	0.5-3	10-200	10 μL	1 mL	1-2 x 10^5	10 μL/웰
	부유성	0.5-3		10 μL		2-5 x 10^5	10 μL/웰
6 웰	부착성	0.5-3 (10 μL) 5-30 (100 μL)	10-200	10 μL/100 μL	2 mL	2-4 x 10^5	10 μL 또는 100 μL/웰
	부유성	0.5-3 (10 μL) 5-30 (100 μL)		10 μL/100 μL		0.4-1 x 10^6	10 μL 또는 100 μL/웰
60 mm	부착성	5-30	10-200	100 μL	5 mL	0.5-1 x 10^6	100 μL/웰
	부유성	5-30		100 μL		1-2.5 x 10^6	100 μL/웰
10 cm	부착성	5-30	10-200	100 μL	10 mL	1-2 x 10^6	100 μL/웰
	부유성	5-30		100 μL		2-5 x 10^6	100 μL/웰

[0457]

[0458] **표 10**에 따른 적절한 양의 DNA를 세포 현탁액에 첨가하고, 위 아래로 피펫팅하여 혼합하였다. 네온 팁을 키트로부터 네온 피펫에 적용하여 상기 부피의 세포 현탁액을 네온 팁 내로 흡인시켰다. 네온 팁이 완충제 E에 침지되도록 피펫을 피펫 스탠드 내의 네온 튜브에 넣었다. "완료" 메시지가 나올 때까지 모듈 인터페이스에서 시작을 눌렀다. 피펫을 피펫 스탠드에 꺼내어 **표 10**에 따라 적절한 크기의 웰 내에 일정 부피의 항생제가 없는 미리 가온된 배양 배지 내로 세포 현탁액을 분출시켰다.

[0459] 상기 단계를 전체 세포 현탁액이 사용될 때까지 반복하였다. 네온 팁을 매 2회의 형질감염마다 교체하였고, 네온 튜브를 매 10회 형질감염마다 교체하였다. 세포를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 이어서, 배지를 항생제를 함유하는 일반 배양 배지로 교체하였다. 생성된 세포를 약 5일간 배양하여 Cas9 절단, 유전자 넉 아웃 후 표면 단백질의 완전한 재순환, 및 분류 전 적절한 세포 분열을 허용하였다. GFP 플라스미드로 형질감염된 세포는 도 15에 제시하였다.

[0460] **실시예 5: GGTA1 유전자에 대한 형광 동소 하이브리드화(FISH)**

[0461] CRISPR/cas9에 의한 유전자 파괴를 세포에서 FISH를 사용하여 확인하였다. 본 실시예는 형광 동소 하이브리드화(FISH)를 사용하여 GGTA1 유전자를 검출하는 예시적인 방법을 보여준다. 본원의 방법은 동물(예컨대, GGTA1 넉 아웃된 동물)로부터의 세포에서 GGTA1 유전자의 존재 또는 부재를 확인하는 데 사용되었다.

[0462] FISH 프로브의 제조: GGTA1 DNA를 인비트로겐 퓨어링크(Invitrogen PureLink) 키트를 사용하여 RP-44 돼지 BAC 클론(RP44-324B21)으로부터 추출하였다. DNA를 오렌지- 552 dUTP(Orange- 552 dUTP)(Enzo Life Science)를 사용한 닉 번역 반응(Nick Translation Kit - Abbott Molecular)에 의해 표지하였다. 닉 번역된 단편의 크기를 1% TBE 겔 상에서 전기영동에 의해 체크하였다. 표지된 DNA를 COT-1 DNA, 연어 정자 DNA, 아세트산 나트륨 및 95% 에탄올에서 침전시킨 후, 이어서, 건조시키고, 50% 포름아미드 하이브리드화 완충제에 재현탁시켰다.

[0463] FISH 프로브의 하이브리드화: 돼지 섬유아세포(15AS27)로부터의 프로브/하이브리드화 완충제 믹스 및 세포유전학 슬라이드를 변성시켰다. 상기 프로브를 상기 슬라이드에 적용하고, 상기 슬라이드를 가습 챔버에서 37℃에서 24시간 동안 하이브리드화시켰다.

[0464] FISH 검출, 시각화 및 영상 포착: 하이브리드화 후, FISH 슬라이드를 2xSSC 용액에서 72℃에서 15초간 세척하고, DAPI 염색으로 대조염색하였다. 형광 신호를 DAPI 및 FITC 필터 세트를 이용하여 올림푸스 BX61 현미경 워크스테이션(Applied Spectral Imaging, Vista: 캘리포니아주 소재) 상에서 시각화하였다. FISH 영상을 간섭계-기반 CCD 쿨링 카메라(ASI) 및 FISHView ASI 소프트웨어를 사용하여 포착하였다. FISH 영상은 **도 16**에 제

시되어 있다.

[0465] **실시예 6: Cas9/가이드 RNA 매개 GGTA1 넉 아웃을 가지는 세포의 표현형 선택**

[0466] Cas9/가이드 RNA 시스템에 의한 GGTA1 유전자의 파괴를 GGTA1 유전자 생성물을 표지함으로써 확인하였다. GGTA1 넉 아웃은 넉 아웃 실험에서 표현형 분류를 위한 마커로서 사용될 것이다. GGTA1 유전자는, 만약 넉 아웃되었다면, 세포의 표면 상에 존재하지 않는 당단백질을 초래할 돼지 세포의 표면 상에서 발견되는 당단백질을 코딩하였다. GGTA1 음성 세포를 분류하는 데 사용된 렉틴은 이소렉틴 GS-IB_4 비오틴-XX 접합체였고, 이는 예컨대, GGTA1 유전자에 의해 제조되는 당단백질과 같은, 말단 알파-D-갈락토실 잔기에 선택적으로 결합하였다.

[0467] 돼지 태아 섬유아세포 세포를 GGTA1을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드(실시예 1에서 생성)로 형질감염시켰다

[0468] 형질감염 후 음성 세포를 선택하기 위해, 세포를 약 5일간 성장시켜 그의 표면 단백질을 재생시켰다. 이어서, 세포를 회수하고, IB_4 렉틴으로 표지하였다. 이어서, 세포를 세포 표면 상의 비오틴 접합된 렉틴과 매우 강하게 밀착 결합된 스트렙트아비딘 테일을 가진 2.8 마이크론 초자성 비드인 DynaBeads 비오틴 결합제(Biotin-Binder)로 코팅하였다. 자석에 놓았을 때, 표면에 렙틴/비드가 결합된 "양성" 세포는 튜브의 측면에 달라붙는 반면, "음성" 세포는 어느 비드와도 결합하지 않았고, 쉽게 분리되도록 현탁액에 부유된 상태로 남아 있었다.

[0469] 상세하게는, 세포를 TrypLE 프로토콜을 이용하여 플레이트로부터 회수하고, 단일 튜브 내로 수집하였다. 세포를 스핀 다운시키고, 1 mL의 분류 배지(DMEM, 보충제 무함유)에 재현탁시켜 카운팅하였다. 세포가 1,000만 개 미만인 경우, 세포를 스핀 다운시키고, 상청액을 폐기하였다. 별개의 튜브에서, IB_4 렉틴(1 ㎍/㎕)을 1 mL의 분류 배지(최종 농도 5 ㎍/mL)에 5 ㎕에 의해 희석하였다. 세포 펠릿을 1 mL의 희석된 렉틴으로 재현탁시켰다. 상기 세포 현탁액을 몇 분마다 서서히 휘저으면서, 얼음 위에서 약 15-20분 동안 인큐베이션하였다.

[0470] 인큐베이션 동안 비오틴 비드를 준비하였다. 한 병의 비드를 30초 동안 와동시켰다. 20 ㎕ 비드/1 M 세포를 15 mL 원뿔형 튜브 내의 5 mL의 분류 배지에 첨가하였다. 튜브를 와동시키고, DynaMag-15 자석에 넣고, 3분간 그대로 두었다. 배지를 제거하였다. 1 mL의 신선한 분류 배지를 첨가하고, 튜브를 와동시켜 비드를 세척하였다. 세척된 비드를 사용시까지 얼음 위에 두었다.

[0471] 세포 인큐베이션 후, 분류 배지를 이용하여 세포 현탁액의 부피가 15 mL가 되도록 렉틴을 희석하였다. 세포를 스핀 다운시키고, 1 mL의 세척된 비오틴 비드로 재현탁시켰다. 상기 현탁액을 125 rpm으로 진탕 인큐베이터에서 30분 동안 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 세포 현탁액을 진탕 인큐베이터에서 꺼내어 검사하였다. 작은 응집체가 관찰될 수 있었다.

[0472] 5 mL의 분류 배지를 세포 현탁액에 첨가하고, 튜브를 DynaMag-15에 3분간 두었다. "음성" 세포의 첫 분획을 수집하고, 새로운 15 mL 원뿔형 튜브로 옮겼다. 또 다른 5 mL 분류 배지를 첨가하여 여전히 자석 위에 있는 "양성" 튜브를 세척하였다. 상기 자석을 여러 번 뒤집어 세포 현탁액을 다시 혼합하였다. 튜브를 3분간 두어 세포를 분리하였다. 이어서, 두 번째 "음성" 분획을 제거하여 첫 번째 분획과 조합하였다. 10 mL 분류 배지를 "양성" 튜브에 첨가하였다. 튜브를 자석으로부터 제거하고, 사용시까지 얼음 배쓰에 두었다.

[0473] "음성" 분획의 튜브를 자석 위에 두어 2차 분리하고, 첫 번째 튜브로부터 넘어왔을 수 있는 임의의 비드 결합된 세포를 제거하였다. 튜브를 4분간 자석 위에 유지시켰다. 세포를 피펫팅에 의해 자석으로부터 떼어내고, 새로운 15 mL 원뿔형 튜브로 옮겼다. 원래의 "양성" 튜브 및 이중 분류된 "음성" 튜브를 비교하고, 그들 내의 세포를 스핀 다운시켰다. "양성" 펠릿은 검고, 녹슨 적색으로 보였다. "음성" 펠릿은 보이지 않거나, 희색으로 보였다.

[0474] 각각의 펠릿을 1 mL의 신선한 배양 배지(10% FBS)에 재현탁시키고, 24웰 플레이트 상의 각각의 웰에 플레이팅하였다. 상기 웰을 현미경하에 검사하고, 필요한 경우, 더 많은 웰로 희석하였다. 상기 세포를 37℃에서 배양하였다. 유전적으로 변형된 세포, 즉, 표지되지 않은 세포는 자석에 의해 음성적으로 선택되었다(**도 17a**). 비유전적으로 변형된 세포, 즉, 표지된 세포는 세포 표면 상에 철 비드를 축적하였다(**도 17b**)

[0475] **실시예 7: GGTA1/NLRC5 넉 아웃 돼지의 생성 및 특징 규명**

[0476] 본 실시예는 넉 아웃 돼지를 생성하기 위한 예시적인 방법을 나타낸다. 넉 아웃 돼지는 NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2 중 2개 이상 것의 감소된 단백질 발현을 가질 수 있다. 상기 넉 아웃 돼지 중 하나는 CRISPR/cas9 시스템을 사용한 GGTA1/ CMAH/NLRC5 넉 아웃 돼지였다. 상기 돼지는 이식을 위한 췌도를 제공하였다. GGTA1/ CMAH/NLRC5가 파괴된 돼지 췌도는 MHC 클래스 I 결손을 보였고,

수용자에게 이식될 때 낮은 면역 거부반응을 유도하거나, 면역 거부반응을 유도하지 않을 것이다.

[0477] 태아 섬유아세포의 형질감염

[0478] 실시예 1에서 생성된 GGTA1, CMAH, 및 NLRC5를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포에서 절개하였다. 돼지 태아 섬유아세포를 5-10% 혈청, 글루타민 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM에서 배양하였다. 섬유아세포를 제조사의 설명서에 따라 리포펙타민 3000 시스템(Life Technologies: 미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)을 사용하여 GGTA1, CMAH 또는 NLRC5 유전자를 표적화하는 Cas9 및 sgRNA를 발현하는 2개 또는 3개의 플라스미드로 공동 형질감염시켰다.

[0479] GGTA1 KO 세포의 역선택

[0480] 형질감염 후 4일째, 형질감염된 세포를 회수하고, 이소렉틴 B4(IB4)-비오틴으로 표지하였다. αGal을 발현하는 세포를 비오틴 접합된 IB4로 표지하고, 자기장에서 스트렙트아비딘 코팅된 Dynabeads(Life Technologies)에 의해 고갈시켰다. αGal 결손 세포를 상청액에서 선택하였다. 세포를 현미경법에 의해 검사하였다. 분류 후 결합된 비드를 함유하지 않거나, 매우 적게 함유한 세포를 음성 세포로 확인하였다.

[0481] CRISPR/Cas9 표적화된 GGTA1 및 NLRC5 유전자의 DNA 시퀀싱 분석

[0482] IB4 역선택된 세포 및 클로닝된 돼지 태아로부터의 게놈 DNA를 퀴아젠 DN이지 미니프렙 키트(DNeasy Miniprep Kit)를 사용하여 추출하였다. PCR을 하기 **표 11**에 제시된 바와 같은 GGTA1 및 NLRC5 특이적 프라이머 쌍을 이용하여 수행하였다. DNA 폴리머라제, dNTPack(New Enland Biolabs)를 사용하였고, GGTA1을 위한 PCR 조건은 상기 프라이머에 이상적인 어닐링 및 용융 온도에 기초하였다. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고, 퀴아젠 겔 추출 키트에 의해 정제하고, **표 7**에 제시된 바와 같은 특이적 시퀀싱 프라이머를 이용하여 생어 방법(DNA Sequencing Core Facility, University of Minnesota)에 의해 시퀀싱하였다.

표 11

유전적으로 변형된 세포 및 동물로부터의 게놈 DNA를 증폭시키기 위한 예시적인 PCR 프라이머

[0483]

유전자	서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
GGTA1	227	cttcgtgaaaccgctgtttatt	228	gactggaggactttgtcttctt
CMAH	229	tgagttccttacgtggaatgtg	230	tcttcaggagatctgggttct
NLRC5	231	ctgctctgcaaacactcaga	232	tcagcagcagtacctcca

[0484] 체세포 핵 이식(SCNT)

[0485] SCNT를 문헌 [Whitworth *et al. Biology of Reproduction* 91(3):78, 1-13, (2014)]에 기술된 바와 같이 수행하였다. SCNT를 시험관내 성숙 난모세포(DeSoto Biosciences Inc: 미국 테네시주 시모어 스트리트 소재)를 사용하여 수행하였다. 0.1% 히알루로니다제에서 피펫팅하여 난모세포로부터 난구 세포를 제거하였다. 형태가 정상적이고, 극체가 육안으로 보이는 난모세포만을 SCNT를 위해 선택하였다. 난모세포를 5 ㎍/mL 비스벤즈이미드 및 7.5 ㎍/mL 사이토칼라신 B를 함유하는 조작 배지(5% FBS를 포함하는 Ca 무함유 NCSU-23)에서 15 min 동안 인큐베이션하였다. 난모세포를 제1 극체 및 중기 II 판을 제거함으로써 제핵하였다. 단일 세포를 각 제핵된 난모세포 내로 주사하고, 융합시키고, 280 mM 만니톨, 0.1 mM $CaCl_2$, 및 0.05 mM $MgCl_2$에서 50 μsec 동안 180 V의 2개의 DC 펄스(BTX 세포 전기천공기, Harvard Apparatus, Hollison: 미국 매사추세츠주 소재)에 의해 동시에 활성화시켰다. 활성화된 배아를 0.4% 소 혈청 알부민(BSA: bovine serum albumin)을 포함하는 NCSU-23 배지에 다시 넣고, 1시간 미만 동안 가습 대기하에 38.5℃, 5% CO_2에서 배양하고, 대리모 돼지에게 이식하였다.

[0486] 배아를 사용한 유전적으로 변형된 돼지의 생산

[0487] 대리모 돼지에게 이식하기 위한 배아를 배아 이식 배지로 충전된 페트리 디쉬에 첨가하였다. 세포 동결보존용 0.25 ml 멸균 빨대 또한 사용하였다. 25-35℃에서 배아의 흡인을 수행하였다.

[0488] 배아의 흡인을 이 순서에 따라 수행하였다: 배지층-공기층-배지층-공기층-배아층-공기층-배지층-공기층-배지층. EO 가스로 멸균된 빨대를 사용한 경우, 배아의 흡인 전에, 배아 이식용 배지의 흡인 및 분주를 1-3회 반복하여 내부를 세척하였다. 흡인 후, 빨대의 상단 끝을 플라스틱 마개로 밀봉하였다. 상기 흡인 및 밀봉된 빨대를 멸균

으로 유지하기 위해, 플라스틱 피펫(Falcon, 2 ml)을 빨대보다 약간 더 큰 크기로 절단하여 그 안에 넣고, 파라핀 필름으로 밀봉하였다. 밀봉된 빨대의 온도를 사용 직전까지 휴대용 인큐베이터를 사용하여 유지시켰다.

[0489] 배아 및 발정 동기화된 대리모를 제조하였다. 배아의 이식은 대리모의 개복술을 통해 난소를 노출시킴으로써 수행될 것이다. 마취 후, 복부 부위의 중앙선을 절개하여 자궁, 난소, 난관, 및 난관채를 노출시켰다. 배아를 흡인하는 빨대를 휴대용 인큐베이터로부터 무균 방식으로 꺼내고, 난관 입구에 삽입하였다. 상기 삽입된 빨대를 팽대부-협부 접합 부위로 이동시켰다. 삽입 절차 후, 빨대를 가위를 사용하여 맞은 편에 있는 공기 함유 층에서 절단하였다. 1 cc 시린지를 절단 단부에 장착하고, 대략 0.3 cc의 공기를 주사하여 배아 및 배지를 빨대로부터 난관으로 방출시켰다. 이때, 0.2 ml 엘로우 팁의 상단 끝 5 mm를 절단하여 시린지와 빨대를 연결하는 데 사용하였다.

[0490] 배아 이식 후, 노출된 자궁, 난소, 난관, 및 난관채를 복강에 넣고, 복부 근막을 흡수성 봉합재료 봉합하였다. 이어서, 수술 부위를 베타딘으로 세척하고, 항생제 및 항염증 약물 및 진통 약물로 처리하였다. 배아가 이식된 대리모의 임신 검사를 수행한 후, 성공적으로 임신한 비인간 동물의 분만을 유도하였다.

[0491] 임신 및 태아

[0492] 두배의 돼지 태아(임신 1로부터 7마리 및 임신 2로부터 5마리)를 얻었다. 태아를 45일(임신 1) 또는 43일(임신 2)에 회수하고, 프로세싱하여 DNA 및 배양 세포를 단리시켰다. 조직 단편 및 세포를 2일 동안 배양 배지에 플레이팅하여 태아 세포를 부착시키고, 성장시켰다. 야생형 세포(유전적으로 변형되지 않은 태아 세포) 및 임신 1 또는 2로부터의 태아 세포를 배양 플레이트에서 꺼내어 알렉사 플루오르 488에 접합된 IB4 렉틴 또는 FITC에 접합된 항돼지 MHC 클래스 I 항체로 표지하였다. 유세포 분석법 분석을 수행하고, 데이터를 **도 21a-c**: 임신 1 또는 **도 21d-e**: 임신 2에 제시하였다. WT 세포에 대한 히스토그램은 태아 세포 각 군의 전체 강도의 감소를 강조 표시하기 위해 각 패널에 포함되어 있다. 피크 강도의 감소로서 표시된 임신 1에서 알파 Gal 및 MHC 클래스 I 표지의 감소가 특히 흥미롭다. 임신 2에서, 태아 1 및 3은 WT 태아 세포와 비교하여 알파 gal 표지의 큰 감소 및 MHC 클래스 1 표지의 유의한 감소를 보인다.

[0493] 태아의 유전자형

[0494] 태아 세포로부터의 DNA를 대상으로 GGTA1(서스 스크로파 품종 혼합 염색체 1, SSscrofa10.2 NCBI 참조 서열: NC_010443.4와 비교) 또는 NLRC5(공통 서열) 표적 영역의 PCR 증폭을 수행하고, 생성된 앰플리콘을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하였다(**도 18a, 18b, 19a, 및 19b**). 또한, 앰플리콘을 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 사용하여 생어 시퀀싱에 의해 분석하였다. 결과가 GGTA1에 대한 표적 부위 이후 6개의 뉴클레오티드가 말단절단된 임신 1 태아 1, 2, 4, 5, 6, 및 7로서 나타나 있다. 태아 3은 절단 부위 이후 17개의 뉴클레오티드가 말단절단되었고, 이어서, 2,511 (668-3179) 뉴클레오티드 결실이 이어지고, 단일 염기 치환이 뒤따랐다. 표적 유전자의 두 카피 모두로부터 상기 대립유전자를 함유하는 단일 시퀀싱 실험으로부터의 말단절단, 결실 및 치환은 단지 유전자 변형이 발생하였음을 시사할 수는 있지만, 각 대립유전자에 대한 정확한 서열을 밝힐 수는 없다. 이 분석으로부터, 7마리의 모든 태아는 단일 대립유전자 변형을 함유한 것으로 보인다. 임신 1로부터의 태아에 대한 NLRC5 표적 부위의 서열 분석은 일관된 정렬을 나타낼 수 없었는데, 이는 시퀀싱 반응에서 알려지지 않은 문제 또는 생어 시퀀싱 반응 및 분석을 복잡하게 하는 NLRC5 대립유전자 사이의 다양한 DNA 변형을 시사한다. 임신 2 태아 DNA 샘플 1, 3, 4, 및 5는 GGTA1 유전자 표적 부위로부터 3개의 뉴클레오티드가 절단되었다. 태아 2는 생어 시퀀싱에서 변이성을 가지고 있었는데, 이는 DNA 돌연변이의 복잡한 변이성 또는 불량한 샘플 품질을 시사한다. 그러나, 태아 DNA 주형 품질은 상기 기재된 GGTA1 유전자 스크리닝 실험의 생성에 충분하였다. NLRC5 유전자 앰플리콘은 모두 NLRC5 유전자 절단 부위의 하류에 있는 120개의 뉴클레오티드가 말단절단되었다.

[0495] 태아 DNA(야생형(WT) 대조군, 및 임신 1로부터의 태아 1-7로부터)를 뒷다리 생검으로부터 단리하고, 표적 유전자 NLRC5 및 GGTA를 PCR에 의해 증폭하였다. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고, 형광 DNA 염색에 의해 시각화하였다. WT 레인에서의 앰플리콘 밴드는 변형되지 않은 DNA 서열을 나타낸다. 앰플리콘 크기의 증가 또는 감소는 각각 앰플리콘 내의 삽입 또는 결실을 시사하였다. 한 샘플에서 대립유전자 간의 DNA 변형의 편차는 밴드를 더 확산되어 보이게 할 수 있다. DNA 변형의 작은 편차는 1% 아가로스 겔에 의해 분리될 수 있었다. 상기 결과가 **도 20a-20b**에 제시되어 있다. NLRC5 겔에서와 같이 밴드가 없는 것(임신 1의 태아 1, 3, 및 4; **도 20a 하단**)은 표적 영역에 대한 변형이 DNA 증폭 프라이머의 결합을 파괴하였음을 시사하였다. GGTA1 표적화 실험에서 모든 밴드의 존재는 DNA 품질이 NLRC5 표적화 PCR 반응에서 DNA 앰플리콘을 생성하는 데 충분하였음을 시사한다. 임신 1의 태아 1, 2, 4, 및 5(**도 20a, 상단**)는 더 큰 GGTA1 앰플리콘을 가지고 있었으며, 이는 표적화된 부위 내에서의 삽입을 시사한다. 임신 1의 태아 3의 경우(**도 20a, 상단**), GGTA1 앰플리콘은 WT 대조군보다

빠르게 이동하였으며, 이는 표적화된 부위 내에서의 결실을 시사한다. 임신 1의 태아 6 및 7의 경우(**도 20a, 하단**), NLRC5 앰플리콘은 WT보다 빠르게 이동하였으며, 이는 표적 부위 내에서의 결실을 시사한다. 임신 2의 태아 1-5의 경우(**도 20b, 상단**), GGTA1 앰플리콘은 크기에 의해 해석하기 어려웠고, WT 대조군과 비교하여 확산되었다. 태아 1-5(**도 20b, 하단**) NLRC5 앰플리콘은 야생형 대조군과 비교하여 크기와 밀도가 균일하였다.

[0496] 알파 Gal 및 MHC 클래스 1 유세포 분석 표지에 대한 표현형 결과의 편차를 고려할 때, GGTA1 및 NLRC5 유전자에서 이중대립유전자 돌연변이의 상당한 편차가 있다. 이러한 관찰결과는 아가로스 겔에서의 밴드 크기의 차이, 말단절단된 유전자 생성물, 및 시퀀싱 챌린지(**도 18a-18b, 19a-19b, 20a-20b, 및 21a-21e**)에 의해 뒷받침된다. 서열 변형을 완전히 해독하기 위해 개별적인 대립유전자의 클로닝이 수행될 것이다. 그러나, 태아의 표현형, DNA 시퀀싱, 및 기능 분석은 태아 돼지에서 이중대립유전자 GGTA1 및 NLRC5 유전자 변형의 생성을 뒷받침한다.

[0497] 인간 면역 세포의 증식에 유전자 넉 아웃이 미치는 영향

[0498] 이어서, 임신 1의 태아 3으로부터의 세포를 이용하여 공배양 검정법을 수행하여 감소된 MHC 클래스 I 발현이 인간 면역 세포의 증식에 미치는 영향을 평가하였다.

[0499] 혼합 림프구 반응(MLR: mixed lymphocyte reaction)

[0500] 평평한 바닥 96웰 플레이트에서 공배양을 수행하였다. 카복시플루오로레세인 숙신이미딜 에스테르(CFSE)(2.5 μM/ml)로 표지된 인간 PBMC를 0.3-0.9 X 10^5개의 세포/웰로 반응자로서 사용하였다. 0.1-0.3 X 10^5개의 세포/웰의 야생형 또는 돼지 섬유아세포(야생형 돼지 또는 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 태아로부터의 것)를 1:1, 1:5 및 1:10의 자극자-반응자 비율로 자극자로서 사용하였다. MLR 공배양을 모든 MLR 검정법에서 4일 동안 수행하였다. 또 다른 병행 실험에서, 총 PBMC 세포를 양성 대조군으로서 피토헤마글루티닌(PHA)(2 ug/ml)으로 자극시켰다.

[0501] 배양된 세포를 세척하고, 항CD3 항체, 항CD4 항체 및 항CD8 항체로 염색한 후, 포름알데하이드로 고정시키고, 세척하였다. BD FACS 칸토 II(BD FACS Canto II) 유세포분석기를 사용하여 변형되지 않은 돼지 섬유아세포 세포와 비교하여 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 태아로부터의 섬유아세포에 대해 반응한 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 증식능을 평가하였다. 데이터를 FACS diva/Flow Jo 소프트웨어(Tri star: 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 분석하고, 미리 게이팅된 CD8 T 세포 및 CD4 T 세포 상에서 CFSE dim/low 백분율(%)을 결정하였다.

[0502] 야생형 및 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 태아 세포에 대한 인간 CD8+ 세포 및 CD4+ T 세포의 증식 반응이 **도 22a-22c**에 제시되어 있다. 증식 사정 전에 세포를 CD4+ 또는 CD8+로서 게이팅하였다(**도 22a**). 야생형 태아 세포와 비교하여, CD8 T 세포 증식은 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 섬유아세포를 갖는 태아 세포에 의한 처리 자극 후 감소되었다. 인간 반응자가 1:1 비율로 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 태아 세포로 처리되었을 때, CD8+ T 세포 증식은 거의 55% 감소된 것이 관찰되었다(**도 22b**). 야생형 태아 세포는 인간 CD8+ T 세포에서 17.2% 증식을 유도한 반면, 태아 3(임신 1)으로부터의 GGTA1/NLRC5 넉 아웃 태아 세포는 단지 7.6% 증식만을 유도하였다**도 22b**). 야생형 태아 세포와 비교하여 1:5 및 1:10 비율에서 CD8+ T 세포 증식 반응에서는 차이가 관찰되지 않았다(**도 22b**). 야생형 태아 세포와 비교하여 GGTA1/NLRC5 넉 아웃에 대한 반응으로 CD4+ T 세포 증식에서 변화가 관찰되지 않았다(**도 22c**).

[0503] 살아있는 새끼 돼지 분만

[0504] 상기 수득된 임신 중 하나를 완전히 임신되도록 하였다. 정상적으로 달을 채운 7마리의 살아있는 새끼 돼지가 제왕절개 수술에 의해 분만되었다(**도 23**). 귀 클리핑 및 꼬리 피부 샘플을 채취하고, GGTA1 및 NLRC5 유전자에서 또는 그 부근에서의 돌연변이를 스크리닝하기 위해 분석하였다. 새끼 돼지의 유전자형을 PCR에 의해 결정하였다. 상이한 프라이머 쌍을 사용하여 3회에 걸친 PCR 실험을 수행함으로써 새끼 돼지의 유전자형을 확인하였다.

[0505] 제1 PCR 실험: 새끼 돼지 #6 및 #7로부터의 샘플을 사용하여 PCR을 수행하였다. 겔 상에서 전개시켰을 때, 새끼 돼지 #6에 대한 NLR 증폭으로 하나의 강한 밴드가 생성된 반면, #7의 경우에는 밴드 어레이가 생성되었다(**도 24a**). 각 새끼 돼지로부터 가장 강한 밴드를 겔 추출하고, 시퀀싱을 위해 충분한 DNA를 수득하였다. 새끼 돼지 #6의 PCR 생성물은 예측 PCR 생성물에서 강건한 밴드를 나타내었다. 새끼 돼지 #7의 PCR 생성물은 예측 PCR 생성물과 상이한 크기의 밴드를 나타내었다. 본 결과는 새끼 돼지 #6은 단일대립유전자 돌연변이체인 반면, 새끼 돼지 #7은 NLRC5 유전자 부위에서 이중대립유전자 돌연변이체였다는 것을 나타내었다. GGTA1 유전자형 분석을 위해 사용된 프라이머 세트는 하기와 같았다: Gal amp 1 정방향: gagcagagctcactagaacttg(서열 번호 153), 및 Gal amp1 역방향: AAGAGACAAGCCTCAGACTAAAC(서열 번호 154)(644 bp 앰플리콘). NLRC5 유전자형 분석을 위해 사용된 프라이머 세트는 하기와 같았다: NL1_First_스크린 정방향: ctgctctgcaaacactcaga(서열 번호 155), 및

NLRC5-678 역방향: gtggtcttgcccatgcc(서열 번호 156)(630 bp 앰플리콘).

[0506] 제2 PCR 실험: 새끼 돼지 #5, #6, 및 #7로부터의 샘플을 사용하여 PCR을 수행하였다. 제1 PCR 실험에서와 동일한 PCR 증폭을 수행하였다. 새끼 돼지 #5 및 #6의 PCR 생성물은 예상 크기에서 밴드를 나타내었다(**도 24b**). 새끼 돼지 #5의 PCR 생성물은 두 번째로 희미한 밴드를 나타내었다(**도 24b**). 새끼 돼지 #7의 PCR 생성물은 상기 제1 제1 PCR 실험에서와 같이 밴드 어레이를 나타내었다. 본 결과는 새끼 돼지 #5, #6, 및 #7에서 NLRC5 유전자가 이들 새끼 돼지에서 단일대립유전자 및 이중대립유전자 돌연변이를 가졌다는 것을 나타내었다.

[0507] 제3 PCR 실험: 새끼 돼지 #1, #2, #4, #5, #6, 및 #7로부터의 샘플을 사용하여 PCR을 수행하였다. GGTA1 유전자형 분석을 사용된 프라이머 세트는 표 11의 서열 번호 193 및 194였다(303 bp 앰플리콘). NLRC5 유전자형 분석을 사용된 프라이머 세트는 표 11의 서열 번호 197 및 198이었다(217 bp 앰플리콘). 새끼 돼지 #1 및 #2의 경우, NLRC5 유전자 증폭은 다른 나머지 새끼 돼지만큼 강건하지 않았다(**도 24c**). 새끼 돼지 #5는 또한 다른 나머지 새끼 돼지보다 더욱 얼룩진 밴드를 생성하였다(**도 24c**). GGTA1 스크린은 일관된 밴드를 생성하였다. NLRC5 유전자 증폭 생성물은 본 실험에서 더 작고, 상이하였고, 새끼 돼지 #1 및 #2, #4 및 #5, #6 및 #7서 상이한 생성물을 생성하였으며, 이는 상이한 돌연변이가 존재하였고, 이는 MHC 클래스 1 발현은 손실된다는 것을 시사하는 것이다.

[0508] 시퀀싱에 의한 새끼 돼지의 유전자형 분석

[0509] 시퀀싱에 의해 새끼 돼지의 유전자형을 결정하였다. 도 25a-25f에 제시된 바와 같이, 새끼 돼지 #1, #2, #4, #5, #6, 및 #7은 NLRC5 유전자 상에 하나 이상의 돌연변이를 가졌다.

[0510] **실시예 8: 유전적으로 변형된 돼지를 제조하기 위한 GGTA1/NLRC5 넉 아웃/HLA-G1 넉 인 세포의 생성 및 특징 규명**

[0511] 수용자(예컨대, 영장류, 예컨대, 인간)에게 이식되었을 때 돼지 이종이식편 생존을 증진시키는 한 전략법은 Gal α-(1,3)Gal 항원(Gal 항원) 및 SLA1의 수준을 동시에 억제시키고, 그 동안 SLA1의 부재하에서는 이식편 활성화된 자연 살해 세포(NK 세포) 증식을 억제하는 것이다. 이를 위해, CRISPR-Cas9 매개 유전자 편집 기술을 이용하여, (Gal 항원을 억제시키기 위해) GGTA1이 넉 아웃되고, (SLA1을 억제시키기 위해) NLRC5가 넉 아웃되고, (NK 세포 증식을 억제시키기 위해) HLA-G1이 넉 인된 세포를 생성하였다.

[0512] HLA-G1을 최적으로 발현시키기 위해, 돼지 Rosa26의 제1 엑손 내에 HLA-G1 cDNA를 통합시켰다. 상기 실시예 2에 기술된 바와 같이, Rosa26의 엑손1의 정확한 서열을 결정하였다. 본 발명자들은 먼저 Rosa26 상의 절단 부위의 5' 및 3' 서열에 대한 1,000 bp DNA 서열을 확인하였다. 절단 부위의 상류쪽 1,000 bp를 좌측 상동성 아암으로서 디자인하고, 하류쪽 1,000 bp를 우측 상동성 아암으로 지정하였다. 좌측 상동성 아암 서열을 (Li et al.)(문헌 [Li P. et al., Identification and cloning of the porcine Rosa26 promoter and its role in transgenesis. Transplantation Technology 2014, doi: 10.7243/2053-6623-2-1])에 의해 적합화시키고(**도 26a**), 추후 서열 특이적 프라이머를 사용하여 그를 증폭시킴으로써 확인하였다. (엑손 1 및 절단 부위를 포함하는) 우측 상동성 아암에 대한 프라이머를 디자인하고, Long Amp(NEB)를 사용하여 데이터베이스에서 이용 가능한 서열에 기초하여 1,000 bp 생성물을 증폭시켰다. 좌측 및 우측 상동성 아암 증폭을 위한 프라이머는 하기와 같았다: 좌측 Rosa26 정방향: gcagccatctgagataggaaccctgaaaacgagagg(서열 번호 157), 좌측 Rosa26 역방향: acagcctcttctctaggcggcccc(서열 번호 158); 우측 Rosa26 정방향: cgcctagagaagaggctgtg(서열 번호 263) 및 우측 Rosa26 역방향: actcccataaaggtattg(서열 번호 264).

[0513] 차세대 시퀀싱을 수행하여 아암의 서열을 확인하였다. 제조사의 설명서에 따라 긴 범위 PCR(Qiagen: 미국 소재)을 수행한 후, 돼지로부터의 Rosa26 유전자의 앰플리콘을 수득하였다. 증폭된 생성물은 0.8% 아가로스 겔 상에서 전개시켰다(**도 26b**, 레인: 마커: 1 kb DNA 래더; 1 및 2 Rosa26 앰플리콘은 이중으로 전개). 증폭된 단편을 겔 추출 키트(Invitrogen: 미국 소재)를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 겔로부터 용출시켰다. 용출된 단편을 나노드롭에 의해 정량화하고, 그에 대해 Next Gen 시퀀싱을 수행하였다. 쌍별 판독 분석에 기반한 앰플리콘의 공통 서열은 **도 26c**에 제시되어 있다. Rosa26 유전자좌에 HLA-G1을 삽입하기 위한 상동성 유도 재조합 구성체는 **도 26D, 26E, 및 26F**; 및 **도 117-119**에 제시되어 있다.

[0514] Rosa26 유전자좌에 대한 HLAG1을 함유하는 상동성 유도 단편의 생성

[0515] 단편 길이 또는 단부 화합성과 상관없이, 단일 튜브 등온 반응에서 다중 DNA 단편이 성공적으로 어셈블리될 수 있도록 허용한 깁슨 어셈블리(Gibson Assembly) 기술을 이용하여 Rosa26 유전자좌에의 HLA-G1 삽입을 수행하였다. 깁슨 어셈블리 마스터 믹스는 단일 반응 완충제에서 수행하기 위해 채택된 3개의 상이한 효소 활성을 포함

하였다: 엑소뉴클레아제는 단일 가닥 3' 오버행을 생성하였는데, 이는 한쪽 단부에서 상보성을 공유한 단편(오버랩 영역)의 어닐링을 용이하게 만들었고; DNA 폴리머라제는 각각의 어닐링된 단편 내의 갭에 충전되었고; DNA 리가제는 어셈블리된 DNA에서 닉을 실링하였다.

[0516] (HLA-G1 서열과의 적절한 염기 오버랩을 가지는) 상동성 좌측 및 우측 아암을 생성하기 위해 PCR을 수행하였다. HLA-G1을 위한 화학 합성된 gBLOCK을 10 ng/mL 농도로 뉴클레아제 무함유 물 중에 재현탁시켰다. HLA-G1은 추가의 오버랩 마크로서 50 bp 상에 부가될 수 있을 정도로 충분히 크기 때문에, 본 발명자들은 좌측 및 우측 아암을 사용하여 추가의 50 bp 오버랩을 HL-G1에 부가하였다. 본 발명자들은 단편 1의 역방향 프라이머(상동성 유도 수복(HDR)을 위한 좌측 아암) 및 단편 2의 정방향 프라이머(HDR을 위한 우측 아암)에 50 bp 오버랩을 부가하였다. 이로써, 좌측 및 우측 아암의 길이는 1,050 bp였다.

[0517] 좌측 아암 단편을 위한 반응은 하기와 같이 설정하였다: 2 ㎕의 DNA (농도 298 ng/ml), 1 ㎕의 정방향 프라이머(GLF)(10 μM), 1 ㎕의 역방향 프라이머(GLR)(10 μM), 및 21 ㎕의 뉴클레아제 무함유 물(NFW: Nuclease Free Water)을 혼합하였다. 혼합물을 (Clontech로부터 입수한) 하이 일드 PCR 에코드라이 프리믹스(High Yield PCR EcoDry Premix)에 첨가하였다. PCR을 수행하였다. 예측 앰플리콘 크기는 1,050 bp였다. Tm은 61.5℃였다. PCR 생성물을 통해 아가로스 겔 상에서 다중 밴드를 얻었다. 어셈플리를 위해, 및 영상이 더욱 잘 보이도록 하기 위해, 1,050 bp 밴드를 아가로스 겔로부터 용출시켰다.

[0518] 우측 아암 단편을 위한 반응은 하기와 같이 설정하였다: 10 ㎕의 10x 긴 범위 완충제, 1 ㎕의 dNTP, 2 ㎕의 DNA(농도 298 ng/ml), 1 ㎕의 정방향 프라이머(10 uM), 1 ㎕의 역방향 프라이머(10 μM), 2 ㎕의 긴 범위 Amp를 뉴클레아제 무함유 물과 혼합하여 총 부피가 50 ㎕가 되도록 만들었다. Tm은 67℃였다. 예상 앰플리콘 크기는 987 bp였다.

[0519] 가운데 단편(HLA-G1)에 대한 반응은 하기와 같이 설정하였다: 10 ㎕의 10x 완충제, 1 ㎕의 dNTPs, 1 ㎕ 또는 2 ㎕의 gBlock 농축물), 1 ㎕의 정방향 프라이머(10 uM), 1 ㎕의 역방향 프라이머(10 uM), 2 ㎕의 긴 범위 Amp를 뉴클레아제 무함유 물과 혼합하여 총 부피가 50 ㎕가 되도록 만들었다. Tm은 67℃였다.

[0520] 퓨어링크® 퀵 겔 추출 키트(PureLink® Quick Gel Extraction Kit)(Invitrogen)의 설명서에 따라 아가로스 겔로부터의 좌측, 우측, 및 가운데 아암의 정제를 수행하였다. 나노드롭 분광광도계를 사용하여 모든 단편의 농도를 측정하였다. 1.2% 아가로스 겔로부터 용출된 좌측, 가운데 및 우측 단편의 농도는 23.5 ng/㎕, 30 ng/㎕ 및 28.3 ng/㎕였다. 깁슨 어셈블리에 대한 설명서에 따라, 2 ㎕의 각 단편을 0.2 ml의 PCR 튜브 중에서 10 ㎕의 GA 마스터 믹스(NEB) 및 4 ㎕의 뉴클레아제 무함유 물과 혼합하여 최종 부피가 20 ㎕가 되도록 만들고, 열 순환기에서 50℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0521] 이어서, 좌측 아암의 정방향 프라이머 및 우측 아암의 역방향 프라이머를 사용하여 Long Amp(NEB)를 이용함으로써 2 ㎕의 어셈블리된 생성물 긴 범위 PCR을 수행하였다. 긴 범위 PCR 반응을 하기와 같이 설정하였다: 10 ㎕의 5x 긴 범위 완충제, 1 ㎕의 dNTP(100 μM; NEB), 2 ㎕의 증폭된 gblock HLA-G1, 1 ㎕의 정방향 프라이머(10 μM), 1 ㎕의 역방향 프라이머(10 μM)를 뉴클레아제 무함유 물과 혼합하여 최종 부피가 50 ㎕가 되도록 만들었다. PCR을 수행하였고, 예상 앰플리콘 크기는 약 3,000 bp였다.

[0522] (SLA1 넉 아웃을 위한) 돼지 Rosa26 엑손 1의 엑손 1, GGTA1 및 NLRC5를 표적화하는 gRNA의 디자인 및 클로닝

[0523] GGTA1, 또는 NLRC5의 제1 코돈에 아주 근접하게 위치하는 돼지 ROSA26 엑손 1의 엑손 1에서 절단하는 gRNA를 제조하기 위한 특이적인 올리고뉴클레오티드를 http://zifit.partners.org/ZiFiT/CSquare9Nuclease.aspx를 사용하여 디자인하였다. HLA-G1의 cDNA 서열은 표 2에 제시되어 있고, HLA-G의 게놈 서열은 서열 번호 191에 제시되어 있다. HLA-G의 게놈 서열 및 cDNA의 지도는 **도 14a-14b**에 제시되어 있다.

[0524] 요약하면, 올리고뉴클레오티드를 합성하고, 각 농도가 100 μM 이 되도록 각각의 양의 뉴클레아제 무함유 물 중에 재현탁시켰다. 1 ㎕의 각 올리고뉴클레오티드(정방향 및 역방향)를 0.2 ㎕ 튜브 중에서 1 ㎕의 10x T4 폴리뉴클레오티드 키나제 반응 완충제, 0.5㎕ T4 폴리뉴클레오티드 키나제 및 6.5 ㎕의 dH_2O와 혼합하여 총 부피가 10 ㎕가 되도록 만들었다. 반응 용액을 포함하는 튜브를 열 순환기에 배치하였다. 정방향 및 역방향 올리고의 적절한 어닐링을 위해 하기 프로그램을 실행하였다: 37℃에서 30 min 동안; 95℃에서 5 min 동안; 0.1℃/sec로 25℃ 강하. 어닐링된 올리고를 1:100으로 희석시켰다.

[0525] 플라스미드 pX330-U6-키메라_BB-CBh-hSpCas9(Addgene)를 사용하여 어닐링된 올리고뉴클레오티드를 클로닝하여 CRISPR 연관 Cas9 뉴클레아제 시스템을 위한 gRNA를 생성하였다. 1 ㎍의 플라스미드 pX330을 고속 소화 완충제

를 사용하여 37℃에서 15 min 동안 BbsI(New England Biolabs: 미국 매사추세츠주 입스위치 소재)로 소화시킨 후, 15 min 동안 유지시켜 BbsI를 불활성화시켰다. 이어서, 0.2 ㎕의 소 장 알칼리성 포스파타제(CIP: Calf-intestinal alkaline phosphatase)를 첨가하고, 1시간 동안 인큐베이션하여 소화된 벡터의 자가 라이게이션을 막았다. 플라스미드 추출 미니 프렙 키트(Qiagen)를 사용하여 소화된 pX330을 정제하였다. 소화된 벡터를 300 ㎕의 PB 완충제와 혼합한 후, 상기 키트의 정제 칼럼에 가한 후, 8000 rpm x 1 min으로 스핀 다운시켰다. 통과액을 폐기하고, 칼럼을 (무수 에탄올을 함유하는) PE 완충제로 세척하고, 마지막으로 50 ㎕의 EB 완충제 중에서 용출시켰다. 1.3㎕(50 ng)의 소화된 px330 벡터를 1.0 ㎕ 희석된 올리고뉴클레오티드, 5 ㎕ 10X T4 리가제 완충제, 및 2.5 ㎕ T4 DNA 리가제와 혼합하고, 39.9 ㎕의 뉴클레아제 무함유 물을 첨가하여 최종 부피가 50 ㎕가 되도록 만들었다. 음성 대조군은 반응 믹스에 올리고를 첨가하지 않고 진행시켰다. 이어서, TOP10 적격 세포(Invitrogen)에서 형질전환을 수행하기 전에, 제조사의 프로토콜에 따라 리가제를 65℃에서 5 min 동안 불활성화시켰다. DNA 클론이 서열이었다.

[0526] gRNA와 병치된 px330 벡터 중의 Rosa26 올리고의 라이게이션의 증거는 **도 27a, 27b, 및 27c**에 제시되었다. 올바른 클론의 서열은 **도 27a**에 제시되었고, 구성되는 플라스미드의 RNC1_E02_008 시퀀싱 결과는 **도 27b**에 제시되었다.

[0527] 라이게이션된 생성물의 제한 소화 또한 수행하여 라이게이션의 성공 여부를 확인하였다. 2개의 제한 효소(BsbI 및 AgeI)를 사용하여 정제된 라이게이션된 생성물을 소화시켰다. 올리고뉴클레오티드가 BsbI 부위에서 라이게이션되었기 때문에, 올리고뉴클레오티드를 보유하는 px300 벡터 중 BsbI 부위를 파괴시켰다(**도 27c**, 레인 1: 무손상 벡터; 레인 2: BsbI 부위가 파괴된 라이게이션된 벡터).

[0528] 표적 DNA의 시험관내 전사(IVT: In vitro transcription) 및 시험관내 Cas9 매개 파단

[0529] Rosa26, GGTA1 및 NLRC5 부위에 대해 디자인된 gRNA의 절단 잠재능을 조사하기 위하여, 가이드 RNA의 시험관내 전사를 위해 제조사의 설명서에 따라 가이드-잇(Guide-it)™ sgRNA 시험관내 전사 및 스크리닝 시스템을 사용하였다. 가이드된 RNA의 각 절단 잠재능 또한 조사하였다. GalMet 올리고(정방향: acaccggagaaaaataatgaatgtcaag (서열 번호 367); 역방향: aaaacttgacattcattattttctccg(서열 번호 368))(도 28)를 사용하여 GGTA1 절단을 위한 gRNA를 수행하였다. Gal(Met)는 GGTA1 cDNA 전사체의 제1 메티오닌을 표적화하였지만, 프로모터 영역 밖의 어떤 다른 조절 메틸 기도 표적화하지 않았다.

[0530] A: gRNA를 위한 표적(약 2,000 kb)의 증폭

[0531] Rosa26, GGTA1 및 NLRC5에 대한 gRNA에 대한 표적 서열을 함유하는 약 2 kb 길이의 앰플리콘을 특이적인 프라이머를 사용하여 키트의 설명서에 따라 증폭시켰다. 돼지 DNA 및 프라이머를 뉴클레아제 무함유 물과 혼합하여 총 부피가 25 ㎕가 되도록 만들었다. 추후, 혼합물을 드라이 PCR 믹스와 혼합하였다. Rosa26, GGTA1 및 NLRC5에 대한 반응 Tm은 각각 61.5℃, 60℃, 및 63℃였다. 퓨어링크; 퀵 겔 추출 키트(Invitrogen)를 사용하여 아가로스 겔로부터 앰플리콘 모두를 용출시켰다.

[0532] B: 시험관내 전사

[0533] T7 프로모터의 제어하의 디자인된 sgRNA 코딩 서열, 및 범용 gRNA 서열을 함유하는 화학 합성 DNA 주형을 IDT로부터 입수하였다. 키트에 제공된 d 가이드-잇 스캐폴드 주형(d Guide-it Scaffold Template)을 사용하여 PCR에 의해 주형을 증폭시켰다.

[0534] Rosa26, NLRC5 및 GGTA1에 대한 IVT 주형은 하기와 같았다:

[0535] Rosa26: gccgcctctaatacgactcactatagggccgccggggccgcctagagagttttagagctagaaatagca(서열 번호 233);
NLRC5: gccgcctctaatacgactcactatagggccggcctcagaccccacacagaggttttagagctagaaatagca
(서열 번호 234);
GGTA1: gcggcctctaatacgactcactataggggagaaaataatgaatgtcaagttttagagctagaaatagca
(서열 번호 235).

[0536] 1 ㎕의 상기 언급된 주형과 함께 5 ㎕의 가이드-잇 스캐폴드 주형(키트에 제공)을 10 μM 농도로 혼합하고, RN아제 무함유 물로 희석하여 최종 부피가 25 ㎕가 되도록 만들었다. 용액을 온화하게 피펫팅하여 혼합하였다. 전체 25 ㎕ 혼합물을 하이 일드 PCR 에코드라이 프리믹스의 한 튜브에 첨가하였다. 하기 프로그램을 이용하여 열순환을 수행하였다: 95℃에서 1 min 동안; 95℃에서 30 sec 동안, 68℃에서 1 min 동안, 68℃에서 1 min 동안의 33 사이클.

[0537] 생성된 PCR 생성물을 1.8% 아가로스 겔 상에서 전개시켰다. 3개의 IVT 주형 각각에 대해 약 140 bp에서 단일 밴

드가 수득되었다. 이어서, 키트 제공 뉴클레오스핀 겔(NucleoSpin Gel)에 의해 밴드를 정제하였다.

[0538] 이어서, 100 ng의 PCR 생성물을 가이드-잇 시험관내 전사 완충제 및 가이드-잇 T7 폴리머라제 믹스와 혼합하여 시험관내 전사를 수행하였다. 뉴클레아제 무함유 물을 첨가함으로써 최종 부피는 20 ㎕였고, 42℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0539] C: 시험관내에서 전사된 sgRNA의 정제 및 정량화

[0540] (1) 2 ㎕의 RN아제 무함유 DN아제 I을 전체 20 ㎕의 시험관내 전사 반응물에 첨가하고, 37℃에서 0.5시간 동안 인큐베이션하였다.

[0541] (2) RN아제 무함유 물을 반응 혼합물에 첨가하여 최종 부피가 100 ㎕가 되게 만들었다.

[0542] (3) 10 mM 트리스, pH 8.0, 1 mM EDTA로 포화된, 100 ㎕의 페놀:클로로포름: 이소아밀 알콜(25:24:1)을 단계 (2)로부터의 희석된 반응 혼합물에 첨가하고, 잘 와동시켰다.

[0543] (4) 용액을 실온에서 2 min 동안 12,000 rpm으로 원심분리시켰다. 상청액을 새 튜브로 옮기고, 여기에 동량의 클로로포름을 첨가하였다.

[0544] (5) 용액을 잘 와동시킨 후, 실온에서 2 min 동안 12,000 rpm으로 원심분리시켰다.

[0545] (6) 상청액을 새 튜브로 옮기고, 1/10 부피의 3 M 아세트산나트륨 및 동량의 이소프로판올을 첨가하고, 잘 와동시켰다.

[0546] (7) 단계 (6)로부터의 용액을 실온에서 5 min 동안 인큐베이션한 후, 실온에서 5 min 동안 15,000 rpm으로 원심분리시켰다.

[0547] (8) 주의를 기울여 상청액을 제거하였다. 펠릿을 80% 에탄올로 세정하고, 실온에서 5 min 동안 15,000 rpm으로 원심분리시켰다.

[0548] (9) 펠릿을 약 15 min 동안 대기 건조시키고, 20 ㎕의 RN아제 무함유 물 중에 재현탁시키고, 나노드롭을 이용하여 농도를 체크하였다.

[0549] D: Rosa26, NLRC5 및 GGTA1의 정제된 gRNA를 이용하여 2 kb 주형(섹션 A)의 Cas9 매개 절단

[0550] (1) (표적 특이적인) 상기 sgRNA, 및 증폭된 실험 주형(약 2 kb 길이의 각 유전자; 표적 서열을 함유하는, Rosa26, NLRC5(NL1) 및 GGTA1)을 함유하는 절단 반응을 설정하였다.

[0551] (2) 실험 절단 주형(총 100 ng)을 실험 sgRNA 샘플(상기로부터 총 20 ng), 1 ㎕의 가이드-잇 재조합 Cas9 뉴클레아제, 1 ㎕의 10X Cas9 반응 완충제, 1 ㎕의 10X BSA와 함께 혼합하고, 최종 부피가 10 ㎕가 되도록 뉴클레아제 무함유 물을 보충하였다. 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 70℃에서 10 min 동안 용액을 인큐베이션하여 반응을 정지시켰다. 전체 10 ㎕의 반응물을 음성 대조군 (100 ng의 비절단된 2 kb 대조군 단편)과 함께 1% 아가로스 겔 상에서 분석하였다(**도 29**).

[0552] 전기천공 및 유동 분류

[0553] 동결보존된 세포를 10% 완전 DEMEM 배지 중 페트리 디쉬당 1 x 10^6개의 세포로 시딩하였다. 세포 시딩 후, 매 24 h 후에 배지를 교체하고, 페트리 디쉬를 전면생장시켰다(>70%). 이어서, PBS, TRYPLE 익스프레스(TRYPLE Express)를 사용하여 세포를 회수한 후, 전기천공용 네온 시스템 제공 100 ㎕의 R 완충제 중에 재현탁시켰다. (Rosa26, GGTA1 또는 NLRC5에 대한) gRNA를 함유하는, 1.5 ㎍의 px330 플라스미드를 1.5 ml 튜브에 첨가하고, 온화하게 태핑하여 혼합하였다. 이어서, 100 ㎕ 튜브에서 1300 V x 30 ms x 1 펄스로 전기천공을 수행하였다. 세포를 15% 완전 DEMEM 배지 중에 시딩하고, 매 12 h 후 모니터링하였다. 전기천공 후 12 h 경과 후, 세포 부착의 사인이 육안으로 관찰되었다.

[0554] 돼지 태아 섬유아세포를 px330U6-gRNA(met, GGTA1); px330U6-gRNA(Rosa26) 및 px330U6-gRNA(NLRC5)를 이용하여 전기천공시키고; (돼지 Rosa26 유전자좌에서의 삽입을 위해 디자인된) Rosa26 상동성 좌측 및 아암을 포함하는 깁슨 어셈블리된 HLA-G1의 앰플리콘을 1xPBS -/- 및 트리플 익스프레스를 이용하여 형질감염 후 5일째에 회수하였다.

[0555] 본 발명자들은 3개의 상이한 튜브에서 형질감염시키고, 각 페트리 디쉬로부터 약 1 X 10^6개의 세포를

회수하였다. 이들 세포를 100 ㎕의 유동 완충제(PBS-1% BSA) 중에서 1 ㎍의 IB4-APC(Biolegend), 1 ㎍의 항돼지 SLA1-FITC(Novus Biologicals), 5 ㎕의 항HLA-G1-PE로 염색하고, 암실에서 4℃에서 30 min 동안 인큐베이션하였다. 음성 비염색 대조군 또한 4℃에서 보관하고, 본 발명자들이 염색된 세포에서 수행한 모두 처리를 그와 같이 수행하였다. 또한, 본 발명자들은 단일 염색된 튜브: 각 형광색소의 양성 대조군에 대한 IB4-APC 및 SLA1-FITC를 제조하였다. 상기 돼지 섬유아세포를 원심분리기에서 2,000 rpm으로 5 min 동안 스핀시켜 여분의 항체를 제거하였다. 이어서, 세포를 유동 완충제(100 ㎕) 중에서 다시 재현탁시키고, 스트레이너(BD)를 사용하여 유동 튜브를 통해 통과시켰다. 염색 후, 본 발명자들은 유동 분류 시설(CCRB, University of Minnesota)로 운송되는 동안 오염의 기회를 막기 위해 모든 튜브를 조심히 마개로 캡핑하였다. 수집 배지는 유동 분류 코어 설비의 설명서에 따라 2.5% 완전 DMEM(Pen-Step, 글루타맥스 및 FBS)이었다. 분류 결과는 **도 30**에 제시되어 있다.

[0556] 살아있는 새끼 돼지의 분만

[0557] **도 114a-c**는 GTA1/NLRC5 넉 아웃/HLA-G1 넉 인 새끼 돼지의 출생 사진을 보여주는 것이다.

[0558] 시퀀싱에 의한 유전자형 분석

[0559] 차세대 시퀀싱을 수행하여 ROSA 부위로의 HLA-G1 서열의 올바른 삽입 여부를 확인하였다. 살아있는 새끼 돼지로부터 채취된 피부 샘플에 대해 시퀀싱을 수행하였다. ROSA 부위에서의 HLA-G1 넉 인의 확인된 서열은 **도 115**에 제시되어 있다(서열 번호 499).

[0560] **실시예 9: 유전적으로 변형된 돼지를 제조하기 위한 GGTA1 넉 아웃/CD47 넉 인 세포의 생성 및 특징 규명**

[0561] 수용자(예컨대, 영장류, 예컨대, 인간)에게 이식되었을 때 돼지 이종이식편 생존을 증진시키는 한 전략법은 동시에 Gal α-(1,3)Gal 항원(Gal 항원)의 수준을 억제시키고, 대식세포의 활성화를 억제하는 것이다. 이를 위해, CRISPR-Cas9 매개 유전자 편집 기술을 이용하여, (Gal 항원을 억제시키기 위해) GGTA1이 넉 아웃되고, (대식세포 활성화를 억제시키기 위해) 인간 CD47이 넉 인된 세포를 생성하였다.

[0562] 실시예 26에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 GGTA1 넉 아웃/CD47 넉 인 세포를 생성하였다. (엑손 1 중 결합 부위를 가지는) GGTA1 특이적인 gRNA가 px330 중 U6 프로모터하에 클로닝된 GGTA1-표적화 gRNA 벡터를 깁슨 어셈블리된 GGTA1-CD47 유전자 하이브리드로 형질감염시켰다. GGTA1-CD47 유전자 하이브리드에서, CD47 유전자는 GGTA1의 1,000 bp 상동성 아암 사이에 (절단 부위의 5'측 및 3'측 사이에) 샌드위치화되었다.

[0563] CD47 cDNA를 GGTA1 유전자좌의 좌측 아암 및 우측 아암과 함께 어셈블리하였다.

[0564] 어셈블리를 위한 프라이머는 하기와 같았다: CD47 어셈블리 우측 정방향 프라이머: ttgagcctgtgcatcgcagcgt(서열 번호 236; CD47 어셈블리 우측 역방향 프라이머: ctacttttaatgcaagctggtgacttggctgataactagg(서열 번호 237); CD47 어셈블리 좌측 정방향 프라이머: aaattaaggtagaacgcactccttagcgctcgt(서열 번호 238); CD47 어셈블리 좌측 역방향 프라이머: attttgggcttccatgttggtgacaaaacaaggg(서열 번호 239).

[0565] 좌측 아암, CD47 코딩 서열, 및 우측 아암을 포함하는 생성된 어셈블리 구성물의 서열은 **도 31**에 제시되었다(좌측 아암 및 우측 아암은 밑줄체로 표시). CD47 서열을 돼지 코돈 사용 빈도에 대해 최적화시키고, 합성에 의해 제조하고, 어셈블리하였다. 상기 서열은 인간 세포로부터 유래된 것이 아니었다. 이는 돼지에서 올바른 아미노산 프로파일로 발현되도록 디자인되었다. CD47 서열(하기 표 12)을 돼지 코돈 사용 빈도에 대해 최적화시키고, 합성에 의해 제조하고, 어셈블리하였다.

표 12

돼지에서 발현시키기 위한 합성 CD47

서열 번호 240	atgtggccccttgtcgctgcccttcttttgggctctgcatgttgcggctccgcacagctccttttcaacaaaacgaagtcagttg agttcaccttctgtaatgataccgttgtgatccccttgttttgtcaccaacatggaagcccaaaatacgactgaggtctacgtcaa gtggaaattcaaggggagggatatttatacgtttgatggtgctctgaataaatctacggttccgacggattttagttccgcaaa gattgaagtgtctcagctgttgaagggtgacgcttccctgaaaatggataaatccgatgccgttagccatacggggaattaca cctgcgaggttaccgaactcacccgcgagggggagacgataatagaacttaagtatagggtggttagctggttctctccaa acgagaacattctgatagttatttttcccaatcttcgctatattgctgttctggggtcaattcggcattaaaacgcttaaatatagga gcggcgggatggacgagaaaacgatcgccttgcttgtcgcaggtttggttatcaccgtcattgtgattgtcggagccatcct gtttgtccctggtgagtatagcttgaaaaatgccactggcctcggtctgatcgtgacgtccactggcatccttatactccttcatt attatgtgttcagtactgccattggtcttacgtctttgtgattgccatcctcgtcattcaggtcatcgcatacatactcgcagtcgt cggtttgagcctgtgcatcgcagcgtgcattcccatgcacggacctctcttgatctctggtctttctatattggcgctggcacaa cttcttggcttggtttacatgaagtttgtcgcctctaatcagaagacgatccaaccccgcgcaacaactga

[0566]

[0567] GGTA1 유전자에 상동성인 좌측 및 우측 아암을 포함하는 GGTA1 유전자 절단 부위로 CD47 유전자를 표적화하였다. GGTA1 유전자는 성체 췌도에서는 불활성이지만, 성체 돼지의 혈액 세포 및 비장세포에서는 작동하였다. 그러므로, (GGTA1 부위로부터의) CD47 발현 돼지는 우수한 백신 공여자가 될 것이다.

[0568] 시퀀싱에 의해 어셈블리를 확인하였다. 어셈블리된 좌측 아암 및 측 아암의 서열은 **도 32**에 제시되어 있다.

[0569] 세포의 표현형을 세포 분류에 의해 조사하였다. IB4-APC 염색에 의해 Gal 항원을 검출하였다. CD47을 CD47-브릴리언트 바이올렛(Brilliant Violet) 421-A에 의해 검출하였다. 세포 분류 결과는 **도 33a-33c**(비염색), **도 34a-34c**(px330), **도 35a-35c**(IB4), 및 **도 36a-36c**(CD47/IB4)에 제시되었다. GGTA1이 넉 아웃된 세포 및 CD47이 넉인/GGTA1이 넉 아웃된 세포를 분류하고, 체세포 핵 이식을 위해 정제하였다. 분류된 세포에 대한 세포 분류 결과는 **도 37a-37c**(IB4) 및 **도 38a-38c**(CD47/IB4)에 제시되었다.

[0570] **실시예 10: MHC 클래스 I 결손 돼지 섬유아세포 세포(섬유아세포)가 인간 림프구의 면역 활성화에 미치는 효과**

[0571] A. 증식(CFSE): SLA-I/Gal-2 넉 아웃

[0572] 이종이식에 대한 인간 면역 반응을 측정하는 한 전략법은 인간 PBMC와 함께 유전적으로 변형된, MHC 클래스 I 결손 돼지 섬유아세포 세포를 공배양하는 것일 수 있다. 평평한 바닥 96웰 플레이트에서 혼합 림프구 반응 공배양을 수행하였다. 인간 CFSE 표지된(2.5 μM/ml) PBMC를 1-2 X 105개의 세포/웰/200 ul로 반응자로서 사용하였다. (SLA-I/Gal-2 넉 아웃을 포함하거나, 또는 그의 부재하의) 1,000 내지 1X10^5개의 세포/웰의 돼지 섬유아세포 세포를 100:1, 50:1, 10:1 및 1:10의 자극자-반응자 비율로 자극자로서 사용하였다. 사이토카인(Il-2, TNF-a 및 IFN-g) 이펙터 분자(퍼포린, 그랜자임 B LAMP-1/CD107a) 발현을 위해 24 hr 동안, 및 T 및 B 세포 증식 측정을 위해 5-6일 동안 MLR 공배양을 수행하였다. **도 39 및 도 55**는 증식 데이터를 분석하는 데 사용된 게이팅 전략법을 보여주는 것이다. 한 인간의 결과는 **도 40** 및 **도 41-도 44**에 제시되어 있다. 추가의 공여자의 결과는 **도 56** 내지 **도 59**에 제시되어 있다.

[0573] B. 증식(CFSE): NLRC5-6/Gal-2-2 구성체: SLA-I/Gal-2넉 다운; NLRC5-6/Gal-2 구성체 및 GGTA1-1/Gal2-2 구성체 SLA-I/Gal-2넉 다운.

[0574] 인간 PBMC: CFSE로 미리 표지하고, 하기의 것과 함께 배양하였다: 대조군: 돼지 섬유아세포: 야생형; 조건#3 NLRC5-6/Gal-2-2구성체: SLA-I/Gal-2넉 다운을 포함하는 MLF 세포; 조건#4 NLRC5-6/Gal-2 구성체 및 GGTA1-1/Gal2-2 구성체 SLA-I/Gal-2넉 다운을 포함하는 MLF 세포; 배양 세포 밀도: MLF 세포=4x10^4 세포/ml; 인간 PBMC =1x10^6 세포/ml; MLR 배양물의 세포 밀도: 평평한 바닥 96웰 플레이트 중 2x10^5 내지 1.4x10^5세포/200 ul/웰(이중 또는 삼중으로)(하기 표 13).

표 13

시험 플레이트 구성

	청색 레이저 (488nm)				적색 레이저 (633/640nm)		보라색 레이저 (405nm)	
	FL-1 530/30	FL-2 575/26	FL-3 670/14 695/40	FL-4 780/60	FL-5 660/20	FL-6 730/45 780/60	FL-7 450/40	FL-8 525/50
	FITC/ AF488 BDHB-블루515	PE PI	PECy5 PerCP PerCP Cy5.5	PECy7 496/785	APC AF647 eF660	APC-Cy7 AF700 APC-H7	PacB(401/452) BV421/450 BDH450	BDHV500 AmCyan/PacO BV500/BV510
BS1	CFSE	x	CD20 PerCP, 20ul	CD8 PECy7 5ul	CD4 APC 5ul	X	L/D dye	CD3 V500 5ul
IC-1	퍼포린 5ul	IL-2 5ul	CD4 20ul	CD8 5ul	CD107a 5ul	그랜자임 B 5ul	do	do
IC-2	CD8 20ul	IFN-g 5ul	CD4 20ul	TNF-a 5ul	CD56 5ul	그랜자임 B CD20 10ul	do	do
FMO FMD	CD8 20ul		CD4 20ul		CD56 5ul	그랜자임 B CD20 10ul	do	do

[0575]

[0576] C. 세포내 사이토카인 염색(ICCS: Intracellular Cytokine Staining)

[0577] 병행 실험에서(하기 표 14), 전체 PBMC 세포를 양성 및 자극을 받지 않은 대조군으로서 각각 PHA(2 ug/ml)로, 및 그의 부재하에서 자극시켰다. 배양된 세포를 세척하고, 항CD3, 항CD4 및 항CD8로 염색시킨 후, 이어서 포름알데히드로 고정시키고, 세척하고, 항퍼포린, 그랜자임 B, IL-2, TNF-a 및 IFN-g로 세포내 염색을 수행하였다 (**도 45** 내지 **도 52**). BD FACS 칸토 II 플로우를 사용하여 변형되지 않은 돼지 섬유아세포 세포와 비교하여 SLA-I 넉 아웃 돼지 섬유아세포(F3)에 대해 반응한 CD8 및 CD4 T 세포의 증식능을 평가하였다. 데이터를 FACS diva/Flow Jo 소프트웨어(Tri star: 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 분석하고, 미리 게이팅된 CD8 T 세포 및 CD4 T 세포 상에서 CFSE dim/low 백분율(%)을 결정하였다.

표 14

ICCS 실험 구성

			인간 PBMC 대 FC의 비율			
	PBMC 단독	PBMC + PHA	100:1	50:1	10:1	1;1
WT	2x10^5	2x10^5	1x10^5 + 1000MLF	1x10^5 + 2000MLF	1x10^5 + 10,000MLF	1x10^5 + 1x10^5 MLF
#3	2x10^5	2x10^5	do	do	do	do
#4	2x10^5	2x10^5	do	do	do	do

[0578]

[0579] **실시예 11: PT85 항체를 포함하는 혼합된 세포 배양 방법**

[0580] 평평한 바닥 96웰 플레이트에서 혼합 림프구 반응 공배양을 수행하였다. 인간 CFSE 표지된(2.5 μM/ml) PBMC를 1-2 X 10^5개의 세포/웰/200 ul로 반응자로서 사용하였다. (PT85 Ab/차단 Ab(10 ug/ml)를 포함하거나, 또는 그의 부재하의) 2,000 내지 1 X 10^5 세포/웰로 형질도입된 돼지 섬유아세포 세포/WT 또는 HLA-G를 100:1, 50:1, 10:1 및 1:10의 자극자-반응자 비율로 자극자로서 사용하였다. 사이토카인(I1-2, TNF-a 및 IFN-g) 이펙터 분자

(퍼포린, 그랜자임 B LAMP-1/CD107a) 발현을 위해 24 hr 동안, 및 T 및 B 세포 증식 측정을 위해 5-6일 동안 MLR 공배양을 수행하였다. 또 다른 병행 실험에서, 전체 PBMC 세포를 양성 및 자극을 받지 않은 대조군으로서 각각 PHA(2 ug/ml)로, 및 그의 부재하에서 자극시켰다. 배양된 세포를 세척하고, 항CD3, 항CD4 및 항CD8로 염색시킨 후, 이어서 포름알데히드로 고정시키고, 세척하고, 항퍼포린, 그랜자임 B, IL-2, TNF-a 및 IFN-g로 세포내 염색을 수행하였다. BD FACS 칸토 II 플로우를 사용하여 변형되지 않은 돼지 섬유아세포 세포와 비교하여 SLA-I 넉 아웃 돼지 섬유아세포(F3)에 대해 반응한 CD8 및 CD4 T 세포의 증식능을 평가하였다. 데이터를 FACS diva/Flow Jo 소프트웨어(Tri star: 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 분석하였다(하기 표 15).

표 15

유세포 분석법 실험 구성

	청색 레이저(488 nm)				적색 레이저(633/640 nm)		보라색 레이저(405 nm)	
	FL-1 530/30	FL-2 575/26	FL-3 670/14 695/40	FL-4 780/60	FL-5 660/20	FL-6 730/45 780/60	FL-7 450/40	FL-8 525/50
	FITC/AF488 BDHB- 블루515	PE PI	PECy5 PerCP PerCP Cy5.5	PECy7 496/785	APC AF647 eF660	APC-Cy7 AF700 APC-H7	PacB(401/452) BV421/450 BDH450	BDHV500 AmCyan/PacO BV500/BVS10
BS1	CFSE	x	CD20 PerCP, 20ul	CD8 PECy7 5ul	CD4 APC 5ul	X	L/D 염료	CD3 V500 5ul
IC-1	배포린 5ul	IL-2 5ul	CD4 20ul	CD8 5ul	CD107a 5ul	그랜자임 B 5ul	do	do
IC-2	CD8 20ul	IFN-g 5ul	CD4 20ul	TNF-a 5ul	CD56 5ul	그랜자임 B CD20 10ul	do	do
FMO FMD	CD8 20ul		CD4 20ul		CD56 5ul	그랜자임 B CD20 10ul	do	do

[0581]

[0582] **실시예 12: MHC 클래스 1 분자/TCR 상호작용 PT-85 항체 차단**

[0583] 평평한 바닥 96웰 플레이트에서 혼합 림프구 반응 공배양을 수행하였다. 인간 CFSE 표지된(2.5 μM/ml) PBMC를 1-2 X 10^5개의 세포/웰/200 ul로 반응자로서 사용하였다. (PT85와 함께 SLA-차단(10 ug/ml)을 포함하거나, 또는 그의 부재하의) 2,000 내지 1 X 10^5개의 세포/웰의 돼지 섬유아세포 세포를, 또는 HLA-G 형질도입된 돼지 섬유아세포/MLF 세포와 함께 100:1, 50:1, 10:1 및 1:10의 자극자-반응자 비율로 자극자로서 사용하였다(**도 53** 및 **도 54**). 사이토카인(I1-2, TNF-a 및 IFN-g) 이펙터 분자(퍼포린, 그랜자임 B LAMP-1/CD107a) 발현을 위해 24 hr 동안, 및 T 및 B 세포 증식 측정을 위해 5-6일 동안 MLR 공배양을 수행하였다. 또 다른 병행 실험에서, 전체 PBMC 세포를 양성 및 자극을 받지 않은 대조군으로서 각각 PHA(2 ug/ml)로, 및 그의 부재하에서 자극시켰다. 배양된 세포를 세척하고, 항CD3, 항CD4 및 항CD8로 염색시킨 후, 이어서 포름알데히드로 고정시키고, 세척하고, 항퍼포린, 그랜자임 B, IL-2, TNF-a 및 IFN-g로 세포내 염색을 수행하였다(**도 66** 내지 **도 74** 및 **도 79** 내지 **도 86**). BD FACS 칸토 II 플로우를 사용하여 변형되지 않은 돼지 섬유아세포 세포와 비교하여 SLA-I 넉 아웃 돼지 섬유아세포(F3)에 대해 반응한 CD8 및 CD4 T 세포의 증식능을 평가하였다(**도 61** 내지 **도 65** 및 **도 75** 내지 **도 78**). 데이터를 FACS diva/Flow Jo 소프트웨어(Tri star: 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 분석하고, 미리 게이팅된 CD8 T 세포 및 CD4 T 세포 상에서 CFSE dim/low 백분율(%)을 결정하였다(**도 61** 내지 **도 65**). 데이터를 분석하는 데 사용된 게이팅 전략법은 도 60에 제시되어 있다.

[0584] **실시예 13: 인간 T 세포 증식 반응을 억제하는 HLA-G 트랜스진 발현 돼지 세포 시험**

[0585] 각각 인간 PBMC 및 FC 비율이 10:1일 때, 대조군 변형되지 않은 돼지 섬유아세포/WT와 비교하여 PT-85 차단 Ab로 처리된 돼지 섬유아세포에 의한 자극 후에 T 세포 증식은 감소하였다. 10:1 및 1:1 비율로 발현하는 SLA-I 차단 PT-85 Ab 또는 HLA-G로 인간 반응자를 처리하였을 때, T 세포(CD3/CD4/CD8) 증식의 실질적인 감소가 관찰되었다. 변형되지 않은/WT 돼지 섬유아세포와 비교하여 100:1 및 50:1 비율일 때, T 세포 증식 반응에서는 별 차이는 없었다. PT-85와 함께 차단 SLA-I로, 또는 HLA-G 발현으로 처리하였을 때, B 세포 증식의 실질적인 감소는 없었다.

[0586] **실시예 14: 루미넥스(Luminex) 인간 사이토카인 패널(HSTCMAG-28SK 인간 고감수성 T 세포)에 의한 혼합 림프구 검정 측정 후의 분비된 사이토카인 프로파일**

[0587] 돼지의 유전적으로 변형된 세포에 대한 혼합 림프구의 사이토카인 프로파일을 측정하기 위해, 24일째의 혼합된 세포 배양물 및 대조군으로부터의 상청액을 수집한 공배양 검정법을 수행하고, 루미넥스 검정법을 수행하였다. 제조사의 프로토콜에 따라, 분취량의 상청액을 제거하고, 각 사이토카인에 대해 루미넥스 비드와 함께 인큐베이션하고, 세척하고, 제조소 유지 루미넥스 장치에서 측정하였다. 이중 넉 아웃(DKO) #3 및 #4는 별개로 제조된

유전적 및 표현형적 방식의GGTA1/NLRC5 넉 아웃 세포이다. 별개의 실험에서 HLA-G1 HLAG1 트랜스제닉 세포에 대해 수행하였고, 그러므로, 이는 매칭되는 자극을 받지 않은 및 야생형 세포 대조군을 포함한다.

[0588] **실시예 15: GGTA1-10, Gal2-2 및 NLRC5-6의 유전자 변형**

[0589] 1차 돼지 세포를 GGTA1-10/Gal2-2(조건 2), NLRC5-6/Gal2-2(조건 3), GGTA1-10/Gal2-2 및 NLRC5-6/Gal2-2(조건 4), 또는 조건 1: 세포만 단독인 것으로 형질감염시켰다(**도 90**). 말단 알파-D-갈락토실 잔기(예컨대, GGTA1의 생성물)에 대해 선택성인 IB4 렉틴을 사용하여, 자성 비드 분류를 사용함으로써 수행된 음성 세포의 비드 선택을 수행하였다(**도 91**). 1차 비드 선택을 수행한 후, 이어서, 5일 경과 후, 8일째에 2차 비드 선택을 수행하였다. 형질감염 후 7일째에 MN 대학(University of MN)으로부터 입수한 분류 장치를 사용하여 음성 세포의 세포 분류 선택을 수행하였다. 세포를 IB4 렉틴 알렉사 플루오르 467 및 SLA I FITC로 염색하고, 유세포 분석법에 의해 분석하였다(**도 92** 내지 **도 102**). 배양물의 공초점 현미경법이 도 103a에 제시되어 있다. 추가 데이터는 시퀀싱을 확인하는 전기영동이 **도 113a** 내지 **113i**에 제시되어 있다.

표 16

px333 플라스미드를 위한 예시적인 시퀀싱 프라이머

서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
241	cttcgtgaaaccgctgtttatt gagcagagctcactagaacttg	242	gactggaggactttgtcttctt aagagacaagcctcagactaaac
243	ttccactctgggtgtatttaatct	244	ccggatccttaagccaaaga
245	gctcagcctagggtttcaat	246	atgagcaaggcaggaatgt
247	agtttgggactgcctcattt	248	ggagcagggaaacctgataaa
249	gccactgttccctcagc gacccgctctgcacaaa	250	cgttgcctatagcgtcttctt cagaggtaacgacgagaacaaa
251	gacccgctctgcacaaa	252	cagaggtaacgacgagaacaaa
253	ggagttacagggaatccgaatg	254	catgaagccaagatctaggaag
255	ctgctctgcaaacactcaga tgagtgccaaggtgaagttct gagtgccaaggtgaagttct	256	tcagcagcagtacctcca caaagcagtgcaggaagcag aagatggcacggatgtgag
257	ctgccaccgaacctacatc	258	gtggtcttgcccatgcc
259	catcagtcctggtgatgatcc	260	gatgagtgggaagatgacct

[0590]

표 17

가이드 RNA에 의해 표적화되는 NLRC5 및/또는 B4GALNT2 유전자의 제1 엑손의 예시적인 서열

서열 번호	게놈 서열 (5'→3')
261	caggaggggactgttgcaggggggccccaaggcagaagatggcacggatgtgagcattcgggacctcttcagtg ccaaagccaacaagggcccgagagtcacggtgcttctgggaaaggcgggcatgggcaagacc
262	atgctgcttgtctcaactgtaatggttgtgttttgggaatacatcaacaggtaattatgaaacatgatgaaatgatgttg atgaaagtctcctctaatctcctagttatcagccaagtcaccagcttgcattaaa

[0591]

[0592] **실시예 16: 로라시아테리아 상목의 유전적으로 변형된 동물을 제조하기 위한 HLA-G 넉 인 세포의 생성 및 특징규명**

[0593] CRISPR/Cas9 매개 유전자 편집 기술을 이용하여 HLA-G가 넉 인된 로라시아테리아 상목의 동물의 세포를 생성할 수 있다. HLA-G의 넉 인은 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7을 포함할 수 있다. HLA-G가 표적 유전자좌에 삽입될 수 있다. 예를 들어, HLA-G는 로라시아테리아 상목의 동물의 Rosa26 유전자좌 내로 삽입될 수 있다. 대안적으로, HLA-G는 또 다른 표적 유전자좌, 예컨대, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 항원 프로세싱과 연관된 수송체 1(TAP1), 또는 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5) 내로 삽입될 수 있다. 또 다른 유전자로 표적화되는 HLA-G

코딩 서열의 넉 인은 상기 유전자를 파괴시키거나, 또는 넉 아웃할 수 있다.

[0594] HLA-G 삽입에 대한 표적 영역은 본질적으로 상기 실시예 2에 기술된 바와 같이 시퀀싱될 것이다. 실시예 2에 기술된 바와 같은 표적 영역에 특이적인 가이드 RNA를 디자인하는 데 정확한 서열 정보가 사용될 것이다. 표적 영역에 특이적인 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드, 예컨대, px330은 실시예 1 및 실시예 2에 기술된 방법을 사용하여 생성될 것이다. 대안적으로, 표적 영역에 특이적인 2개의 가이드 RNA를 동시에 발현하는 플라스미드, 예컨대, px333은 실시예 3에 기술된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0595] 실시예 8에 기술된 바와 같이, 표적 유전자좌 절단 부위로부터 상류(5') 및 하류(3') 1,000 bp의 DNA 서열이 확인될 것이다. 좌측 상동성 아암은 절단 부위의 상류쪽 1,000 bp로서 지정될 것이고, 우측 상동성 아암은 절단 부위의 하류쪽 1,000 bp로서 디자인될 것이다. HLA-G, 및 표적 유전자좌에의 HLA-G의 삽입을 함유하는 상동성 유도 단편의 생성은 실시예 8에서 Rosa26 유전자좌에의 HLA-G1 삽입에 대하여 기술된 바와 같이 수행될 것이다. 사용된 HLA-G 서열은 5' 및/또는 3' 비번역 영역이 변형된 mRNA로서 전사될 수 있다. 상기 변형은 mRNA 안정성을 증가시킬 수 있다.

[0596] 로라시아테리아 상목의 동물의 세포는 HLA-G 넉 인과 함께 조합하여 유전자의 넉 아웃을 가질 수 있다. 예를 들어, GGTA1 및/또는 NLRC5는 넉 아웃될 수 있고, HLA-G는 넉 인될 수 있다. 따라서, 로라시아테리아 상목의 GGTA1/NLRC5 넉 아웃/HLA-G 넉 인 동물은 실시예 8에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 기술된 바와 같이, HLA-G 코딩 서열의 넉 인은 또 다른 유전자(예컨대, GGTA1 및/또는 NLRC5)를 파괴시키거나, 또는 넉 아웃할 수 있다.

[0597] 로라시아테리아 상목의 동물로는 유제류, 예컨대, 짝수 발굽 유제류(예컨대, 돼지, 페커리, 하마, 낙타, 라마, 아기사슴(chevrotain, mouse deer), 사슴, 기린, 가지뿔영양, 영양, 염소-영양(양, 염소 등 포함), 또는 소) 또는 홀수 발굽 유제류(예컨대, 말, 테이퍼, 및 코뿔소), 비인간 영장류(예컨대, 원숭이, 또는 침팬지) 또는 개과(예컨대, 개) 또는 고양이를 포함할 수 있다. 로라시아테리아 상목의 구성원으로는 식충목(고슴도치, 뾰족뒤쥐, 및 두더지), 말목(코뿔소, 말, 및 테이퍼), 육식목(육식동물, 예컨대, 고양이, 개 및 곰), 경우제목(우제류 및 고래목), 익수목(박쥐), 및 유린목(천산갑)을 포함할 수 있다.

표 18

[0598]

서열 번호 5~60의 서열

서열 번호: 5	NLRC5 게놈 서열
TGGAAACAACATGAACACTGTGAGCTCCCGGGAGTTCAGTCAGATCCACTGAGGTAGTGGCCGGGTCCAGCGGCCTT GCCTAACTTGGCAGTCCCCACCCGCTGCATCCTTAGATCTGGCTTTGTCCCTTACACAGGACAGCCCAGGCCTGTGA TCCCCAAGGTCAGGCTAACGCTACCTGGACCTGGGCTCTAAGACCTGGGAAGCTACAGGAGGGGTGAGCCAGTTCCC AGATTGGGAAAACTGAGGCTTGAGGCGAGAGGATAGTCATCCACAAGCCTCGTGGCTAAATCCCTGGCTTGGCCCAG GGCCCTGGACCTCAGGCCACTGGGCTGATCAGTGCTTGTATGCTTTCCTCATCGCACTTGTTTGGAAGACATTCCCT GGTTTAGCTGCTCTGGGATGGTAATCTATAAATACATACTTTGTTTAAAAAATTAATAAATTAAATCTTGGACCAGC	

[0599]

ATGAGGGCATCTGGCCAGCCACATGGCATATGACATGGACATTTGCCACGTCTCAAATATGGACTGCCCATCACATG
TAGTGCTAGGACCCATGCCAACAACCCACAGGCCACACTGCAGGTTTCATGCAATGTCACATGGAACGCTGCCACGN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTCACGCCACGACATCCTCACTGTGCTGCATATTCCCGACTGGTCATGCATGTCAT
GTGTGATGGAGGGTGGTCTGTTGGCCATANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTCTGAAGACCGTGCCTGGAAAACGG
CGTCTCTCCCTCCCGGAACAGTGTGCCGGGACAGCCAGCTGAGGCTCTTTTCCTGAGCCCTCTATCCTGGGGGATGG
AAGCGGACATCACTTGGCTGTATTGGAAGGGTCTTGCGGGGGCCGTCAAGCATCCCAGGGGACCTGTGGCTGATGGT
CGAAGAAAGCAAAGTCCAGCCTGGGCTCCCGGCTCTGCAGATGCTGGGCCGTGTCCTGGGGGATGGGGTTATTCCAC
AGGCTGCGGGGCACAGAGACAGACATTCAGCACTGGGAGCTGTTCACTTGTCCTTGTCTCTACCCTCTGTCCAACCC
ACAGATGGGGAAACTGAGGCCCCAAAGGGGAAGAGCTGTTCCCAGAGTTACCTGGCAGGTAGGAGCAGGTGTTAGAC
CAGCATGGCTACCTTAGGGAGATGGTATCCCCCATGCCCACCCCAACTTCTTCCACTCACTCTTCTTCCCTGGAAGC
TAGTGATGCCAGCTGGGCCATGCTCATATGACACATTGTGCAAATAAGGAGAAAGCCCCCCCCCTTTATTTCTTTTTG
TTTTTTTTTTTTTTACCATTTCTTGGGCCGCTCCCGCGGCATATGGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCGGAGCT
GTAGCCGCCAGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACTCGGGATCCGAGCTGCATCTGCGACCTGCACCACAGCTCATGGC
AACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAGGGCCAGGGATCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTTGGATTCATTAA
CCACTGTGCCACGATGGGAACTCTGAAAGCTCCCCCTTTTAGACACTTTATTTCTATCTTCTGAAACTGTCATACT
GAGTTTTATAGAGCGAGACCNCCCCCTTTTTAAGACACTTTATTTCTATCTTCTGAAACTGTCGTAATATACTGAGT
TTTATAGAGCGAGACCCTTCACTACTACCAGAAACCTAACACGTCAACGGTGTGAACAGTGTCCTTTAGATGCAAGG
CCTTGGTACAGTGTGCAGCCTGTGCAACTGTACGTGGTGGCTGTGATTACAGTTATCATTTTAAGCACTTGCTATGT
GCCAGGCATTGTACTCAGTGCTTTGTAGAATCATTTAGTCTGCAGAGCGCCCATCTAAGGCTGATATGATCATTGTC
TCCAGTTTACAAATGAGGAAACCGAGGTTCAGGGAGGTTGAGTTACTGAGGCAAAGTTACACAGTCAGCAACCAGTA
GAGCTGGGATTTGATCCAGGTCTGCTGGCTGCCACATTCCTGGTGGAGTGGGCCAAATCTCCTTTGATAATCCCCAA
TCCAGGAGTTCCTGTTGTGGCGCAGCAGAAATGAATCCGACTAGTAACCATAAGGTTGCAGGTTCAATCCCTGGTCT
TGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGTTGCTATGAGCTGTGCTGTAGGTTGAAGATGCACCTCAGATCCCACAATGCT
GTGGCTATGGCGTAGGCTGGCGGATGTAGCTCTGATTGGACCCCTAGCCTGGGAATCTCCATATGCTGCAGGTGCGG
CCCTAAAAAAGCAATAAATAAGTAAATAGATAACCCTCAACCCAGGTCCTGCCTCCTCCTACAGAAAGTTCCTTTGC
ATTGTAGAGGCTGCTGTGGCCCCCACCTCCCACCATCCTCGCCCCTGCAAGTCCTGTTACCGAATGACTTGGATGCC
AGAGCCCTGAGCCAGCCCTTCAGCCAGGAGCCAGGCTCCATGAG

서열 번호: 6	NLRC5 cDNA 서열

GGGCCTGTCCTATGGAAAGAACCTGCAAGTCCAGCACAGGGGCTTGGCCGGGAACCCATGAGACCCCCTCTGGGGAC
ATCCTAGGACATCTGTGATGAATCAGGAAGCAGGGCTGGCTCCTCATGGACCCCATTAGTCGCCACCTGGGCACCAA
GAACCTGTGGGGATGGCTCGTGAGGCTGCTCTGCAAACACTCAGAATGGCTGAGTGCCAAGGTGAAGTTCTTCCTCC
CCAACATGGACCTGGGTGCCAGGAACGAGGCCTCAGACCCCACACAGAGGGTCGTCCTACAACTCAGAAAACTGCGT
ACCCAGAGTCAGATCACCTGGCAGGCGTTCATCCACTGTGTGTGCATGGAGCTGGACGTGCCGCTGGACCTGGAGGT
ACTGCTGCTGAGCACCTGGGGCCACGGAGAAGGGCTCCCCAGTCAGCTGGAAGCTGATGAGGAGCACCCACCTGAGT
CTCAGCCCCACTCTGGCCTCAAGCGGCCACATCAGAGCTGTGGGCCCTCCCCTCGCCCAAAGCAGTGCAGGAAGCAG
CAGCGAGAACTGGCCAAGAGGTACCTGCAGCTGCTGAGAACGTTTGCCCAGCAGCGTTACGACAGCAGGAGCCCTGG
GCCAGGACAGCCGGTCGCCTGCCACCGAACCTACATCCCGCCCATCTTGCAATGGAACCGAGCCTCTGTGCCCTTCG
ACACTCAGGAGGGGACTGTTGCAGGGGGCCCCAAGGCAGAAGATGGCACGGATGTGAGCATTCGGGACCTCTTCAGT
GCCAAAGCCAACAAGGGCCCGAGAGTCACGGTGCTTCTGGGAAAGGCGGGCATGGGCAAGACCACGCTGGCCCACCG

GCTCTGCCAAGAGTGGGCCGATGGTCAGCTGGAGCGCTTCCAGGCCCTGTTCCTTTTCGAATTCCGCCAGCTCAACC
TGATCACAAACTTCCTGATGCTGCCACAGCTCCTTTTTGATCTGTACCTGAGGCCCGAGGCGGGCCCAGAGGCAGTC
TTCCAGTACCTGGAGGAGAATGCTAATAAAATCCTGCTCATCTTTGATGGGCTGGACGAGGTCCTCCACCCCGGCTC
CAGCAAGGAGGCTGCAGATCCTGAGGCCTCGGCGTCAGCCCTCACCCTCTTCTCCCGCCTCTGCCATGGGACCCTCC
TGCCCGGCTGCTGGGTCATGACCACCTCCCGTCCAGGGAAGCTGCCCGCCTGCCTGCCCACAGAGGTGGTCACGGTC
AGCATGTGGGGCTTTGACGGACCACGGGTGGAGGAGTACGTGAGCCGCTTCTTCAGCGACCAGCCAGTCCAGGAGGC
GGCCCTCGCGGAGCTGCGGGCCAGCTGGCATCTCTGGAGCATGTGTGTGGTGCCCGCGCTGTGCCAGGTCGCCTGCC
TCTGCCTCCACCATCTGCTCCCAGGCCGCTCTCCAGGCCAGTCTGCAGCCCTCCTGCCCACCGTGACCCAGAGCTAC
GTGCAGATGGTGCTTTCCCTCAGCCCCCAAGGGTTCCTGCCTGCCGAGTCCCTGATGGGCCTCGGGGAGGTGGCCCT
GTGGGGCCTGGAGACGGGGAAGGTTGTCTTCACTGCAGGAGACATCCCTCCACCCACGATGGCCTTCGCGGCGGCCC
TCGGCCTGCTCACCTCCTTCTGTGTGTACACGGAACCCGGGCACCAGGAGACAGGCTACGTCTTCACCCACCTCAGC
CTGCAGCAGTTTTTGGCTGCCCTGCACCTGATGGCCAGCCCCAAGGTGGACAGAGACACACTTGCCCAACATGTCAC
CCTCAATTCTCGCTGGGTGCTGCGGACCAAAGCTAGGCTGGGCCTCTTAGACCACCACCTTCCCACCTTTCTGGCCG
GCCTGGCCTCCTGCGCCTGCCACCCCTTCCTCACACCCCTGGCACAGCAGGAGGAGGTGTGGGTGCGTGCCAGGCAG
GCGGCAGTCATGCAAGCCTTGGAGAAGTTGGCCACTCGCAAGCTGACGGGGCCAAAGCTGATAGAGCTATGTCACTG
CGTGGCTGAGACACAGAAGCCGGAGCTGGCCAGCCTCGTGGCCCAGAGCCTCCCCCATCACCTCTCCTTCCGCAACT
TTCTGCTGACCTATGCCGACCTGGCTGCCCTGACCAACATCCTCGGGCACAGGGATGCCCCCATCCACCTGGATTTT
GAGGGCTGCCCCTTGGAGCCACACTGTCCTGAAGCCCTGGCAGGCTGCGAGCAGGTGGAGAATCTCAGCTTTAAGAG
CAGGAAGTGTGGGGATGCCTTTGCTGAAGCCCTCTCCAGGAGTTTGCCAACAATGGGGAGCCTGAAGAAGCTGGGGT
TGTCAGGAAGTAGGATCACTGCCCGAGGCATCAGCCACCTGGTGCGGGCTTTGCCCCTCTGTCCACAGCTGGAAGAG
GTCAGCTTTCAGGACAACCAGCTCAAGGACGGGGAGGTCCTGAACATCGTGGAAATACTTCCCCACCTGCCGCAGCT
CCGGATGCTTGACCTGAGCCGCAACAGTGTCTCCGTGTCAACTCTCCTCTCCTTGACAAAGGTGGCAGTCACGTACC
CTACCATTAGGAAGCTGCAGGTCAGGGAGACAGACCTCGTCTTCCTTCTCTCCCCACCTACAGAGATGACCACAGAG
CTACAAAGAGACCCAGACCTACAGGAAAATGCCAGCCAGAGGAAAGAGGCTCAGAGGAGAAGCCTGGAGCTCAGGCT
CCAGAAGTGTCAGCTCAGTGTCTATGATGTGAAGCTGCTCCTCGCCCAGCTCCGGATGGGTCCACAGCTGGATGAAG
TGGACCTCTCAGGGAACCAGCTGGAAGATGAAGGCTGTCAACTGGTGGCAGAGGCTGCGCCCCCAGCTGCACATTGCC
AGGAAGCTGGACCTCAGCGACAATGGGCTTTCTGTGGCTGGGATGCAACGTGTGCTGAGTGCAGTGAGAACCTGCCG
GACCCTGGCAGAGCTACACATCAGTCTGCTGCACAAAACCGTGGTGCTCATGTTTGCCCCAGAACCAGAGGAGCAGG
AGGGGATCCAGAAGAGGCTGACACATTGTGGCCTGCAAGCCCAGCACCTTGAGCAGCTCTGCAAAGCGCTGGGAGGA
AGTTGCCACCTCAAGTACCTCGATTTATCAGGCAATGCTCTGGGGGACGAAGGTGTGGCCCTGCTGGCTCAGCTGCT
CCCCGGGCTTGGTGCCCTGCAGCTGCTGAACCTCAGTGAGAACGGTTTGTCCCTGGATGCTGTGTTCAGTTTGACCC
AGTGCTTCTCTACAGTGCGGTGGCTTCAGCGCTTGGACTTCAGCTCTGAGAGCCAGCACGTCATCCTGAGCGGTGAC
AGCAGAGGCAGGCATCTCTTGGCTGGCGGATCTTTGCCAGAGTTTCAAGCTGGAGCCCAGTTCTTGGGGTTCCGTCA
GCGCCGCATCCCCAGGAGCTTCTGCCTCAAGGAGTGTCAGCTGGAGCCCCCGAGCCTCTCCCGCCTCTGTGAGACTC
TGGAGAAGTGCCCGGGGCCTCTCGAAGTCGAATTGTTCTGCAAGGTCCTGAGTGACCAGAGCCTGCAGACCCTGCTG
CATCACCTTCCCCGGCTCCCCCAACTAAGCCTGCTGCAGCTGAGCCAGACGGGACTGTCCCAAAGGAGCCCCCTCCT
GCTGGCCGACCTCTTCAGCCTGTACCCACGGGTTCAGAAGGTGGATCTCAGGTCCCTCCATCACATGACTCTGCACT
TCAGGTTTAGCGAGGAGCAGGAAGGCGGATGCTGTGGCAGGTTCACAGGCTGTGGCCTCAGCCAGGAGCACATGGAG
CCGCTGTGTTGGTCGCTGAGCAAGTGTGAGGACCTCAGCCAACTGGACCTCTCCGCCAACCTGCTGGGTGATGACGG
GCTCAGGTCCCTCCTGGAATGTCTCCCTCAGGTGCCCATCTCCGGTTCGCTTGATCTGAGTCACAACGGCATCTCTC
AGGAAAGTGCCCTCCGCCTGGTGGAAACCCTTCCCTCCTGCCCACGTGTCCGGGAGGCCTCGGTGAACCCGGGCTCC

[0600]

AAGCAGACCTTCTGGATTCACTTCTCCCCAAAGGAGCAGGCTAGGAAGACACTAAGGCTGAGTGAGTGCAGCTTCAG
GCCAGAGCACGTGCCCAGACTGGCCACCGGCCTGAGCCAGGCCCTGCAGCTGACAGAGCTCACGTTGAACCAGGGCT
GCCTGGGCCTGGAGCAGCTGACTATCCTCCTGGGCCTGCTGAAGTGGCCGGCGGGGCTGCTGACTCTCAGGGTAGAG
GAGCCGTGGGTGGGCAGAGCCGGAGTGCTCACCCTGCTGGAAGTCCGTGCCCACGCCTCAGGCAACGTCACTGAAAT
AAGCATCTCTGAGACCCAGGAGCAGCTCTGTATGCAGCTGGAATTTCCCCATCAGGAGAACCCAGAAGCCGTGGCCC
TCAGGTTGGCTCATTGTGATCTCGGGACCCACCACAGCCTCCTTGTCAGGGAGCTAATGGAGACATGCGCCAGGCTG
CGGCAGCTCAGCTTGTCCCAGGTGAAGCTCTGCAAGGCCAGCTCTCTGCTGCTGCAAAGCCTCCTGCTGTCCCTCTC
TGAGCTGAAGAACTTCCGGCTGACCTCCAGCTGTGTGAGCTCTGATGGGCTAGCCCACCTGACATTTGGTCTGAGCC
ATTGTCACCACCTGGAGGAGCTGGACTTGTCTAACAATCAATTTGGCAAGGAGGACACCAAGGTGCTGATGGGAGCC
CTTGAGGGCAAATGCTGGCTGAAGAGGCTTGACCTCAGCCACTTGCCTCTGAGCAGCTCCACCCTGGCCGCGCTCAT
TCAAGGACTGAGCCACATGAGCCTCCTGCAGAGCCTCCGTCTAAGCAGGAGCGGCGTTGATGACATCGGCTGCTGCC
ACCTCTCCGAGGCGCTCAGAGCTGCCACCAGCTTGGTGGAGCTGGGCTTGAGCCACAACCAGATCGGAGACGCCGGT
GCCCAGCACTTAGCTGCCATCCTGCCAGGGCTGCCTGAGCTCAGGAAGATAGACCTCTCAGCCAATGGCATCGGCCC
GGCAGGGGGAGTGCGGTTGGCGGAGTCCCTCACCCTTTGCGAGCACCTGGAGGAGCTGATGCTTGACTACAATGCTC
TGGGAGATCTCACAGCCCTGGGGCTGGCCCGAGGGTTGCCTCAGCACCTGAGGGTCCTGCACCTGCGGTCCAGCCAC
CTGGGCCCAGAGGGGGCGCTGAGCCTGGGCCAGGCACTGGATGGATGCCCATACGTGGAAGAGATCAACTTGGCCGA
GAACAGCCTGGCTGGAGGGATCCCACATTTCTGTCAGGGGCTCCCGATGCTCCGGCAGATAGACCTGATGTCATGTG
AGATTGACAACCAGACTGCCAAGCCCCTCGCCGCCAGCTTCGTGCTCTGCCCAGCCCTGGAAGAAATCATGCTGTCC
TGGAATCTGCTCGGTGACGAGGCAGCTGCTGAGCTGGCCCAGGTCCTGCCGCGGATGGGCCGACTGAAGAGAGTGGA
CCTGGAGAAGAATCGGATCACAGCTCACGGAGCCTGGCTCCTGGCTGAAGGGCTGGCTCAGGGCTCTGGCATCCAAG
TCATTCGCCTGTGGAATAACCCCATCCCCCAGCACACGGCCCAGCATCTGCAGAGCCGGGAGCCCAGGCTGGACTTT
GCTTTCTTCGACCATCAGCCACAGGTCCCCTGGGATGCTTGACGGCCCCCGCAAGACCCTTCCAATACAGCCAAGTG
ATGTCCGCTTCCATCCCCCAGGATAGAGGGCTCAGGAAAAGAGCCTCAGCTGGCTGTCCCGGCACACTGTTCCGGGA
GGGAGAGACGCCGTTTTCCAGGCACGGTCTTCAGAATGGACTTTATGGGCGACAAAGAGCCTACCATGGCCAACAGA
CCACCCTCCATCACACATGACATGCATGACCAGTCGGGAATATGCAGCACAGTGAGGATGTCGTGGCGTGATGCAAG
ACACAGAAGGTTGCACGTGGCAGCGTTCCATGTGACATTGCATGAAACCTGCAGTGTGGCCTGTGGGTTGTTGGCGT
GGGTCCTAGCACTACATGTGATGGGCAGTCCATATTTGAGACGTGGCAAATGTCCGTGTCATATGCCATGTGGCTGG
CCAGATGCCCTCATGCTGGTCCAAGATTTAATTTATTAATTTTTTAAACAAAGTATGTATTTATAGATTACCTTTCC
AGAGCAGCTAAACCAGGGAATGTCTTCCAAACAAGTGCGATGAGGAAAGCATACAAGCACTGATCAGCCCAGTGGCC
TGAGGTCCAGGGCCCTGGGCCAAGCCAGGGATTTAGCCACGAGGCTTGTGGATGACTATCCTCTCGCCTCAAGCCTC
AGTTTTCCCAATCTGGGAACTGGCTCACCCCTCCCGTAGCTTCCCAGGTCTTAGAGCCCAGGTCCAGGTAGCGTTAG
CCTGACCTTGGGGATCACAGGCCTGGGCTGTCCTGTGTAAGGGACAAAGCCAGATCTAAGGATGCAGCGGGTGGGGA
CTGCCAAGTTAGGCAAGGCCGCTGGACCCGGCCACTACCTCAGTGGATCTGACTGAACTCCCGGGAGCTCACAGTGT
TCATGTTGTTTCCAAGAAGGCCCAAGGATTGTGAGCCAAGTTTGATCAATAAATGTGAGTGATCTTCCGGCCTCTAA
AAAAAAAAAAAAAAA

서열 번호 : 7	NLRC5 단백질 서열

MDPISRHLGTKNLWGWLVRLLCKHSEWLSAKVKFFLPNMDLGARNEASDPTQRVVLQLRKLRTQSQITWQAFIHCVC
MELDVPLDLEVLLLSTWGHGEGLPSQLEADEEHPPESQPHSGLKRPHQSCGPSPRPKQCRKQQRELAKRYLQLLRTF
AQQRYDSRSPGPCQPVACHRTYIPPILQWNRASVPFDTQEGTVAGGPKAEDGTDVSIRDLFSAKANKGPRVTVLLGK
AGMGKTTLAHRLCQEWADGQLERFQALFLFEFRQLNLITNFLMLPQLLFDLYLRPEAGPEAVFQYLEENANKILLIF
DGLDEVLHPGSSKEAADPEASASALTLFSRLCHGTLLPGCWVMTTSRPGKLPACLPTEVVTVSMWGFDGPRVEEYVS

[0601]

RFFSDQPVQEAALAELRASWHLWSMCVVPALCQVACLCLHHLLPGRSPGQSAALLPTVTQSYVQMVLSLSPQGFLPA
ESLMGLGEVALWGLETGKVVFTAGDIPPPTMAFAAALGLLTSFCVYTEPGHQETGYVFTHLSLQQFLAALHLMASPK
VDRDTLAQHVTLNSRWVLRTKARLGLLDHHLPTFLAGLASCACHPFLTPLAQQEEVWVRARQAAVMQALEKLATRKL
TGPKLIELCHCVAETQKPELASLVAQSLPHHLSFRNFLLTYADLAALTNILGHRDAPIHLDFEGCPLEPHCPEALAG
CEQVENLSFKSRKCGDAFAEALSRSLPTMGSLKKLGLSGSRITARGISHLVRALPLCPQLEEVSFQDNQLKDGEVLN
IVEILPHLPQLRMLDLSRNSVSVSTLLSLTKVAVTYPTIRKLQVRETDLVFLLSPPTEMTTELQRDPDLQENASQRK
EAQRRSLELRLQKCQLSVYDVKLLLAQLRMGPQLDEVDLSGNQLEDEGCQLVAEAAPQLHIARKLDLSDNGLSVAGM
QRVLSAVRTCRTLAELHISLLHKTVVLMFAPEPEEQEGIQKRLTHCGLQAQHLEQLCKALGGSCHLKYLDLSGNALG
DEGVALLAQLLPGLGALQLLNLSENGLSLDAVFSLTQCFSTVRWLQRLDFSSESQHVILSGDSRGRHLLAGGSLPEF
QAGAQFLGFRQRRIPRSFCLKECQLEPPSLSRLCETLEKCPGPLEVELFCKVLSDQSLETLLHHLPRLPQLSLLQLS
QTGLSQRSPLLLADLFSLYPRVQKVDLRSLHHMTLHFRFSEEQEGGCCGRFTGCGLSQEHMEPLCWSLSKCEDLSQL
DLSANLLGDDGLRSLLECLPQVPISGSSLDLSHNGISQESALRLVETLPSCPRVREASVNPGSKQTFWIHFSRKEEAR
KTLRLSECSFRPEHVPRLATGLSQALQLTELTLNQGCLGLEQLTILLGLLKWPAGLLTLRVEEPWVGRAGVLTLLEV
RAHASGNVTEISISETQEQLCMQLEFPHQENPEAVALRLAHCDLGTHHSLLVRELMETCARLRQLSLSQVKLCKASS
LLLQSLLLSLSELKNFRLTSSCVSSDGLAHLTFGLSHCHHLEELDLSNNQFGKEDTKVLMGALEGKCWLKRLDLSHL
PLSSSTLAALIQGLSHMSLLQSLRLSRSGVDDIGCCHLSEALRAATSLVELGLSHNQIGDAGAQHLAAILPGLPELR
KIDLSANGIGPAGGVRLAESLTLCEHLEELMLDYNALGDLTALGLARGLPQHLRVLHLRSSHLGPEGALSLGQALDG
CPYVEEINLAENSLAGGIPHFCQGLPMLRQIDLMSCEIDNQTAKPLAASFVLCPALEEIMLSWNLLGDEAAAELAQV
LPRMGRLKRVDLEKNRITAHGAWLLAEGLAQGSGIQVIRLWNNPIPQDTAQHLQSREPRLDFAFFDHQPQVPWDA

서열 번호 : 8	TAP1 게놈 서열

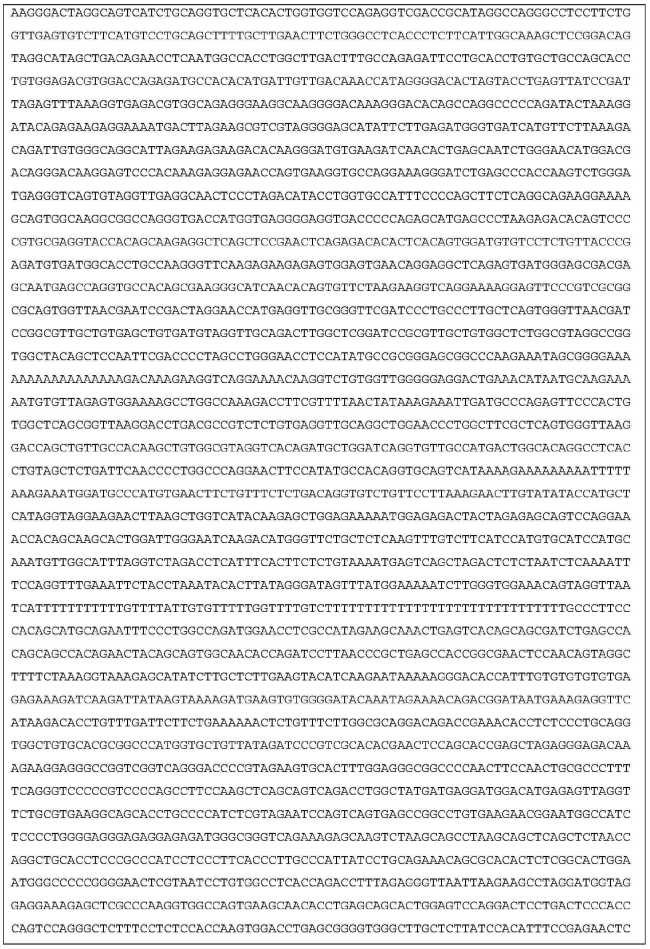
GTCTGAGAAGAGCTTCACTCAGGAGCATCTGACCCACCAGGAGCCTGCAACATGGTCCAATAGCGCCCCTTATTAGC
CATGAGCTGCTGGTGGGTTCCCTCCTCAACAATGGTGCCTCCTTCCAGAAAGAGGATGTGATTGGCCTGCTCCACGG
AACTAAGACGCTGGGTGATGAGAAGCACAGACCGGGAGTACCGCTCAGGGCTTTCATACAGGAGCGACTCCACCTGA
GAAAAAAACACAGACTCTGTCAGAGCTGGGGGCCACTCCCGGAAGAGCTGGGACAGACCTCGCCAGGATCACTGCCA
CTTCTGCCAGGAACCCCAAAATCAAAGCTTCTCATTCTGAGTGCTTCTCTGTCAAACTTTTGATCTGTTAAGGACGG
TTTACATGAGGGGCAAGAGCGTGTCCTATGGTGAAACTCATAAGTATGAAGGGTATTGAGTAGCCTCTCCTCTCTA
ATTTTTATATTCTCTTTCAAGGAGACATAAGTGAGTAGTAAAGAGAATGAATATTCGAGTCAGGCAGACTCGAATTT
GGGTCCAGGCTCTGCTATTCAACATTGAGCTGAATGCTATCGAGTGCGTTGTTCAGCCTCTCTTAGCCTGCATTTTA
GCATCTGTTCGATGAAGATAACAACAGCCAGCTCACAAGCATTCACGATGAATAATTAAATGAGAGAGTACATGGAA
AGGGCCTGTTAACATTTCTGGCACATGGTAAGATTTCAACTAATATTGGTATGATGGGATCTTTTCTTTTGTTTGGC
TTCACAGATTCAGAGTCTGAGGATCGTCTCTTTTAACTGACTCTAGGCATGTTGGGGAGAAGCGAAGGGGAACTGAG
AATTGCAAAGACTGGTTTGGATGATTATGATGTTAGTACAATAACAAAGGATGAGTGAAGGAAGGAGGACTGGGTGG
GTTACAGGCATTAAGAAGATGACTCTCTCACCCGTGCTTGACTGTTTGCATCCAGGGCACTGGTAGCATCATCCAGG
ATGAGTACCCGTGGTTTCCGGATCAAGGCTCGAGCCAAGGCCACTGCCTGCCGCTGACCCCCTGATAGCTGGCTCCC
AGCCTCACCTACCTCTGCAGAGACAAGTGCCCAGGTAAGAGCTGGATAAACACATGTGCATCCATGTGCTTGCATGC
ACGCGCGAGCGTGTGTGCACATGTGCACGCACGCACGCGCGTGCACACACACACACACACACACACACACACTCG
GACTAACAGATACAGCTGGATAGGGAAGGTTCTGGGAAGGTGAAGGAGTTCTGAGGATATGAGGATGAAAGAGCCAT
AGAAACAAGCTCTTACAACTTCATACTGATGAATAAAGGCAAGACTATTGGATTTCAACAAAGGTAAAGATGTCTGA
GCCATAAAATAAAATTTAAAAAAAAAAAGAGTTCCTGCTGTGGCACAGTGGGTTAAGGATGCAACTGCAGGAGTTCC
TGACATGACTCAGTGGTTTATGAACCCAACTAGTATCCACGTGGACTCGGGTTAGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGG
TTAAGGATCCAGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAGCAGCTGTAGCTCCGATTCGACCCCTAGCCTGGGAATG

[0602]

[0603]

TCCATATGCTGTGGTGCAGCTCCAAAAAAAAGCAAAAAAAAACAAAACAAAACAAAACCCGAATGCTGTGGCTCAGG
TCGCCTTGGAGGTGCAGTTCAATCCCTGGCCTGGTGCAGTGGGTTAAAGGATCTGGCGTTGCTGCAGCTGCTGCATA
GGTTGCATCCGAGGCTTGGATTCAGACTATGGGTGTGGCCATAAAAAACTAGCCCCCCCAAAAAAGATGCCTGGGTG
GTGATATGAGAGGAGAGAGCACCTGTGTCGTAGCCTTGCGGGAGCTTGGAGATGAAGCTATGGGCTCCGGACTCCAC
GGCGGCAGCTATGACTTCCTCCATTGCTGGCTTCTGGCTCAGGCCATAGGCAATGTTTTCTTGAAAACTTCTTCCAA
AGAGCTGTGGCTCTTGCCCCACCGCAGCCACCTGGGACAAAGCATGATGAGAGAACGAGGAACACAGGAGTATGATG
ATCTGGAGACTGAAGACTGAAAATCTTTATTGTGAACAAATCATGAAATCACACAGCCTCTCTCCTGAACACACCCC
CCGCCCCCCCCAGGATCTCCTGTCATTCCCAGCACTCCTTTCAGAGTGCCCAGTGAGCATGGTCTTCTTACTCCCAGC
TCCCTGCCCTCCCCTGTGCCACCTTCTTGCTCACCTGTCTGTGCAGGTAGCGGTGCTCATATTCAGGAAGGGGCTTC
TCACCCAGCAGCACCTGCCCCTCCGTGGGCTGGTACAGGTTCTGCAGCAGGGCAGCCACGGTGCTCTTCCCAGACCC
ATTGGGCCCCACGAGGGCGGTCACCTCACCAGGACGTAGAGTGAACGTGAGGCCCTGGAGGCCAGAGAATCACACAC
TAAGAGGCAGATCAAGGCCCCTAACCTTAAGAGCGTCATGGACTTGGCCCATTGTTTTGTCAGTGTCTCACCCCAGA
GAAGAAAAGAGGAAAGTGGAGAAACACAGCAACTCCTACCCTCCCACATGCACAGACTTCTGCTCCTCAGCGATGCC
ACCTCCCCGTGGACTAGAGATGGAAGAAGAGACAAAGACCAGGGCAAAGACCATGCCGCACACTCAATCTCAGAGAC
CAGGAGAAAAAAAGAAAAAAAAAATCACATTTGAAATCACAAATGGAAAGAAAAAGGAGGAGTTCCTGTTGTGGCTC
AGGAGGTTAAGACCCTGACATAGTGTCCGTGAGGATACAGGTTCAATCCTTGGCTTCGCCCAGTGGGTTAAGGATCT
GGTGTGGCTGCAGCTGCCCCGTTCAGTCACAGAAGTGGCTCAGAGCCGGTGTTGCTGTGGCTGTGATGCAGGCGTTC
AGCTCCTGGCCCAGTGTGACCATTAAAAAAAGGAAGAAAAAAGGCAAGAAAAAGGAAAGATGGAAGACCAGATGGAT
ACACAGATTTTGCAGCAGTTCCTTAGGATATGACAGCCTTCTCCCTGAAAGCCTCCTTTCCTGTCCTCCCTGGAAAT
CCAAACTAGGTCTTGAGTTTGGGGCAATTTTATGGAACAGATGATGCTCATCTTTGCCTCTGAAGGGTAAAGAAGGA
TCTAGCTACACCTGATGTTAAGCAGACTGAAGGCAGGAAGACGATTCAGATCGAGCTGAGAGGAAGATTGGTGGAGT
GCAGGGGTTGGTGGGTTGTACCTGCAGCACTGGGACCTCTGGTCGGTTCGGGTAGGCAAAGGAGACATTCTGGAACT
TGACAAGCCCCTCTGACTTTAAGGAAGTCAACGATCCACTGGCCGGGCAGCGAGGGATTCGGTCCAGATACTCAAAT
ATTTCCTTTGAGGAGCCCACAGCCTTCTGTACCCTGGGGTAGGTGGACAGCAGTACCTGGAGGGGAGGTATGAATAG
TGAGATGGGAGGAGGTAGTGGGGGAGGGACCTAATCTGCCTGCCAGGATTATGTGATGTGAGAAGGGCAAAGCATGG
AAGGAAGGTGACTCAGATGGTGATGGGACAGGGGAGGGAAAAGCCCTGGGATGTGAGAATGGAAGGACCTCACCTGA
ACAGCTTCGGTGAACTGGATCTGGTAGAGAACAAATGTGACGAGGTTTCCGCTGCTTATAGCCCCACCTGCCACCAG
CTTCCCGCCAACATACAGGATTCCCACCTTCAGCAACATCCCTGAGATCTGTGGAGAGACCACACAGAAAAGGGACT
TTTGTAGAAAAATCTAGAGGGGCTGCAGAGAAGCAGAATCATTAGCATTAAGGAGATAAGAAGTTCTTGGAGTTCCC
GTCGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCCAACTAGGAACCAGGAGGTTGCGGGTTCGATCTCTGGCCTCGCTCAGTGGGT
TAAGGATCGGGTGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAAAGATGTGGCTCGGATCTAGTGTTGCTGTGGCTGTAGCT
CTAGGGTAGGCTGGCAGCCGTAGCTCCGACTGGACCCCTTGCCAGGGAAACTCCAAATGCCTCAGGTACAGCCCTAA
AAAGCAAAAACAAACAAATAAACAAAAAAAAGGAATGAACCATAGCAATGCCACGGAGTCTCACTCAGTTATACAGA
AAAGAAGCCAATCGTTATTACCATCACCATTATCACCTTGTCTGGGAAGCATTTACTCTGCACAAAAGGCTTTCATG
AATGTAATGTCATCTAATAGTCGCATCAAAAGCCCCATAAACAAGGTTAGGTCACTGCCATTTTAAAACTGAGAAA
ACAGTCTCAGAGAAGTGAAGTCACCAGCCCCTGGTCACAGAGCCGGAAAATGGCAGCATCGTGATAGGAACTTGATG
GCTGGTCGTGTTCGCTTTCGGTTACATCACAGGTGCCCCTCATCCTTGCTTCTGCTACTCCCAGGACTCTCACTAGC
ATCCATGTAGTGTCAGCATGAAACGGGACAGGGTGCCAGAATTTATAGTCCTCTGAGCACCCCCTTGAGGCAAAAGA
AGGCCTTGGAAAACACTTCCCTAAAGAGAGGGTTGGGTGGATTTTTGTGTACCGTAGTGAAAGGAAGCCATCTAGCA
CGCCTAAAAAGGGGGGAGGGGGTTAGGAACAGTGAGTAGGGTGACTGAGCCTCCGGTTGTTAGAATATGGCCACTGA
ACCAACCACTGGGCAGTGGAGGAAGAGTGTGGAGCAGGGTCATGGGAAAGGGAATGGCATTGAGGCATCTTGGGGAC

[0604]



AAGGGACTAGGCAGTCATCTGCAGGTGCTCACACTGGTGGTCCAGAGGTCGACCGCATAGGCCAGGGCCTCCTTCTG
GTTGAGTGTCTTCATGTCCTGCAGCTTTTGCTTGAACTTCTGGGCCTCACCCTCTTCATTGGCAAAGCTCCGGACAG
TAGGCATAGCTGACAGAACCTCAATGGCCACCTGGCTTGACTTTGCCAGAGATTCCTGCACCTGTGCTGCCAGCACC
TGTGGAGACGTGGACCAGAGATGCCACACATGATTGTTGACAAACCATAGGGGACACTAGTACCTGAGTTATCCGAT
TAGAGTTTAAAGGTGAGACGTGGCAGAGGGAAGGCAAGGGGACAAAGGGACACAGCCAGGCCCCCAGATACTAAAGG
ATACAGAGAAGAGGAAAATGACTTAGAAGCGTCGTAGGGGAGCATATTCTTGAGATGGGTGATCATGTTCTTAAAGA
CAGATTGTGGGCAGGCATTAGAAGAGAAGACACAAGGGATGTGAAGATCAACACTGAGCAATCTGGGAACATGGACG
ACAGGGACAAGGAGTCCCACAAAGAGGAGAACCAGTGAAGGTGCCAGGAAAGGGATCTGAGCCCACCAAGTCTGGGA
TGAGGGTCAGTGTAGGTTGAGGCAACTCCCTAGACATACCTGGTGCCATTTCCCCAGCTTCTCAGGCAGAAGGAAAA
GCAGTGGCAAGGCGGCCAGGGTGACCATGGTGAGGGGAGGTGACCCCCAGAGCATGAGCCCTAAGAGACACAGTCCC
CGTGCGAGGTACCACAGCAAGAGGCTCAGCTCCGAACTCAGAGACACACTCACAGTGGATGTGTCCTCTGTTACCCG
AGATGTGATGGCACCTGCCAAGGGTTCAAGAGAAGAGAGTGGAGTGAACAGGAGGCTCAGAGTGATGGGAGCGACGA
GCAATGAGCCAGGTGCCACAGCGAAGGGCATCAACACAGTGTTCTAAGAAGGTCAGGAAAAGGAGTTCCCGTCGCGG
CGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGAT
CCGGCGTTGCTGTGAGCTGTGATGTAGGTTGCAGACTTGGCTCGGATCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGG
TGGCTACAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCGGCCCAAGAAATAGCGGGGAAA
AAAAAAAAAAAAAAGACAAAGAAGGTCAGGAAAACAAGGTCTGTGGTTGGGGGAGGACTGAAACATAATGCAAGAAA
AATGTGTTAGAGTGGAAAAGCCTGGCCAAAGACCTTCGTTTTAACTATAAAGAAATTGATGCCCAGAGTTCCCACTG
TGGCTCAGCGGTTAAGGACCTGACGCCGTCTCTGTGAGGTTGCAGGCTGGAACCCTGGCTTCGCTCAGTGGGTTAAG
GACCAGCTGTTGCCACAAGCTGTGGCGTAGGTCACAGATGCTGGATCAGGTGTTGCCATGACTGGCACAGGCCTCAC
CTGTAGCTCTGATTCAACCCCTGGCCCAGGAACTTCCATATGCCACAGGTGCAGTCATAAAAGAAAAAAAAATTTTT
AAAGAAATGGATGCCCATGTGAACTTCTGTTTCTCTGACAGGTGTCTGTTCCTTAAAGAACTTGTATATACCATGCT
CATAGGTAGGAAGAACTTAAGCTGGTCATACAAGAGCTGGAGAAAAATGGAGAGACTACTAGAGAGCAGTCCAGGAA
ACCACAGCAAGCACTGGATTGGGAATCAAGACATGGGTTCTGCTCTCAAGTTTGTCTTCATCCATGTGCATCCATGC
AAATGTTGGCATTTAGGTCTAGACCTCATTTCACTTCTCTGTAAAATGAGTCAGCTAGACTCTCTAATCTCAAAATT
TCCAGGTTTGAAATTCTACCTAAATACACTTATAGGGATAGTTTATGGAAAAATCTTGGGTGGAAACAGTAGGTTAA
TCATTTTTTTTTTTGTTTTATTGTGTTTTTGGTTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCCCTTCC
CACAGCATGCAGAATTTCCCTGGCCAGATGGAACCTCGCCATAGAAGCAAACTGAGTCACAGCAGCGATCTGAGCCA
CAGCAGCCACAGAACTACAGCAGTGGCAACACCAGATCCTTAACCCGCTGAGCCACCGGCGAACTCCAACAGTAGGC
TTTTCTAAAGGTAAAGAGCATATCTTGCTCTTGAAGTACATCAAGAATAAAAAGGGACACCATTTGTGTGTGTGA
GAGAAAGATCAAGATTATAAGTAAAAGATGAAGTGTGGGGATACAAATAGAAAACAGACGGATAATGAAAGAGGTTC
ATAAGACACCTGTTTGATTCTTCTGAAAAAACTCTGTTTCTTGGCGCAGGACAGACCGAAACACCTCTCCCTGCAGG
TGGCTGTGCACGCGGCCCATGGTGCTGTTATAGATCCCGTCGCACACGAACTCCAGCACCGAGCTAGAGGGAGACAA
AGAAGGAGGGCCGGTCGGTCAGGGACCCCGTAGAAGTGCACTTTGGAGGGCGGCCCCAACTTCCAACTGCGCCCTTT
TCAGGGTCCCCCGTCCCCAGCCTTCCAAGCTCAGCAGTCAGACCTGGCTATGATGAGGATGGACATGAGAGTTAGGT
TCTGCGTGAAGGCAGCACCTGCCCCATCTCGTAGAATCCAGTCAGTGAGCCGGCCTGTGAAGAACGGAATGGCCATC
TCCCCTGGGGAGGGAGAGGAGAGATGGGCGGGTCAGAAAGAGCAAGTCTAAGCAGCCTAAGCAGCTCAGCTCTAACC
AGGCTGCACCTCCCGCCCATCCTCCCTTCACCCTTGCCCATTATCCTGCAGAAACAGCGCACACTCTCGGCACTGGA
ATGGGCCCCCGGGGAACTCGTAATCCTGTGGCCTCACCAGACCTTTAGAGGGTTAATTAAGAAGCCTAGCATGGTAG
GAGGAAAGAGCTCGCCCAAGGTGGCCAGTGAAGCAACACCTGAGCAGCACTGGAGTCCAGGACTCCTGACTCCCACC
CAGTCCAGGGCTCTTTCCTCTCCACCAAGTGGACCTGAGCGGGGTGGGCTTGCTCTTATCCACATTTCCGAGAACTC

ACACCTGTCTATCTCACTGACCGTTAGGCTTGATTCCTACCCAGCCCTCTAGCCTCCCTCTCCCTCCCCCCGCATCC
CCCTTACCAAGGCTGGAGAGGACCACCAGGGTCAGAAGGAGCCAGAGGTGGCGGATCTCTGAGCCCAGGCAGCCGAG
AAGCCGGCTCACTGTCACTCCAGAGCCTCTGTGACTTCCTTGCACCCAAAGGCTGCTAAGCTTATGCCACAGGGCGG
CCGCGGGCAATGCCGCCGCATAGCTGAGGGCGAAGGCATCGAGGCGACTCCCCCAGTGCAGTAGCCGCGTGCTGTCA
GCCGCTCCCGAGCCCAACTCTCGGAACAAGGCAAGTCCCGGCAGAGCCAAGCCCAGAGCCGCCGCCAGCGGCTCCAA
AGCTGCCAGCCATCCCCGAAGTCCTGTGCTTTTCTCCCGGAAGCCAACCGTCGCCCTGAGGACGCTGCGGGCCCCCA
ACCACAGCACAGCCCAACGGCTCAGGCCCACCACCCAGACCCGGAGCAGCGGCAGCGCTGGGGGCAGCAGCAGGGAG
GATATCCGGGGCAGCGCCGGCCGGAGCAGCACCCAGTCGGCGAGAAGCAGCAGCGCTGCCCCCAGCCAAGGGAGGGA
AGCTCGGGAGACGCAGAGACACCCGCAGGGAGCGGAGGACCCCGAGCTGGCCATTGGCCGTACGAGGTCGACCC

서열 번호 : 9	TAP1 cDNA 서열

GCCCTTGGGTCGACCTCGTACGCCAATGGCCAGCTCGGGGTCCTCCGCTCCCTGCGGGTGTCTCTGCGTCTCCCGAG
CTTCCCTCCCTTGGCTGGGGGCAGCGCTGCTGCTTCTCGCCGACTGGGTGCTGCTCCGGCCGGCGCTGCCCCGGATA
TCCTCCCTGCTGCTGCCCCCAGCGCTGCCGCTGCTCCGGGTCTGGGTGGTGGGCCTGAGCCGTTGGGCTGTGCTGTG
GTTGGGGGCCCGCAGCGTCCTCAGGGCGACGGTTGGCTTCCGGGAGAAAAGCACAGGACTTCGGGGATGGCTGGCAG
CTTTGGAGCCGCTGGCGGCGGCTCTGGGCTTGGCTCTGCCGGGACTTGCCTTGTTCCGAGAGTTGGGCTCGGGAGCG
GCTGACAGCACGCGGCTACTGCACTGGGGGAGTCGCCTCGATGCCTTCGCCCTCAGCTATGCAGCGGCATTGCCCGC
GGCCGCCCTGTGGCATAAGCTTAGCAGCCTTTGGGTGCAAGGAAGTCACAGAGGCTCTGGAGTGACAGTGAGCCGGC
TTCTCGGCTGCCTGGGCTCAGAGATCCGCCACCTCTGGCTCCTTCTGACCCTGGTGGTCCTCTCCAGCCTTGGGGAG
ATGGCCATTCCGTTCTTCACAGGCCGGCTCACTGACTGGATTCTACGAGATGGGGCAGGTGCTGCCTTCACGCAGAA
CCTAACTCTCATGTCCATCCTCATCATAGCCAGCTCGGTGCTGGAGTTCGTGTGCGACGGAATCTATAACAGCACCA
TGGGCCGCGTGCACAGCCACCTGCAGGGAGAGGTGTTTCGGTCTGTCCTGCGCCAAGAAACAGAGTTTTTTCAGAAG
AATCAAACAGGTACCATCACATCTCGGGTAACAGAGGACACATCCACTGTGAGTGTGTCTCTGAGTTCGGAGCTGAG
CCTCTTGCTGTGGTACCTCGCACGGGGACTGTGTCTCTTAGGGCTCATGCTCTGGGGGTCACCTCCCCTCACCATGG
TCACCCTGGCCGCCTTGCCACTGCTTTTCCTTCTGCCTGAGAAGCTGGGGAAATGGCACCAGGTGCTGGCAGCACAG
GTGCAGGAATCTCTGGCAAAGTCAAGCCAGGTGGCCATTGAGGTTCTGTCAGCTATGCCTACTGTCCGGAGCTTTGC
CAATGAAGAGGGTGAGGCCCAGAAATTCAAGCAAAAGCTGCAGGACATGAAGACACTCAACCAGAAGGAGGCCCTGG
CCTATGCGGTCGACCTCTGGACCACCAGTATCTCAGGGATGTTGCTGAAGGTGGGAATCCTGTATGTTGGCGGGAAG
CTGGTGGCAGGTGGGGCTATAAGCAGCGGAAACCTCGTCACATTTGTTCTCTACCAGATCCAGTTCACCGAAGCTGT
TCAGGTACTGCTGTCCACCTACCCCAGGGTACAGAAGGCTGTGGGCTCCTCAAAGGAAATATTTGAGTATCTGGACC
GAATCCCTCGCTGCCCGGCCAGTGGATCGTTGACTTCCTTAAAGTCAGAGGGGCTTGTCAAGTTCCAGAATGTCTCC
TTTGCCTACCCGAACCGACCAGAGGTCCCAGTGCTGCAGGGCCTCACGTTCACTCTACGTCCTGGTGAGGTGACCGC
CCTCGTGGGGCCCAATGGGTCTGGGAAGAGCACCGTGGCTGCCCTGCTGCAGAACCTGTACCAGCCCACGGAGGGGC
AGGTGCTGCTGGGTGAGAAGCCCCTTCCTGAATATGAGCACCGCTACCTGCACAGACAGGTGGCTGCGGTGGGGCAA
GAGCCACAGCTCTTTGGAAGAAGTTTTCAAGAAAACATTGCCTATGGCCTGAGCCAGAAGCCAGCAATGGAGGAAGT
CATAGCTGCCGCCATGGAGTCCGGAGCCCATAGCTTCATCTCCAAGCTCCCGCAAGGCTACGACACAGAGGTAGGTG
AGGCTGGGAGCCAGCTATCAGGGGGTCAGCGACAGGCAGTGGCCTTGGCTCGAGCCTTGATCCGGAAACCACGGGTA
CTCATCCTGGATGATGCTACCAGTGCCCTGGATGCAAACAGTCAAGCACGGGTGGAGTCGCTCCTGTATGAAAGCCC
TGAGCGGTACTCCCGGTCTGTGCTTCTCATCACCCAGCGTCTTAGTTCCGTGGAGCAGGCCAATCACATCCTCTTTC
TGGAAGGAGGCACCATTGTTGAGGAGGGAACCCACCAGCAGCTCATGGCTAATAAGGGGCGCTATTGGACCATGTTG
CAGGCTCCTGGTGGGTCAGATGCTCCTGAGTGAAGCTCTTCTCAGAC

서열 번호 : 10	TAP1 단백질 서열

[0605]

MASSGSSAPCGCLCVSRASLPWLGAALLLLADWVLLRPALPRISSLLLPPALPLLRVWVVGLSRWAVLWLGARSVLR
ATVGFREKSTGLRGWLAALEPLAAALGLALPGLALFRELGSGAADSTRLLHWGSRLDAFALSYAAALPAAALWHKLS
SLWVQGSHRGSGVTVSRLLGCLGSEIRHLWLLLTLVVLSSLGEMAIPFFTGRLTDWILRDGAGAAFTQNLTLMSILI
IASSVLEFVCDGIYNSTMGRVHSHLQGEVFRSVLRQETEFFQKNQTGTITSRVTEDTSTVSVSLSSELSLLLWYLAR
GLCLLGLMLWGSPPLTMVTLAALPLLFLLPEKLGKWHQVLAAQVQESLAKSSQVAIEVLSAMPTVRSFANEEGEAQK
FKQKLQDMKTLNQKEALAYAVDLWTTSISGMLLKVGILYVGGKLVAGGAISSGNLVTFVLYQIQFTEAVQVLLSTYP
RVQKAVGSSKEIFEYLDRIPRCPASGSLTSLKSEGLVKFQNVSFAYPNRPEVPVLQGLTFTLRPGEVTALVGPNGSG
KSTVAALLQNLYQPTEGQVLLGEKPLPEYEHRYLHRQVAAVGQEPQLFGRSFQENIAYGLSQKPAMEEVIAAAMESG
AHSFISKLPQGYDTEVGEAGSQLSGGQRQAVALARALIRKPRVLILDDATSALDANSQARVESLLYESPERYSRSVL
LITQRLSSVEQANHILFLEGGTIVEEGTHQQLMANKGRYWTMLQAPGGSDAPE

서열 번호 : 11	GGTA1 개놈 서열

ACTGAGAAAATAATTTATTTAATTTTAAATCAGGAATTTTTATTTTTTAATATTGAACTATTAATAAGATCTTGAAT
TTGTCCATTTGAAATTTAAATTTAAATGATTTTTTTTTAAAAAATCAAGATTCCTTCAAAAGGAAATATCAGTCCTT
TTCTTTAATCTTTGAGAACGAATCATTTCTGTAGTTTGGAACTTGCACCATGAAGTCTCTGCACTCCAGAATGGATT
CCATAAACTTGCGTTATAGAGAAACAAGAGTCCTAATTGACTTGTGATTTCCTTTTTCTTTTACAAGACTACTTCTC
CAGGATTTTTGTTGAGTTATTTTGTTGGGTTATTTTGTTGAGTTATTTTGCTGGGTTGCAAAAATTTTTAGCAAGAA
TTGAAGAGTAGGAGGCCCAGGGAAACAGTAGAGAAAATGTAGGTTTCATTTTATCAAAGAAGCCCATCGTGCTGAAC
ATCAAGTCAGTGCAATGGCTCTTCAAGTAAATCATTTGAAAATGGACACAAATGACCTAAACTGGAACACAAGCAAA
AGTATATCACATACCTGCAGATGTAAATATTGCCTCCTAACTTCCTTTACACCAAACTGCTTAACTTTAAATTACAT
GTAAGATCTCATAGCTTTTCTTAGAGAAAGGGATTGAAAAGCTGTTTAGTCATGAGGACTGGGTCTCCCATTGCCAT
CCTCTCTACTTTGATATAAAATCAATTAACCACTTTATTAAACATGTCCGGCAGTTACACTTCAGTAGTGCAGCTGG
GGCAGGGGAAATGAGAGGTTCCCTGATAAGCAGGCTTTTCCTCTAGTCCACTCCTTGACGGTGGCTCTCAAGTTGCC
CATGATGGGCTGAGGGACTCTGAGAGTTAGAGCAGGTGGCAGCAGGACTTGCTGATGCCTGATTGTCATGAAGCCAA
GATCTAGGAAGTCACTTCAACCCACTGTAGGCCTCTGTCCACTCTGACATCATCCACTTCCTCTGAGCAAGGATTTG
TAGACACAAATTCCAGAGTCTGGCAGACTGAATATGACTTGGCCAAAGCAAGAAGCATCTTCTAAGACAGTGCTGCT
CTAGTTGTCATATGGTTGAGGAGGCTGGAGCCACTCTCATTGCCTCCCATTCAGTGCCTGGATCCAAGCTGTATGTA
CATGCCAACTCCATGCCCTGTGTCTCTTAGAAATGGCATTGCCCCACAGTGATCAGCCCCCTCTCTTTCCAATCTGT
CTTCGCTATTTCATGGCAAACTTACTTAGAAGCTGTGCTTTTATTTCGTGCTGAGCTCCCATTGGTTCATTCGGATT
CCCTGTAACTCCCAACATTCACCATTGGGAATCTTGATCAGTATCTGCGCAGAAGCCAAACAAAACCCTGATGCGAA
AAGGACATGGACTTCAAATAACCTGAAGTCCTCTGCTGTTGAAATCATCTGAGGATTGCTAAGGTAGACTCTGATCT
CCTGCTGCAAAGCAACTCTGTTGCTTTAGACTTAGCAGAGACAGGAAGACGCTAAAATCAAGAGGACGACCCCTCCC
AATCTTATTTTGTTGCCAAACACTTCCCTTTGCATACTTTTCTCCAGTATGACATGTAGAGTGTCTCTGACTTTTTC
TTTGCCTATGACAATTTTTTTTTTTGGTTCAGTTAATAGTATATACCCCCTCAACCCAGAACAGATAAGAAATCATT
GGGAATTTACATCTGATTACTACAGAGTCATTCTCCCATTTGACAAGGCTCAAAGTTGCAAGGAAGAATAATATGTA
CTTACTGTGTTGGTATTTTGTTAGTATTTTTTTAAAAGTTAAAATTAAGTGCTACTTCTCTGAGGAAGTAGCCAGAG
TAATACTCTTTCAAATTCAGAAAACTGCTGGCACAATTTAAAGTCAGATGTTATTTCTAACCAAATTATACTCTTTT
TTCTGCCAAGCTATCTTGACAATCCTAATATCCACAGACATGCCTATATGATAATCCCAGCAGTATTCTGGGGATAA
GATTTTAGTGGGTTTGTTGAGAAGGAAATACTTGTTTAGATGGCTTTCATCATGCCACTCGGCTTCTATGTCATTTT
CCTTGTCCTGGAGGATTCCCTTGAAGCACTCCTGAGTGATGTTTAGAACCTGACTGGGTGTTCCCCCAAAAATGGCT
GCGTGGTAATAAAAATCCCCCTGGCCAAACGGAATGTAGGCTGCGGACTCCTTCCGCCTCTCGTAGGTGAACTCGTC
AGGATGTGCCTTGTACCACCAGGCCTGTAGCTGAGCCACCGACTGGCCCAGGGTCTCCACCCCAAAGTTGTTTTGGA

[0606]

[0607]

AGACCTGATCCACGTCCATGCAGAAGAGGAAGTCCACCTCGTGCTGGATGTGGGCCAGGATGTGCTCCCCGATGGTC
TTCATGCGCATCATGCTGATGTCTTGCCACCTCTTCTCGGACTTGATCTCAAACACTTTAAAGGAACGCAGAGGACC
CAGCTCTATCAAAGGCATCCTGGAGATATCATCCACCATGATGTAAAAGATGACTTTGTGGCCAACCATGAAGTATG
TATTTGCAGATATTAAGAACTCCTCCAAGTAATGCTCAATGTATCTGAAATAAAGAAGAATGGGGTAAATGTAACCT
CTGGGATTTCTAGAGGAGACAATATGCTATTATCATCTAGTCTGTATTTTGCAGTTTAGGAAAGGAATGATTTTTCC
CCATCCTGGATGAGAGACGTCTGTTGCTGTAACATTCCCAGCTACTCTCCACCATTCAGTCATTCAGCTTTGGGGAG
GTGGAGTGGCTTACCTGACTGGTGATTCTGGCAGGGTGGCTGGGCATGCTCAGCCCTGCTCCTTCCTCTCTCACTCT
TGGAAGCCAACCAGGCAGAGAGAACATGTGTTTTCAGCTGCTCTGGGCCTTGCAGTGGTACCTTAGTGGCACAGGCC
CTGCTCCCACATCCAGAGGCCTGCAGTTACTTGTGCTGTATGTGCCTGGATGCCTAAGTCTTTCTAATTCTGTGGTT
CAAGATTTGGAAGCCCAGGGCCTGCAGTTATAAGCCACATACTCCAACACCAGCTTTAACTGTAATGAAGGTGATAA
CTCATTACCATCTGCCTTAATTAGTCTTTATCCCCTTGTCCTTATCAATCAGTTCAGATGCTAGTTCTTCCTTTTTT
CCTGCATTATTCAGATATAACTGACATATATCATTGTGTAAGTTTAAGGTGTGCAAAGTGTTGATGTGATGCACTTA
TTTTTAATTTTTATTTTTTGTCTTTTTAGGGCCACATCCGCAGCATATGGAGGTTCCCAGACTAGGGGTCTAATTGC
AGTTGCAGCTGCTGGCCCATGCCACAGCCACAGCAACACCAGATCTGAGCTTTGTCTATGACCTACACCGCAGCTGG
TGGCAATGCTTGATCCTTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCAAATCCTCATGGTTACTAGTCAGATTC
TTAACCCACTGAGTGACAACGGAAACTCCCTGGTACACTCATATATTAGAAATGATTACCACTGTGGCATTACTTGA
CACCTTCATCATATCACATAATTACCATTTTTTTGTGGCAAGAAGACTTAGGACTTATTCTCTGACCAACCTTAAAG
TATATATTACAGTATGATTAAAAACAATCACCATGCTGTACATTAGATCCCAGAGCTTATTCATCTTATAACTGCAA
GTTTGTACCCTTTGATTACCATCAGGGGGCACTAGTTCTTAGCTCTTCCTCAAAAACCCCAGCCTATATTCCAATAC
TTTTACTGACCTACCAGATGCAAGCGTGATGTGCAAGGGTCATTAAGCCTAACCATCGCCACTCTCTTATCCTTCTC
TGGGACCCAAACAATGGATTATGGAATATGGATATTCTTCCATCTTACTGATTTACCCTGTGAGTTTCCCGCTGGTC
ACCCCAAACACCAGCCCATTATCCAGACACCATCATTATAAAACCCATCCAAATATGAGAGCAAACGACCTCTGATT
CAACCTTACTTTAACTATCTCGTTTCATTTAAAAAAATAGATTTTAGTTTTTAGAACATGTTTAGGCTCACAGCAAA
ATTGAGCTGAAAGTGCAGAATTCCCCCCGCTCCCCCCACTCCCACTCCCAGCTTCTCCCACCATCAACATCCAGCAC
CAGGGTAGCACGTGTTGCAACTGATGAAACTACACTGACACATCATTATCACACCAAGCCCGTAGTTTACACTAAGG
TTCACTCTTGGTGGCAGACTTTCTATGAATCTGAACAAATGTAAAATGACATTTATCTATCACTATGTATGGTACCA
TACAGAGTATTTTCACTGCCCTAAAAAATCCTGTGTTCTGTCTATTCATCCATTCTCCCACACCATCGCCTGGCATC
TACTGATATTTTTACTGTCTCCATGGATCAGTACCTTTGACCTTTTCCAGAATGTCATATAGTTGGAACCATATAGT
AGGTAGTCTTTGCAGATGGTTTCTTGGTAACGAACATTTGAGGTTCCTCCATGTCTTTTCATGGATTGATTTTTTTT
TTTAAAGCACTGCTAATACTCCACTGTCTGAATGTGCTACAATTTATCAATTAATTTGCCTACTAAAGGACCTGTTA
CTTCCAAGTTTTGGGCAATTATGAATAAAAGTGCTATAAACGGAGTTCCTTTCGTGGCTCAGTGGTCAACAAACCCA
CCTAGTTGCAGGTTCAATCCCTGGCCTCGCTCAGGGGGTTAAGGATCCAGTGTGGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCG
CAGATGTGGCTCAGATCTCGGGTTACTGTGGCTGTGGCATAGGCCGGCAGCTGTAGCTCTGATTCAACCCTTAGCCT
GGGAACCTCCATATGCCGCAGGTGTGGCCCAAAAAAAACAAAAAAAGAAAAAACCAAAACCCACCCCCCCCAAAAAA
AAATACCTGCTATAAACATCTGTATGCAAGTTTTGTGTAGACATAAAGTTTCAGCTTTTGAGGGTAAATACTAAGG
TGTGCCATCGCTGGATTGTATGGTAAGAGTATGTTTAGTTTTGTAAGAATCTGCCAAACTGTCTTACAAATTGGTTG
TATCATTTCGCATTGCCAGCAGCAGTGAATAAGCTTTCCTATCGCTCTACATTTTCATCAGCAGCTGGTATTGTCAG
TGTTTGGGATTTGGGTCATTCTAATAGATGTGTAGTGGTATTTTAGCTATTTACCTATTCATTCAAAAACCATCATG
TTCAGGAAGAAAAGGAAAGGGGGAGTTCCCATTGTGGCAGTGGCACAGTGGGTTAAAGATCCAGTGTTGCTGCAGC
TATGGAGAAGGTCACAGCTGTGGCTCAGAACTTCCATACGCCACAGGTGCAGCTGAAAAAGAAAAAGAGAAAAAAAA
AAACCCATCACATTCCTGTCTTCTGTAAGCCAAGATACAGGCTATTCTGTGAAGCCATGGGGATGATAGAGAAGGGA

[0608]

AGAAGTAGTTGGCTGGCTTAACACAACCCACGTCACCACCCAGACTCATGCCCAGTGACTGTGCACTGAATTTAATT
TGTTGATCACATTATCAGCCAATGATGACATTTTGTAATAATGACTGGCACTTCCTTTTGTTTTTTGGTTGCTGCTT
GGATTCCCTTTGATTACTACAAACATAAACTGTGCTTTCAATGCTGGTCTCTGGAAACCCCAGGTTTATAGTATTGA
TTCTTTAAACGGAGAGAATATCTCAGCAATACAAGGAGGGACTTCAACATGGCTCTGGGGCTAATGGCCAGGAAATT
CTTCTGCACTCTGGAACTTTAAGAAAAAATCTATTGTCCCCTGAACCTTGGGAGGTGATCCTAGGGGCGAGGCAGGA
AACCTTTGTGAGGTTTAACATTGTTTAGAGATTAAAGCGCTGCAGTTGGTGCTGTGCACTGTCATTTGAAAATAAAC
CAAACATCACACCTCCTAAAAGTCCAAATCCACTCTTGGGAGGATTTATTGCTGCTGAGTACAAACAGTCCTCACTC
GCCTCAGAGCAGAGTGCGCGGGTTTCACCAGGACATGCCAAGTACAGTTTAGTTCTCTAAAGCTGCAACAAGATGGC
TAGAGCCAATGTGGAGCCGTTCTTTTTGGAAACACCAAGGTTAAATCAATCTGCAGTATGGCTGGCTGGTCTCCTCT
TATACCAAAGGATTAGGTGAGCTGGGAATCTTTCCCAACTCCTAACAGAACATATTCTTCTAGTCGAAAGGTCAAAA
CTCCAGAGTCACCCTTCTCTATTAGAGATGCCACCCAGGCCCCTGGGATCAGTACATTCAGGGACATTAGGACTTGA
TTAGTACAGTGACAGTGATACCTTCTGGGCTCTAGGTTGGAGAAGGTCTCAGGAGGACGCTTAAATCTTCACTCAGA
TCAACCTTGACCTTCACTTCTCTTTGTACAGGCAACAGGTCAACTAACTTCTTTTCTTTTCTTTTCTTTTCTTTCTT
TCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTCCTT
CCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCCTTCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTTCTTTCTTTCTTTCCTTCC
TTTCTTTCTTCCTTTCTTCCTTTCTCCCTTTCTCTCTTTCTCTCTTTCTCTTTCTCTTTCCCTTCCTTCCTTTTCTT
TCTTCCTTCCTTCCTTCCTTTCCTGCTTTTTTAGGGCTGCACCCTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGAAGCTGTGATG
ATGGCCTGCGTCAGAGCCACAGCAATGCGGGATTCGAAATGCATCTGTGACCACACCANNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNTTTCCTTTCTTCTCTTTCGGATTTTTTTTTAAGTTTGGTGAAAGTATAGTGTCTTACAATGTTGTGATAATTT
TTCTGTATACAAAGTGATTTCAGTTTCTTTGTGGCTTCAGAAAAGGTACAGATGGAAAGGCCCATGGATGTGGGGGA
GGGAAGGGGCACGGAGGTGAACAGGAAAATTGAACTTTTGCTTTTGTTTTGGAAAAAAAGGGGGGGGGATTCTCTAA
AAAAGAAAACTGGGTTATATTTTAAACGAACATTACAGCTACTACTTTTAAGTAAGAATGTTTACAGTTTGGGGAGA
AAAGTTCCAAACAAGGAAACGGGGGCTGAAACAGGAACCTATCCAACCTCTGGAAGAGGAAGTTCTGAGCAGCCTAA
TCTCCCCGGGCCAAACCCTCCAGGAGGAATAGGCAGAAGGCACAGAGGAGTGGTCAGCCATGCGGACGTGGAAAACC
ACTCCACTTAGGACACTTCTGTCTTTGGTCCTTGGTCTGGGGTCTCGAGAGCATAGGAGAAACGACGCACACACAGG
CCATCTAACAATTGCCATTTTTGGAATTTCCACAGAGGGCCGTGGAGGTCAGGGCGGAGGTGGCTGTGGGTGTACTG
TCGACTCTGGGTGCAGTGGGTATAGCAGATCTTCTTCCCTGCAACCCAAGCCCCTCACCCTGAGGTGGGAAAGAGTT
GACCCTCTGACTAGTTTTATTCTTAGCCTTTGGGGACCTCAGCAGAAGGGAGTCTAAAATGGCCCTGTGACACCATT
CTCCTCTCCACTAATTCAGACATGACATGAACAGCCTCTGTAAACCCAGGGGCCCCTCACCCATCCTCTGATAGTGG
AAGGGGAAAAACTCAAGGCCAGTTTTATTAGCAACACCTACCTTCCGACAGCAAAAACCGTCAAGCCCACGGTAATT
TTCTGTTTGGCATAATAATTATCTAAGACGGCTCTGTTGTAAGTGCCTTCCCATACCACTGGAGCCTTCCATCTGGT
TATGGTCACGACCTCTGGGCGTTTCCTGGTGACAAAACATAGAGTCAGGATGGCTTTGCTAAGGTACGACAGTCTGG
GGGAACATGGGTCAGTCATGGCTTGTGGTGACTGGCCTTGAATCCTGACTGTATTTTAGCCCCAGTCAGCTGGTGGT
GTGACATTGCAGCATCTTCTGGGGGAGGGACAGGAGGCTCTGGCCCAGGTGCCTCTGCGGGCTGCCCTGGTGGCCCC
TTTGGGGATCGTACCTGTACAACGTGTATGTACCTTCCGTCCCCCTGTTCTGCTGTCCTCGTCCTCAATCTTCCTTC
CAAACCCCTTCGCCTATCTCCCCAGGCCCTTCCTAAGCTGCCAGCGACATCTTTGGGTGTTGCTTATCCCAGTGGGT
GCCACCTGACCCTGAGAAAGCCCTATGGCTTGACTAGCGGGATGAGAGAGTGACATTTGAGCTGAAAGAGGAAGAAG
CTGTCTCAGTTTGCCTTCTGCCAGAAAGCAATTTCTGGGTAGGAACCTGGTTATCGGACAAAAAGGGCCCCAGACTA
AGGGGACCTGGTGTTGTGGTTCATTTTACGAAGAAGGAGACAGTCACCCAGAAAAGAAGGGACCCGGCGGGCTAACT
GTGGCCATGGGTGACACACAGGGCTCGGGCTCAGACCTCTCTCAGATCATGTCACCTCTTGACTAGAAGCACAAAAG

[0609]

CGGGAGGGGAGGGGGCATGTTCTCTGCACCCAGAACACTTGAAAGCGACTTAGCAAAGCCAACACAAACACAGGAAG
CCACGGAAGAGCAACGGACAAATTGTAAAGAGTAAATGCGGGAAGTCTGGGTAGCAGCTGGGGCCCCCCAGAGGCAG
GAGGGAGCTGAGAAGACTTGGCTCAAACCCCATTTGCTCTGGAAGTGGCTGCACTTCCCCCTCGGAAACAGACTGAA
ACGTGGTCATTTAGATTCAACCCCCAACACAACATGAGAGGGCCTGGCCCCTGCTAGCTGTGTGCTTGTATTTCAGC
CACTGCAGGGAGAAGGCCAGTGGTTGGGGCAACGTCTTGGGGGTCCCATCGGGCCCCTGCTGGCTGCCTGGGTATGG
CCCTGGTGAGGCTGTCTAGGAGATGTTAGCCCAGCGAGAACATACCCCCACCCTCATACGCGGGTGGAGGAAGGGTT
TTCACAAACCTGCCCCTCCCCCATGGGAGAAACCATGTTTCCCTGCGAGATTGGGCAAGGCTGGGTCACCCCCACTT
CTTGCTCATGCCTTCTGTCCCTCGTCACCAAGCTCTGCACCCGTATTCTGGAGCTGCCTCTGCCCTCCCACCCCCAC
CCCATGCCCTGCTTCAAGCCTGCTTCCTTCCTCCCCTAAGAGTAATTCTGCAGAGATGGAGGGGACATGGCTAGGCT
GCTCAAACCCCACACCCCCAGCTCTGCCTTCACACCCCAGGTATGACCGCCCCTTGGGGACACCTGCTCTTGGTTTC
CAACAATCATGAAAGAAGCTGTTTTGGACTCTGTACCAACTTGTGCCAGGTACTTTCACATACACTTTCTCTCATTT
AGTCCTTGCAAAAGCTTGGCCATGTAGTATGCTCAATGTACAGATATGAAAATCAAGGCTCAGGAAGGCTTGTTAAC
TTGACCAAGGCCAAACAGCAGATGATGGTAACTAACACACACTGGCTCCTTCCTATGGGACCAGGCACAGTGCCAAG
AGCTTCACCCTTTTGTGGGGGTGGGGTTGCTATATTTTGATTCCCATTTTATCTGTGAGGAAACTGTAGCACAGAGT
GGTGAAATAACTTGTCTGAGGTCACACAGCTAGTAAGGAGCCAAGCTGGGATTTGAACCCAGATAGTCTGACTGTGG
TCTGTGCTCTGAACCACTACCCTCTATGGCTTCTTGGCTATTTACTTGCTGTACCAATGAACTGGAGTTAAAACCCA
GGTATGTCATCATTTCCACTCATTTGAGCTACTTCAGCATTTTTATCAGGGCAGAATAAAAAAAAATGATGAGCTTT
TTTTTGTTTGTTTTGTTTTAGAAACTTATGTGATGCTTTTCTCACATAAAAGCCCCAGCTTTGTTGAATG
ACTGGATTTCAAACCAAAAAAACCACACACACACACACACACACACACACACACACACACACAGCTTAG
GCTTATCATTCTATAACCGTTTCCCATGCACTGTCACTTCATTCATTCCTGTCCTTAGTGTAGCCTGTCAAGGATCT
CTTAGCAGTTCAGACCCCAGCCTATCAGTTAAGCCATGCAGCTGTGTGTGAGCTGAACATCTGGCAAGCAGGCAATA
TTATCTTTAAGCAAAGAAAAGGAAGAGAAAGAGAAGGAGGAAGAGGAAGGAAAGGAAGGTATTCTTATTTACTAGTCG
CAAGCACTGGGGTTAAGTACCGGACTTTTATTCTCTCATTGAATCCTTACAACCACGTTCAAGAGTGGGTGCTATCA
TCACCTCCATTTCACAAATAAAGAAAGTCGGGGGTGAGAGAGAAGGAAACTATGTTTTTAGCCATTCAACCAATAGG
AGGGGCCACACCAGGGCATCACCTCCTCGATGCACATCTGCCAAGTCCCTGCTCCATCTGCCGGGGCCCAGGGCTAA
AGACGGAGATCAGACCCATCCTACCCCTTGAGAACTTCCCATCCCTGACAGGTGGTCAGCCTGCCGCACACTCCTCA
GCCGCACAACCCCTCAGACTACACCTTCTAGAAAGACCGATTCAGAACACCAGTGTCCAGTTTGGTTACTTGGCTGG
GAAGATTCCTTTTAAGCAGGGGGGAGAAAAAGTAGCAATATTAAAAATTAACGTCGAATTAAAAATTAAAATGCTCT
ATTTCCCAGCTGTTAATTATTAAATTCCACTGGCAATTCCAACATGTCAGCAACCCTGACTAGGAAGCCATATGACA
GGCTGAAAACACTGGCCGTGGGCAGGAGGAGGAGGTGGGAGGATGATTGAGATCAGCTTCCTGGATGAACCTCTGCT
CAAACCCCACCCCCACCCCGGCCCACAGAAAAACAAGAAGTAACACCAGGCAGGCCAAGTATGTGTAAGAGCAAGAG
CTGCCCAACGTCATCAAGAGAGGGCTCGAAAAGGAGGGAAAAGTCCAGGAAACACTGGAAACTGCTCAGTTTTTTAA
GCCGGGCACCCACTGCGTTACTTCGGCATGTGGGTTCCACCAGTCCAAACCAAAGACTTCCACAAAATAAAAGGGT
CTCCAAAATCCAAACGCACCACCTACCTAGGTAGTTGGTAGCTTTTCAATTTTATGTACTTATTTATGGGTACACTG
TGGTCCTGAAGGGCTGGGCAGAGGAAGTGTTAAAATTCTATGAATCATACAGCAGGTGGAAAAAAATGAGGAATGCA
ACAATGTGTTACTTACTGGATTCCTTCCAGGCAGCAGGACGTACACAGTGATCCAGCAAAGAGCTAATGATGCCATG
GACAAGGGTGATGGAGAGAGGGAGATGACGTGGGAAGAATGAACAGAACATGTAGATGAATTAGACTGTGGGCTGGA
TGAAGGAAGGATGAACAGTGAATCATGGAGGTCTCCTGACTCTTGCTTGAGATGGGAAATGAGAAGAATGAGGGTGG
GGTGGAATCAAAAACTCCCTCTGGGAGTTCCCGTCATGGCTCAGTGGGAACAAATCTGACTAGCATCCATGAGGATG
CAGGTTCGACCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGTTACCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACACG
GCTTGGATCTGGTGTTGCTGTGGCTACAGTGCAGGCCGGCAGCTAGAGCTCCAATTCAACCCCTAGCCTGGGAAACT

[0610]

CCCTATGCCTCAGGTACGGCCTAAAAAGACAAAAAACAAAAAAACAAACAAAAAAACCCAAACTCCATCTGAGTCAT
GCGAGACCTGCAGTGATGTCAGGCAAGAGTTAGACACAACTGGGTGCTCAGAGAAAACCTTTGGGCTAAAGATATAA
ATGCAGTAGTCATTGTCCCATGAATGGTATCTAATGCCACAGAAATGGATGAAGACAGTGTATAAAGAAAAGAGATG
AGGATAATGGACTCAACCTCCAGAAACTCTAACACTTCCTGGCTGAGAAGAGGGAGGGGCCCCAATCAAGGAGACTG
ACAAGGGAGCTGGAGAAGTCGGAGGAAAACTAAGAGGATGTGGTGCTACAGAGGCTGAGAGATCTTGATGTAAAAAT
GTATACAGAATACACTTAATATGTTTCAGGTAGAATACAGAGGACACATTTCTATAAATATATCTATAATATATTTC
TATAAATATATTAATTCAGTGGCTCATCTTTCCTGCATTTATGCAAGCAATTTACTTTGGTGCCCTGAGAAGGCTTA
GATTAGTGCTACTACATATCAATATTCTTTAAATATCTGCTCAGCATTCATTTGGAGGAGAAACTGAGCCATGCATG
GGGGAAAGTGGAAAGAGTGACAGTGGGTGGCTGTGGTCTTTCACCTCTGACCCCAGTGATTCAGCCCTGGCTCCACC
TCTCAAGTCCCACTCAGTAAAGCACAAGTACCACGGTCAGTGTGCCACTCTCTCTTGAAGGGAGCTTGGTGACTGTC
TCTAGCTGATCTATCTGGCCCCTGGGGAGTCTCACACCTCCCCACATGCACACACATCTAAGGGGCTTATCAAAGCT
CTGGTGGGAGTTCCCGTCATGGCACAGCAGACATGAATCCAACTAGTATCCATGAGGTCGCCAGTTCGATCCCTGGC
CTCACTCAGTGGGTTGGGGATCCTGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCTGCTGCAGCTCCGATTAGACCCCT
AGCCTGGGAACTTCCATATGCTGCAGGTGTGCCCCCTCAAAAGAAAAAAAAGTTATAGTGCTTCCACATTCTTCCAC
TTCCAGGAGTAGCTTAGCATTCCATAGATGGCTACCCTGTGCCCAGCTCCTCAAATAACACATGGGGAGGCCAAAAT
TCCCATTCTTTCACACTGACATGGACCTCCCATCCTAAAACAGTAAGAAACTTGCCAGAACATACTCAGTCCTTCCA
GAGTCCAAGACCCCTCATGCTGGAATAGATGCTATTCTCCTCGGATCCTCCTCCTACCTCTACTGCTGCTCCCACTC
CGTTTCAGACTTCTTTTCCTCCCTCCCCTGACCCTTTAAGTGCTGATGTCAGATAAGACTCAGCTCTGCTCCTCTGC
CTGGACTCTGATGGCTCCTCTTCCAATGTCTCTACCACATATCTTCTGCCAGCTTAAAGGCCCTGCTGTACACTGAC
GATTATGTCTCCCCCAAATTCGTGTGTTGAAACCCACCCTCAATGTAATGGTATTAAGGGGTGGGGCATTGGGGTGA
TTAGATCCTGAGGGTGGAACCCTCAGGAATGGGATGGGTGCCCTTAGAAAAGAAGCCCTGGAGAGCTCCCTCTCCCC
TTCCATGGCCTAAGAACACAATGAGAAGACGGGCATGTACAAACTAGAAAGTGGGTTCTCACCAGACACCACATCTG
CTGGTGCCTTGATCTTGGACTTCCCAGCCTCCAGAACGGTACAAAATACATTTTTGTTGTTTATAAGCCACCCCGTC
TATGGTATTCTGTTACAGTAGTCTGAAGGTCTAAGATAGGCTCTCCATGAACTCTATCCAAATGCCCCACAGGTACC
TGAATCCACCTACATCCTTAATCAAGCTCATCACCTCCCCTATTCCTAGACCTGTATCTCCTCCTCCAGTCCCTTTC
CTGGTCAACGGCACCAGCATGCACCAGTCTCTCAGGCCTCCCAGTCATCCCGGACAGCCCCCACCTTCTCACTCCCT
TCCACATCCTTTCAAGTCAGGTTAATCACACCGCCTTACCAATCTTGGCAAATGCTAGTTTCACATCTAGTGCCCCT
ATAGGACTGTAAACTTCTTGAATATAAGTGTATTGATTAATTTCTCCTGTCTGTCTCCTGTGCCTAACACAATGTCT
AGTACCGTGACTCATAGTGAAATATATCCTACGTCACAAACACATGCACATACACATATGGAAGCAAAAATGCCACT
AAACAATACTTATCCTTACTTCATGAGATGCCTTCTGATTTCCTATTTGGTTTCAATTTTTGACCCTTAAGCCAGTT
TCTAAACACATTAATGGATCAAATAATAGTCTGACACACATGGGCTAGCATATCATAGGTGTTTTAATGAACATTGT
TGTATGCTTGCTTAGAGTGTGTGCATGGCCTTGTAAGGTTTTTTAATCATCACTGCCATTTTATTTTATTTTTATTT
TTTTAGGGCCACAGGTGCAGCCTATGGAAGTTCCCAGTCTAGGGGTTGAATCGGAGCTGTAATTGCCAGTCTGCACC
ACAGCCACAGCAACACCAGATCTGAGCCTCGTCTTTGACCTACACCACAGCTTGCAGCAATGCCAGATCCTTAACCC
ACTGAGTGGGGCCGGGGATAGAATGGATACTAGTTGGGTTTGTTTCCACTGAACCACAATGGGAACTCGCGTCATTG
CCATTTTACAGAGGAGTTAACCGAACCTAAGAATTTTCTTTATCTGATTCTAGATTCTGTGGCTTTCCACAGCACCC
CATGGGCTATAGGACCTCTCCTAGCCCCAGTATTTTTTTGCTTTTTAGGGGCTGCACCCGCAGCATATGGAGGTTCC
CAGGCTAGGGGTCAAACTGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACCACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACGTCTGCAACCTA
CACCACCGGTCATGGCAACGCGGGATCCTTAGCCCACTGAGTGAGGCCAGGGATCCAACGTGAAACCTCACAGTTCC
TAGTTGGACTCATTTCCGCTGTGCCACCACGGGAACTGCTAGCCCCAGTATTTTGTGATTCATCTGTTGCCATTGGC
TAATTGCTGTCAGAATCACTATGTTGTTGCGCAAACATTTGAGTCAAAACATCCAGACTCCCCACCTCCCGGGATGC

CACGCCAGTCACTCACACACACACACACACACACACAAAATCCGGACCCTGTTTTAAGGGTCTAATAGATGCTAAAA
CTCTGTCTCCCCTGTCGGGAATGTTCTCATGGCCCTGTTGCCTACACAGCCCCTGCCACCTCCTGCTGAGCTGTGGA
TTTACTGAAATAGGGCAACGCTTCTTTTCTTACTCAGGATTAAACCAGTCCACTAGCGGAAGCTCTCCTCTGTTGTC
TTCTTTTCTTTGTTCCTTTTCGTTGCCTATAGCGTCTTCTTCTTCGTGGTAACTGTGAGTCCTACGTACAAACGGAA
AACAAGCTGAGGAAGGCAGGGAGGGTGACCCATGTGCCAGAATGAGAGTGAGGATCTTGTGAAAACAGATTCCAAGG
CAGAGAACACGTGCGCCAAGCAAATGTCTACAGAAGGCTTGTGATACTAAACATTTATTCGTAAAGACGTCCGTCTG
ATGAAAAGGTTCAGTGCTCCCCTTTTTCATCATCCTTCCAGACCAGCACAGTTAGCAATGTAATGACCCAGCAATTC
TCAGGTTCTGTCAGGAGCAGGGAAACCTGATAAAACAGTCCTTATCAGCGTATGTAAGCTCATGACAGCCTTTCCTG
CAGCCTCAACTTCAGCCTGAGCCTCACTCACTCCCACATCAAATGGGAAAAAACAAAACCTTGAAAACCAAACTTAA
TGCCCATCCCCACCACGCAACAGAGTCCTTGCATGATTCCAATAAGCCAGAAGGACGAGGCGACTGAGAAGGTCATG
GCTGTGAAACCATTTTATTTGGACTCTACAGCCTTGAGCAGATACACAGATGGCCGTTTCCCAGTCTTACCCATTGT
TAAACCAGCTCGGAAACCACCAGCCCCTCTGAGCACTGCTGCCAACTTCTGGGTTTCTAAGAAATGAAAAAGATGAC
AAACATTTTTTAGAAAATGAGGCAGTCCCAAACTGGGGCAGGGGGTGGGGGGTGTTCCAAACTCTTTTTATGGCAGA
TCACTTAAAATCATTTTTTAAAAAATCACTAATTCGTAAAATGAACAGAAATGAAGCTGCTCCAGCTGAATGACTGA
GGATGGACCCGACACTCCCCAGATCTCCCCTCCCTTGGGTGGCCCCCGGCACTCCGCTGGTCCAGGGAGCCCTCGCA
GGAAGAGAAGGGGAGAAGAAGAATGACAAGGGGGAGGGCACTAATCCATAAATCCAAGTCCTGGATCTGCCCCTTTC
CTGTTGTGTAACCCTGATAGGACATTTTTCCTCTCTGAATCGCCATTGCCTCCTCTGGAAAGTTAGAGAACAATGAC
AGCACCAAACCTACCATGAAGATGGATGGCTTCGAAGACTAAACAAAGTAGCCTACGTAAAAGAGCTTTATAAGCTG
AAAATTACTGTAGTAAGTTGTAGTCTTAAAAAAGAAAAGCCCACATTTCCAAGAATGATCTCTTGCTAAATGAGGAG
AACTGGAGTTGCTACAAAGGTCAGCAGTGACAGATTCAGGAAACCTGAGGGTTTCTAAACCCGAAGCTCAGCAAACT
GTAATCAGAAGCCGTTTTTCTCCACACACATGCTCAGATGTCCACACTCACTGTGAGAGTCTCTCCAAGGCGTGGAC
CGTCTAGAGGAGGGACAAGAGGGGGAAAGCCAGGAGCTGCCATGCCCTTTGGTTGGACAAATGAGGTGGTGAGGCAG
GAATAGGCATAGTAGTAAGAAACTTACTTTATTTTACTTTATTATTTTATTTTTTTTGTTTTTTTAGGGCCGCACCC
GTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACTT
GGAATCTGAGCCGCCTCTGTGACCTACACCACAGGTCACAGCAGCACCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGG
GATCGAAGATGCATCCTCATGGATACTAGTCAGATTTGTTTGCACTGCGCCACAACTGGAAGTCCAAGAAACTTAAA
GTCCATCTACTTTCAGGAAGTGCTTGAAATGGCTTATGAAGAAAGTGTGGTTACGATAAATAGGAAAACAATACAAG
AATCAAAACAAAACAAAACGAAACAGAGAAACATTTTAGTCACTCGGGTGTTTTCACATGACTTTGGTCATCCCAGC
CACTCTGTGAGAACAAAATCTTTAACTTTATTTTTACTTCATAGCTAAGATATTGGCAAAATGAGTTTGAGCAAATT
GCCAAGATCCCATGGCATCTAACAAAAGCCAGGATTTAACACCAGGGGATAAATCATATCAGATGAAGGCTACTATA
AATCAGCTATACTTTAATAAGAAAAAATGTTTTAAAAAAAATGAAGGCCAAGGAAAATGCAAGCATTTAAGCACAAT
ACTTTGCTCTAAGCTTCCTAGCAACCAAGTCGAAGATAGGAAAAAAAAAAAAAGAAAAATGAAGGCTTAGAGTCCTTA
ATCACCAGTAATAGTAATAATAATAAATAATAATAATACACACACTAGTTTATCAGGACACCCAGCCTTTCTTCCTA
ATCCTTTGTCTTGGCAAAATTTCTGGCAAGGGTCTTTATACCACATGTAGTAGGTAGCATAATGGATAATATCTACT
CTGATTCTTTTTTATGAGCAAGCAGCAATGTTCTCCAAACAACATCACTTAAAGAGATAGATACTTGATGAGAAGC
AAAGGAAAAACACAACTCATGCTCTAGAAAGGCAAGTCTAGGGGCTGGAGAAGTACAGCTCAGACCCCTGGAACCCC
ATCCCTCTCCTCCACCTAGGACCACAAGTGTGTCACCACCTGCCATGTTAAGAATGGACTGTAGGGCCACCAGGGTC
ACATGGAAGGTGACCTAGAGATATCTGGAATTCAAAGCACTTACTTTGACTGGTATATCCAGAACAAAGAACCTTCT
GGGCTAAAAGCAAATGGAAATAAAAACATATCATGTTACTTGGAATGCAGAGAAAAGCTATTTTGCAATCATTATCA
TTGAAACCCTAGGCTGAGCTGAGAGCCTGGGTTGTGGCTACTCCCAGGTTTCCACCTTCGAGATCGAAAAAATGATA
TCACGGGACTCTCGTCATTTCAGAATTACTCAGATCAAACGGTGGGAGGGAGGTCTCTGGAAAATATCAAATCTTAG

[0611]

[0612]

TTTAAAGAAAAAAAAAAATAGATGGCAGCTCTTATTGTCCAAGGTGGCTTTGCTGAGGGAGAGAGGCTCCAGAGATGG
GTCCCAGGAAGACCACAGCCCACCCATCCCTCACCCAGGATTTATCTTCCTCCAGAAAAACAGGTCTTGCCTCGCTG
GCTCAAAGCTGTCTACAGAGTAGCCTCAAAGGGCACTTCTAGGAGTTCCTGCTGTGGCATAGTGGGTTAAGAATCTG
ACTGCAGGAGTTCCCATCATGGCTCAGTGGTTAACGAATCCAACTAAGAACCATGAGGTTGCGGGTTCAATCCCTGG
CCTCGCTCAGCGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACAAGGCTTGGATCCTGTGTT
GCTGTGGCCGTGGTTTAGGCCGGCGTCTACAGCTCTGATTCGACACCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCACCTA
GAAAAGGCAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAGAAAGAAAGGCAGAAAAAGAATCTGACT
GCCGTGGCTTGGGTCGCTGTAGATGCACAGGTATGATCCCTGGCCCAGCACAGTGGGTTAAAAGATGTGGTGTTGCC
GCAACTGCAGCTCAGGTTGCACCTGTGGCTTGGATTCAATCCCTGACCCAGGAATTTCCTTCTTTCTTTCTTTCTTT
CTTCCTTCCTTCGTGGAATTTCTATATGCCATGGGTGTGGCCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGTACTTCTTAAGC
TAACAAAAGCAGTGAGACCATCCTACAAGACGGGATCAGTAAATATATGACGACTCTAGCAGACCGCCTCCATTCAT
TCAACAAATACCTGCTGAGCATGCGTTACATGTCAAGTGCCAGACATACAGTGTTGACTGAAACAGACACCATGTGT
CTGTGGTGTAGAGAAGCTGGCAGGGAGGGTGGACCCTATTTTGATAAACACATCATTATAGGACTTCAAAACTCCAA
GAAAGCATAGGAGCACTTAACAGGAAGACCTCGAAGGCTCCCCAGGGGAGGGGATGATGTTTTAGCTGAGTTCTGAA
GGATACATAGGAGGCCCAGTGAAGAGGGATTAGCAAGAGTGTGCCTAACAGAGAGAAAAACATGCAAAGGCCCCAAG
AAAGGAAGGTCGCATATTTATTTATTTATTCATTTATCTTTTGGGGTTGCACCTGCGGCATGTGGAAGTTCCCAGGC
TAGGGGTTGAATTGGAGCTACAGCTGCTAGCCTACACCACAGCCACAGCAATGCCAGATCTGAGCTGTGTCTGTGAC
CTACACCACAACTCACGGCAATGCCGGATCCTTAACTCACTGAGTGAGTCCAGGGATGGAACCTGCATCCTCATGGA
TACTAGTCAGATTCGTTTCCACTGCGCCACATCGGAAACGCCTGCCCTCATCTCTTAAAACAGAAACAAAAAACCAC
TAACCACTAATATTTGTTTGAGATTCTGCCAAAGCCCCGATCTCCTCCCTCTGCCTTCTGCCCCAGCTGGGAGTCCA
CATCTCCTGGTAGGAATGAAATACATGCCTTCCTACCACCTATGGTTTCCCCTCTAAGCTCAGTACCCATGGACCCA
GCTCTAAAGTCCCTTGTTTCTAAATCTGTCTATTGATCTGATAATATTCATAATAGCTAATAGTTGGCTGGGGACCT
TTCTAAGCAACTGACATGTATTAGCTCATTAAATTCTAATAACAGTCAATGAAGGAGGTTCTATTCCTCCTCAGAGG
GACAGAGGCAATAAATTATTTTGCCCAAGGTCATACTGCTAAGGGAAGAAACAGTATTTGAACCTGGGGAATCTGAC
TTCAGATCCTACAAGAGGGGGAAGGGAAAGGGGCAAGAGGAGGGGGAGGGCCCGTGCCACCCAGCACTCAGGAGCCC
CACCCTCCTGCCGAGGCACTCAGGGCATCAATTTATAGATTTGGATTTGCCACCTCGTCCCATCTTTTTAGTAACCC
CTCCCTCTTCCTCATCTCACCCTCCTTTCCCAGAAGCCTTCAACACCTCAGGTCACAGCAACAACCACCCTGAAGTG
TACGGCATTTAACACATATTCATCCTTCAAGGCACAGCTCGGATGCCATCTCTTCTGAGCCTTCTTTGGTATGAACC
TAGCACAATGCCTGGCATACAGTAGGTGCTCAATAAATATTTCTAAATGAGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGCTT
AACGAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTGCAGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCTGGCGTTGC
CGTGAGCTGTGGTGAAGGTTGCAGACGTGGCTCAGATCCTGCGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCTGGTGGCTGCGG
CTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGGAGCAGCCCAAGAAGTAGCAAAAGACCCCCCCCC
AAAAAAATAAATGCAAAACATAGATCCATCTCCAAGCCAAACATAATCTTGCCCTCCCTGAACTCTCACGTTCCTTT
GCTCTCTCTCTCTGACATCCTCCTTCTAGCCTGTGTTGTTGGGCTTTCATGGGTACCTCTGCCTGCTCCATCTACAG
CATAACCCCTTGAGGGTAGGGATTCTCCTTGGCGCACACTGTACCCCTCGCAGCATTTGGCATGAACAACCAGCTCC
AGAAGGAGCCCCAGATGATGAATCAGAAGATCTGAGTTCTAATTAGAAGTTAGACATAAGTTCACTGTTAAGGCATT
TCACCTACTTGTCCATCGCCTGAACAATGGAAACCTTGACTAAAGGAAGGGTTACCCAGGTTACCCAAGTCAGACAG
CCCTGGACCTAAATCTTCCTAAAAATGTGACCTTGAACGTTCACATTTAATATTGTGGAAACTCAGTATTCCTCATC
TAGAAATGTGGACTAACACTGACCTTCCAGGGCTGTTTTAAAAACAGGAGGGAATGAACAGTGGAGTTCCTGGCACA
AGCAAACACTCAATAACTAGTAGCCGCTAACATCAAAATCACCATCACCATCATTACTTTATTATAGCTCTTAAAGT
TTCTTCCACCTCTAAAATTCTAAGCTTGTGGCTCAGTGGCTTAAGAACCCAACTAGCATCCATGAGAATGTGGGTTC

[0613]

AATTCCTGGCCTCACTCAGTGGATTAAGGATCCAGTGTTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACGGGGCTTGG
ATCTGGCGTGGCTATGGCTGTGGTGTAGGCAGCTCTGATTCCACCCCTAGCCCAGGCATTTCCATAGGCCACAGGTC
TGGCCCTAAAAAGAAAAAATAAATAAATAAAATTCTAAGATTTTTTTTTTTTTTTCATCTAGCCTTTAACCAAATGC
TGTCCTGGATGACATTCTTAAACAGCTGTATGTGTTTGATGGAGTTATTTTGTAAATCTCTTTTTTTTTTTTTTTCA
AGGGCCTTACCTACAGCACATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGAAGCTGCCAGCCTACACCACAG
CCACAGCAACACCGGATACCTGACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAACCTGAATCCTCATGGATACTAGTTGGAT
TTGTTACCACTAAGCCACAACAGGAACTCCTGTAATCCTCTTTAGCTACAGTGCTACCCACCTGTCTAAGGTTAGTG
CCCTCAGCTCACCTCAGACCAATTCACAAGGTGGCAAAGAATCTCCTGCCTTTTAAACCCCTTGCAGATGTTCAAAT
AGATTCCTCACATTGAAGAATGATGTGGCTGCAGTCTGGGTGCCAGACTACGGCCCTGAAGAGCAGCCAGAATCTGC
TCCAGTTACTGTGAAGAGAGAGTGTGCCCAGCACTGCAAAACAACCCTCTTTATGGGAGGCCAGCACCAATATGCAC
TTCTGGGCCTTTGGCTTCTGTGTTTTAATTTTGTGAAGTACCCAAAATATGGAAGTATAACTCTGGCTGCAATTCAA
AACAATCAAGAGTTCAGAGCTTGAAGGTTGCCTACACAAGCATCTCAACTCAGGTCAGGAACCCCATGGGGAACTTG
CTCTTCTGTTAGATTCTTTCAGCCCCTAGAATTTTTTCTTTTTCTTTTTCTTTTTTCTTTGTAGGGCCAAACCTGTG
GCATACGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTAGAATCCGAGCTACAGCTGCCAGCTTACACCACAGCCATAGCAACTCCAG
ATCCTAGCCATGTCTGCAATCTACACCACAGCTCATGGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCGCGGGAT
TGAACCCGAAATCTCCTAGTTCCTAGTTGGATTCATTTCCCCTGCACCACAACGGGAACTCCTAGAACTCTTCCTTC
TATTTGCCAAAATCTCCTGTCCTATGCTGCCCTCCGGACAGATGGTGATAGTGGTGGTGGTGATGGCAGCCAGCGCT
TACTAAGTACGTTGCCCTTAGTGCTTTATTCACAACTTATTTTATCCAACAACCCTATGAAGCAGGTACTACTATCA
TCCCCATTTTTAAAGATAGGGAAACTTGCCCAAAGTCACAGAGGAGGGAAGTGGTGGCACAGGACCAACCCCAGGCA
GCCTAGCTCCAGCCTCCACTGAGAATATCTCCTCAGTCCTCAAGTACCTAAGGGAGCCCCAGGGTCTCTGCATCCAA
CGCTGTCATCTTTTCTTCAGAGGAAGTACCACAGTTTCCTCAATTCGAAAAGGTTGGTTTGTAGACATTTGTTCACT
CTCTAGCTCGTCTTGTTTTTCTTAAAATGAGTTCTTCAGAATGAGAGGGAATAACTGTTCCAGAAGTGGTTAGATCT
ATGAAGCATCCAAAGGAATGACAGCTTCTTATTCTAGGGAATCCACCTCCTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTGGCTGCACCTGCAGCATGCAGAAATTCCTGGGCCAGGGATCAAAGCCAAGCCATAGCAGTCACCTGAGCTGCTG
TAGGGACAAGACTGAATTCTTGAACCCGCTGAGCTAAGAGAGAACTCCCTAGAGAATCCTCCTTCTACTGATGGACC
TGAAGATGCAGTTCCTTTCTAAGTGGCCAAAATGGTCCTGCTGGCTCATCAAGTCTTAGAATTTAAGAGACATTCTA
ACGTTAATCCAGGCCATCATCCTGAACTTGAGGGGCTACTAAAACACTACCCATCAAAATATCAATGGTGATGACAT
AGCTCTCCAGGCCAAGTTGTTTTTTGGTTTTTTGTTTGTTTGTTGTCTTTTTTCCTTTTAGGGCCACACCTGTGGCA
TATGGAGGTTCCCAGACTAGGGGTCCAAGTGGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACACCAAAGCCACAGCAACACCAGATC
CAAGCTGCGTCTGCAATCTACACCACAGCTTACTTCAACACCCGATCCTTAAGCCACTGAGCAAGGCCAGGGATTGA
ACCCACAACCTCGGGGTTCCTAGTCAGATTCATTTTCCGCTGCACCACCACGGGAATGCCTTCAGGCCAAGTTGTAA
GGTGGCCTTTTTGAAAGAAAGTCCAAGCGGTATCAATACCTCTTAAGTCAAAGCCATCATGCATTTTGGTAGCTGCT
TGCAGACATTTCTTTCTGTCAGAAGCGTCTCCAGCTGGAATCTCCAAGGCATCGTAGTTTCCAAAAGCAAAGAAGCA
GCGTCAAATATTTGGGGTGAATCCACTGATGAATTTGAAAACTCAGAAATGTTTAATTCATTTTGCTTTCCAGAGTT
AAAAAAAAAAGACAAAACACCCAAAAGTTTAGCCAGGCACAAATGAATCACCAGCGACTCAGTGTGTTTTGCAGCAA
AAGTCAACAACTTGAGTTGTTCCTTTAAACTCTGCAAATATTTTAGGATTGCAAAAATCAGGGTGTATTTCTCATGG
AATTCCTGTCTGAAAGTTCTCAAGGTAACTTCCATATCTGGTCATATAAATAATTTAATATTATATCTTGGTCTTAA
CATGACCTTATTATTTCTGGCTCTAGCCTACCCAGAACTGCAGAGGTATAAAAATCAGGACAATGGCAACATGGCAG
GAAGGAAGATAATTAATTAGCTGGAAGGTACTTGAAGATCTAATGACTTTAAAGACGGTATTTAAGGGCTCAGGGAT
ACAGGAAGGGTAGAATATTTTCTTTCTTTCTTTGCTTTTTAGGGCCGCAAGTGTGGGATATGGAAGTTCCCAGGCTA
GGGGTCAAACTGGAGCTGAAGCCACCAGCCTACGCCACAGCCACAGCAATGCCAGATCCGAGCTGCATCTGCAACCT

[0614]

```
ACACCACAGGTCACGGCAATGCCGGATCCTTAAGCCAAAGAGCAAGGCCAGGGATCAAACCCACCTCCTCTTGGATC
CTAATTGGGTTTGCTGCCCCTGAGCCACAACGGCAACTCTCTGGAATGCTTTCTTTACGGTGTCAGTGAATCCTACT
TTTAATGCAAGCTGGTGACTTGGCTGATAACTAGGAGATTAGAGGAGACTTTCATCAACATCATTTCATCATGTTTC
ATAATTACCTGTTGATGTATTCCCAAAACACAACCATTACAGTTGAGACAAGCAGCATTGACAGAACCACTCTTCCT
TTGACATTCATTATTTTCTCCTGGGAAAAGAAAACGAGAAGGGAAAATTAGATTAAATACACCCAGAGTGGAATATG
GTTTTTTAAGAAGTGCTTATACCAATATCTTTTCTAAAAGGAAAAGTTGATGAATAGTCAACGAGCGCTAAGGAGTG
CGTTCTACCTTAATTTGCATAGGCCTACACTGGCAAATTAGCCAAGTCAATGAACTGACAGGGCCGTCTGGGTTGGG
AAGGATACTAAGGCCATTTTGAGGCTCAAAGGGGAAGCATCCTGACTGATCCCAAGGTCCACCGAGATGTGGGAGAG
TGACGGGTTTAGTTAATGGTCCCTAAGGGCTCCAGCCGCCCCCAACTCAGATGCCCCACCTCGCATCACAGACTAGA
GGAAGCATCCGTTTCCTAGGTCTACTGTCCCTGATATACTGACTATGTACCTTATCCTCAAAGAAAAATATACCCTG
GTCCTTTATTTAATTTCATTTAAATTTTAGGGCCACACTCACAGCATATAGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCA
GAGCTGTAGCCACTAGCCTATGCCACAGCCACAGCCACACTAAGTCCACGCCTTGTCTGCGAACTACACCACAACTC
ACGGACAGCAACGCCAGATCCTTAACCCACTGATTGAGGCCAGGGATCAAACCTTCGTCCTCATGGATGCTAGTCAG
ATTCATTTCAGCTGAGCCACAATGGGAACTCTCACCCTGGTCCTTTATAATCTAGGCTCTGCCACTTCCCACCCAGC
TTTTCCCCAATGCACCCACACAAGTGGCAAACAGTCGGTACATTCGTATTTCTTGATCGCTGCATGAAATTGTAGTT
GAAGAGGGAAGGGATGCTGGGTGGAATAACAGGTTGCGGAGTACTTTAATTTGGGTGGAGATAGAAAGATATTTATT
TCAAATGGAAAGGACAAGAAAAGTGTGGCAGCTAGCCACATATCAGCAATACTCATAAACAAAGAATGTAACAAAAG
ATAAAGTAGGGCATTACATAATAACAAAGGGATCAATACCAGAGGAAGACATAACATTGGTTAACATATATGCACAC
GATATCAGAGCACCTACATCTAGAACGCAAATATTAACAGACATAAAAGGAAAACTTGCACAATTACATAATACTAG
TAGAGGACTGATTCGCAACATTTTGTGGGTCTTGTGATTTTTTTCTTTTTAGGTCTATTTGTCTTTTTAGGGCCGCT
CCCGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACACCAGAGCCACAGCAA
CGCGGGATCCAAGCCTCATTGGCTACCTACACCACAGCTCACGGCAACACCGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGGC
AGGAATTGAACCTGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTTCCACTGTGCCGTGACGGGAACGCCAACATTTTG
TGTTTTAGATGTCATAGTTTACATCTTCACAGCTATCCTTCAACTATATAATTTAGTCTTTTAACATCTGTACTAGT
TTATTTAAGTGTTTGATGCAACACCTTCACTATATATTTGACTTTTCTAGTCTTATTATTTCCTTTCTGTATTTTCT
CATATCTTGTTACAGTTTTTTCTTTTTCATTTAATGAAGACACAAACATTTCTTGCAAGTCAGTGTAGTAGTTGGAA
ACTCAGTTTTTCCTTCTGGGAAACTCTTTAGTCACCCTTCAATTTGGGGAGATGACTTTAGAGCTTCCCAAGGGATG
AAGATAGGATGGGAAAGGATGACAAGGGCCGTGAGAAGGGATGAGAATATTTTGGAAACAGCATCTATACCAGGCAG
ACAAGAGAAAGAGCTGCTCGTGTTTGAAAAAAACAAAAGCAAAAAACCTGGACAAGAAAAAAATAGTGACTGACACT
GTCCCCCTTGAGTGGCTGGTGCTAGGCAGTCAGAAGGGGGGCAGAGGCAGTCAGAACCTGGAAAGGTATGGAAAGTA
GGGTGGGGAATCCCAAAAAGCATCTAAAGCTGGAGAATCCCCTGATCCAACTTCACCTAGAGAGACCCATCTGGGTG
CTGAGTGTGGAGAATGGAGAAAAGGACAAGGGCAGACCGTTCTCATGACCATAAAGAGGAGGTGGCCTGGCTCAAAG
GGTGGCTTGATTCAAAATATACTTTGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAG
GTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGA
CGCGGCTCGGATCCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCGATTCAACTCCTAGCCTGGGA
ACCTCCATATGCCGCGGGAGCGGCCCAAGTAATAGCAACAACAACAACAACAACAACAACAAAAAAAAAAAAGACAA
AAGACAAAAAGACAAAGAAAAATAAAATATATACTTTGACAAATACCATATGATATCACTTATAACTGGAATCTAAT
ATCCAGCACAAATGACCATCTCCACAGAAAAGAAAATCATGGACTTGGAGAATAGACTTGTGGCTGCCCGACAGGAG
AGGGAGGGAGTGGGAGGGATCGGGAGCTTGGGGTTATCAGATACAACTTAGATTTACAAGGAGATCCTGCTGAGTAG
CATTGAGAACTATGTCTAGATACTCATATTGCAACGGAACAAAGGGTGGGGGGAAAATATACATGTAAGAATAACTT
GATCCCCATGCTGTACAGCGGGAAAAAATTAAAAAAAAATATATATATATACTTTGGAGAGAGAATTGATAGGAC
```

[0615]

GTGGTTGGTAATTTTGTTATCAGAGATGAGACAAGGAAGACCCAAGATTTCTGCTTAAGCAGGGGGGTTGTAGTATT
TTCTCAGATGGGCTGGAGGAGGAACAGGCTTGGAGGATAATAATCATGAATTCCCTTTTGGACGTGTGAATGTCGGG
GAGTGTGCGAATACCTAAAAGGGGACAGGGAGACAAGTGGACATTCAAGTCTAAAGTTCATCAGAGAGATGTAGGCA
GACCATGCAATCGGAGAAGTTGTTCATGGACCAAGGAACGTATCGGATCTGACGTGAAGGGAACGAATTTGATTACC
CAGGAGAGAATGCAGAGAGAGAAAGAGGAAGAGCAGGATGCTGGGCTGAAGCTTTAGAGGTAGGATAGAGGACGGCC
CAGAAGGAGAGGACCAGAAGGTAGCAGAGACAGAAGAGTGGACACCTGGGAGCCAATGTCACTGCCTTTGTGAAGCC
ACTTCCCACCCCCACCCTGACCACGGCTGAAGCCCTTTTCTCTCCTCCGGCCCCCATCCCTCTATTCCTTTGCTGTA
CACATCGCCCTGGGAGTCGGCTCACCGGATAAGACCTGCATTTTGCTCTGCCTCCTCTACCTGCTTGTTTGAGCTTC
CTGAGGGCAGGAGGGATGACTTCTTCGTCACCCCTGAATTCCCAGTGCCCCACAGAGAGCAGAGAAGGCCGTCAATA
AATAATGAGTGGTTTGAGCTTCCTGAGGGCAGGAGGGATGACTTCTTGATCACCCCTGAATTCCCAGTGCCCCACAG
AGAGCAGAGAAGGCCGTCAATAAATAATGTGTGGGAGTTCCCGTTGTGGCTCTGTGGTTAACGAATCTGACTAGGAA
ACATGAGGTTGTGGGTTCCATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGCTTAAGGATCCGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGG
TTGCAGACGCGGCTCAGATCCCGTGTGGCTCTGGCTCTGGCGTAGGCCTGCAGCTACGGCTCCAATTAGACCCTTAG
CCTGGGAACCTCCATATGCCGCAGGACTGGCCCAAGAAATGGCAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAT
GACGTGTGAATGAAATGAGAATGGCACTGAGATGTGTCCTTTCAGGGGACGGGTTATTCTCCAAATATTTGCAGAGA
GGGTTCTGAGGTGACTCCAGGCTTAGATCTCAGGTGCTCCATCACCTCTGTTGTGAAATCCAGTTAAAGAAGAGAAA
GTATGGGATTATCAGCCATGTCACTCTATTCCTTCTTGCTTGGAAAGTGAGCTCTGTTTGGAAACCTCTGATTCAAT
CGCCACCTTTCGGATACAATCATGATAGGTGGTGTTCCAGAGACGGTGAGAAGATGGGGAGATGGAGCTTCTTTCCT
GTGAGCACCTCAGGTCCTGGCACAAACAGCCCGGGGCCCAGGGCAAAGTTACGAAATGCACGGGGCTACATGCAGCT
CGGCCCAGATGCTGGAAAAAGCCACTTGACTCCTACACCAACAGCATTAGCACTGAGTGCGAGGAAAGGCCTGGGTT
TGGGAGCAGACAGATCGGGGTGGAGACTGTGGCCACTGTGGCCATGCCTCTCTGCCGTTGTCTTCACTCCCAGAGAA
GTGTGGGTGGTGAGAGAGCTTGGGAAGGAGGTGGGGTCTGGAGACACCCACAGACTGGGTAACCCTGAACATGGAGC
AGTTTCTCAGACCCTCATCCAACTCCAAGCTCTGAAAACCAAAAGCCTGTTTATAATTCAGTTGGCATCCAGGCCCT
GACACGAGGCTATTTATAATCTTTATCACTTAGTGAGACTGTTTAAACATTTCTTTGCATAAATATTGATGTACATT
GTTATGTGCTGTTGCTGCACTGGAGGCGTTACATAATATAGGATAAATATTCTGCATTTGAAAAATTCTAAATTCCA
ACATATCTGGCCTTAGGCATTCAGGAAAGGGATGGTGGACCTCTAATTGATCACATTAGATGGGTCTCCTCATCTTT
AAAATGGGAATTAAAATGGTGATGACTGCAAGAGATGGTGTCCATAAAATATTTAGCATCATGCCCAGCATCATATA
AAAGCTCAAAAACTGCTAGTTTGTATTACTGGTATCCATAAAACAGGCTGTTGGGAGGATCCAGTGAAGACAGCACA
GCGCCTGGTACTTAGCAAGAGCTCAAAACGTATCGGAGCGGAAAGGAATAAGCATTTTGGAATAAGAATGTGTTAAAC
AATAAAGTACAAATTGATGCAAATTAGGGCCTCTAAAGGTTTATCCATCTGTTCTATGCTGCAGACTGACTAAAAGC
TCCTGGGAAATGCCACGCAACTTTGATTTTCTTTGATCAAGCCCAGGCCATCCAAAGCCTTGTCATCCCCACCTGCT
GAGGATCAAACCCTGTGTAAGAAATGCGAAAGAGAGAAACACAAACTCCTGGCAGAGAACGGATCAGGGAGAAGCTG
GTATAAAATCAGACACACCTCCTAATCCTTTCTCCAAAGGCAAGTGTTTTTCTGTTTGTTTTGGTTTCAGGGTTTGT
TTGGGTTTTTTTGTTTTTTGGTTTCTTTTGGTCTTTTTAAGGCCACACTGGGAGTTCCCCTCCTAGCTCAGAGGTTA
ACAAACCTGACTTGTATCTGTGACCATTCAGGTTCGATCCCTGGACCCGCTCAATGGGTTAAGGATCCAGTGTTGCC
ATGGCTGTGGTGTAGGTCGCAGATGCGGCTTGGATCCAGCATTGCTGTTGCTGTGGCGTAGGCTGGTAACTACAGCT
CTGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCAAGCATGTGGCACTTAAAAGATTAAAAAAAAAAAAAAATTAA
GGCCACACCCAAGGCATATGGAAGTTCCCAGGTTAGAGGTCAAACTGGAGCTATAGCTTCTGGCCTATGCCACAGCC
ACAGCAACGCCAGATTCAAGCTGAGTCTGTGACCTCCACCACAACTCATCACAACATCAGATCCTTAATCCGCTGAG
TAGGGCCAGGGATTGAACCCTTGTCCTCACGGATACTAGTAGGGCTCATTACCACTGAGCCACAATGGGAACTCCTT
TGTTTCATTTGTTTTTGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTCTAGGGCCGCATCCACGGCTTATGGAGGTT

CCCAGGCAACGCCGCATCCTTAACTCACTGAACGAGGCCAGGGATCAAACCCGCCACATCACGGTTCCTAGTCGGAT
TCGTTAACCACTGAGCCATGACAGGAACTCCTGTTTTTTTAATTTCAGAAATTAGCATCAGAGACAACTCTTGAAGC
CCCCCCCCCCTTTTCTTTTCCTCTGGACCGTAAACATGGCTTGAATCTGCTTACTTTTCGCTGTGGCCAGGCATCAC
TCTTAGAGACTTACAGTTGGAAGCCACCCAAATGAGCCAATATTGCCTCCTTTTGAAAAGCACTGGGAAGGGGTATA
TGCAAGCTTTCTGGAATCTGGAACCCTAGTGTCTCAGGAAAGAAGGGTTGCCAGAATGGCCAAAGGGTTTTTAAAAC
ATTTTTTTTTTTTCTCTGGATTAAAATGAGGCATTTGGCAGCCCATGTGGTCTAAAGCCCTTCACGGATGTGTTTGT
CACAGAATTTTCTAACTCTCTAATTCTCAAGATTGGTGGTTGACTATCTTACCCACCAAATAGGAAAAGTGGGGGTT
GCTTCTACATTTCTCATGGAAGAGGGAGAGCACAGGATTAGAGCCTAGAGAGCACTAGCACCCTGTCTTATAAGGGA
GAGTGTAACCACCTCAGCACCACCTGGGCCCCAGCCCTCAGAGGATCAGGTGAACCCAGCGGGCCCAGTTCCACCTG
AGCCCTCCCACCATCCCACAGGCCCTCCTGCCAAGGCGTTTGCCATTTCTCTCTGCTCCTGGGCCCACTCCCACAACT
CAGCCCCTGCAGCGGTTTCCAAAAGAAACCACTTGCACCCCCACTCCCGGGCCTCGTGCAGACTGTGCTAAAACCCA
GTGCATTTCCCAAGGCAGGGCCACGCTGGAAAGCCTGTCATTTCTCCACCTTCCTCCTCCTCCTCCTCCTCTTC
GGCTTCTCCATCCCTGGGGTATCAGACTCTTCCCCAAGGCCCATAAATTAATCCTTCCTGACCCACCCCTAACTTGT
CCCACACAGAACGGTACACACACCCCCTCCACTTCAGAGAAGCTCATGGTTTCACCGCAACTGGTCCAAGTCAAGGT
TTTCCTTCCAGACAGAGTTCCACTCTGAAAGGAATTCTAGTGGCCCTGTTTTTCTCCACCTCGTGTCAGGGGGAAAG
GTGAGCACCTCAGCTGAATCACAGAGCTCTCAGAAGCCCTGGAAAAGCCATTATCTTGAGAGAGCAGCGAGCAAGCA
GTGACAGAGGAAACCAAAGCTTCCAGCAGACTAAAGAATCTTCCTCTCTGCCTGTGACTCTTGCCCTGCCCCTGGAA
CCCATCCTGCCCTGCTAGCTCCACAGGACCCTGGCAAGGGTCAAGAAAGTCAGGTAGTGATAAGTGCAGCAAATGAA
ACACAGTGCGGGGGAGGGAGCCAAGGTGGGGAAGCCGCAGGAACTGACTGGGTGTTACTCACCCTGGACAAAAACCT
CCTATTTTTAGGCCTAACATTTAGATCCAGCATTCCAGGCAGAAATTAGGCCGGTGCTGGGACTGGAATCTGCAGCC
CTACATGCACTTGCCCTGGGCAAGTCCTCTGGCTCTGAGCCTCTACTTACACAGACCAAACGGAGCTTCAAACACCC
TCCTCCAGGGCTCTTGAAAGGACAAAAGGACACCCCGTCTATGAAGCATGTTGTGCCTGATGCTCAGTAAATGCTCC
ACAAATGCAGCCAGAACAAGGGCGATGCTTTTTACGGGGAGAGATTCAGAAATGTGTGGCTCTGACGGCCGAGCTGT
GGCTCTGTCTGAGAGGAGTCTGGGCCCTCCAGGGCAGCACCACACAGAAGGGTCCAGGGCGAGCCCCCCACGCTGTT
GTGACTGTTGTTGGGGCCAGCTCAGGGTCCCCAAGCGCATCTCGTTTGCCTCTATCGCCTGGCGCGCATGTTGGGCA
GGGAAGGAAAGTCAGGCTCCAGGGTCACCCCAGCACCCACACAGAGCGGGTTTGTGAACCACACGCAGCTTTCTCTG
GCCTCAGTCTCCCCGTCCTTTGAAACATGTCCTGTGGGCTTAACTTCCCTGAATGAGCCAAGACCTGTATGAGAAGG
CAGCCACAGAGCTGGAAGGCTCCTTTTATGAGGACAGGTTCACTGGAGCTCAACTTGCTGCAGTGGCCACAGATTCC
TAGAAGTGGTGATCAAAAGATAGGATTGCCAGAGTTTCCGTCATGACGCAACGGAAATGAATCTGACTAGGAACCAT
GAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCAC
AGACGCGGCTTGGATCCTGTGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCGATTTGACCCCTAGCCAG
GAAACTTCTATATGCAGCGGGTACGGCCCTAAAAAGCAAAAAATAAAAAAATAAAAATAAAAAAAGAGATAGGATTG
CCCACAAAATGTGTTGAGCCCTCAGGCCACTTCACCCAGAAGCCTCCGGGTCAGGCCCCCAGGCAGGCCTGGGGTGT
GGAGTGGGCAAGGCCCAAATGCTTCCTCCAGGTGAGGTGCTGCCCCTGCCTGGGGGAATCGTTCCAGCCTGGGTGCC
TGTCCTGGGGCTGCAGGTGGAGCCCAGGTACTGACCCTGCTCCCCGCACCTACCTGGGTCCTAGGAGCAACCTGCCC
CATCCAGGTAGACCTTGCTGAGCTCCTTGGAGCCTCTCACTTTGATCCCAAGGAGAAGGAGCTGAACATGATGCTAC
TTGGCTCCCTGCTCACAGGTCACGATCCAGACCTCACAATCACCTGGTGGTGCACCCCCCACTCCAGCCAGGATCAA
AGAGCTGAATTCTCCAGGACTCTGGCTGGACCCACCTGAGCAAGAAACTGCCAAAAGATGGGGCGTTTGAAGGACCT
GGAGCACCTACACACCCCAAGCTTTCCTCATGGTTTCAGTTACAAGATCTGTGTTTGGAGACCTCCCCTTGGGGGCA
GGGACCATGGAAAAGTTCCAGCTGCAAGCAGACCAGCTGGGAGTGGAAATCATCTCCTCGGGCTGCACCATCACGGC
CCTGGAGGTCAAAGACAGGCAAGGCAGAGCCTCAGATGTGGTGCTTGGCTTTGCTGAATTGGAAGGGTACCTCCAAA

[0616]

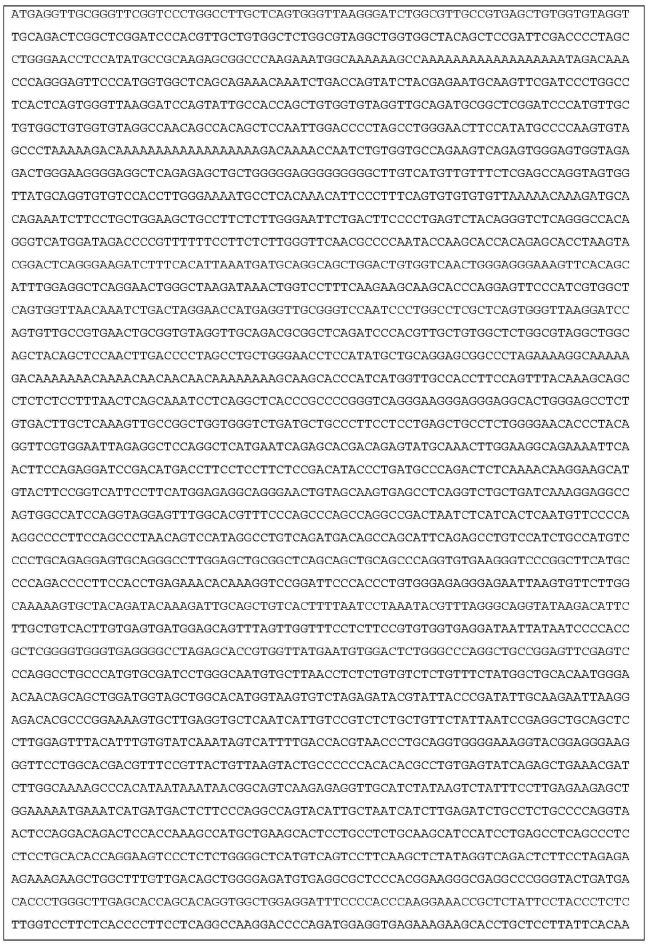
[0617]

AGCATCCCTACTTTGGAGCAGTGGTTGGCAGCGTGGCAAAGCAAATTGCCAAAGGAACATCACGTTGGATGGGAAGG
AGTATAAGCTGGCCAACAGCCTGCACAGAGGAGTCAGAGGATTTGATAAGGTCCTCTGGACCCCTTGGGTGCTCTCA
AATGGCATCAAGTTCTCGAGGGTCAGTCCAGATGGTGAGTTAAAAGTCTGGGTGACATACACGCTAGATGGCAGGGA
GCTCATGGTCAACTCTCAAGCACAGGCCAGTCGGACCGCCCCAGTCAATCTGACCAGCCATTCTTATTTCAACCTCG
TGGGCCAGGGTTCCCCGAATATATATGACCATGAAGTCACTATAGAAGCTGATGCTTTTTTGCCTGCAGATGAAAAC
CTAATCCCTACAGGAGAAGTTGCTCCAATGCAAGGAGCTGCATTTGATCTGAGGAAACCAGCAGAGCTTGGAAAACA
CCTGCAGGAGTTCCACATCAATGGCTTTGACCACACGTTCCGTCTGAAGGGATCTAAAGAAAAGCAATTTCGTGTAC
GGGTCCATCATGCTGGAAGCGGGAGGGTACTGGAAGTGTATACCACCCAGCCTGGGATCCAGTTTTACACGGGCAAC
TTCCTGGGTGGCACGCTGAAAGGCCAGACTGGAGCAGTCTGTCCCAAGCACTCTGGTTTCTGCCTCGAGACCCAGAA
CTGGCCCGATACAGTCAATCAGCCCCACTTCCCGTCTGTGAGTTCAAACACACCCCTTGGTTCTAGTTTTCTGTGGC
CTAAGGAAATGTAAAGATATGACCTGTTCCAGGGTCAGGCTGGAAGCCCCTTCAGGAACCTGTCTCCTACGCAGAGA
TAAGATGAAGATTTAGAGGTTTTAAAAGTGATCCTGTGTATTACTCAGCCATTAAAAGGAAAGAAAGAACGGCATTT
TTAGCAACAGGGATGGACCTAGAAATTATCATGCTAAGTGAAGTCAGTCAGACAATGAGACACCAACATCAAATGCT
ATCACTTACATGTGGAATCTGAAAAAAGGACACAATGAACTTCTTTGCAGAACAGATACTGACTCAGAGACTTTGAA
AAACGTATGCTTTCCAAATGAGACAGGTTGAGGGGTGGGGGGATGCACTGGGGTTTTGGGATGATCATGCTATAAAA
TTGCATTGGGATGACTGTTGTACATCTATAAATGTAGTAAAACTCATTAAGTAATAAAGAAAAGAATGTAAAAAAAT
TAAGAAACAGAAAAAAAAAGTGATCCTGTGAATTAAAATTACACAAATGGTAGTTGTCATGATAATCTGAATATTGAT
TTCTTTCACAATGACTGGCTCCAGGCCAAGTCTAATGGTCAGCTCTATTCTCTGTGTAGTGAAAAAGACCCAACCAT
CAATGTCATCTTCTAAGCCCTGACCCTAATCCAGAAGTGGTACCCAGATCCTTGTGTTGGCTCTGTCTCTCCCACTCT
GCTTCTTTTCACTCCTTCTTTCTTTGATCCTACTCATTCCTTTTTCCCTTCCTCTTCTACCTCATACCACCTTGATC
TGTGCAGCACTTTGGAGTTTTCAGAGGTCACTGAGCTCATTCAACCTGGTGGTAGAGGGACCTCTCTGCCTCAGTAA
AAGAATAGATGATGAAGTGAGCCACCTGAGAATTAGGGGAGGTAAATGACCCACCTAAAGGCGCACAGCCAGGAAAA
ATTTAGCCTGGATTCAAGATCAGGTCATGCAAATTCAAGTCCTTCTTTGCCTCCACTTCAGTCTTCCAGAGCATTCC
TGGAGTCATTAATGGGAAAAGGGGGGGTCTGACCCTTACTCTGTTAAAGCCAGACCTTCTTTCCAGATATCACTTTT
ATAAGAAGCCCTAGTCAGAGTTTAAATGTATCTCTGAGCCTTATAAATAGTGTGACTTAAAATACAAGATCTAAATA
TCCAGAAAAAAAAAAATCTGTGAATTTGATTCTCCGCCTTTGGGGTTACTAAGAAAGCCCAGCCTAGCCAAGACATGG
GAAGGAAGCCGCTGGAGACAAGAGCTGTGTGAGTTCGAGGAGAGGGCCTTGCTGGGACTGCACGCTGCACCGAGAGC
AGACTGTATTTGGTATACGAGGCGGAGTTCCCTCCTCTCCTAAACAATTGAATCACGAGTGATGGGTTTGTGTTGAT
GGTTTTTAAAGAAATGTTATCTTATACTCCTCTACACTAATAATCAGTTGAAATAAAACCAAAATGTGCACCCTCAG
AAAAAAAAAAAAAGAATAAAAAGAAACTGCCAAAAGACTCACAGCACTAATAACAAGTTATGAAGCTGAAAGAAGCT
TCTCAAAACTCCCAGGAATAAAAAGCAACCACTGATTAACCATGCTAGAGGCAGAACTGATTTGTCTTCCTTTTTGT
CTCTCTTAAAAATGATACTACAGGAGTTCCCGTCATGGCACAGCGGAAACAAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGC
GAGTTCAATCCCTAGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGAGCCAGGGTTGCTGTGATCTATGGTAGGTCACAGACACAGCT
CAGATCTGGCGTTGCTATGGCTGTGGCGTAGGCTGGCAGCTACAGGTCTGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCA
TATGCCATGGGTGTGGTCCTAAAAAGACAAAAAGAAATAAAAATGATACTACAAAAATCATCAGATAAAGAGATAGT
TCAAAGTATGCAGCCAAAATATGAGAGGTACATCAGACAGCTGAGTAATACTAATTATTTTATATTATTTCACGT
GTTATGGTTGTTTTTCTGAATTTGGTCCTATTTAGAGTATTGGTCAGTCTGTGTTAGCTGTTGGGATGGCACCTCAT
ATTCTAAATGCAGTCAGCCTTCTGTATCCATGGGTCTTACATCCACAAATTCAACTAACCACGGATGGAAAATACTC
CAAAACATCACATTCCAGAAAGTTCCAAAAAGCCAAAACTTAAATTTGCTGCATACAGGCAACTATTTGCGTGGCATT
TACATTGTATTAGGAATTATAAGTAATTGCAAGGTGATTTAAAGTATATGGGAGGGGAGTTCCTCCGTGGGCTAGCT
GGTTAAGGATCCAGTGTTGTCACTGCTGTGGCAAGGGTTCGATCCCTGGCCCATCAACTTCTGTATGCCATGGGCAC

[0618]

CGCCAAAAAATAAATAAATAAAATATATGGGAGGCTGTGGGTTATGTGCAAATACGATGCCCTTTTGTGTAAAGGAC
TTGAGCGTCCTGGGATCTGGTATCCGTGGGGTCCTGGAACCAATCCCCTGTGGATACCCAAAGACGACTGCATTCAA
TCCCCAGCCAAATCATGTGTCTGCAAATTTGTGTTCCCTTTTCTTAAAGCAGGCCCTCGATATTGAATAAGCTTCCT
GCAGCACTTGGATGCCCCCCAGCTGAACCAGACCAGGCCTCAGGCTAAACGCTTTACCAGAGGTTTCTCAGATAAGT
CTCACAACGTCCTGTGAAGTCATTCTAGTGTTATCTCCACTTTACAGACATGCAAATGGAAGCTCAGAAAGGTGAAG
TGACTTGCCCAGTGTGTCACACAGCATAAAGTGATGGAGCTGATATTCAGGTCCAGAGAGCTGGCCTCAGGGCCCAC
CCTTTTAACTATTCTCAGTAAACATGAAGACTCACCCATGGACTAATCACCCAGGGATCTTTGGCACATCCTCTCAT
TTTGCCTTTCACGATGATCACTTAGCAATTGACCCAAAGCTAGCCAATCATGGGCTAGACTCAGCAGGGGCCAGCTT
CTCCTCGGCCCAGCTGGCGAGCATTGGCTCAACTCCTCTGCCATTTCCAGGAGCCTCCTGCGTGCCTGGTGTGAGCC
TTCCCCATGCACGCCATCCTATTCACCCCTCATCATGGTCAGTGCGGGGGCTTTTTAGCTGAGGAGACCGAGCTTTA
GCAAAAGCTGAGATCGCTGGGCTCCCCCACAAGGGGGGCGCTGAGTTTGAAAAGCAGACCCTCTGCCTCCCAGGCCC
AGCTCTTGGCCGGGGGATGGTGCTGGGGGGAAGGAGGGAGAGTCCTGCTTTATCTAAAACCTCTTTAAATTGGCTTG
CATTACAGGGAAATGCTCCCTGTTGGAAGAAACATGGTATAATTTGGGGGGCAGGGGTGGGGGGGGAGTAGTGCACG
GAAGGCTGTTTCCAGTTATGTTTTTCATTATAAGGGTCAAAGCAAACACAGACGCAGGAAGCTAAGAGACAAGCCTC
AGACTAAACATACGACCAGCTGTCGCTCCAGCCATCACAGACCTGTTCTCGGAGGGACATCTTGTAGGCCCCTTTCT
TGAATCCCCTTCAAAAATCTGAAGCCTGGATCCAGCCAGCTTCTCCTTGCTGCCTGGCTCAGAAATCATGGTGCAAG
AGTTTTTCCAAGAGAAATAGGGCGAGGTACATGAAGGATCGGTGCTGCCCTGAGAGGGCACTATGTCCGCCCCCAGC
ACAGGTCCCGGGCCTGAGACTCGTCCTCCTGGCCCCACAATGGCACTGTGTGGCCCACACAGAGAACCCCAGGCTGT
AGCCACACCCCGTGAGGTCCTGCCGGGCAGCCAACGAAAGCAGAACCAACAGTGACTGAGCCAGCATCCTGCCAGCT
CCCACTCCTAGATCCGATGCCGGGGACTGGAGGACTTTGTCTTCTTTCAGAACAACTGGGGGGAGCAGCAAGAAGTC
AGGGGGAGAGGGGGCTCCTCTCTCCACGCTGCAGCCAGCTCATGATACCCACCCCCCCGGTGACCCCAGCAAAGCG
GAGGCAAATCATTTCAACGTTTCACGTACCTCATCCTCTGCTTCTCTCCCCCCAGAGTAAAAGGCGAAGCAAGTTCT
AGTGAGCTCTGCTCTGCAGAAGGAGGCAGGGCTGGGAGGAAGGGAAGGTGCTGCGTTCCAACTCCTGTCAAAAGAAT
AAACAGCGGTTTCACGAAGAGGAGCGCAGACGGATCCCACAGCAGCCAGGGGCCTTGTTCCTCCTTGCTCGCCCTGG
GAAGTGGGCTGTTTATCAGGCCTGTTGACTCAGAGCTGCATGCCAAGGCAGAGACGTCTCTCTCCGGCCCAGGATCG
GCCCGGCCTCCTTCACTAAGCGAAACTACAGGTCCAAACTAGGCCTGGTGGTGGAGGAGGGACAGCCACCACCCTTG
GGAGAGACACACAGGCCGCCCACATCACCCACTCCTCGGCGAAAATGAGAACCATTCTGAACCCAAACCACCCCAAA
TGACAACTAGCAGGGACAGCCAATGGAGAATTTAAAAAGAAGGGGGCAGAAAATGGAGAGGGGTGGCTAAAGGAGAG
CATCCTCAAAACTCCCGTTGAAATGCTACCTTCCGAGCCTCTTGTTCGCATCCTTTAGGCTTCAGAAGTTGTTCTGT
TTGAACACTATTTTTATAGAATGTTCTGAGATCTCCTGCATGGCAAGCCAAGCTATAAGAACTTCAAAAGGTCACTG
AGGCCCAACCCAACTCTTTGGCTGAATAATGCTTAACCCTCCCCACACCCACCTCCTGCTCCCAAAATAGAATTTCC
TAGCTGGAAGAGACCTCACAGCAGTGGATTTGTAAATGTCGCAACAGCTAAAGCTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
TGAAGTCATTCTCAGAACCCCACTATGTAAAACAGAGGACACAGGGGGCTTTGGCTGAAGGAGGGAAATGAAGTAAG
TAGGGGCTCAGAGCCCCCCCACCCATTCTTCCCAAGTGGCCCCAGACACTTCCTGGGAGTAGAGCCTAGAAACCCCA
GACTAAGGAGAAGGGGCCGAAACCTGACAGAAAGGAGCCAAGAACTGCCCCCTCAGCTTCCAGCGGATGGATGCCTA
ATTTAGCTTCTCACTCCTGTTCTGGGGAAGAAATTCACCGCCCCCTCCTCTGGGGCATGAGCTAGTTGACCACAGTC
TTCAAGATCTGCTTAATAAACTACTGAAATCCTCCCTGCTGGCATCTACTAAAGCTGAACCAACCACACCTCATGTT
CCAGTCATTCCGCCCCAGATTAATACCTGAAAGCAAGTGCATTTAAGTTCAAACAGAGACGTGACCTGGGACCAAAA
GCTGGAAAAACCCCAAGGCCCATCATCAGCCAGATCAGGTGTGGTCCAGGTGAGGGTCACACACATCCGTGAGAAGG
AACCAGCCACAGCTGCTGACATCAACAGGGTAAATCTCACACATGGTACTGAGTCAAAGCAGCCCTGGATGCTTGCA
TTTATTTAACGTTCAAAAATAGACAAAACCGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAAGAACC

[0619]



ATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGT
TGCAGACTCGGCTCGGATCCCACGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCCGATTCGACCCCTAGC
CTGGGAACCTCCATATGCCGCAAGAGCGGCCCAAGAAATGGCAAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAATAGACAAA
CCCAGGGAGTTCCCATGGTGGCTCAGCAGAAACAAATCTGACCAGTATCTACGAGAATGCAAGTTCGATCCCTGGCC
TCACTCAGTGGGTTAAGGATCCAGTATTGCCACCAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCGGCTCGGATCCCATGTTGC
TGTGGCTGTGGTGTAGGCCAACAGCCACAGCTCCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATATGCCCCAAGTGTA
GCCCTAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAAAACCAATCTGTGGTGCCAGAAGTCAGAGTGGGAGTGGTAGA
GACTGGGAAGGGGAGGCTCAGAGAGCTGCTGGGGGAGGGGGGGGGCTTGTCATGTTGTTTCTCGAGCCAGGTAGTGG
TTATGCAGGTGTGTCCACCTTGGGAAAATGCCTCACAAACATTCCCTTTCAGTGTGTGTTAAAAACAAAGATGCA
CAGAAATCTTCCTGCTGGAAGCTGCCTTCTCTTGGGAATTCTGACTTCCCCTGAGTCTACAGGGTCTCAGGGCCACA
GGGTCATGGATAGACCCCGTTTTTTCCTTCTCTTGGGTTCAACGCCCCAATACCAAGCACCACAGAGCACCTAAGTA
CGGACTCAGGGAAGATCTTTCACATTAAATGATGCAGGCAGCTGGACTGTGGTCAACTGGGAGGGAAAGTTCACAGC
ATTTGGAGGCTCAGGAACTGGGCTAAGATAAACTGGTCCTTTCAAGAAGCAAGCACCCAGGAGTTCCCATCGTGGCT
CAGTGGTTAACAAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTCCAATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCC
AGTGTTGCCGTGAACTGCGGTGTAGGTTGCAGACGCGGCTCAGATCCCACGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGC
AGCTACAGCTCCAACTTGACCCCTAGCCTGCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGGAGCGGCCCTAGAAAAGGCAAAAA
GACAAAAAAAACAAAACAACAACAACAAAAAAAAGCAAGCACCCATCATGGTTGCCACCTTCCAGTTTACAAAGCAGC
CTCTCTCCTTTAACTCAGCAAATCCTCAGGCTCACCCGCCCCGGGTCAGGGAAGGGAGGGAGGCACTGGGAGCCTCT
GTGACTTGCTCAAAGTTGCCGGCTGGTGGGTCTGATGCTGCCCTTCCTCCTGAGCTGCCTCTGGGGAACACCCTACA
GGTTCGTGGAATTAGAGGCTCCAGGCTCATGAATCAGAGCACGACAGAGTATGCAAACTTGGAAGGCAGAAAATTCA
ACTTCCAGAGGATCCGACATGACCTTCCTCCTTCTCCGACATACCCTGATGCCCAGACTCTCAAAACAAGGAAGCAT
GTACTTCCGGTCATTCCTTCATGGAGAGGCAGGGAACTGTAGCAAGTGAGCCTCAGGTCTGCTGATCAAAGGAGGCC
AGTGGCCATCCAGGTAGGAGTTTGGCACGTTTCCCAGCCCAGCCAGGCCGACTAATCTCATCACTCAATGTTCCCCA
AGGCCCCTTCCAGCCCTAACAGTCCATAGGCCTGTCAGATGACAGCCAGCATTCAGAGCCTGTCCATCTGCCATGTC
CCCTGCAGAGGAGTGCAGGGCCTTGGAGCTGCGGCTCAGCAGCTGCAGCCCAGGTGTGAAGGGTCCCGGCTTCATGC
CCCAGACCCCTTCCACCTGAGAAACACAAAGGTCCGGATTCCCACCCTGTGGGAGAGGGAGAATTAAGTGTTCTTGG
CAAAAAGTGCTACAGATACAAAGATTGCAGCTGTCACTTTTAATCCTAAATACGTTTAGGGCAGGTATAAGACATTC
TTGCTGTCACTTGTGAGTGATGGAGCAGTTTAGTTGGTTTCCTCTTCCGTGTGGTGAGGATAATTATAATCCCCACC
GCTCGGGGTGGGTGAGGGGCCTAGAGCACCGTGGTTATGAATGTGGACTCTGGGCCCAGGCTGCCGGAGTTCGAGTC
CCAGGCCTGCCCATGTGCGATCCTGGGCAATGTGCTTAACCTCTCTGTGTCTCTGTTTCTATGGCTGCACAATGGGA
ACAACAGCAGCTGGATGGTAGCTGGCACATGGTAAGTGTCTAGAGATACGTATTACCCGATATTGCAAGAATTAAGG
AGACACGCCCGGAAAAGTGCTTGAGGTGCTCAATCATTGTCCGTCTCTGCTGTTCTATTAATCCGAGGCTGCAGCTC
CTTGGAGTTTACATTTGTGTATCAAATAGTCATTTTGACCACGTAACCCTGCAGGTGGGGAAAGGTACGGAGGGAAG
GGTTCCTGGCACGACGTTTCCGTTACTGTTAAGTACTGCCCCCCACACACGCCTGTGAGTATCAGAGCTGAAACGAT
CTTGGCAAAAGCCCACATAATAAATAACGGCAGTCAAGAGAGGTTGCATCTATAAGTCTATTTCCTTGAGAAGAGCT
GGAAAAATGAAATCATGATGACTCTTCCCAGGCCAGTACATTGCTAATCATCTTGAGATCTGCCTCTGCCCCAGGTA
ACTCCAGGACAGACTCCACCAAAGCCATGCTGAAGCACTCCTGCCTCTGCAAGCATCCATCCTGAGCCTCAGCCCTC
CTCCTGCACACCAGGAAGTCCCTCTCTGGGGCTCATGTCAGTCCTTCAAGCTCTATAGGTCAGACTCTTCCTAGAGA
AGAAAGAAGCTGGCTTTGTTGACAGCTGGGGAGATGTGAGGCGCTCCCACGGAAGGGCGAGGCCCGGGTACTGATGA
CACCCTGGGCTTGAGCACCAGCACAGGTGGCTGGAGGATTTCCCCACCCAAGGAAACCGCTCTATTCCTACCCTCTC
TTGGTCCTTCTCACCCCTTCCTCAGGCCAAGGACCCCAGATGGAGGTGAGAAAGAAGCACCTGCTCCTTATTCACAA

[0620]

```
TTGGGCAGTAGGTGCCAGGGGGTACCCTTGCCCCCGACCCCCCACAGAAGTTCTCACTCTTTCCTCAGTAGAGAGAA
CCTCAAAGTCAGGTAAGTCAGCTCCCTGCCTCAAAGCAGGACTGCTTTTTGAACACGTGATAAGCTCATCTTCCGTC
AAGGTCACACCCACGCCCCGTTTAGAGCCCACTGCCATCCACAAAAGCCACATAACATAGAGGCTAAGTAGGAGAAA
TATTACAAGCCCAAGTTATAAGAAAGGGAACTGAAGATCAGGGAAGAAACTTACAGAGTCGTATGGTCTGAGTCAGC
AGCCCTGGAATGGAAGACAAGTTTGGGGTCTTTCTGTGAGTCTGTCCCACCTCAGCCTCGTACACCCCTGGTGGTGG
TGAAGCCAGACCAAGCTGGGGATGCTAACGGAAGCAGAACAAGAAGAGGGTCATGAACCAGATTCCACTAGAACCCA
AGTTCTTTGGGGGGTGGGAGGGAGCACTTGTCTTCTGTCTTGGTCACTTCTGGGCTTTCCTGGTACCTGGAACAGTA
TTTGACATCTATCAGACGTTCAGTAGATATTTGCTGAATTAATGCTGAGTGAAAGCCTACAGGAGCCAGGCAGGCAG
CAGAAGTATGTGAATTTGACCAGGTAAGGATGGACTGTGATAAACTAGCCAAATCAGATCAAAATCAGATTTTAAAA
AGAAAACAGGTTTCCCATTGTGGCTTAGCAGAAACGAATCTGACTAGTATCCATGAGGTCTTGGGTTCGATCCCTGG
CCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGTATTGCCACCAGCTGTGGTGTAGGTCACAGACACGTCTTGGATCTGGTGTT
GCTGTGGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCGCAGCTACAGCTCCAATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCAT
GGGTACGGTCCTTAAAAGACATAAATAAATAAATGAAAAAAGAAGTACCCTTCTTTGATTACAGAATGTGATATACT
GGCCATAGATGACTCCTCTTTTAAGGGAAATTGTTTTGTGCCAGAAGCGAAAAGTATTGTTTGAACCCTTGCTCCCC
AACCTAGGGGATGTAGGCGTGTCTGTCCCTTCTCTGTGCGTCTGTTTTCTCATCTGTGAAGTGCAAGGTCCCTCCCA
TTTCCACTCCATCCTGCCTGGGCCTGAGTCTGAGGGTAGAGTTGTGAACTGGGCTCCTATAGCAGTCTGACTGGGGG
ACTCAGAAGGCTTCATGGAGGAGGGGATGTGACCAGACCTTTCCAGATGGGCTTCCCCTGCCTCCCAGGGATCTGGC
ATATCAGCCTGCACAGCCACTCACCCTTCTCTTCCTTCTCACTGAAGACAGGCTGAAAAACTAACCTGCCGGGGGAG
GCAGGCAGCCCCACACTTCAGAATTTATAAATCCTCCTCTGCTCAGGCTCAGGCCCAGTCCATCCTGGGAGGTGCTG
GAGGTCATTTTATGAACCAACCACCTTCGGCTTTCGGGGCGTAGGGATGGGGCAGGATGCCACAGAATCACCAGCCC
ACTCACGAGCCCCCCTGAACCCTTCCCAGGGTGACAGAAAAGAGGAAATGGAGCACAATTCCGGCCCCAAGACAAAG
AAACTCGGCCAAGCAAAGAGAAGGGAAACAGCTTCCTGAGTCAGGGGACTTGGAATCTGCTAGGGCCACAGGGAACC
TTCCCCCCATCATGGTGAGGCTGAGGTGTGGACTCAAGCAACTGAGAAGATAAGGACAGGTGGGTCCGCCCCCACCC
AGCTCAGCCCAGAAGCATTTCTTTCCAAAGCGCCCGTGGAAAGGAGTGGTTTGCAGTGAAGAACATTTTTCAAAAAA
ATCGAAGTCTAATACTAATAATATAACCAGATAAAAGAAAGGCCAAGAAAGTGCCATATAAATCCAAAGACACGGTT
CCACAGGCCACGTGGCCACAGGCACATTTTTCCCCTCCTGGGCCTCACGCCCCGTGTGGGCACTGACGGAGTCGAAG
TGGAACATTCCCAGGACCCACCTGGGCTCGGTGGCTGTGAAGAGCCTGTTGTTACTTGCTCTGCAAACCTGGCTGAT
GAACATGCAGCCTTCAGAGCGCAAGGTCACCTCCTCCAAGATCTGCCTCCTGGCACAAGTGGATTCTCACAGCCCTG
GTGTGGCCTGCTGGTTTCACGGCACCTAGAGCGCAGGTTCTTGGACATATGTCCATCTCACTCTCTGCACGCACATT
CTCAAGGGCAGCAGGGAAGTCTGCTTTAGGTCAAGGTCCCTGGTGGTCCTCACCACAGGGTCTGGTAGAGAGGAGGT
CTTGAGGATCAGTAGGCTGGTGACAGATGGACAGATGGACTTGCTGGGGCTACTGTAATAAAGCACCACAAAGTGGG
TGGCTTAACACAGCAGAAGTTTATCCTCTTATACTTCTGGAGGCCAGAAGTCCAAAGTCAAGGTGTTAGCAGAGCTG
GTTCCTTCTGAAGGTCATGAAAAGGAATTCTACAGGCTTCTCTCCTGGCTTCTGGTGGTTGCCAGCCACCCTTGGCA
TTCCTTGGGGCAGCATAACCCAACACCGTCTGCATCATCACACAGTGTTCTCCGTGTGTGTCAGCCTCCAAATTTCC
CTCTCTTTAGAAGGACAACAGTCACTGGATTGGAGCCCACCCGAATCCAGCATGACCTCATCTTAATTTGAGTCATC
TGACAAGAATCTATTTCCAAAAAAACTCATATTCATAAGCACTGGGGATTCGGACGTGAACCCATTTTTTTTTTTG
GAAGACACAATTCTACCCACTAGAGACCGTTTCCCAAATGCCTATTGGCTGGGAGCGTGTAAACACTAGCAGAACCA
CCTGTGAGGGTGGAAACGCTGCATATAATTACGGAGTTGAAAGCGAAAGTTTGGAGGCAGGCGGGGAGGTAGGGGTG
GTCTTGAGAAAGAGGAAAACATCTTAGAGCATCTCTACTTGGCCAGGATTATAGGAAGAAGAGAAATGCCTCCCCGG
GACAGGCATCTGTGGGATGTCCCGCCGAAATGCTGCCGGTCTGTCAATACTCAGCTCTGGGCATCACAGAGCCATGA
ATGGGTAAGCTTCCTCCCAAGAGGAGCAGGATGTGAAAGAAGAGGGGGCCCTGGGGCAGCTGGAACCAAGAACCTAT
```

[0621]

GGAAGCACAGAGCTGGGCACCAGATTGCAGTGGGTCAAGGAATGAAGGTCAGGTGAGAAAGTGACGTGCAAGGACCT
CTCGCCAGCAGCTTGCCTTGGGAAGGGCTGGAGGGAGGGTGCCAGCTAGAGACACATGGAGCAAAAAGGAAATACCC
TTGAGTACACTGCTGATAATGAAAAGCCCTTAATGAGACAGAGCCGAGGAGAGGAGGGTTTCAAGATTCAGAGGAGG
GAGAGGATGGGGGCTGAAGAGCATCTCTTGGCGGGGAGATGGGGGTGCCACCAAGACAGGCTGAAAGTGCTCCCCCT
TTTTGAAAGGAGCAGGAGACAGAATGGGTGGGTTGGCAAGTCTGGGGATAAAGCGGGTAGGTGACAGGCTCCAATCC
AGAGCAGCTGAAGCGAGGAGGGAGAAGGGGGCCAGGAGGCAGAGAAGCTGGAGAGCTGTGCAGAATCTCATCACCAG
GAACCTTGAACTTGCACCTGAAAAATGGGCATTTCATCCTGAAAGTACTAGAGAATCCTTGAATGCCACTAGGCAAA
GAAAGTTACACGATTTGCTTTTTAGAAGACTTCCTTGGCTGAAGGATGAGGGAGCCCAGCCAGGAGGCTGCTGGCCA
ATGTCAGAGGAAAGAGTAGAGACCTAACCCCACAGGTAGAGCTGGAAGACAAGAAAGAAGTGGCATCTTGAGACATA
GGGTTACATCTATCTTACTTTCTTTCTTTCATTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTAGGGCCACACCCACAGCACATG
CAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCGAAACTGTAGCTGCCAGCCCACGCCACAGCCACAACAATGCCAAAGCCGCA
TCTTCGACCTACACTACAGCTCACGGCAACGCCAGATACTTAACCCACCGAGCAAGGCTGGGGATCGAACCCGCAAC
CTCAAGGTTACTAGTCGGATTCCTGAGCCACAATAGGAACTACCGGGTCACGTCTTTGAAAATCTGCTTCAGTGTTA
CTTTAGAGAAACTGTCCTGGATTTAAAATTACTTTCCTTTTGTAGTTATCTATCTTTCAATTTTATTTCTTCTTCTA
CCAGAGTGTCAACTCTGTGGGCAGATATTTTTGTGCGTTTGGTACCTGTGTGGAAACATCTGTCTATTACAGCCCCT
GGTGCTCCGTACAGCTTTGTAGGCTAAAATGCATGCCTGGTACAGTGCTTGGCACCTGTGTGTTCAATAAACATGAA
CTATGGTGATAACAACAGCAAGAATAACAGTGAGCAATGGGATGAAGGGAGTGAGGCAGAAATGAGACTAGTTTGGT
GGGACTCAAAGTGTGGACTGAGCAACCGGTAGCATCAGCATCACCTGGGAGCTTGTTAAGAAATGCAGAGCAGCAGG
CCCACAGCCCAGGAACCTGTGTCTGCATGAGGTCTGCAGGTGGTCTGGGAATGGGGCTGGTTCCCAGGTTTCTGGTT
GAAGGAGGAGAGTGGGTGGCATCGCTGCTGACTGACATGGAGCGGCGGGGCTGAGAGGAGGGGGAGTCAGTGAGTTC
TGCTCAAGAGGTGCTGAGTTTGAAGAACCTGCAGAAGTCAATTCAGCAATGTTGTCCCAGAGAGAGAGCCCGGGGAG
AGCCCAGTTTCGGAGCTGCCAGCCCAGCGTGCAGGCAGGAGTCGGCAGGTCTTCTGTGTGCCAAGGGAAAGGAGCAC
GGAGAGCAGAATGGGGCCTCCTTAATGGGCACCGCCTTGAAATCTGAGGGGCAGGGCCGAGAGGCAGGAGGAGAAAC
AAGAACAAAAGTTGTTGCTGGGAGAAACCCCATCTGAATTCTCAGCTCAGCTCCACCCGTGACCGCCTCTGGCCCTG
CTTCCCCTGGAAGAGGGAAGGCCACGGACAATTGCTCGGGCAAGGTTGCTGCTGTTTGAGAATCCCAAGGAGCGGGA
CTGTCAGGCAAACAGAGGGGTGGCAACAGAGAGGGGTCCCGTTTCCAGCTGTACCTCCAACTCCGGCAACTCCCTGC
GTGCCTGGTTGATTCCCGCCCCCTTCGGATGACAAGGTGGGGCCGGGGTCTCTGACCATGTTGCCTGCCAGCTCTCT
GGGCTCACCCCTCATGTCCGGCCACAGACTCTAGGGGAAGACCCCAGCAGAGCATAATGGCAGCTGCCTTCAGAGCA
CGTGAGGAGGCTCCAGAGGCCAGACCAAGAGGTGAGGGAAGGGCACGCAGGGTAGGAAGCCAGGATTCCCGAGCCAA
CAGGTGTGCTCTACCTGGCTCCCATCAGTACAGCTGAGAGTCAAGGTCTAAAGAAGCCTCTCTGTCCCTCAGCCAAA
AAGGGAGGCCCAGGAACCAGCAAGGGCCACTCTCTGCATTTATCAGGTCCTAGTCTGGCCGACAGGGACACGTGCTGA
CTGCAGACCGCAGCTACTGCAGTTGTGTTCAGTGGGCTGGGGCTGGCAGAGTGGGGCTGCACAGGTGTCCCCCGGAG
GAAGTCCCAGCTCCTCCCTGCCCCATCACCTGTTGTATTTTGCTTTACCACCCTCCCATTTTTGCCATTTGTGCTTG
GCCTTGTCACAGCAACCCCTCCTGGTGCAGGTAGTTTCCCAGGGCCTCTAAAATCAAGGTGCTTCCCCTAGAACAGT
TCTGATTTATACTTGTTATGGCTCAATGTTTTAGTACCTCCTTTCACTTTCAAAGGTGTGCAGGTGTGGAGGACAAA
TCATGTTGCCTGTCACCCTACATAAAAACGGTTCAATAAAATAGAGTTCGATGAAGTCCCCTTCAAGACGCCTCTCG
GCTTGGACCCTCCAGGAGTCAGGGCTTGTGTTTACCAACAGCCGGTGCCGTGACCTCCCCCTCTCCAGCATCCTTCC
TGCTACTGCCTGTGGTACAAGAGGTGGTAAAAGCCTTTCTGCCACCCCTCCCCTAACCTGTCCCCTTCAGTGCCTGT
TGCTGGGATCATCTCAGCTCCCCCTGCCTCCCTGTGTAGGCTGGGAGGAATTAAAAGTCTAAGAATTTACTGGAAAA
TCCTAAGGTTGTTTTGTCTTGGGCTTTTTTCCCCCCTCACTAGATTTTTTTCTTGTAACAAGTTGACGAGCATAAAA
GACCTTCCAAGAATTAATCTCTAATCATGAGAGATTTCCTTCCTAGTGGAAAGCTAAAAATAACAAAGACAACAACA

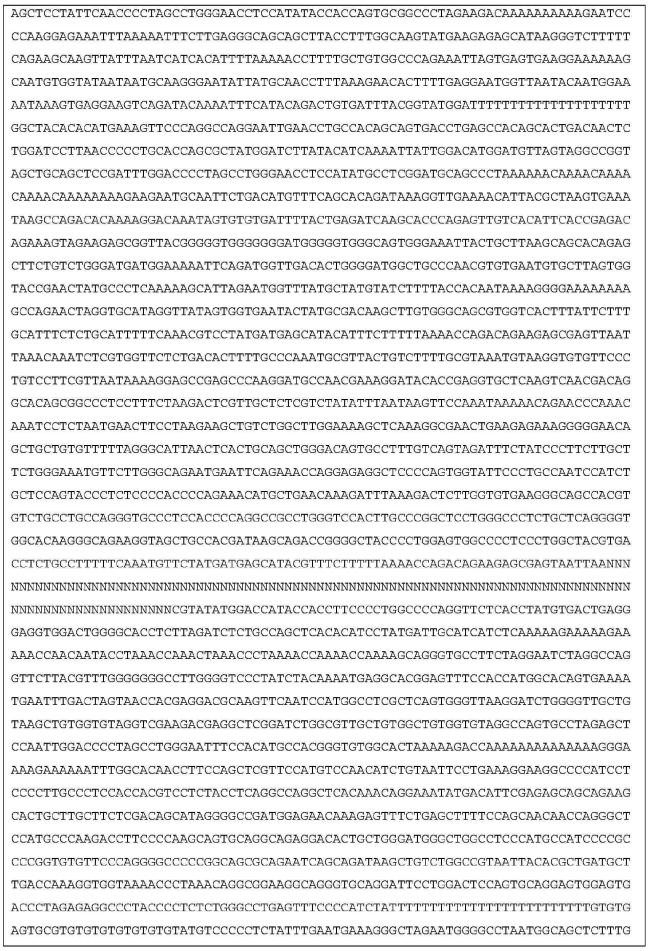
[0622]

ACAACACCCCAAAACCTCTTAACTGAGCCCACAATGGAGATGGCTTTTCCTCTGCCTGTTCTTTGTCTTTTGCCATT
TTTTTTTTTTTTTTTAAGGGCCGCATCAGCGGCATGTGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCGACAGCTG
CCGGTCTACACCACAGAACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACGTCTGCGACCTATACCACAGCTCACGGCAATGCCAG
ATCCTTAACCCCCTGAGCCAGGCCAGGGCTCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTTGTTCTGCTGCGCC
ACGATGGGAACTCCTTTGCCCGTTCTTGGAAAGAGCCAGGCCCCAGTTCAAATGCCAGTGGCGCCCCACCCCCACCC
CCCACTTTCTTGCTGCGAAGCCCTGGCTCAGTCACTTCACATTCCGAGCCTCAGTTTACTCATCTGTTAAAGAGGGA
TGATAATTCCTTACTCCTTGAATTGTTGACAAGATGAACAGTCTGTAAAGCTCCTGGTAGGTACTTGGGAAAAAAGC
AACTTGTATTATTATCGCTGGTCCCTAAGAGACAAGCACTGTCCCCACCTCATCACAGTGACAGGAGGCAGTATGCC
CAGAGATTAGAGCTTGCACTTGAGCAAGACAGGCCTGGGAACTGACTAAATGCGTGACCTTGGGCAAGTCACTGGAC
CTTCTAGGACTTGCTTTTTCTCCCTCTGTAAAATGAGAATAACAGTGACTCACCATCGGTGAGATGACGCACATCAAG
CTTGGCATGACCCCTGATGTTGCAGCAAGTGCCCAATAGATGGTAGTTTCTCAATTCCCAATAGTGATTATTGCAGA
ACTCTCCACCTCACAGGCTCTGGCACCACCTGCTCTGTATCTCCAGGGTCCACTATGTTCCCCTGTCCCCAAAACAA
CAGCCCTTCCTGTGCAGGGGGCATTTACAAATCCACCTTTCCCCTTCCGCTGGAGTCTGAGCTGCAGCCCGTGAGTC
AGGCTGGGTCTCCACGTGCGGAGGAGGAGGTGGAGGAGGAGGAGTCTGGTAACTCCCCAAGGGGGGCTCAGCTGGGA
CTGGAAGCTGGGTTTGGGTGCAGCCAAGAATTTCTTCAGCCCCTTCCTGTCCCACAGGGAGCCTGATTCAGAGTTGA
AGGGAATTACGTGTTTGTTTATTTATTCATTAAATAAATATTTAACACCAGGGAGTTCCCATCCTGGCTCAGCGGTT
AGCAAACCCAACTAGCATCCATGAAGACATGGATTCCATCCTTGGCCTCGCTCAGTGGTTTAAGGATCTGGCGTTCC
TGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCAGCTCAGATCCCGAGTTGCTGTAGCTGTGGTATAGGCCAGTGGCTACAG
CTCCAATAAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGGTGTGGCCTTAAAAAGACAAAAGAAGACCCCTCCC
CCCCAAAACTTAACACCAATGTTGATACCTACCACGTGCCAGGCACCATTCAGGCTGCTAGGTCAATAAGGATTAGC
CTATTCTGTGCCTTTCTCACAGAGCTAGTGGGAAGTGGAGCCCTTCCTGGTGGGAAGCTGAGCCCGGACAGCAACAC
TTCTACATCCTGAAGCCAAGGTGAGTGTCCTGTGACAGCAATGAGTCAGCCCCTCTCTGGGCTCCATGGACTTCTGG
AAGACTCGGAGAGCAAGCTCACCTGCCTCCTTGCCCGTGTGGCTACAGGAACATGTTTACCACCCAGGGTCACTCTC
TCTCAAGCATGGCCCCAATCTTCTGAGCTGCCTCACTTTCCAGATGAGAAAACTGAGGCACCAAGGCAGGGAAGTAA
CTTATCCAGGGCCACTTGGTGATGAGGTGAAGAGGCCAGGGCTAGTACCCAGGTATCTGGCATCTCTCTAGGCTGAG
ACGCCTATTAGCCACAGCACCAGAAATCAAGAGCTTAGAGACGGGGCGAAGGGCTGCAGTCAATGGTCTTCTTCTAG
AGTTTTCTTATTAATGCCCAGGAAAACCTCTGATGGGACATAGAAATGCCACTGGGAAAAGGGGAGCATCGTGTGTT
TACTGGAGACAAGTGAGGCACCCAATTCAAAAAGAAGATCCCTCTCAAACATAAAATAGTTCAGCAATGGAGTAAAA
AACACCTAAATATGTGTTCCACTTACAAAGCATCCTATGGGCTGTGATGAAGAATGTGGTTTGGAAACTCCGATTCC
ACCCCATTGCCTCTGCCTTCACCTCCCACCCCAGTGTTTAGCACCAGGAGCTCCCAGCACATATCACCTACCCTTTT
CCTGGCTGCTGTCTTCTTCAATGAGCTTCTGCTTTTGATTCCCCTAGAGAGGCTGGCAGTTTCCGGCACCTTTTTGT
TCCTCTGCTTAGCAGTTGGGGCGGAGAAGAAGTGGCTTTGGGGTTTTTCTTCTCTGGGTGTGGTTTCCTAGCCCTCA
CAAAGGAAAGCCTACAGCCTGCTCTGTCTGCACCACCAGCCTGGTTGCCTCAGCTGGCAGAGCTGATTAGCATGCGA
GGTGCAGAAGGGAACAGCCTGCCTGGGGTACTCAGGATACTGTTCTACTAAATGTTTCCTGCTCTCCACCTTCATAG
TAGGATTTCATTTCCTGGTCCCCTTGCAGTTGAGTAGGGCCATGTGACTAGTCTGACCAATAAGATGTGAGTTGGCC
CAAGTATTTAATTGCTGGTCAAAGACCCTCCAGGGCTCTCTTTCTCTGTGCCATGAAGTATATTCAAGGACGTAACT
GCTCCATCAGCCTGGCTCCTTGAATGAGGAGCACAGCCCCTAGCTGACCCACGGGGCTCATGTTAATTAGAGTAAGA
CATAAACCGTTATGGGTTTGGCCCCAAAGATTTAGGGGCTGTTTGTTACTGTAGCATAACCTACACCATCCTGACTG
ATACACTGCCCATCTCACACAGAGTGAGATATTCCCTAGTTAAGTCTACCATCTTCCCAATGTTGCTCTTTCAGCCA
GAAGCCATTTCACTTCCTCTGAGCTCCCCTTGGCCTCCTGTCACACTTCTGTTCTGCACTCTGACTTCTACTTTTAG
TCCCTTATATATAATTACATACAGCCAATTTCACATTGTGAGCGCCTGAAGAGCAGGAATCTGTACCTTATATTATG

[0623]

```
ATGATGATAATAATAATAATAATAAACAGAGGCAGCAAATGCTACTATTTATTGAATGCTGGGCTGGGTTCTAAGCA
CTTGACATTCATTCAGTTCTCACTAAGCTCTGAGAGGTCAGTACTGGAACTACCCCCACTTTACAGATGAGGAAGCA
TCTCAGTTTGGTTCAGCTGAAATTGAACCCCTAATAATATATATATATATATATATATATATATATATATGCA
TTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTCCTAGGGCCACACCCGCAGCATATGGAGGTCCCCAGGCTAGGGATCTAATCAGAA
CTATAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCAACACCAGATCTGCAACCTACACCACAGCTCACGGCAACTCCAGA
TCCTTAAACCACTGAATGAAACCAGGGATCAAACCGGCAACTTCATGGTTCCTGGTCGGATTTGTTAACCACTGAGC
CACGACGGGAACTCTTAATATTTTTTTAATAAATATAGTTCAACTTAAGTCATTCCCTCTATAATCCTAGTCACTTA
TTTTTCACATTTAAAACATTCCCAGAAGGGGTCTATAGGCTCCCCCAGATGCCAAAAGAGTCCATGGCACAATAAAG
GTTAAGGTCCCCTGTAGAAGCAGATACCAGGGTTACAGTGACAGGGTTCTGTCCCCTGTTCTCCTGGAACCCAGAGT
TTCTGGCTGGTGGAGGGTAAGGGACCCTACACCAAATTCATGCCACAGTGGGGAGTGAACAGGAGCTACTTTATTGT
ATTCACATAGCATAAACATAAATATCGTAGGTTTGGCATATGGAACTCCCTGTCATGAATATTTTGATTTCAGCAGT
GTCAGCCCAAGTATAACATTCATCACAGTAAAGAAGTCACTTGTTTCCCCAGTAAAAAAACAAAACAAGGGCGTTCC
CTTCATGGCTCAGCGGTTAACAAACCTGACTAGGATCCGTGAGGATGCAGGTTCGATCCCTAGCCCCACTCAGTGGG
TTAAGGAACTGGCGTGTAGGCCGGCAGCTGTAGCTCCGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACGTCCATAAGTCGCAAGA
GTGGCCCTAAAAGGCAAAAAACAAAACAAAACAAAACAATTCCTAACATCCAGTGTGCTAATTAGAAAAGCATCAGC
TCTTGATCACAAATTGGGATAACAGGACAGCAGCCATCTCTGGTCAGTCCCACTCCCAGACGATGCATCCTTGAGGG
CAGATGGGCCGACCACCCACGATGAGACTTGCTTTCTTAGCTTCTGAGCACTGGCTTGGTCCAAGTAGCACTCACAT
AATCTCCCATATTGTATATGCTGAAGTTTTATACTTTATTGAACCAGAATTTACTTTAAATTCCAGGCATCCAAACA
TATACACTGAATCCAGGTGAATCCAAGCAGAACTCTCTGGATTTCAGAAATCCTGGGTGATTACAAGACTCAGGGAT
AAGGTAGCAGAGCCAATGCTCTGTGCCTCCTTGCCAGCTGGCCAGTAGTGAGGGCTGAGCCCCAGGACAACCGGGTG
GCAGTCTGGCACTGCCCTGGTGGGCTGGATGACCTTCCGCAAATTACAGGCTCAGTTTTCGTATCCTCCAAATATGG
AGCCATACTAGATCCAAGTCCAGCCAAGAAACAATCACAAGGCACCCGCGCTACGCCTAGTACTGTGGGGAAAACAG
AAATTACACAAACTCCATAAGGAGCTTACATTCTAGTTGGGGAGCCAGGCCTGGAAACAATTTAACTATTGTGCACG
ACAGAAAGAAGTAAGTATGAAGGTGGTGGAAGCCCCCTCTTGTGCTCTGGGACCACAGAGGAAGCACGAAGCCAGGC
TGCATAGGCCTGCGCAGCTCGGTTTCAAAGAGGAAGGGGCTATGCTTGAACTGGGCTTCAGAGGGTGAGTAGGAGTC
TGATGGGTGAGGAAGGGCATACAGGTGGAAGGGCAAGGATCTGCAAACTCGGGGTCTGGAATGGGAAGCCCCACCCC
CAGCCCAGATCCCAGCCCAGGGGTTCCAGTCCTGCTCTCTCCACACATCCGCTGCTTTGGAATCTGGAAGAGTCCTG
GAAACCTGTATTTTGAACAAGCTCCCACAGTCATTCTCACAAGCAGGCAGTGAGTGTTATAGATTGAGAAAAATGAA
TGAACAAATGAATGAATGAATACAAAAATGAACCTGAGAAGTTCCTGTTGTGGCTCAGCAGAAACGAATCCGACTAG
CATCCACAAGGACGCAGGTTCAATCCCTGGACTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGCTGTGAGCTGTGGTAT
AGGCTGCAGGCTCAGCTTGGATCCCACGTTGCTGTGGCTGTGGTGGAGGCTTTCAGCTGTATCTCTGACTCAACCCC
TAGCCTGGGAACTTCCATATGCTGAGGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAACTTGACTTC
CGGTAAGTCCCTTTCTCTCTTAGGATGTCCACACTACATTAAGGAGCTAAAGAGCTTCAGTTGTGGCTCAGCAGTAT
CCATGAGGATGCAGGTTCGATTCTGGGCCTCGCCCAGTGGGTTAAAGGATCCAGTGTTGCTGTGAGCTGCAGTGTAG
GTCACAGACAAGGCTCAGATCCTGTGCTGCTGTGGCTGCAGCTCCGATTTGACTCCTAGCCTGGGAACTTCCATAGG
CCACACCTGCGGCCCTTAAAAAAGACAAAAATGAAAAAATAAAAAGCAAAATAAAAGTGCTGAATTGGCCTGGTGGC
TTTCAAACTGTGTTCCAGAAAAACCCCAGAATCTCCCTGAAGTCCCTCAGGGACACAGAGGAACTGGGGAGGCTGAG
AGAGCCGGACTCTGGGCCCCATCCACCCTTCTCAGATTACCTCTCCTTTTATCTCTTTGCTCTTTTTTTTGCAATAA
AGGGTTCTTGGCTACAAAGAACTCTTAAAGCCACTGAATTGAATAATCCTAGAATTCCCAAGGAGTCAGAGTTCCCA
TTGTGGCTCAGTGGTTAACAAATCTGACTAGCATCCGTGAGGACGCGGGTTTGATCCCTGGCCTCACTCAGTAGGTT
AAGGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCGGCTCCGATGCTGTGGCTGTGGCCAGCAGCTAC
```

[0624]



AGCTCCTATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATACCACCAGTGCGGCCCTAGAAGACAAAAAAAAAAGAATCC
CCAAGGAGAAATTTAAAAATTTCTTGAGGGCAGCAGCTTACCTTTGGCAAGTATGAAGAGAGCATAAGGGTCTTTTT
CAGAAGCAAGTTATTTAATCATCACATTTTAAAAACCTTTTGCTGTGGCCCAGAAATTAGTGAGTGAAGGAAAAAAG
CAATGTGGTATAATAATGCAAGGGAATATTATGCAACCTTTAAAGAACACTTTTGAGGAATGGTTAATACAATGGAA
AATAAAGTGAGGAAGTCAGATACAAAATTTCATACAGACTGTGATTTACGGTATGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
GGCTACACACATGAAAGTTCCCAGGCCAGGAATTGAACCTGCCACAGCAGTGACCTGAGCCACAGCACTGACAACTC
TGGATCCTTAACCCCCTGCACCAGCGCTATGGATCTTATACATCAAAATTATTCGACATGGATGTTAGTAGGCCGGT
AGCTGCAGCTCCGATTTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGATGCAGCCCTAAAAAACAAAACAAAA
CAAAACAAAAAAAAGAAGAATGCAATTCTGACATGTTTCAGCACAGATAAAGGTTGAAAACATTACGCTAAGTCAAA
TAAGCCAGACACAAAAGGACAAATAGTGTGTGATTTTACTGAGATCAAGCACCCAGAGTTGTCACATTCACCGAGAC
AGAAAGTAGAAGAGCGGTTACGGGGGTGGGGGGGATGGGGGTGGGCAGTGGGAAATTACTGCTTAAGCAGCACAGAG
CTTCTGTCTGGGATGATGGAAAAATTCAGATGGTTGACACTGGGGATGGCTGCCCAACGTGTGAATGTGCTTAGTGG
TACCGAACTATGCCCTCAAAAAGCATTAGAATGGTTTATGCTATGTATCTTTTACCACAATAAAAGGGGAAAAAAAA
GCCAGAACTAGGTGCATAGGTTATAGTGGTGAATACTATGCGACAAGCTTGTGGGCAGCGTGGTCACTTTATTCTTT
GCATTTCTCTGCATTTTTCAAACGTCCTATGATGAGCATACATTTCTTTTTAAAACCAGACAGAAGAGCGAGTTAAT
TAAACAAATCTCGTGGTTCTCTGACACTTTTGCCCAAATGCGTTACTGTCTTTTGCGTAAATGTAAGGTGTGTTCCC
TGTCCTTCGTTAATAAAAGGAGCCGAGCCCAAGGATGCCAACGAAAGGATACACCGAGGTGCTCAAGTCAACGACAG
GCACAGCGGCCCTCCTTTCTAAGACTCGTTGCTCTCGTCTATATTTAATAAGTTCCAAATAAAAACAGAACCCAAAC
AAATCCTCTAATGAACTTCCTAAGAAGCTGTCTGGCTTGGAAAAGCTCAAAGGCGAACTGAAGAGAAAGGGGGAACA
GCTGCTGTGTTTTTAGGGCATTAACTCACTGCAGCTGGGACAGTGCCTTTGTCAGTAGATTTCTATCCCTTCTTGCT
TCTGGGAAATGTTCTTGGGCAGAATGAATTCAGAAACCAGGAGAGGCTCCCCAGTGGTATTCCCTGCCAATCCATCT
GCTCCAGTACCCTCTCCCCACCCCAGAAACATGCTGAACAAAGATTTAAAGACTCTTGGTGTGAAGGCAGCCACGT
GTCTGCCTGCCAGGGTGCCCTCCACCCCAGGCCGCCTGGGTCCACTTGCCCGGCTCCTGGGCCCTCTGCTCAGGGGT
GGCACAAGGGCAGAAGGTAGCTGCCACGATAAGCAGACCGGGGCTACCCCTGGAGTGGCCCCTCCCTGGCTACGTGA
CCTCTGCCTTTTTCAAATGTTCTATGATGAGCATACGTTTCTTTTTAAAACCAGACAGAAGAGCGAGTAATTAANNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCGTATATGGACCATACCACCTTCCCCTGGCCCCAGGTTCTCACCTATGTGACTGAGG
GAGGTGGACTGGGGCACCTCTTAGATCTCTGCCAGCTCACACATCCTATGATTGCATCATCTCAAAAAGAAAAAGAA
AAACCAACAATACCTAAACCAAACTAAACCCTAAAACCAAAACCAAAAGCAGGGTGCCTTCTAGGAATCTAGGCCAG
GTTCTTACGTTTGGGGGGGCCTTGGGGTCCCTATCTACAAAATGAGGCACGGAGTTTCCACCATGGCACAGTGAAAA
TGAATTTGACTAGTAACCACGAGGACGCAAGTTCAATCCATGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGGGTTGCTG
TAAGCTGTGGTGTAGGTCGAAGACGAGGCTCGGATCTGGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGTGCCTAGAGCT
CCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAATTTCCACATGCCACGGGTGTGGCACTAAAAAGACCAAAAAAAAAAAAAAGGGA
AAAGAAAAAATTTGGCACAACCTTCCAGCTCGTTCCATGTCCAACATCTGTAATTCCTGAAAGGAAGGCCCCATCCT
CCCCTTGCCCTCCACCACGTCCTCTACCTCAGGCCAGGCTCACAAACAGGAAATATGACATTCGAGAGCAGCAGAAG
CACTGCTTGCTTCTCGACAGCATAGGGGCCGATGGAGAACAAAGAGTTTCTGAGCTTTTCCAGCAACAACCAGGGCT
CCATGCCCAAGACCTTCCCCAAGCAGTGCAGGCAGAGGACACTGCTGGGATGGGCTGGCCTCCCATGCCATCCCCGC
CCCGGTGTGTTCCCAGGGGCCCCCGGCAGCGCAGAATCAGCAGATAAGCTGTCTGGCCGTAATTACACGCTGATGCT
TGACCAAAGGTGGTAAAACCCTAAACAGGCGGAAGGCAGGGTGCAGGATTCCTGGACTCCAGTGCAGGAGTGGAGTG
ACCCTAGAGAGGCCCTACCCCTCTCTGGGCCTGAGTTTCCCCATCTATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTGTG
AGTGCGTGTGTGTGTGTGTATGTCCCCCTCTATTTGAATGAAAGGGCTAGAATGGGGCCTAATGGCAGCTCTTTG

CTTGCTCCGAGGTCTTCGGTTTTTCTTTTTTCATTCCATTTTTTTTTTTTTTTTATGGCCACACCCACGGCATATG
GAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATTGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCAACACCAGACCCCAG
CTGCCAGATCCCTGACCATAGCGGATCCTTAACCTTACACCACAGCGGATTCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGA
TCAAACCCGCACCCTCATGGATCCTAGTCGGGTTTGTTACAGCTGAGCCACGACGGGAACGCCTGATGTCTTCTTTC
TGAAGGCAGTGTGTGGCCTTGATGAAAGGCCCCATCATCTTGCCTGTGTCTGCGTCCCAAATCTCTCCCTCACCACG
TGACCCTGAGAAACTGCTAAATCTTTCTGTGTTTCGTTTGCTCATTTGTAAAACTGGGGTTGCTGGGTGATGAAAAG
GCAGAGCTCCTGTAAAGCTCCTAGGACAGCTTCTGGAGTTAGCGCCCAGGAAGCGTGCGCTCTTGCTGTTTTATGAT
TTCTCTGGTTTCAGAATCGCTCCCCTTGCCCTGTTTGCCATCTGAAGAAGGAGCAAGCATGGCCCAGAGAGCCATAC
TGGCCCTGCAGTCCACGTCTAGCCCTCTCCCTCCAAGAAAGCACATGTGAATCTTGGTCAGCCAAGCACAGTGGGAA
GAGGGAACTATGGGAGAAAAGGCAGAAAATCCTACGATGCTGCCCCACAGCAGATGGGCTCGGGTGTCAGCTGCTCC
CAGGGGTTGCTGGGCACTAGAGAAGGCCTCCAGCTGCACCCAGAGTCAGTAGCGGAGGGAGGGTCCTGGGCTCATCT
CCAGCTTGATCCCCGAATGGGGAGGAGAATGACCCCGTGGGAAGGAGGGTGATGAGATGCAGAAGATGCAGCCGGGT
TTATCTCTGTTCCTACTTTGCCGGGACCATTCAGGGAAGAGGAGGCCACATTCAGTCATCTCAGCCCCGAGGGGAAC
AGGGAACAGAGAGGGGTGAGGATGACAGCACTGGTGGTCTCTCCCCTGGGGACATGGAGGTGTGGCCTCCCTCTGCC
ACAGGGAGGGTCCCAAACCTGCCTGTCCTCAGTGTTCTCACCTGCCAAGGGAGGAGACGCAAATGCCTGTTTCCACC
AGGCGCTCTAGGGTCTCAAATTGTGGCTGCGGACGGATGCATCGAGGAGGCACAGAAATTGAGAGTGTTTTACTAAA
GGACCAGTCCACAGGGGATTAGAAATAAAGGAAGAAAGGCCTGATCTTCTACCACACTGTCCTAGGACATAAAGCAT
GATGCGGGAGACAGGCAGGACCCCTGTTCCGCCTCCTGGGGCTACCCCGCTTGGCTCCAGTGAGCTCTGTGGTCCAG
GTGGAATTGTGGGCTCCCATCTGGCTGGGACGACTCACCCAGACAGACTGCCCTCCTGATCCGAGAGCATTTCACTC
GGCAGCAAATTCAACCCACCTCAAAATATCAGCTGCCCCTGATCAGGCAGGGCCTGGCTCCCTCTCTGCCAAGCCCC
ACAGGGCTGGGCTGGGATCAGTCATGGCAGCTCAAGGGAAGTCACGCTGCACCCAGAGGTAAAAGCTGTCCTGGCAG
AGAAAGAGAAAACTGATGGTCCTAAGAACAAGCACACTGGCTTTCACCCTTGAGGACGCTCAGTTGAGAATCTCGGT
TTGGGAGTTCCCATCGTGGTTGTAGATGGCTCTGGTGTAGGCCAGTGGCTACAGCTCCAATTAGACCCCTAGCCAGG
GAACCTCCATATGCCGTGAGTGCGGCCCTAAAAAGACAACAAAAAGAATCTCTGTTTGGCTGCCCTGTGTGGCAGGT
ATGCATTTATCAGGTATAGAGACATTTTACAGATGAAGGGAGCCCAGGGGATCTTTGCTCAAACTCTTTTTTTTTTT
TAGCTTTTTAGGGCCACACCCGTGGCATATGGAGGTTCCAAGGCTAGGAGTCGAATCAGAGTTTTAGCTGCTGCCCT
ATGCCACAGCCACAGCAATGCTAAATCCGAGCCACATCTGAGACCTACACCACAGCTCACGCCAAAGCTGGATCCTT
AACCCACTGGGCGATGCCAGGGATCAAACCTGCAACCTCAGGGTTCCTAGTGAGATTCATCTCCACTGAGCCACGAT
GGGAACTCCCAAACTCTTTTCTTTTACAGATAAAGAGGCTCAAGGAAAGGAGCACCTTGTCGCAGAAGCAGGATTTG
AACCCTCCAAGGCTCCTAGCCCCATCTGCATTCAGCCTGCCAATCCACGGTTAGGAGGGCCAACTGCACACATGCGC
AGTGTGGGATGTGGTGAGGAACCACACAGGAAAAGCCCTCAGTTCTCACAGAGCTCACATTCTAAACAAACAACAAA
ATCAGTCATTATAATTAACAAATCATTAAAGACATAATTTCAGGTGGGGGAGAGGGTTATAAAGCAAATTTAAAACC
TGGCGTGTTTGAGAGTGTTTTGGGGTGGGGGCAGCTGCTGTTTGGGAATGGCCTCTTTGCACTGGATCCTCTCAGGT
CCTCCCAAGCCAGTAGAATGCTGGAGCTGGCTCCTGCTGGCTTGCAAGGGCCACGTCTCATTAGGAATTTGGCGAGC
AAGTTGTTCACCACACCCATTATTAAAAATTAAATTACATAAACTTAGAACTAAATGAATTATAGTACGACGGAAGG
TAATCATCAAAAGTCATCACTCCCTCGGGTTCCCAGGTGGCCTAGCAGTTAAGGGTTTGGTTTGTCCCTGCTGTGGC
TCAGGTTCGATCCCAGACCTGGGAACTTTCCAAGGCCACAGGCACGTGACCAAAAAGAAAAAGAAAAAAAAACTTCA
TTAATTTCCTCTTTGTATGACCACATACTATACTCTTGAAGTTGTTTATATCTATTGAATCTAGACGTAATAGATAC
TCCCAGTTCCTCCAGTAGTAGCTAGAAACTGGTCATGGTAGAAATATGTCTACTATGGAAACTGGCAAATACCCTCT
ACGAGGGCTTTCACTTTTCAAAGAGCTGGTGGTGAAATATTTACCAGCACAGCCTTCAGCTCTAATCCAGGCCTTCT
ATGCCTGTGGGAGTCTGGGTTCTTCCAAGGAGAGGGTGTGGTGGTATAGTCTAACTCTCCTGGGGCTGGGGGCGAGG

[0625]

GGAGGTGGTGGGCAGTGCCTCCAGCCCTGTCCTCTTCTTCTCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
TGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGCTTTTCAGGGCTACTCCCTGGAAAGTTCTCAGGCTACATGTTAAATCGT
AGCTGCAGCTGCCGGCCTATACCACAGCTCATGACAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGGTCAAA
CCTGAGTCCTCATGGATACTAGTCGGGTTCCTTACTGCTAAGCCATAATGGGAACTCGGGCAGTCAGATTCTTAACC
CACTGCACCACAGCAGGGACCTTCTTCAAAAGTGTTTTTCAACAGGGATCTGTAAGAGGGTGATTCATTCCTTCCTT
TGTTATTTATTTTTGATAAATGAAATCCTATCATAAGCATACCAATATAAATTTAAAGGAACCCTGCCGAGAATCTC
TTTGTATAAATGCCTGCAGTCACTTCTGAGTTCCCCTAGATTTTCATAGGTGGAGGGACTTCCTTAGAGAATATAAC
TGTTCTCATTAACAGCAGACTGAAGTTACTATTACCTCTACTAATAACAATGACAACTGTAGCTGTCTTTTACTGGC
ACCACCTCAGGCACTAGGCACATATATTATCTCTAAAGTCTACATCAACCCATTTTACACATAAGAACGTTGAGGTT
CAAGGGTTCAATAACTTGACCTGAGGCCAGCCTGCTGCTCTGAAAGTTTCACAGAAGGCTTTTTCCTTCTGTAGCGA
CAGCCCTGCGACTCTCCTTAGACCTGCAGGATTCTGTGGTCCTACAGGACCCCCCATCTCTGGTGGTTTGGGAGAAT
TTCGTCACGTCTCAGCTTAGTGTAAGGAACTCCCTTCCATCAGCAGAACAGAATGAGCCAGACGCTCCCCCTGGACT
TTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTTGCTACGTCTTTGGGTCGCTCCCGAGGCATATGGAGGTTCCCAGGCT
AGGGGTCCAATTGGAGCTGTAGCCACTGGCCTACGCCAGAGCCATAGCAACGCAGGATCCGAGCCACGTCTGCGACC
TACACCACAGCTCACGGCAATGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAAGCCAGGGATTGAACCCGCAACCTCATGGTT
CCTAGTTGGATTCGTTATCCGCTGAGCCACGATGGGAACTCCTCCCCCTGGACTTTCACCTGCAATGCAGGAAAGTG
ACCCAGGCCTGGTCACTTAGCAGCTTCCCACCCAAAAGAAGTAGCACTCAGGTTCTGATACCAGTGAAATGTTAACA
GCGGCTCCAGTGCCAGCAAGAGCTAGAATTAACTCCTGTTGGGAGACCCTAACTGTGTTAGGTCTGTTGCCTGACCT
CTCCTGGTTCTGAGCAGCTTGGTTTTCAAGCTCCCCCAGGAATACCATGAGCAACAACCAAAAAATCCTTCCAAGGC
ACATACCTCTTCTGCCTCGGTGAGCTAGAATCTCCATCGGTTGCTTGTAACCACAATTTCTGACCCGTACCTCATCT
CAAGCGCTTCTCAATATATCAGCCGCAAACATTCGCTGAGCCTTTCATGCCAGAGAAGGAGCTCCTAAGCACTCAAT
TAGTTTGCACAGAGGAATAGTAATCGTGCCTTTCTGTGCACAGCTCTGGCATAACCTATGAAAACGGAGTTTGCCAC
ACAAAATAGCAATCTGCAAACAACCACAGCTCAACTGAGAGCAAATCCAGGCCCAGTCCCTGCTCCCCGGGAGCCAT
ATTCCCCCTAAAGAAAACCCCTTCCTTGATTTTGTCAACGGTCTTGTCTTTCCCCACAGATGCCAGGCAAGTTCCTC
TTGGGGACAGCTGGCCGGCCACTTGAGGACTTGCGATTTCCCTGACGTAGGAGAAAGGACAGCTGGGTTTCTGCACA
CAGATGCTGCCAAGCCCAACGTCACCCTTCTGGGCAGCTGACCCATTGCCCCGGGCTTGCTCCCTCCCCTGTGCCCC
TCCAGACACCAGGGCCATCTGGATTCTGGAACAGCCATGGGGAAGATCAGGATGACTGGTTCTCAGGACCCCTTTCC
TTTGCCTGAAACGCTCTTCCTTTTCACCCTCTACATCCTGCGGGCCTCAGTTTAAAGATCACTTCCTCAGGGAAGC
CCTCCCTGACCACTTCCCCAGACAAGTTCAGGGCCCCAGGACCCTGCCCTGTTTATCTCCTCCATGTCTCTGTCTGT
GCAGTTCATTGTTTACTGACTATCTCCCCAGCTGAATTCTAGCCTCTGCACAGGAAGGGATTGCACCTCTGTTCACC
GAATCTCAGGTTATCTAGCACAGCATGTAGTTCCATAAATCCTGAACGCTTTAAAGATGAGTGAAGGACATTCTGGC
GGCTCAGTGAGCGCTGAATGAGTATCTGATTTAAACCATGCATCTCAGCAACAGGTGCATCTTTTAGGACCACCGTT
TTCTGGTGCCCAAACTCACAAGGGCAGGGTGAAAATTTAGCCATCCCTACTTCTCCCCGGGTCGTTTTTAGTTTGAA
GGTTTGTTTCCTGTGCGTTGGGACTGGCCCGATTTTTGTTTAACAGCAGCTATTGCTCAGAGAGGAGTTTGCTAGAT
GCCAGCCTTATACCACCTGGTTGATGGGGAAACTGAGGCCCCTACCACTGGCTGCACCAGCACCGGCGGGGCGAGAC
CAGCTCTCTTTCAGCCCAGAGCTCATTTCAGGGTCCTTCGCCCCACATGGGGCCAAGTCCAGGGCATGCGAAGCAAG
GCTCGGGAAGATAAGGGCACCCAGACGGGGATGGAGTTTGAAACTTTTATTAAGAACGAATCAAGAGGGAATTCCCT
TCATGGCTCAGTGGTTAACGAACCCGACTAGGATCCATAAGGACAAGGGTTTGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTT
AAGGATCCAGCATTGCCGTGTAGGTCACAGAGGCGGCTCCCATCTGTGTTGCTGTGGTGTTGCTGTGGCTGAGATGT
AGTCTGACAGCTACAGCTCCGATTCGACCCCTACCCGGGGAACTTCCACATGCCATGGGTGCAGCCCTAAAAAGCAG
AAGAAAAAAAGAAGAAGAAATCAAGAGACCTGGCCTCTCTCTCTGCCCAGCCTCTTCCAGCTGCTACCTTCCACTCT

[0626]

CTCCGGCTAGTTTCAGGTTGAGCAAGGCCAGGCAGGAGCCCTCTCGGGGGCTGAGCATGGATCTGGGCCCCAGCAGC
GCCCCCAACCTTCAGATTCACCTTCACTCTCCTTGCTCAGGGCCCACCAGGGTCTCCAAGCCAAACTATGTTTGAAG
TCAAGACCAGGCTTTCATGCTTTGGTTCTGCCACTTCACTCTTGAGAGATGGTGGCCAAACAATTAAAACGCTGAGC
CTCAATTTCCCTGCCTGTAAAGTGAGGAGGCGGGGGGGATAATTCCTGCTTTGCTGACTTCATAGGGCTTTTGTGAGG
CTCAGGCGAGGTAGATATATGTACTCACTCGTCTAACTGTCCACTAGCTTAGAGAACTCTAACAACAACTCTAGGAG
TTCTGGCAGTGGGTTGAGAATCCGACTGCAGCTGCTCAGGTCACTACAGTGGCACGAGTTCGATCCCTGGCCCTGTG
CAGTGGGCTAAAGATCTAGATAGAGTTGCGGCAGTGATGGCATAGGTTGCAGCTGTGGCTTGGATTCAATCCCTGGC
CCGAGAACTTCCATATGACGTGGTGCAGCCGTAAGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATACTGTTTTTCTGGTCCC
ATTAGGGTCTTGCGATCAACGTGTAGCCAGCCCATGTCCTCCAGGGCCCAATCCTCCACCCAACCTCTCAGCCAGGC
TCTCCTCTTGACCACATCCTTCTAGAAATCCTTTCTGCCTCTGCCTTCCTGGATGTGCTCCCTCTGGGCTCTCCTCC
ATCTCAGGTCACTCATTCTCCCAGTTAGGACCTGGCCCACCTGGCAGCTCCGTGCTTTTTCCTGCCATTCACGTCAG
CCAACCACACAGGGCCTGGGACAGGAACTGCAGGGAACACATACCAACACTCAGATCCCTGGATAAGGCTTGCGTGC
GCATTCCCTGGGGCACAAAACATGCGCACAAAGCATTGTGTCCCCACCCCACTGCCCTCACCACCCCTCCTTTGCTG
GGGCATAGGGCAGAACCCACAGCAGACGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTACAACTGCCGGCCTACA
TCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCACATCCACGAAGTACAGCACAGCTCACAGCAACGCCGGATCCTTAAC
CCACTGCGCGAGGCCAGGGATTGAACCAGCAACCTCATGGATACTTGTCAGATTCATTTCCACTGTACCCCGACAGG
AACTCCACCACTCCTCCTTTAAGAGACTCTATTTGGCAATAAAGCCAGAGCCAAGGCTCTGGCAAGAGTTGCAGCCA
GGTCTGATCATAGGCAGCCAAGGTCTGTGGCCCTCCAAGCCGGGCTGGGACAAGCCAAGCAGATCAGCTCCTCGGCT
GGAGATTTCAATGACATATTTTTAGGTCAGCCTCTCTTTAGAATTGCAAGGACTTTTATAAATAATTCTGGGTTAAG
TATATTCCACATGATGACCCTTCTGCCTTCAGTCCACAGTCCAAATCTACATCACTCTCTGGTGTCCCAGACTGACC
CACCTGGCTTCCCTCTCTCAAGACTAAGGCTGAAGCTTTTATCAGCAGACCTTGCAGCCCAGGGCAGGGGGTTGGGC
AGGGGGGAAACGACTTTGCCCCAGTTGCCCTTGGGAGGCCACTTACCCACAAGTGTGGGTTAAGTAAAGGGCACTGC
GGTCACATGCCCAGTGTGCCATCTGGCTTCAGCAGCCACCGTCAAAGAGGAAGAAAAAGTGACATGCAACAGAATG
TAACCGGGGCATGGCCTGCAGGATGCCCAGGGACCTGGGGGGCAGAGGGGTGCCAAATTCATGGGGGGCTTCTCAGA
GAGGGTGGTGATTAAGATGGGCCTTGAAGGATGTGTAGGAGTCTGTGGGAGGGTTTGGGGAGGAGGTGGGAGGGTGT
CCTGGGCATGGGGAAAAGTCCAGAGCCATCGAACCAGGAGAGGGTTTCAGGAATTGCAGCAGTTCCCTCAGGCTGGA
GCAGAAGTTCCAAAGGATGGAGTGGTGAGGGTGGTGAGGGCTTCAGAGGGCTGTCTGTATGGGACCTTGGAGGTCAC
CCAAAGGAATGTGTGCTTTATCCTGAGAGCAGAGGGAGCCTTGGAAAAGATGGAAAACTCCAATCAATTAGGTGTTT
GGAAATGAGACTTAGGCTGCAGGGAGAGGGTGTATAGGAACAAAGAACAGGGAGCATGCAGCAGCAGGGGCTGGGCT
GAAGAGGGCTGCCCACCAGCACAGCAGGGGCAGGGGGGCTGGAAGGAAAGGGTCTCTTTTTTTTTAGGGCCACACCT
GCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGACTTGGAGCTGTAGCCACTAGTCTACACCACAGCCATAGCAATGC
CAGATCCTTAACCCCCTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACTCATGTCCTCATGGATGTTAATTGGGTTTGTTAACTGCT
GAGCCATGACAGGAACTCCTAAAGGGACACTTTGGAGAGCTGGTAAAGGGGTGGGATTGACTGAACTAGATTAGACT
GGAGGGGAATGTTTGTTATGCAGCATAACTGCAGCCAAAGCTAACAGAGGGGCCACATGAGCAAATATATAGAGACA
GAAAGGCCACTGCCATGCTTGAAGAAGCGGAACGATGGTGCTGATGGTACCAAAGAGCAGGCTGTGTGATGGGCATT
AGTTTGGAGAGAGAAAGATAGGTGGGGACCTGCACGAGGGAGTTTCTAACAAATATATGAAGTTGATTGGATTGTTG
TTCCCAAGTATCTATTCTGGGCCAATAGGCAGAGCTTATCGCAGTCCCATTGACTTTAGACTCAGTCACATGACCAG
CTTTGACCAATGGAATATGGATAGAAGTGACCATGTGCCAATTCAGAGATTTAATTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTC
TTTTGTCTTTTGTTGTTGTTGTTGCTATTTCTTGGGCTGCTCCCGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGT
TGAATCGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACGCCAGACCCACAGCAACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCTACATA
CACCACAGCTCACGGCAACGCTGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGGGCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCC

[0627]

[0628]

TAGTCAGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAATTCCTTATTTTTTTTATTTTTTGTCTTTTGTCTTTTAG
GGTCTCACCCACGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCAGAACTGCAGCCGCCAGCCTATACTAGAGGC
ACAGTGGATCCAAGCTGCATCTGTGACACTGGATCGTCAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTGCAAACTC
ATAGTTCCTGATCAGACTCGTTTCCACTGTGCCACAACAGGAACTCCCTCAGAGATTTTATGTTATTTATTTATTTA
TTTATTTGGTCATGTAGCAGTTTGATGTGGGATCTCAGTTGCCAGAACAGGGATTGAACCTGGGCTGCATCAGTGAA
AGCACCCCAAGTCCCAACCACTAGACTACCAGGGAACTCTCAGAAACTTTAAGAAGCATTGAATTATCTCTTTCTTC
CTCCAGCTCTCAGCATCAAAATGACACATTCTAGGTAGAAGGAGCAGCTTCAGCCTGGGTCCTGGGAGGAGAAGATA
CATGCTGCAGATATTCTATCCTGCTGCCACCTGGAGCAGATCTACAAAACCATGCAGTTGCAACTGCCTTCTGGCTG
ACAAGCAGTGTGAGCAATAAATAAACCTTTGTGGTCGTAAACTAAGATGGGGGGGATGTTTGTTATGCAGCATAAGC
TAACTGATACACACTATATATGTGAGATGATAAGGATGCAGATGGTGAAGAACATCACATGTCACCATTAGTTGTTG
TACACATGGTGAGTCAACAAAGAATTTTGTAATTGATGAACCTTCTCCACCTTTCCTTTAAAGCCAACCCTCTCCAC
TCCCTTCTGCTCCTCCTAGCCCCTTGCTCTATCAGCCACCCCTTCCCTCGCATGGACTGAATCCTTCCCCTGAAACT
ATATCTCACTTGTCTCTTCCATCCTAAAATCCTTTTCTTTACTCTGTCTTCCTCCAACTCTAGCTCAGTCTCTTCCT
CGACCATCTCAAACAAACTTCTTCTTCTTCTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTAGGGCCACACTTATGGCATATAG
AGGTTCCCAGTGTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAACGCCGGATGCTTAAGCCACTGAGCAAGACCAGGGATCC
AACCCATGTCCTCATGGATGCTAGTTGGGTTTGTTAACCACTGAGCCACAATGGGAACTTCTTCAAACAAACTTCTT
AAACGAGTTGATTCTCCTCATTATCTCCACTTCTTTCTCCCTCACCTCCAAGCAATCTAGTTTACCTTCCCTCCACC
CCACCAAAACCATTCCCAGTATATTTCAGCAATCTAATAGTCCAGTGCAATCCAGTCCTTATCTTCCTAGACTGTTC
CACATCATTTAGCTTGGAACTAAATTCATTTTCTCCCTGCCCAACCTCAAATATTCTTCTTTCCATGGAGTTCCTGT
CATGGCTTGGTGGTAACAAACACGACTAGTATTCTTAAGGACTCCGGTTCCATCCCTGGCCTCGATCAGTGGGTTAA
GGATCCGGCATTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTTACAGACTCGGCTCAGATCCCTCGTTGCTGTGGCTCTGGTGTAG
GCTGGCAGCTGCAGCTCCAGTAAGACCCCCAGCCTGGGAACGTCCATATGCCACAGTTGCGGCCCTAAAAAGAAAAA
GAAAAAAAAAATTCCTCTTTCCATATTCTCTCAGCTAGTGGCACCATCATTCATCCAGTGACTCATGACAGAAAGCC
AGCATGACACAGTGAATTCTGCTCTGTAGTTGTCCAGTCTGCGGTGCCTTTGAGACATCCAAGAGGAGATGTCCCAA
GGGCAGCAGCTAAACATGTGAATTGGGGGCTGACAACAGAGATCTGAAGTGGAGATACCGATGACTGTTAGAGGCAG
CATTTAAAGCCATGTGCATGCGTCAACTTGTCTATTTATAAAGTACAAGGACCTGGTGATACATAGAGCGCTCTCCT
GAGCCTATACATTCCCCCTCCTAAGACCACAATTCCAGGTACCACTTAGTTCCTTCCTTCCCAAGTCACGGCTCACA
GGGGCCTCCATATCACCACCTTATTTCATATTCTCCCCCCCCAACATGTTGCCTTCTCCAACAACTCTTAAAATTCA
TAAAAACAGAAGATATAAGATACCACTACCCAGGCACTAAAATGCCTAAAAAACAAAACAAAACGCACCAATGTGCT
ATCACTCACATGTGGAATCTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTATTTAGGGCTGCACCCAGGCGGCATATGGAGGAGGTTC
CCAGGTTAGGGGTCTAATCAGAGCTGCAGCTGCCGGCCTACACCACGGCCACAGCATCATCAGATCTGAGCCGCATC
TGTGACCTACCCCACAGCTCACGGCAACGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAACCCGCATCCT
CATGGATCCTAGTCGGATTCCTTTCCACTGCGCCATGACGGGAACCCCCGCATGTGGAATCTTTAAAAAAAAGGACA
CAATGAACTTCTTTACAGAACAGAAACTGACTCACAGACTTTGAAAAACTTTCAGTTTCCAAGGGAGACAGGTTGGG
GGTGGCGGGGTGGGTGAGGGTTTGGGATAGAGATACTATAAAATTGGGTTGTGATGATTGTTGTACAAATATAAATG
TAATAAAATTCATTGAGTTAAAAAAAAATGAACAGGAGTTCCCTTCATGGCTCAGTGATTAACAAACACGACTAGGA
TCTATGAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGTATTAAGGATCTGGCGCTGTGGTGTAGGTCGCACACA
GAACTCGGATCCTGCGTGGCTGTGGCTGTGGCGCAGGCTGGCAGCTGTAGCTCTGACTGGACCCCTAGCCTGGGAAC
CTCTACATGCCGTGGGTGAGGCAAAAAATTAAAAAAAAAAAAGAATTAATTATAAAATAAATAAATAAATGAACAAA
TGTAGATGTTAAACACTTATCATGGAACACTCCTGGAAATAAAAGAAGATTAGAACTAAAAAAAAAAAATGGACAAT
ACGCAAACACTGTCGAGGATGTGGAATAATCGTGTTTTATACATTGCTGGGGAATCTAAAACGGTACACCCTATGAC

[0629]

```
CCAACAATTTCAATCCTAGGTGATAACAAAGGTCCACAAAAGACTTCTACAAGAAATAATAGCCCAACTTAGAAATA
ACCCAAAGGTTCATCGAGACGAGAATAAATATGCAAATGATGGTATAGCCTTAGAATAGAATACTACTCAGCACTAA
AAAGAAAGACACAGATGAATTTCACAACATACACAACAACACAGGTGAGCTTCACAAACTATATATATATTACATGG
AGGGAAATAAGCCAGATACACAAGAGAAATACAGTGTGATTCCATTTATGTGAAGTCCAAGAGCAGGCAAAATTAAT
CAATGTTGAATAAAGTGAGAAAATGGTTGCTTGGAAGAGGCGAAGGAAAATTGATAGGAAATGGGAACTTTCCTAGG
ATGACGCAAAGATTTCATATCTTATTTCGGGTGGCCACTTCAAAGGTGCAAACAACAGCTAAAACTTGTGGAACCCA
ACCCTCACCACCTGCGTATTTTATTGTTTCGAAATTATACTTCAGTTAAAACATTAGGAAAAGAAAATAATTTTGTG
AAGTATCAATAAAATAACGAAAATGAAGAGACTCTAAAGGGCAAAAACACATTCAGTTCAAATATATAAATTATATT
TGTGCTATGTATGCATCTATACGAATGTCCAGCCCCCCTTAATGTAGCCCCCTTTCAGCCATTCTCCGCTCACCCTT
GCCCCCATCCTGATGGCCTCTGTCCATAGCCATTTTCTAGCTGTCATCAGAAATGATGCAGTGAAAGAGCAAAAGCC
TTAGAGCCAGATAGAGCTGCATTTAAATTCCAGCTGCTGAGCACCCATAATCGAGTTACTCGGCCTCTCTGAACGTT
CATTTCCTCAACTACAAAATGGGTTGATGAGACACAATCAACCCTGTTGGGCTGGACTAAGAGAGAGGCAGTGTGCT
GATTAGTTTCTGGGAAACCTAATTCTTTTGACCTCAGCCTGTGAAACCAACTTGGTTGTGCAAGGCCCACTGCCGGC
CTGGAAAAGCCCAGAGGATGAGACTCACGGGCTACTTCTCCCTGAAGGATAGGGAGGTGGTCCTGGGAACCCAGAGT
CTTTGTGGGCTGGTGCTAAGAGTCGAGTCGCTAACTCAGAGCCATCAGGGCCAGGAAAACCTATGACCTATGACAAA
GGAGACAAGTTTCCTGCCAAGGGTTGGCCACCTCAGGATCTTGCCCAAATCACTTTGCACACCCCTAGATTCCATTT
ATCCACCAAAAATGGCCAGAGGAGCCTGGATCTGAAGAATTTGATACTAAAAACAGCTTCTGGAATTCCCATAGTGG
CTCAGCAGAAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGGGGGTTCGACCCCTGACCTCGCTCAGTGGGCTAAGGATC
CAGTGTGGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGATGCAGTTTGGATCTGGCGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAG
AGGCTACAGCTCCGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCTCGTGTGTGGCCCTAAAAAGTCAAGAGTTA
AAAAAAAAAAAAGAGTTAAAAACAGCTACTATGTCTTGGGAGCATTGCGATGCAAGTTTGTTCTCAGCCAGGCACAG
GGTTAAGGGTCTGGCATTGCCACAGCTGCGGCTTCGGTGGCAACTACAGCTCGGATCTGATCCCTGGCCTGCTCCAT
GTGCTGCGGAGTGGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCCAAACAAATAGCCTCTGGTGTTTCCCAATCT
ATAGAAGAGATCAAGGCAGGACCAAACTGGTTCTGTCCGAAAGAAGGAACGGAAGAGTCAGAGTCGGAGCCCTGCCG
GCTAGCTCCCCTCCTCCACCTTGGCGTTTCCTGAGCCAGGATCCTAGGTCTCCCAGGGGCAAAGTTTGAAATCTCCC
TGACCAGGTAAACCCTAGGGCCTCTTTTAGCTCAGTCTTATCCAGTCGTGGTGCATCTGTCAAGTGTAATAATAAAG
AGGATCTGCACCTGCCCCCCCACCCCATCTGGTAGGGGAGGCAAGGTGCACCCAGAAATAACTCCGAGCAAGGTACA
AAGTGCTTAGTGTAGCCAAAGAAGCACATAAGTCCAATAAAGCATCCACATTCCCCCCCCACCACACACACACACAC
ACAACCTCTTCGCACTTGGCATTTCCTTACTTCCAGCAGTCTCTCTATTTCAGGTTTGTGGAAACGGGTTCTCCCTG
GAAAAGGGTTTCCCAGCTAGGAGGCGGCCCGGCCCCGACTCCCCCTCTCCCCCACCACCCCCGGTCCCCGCACGTCC
AGCGCTCCGAGACCCACCCATTTCCAAGCACAAGAACAAGGCGACAAGGCCCGCTCAGGGGCCAAGAGGAGGGCAAA
CGACGACAAGCAAAGCCACAAAAGCAACCGTCCGGGTCTCTTGTCTTTCCTGGGGGGAGGAGCGGCGCCCGCAGACG
GTCTCCGCGCCTCCCTCCCTCCCGGGCCAGCGGGAAGATAGGGGAATCTCAAGTCGCTCTGCTTTCTCTCTTCGCGC
ACTGACATTTTCCCCCACTTTACTGTTTCTTGGACGCCTTTCAAGAGTTTGTGCAACCAGTCTGTTTAGCTGCTTTT
CTGCCATTTTCAAACGCGGGGTGGTGTCCCTTTCGAGTGGGAACGTGGTGGCTTAAAGTCTGGAAGGGACCCCTTCG
CCTCCCGTCACCCCGCTGCAGCGGGCCTCTTCGCCGCCAAAGTTTCGGCGTTCCAAAGTTTCCCCCGGCCGGGTTTC
GGGCTCGGTCCTCCGCTCTCTGAGCTCCCCGACTTCTCCCTCTCTGTGCGCTCAGGGGTTTCTGTGCCCCTCACTTC
ACTCTCAGGTTCCCTCTTGCGGAGGCATCCTCTTCCCACCTAGTCCCGGGCGAGGGAGGCCTCCGCCTCCCCTGCCC
CACATTGGGAGACAGACCCCTCCCTCCTTTCGAGACTTCCCGGGCAGTCCTCCTCCTCTGCGCGCCCCGAGCCTCCC
CTCTCCCGCCTCCATCCGGCGGACCCCGTGGAAGCCCGCAGCCCCTCAGGCCCGACAAGATGGGGACAGAGACGGGG
TCAGAGTTGAGCACAGAGGTAACGACGAGAACAAAAGCGGGGACACGGCAGGGCAGCAACAGGGCAGGGCCGGCGCG
```

[0630]

GTGGCCTGTCCTCTCCCCGCGCTGCCTCCACGGCGCCCGCAGCCCCGGGCCGGGCGGGACTCGCGGCCTCCAGGGGC
TCGGGCAGCGCCCAGCGGGACCCACCTGATCGGCAGAAGCTGGGTGCGCTCGGGGATGGCCCACACCTCGGCTCCCG
GCCCCCGGCGGCGTCCTCGGCTGAGGGAACAGTGGCGCGCGGCGTGCTCCTGAGCTCGGCAGGGCGTGCCGGGGCG
GGGTGTGCCGCCTGCGCTCCGGCCCGCCGGCCGCTGTGTGCTCCTCCGGGGTGGCGGGCAGGGGCGCGAGGAAGCCG
GCGGGCACTGGGCGGCGGGCGGCGAGCTCCCCGCTCCACCCGGCCCGCGGCTGTTTGTGCAGAGCGGGTCCCGCCCC
AGACACGGCCGCTAGGAGGCCGAGGGCGCGAGTGCGCGAGTGCCGGTGCGCGTGTGTGTCTGGTGGCCGGGAGGCGC
AGGGGGTGTTTGTTTCATTTTCACTCAGGCAGAAAAAAGCCTGAAACCAGCAAAAAAAGAAAAGAAATTCCCTGGTG
AGGGTGGCTGGGCCTCTTTGCCTTCTCCGGCCTGCACGTGGTGGGGGTGGAGGGACCCGGAGGGTGGGGTGGGGTCT
ATCACCCAGTACTGCAGGGAGGGGCCCCGGAG

서열 번호 : 12	GGTA1 cDNA 서열

ATGAATGTCAAAGGAAGAGTGGTTCTGTCAATGCTGCTTGTCTCAACTGTAATGGTTGTGTTTTGGGAATACATCAA
CAGCCCAGAAGGTTCTTTGTTCTGGATATACCAGTCAAAAAACCCAGAAGTTGGCAGCAGTGCTCAGAGGGGCTGGT
GGTTTCCGAGCTGGTTTAACAATGGGACTCACAGTTACCACGAAGAAGAAGACGCTATAGGCAACGAAAAGGAACAA
AGAAAAGAAGACAACAGAGGAGAGCTTCCGCTAGTGGACTGGTTTAATCCTGAGAAACGCCCAGAGGTCGTGACCAT
AACCAGATGGAAGGCTCCAGTGGTATGGGAAGGCACTTACAACAGAGCCGTCTTAGATAATTATTATGCCAAACAGA
AAATTACCGTGGGCTTGACGGTTTTTGCTGTCGGAAGATACATTGAGCATTACTTGGAGGAGTTCTTAATATCTGCA
AATACATACTTCATGGTTGGCCACAAAGTCATCTTTTACATCATGGTGGATGATATCTCCAGGATGCCTTTGATAGA
GCTGGGTCCTCTGCGTTCCTTTAAAGTGTTTGAGATCAAGTCCGAGAAGAGGTGGCAAGACATCAGCATGATGCGCA
TGAAGACCATCCGGGGAGCACATCCTGGCCCACATCCAGCACGAGGTGGACTTCCTCTTCTGCATGGACGTGGATCAG
GTCTTCCAAAACAACTTTGGGGTGGAGACCCTGGGCCAGTCGGTGGCTCAGCTACAGGCCTGGTGGTACAAGGCACA
TCCTGACGAGTTCACCTACGAGAGGCGGAAGGAGTCCGCAGCCTACATTCCGTTTGGCCAGGGGGATTTTTATTACC
ACGCAGCCATTTTTGGGGGAACACCCACTCAGGTTCTAAACATCACTCAGGAGTGCTTCAAGGGAATCCTCCAGGAC
AAGGAAAATGACATAGAAGCCGAGTGGCATGATGAAAGCCATCTAAACAAGTATTTCCTTCTCAACAAACCCACTAA
AATCTTATCCCCAGAATACTGCTGGGATTATCATATAGGCATGTCTGTGGATATTAGGATTGTCAAGATAGCTTGGC
AGAAAAAAGAGTATAATTTGGTTAGAAATAACATCTGA

서열 번호 : 13	GGTA1 단백질 서열

MNVKGRVVLSMLLVSTVMVVFWEYINSPEGSLFWIYQSKNPEVGSSAQRGWWFPSWFNNGTHSYHEEEDAIGNEKEQ
RKEDNRGELPLVDWFNPEKRPEVVTITRWKAPVVWEGTYNRAVLDNYYAKQKITVGLTVFAVGRYIEHYLEEFLISA
NTYFMVGHKVIFYIMVDDISRMPLIELGPLRSFKVFEIKSEKRWQDISMMRMKTIGEHILAHIQHEVDFLFCMDVDQ
VFQNNFGVETLGQSVAQLQAWWYKAHPDEFTYERRKESAAYIPFGQGDFYYHAAIPGGTPTQVLNITQECFKGILQD
KENDIEAEWHDESHLNKYFLLNKPTKILSPEYCWDYHIGMSVDIRIVKIAWQKKEYNLVRNNI

서열 번호 : 14	CMAH 게놈 서열

CTACCCAGAGCACATCAGGAAGGACTTCCAGTCAGGTGGTGTGAGGGGGAGTTTTATTTGAAAATGATTCCAAAACC
TGTAAGAGATAAAGTAGAAAAACATGTTTTGGAAACTTCCATGCCTGCTGTATTTGCCAAAATCTGTTCAGTACCTG
GTACTCAGCTTTCCCTGAAAGATAGCGTTTCTGTACTGTTTCAGATGTTCATTTAACTTAGCATTTTTGATACAGAA
TGCAGTCCTTAAACATGACAATTGTGTCTTCCTTCTATTTTTCTGTGACATGCCTTGCTTTAAGGAATTCTTGTATG
TAAAAATATAGAATCTGTACACAAAAACATTAGGACCTAGTATTGGTGAGAGGGCAAGTAAATGGGTTATATGTTAT
TTCTGAGAAGGCGAGTTGGCTTCCTGAAGATCAGTCTGGCAGAGTATAGATTATTCTAAGAAATCATTATGAATTTA
TCCTAAGAAATTTATCCTAAGAAATCATTATGAAAGTGTGCAAGACACACCTACATATTTCTTTGCCAAAACATCAT
TTCAAATAATGAAAAGTTAGAAACTTACAGGGTAGATCAAAGACTGTTCAGTAATCATGCAGGTGTACAGACGTATG
TATAGTATTATCCCATTTTCATTTTTTGAAAAAGTGCTTGTGGTATATGTGCTTGTAAACAGAAAAAGAAAGATGAA

[0631]

CTAGACACCAAAGTACAAATTGCTCTCTGGATGGTGGGATCATTTGTGGTTTAACTGTTTTTTGAATTTAAAAGTTT
TTTTTTTTCCAAATTTTCTGCGGTAGATCTGTGTTATTTTTATGATCAGAAAAATATTTAGTAAACTAAATCTCATT
TTAAAAGCAACAAAGATATATTGGGCTATGACTGCTTCCCAAGATTCATCACAGGATCCTTTCACATTTATGAACTT
TGCTATCAAAACAGTATATAGAAAAATAGTCTTCAGAATCAATAGCCCAGAAGTTTCCAAGATGTAATTTTTTTTAA
AAGAAAAGTTATCTTTGAATCTTTCTCACTCAAATTTGCTCCATTTCCTTTTTTCCAGAACAGAAGTCAGCTACGAA
CTCTGTTGAAAATGAACAAAATGTTTTCATTTTGCTTTACAAATGAAATGGTTTCCAAATGGAATGTTTTACAGACA
TTAAAATAGTTGAGGTTGGAGTTCCCATCATGACTCAGTGGTTAATGAACATGACTAGGATCCATGAGGATGTCTGT
TCGATCCCTGGCCTCGTTCAGTGGTTAAGGATCCGGTGTTGCCATGAGCTGTGCTTGTAGGTCACAGACACGGCTTG
GATCTGACGTTGCTATGGCTATGACGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCTGATTAGACTCCTAGCTTGGGAACGTCCATA
TGCTGCAGGTGTGGCCCTAGAAAGACAAAAAGACAAAAAAAAAAACCCAAAAACTGAGGTTGACCTGTGTGTCCCAA
CACTAGAAATACCAAAGATATTAATGAATAAAAAATGCAAATTACAGATGTACCAGGATTACATTAAAAAAAAAAAC
AAAACAAAACCCAGGAATGATAACCTCCCCTCCTCAACTATAAGGGATGTTTTATTGAGAAAAAATACATTTCTTGA
AATGCTGATATGCTCAAAAATAGGCCTGGGGTGATACAACTATGCTGTTACCAAGTGTTACCCTGGAGAGTGGGTGG
AGAAAGGCAGGAAACAGGGTTTTGTGGGAGGTGTGGGGTTATTTCCTTTTTATTTTATATAATTCTACATTCTTTAA
ATATTTTTAAAGCAATTTCAAGATATTCAAAAAGAAATCTATAAAGAAGAAATGTCAAGACAGGCCTGTGCGTGCAA
GCTCATGGCAGAAGCGGGGTAGGAGGCTTGCCTGCTTCAGACTAAATTCCTGACCTTTTCAGAGGGTCAGTGGTCAT
GAAAGAATGCATTCTCCCCTCTTGCTGATTATTTTGCAAATACAAAAATGGCAAATGGGGCTTTCCAGCATTTCAGC
ACAAATATTCCAACTAAAGCCCTAAGGACCTATACGGTTTTGCTATGAGAAACTTACGTGGTTTTTGAAGCTCAACC
AGGGAGAAACTTGGAGGATCATCCCCTTAACCAACTAGTTCACCAAATTCATGCTCAGAGTTGGGCAACATGGGAGA
TGAATGTCTTCCAGGATCACAACTTTGCCATATCACCCCATCCTCATTCTTGTCATAGTGATTCTTAGTAATTTTGC
AGTGTCTTCAGATAAATTCTGAGGAGTGGAGCTGCTGGATCCAAACACACCCTCTCCCTTTCATAATGTCCTTCCCT
TCCCTGTACTCTAAACTACTTGTATACAGGATTGAAGCACATGGGCATGAATGTCCAAATGGTGACTCTTTGAAAGT
TATCTTCCTAACCAGATTTGCCTTTCAAGGTTAACAAAGAAAAAAGCTCTAACGGTGGAATCTCCATGGCCATCAAC
ACTGCAGGGCACAGTCAGTCACTGACTCTGCTTATATAGCCCTGGCCTCCTCTGCAGCAGCCTAGGGCACACACGAC
AGGCATTTCGGACTTACAGATGATGGTATATATCAGGATCCCGCTGAAGCCGGGTTTGGAATCCTATGTACAAGTC
ATCCCAGAGCAGACCATTCTTTACCACGTGTCTGATGACATCAACCCGGCTCCGAATCTGAAACAGAGGAGGAATCA
CGAGTTAGGCGCAACCCAGCCAGTAGAGAGTGTCAGTATGGACCCCTCGTGTCCCGGAGAGAAGCAGCTGCCTGTAA
GGGCAGGGATGGAGGAATCAAGGAGAAAAGCCTACTGAAGCAGATCTCACAGGCCGAGGGGGAGAGGGGCCCCTGAG
TGCAGCAGAAATCGAGGGATGGAAACAGGAAGTGGATCAGGAGCTGGGGGTGCAGAGTGGCAGAGAGTACAGACAGA
GTTGGATGGCTGGGTATGAACCCCCAATATAGCTGTGTGACCTTGGCAACCATTCTGTGCCTCAAGTTCCTCATCTA
TACAGTGGAGGTAATAGAACATTCCTCCTGGGGCTGTTGTGAGGATTACCTGAGCCAGTGTACTTAAAATACTGAAA
ACAAGGCCTGCCACAGAGCAAGATTACCTTAATTCGGTGGTCAAGGCCCTTACCTTCAAAGAATCCCAACTCCTGAC
ACAGGATCTGTTGAATAGTCAGAGGTGCACAGGGTTAGGAGACAAGCAGAGATGGTTTTGAGTTTCAGCCCAGCACT
TACTAATCATGTGACCTTAACCTTGCTAAGCCTCGGTCTCCTCTGTGACTGTTGTGAGAAAAAAAAAAAGAGATAAT
TCATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGCATGAAGTAGCATGAAGGGAAGTCACTCTAAGATTGGACTGGCTTCAACATT
TTATCGGTACCCATGTTCATGTTTACCAGGAGCTTTTCAGTATCTGGCATCATATTTTTTTTTTCCTGAGAAGTATT
GTGCTAATGCCAGTAGAGGAAACTTTATCATAAATGACAGGCTATTAAATGACATAGAATGATCAGGAGTTTGGCAT
TAGGGATTTACTTCTTTTTCGTTCACCATTCCTATAAAACAATTACATCCACTGTGATCTGAGATCGCAACACAGGT
CAAAGGCACTCTCATTTTGCCAGTAGAGATTTAGAAACACTGCACAGTTTGTCAGGTCGAGGACTGCCCAGCTCAGG
GGCAGTATCAAGATCTATTTCCTCACAGTGGAGGGAAGATGGCCTTTCTTGACCTTTCAATATAGAGGAGAGCACGT
GGAAGAACTAGGGGATGTTTTGAGCAACATTTAGGGTGTAAACTGGGAAGGGCTTGGAGACTCATTAGGTTTAGGGA

[0632]

TGGAGAAGGAAAGATTGAAGATTAAGCCCTTGTTTCTAGCTTGGCTCACTGCTGGGGGTAGGGGAAAGGCATGGATG
TTGCCAATAATCAAGATGGAAAAGGAGAAAGAACAGTTGTAAGAGGATTTTGAACACGCTGAAAGTGAGATACCAAA
GGACTTAGACATCCAGGGAATGATATCTCTGGGGGGATTAGCTCTACATCTAAAGCTGGACAGTGTTGGAGAGAGGT
GGGCAAAGGCCGGGCAGGACCTATGGATTTTTGGAGTCTTTAGCAGAGAAGTGGTGCCAGCAGATGTGTTCACCCAG
CCACAGATTTAAGAAGAAGAGTGGGTTGAGCACGGAACCCCGGGAAAAGAAGAGATTTAGGTGGTGGCTGGAGAAAG
AGATATCTTGGAAGGATGCAGAGGAAGAAGAGTCAGGAAGTAAAGGAGATGAGGACTTGTCTCTGGGCTGAGAAAGG
ACTTCTAGTTCAAAATGATGGACCGCTCTCGTGCATAACCCATGCACATCTTCCAGACTCAACTGAAGTGTTGACAA
AACAACTGTACTGGGCTGAACTGCCTCAGAGAAGAAGAAATGAAGTGAGTCACTGACGGCAGTAGATTTGGACTAAC
TAATGTGAATCTGGAAAGCTGGCAGGTAAGAGGTGTCTGAGGAACAGGGCAGAGGCTGCAGAATCCCAGAGAGTCTG
TGGGGGGACATTCAGATGCAGGAGGAGGAGAGGTAGGTATCCTGGACGACAGCAGGGACACACAGCACAAAACGATG
CCATGAAACCGTGGACCCCTTCCCTATGCCTCAGCACGGCTCTGGGCCAAATGCATTCAGACAGTGCACTGAAGAAA
TGGGATCAATTTTGTAGGAAAAGTGTTTGAATGAGACCAGGGAGTGTACTTGTGATGCCCCAGAGCAAGGACCTCCC
CGTCTCAGTATTTAGGGGTCCCTCAGCCCAATAGCTGAACGCTCAACTACACAGCTTAAACTGATGACCCCTTGTCC
AAATACAACCTAGATCTTAGTTCATTGCCTATAGTCCCTTTAAAAAAAAATGAATTAGCTTTCCACATCTATAAATC
TGGGTATTACATATGAAAAATCCAGATTTCTGAGTTTTCTAGAAAATTCAGAAGTACAGCTGGAGCTCAGTAAGGGC
CACTCCCTTCCCATCTGGCATTTCCTGGCCACATGACACGGTCCCCACCCAGCTCCACCCAATTATGAGATCTTTCT
GTGGTCCGTTTATGAGCACTTGAGGATATGACCCCTGCCTTCAAGTAAAGCCTGCTGGATAACCACTCCAAACATAT
ACAGAAAGCCCTACCTCAGCTTGAAAAGGTCTTTGTTGTTGTTGTTGTAGATATAGATTAATCCCTTAATTCTTAAA
AGTCACCTACAGTGGAAGAAAGATCAGCCTGGGATAAGCAACACTGCATGCAACTAGAAGCCAAAGGAGCAACGCCT
TCGGGTGTCCATGGAAAGTAACAGCCACCCAGCATCATGGGCTCAGCCAAGCTATCGTGCAAGACCAGGCAGGAAAG
TACCTCCAGTTTAGCTCACGTGCAAATTTTCTTCCTCAGATTCTTAAGCAGAAGGTTCCACAAAGGAGGAAAGCGAA
GAAAGTGAAGCCATGGTGGGGTCTGGAAGTGGGTCAAGGATGTCTCTGGGTGGCAGATTGGCGGCAGACCCAGAGAG
GAGCCCACCCAAATTGGAGCAGGAGGATGGAGAACTCCAGGAGCCATGCGTCTAAGGAAGATGGAGACTTGTGTACT
AGAAAATATATTTATGAGTTTGAAAGGCAATTCACGTCCCTCCTCAAAAAGGGAATATGAGAAGGCTCCAGGTAGCA
AGAAAAGAGCTCTTCCAAGTACCGGCATAACCTCTTTAAACAAACCTCAACAACTAGAAATCTCACAAAATTCCTGG
GCAATAAAAGCACTGAGAGTCAAAGTAAGGACCACCATGTACGTGACAGGCATGATGCTTTGCCCCAGGGTGTATCA
AGTCTGCAAGAGAGCTGTGGCTTACTTTATCCTACAGATGTATTATCAAAAGCTATGGAAAAGTGACTTACTTTCAA
TGAAACATTTTATAGGAACTCGTGGTTTTAAAAATTCCAAAGATTATGGTTAACAGATAATTTAGAAGTTTTATAAA
TTTAAATTTGAAAGTAAAACAGTGGCTAAATACACAGACTCTGGAGATAGACTGCGTGTGGTCAAACCCCTGCACCA
TGATTTACTTGCTATAAGACCTCCGGAAAGTTATTTAATCTCTTGGTTAAATATGGCATTTTCCTTATCTGTAAATG
GGAAGTACAGTAATATCTGTTCATAAGGTGGCTGCTGTATTAAATGACTTAATATTTATGAAGCTGAGCTTGGCAAG
AGCAAGTTATCATGTATTTGGTGAACAAACCAAGACATTTATGATTCTTTTTTTTTTTCTTTTTATTTTTAACAGC
CGAATCTGTGGCATATTCTGGGCTGTGGAAGTTTCTGGGCTAGGAGATGAATCGGAGCTGCAGTTTGTGGCAACACC
AGATCCTTAACCCATCGAGTGAGGCCAGGGATCAAACTCACATTCTCATAGAGACAATGTCAGGTCCTTAACCAGTT
GAGGCACAACAGGAACTCCTTATCAGATGCATTTTGCTCTAAATGAGTGTTTCACACAGGGTGTTCCTGTGTGTGAA
AACCCAGGGATTTTTTTTAACTCAGAAAGCTGGCAGTGGATTATTGGTTTCACTGAACTTTTGGCATAGGCTTTTCT
TCAACAGCAAGTGCTAACATACCAATGATTAAAATGTAGTTTAGGAACACATCTATTATAGGAAGCTACATTTACAC
CTCTACAATTAAGTCGCCACACATTCATGTGACACATGTAATATGCTTAAAGGTGGACTATATATCCTCCTAATTTA
TTTAGTGATTCATTTATATAGAATTAAAAATTACAATGTATGCTCACATATATCATGTCATTTGACTGTCATAAAAA
AAACTGATAAGGTGGCAAGAAGCTCAATAGAATGGAAAAAAACAACCTTTGGACAGGGATTCAAAGCCTCATTATTG
GTTATCTGAATCAGTCGGGGTGAGGCACCCTTCTTGGTCTTGACCTTGTGTCCAAAGCCCTAGTTCTTAACATCATG

[0633]

CCTCTCTGCCGTAGGTGAGGGATTTGCTCAAAATTGGAGCTCAACAAAATATGTGTTGGTTTATGTTGACTTAACTC
CCTTTCCAGAGCCACACTGGGTTTGTTTGGGGAAGGAGACACCACTGGAGAGAAGGCAAGGAGGGCAGAGATCAGTG
CTTGCAGGTCTGAGAACAGCATAAGCAGGCCAGCTGTTTGGAAGGAAGCAGGTCAAGAAGCCAGTCTTTGCAAATGA
CTCAAAAAGAAGCAAGTACGGAGTTAATAGTAATGTTTCAGTATCAGAGTATTGGTTGTAACAAATGTACCCCAGTA
AAGTAAGATATTAACAATAATTTGGAGTTCCCATTGTGGCAAAGCGGAAACGAATCCAACTAGGAACCACGAGGATG
CAGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGAATCCAGCTGTGAGCTTTGGTGTAGGTCACAGACGTGGCCCA
GATCCTGCATTGCTGTGGCTATGGCACAGACTGGCAGCTGTAGCTCCAGTTCAACCCCTAGACTGGGAACCTCCATA
TGCCACAGGTGTGGTCATAAAAAGCAAAAAAAAATTTATATATATATAAACACTACTGTCTGTAATATCCTTGCA
ACTTTTCTGTAACTCTAAAGTTGTTCCAAAATAAAAAAGTTTATTTAGGAAGGAAGGAAGAAAGGGGCACTTCCACT
GGTATTCCTGCTTACTTCCTCATATGGATGTTCCCGGCTTGGTCTTTCTTTTGGAAAGGATAAATCCAGAAAGTCAA
CCAAATAGTCATATCCTCCAGGCAAAGGGCTGAAGTCCTCATCTGTCTCAATCATCTGTTCAAATGACAACATGGTA
AAGGGAAGAAGCATATCAATCTGGCGGTCAAGGTCCTTAGAAAATTCTAGAATGTGCAAGACCCAAGTGCCCTTAAA
TGATAGCAATGAAGCAGAATTAATACAAAAACTGTCTCTCCTCTTTGCTCTCTCCCACTGCCCCATCCCTCTACCCA
TCCCTCTCCCTCCCTCCCTCTCTTCTTTCTTGAACTGAATTCAAATCCTAGCCTTCTACACTAGCAAAACCACTTCA
TAACACTAACTTAAATAAAATTTATAGAGAAAATTATCATTATCTTAGTAATGAGATATCAAATTGGCTAAAAAATA
ATAAAATGTGGACTGTTTCTCATCATCACATAGTAGCTAAATATAAAAGAGTATCATTAGGAGTTCCCGTCGTGGCG
CAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCC
GGCATTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGCTGCAGATGCGGCTTGGATCCCGTGTTGCTGTGGCTCTGGCGTGGGCCGGT
GGCTAAAGCTCCGATTCGACCCCTGGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCAGAAGCGGCCCAAAGAAATAGCAAAAAGA
CCAAAAAACAAAAAAAATTCTTCCACCTACTATCCTTTTATTTTATGAAAGGAAAGATGTTTTCACACCTCAAAAAT
AGAAAGGACCTAATCTTGGAATAATGACAATTCGTCCAAAGGAAAGAGAGTTGACATCTTGGTGACCATACTCAGAT
GTGTGCTCATACTTATTTCGTTACTGACCAGCAAAAACTTTGTCACAGACTGTCACTGACCCCCAGGTTGAATTTTA
GGATTCATTGATTTTGAGGATGGCAAGTGTTGCCTGGTACCCAGTACTAATGTTCAGGGGTTGAAATTTAAACTTGG
AAATAGTCTTTACCCTGGAGGTAACTGATCTTTGTTCCTAAGGGTATGAATACTGTGCATTTCCCGATGCTTTCCCT
AAACTTTGCTCTCCAGGCACACATTCAGGCACTAAATATAAGTAGGATAAAATATAAGTATGGCAGGGATTCCCAGA
CCATTTTAGGCCTCCTCTTTCTCTTGCATCCCGCTGCCTGTTGCTACTTATTTTGCTTTTGTGGACATCCTCAGTTT
CAGTGACCAGCTTATAAGCTGAACCACTTAGCTGGTGAGCTCTGTGTGTCTATGTCAGGGCTAACTTAAGTTCTAGA
TCTAGGCTTACTTCCCAGTTGGTGCAATTCAGTCCTTACCCAGCTGCAGTCCTTACCTTACCTGCTTCCAGGCTGCT
ACAGGACACCAGCTCTGCAGTGGAGCCACCTGTCTGTCCCACAATTTATTTATTTTTTATTTTTTTATTTTTTTGCC
TCTTAAGGCCACACCTGCAGCATATGGATGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCGGAGCTTCAGCTGCCAGCCTACGCC
ACAGCCACAGCAATGCAGGATCTGGGCTGCATCTGCGACCTACATCACAGCTGACAGCAACGCTGGATTCTTAACCC
ACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTACATCCTCATGGATCCTAGCTGGGTTTGTTAACTGCTGAGCCATGAAGGGA
ACTCCCCGTTTCACAGTTTATTTTACTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTTGTCTTTTTGCTATTTCTTTGGGCC
GCTCCTGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAATCGGAGCTGTAGCCGCTGGCCTACGCTAGAGCCACAG
CAACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACGGCAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAG
GGCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAACTCCCCCGT
TTCACAGTTTAAATAGCTGTCACTGCCATAACCAACACAACACAATACAACACCCACAAAACCCAAACAAACAAG
AACCAAGACACGGTGATGGAGGAAAAAGAATCCTCCAAAAGAAAAACAGAGCTGGATCTACATTTCATTCCCTACAT
TTTCAACATTCCCTACATTTTCAACAAAGGATTGTTTCAGCACATAGTCCAATACGCCCTCCGTCTGACAGTCAGTA
AGGCTCAATGAATGCTTATTGAGAAACCAACTGGAATACTAAGAGGTTTTCATATAGCTCTGTAATATAAGAAAACA
AAAACAAATAATAACTTCATAGCATACCCTGACCACCAGGTTATAATCCTTAAATCCAGCCCAAGTGAAGTATTCTT

TTATCCAGGATGAGTGACGAAATATTTCATCTCCTATAGCAGCATTCAAGATATTCAAATATGGGCCAAAATCCCAG
GAATCCTTGTAAATCTTAGTCCCTTCTGGAGGCTCTACGATGCCCTTGCTTAAAGACACAAAGGGGAGAGAACAATG
AAAAAAGAAAGCAACAAATAAGGAAGGCAGAAGTTTGCACTTCTACATCAACAGTCAACTGGATGAGCAGCTCTAAG
GCTGCTCAGATAGATGATGCCCAGGGGTCCCACAGATGTGCCTCAGGGAACATTGAGGAGTAGGGCCCCACCCCAGC
CTAAACCAGGTCAGCTCCTGTTAATTGCTTAGTGTGATAGCTCTCCAAGTCAGAATACATTTAAAGACGAAGTCTGG
AGTTCCCGTTGTGGCTCAGAGGGTGAAGAACATGACATAGTGTTCATAAGGAGACGGGTTCCATCCCTGGCCTCATT
CAGTGGGTTCAGAATCTGGTGTTACCTCAGCTGCGGTGTATGTCACAGATGCAGCTCAGATCCCACCTTGCTGTGGC
TGTGGTGTAGACCAGGCAGCTGCAACTCCCATTCAACCCCTGGCCTGGGAACTTCCATATGCCGCAGGTCTGGCCGC
AAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAGATAAAGATCCATGTCCGGGGAAAAAAAAAGTTGGAATACCACGGATGTGGACCCT
TTGGGCTCAAATAACTAAATTATGAAAATGTTGAATATAAGTGGTCTTACTGATTTTGTGGACATCCGCTTATTCCT
GCCCTGCCCCCACCTCCATTAGACTACAAGTATGATGAAAGCAGCAACCATGACAGTACACAGAAGGGGTCCCATAA
ATATTTGTTGTACATAGGAATAACTCTAGCCTATCTTTGAGCTACACCTAGAATTTTGTGTCTCTCATATACAGCCC
TCTTATTATACTAATAATACCACAGCTGATAGACAGATGGGCTGACAGGAGACCCAGTCAGCAGTATGGACAAGAGT
GTGCTCTGACATCCCTAGAGCTGTCCATCCAGTGTGAAGATGGATCACTGCATGCAAGGTGGAATCTTGAGTCCTGG
CAATAGAATAGGACGTGATCTGGAGAAAGGAAATATGAGGAGGGAAATAGGCATCTGTGTAGTAAAGATTTGGCAGG
TAATGGTAGGTCCCTACATTCCACTTCTCCAAACACTGTTGGCCCAAAGCCGGAGATGCACTGGTTTTGGTGATAAA
TTATGTGTCAGATCCTAAAATGTCTAACTTCTAAATGAATCTCATATCTGCTTCTCTAAATCCTTGCTCCATCTCAG
CCAGCAGCCTCACTTATCTCCTCCTGGAAAAAAGCACAGTCTCCCAGCTGGCCCCCCTGACTCTAGGAGTTCTTCCC
CAGGACATGGTTTTTCTAAAACACAATGCAGTAATATTCCTTCTTTGCTTTATCGCTTTCTCAAGCTCTCCTTACTC
ACAGGCAAGTTCCTTGCCCTCCAGGCAAGGTCTTATAAGGACTTTCTGACCCTGGTCCAACACGGCATCCCTGTCTC
ATCCTTTTCCTTTACCTTCATTTACTGAAGGGGATGAATGACTTCATAAGGGAAGGACCTCTTCACAGCTGTTTCCC
CTGTACTTAGCATGATGCCCAAAGGAGCTCAATAAATCATTTCTGGAAGAATGGCATACATCTATGCACTTATTCAA
AGTAATTGTACTCACTAAGAGCATTGTAAATCAACTATATTTCAATAAAAATATTAAAAACTCAAAGTATCTGCACT
CACCAAACCTATGACATTATTTTCACCCCCTTTCTCCAGCATATCCCTCTGACTGGAACCTCAATCTCTTAATCACT
CTATTGGTAACCTTCTCCTGACCTCTAAGACATAGCTCAAATGCCTAAGATTGGAGGTTGAGCATTCCCTGTCCACA
TCTCCTGTTCTCTCTAGCCCTCTCCCTACCTCACAAGGCAGAGCTGAGCACTCAGTCTCCCGGAATCTCTTATACTT
TGTCTTACTACTGAGAACCTAACATCAACTCTCATTACCCAGAATGCTTTGGTGTGACACAATGATGCATATGCAGA
TTCCAGGGCTCTGCTTCAGATCTACTGAATCAGAATCTCAGGGGGTGGAGCCCAGGGAGCTGCATTTACCCAGTTTC
CTTGGGTTACTCTGACGCTCACTCTAGTTTGCGAATTTCTACCATAGGATGCGTCTGGGGAACTAGAGAGGGATAAT
GGAGAGAGTTCAGCAAATGCCAGGTGCCAGACTCTTGAATTCCCCACTAAAACGTGAAATAATTAAAATCTTCTCTC
ACCTTGAACTAGAGAATGAAAACTGCCTTTATCCTAGAGGCACTGGAGAGATCCTATGGAATTTTAAACAGGGAAGG
GAACGGGAAGAGTTTTGCACTTAAAAATCATTTCTTTGGCAGCAGTGCAGAGTTGGAGCTTTCAAACTTCTTGCCTA
AGATCCCAGGAAGAATATATTTTACATCAGGACTCTAGGGGTCCATATGCCAAGAGTATCTGTGAAACCAGAGTTTC
CTGAAATAATACTTACCCTTGTTATATGTGCTCAGGCAACATACTCAGGGTTGTTCTATACAATTTTGTTCTACTTC
TTTTTATTTTATTTTATTTTTGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAGGGCTGCACTTGCAGCAT
ATGGAGGCTCCCAGGATAGGGGTCTAATTGGAGCTGATGCTGCAGGCCTACGCCAGAGCCACAGCAATGCCGGATCA
GAGCCACGTCTGTGACTTACAAAACAGCCCACAGCAATGCCGGATCCTTAACCCACTGAACAAGGCCAGGGATTGAA
CCCGCAACCTTATGGTTCCTAGTCGGATTTATTTCTGCTGTGCCACGACGGGAACGCCTATTTCCTTTTTCTAAATG
CTAGTTGTGATGCCATTGATTTCCTAACCCATCAATGAATCGTGACCAGCAGATTGAAAAAGGCTGGCATGCAGGAT
GGATCAGAGGACAGCGGGGCTGGGAGCACAGAGGCAAGTCAGGGGCCACTGCCAGAATTCTGGTTAAAAAAAAATTG
TGAGAGGCTGAATCAAGGCCACAGCAGAAGAGGCTGGAGGTGAGTGATGGATTTTTAAGAGATTTGTGAAGGAGAAT

[0634]

[0635]

TGACCAGATTTGAGCTGTGGGAAGTTAGTAAAAGGGTATAATCAGCTGACTGTGTCCCAGACCCCAGCTTTGCAAAG
GTAAGGCCAGGAGAAGGGTGTGCTTTTGGTAACCGTGTGCCCTGATCTCCAACAGAGTCACAGTCCACTTCTAAATA
ATGGTGAGGAATGATGGTTCCATCCGGCTCAAGACAAGTACTTATAAAAATACAGGTCTGGAACATCCACATTAATG
TTTCTGAACTGTACTCCCAGGGCACCGTTAATTGTTCAAATGGACTGTCTGGGGATTGGCGAGGAGGTAATATTTAC
ACTGATAGGAACACTAACTCTCAGGCTTATTGCTTTCTACTTGCTGAAGACAACTTATTTTTGAGCTGTAATAATGG
CCCTTCATAAAAAAAACTTTCTCACTCTTTATCCTGAAGTAAGGTTCTGAGACAAGGAAAACATTTGAGTAATTATC
TTATTTATTTATTTTTTTTTCAAGGCCACACCCACAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAAGGGTCTAATCAGAGCTGG
AGCTGCTGGCCTATGCCACAGCCACAGTAACGTGGGATCTGAGCCGTGTCTGCCACCTACACCACAGCTCACGGCAA
TGCCAGATCCTTAACCCACTGAGGGGGCCAGGAATCGAACCCGCATCCTCATCGATACTAGTCGGGTTTGTTATTG
CTGAGCCACTACGGGAACTCCTAATTATTTTATAGGATAAGAAAATTATTATATAGGACTGTGAAAAAACTCAGTCT
CCCCCCCACCCCAGAGTTGAAAGATACTTATTTAATAGTTTATTTTATACAGTAAGACTCCCACTTTAAAGGGTGGT
GTGTAGATCTTAATGCATGACAAGCTCAGGATGCTAGTCAAGAAAAACTTAATATTCCTACAAACAGGGACCTGCCA
AGAGGCCATAGGTATGCCCTTTATTTTCTCATAAACATGAAAAAATTCAGAAATCATTTTTGTTCCCTGTAAATATT
CAAGTCAAACCTGTCTGTTGGGTCCTTTAGCATCCTACCCAGATCAAGAGTGGCTCCAGGTCTTGGGGTCCAGGTTA
CCACCTCAGAATTCTTCTTGATAAGATTGTTGAGTTCATTTGGGTCATTTTTGATGTTTGTTTCCTTAATATACCTG
ACAAATAAGAGCATTCCCATGTAAGGCAGTTTATTTTCAGATGACATTCTTATTTGAACAATGACAGAATTATTTTT
TATTTCTTTGCATTCCTACTTCCCAATCCTTCTTTTCTTACCCCAGGAAAAATAAAGACTATACTTGAGCTAATGTC
CCTGACTAGGGAAGAGCTGTTAGTCAAAGAAGGTTGACTCTATACTTCGTTTTTTAGTATAAGCATATAGTGTTTGG
AATTGAAGTTAGATGTACAAGACTATTATACATAATTGGTAATAGCACACTCTTGTATTTAATTTTTTTTATTCATA
CTCTCTGTTTTCAGGCTGCTTGTTAAAATAAGCTCCAGACCCCTACTAATCATTCTTTCTCATTTCATGTTGTTTCA
CAGCTAAATCACTCATTCAGCATATATTAACTTATGCGTAAACACGTTATATAAAATATCCAGCCATACTTGTCTGC
TGGGTGGGATTCCACCAAATACCCAGCAAAGGGGCAGTAAATTCTGGGTTGTAGGTCCTTCACCAGCCGAGCCTTGT
AGTTCAGGAGTTTCTTCCTTTCTGTTTTAATGAATTGGGCTTTCCATTCCTCTGGAATGACAGGGTTTGGATTAGTC
TTCTCTGTTCAGAAATCACAGAAAAACAAAAGTTCTAGTAGATTAGAAGTCTTGCAAGAGATAAAAATTGACAGTTG
AGTGATGCAGAAGTAGAACAAAGCTCCTTGTCATTAGTGGCTTTATTTTGCAAAGTTGGTTACTAGGAAAATATCCC
AAACTAGTCAAAGACATTGAATCCCCTCTTTGTTTACGGCAATTCATTTGGATCCAACTGAAAACACAGGGCAGCAT
GCATAGTTGTACCCTGGGTGCATGCATATTTTAAGGGCACTGTCGATTAACTCTCTACTAACATGGGCATGGCTTTG
TTATTTTGGTGGAATATAAAAGTAAAGTATGTTCATTACACTCTGGAGATGCACAGTGGTCAAGAGCATGGATGTTG
GAGTCAGTCAAGATCAAAATGCAGCTCCACCACTTCAATTCTTTAAGTCTGTTTTTCTCCTCTGTTGAATGGAATCA
TGATGCCTACCTCACGTGTTGTTCATTTGTTCGTTTGCTCATTCTTTCATTTGATCGATATTTATTGAGCACCTACT
ATGTGCCAGACGTAGTTCTAGGCACTGAGAATACAGTGGCGAGCAAGATAAAGCAGGTCCCTGCTCTCATGGAGCAT
TCATTCTAGTGAAAGAAGCAAATAATGAATAAGTAAATAAGTTCATTTCAAAGAGTGATGAGCTAGGAAGAAAATAA
AACAGAGCCACCAAATAGAGAGTGGCTGGGGTAAGGATGAGGACGGGTGGGATGGAAGGGCATATTAGAAGGGTAGT
TAGTGAAGATGACATCTGGAATCATAGACCATAGACACAGACACAGAAGAGAAGTTGCTGACCACGTGGTGGTCAGG
GGCAATAGCACTCTAAGCAGTAGAAATAGCACATACAAAGACCCAGGGCATGGAGCTACATGGTGTACTGAGTCTGA
GGAACGAAAAACAAGCCAGTATGGACTTATGCTTGTCAAGCAATGGGGGTATGGGCAATAAAGGAAATTGAGAAATT
AGGCAGGGCCCAGAGCATGTATGGTACCATGTCAGGTACTCCTTCTACCATTACTGTTATGAAAATTTGATAAACAC
AAACAAGGATACAGGGGAAAAAATGTTACCTATAAGCTAGGTGTAACCACTATGAACATGTTAGTATATTACAGACC
TTTTAAAATGTATGTGCATGTGCACATACTCACACACATACACATACTCACATAAGAACTGAATTATGCTACCACCC
TTTAGTAGGTATGTTTTGCCTCCCTAGTCACACTGTTAACCCCATAAGGACAGCACCTTCCCTCATCTCTCACATGG
TGATGCATTCTGGGAGGCAATGAAATCAGACTTACAGAAAAAGGAAGGAACTGGACAGGTTTTCTTCTTATTGCAA

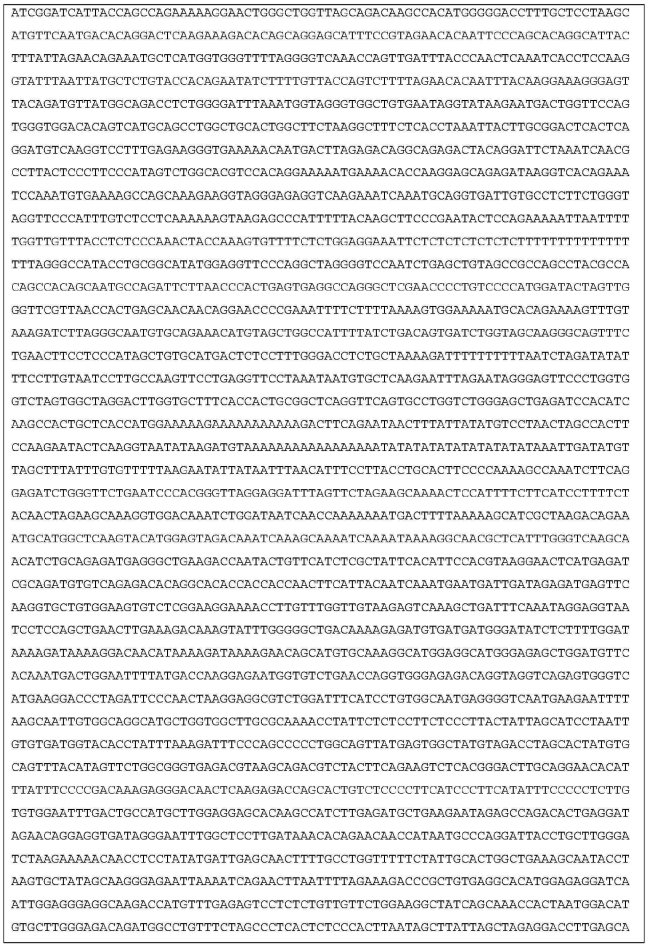
[0636]

GTAGGGCATTTTTGACACATTACTAAACAGAGATTACTTACTAAAAACATTAATTTATTAAGCAGACATATATTGAA
CACTTACAATGATAGTACTGAGCAAAGGTATGAAAAAAATATACCACTTAACCATCCTCCCCATCCCAGCCCCAGAA
CCACCCTTAGACACAGAGCAGAAGAGCTTCTGCCTTGGTCCCCACATTTTTTCTAGCTTTGAGATATAACTGACATC
TAGTATTACATAACTTTAAGGTGTACAACATGGTGATTTCATGACATGCATGTATGGCTAAATGATGACCACAATAA
AGTTAGTTAACACCGCCATCACCTCACATAATTACCATTTCTGTTTGTGTGCACGTGTGTGTGTGTGGTGTGTGTGT
GTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGGTTAGAACATGTAAGATCTACTCTCAGCAACTTCCAAGT
ATATAGTACAATATGCTATCTATAGTTGCCATGCTGTTTATTATACCCCTAGAATTTATTCATCTTGTAACTGGAAG
TTTATACTCTTTGACCACTATTTTCCCTACCACCCCCCCAACCTCTCGTAATCCCACACTTTAGAGGGGCTTCCTTA
GCCTCATCCCTCCCCCGTATGAGCTTTCCACGAGGTCAAGGGTATGTATCCCCCTCAGGCTGCCCACACTCTGTTCT
GAACCACATACAAAGAGCACTTAAGCCTGGATTACCAATGTCAGACTCTTTCTGATCAGCTCTATGTTCTATGTCAG
GAATCCATTTGATCCAAATTATTCTTGATTTTTCCTGAGATTCTCCCTAGTCTCCTTAGTGTTTCATGCTCCATCAG
CATATTCTCAGCTGGAAACTTTAGTCTATATTTGTGACTTGCAAGTATGATTTCCCAATAAGATTGCACACCTCTTG
TGAGGAAGAACCATGTCCTAATTATCTTTGTATTGATTCACACAGCATTTAGCAAAGTGCCATGCCAACTCCTTGGC
ATCATTTTGATATAAAGAATTACCAGTAAATTTTCCACCACTGAAAGTCATTGGAAAGCCTGAAGCTCCTCCAGCAA
AATCACTCATCATTAATGCAACCTTCATAGGCAGCCTTCCTCCATTGGGTCTGGTGCAATCCACTGTATTGAGTATT
TTATGACCTGTGGGAAAACAAAATGGCATCGGACTCAAGGTGAAATCTTGAACACCATAGTTTGAATTCTCAGGCCA
ACAGTCTTCCATGTAAGTCTATATAATCTGCCTCATTCAATTATCGAAGAATTGCTCACATCCAAGGAAAAGAGAGA
GTAAGATTTGAAAATTTATACTCTTGAGTGACACATTTTGAACTTTCAAGGAAATAAATTCATTCTGTCTGATTCAG
TGGGTTCTGAATGAGGACACTTAGCCTGATTCCACTCCAGGATCATAAACAGACTACTTTCCTTAGCAAACTATATT
CAAAGGTTAAGCTCAAAGGATGCAGAGGAAAGTAATCAGATCAACACAACTCTCTCAACCTTTTGGAAATTCTTTTC
GATGATTATTGGGGTAAAGTGTATGATTCCATAACATAATAATATTCAAGATGAAAGTAAAACATTTATTCAATAAT
GTCAGTTTTAAGGAAATTACAATAGGTGAAATATAGGATATTTTTATCTGTTGCCTTCAAAAAAAACCTTTGCACCT
GTCACGGCATAGAGTACATTACTAATTGATTCTCTGTAAGATTATATGAATGACAGTCCATTTTCCTAAGACAGAGA
TAGAATATACTGTACTCTATGGAAAATGAAGAGGGAAGAAACAGATGAACATAGGATGATGTTTTGGATAACTATTA
TTATCCTTTCTACCAAGAGCAATTTTCATTGCTGATGAGGGTAAGAAAATACCTTTGTATTCCACAATAATGCAAGT
GTCCATCTCAGGATGAACGCCATCCATCAAGATCATGAATCGAAGATTTTTGTCTACCTGGAATTCAACAATAAAAC
CAACAACGGTTTACATCTATTTTGCTTTTAATTCAATATTTGAAGAAACTGTCCTCTCTTCTGGAAAGAAATCCCCT
TTTTTCAGAACTGGATTTGTTATCCATCAGAGTCATACCATGGATAATTGGAGAGGAAGACCATCTTATTTCAGCTC
AAATAGAGATTTACACAGGACCATGTACAGAAAAAGTAGGCCATTGTTTCTTTAGTCTTAAAATTTCTATCTCGCCT
CAAATTTATCCCAGAAAGGATAACCCAAACATGTGGAAAGAACACAGACCTGCTGCCATATTCCAAATGGCACTACA
TTGATATTAGTCAACTGCACGCCACTCTGATTCAGATTCCAAAATACAGGTCTTTCCGTGTTGCCAACATAAATGGG
AACATCTGGTCTTCTCTCAGCAAGCTTCTTCAGTGTTGGGTAACTAGGGTCAGAAAGATATACAGGTTGAAAGGTGA
AAAAATAGAATAATCTAGTATAAGAGAGAGTGTGATCCTTACACCAACACGTTGACCGAGAAGCAAGGAACTGAAAA
ACTAGACTCTCCCCAGAGTCCAAAAGAAGAGCTCTTTCCTCAAGGCTGACTATAACAGTGAGGAGGATTTCCTGGGA
GAGTCCTCTTTATTGTTAGAACATCCCATATACCACGGCATGTATATCAAACCAGGTGTGCAAATTCCGTCTTCCAC
ACTGATGCTGCTTTGTGCAAGGGTAGTTCTAACAGAAAGTACAGAGTGGAGAAGTTACGCCAAAGAGGTTTCTGGTT
TCATCTTGATTTTCCTTTTTTTTCTCATTCCTCAGTGCAGCTCCCTCCCAGTGAGAGAAAGGTCTCGGCCATATATC
TAAGAGAACGGATGGGTGCCCACCCTGGGGCAGTTTTCAAACTTCGAAGGTTGATAGCCACACATGGTATACAGAA
TGAACTCCTTGTCCTTAAAGAGAGTTAGTCACTAACTAAGCAAGACAATAAAGTTTAGCACAGAGGAAAATGACATT
TACCTCTTGTAGCAATCCCAAGTCAGTACACAATGAACCATCCAAGCATTTTTGAGTACTTACATAAGTTGCCAACT
TTCATTTATTAGAATTTATTACATAAAAGGATTATATACTACTGTGTGGGTGGCAAAACATGAACAATAAACAAATA

AATGGCTCTGTAGGTATATTTCAATCATAGTGTTACACACTTTCACATGTTATTGTATTTGATTCTCAACAAAAGAC
CCTTTCATCTTTTAGTGTGCTTTTAATAAATGAGGAAACACACTCAGAAATATATGACTAACAAATAGTAAATTGGT
ATTCAAATTCAGGCTTTCTGATCCTAAACTTGGTGCTTCTTCTATTGAAAGGAAATTCTGGAGTTCCTGTTCTGGCT
CAGTGGGTTAAGGACCCGACGTTGTCTCTATAAGGATGCAAGTTCCATCCCTGGCTTCACTCAGTGGATCTGGCGTT
GCCCTGAGCTGCAGCATAGGTTGCAGATGCAGCTCGGATCTGCTGTTACTACGGCTGTAATGTAGGGTGGCAGCTGC
AGCTTAGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACTTTCATATGTTGCAGGTGCAACTGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAGGCAATTCCAACTCTAATGAATGTGCTATCAGGTTTAAGAATCATATTTGTACATAGACTATAATGTCTGGTG
ATATAGGATATTTACTCATAAGAAAAATATAAACAAAATCAGCATATCAGCACTTATTAACCATACTAATATTCAAG
TTCCAAAACTATATTTAATATGTAGAATCCAGAGGGGGAAAATCATTAGGTTTTCTTCTCTAAAAACAAGGGATTCA
AAAAAAAATCAAGGATTCTTTGAACATGTCTTTAATCTCTGGGTTAACATCTAAATCTTCCACTTTAAAGGGCTTTG
GGAGTTAGGATAAATGATTCTAACATGGATGTATTTTAATTTGTGATTTTTAAATTATTGACAATTCTTGCTGGTGT
CTATTAATAACACTATTATAATACTCATATATTTACATAATAAAATCACATTTCTTTGACTAAAGACAGTTTTCTAA
AGCATGCTGGCCCCCTCCCCCTTTGTTTTTGTGAACCAATAAGGCATTATTCAGTAAATAAAGGTCAGACAAGAGCA
ATGGAGATAAATGACTCTGGTGTTTATTAGTTGAGCAGGTAAGAGTCAAAAAACTCAGGGTCAATTCTGTCAAGGAA
ATAAACTCAAAGGAGTGAAAACTGCAAGGCTTGGTAACTTTTCAGCCATAAGCTATCTGCAATACACTACCCAACTA
AAGCATTGTGATACTACAGTTGAGAAGTGGCTTTTTAATGCCTGGCAACTTTGCCCACACAAGCCCCTGAAATCAAA
ATGAAATTGGTTTTCAGGACAGTGGTTGGGAAATGACCAGACTGAATGCCATAAAAAGTTCTTATCCTCACTAAAAT
GTAGTATACTCCCATAGAATATCTCTTGCTAGGACAATGGCAATAGCATCTTGTGACAGGCACTATAAAGCAATCGC
CTCCTTATCTTGACACTGTTCTCTCTAAGCAAGCTGTACAAATTGACTACCACACAACATAGTTATTACACAATGCA
TGAACTCAGGGCTCTCATAATCCTGAAATTACAAGTTTGGTTCCAGAACCTCCTGTGGGACAAAGATATCATGTAGT
AGACAAGTAGATTTTTAATCGTAGCACAATACTCCAGTGGGTGGTATTCGGTTTTTAAGTGTGTTACAGGTAATTTG
TTACTAAAGCTGTTAATTACTTAAGTTTTTAAACCCTTTCCTTAAAAAGCGAGAGAACACACCTGTGCCTTCGAGAT
CTCATGGACTTTCAATAGAAAAATCCAGGGGCCAGTCAACCAACAAACAATGTATTTTCCCTAACCATGGACATTAC
TATCAAAGTATATCCTTCATGTGAACTTGTCATGTAAAGTCACAGGAAAAAAAAATAAAGTTGAAATTGCTTCATTT
TAGAACACCATGGGCACTGCTGGGTATTGGCAACCTGGCAGTAGCAATACAAATTTCTCAATAAGGATGAACACATA
GGACCCTGTAATGAAGCCAGGGGGTTGGGAATAGGAGCATTCACAAATATTTGTAACAGTCCATTCACAAATATTTG
TGGTTTTTGTCAATGAAAGTTCCTCTTTCTCCCTCCTATTTGATCGCCTGGATTCAGGAAGTTTCCGTTTCTATCCT
TAGTATCATATGGCTCTGGTTTCACTGAAGGATGTGGTGGACTCAGGGTTCAAAAGTTGAGAGCTCAGTGTTGTCGA
AATGCTACAGATCAGGAGTTGGCAAAACACAGCGACCTGCTGCTGAATGCTAGGAAGGGCTTTTACCTTTTTTTAAA
GGGTTGAAAGGGAAATCAAAAGGCAATCATGTTTGGTGACACAGGAAACTGTTTGTGATATTCACACGTCATTGCCT
ATAAAGCTGAAGGCAATCAGGCTCCTTAGGACCGACTATGGCTGCTTTTGTGCTATAATAGTAGAGTTAAGTAGTTG
CAATGCCAACCATATGTCTTGTAAAACTCCAAACAGTTTACACTCTGGTCCTTTGTAGAAAATGTGTGCTGATTCCC
ACCATAAATGTTAAACTAAAAAAGGAAGTCAACTTTGATGATCCTTAAACTCAGAGTTTTACCAACTAGCCTGAGGG
TAGGACGTGAGAGGGTCCAGGGTTATTAACCCCATGCTCCTTTCCACAATAGCTCTTCTCACATCCCAATGGTATAA
AACAGGAAGGCACTTTAAAAAGGAGGCTATGCATGTTGCTATGGCAGTGGCGTAGGCCCGGGGCTACAGCTCTGATT
CGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCACAGGTTCAGCCCTGAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTTT
TTAAAAAAAGAGGCTATGCAAATGCAAGCATTTATCTGAATTAGTTCTCTTTTTATCAGCCCAAGCGAATCTACCTC
AGAATGAGCAGTGATTACAAAAAAAGCTGAAAACCAACAGTGCTTTTATTGCAGCATTTTCTTCGGAGTTGAGGGCT
CACCCTTCCTTACCTCAGGTGGTCTGAGTGCATGTGACTGATGTAAATTAAATCTGCGCGGCTCAGCCTCTCCAGCC
AATCAGATGGAGGCTCGTGTAGTAACCACCATCCTCGCGCAAAAGCAGGACCGATTAACCAAGGATCGAACACCATC
CTCTTGTCTCCCAGCTTGAGGTCCATGCAGGCGTGAGTAAGGTACGTGATCTGTTGGAAGACAGTGAGATTCAGATG

[0637]

[0638]



ATCGGATCATTACCAGCCAGAAAAAGGAACTGGGCTGGTTAGCAGACAAGCCACATGGGGGACCTTTGCTCCTAAGC
ATGTTCAATGACACAGGACTCAAGAAAGACACAGCAGGAGCATTTCCGTAGAACACAATTCCCAGCACAGGCATTAC
TTTATTAGAACAGAAATGCTCATGGTGGGTTTTAGGGGTCAAACCAGTTGATTTACCCAACTCAAATCACCTCCAAG
GTATTTAATTATGCTCTGTACCACAGAATATCTTTTGTTACCAGTCTTTTAGAACACAATTTACAAGGAAAGGGAGT
TACAGATGTTATGGCAGACCTCTGGGGATTTAAATGGTAGGGTGGCTGTGAATAGGTATAAGAATGACTGGTTCCAG
TGGGTGGACACAGTCATGCAGCCTGGCTGCACTGGCTTCTAAGGCTTTCTCACCTAAATTACTTGCGGACTCACTCA
GGATGTCAAGGTCCTTTGAGAAGGGTGAAAAACAATGACTTAGAGACAGGCAGAGACTACAGGATTCTAAATCAACG
CCTTACTCCCTTCCCATAGTCTGGCACGTCCACAGGAAAAATGAAAACACCAAGGAGCAGAGATAAGGTCACAGAAA
TCCAAATGTGAAAAGCCAGCAAAGAAGGTAGGGAGAGGTCAAGAAATCAAATGCAGGTGATTGTGCCTCTTCTGGGT
AGGTTCCCATTTGTCTCCTCAAAAAAGTAAGAGCCCATTTTTACAAGCTTCCCGAATACTCCAGAAAAATTAATTTT
TGGTTGTTTACCTCTCCCAAACTACCAAAGTGTTTTCTCTGGAGGAAATTCTCTCTCTCTCTCTTTTTTTTTTTTT
TTTAGGGCCATACCTGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCTGAGCTGTAGCCGCCAGCCTACGCCA
CAGCCACAGCAATGCCAGATTCTTAACCCACTGAGTGAGGCCAGGGCTCGAACCCCTGTCCCCATGGATACTAGTTG
GGTTCGTTAACCACTGAGCAACAACAGGAACCCCGAAATTTTCTTTTAAAAGTGGAAAAATGCACAGAAAAGTTTGT
AAAGATCTTAGGGCAATGTGCAGAAACATGTAGCTGGCCATTTTATCTGACAGTGATCTGGTAGCAAGGGCAGTTTC
TGAACTTCCTCCCATAGCTGTGCATGACTCTCCTTTGGGACCTCTGCTAAAAGATTTTTTTTTTAATCTAGATATAT
TTCCTTGTAATCCTTGCCAAGTTCCTGAGGTTCCTAAATAATGTGCTCAAGAATTTAGAATAGGGAGTTCCCTGGTG
GTCTAGTGGCTAGGACTTGGTGCTTTCACCACTGCGGCTCAGGTTCAGTGCCTGGTCTGGGAGCTGAGATCCACATC
AAGCCACTGCTCACCATGGAAAAAGAAAAAAAAAAAGACTTCAGAATAACTTTATTATATGTCCTAACTAGCCACTT
CCAAGAATACTCAAGGTAATATAAGATGTAAAAAAAAAAAAAAAAATATATATATATATATATAAATTGATATGT
TAGCTTTATTTGTGTTTTTAACAATATTATAATTTAACATTTCCTTACCTGCACTTCCCCAAAAGCCAAATCTTCAG
GAGATCTGGGTTCTGAATCCCACGGGTTAGGAGGATTTAGTTCTAGAAGCAAAACTCCATTTTCTTCATCCTTTTCT
ACAACTAGAAGCAAAGGTGGACAAATCTGCATAATCAACCAAAAAAATGACTTTTAAAAAGCATCGCTAAGACAGAA
ATGCATGGCTCAAGTACATGGAGTAGACAAATCAAAGCAAAATCAAAATAAAAGGCAACGCTCATTTGGGTCAAGCA
ACATCTGCAGAGATGAGGGCTGAAGACCAATACTGTTCATCTCGCTATTCACATTCCACGTAAGGAACTCATGAGAT
CGCAGATGTGTCAGAGACACAGGCACACCACCACCAACTTCATTACAATCAAATGAATGATTGATAGAGATGAGTTC
AAGGTGCTGTGGAAGTGTCTCGGAAGGAAAACCTTGTTTGGTTGTAAGAGTCAAAGCTGATTTCAAATAGGAGGTAA
TCCTCCAGCTGAACTTGAAAGACAAAGTATTTGGGGGCTGACAAAAGAGATGTGATGATGGGATATCTCTTTTGGAT
AAAAGATAAAAGGACAACATAAAAGATAAAAGAACAGCATGTGCAAAGGCATGGAGGCATGGGAGAGCTGGATGTTC
ACAAATGACTGGAATTTTATGACCAAGGAGAATGGTGTCTGAACCAGGTGGGAGAGACAGGTAGGTCAGAGTGGGTC
ATGAAGGACCCTAGATTCCCAACTAAGGAGGCGTCTGGATTTCATCCTGTGGCAATGAGGGGTCAATGAAGAATTTT
AAGCAATTGTGGCAGGCATGCTGGTGGCTTGCGCAAAACCTATTCTCTCCTTCTCCCTTACTATTAGCATCCTAATT
GTGTGATGGTACACCTATTTAAAGATTTCCCAGCCCCCTGGCAGTTATGAGTGGCTATGTAGACCTAGCACTATGTG
CAGTTTACATAGTTCTGGCGGGTGAGACGTAAGCAGACGTCTACTTCAGAAGTCTCACGGGACTTGCAGGAACACAT
TTATTTCCCCGACAAAGAGGGACAACTCAAGAGACCAGCACTGTCTCCCCTTCATCCCTTCATATTTCCCCCTCTTG
TGTGGAATTTGACTGCCATGCTTGGAGGAGCACAAGCCATCTTGAGATGCTGAAGAATAGAGCCAGACACTGAGGAT
AGAACAGGAGGTGATAGGGAATTTGGCTCCTTGATAAACACAGAACAACCATAATGCCCAGGATTACCTGCTTGGGA
TCTAAGAAAAACAACCTCCTATATGATTGAGCAACTTTTGCCTGGTTTTTCTATTGCACTGGCTGAAAGCAATACCT
AAGTGCTATAGCAAGGGAGAATTAAAATCAGAACTTAATTTTAGAAAGACCCGCTGTGAGGCACATGGAGAGGATCA
ATTGGAGGGAGGCAAGACCATGTTTGAGAGTCCTCTCTGTTGTTCTGGAAGGCTATCAGCAAACCACTAATGGACAT
GTGCTTGGGAGACAGATGGCCTGTTTCTAGCCCTCACTCTCCCACTTAATAGCTTATTAGCTAGAGGACCTTGAGCA

[0639]

ACTTATTTGACTTCTCCAGTGTTTTTATCTCTAACCCTGGCTATCTCCACACACAGTTAATCCTATTACTGCCAGCA
ATTTTATTCATTACTAAATGAAAGCAGATGAGGTCCCAAGCCAAAGCAAACCTTGTGGAAATGGCATTGCCGCCCTG
CCCTCAAAGACGAGCACTTTCCTACTTTATTCAAAGGACATTAAAAAATGTTTTGTGGGAGTTCCCACTGTAGTGCA
GTGGGTTAAGAATCCAACTGCAATGGCTCGGGTAGCTGTGGAAATGCAGGTTTGATCCCTAGCCGGGCACAGTGGGT
TAAAGGATCCAGCATTGCCACAGCTGCAGTGTAGGGCACAGCTGCAACTTGGAGCCTGGATTCAACCCCTGGCCCAG
AAACTTTCATATGCTGTGGGCATGGCCCTTTAAAAAATGTTTTGCTTACATTTTCCAAATGAATATTAATTATACTC
ACTTTAAGACAACTGCTAGTGGAAGAAACTGAAGTAAAAATTACCCGTAAAATGAAAAATGGCACAAATGAAACTTT
CCCCAGAAAAGAAAATCATGGACATGGAGAACAGACTTGTGGTTGCCAAGAGGGAGGAGGAGGGAGTGGGATGGACT
GGGAGTTTGGGGTTAATAGAGCAAACTATTGCATTTAGGGAGTTCCCATCGTGGCTCAGTGGTTAATGAATCCGACT
AGGAACCATGAGGTTGCCGGTTTGATCTCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGATCCGGTGTTGCCGTGAGCTTTGGT
GTAGGTTGCAGATGAGGCTTGGATCCCGAGTTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTGCAGCTTCAATTTGACC
CCTAGCCTGGGAACCTACCTATGCCAAGGGTGAGGCCCCAGAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAC
CCCAAAACACATATACAATAGATGCAAACTATTGCATTTGGAATGGAAAAGCAATGAGACCCTGCTGAATAGCAGAG
GGACTATATCTAGTCACTTGTGATGGATGCATATTATCTGCATCCTGGGCTGCAATTTCCTGATCTGTCAAATAGGA
TTATGATACATACTTTGCAGAGTTGTTGTAGGGATTAAGTGATATAATAAATCCTAAAGTGTCACTATGCCTAGCAC
AGAGAAGGCACGTAATAAATGATAGTATTATTATGGCAATTATTTCACCCTCAAGGAATAAAGAATTAAAAAGGAGG
TTCAAGACTGAACAAACAGGAGTTACTATCATGGCTCAGTGGTTAACGAAACTGACTGGAAACTCAGGTTCGATCCC
TGGCCCCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCACGAACTGTCATATAAGTTGGACCCCGCTTTGCTGCAGTTG
TTGTGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCAATTTGACCTCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTGGGTGCAGCCTTAAA
AAGACAAGAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCCACAAAGATTCAAGAAACAAAATTATATGCTAGCACAT
AACCAGTTCAAAAATACAAGGAATTGGGAATTCCCATTGTGGCTCAGCAGAAACGAATCTGACTAGTGTCCATGAGG
TCCATGAGGAGACAGATTCGATCTCTGGCATTGCTCAGTGGGTTAACAATCTGGCATTACCAAGAGCTGTGGTTAAG
TCACAGATGCAGCTTGGATCCCATGTTGCTGTGGCTGTGGAGTAGGCTGGCAGCTGTAGCTCCAGTTGGACCCCTAG
CCTGGAACTTCCATATGCCACAGGTGCAGCCCTAAAAGCAAAACAAAACAAAACAAACAAACAAAAACCCAAAAAAA
CCGACCAACAAACAACAACAAAAATCCCAAGGAATTACAGGAGACTTTCAGAAAACTACATCGATATCCATGCTTAA
GGATTTTCCTTCTTTAGAAGTGTTCTTTTTCAAGAAAAGCAGGAAAAACTGAGTCTGCAGTTCTTAACTATTATTTC
AAAGCCAATACCATAAAAGTTTTTATGCCCCTTGCTCAAAGATAAATTGCATTTATGCACTGAAGAAAATCATGACA
TCTGCCAACTGCCTGCATCTTTATAGAATGTGGTATCCTTACTTTGACCACATAAACTAATGACATCTAAGTTATTT
GGATTATGACTTAATATTTAACCAGAAGAACAAACAAATGGAATTCATTAAAATTTTTAATAGGGAGGAATAATGAA
GAGGAATTATAATAAAAACATATTAGAAAACTATAATAATTAAATCATAGATAATTGGCATAAGGACGAAGAGAGGA
TCCTAATTAAATAACAGTTTAATATAGTCTAAGAGAAGGACCATAAATTAGTGGAAGAGGAAGGGCTGCCTGATACA
CAGTGCTGTGCAATGGTTAGTTAAGTATTCCAGGTGCTTAAAGACACAAAGAAAAGCAACCAAGTGCTTAAAAAGTA
TGAAAAAAATGGCATATCACAGGGGGGACTTCTAAGTTTAATAGCAATGGAAATAATTCCAATGGAAAATCTTAGTA
GATAGAAAAGTAAAATGAAAAATTTCTACCACCTAAGAAAATGGGCAAACACACTTGGAATATATAAGCATCGTATT
TGAAAAACAAGTATAATTTAAAACAATGATGCTATTTTTGGTTCAAATGAGGAACGTTTGAAAAACTAGAATGCCCT
GAGCTGATAAGGAATGAGGAGAAAAGGCAGGCTGATTAAGTAGTTAATGGGAACAAAAATTGGTTGGGTTCTAAAAA
AATGGATTATAATGCAATACACATTAAAGAATGGGTAAATGAATAGTGGACTCATTCATTCATTTAGGACCTCAAGT
TAAGAGGATTATGTTAACCATATTTCTCAGTTCATGACACATTATATTCAGTCCAGGCAGAGCTACTTACTTACTCC
CTTTATCTTTGTTTTCTACTCTTCTTTACTCTCCTCCCCTGTAGGCAACCATTTGAAAGTTCATGCAAAATATTTAC
TACATTGTATGTGTGCATCTTTAATTTTTATAAATGGTATTGGGTTTCCAGGCTGTTTCTTACTCTTTTTCATTCAA
ATCTATGTTTCTAAGATACATTCATGTTGCCATGTGGACATCTCATCTCTAACTGGAGTTTCACATACCCTGGTGCC

[0640]

ACATTTTATTGATTCATGCTCCCAGGGGTGGACCCATAGATTCTGCCACAACAGGATTTCTTTGGTACATAAACAGG
CGTGGGATTGATGGGCCACAGTGTATTCATAAACCTGCTCTGCCTAACCACTGTCAGATTACTTTCCCACATGACTG
CACCGGCCATACTCCCACCACAGGCATGACGATTTTTATATCCTTTATCCCTGACATTTGATATCACCTTTGTTTCT
AACTTTTTATCAGTCAAAAAGATGTAAAGTAAAGCACCTCATTGCTTCAGTCTGTAGTTTTCTAATAATTAATAGGT
TTGAGCATATTTTCATGTGCTTATTGACTTTTGGAGATTTTTCTTTTGTAAAATGCTAGTTCATATCCTTTCTTAAT
TTTTGTATTTTCTTAATTTTTATATTGGGTTTCCTATCTTTTTCTTGTCGATTTGCATTACTTCCTCCTATAAGCTG
GATAATATTCCCTCATTGGTTGTAAATATTGCAAAATAATCACTCAAACTATCATATGTTCTTTAACTTTGTCCATG
GGGTCTTCCAGTTCATAGAAATCTGTAGTGTATCGATGATATCTTATTCACTAGGTTTGTGTATATGTGTGTTTCTT
TTTTCTTTCTTTTTTCCCTTTGGGCTGTACTTTTGAAGTATTGTTTGAAAAGTCAAGAAGTATCAGTAATCTCTAGG
TCACAAAAATAGTCTACATTTCTTCCATTACTTTCATAGTCTTACCTTCCTCATTTGAGCTATCAGTCCATGTGAAG
CCCATCTTTATGTTAAAGTATGAGGTGTTAAAAAAAATGGGCGGGAGTTCCCGTCGTGGCACAGTGGTTAACAAATC
CGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCCTGAGCT
GTGGTGTAGGTTGCAGACACGGCTCGGATCCAGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCAATT
CGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTGAGAGCGGCCCAAGAAAATGGCAAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAATGGGCGAAAGCATGAGTTAGTCATATCCTTTTGCCAGTAATTCATTTGTCTCACAGAAACAACTCCAAA
CACAAAGCAGCTCTTACGCACAATGATCACAGTTTCGTTTTGATGGAAAAAAAAAATTATGAACAGTCTAAATTTCA
ACAACAGAAAAATGGCTAAATAAATCATGTAAGTTAATATTTAATGTAAACATACTTTATAATTGTGTATATATGGA
ATCTGACCTAACATGACTACTATAATAATTTTAACAAGACAAAAAACAGGATAAAAAAAGTAATATATAAAATAATT
ACAATTGACTGGAACAACTAGATAGAAGATGAACAAGGAAATAGAAGACTCGAACAGCACTATAAACTAACTAGACC
TAACAGACAAAAAAAGCACATTCCACCAGCAGCAGAATACACATTCTTCTCAAGTACATTTGGAATATTCTCCAGCA
TAAACTATGTTATATAAACGTTTCAATAAATTTTAAAAGATCAGTCATACAAAGTATGTTCTCTGACCACAATGAAA
TGAAATTAGATACTAATAAGAGAAGAAAGTTGGAAAATTCACAAATATGTGGAAATTAAACAACATACTTCTAAATA
CAAACAGTTTAGGAAAGAAATCACAACAGAAATTACAAAATGCTTTGATACAAATACAAATAAAAACATAACATGCT
GAAACATAGAATGCAGCTAAAACAATGCAGTGCATAGAAGGAAATTTATATCTGTACACACCTATAATAAAAAGAAA
GATCTCAAATAAAAAAACTAAACTTCCACCTTAAGAAATTAGAAAAAGAAGATCAAACTAAACACAAAGCAAACAGA
AGGAAGGAAATAAGAAAAAAAATTAGAGCTAAATGGAATTTAGACCGGGAAAACAAGAGAAAATCAATGAAGATAAA
TGTTTGTTTTTTGAGGGAGTTCTCGTCATGGTGCTTCAGAAATGAATCCGACTAGGAACCTGAGGTTGCAGGTGTGA
TCCCTGGCCGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGATGCAGCTTGGATCTGGCATTGCTATGGTTGTGGTATAGGCCAGCAG
CTGTAGCTCCGATTAGACCTCTAGCCTGAGAACTTCCATATGCCTCAGGTGCAGCCTTAAAAAGCAAAAAAAAAAAC
CAAAAAACAAACAAAACAAAAAAGTTAGTTATTTGAAAAGATTAATACAATTACAAACCTTTAGCTAAACTGACCAA
GAAAAAAGAGAAAAGACCCAAATTACTACAGCCAGGAATTAAAAGGGGGATATTACTATCAATCTAAATAATCCAAA
TGAAATGGAGAAAGTCCTAGGAAGAAACAAATGAACAAAACTGACTCAAGAAGAACTAGAACGTCTGAGGAGCAGAC
CCATAACAAATTAAAGAGATTTAATTAGTAATCAAAAAACTTTTCACAAAGATTAGCCATGGCCCAGATGGCTTCAC
TGGTGAATCTGACCAAATGTTTAAAGAAGAATCAATACCAATATACTTCACAAACTCTTCCAATAAATAGAAAAGGA
GGGAACACTTCTCAATTCATTCTATGAGAGCAGTAATTATTACTCTGATCCCCAAACCAGACAAAGATATCACACAA
AGAGAAAACTACAGACCAATATTCCTTATGAATATGGACATAGAAATCCTTAATTGAATATTAGCAAATATAATTTA
GCACTATAAAAAAGAATTATGACCATGAGCAAGTGGGGTTTATGCTAGCTTGATTCAATATAGGAACATCCATGGAG
ACAGTAAGTAGATTAGTGGTTGCCAGGGGCTGAGGGAAGAAGGGAATGGACTGCTAATAGTTAGAAGGTTTCTTTGG
GGGATGATGTGAATGACCTGGAATTATATAGTGATAGTAATAGCACAACATGTGAAAATACTAAAAACCATTGAGTC
AAACACTCTAAAAGGGTAAATTTTATGGTACCTGAATTGTATTCCAATAAAAGGAGAAGGAGGAAGAAGAGGAGGCA
GGGGAGAGGCGGGGAAGGGGACCAAGGTGACAACTGGCAGATACCAAAACACTGATGGAAATGTAGGTGAGAGTCTT

[0641]

CTTCCTTCTACTTTCCTAACATCTACCTTTTTTAATGATGACCATACAATGTTATTTATTTAACAATAAAACCAAAT
AATCTCAGCTCACATGGGATTGAGCCATCCTTTTCTTTCTTGGGATGTGGTATGAAATCACTACAGTATTGGTAGCA
CTGTACTGAAAAGTGGGTTCTGTTAACAAAATTTTCTACTCTCACAACATTACCTTACTGGAGCAGAGGCTGAAAAC
TGCAGTGGGTCTTGTTATTTCCAGTCCTCCACTGACCCTACTGACAACTCTGGCCCTGCCCTTCACCTGCCGTGGCA
GTGAACATCAACGCTTTGCATCATTTCCTGGCCTCAGTCTATTTTCCAGTTTACCCAACTTTCTGCTGGGTGGGAAA
TCCCTCCTTCCTGCTCCACAGGACCCAGTCACAAGGCATATGGCAGACTATTTGAGTCATACATATACAAGCAAATC
ATTACTCTGTACTCTGTCGTAACACGTTCTGAACATTTAACAGATGTTCTTTCAACAACCCAGTAAAATCACTACTA
CCAATATTATCTCCCATTGAGGAAACTAAAGAACAGAGACTAACCCACCTAAAGTCATTTAATTGCATGTTTGAGCA
TCAGGATATGAACCCACGCTAGTGAGCCCCATTCACTCTTAACCATTTGCTAAAAGGTCTCACTATAGGTCTTATC
CAAAAGACTTAGCTCCCTTAAGGAGCTATAAGTTTCTGGGTTACATACTCATAAAGTAGATCGTCAATTGTCCTCTC
ACCTACACAAACAGTTTAAGACAGTCAAACTTTTGCTTCTTATCTCTTTTTTTTTTTAATCAGATGAATTAAATAGT
ATTTGTACAGCACATGTAACCAGTTCCTGCTAACAATGTGATCTGAAGATTTCCTAGGCTAGGTCAACAGACAAAGG
GTGGGGGCTTTCTGGCAAAAGAAGGAAATGGTTCAGGCATCCCTTTGAGGGGCAAGGTGAGAATTAGTCAATATTTC
CAAAAGTCATTTAATTGTGTTAGATCAAATCTACTTTTTTATTTATATAACAGTCATTCTAAAACAGTGTGTAAAAG
CAGTTTTAAGAATCTTCCCAAGTAACTTTTTATACTGATAAAGACATTTTTAATCACTTAGAACAGAGACAAATTTA
TTCCTATGATTAAGCCCTTCTTACTCATATTTCTATAGGCTTTCTTGAGTAGGAAGAAGGAAAAAGTAGAAGTGGAG
CCAGCATGAGAATCACACAGAAGCTGTAGCCTCTAACGTGTGCCAGAAAGAGTCATGGAATTTGAAGGACTTTATTT
CCCAACTGGAATTGTGAGTTTCATTATAACGTCTCATTATATCATCTCATTTACGCCGACTCTATCTTATCCATCTT
TGTATTTCTTAATACCTAGTGCAATGTTTACACATGGTAAGGTCTCATCAAATACTTACTGAACAAATGAATGAATG
AAGGGATTTTTTAGAGAAAACTTGCCTAGAATTTTCAGTGATGGTTACTTTTAAAATACCTCAGTTTAAAATCAGAA
TGCATCCAAGGCTTCTAATGAGATTGGAAACAAGTTGACAAGAGGGACCCCAATGACAGTAACAGCAGAAAACATTG
ATCAGTATTGATGGTATTTACCCAGTTCGTCTTGACAGAAGCTTCCAGGAGGATTGATATACTTCATGCTGCTTACA
TCTAACTTCCAGTTGTGTTTTGTGCATTTAACAGACCTGGATGGAAAATTGTACTTAGGTTTATGAAATGGTGAAAA
TAAATATTAATCTATTTAAGGCTTAAATGCATTATTCTGTGATCAAAGTAAACGACTGTAGTTGGTTGAACACAAAA
CTCATGAAAGGAAAAAAATAGCTAATATTCAAATATCCAAGGAAATATAAACTCATCATCAGTAGGTGATTTTGAAA
GTGAAGATATTTTTTCCTTGTATTTGATTTTTGTCAGTTTGATTTGTATGTGACTTTGCACATTTCTCCTTGGGTTT
ATCCTGTATGAGACTCTTCGTGTTTCCCTGACTTGAGTAAAGTGAAGATAAACACCATGGCACAAAATAACGTGTTA
GAGATCAGCAGAGCCATCAGAATAAAGTCTGCTTTGGAGTTCCAACTGTGGCTCAGCAGGTTAGGAACCTGAGCAGT
ATCCATGAGGATGTGTGTTCAATCCCTGGCATTGTTCAATGGGTTAAGGATCCAGCATTGCTGCAAGCTGCAGTGTA
GGTCACAGATGCAGCTCAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGCAGCTGCAGCTCTAATTTGACCGCT
AGCCTAGGAACTTCTATATGCTATGGGTGCAGCCCTTAAAATTTGTTTTTTTTTTTAAAGAATAAAGTCATCTTTAA
GGATGACTCTCATACAAAAGCTAAGCTGAGTAAGATCCAAGTGGGGCCAGTATAAGGAAATAATGTAGTAATAAAGA
TTATCTGTGATTTAATAGTCACACTATAACCCTTGGCCCCTAGTATAGTGTACTAAACCTAAGATCAACTCAAATTT
TCATTTGTCTAAGAAAAAAGACTTCCTGATTGTTTAAAGATTTCTGATCATGGTTGCCAGATAAAATACAGGAAAAA
TATAAATTTCAGATAAATAAAAAATAATTTTAAAATGTCTTACACAATATTGAACATATATTGGAAATTTGTTTATC
TGTAATTCAAATTTAACTACTCAGCTTTGCATTTTTATTTGTTAACTCTGGCAACACTGCTTCAGAATGAGAATCAG
ATTAATTGTAGCAACAAAGGAGGCTTAGTAATATTTTTTCCATTTCTTACCAGACGGTGATAGGGATGTGATAGTTG
GAGATAGGGCCTAAAAGTTCCATTTCCTCTCCATATTTGGTAGTCTGTCTGGCTGTCTTTCTTTCTTTCTTTTTGCT
TTTTAGGGCTGCACCTTTCTTTTTGCTTTTTAGGGTGGCATATGGGGGTTCCCAGGAGAGGGGTTGAATCGGAGCTG
CAGCAACACCATATCCTTAACCCACTTAGCGAGGCCAGGCATCAAACCTGTGTCCTCATGGATACTAGTTAGATTCA
TTTCTGCTGTGTCCCAGTAGGAACTCCCATATTTTGGTAGTGTTTCCAGTCAAGTTTTTTTTTAAACAGTTCAAGAT

[0642]

TTTTTTTTTTTTTAACAGACAAATATGTCTTCAACCAGAAATATCAGATTGTTTAAGCTAACAATGTCTATTTTCAC TTATATATCAGTAAACTATGCTGATTTTTTCCAAGCTTCATTACAATCAAGAATTTTTAATGCTCTTTTCTAGTAAC AAGGCAGAAAACATATTCAAACTTCGACTTATGGAGGATATTTTGTGACACTTCCTTTCTCATCAATGAGTAACTAA CAACTATCATGGCTCAGAGGTTAACGAATCTGACTCGTATCTATGAGGACGAGAGTTTGATCCCTGGCCTCGATCAG TGGGTTAAGAATCCAGTGTTGCCGTGAGCTCTGGTGTAGGTCAAAGATTGGCTCGAATTGTGCATTGCTGTGGCTGT GGTGTAGGCCAGCAGCTACAGCTCACATTGGATCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCATGGGTGCGGCCCTAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATGAAATAAATAAATTAACAAAAATTGAAAACATTCCAAAT GCAGCTATTCAGCAGGCTGGGTCGTTAAAGGAGAAATGTGGCAGTGTCACAACTGCTCATGGGCAGTAGGCAGAAAG GAGAGAGAGGACAGCTTCATGTGCCAAGAGGCTGTGAAATTAGATTGACAAAATGAGGACCACAGCTTATGAGAGTT CCTGATCTTGATTATGTACAAAGAAGAAAAATGGCTGAGGAAGGGAAGGTGGAACAGGTAGGTCACTGCCCTTGACT GTATCGTGGAAGAGATATTTCAGGTGAATTGCTGCACAGAGAGCCTAAGTAGAAGCAGCCAAATTTGGAGAGATGGA TGGGGGAGTGTACCATGTAAACTGCTCTTGGGATGGAGTTTCAGCATATAAATGCTTGGGGAGCTGTATCTGGGAGC AAAGCTGGGTGAATCTGGCTCCCCACCTGCAGCAGAGCTAAGATGGTGCCATCTCCATGTTAGCCTGCCAACAGAAT AGGTTGAAACTGGGATCGTTCACCCCCTAAGGCTTTGGGTGAAGGAGAGGAAGACCAGTCTGTGGCAAAGCAATTAC CATATTAAGCTGAGCAAGCCAGATTCAAGAACAGCCTGAATTCCTGTAAAGAACCTCTGTTCCTAAGCTACGCAAGA TCATGGCAGAGTAATAATAATAGCAAATGTAAGTGACATTTATTGAGCATGTATCATATGCCAGACATTATTTTAAG TGCTTTAGTGTATGAAATCACTCCATCCTCTCAGTAGCCAGACAGAGAAGGCTTTGTCTACTTTCATTTTCACTTTA TGAGGAAGAAGAGCGAGGCCCAGAAAGGCTAAGAAATGTGTCCGAGGTCACAGAGCTGCTAAGTGGTGGAGCCAGGC TTCTAAACCAAGCAGTTTGCAAGGAAAGACCATGCTCTTAATCATAAAGCTGCAACACTCCCTTAAACAACTGGCTA AGACAACACCACAGGACATGGCCCACTAAGGAGAAAAAAGGACAGAGAAAAAGCAGAGTCCCCGGGCCACAAGTCGG AAGACCTCAAGGCCTGCACGTGCCTGCAGAAGCTTCTTGGTGACAGAACAACCTATGGCTGAGGTCTCCCTAACTTG AAACCACCCAGAAGATGCAAGGGACTCAAAAGCAGTCTGTCAGCAAACAACCAAGAGGTTCTTCCAGAGTAGGCTGC CTACCAAAAGTATGTCCCATGCAGTGCCTGAAACATATCTAACTAAAAATATATTCGTTGTTTATCTGAAATGCAAA TTTGACTGGGCACCCTCTATTTGCCTAATCTAGCAACCCTATCTGCAGAGCCAAGCAAGCTACAGGTATGACAGCAC TTAACCTGGGAGCTGGGCCCTGAAGCTAAGTATGCAGTGATGCAAGTCTGTGGGCCAGTGTAAGAAGATTCCAGACT TGGGTGGTGATCTTCTATACAGTTAGAGCAGGGAGTTCTTGGACAGCTACCAGTTACCTCTGAGTCCATTCGCACTA AACTGCCCACAGATGACCTGAGAAATAAGATTGACGACACGACACGGTGGAAGACAAGCCTAATATGGAAACGGCTG AAACACTACGAGAGTCAAGTTAGGCTGAAGCAAAGCTTGAAAGATGGGGTCAATCCCTCATTCATTATCAGTGGTGA GCATCAGGCTGACAAAACACCTCCACCCAGAACTCCCCCTGGCTCTGCAAGCTGTGCTAGCTCTTTGTCAATCACTG AAAAGAAAGCCCAACCATCCTATCCTAGAATTGCTCCTGAGATGGGGAGGTAAGCGATATGCAGGTTTAATCAAGGG GCTGGGGAAAAGGCGTACCAGCACTCGTTCTTCCAAGAAATGATCAGAAGAGCCGCTGTTGAGGCCAGGTGCAGCTA GAGCTCTGCCATTTTTCGGGTTTTCATCAGGGAAAGTCTCTCTGTTCTAGGGCAGTGTTTGGACAAGCACTCACCTC ACACACACACACTTCTGAGAGAGCAGGAAAGGAAATCCAAAAGAGGCTTGAGTCTTTGAATATAAAAGCTGGTAAAC ACACACACACACACACACACACACACACACACTCCTTAGAAGTTTCACTGTTTATCAACTAGGAATACATTTTAA ACAATAGTTCTTCAGAGAGGATGGGAAATTAAGTCAAGGTCATAAATCAAAATCAGAGAGCTGCCGTAAAGGAGCTT AAGAAAAAGTTAGGCATGTGCTGGGGGAAATAGCATGTTGATTGGATCATTTAAAATTTCTCAATGAGCACATTTCC TGCCAAACCTAATTGGGAGAAAGGATCGCCAGGGAGAAAGCAAAGGATTCTCAGTACCTTCCATTTAGATCCTCAAT GTCTTTAATGAAGAGGCCTCCTTGGTGCTTGCACATGTTCTTACATGCCTTCAGGCGGCTCTTATTCTTAAATAAGA TGTAATCCTTGCCAGTGCTCTTATTTCGAACAAAATTGATTCCTTCCTTGAGATTGGCAGCTTCGGCAGGTGAGAGG CACAACAGGATCTCCGTCGTTTGTTCGATG	
서열 번호 : 15	CMAH cDNA 서열

[0643]

ATGAGCAGCATCGAACAAACGACGGAGATCCTGTTGTGCCTCTCACCTGCCGAAGCTGCCAATCTCAAGGAAGGAAT
CAATTTTGTTCGAAATAAGAGCACTGGCAAGGACTACATCTTATTTAAGAATAAGAGCCGCCTGAAGGCATGTAAGA
ACATGTGCAAGCACCAAGGAGGCCTCTTCATTAAAGACATTGAGGATCTAAATGGAAGGTCTGTTAAATGCACAAAA
CACAACTGGAAGTTAGATGTAAGCAGCATGAAGTATATCAATCCTCCTGGAAGCTTCTGTCAAGACGAACTGGTTGT
AGAAAAGGATGAAGAAAATGGAGTTTTGCTTCTAGAACTAAATCCTCCTAACCCGTGGGATTCAGAACCCAGATCTC
CTGAAGATTTGGCTTTTGGGGAAGTGCAGATCACGTACCTTACTCACGCCTGCATGGACCTCAAGCTGGGAGACAAG
AGGATGGTGTTCGATCCTTGGTTAATCGGTCCTGCTTTTGCGCGAGGATGGTGGTTACTACACGAGCCTCCATCTGA
TTGGCTGGAGAGGCTGAGCCTTGCAGATTTAATTTACATCAGTCACATGCACTCAGACCACCTGAGTTACCCAACAC
TGAAGAAGCTTGCTGAGAGAAGACCAGATGTTCCCATTTATGTTGGCAACACGGAAAGACCTGTATTTTGGAATCTG
AATCAGAGTGGCGTCCAGTTGACTAATATCAATGTAGTGCCATTTGGAATATGGCAGCAGGTAGACAAAAATCTTCG
ATTCATGATCTTGATGGATGGCGTTCATCCTGAGATGGACACCTGCATTATTGTGGAATACAAAGGTCATAAAATAC
TCCATACAGTGGATTGCACCAGACCCAATGGAGGAAGGCTGCCTATGAAGGTTGCATTAATGATGAGTGATTTTGCT
GGAGGAGCTTCAGGCTTTCCAATGACTTTCAGTGGTGGAAAATTTACTGAGGAATGGAAAGCCCAATTCATTAAAAC
AGAAAGGAAGAAACTCCTGAACTACAAGGCTCGGCTGGTGAAGGACCTACAACCCAGAATTTACTGCCCCTTTGCTG
GGTATTTCGTGGAATCCCACCCAGCAGACAAGTATATTAAGGAAACAAACATCAAAAATGACCCAAATGAACTCAAC
AATCTTATCAAGAAGAATTCTGAGGTGGTAACCTGGACCCCAAGACCTGGAGCCACTCTTGATCTGGGTAGGATGCT
AAAGGACCCAACAGACAGCAAGGGCATCGTAGAGCCTCCAGAAGGGACTAAGATTTACAAGGATTCCTGGGATTTTG
GCCCATATTTGAATATCTTGAATGCTGCTATAGGAGATGAAATATTTCGTCACTCATCCTGGATAAAAGAATACTTC
ACTTGGGCTGGATTTAAGGATTATAACCTGGTGGTCAGGATGATTGAGACAGATGAGGACTTCAGCCCTTTGCCTGG
AGGATATGACTATTTGGTTGACTTTCTGGATTTATCCTTTCCAAAAGAAAGACCAAGTCGGGAACATCCATATGAGG
AAATTCGGAGCCGGGTTGATGTCATCAGACACGTGGTAAAGAATGGTCTGCTCTGGGATGACTTGTACATAGGATTC
CAAACCCGGCTTCAGCGGGATCCTGATATATACCATCATCTGTTTTGGAATCATTTTCAAATAAAACTCCCCCTCAC
ACCACCTGACTGGAAGTCCTTCCTGATGTGCTCTGGGTAG

서열 번호 : 16	CMAH 단백질 서열

MSSIEQTTEILLCLSPAEAANLKEGINFVRNKSTGKDYILFKNKSRLKACKNMCKHQGGLFIKDIEDLNGRSVKCTK
HNWKLDVSSMKYINPPGSFCQDELVVEKDEENGVLLLELNPPNPWDSEPRSPEDLAFGEVQITYLTHACMDLKLGDK
RMVFDPWLIGPAFARGWWLLHEPPSDWLERLSLADLIYISHMHSDHLSYPTLKKLAERRPDVPIYVGNTERPVFWNL
NQSGVQLTNINVVPFGIWQQVDKNLRFMILMDGVHPEMDTCIIVEYKGHKILHTVDCTRPNGGRLPMKVALMMSDFA
GGASGFPMTFSGGKFTEEWKAQFIKTERKKLLNYKARLVKDLQPRIYCPFAGYFVESHPADKYIKETNIKNDPNELN
NLIKKNSEVVTWTPRPGATLDLGRMLKDPTDSKGIVEPPEGTKIYKDSWDFGPYLNILNAAIGDEIFRHSSWIKEYF
TWAGFKDYNLVVRMIETDEDFSPLPGGYDYLVDFLDLSFPKERPSREHPYEEIRSRVDVIRHVVKNGLLWDDLYIGF
QTRLQRDPDIYHHLFWNHFQIKLPLTPPDWKSFLMCSG

서열 번호 : 17	CXCL10 개능 서열

CTTATAGTAACTTTATTACCTTTTTTGTCTGAACAGTTAGTCTTTCTTAATGTTTCTAGGAGAGAACATTAGTTTTA
TTTTGAAGAGCACCCACTCAGCGTATTTGTCTTACATAACATGCAGAACATGTATCCACATTTAAAAATTTATCTCA
TTGTAGTACATACTTTTACAAGGTATTCCATAAACACTGAAAACTATAAGAAACATATACATCTAAGAATCCTACTT
TATATAGTCTTTCACTAAATAATACTATTTTCATATACATTTTCAGGTATTTCTAGCTTCTCCTGTGTATTTAGAAT
TATGTATGTAATCACCAAGAGAATATGGGCCCCTTGGAAGGAAAGCAGTAGAAGCCCACGGAGTAAAGATCTTTCTT
TAAAAAGCAGGTTTTATTATTGTTTTAAATACCTCTTGGTTATTTGAGATTCTAAGAACTTCGATTAAGTCCCAAAG
TGGAATGATCCCTTAATAACCAGACGATAGGAAAGGTGAGGAAAGTGTCAGTAGCAGGGCCAGGACTTGGCACATTC
ACTAAGAATGTAGCACCTCAGTGTAGCTTATAGTATAGTGCCTGGGCAGAGTTACTGCTCAACAGCTCGGGATGATG

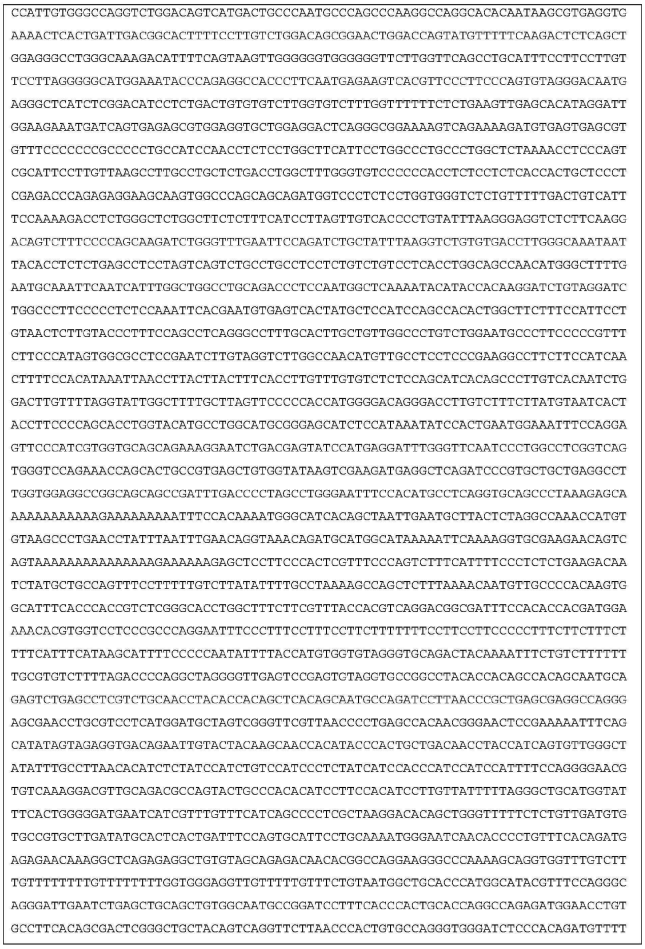
[0644]

AACCATCTGCTGCCCTGCAAGTGTGGGAGCAGCTAACTTGGTGACTGCAATCCATGGACAGTTAGGGCTTGATGTAT GGTGTATGTAGAGAGATGATGGCAGAGGTAGATTCTCTCCGGCCCATCCTTATCAGTAGTGCCGTGATTATGCTTCT CTCTGTGTTCGAGGAGATCTTTTAGACCTGTAAGAAGAGAGGGAGAGTGTGAAAGACTCTGGTTTCAGTCTGAGTTC TGCTTGGAACACACTGAATTCATAGATAATCCCAAGTTCTCAGGTGAAGTGTGGTGAGATTTCCTGCTACACAATCA TTGTGTGTTACAGGGGATCCTTTTTAAAAAAGGCCAGGAAAGGCTTGTGGGAAATTTGGTATCTTTGCTTGGATAGT TATAACTCTGCCTCAAGGTTGAAATGACCTATTGACACTTCTAGATAGGGAATCAGGTGACTTGATATACCACATAA GATGACATCTCAGTATATAAGCACATGAAGGTAATGGCACAGTGGTGGTAACACTCTTTTAAGCCAAAGATTCCCAG GAAGGCCCAATGCAAATATTTCTAACTTCCCAAAATTGACATTTCTTAAAGAGAAATACTTCTGCAAGCAGTAGCAA ACCTACCTTTCTTTGCTAATTGCTTTCAGTAAATTCTTGATGGTCTTAGACTCTGGATTCAGACATCTTTTCTCCCC ATTCTTTTTCATTGTGGCA
서열 번호 : 18 CXCL10 cDNA 서열
ACGCGGGGGAGACACTCTTCAACTGCTCATTCTGAGCCTACTGCAGAAGAATCTTCAGCTGCAGCACCATGAACCAA AGTGCTGTTCTTATTTTCTGCCTTATTCTTCTGACTCTGAGTGGAACTCAAGGAATACCCTCTCTCCAGAACTGTTCG CTGTACCTGCATCAAGATCAGTGACAGACCTGTTAATCCGAGGTCCTTAGAAAAACTTGAAATGATTCCTGCAAGTC AATCTTGCCCACATGTTGAGATCATTGCCACAATGAAAAAGAATGGGGAGAAAAGATGTCTGAATCCAGAGTCTAAG ACCATCAAGAATTTACTGAAAGCAATTAGCAAAGAAAGGTCTAAAAGATCTCCTCGAACACAGAGAGAAGCATAATC ACGGCACTACTGATAAGGATGGGCCGGAGAGAATCTACCTCTGCCATCATCTCTCTACATACACCATACATCAAGCC CTAACTGTCCATGGATTGCAGTCACCAAGTTAGCTGCTCCCACACTTGCAGGGCAGCAGATGGTTCATCATCCCGAG CTGTTGAGCAGTAACTCTGCCCAGGCACTATACTATAAGCTACACTGAGGTGCTACATTCTTAGTGAATGTGCCAAG TCCTGGCCCTGCTACTGACACTTTCCTCACCTTTCCTATCGTCTGGTTATTAAGGGATCATTCCACTTTGGGACTTA ATCGAAGTTCTTAGAATCTCAAATAACCAAGAGGTATTTAAAACAATAATAAAACCTGCTTTTTAAAGAAAGATCTT TACTCCGTGGGCTTCTACTGCTTTCCTTCCAAGGGGCCCATATTCTCTTGGTGATTACATACATAATTCTAAATACA CAGGAGAAGCTAGAAATCCCTGAAAATGTATATGAAAATAGTATTATTTAGTGAAAGACTATATAAAGTAGGATTCT TAGATGTATATGTTTCTTATAGTTTTCAGTGTTTATGGAATACCTTGTAAAAGTATGTACTACAATGAGATAAATTT TTAAATGTGGATACATGTTCTGCATGTTATGTAAGACAAATACGCTGAGTGGGTGCTCTTCAAAATAAAACTAATGT TCTCTCCTAGAAACATTAAGAAAGACTAACTGTTCAGACAAAAAAGGTAATAAAGTTACTATAAGCCAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAA
서열 번호 : 19 CXCL10 단백질 서열
MNQSAVLIFCLILLTLSGTQGIPLSRTVRCTCIKISDRPVNPRSLEKLEMIPASQSCPHVEIIATMKKNGEKRCLNP ESKTIKNLLKAISKERSKRSPRTQREA
서열 번호 : 20 CIITA 게놈 서열
GCAGTGGACAGTGCGCCACCATGGAGTTGGGGCCTCTGGAGGGTGGGTACTTGGAGCTTCTCAACAGCAGTGCCGAC CCTCTGCAGCTCTACCACCTCTATGACCGGATGGACCTGGCTGGAGAAGAAGAGATCGAGCTCTGCTCAGGTGGGCC CTCCTCCCTCTGGCCCTTTTCAAGTCCTTCCCCAGCCCTCTGCCTGCCATGGAGCGCTGCTCAGCACCACGGACAGC TCCAGAGCCCGCCCCCCGGGGGCGGGCTCCTCGTGGGGACATCTCCCAGCCTGCCCGGCTACCCCCTCCTTCCCCAC CAGCCCTCTTTCCTGGCTCTTTCCTGCTTCATCCAAGTGGCTTTTCCTCCCAGAACCTGACACGGACACCATCAACT GCGAACAGTTCAGCAGGCTGTTGTGCGACATGGAAGCAGATGAAGAAACCAGGGAAACTTACGCCAGTATCGGTGAG GAAGCATTCTGAGCCAGAAAAAGGACAAGCGAGGGGAAGAGGCTTCTTTTCTCTTTGGTTAATCTCACCCACTCACC AGGAGCCAGCAGGCCCTACCTCAGAAATCTGGGCCAGGGGGATGGGGAGTGAGGGCTGGAAGGACGGAGAATCAGGG AAGAAGAGAGATGGAGAAGGGGAGGGAAATAGACCCCTTCACCAATGAACACCAGGCAATTAAGTCGCACTTTTACA GAGCTCCCATTGTGGCTCAGTGGTAACAACCCTGACGAGTAACCACGAGGGTGTGGGTTCGATCCCTGGCATCGCTC

[0645]

AGTGGGGTTAAGGATCTGCTATTGCCCTGAACTGTGGTGTAGGTCGCAGGTGTGGCCTGGATCCTACATTGCCGTGG
CTGTGGTATAGACCAGCAGCTGTAGCTCTGATTTGACCCCTGGCCCAGGGACTTCCACACATTTTACATGGGGCCCT
TTAAAAAAGACAAATCTCACTTTTACATCCTCTGCCTCTATTTCTACATCTTTTTCTATTAGTTGCTCTTCTTTCCT
TCCTTCCCACAAAGCCTATGTCATACACCGCTCCCTCTCTCCCAAGCTCCCAAGCTAAACTACTCTAGTATTTGTAG
TAACTACCATTTGGGGAGCATTTGCAGCCTGCTAATCGCTGTGCGTGTCTTATCACATTGAATCCTTACAAAGACAA
AGGAAGTAGATATTCTTAGTATTTTCACTTTACAGATGAGGCAACTGAGGTTTAGCGAGATAAAGCAATTCACCCAT
GTCTGCGTTAGAGACAGTAATGGGCATGTCTGAAATTCTAACTGAGGTCTTATTTTTAACCACAAAAACCAAAGTAC
CTAGGGTGGGGAGGTTTGCTAAGGCTTAATCTAAGAGGCTGGTTTGCAGCTTTATTGTTTTTTTTTTTCTTTTTAGG
GCCACACCTGCAGCATATGGACGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGCAGCAGCCAGCCTGCACCACAGCTC
ATGGCAACACCAGATCCTTAACCCACAGGGCGAGCCCAGGGATCGAAGTCGCATCCTCATGGATACTAGTCGGGTTT
ACTGCTGCCGAGCCACAGTGGGAATTCCTTGTTTGTAGCTTTAAAAAGAGCGACACGGATCCCACGTTGCTGTGGCT
GTGGCATAGGCTGGCAGCTGCAGCTCTGATTTGACCGCTAGCCTAGGAACCCCCATATGATACAGGTATGGCCCTAA
AAAGACAAAAAAAAATTAAGAGCTGCATTATAAACTACAACAGAAAAAAATGTTAAAGACTACATATGTACAACTGA
ATCATTCTGCTCTACACTTGAAACTAAAACAATATTGTAAATCAACTATACTTCAATTTTTAAAAAGAGCCTCAGCT
TTCAGTCAAGGGTAGAACTCTTTGGGGAGAAAAGTTTCTGTTCTGTTGTGTTTTTTGCGGGGTAGGATGGGGTAAAG
GCTCTCTCCTTACCAGGGACATCGCTCTCTTATACAGAGGCTTTGTTCAAATATAAAAAGATGCTCCTTCTTCTGGA
GGATGGAGCCCCCATTAAGAAGTAACAGCTTGGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACAAATCCGACTAGGAAC
CATGAGGTTGCGGGTTCCGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGT
TGCAGATGCGGCTCGGATCCCATGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCCAGAGGCTACAGCTCCGATTTGACCCCTAGC
CTGGGTACCTCCATATGCCACGGGAGCGGCCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAGNCCAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAGTAACAGCTTGGCTATCAAAGTGCAGTCTGGATTTCTGCCCCTTTTGCCCTCTTGGCTAGGCCCCCTTGTA
CAGTGAACAACCTTCACAACTGTTTTTAGTGGCCCTTTTCCTGGCAACCCAGGAACGACATCCCTTAGGAGGTCTGG
CATAAATGTGGCCAGTCTTTCCACAGCACAGAGGGCAGAAAATGGAGAGGAACAGTAACCGTACGTGTCTCAAAAAT
TGCAGAACTGAGAGCCTGCCTGTTTCCTTTCCTTTCTGGGAATTTACTTGCTGGAAGGAGAAATATTTGGGCCTGAG
GGTATTCACAGTTCCTCACAACTGGAGGTAGTAACGAAGGATTTGGGCTTTTTCCCAAGTCACTTAGGAGGGGGGAC
TTTTTCCCTTTAGAGGCATCTACACAGGAAGCGGGAGCATGTGGAGGAGGCAGCTTCGCCCAAGTCCGTTCCTCAAA
CCTGTGCTCCTAGAATCTCTGGCCAGGTAGTCATTTGAGCAACCTTGGCTTCTATAGAGATAAACTGGGAATAATAA
TCCCACCTGCCTCGTGGAATGACTGTTTCTGTGCATAAAGTGATTAGAACAGGATTTTGCAAAGAGTGAGCACTCAG
TAAGTGTCAGGTTCCACCCCACCACGACCACCAACACCGTCATGTCATCATTATCATGTTTGTCATCGTCTTCATCA
CCATTATATCTTCCCTCCATTTCCTCAGCACAGAAGCCTTGTATGGCTCCCCACTGCCTATAAAATCAAGTCCAAAC
TTTCCCCGACATGAAACTTTTAACTGCAGATACCAGTCTCTAAGAGTTTCCCAAACGGCTTTCCTCCCTCTGTCCCC
ACCACCCAGAAAGCCCTCCTCTTTCCTCCTCGCAGACTCTGCCCCATCTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTGGTCTTTTTGCCTTTTCTAGGGCCGCTCCCACGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCTA
ATCAGAGCTGTAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACACGGGATCTTTAACCCACTGAGCGAGGTCAGGGAT
CGAACCCCCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCATTAACCATTGCGCCTCAATGGGAACTCCTGCCCCATTTTTCA
AAGTCTAGCTCCAGGACGTCCTTCTCTGGGACATCCTCCCTGATTGCCCCATCCCACTTTACACCCTCTCCTGTATC
TCCTGCCATGATAACTGTCATCCTGTTGGCTCCAAGCCAGGTTCCACTTCATACAGTTTACAACTGCTTACTGAGTG
TCAGCTGTGTACTGACTACTGTGTTGACTGCTGGAAAGGCAAAGCCTATACGCCTCACCATCCATCCCTGAATTGTA
GGCATTACTTGTTCTCATCACGTAGAGGAGGAAACGGGGACCTAACTGGCCTAAGTTTGTACGGCTAGTAGGGTGAG
TGAGGGGTAGAGCTGAAATTTAAACTCAAACCCAAGACAGCTCTACTATACTACTGGCACTACTTTATAGTACTAGA
TACACATCATCCCTCTGATTAGGTTAAGAGCCCCTGAAGAGTCAGTGATCATTCATTCAGCAAACCTTTATGGACCC

[0646]


CCATTGTGGGCCAGGTCTGGACAGTCATGACTGCCCAATGCCCAGCCCAAGGCCAGGCACACAATAAGCGTGAGGTG
AAAACTCACTGATTGACGGCACTTTTCCTTGTCTGGACAGCGGAACTGGACCAGTATGTTTTTCAAGACTCTCAGCT
GGAGGGCCTGGGCAAAGACATTTTCAGTAAGTTGGGGGGTGGGGGGTTCTTGGTTCAGCCTGCATTTCCTTCCTTGT
TCCTTAGGGGGCATGGAAATACCCAGAGGCCACCCTTCAATGAGAAGTCACGTTCCCTTCCCAGTGTAGGGACAATG
AGGGCTCATCTCGGACATCCTCTGACTGTGTGTCTTGGTGTCTTTGGTTTTTCTCTGAAGTTGAGCACATAGGATT
GGAAGAAATGATCAGTGAGAGCGTGGAGGTGCTGGAGGACTCAGGGCGGAAAAGTCAGAAAAGATGTGAGTGAGCGT
GTTTCCCCCCCGCCCCCTGCCATCCAACCTCTCCTGGCTTCATTCCTGGCCCTGCCCTGGCTCTAAAACCTCCCAGT
CGCATTCCTTGTTAAGCCTTGCCTGCTCTGACCTGGCTTTGGGTGTCCCCCCACCTCTCCTCTCACCACTGCTCCCT
CGAGACCCAGAGAGGAAGCAAGTGGCCCAGCAGCAGATGGTCCCTCTCCTGGTGGGTCTCTGTTTTTGACTGTCATT
TCCAAAAGACCTCTGGGCTCTGGCTTCTCTTTCATCCTTAGTTGTCACCCCTGTATTTAAGGGAGGTCTCTTCAAGG
ACAGTCTTTCCCCAGCAAGATCTGGGTTTGAATTCCAGATCTGCTATTTAAGGTCTGTGTGACCTTGGGCAAATAAT
TACACCTCTCTGAGCCTCCTAGTCAGTCTGCCTGCCTCCTCTGTCTGTCCTCACCTGGCAGCCAACATGGGCTTTTG
AATGCAAATTCAATCATTTGGCTGGCCTGCAGACCCTCCAATGGCTCAAAATACATACCACAAGGATCTGTAGGATC
TGGCCCTTCCCCCTCTCCAAATTCACGAATGTGAGTCACTATGCTCCATCCAGCCACACTGGCTTCTTTCCATTCCT
GTAACTCTTGTACCCTTTCCAGCCTCAGGGCCTTTGCACTTGCTGTTGGCCCTGTCTGGAATGCCCTTCCCCCGTTT
CTTCCCATAGTGGCGCCTCCGAATCTTGTAGGTCTTGGCCAACATGTTGCCTCCTCCCGAAGGCCTTCTTCCATCAA
CTTTTCCACATAAATTAACCTTACTTACTTTCACCTTGTTTGTGTCTCTCCAGCATCACAGCCCTTGTCACAATCTG
GACTTGTTTTAGGTATTGGCTTTTGCTTAGTTCCCCCACCATGGGGACAGGGACCTTGTCTTTCTTATGTAATCACT
ACCTTCCCCAGCACCTGGTACATGCCTGGCATGCGGGAGCATCTCCATAAATATCCACTGAATGGAAATTTCCAGGA
GTTCCCATCGTGGTGCAGCAGAAAGGAATCTGACGAGTATCCATGAGGATTTGGGTTCAATCCCTGGCCTCGGTCAG
TGGGTCCAGAAACCAGCACTGCCGTGAGCTGTGGTATAAGTCGAAGATGAGGCTCAGATCCCGTGCTGCTGAGGCCT
TGGTGGAGGCCGGCAGCAGCCGATTTGACCCCTAGCCTGGGAATTTCCACATGCCTCAGGTGCAGCCCTAAAGAGCA
AAAAAAAAAAAGAAAAAAAAATTTCCACAAAATGGGCATCACAGCTAATTGAATGCTTACTCTAGGCCAAACCATGT
GTAAGCCCTGAACCTATTTAATTTGAACAGGTAAACAGATGCATGGCATAAAAATTCAAAAGGTGCGAAGAACAGTC
AGTAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAGAGCTCCTTCCCACTCGTTTCCCAGTCTTTCATTTTCCCTCTCTGAAGACAA
TCTATGCTGCCAGTTTCCTTTTTGTCTTATATTTTGCCTAAAAGCCAGCTCTTTAAAACAATGTTGCCCCACAAGTG
GCATTTCACCCACCGTCTCGGGCACCTGGCTTTCTTCGTTTACCACGTCAGGACGGCGATTTCCACACCACGATGGA
AAACACGTGGTCCTCCCGCCCAGGAATTTCCCTTTCCTTTCCTTCTTTTTTTCCTTCCTTCCCCCTTTCTTCTTTCT
TTTCATTTCATAAGCATTTTCCCCCAATATTTTACCATGTGGTGTAGGGTGCAGACTACAAAATTTCTGTCTTTTTT
TGCGTGTCTTTTAGACCCCAGGCTAGGGGTTGAGTCCCAGTGTAGGTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCAATGCA
GAGTCTGAGCCTCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACAGCAATGCCAGATCCTTAACCCGCTGAGCGAGGCCAGGG
AGCGAACCTGCGTCCTCATGGATGCTAGTCGGGTTCGTTAACCCCTGAGCCACAACGGGAACTCCGAAAAATTTCAG
CATATAGTAGAGGTGACAGAATTGTACTACAAGCAACCACATACCCACTGCTGACAACCTACCATCAGTGTTGGGCT
ATATTTGCCTTAACACATCTCTATCCATCTGTCCATCCCTCTATCATCCACCCATCCATCCATTTTCCAGGGGAACG
TGTCAAAGGACGTTGCAGACGCCAGTACTGCCCACACATCCTTCCACATCCTTGTTATTTTTAGGGCTGCATGGTAT
TTCACTGGGGGATGAATCATCGTTTGTTTCATCAGCCCCTCGCTAAGGACACAGCTGGGTTTTTCTCTGTTGATGTG
TGCCGTGCTTGATATGCACTCACTGATTTCCAGTGCATTCCTGCAAAATGGGAATCAACACCCCTGTTTCACAGATG
AGAGAACAAAGGCTCAGAGAGGCTGTGTAGCAGAGACAACACGGCCAGGAAGGGCCCAAAAGCAGGTGGTTTGTCTT
TGTTTTTTTTGTTTTTTTTGGTGGGAGGTTGTTTTTGTTTCTGTAATGGCTGCACCCATGGCATACGTTTCCAGGGC
AGGGATTGAATCTGAGCTGCAGCTGTGGCAATGCCGGATCCTTTCACCCACTGCACCAGGCCAGAGATGGAACCTGT
GCCTTCACAGCGACTCGGGCTGCTACAGTCAGGTTCTTAACCCACTGTGCCAGGGTGGGATCTCCCACAGATGTTTT

[0647]

TTTCATTTTTATTATTATTATTTTTAAACTCAAACTCTTCCTGTGTCTCTTCTATGGTTCTGCCTCTTCCAGTGCCT
CACTGCCCTGGGTGCTTCAAGATGGGGTTTGGGCTCAAGCAAAAGAGTGGGGGCAGAAATGGTCGGAGGAAGAGGAG
GGAAAGGGACCCCCCAGGCCACTTCCCAGCCATTTAAGGCAAGGCCACAAGGCCTAACTGGGGTCCACAGGCCCGTC
CTGGCTGGGTCTGATGACCGTGTGTTCTCTCTGAAGCTTTCCCGGAGGAGCTGCCTGCCGGATCTGAAGCACACGAAG
CTAGGTGAGCAGGGCGGGTGCATCCAGGGAGACTGCCAGGCAGGGAAGCTGGGGTCTCCTCAGGTGTGCATATAAAC
TAGCATTTAAAAGCTGAGGCTCAGAGAGGTGAAGCCACTTGTTCAACATCACACAGCAAGTGAGAGTTGGAGTTGGG
ATTCAGACTAAGATCATGAATCCACAGTGCGTGCTCTGCAGTTCAAGGACTGTTGGGAGATTCACCTCTACCCACAA
AACCTATTTTGAACTCTGAGTCAGAGCTGAGGACCCCCCCACCCCACCTTGTTCCACTGCCCCTCCAGGCCACAGCT
CTCCTTTCGGAAGGCAGCGTCACCTCTGGTCAGCTGGTTACCCGGCGGTTCCCCCCTCCCATGCCTCAATGAGCCTC
TTCCCCATGCCTCCATCCCCCCCCCCACCAGATGCTTCCTCCCCTCCCTTCCTCCCTCCTCCCTGATTCGGTTGTTAT
TGCAAAGGTGGGGAGGCCAGCTCCCCTGTGAGAAAGAGACTGAGAAATGAAAGCCTCATAGTCTGATGGAGGAAGCC
TGGTCTCTACTCCCAGGTCTAATCTGATGGAGAAGACAGGGACCCCAACCAGGAGGACCCCAGCGTGATGGAGACCC
CCAATCTGATAGGGGAGGCGAGTCTCCGCCCTCCTGAGCTCCTGATTCAATGCAGGAGATAAACTCGTGCCCCAGGG
AGACAGCAAGTGCTCGAGGTCCCTGGAGGCTATAGAAGGTGGTAGGGGCCTGGGCTAACACCCTCTTCTTAGGTGTG
TCCCGCCTGCGCCCGGCTCTCCAAGGCAGGAAGTGCTCAGGGAGGAAGCCGGGGGTGGGGCTGTGTGACACAGCAC
AGTTGCTGCTCAGACCAGCTTCACCCAGGACTGAGAAGAGGACAGGAATTCCCTTCCACTGCCAGCAGAGAGTTCCA
CTCTGCTCCCTGAGCACTCCCCACCCTGGGAAGGACCCTCAGGGCACCCACCCAGATCTTACCAAGCCTCTGACACG
GCCCCCTTTCTCATAGCCGAGCCCCTCGCCATGCCCATGGTGACTGGCACTTTCCTGGTGGGGCCAGTGAGCGACTC
CTCAGCTCGACCCTGCCCATCACCTCCTGCTCTGTTCAACAAGGAATCAACACCCAGCCAGGCCCAGCTGGAGGACG
CTGTCCCAATGCCGGGTAGGTTAGGGGCTTGGAGGGGCAGGGCTTCCCCTTCCCGCCTCCCCGCAGGTGCCTGAGGA
GTGGCTACTTCAGGAGCCACAAGGGACAGGAACTGCTCCCCCTACTACTGTCACCCACTTCCATCCCAGCCAGTCCT
ACCCCCCAGGGTCCCCCTCGACTCCGTCTGTGCCAGAGAATGTGCCCTGGGCATCACAGCAGGGAATCCCTGCCAAC
CAGGGAATTCACTGCCAGCCCTATGCTAGTTCGCTTGCTTTCCTCAGCAGTGAACCGTGCACCCTCTCTGGGCCAGC
TGCTCTGCTGGGTGCCAGCAACACTGTGCTGGGCCAGCAGACAAAGCTTTTCAATCTCCTCCAGGCTCTCTCGATTA
GAGTCCTTGAGAAGGGAGTCAGATGTTAATTAAGATGCTCAAGTGCTGGGAGTTTGGAGTTAATAGATGCAAACTAT
TGCCTTCCTGCGTGGATAAGCAATGAGATCCTGCCGCATAGCACAGGGAACTATATATCTAGTCAGTCACTTGTGGT
GGGACATGGTTAAGGATGATGTGAGAAAAAGAATGCATACATATGTACAGCTGGGCCACTCTGCAGTACAGTAGAAA
TTGACAGAACACTGTAAATCAACTATAATGGAAAAAAATAAAATCTTTCAAAAAAAAAAAAAACAAAAAACAAAAAA
GATGCTAACGGAGAACCCTACCTTACCATCTTGGTCTCTTGCAGCGCCCCCTTCAGGTTCCTTGTTGAGCTGCCTGA
GTGTCCCTGCTGGACCTATTCAGATCATCCCCACGCTCTCCACCCTGCCCCAGGGGCTCTGGCACATCTCAGGGGCC
GGGACAGGGGTCTCCAGTATACTCATCTACCAAGGTGAGCGTGGGAAGCCAGGCTCCCCACCCCCTCTGCCTGTGAC
CTGACTATTCCCTGACGCCATCCTTTTCCCACCCCAGGCATTTAGTGCTTACAGCCCAGCACCTTCTCAGGATCCTC
CGTCCCCATTTCCCCAAACTCAAAAGAGAGGAGCAAAGCTCCCGCGTGTTCTAAGCGACCCAAGTGCCTAAGTGACC
TTTTTTGGTCACTTTTCTCCACGAAGCCTTAGTTTCTCCCTTTTAAGAAAAATAACTTCATTATACTTTAAAATCCA
AATATTTATGTATGCTCATTAAGAAACCAAAAAATAAGACCTACTTACAAGAGTCACGGAGTCTCCCCATCGCTCTT
TTTAGTATACCGTTGTGAATAGTTTGGTATGGATCCTTGCACAGCTTTCTCAAAGTTGTCTTGTTTCCGGGTCTGTA
AGAAGGTCCTTGCTGACCTGCCACATTGGAGGGTTTTAAATTGTCCAAGGGAAGGCACGTTGGGCTCTCAGGGATGG
GAGAGAGAATGAGGCTAAGGAGATATTTCCACTCAACTCAAGAGCATCCTTTGAGGACTTTCCACTGTGGCACAGCA
GAAATGAATCCAACTAGTATCCATGAGGATGTGGGTTCAATCCTTGGCCTCCCTCACTGGGTTAAGGATCCTGTGAT
GCTGTGAGCTGCGGTGTAGGTCGCAGACACGGTTCGGATCCTGCGATACTGTGGCTGTGGTGTAGGCCGGCGGCCGT
AGCTCCGAATCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGCGGGCATGGCCCTAAAAAGCAAAAAAAAAAAAAAAC

AGTAGAACTGCGCTGCCGCTTGGCTCACAGTCTCCGGTTTTACGGGAATGGGGTTAGTTTCTGGGTGGTCTATGGCC
AATTGTCTTGCCTGACCCGTGCTTGGTCCGCCTCGCGCGGGGACTTTCTGGGTGGCGCACACACCTCTCAGCCAAGA
TGGATTCCAGCCCCAAGGATCCTGGGAAGTTGGTGGTCTCCTCCCTCCCACAGGCCCCTCCCACGGGCCCCTCCCAC
ATCCTCCCGGTTAGTCTTCAGGGCAGCAGCACATTCCTCACGGGGCCTCCTGTTTCGAGACACCTCCTGCTAGTGGT
TGTTATCCTGCCTGGCCGAGGTGGACAGTTTCGGCCAGTCGTCCCCTAACAGAAGCACTTGCCCTGCTCCCAAGGAG
CTGGTTGTGTCCCTTCACAGATGGGGAAATCAAGGCTCCGGGAGCTCCATGTCACTCCNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNACGAGAGCCAGAGCTCCAGCAGCTTCCAAGTGGCCAGGTGAGTGGTGGCAGGGTCCCTCTGCCCAGGTGCTGG
ACGTAGAAGCCCAAATCCGACTTCCCTTCATGCATTCACCCAACACTTGTTCAATCTCTCTTTTGTTGGCTCACTCA
TTCATTCATTCACTCATTCATTCACATGCTCATTGCATCTTCACATCATCTCATCACTCATTCCTCTGGTTATACCT
ACATTTAAAGCTACCTTTACCGAGGACCTGCCCCGGGGAAGCCCATGCTGGGCGTCAATATCTTTTTTTTTTTTTTT
TTGTCTTTTTTTTTGTTATTTCTTTGGGCCACTCCCGCGGCATATGGAAATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATCCGAGC
TGTAGCCGCTAGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACGCGGGATCCGAGCCACGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACGG
CAACGCCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAGGGGCAGGAACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTTGTTA
ACCGCTAAGCCACGACGGGAACTCCTGGGCATCAATATCTTGTTAGCGAGGCTGAGAGAGTGAATGAAGGGAGCGTG
GGTGACCGAGGGAACTAAGACAGGAGTGGGGATGAAAGGGCAGCTGACTGCTGAGTCTGACTCTGTCCCTGGTACTC
CAACACAGGAGATGTAGTAAATCAGGAAAGTCCCAACCTGACTATGGTCCCCATTTTGTGGAGGAGAAAACTGAGGC
ACAGTGGGGTATCGCACATGCTCAAGATAATACTAGTAAGTGGTGGAGCCAGGACTTAAACCAGAAACATGGATTCC
ACTATCTTAACCCTCAACACACACACACACACCTCCCCAGAATGGTCTCCCAATCGTGAGTGAGCAAAAGAAGAA
AATCTTGGAGTGGGTAAATGATGGAGAAGATGAGGGAATGAATGAGCGAATGAGGCAGCTAATCCAGAAAGCCATCA
GGGAAGACGGGTGAATGGACGAAGAAGCTAGTGATGGTGGCCGGGCTGGCCTCTCGGCTGCCCTCCTGGTAGCCGGT
CCTGCCACTAGCATCCTCCCCTCCCCCACTCCCGCCTTTGACCTGTGCAGAGACTGTGGAGCAGTTCCACCACTCAC
TCCGGGACAGGTACCAAGCCAAGCCCGCAGGCCCGGAAGGCATCCTGGTGGAGGTGGACCTGGTGAGGGTGCGGCTG
GAGAGGAGCAGCAGCAAGAGTCAGGAGAGAGAGCTGGCCTCCCTGGACTGGGCAGAGCGGCAGCCAGCCCGAGGGGG
TCTGGCGGAGGTGCTGCTGGCCGCTAGCGACCGCCAGGGGCCACGCGAGACGCAGGTGATCGCCGTGCTCGGCAAAG
CAGGACAAGGGAAGAGTCACTGGGCCCAGGCCGTGAGCTGGGCCTGGGCTGACGGCCAGCTGCCACAGTACGACTTT
GTCTTCTGCATCCCCTGCCACTGTTTGGACCGGCCGGGGAACACCTACCGCCTGCAGGATCTGCTCTTCTCCCTGGG
CCCACAGCCCCTGCCCATGGACGACGAGGTCTTCAGTTACATCTTGAGGCGGCCGGACCGCGTTCTGCTCATCCTGG
ATGCCTTCGAGCAGCCCGAAGCCCAGGACGGCTTCGTGCACAGCCGCGGCCGGACCCCTGTCCTCAGAACCCCGCTCC
CTTCGGGGGCTGCTGGCTGGGCTCCTCCAGCGCAAGCTGCTGCGAGGCTGCACCCTGCTGCTCACGGCCCGGCCCCG
GGGCCGCCTGGCCCAGAGCCTGAGCAAGGCCGACGCCCTGTTTGAGGTGGCCGGCTTCTCCGCACAGCAGGCCAAGA
CCTACATGCTGCGCTACTTTGAGTGTCGGGGGGCCCGTGAGCGCCAGAAGAGAGCCCTGGAGCTCCTCCAGGCACAG
CCGTTTCTCCTGAGTCACAGCCACAGCCCTTCCGTGTGCCGGGCCGTGTGCCGGCTCTCAGAGACCCTCCTGGAGCT
GGGCGAGGAGGCAGAGCTGCCCTCCACGCTCACCGGCCTCTACGTCGGCCTCCTAGGACCAGCGGCCCGCGAAAGCC
CCCCGGGTGCCCTGGTGGGACTGGCCAGACTGGCCTGGGAACTGGGCCCGCCGTCACCACAGCAGCTTGCAGGAGGGC
CAGTTCCCATCGGCAGAGGCCAGGGCCTGGGCTGTGGCCCAAGGCTTGGTGCAGCGTGCCCCGGGGGCCCCGGGGGC
CCCTGAGCTGGCCTTCTCCAGCTTCCTCCTGCAGTGCTTCCTGGGGGCCGTGTGGCTGGCTCTGAGCAGCGAGATCA
AGGACAAGGAGCTGCCGCAGTATTTGGCATTAACCCCTAGGAAGAAGAGGCCCTATGACAACTGGCTGGAGGCTGTG
CCACGCTTTCTGGTCGGGCTGGTCTTCCAGCCTCGCGCCCGCTGCCTGGGAGCCCTGGCAGGGCTGGTGGCAGCCAC
CTTGGCGGACCCGAAGCAGAAGGTGCTCAACAGGTACCTGAAGCGGCTGCAGCCCGGGACCCTGCAGGCAGGGCCGC
TGCTGGAGCTGCTGCACTGCACGCACGAGGCCCTGGATTCTGGGCTTTGGCAGCATGTGCTGCAGGGGCTCCCGACC

[0648]

[0649]

CAACTCTCCTTTCTGGGCACTCGGCTCACGCCTCCGGACACCCACGTGCTGGGCAGCGCCTTGGTGGCTGCAGGCCG
AGACTTCTCCCTGGACCTCCGCAGCACTGGCATTGACCCCTCTGGACTGGGGAGCCTCGTGGGACTCAGCTGTGTCA
CCCATTTCAGGTGGGGGCCGGGGACAGGAGAGAGGGCTTCTTTGCATTGAGCACCTACTGTGGTTTTGCTGCTGTGC
CCAGTGCTGGCTCTGTGGGGTCTCATTCAGTAGGCATGGCAGCCAGATGTGGGCAGAAGTGATTCCACTCATTTGAA
GATGAGGAAGCCAAGGCTCAGAGAGGGAGAGTAGCTTGCCCGAGGTCACACAGCCAGTGAGAGGCAGCATCATTCTT
TTAACCACTGTTTGAAAGGGCCATGTTCCAGGCACTGGGCCATGTCTAGAGTCTAAGACTGATCTGGGTTCAAATTC
ATTTTCTTCTCTCCATCCCCTGATCAAGTCACCATTTTGTCATGGTTAGATTAAAACCACAGCCTCCCCTGACTTCC
CTGCCCCCGTTCTCGCCTCTTCCACTCCATTTTATTTTATTTTATTTATTGGTTTTTAGGGCTACACCTGTGGAAT
ATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCCGAGCTATAGCTGCTGCCCTACACCACAGCCATAGCAACGCAGGATCC
TTAACCCACTGAGGGAGGTCAGGGATTGAACCACATCCTCATGGATCCTAGTCAGGTTCGTCACCACTGAGCCATGA
CAGGAACTCCCCCACTCCACTTTATTCTTAACCATCAGAGCAATCTCCCTAGTAATTGCATCTGATCATCTTTCATC
CTTGCTTACAATCTTTTAGAGGCACTCCACCTCCCTCAGGTTGAAGTCAAAGTTCCTTAATTTAAGGAATCTAAATC
CTCCTGTGATCTGTTTGATCCCTTAAGCCTTATTTCCAGAGAATCTCTCCTACCTTCCCTCTAAGCATATTTTACCA
GAGCTATAAGGTCTACACCATTGTAATGGTTCAACGGAGAATTCAGCACTGAGCTTCCTGGTAGCCAAAGCAAAAAG
GAAAAGAAAACCCAGGAGAGCTAAGAAAAAGGAGGAATTGATAAGGGCTTAAGTGGTCATGGAAGGCTTTCTAGAGA
AAGTAGGGGGTTAAGCTGAGCAAAGAAAGTACCTGAATAGGTAGGAGGTCCCTTCATGGAGTTGCCCATCCGTTATG
GTCTAGCCCGGTCACCATGCCTGGGTCTGAGGCCCTTCCTCCACAGGGCCGCCTTGAGTGACACAGTGGGGCTGTGG
GAGTCTCTACAGCAACGTGGGGAGACCAAGCTACTCCAGGCACTGGAGGAGAAATTTACCATTGAGCCTTTCAAGGC
CAAGTCCATGAAGGATGTGGAAGACCTGGGCAACCTCGTGCAGATCCAGAGGTGAGGAGGAAAGGGCACGGGAGGTG
GTCCAGGCCATGCAGGTCCATTACATTTGTCATTAGCACTTCCAGTGCCTCATCTTTGGGGGATATCCCATGTCCTC
CGCTTGGACAGTGGCCACCCAGAATCTCTCACTGTTGTCACCACCCATGCAGAACTCCCAGGATTTATCACTTGGTC
CCATTAAAAACTTGCAGTCATGTTCCCAATTTTTTTTTTTCTTTTTTAGGACCACACCTTCAGCTTATGGAAGTTCC
CAGATGAGGGGTCAAATCGGAGCTATAGCTTCTGGCCTATGCCACAGCCACAGCCACAGCAATACCAGATCCAAGCC
ACATCTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCTTGATTCTTAACTCACTGAGTGAGGCCAGGGATCGAACCCGT
GTCCTCGTGTGTACTAGCCAGGTTTGTTACCCCTGAGTCACAATGGGAATCCCCCTAATTCTTTCTCAGCTAAAGCC
AGGGAACTATTCTCTGCTGCTAAGAGTTCACGAGCTGCCTTCTGCATCTAGTAACAGAAGTGACACTATGGCCACCT
TTCAAGGCAGCCAGGACCAGTATCATCCCCATTTTTTTGATGGCAGAGATCTAATGTCTAGTGGGTAGAGGACACTT
GACCACAGAACAACTGCCTTTCCCTCATTCCTTCATCATACATTGTTCGAGCACCTACTATGTGCTGTCTGGGATGG
GATGGGTCTCCTCTGAGGCTCTTTTCCATGAAACACACAGGAATATTAGCCTTCATAACATCCTGTTCTGAGGCTTT
TCTTTTTAAGAAGGGCATAACAAGGAGTTCCTGTGGTGGCTCAGCAGGTTAAGAACCCAGCTAGTCTCCATGAAGAC
AGGGGTTCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGAATCTGGTGTTGTGTGAACTATGGTGTAGGTCGCAGACACA
GCTTGGGATCCCACGTTGCTGTGGCTGTGGCGTAGGCCAGCGGCTACAGCTCCAAGTCCCCCCCTAGCCTTGGAACT
TCCTTATGCCACAGGTGCAGCCTTAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAGAAAAAAAAGAAGGGACTAACCATAGCCCGGGAA
AGGCAGTCCTTCTGGGGAATTTTGGGAATGTGGCATGCATCTTAGTACATTTAGGAAGGGACTCAGCGACAGGTGAA
GGTCCCCTGACATTGCCCATTCTCTCCATCTCTCCAGGACGAGAAGCTCTTCTGAAGACATGGCTGGGGAACTCCCT
GCTGTCCGGGACCTAAAGAAGTTGGAATTTGC

서열 번호 : 21	CIITA cDNA 서열

TTTTTTCACTTCACGTTTTGGATGCTGCAGGCCGGGTAAGCAGAGATCCCAAGGCTCTGGCCCCCGGGGAAGAGGCC
CTGTCTCCGAGCCCTACCATGAACCACTTCCAGACCATCCTGACTCAGGTCCGGATGCTGCTGTCCAGCCATCGGCC
GAGTCAAGTGCAGGCGCTCCTGGACAACCTCCTGGCGGAGGAGCTTCTCTCCAGGGAGTACCACTACGCCCTGCTCC
AGGAGCCTGACGGTGAGGCTCTGGCCAGGAAGATCTCCTTGACACTGCTGGAGAAAGGAGCCCCAGACCTGGCCCTC

[0650]

```
TTGGGGTGGGTCTGGAGTGCACTGCAGACCCCAGCAGCCGAGAAGCACCCCGGCTACCAGGAACCTGATGGCAGTGG
ACAGTGCGCCACCATGGAGTTGGGGCCTCTGGAGGGTGGGTACTTGGAGCTTCTCAACAGCAGTGCCGACCCTCTGC
AGCTCTACCACCTCTATGACCGGATGGACCTGGCTGGAGAAGAAGAGATCGAGCTCTGCTCAGAACCTGACACGGAC
ACCATCAACTGCGAACAGTTCAGCAGGCTGTTGTGCGACATGGAAGCAGATGAAGAAACCAGGGAAACTTACGCCAG
TATCGCGGAACTGGACCAGTATGTTTTTCAAGACTCTCAGCTGGAGGGCCTGGGCAAAGACATTTTCATTGAGCACA
TAGGATTGGAAGAAATGATCAGTGAGAGCGTGGAGGTGCTGGAGGACTCAGGGCGGAAAAGTCAGAAAAGATCTTTC
CCGGAGGAGCTGCCTGCGGATCTGAAGCACAGGAAGCTAGCCGAGCCCCTCGCCATGCCCATGGTGACTGGCACTTT
CCTGGTGGGGCCAGTGAGCGACTCCTCAGCTCGACCCTGCCCATCACCTCCTGCTCTGTTCAACAAGGAATCAACAC
CCAGCCAGGCCCAGCTGGAGGACGCTGTCCCAATGCCGGCGCCCCCTTCAGGTTCCTTGTTGAGCTGCCTGAGTGTC
CCTGCTGGACCTATTCAGATCATCCCCACGCTCTCCACCCTGCCCCAGGGGCTCTGGCACATCTCAGGGGCCGGGAC
AGGGGTCTCCAGTATACTCATCTACCAAGGTGAGATGACCCAGGCCAGCCAAGCACCCCCTGTCCATAGCCTCCCAA
AGTCCCCAGACCGGCCTGGCTCCACCAGTCCCTTCGCCCCGTCAGCAGCTGACCTCCCCAGCATGCCTGAACCAGCC
CTGACCTCCCGGGCAAACATGACAGAGGGCAGTGTGTCCCCCACCCAATGCTCAGGTGATCAAGAGGCCTCCAGCAG
GCTTCCCAAGTGGCCAGAGACTGTGGAGCAGTTCCACCACTCACTCCGGGACAGGTACCAAGCCAAGCCCGCAGGCC
CGGAAGGCATCCTGGTGGAGGTGGACCTGGTGAGGGTGCGGCTGGAGAGGAGCAGCAGCAAGAGTCAGGAGAGAGAG
CTGGCCTCCCTGGACTGGGCAGAGCGGCAGCCAGCCCGAGGGGGTCTGGCGGAGGTGCTGCTGGCCGCTAGCGACCG
CCAGGGGCCACGCGAGACGCAGGTGATCGCCGTGCTCGGCAAAGCAGGACAAGGGAAGAGTCACTGGGCCCAGGCCG
TGAGCTGGGCCTGGGCTGACGGCCAGCTGCCACAGTACGACTTTGTCTTCTGCATCCCCTGCCACTGTTTGGACCGG
CCGGGGAACACCTACCGCCTGCAGGATCTGCTCTTCTCCCTGGGCCCACAGCCCCTGCCCATGGACGACGAGGTCTT
CAGTTACATCTTGAGGCGGCCGGACCGCGTTCTGCTCATCCTGGATGCCTTCGAGGAGCGCGAAGCCCAGGACGGCT
TCGTGCACAGCGCGGGCGGACCCCTGTCCTCAGAACCCCGCTCCCTTCGGGGGCTGCTGGCTGGGCTCCTCCAGCGC
AAGCTGCTGCGAGGCTGCACCCTGCTGCTCACGGCCCGGCCCCGGGGCCGCCTGGCCCAGAGCCTGAGCAAGGCCGA
CGCCCTGTTTGAGGTGGCCGGCTTCTCCGCACAGCAGGCCAAGACCTACATGCTGCGCTACTTTGAGTGTCGGGGGG
CCCGTGAGCGCCAGAAGAGAGCCCTGGAGCTCCTCCAGGCACAGCCGTTTCTCCTGAGTCACAGCCACAGCCCTTCC
GTGTGCCGGGCCGTGTGCCGGCTCTCAGAGACCCTCCTGGAGCTGGGCGAGGAGGCAGAGCTGCCCTCCACGCTCAC
CGGCCTCTACGTCGGCCTCCTAGGACCAGCGGCCCGCGAAAGCCCCCCGGGTGCCCTGGTGGGACTGGCCAGACTGG
CCTGGGAACTGGGCCGCCGTCACCACAGCAGCTTGCAGGAGGGCCAGTTCCCATCGGCAGAGGCCAGGGCCTGGGCT
GTGGCCCAAGGCTTGGTGCAGCGTGCCCCGGGGGCCCCGGGGGCCCCTGAGCTGGCCTTCTCCAGCTTCCTCCTGCA
GTGCTTCCTGGGGGCCGTGTGGCTGGCTCTGAGCAGCGAGATCAAGGACAAGGAGCTGCCGCAGTATTTGGCATTAA
CCCCTAGGAAGAAGAGGCCCTATGACAACTGGCTGGAGGCTGTGCCACGCTTTCTGGTCGGGCTGGTCTTCCAGCCT
CGCGCCCGCTGCCTGGGAGCCCTGGCAGGGCTGGTGGCAGCCACCTTGGCGGACCGGAAGCAGAAGGTGCTCAACAG
GTACCTGAAGCGGCTGCAGCCCGGGACCCTGCAGGCAGGGCGGCTGCTGGAGCTGCTGCACTGCACGCACGAGGCCC
TGGATTCTGGGCTTTGGCAGCATGTGCTGCAGGCGCTCCCGACCCAACTCTCCTTTCTGGGCACTCGGCTCACGCCT
CCGGACACCCACGTGCTGGGCAGCGCCTTGGTGGCTGCAGGCCGAGACTTCTCCCTGGACCTCCGCAGCACTGGCAT
TGACCCCTCTGGACTGGGGAGCCTCGTGGGACTCAGCTGTGTCACCCATTTCAGGGCCGCCTTGAGTGACACAGTGG
GGCTGTGGGAGTCTCTACAGCAACGTGGGGAGACCAAGCTACTCCAGGCACTGGAGGAGAAATTTACCATTGAGCCT
TTCAAGGCCAAGTCCATGAAGGATGTGGAAGACCTGGGCAACCTCGTGCAGATCCAGAGGACGAGAAGCTCTTCTGA
AGACATGGCTGGGGAACTCCCTGCTGTCCGGGACCTAAAGAAGTTGGAATTTGCGCTGGGCCCTGTCTTGGGCCCCC
AGGCTTTCCCCAAACTGGTGAGGATCCTTGAGGCCTTTTCTTCCCTGCAGCATCTGGACCTGGACTCGCTGAGTGAG
AACAAGATCGGGGACGAGGGTGTCGCCCAGCTCTCAGCCACCTTCCCTCAACTGAAGGCCCTGGAGACGCTCAACTT
GTCCCAGAACAACATCTCCGACGTGGGTGCTTGCCAGCTGGCCAAGGCCCTGCCCTCGCTGGCCGCGTCCCTCCTCA
```

GGCTGAGCTTGTACAATAACTGCATCTGCCATGTGGGAGCCCAGACCCTGGCGCATGTGCTTCCAGACATGGGGTCC
CTCCGGGTGCTAGATGTCCAGTACAACAAGTTCACAGCCGCCGGGGCCCAGCAGCTCGCCGCCAGCCTGAGAAAGTG
CCCTCACATGGAGACGCTGGCGATGTGGACACCCACCATCCCGTTTGGTGTCCAGGAACACCTGCAGCAGCAGGACT
CAAGGATATCCTGAGATGATCCAGGCTGCACCCGGGACAAGCACGTTCTCTGAGGACGCTGACCACGCTGGACCCTG
ACCTGATCATCTGTGGACACAGCTCTTCTTAGGCTGTGTCCCGTGAGCTTTGGCGATCTGGTGCCCAGCCCTGGTGG
CTCAGAGTCAGCCCCCACTCTGCTGGGGAAAGGACCCACGGCCTGCTCTGTGGACAGACCCCAGGCCCGGCCCCAGG
CTCCTTCGGGGCCCAGACTGATGTCAGCCTTGCTCAGCCGCTGCAGTCCTGGCAGACAGGCGGGCACCCAGTGGCAG
SYAGGGKCCACCCGGGAGCCCTGAAGCACTCCCTGCAGGACACTGCAGACAGTGGTGGCCAGGTCAGAGTGAGGGAT
GTGGCGGCCACATCACCTGCCCAGGTCCTGCTGGCCGGGGGAGAAAGCACCTCTCCACACTGCTCCCCTGGTGGGGT
AAGCTTGGCGCTCAGAAGATACCAGCCAGCACCCCCCAGCGTGTTGATTTCCCAAACGGTGACCGACGGGGTGTCCA
CGGCAGCTGCCCTCTGCCTCCGGCACCTGCGGGTTTGCACTCACTTTGTTTGCCGAGGCCAAAGCTGGGCCTGGCCA
GACACGCCRGACCTTAGCGGGGGAAGAGCCGACAGTACACTACGGGMCGAGGYRGGGTGGCGAGGGTCTGGAACCAC
ATCCGCCTTCTTGCCCTCACGTCCTGTGTCTTTTTTCACTACATTATACATGGCTTATTCAGTCTCA

서열 번호 : 22	CIITA 단백질 서열

MNHFQTILTQVRMLLSSHRPSQVQALLDNLLAEELLSREYHVALLQEPDGEALARKISLTLLEKGAPDLALLGWVWS
ALQTPAAEKDPGYQEPDGSGQCATMELGPLEGGYLELLNSSADPLQLYHLYDRMDLAGEEEIELCSEPDTDTINCEQ
FSRLLCDMEADEETRETYASIAELDQYVFQDSQLEGLGKDIFIEHIGLEEMISESVEVLEDSGRKSQKRSFPEELPA
DLKHRKLAEPLAMPMVTGTFLVGPVSDSSARPCPSPPALFNKESTPSQAQLEDAVPMPAPPSGSLLSCLSVPAGPIQ
IIPTLSTLPQGLWHISGAGTGVSSILIYQGEMTQASQAPPVHSLPKSPDRPGSTSPFAPSAADLPSMPEPALTSRAN
MTEGSVSPTQCSGDQEASSRLPKWPETVEQFHHSLRDRYQAKPAGPEGILVEVDLVRVRLERSSSKSQERELASLDW
AERQPARGGLAEVLLAASDRQGPRETQVIAVLGKAGQGKSHWAQAVSWAWADGQLPQYDFVFCIPCHCLDRPGNTYR
LQDLLFSLGPQPLPMDDEVFSYILRRPDRVLLILDAFEEREAQDGFVHSAGGPLSSEPRSLRGLLAGLLQRKLLRGC
TLLLTARPRGRLAQSLSKADALFEVAGFSAQQAKTYMLRYFECRGARERQKRALELLQAQPFLLSHSHSPSVCRAVC
RLSETLLELGEEAELPSTLTGLYVGLLGPAARESPPGALVGLARLAWELGRRHHSSLQEGQFPSAERARAWAVAQGLV
QRAPGAPGAPELAPSSFLLQCFLGAVWLALSSEIKDKELPQYLALTPRKKRPYDNWLEAVPRFLVGLVFQPRARCLG
ALAGLVAATLADRKQKVLNRYLKRLQPGTLQAGRLLELLHCTHEALDSGLWQHVLQGLPTQLSFLGTRLTPPDTHVL
GSALVAAGRDFSLDLRSTGIDPSGLGSLVGLSCVTHFRAALSDTVGLWESLQQRGETKLLQALEEKFTIEPFKAKSM
KDVEDLGNLVQIQRTRSSSEDMAGELPAVRDLKKLEFALGPVLGPQAFPKLVRILEAFSSLQHLDLDSLSENKIGDE
GVAQLSATFPQLKALETLNLSQNNISDVGACQLAKALPSLAASLLRLSLYNNCICDVGAESLAHVLPDMGSLRVLDV
QYNKFTAAGAQQLAASLRKCPHMETLAMWTPTIPFGVQEHLQQQDSRIS

서열 번호 : 23	B4GALNT2 게놈 서열

CACATGAACTGGACAGGCCCCAGGTACATAAGAAAAAGGCCCCTAGTCCAGTAGCCAATAGGATTCCTCCTTTCTGA
AAGTCACAGCGCTTTTCCTTCCTGAGCAGAGTGGGGGCGGGGGAATAAAGTTGCGGCCACAGAGTGGACTTGAGCTC
CCCCTGGAGGCCCAAACGATTATTTGCACCAACTTGTCCTGGCTTTTGGAGTTGAGCGGGAAGAATCCGAGGGTCTT
CATTCACCGTCCTGGAAGGATAGTTTTGTCAGTGGTTTTGGTCCAGGCTGCTCGGTTGTGCCTGAAAAGTCACGGCT
GAAGGGAGCGCTGTGTGACGGTTATTGTTTGTGCCTTGACTTTTGCTTCCAAATCAGCCCAAAAGAAACTCTGCTTT
TTTTTTTCTTTTCTAGGGCCAAACCCATGGCATATGGAAGTTCCCAGGATAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCCGC
CGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCTCGTGTGGAGACTACACCACAGCTCACGGCAACGCCGG
GTACTTCACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGTA
CCACGACAGGAACTCCACCCTTTCTGTTTTGAAAGGCACACAGACAAAGAAAACAGTCGTATTTATTATTCTGGACA
CTTTGCTTCTAAGTCATAGGAAGCAACTCAGATTAGGTTAAAGAAAAATGGGGAATTATAAGGGCACTGTGTTTTAT

[0651]

[0652]

AAAATCCCAGGGCAGGACTGTAGCCAGAGCTCAGGAAAGAACCAGAAGGTTTTCAGAAGTCTCTCATTTCAGCTCAG
TGGTTAACACCCTCCGAGAGTTCCATTTTAACTTTGCTGTGGTGGCACAGCAGAACCCTCTCCCCAAGGAAGGTGAC
AGGAACGTCCTTAAAATGAGGAAGAACCGCATGGCCCAATCACCCTCTCTACACGTATGCACAGCCCAGACTGTACC
CAATAAGACTGCAATAAGGCTATATGTTACCATATAAAGGGGACAAAGGGGTAAAAATAATATAAAAGGCATCTCCT
CACTGTGCTCAGGGCTCAGCCTTTGGACATGAATCTGTCGAGCCAGTGCCGGCATGAATAAATACTGCTTCCTGGAA
AAAAGCCTTGGTGGGTGTCCCATCTCTGTACGTAAGTCCTACAACAGTTCCTTCCTGCTAGAGTAGAAGGTTCCAGA
TCCTGGGGCAGGGAAGAGGTTCCTAGAACCTACTGATGATAACTACAGCACATCAAAACAGTCCCTGCTGGGGGATG
TTGGAGCATGCAACAACTGCCATGAAAGTGGACAACTCTATCTCCCTGTATCAAGAGTGCATGTTTCAGGAGTTCCC
TAGTGGCTCAGAGGGTTAAGAATCTAACTAATATCTATGAGGATGCAGGTTTGATCCCTAGAATAGTTCAGTGGGTT
AAAGGATCTGGTGTTGCAGTGTAGATCAAGGATGTGCTTGGATCTGGTGTTGCTGTGGCTGTGGCACACACTGGCAG
CTGTAGCTCTGATTCAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGAGGGTGCAGCCCTAAAATGACAAAAACAAGAA
AACAGGAATGCAAGTAAGTCAGGAGTTCCCTGGTGGTTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGTTACTGCTGTGGTGA
GGGTTTTATTCCTGGCCCAGGAACTTCTGCATGCCACAGGCACAGCCAAAATAAATAAATAAATAAATAATAAATTA
AGTGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAGCCATGAGGTTGCGGGTTCGGTCCCTGCCCT
TGCTCAGTGAGTTAATGATCCGGTGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCGGCTCGGATCCCACGTTGCT
GTGGCTGTGGCATAGGCCAGTGGCTACAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCGG
CCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAAATAAATAAATTAAATAAATAAATAAATTAAATAAATTAAGTAAAATTTAA
AATTTCTAGGAGTTCCCTGATGGTCTGGAAGTTAAGGATTTGGAGTTGTCGCTGCTGTGACTCAGGTTGAATCTCTG
GCCTGGGAACTTCTGCAGGCTGTGGGCACAGCCAAAAAAAAAAAAAAATTAAGACAAAAAAACAAAGCAAATAATTCA
TCAGGAAGGCAGAAATTTTTTGGAAGCAGACCTAGGAGAAAATAAATATTTGTTTAAATATGTAAATGTTTATTTAT
ATTTTAACTATTTTATATATTTAACTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTTAGGGCCACACCTGAATTA
TATGGAAGGTCCCAGGGGAGGGGTCAAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCACAGCCACTCGAGATC
CGAGCCACGTCTGCGACCTACACCACACCACAGCTCACGGCAACGCCAGATCCTTAACCCATTGAGCAAGGCGAGGG
ATCGAACCTTCAATATCATGATTCCTAGTCAGATTTGTTAACCACTGAGCCATGACAGGAACTCCAGTCATCTTTTG
TTTTGAGGACATAAAGTAAGAGGTATAGAGAAGCACTTCCCCAGGGGTCTGAACAATGTATAGGCTATTTAGGGAAA
CAGGTGGTTATTATAACTGGAGGTTTGTACTTTTTTTTTTTGGTCTTTTTGTCTTTTCTAGGGCCAAACCCATGGCA
TATGGAAGTTCCCAGGATAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCCATAGCAACGCCAGAT
CCAAGCCGCGTGTGGAGCCTACACCACAGCTCACGGCATCACCGGATCCTTCACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATTG
AACCCGAAACCTCATGGTTCTTAGTCAGATTCGTTAACCACTGAGCCACGATGGGAACTCCAGAAGTTTGTACCTTT
TGACCACCTTCAACGAGGGGCTATTTAGGGAAACAGGTTATGTTGTCCCAGTGCTGAGCCCTAGATCCCGAGATGCC
CAAATGTTCATCAGTAAATATATGTGTTTTTTTTTTTTTTTTTGCCACACCAGCAGCACGCAGAAGGTTCTGGGCC
AGAGATCCAACCTGATCCACAGCACCGACAATGCCAAACCTTAACCACTAGGCCACCAGAGAACTCCTATGTATTTT
TTTCTTCCAGTTTATAATTCACCTACAGCACTGAATGAGTTGTAGAGCATAATGACTGGACTTGCATACGTCATGAA
ATGATTACCACAATAAGTTTAGTGAGTGAGTTCCCACTGTGGCTCAGCAGTAACGAACCTGACTGGTATCCATGAAG
ATGCGGGTTGGATTCCTGGCCTCGCTCAGTGCGTTTAAGGATCTGGCATTGCTATGGCTGTGGTGTAGGCGGGCAGC
TGCAGGTCTGATTCAACCCCTAGGCTGGGAACTTCCATATGCCACAGATGCAGCCTTAAAAAACACATAAAAATAAA
AATAAGTAAGTTTAGTGAACATCCATTAGCTCACATAAATAAAAAATTAAATAGAAAAAAATTTTCGTTGTGATGAG
AACTTATAGGATTTATTCTCTTAACCACTTTCTTTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTTTTGCCATTTCT
TGGGCCGCTCCCACGACACATGGAGGTTCCCAGGTTAGGGGTCCAATCAGAGCTATAGCCGCTGACCTACGCCAGAG
CCACAGCAACTCGGACGGAATCCGAGCCGAGTCTGCAACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCCGGATCCTTAACCC
ACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACAGGA

[0653]

```
ACTCCAGACTCTTCTTTTTTTTTTTTTTTTAAGGGCTGAACTCGAGGCATGTGGAGGTTCCCAGGCCAGGGGTCGG
ATCTGAGCTGTAGCTACCGGCCTATACCACAGCCACAGCAACACAGGATCCGAGCCACATCTGCGACGCACATCATA
GTTCACGGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGCAAAGCCAGGGATTGAACCTGCGTCCTCATGGATGCTAGTCAG
ATTCAGTTCTGCTGAACAATGATGGGAACTCCCCATGCTGACTCTTAAGATAACAGAGAGAGCCTGCCTCATCATGA
TGGCCAGATTCTGTACTTGACATGGGTCTTGAATGGTCAGCAACTGATCTCAAGGCCCTGGAATTTAGTGGCTTAGC
CTTACACTGGCACCTCAGCAGAGGGTCCCAGATCAATCCCAGGCATTCTAGTAGGTGTCCTTTTTTTTTTTTTTTT
GGTCTTTTTGCCATTTCTTGGGCCGCTGCTGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATTGGAACTGTAGC
CGCCGGCCTACCCCACAGTCTCAGCAACGCGGGATCCGAGCCGTGTCTGCGACCTATACCACAGCTCACGGCAATGC
CGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGAATCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACT
GAGCCACGACGGGAACTCCTCTTTTTTCTTTTTAATGGCTGCACCCACACCATATGGAAGTGCCCTGGCCAGGGGTC
AAACTGGAGCTGCAGCTGCTGGTCTACACCACAGCCACAACAACACTGGATCCAAGCTGTATCTGTGACCTACTCCA
CAGCTCGCGGCAACGCCGGATCTTTAACCAACTGAGTGAGACCAGAGATGGAACCCGAATCATCACAGAGACTGTGT
GGGGTCTTAATCCACTGGACCACAATGGGAACTCCGAGAATATGCCTTTATGGTAGGGAGTCTGACGCCTGGGAAAC
CTTTATTCTGGCAGGGCGTGGTTTACCGCAGTGATCGCCTCCCTCTAATTGCCTGCATCCCATCCCTGTGCCGGGCT
CCAGGTGAGCTGACTCCACAGAGCTCTCCTCACCTGCCGGGGCCCTTGTGACTTCTCTCTTCTCTGGTCCCCCAACC
CTGCTGCTCAATCCTACTAGCGGACTGAACCGAACGAGGCTGCCACCTCCTCAAGGCAAGGACCCTGGGTTCTTCAC
ATTATTTGAGTCCACAAGGTAGGACCAAAGGAAAATTTGTGGAGGACAGTGATGCTGGAGATGATCTGTGATATAAT
TTCCAGCAAGTAACCTTCAAGGACCCAGCAGCCATCTTTTTTTTTTTTCCACTGTACAGCAAAGGGATCAAGTTATC
CTTACATGTATACATTACAATTACATTTTTTCCCCCACCCTTTGTTCTGTTGCAACTTGAGTATCTAGACATAGTTC
TCAATGCTATTCAGCAGGATCTCCTTGTAAATCTATTCTAAGTTGTGTCTGATAAGCCCAAGCTCCCGATCCCTCCC
ACTCCCTCCCCCTACCATCAGGCAGCCACAAGTCTCTTCTCCAAGTCCATGATTTTCTTTTCTGTGGAGATGTTCAT
TTGTGCTAGATATTAGATTCCAGTTATAAGTGATATCATATGGTATTTGTCTTTGTCTTTCTGGCTCATTTCACTCA
GTATGAGAGTCTCTAGTTCCATCCATGTTGCTGCAAATGGCATTATGTCATTCTTTTTAATGGCTGAGTAGTATTCC
ATTGTGTATATATACCACATCTTCAGAATCCAGTTATCTGTTGATGGACATTTGGGTTGTTTCCATGTCCTGGCTAT
TGTGAATAGTGCTGCAATGAACATGCGGGTGCATGTGTCTCTTTTAAGTAGAGTTTTGTCCAGATAGATGCCCAAGA
GTGGGATTGTGGGGTCATATGGAAGTTCTATGTATAGATTTCTAAGGTATCTCCACACTGTTCTCCATAGTGGCTGT
ACCAGTTTACATTCCCACCAACAGTGCAGGAGGGTTCCCTTTTCTCCATAGCCCCTCCAGCACTTGTTATTTGTGGA
TTTATTAATGATGGCCATTCTGACTGATATGAGGTGGTATCTCATGGTAGTTTTGATTTGCATTTTTCTTATAATCA
GCGATGTTGAGCATTTTTTCATGTGTTTGCTGGCCATCTGTATATCTTCTTTGGAGAAATGTCTATTCAGGTCTTTT
GCCCATTTTTCCATTGATTGATTGGCTTTTTTGCTGTTGGGTTGTATAAGTTGTTTATATATTCTAGAGATTAAGCC
CTTGTCCATTGCATCATTTGAAACTATTTTCTCCCATTCTGAAAGTTGTCTTTTTGTTTTCTTTTTGGTTTCCTTTG
CTGTGCAAAAGCTTTTCAGTTTGATGAGGTCCCATGGGTTTATTTTTGCTCTAATTCCTATTGCTCTGGGAGACTGA
CCTGAGAAAATATTCATGATGTTGATGTCAGAGAGTGTTTTGCCTATGTTTTCTTCTAGGAGTTTGTCCTGTCATAT
ATTTAAGTCTTTCAGCCATTTTGAGTTTATTTTTGTACATGGTGTGAGGGCGTGTTCTAGTTTCATTGCTTTGCATG
CAGCTGTCCAGGTTTCCCAGCAACCAGCAGCCATCTTTTTGACTGAAGATACACTCTTCCCAGTGAGATGGAATCAG
ATGATGGGAGATACTATATGTACAAATGCTTCCCACATAGTAAGGCATCATAACACAGTAATTTTTGTTTATTCTTT
TTTGGTCTTTTTTTTTTTTATGGCCACACACTTAGCATCTGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGGCGCATCAGAGCTGCAG
CTGCCAGCCTATGCCACAGCCACAGCAATGCCAGATCCTTAGCCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCCAACTCGCATCT
TCGTGGATAGCAGTCTGGATTGCTACCTCTGAGCCATGATGGAAACTCCGCCGTAATCGTTATGAATGAAGTCTCCA
TTGCCCACCTCAGTGACTGGTCCATTTCTAATGACCCTGTACTTTTATTGGTACTTCCAGTAACGGAGTCAGACCCA
CCTGCCTACCCTGCTCCCTGGGCATTACAATGCTTATCTTATGAGGAGTTCAAATATTGGTATCCCAGCCACCGCAT
```

[0654]

CCGCTGACTTAGATACTTGCAACCAGGCAGCTCAGCGCTTTTCCAATGCCCAGATACCTTAGGTGGCACATTGGAGA
TAGTTCTTGAAGTAGTGGAGAGCCAACTTGAATTTGATCTGGGCTTCGGTGTTGGCCCGATAACTGGTGTAGTTCCC
CTCCAGGGTGGCCAGCTCTGGGTCCATCACTGGTAAATGGGGCTGGTGACCTATGATCACATGTGGGCAGGACCCCA
CGAGCAGGCTCCCGAGCCCATCAATAAAGAACTCTGCCAAGAGAGGGAGAGAGCGCGAGAAGGAAACGTGAGCTTCA
AACCAGAGACCCGGGCCAATACTGCGACTCTGGGAGGAGGGCTGGGGTGGGGGGGGACATAGCTTCTATTCTGGGGA
GGTTCAGTCCCATGGCAAAGCCACTGAGTTGGAAGATCAGACAGATATCAGCAGAGAGACACAGATTAGCAGACCCC
AGGACTGGGAGGAATGAGAGGGGAAGAGGTGGGGTGCTGCTCACCAGCTGCAGCTAAACAGAGAAGGATGTCTGGAA
AAGGAGGAGCAGGAAATTCCCGTCATGGCGTAGTGGTTAATGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGTGGGTTCGGT
CCCTGGCCTCGTTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCGCTGCCCTGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGAGGCAGCTCAGATCC
CGTGTTGCTGTGGCTCTGGCATAGGCCGGGAGCAAAAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCACATGCCA
TGGGTGCAGCCCTAAAAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGGCAAAAAAAAGGAGGAGCAGCAGCAAGA
CAAGGAAAGAGGGAAGGGGCAGAGCTGCAGGGAGAGGAGGTAGAAGGGTGTCTCGGAGAAGCAGGAATAGCCTATGG
GAGACACGAAGGTGGAGGGAGGCAAGAGAGACCAAGAGCTCCCTAGTTTGGGGAGAAGGGGCTGCTTCCCTGAGCAG
CAGGGCCCCGCCCTCCCTCAGAAAGAGACTTCTGAAGCCAGCGCACAGCCCAGCTCGCTTCTTGCCCTTCCAGCCTC
CCCACCTGAGTGAGCCACTCGCTGCAGCCGGGGGTCGAAGCCAATTCTTTGGAGTCGCTCTGTGTGAGCCAGGAAGA
AGTTGACAACACCACTGGTCACCACGCAGTCGGGGAAGCCATCCACGGGCCGGAAAAATCCTGGCTGCTGGTGGAGA
CAGTCGCCATTCTTCCCCTGCTCCAGCAACAGCTTGAACTGGAATGTGTTTTCAATCACGCTGCCACCTACCTAGCC
AGCGGGAGGAGAAATCTGTTAGAGAACAGACTCCATATCCAAGGAGCCTGTGCCAGGAAGCCTTACTGGACTGAACC
TCAGTCACGACAAGAATTGCACTCCCTGGAGTTCCCGTTGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCTGACTAGGAACCATGT
GGTTTCGGGTTCGATCCCTGGCCTCCCTCAGTGGGTGAAGGATCCGGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAG
ACGTGGCTCGTGAGCTGTGCCATAGGCTGGTGGCTACAGCTCCAATTGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCT
GCGGGAGTGACCTAAGAAATGGCGAAAAGACCAAAAAAAAAAAGGTAATAATAATAATAAAATAAAATAAAATAAAA
AAGAAAAAGAATTGTACTCCCTGTCTTATCTACCCTTCATGTTACACTTCCGCCAAGTCCAAAGGGCAGCAAAGTTT
CTGCTGCACTTACCCTCCAGCAAGCTCACTCTTTCCAGAGGGCCACTCCCTCCCCTCCCTTCTGCTACAAGGATCCA
GGAGGATCGAGGATGGGGGATCGCGTTTGGGTGCAGGTGAGAGGCAGCCAGCGTGCAGCCGTCCCTACGTGGACTTC
CTGAGCAAGCCTTTGTCTCAAGTTGTCTCCCTCCCATTCTCTGCCCCTGGCTCACTTCTCTGCGCCGTCTGTCCACA
CACCACACACTCCTGGGAGCTCGCAGCTTTGTGTGAGCCCGAGCACAGCAGGACAAGCAAGTACATCTATTCCTGAA
CCATCATAATCACCTAGGGAGGCAGAGCAGAATCTGCCAGTTGCCCCCCACCCCCTCGCCTGTTCTTTCCTTCCTCC
TCTTAGGAAATGAGCCCCCTGAGGTGTTTTTTGGTTTTTGTTTTTCCTTTTTCAGCTGCCCCTGCAGTTCCCAGGCC
GGGGATGGAATCCAAGCCAGAGCTGCACCCACCCCACCCCCACGCAGCAACGCTGGATACTTAATTTAACCCACGGC
ACAGGACTGGGGATTGAATGGGCACCTCCACAGAGACAAACTGGATCCTTAACCCCCATGCCACAGTGAGAACTCCA
AACTCCAAACCCTCTGAGATTTAAGTGGACTAAATTAAGCGACAATGATCCTACGAAAGATGAAATTTCCCCACTTC
TCTGGAGTTCCCAATGTGGCTCAGCGGTAATGAACCTGACCAGTATCCATGTGGACGTGGGTTCACTCCCTGGCCTC
CTCGAGTGGGTTAAGGATCCGGCATTGCCGTAAGCTGTGGTGTAGGTCACAAAATCAGCTCAGGTCCCATGTTGCTA
TGGCTGTGGTATAGACGGGCAGCTGCAGCTCCAACGGGACCCCTAGGTTGGGAACTTCCATGTGCCCTACAAAGAAG
AAGGGAGGAAGCAAGGGAAAGAGGGAGGGAGGGAAAGAGGAGAGAGAGGGAGGGAGGAAGGAAGGCAGGGAGA
AATGGCCCACAGCATATGGCTTGAATCCCAGCTGCAGCTGCAGCAATGCCAAATCCTTTAACCCGCTGGACTGAACC
AGCACCTCTGCAGCAACCCGAAATGCTGCAGTCGGGTTCTTAACCCACTGTGTCACAGTGGGAACTCCCTGAAAGGA
TGTGATTTAGAACAGATGTCTCCAATTTTTAAAAAGACCACATTCTTCTCATCTTTTCCTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTGGCTTCTTAAGGTTGAACCCACGGCATAGGGGGTTAGTGGTTAGTTTCCAGGCTAGGAGTCAAATTGGACCCAC
AGCTGTTGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCTCGTCTGTGACCTATACCATAGCTCCCAGCAA

[0655]

TGCCAGATCCCTGACCCACTGAACAAGGCCAGGGATCGAACCCACATCCTCATGGATACTAGTCAGATTCATTTCTG
CTGCGCCACGAAGGGAACTCCCAAGACCACATTCTTAAAAGAAAACTGTTGTCTTCTACTCCCTCTCTCCCCCTTTC
TTCTGACCGTGCAGCTGAGGGCCACAAAGATGGATGAACAACAGGGAAGGAAGCTGGACCAGGATGACCCTGGAAAG
AGACAATAGGGCCAGCTTGCATTCTCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTTGCTAATTCTTGGGCCG
CTCCAGCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGGAGCTGTAGCCGCCGGCCTACGCCAGAGCCACAGC
AACGCGGGATCCGAGCCGCGTCTGCAACCCACACCACAGCCCACAGCAACGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGG
GCAGGGACCGAACCCGCAACCTCCTGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACAAGAACTCCCCAGCT
TGCATTCTTACACGGGTAGGAACTGCACCTTTTTTGTCATTTATGCTATTGTGACTGGGTCTCTAGAAGAGTAGCAA
AGAGACATCTTCGTCAATCCAGATGTTTTGGGGGACTGTCCACCTGGAATAAGAGATAACTGTGGTCACGGTGCTAC
TTATCCACTTTCTTTCCAGGCCGGGATAGAACCAGCACCACAGCAGTGACAATGCTGGATCCTTAACCCTATGAGCC
ACCAGGGAACTCCCATCTTTCTTTTTCCAAACAGCTTTATTGAGATATCTTTGATATATTAAAACTGTATGAAGGAG
TTCCTGTCGTGTCTCAATGGTTAACAAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGCGGATTCGATCCCTGGCCTTGCTCAG
TGGGTTCAGGATCCAGCATTTTTGTGAGCTGTGATGTAGGTTGCAGACGCGGCTCGGATCCTGCGCTGCTGTGTCTC
TGGCGTAAGCCGGTGGCTGCAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGAGAACTTCCATATGCCGCGGGAGCGGCTCAAGA
AAATGGCAAAAAGACAAAAAGACAAAAAACAAAACAAAACAAAACAAAACAAAAACTGTATGTATTGAAGG
TGTACAGCTTGATTTTTTTTTTTTTTTTTGGTCTGTGGCATGTAGTGGCTTGATGCAGGATCTCAATTCCCAGACCA
GGGACTGAACCTGGGCCACAGTGGGGAAAGCACCAAATCCTAACTACTACACCACCAGGGAACTCCCTGCAGCTTGA
TGTTTTGATATATGTAGACACTGTGAAAAGATCACCACACGCAAGCTAATTAATGAATTCATCACCTCTACACAGTG
TGGGTATCTTCACAAATTTCAAGAACGCAATGCAGTATTATTAACTATTCATCACCTTTTTTCCCCCTTTTCCATGT
GTAAATTAACTTTTGATATTTGTGGGGTTTTTTGTTCTGTTTTGTTTTGTCTTTTTAGGGCTGCACCTGCAGCATAT
GAAAGTTCCCAGGTTAGCAGTCCAATTGGAGCTGCAGCTGCCAGTCTACGCCACAGTCACTGCCACAGCCACAGAAA
TGCCAGATCTGAGCCACGTCTGGGACACACACCACAGCTTATGCAACACCAGACCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCA
CGGATTGAGCCCACATCCTCATGGACACTAGTCGGGTTCATTACTGCTAAGCCACGACGGGAACTCCTGTGTTAATT
TTTTATTGTCATTAAGGCCACGTGTGCTTTTATAGCTTTGTGCCATTTTCATTTTTGTGATGGTGTGTGACAAAACC
AGAGCAGCACTCACATTCCTCTCCAACTCTCACCAGTCCAGAGAGGAAGTTGGAAGTGATGCATACAAAGAAAACCA
CAGCTTTCAAAAGATACACGCACCCCAACGTTCACGGCAGCACTATTCACAATAGCCAAGACGTGGAAACAACCTAA
ATGTCCATCAACAGATGAGTGGTGTACACACACACACACACACACACACACACACAATGGAATATTACTCCCTCATG
AAAAGAGTGCAATAATGCCATTTGCAGCAACGCAGATGGACCTAGAGATTATCATACTGAATGAATTCAGAGAAAGA
CGGATATCATATGATATCCCACATATGTGGATTCAAAAGAGATACAAATGAACTTATTTACCAAAGAGAAACAGACT
CATAGATTTAGAAAACAACCTTATGGCTACCAAAGGGGAAAGGTGGCTGGCGTGGGGAGGGGGTGGAGGGATAAATT
AGGAAATTGGGATTAATATATACATACTACCATATATAAAATAGATAGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGAGTTATG
AACCCAACTGTGATCCATGAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCTTTGCTCAGTGGGTTAAGGATCCGGTGTTGCTGTG
ACCTGTGGTGTAGGTCACAGATGCAGCTCAGGTCTGATGCTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCAGCTACAGCTCC
GATTTGACCCCTAACCTGGGAACCTCCATATGCCTCGGATGCAGCCCCAAAAAGACCAAAAAAAAAAAAAAAAAGAT
AACTGACAAGGACCTACTGTATGGCAAAGGGAAGTACACCCAATTATTCTGTAATTTCCTACGTGAGGGAAGGAATC
TGTAAAAGAATGGGTATAGCTGAATCACTTTGCTGTACACTTGAAACTGATACACCATGGTAAATCAACTCTACTCC
AATAGAAAATACAAATTAGGGTTTTATAAATTTTATAAAAATAAAATAAAACCTAGGCCACCTGGTGGCCTAGAGGT
TAAGGATCCAACATTCTCACTGCTGTGGCACAGGCGGGATCAGGCTGGATCCCTGGCCTGGGAACTTCTGCATGACA
TAGGTGTGGCCAAGCAAAAAAAAAAAATTCAATTAAAAAAAATGACTGGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGATTAAG
AAACCCAACTAGTAACCATGAGGTTGCAGGTTTGATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCCGGCATTG
CTGTAAAGTGTGGTGTAGGCCAGCAGTTACAGTTCCAACTGGACCTCTAGCCTGGGAACCTCCAGATGGGGCAAGTG

[0656]

TGGCACTAAAAAGACAGAAGACAAAAAAAAAAAAGATTGAAAAAAGTGCCTAAACACACTTTTTTCTTTTGCCATTT
CTTGAGCTGCTCCCTCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAGTCGGAGCTATAGCCGCTGGCCTATGCCAG
AGCCACAACAACGGGCAATTCAGCCGCATCTGCAAACTACACCACAGCTCACAGCAATGCCGGATCCTGAACCCACT
GAGCAAGGCCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTACTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACGGGAACT
CCACAACACACTTTAAGGACAGAACAACGGTGAGTCTGGGGAGTGGGGTTGGTGTGATTTGTTCAAAGAAAAGTAAG
AATGGAGGCAGAAGCAGAATCCGAGGGTCTCATTTCCGTGCGAGAGTCTCAATCCCAGAGCTGCTCTGCATCACCTC
CTGCACGGCCCTTCCCCTTCCGCCTCCCTCTTCCCCCCCCCCCCACCCCCGTCCCTTTTCCTCTCCTCTTTCCTCCT
GTCCTTTCCTCTCTGCCCTCTCCTCCCCCTCCCCCTCTGGCTCGTCAGATGGCAATGGGGTAGAACTGGCAGCGCTC
AGCTCACTTACCACGTCCAGTTCCGTTTTCTCTAGGACGTCCACCAGCGCCTCGATCCTGGTCTTGCTGTTGAAGAT
GAAGTCATCGTCCACCCAGAGCACATATTTGGTGGTGACCTGAGATATGGCCAGGTTCCTGCCAGCAAACCAGCCCT
GCGAGGGCAGGGAGGTTAGACCCGTGGTTGCCCGCCCCGCTGCCTCCTAGCATCACCTGGGGGCTTTCTCAGCTCCC
AAGGGTCAGGCTGCCCCCCAGACAGTGGCTGAGAACCTCTGGGCTAAAGGGAGTCCATGTCTCAGAGACCCTGGAAG
AAGGAGAGGGACTCTCTGGAGACGAGAAAGTCCCTCCTTGGCCCTGTGGCTTGAGGGATGGATGCAAGTCCCTTTAC
ACCTGACAGTCTTTGTGGCCCTTTCGCCCTGTGTTGCCTGGAAGATGCTGGAGGGTGGGGCTCTCTGGAAGGGGTAA
CATCCACTTCCTCCCGGTGTGCTCGAGGGAAGGTGTGGGGCGCGGAGAGAGACACCCCAGCAAGGGTGAAATCATGA
CAGAGGTTTCTCTGCTGTGGGACCTGCGTATCAGGAAACCTTAGAGCGTCAGACACCGCCAGTCGCTTACAAGGACC
TCCATCAATTTCCACACCAAGCGTGAGGAAAGACAGATTACCCACCCCGTCACTGCAGGAAAGGGAGAGTGACCTGA
TTTCTCCGGGAATTTGGAGGCAGCCAGGGGACTCAGAGGAGTCCCCACCCCCGCCCCCCAAGGATCCTGCTGCCGT
GGGAGGGTCCCCCCCCAACCCCGAAGCAGCCCCAACCAGGGTACCACTTGACCCTGGGGCCCTCTGGTCCCAAGGTGC
CCGTGTCTCCCCCTCTGGGAGGAATATACCTTCCCAAATGGCATGGTGTAATACTCCACGTGGCTGTCAGTGATTTT
CAGGGGCTCCTTGCTGTCATCGGCCACGATCACCGTCAGGTCTGGGTAGTACTCACGAACACTCCGGAGCATGGTCA
TGAGCTTGTGGGGACGGAGGAAGGTTTTGGTGGCAATGGTCACCAGGTCTCGGAGCTTCCTCTCTGGGCAAGAAAGG
GTAGGTGTCAGAGCTCTGTCTTCAAGAATCCTCACTGACGTGCATTGCTCTGGAGGTTTCTTTACACGGCGCTGTCT
CGAGTGTTTGTGGACCTCATGCCTTTTGTTCACAGTTGATGTTAGTTGGATCAGAAAATACATTTTATTATTATTAT
TTTGTCTTTTTGTCTTTTTAGGGCCGCACCTGCAGCATATGGAGGGTCCCAGGCTAGGGGTCAGCTCAGAGCTACAG
CTGCCGGCCTACACCACAGCCACACCAACACAGGATCCGAGCCTCATCTACACCACAGCTCACGGCAATGCCGGATC
CCTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCAAACCTGCATCCTCATGGATGCTAGTTAGATTCGTTTCCGCTGAGCCAT
GGTGGGAACTCCATGAGTCAGATTCTCAACCCACTGAGCCACAACGCGAACTCCCAATTTGTTTAAATGGTTTCTGT
CTTCTAGAGTGTCTCCCTTTTTTTTTGGTTTTTTTTTGTTTTTGCTTGTTTGTTTGTTCTTTTCTTAGTAGCTGC
ACCTGCAGCATATGTAGGTTCCCAGGCTCCCAGGCTCCCAGTTGAATCAGAGCCGCAGCTGCAGGCCTATACCTCAG
CCACATCAGATCTGAGCCGCATCTTTGACCCACATCACAGCTGGCAGCTATGCAGATACTGAACCCACTAAGTGAGG
CCAGGGGTTGAACCTGCATCCTCACAGACACCATGTCAGGTTCTTCACCCACTGAGCCACAACGGGAACTCCTCTCT
TCTGGTTCTGTTGGCTCCAGTCTGCTGTTTCCTTCTGTCGAGTGGGATGCTTCAAGTTCTGCCTGCCTATCTGCACT
TGGTTTGCAACCGGCTTTCATGCTGTTACTGGGAATTGAGACGCATAGAGTTTCACCCATCAAGGGATTCAATATGA
CCAGTCGTGAGGCCCAGGAAGAGGGGAAAAGATTTAAAGACCTGAGACCTGCCCTGTCACAGCTGCAATCCTACAGA
GAGACGTGCCTGGCCTGGTTTGTTTTTTTTTTTTTGCTTTTTTTAGGGCCGCACCCACGGCATATGGAGGTTCCCAG
GCTAGGGGTCGCATTGTAGCTACAGCTGCTGGCCACAGCCACAGCCACAGCCACAGCGATGCCAGATCCGAGCCGAG
TCTGCAGCCTATACCACAGCTCATAGCAACGCCGGATCCTCAACCCACTGAGCAAAGCCAGGAATCGAACCTGAAAC
CTCATGGACACTGGTAGGGTTCGTTAACCCCTAAGCCACGACGGGAACTCCTTGTGGTTCTTATCCATGTTCTTTTC
TTACTGATTCATAAGTCCTCTGAAGTAAAATTAGACCTTTGACTTTCGTGTGTGTGGTTATTTTTCCCCAGTTTGTC
TTTTGTCATTTGACTTTGCATATGGTAGGCTTCCGTCATTAAAAACATTAAAAATTGTTATATAATTTATGTTTTTA

[0657]

GTCTTTTTCCTTTTAGTCTTTTTCCTAGGTTTTGTGTCTTATTTAGAAAAGTCATACTTTACACAGTTATTTTTAAA
CTCCAGGCTGATTCCTAGTACTTAAAACAATTAGATATTTGCTCTACCTGGACTGTACCTTGGTGTGAGCTATGAGA
TGGATTCAGCTTGTTATTTTCACACAGCTACACAGTTATCTAACACAATCTCTTGAACAATCCATCTTTTTCCCCTT
TAATTTGAAAAACTACCTTGATCACACGGTAAAATTCCAAGATGTCTATTTCTGGGTTTCTTTTCTTTTCTTTTCT
TTTTTTTTTTTTGTCTTTTCTAGGGCTACACCCGCGGCACATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATTGGAGCTGC
AGCTGCCAGCCTATGCCAGAGCCATAGCAACATGGGATCCAAGCCGCGTCTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAA
TGCCGGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGACCGAACCCGCAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTAGTTCGTT
AACCACTGCGCCATGACAAGAATGCCTAGGTATCTAATTTGATTCCACTGACATAGCTCTTCGTGGTCCAATACCAT
TCTATTTTTATAATTATTACTTATTAAAATGTCATAAATCATTAGATTTTTTTCAAAATAAATTCAACCGTACAATA
AGTTAAACGTAATGAAGCAGTATTAAAAGCGTATTCTAGCATTTTTTTCCTCCAAAAAAGCTTGTTGGAGTTCTCTG
GTGGCCTAGTGGACTAAGGATCCAGTGTTGTCACTGCTGTGGCTTGGGTCACTGCTGTGGCACAGGTTCCATCCAAG
GCCTGGAAACTTCCACTCTGCGGGCACAACCAAAAAAAAAAAAAAAAGCTTGTTAACAGGACTCCTATTGGAGTTTTT
ATTTCATCGAGTCTCCTCCTCCATCTCAGAGGGGAGCCCTTCTGCATCTCACCCAATAGTCTCCAGGGACCCACCAT
GGAGCCCCAGGGACAAGGGTCTTACCTGGTCCAGGGTCATATAACTTGGGCATGACAGGATAGCGGATGGTCACTGG
AAACTTGGCCACTGAGGACTTGGACTCCAGACTCACTGGAGGGAGAAATCAGGTCAGGGCTGGTGCACGGTATCTGG
GTCACTCCCCACAAGGCCGGGGAAGCCCACGCGATGGGGGAGTGAAGGACTGAGGACCCCACAGAGTCTATGGCATT
CTGGCTCCTACCCTGCTGTGTGTTCCGGAAGCAACCTGCTGACCGCCTCTGAAACGCACATGTCTGCCCCCGTGAGA
CTCTGTCGGGTGAAGTGGGCTTGGAATCAGAGGGGTAGATTAAGTTTGACTCTGCATCTATAATTTGAAATACCTTG
GGTAAGTCACATCACCTCCACCTCCACCTCCAAAACCAGGGTAACACTACCAGCCCAGTTCACCTCACAGTGCCTTT
TTTGTTTTTTTTTTTTTTGAAGGGCTGCAGGTGCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGTA
GCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGCCACAGCCACATGGGATCCGAGCCACGTCTACAACCTACACCAGTGCCTGG
CAACACCAGATACTTAACTCACGAGTGAGGCCAGGGATTGAACCTGCATCGTCATGGATCCCAGTCAGGCTCGTTTC
TGCTGAGCCACAATGGGAAGCCCCTTCATAGGGTCATTCTGTGGTAAGACATGTTTAAAAATCCCAAGGTACAGAGA
ACTCTCTCTCTAGCTTATGCTCATGGAAAATCTGCCTCACATTCACTGGGGTCCTGGGAAAGCCTCCTGTGTATCTG
GTCAAAGCAGAAAAAGGTAAATGTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTTTTACGGCTGCACCTGCTGCATATGGAAG
TTCCCGGACTAGGGCTCAAATTGGAGCTGCAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCCACAGCCAATGGAATCCCA
GCCACATCTGCGAATTATGCCGCAGCGAGGCCTGGGAGCAAACCTGCATCCTCATGGATTCTAGTTAGGTTCTTAAT
CCACTGAGCCACAAGAACTCCGGAAAAGGGTAATTTATTTATGTATGTATTTATTTATTTTTGTCTTTTCTTTTTA
GGGCTGCACCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGAGTCCAGCTGGAGCTATAGCCACCAGACTACACCACAGC
CACAGCAGCTCAGAATCTGAGCCACTTCTGCAGCCTACACCACGGCTCACGCAATGCCGGACCCTTAACGCCCTGAG
CAAGGCCATGGATCAAACCCGTGTCCTCATGGATACTAGTTGGGTTCGTTAACCACTGAGCCACAATGGGAACTCCC
GGAAAAGGGTTTTAATTCATCCAGAAAGTAAGTGGGGCTGCCCTGAGGGTGGCAGGAATTGGTCTCCCATGAATTCT
GGGAGTAAGAGTCGGGTTTGGGATGGGAGGGAGGAGGAAGACAAAGCCACTGCCCTTGGGACTGACAGCTCCCCCA
CATCCCTCTTTCCCGTAATGCTCAGGACAAGCCACTGACACGTGGACTGTGTTCTCCTCTACTGCAGCTGAAACCTT
CAGCTTTTTCTTTTTCTTTTCTTTCCTTTGCTTTTTAGGGCCGCACCCGCAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGAA
TCGAATAGGAGCCGCAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCAGGATGGGATCTGAGCCACGTCTGCGACC
TACACCACAGCTCACGGCAACGCCGGATCCCCGACCCACCGGTGAGGCCAGGGATCGAACCGCCAACCTCGTGAATA
CTGGTCAGATTCATTTCCACTGCACCACAACCGGAACAGGGAACCTTCAGCTTTGATCACTGATGAGAACGGGAGCA
GAAGGGGATGGTTTCCAGGTGCAGAGCATGAATGATCTGTCCTCATGTACAGACAAGCAGGCATTTCACTGTCTTTC
TTTCGGGTCCCTCCACGGGCTCAATGGCAACACGGGGATAGTACCAGGTACACTAAGTGGGAAATTAGAAACAGGAG
CCAGGGAAGCAGGCTTCCTGGAGAAGGAAGACCTTGAGAGCCGGGGGCGGGGGCAGTGGTGGTGTTTATGGGGTCCC

[0658]

```
TCAGCATTTTGCCATCCGAGGACGGACTCACCCACATCCACTCTGTGGAGGTGGTACTCTGTGCTCGTGTATGTCAC
ATGCTGGAGGATGAAATTCAAAAGCTCCCGGCTACTGGTCAAAATGTTCAGCTGCTTCTGGCCTCTGCCCTTCACCA
CATTGTCTGGGACGTCAGCAAGGGTGTTCAGTGTCCCCAGAGAAGCTGTCAGGGTGACCTAGGATAAAGGAGGTAGA
AAGCCTAAATGCAGAGAGGCACATACCCAGGATGGCCAGCAGGGGGCAGCATGCATAAGGGTGTGAGGAGAAGAACG
CTTCATGCTCCCGAAAGCTAGGGTCTGGCCTCTGATGGAGTGTCTGCCCCAGCCCCAAAAGCCTAGGACCTAGGACC
TGGTGTGTTCAAGGGCCATTTCTGAAACATTCTTAACTCTTGGCATGCAGAGTTAAGTGGCATCCATTCTTAAAGAT
TTCTTCTGGAGTTCCTGTTGTGGCTCAGTGATAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCAGGTTCGATCCCTGG
CCTTGCTCAGTGGATTAAGGACCCAGTGTTGCTTCGAGCTGTGGTGTAGGTTGTAGATGCGGCTTGGATCCGGTGTG
GCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGCAGCTACAGCTCTGATTGGACCCCTAGCCTGGGAAACTCCATGTGCCGCTGGAT
GCGGCCCTAAAAAGACAAAAGACAAAAAAAAAGAAAGAAAGAAAGAAAAGAAAACTGCTGAAAACATTTCAG
TCAACAGATCTTTTCTTTTCTTTTCTTTCTTTTTAGGGCCAGACCTGAAGCACATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTC
CAATCAGAGCTACAGCATCTTTGTCTGCCCCATCTTTGTCTCTCTGTCAAACGCTGAGACCAGCCACCATCTCAGGG
AAAAGCGCATGGGCAGTGAGCCAAGGACAGGATGCTAAGTGCAAAGTGGGGCTGGGAAGGGGACTCTTGCCTCATAG
ATGGGAGCATCAGGTCCTTCAAACCGGAGGCCTGGAGGTCACAGGAAAAAGGAGAAAGGAAAAAAAAAAAAAAAAAC
ATTTGAGAGGATGCCAAGAGTTCCCTGATGCTCTCAGCTCCCTGGCCAATTCCTACACATCCCTCCAGAGCCCCTTC
AAGTGTCACCTATCCAGGGTGTTTGCAGACCGCTCGCCTCCCCACTAGAGCTTGCTAGATGGTGTCCAACGGACCTC
TGCAAACTCCAGCAAACCAAAGCCTCTGATGCCCTCCCCTAGTTTGGGTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTCTTGTTG
TTGTTGGGTTTTGGGGGGGGGTTGGGGGCTTTTTAGGGCCACACCCTCTGCATAAGGAAGTTCCCAGGCCACGGGTT
GAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTACGTCACAATGACAGCAATACAGATTGTCAGCTGAGTCTGCGACCTACACCA
CAGCTCACAGCAACACCGGATCCCTGCCCCACTGAGCGAGGCCAGGGATACAACCCAAAACCTCATGGTGCCTAGTT
GGATTTGTTTCCACTGCACCACCACAGGAACCCCTAAATGGTAAACTTTATGTTACATATATTTTACACACTAGAAA
GAGAATTATCCAAAATGGCAAATCATTTTTTAAATGAGTACTTAAAAACACGAGCAACTCAGAGTTCCTGTCATGGC
GCAGTGGAAACGAATCCAACTAAGAACCATGAGGTTGTGGGTTCGATCCCTGGCCTCACTCAATGGGTAAAGGATCC
AGCATTGCTGTGCGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCAGCTCGGATCTGGTGTTGCTGGGGCTCTGCTGTAGGCCAGC
AGCTACAACTCCGATTTGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCAGGTGCTAAAAAGACAAACGACAAAAACAAAAAACAAA
AAACAGAACAAAACAAAAAAAACCCAAAACACCAGCAACTCATCTCAAATGTTTTTACTTTAAAATCTATCTCTGTT
CTTATGACTAATGCAAATTCTCACTCAAACACATCCTCCTTCTGTGGCCTAAACTTATTTGGGAAATTGGCAAAATA
ACATTTACCTCACAGGGATGTATGCTGGACGAGAGGTGTGTGTAAAAACCACTCGTGGAGGAGCTGTAACGGATAGA
AATATTCTTTCCATATGCAGTCCCTGGAGATGGGCTGAGGCTTTGCTTGCTCCCTTGATGCTGGCAGACACCAAAAA
GCCAATAATGGCCTAAGATTCCTCGAGGCACCCAGATCTCCGTCCTCTCCTATACGATCCAAGATGCCCAGGGAGGC
AACAGCTCCTAAGTGCCATTCCCAGTGGTGGAAACAGTGAGAATAACATCAAATGAAACCATGTCCAGCTTCATGGA
TTGTGCTGGGTATCCGGGAAGGATTCAGCGGATAACTGCTCCCTTCTGCTCCCTTCTTTGCTTCAGAAGGACTACGA
GAGCTGCCTGGGTCCTGTCCGGGTGGAGATGCACCTACCTGGGATGGGGATGGTGTGTAGAGGCATCACTTCCACCC
CGTGGACCGGGTACCCAAAGGGGAGGTTGGGCTGAGCCAGCAGGGGCGGTGGGCGAGGGAGCCCTTCTCTGCAGGGA
AACAAAACCATCAGCAGCTGCCTTGATACCTGTCCCTGACTAGCTCTTTTTTGGGGGGGAGCGGGGTGCAACCACAC
CCACGGCATAGACGTTCCCAGGCCAGGGATCTCACCCACCCCACGGCAGCGACCTGAGCCAATGCAGTGACCATGCC
AGATCCTCCTTAACGTGCTGAGCCACAAGGGAACTTCCACTGCTCCCACTGGTTTGTTCTTTTTTTTTTCTTTCGTT
TTTGGCCTTCCCAGGCCAGGGATCAGACCTGAGCTGTGGCTGCGACCTAAGCTGCAGCTGCAGCAAAAGATCTTTAA
CCCACTGTGCTAGGCCAGGGGTTGAACCTGCATCCCCGTGCTCCCCAGACACAGCTGATTCCACTGTACCACAGCAG
GAGCTCCTCACTGTCGCCACTGGCTAGTTCTTTTTCTTTTTTTCTTTCTTTTTTTTTGCTTTTTTAGAGCCACTTCC
CGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCAGAGCTGTAGCTGCCGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACG
```

[0659]

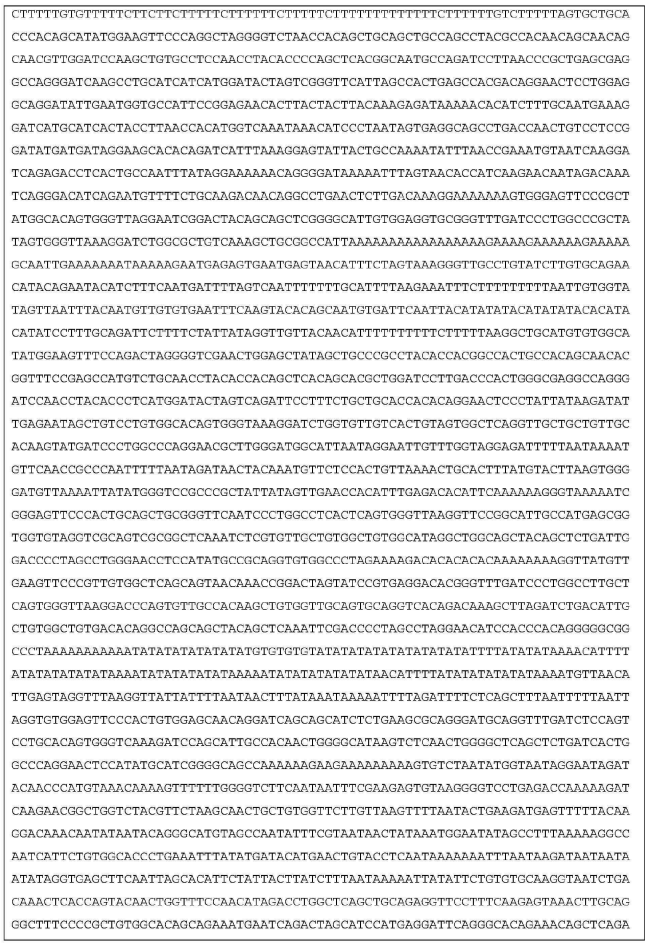
```
CGGGATTTGAGCCGCGTCTGCGACCCACACCACGGCTCACAGCAATGCTGGATCCTGAACCCACTGAGCAAGGCCAG
GGATCGAACCCACATCCTCATGGATACTAGTCAGGTTTGTTAACCACTGAGCCACGACAGGAACTGCTGGCTAGCTC
TTAAAGGGGTATCTGTGCCCAGAGCTTTGGGCTGCAAAGGGGGAGAAATCCAAAGTAAATCGTCGGATTGTCATGCA
TTCTCTCCTCTTCTTTATTCCTGCTCCTCCCTCCAGCCTCGAATTCCACAAAGAAACTGAGGCAGATTACAACAACA
CACATTAAAAATAAAAATCACGGAGTTCCTTTTGTGGCTCAGCCGGTTAAGAATCCAATGCAGCATTCTTGAAGTTG
CGGGTTCAATCCCTGGCCTCGCTCAGAGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCCTGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACGCG
GCTCGGATCCCACATGGCTGTGGCTGTGGCTGTGGGGTAGGCTGGCTTCTGTAGCTCCGATTGGACCCCTAGCCTGG
GAACCTCCATGTGCCTCGGGTGTGGCCCTAAAAAGTAAATAAATAAATAAAATGAAACATAACATAAAGAGAACAAA
GGTAACACCTGCTCACACTCACCACGTTCGAATTATTTTAATACATTTTCAATTGCTGGTTTTCAATGTGAGCCATT
TTAAATAAATCTTTACATGCAATATTAAAAAATATTAAAATATTATCTCTACTCTTGAGGTTATTTGCATCAATCTC
CCTGTGGATGGAGATATTATATAACCGGCATGCAATGATATCTCGTGGGAGACTTGAAATCAGCCACAGTGTGATTT
CTTGTAGGGTTGAGTTTTTTTTTAATTTTTGAACTTTTTACTAAAGCAGGGTTGATTTACAATGTTGTGTACAGTGT
GATTATTAAACCGTGGAAATTGGCAAACACTACAAGCCACTACCAAAAGCCCATGGTTAAATATTACCACCACTATT
CATATTTCTCCCTCAACGTATAAACACATCTACCCACACTTATACACACAACTATCCCCTCCTCTTTTAAAAACACA
AATGTGGAGTTCCCATTGTGGCAGAGTGGAAATGAATCTGACTAGGATCCATGAGGATGCAGATTCGATCCCTGGCC
TCACTCAGTGGGGTAAGGATCCAGCGTTACCGTGAGCTGTGGCGTAGGTCGCAGACGCGGCTCAGATCTGGCATTGC
TGTGGCTCTGGCGTAGGCAAGAGTCTACAGCTCCAATCAGACTCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCATGGGAAGT
GGCCCTAGAAAAGGCAAAATACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGGGCATTCCCTCCCCCCTCCTTGG
AGCCACACCCTCGGGAATGAGTAGAGAGCTTCCGCTCCATCTCAGGGCGCAAGAGCCCTCAGCATCTGCAATACCTC
CTCTGAAAGTGTTCGAGCTCAGCCTGTCTCCTCAGGTTCACTGCGGGGAGGTCTTGCGGGTCGTAGGCATCCTCCAA
GTTATAGCTTTCCTGATGCCCGAAGGCGTCACATTGGCACTCGTTTTTCGGGAACAGCCTAAAATAAGACAAGGTCA
AAGATCACAGATTGGGAAAGTGGGCTGGTAGGTGAGGGGGAGCCGCAAGCTCGGTCCGGTGTATTTTTTTTTTTTTT
TTAACTTTTTATTTTCTCTTTTTTTGTCTTTTTAGGGCCGCAAGGTTCCGAGGCTGGGGTCTCATCGGAGCCGTAGC
CACCGGCCTACGCCAGAGCCACAGCAACGCAGGATCCGAGCCGCATCTGCGACCTACACCACAGCTCATAGCAATGC
TTGATCCTTAACCCACTGGGCAAGGTCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGTTCCTATTCGGATTCATCTCCGCGG
AGCCATGATGGGAACTCCCAATCCAGTGTGTTTTTCCCCCTAGGCTTTCCCATACCTAGCGCCAGGGTTGGGTTGAG
ACCCTGGAATCACAGCAGCGGCCGCTCCCAAAGACACAGGGAAGGAAGGGAAGAGAGGAAGGAAGGAGGGCGAGAAG
GCCCCCTCTCTGGAATCAAAGTCCTTTATTTATTATTATTATTATTTGCTTTGTAGGGCTGCACCCGCAGCATA
TGCAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCCAATCGGAGCTACAGCTGCCAACCTACACCACAGCCACAGCAAGATCAGATCCA
AGCGGCGTCTGGGACCTACACCACAGTTCACGGCAACCCCGATCCTTAACCCATGGAGCGAGGCCAGGGATCAAACC
CACAACCTCATGCTTCCTAGCCAGATTCGTTTCTGCAGCGACATGACAGGAACTCCCCAAACTCCTTTAAACTTGAG
AGTCACAGGAATCTCAGAGGCATTGCAGCCCCACCCACCAGATGAAAAGGCCAGAGGGCCAGAAAGGCCACATCTTT
CCTATAATTTTGTTTAGTTTTGGGGGTTTTAATGTGTTTTTGTTTTTTAGGGCCACATCTGCAGCATATGGAAGTTC
TCAGGCTAGCGGTGGAATCGGAGCTACAGCTGCCGGCCTACACCACAGCCACAGAAACATGGGATCTGAGCTGCGTC
TTCAATCTACACCACAGCTCACCGCAACCCTGGATCCCCGACTCACTGAGCGAAGCCAAGGATCAAATCTGCGCATC
CTCATGGATCCTAGTTGGGTTTGTCACCACTGAGCCACAACGGGAACTCCTCCTACAGTTTTGGTTAAATAGGCCCT
CCAAAGTCCTAAAGAACTTTGCTGGGTGCTATAGAGGCTATGCCCAGCAGACCAAGCCCCTTTCTAGTCCCGCCGTT
TGCAGTCAAATGCTCTACCCCTGAGCCATACTCCCACCAGGTCCCGCAGTCAGGATTCACATTCCCAATCAGCACAG
GTGCAGAAAGGTAGGGAACTGGCTGTAAAGTGGGCATAAGAGGACACAGTAGGAGTTCCCGTCGTGGCGCAGTGGTT
AACCAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGAGGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAAGGAGCCAGTGTTGC
TGCGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGTGGCTCGGATCCTGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAG
```

[0660]

CTCCGATGGGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGCGAGAAGGGCCCAAGAAATAGCAAAAAGACAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAGAAAAAAGGGCACAGTAAAGCCACAGGAGGAGCCAGGGAAGTGTCAGTGCAAAGTGGTATTCTTGC
CATCTCACCCGTTTTCACCGTAGAAATCGGGTTTCTCAGGTAGAAGCTTCAGCGTCTGCGCATCCAGGGTGGGGGAC
GGGATGGGTGAGTTGAGGAGACTGAAGTCTGTATCGAGGAACACGCTTTGGAACATAAAGAGTCCAACGCTCAGGAC
CAAAAGCACCATCAATATCTTGAGGATCGACAGACATCTAGGGCTGTTGGGACACAAGAGAGCAAACGCTGTTAAAA
TCTTTTCTGAGTATGTTAAAAAAGATTTCATTGTGCGACATAGATGGGAATAGCAACTTGAGCAAAAATGCAAGTCA
AACCTGTTTTGTACACTACGTATCAAAATTGATTTCTTCCCAAGGCAAAAGAGAAAGAAAAGCAAAAATAAACCTAA
GCAAACTGACAAGCTTTTGCACAGCAAAGGAAACCATAAAATAACCCAAAAAGATCCTGCTGGGATCCACTGGGAAC
GATGTCTGGTCACTTGCGATGGAGCATGATCATGTGAGAAAAAAGAATGTATACATGTGTGTGACTGGGTCACCT
TGCTGTGCAGTAGAAAATTGACAGAACACTGCAAACCAGCTATAATGGGAATGATAAAAATCATTTAAAAAACTGAT
TTCAGATAAATAGAAAAGTAAAGAATCAAATCTGCAGAGAGTTCCCTGGTGGCTCATTGGGTTAAGGATCTGGTGTG
GTCACTGCTGTGGCTCTGGTCACCACCGCGGCATGACCTCCATCCCTAGCCCAGGAACTTCTGCATACGTGGGCATG
GCCAAAAAACTATACTCAGTGGAAAATGTGAAGTTTTCAAATACGCACTTCTGATCACAAGACCTAAAATTAATAA
ATGAAGCAATAAAATAAGAGATTTGAAAATGGACAACAAAATGAACCTACGAAAAGCAGAAACAAGATTTTAGAGAT
AGCCAAATAGAAAGTGGTGAATTTAAAAAAAAAAAAAACTAAAATGGAATCATCGTTAAATCTAAGCACAGAGTAGAC
AACTGGTTTTTTCTTTTATTTTTTAAAATTTTATGGCCACAGCCATGGCCTGTGGAAGTTCCCAGGCCAAGGACTG
AATCCAATCCATAGCTTCAACCTACACCTTTAACCACCGCACTGGGCCCAGGGATCAAACCTGCACCTCTCCAGTGA
CCTGAGCCACTGCAGTCGGATTCTTAACCCACTGTGCCAGGGTGGGAATTCCAGACAACTTTATAACCTCCTTGCTC
TAAGACTTTCCTCCTGACCCAGAAGTGACACCTACAAACGAGTCTGGTTATATCACATGACGCTCCCCTGGTCCTGG
CTGAGTAAGCGGATGTTCACCTCATCCGAATGGGGCTAATCAGCCAGAATTTCCTTCCCAGAAATGGGGAACCAGAG
ATATTGTTCGGCTAATCCTAATCCCCTGAACTGAGAATAGAGGGGAGGAAAGAAGAGAGAGAAGACAGAAGGTGAGA
GAAACAAAAGAAGCCTAGAAGGACTTCCCATTGTGGCTCAGTGGGTTAAGACCATGACCAGTGTCCCTAAGGATGCA
GGTTCAATCCCCACCCTTGCTCTGGCATTGCCACAAACTGGTGGCAGATGCGGCTTGGATCTGGCGTTGCTGTGCCT
GGGGCATAGGCTGGCATCTGTGGATCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATGTGACACAGGTGCGGCCCTAA
AAAAAAATCGTTTTTAATTTAAAATTTTGGGGGCAGTGTCTTTAAGGCATTAGTCTGCTATGGCTCCCTTTGCCTGA
CAAAGCAATAAAGCTATCTTTTTCTCCTTCACCTGCTCCTCCCCCCAAAAAAGAGTTCCCATTGTGCCGCAGCAGAA
ACGAATACAACTAGTAACCATGAGGTTTCACGTTCGATCCCTGGCCTTGCTGGGTGGGTTATGGATCCAGCATTGCC
ATGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGTGGCTCGGATCCTGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCTAGCCTTGGAAC
CTCCGTATACCATGGGTATGGCACTAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTTAATTTAATTTTT
AAAATTAAAAAATTTTTAATTTAGTTTTTTTAACTTAAAAAAATTTTTTTAAATAGAGAAGCCTAGATCCTGAATAC
CTAGATGAAAGGGATGACTTTCTACAAAAACGCAAATGAATAATGTATTGGGGAAATAAAATAAACAAATAAACAAA
TAAATAAAAGAATTCCCACTGAAGCACCGCCCCCCCAAAAAAAAACCCACAAAAGACTTAAACAGACCTGTAAAAAT
TTAAAAAAAAAAATCAAGGAGTTCCTTTCATGCCTCAGGGGTTAATGAATTCAACTATGAACCATGAGGTTTCGGGT
TCAATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAGGGATCCAGCGTTGCCGTGAGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGACAGCTG
TAGCTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACATCCATATGCCACTGGTTCGACCCTACAAAAGCCCAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAATCCAGGAATTTATCAAAGGTCTATGTACTTTTCAAAGTCCCAAATCCACACTTCACAAGTAACTC
CAGACTGGTTTGTAAGAAACCAGCTTTGCAGTGATGCAAATATAGGTACTGACCAATAACGATGTAAATACGCCAAA
CAAATATTAACCAGTGGGACACAACAGTATCTTAAATGAATGAGTCACCGTTAACGAATGCTGTTCTTGGAGTTCCC
GTCATGGCTCAGCAGATACGAATCTGACTAGTATCCATGAGGACACAGCCTCCATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTC
AGGGCTCTGGAATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGTCACAGACGTGGCTCAGATCCCGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTA
GGCCGGCAGCTGTAGCTCCGATTCCACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGCAGGTGCGGCCCTAAAAAGACAA

[0661]

AAACAAAAGCATGTTCCTTCTAGGAGAGCAAGGATAACTCAGTGCCACTGTGGGGCAAAACCACACCGACGCCATGC
TGTCAGCTCATCTTAGGCCCACAGTCTCATCTGCTCCCCCTCCTTATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAATGATC
ACATCCTAAGTTCCTAACACAATTTTCAGACTATCAGATAGAAACAAATCACTGACAACCTGGGTGGGGGGCAGCAT
TTGGGGGAAGTGAGTGTGGTCTTGGCCTTTTTGAGGGTTGGGTTTGTTTCCTTTTGCTATTAGGTACTAAAACTTAA
AATTGCATCACTTAGTGAAAACAGAACAAAAATAGGGTCGGACTTTCTCTGTGGCTCAACAGGTTAAAGACCCAGTG
TTGTCACTGCAGTGGCCCTGGTCGTTGCTGTGCCATGGGTTCCATTCCTGGCCTGAGAACTTCTGTATGCCTCGGGC
GTGGCCAAAAAAAACCCAAACAAAAACAAAAACAGAAACATGAGTTCCTGTCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCAA
CTAGGAACCATGAGGTTGTAGGTTCGATCCCTAGCCTCGCTCAGTGAGTTAAGGGTCTAGCGTTGCCATGAGCTGTG
GTGTAGGTCACAGACACAGCTCAGATCTGGCCTTGCTGTGGCTCTGCCGTAGGCCAGTGGCCACAGCTCTGTTTCAA
CACCTAACCTGGGAACCTCCATGTGCGGTGCATTCAGCCTTAAAGAGAAAAGAAAAAAACAAACAAACAAACAAAAA
AAAACAATAGTGAGGAAAAGTGGCATCATTTTACCTTTTTGCCTATTTAATGTTTAGCTTAATAGATAAAATGAACC
ATCTGTTAGGACAGGTTGTTTCGCTGAAGAATATGAAGAAAATACAACCCCACACAGGTATGTCACCAGAAAAGGGA
GAAACACTTTAATTGCTTTTTCAATATTGTAGATATTTATCTTTGATACTACACCAAAAATCAAGAAGTTAGTAGCA
GGTTATTGTTTTGTTTTGTTTTGCCTGTGGCATGCATTAGCTCGATGTGGGATTTTTTTTTTTTTTTTTTGGCTTTT
TTTTTGGCCTTTTGCCATTTCTAGGGCTGCTCCCAGGGCATATGGAGGTTCCTAGGCTAGGGGTCCAATTGGAGCTG
TAGCCACCAGCCTATGCCAGAGCCACAGGAAACGGGGGGAGTTGAGCCAGGTCTGCTCACCTTACGCCACAGCTCAC
AGTAATGCTGGATCCTTAATCCATCTGACCCAGGCCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGCTCCTAGTCAAATTCA
TTAACCTCTGAGCCACGACGGGAACTCCTCAATGTGGGATTTCAGTTCCCAGTCCAGAGACTGAACCTAGGCCACAG
AGGAAAAAAGCGTGAACCTGAACCCTTAGTAGCTAGGGAACTTCCAAGAAGTGGTACTTTCTTAAAAAGTTAGTTAA
GTGTGGACTCTGAAACCATATCAGTGAAAAAAAAATTTTTTTGCTTTTTTTTTTTAGGACCCCACCTGGTGCATATG
GAAGTTCCCAGGCTAGGGGTGGAATGAGAGCTACAGCTGCTGGCCTACACCACAGCCATAGCAACGCCGGATCCTAA
ACCCACCAAGCAAGGGAACAAATAGAGGGAGTTTCCACTGCGCACAATGGGATCGGTGGCATCACTGCAGCGCCAGG
GACACAGGTTTGATCCCTGACAGCATAGGTTGCAACTGTGGCTCAGATCTGATCCCTGGCCCAGGAACTCCATATGC
CACTGGCACGGCCCCTCCACCCTGCCAAAAAGAGTTTGGAGGCGTTCCCTGGTGGTTCAGTGGTTATGGATCTACAC
TCTCACCACTGTGGCCCAGGTTCAATCCCTGGTCTGGGAACTGAGATCCCACATCAAGCCGCTGCACACCTTGCCCA
AAAAACAGGGTTTTTTAACCTTTTTTTTTTTAAACTGTTATTCCCCAATGCGATTTTTTCCCCTACTGTACAGTAT
GGTGACCCAGTTACACATACATGTACACATTCTGTTTTCTCACATTATCATGCTCCATCATAAGTGACTAGACAGAG
TTTCTTTCCTTTTTTCTTTTTTTCTTTATTTTTTAATTACTTCCCCAATACAATTTGTTAAAAGGGTTTTTTAATCC
TGATAATAAACACATAAAATTTAGTACCTTGGAGTTCCCGTTGAGGCTCAGCAGAAACAAACCTGACTGGTATCCAT
GAGGATGCAGGTTCAATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAACGATCCCGCATTTGCCATGAGCTGCGGTGTAGGTCG
CAGATGCAGCTCAAATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCAGCTATAGCTCCGATTTGACCCCTAGCCT
GGGAACCTCCATATGCCATAGGTGTGGCCCTCAATAAAACAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAGGAAGGAAGGA
ACGAACGAAAGGAAGGAAGAAGGGAAGGAAAGGAAGGAAAGCAAGAAAGAAAAAATTTATCACCTTAACTACTTCTA
AGTGTACATATACTTTCATAATGTAGATTGTTCATGTCGTTTTAGAACGGATCTCCAGAACTTTTTTCTGCTTTTTT
CTTTGCTTATATTTTTGCATGCAACTATTTTTATCCATTTTTTCTGATTATGAAATTTTTATCTTTTACCCATTGAA
GAAAAAAAAAGTTCCTCTTTACAAAAACAAAACAAAACAAAACAAATATATGTAGGAGAAATGATAGAATTAGAAAA
ATCACCACTTTGCTACCAACAATGTAATAAATGATTCTGGCCAGGATTGTCCATCTTTTTTTTTTTTTTTCCTCGT
TTTTTTGCAATTTCTTGGGCCACTCCTGCGGCATATGGAGGTTCCAAGGCCAGGGGTCCAATCCGAGCTGTAGCCGC
CAGCCTATGCCAGAGCCACAGCAACGAGGGATCCAAGCCGCGTCTGCAACCTACACCACAGCTCATGGCAACGCCGG
ATCGTTAACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCGAACCTACAACCTCATGGTTCCTAGTTGGATTCGTTAACCACTGAG
CCACAATGGGAACTCCAGGATTGTCCATCTGTTCTAAAACATTTGCCAGGTGCAGGATTTTGTTTTGTTTTGTTCTG



CTTTTTGTGTTTTTCTTCTTCTTTTTCTTTTTTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTCTTTTTTGTCTTTTTAGTGCTGCA
CCCACAGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTCTAACCACAGCTGCAGCTGCCAGCCTACGCCACAACAGCAACAG
CAACGTTGGATCCAAGCTGTGCCTCCAACCTACACCCCAGCTCACGGCAATGCCAGATCCTTAACCCGCTGAGCGAG
GCCAGGGATCAAGCCTGCATCATCATGGATACTAGTCGGGTTCATTAGCCACTGAGCCACGACAGGAACTCCTGGAG
GCAGGATATTGAATGGTGCCATTCCGGAGAACACTTACTACTTACAAAGAGATAAAAACACATCTTTGCAATGAAAG
GATCATGCATCACTACCTTAACCACATGGTCAAATAAACATCCCTAATAGTGAGGCAGCCTGACCAACTGTCCTCCG
GATATGATGATAGGAAGCACACAGATCATTTAAAGGAGTATTACTGCCAAAATATTTAACCGAAATGTAATCAAGGA
TCAGAGACCTCACTGCCAATTTATAGGAAAAAACAGGGGATAAAAATTTAGTAACACCATCAAGAACAATAGACAAA
TCAGGGACATCAGAATGTTTTCTGCAAGACAACAGGCCTGAACTCTTGACAAAGGAAAAAAAGTGGGAGTTCCCGCT
ATGGCACAGTGGGTTAGGAATCGGACTACAGCAGCTCGGGGCATTGTGGAGGTGCGGGTTTGATCCCTGGCCCGCTA
TAGTGGGTTAAACGATCTGGCGCTGTCAAAGCTGCGCCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAACAAAAAAGAAAAA
GCAATTGAAAAAAATAAAAAGAATGAGAGTGAATGAGTAACATTTCTAGTAAAGGGTTGCCTGTATCTTGTGCAGAA
CATACAGAATACATCTTTCAATGATTTTAGTCAATTTTTTTGCATTTTAAGAAATTTCTTTTTTTTTTAATTGTGGTA
TAGTTAATTTACAATGTTGTGTGAATTTCAAGTACACAGCAATGTGATTCAATTACATATATACATATATACACATA
CATATCCTTTGCAGATTCTTTTCTATTATAGGTTGTTACAACATTTTTTTTTTCTTTTTAAGGCTGCATGTGTGGCA
TATGGAAGTTTCCAGACTAGGGGTCGAACTGGAGCTATAGCTGCCCGCCTACACCACGGCCACTGCCACAGCAACAC
GGTTTCCGAGCCATGTCTGCAACCTACACCACAGCTCACAGCACGCTGGATCCTTGACCCACTGGGCGAGGCCAGGG
ATCCAACCTACACCCTCATGGATACTAGTCAGATTCCTTTCTGCTGCACCACACAGGAACTCCCTATTATAAGATAT
TGAGAATAGCTGTCCTGTGGCACAGTGGGTAAAGGATCTGGTGTTGTCACTGTAGTGGCTCAGGTTGCTGCTGTTGC
ACAAGTATGATCCCTGGCCCAGGAACGCTTGGGATGGCATTAATAGGAATTGTTTGGTAGGAGATTTTTAATAAAAT
GTTCAACCGCCCAATTTTTAATAGATAACTACAAATGTTCTCCACTGTTAAAACTGCACTTTATGTACTTAAGTGGG
GATGTTAAAATTATATGGGTCCGCCCGCTATTATAGTTGAACCACATTTGAGACACATTCAAAAAAGGGTAAAAATC
GGGAGTTCCCACTGCAGCTGCGGGTTCAATCCCTGGCCTCACTCAGTGGGTTAAGGTTCCGGCATTGCCATGAGCGG
TGGTGTAGGTCGCAGTCGCCGCCTCAAATCTCGTGTTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGCAGCTACAGCTCTGATTG
GACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCGCAGGTGTGGCCCTAGAAAAGACACACACACAAAAAAAAGGTTATGTT
GAAGTTCCCGTTGTGGCTCAGCAGTAACAAACCGGACTAGTATCCGTGAGGACACGGGTTTGATCCCTGGCCTTGCT
CAGTGGGTTAAGGACCCAGTGTTGCCACAAGCTGTGGTTGCAGTGCAGGTCACAGACAAAGCTTAGATCTGACATTG
CTGTGGCTGTGACACAGGCCAGCAGCTACAGCTCAAATTCGACCCCTAGCCTAGGAACATCCACCCACAGGGGGCGG
CCCTAAAAAAAAAAATATATATATATATGTGTGTATATATATATATATATATTTTATATATAAAACATTTT
ATATATATATATAAAATATATATATATAAAAATATATATATATAACATTTTATATATATATATAAAATGTTAACA
TTGAGTAGGTTTAAGGTTATTATTTTAATAACTTTATAAATAAAAATTTTAGATTTTCTCAGCTTTAATTTTTAATT
AGGTGTGGAGTTCCCACTGTGGAGCAACAGGATCAGCAGCATCTCTGAAGCGCAGGGATGCAGGTTTGATCTCCAGT
CCTGCACAGTGGGTCAAAGATCCAGCATTGCCACAACTGGGGCATAAGTCTCAACTGGGGCTCAGCTCTGATCACTG
GCCCAGGAACTCCATATGCATCGGGGCAGCCAAAAAAGAAGAAAAAAAAAGTGTCTAATATGGTAATAGGAATAGAT
ACAACCCATGTAAACAAAAGTTTTTTGGGGTCTTCAATAATTTCGAAGAGTGTAAGGGGTCCTGAGACCAAAAAGAT
CAAGAACGGCTGGTCTACGTTCTAAGCAACTGCTGTGGTTCTTGTTAAGTTTTAATACTGAAGATGAGTTTTTACAA
GCACAAACAATATAATACAGGGCATGTAGCCAATATTTCGTAATAACTATAAATGGAATATAGCCTTTAAAAAGGCC
AATCATTCTGTGGCACCCTGAAATTTATATGATACATGAACTGTACCTCAATAAAAAAATTTAATAAGATAATAATA
ATATAGGTGAGCTTCAATTAGCACATTCTATTACTTATCTTTAATAAAAATTATATTCTGTGTGCAAGGTAATCTGA
CAAACTCACCAGTACAACTGGTTTCCAACATAGACCTGGCTCAGCTGCAGAGGTTCCTTTCAAGAGTAAACTTGCAG
GGCTTTCCCCGCTGTGGCACAGCAGAAATGAATCAGACTAGCATCCATGAGGATTCAGGGCACAGAAACAGCTCAGA

[0662]

[0663]

```
TTTAGTGTTGCTGTGGCTGTGGCCATGGTGTAGGCCAGCAGCTGCAGCTCCAATTCGACCCCTAGCCTGGGAACTTC
CATATGCTGATGTAGGAGAAAATGTCCCAATAAAATGTAGAAAGGAGAGACCCCGGCCATGACGACTAAGCAAAGTC
TAGCCAACTGCCCCAACCAGTCCTCCCCCATGCATCTGCTTCTGTAAATTTGTTTCCGCATCTACTACCTTGCCTGA
CGTCACTCCAGTCCAACTAGCCAAGCTTGGACCTGGAAGACGTAGCCCATAAAAGCCTTGTGAAACCCTTCTTCCGG
GCTCAGACTCTGGAGAGTGATCTCGTCTGAGCCCGCCGGCGTAATAAACCTGAGTTCTCCAACTCTCCAAGTGCTCG
CTTGGTTTCTCGCCGGGTAAAAGAGCTGCTCCACTATGGCCACAGAGCTACTGGAGCTGGTACGCTACAGCCACGGG
GCTGTCGCCAGAGCTGATACGCTGCAGCGCAGGGCTGCTGGGTATCTGCTGTAACATTTCTGGAGGCCCCAGCGAGA
TTCCAACCTTTCTGGCCCCTTGAGCCACTGGAACAGAGGTAAGGCCGCCCGGGAGCCGGGGAGCCTCAAACCGAACG
AGGCGGCGCACCACCCGACGGTATTCTGGGTCCTCCTTCGTCAGCGGCATTCCTGATTCCCGGGTGACCAAACCCTG
ACCAGACTCAGTGGAGAGATGGACCAACTCACCAGAAAGGTATCCGGACAAGGTAAGGCAGCGGGGCCAACCCCAGT
CAGGTCCTGCCCCAGTGGGCAGAAGAGCGGACTGATCACCCCCTGAGGGAGACTCTCCCGGTCAGAAGCTGTGCCTG
ACTGGAGCAGCAGTCCTAGTGCTCCAGATTGGAAGCAGAGGAACCTCTTGCTTGGGTGGAGCAACTGTCAGGTGTAG
CCAATTGAAAGTTGTGCTTGATCCAGCTACTAGTTAGGGACTCCCAGGGAGTGGGAGGCATTGTGATAACCTCTGAG
TGTGTGTGAGAGTGAATGAGCGGCCTGATTCGCTTGTGCTTCAGGTTCGAGTTTGTGGCTCCACGGTCTTAGTGGCT
ATGGAGTCTGAGTGGGTCCTAACCTGCAGTTCCGTGGTGACCTCATAGGGCTTATGGCTGCAGCAGACTCTGAGGGT
TCTGTTCCCTCCCTGCAAGTCCAATCCAAGTTCGGGGATTATACGAACCAGCCAATTGCTAAGAGGCACCTAAACTC
CCGAGAGGGGGGCAGTCAGGCGGACATCTGAATGGCCACCTTCTGAGAAGGAGGCACCCTCCCTTGTTTTGTCTGCG
ACACTGGCACAGGGCGTCCACATGGGGTGGGACCTAACCCAGAAGCCCACGAGCCAGAGACCCCTGTGCTTCCGCCA
TTTTGGGCCATAAATTCCTCCAAGGAGATGACCTAATTTGATCTTGCCCCTGGGCCTCCAGGAACTCCCGGCCCAGA
TTCTAAACCAGCCATGGGACTGCCTATTTTGTCAGTTCATGGAGGCCCAGGATCTGAGTCAGGGAGACAAGCCTGTC
ATCCCTGGCTCAGTTCAGGGTATAGGGAGGATTGGGTACAAGGTCCCCTGTCCTTTGCCCAAAACATTAGAACTTGT
CTGAGAGTGCCTTCCTGAGACCGGGGGTCCAGATGGATTGGAGATACTTGCAATAAAGCAGGTGCTCTTCCCAGTCA
TAGAGCAAGCTGAGTGGGATCTGTCTTGCTTTCAAGAGTGGTGGAGGCAAAGCTACTGGGGATACCACCCACGAGGC
CAGAAAAGGTCTCATAATATCAGGCCATAGAAAAGATCCACATAAAGACACCATGGGTTCACCCAAGTCTAAACCTG
TGGTTGTAGACTGTGTGATCAAAGATTTCAAAAAGGGATTTTCTGAAGATTATGGTATAAAACTAACCTGATCTTTC
ATCATTTCCTTTGCCATTACCTCAAATAGAGCTGTGGGGGCAAAGGAAACAGACCTCTAGATGTTAAGACCATCCTG
AGTTGTTACCAGGCCTGTGGGGGAAAAGGAGTTCATAGCTAGTATTCATCCAACTTAGGCCAAGTGTTTAGCCTCAG
AGCCTCGGCATAGTCAGTTTTGCTTTTTGCTGTTTACTTTCATCCTGGTTGGAGTAATTGATGGCTGGTTCATCCAA
TTTACCTGTTAACTGTGGTTTAGAAACTTTCCTAATGTTAATACAGGGCATGTCAGAGTGAGCATCTTAGGATTTGA
AAACTCAGGGCAGGGCCTGTATGCCTGGGTTTTCTTCACCTCTGTCCAGAGACAGGCACTGGGCAGGGATGACGGGA
AGAGAGGCTACGCTGGTAAGGAGTGGTTAATTCCAGTCAGCCTGAGGTCGGATGGGACATTTGACCACTAGTGTCTA
GCTGCTCCATATAAGAGAGGGGACACCCTCACATAGCCAAGAAAGGACAATAGGCGCTGGATGCTGTTTTTTGTCTT
TTTCGGATGGGAGCCACATCCTCAAGCCTGCTGCATGACTCAATAGCAACCCCTCTGACATGTGCCTTGAAGAACTG
GAAAAAGTTTGACCCTGAGATTCTGAAAAAGAAACATTTAATTTTCTTTCGAACAAAAGCCTGGCCGTTATATAATC
TGTCAGATGGAGAGTGACAGCCATCTGAAGGCTCACTAGCTTATAATACCATTCTCCAATTAGCCAGAAGTTAGTCA
GCCTTCTCCAATACTGCTCAAGGCTCCTTCTCCCCGCAAGCCAGTGCCAAAGTTATATCTCTCTCTACTCCCTTTAC
AAGAAGTAGCAAACAGAGAATGGAGGCCAAATACAGGTCTATATACCTATTTCACTTCAGGACTTAGGGCAAATAAA
AACAGATTTGGGAAAATTTGCTGATGACCCAGATATATTGAGGTTTTCAGGGTCTCATGCAGTCCTTTGAGTTAGCC
TTCAAGGACGTCATGTTATTACGGAAACAGACATTGACTATAAGTGGAAAATTACATAAAGTCTCCAAAACTGCTCA
AAGCTGGGGAAGATGAATGGAATGATGCTAAAAATGCCAGAGGCAGATTAGAAGAGGAATGATCAAGATTCCCCACA
GGGTGTCAGGCAGTTCCTATGAGCGATCCCAATTGGTCTGCTGATGAGGGAGATAACAACAATTGGCATAGAAATCA
```

TTTTATTACTTGTATAGTTAAGGGATTAAAAGCCCGTTAAAACTATCGGAGGTTTACTAGGGGAACAAGAGTCCATC
AGCTTTCTTAAAAAGGCTCAGAAAGGCATTGAGAAAACATAAAACAGGGAACCCAGAAACAATGGAGGGCCAAATAA
TTATTTATTTATTTATTTATTGTCTTTTGCTATTTCTTTGGCCGCTCCCGTGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGG
GGTCTAATCAGAGCTGTGGCCACCAGCCTACACCAGAGCCACAGCAATGCAGGATCCGAGCCGAGTCTGCAATCTAC
ACCACAGCTCACGGCAATGCCGGATCGTTAACCCACTGAGCAAGGGCAGGGATCGAACCCTCAACCTCATGGTTCCT
AGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCATGACGGGAACTCCCGAATAATTCTTAAGGATAAATTCATAGCTCAATTGGT
GCCAGATATATGGAGAAAGCTCCAAAAATTGGCTTTTGGCCCTGATCAGGACCTGGAGCACCTCCTCAGAGTAGCAA
CTCAAGTATGTTATAATCTGGGCCAGGAAGAATAAAAGGAGAATGAGAGGAGAGACAGAGAAAAGGCTGAGGCTCTA
GTTATGGCACTACAGGGAGTCAACCTGGAAGTTGCCAAGGTGAGAGGACTAGGGCAGAGACCTATGCCTGCAGCCTG
TTTCCTCTGTGGAAAAGAGGGACCCTTTAAATGGGAATGCCCCAAGCCTCAGACCACAGCACCTAGGCCATGCCCCA
TATGTTGGGGAGATCACTGGAAGAGGGACTGCCCCTGAAGATGAAGGTCTCTGGGGTTGACCCCTCAGGCCCAGGAT
CAAGGCTGACAGGACATTTCCATAATGGCTCCTGTCCTTCTCACCACTCAGGAGTCCTGGGTGACTCTAAATGTAGG
AAGACAGCCTATTGACTTCCTCCTGAATACGGGAGCCACTTTTCAGTCCTCCTCTCCAATCCTGGGCCCCTCCCTCA
TGAATCTGCCACATTTATATTTCCGGCAAGCCGGTTACAAAATTTCTTACACAGCCTTTGAGTTGTGGCTGGGAATC
CATTTTCTTCTCTCATGCCTTTCTGATTGTTCCAGAGAGTCCAACTCCTCTTTTAGAAAGAGATATTTTGTAAGAGG
TTAAAGCCTCAATTCACATGGCAATGGAGCCTAATCAAGGTTTATGCCTGCCTTGGATGGAAGTATATACTGACCCA
GAAGTCTGGGCCATAGGAGGAAACATAGGAAGAGAAAAGAATACTCAACTGGTGGAAATAGGTCTTAAAGACTGGAA
TTTATTTCTTTGCCAAAAGCAGTATCCTCTGAGACCCAAGGCATGACAGGGACTTGTATCAATTATAGGAAGCGTAA
GAGAACAGATTATTAATTGACTGTATCAGCCCTTGTAACACTCCTATATTGGGAGTGCAAAAACTTAACAGGGATTG
GTTCCTAGTACAAGACCTCCATCTAATAAATGAGACACTGGTCTCATTACATCCAGTGGTGCCCAATCTCTACACTC
TTCTTTCACAAATTCCAGAAACAGCAGCATGGGTTACTGTATCATATTTAAAAGATGCCTTTATTCTGCATTTCCTT
GACTAAGGCTTTGCATATATAAATTCTCAAAATATGGAAGGTAACTAACTGACCAGAATTAATTTTAGGTTCAAGTC
AACTGGGAAATATTCAGTATTAAATTAATATCTTAAATTAGAATTGAAGTTTGCTGATCTAATTAATACACACATGT
CGTTACAGCTGTCAACATTAGGTATAATATCTTATCGTACCTAGGTTTAACAGAAGTCAAATGAGACACTGAGACAT
CAGTTACTAAACAGAAACTAAAGGTATTTAGAATAATTAATCAATATGATCAGTTTCACCCTGAATGGTCTCCATAA
GAAAAACATGTGTTTTTAGAAATTATAAAGGACAGTCTGTGGTTGCTTTAGAAACGTAGAATCTGTGTGCTTTCAAT
ATAGAAGGAATGAGGGATGGAACTGCATTTTATGAAGGCAAAAGAAAGTCTGTCTTCAGCTGATTGCTCTGGTTGGA
AAATAAGGGACAGACTAATATGGATACAGAAAGTGATACAAGGTGTGTGGGAAGTGGACACTGAGAATTTTGTGCAT
GGTGGGGACTGTCTATATTTGAGTAAGTTAACTTTAAAAGTAATGTGGTGCCATAAATCATACTGCTCACAAGGACA
TAAGGTAGCTTTCAATTACATGTTGACCAAGGCATACAAGTGTTTCATAACCAGCCAGAGAAATCAGAAAAATCATA
CAAGTTACCTGTGCTATTATAAAATCTAAATGTTGTATTCTTGATGGTTCACAGAATGTGTCTAATTCCCTGCTAGA
TCTTCAACAGTAGATTCATGAGCGGTCCTATCCAGCTCCAGCTTTTGGAGCTGCCCTGTGGAACCAGCCGACCTCCT
CCTCCTGGTGAAAATATTTCTTCACCATATCTTTTTATTCAGACCCTGTATAATTAACTGTATTTCTTGCTTCATTA
CATCCTGATTAAAAGCCATCAGCCTTAAAATGTTGATAGAAGGGGTACCCAAAGCAATGTATCAAAGCCCACTTGAC
CGTCCCATGAGTGGAGACCTAACTGCTTTCCCTAATGACGCCCCTTTTCAGCAGGAAGAAGTCAGAGCGGTCATCGC
CCCCTTTCCCCACAGTTAGAGTCTCTAACTCACTGGTGGGATTGAGGCAGAATATTCACTCAGGTAGTCAGTGTAGG
AACATGGGCTTCGATACATTCTTTGATGTGGCTATTGGTTAACATTTGTAAAGTAAGGGTTGCACAGCAACCCCAAC
TGCTATAAAGGTTACAGGTATTACCCCATGGATCCATCACACCGGAATAAAGAAGGCTGCTCCCGCCATTGACACAG
ACACCTGGGAAGCTGTCCGGCACCCTGAGAACCCCCCTCAGGATCAAGTTCCAGAGACATATGGCACTGGAGGATGG
CAGGCCCTGCTCTGGTCACACCCAGAAGCTGGCCAGTCTATGCACGGCAGAAACTTGAGGAGTCTACAGCCCTGCCC
CAGCCACATACTGGAGTTGGTTGGTTTGTACAAGTGGAGGCCAGAGGATCTCTATGCAAACTTGAATTGAACTCATG

[0664]

[0665]

CTCTGGTGGGCAATATTGGTAATTGAAATTGCCATAGCCCTCATATTTGGAGTGGGGCTATATGCAGTATCCCCTTC
AGAATGGGGACAGGGAGCCCAGCTACTCATCTGTGTGATGTATCTCCTGACTGTCAGTATACTAGAATCCCTGTTCA
TAATGGGTCAGTGAAAAGGATCAAAGGAATCATAGTTCTGTTAACACTCACCCTGCTGCTCACTCCAGGGGCAACAG
ACTGGGACAATGATCTATGGGATGGGACGGGATTAACAGATGCTTACCAGTGCCTCCCTGCTAATTGGACAGGGACC
TGCACTCTAGCCTTTGTCACTCTTCAAATAGATATTGTCCCTGGGAATCAGTCTCTTATGGTGCCCATAGAGGCACA
TGGCAGAACAAGACAGCAATGCAAGTTATCCCCTTATTTAGTTGGTTTGGGAATTCCAGCAGGGATAGGAGCAGGAG
TGGGAGGAATAGAATCCTCCACTGCTTATTATCATCAATTATCTAAAGAATTCACGGATGATGTGGAACAAGTAGCC
CCTTCCCTAGTAGCCTTACAGGATTAGGTAGACTCTCTGGCAGAAGTGGCCCTTCAAGACAGGAGAGCACTGGACTT
ATTCACTGCTGAAAAAGGGGAACTTTGCCTGATGAAGAATGCTGTCTTTATGCCAGCAGATCTGGAATAGTCAGAAA
CATGGCCCAACAAATAAAAGAACGCATAGCAAAGAGAAGGGAAGACTTAGATAACTCCTGGTTAAATTGGAGCAACT
ACTGGAGTTGGGTGGCATGGCTCACGCTTTGGTTGGGCCCCTCCTCATGCTCTTCATGGCCCTCACATTTGGCCCCT
GTATCCTGAACTGTCTTGTCAAGTTTGTCTCCTCAGGCCTAGAATCTATAAAGCTACAAACGGTGGTGATGTCCCGG
CCACACTTATATCAGCCTCTGGGCCAAGAAGACCAGAAAGGTTGATGCTTGCTCCAAGAATGTGAAAAAGCATCAAG
AGGGGGGGATGTAGGAGAAAATGTCCCAATAAAATGTGGAAAGGAGAGACCCCGGCCATGACGACTAAGCAAAGTCT
AGCCAACTGCCCCAACCAGTCCTCCCCCATGCATCTGCTTCTGTAAATTTGTTTCCGCATCTACTACCTTGCCTGAC
GTCACTCCAGTCCAACTACCCAAGCTTGGACCTGGAAGACGTAGCCCATAAAAGCCTTGTGAAACCCTTCTTCCAGG
CTCAGACTCTGGAGAGTGATCTCATCTGAGCCCGCCGGCGTAATAAACCTGAGTTCTCCAACTCTCCAAGTGCTTGC
TTGGTTTCTCGCCGGGTAAAAGAGCTGCTCCACTATGGCCACAGAGCTACTGGAGCTGGTACGCTACAGCCACGGGG
CTGTCGCCAGAGCTGATACGCTGCAGCGCAGGGCTGCTGGGTATCTGCTGTAACACTGAGGGTGCAGCCCGAAATGG
TAAAAAAAAAAAAGAAAAGAAAAAAAAAAATAGTAAACTTGCAACCACAGTAAGTATATAACGGAGTTCCTGTCATGG
CTCAGCAGGAAAGAATCCAAGTAGGAACCATGAGGTTGGGGGTTCGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGGTC
CAGTGTTGCCGTGAACTGTGGTGTAGGTCGCAGACATGGCTTGGATCTGACATTACTGTGGCTGTGGTGTAGGTCAG
AGGCTACAGTCCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGTCGCGGGAGCGGCCCTAAAAGGACAAAAAGAC
CAAAGGGAAAAAAAAAAGAATGTATATATATGTATGAGTGAGTCACTTGGCTGTACAGCATAAATTGGCACAACACT
GTAAATCAACTATACTTTAACTTTTCAAAAAGATTAAAAAAGAAGCATTGGCGTTATCCTCAAGTACAGCTGGATTC
CCATCTGCTCCTTATAATGCTGCCCTTGGGCAACCTCCATTCTCCATGTTCACAGCTCTGAAGTGGACATAACTCTT
CCAAGAGTGTTGCTGGGCGCATTAGAGGCACAATCTAGAACAGGGCCTGTACGTAACAGATAAGTGCTCCACAGTGG
ATGAAATGAAATGAATTCACCAACAGGAAGTAACGATCATTTCCTGGGTTGGTAGGGTGTGTTGTAGTGAAACATCC
TTTCTCAGAGGGACAAAGATCAGAAATGCACATTTCAAAATCAGACACTCTTTAATTTAAAAAAAAAAAAAGAAAGA
AAGAAAAGAAAACGAAAAAGGCAAATAAACATTTAAAAGAGTAAGTTTCTTCTGAGGAAGAAACCTGTTTCCCAAGG
TCACCCAAGCCAGCAGCCTTAAAATCTTAGAGACATAAACACAGCAACATGGACTTGCCAGAATGTTCGGTTGGCAC
CAGTTTGGATCCTGGTATCAAGACTCCTGGTCATTCTCCTCATTCACTAAGGAATGTGGGATGAGATAATTTTGGGG
AAGTGCTGGAAGGAAAGCCTTAGAAGGGACTTTAGCTGGTAACGCAAGAGCTACCTCCCTTTGCTGAGTTCTGCCAT
AGCCTCAGTACAAACGTGTTTCTTGGTTTCCTTATTTGTTTCGGCAGCGCCAGGGCATGAGGAAGTTCCCCGGGTGG
CCAAGGATCAAACCCTTGCCACAGGAGGAAAAACGCTGGATCCTTAACCTGCTGCACCATCAGAGAACTCGTATACT
TCATTTTAATCCTCATAAAACATCATCTAACCAACACGGTTCCCCCCCTCCCCTTTTTAAGCCATTTAGGGCCGCA
GGTGCCTGTGTATGGAGGTTCCCAGGCTGGAGGTCTAATTGAAGCTGTAGCCATCGGCCTACACCAGAGCCACAGCA
ACGCGGGATCCGAGCCACGTCTGCGACCTACACCACAGCTCACGGTGACACCGGATCCTTCACCCACTGAGCAAGGC
CAGGGATGGAACTTGCAACCTCATAGTTCGTAGTCGGATTCGTTACCCACTGAGCCACGACGGGAACTCCCACAAGA
CGTATTTCTGATCCTTCTTTCTGTTTATAAAAATTAAATGAGCTCACCAAGTCCGCACTTCCTCCGTTAATTATTAT
GCTACTCAGAAGTTTTTTTTAGCACCCCAAACCACAAAACGGACGCTCGCTCCACCGCGAGGCTGTCTTCCGGAGCA

GAAAACTGACCTTTTAAAATTTTTTTTTCTTTTGGTCTTTTTGGGGCCGTACCCTAGGGCATATGTAAGTTCCCAGG
CTAGGAGGTCTAACCAGAACTGCAGCCGCCGGCCTTACGCTGCAACTAGATGCTACGCCAGGTCCGAGTGCGTCTGC
GACCTACACCACAGCTCACAGCAACATACCCACTGAGCGAGGCAAGGGATCGAACCCGCGTCCTCGTGGATACGGGG
GGCGGGGAGGGGCGTAAACCGTTGAGCTAGAACAGGAACTCCTAGAAAACCGACTTCTTCAAAAACTCTGCCTCTAA
AACCCCCAAGCTGTTATTTAATGCAGCGTAAAGGACGCAGCCTCCGCTTCCCCACAGCCTGGGGCCCCACAGCCTGG
GGCCCGCACATCCCCCGAGACTTACATCCCCAGCCCTGGTCATAACCTCCGAGTTCCGGGCCGCCCCCCGTGCTCTG
CGCCACGAGAGGCAACCTCCACGTCGAATGTTCCCCTGGAAAACCAGTGTTCCTTGGGGCGCAGGGCGGGGGAACGA
GCAGGAACTCTCAACAGCGTCCCGAGGCGCAGTCTCCTTCTCGCTGTCTCACCGACGTACGGAGCCGGTCGGACTTA
TTTTGGAGACCCGCCGCCCCCCCTACTCGGCTCCGGGGTCCCGGGACCTGGCCGCTCCCGGGTGGCGCCACTGGCTG
GCCAAGTTTGACTTCCCATTTGTCTCTGCTCGAGGGACACGCACCTGTACGAAGTCATCCTTAATCCCGCCGCCTCG
GGACATTCTGGGCTGGTGGTGCCACTCCGCGGATTGGACAGCCCTAGCACCAACCCCGGCAAATTCTTCCTGGTAAA
CCGCGAGAGCTTGGGTCGGACCCGCCCACGTCACCACCAACCCCCGC

서열 번호 : 24	B4GALNT2 cDNA 서열

TCCGCGGAGTGGCACCACCAGCCCAGAATGTTCCGAGGCGGCGGGATTAAGGATGACTTCGTACAGCCCTAGATGTC
TGTCGATCCTCAAGATATTGATGGTGCTTTTGGTCCTGAGCGTTGGACTCTTTATGTTCCAAAGCGTGTTCCTCGAT
ACAGACTTCAGTCTCCTCAACTCACCCATCCCGTCCCCCACCCTGGATGCGCAGACGCTGAAGCTTCTACCTGAGAA
ACCCGATTTCTACGGTGAAAACGGGCTGTTCCCGAAAAACCAGTGCCAATGTGACGCCTTCGGGCATCAGGAAAGCT
ATAACTTGGAGGATGCCTACGACCCGCAAGACCTCCCCGCAGTGAACCTGAGGAGACAGGCTGAGCTCGAACACTTT
CAGAGGAGAGAAGGGCTCCCTCGCCCACCGCCCCTGCTGGCTCAGCCCAACCTCCCCTTTGGGTACCCGGTCCACGG
GGTGGAAGTGATGCCTCTACACACCATCCCCATCCCAGGCCTCCGGTTTGAAGGACCTGATGCTCCCATCTATGAGG
TCACCCTGACAGCTTCTCTGGGGACACTGAACACCCTTGCTGACGTCCCAGACAATGTGGTGAAGGGCAGAGGCCAG
AAGCAGCTGAACATTTTGACCAGTAGCCGGGAGCTTTTGAATTTCATCCTCCAGCATGTGACATACACGAGCACAGA
GTACCACCTCCACAGAGTGGATGTGGTGAGTCTGGAGTCCAAGTCCTCAGTGGCCAAGTTTCCAGTGACCATCCGCT
ATCCTGTCATGCCCAAGTTATATGACCCTGGACCAGAGAGGAAGCTCCGAGACCTGGTGACCATTGCCACCAAAACC
TTCCTCCGTCCCCACAAGCTCATGACCATGCTCCGGAGTGTTCGTGAGTACTACCCAGACCTGACGGTGATCGTGGC
CGATGACAGCAAGGAGCCCCTGAAAATCACTGACAGCCACGTGGAGTATTACACCATGCCATTTGGGAAGGGCTGGT
TTGCTGGCAGGAACCTGGCCATATCTCAGGTCACCACCAAATATGTGCTCTGGGTGGACGATGACTTCATCTTCAAC
AGCAAGACCAGGATCGAGGCGCTGGTGGACGTCCTAGAGAAAACGGAACTGGACGTGGTAGGTGGCAGCGTGATTGA
AAACACATTCCAGTTCAAGCTGTTGCTGGAGCAGGGGAAGAATGGCGACTGTCTCCACCAGCAGCCAGGATTTTTCC
GGCCCGTGGATGGCTTCCCCGACTGCGTGGTGACCAGTGGTGTTGTCAACTTCTTCCTGGCTCACACAGAGCGACTC
CAAAGAATTGGCTTCGACCCCCGGCTGCAGCGAGTGGCTCACTCAGAGTTCTTTATTGATGGGCTCGGGAGCCTGCT
CGTGGGGTCCTGCCCACACGTGATCATAGGTCACCAGCCCCATTTACCAGTGATGGACCCAGAGCTGGCCACCCTGG
AGGGGAACTACACCAGTTATCGGGCCAACACCGAAGCCCAGATCAAATTCAAGTTGGCTCTCCACTACTTCAAGAAC
TATCTCCAATGTGTCACCTAAGGTATCCGGGCATTGGAAAAGCGCTGAGCTGCCTGGTTGCAAGTATCTAAGACAGC
GGATGCGGTGGCTGGGATACCAATATTTGAACTCCTCATAAGATAAGCACTGTAATGCCCAGGGAGCAGGGTAGGCA
GGTGGGTCTGACTCCGTTACTGGAAGTACCAATAAAAGTACAGGGTCATTAGAAATGGACCAGTCACTGAGGTGGGC
AATGGAGACTTCATTCATAACGATTACGGCGGTGTTTCCATCATGGCTCAGAGGTAGCAATCCAGACTGCTATCCAC
GAAGATGCGAGTTGGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGCTAAGGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGCATAGGCTGGC
AGCTGCAGCTCTGATGCGCCCCCTAGCCTGGGAACTTCCAGATGCTAAGTGTGTGGCCATAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAA

서열 번호 : 25	B4GALNT2 단백질 서열

[0666]

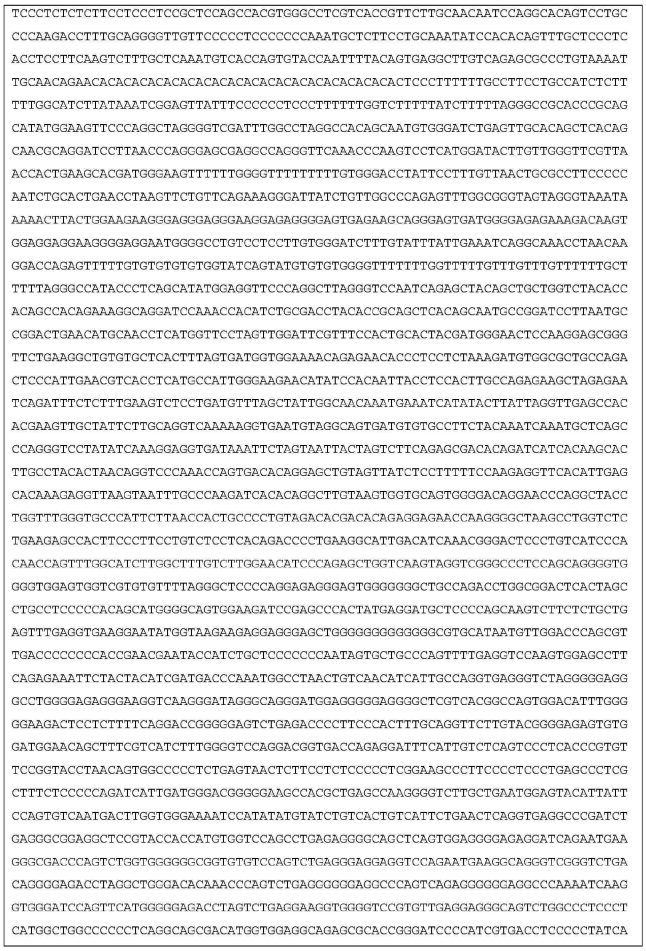
MTSYSPRCLSILKILMVLLVLSVGLFMFQSVFLDTDFSLLNSPIPSPTLDAQTLKLLPEKPDFYGENGLFPKNQCQC
DAFGHQESYNLEDAYDPQDLPAVNLRRQAELEHFQRREGLPRPPPLLAQPNLPFGYPVHGVEVMPLHTIPIPGLRFE
GPDAPIYEVTLTASLGTLNTLADVPDNVVKGRGQKQLNILTSSRELLNFILQHVTYTSTEYHLHRVDVVSLESKSSV
AKFPVTIRYPVMPKLYDPGPERKLRDLVTIATKTFLRPHKLMTMLRSVREYYPDLTVIVADDSKEPLKITDSHVEYY
TMPFGKGWFAGRNLAISQVTTKYVLWVDDDFIFNSKTRIEALVDVLEKTELDVVGGSVIENTFQFKLLLEQGKNGDC
LHQQPGFFRPVDGFPDCVVTSGVVNFFLAHTERLQRIGFDPRLQRVAHSEFFIDGLGSLLVGSCPHVIIGHQPHLPV
MDPELATLEGNYTSYRANTEAQIKFKLALHYPKNYLQCVT

서열 번호 : 26	C3 게놈 서열

CTCACTTCCCCCCCCACCCCCGTCCTTTCCCTCTGTCCCTTTGTCCCTCCACCGTCCCTCCATCATGGGGTCCACCT
CGGGTCCCAGGCTGCTGCTGCTGCTCCTGACCAGCCTCCCCCTAGCCCTGGGGGATCCCCATGTGAGTAATCACAACC
CCAACCCCCAAACAAGGCTGCTTCTGCATTGGGAGTGGGCACTTGTGAGTATAGGTCTCTGCAGGTTTAGGGTGCAT
GTACGGTGCTGGTTGATTCTGTGGCTTGTGATGAGGTTGGGGTGAGTCTCAGAAGTTGGGGTTGGGTGAGTCTCAGA
AGTTTGGACTCCATAGGATCTGGGAGTTTGTAGTTTTAGCATTTAGGAGTTTCAGAGATGCGGTTTGGATGTATGTG
GCTGAGGGGATGGATTGGGTTGTATTTATAGGTCTGGGGTGCTAGAGGTTTAGGAGGCTGTTTAGGGTGTTCCAGGG
TTTGGGTATTTAGAGACTTGAGGTATTTAAAGATTTAGGAGTTCTGACCTTGGAGCAGTGGGTTAAGAATTCGACTG
CAGAGGCCAGGGTCGCTGATCCGGTGCGACCATAAAATGATAAAAAATAAATAAACGATTAAAAAAAAGATTGAAGG
GTTGAGACTTCTGGAATTTGTGGGTTTGATTGTGGGCTTGGAAGTCCATCGTCTTGGAGGAATTGGTTCTGATTTTG
AGGTTCAGGAATTGATGGGATCTGAAGCCCCCAAGCTGTCCTCCAGTCATCGGATCCCCCGCAGGGCTAGGGGCTGG
GGCAGAGCGCTGACCCTGGGGGTGCCTAGCATCTCGTGCCCCTGGGATGACAGCTCTACGCCTCGTCCTCCCCTCCC
GCAGTTACACCATAATCACCCCCAACGTCCTGCGTCTGGAGAGTGAGGAGATGGTGGTGTTGGAGGCCCACGAAGGG
CAAGGGGATATTCGGGTTTCGGTCACCGTCCATGACTTCCCGGCCAAGAGACACGGTGCTGTCCAGCGAGACCACGAC
GCTGAACAACGCCAACAACTACCTGAGCACCGTCAACATCAAGGTGGGCGCGCTCAACAGCCGGACCGCTGAAGCCC
CACCCCTTCTTTGAGTCCTCTTGGTAGCTGAGCCCCTCCTCCCTTTCTGAGCCCCACCCACCCTGCCTGAGCCCCGC
CCCTTCTGTCTGAGTGTCTCCATTCTGAACCCCGCCCCTCTGAGTCTCCTCCCCTTCGGAGCCCTTCCCCTTTTGGA
GTCCGGGTCACTTTTTGGAGCCCCCTCCCACTCTCTCATCCCGGTCTTTCTCTGAGTGTCCCCACCTTCTGAGCCCT
CGTCTTTCTCTCAGCCCGGCCCCCTTCCAAGCCCCACCATGTCTGAGCCCTTCCCCATTTCTGACCCCTCCCCTCCA
ACCCTCCTCCCTAAGTCCTTTCTTCTTTTAGAACCCGTCCCCTCTCCGAGTCTCCTCCCCTTTCTGAACCCCCTACC
CCTTCTGAGCCCTCCTTCCGCTAAGCCCCCTGCCTGAATCCCCCTTCCCATCCCTCCCTCTGACTCCCTACCCCCTC
TCTTGCCCTTTGGCCCTTCCCCGAGTACCTCTTCTCTCCCCAAACCTGGGCAAAGCAGGAGGACCAGAAGTGACAAG
CAGGCTCTGTTGCGAGGAGGGGCGGGTGCGGACCCAGCCGAAGTCCTAGAGGCTGGATGGTGGGCAAGGGGTCTTGG
CCCCTAGTGATCCCCTGGTTCCTGCTCAGATCCCGGCCAGCAAGGAGTTCAAATCAGAGAAGGGGCACAAGTTCGTG
ACCGTTCAGGCGCTCTTTGGGAACGTCCAGGTGGAGAAGGTGGTGCTGGTCAGCCTTCAGAGCGGGTACCTCTTCAT
CCAGACGGACAAGACTATCTACACCCCAGGCTCCACGGGTAAGGGGCTGAGGGTGGCTGCAGAGAGCCAGGGGCAGG
GCTGGAGGAAGGGGCAGGGCCTCACCCGGCTCTGCTTTTCTCTCCCACCACTGCTCAGTCCTCTATCGGATCTTCAC
CGTTGACCACAAGCTGCTGCCCGTGGGCCAGACCATTGTCGTCACCATTGAGGTACCAGCCGACTGGGGCCCCAGAC
ATACCCAGGGCAGGGACTCGGGGAGAGACAAAGAGAGAGAGAGAAACAGAGAAAGGGATTCCGGCAAAGGCCCAGCA
GCAGAGACATAAAGGCAAAAAACAAAACCCCAAAAACGTAAGGGCACACAGAGAGATCGGGAGAGAGGCGGGGACCC
AGCGATGCTTACCGTGGATGACGGCTCCAGATAAGTCCCTGGTCACTGTGTGAATCTGGACAGGTCACTTCATCTTT
CCAAGCCTCAGTTTCCTCATTTGAAGACTGACACGACAGGTACTAATTCTATGTAGTCTGTTCCGCCTACTGCCCGC
CAGAGGGCGCGTGGGAGCACCTGAGTCAGGTTCCACCCCTCCTCTGCCTGCCGTTTTCCAGGGCTCCCCGCTCCTGG
GGTAAATGCCCAAGTCCTCCCCACGGGCCTCAAGGCCCTGCAAGACCTGCTCCCGCACCCTGCCCACCCTCCTTTCT

[0667]

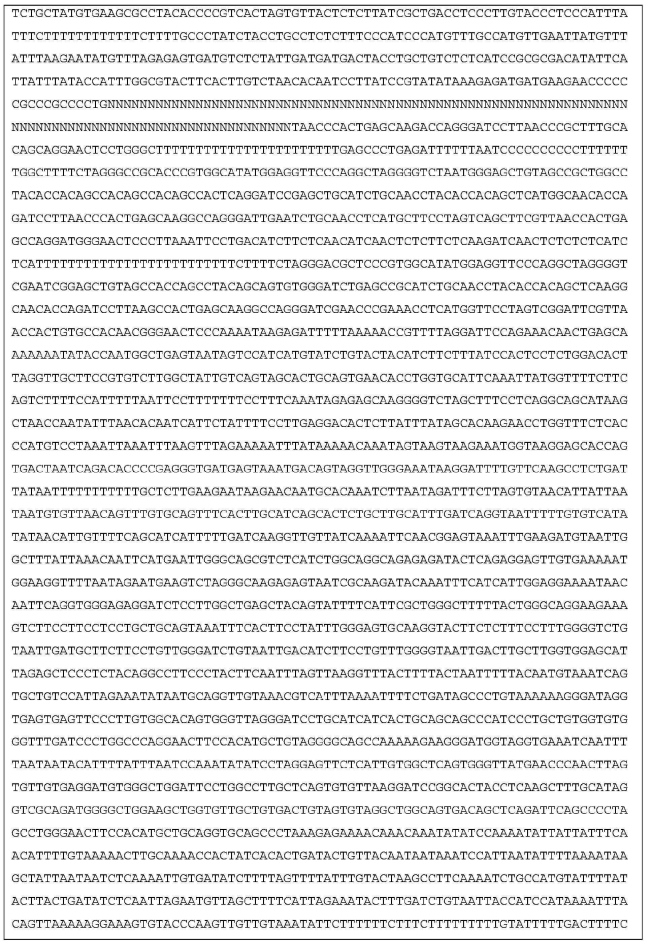
[0668]



TCCCTCTCTCTTCCTCCCTCCGCTCCAGCCACGTGGGCCTCGTCACCGTTCTTGCAACAATCCAGGCACAGTCCTGC
CCCAAGACCTTTGCAGGGGTTGTTCCCCCTCCCCCCCAAATGCTCTTCCTGCAAATATCCACACAGTTTGCTCCCTC
ACCTCCTTCAAGTCTTTGCTCAAATGTCACCAGTGTACCAATTTTACAGTGAGGCTTGTCAGAGCGCCCTGTAAAAT
TGCAACAGAACACAC

[0669]

GATCCACTTCACCAAGACCCCCAAGTTCTTCAAACCCGCCATCCTTCGACCTCANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
AGCTGTGGTGTAGGTTGCAGACTCAGCTTAGATCTGGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGAGGCTACAGCTCT
GATTTGACCCTTAGCCTAGGAAACTCCATATGCAGTGGGTGTGGCCCTAAAAAAAAAAAAAAAAGTTTTCCCTCCTGC
ACCAGCTCCAACACCCCAAATAGTTTGGTGTGTGTTTTCTAGAAAAAAAAAGATACAGGCAGACCTCGGAGTCAGTT
CCTGGCCATGTTAATAAAGCAAGTCACATAAATTTTTTAGTTTCCTAGTACATATAAAAGTTATGTTTACACTATGC
TATATTCTATTAACTGTGCAACTGCATTGTTTAAAAAAATGTACATACCTTTATTTTAAAATACTTGATTGCTATCA
GAGTTTCCCAGCGGCTCAGCAGATTAAGAATCCAGTATTGTCACTGCTGTGACTCTGGTTACTGCTGTTGATGGGGG
TTCAATCCCCTGGCCTGGAACTTCTGCATGCCGTGGGCATGGCCAAAAAATAAAAGAAGAAAAAAAATTTAAAAATT
AAAAAATGCTTTACTGCTATCAACTATACTTCAAAGAAAAAATTGCTAGAGTAAAAAATAAATGCTTTATTGCTAAC
AAAAGTTAACCATCCTCTGATAACGCAGAGGTCACAAGCCTTTGATTTGTTTTTCAAAAATGCAGTATCTGCAAAAC
TCAATAAACTGAGGTATGCCTGCATTCTCCTACAAACCCACAGTGCAGTCATTAGAATTAGGACGTCAACATTAATT
CATTACTACCCTCAAATCCTCCATCACCATTCAAATTTTGCCAGGGTTTTGTTTTGTTTTGTTTTTTGGTGTTTGGG
GTTTTGAGGTTTTGTTTTTGTTTTTGTCGTTTATAGGGAAAGGATCCTGTCCAGAATCACAGGCTGTGTTTTCTGGT
TGGGTCTCTTCAGTGTCCTTGGACCTGTCTGACCTTTAGAGCACTTTCTTCTTTCTGTGACTTTCACATCCTTGATG
GATACGAAGTACACAGACTGAGATCTTGGGGACTGTCCCACCATCTGGGTCTGCCTGATGCTCCTTCATGACAGCAC
TCAGGTTTTGCATTTTTGGCAGGACTGTCACGGAAGAGACATCGTGTCCTTCTTGGTGCACCATTTCAGGTGACAAA
GGGTACTGATTTATCCCACTCTTTGGTGATGTGTACCCTGATTGCCTGATTAAGCTAATGTCTGCCGGGTCTCTCCA
TTGTAAATGTCCTCTTTATTCCTTTTTAGTTATTTTTAAAAACTTCTCTTTAACTATCAGATAGTGGCAAAATTCAA
GTCAAGAGAGATTTCCCTCCAAATCAGTGTTCACTTAGCCTTTAAGACAACAGGGGTGGATTCCTTATATTGTAATG
TATGATTTTCAAACACAACCGTACTTTTTTTTTCTTTTCTTTCTTCCTTCCTCCCTCCTTTCATCCCTTCATTCTTC
CTTCCTTTCTTCTCTTTTTCTTTCCTTCCTTTTTTTTTTTCCTTACAAAAAAGCACCCACCTCTCAAAGCCAGCCAT
TGATTGCCAAAATGGGCAAACATTTCTAAATTCCTGTAGTGGAAAGCTAGCAGCCCCTGCAGCCCTCCAAAAAGAAA
AAGATTCCCAATACACATGAGCAAAGGATCTTCAGTCTCTTTGCACTTTATAACTAGGCGTGCTGCTTTCTGCTCCA
GTGACCCAAGATGTTCTTTTGCAAAGAGGAACGTTTTTTTGCAAGGAGGAAATTTAGACAAAACATCTGATTTAGAG
GGGTACAGTTTACACATACGTGGATTTTTTTCAACATTGTGTCATTACTTTAACCAGTTGGGGGTGAGCCAGAGGAT
TGATTAAAAGTCAGTACCCCAAAGGCACTTTGATGGATTATTCCAGAGCGCAGATGGATTTAGGCATCTCTGGAATT
CCACCTACTTGGTTGTAAGGCAGACCCAGAGCCAAAATAAAATCTGTTCATCATTTTTTTGAGGAAAGCCCAGCCAG
GGTTGAACTCTGTTCCCGCCCAGCTTGCTGATGGTGTCAAGCTGGCTTTTAAAGGCCACCTCCTCTCCAGCAGTCTC
CATCAAAGTCCAGGGAATCTTTCAACTCACCCCATTGCTTTCAGGAAGGACTTTTAACCATCAGACACAGCAGCAGG
CATGGTACTCAGGGCCCAGGATGCTTCTGGAGGGTCTTCCGTGCAAAGGTTTCATTCCCTCAAAAACCAAAGAAGGG
AAAGAAATCAATACAATTCAGCCTGGATTATTTTTGCCTTTATGCCAACACAGTTGTAAAATAGGGTTTCCCATATA
TTTTATGGAAGAAGGAGCCCCCAGAGTCAAATGGGCCTGGGGTCCCTGGAAGTGATCACATGGTCATGGGTGTGTGG
CAGCTAGGAATCCCTCCGGGGATTGTAGAGATACGTGTCTAAAAGGGGACAGCGAGAAAGTGAGTCTGTTCCAAACC
TGGGTTGTTCCCCTCCTCCCCTCTTCCCCCAAAAGGTGACCTGGATGAAGAAATAATCCCAGAGGAAGACATCATTT
CCAGAAGCCAGTTCCCCGAGAGCTGGCTGTGGACCATTGAGGAGTTTAAAGAACCAGACAAAAATGGGTAAGGCTGG
GATGACCCTGCTTCAACCCCCGCCGCCAGTACCCAGGGACAGCCCCCTCTCATCACACTAGAACTGGACAATGAATT
TGCAGGTACCTGGAGTCCCCCTTCTTTTCTTTCTTGGGGGAATCCCACAACCCAACCTAAAAAAATCAAGCCCTTGG
GCTATCAGCCACTGCCCCACACACTACAGTCCGTTCCTTTCGCATCTACTAAAAATTTATCTTGTGTTTGTTTATTC
TTCATTCATTATATTTTCTTTCTTTCTCACTGCCTGCGCTGTGACTCCTTTTCTCTCTACATTCTGTTTATCATCAT
CTTCCACACAACTCATTTCTTATCCTCACCACCACCACTCTCTGCTCCAAATTTTGAATTTTACACCCAGACTCCTC



[0670]

[0671]

TAGGGCCACTTCTGCGGCATATGGAGATTCCCAGGCTAGGGGTCTAATTGGAGCTGTAGCCACCGGCCTACGCCAGA
GCCATGTCTGCAATCTACACCACAGCTCACAGCAATGCCAGATCCTTAACCCACTGAGCAAGGACAGGGATTGAACC
CGCAACCTCATGGTTCTTAGTCGGATTCGTTAACCACTGTGCCACAATGGGAACTCTGTAAATATTCTTTAAAAAGT
TATCCAGTCACTGAATCAAGCATCCTTTTAAAAATTGAGATACAGGAGTTCTCTGGTAGCCTAGCAGTTAAGGATCC
ATTGTGCCACTGCTGTGGCTCAGGTCGCTGCTGTGATATGGGTTCAATCCCTGGCCCAAGAACTTTCACATGCCATA
TGCACAGCCAAAAAAGTGTAAAATAAAACAAAATTGTGATCTAATTCACATACCACAAAAGTCACCCTTTGAAAGTG
TACAATTCAGCGGTTTTTAGTATATTCACGATGCACATTGTTTTTGTTTTTTGGTATTTTTTTTTTTAGGGCTGCAC
CCACGGCATATGGAGGCTCCCAGGCTAGGGGTTGAATCAGAGCTGCAGCTGCTGGCCTATACCACAGCCACAGCAAC
ACCAGATCTGAGCCATGTCTGTGACCTACACTGCAGCTTGAGGAAATGCCACATCCTTAACCCACTAAGCAAGGCCA
GGGATCGAATCCATATCTTCATGGATACTAATTGCATTTGTAACCACTGAGCCCCAATGGGAACTCCTGCACAGTGT
TTTTTCTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTCTTGTCTTTTTGTCTTCTCTAGGGCCGCTCCTGCAGCCTATGGAGGTTCC
CAGGCTAGGGATCCAGTTGGAGCTATAGCCACTGGCCTACGCCACAGCCACAGCAACACCAGATCCGAGCTGCATCT
GTGACCTACACCACCGTTCATGGCAACACCGGATCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATTGAACCCGCAACCTC
ATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGAGCCACGACGGGAACTCCTGGTTTTTAAGTTGAAATCTGAGTTAACT
AAAACGAAATAAAAGTAGGAATCCAGTTCTCAACTGAGCTAGCCACATTTCAAGTGCCCAGGGTCCACTTACAGTCA
TCATTTTGGAGAGCACAGATCAGAACCTTCAGTTATGCTTGCCTTCTTCCCTTCTGCATATTTACCTATGAATAACA
TTACAAAGAAAATGAGAATTTCTCTCACAGCAACTCCCATCCACCACCACCACCTGTAAGATATCACTATTAATGAT
GTGTCTCTGGGCTCTGCCAGGGCAGGCGGAGCTTGGGACAGCTCTTGTGGTCAGGGGTGAGCCCTGAGATATTGGCA
GGGTCAGGAACTTGGACCTGAACTTGGATCCAGCCCACCCTCCCTGCCCCCTACCACCGACGCCTGTGTTCTGTTTCC
ACCTGGGCAGGGATCTGCGTGGCTGACCCCTATGAGGTTGTGGTGAAGCAAGATTTCTTCATCGATCTGCGTCTCCC
CTACTCCGTTGTGCGCAATGAGCAGGTGGAGATCCGAGCTATCCTCTATAACTACAGGGAGGCAGAGGATCTCAAGG
TGAGCCTCTAGTGTGACAGGCATGATGGGGAGCTTGGAGGGAGGGTCCATGGCACACTCTCCTGACTTGATACTCCC
TCTTCCTGGCAGGTCAGGGTGGAACTGCTCTACAATCCAGCTTTCTGCAGCCTGGCCACCGCCAAGAAGCGCCACCA
ACAGACTCTAACGGTCCCAGCCAAGTCCTCAGTGCCCGTGCCTTACATCATTGTGCCCTTGAAGACTGGCCTCCAGG
AGGTGGAGGTCAAGGCCGCCGTCTACAACCACTTCATCAGTGATGGTGTCAAGAAGACCCTGAAGGTCGTGGTGAGT
CTTTGGGGATACCTGCTGCCCCTTGTCCTTCAGGAAAGACTCCTGTCTTCCTGTGCTGTGAACCCAGGTTGGAGACC
CAGGCTAAGAATACGGAGTACTTCTCAGAAAATTTAGGAGTTCCGGAAGTTTGGAAGCAGGGCTGGGATTAGGGTGA
GGCAAGTGAGGCATTCTCCTTGGGCATGGAATTTCAGGGGACACTCCAAAGCTTAGTAACAGAGATCAATGATATTT
TTTCGTTAAAATATAGTTTAATGTCAAATATGACATTTCGTAACACATTTCAGCAGAGGAGTTTTCTCTTGACTAAA
AATCTTGGGAGGAGTTCCCATTGTGGCTCAGTGGTTAACGAATCCGACTTGGAACCATGAGGTTTTGGGTTCGGTCC
CTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCGCAGACACCGCTCGCATCCCA
CATTGCTATGGCTCTGGTGTAGGCCAGCGACTGTGGCTCCAATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATGTGCCGAG
GGAGCGGCCCTAGAAAAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTTGGGAAAGCATATTTCACAGAACAAATATTATA
AAGCCATAACATACAATGCTAGAACAGAGGAAACGTCTATTTCTACCTATGATTCTTACCTTAAAATATGCATTAAC
AGTTACTTTTCCATGTCCTATGATTAAACATATAATAGATAAAATCAACAATAAAAATAAAAGTATTATCATCTTTT
AGTAACGTTTTAAAGCAAAATGTGAGATCATAAACAAGATCAAAAATATTTAATTCAAGAGTACCTGTTGTGGCTTA
GCGGTAACAAAAATATTTAATTCAAGAGTTCCTGTTGTGGCTCTGACTAGAATCCATGAGGATGTGGGCTTGATCCC
TGACCCTGCTCAGTGGGTTAAGGATCTGGCATTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCATAGAAGCAGCTTGGATCTGGC
ATTACTGTGGTTATGGTGTAGCCAGCAGCTGCTGCTCCAATTCAACTCCTACCCTGGCAACTTCCATGTGCTGTAAG
TGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAAGTAATGCAATATATTAAGAAATCAAAATTAATGCCCCAAACCCTCACAACAAA
CAAAATATCAAAATTTTAAATAGAGACAGGATCTGACAGTGTCAAGGCAAACCATATTGGAGCCTGAAGCAGAAGAA

[0672]

AAATGAGTTGCTCCATAAATGTGCCTGTATGTATTTTTAAATGGTTAATTTTCCCCAAAAACATTACAGTAGCTGAA
AAAATATTGAAACATTGAAAACCAAGTGTATTAAAATTGACAGAGTGATTTTCCATTGAAGTATTTTGTTTATACCC
AAACCAGAATTTATTATAATTTTTCTTTATTGGCTTTAATAAAAGCAAACTCATATTTTTTTCAACTACTTTACTGT
TCTGGAATAAAATTAACCATTAAAAATATGTGAAAGTATATATTTTGGGGCACATATTTTTCTTTCTTTTCTTTCTT
TTTTGGGGGGTGTCTTTTTAGGGCCGCACCATCAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTGGGGGTCGAATTGGAGCCATTG
GCCTATGTCACAGCCACAGCAACGCCATTTCTGAGCCAAGTTTGTGACCTACACCACAGCTCATGGCAATGCCAGAT
CCTTAACCCACTGAGTGAGGTCAGGGATAGAACCTGCATCCTCATGGATACTGGTCAGATTGGTTTTCACTGAGCCA
CGATGGGAACTCCACACACATTTGTCCTTTTGCCTTGAGTTTCTATATGGCTCAGCTTGGGCACTGGTGAGAAGAAA
GCCAGGATTTTGTTAGAGTTTATATTGCCCAGCTCCCAAAAGCCAGTGTGCCCATCACTTCACAATTCTGTACTCAC
TGTGGCTGGTAGCTTGAAAATCACCATGTTGGGAATATTTACACCAAGGAAATTGGCAGCACTACAAATTAGGAACT
TTTCTTCCTGAAAAGCTGGATGTTATATATTTACCAACACACCATTGGAGGCATCTTAGTCTGCAAAGGAAAATCTG
GGAATTACTACCAGGTGAAAGGAGAATGAGTTCTAGGAAGACAAAAACAGCCACCGTCCACCATGGAGATTTATGTG
TAGACACATAAGGGCTTGTAGTGGGCCTTTGATCCTAATTAAGACAGTTCTGATTTTAACTGAGCCCTTACTATGTG
CTAGGCACTATGTTAAATACTTGTGTGAATCCTTTCATTTCTTTTGTGAGAGGGGGGTCTTTTTAGGACCACACCTG
TAGCATGTGGGAGTTCCCAGGCTAGAAGCTGAACGGGAGCTTCAGCTGCCAGCCTTCGCCTCTGCCACAGCAACGCC
AGATCCGAACCACATCTGCAACGCCACACCACAGCCCATAGCAATGCCGTATCTTTAACCCACTGAGCAGGGCCAGG
GATCAAACTCGGGTCCTCATGGATACTAGTCAGGTTCATTACCCTGAGTCACAACAGGAACTCCTCATTTCTTTTTT
CTTTACTATTTATTCTCATTTGTTTATTTGAAAATGTTGTTTTACTTTTAAATTATTTGTTTTATTTTACAATTTTT
ATTTTTATTTTAGTTAGCCTATTGAGAGGCACTGGGTTAAAAACAGACTCTGGAACCAGACTCTCAGGTTCAAATCC
ACACTGTGTTCTACTAGCTATGTGACCTTGGGCAAATGACTTCATCCATCTGTACCCCAGTTCCCCCATCTTGAAAA
TGGAAGTGATAATAGCAGTATCCACCCCATTGAGTCGTTGTGAGGATTAAATGAATTAACCCCAGTAAAGAAATCTT
TTAGGCACATAGGAAGATTTCTATAGATTTTGTTAGGTCATTATTAACTTATAATTTTATTATTAATCTATACAACA
ATGGGTACGAGGTAGATGTTTATATTATGTCTTTATAAGGAAGAGAGCTGAGGCACAGACAGGTGAAGTAAGTGACT
TCCAGTCACACAGCTAAGATCTAGTGGATGCCATCGTGCATATGCTACAGTAATCCCCAGAACAATGCCTCGCTGAC
CAGCTGTCTGTCTGTCCTTTTCTTCACGGGACTCCCCCTGCCCCCAACACTATCCAGCCAGAAGGAATGAGAG
TCAACAAAACTGTGGTCACTCGCACACTGGATCCAGAACATAAGGGCCAACGTGAGTCAGCCACAGAAGGGGTGAGG
GCTGGGTGGTTGAGGCAGGGTAGGGTGGGAGGGGGGTGGTTGAGGCAGGGTAAGAGTGGGAGGGGGCTGGTGCAATG
GGTGTCTCCCATTCTCCCGGCAGAGGGAGTGCAACGAGAGGAAATCCCACCTGCGGATCTCAGCGACCAAGTCCCAG
ACACGGAGTCAGAGACCAAGATCCTCCTGCAAGGTGAGAGGCCCTTGGCTTCGACCCCAGGGGACCCAGAACTGTGT
TGGGGGGGCATGAGCCCAGTTCCATCTCATCCCTCCTCCTCTTCAGCTAGAATTTCTCTTTGATCTGCTTCAGGAAG
GCTCCAGGCACTATTTAGTTCAGCCAATAGCTTTTGCTGATGAAGAAATTTATTATTTTTTAATGAATTTATTATAT
TTATAGTTGTACGACGACCACCACAACCCAATTTTATAGGCTTTCCATTCCTAACCCCCAGCACATCCCCTCTCCTC
CCACCCTGCCTCATTTGGAAACCATACGTTTTTCAAAGTCTGTGAGTCAGTATCTGTTCTGCAAAGAAGATAGATCA
TTGTAGCTCTGATAAAGAAATTTAAATAAGAAGCAGTATAGTTCCAGAGCAGAAATTCTGGATCTGATTGCCCTGGA
TGGGGAACTCGGGCAAGAAGGGACAAGATAGATCTGAAAAGGCACCTTGCAACCTGTAAGGTGTAAAGTTTTGGGAG
GAGACCCTTGGTTCCCTCATCTGTGACGGGGGCAAATAACAGTATGGTTACCTAAGGGTTGTTGGGTGGGATTAAAT
GAGATACTATACAGTGTTCTCTTAGAATAGAGCCTAGCAAATAGCATTAAGCACGATATAAATATTCCTGACTATTG
TTACTGGAATTATGTTACCACTGGTGTGTAACGAGAGGAACCAGGGACTGGAAATCCCCTGTGAAGCACAAGCTCAC
CCCCACCACTCCGCAAATGCAGAATCCCCCTCCAGCTGCTCAGCTCCTCCCATCACATACCCTCCAGCTGTCCCTGA
CTCCTTTGGCCCTGGCTGGTCAGAGTCTGGAAATGCTGGGGGCAGCCCTGGTCTTGAATGCCATCTTACCGTCTGGC
TGCAGGGACCCCGGTGGCCCAGATGGTAGAGGATGCCATCGACGGGGACCGGCTGAAGCACCTCATCCAAACCCCCT

[0673]

CCGGCTGTGGGGAGCAGAACATGATCGGCATGACGCCCACAGTCATCGCTGTGCACTACCTGGACAGCACCGAACAA
TGGGAGAAGTTCGGCCTGGAGAAGAGGCAGGAAGCCTTGGAGCTCATCAAGAAGGGTATATGCCGCACCTCCTCCTC
TGAGCTGTCTAGGCCCCTGAGACCCCGCCCCTCCGAGCCCCCTCCAACCAGAGGCCCCTCCCCTCTAGAGGCCCCAC
CTCTCTGAGCCCTCTCCAACCAGAGACTCCGCCCCTCTATAGGCACCACCCCTCTGAGCCCCTCCCAACCAGGGGCC
CCGCCCCTCCTCTGAGACCACCCCCTTGCTCCTCTCNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCCTCTATCTGATCCTCCC
ACTTTCTACTTTAAGCTCCCCTTCCCCACCCCAAACTTGTCCCCTGCTCAGAACCCTCTCTTTCTTCTCTGTACCCC
TGTCCCACCTCTCACAGAATCTTTATCCTCTTTCTAAGCCCCTCCCCTCCCTGGCCTACCCATGGTAGCCACCCCCT
CCACTCAGCCTCTGTTGACACTTCTCCCTTCTCGGCAGGGTACACCCAGCAACTGGCCTTCAGACAAAAGAACTCAG
CCTTTGCCGCCTTCCAGGACCGGCTGTCCAGCACCTGGTGAGTCTCCAAGATCTGCTTGCCCATCCTTAGCCTTGCA
CCTCCCTGAGCAGGGCCTGGATCCCGGCCTCAGGTGGTCTAGGTTGGCCTCGCCCACACAGCCCTGTGCGACTTGAC
CCCTCTACTCACGAAGTCAAAACACCAGCCAGATGAGTGGCCTGCATGCCACACCGGGTCCTGAGTTTGGGGAAGAG
AAACTGGGCGGACCAGGCCAGGCCCCGCCTCTCTCTGTTCATTGCTTGGCTGGGATGCAGTCTTCGGATCCCAGAGC
CAATTGGCTCATGCTCTGTGTCCGCAGGCTGACAGCCTATGTGGTCAAGGTCTTCGCTATGGCAGCCAACCTCATCG
CCATCGACTCCCAGGTCCTCTGTGGGGCCGTCAAATGGCTGATCCTGGAGAAGCAGAAGCCTGATGGAGTCTTCGAG
GAGAATGGGCCCGTGATACACCAAGAAATGATTGTAAGAGGAAGGGACTCAGAGCAGGCAGGGGGAGAGGGGCATCT
GAGCATCACAGGTTAGCGGGGTGGGGGGGTGGGAGGAAGACTCCACCATCCACCCATGGCCCAATCCATTGTGCCAG
GGGACAGGGGATAAGGGAGCTGGGAGTGCCACTCCTCCATTGCAAAAAACAAAGACTTGCAGGATCCGGTGCAAAAG
GAAAGTTCCCAGGTCACAGAGCTGCTTAGAGCCGTGGTCCTCAAAGTGTGGTCCCCAAGCCAGCAGCATCAGCACCA
CCTGCAAACTTGTTAAAAATACACATTTTCAGGATGGACTCCAGAGGCACTGAATCAGAAACAATAGGGGCAACGTC
TAGAAATTGGAGCTTTAACGCACATATACACACATCTCTGCTGATGCTGGTGTGTGCTGAAGTTGGAGAGTTGCTGC
CTTAGCCTGACCTTGCTGGCTTTCACACAGCTTTCTCCTGCCCCCCTTCACACTCTACCTGGACTGCTAGAAGCCTT
GCTCTGTCCAGCCACAGGGCCTTTGAACATGCTGTTTCTGCTGCCTGCCCTGCTAACCCCTGCCCTCTTTGAGAGTT
GACTCCTACTCACTCTTCAGATTGTGGTTCCATCTGTCACCCCTCAGAGACACTTTTCCACGACTGAGTCACTCTTC
CACTGTCCATTCTCAATGCCATCTCCACTTCTCCTGCACAGCACTCATCAGTTTGTAATTATATATCTGTGGATGAC
CTGGTTGGCTCATGTCTGTCTCCCCTACTAGACAGGGAGCTCCATGAGGGCTGGGCTGGGGTCTGGTTTTCTCCCAC
CATCTTATCCACAGCTCCATCAACATTTGCAGAATGAATGAATGGATACTAAAGAGCTTGGCCCTCTTGGGGAGACC
CTGGGGAGAGACCCAGCCCTGCCTTGACCTGCTGATCCTACAGGGGGGTGGTGGGCATGTGGGGACATGATGTTCAC
CCGCTCCGGGCTTCCTGCTTCCCCTCTAGGGTGGCTTCAAGAACACTGAGGAGAAAGACGTGTCCCTGACAGCCTTT
GTTCTCATCGCGCTGCAGGAGGCTAAAGACATCTGTGAACCACAGGTCAATGTAAGTGTCCCTTGCCTCTCCCTCCT
CCCCTCCCCTGCTCAGGACACATCAGGTGAGGTATGGATTTGGGGCCATTTCCAGTCCTCCCAGTGTGACAACCACC
ATCACAGTGGCCATAAGAGTACCTAACATTTATCGAGCCATTAACTAAGATACTCACCTAAAAGCTTCACATGTTTA
AGTCCTGTAATCCTTGTAGCAGCCCAAGAGACAGGCTACCCTTATTATCCCCAGTTTTTAGAAGAGAAAACTGGAGC
TCCCATCATGGCTCAGCATAAATGAATCTGACTAGTAGCCATGGGGACACAGGTCTGATCCCTGGCCTTGCTCAGTG
GGTTAAGGATCTGGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGATCACAGACGAGGCTCGGATCCTGTGTTGCTGTGGTATAG
GCTGGCAACTATAGCTCCTATTTAACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCTGTAGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAGAGAGAGAGAGAGAAAATTGAGGCACAGAGAGATCAAAGATCAGGTCCTTTCC
GCCTGTTCTCCCATTTCTAGAGAGTCATAGCCAATTTCAGCAGAAGTCCTCTCAGTTTGCTTTCCACAGCACTCCTC
CACATGCCTCCTTGCTGCTTCCCTAGAGAAAACTCAAGACACAGAGCTTAAAAAGAGGAGAAAAAAAATCCTCAAGA
CCATTTCCTTAGTTTAGAGGGTCTTTCAGGGTATTTTTTTAAAGGAGTCCATGATCCCAAAAGGGAAGGGATTTAAA
ATGTTGACTATTCACTGTCCCCTTTTCCTCTGGCTTTGGTTCTGAAGCAGAGAAGTTTGAAAAGACAGGCTCTGGAG

[0674]

AATCTGTAATCACTCCATCTGCTTTGCCCTGGGATTTTGAGGCTGGGTTGCTTGACTTTAGCTTCCCTACAGGGGAA
CCTCAGGCTCTCATCTTCAGCCAGCTGCTTCTACCTCCTCAGAACCCCAGAAAAGGGATGGAGGGGAGGGGCCGTTG
CCTTTAATGCCCAAAAGGGCCCAGGCCTTCCTGGTTCCAACCTGGAAGATTTGAGAGAAATTATAGTAGAAATGAGA
CAACACTAGGACTAGGCACGGGGTAGGGGTGGGGATGTCAGAGAGAAGTGACTTCAAAGCCTGACTCTCAGGCACTT
CCCCTTCAAGGCCTTAATGTGTGCATCTGTAAAACGGGTATGGTGGTCTTTGTATTGTTTAGGACTCTCTGCATTGT
CCTAGATGGAACACAAGTGTGACCCAGATTATGCAAAAATAGGGTATTTATTTTAGGGATCCAAGAATTTATCAAGT
GCAACGATAAAAGAGTCCTCAGGGACTCTGCCAGAATGCTTCGTTTTTCACGTCCTCCCATATCTTTCCTTCCCTTC
TTGCCTAATAATTCAACTTTCCTGGCCATCCGGCCTGCCTGGCCAAACTGTCTTCCTTGGGGAAATAGACCAAAGCA
CCAGCAGCAGAATCTCAGTGACAGATTCTGATTGGCTCACCGTGGGTCAGGTGATCACCTGTGGACCAATCAGCTGA
GGGAGGCAGTAGGTCTTAGTGGGCAACTATGTGCGCTTCTGGTGCGGCCTTGTGAGTGGAAGTGAGGTGTTCTAACA
ACAGTCATCGACAGGTGTAGAAGAGATTCCTGGGCAGGCAAAAGGATCATTTCTACTGTAATATAACATTTTTACT
ATACATATTATAATGAAGTATGGCATAGGCTGTGGAACCCGACTGCTGGCATTTAAATCAGGAGTATGCTGAACCCA
TCCGTGTAAAATCTGTAAAACCAGTTGTTAAATTTCCAGGAATTTGCAAGCTGGCTGTTAAACACGATCGTGATTAA
ATTAAATTATAAACTTACAGTGAAAAACTGTAAACATTAAACAGTAAAAACAGGCGTTCCCGTCGTGACGTAGCGGA
AACTAATCTGACTAGGAACCATGAGGTTTCGGGTTCGATCCCTGGCCTGGCTCAGTGGGTTAAGAATCCAGCGTTGC
CATGAGCTGTGCTGTAGGTCGCAGATGCGGCTCAGATCTGGCGGTGCTGTGGCTGTGGTGTAGACCGGCAGCTGTAG
CTCCAATTAGACCCCTGGCCTGGGAACCTCCATAAGCCTCAGGTGCAGCCCTAAAAAGACAAAAAAGATTTTAAAA
AAAGGACAAAAAAAGGAGTTCCGTGGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCCGACTAGGAACCATGAGGTTGCGGGTTCGG
TCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATTCGGCTTGCCGTGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGACGCGGCTCGGATCC
CGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCTGGTGGCTACAGCTCCGATTAGACCCCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCCG
CGGGAGCCGCCCAAGAAATAGCAACACCACCAAAAGCCAAAAGCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACA
AAAAAAAAAGTAAAAACGCAGGTAGTAAACACTTAAAATGTATCACTTCCTAAACATTTTGCTATCTTTTATCATGG
TTCTTTTGAGAATTTATGTGTATTGTACTTGTATAGTGGAAATATTATGTAATGTTGAACTACTGCCCATCTCTTCC
CAAATCTACATTCAATGATGTGGGTTGATTGATGGATTGAAAGCAGCCATGATAATATTGACATCATAGAAATGACA
AACCCTTCAAATTATGTTTTCCCCCAACCCCTATCTTTCTGGGTCACAGCATTTTTCTCTGACAGGAGGATAATGAT
GAAAATAATACCTACCTCATAGTATATTATGAGATTAAGTGAGCAAGTATATGCCTGGGACATAGTAAGAGCTAGCT
ATGATGGGGATTACTCTCAGATAAGAAGTGTTCCCTTGGTGAGCTGAATCTGGCTCACACTAGCTCACGAGTGCCTA
CGGGGGGCATCTCTACCCCACTCCATGTTCAGGGACTTCACATTGGTAGCTTAAAACTGACCATGGTAGAATTTTTA
CACCACAGTAATTGGTGATGCATAAAGGAGCACCCCTCCCCCAACCCCATGCCTCCATTGGAGAGCTGATTGTTAAA
CATTCACCAGCACACCATGGGGTATACAGACTGCCCCCCCCATCCCCGCTGCCAGCACATAGTAGGTACTCAGCAAC
AAAGCAGCTCACAATGAGAAAACTTCAAAAGTAGGTAGTAGATCCAAGGCAGGTCCCAAGGACAGATACCATCCTGG
CGCCCAGGAAGTGATGCTTGTGTGATCCTTACTAGTTCTCTGTGGCAGCAACGCCCACTTGATCAGAATACCCAATC
CTCTTTCTCATAGAGCCTGTTGCGCAGCATCAATAAGGCAAGAGACTTCCTCGCAGACTACTACCTAGAATTAAAAA
GACCATATACTGTGGCCATTGCTGGTTATGCCCTGGCTCTATCTGACAAGCTGGATGAGCCCTTCCTCAACAAACTT
CTGAGCACAGCCAAAGGTAAGAGGCAGCCTGGAGAGATAAAGAAGGGGGTGCATGGCTAGGGTTTGAGGGTGGTCCT
CTCAAGCTGGGATGCATGCCTCTAAGCTGCACTGGGATGTGCATCTCCAAGTGGAGCTGGGCTGGATGGCTCTACAA
GGTGAAAAGCTCTCATTGTAAACCACACAGGAAGGCTCACTGCATAATTCATGACAGCAGTGAGGTGTCATTAAGAA
CATGGGCTCTGACCTCAGGCAGACTGAAACCGAAACCCCACTCAGCCACTTTCTCACTGCCTGACCTTGGACAAGTC
ATTTAACTTCTCTGGACCTTAGTTTCCTCATCTTAATACCTACATCGCAGGGTGGTCATGAAGATTAAATGTATAAT
GCAAGTAGAAGAGAGTCTAGCACACAGTAAGAGCTCTGTCACTGATACCATTAGTGCCTTTAATTTTATTTTAATTT
TTGTCTTTTTAGGGCCACACCTGCCGCATATGGAAGTTCCCAGGCTAGGGGTTAAATTGGAGCCACTGCTGCTGGCC

[0675]

TATGCCACAGCACAGCAATGCAGGATCCGAGCCATATATGCAACCTAGCTCACGGAAATGCCAGATCCTTAACCCAC
TGAGCAAGGCTAGGGATTGAACCCGCATCCTCATGGATCCTAGTCAGATTCATTAACTGCTGAGCCACAAAGGGAAT
CCACCTTCAATATTGTTAAAAATATTATCATTATCTGAAAGCATAGGGAACTTAGCACAGTGCCTAGCACAGAGTGA
GTGCTTAATTTTTGGTCCCAGCTGATGACACTGTATCATGTTTGCACTCACTGATGTGACATATCTCAAGTAATGGA
ATGTAACATATACAAAAGTCATTTAACACAAGAATAATTTATTGGTGGTGGCCGGCTCTCCTCCACACAGAGATGCA
GAGATCTAGGCCTCTATCTTTTCATAGCTCTGCCGCTCAGAATCCATCCATGTAAGCTGAGGGGGAAATAGTCAGGA
AGACTGTGCAAGGGAGGTGGACCAAACATGGAAGGGGTCCCATCATTGCTGTGCACATTCCATTGGTCAAAGCTTAG
TTATGTGGCCATACCTACCTGCAAAGGCATCTGGGAGATGTAGTCCAACTCTGTGCCCAGGAAGAGGAGGGTATGAT
TCTTAGTGACAGCCTCTGCCATCAGTATTTTCTTAGGCACTTGTGACATACAGTGAATACAGTGCAGCCCTTCCCAT
TATGGCCTCACACCTCAGTTGAGGAGGGAAAATGAATTAATAGATTACTGTAGAACATTATAGCATTGGGATAGTAG
AAGCACAGGATGCTTTAACGGACAGGAGGAAGAAGGGCCTCACTTCCTCTTAGGGTGCCATTGAAGCTGAATTGTGC
GGGGTGAGAATTAACCACAGGTAGATGGAGAAAAATTGCTCCAAGTAGAGGGAACAGAATATGCAAAGGCTCATAGG
TTTAAAAAAAAAAAAGAGCAAGTTTAGGGAATCTCCTGCAGTGGGGCTGCAGTTGAGAATTCAAATGGAGGAGTGAGG
GTTGATGAGGGAAGAGAGCAAGGCAGAAGACAGCAGATTGAGGGTCTTGAATGTGGGCCAGGACACTTGAAAACCAA
GTCCAGTATGAGTCTTTTTTTTTTTTCTGAGCTTTCTCTGAGCTATTTACAGGCTGAACAGAGCATTGAGAGTGGG
GGTTCTCTCTGCAGAAAGGAACCGCTGGGAGGAACCTGGCCAGAAGCTCTACAATGTGGAGGCCACATCCTACGCCC
TCTTGGCTCTGCTGGTAGTCAAAGACTTTGACTCTGTCCCTCCTATTGTGCGCTGGCTCAATGAGCAGAGATACTAC
GGAGGTGGCTATGGATCTACCCAGGCAAGTAGCCCCACCCCCACCCCACCTCCACCCCAGGCACCTGCATCCCAACC
TCTTCTGGCCTCCCACTAGCCTTCTGGAGTAGGCACTGAGACCAAGAGAGGTAGGTCTTCTGTCCCATAAGCCAGGA
TGGTTGGAATGAAGTTGAGAAATCTTTTTTTCCCCCCTTATAAACCCATCTCTCGATCTAGACTACATTCTGAGTGC
TCCAAGCTGTGTTCTGAGCCTCTCTTTCCCTCTTGACATCTAGGTCATGTTCTCAGGGCTCAGGTTCAGATGTGAGC
CTCTCTCTCCCCCTGGTTCCCCAGTTCCACCAGATTCCCTATCTTATCCTGTCTCACTGGTAGGTTCTAGATCCTGT
TCATCTCACCAGACCCCCAATATTACCTTGTCTCATTGGTAGGTTCTAGACTGGATTTTTAGTTGTTCTGGGCCATT
ATCCAAGCTTCTTTCTCTCACTTGTGGGATCTAGACCATGTTCTCAGCTCCTTCAGGCTCTCAATATTACCCTGTCT
TACTGTGAGTTCTAGAAAAGGGTCTCAGCTATTCTAGCCCCCAGTAGGTTCTAGACCATGGGTTCTTTAGCCCCCTT
TATTTCTAGTGGGCTCTCAATCACATTCTCAGTGTTTGGGATTCCAAATCAGATGCTCAGTGTTCCCAACTTTACTC
TTTTTTAATGAGTGGGTTCTAGACATATTCCCAGCACTTCTAGACTCTTGTCTTAGATGCTCTCCTCTAGATGGGTC
TAGACTACTTTCTCACTGTGGCTAGACTTTCAGTCTTATGTCTGCCCTTTCTGGTGAATTCTAGACATGTTCCCCAT
GTCTCCAAGCTCTTGTCTGAACCCCTCTCACTCAGAGAGTTCTAGAACATGTCCTCAGTAGCCAACAACCCTCGATC
TTGTTCTTGAAGGCCACAATGGGTGGGTTCAAGGCCACAGTTTCAGGGCCCCAGCTCTGATCTGAGACTCTTCATCC
CTCAGTGGGGTCTAACAACTTTCTTGTTGCCCAGATTCANNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNAAGGTAGCTGCGGGA
AACTTTCCCAGGGAAACGGTATTCCGGTGTGAAATGGTATGGACAAGAAAAGCTATTTCTGTGTGAAATTGTTATCC
GCAATCCAGGCTCTGGACCCCTTCCATGAATTTTCTGCAGTCCTCATAGTAGTGCTTCGAGGTAGGGTGACCAAGCT
ATTCTGCCATTCCTGAGACTCTCTCAGTGTTCGCACTCCAAGTACTGCATCCTGGGAAAAACCCCTTCCCCCAAGAC
GGGACCTGGGACCCTTGGCTGCGGGGCTTGCACCTGGGAAATGTCTCCTTGAGCAACAACATACAAAGAAACCAAAT
GGGACTAAAAATAGCTGCATGGGCGTTCCCGTCGTGGCGAAGTGTTTAACGAATCCAACTAGGAACCATGAGGTTGT
GGGTTCGGTCCCTGCCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCCGGCGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTTGCAGATGCAG
CTCGGATCCTGCATTGCTGTGGCTCTGGCGTGGGCCGGTGGCTGCAGCTCTGATTCGACCCCTAGCCTGGGAACCTC
CATATGCGGCGGGAGCGGCCCAAGAAATGGAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAAATAGCAGCATGCTTGCACAGTTGGG
GCAGATTATGGACAGCAAGATATAAAAAGACCAAAAACCCAGCTGCCATATCTGAGGAGCCAGGAGCAAAAGCTGGG

[0676]

TGCTGTGCATGCCCTCTGCACACAGCCCCACCAAGGGGCAGGCAGACCACCTAAGCCACCCCTCTGGCACCCCTAC
CCTCACCCCACTTAAGGAACCAGCTACACACACACACACACACACACACACACACACACACACACCTGCCCCA
AGTAAGGGACACACACGCACATCTGCCCCCAGCAAGGGAATACTTGTTTTCCTTTCTTCCTGCTGCAGCAGGAGCTA
AATAAAGCCTTGCCTGAATTTCTTATCGGGCCTCTTACTCAATTTCTGTTGACTGGGAAAGCCAAGAAGCCTCATGG
TTAACACCCCCAGTCTGGGGCAAGCCGGAATGGTCAGTCACTCTACTTCAAGGTAGACATTAGGACTCCCTTTTCCA
GATGCAGAAAAGAGTGCCCAAGAGAGGTTGCCTAACTGTTCCAGGTCAGCCCCCAAGTCAGAACACAGGAGGAGAGC
CAAGCAGACCAGACCACGCTGGGAAGGAGTTCAGGAGATTTGCTCATCATTCTGGCTGTACCCCTCATGGGCTACCA
GCTTTGACCCAGCTGCAGCGGAGCCTATAAGAACCAGTGAATTTGTGATTCTCAGAGGAGGAAAGGGGGAGGGGGAA
AGGACAGAAGAAGAGGGAGGGGAGGAGGAGGGAGAAGGGGAGGAGGAAGAGATGGGGGGAGAGGAAAAGGAAGAGGG
GGAGGGAAGGGAGGCGCAGGGGAGGAGGATGGGGAAGGAGGAGAGGGGAGAAGGCTAACATATTACACTTATGATGT
TCCAAGTATCTACTAAGCACTGCCTATATCTTACCTCGTTTAATCCTCATCAAACCCCTATGGGATTAACTCCTCTT
ACTCTCATTTCCATGGAACCAAAGTCATGGGGCATGGATTGGAACAGCCGAGGTCCCCATGTCAATGAACCCTGGAA
CCAAGATTTGAACCTAGGCAGTGCGACTCCAGAGCCTATCTCATAACAACTCCCCATGGAGTTGAATCCTCAGAACT
TAATCCCATCAGGTAGGCAGGGGTTCATCACCCTACCGGATAATCAGGTGACAAAACCAAGAGATGAAGGCATGTCC
CCAAGGTCTAATTGCCTTCAAGCTGGGGAAGTCTCTTACCAAAATCTGACCACGATCGCCATGGCCACTCACCTGCA
AGCAAAGAGAAGTCTACAGATCCCTTTGATTTTTCTTTCCTCTCTTTTATGGCTGCACCCGCAGCCCATGGAAGCTC
CCGGGCTAGGGGTCAAATCTGAGCAGCAGCTTCCAGCCTACAGCACAGCCATAGCAAAACAGGATCTGAGCCACATC
TGTAATCTGCGCCACAGATCCTTAACCCACTGAAGGAGGCCAGGGATTGAACCTGCATTCTCATGGACACTATGTCA
TGTTCGTAACTCACTGAGCCACAATGGGAAGTCCCTATAGATCCCTCTGAGATCTGGCCATAAGCCATCCTTTCACA
ACCAGGTACCCTGTCTCCCTGGGTACCAGTGATCACAGTGGTGAGTTATGAAAGTGGGAACGGGATGTGAAGAGGAA
AACCCAGTCTCTTTCTGGGGATTTACCTCTATCAGCTCACGAGTTCTTCACACTTTGCCAGGTAAGAAAGGATGGGA
TACCAATGTTCATTGCCGCCCTACACACAGTAGCCAAGACGTGGAAGCAACCTATGCATCCATATGCAGAGGAATGG
ATAAAGAAGATGTGGTATATACATACAGTGGAATATTATTCAGCCATAAAAAAGAAGGAAATCATGCCATCTACAGC
AACATGGATGGACCTAGAGATTATCATACTAAGTGAAGTAAGTCATACAAATTTACAGTTAACCAAGGGGATAGCAG
GGGGTGGGGAAAGATAAATTAGGATTTGGGGATTAGCAGATACCCACTGCCATATACACAAGGACCTACTATATAGC
ATGGGGAGCTATATTCAATATCTTGTAATAACTTATAATGGAAAATAATCTAAAAGTAAACATGTATGTGTGTGT
GTGTTCACTTTGCTATACACCAGAAACTAAAACACCATTGTAAATCAGCTATAATTTTTTTTAAGGGTTTGGGAGTT
CCCTGGTGGTCTAGTGGTAAGGACTCAGCACTTTCTCCATTGCTGCCCAGGTTCAATCCCTGATCTAGGAACCGAAA
TCCCACATCAAGCTGCTGCACACCACAGCCAAAAAAATGAAAAAAAAAAAATTTTTTTTGTCTTTTTGCTATTTCTTG
GGCTGCTCCAGCAGCATATGGAGGTTACCAGGCTAGGGGTCAAATCAGAGCTGTAGCCACCGGCCTATGCCAGAGCC
ACAGCAACACAAGATCCGAGCCGCGTCTGCAGCCTACACCACAGCTCACGGCAACGCTGGGTCGTTAACCCACTGGG
CAAGGGCAGGGATCGAACCCACAACCTCATGGTTCCTAGTCGGATTCGTTAACCACTGCGCCACGACGGGAACTCCA
AAAATGAAAATTTTTTTAAAATTTTAATCGTTAAAAGAGGGGGGCAATATCAGCCACTCTTGGCCCCACCCCCATC
CACCTTGCCAGGTTAGCATCCTATCCCCCGCTGTCTCACTAGCCTTGAAGCACTGCCTGACACATCCAGGCATGTAA
CAGCACAGCCTCCGAGCAGGTGAACCTCTGTGGTATAATTCACACTCCAGAGCTCCTCCTGGGACCAGGCTGCGGCT
GAAAATCTCCTGAAACACCTTCTGAGTGGCCATTTCCTCCTCCTGCCCCATCCTGCTTCCCTCCCTGCAAGGGTCTC
CTGAGAGCCCTCCCTCAACAAATGAGTCACATAAAATCCTCATCTCAGGCTTTGCTTCTCCAGAAATGAATGAAAAA
CAAGTGGCGATCCTTATTTTTGTGTTTCAGTTTTGTTTTGTTTTTTCAAATTTTGAAGGTCTCCTGTGGTGCAGTGG
ATTAAGGATCCTGTGCTGTCACTGCAGCGGCTCAGGTTGCTGCTGCAGTTGGGGAGTTCAAACCCTGACCCAGGAAC
TTCCGCATGCCATGCATGTGGCTAAAAAATAAAATGTTAATTGAAGGCACAAGGGAAAGAGCCAGGGTGGGAACCAA
GAGACCTGATGTTATCCCTTGTTCGGCCACCATCTCCTAGCAAGTGGCCAGCTGTGGTTCAACCTCCTGGGACACAA

[0677]

GTCTCCTCCCCACCACATTGGGCATATGCATTTTCCTCGTGCAACTTACACTGTGCCATTGACTCCAACGGAGATAA
CGTGAATATTACCCAGCTGTAGAAACCACAACACCCTGTCGGAAAGAAAAGGAAAACACCATGAAACATCAAGAAGC
TCTTTAGATTCAACCTGAAAAATTACTTCTGGCACGGCTTCATGGAAACAGGTTTGGGGAGCCTAGATGAAAGCTGC
AGCTGAGTGATATACGTTGTTCAATATAATCTGCACAACAACCATTCCTGCTTTTCTGCATGTCACTTCTGTTTTTC
ATTCTGTTTATATTATCTTCATTTTCTTTTCAAAGAGTTCTAGCTGATTTTCAAAAATATGCATTTAAGTATGCGTC
CTCAAAGGGAACGACATCTCTCCTAAAAGGGCAAAACTGGAGTTCCCGTCATGGCGCAGTGGTTAACGAATTGGACT
AGGATCCATGAGGTTGCAGGTTCGATCCCTGGCCTTGCTCAGTGGGTTAACGATCTGGCGTTGCCGTGAGCTCTGGT
GTAGGTCACAGACATGGCTCGGATCCCCGCGTTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCAGCGGCTACAGCTCTGATTAGACC
CCTAGCCTGGGAACCTCCATATGCGGCAGGATCGGCCCTATAAGGCCAACACGACAAAAAATCAGAGAAAAAAAAAA
GGGCAAAACTTGGTTCTTGGGGAAAGATGAAAAACATTGTACTCTTTTATATACAAGACACATAGATATACATATAC
CATATAAATAAATACACACTATATCTGTAGTATTATTTTTTTTGGTCTTTTGTCTATTTAGGGCCGCACCCACGGCA
TTTGGAGGTTCCCAGGATAGGGGCTGAATCAGCTACAGCTGCTGGCCTCCACCACAGCCACAGCAACACCAGATCTG
AGCTGCAACTGTGACCTACACCACAGTTCACGGTAATGCCGGCCCCTTAACCCACTGAGCGAGGCCAGGGATCGAAC
CCGCGTCCTCATGGATGCTAGTCTTGTTCATGATGCTAGTCTTGTTCATTAACCACTGAGCCACGATGGGAACTCCT
GTAGTATTAATTTTTTTGGGGAGAGTAAGACAATTCATTTTTTTTAATGTCTAAAAGGCAGCCCAGTCCCCCGTATT
TAGTTCCTCTCCAACTACATCATCATCATCACCCTCATCATCACCATCATCTTCAGCATCACCATCACCAGTCTCAC
CAGCATCTTCACCACCACCATCATCATCCCCATCATTATCATCACTGCTATCAACCTCATCATTATCTTCAGCATCA
CCATCATCACCACCACCATCATCATTATCCCCATCATCATCATCACCATCACCAGTGTCATCACCACCACTCTTTGT
TTCTTGCGGGCAGAATAAAGAGTGCTAATGGCAGGGAGTTCCCGTGGCGCAGTGGTTAACGAATCTAACTAGGAACC
ATGAGATTGCAGGTTCGATCCCTGGGCTTGCTCAGCGGGTTAAGGATCCGCGTTGCTGTGAGCTGTGGTGTAGGTGG
CAGATGCAGCTCAGATCCCACATTGCTGTGGCTCTGGCGTAGGCCGGTGGCTACAGCTCCGATTTGACCCCTGTCCT
GGGAACCTCCATATGCCGTGGGAGCAGCCCAAGAAATGGTAAAAACACAAAAAAAAAAAAGAGTGCTAATGGCTAATC
CCAGTGCTGACACCCCCAAAGAAACAAGGCCACAATTCAGGATTTGGGGTCCACAGTCACCTGCTCTTTCTAATGAA
ACCTGCCACTCAACAAGTCTCACAAACCTAAACTTCCAACTTCCCTCAGTATCACTAATTGAAATTTCTCTTGCTCT
TTAGTTATTTTAGAGGCAACAGAGCATCATGTTTAAGCATATCAACTCTGACATCACATGTTTGGTGTCAAAATCTA
GCTTCACCAATTACAGACTGTGCGGCCTTGGGAAAGTTACTTAATTTCTTTGTGCCTATGTTTTCTCTTATGTGTAA
TAAGGGAAACAAATCCACTGTACAACAGCTGAGGAAACCCACACTTGTTGCTTAGAAAAGGTCTCCTATTCTTAGAT
TTGAACCAATGATGAAAACTCACAAGACCCATGAAGGGAACAATGACATGAAAAAAGCAAGACCAAGAAAAACTGAC
ACCTGAAGAAAAAGAAATAAAAGAACAGGAAAGGAGTTCTCATCTTGGAGCAGCAGAAATGAATCTGACTAGTGTAC
ATGAGGACGTGAGTTTGATCCCTGGCCTCGCTCAGTGGGTTAAGGATCCAGCGTTGCTGGGAGCTGTAGTGTTGGTC
ACAGATGCAGCTTGGATCCTGCATTGCTGTGGCTGTGGTGTAGGCCAGCAGCTGTTGCTCTGATTCAACCTCTGGCC
TGGGAACTTCCATAAGCTGTGGGTGCAGCCCTAAAAAGAAAAGAAAGAAAGAAAGAAAGAAATACCTTCCCT
GGTTTCCTCCTTCTATATAACCCCCGATCACACTATACGACAGCTTCTTTCATAGCTCTTATCACCCCTGGAATGCC
CCGTTTTATATATTCTTCGGAGCAGCATAGTTTAGGAATAAAACATACAGACTCTGGAACCAGGCTGGCTTTAAAAC
CCTGGCTCTACTCCCTTATTACATAAGTGGTCTTGGGCAAGTTATTCAATTTCTTTTACCTCATTTTTTTCTCCTTT
GTAAAATGGGACTGTTTCAGGACCCAATATCAGAGGAATTTAGTGAAGACTGAATATGTTCTCTATTTGAGGAACTT
AGAACAGTGCTAAGTGAGTGGTTGCTATTACCGTTAGTGGCTTCCTTTCTGCCTACCTCTTCCTGCTGGTAAGTCAG
CCTCACAGGGCAGGAACTTTGTCTGTTCACTGCTCTATCCTCAGTGCCTAGAACGGCAGCTGGTACACGGTGGGTGC
TCAGAAAATACATGCCAAATGAAGGACTATAAAGAAATTCTTTCTTGGCAGATGAATTCCCTGATTTTTATCAAAGC
TTTCCTGATGAAGATGTTTGCAGTGTCCAGTCTAGAATTATGATCTCTTGGCTGGATAGCCCAAGGCCCTCCCTTTT
CCCTGCAGCCTATATCCAGTGTAATCTTCCCCCGGACTCCCTAGTCAGCCTCATACTCACCCCAAAAGAGAAGGAAA

[0678]

CTGAAGCTCCACATCTTGCTGTGTTTCTGTCATTCGAAGAGGAGAATCTTTTCTCTGTTCCCAGAGTTTTTAATAAC
AGAGGGTGTGGAGAGAGGGGAAGGGCAGAGCCAGCATTGCTCAATGCAACCAGAGCATCACAGCCCTTTTTGCTGAG
TTGCCACCACTCGGAAAGGACAGTGTAGCAAACCCCTAATTTTCTCCTTTCTCCACAGTGTAGAGAGGTTGGTCTGG
CTGGTGGGTCAGTGTGTGGATCCATCTCCCTCTCTCTCTCTCTCTTTCCTTCCTGCTGGATTCTTTCTTTCTTTTTT
TTTTTTTTTTAATTGCAGCATAGTTAATTTACAATGTATACACATATATATTCTTTTTCAGCCTTTCCATTACAGGT
TATTATAAGATACTGAGTATAATTTACTGTGCTATATAGTAGGTCCTTGTTGTTTATCTCTTTTATATACAGTAGTG
TGTATATGTTAATCCCAAACTCCTCATTTATCTCCCCCTTCCACTTTGTTCTTTCCCCACCAACATCTATCTCCCAT
TTCTCATCATCTTATTTTATTGCACCCAGTAATAAATGAGCTTCCACCATCTATCCCCAATGAAGCAAGAGCAAAAC
TCAAGGGTCCTTTCCCAGTTTTCCCCGTACAATAACCACCATAAACCTCAAGTACCAGGCACTGTGCTAAATATGTT
TCCAAGAAAATTTAATTTCATCGCCATGTCAGCATCATCAAGTAGGGATTCCTACCCCTACCTATCTCATTTAAAAA
TACAATAGAATGGAAATTGCAACTACCAACCCCAAGCTCCCTGTCAACTATTACATTTAGAATGGATGAGCTAAGCA
ATGGGGTCCTGGCTGCACAGCACAAGGAAATATGTCCAGTCTCTTGGAATAGAACATGACGGAAGACAGTATGAAAA
AAAGAATGTATATACATGTATGTTTGGGTCACTATGCTGTGCAGCAGAAATTGATACAACGCTGTAAATCAACTACA
CTCTAATAAAAAATAAAGAAAGAAAAGTTAAAAATAAAGATGCTAGAAACAAAAAAGAAAAAAGGAAACTGAGGCTT
GGAGAGAAGATGTGTCTTGTCCAAGACTACCTGGACTTGAGATTTGAATCCAGGACCCTCTGACCCCAAAGACTAGA
ACTTTCACCATTTTGTTTGCCTTCAGCTCCCCATAATATCTGATCACTGTCGGTGACACTCCCACTCCATCCCCCCT
CCCCAAGCCCAACCGAAGACACACATACACATGCAACTTCTCATAAACAGGGTGGCCTAGGAATATCTTAGTTAGGG
TCTCCCAGATGCAGAGGCTGAGACAAGGCGTCTAGTGAAAGCAGTTCATCAGGGAGGTGACCCCAAAAACGCTCCAG
CTGAGGATGGGAGAAGTGAGAGAAGGAAGGAAAAGAGCCCACAATGAATGTTATCCAGTAAGTTACCCAGTAAAAAA
CTGAAACTGAAACAGAGGTTGAGGACATCTGTGCTATGTAGTAGGTCCTTGTTGTTTCTCTCGTTTATATGTAATTG
TGTGTATATGTTAATCCCAAACTACCTAAGAGACAGCCTAAAGCACCCTCTTCAGACTTATCCCAAACGAGGCGGGT
GAGGGAGCTGGGGTATTTATCCACCAGATGCTGTCGGTCACTGATTGAGGCTTGTGTTAACTTAAGACCTGGCCTCC
AAGCAGATAGAATGCGCTCCAGACCATAGCCCTGTTGATGACAAAATGCAGTGGCTGGCAGATGTCAGGCTAGGGCA
CCCAAATCCTGTGCTCCAAGATAAAACAGAAGGGCAAAGCCCAGCCCTGAGGTCTTGGGAAGAAGAGCCCCATTTGT
TTTCATATTCTCCTTTTTCGCTCTGGGCAAGGCAAAATACCTACCCTGGAATTATGGTCACCGAAGAAGATTCATCA
ACAGCTCCATCTGTGGATCAAGAGACCCTATCCAGTGAAGCTGCAGCTAAGAACGAGCACGAAAATACAGCAAAGCC
CTCCAAGAAGGAGGATAAACAGAGCTGTGTTACATTTAAGAGACACACTGGTGGATCAACACAGACCCTAGCACCAG
ATCGCAGGGGATTTAAATCCCGACTCCACCACTTGCTAGTCATATGCGGTCCTGGGCAACTTCTTAATGTCTCTATG
CCTCAACATTCCCATCTGTAAAATGGGGCTGATAAAAGGAGAATCTATTTCATGGAGTTAAGATGAGCATCAGAGGA
GTGGGTATATATCTCACGCTTAGAACCAAGCCTGGCACATAGAGAAAACTCCAAGATGTGGCTATTACTCAAATTCT
TTGATATTTCTCCCTTCCAGAGGGGGAACCCAGTTTTTCTCTCCTTGAATATGAGCTGGACTCAGTGACTTGCTTCC
AAGGAACAGGAAAAGGAAGATGTGACGTGTGGCCTCTGAAACATCTGAAAGTCATTGTGGCTTCCCCCTCGCTCTTA
CTTTCCAGGATCATTCAGTTGGGGGAAGCTAGTTATCGTATTGTGAGTTCACTCAAGCAGCGTGATAGAGAAGCCCT
CATGAGGAGGAACTGAGATTCCAGCCAAAACCTTGACTGTGACCTCATAAGACACTCTGATCCAGCCCCACCCAGCT
AAGCCACCTCTAGATTCCTGACCCTCAGAAACTGTAAGAAAATAAAAGTTTGTTGTTTGAAGCTGTTACATTTGGAG
GAGAGATGTGTTACACTGCAGGAGATAACTGATACGCTTAGAACCAATTGTCCTTGTCAATTAAAAAAAGGATAACA
ATAACATCATAAGAGTTTGAGGTTTGCTGGAATAAAACCTTAAAGTTCTACCTGGCAAAATAATGCCCACTAATATC
AGTAATTCTTGTTATTATTATTATCCCATTAGGCTAAGTGGTCACAGCTACTCATTGGCATCTGTTCCTGGGTACCA
GCAAGGACAGAAGTCAGCAACCCATTTCATGCAAGACCATCTAATGTGGGTGACAAAGTTTAGACTTTCTCTGCTGG
GCAATAAAGGGATTTCAGCAAAGGAGTAACCATCCTGTTGGTAGTTTACAACACTCGTGTTGTGTAGACAGGATGTG
GTCATGGGTGGGGAGATGGGGAGAAGAACATAGCGACAAGCTCGTCTAGGGCACGGGTTGTGGAGACAGAGAGGAAT

[0679]

TTAGGAAGCAGGAAAAGCAGAATGGGGGGAATGCATGCATGTGGGTGGGGGAGTCTAAAGCAGAAGGAGGAATTGAC
CTCTGGACATTGGGCTACAGAATTGAAAGTTCTTCCCATCCGGCCCAGGCTCCTTCTCGGGGTGGGATGGGATGGGA
TGAAATGGTGGAGGAGTTTTCCCGCTACTGCCAAAACAAATCGCCACAAACATATGGCTTGAAACAATACAAATGCA
ATACACGACAGGTCGGGAGGTCAGGGTCCCCGATGAGTCTTAGGAGGCTGAAATCAAGATATCCATGGGGGCTCCTA
GAGGCTCTGGGGAGAAGTCCATTCCCTGTCTTTGACAGCTTCTGGAGGATGCCCATATTCCTTCGCATTCCAAAGCC
CCTTCCTCCATCTGCACAGGCGGTGTAGTATCTCAAAATCTCTCTCCTCTCCCTCTCTCTCCTTCTCCCTCTTTC
TCCCTCTCTTTCACTCTCTCTCCCTTCCTCCCTCCTTCCCTCTCTCCCTCTCTTTCTCTCCCTCCCTCCCTCCTCTC
CCTCTCTCACACATACACACATACAAACACACACACATTTGCTCCATGGATGGATGGATGGATAGGTAGGTGGATTG
GTGGGTGGGTAAGATATAGATGGATCAATGGATGAATAAACAGGTAAGTAGATGTGTGTATTATGCTTTGATAGAGA
GAGAGAGAGATTGCTCTCATTCTCTAGATACATTTCTCTCATTCTCTCTATCCTCAATTTCTCTCTCTCCCCCACCT
CTCCCTCCCCTTTCCTCTCTGACCCTCCCTCCGCTCCCTTAAAAGGACTTTGTGATTCCATTAGACCTACTCAGATA
ATCCGCAATAATCTCCTATCTCAAAATCTTTAACTTCACTGCACTTGCAAAGCCCCCTTGGCAGTGTAAGGTATATA
TGTACAGCTTTCCAGGAGTGGGATATGGACAACCTGGTGGGAATTAGGGGGAATTTCATTATTCTACCTACTGAAGG
TGGGGTCTGGGGTCCTGGTGCGTGACTGAGGATGGCAAGATGCCAGTCACCCTTCAAATCCAAAAGAGGTGACCAAG
GCTATGAACTCTGGACCACAGAGATCCTCCAGGATGAGGGCAGGTAGCAGGCGTGAGGGGAGAAAAAAGGGAAGGAA
ATGCACAATTGGAGCCACATGGCTTGCAGAAGCCTAACCCCTTGTGACTTTCCCAGCAAAGAGGAAATTGAGAGATA
CTCAAGAAGTCATCTGAGGGTGTAATAGGAAAGAACAAATCTGACTCCATATTAGACCTGTTCCTTTTACTTTAACC
TTTGTGTCCTGTTGTTTTCCCTGAAAGAATGTTACCTAGAGCCTGAAATTCATCCCCCAGCCTGCATAGTCTCAAGC
CTCTGACCTTTAAGAGTATAACACGTTTCCATTCACATAGAGATAAAAAGTTGCAGAACAGAGAATTACATTTGTTT
TGTTGGAACCTTACAGGAACATCGGTGACCTGACCTATGCAGACAAAGGACTCCTGTACCAAGAAGGCTGCGACAAC
CAACCTGCCCTGCCCCACTTCCCCTGGCCTTTAAAAATGCTCTGCTGGGTATTCCCATTGTGGCTCAGTGGTAGCAA
ACGTAACTAGTATCCTTGAGGACTCTGGGGTTCGATCCCCCAGGCCTCACTTAGTGTGTTAAAGGATCCAGCGTTGC
TGTGAGCTGTGGGATAGGTTGCAGATGCAGCTCAGATCCTGCGTTGTTGTGGCAAAGGCTGGCTGCTATAGCTTGGA
TTCAACTCCTAGCCTGGGAACTTCCATGTGCCCTGGGTTCCGCCTGTGGAAAGTAACATAATGTCTTTTCTATCAAA
GGAAATCTTGGTTACTCCATTTTGCTCAGGTTTCACCTTCCTGCGACCCCCCCCACCCCTCCCCTTTCCCTCTTCTC
CCAATAACAATTTGTTTCAAATTAGCCAGCCGGGAAGAATGTGCACCCTGACCTGACCAATGGGAAGGGGACAGGTA
CATCACCTGCGTTAGGGATAAATAGGGGAGGGTCCTTTGTTCGGGGCGCACACTTTTTGGAGTGGCTGTGCCCTTCT
GCAGAAGTAAAGAGCCTTGTCGAGATTTCTCCTTGTCCATGTGTCTCACTTTCTGACACTGACGACCCAGCCCGAGC
TAGAGTTATTGGAATTTCCAACAGGCCTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAATAAACATGCTTTGCTG
AAACCCTTTGGGAAGTTCCGGGTTTGGCAGTGGCGGGGGGAGGTGCATGAGGGCCCTTCCCCTCCAGCCCCCGCCCA
AGTCTCCTTGCACAGCCCTGCAATAAACCTCTCTCTGCTCCCAACTCCCCTGTTTTGTATAGTTTGGCCGCACTGAG
CAACAGGCACATGATCTGAGTTCGGTAACAGAGAAGCCCGGCCCCAGAGCATCCCTGGGTTCATGCTTAATGAGGGT
GTTGGAGGAAGGGCGGCTCCTGGGAAGCCCTCCCTACCCAACTGGACCGTGTTCCTCTCTCGTTCCCTCTAAACCCT
CCCCTGGCTCCCTGTGACCTTCGGGATGAAGTCCAGTCTCATTAATACGACACTCAAGACCTCACTGAGTCTTATAC
TGGTGCCCTTCTTCCTTATTGCCCCCCCCTCACAAGTCCCAGTCATCCCAAATGAACCTGCAGTGCACACTGTCGCTG
ACCTGTCCAGCCATCCTTCAGCTACTGGAGCACCATCCCCCCGCTGCTGCGGGTGTTGCCTGCTAACAGTTCACAGC
TTCCCCTTCTCCAGAGAACGTTCCAGTTCAATGCCTGCATAAACCCTCAGGCCCATCCTGCAGCCAATAAGCAATGG
GCACAGGGGTCAAAAGCCAGCGTTCACCCCAAGGTGACTTCAACTTAGTGGTGTTATTCAGGCTCCGGGTGTTGGAA
ATTACAGTAACTCTGGCTCCGGTTGTCAGTGTTGGAAAGTGAGACACATGGACAAGGAGAAATCTCGACAAGGCTCT
TTACTTCTGCAGAAGGGCACAGCCACTCCAAAAAGTGTGCGCCCCGAACAAAGGACCCTCCCCTATTTATCCCTAAC
GCAGGTGATGTACCTGTCCCCTTCCCATTGGTCAGGTCAGGGTGCACATTCTTCCCGGCTGGCTAATTTGAAACAAA

[0680]

TTGTTATTGGGAGAAGAGGGAAAGGGGAGGGGTGGGGGGGGTCGCAGGAAGGTGAAACCTGAGCAAAATGGAGTAAC
CAAGATTTCCTTTGATAGAAAAGACATTATGTTACTTTCCACACTACCCTTCCTCATCCTCTGCTAAATGTCCTCTC
TCAATAAACCCTGAAACAAACATCCTCAGGGCAGAGTCTGTTTCCAGGGGGACCTAAGAATCCCTCCCAGCCATTAA
ACTCTAAGCTGTCTCTTGACCTCAGGTTGCACATGGGTACTCACTCCATATTGTAGGCTTCCTTCCCATGTCAATAT
CACCTCCTCTTCCGTGCCTTCCTTTGTCAATCTCACCGCCTCTAGGAAGCCTTCCCACAAAAATATCACCTCCCCCA
GGGAGCCTTCCCATGTAAAATCACCTCCTCCAGGAAGCCTTCCCATAGAAATATCACCTCCAGAAAGCCCTCCCTGA
CCTCTCCTTCAGGATTAGGGACTTCTTCTATGCTTTCCTAATCCCAACACTTAATATGATCTTTGCTTGTTTCTGGA
TTTGGGGGTGGGGGTATGCTTGCTTTTGGTTTTTTCTGGGGTTTTTGGCCGCACCTGCTGCATACGGAAGTTCTCAA
GCTAGGGGTCAAATCAGGGCTGCAGCTGTCAGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCGAGCCACATCTGCG
ACCTACACCACAGCTCATGGCAACACCAGATCCTTAACCCACTGAACGAGGCCAGGGATTGAACCTGCAGCCTCATG
GATGCTAGTTGGATTTGTTTCCTCTGGGCCACAACAGGAACTCCTGAAAAAACTAAAAATCTTAAAAAAAAAAAAAA
AGAAAGAAAGAAAGAACCAATGAGGAAAAAGAAGAAGGAACTGAAGAATCTCCTGACATCCCCCCCTAAGCCCTCAG
AACCAAGACCAAGAATGTAAGGGGATGGCCGATGGGCAGCCACTGCCCTCCCCCTGGAAGGAAGGAACACGAGTTCT
GCAAGGGGCAGCACTTGCTGAGGGGCAGAGTCCCAGCTTGCTGGGAAGGATGCATAGTTATCCAGGCTCCTAAGACC
CCTGGCAAGTGGAGAGGGGGGGTTGTTGAAATTCCCCTAGAACCACACCCAGGTCAAAGATTCCCCAGGATGGCTAC
ACAACTCAGTGCATAGCCATCCTCAGGCTGCTTTATTACAGCGAAAAGATACAAAGCAAAGACACAGAGGAAACCAA
AAATGAGGAAAGGGTTGAAATACATACAAGCTTCCAGCGGAGAGGTTCCCAGGAGAATGGAAGAAGCAGCCCCCATC
CATCAATTCCTTTTGCTGCGCTGATCTCGGTATGAGACTCCGACCCCAACCATCCTCTCCCGTTGTGTGATTTTTTT
CCTTTCCCCTATAATTTTCCCTGCCATGCCACCCCTCCCCCAAATTGTGTGACCTTCCTTTCATTGTCCTTGCCACA
AGTTCCCACCATGACCCTTTACAAGAGTAACATCTCAGGCGTTCCCGTCGTGGCTCAGTGGCTAACGAATCCGACTA
GGAACCATGAGGTTGAGGGTTTGATCCCTGGTCTTGCCCAGTGGGTTAAGGATCCGGCGTTGCCGTGAACTGTGGTG
TAGGTTGCAGACGCAGCTCAGATCCTGCGTTGCTCTGGCTGTGGTGTAGGCTGGCGGCTATAGCTCCGATGCAACCC
TTAGCCTAGGAACCTCCATATGCCGCGGGAGCAGCCCTGAAATGACAAAAAGAAAAACACTAAAGTCTCCTCACAGT
TGGAGCTGCTACTCTCTTGAGCTCAGCCCTTTGGTTCCGGAGGCCCTAATAAATCTCTCTTCTTGACTGACTTGGCC
TTGGGCGTTCTTCCTTCGAGCAAACCTAACACCAGGGTGGCCTGGAACCAGAGGGGCAGGGCGGGAGGGATCACAAG
AGAGCTCCAGAAAATTTAGGGAAACAATGGAAATGTTCCGTATCTTGAGTGTGGCCAAGGTTGCCAAACTCATCCAA
TTTTTACACTGAGAAACGAAGCAGTTTGTTGTATGTAAGTCACCCTCTCGTAAAATGGATAAGCTTGGCTCCAAAAT
AAAAGAGGACCCAGCATTCCATCAAATTATTTTCTTGTGCGTGCCACATGAAAGGACCCAGTTGTGTTATTGTGCAG
GCAATATATAAAGGGACCAGTTTATTTTATGCTATATAAAAGGGAACAAAAGATGGGCATTTTGAGTTTCTCCAGGG
AGGTGTGGGCTCTTTTACATTTAAACATTTGGGTTTTTTCGTTTTGTTTTTTTTTTTTTTTTGCTTTTCAGGGCCAC
ACCGGCGGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTTATTTCAGAGCTACAGCTGCCAGCCTACACCACAGCCACAGCA
ACACCAGATCCGAGCCGCATCTGCGATCTACACCCGACAGCTCACAGCAACACTGGATCCTTAACCCACTGAGTGAG
GCCAGGGATTGAACCCACGACCTCATGTTTCCTAGTCGGATTCGTTTCCACTGCACCATGATGGGAACTCCTAAACA
TTTGTTTAAATGGATAGCTTATCTTATTCCACAATAATAAATACATTTGACCTTAAGAAGCTTAGGAATGATCTAAA
TCTATACTTCCTTCAAAATTAAAATGAAACCAAAAAAAAAAAAAAAAAACTAGTACAGTTCACATTTCCTAACTGCACC
CTGACAGATAAGAAATGTTTCTTAGAATAATGCCATTTGCAGCAATATGGGTGGACCTAGAGATTATCATACTAAGT
GAAGTTAGTCAGAGAAAAACAAATGTCATATGATATCACTTGTGGAATCTCAAAAAATGATACAGAAAATTCCTTCG
TGATTCAGCAGGTTAAGGACCCAGCATTGCCACAGCTCTGGCATGGGTTTGAACCCTAGCCCGGCGAACTCTGCATG
CTGTAGTTGCTGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTAATTAAAAGAATATTTTAAATAAAGTGTTAAATG
ATATAAATTAACTTATTTACAAAGCAGAAATAGACTCACTGACATAGAAAACAAATTTATAGTTACCAAAGGGGATA
GTGGGGGTAGGGGGGAGATAAATTAGAAGTTTAAGGGTTAACATATACACATCACTATATATAAAATAGATCAGCAA

[0681]

CGAAGACCTACTGTATAACTTAAACTATATTCAACATCTTGTCATAACCTATAATGGAACAGAATCTGAAAAAGGAT
ATATAAACATATTATATAAGTGAATCACTTTACTGTACACTTGAGACTAACACAACGTTGCAGATTAACTATACCTC
AATATTTTAATTTCACTCACATACCCTGCCCTGGGACTTACTAACTCTGACGAAGGCATCCACAGGTGATATTGGTG
GACATATTTCAAACACAGCCAGGCAGATATGGCATTGAATCAAACAGGGGCCTTTATAAACATCTCTTTCTCTCTTT
ATAAACATCTCTTTCTCTCTCTCTCCACCCCCCCAACACACTCTCAAACACGCGAGAGCGCTTTCCAACGCAGAT
AGCACCAAAGTAAAGCCAAGCTTGCCCTCTGGTGGACAGTATCAGTAGTGTCCCAAACTGCTGGGCTGATACTTGGA
TCCCAGCTTGGTGAAAGAAGTAGAGAGAGAGAGAGAAAGAGAGGGAGAGAGAGAAAGAAAGGTGTATCTGTGCACCT
GAGTTTGTTCACAAGCCTATATATATGAGCCCATATTTGGGCACCATAAAGGGCCCCTGATGCTTATGGCTTTGTAG
CATCCTCACACTGCCCAGTGGTATCTCCCATTCATTCACCCAAAAGCACAGAGAAGGGACTTATAGAGTCATTTCAG
AGTCTTGTTGCACACAAGCAGTCATAGCCTCATGTAGCCAGGATGGGGCAAGAGGTAGAAACACAGAGCTGGAGGAA
GCTAGAGGGAGAGTTTGGATCTAAGTCTCTGAAGGGTAAACATGGGCCTATACTGTTGCAAAGGCAGAGAAACCTAT
TGTAGATGGAGTGGGCTCTACTCAAAGCCTTTTACTGTAGCACAAAGCCTCTTCTTAATTCTTTAATCCCTTCCAGA
GGGCTAGGTTTGGGCTGTTGAGTTAGTACTTGGTATCTTCTAGAAGAGAAATGAGTGAGCCAAAGAAATGACTCTCT
AATGGTGGAATGACAATGAAGTCAGGCATAGGGCAGATTTTCTTTCTTTTTAAAAACAGTTTTTTGAGGTAAGACTG
AAACATACAAATTGTACATATTGAGTGTATACATAGCGATAAGTTTGGGGATACACATCCACTTGTGAGACCATCAC
CACCATCAAGGCCGTAAACATACCCATCACTTCTCAAAGTTTCCTTCTGCAGTGGATTTTCATTTTGGGGTCCCATC
ACATTTCATGGGGACTGTTGACTTGAGGAAAGTCTGTTCTCAGGGAGCCAGCACTCCTGTTTGAGTTGCGGGGGAGT
GTCTCAGGTCCCATGAAATATTTTCCCCGCTGCCTCCAAACTCATCAGTTTGAAGCTGTGTGCTGCTCTCTAGTGGC
CACCGCTCATTTGGCTCTAAGCTTTCCGCATAGATTGTTCTGGGACCAGACTGAAAGCGCAGGCTCCAAGTCAGGCT
TACAACTTTGAGCCTTAAATTGCAGGAGGTGGGGAGCCATGGATTAAGGAGACTTAATCAGTGGACAATTTGAGGTT
TTAATCAGTGTGGCCATTTCACACTTGACCTGGCAGATTTCCATTCATTAGTATCATCACTTGGTCTCCAGTCTCTC
CCATTTCCAATCTATTCTGCAAAAGCACAACCCAAGTCATATAGTCCAGGCAGCAGATTGAATCCTTAGGATGACCC
ACAGGGACTTATGTAATTTGCATCCTCCTCTTGATCTGGCTGCACTGACCTCTGGAAGCAGGAAAGGGCAGAAGAAA
AAGCTGAGCAAATATGCGGGCTCAGCTTGAGTTTACTTAGAATTAGTTTCATGGCGAAAATTAGTGTAGAGGAGCAA
GGTAGAGAGTATCTTGATGGTGGTGGGTGGTTATTATTGACTATGTGGTCAGAGAAGCCATCTTGGACATTTGAGCT
GAGACCTTGAGTGAATGGAGAGAGTGCCCAGGGAAAAGGGGGGAGGAGAAAATGTGTGTTAAGGCAGAGGGAATAGC
AGGTGCCAAGGCTCTGAGGAGGCTGTTGAGTCAGTACCCTGTATTTTCTGGAAGAGAAATTATTTAGCAAAAGAAAT
GACTCTCTAATAATGGAATTTTGGGCAATGAAGTGAGACAAGGAACAGATTTTCTTTTTCTGTTAAAAACCATTNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCCAGCCCCCCCCGGGCCCTGGGAGGGGAAGCCACCCGAACGCCTCAAACCTTTGCTC
TGGAAGCCCCAGGAATTTTTCCCCCTCTCCTAGCCGGGATATATGACCCCTCCTCTTTCTGGGGTGGTGGTAATCCT
GGGTTCCTGGGCGCCCTGGGGTAACTAGATAGCCCCTCGTGCCAACTCTGGGATTTCTTTTGGAGGTGCAGTGGAGT
CAGTGAGGGAAACCAAGTCACCCCTCGGGGGGGACCCGCGGAAGCATGGCGACCGGGAGAACCTGGTGCCTGCTCTC
TGGCCGTTCTGGGGGCCCCCCAAGCTGCGGGGAACCCTGTCCCTCTGGCCCTGACTCACGCCGGGCCGGCCGGATTT
TCCGGAATCTGGGGGGGATTAGGGGAGCCGGGGCAGGGGGAGTGGCCTTGCCCCATTCCACACCCCTGTTGGACGTC
TGGAGAGGGGACACTGTAGTCCGGCTGGGGCCCCGCCCCTGTTCCCTGGCCCTTCCTGGGAAGGGGAGGGGGTTCCC
GCCGGTTTCCTGCTTCCCCCCACCCCACGCCGCTCCGGGGCGGGGCCGGGAAGCCACTCCTTCTGGGAGCTCAGAGC
TTGGAGGCTCCCCTGGGCCAGGTCAGCGGGCTGTGGGGTCCCAAAGTCTTGATCCCGGTCCTCCCAATCCCCCGCTA
GGATCAGTTTGAGGTGCTTGAGCGGCACACGCAATGGGGTCTGGACCTGTTGGACAGATATGTGAAGTTCGTGAAAG
AGCGGACGGAGGTGGAGCAGGCTTATGCAAAGCAGCTGCGGTGAGACCCTAGGGTGGCCGCGCCCTGGGCTTCGGGG
GAGCGGTTGGAGGGCTGGGGGCTCAGTCTTCCTGCCTCTCTCCGTAGGAGCCTGGTGAAAAAATATCTGCCCAAGAG

[0682]

ACCTGCCAAAGATGACCCTGAATCCAAGTAAGAATGAAGAGGGGAGGCAGAGTTAGATTTGGGAGGACTGGGGTATT
GGATCCTTTTCCTCTCCCTCCATTTGGGCCACCCAAGCACTCCTGGCTTCTCCACCCAGTTCCACTTAGAGGTATGA
GCTGGGAACCAGGAACCGTATTACCTGGGTTGGAATTCAAAATCCACTACTTTCTAGCTGAACTGCTTTGGGCAGTT
GACTCCAGTTCTCCGCCTCCATTTTTCTTGCCTATTAAATGGGAGAGGCTCCAACAGTTATTAAATGAATGACTCTG
AGCAAGTGACTTAAGTTTTGTGCCTCTGTCTTCCTCACTGTGAACTGGGGATGATGATCACAATACTGATCATAATG
ATAATGACCTTGTAGGGGCTCATTTGAAGATTAAGATAATGTGTTAAAACAATGCCCAGCCCATTTCACTTTATTCC
AAGCCCCCAGTTCCAGAATCCCCAAAGCTCTAAGAATCAGAAGCTTTTCTGGGCACCTATCCAGAGGCAACCTCTGA
CCTGAACTAATTTGACATTAATTACATTAATTGCGTTCTTGGTTTTTATCCCACTGAGTGTGAATGTTAATACTTAT
CATTGAGAGTTCCCGTTGTGGCTCAGCAGGTTAAGAATCTGACTAGTATCCATGAGGATATGGGTCAGATCCCTGAC
CTTTCTCAGTGGGTTAAAGCCCTGTGTTGCCATGAGCTGTGGTGTAGGTCACAGATGGGGCTTGGATCCTGCATTGC
TCTGGCTGGGGTGTAAGGCCTGCAGCTGCAGCTCCAATTTGACCCCTAGCCTGGGAACTTCCATATGCCTCAGGTAC
AGCCCTAAAAAGAGAAGAAAAAAAATCTCATACAAAAATGTTTATTAGATGCTGCCACTAACACCACTAGGGTAATG
TGAAAAGTGATATAAGCATCATATCCCCCTTCTGAACCCCCCTCAAAATCCTGAGAATTCTGAGTTCCCCCTCAGCG
GGTGGGGATAAGGGAGATTGGTTAGAATTTATCATTGCTTCTGGGTGAATGTTTTGGAGCTTACACTCTTCTGGGGC
ATATGGCTTCCAAGGGCCCTGACCCCTAGCCCCTGCCCCCTTCCCCCCACCCCAGGTTCAGCCAGCAGCAGTCCTTT
GTGCAGCTTCTCCAGGAGGTGAATGATTTTGCAGGCCAGCGGGAGCTGGTGGCTGAGAACCTCAGTGTCCAAGTATG
TCTCGAGCTGGCCAAGTATTCGCAGGAGATGAAGCAGGAGAGAAAGATGGTAGGTGATGCCCTCCTTGGGACTTCCC
CAGGGCCCTGGCCACCAGGCTGAGCCTTATTACCCCCTTCTTTCTGTAGCACTTCCAAGAAGGCCGCCGGGCTCAGC
AGCAGCTGGAAAGTGGCTTCAAGCAGCTGGAGAATGTGAGTTTGTGCATGGGGAGAAGAGGGGCACCCCTGAGCAGT
GGGGTGAGGGTGGCTGATCCATGGAGGTACCCCCTTGGTCTGGCCTGGTCCCCCACCTTCATTGTGGGTTTCCCCCT
CCATGTGCTGGGTGACTTCCCACCTGTCCCTGAAACCTTAGTTGGTGGCTCCTTCATGCCGGTCCTGTCCTCTACAC
ACAGTAAGCCTAAATTTGAGCGGGACTGCCCGGGAGGCAGAGAAGGCAGCCCAGACAGCTGAGCGGCTGGACCAAGAT
ATCAACGCCACCAAGGCTGATGTGGAAAAGGTGCTTGTGCGGTCTGAGGCAGGCTTGGGGGGGGGGGGGGGCAGGGC
CCGAACCTGGCAGTGACCCCTGCTTTCATATTCCTCAGGCCAAGCAACAAGCCCACCTTCGGAGTCACATGGCAAAA
GAAAGCAAAAATGAGTATGCGGCCCAACTCCAGCGCTTCAACCGAGACCAGGCTCACTTCTATTTTTCCCAAATGCC
CCAAATATTCGATGTGAGTATTCAAAACCCACAGCCCCACCTCCTCCCCAAATTCTAAAATTAACCAACTCCTACAC
ATTTGTTGAAACCCCAGCTGCAATGCCCTAATCTCTAAATTGAAAGAGAATTAGAAATGAAGAGTCACAGTGCACTC
TGCCTTTTCTCAAGCTATTCGTTCTGCCCGGGTTGTCTTTCTTTCCTTTTAAAACTTCCATTTATTCTTTCAAGCCC
CATCAATTAACCCCTNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTTCCTGCCTTCTTTGAAATCACCTCCGTTAACTATACCT
GACTCCCATGAGTGATTCTGCCATGCACATGTCCAATCTCTCTCTCCCCACAGTAGATAATCAATTCCAGGAGAA
CAAGTATTTGGGCCTGTATTTCTCACTGCTGCATCCTCCATCCCTAGAATCTGGGCGGGCATACAGTAGGTGCTCAA
CAAGTATTTTTGAATGAGTGCATGAATGAACGAAGAAATGAATGAATGATTATTGGCTTCAGCTTTGCAACTGAACT
CAGCTGAGACTCACTCGAACGCCTCTCCCACGAATGCTGTCTGTGAAAACAGATAGGACCTGATTCCCCCACAGACC
CCTGCACCTACCTCTACACATCTGTCCCGGGCCCTGGACACTCGTCTTTCCCCTGCTGGATTCAAATCCGGGCTTGC
AGACACAAGAGTAGCTCCCCACACTGTTTCGGCAAATCGCGTGCTCTGGGCAAGTTTTGGGATTGGCACATTCATTT
ACATCTAGTGAATGGGAATGAAAACCCGGGTCAAGGCAGAGGAAACAGTGAGGACAGGAAGCTGCGAACAGGACATT
CATCTCACCCACAAGGGTAGGAGCGAAGCATTCGAGGGACGGAACCCCCGTTACCCTCAATTACTGCCTTATCTACT
GCTTAGCTCCTAATAGACCCTCAACAAGAATTCAAATCCAAGTTTCTCTACTTGATAGTTATCTATCCTTATGCAAG
GGACTGTACCTCTCTGGGCCTCAATTTAATCATTTCTAAAATCAAGATCATAGACGCTACCCATAAGATCATCACAT
ATTACCTGTACAGATGAAACGACCTTTCTTTCCCCAAGATCCAGTTGTTTCCAGTGGGAGATGAGAAACCAGTCAAAC

[0683]

AGCTGCACCTGTACCTCCCTGGCAGGTCTTGCAGATTGAGTGAGGACCACATACTGGGGGGCTTTGAGAACACTCAT
CTATATCTGGACAGGAAAAGAGAGTCATAGTTGCCAATATGCTCCTTCATGTACAACAGATTGTATTTTTCAAAGAG
CTTGAAACACTGTCTTCCATCCCATGTGACCTGCATGCAATGTCCTTTAACTGGTACACTTTCCATCAAGCAGTGGG
TCTATATTTCCTTCCCTTGAATCTGAGTATGGTGGTGGGGACATTAGGTCATCAAAATACCATGGTAAATCATCAAA
ATATCATACACTTCCACCTTGTTCTCTTGAGATGCTCATGCTTGGCTCAGCCGCCATACTGTGAGGAAGCCTTGCAA
GTCATGAAAAACCAGCTCACACGGTAAGATTAAGACTTCCCACTCACAGCCCTGGAGCAGCCAACCAATAGCCAGCA
CCATCTTGAAGCCACAGGAGTGAGCCCCCTTCAAAGAGAATCCTCTAGCCCCCAGTTGAGCCAACACAACTCACACT
GTGGGGAACAGAGTTGAGCCATTCTCACCCAACTCAGCCCAAATAGCAGATTTATTTGTGAGCAAAATAAATGATTG
TTGCTGTCTTAATGTACCAACACCAATAGATAACCAGAACTTTTGCAAACCCACTTCTAGGAATTTACTCATTGGCG
CACCCATAGAATTGTGCAGCCATTGTACCATGGGGTGGGCCTCCCCAAATCTCCTTCAGCCCTGCTCTGCCAAGTCA
TCCTAAGTAAACATTTGCTTTGAAGTTGCTGGACAAATACAACTTCAAGGCAAGCGCCCTATAGCTCTCTTCCAGGA
AAATGCACCTCTCCAAGAGAGAAATCTGGACCTGCCACATGCATCAAGATAAGATCACAGGGATATTCTTCCCAGTT
TTAAGTAATGGAACATTAAACATCTAAATGTCTGTTGATAATAGGATGATTAAATCAGGAGTTGACATAAAGAATAA
TGTAGCATGTTCCTTCATTTGAGAAATATCTATTGAATATTCACAGTGTCTTAGGTACCATATTGGGAGTCAAAGAC
ATGCAGTGGACAAGGTCCTTACCATAGTATCCATCATTTTCTAGTTGGGGCATGTTGATTCTACCTGTATTTTATTT
TATTTTTTGCTTTTTATGGCCACACCCACAGCATATGGAGGTTCCCAGGCTAGGGGTCGAATCAGAGCTACAGCTGC
TGGCCTACACCACAGCCACAGCAACGCCAGATCCAAGCCACGTCTGTGACCTACACCACAGCTCACGGCAACACTGG
ATCCTTCACCCACTGAGCAAGGCCAGGGATCAAACCCACAACCACATGGTTCCTAGTCATATAATTTCTGCTGTTCC
ATGACAGGAACTCCTGATCCTACCTGTATTTTAAAACGAGGGACCAAAAAGACTACTGTGCTCACTGAATAATCCAT
GAACGATAGCCCAAAGGTTTAAAAAAGGATGTTTGGAGCTCCCTAGGAAATATAGTAATAGATATTAAATCATCTTA
TTCAGAGATTATCAAACTACAGCCCAAGTGTGAAATCTGGCCCACTACTTGTTTGTGTAAATAAAGTTTTATTGGAA
CACAGCCACATCCATTCATTTATGCATTATCTCTGGATGCTTTTGCATTACAACTGGAGTGTTGAATAATCAAGACC
TCCATATCATATGGCCTGCAACCTCCAAAATGTTTACTATCTGGCCCCTTGCAGAAAAATTTTGCGGATCCCTGGTC
TTATTCAGAAACATAGTCAGATCTTCACTGTTAAAAGGAAGTTTGGGTCTAAATATAAGGAATACATATCAAAAACT
AGCTCATTCTGGGTATTATTTTAGCTTATATTCTTTATGTTAACTGTAGCTCTTGGCACTCTACATGTGCCAAGCAG
GTTGTATACATTATTGCATTTAATTTTCCCAACTATCATTTAAGGTAAATACTTCTTTCTCTCTCTCTCTCCCTC
TCGGCCACCCTGTGCCATATGGAGTTCCTTCGTCAGATCCCAGCCACAGTTGCAACTCGCACAGCAGCTGTGCCACA
CCAGATCCTTAACCCACTGTGCTGGGCTGGGGACTGAATTTGCATCCCAGCCCTGCAGAGACGCTGAAGATCCGGTT
GCACCACAGCAGAACCCCTAAGGTAGATACTCACATACACCCATTTTATAGATGGAAATATTGAGGCTTAGAGATAT
TAATGATGTTTCTGCAACGCTTTACAACTGCTGTGTGGCAAACAGGTAATGTGGTTTGGAGACCGCCATTAGAGTCG
GAAAGTCCCGGGTTTGCATTCCAATTTAACTGCATGACTCTGAACACATCACTTCAGATATCCAAGCCTCAGGCTTC
TCATCTGTACAATGGAGGTCCTAGCAATGCCTATGCTCAATGTCATGTGAACAGGCACATAAAGCCCTTCACACAGG
GCCTGGCACTCCGTACAGGTTAGGAATTCATATTATTCACATGGAAGGAAATCAATGTCTATTTGGGGATATTGGCA
AATAGCATCTTTTTCTTTTTTTTCTAATGCAAGTCTCTAATCGCAAGAATTTTTGCTGGCCAGGTATCATTTCTCAT
AATCAAAACGCGTTGTCCCGGGCTAAATGTCTGCACCAGACTGNNNNACCNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN
NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNAGAA
GCCGAGAGCCGGGTCCTAAGCAACCGAGGGGACACCCTGGGCCGGCACACTCGGCCCCCAGACCCCCCAGCCAGCGC
CCCGCCAGACAGCAGCAGCAGCAACAACGGATCACAGGATAACAAGGAGAGGTGAGCAGGGAGGCCAGAGTGTGTGT
CTGCATCCAGGCCCAGGAGTGATGGGGAGGGGTCCTGTCCTCACCGGCTTTGCCCTCTCCAACCAGCTCTGAAGAGC
CCCCTGCAGAGGAGGGTCAGGATGCTCCCATCTACACGGAGTTTGATGAGGATTTTGAAGAGGAGCCCGCATCGCCC
ATAGGCCACTGTGTGGCCATCTACCACTTTGAAGGTAAGGACAGCCTGGGTGGCGCATCGGTGGCTTCGGGGATAGC

[0684]

ATTTTTGGCTAGGCTCTGTTTAGGTTCACCTTGAGCAGATCTGAGCCCACCGCCACCCCCACCCCATGACAGGGTCC
AGCGAGGGCACCATCTCCATGGCCGAGGGCGAGGACCTTAGTCTCATGGAAGAGGACAAAGGTGACGGCTGGACCCG
GGTCAGGCGGAAACAGGGAGGTGAGGGCTATGTGCCCACCTCCTACCTCCGTGTCACGCTCAACTGAACCCTGCCAG
AGGCGGGAAGAGGGGGGGCTGTTGGCTGCTGCTTCTGGGCCACGGGGGGCCCCAGGACCTACGCACTTTATTTCTGC
CCCCGTGGCTTCGGCTGAGACCTGTGTAACCTGCTGCCCTCCCCCCCACCCTGCCCCGGAGCCCCCACTCAAGGGAC
CCACTGTGCCTTCCACCATCGATGTACATACTCATGTTTCCCATCTTTTCTTCCTGCCACTCGGCTGGGGCCGTTTT
GTTTTATATAAAACAATTATGAAAAGCTCTTACAGTCTGTGTCCTATTACGAGATTCTGATACTGGGGCTGGAGATT
CAAACACCACCCTCCCGACAGGTGGCACCAGGAAGGAGGAAGGGAAGGCGAACTTGGGCACACGTTGGCATCCCCTG
TCCCTTCCTGGGGGGTTGGGTGTGTTGATAGGGAGGAGGGTGCCAGATGTCACCCCTTTGGTGTTCTGCTATAGCTC
ACTGAGAACAGGTCACACCTGTTGAGCCCCTACTGTGTGCCAGGCATTTTCCACCCATGATCTCATTCAAACGCTGA
GCTTTAATCCCCATGACAACCCCTGGAAAGTACACAGTCTCACTTTTATGTTGAAGGCGGGGATAGAGAGAGAGGTC
AAGTGATCTGCTGGAAGTCACACAGCATTTAAAATGGATTTAAACTCTGGCCTCTTACAGATCTGCGAGTTCTCTTT
AACATTCAAAGCCTCACATTCACCACTTGTGGGATATGTTGAGGGGGGTGTGGGCATGGGGTGGTGAGAAAGGGCGT
TCAGAACCTCCAGATGTCGGGTCTTCTCATATGGGGAAGTAGGCTGCCCTCCCTTAGGATTCGTGCTCAGTTTTAGG
GTGCAGGGTGCGTTCTTGCAAACCAGGACCCGTCCCTTCTGTGAGGCTGGGTGCAGGTCCCACTGCATTTGGCTGCC
TGAGGACACTGGGGATCCCTGGAAGACTGGGTATCGCCGCGTGAAGAAGTGGATCTGTGCTTTCAAAGGTCAGGCTC
CAGGCGCTGCGACAGGACACTGAGGACGTGCTGGAACTTGTCGAAACGTGTGACCCACGGTGCCCCAGCCCCTCTGC
TTCCCCAGAGCAGCCTCCGCAAGAAACCGGTGGTCAGGGCCTCTTTCAGCTCAGGGTTGGGCTGGAATCCTGGGGGC
GGAGCCAGGTTAGCTGGAGGCGTGGCCAGCCACCTGCCTTACCCTCTGATAACTGCCTGGTCCCCTTGGGACTTTGA
CCCAGCAGGGGCCAGGAGGGATTCTGTCCCAGGTTATCTGAACTGCTGGGCAAGGTTAGCGGGGAGGGGGCTCCTGG
GTCTCTGCAGGGAGTGGGGTGGGGGTGGCTAACGGGCCCAGTGGAAGCGGGCTCTGCCAGGAGTGCATGGGAGCAGT
CTGCTCCAGGTGCAAGACCTGGTGGCCCCACCTTAGGGCTTGTGCCTGGAGATGGAGCTGCCCCGGGGGGCGGGACT
TGGGGTCCAGGCTACCCTACGCGACAAACGCCCAGGGGGTGGGGGTGGAGTTGGGCCTAGTTGGAGGGAGAAGAGTG
CTAAGTGAAGGCAGGAACTACCCAGGTGGGAGATTCTGGAAGCTGGGCTGCCCCAGAGAGGTGTGGCTCTGAGCTCA
GAGGGAGAGCAGTACCATCAGGTTGAAGGACTGAATCATTTTGGGGGGATCGAGATCCTCTGGGGGCAGGACCTTCC
CAAGTGTGAGAGAGTGGGACTCTGCGGGCGTGGCTCTGGGGGGATAGGGCCGCCCTTTAGGGGCGGACGGCACCATC
TGGTCTATTGCAGCATGCTTGAGTCGAGAAACACCCACCCAGGGCGGGGCCGTCTCAATTTGGGTGGGGCCCTCAGT
TTGGGAGGTGTAGCGGGAGGCTCTAGTCCCTGGGCCGGTGGGTTTGGGGGTGCCGGGCTACAGCATACGGCGTGTTC
TTAAAGTCAGGATCCTCTGGCAGCCGGGCGCAGATGGGGCGCTCACCTCGCAGGCGCCGGGCTGTCGCCTCGCGGAA
TCTGGGCGCGTCCCGGGCCGTCTGACGCGCCCGGTCCAGGGTGCGCAGCAGCCGCTCGCAGCTCTCGTCCAAGGGCC
CCGGGACTTCCTCGCCCTCCAGCAGGCGCACCACGGGTGCCACGTGCGGCAGCGCCACCTCGCCCGGGTCGCAAGGT
CCTGTTGGGGTAAGGGTCTGGGCTGGGCTAGGGGCAGAGGGTGGGTCCTAGGGTGAAGAGGGTGCGCCATACATTGG
GCCGAAACACCCTAGGACAAAAGCAAGGGGTGGAGTTTGGGTCAGATACGAAGTCTTGAGCAGGACCGAGTCAGGGG
AGGGGCCCAGGGAAGGGGCGGAGCCTAGGAGATAGTGAGGGCGGGGCCTAGGGATCTGGTCCTGGACCTAGCTTCGC
ACAGAGGGCGGGGGCTAGGGCGAGGGGGCGGGGCCTTGGACCCAAACAGCCAGCTGAATGTAGGGCGGAGGTGGAGC
AAAGGACAGAAACAAGGGGTGGATTTTGGTTGGAAAGAGACCCAGAGGCCAGAGAGCCTAGCAAAGAGCTGGATGGG
AGACAGGGACCAGGCCTAAGGCGCGGAGTGGGGTACTAAAACCCCGCGGGGCTTAGAACCGGATTGAGGTCCTGAT
TAGAGTTACCACTTATCTAAAGATGCCACTCACCGGTGCCCTCATCCAGCGTCCGCATTAGAGGCTTCAGCTCCTGC
TCGAAGGCCAGCGCAGCCTCCGTGTGGCTCCTCCGGAGCTGCCGCCACGTGCGTTCCAACCGCGACACCTGGAAGAA
GAGACCCGAGCCCGCCTTCTCTCCACTCTTCCCCTTCACTTGCTCTCTGGCCTCGTCCCGCATCCCTGCTTCCTACG
CACCTGGGGCATGAGCAAGGCGCCCATGACCGCAGCCAGTCCAGGCAGGTCCCCCGCCGCCCCTGGCCGCAGCGCCA

GAGCCAGCTCCACCAGGCCCTTCAGGGCGGCGGCGCGCTCCTCCAGCGGTCCCGCGCAGCCCAGCACTGCCAGCGCC
CCCGCCAACGCCAGCGTCTCGAGCCTGCAGAGGCGGAGGGCAAGGTTTTGGAGGCAGTGGCGGGGTTTGCGATGTGG
GGGTGAGGAGGGAGAGCAGGTGACACAGCTCATCTCCCCTCCTCCCTGGGGGGCCGTGAATGGGGGGGAGGTTGAGG
ACCCTAGGGATTTTAGGTGGCTGCCTTACCTCTCCAGCAGTTCCAACCTCAGGCGATGTCCATGGGGAAGAGTGAGC
AGCTCCAGACCAGAGGCAACCCCCATGGCGCCCCGCTGAGCCTTGGTCACCCCCAGGAGGCCTGTCTCCTGGCAGTG
GGGGAGGGGTAAGAGTAGGGAGTTCAGAGGAGCAGAATGAGTAAATGGGTATGAGGTGAGACTGGGCCATGCCCTGG
CTTCAGCCCTACCTGGTAGGGGACCCACCTGGCAGTCCACCAATAGCAGGTGGAGGGCAGTGCTCCCAGGATGGTGC
TCCAGGAACAGGCCACGGAGAATGCGCAGGGCTTTAGGTTCCAGAGGCCGATTCTGGGGGCCCAGCAGGCAGGAGGG
GTTGTCAGGGGGACAGAAAGAGACCTCACCCTGTGGTCTTGCAAAACATCTTTGCTCCTCCTCCTCTTCCTCTTCAT
TGGCCTCCCACCATGGTGCCTCTGGCTCTGGGCAGCTGTGGCCAGGGGGTGTTCCATGGACCCTAGGCACTCGGGGC
ACCAGCTCACAGTACGTTGGGGAGCGTCCAGAGGCATCAGGCAGCATCAGTGAAGGTGTTCGAGGTGGCTTGGTTGG
TGCCTTGGCATGAAGCTGCCCATCGGAGGCCCTCAGGTTGTCAGCAATGGACCCCAGGAGAGCTGGGGTCTTTAGCA
ACACAGGGTCACTTCCTGTCCGAGGCAATGCAGATGCGGGCACAGTGGAGGCTCCTGGGGGTCACACAAGAGAGGGT
AAAAGAGGTCCACAGAGAAAATAGCTGGTTGGGGCTTTGTGGGGTACCAACCTCCAGGTTCATTCACTCGTTCAGCC
AATAACCAGGTACCCCACCTAACCTGGCGCAGCTTTGGACTTGAACGACTTCACCAAAACTCCTCTAGCCCATATGG
AGTTTTGCAAATTCTGAATGCTAAATTTTAAATTTGAATTCTTTGTTCTTGCCCCTCGGTTCCTGCATTGCTATAGC
TGTGGCATAAGCCAGCAGCTACAGCTCTGATTCAGCCCCTAGCCTCGGAACCTCCATATGCCGTGGGTGTGGCCCTA
AAAAGCAAAAATAAATAAATAAATACTCCCGTCTCCATACTCCTTACTCTGTTCTACTTTAGTTTTTGCCCCAAAGC
ATACATAATTGACTAATTTTTGTTGTTCATGGTCCTTCTTCCTCTAAAAGGATGTTGGCTCCACCAGCGCAGGGATC
TGTGTCATTCTTGTTCATTGATGTTATCACAGCACTTCATACAGTCTCAGGCATGTCACGAGACTTTGGGTGGAGGG
CAGGGCTGACAAGGCAGTCAGGACACAAAGGGGACTCTTCCTTTATGTAGGATTATCAGGGTCGGCTGCTCTGATGA
ACTCATGTTAGATGAGAAGGAGTCAGTCAGGTAAAGGTAGGGAATGAGCTTTTTCCAGTGGTGAGAATAGCAAGTGC
AAAGGCCCTGAGGCCGGAACATATTCGGCAGGTTCCAGCAACTGTAAAAAAGACTGTGTGATTGACGTGAAGAGGGG
ATGTAGCAGGAGTTATTAGGTCAGCCATGGTTAGAGCATATAGGGCTCCTTGGAATAATAACAAACCCACATTTTAT
TTTCTTCTTCTTATTTTTGGCCACACCCACAGCATGCAGAAGTTCTGGGGCCAGGGATGGAACCTGTGCCACAGCAG
AGACCTGAGCCGCAGCAGTGACAATGCCAGATCCTTAACTTGAGCCAATAGGGAACTCTGGAACTCCATAAACACAT
ATTTTTTTTTAAATTTTTTTACAAAGTTCCTGTGTGTTTTTAAATTACTGTGACAACATGAAGAGTATTACCATCCC
TTTTTTCCAAAAGGTTAAGTCCCCTGCCCAAGGTTCCTTAGGTATAGCCTGGCAGAGCCGTCCCTGAGCTCTGTGCT
GCCTGGGAAGCCCCTTACCTGGTCCAGGGTGGTCTTCTGTTGGGTGCCCCACATGCTCC

서열 번호 : 27	C3 cDNA 서열

CTCACTTCCCCCCCCACCCCCGTCCTTTCCCTCTGTCCCTTTGTCCCTCCACCGTCCCTCCATCATGGGGTCCACCT
CGGGTCCCAGGCTGCTGCTGCTGCTCCTGACCAGCCTCCCCCTAGCCCTGGGGGATCCCCATTTACACCATAATCACC
CCCAACGTCCTGCGTCTGGAGAGTGAGGAGATGGTGGTGTTGGAGGCCCACGAAGGGCAAGGGGATATTCGGGTTTC
GGTCACCGTCCATGACTTCCCGGCCAAGAGACAGGTGCTGTCCAGCGAGACCACGACGCTGAACAACGCCAACAACT
ACCTGAGCACCGTCAACATCAAGATCCCGGCCAGCAAGGAGTTCAAATCAGAGAAGGGGCACAAGTTCGTGACCGTT
CAGGCGCTCTTTGGGAACGTCCAGGTGGAGAAGGTGGTGCTGGTCAGCCTTCAGAGCGGGTACCTCTTCATCCAGAC
GGACAAGACTATCTACACCCCAGGCTCCACGGTCCTCTATCGGATCTTCACCGTTGACCACAAGCTGCTGCCCGTGG
GCCAGACCATTGTCGTCACCATTGAGACACCTGAAGGCATTGACATCAAACGGGACTCCCTGTCATCCCACAACCAG
TTTGGCATCTTGGCTTTGTCTTGGAACATCCCAGAGCTGGTCAACATGGGGCAGTGGAAGATCCGAGCCCACTATGA
GGATGCTCCCCAGCAAGTCTTCTCTGCTGAGTTTGAGGTGAAGGAATATGTGCTGCCCAGTTTTGAGGTCCAAGTGG
AGCCTTCAGAGAAATTCTACTACATCGATGACCCAAATGGCCTAACTGTCAACATCATTGCCAGGTTCTTGTACGGG

[0685]

[0686]

GAGAGTGTGGATGGAACAGCTTTCGTCATCTTTGGGGTCCAGGACGGTGACCAGAGGATTTCATTGTCTCAGTCCCT
CACCCGTGTTCCGATCATTGATGGGACGGGGGAAGCCACGCTGAGCCAAGGGGTCTTGCTGAATGGAGTACATTATT
CCAGTGTCAATGACTTGGTGGGAAAATCCATATATGTATCTGTCACTGTCATTCTGAACTCAGGCAGCGACATGGTG
GAGGCAGAGCGCACCGGGATCCCCATCGTGACCTCCCCCTATCAGATCCACTTCACCAAGACCCCCAAGTTCTTCAA
ACCCGCCATGCCCTTCGACCTCATGGTGTATGTGACGAACCCCGACGGCTCCCCTGCCCGCCACATCCCGGTGGTGA
CTGAGGACTTCAAAGTGAGGTCCTTAACCCAGGAGGACGGTGTTGCCAAACTGAGCATCAACACACCCGACAACCGG
AATTCCCTGCCCATCACCGTACGCACTGAGAAGGACGGTATCCCAGCTGCACGGCAAGCGTCCAAGACCATGCACGT
CCTACCCTACAACACCCAGGGTAACTCCAAGAACTACCTCCACCTCTCGTTGCCCCCGCGTGGAGCTCAAGCCAGGGG
AGAATCTCAATGTTAACTTCCACCTGCGCACGGACCCCGGCTACCAAGACAAGATCCGATACTTTACCTACCTGATC
ATGAACAAGGGCAAGCTGTTGAAGGTGGGACGCCAGCCGCGCGAGTCTGGCCAGGTCGTGGTGGTGCTGCCCTTGAC
CATCACGACGGACTTCATCCCTTCCTTCCGCCTGGTGGCTTATTACACCCTGATTGCTGCCAATGGCCAGAGGGAGG
TGGTGGCCGATTCCGTATGGGTGGATGTCAAGGACTCATGTGTGGGCACGCTGGTGGTAAAAGGTGGCGGGAAGCAA
GACAAGCAGCATCGGCCTGGGCAACAGATGACCCTGGAGATCCAGGGTGAGCGAGGGGCCCGAGTGGGGCTGGTGGC
CGTGGACAAGGGCGTGTTTGTGCTGAATAAGAAAAACAAATTGACCCAGCGTAGGATCTGGGATGTCGTGGAGAAGG
CAGACATTGGTTGCACACCAGGCAGTGGAAAGGACTTTGCCGGCGTCTTCACAGATGCAGGGCTGGCCTTCAAGAGC
AGCAAGGGCCTACAGACTCCCCAGAGGGCAGATCTTGAGTGTCCGAAACCAGCCGCCCGCAAACGCCGTTCCGTGCA
GCTCATGGAGAAAAGGATGGACAAACTGGGTCAGTACAGCAAGGACGTGCGCAGATGCTGTGAGCATGGCATGCGGG
ACAACCCCATGAAGTTCTCGTGCCAGCGCCGGGCTCAGTTCATCCAGCATGGTGATGCCTGCGTGAAGGCCTTCCTG
GACTGCTGCGAATACATCGCAAAGTTGCGGCAGCAGCACAGCCGAAACAAGCCCCTGGGGCTGGCCAGGAGTGACCT
GGATGAAGAAATAATCCCAGAGGAAGACATCATTTCCAGAAGCCAGTTCCCCGAGAGCTGGCTGTGGACCATTGAGG
AGTTTAAAGAACCAGACAAAAATGGAATCTCCACCAAGACCATGAATGTGTTTTTAAAAGACTCCATCACCACTTGG
GAGATTCTGGCTGTGAGCTTGTCGGACAAGAAAGGGATCTGCGTGGCTGACCCCTATGAGGTTGTGGTGAAGCAAGA
TTTCTTCATCGATCTGCGTCTCCCCTACTCCGTTGTGCGCAATGAGCAGGTGGAGATCCGAGCTATCCTCTATAACT
ACAGGGAGGCAGAGGATCTCAAGGTCAGGGTGGAACTGCTCTACAATCCAGCTTTCTGCAGCCTGGCCACCGCCAAG
AAGCGCCACCAACAGACTCTAACGGTCCCAGCCAAGTCCTCAGTGCCCGTGCCTTACATCATTGTGCCCTTGAAGAC
TGGCCTCCAGGAGGTGGAGGTCAAGGCCGCCGTCTACAACCACTTCATCAGTGATGGTGTCAAGAAGACCCTGAAGG
TCGTGCCAGAAGGAATGAGAGTCAACAAAACTGTGGTCACTCGCACACTGGATCCAGAACATAAGGGCCAACAGGGA
GTGCAACGAGAGGAAATCCCACCTGCGGATCTCAGCGACCAAGTCCCAGACACGGAGTCAGAGACCAAGATCCTCCT
GCAAGGGACCCCGGTGGCCCAGATGGTAGAGGATGCCATCGACGGGGACCGGCTGAAGCACCTCATCCAAACCCCCT
CCGGCTGTGGGGAGCAGAACATGATCGGCATGACGCCCACAGTCATCGCTGTGCACTACCTGGACAGCACCGAACAA
TGGGAGAAGTTCGGCCTGGAGAAGAGGCAGGAAGCCTTGGAGCTCATCAAGAAGGGGTACACCCAGCAACTGGCCTT
CAGACAAAAGAACTCAGCCTTTGCCGCCTTCCAGGACCGGCTGTCCAGCACCCTGCTGACAGCCTATGTGGTCAAGG
TCTTCGCTATGGCAGCCAACCTCATCGCCATCGACTCCCAGGTCCTCTGTGGGGCCGTCAAATGGCTGATCCTGGAG
AAGCAGAAGCCTGATGGAGTCTTCGAGGAGAATGGGCCCGTGATACACCAAGAAATGATTGGTGGCTTCAAGAACAC
TGAGGAGAAAGACGTGTCCCTGACAGCCTTTGTTCTCATCGCGCTGCAGGAGGCTAAAGACATCTGTGAACCACAGG
TCAATAGCCTGTTGCGCAGCATCAATAAGGCAAGAGACTTCCTCGCAGACTACTACCTAGAATTAAAAAGACCATAT
ACTGTGGCCATTGCTGGTTATGCCCTGGCTCTATCTGACAAGCTGGATGAGCCCTTCCTCAACAAACTTCTGAGCAC
AGCCAAAGAAAGGAACCGCTGGGAGGAACCTGGCCAGAAGCTCCACAATGTGGAGGCCACATCCTACGCCCTCTTGG
CTCTGCTGGTAGTCAAAGACTTTGACTCTGTCCCTCCTATTGTGCGCTGGCTCAATGAGCAGAGATACTACGGAGGT
GGCTATGGATCTACCCAGGCCACTTTCATGGTGTTCCAAGCCTTGGCCCAATACCAGAAGGATGTCCCTGATCACAA
GGATCTGAACCTGGATGTGTCCATCCACCTGCCCAGCCGCAGCGCTCCAGTCAGGCATCGTATCCTCTGGGAATCTG

CTAGCCTTCTGCGGTCAGAAGAGACAAAAGAAAATGAGGGATTCACATTAATAGCTGAAGGGAAAGGGCAAGGCACC
TTGTCGGTGGTGACCATGTACCACGGCAAGGCCAAAGGCAAAACCACCTGCAAGAAGTTTGACCTCAAGGTTTCCAT
ACATCCAGCCCCTGAACCAGTGAAGAAGCCTCAGGAAGCCAAGAGCTCCATGGTCCTTGACATCTGTACCAGGTACC
TTGGAAACCAGGATGCCACTATGTCAATCCTGGATATATCCATGATGACTGGCTTCTCTCCTGATACTGAAGACCTC
AAACTGCTGAGCACTGGTGTGGACAGATACATCTCTAAGTATGAGCTGAACAAAGCCCTCTCCAACAAAAACACCCT
CATCATCTACCTGGACAAGATCTCACACACCCTGGAGGACTGTATATCCTTCAAAGTTCACCAGTACTTTAATGTGG
GGCTTATACAGCCTGGGTCAGTCAAGGTGTACTCCTATTACAACCTGGATGAGTCTTGCACCCGGTTCTACCACCCC
GAGAAGGAGGACGGGATGCTAAACAAACTCTGCCACAAAGAAATGTGTCGCTGTGCTGAGGAGAACTGCTTCATGCA
CCATGACGAAGAGGAGGTCACCCTGGACGACCGGCTGGAAAGGGCCTGCGAGCCCGGCGTGGACTATGTGTACAAGA
CCAGACTTCTCAAGAAGGAGCTGTCAGATGACTTTGACGATTACATCATGGTCATCGAGCAGATCATCAAATCAGGC
TCCGATGAAGTGCAGGTTGGACAGGAGCGCAGGTTCATCAGCCACATCAAATGCAGAGAAGCCCTCAAACTAAAGGA
GGGGGGACACTACCTTGTGTGGGGAGTCTCCTCCGACCTGTGGGGAGAGAAACCCAACATCAGCTACATCATTGGGA
AGGACACCTGGGTGGAGCTGTGGCCTGATGGTGATGTATGCCAAGATGAGGAGAACCAGAAACAGTGCCAGGACCTG
GCCAACTTCTCTGAGAACATGGTCGTCTTTGGTTGCCCCAACTGATGCCACTCCCCCACAGTCTACCCAATAAAGCT
CCAGTTATCTTTCACATTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

서열 번호 : 28	C3 단백질 서열

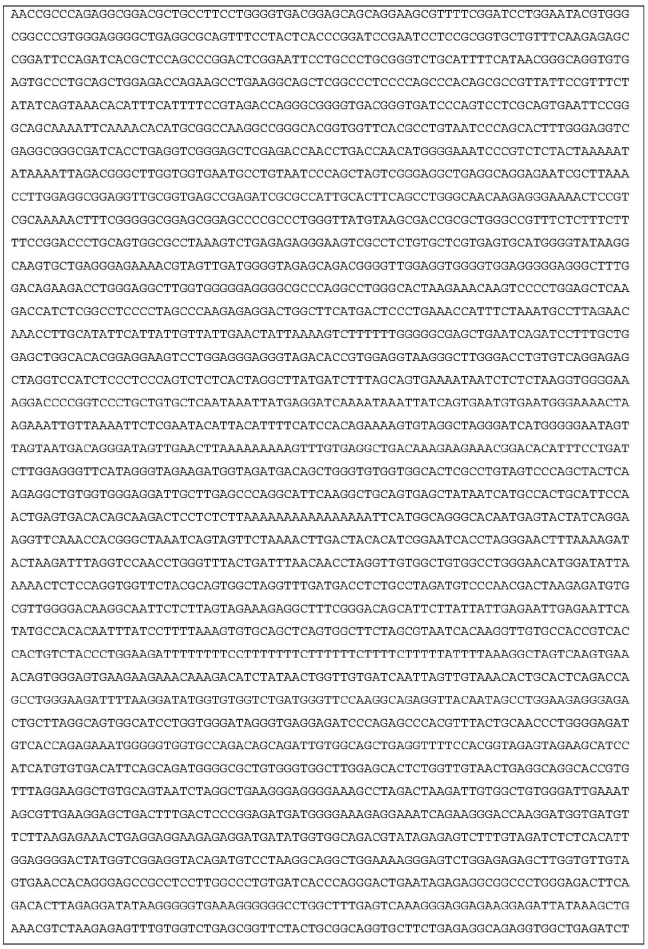
MGSTSGPRLLLLLLTSLPLALGDPIYTIITPNVLRLESEEMVVLEAHEGQGDIRVSVTVHDFPAKRQVLSSETTTLN
NANNYLSTVNIKIPASKEFKSEKGHKFVTVQALFGNVQVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLYRIFTVDHK
LLPVGQTIVVTIETPEGIDIKRDSLSSHNQFGILALSWNIPELVNMGQWKIRAHYEDAPQQVFSAEFEVKEYVLPSF
EVQVEPSEKFYYIDDPNGLTVNIIARFLYGESVDGTAFVIFGVQDGDQRISLSQSLTRVPIIDGTGEATLSQGVLLN
GVHYSSVNDLVGKSIYVSVTVILNSGSDMVEAERTGIPIVTSPYQIHFTKTPKFFKPAMPFDLMVYVTNPDGSPARH
IPVVTEDFKVRSLTQEDGVAKLSINTPDNRNSLPITVRTEKDGIPAARQASKTMHVLPYNTQGNSKNYLHLSLPRVE
LKPGENLNVNFHLRTDPGYQDKIRYFTYLIMNKGKLLKVGRQPRESGQVVVVLPLTITTDFIPSFRLVAYYTLIAAN
GQREVVADSVWVDVKDSCVGTLVVKGGGKQDKQHRPGQQMTLEIQGERGARVGLVAVDKGVFVLNKKNKLTQRRIWD
VVEKADIGCTPGSGKDFAGVFTDAGLAFKSSKGLQTPQRADLECPKPAARKRRSVQLMEKRMDKLGQYSKDVRRCCE
HGMRDNPMKFSCQRRAQFIQHGDACVKAFLDCCEYIAKLRQQHSRNKPLGLARSDLDEEIIPEEDIISRSQFPESWL
WTIEEFKEPDKNGISTKTMNVFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPYEVVVKQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRA
ILYNYREAEDLKVRVELLYNPAFCSLATAKKRHQQTLTVPAKSSVPVPYIIVPLKTGLQEVEVKAAVYNHFISDGVK
KTLKVVPEGMRVNKTVVTRTLDPEHKGQQGVQREEIPPADLSDQVPDTESETKILLQGTPVAQMVEDAIDGDRLKHL
IQTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDSTEQWEKFGLEKRQEALELIKKGYTQQLAFRQKNSAFAAFQDRLSSTLLTA
YVVKVFAMAANLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFEENGPVIHQEMIGGFKNTEEKDVSLTAFVLIALQEAKDI
CEPQVNSLLRSINKARDFLADYYLELKRPYTVAIAGYALALSDKLDEPFLNKLLSTAKERNRWEEPGQKLHNVEATS
YALLALLVVKDFDSVPPIVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDVPDHKDLNLDVSIHLPSRSAPVRHRI
LWESASLLRSEETKENEGFTLIAEGKGQGTLSVVTMYHGKAKGKTTCKKFDLKVSIHPAPEPVKKPQEAKSSMVLDI
CTRYLGNQDATMSILDISMMTGFSPDTEDLKLLSTGVDRYISKYELNKALSNKNTLIIYLDKISHTLEDCISFKVHQ
YFNVGLIQPGSVKVYSYYNLDESCTRFYHPEKEDGMLNKLCHKEMCRCAEENCFMHHDEEEVTLDDRLERACEPGVD
YVYKTRLLKKELSDDFDDYIMVIEQIIKSGSDEVQVGQERRFISHIKCREALKLKEGGHYLVWGVSSDLWGEKPNIS
YIIGKDTWVELWPDGDVCQDEENQKCQDLANFSENMVVFGCPN

서열 번호 : 29	MICA 게놈 서열

GTATCATTTCAGTGAAGGTCACTCCAGTCTTTCATGGAGGCCAAACTAAGGGTGTAAATTAGGATCCTCACTGAAGT
GGCGGGACCCTAAGAGGCTTTTTCCTGGCCCCTTAGTTGTGGGTTTTCCTGCGGGCGGCGCAGCCGGTTTCCATCAG

[0687]

[0688]


AACCGCCCAGAGGCGGACGCTGCCTTCCTGGGGTGACGGAGCAGCAGGAAGCGTTTTCGGATCCTGGAATACGTGGG
CGGCCCGTGGGAGGGGCTGAGGCGCAGTTTCCTACTCACCCGGATCCGAATCCTCCGCGGTGCTGTTTCAAGAGAGC
CGGATTCCAGATCACGCTCCAGCCCGGACTCGGAATTCCTGCCCTGCGGGTCTGCATTTTCATAACGGGCAGGTGTG
AGTGCCCTGCAGCTGGAGACCAGAAGCCTGAAGGCAGCTCGGCCCTCCCCAGCCCACAGCGCCGTTATTCCGTTTCT
ATATCAGTAAACACATTTCATTTTCCGTAGACCAGGGCGGGGTGACGGGTGATCCCAGTCCTCGCAGTGAATTCCGG
GCAGCAAAATTCAAAACACATGCGGCCAAGGCCGGGCACGGTGGTTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGTC
GAGGCGGGCGATCACCTGAGGTCGGGAGCTCGAGACCAACCTGACCAACATGGGGAAATCCCGTCTCTACTAAAAAT
ATAAAATTAGACGGGCTTGGTGGTGAATGCCTGTAATCCCAGCTAGTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTAAA
CCTTGGAGGCGGAGGTTGCGGTGAGCCGAGATCGCGCCATTGCACTTCAGCCTGGGCAACAAGAGGGAAAACTCCGT
CGCAAAAACTTTCGGGGGCGGAGCGGAGCCCCGCCCTGGGTTATGTAAGCGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTT
TTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGAGAGAGGGAAGTCGCCTCTGTGCTCGTGAGTGCATGGGGTATAAGG
CAAGTGCTGAGGGAGAAAACGTAGTTGATGGGGTAGAGCAGACGGGGTTGGAGGTGGGGTGGAGGGGGAGGGCTTTG
GACAGAAGACCTGGGAGGCTTGGTGGGGGAGGGGCGCCCAGGCCTGGGCACTAAGAAACAAGTCCCCTGGAGCTCAA
GACCATCTCGGCCTCCCCTAGCCCAAGAGAGGACTGGCTTCATGACTCCCTGAAACCATTTCTAAATGCCTTAGAAC
AAACCTTGCATATTCATTATTGTTATTGAACTATTAAAAGTCTTTTTTGGGGGCGAGCTGAATCAGATCCTTTGCTG
GAGCTGGCACACGGAGGAAGTCCTGGAGGGAGGGTAGACACCGTGGAGGTAAGGGCTTGGGACCTGTGTCAGGAGAG
CTAGGTCCATCTCCCTCCCAGTCTCTCACTAGGCTTATGATCTTTAGCAGTGAAAATAATCTCTCTAAGGTGGGGAA
AGGACCCCGGTCCCTGCTGTGCTCAATAAATTATGAGGATCAAAATAAATTATCAGTGAATGTGAATGGGAAAACTA
AGAAATTGTTAAAATTCTCGAATACATTACATTTTCATCCACAGAAAAGTGTAGGCTAGGGATCATGGGGGAATAGT
TAGTAATGACAGGGATAGTTGAACTTAAAAAAAAAGTTTGTGAGGCTGACAAAGAAGAAACGGACACATTTCCTGAT
CTTGGAGGGTTCATAGGGTAGAAGATGGTAGATGACAGCTGGGTGTGGTGGCACTCGCCTGTAGTCCCAGCTACTCA
AGAGGCTGTGGTGGGAGGATTGCTTGAGCCCAGGCATTCAAGGCTGCAGTGAGCTATAATCATGCCACTGCATTCCA
ACTGAGTGACACAGCAAGACTCCTCTCTTAAAAAAAAAAAAAAAAATTCATGGCAGGGCACAATGAGTACTATCAGGA
AGGTTCAAACCACGGGCTAAATCAGTAGTTCTAAAACTTGACTACACATCGGAATCACCTAGGGAACTTTAAAAGAT
ACTAAGATTTAGGTCCAACCTGGGTTTACTGATTTAACAACCTAGGTTGTGGCTGTGGCCTGGGAACATGGATATTA
AAAACTCTCCAGGTGGTTCTACGCAGTGGCTAGGTTTGATGACCTCTGCCTAGATGTCCCAACGACTAAGAGATGTG
CGTTGGGGACAAGGCAATTCTCTTAGTAGAAAGAGGCTTTCGGGACAGCATTCTTATTATTGAGAATTGAGAATTCA
TATGCCACACAATTTATCCTTTTAAAGTGTGCAGCTCAGTGGCTTCTAGCGTAATCACAAGGTTGTGCCACCGTCAC
CACTGTCTACCCTGGAAGATTTTTTTTCCTTTTTTTCTTTTTTCTTTTCTTTTTATTTTAAAGGCTAGTCAAGTGAA
ACAGTGGGAGTGAAGAAGAAACAAAGACATCTATAACTGGTTGTGATCAATTAGTTGTAAACACTGCACTCAGACCA
GCCTGGGAAGATTTTAAGGATATGGTGTGGTCTGATGGGTTCCAAGGCAGAGGTTACAATAGCCTGGAAGAGGGAGA
CTGCTTAGGCAGTGGCATCCTGGTGGGATAGGGTGAGGAGATCCCAGAGCCCACGTTTACTGCAACCCTGGGGAGAT
GTCACCAGAGAAATGGGGGTGGTGCCAGACAGCAGATTGTGGCAGCTGAGGTTTTCCACGGTAGAGTAGAAGCATCC
ATCATGTGTGACATTCAGCAGATGGGGCGCTGTGGGTGGCTTGGAGCACTCTGGTTGTAACTGAGGCAGGCACCGTG
TTTAGGAAGGCTGTGCAGTAATCTAGGCTGAAGGGAGGGGAAAGCCTAGACTAAGATTGTGGCTGTGGGATTGAAAT
AGCGTTGAAGGAGCTGACTTTGACTCCCGGAGATGATGGGGAAAGAGGAAATCAGAAGGGACCAAGGATGGTGATGT
TCTTAAGAGAAACTGAGGAGGAAGAGAGGATGATATGGTGGCAGACGTATAGAGAGTCTTTGTAGATCTCTCACATT
GGAGGGGACTATGGTCGGAGGTACAGATGTCCTAAGGCAGGCTGGAAAAGGGAGTCTGGAGAGAGCTTGGTGTTGTA
GTGAACCACAGGGAGCCGCCTCCTTGGCCCTGTGATCACCCAGGGACTGAATAGAGAGGCGGCCCTGGGAGACTTCA
GACACTTAGAGGATATAAGGGGGTGAAAGGGGGGCCTGGCTTTGAGTCAAAGGGAGGAGAAGGAGATTATAAAGCTG
AAACGTCTAAGAGAGTTTGTGGTCTGAGCGGTTCTACTGCGGCAGGTGCTTCTGAGAGGCAGAGGTGGCTGAGATCT

[0689]

GGAAACAGGTCTGCAAATCTGGTCACTGGTCTCATTGCCAGTAACGCTGTGCGCGGTTGAGGGAGTGTGTTGGGAGA
ATAGCCACGCGTTGTCTGTCCTGGAAGGAACAAGCCAGTGAGAGCCGGTTTAATGGGGCGGCCGGCGAAAGGGGCTT
GGTGAGGCCCGCGCTCCTCGGGGTGGGGGCGCGGGGATGGGTGGTCGCGATGCCGGGAGGGCAGGCAGGGCCCTGGC
CGTGCTTATGAAGTTGGAGCTGTACTCTCAGCTACTCGAAGCTGGTCCCTGCTTTAGGCTGCGCTCCCGCGTGCTCC
CCATTTTCTGGGCCCCAGGTCCCGCCTTCTAAATCTCCCCAGGTCTCCAGCCCACTGGAATTTTCTCTTCCAAGCGT
GGCCCCGCCCTCTCCGCTCGTGATTGGCCCTAAGTTCCGGGCCCCAGTTTCATTGGATGAGCGGTCGGGGGACCGGG
CCAGGTGACTAAGTTTCCGCGGCGCCTTCTCCCCGGCCACTGCTTGAGCCGCTGAGAGGGTGGCGACGTCGGGGCCA
TGGGGCTGGGCCCGGTCTTTCTGCTTCTGGCTGGCATCTTCCCTTTTGCACCTCCGGGAGCTGCTGCTGGTGAGTGG
CGTTCCTGGCGGTCCTCGGCGGAGCGGGAGCAGTGGGACGTTTCCGGGGGTCGGGTGGGTAGCGGCGAGCGCTGTGC
GGTCAGGGCGGGGCTCCTGTGCCCTGTCGGTGGCGCAGGGAGCTGGACGCGGCCCGTTACCGCCACACTTCAGCCCT
GCTTCCCCGTCACTTTTCAGTCCTCCTCGGGATCGCGCATCACCTGCACTTTCTGGTCTCCTCCTGCTCTTTCTCTC
CTCGCGTCTCCTCCGCTTCCTCTCACTTTTCGGACAAACCAGTCCTTCTGAGGCCCATGGGTTCCCGGGCTGCCTCC
GGGGCTGCTCCTGTGAATGGCATTCGAGTGCCCTTCCAGCGCGGCCACTGAAGCAGCCACAACCCCCGGTGCTCGGG
GCGGCTCTCAGGTCCCTGAAGTCCTGTCCTCTCCCGGAGCCGACGTGTTCTCAGCTCCTGGGCCGCAGCTCCTGGAG
TAGGGGCCCTCCTTTCTCGGGACCCGGAGCTGGTGCTTCCTGCTGCTGTGGGGACTGTGGGGGGTCCTGACTCTCAA
GCTGAGGGGTTGGAGTCTGCAGGCTCCGGGCAGAGGATTCTTCCTGCGACTTCTCTCATCCCCAGCTCATTCTCCCC
TCGCCTCTGGCTCCGAGGGTCCTCTCCTCTCTCTCATCCCACCCCTACTAATGACCAGTGATCTAAGGACACCAGAT
TCCCTCTCACCTCCTCCCTGCCCATCTCAGGGCCCGCTGAGTCCTTTTGCCCTCCCAGCTCCCTGCTACCCCTTCCT
GTGTGCTGTTCTCTGATCCATTTCTAGGGTGTCCTCTGCCCTCATCCCCTGTCCCCGCCACCGAAGGTCCCTCCTGC
ACCCCTTATGGGCCTTTCCTACAAGCAGCCTTCACCCAGTGCTGCCCCTATGCCTCCCCGTTCCCAAATGTCCCTGA
CTCTAACTTTCTGGTGCTGCCTTTTATCCGGGGGGGTCTTCCCTCCATCCCACTCCCCTCCAGACCCCCAAGGGGAA
CCCTGATGCTAATGGCAGTTGGGCCTTAGGCAGGGCGCAGGGCAGCGCAGATGCCCCCTCCCCTCCAGTGCAGATGC
CTGCTCTGGACCCTGCCTCATGGTGGCCCCTTCCCCACTCCTTCATCCTCAGCCTCACCCTCTTGAGGACCCCACCC
TCCAGCCCACAGGTGCTGGACCATCCCTCCCTGGTCCCTCCGCCCCTCTCCACCTTGGGACCTTGTGCTGCTCCTGT
CTCTTGCCCAGCTGCCTTGGGCCCTCAGCACGTTCTCATCTTTCAGTGGGAAAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACA
GTGCTGAGCATCTTTCCCAAGCCCCACCCTCCCCCAGAGCACCCTCCCCTCCTGTCCTCACCCTACCCCAAGTTCTC
CCACAGTCACTCCTGCCCCATGCTCATGCCGCCCTCCAGTTCTTGCTCTGCCCATCTCCCCTCCCCAACCCAGACCT
AAAACAGGCTGTTGGGCCAACTGTTCCTTGACCTTCCTTCTTTTCTTTTGGTTCCTTGACCCCAGTGGGCTCTCACT
CCCCACACCGCATATCTAAAATCTGTTTTGCCTGCTCTTGGGGTGCCACTGCTCCCCCTCCAGCATTACTCCTTTTG
GCAGGTCCTTCCTCAGGCTGAGAATCTCCCCCTCTACCTTGGTTTTCTCTCTCTGGCCAGCACCCCCACCCCTTGCT
TTGTTTTTAATTTTTAACTTTTGTTTGGGTACGTAGTAGATATATATGTATATATTTATGGGGTACATGGGATATTT
TGACACAGGCCTACAATATGTAATAATCACATCAGGGTAAATGGGTTATATCACAACAAGCATTTATCCTTTCTTTG
TGCTACAAACAATCCCATTATGCTCTTTCAGTTATTTTTAAATGTACAATAAATTATTGTTGACTGTACTCACCCTG
CTGTGCTATCTACTAGATCTTATTCATTCTAATTATATTTTTGTACCCATTATTAACCATCCCTGCTCCCCCACTCC
CCACTACCCTTCTCAGCCTCTGGTAATCATCATTCTATTGTCTCTCCCCATGAGGTCCATTGTTTTAAATTTTGGCT
GCCACAAATAAGTGAGAACATGCAAAGTTTGTCTGTCTGGGCCTGGGGCTTATTTCACTTCACAGGATGACCTCCAG
TTCTTTGCAAATGACACGATGGCTGAATAGTTCTCCACATACACATGTACACCACATTTTCTTTATCCATGCGTCTG
TTGATGGACACTTAGATTGCTTGCAGATCTTGGCTACTTTGAATAGTGCTGCAATAAACATGGAAAAGTAGATAGCT
CTTTAATATACCGATTTCCTTTCTTTGGAGTATATGCCTAACAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACAGCTCTATTGT
ATTTTTAGTTTTTGGAAGAACCTCCACATTGTTTCCCATAGTGGTTGTACTAGTTTACGTTCCCACCAACAGTGTAC
ATCCTCACCAGCATTCCTTATTTCTACATCCTCGCCAGCATTCCTTATTGCCTGTCTTCTGGATAAAAGCCAGTTTA

[0690]

```
TCTGGGGTGGGATGTTATCTCGTAGGAGTTTTGATTTGCCTTCATCTGTTGACGAATGATGTTGAGCACCTTTTCAT
ATACCTGTTTGCCATTTATATGTCTTCTTTTGAGAAATGACTATTCAGATCTTTTCTCATTTTTAAATTGGATTATT
ATATTTTTTTTTCCTATAGTTGTTCGAGCTCCTTATATGTTTCAGTTACTGATCCTTTGTCAGATGAATAGTTTGAAA
ATATTTTCTCCCATTCTTGGATGGTCTCTTCATTTTGTTTATTGTTTCCTTTGCTGTGCAGAAGCCTTTTTACTTGA
TATGATCCCATTTATGCAATTTTACTTTGGTTACCTGTGCTTGTGGGGTATTACTTTAAAAATCTTTGCCCAGTCCA
ATATCCTAGAGAGTTTCCCCAATGTTTTCTTGTATAGTTTCATAGTTTGAGGTCATAGATTTACATCTTTAATCCAC
TTTGATTTGATTTTTGTATATGGTGAAAGACAGGGTCTAGTTTCATTCTTCTGCATAAGGATATCTAGTTTCCCCAG
CACCATTTTTGAAGAGACTCTCCTTTGCCAATGTGTGTTCTTGGTACCTTTGTTGGAAATGAGTTTACTGTAGATGT
ATGGAATTGTTTCTGGGTTCTCTATTCTGTTTCATTGGTCTGTGTGTCTGTTTTTATGCCAGTATCATGCTGTTTTG
GTTACTGTAGCTCTGTAGTATAATTTGAAGTCAGATAATGTGATTCCTCTAGTTTTGTTCATTTTGCTCAGGATAGC
TTTATCTATTCTGGTTTTTTTGTGGTTCCATATGCATTTTAGGATTATTTTTATTATTTCTGTGAAGAATGTCATTA
GTGTTTTGATAGGGATTGCATTGAATCTGTAGATTACTTTGGGTAGTATGGATATTTCAACAAAACTGATTCTTCCA
ATCCATGAACGTGGACTATCTTTTCCATTTTTTGTGTCCTTCAATTTTTTGCATCAGTGTTTTTTGTTTTTGGTTTT
TGAGATGGAGTTTCACTCTTGTTGCCCAGGCTAGAATGCAAGGGTGTGATCTTGGCTCACCGCAACCTCCGCCTCCC
AGGTTCAAGCTATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACAGGCATGTGCCACTGTGCCTGGCTAATTT
TCTATTTTTATTAGAGATGGGGTTTCTCTATGTTGGCCAGGCTAGTCTTGAACTCCTGACCTCAGGTGATCCACCTG
CCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACGCCCAGCCACATCACTGTTTTATAGTTTTTATT
GGAGAGGTCTTTCACTTCTTCAGTTAGGTTTATTCCTCAGTATTTTATTTTATTTGTAGCTATTGTAAATGGGATTC
GTTTCTTGATTTCTTTTTCAGATTATTTGCTGTTAGCACTGATTTTTGCATGTTGATTTTGTATCCTGCAACTTTAC
TGAATTTGTTCTTCAGTTCTAATGGTTTTTTGGTGGAGTCTTTAGGTTTTTCCAAATATCAGACCACATGATCTGCA
AACAAGGATAATTTGACTTCTTCTTTTCCAGTTTTAATGCCCTTTCTTTCTTTCTCCTGTCTGATTGCTCTAGTTAG
GATCTGCAGTACTGTGTTGCATAACTGTGGTAAAATTAGTCATCCTTGTCTTATTCCAGATCTTAGAGAAAAGGCTT
TCAGTTTTCCCCCATTCAGTATGTTACTAGCTGTGAGTTTGTCATATATGGCTTTTATTATATTGAGGTCTGTTCCT
TGTATACTTAGTTTTTTGAGAGTTTTTATCATGAAGGGATGTTGAATTTATCAAATGCTTTTTCAGTATCAATTGAA
TGATACTGGCTTTTGTCCTTTATTCTGTTGATATGACGTATTACATTGATTGATTTGTGTATGTTAAATCATCCTTG
CATACCTGGAATACATTCCACTTGCTCATAAAGAATGATCTTTTTTAATGTATTGTTGAATGTGGTTTGCTAGTATT
TCCTTGACGATTTTTGCATCGGTGTTCATCAGGGATATAGGCCTGTAGTTTTCTTTTTTATGATGTGTCTTTGCCTG
GTTTTTGTATCAGGATATTCCTGGCTTTGTAAAATGAGTTTGGAAGTATTCCCTCCTCCTCTATTTTTCAGAACAGT
TTGAATAGGACTGACATATGTTGTTCTTTAAAAGTTTAATTGTGGTAAATTATACATTACATAAATTTTACTGTTTT
AACCACTTTTAAGTGTATACTCGGTGGCATTAGATACATTCACATTTTTGTGCAACCCAAAACTCTGTGCCCATTAA
TCGGTAACTCCCCATTCCTCCCTACCTCTGGCCCCTGGTAACCACCATTCTACTTTTTGTTTCTATGAATTTGACCA
CTCTAGGTACCTCATTTAAGCAGAATCATGTAATGTTTGTCTTTTTGTTTCTGGCTTATTTCACTTATAATATTTTT
GAGGTTCGGTGGGCACAGTGGCTCACGCCTGGATTTCCAGCACTTTGGGAGGCTGAAGCAGGTGGATCACCTGAGTT
TCGGAGTTCGAAACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATAATAAAAGTTAGCCGGGCGTGA
TGGCGGGTGCCTGTAATCCCAACTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAATCCGGGAAGTGGAGGTTGCA
GTGAGCTGAGATCAGGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGTGAAATTCCATCTCCAAAAAAAAAAATAAAAC
AATAATAATAATAATATTTTTGAGGTTCATCCAAGTTGTAGTATGGGTCAGAATTTCATTCCTTTTAAGGATGGATA
ATACTCATTATATGTATGTACCACATCTTGGTTATCCATCCCTCAGACAATGGACACTTGGGTTACTTCTACCTTTT
GGATATTGGCAAATATTTCATTTCCTTTGGGTATATATTTATTTCCTTTGGGTATTTCTTTTGGGTATATATCCAGA
AATAGAAGCAGTACACAGGGGCTTCATTTTCTCTGTCTCTTTGCCAACCTTGCTCTGTGTGTGTGTATGTGTGTG
TGTAGGTGTGTGATAACAGCCATCCTGATTGGTTTCAGGTGGCATCTCATTGTGGTTTGGATTTGCATTTTCCTAAT
```

[0691]

GAGTGCTGATATTGAGCATCTTTTCATGTGTTTGTTGATCATTTGTAATTTTCTTTGAAGAATTGGCCATTTAAGTC
TTTTGCCCATTTTTTCCCCCACATAGCTTCTCTTATCAGATATATGACTTGCAATATTTATTTCATTTCGGGGTTGA
TTGCTTTTTCACTCTGATTGTGCCCTTTGATGCATAGATGTTTTGAATTTTCATCAGTCTACTTTGTCAGTTCTTTC
TATTCTATCTGTGCTTTGGTGTCATATCCATGAAAGCACTGTCAAATCCTATGTCATGAACATTATCCCCAATGTTT
GCTTCTAAGAAATTTTTAGGTTTTAGTTCTTGAGTGTAGAGTTTAGGTCTTTGATTCATTTTGAGTTAATTTTTGTA
TATAGTGCAAATTAAGGGTCCAATTTTATTTTAACACCCCCTGCCCCCAGAACTATTTGCTGAAAAGATCAACTGAC
TCTTTGTCACCTGCTCACCCCAGTGGACACTAGCTGTTCCATCCAATTGCTGTCCTGGGGCCTTGTCATGCTACTCT
TCCACTTTGAACCCAAGCCCACACCGTTCGTTGCTCCCCTCTGGGATACTGACCCCACTATAAACTTCTCTGGGGCT
ACAACCTTCCTACCCTTTGTGCCTCATGACCACCCCCTCCCTTGTCCCCGCCATGCCCATGATGAGTCTCTTCTCGA
GGCAGCTCCCCCTTGCCTCCATCTCACCCTCAGCCTATGCACCACAGCCCACACTGGACATGGGTCCCCTCTGAGCCTGA
GTCCCTTCCCATTCCCACCATCCCCTCTGGCAAGACCTTCCTTCCACCACCTTCATGCTCCTCCCTTGCCCCTGCAG
GGCAGCCTCTCCCCTTGGCCCCTATTCCCTTAGGGGGCTTGTGGCCACCCAGTCCTTGCACCTGGCCTACAAGTTTG
CCATCTTCATTCCCCCTTCTTCTGTTCATCAGCCCCCTCCTCTATCCTCCCACCCTCACAGTTTTCTTTGTATATGA
AATCCTCGTTCTTGTCCCTTTGCCCGTGTGCATTTCCTGCCCCAGGAAGGTTGGGACAGCAGACCTGTGTGTTAAAC
ATCAATGTGAAGTTACTTCCAGGAAGAAGTTTCACCTGTGATTTCCTCTTCCCCAGAGCCCCACAGTCTTCGTTATA
ACCTCACGGTGCTGTCCTGGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTTGCTGAGGTACATCTGGATGGTCAGCCCTTC
CTGCGCTATGACAGGCAGAAATGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAGATGTCCTGGGAAATAAGACATG
GGACAGAGAGACCAGGGACTTGACAGGGAACGGAAAGGACCTCAGGATGACCCTGGCTCATATCAAGGACCAGAAAG
AAGGTGAGAGTCGGCAGGGGCAAGAGTGACTGGAGAGGCCTTTTCCAGAAAAGTTAGGGGCAGAGAGCAGGGACCTG
TCTCTTCCCACTGGATCTGGCTCAGGCTGGCGGTGAGGAATGGGGGTCAGTGGAACTCAGCAGGGAGGTGAGCCGGC
ACTCAGCCCACACAGGGAGGCATGGAGGAGGGCCAGGGAGGCATACCCCCTGGGCTGAGTTCCTCACTTGGGTGGAA
AGGTGATGGGTTCGGGAATGGAGAAGTCACTGCTGGGTGGGGGCAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTG
TGAGATCCATGAAGACAACAGCACCAGGAGCTCCCAGCATTTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACC
TGGAGACTGAGGAATGGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGAGCTCAGACCTTGGCCATGAACGTCAGGAATTTCTTGAAG
GAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCACGCTATGCATGCAGACTGCCTGCAGGAACTACGGCGATATCTAGA
ATCCGGCGTAGTCCTGAGGAGAACAGGTACCGACGCTGGCCAGGGGCTCTCCTCTCCCTCCAATTCTGCTAGAGTTG
CCTCACCTCCCAGATGTGTCCAGGGAAACCCTCCCTGTGCTATGGATGAAGGCATTTCCTGTTGGCACATCGTGTCC
TGATTTTCCTCTATTGTTAGAGCCACTGGATAAAGACAGAGGGTCAGGGACTGGACCATCCAGTGTTGTAATCAGGG
CAAGTAGAGGACCCTCCGACAGAATCCTGAGCCTGTGGTGGGTGTCAGGCAGGAGAGGAAGCCTTCAGGGCCAGGGC
TGCCCCCTCTGCCTCCCAGCCTGCCCATCCTGGAGAGTTCCCTCCTGGCCCCACAACCCAGGAGTCCACCCCTGACA
TCCCCCTCCTCAGCATCAATGTGGGGATCCCAGAGCCTGAGGCCACAGTCCCAAGGCCCATCCTCCTGCCAGCCTGG
AAGAACTGGGCCCCAGAGTGAGGACAGACTTGCAGGTCAGGGGTCCCGGAGGGCTTCAGCCAGAGTGAGAACAGTGA
AGAGAAACAGCCCTGTTCCTCTCCCCTCCTTAGAGGGGAGCAGGGCTTCACTGGCTCTGCCCTTTCTTCTCCAGTGC
CCCCCATGGTGAATGTCACCCGCAGCGAGGCCTCAGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTAT
CCCCGGAATATCATACTGACCTGGCGTCAGGATGGGGTATCTTTGAGCCACGACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCT
GCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGGTGGCCACCAGGATTTGCCGAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCT
ACATGGAACACAGCGGGAATCACAGCACTCACCCTGTGCCCTCTGGTGAGCCTAGGGTGACCCTGGAGAGGGTCAGG
CCAGGGTAGGGACAGCAGGGATGGCTGTGGCTCTCTGCCCAGTGTATAACAAGTCCCTTTTTTTCAGGGAAAGTGCT
GGTGCTTCAGAGTCATTGGCAGACATTCCATGTTTCTGCTGTTGCTGCTGGCTGCTGCTATTTTTGTTATTATTATT
TTCTATGTCCGTTGTTGTAAGAAGAAAACATCAGCTGCAGAGGGTCCAGGTGAGAAAAGCGGGCAGTTTCTGGAGAT
GGTAAGGCCCCTGTCTGGGCAGTAGGGTCCCCTCATTGCTCCTGCAAAGATAGGCATGTTGGTGACAAGGCTTCCAT

[0692]

AACAGGGGATGAAAGTTGGGGAATTTGGGAAGGCAATGGGGCCAGCATCTCCATCTACACCCATAAGTGCTGCCCAA
GCAAGGGTCAAACGCCCAGCTGTGGCATCCTCCTGCTGCAGGTGAGGAGTGGGCAGCAGGGAGGGCTGCGGCGCCTG
CTCTGTCCCCATCCCGGTCTCTGTGTCTCTTGAACTCACTAGGGCGCATCCAGGTGGGGTGAGCTGGGAATCACGTG
CTGAATGCTAAGGGCCTGGATGATCACGGCCTCAGAGGGAGCAAATAGTAAAGGCAGCTGTGATCTGGGGAGGGCCA
GAAACTGGAGAGGAATCTGAGGAGAGGCGGTGCCCCTATTCCCTTCCTCTCTGCATCCCCCTCCCCTGTTTCTCCAG
CCATCGGGGCGGACACCGAGAAAAAGACCTATGAGGCCCAGCCTGGGGGCCCTGCCTGTGTAGCCCTTTGGAGACCC
CTTGTAACAGGGAGGGTCCTGAGCACACATGGCCATCTCTGTCCACTTTGCAGCTCCCCATGCACCTCCTCCAGGAG
CTTTCTTGGGGTTGTCGTGTCCTCTGCACCATTCGAGGCCCTACTCTTTCCAGGTTCCCACGGCCTGGCCTCCCTGA
GTTTCTTGCAGATGACATGGATGAGTAGATAAGCAGATGTCCCTGGGCCATTTGAGGAGTGGGGCCCAGCCCCTCAT
CAGGGCAGCTGTGGTCCCTGTTTTCATCCTACCTCCGAGTGTTTTCTTCTCCAGTCCCTGAGGGACACAGTCCTCAG
GGCCCATGTTTTTGGGGATTTAATCTGTGCTCTGTGGCCTCACCTTGCCCTCCCTGAGCCAATTTCCCTTTCTAAAG
GTGGTCACTGCCTGGTAAGTTTGGAGTAAGGGACGGTCAGAATCATTTCCCCTACAGTCAGGTTGTTTGATGGGGGA
TGAAAAGAGACAGCAGGAAGTTTTGTGTTTCTGCAAAGACAGAAGCAGTTCAGGCGACAGTAAGAGGCTGGGGTGTC
CAGGAGGATGTGTCTGGCAGTAGGGTCGCTGGTTTCTCATCCTTGAACCTAATTGCACTGTCAATCGGCCCCTCAGG
CCTGAGCAGATGGGAAGGTTTGTCCCCTGCCCTGCAGCAAGAGGGCCCTGTCCAGGAGGCACCCACAACAGGGGCAG
TGCAGGTCTGTGGTCACTCCTGCTCTCACCTGTGGCGTCTCCCGTAGAGGGATTGTCAGTTCTGGTTCCCTGTGGGC
AGGAATGGTTTCCTCATAGGTCACTGGAGTTTTGGCCAGGAAAAGAGTATGAAGTTCATGTGCCAGTTTCTCAAAAT
TCCTGCTTTCAATGTTGATGTCCAGTAAAGATATTCGTAATTTCAGCTCTATAATCTTAATAGGATTTCCTCTAATA
TTGTGAAGCATATTATATGAAACAGGAACACAAATTTCTCAAAATTCCTGCGATGTCCAATAAAGATTTTCATAATT
TCAGCTCTGCAATCTTAATAGGATTTCCTAATACTGTAAAGCATATTAAATGAAACAGGAACTCAAATTTGGAGCCC
CCTCTCCAGGAGGTTCTGTGTGGAGATGGTGGCTGTGGCAGTGGCAGTTCCCAGGTGCAGAGGGTGGGCAGAGGCAG
CCTCAGGCTAAGGGGTCTCCCCTACTCCACATGGAGAAAATCCCTTGTAGGTTGCAAGGGCAGTGGCCGGGTGGAAT
CCCTGCTAGGGACAGAGCAGGAAGGCCTCGCAGCCTCACCAAGCAGCAGCCCTGGGGTGGAGCTGCGTTTCCAGGGT
TAAGCGGACCAGGCAGGAGTAGCGGTTACTCAAGAGCAGGTCACAGGCTTGGGTTGTGAGGGTCAGGAGAGGCCAGG
CCTCCTCGAGCAAGGTGGGGGTCCCAGGGTCAGGTCAGGTGCAGATCCTGTGGCAGCCACGTCTTTCCATGCTGGGC
CTGCTGGGCCCCCCAGGCTTCCTGATGGGGTCCCCAGTTAGGAGCTGCCTGCTCAGGGCTGGGAGGGGAGGAGCACT
GAGCTGCAGATAGAGGGCAGAGCCCACAGTGGGCAGGGCCTGCCCTGGTGTGTAGGTGCCTCTGAAGGAGAGGAGGG
CCTGGGGACTGAGAGCAAGGGTCAGGGCCTCTCTTTGGGGAGGCCTCTCACTGTAACAGGACTGGTCAGGCCTGAGA
GGAGGGCACTGGGTTCCCTCTTGGGTCTTGTCCTTTAGTCTTGGGGCCCTTTCCCTCCCTGCACGATGAGTGGTGGG
CACAGGGCACGGGCTGATGTTGATGGAGTGATGGGAGGGAACTGGCAGGGGCTGGGAAAAGCAAGGAGGGAGGAAGA
AAAAAGTGGGGGCCTCATCTTCCCTCAGAGAAAGGGCAAATCTGGTTTTGGAGCAACTGAAGAGAGAAAAGTCCCCA
GGGAATAAACACAACACTGCACCCAGTGGAGCATTTACCCATTTCCCTCTTTTCTCCAGAGCTCGTGAGCCTGCAGG
TCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACGAGTGACCACAGGGATGCCCACACAGCTCGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGCT
CTTGGGTCCACTGGCTCCACTGAGGGCACCTAGACTCTACAGCCAGGCGGCTGGAATTGAATTCCCTGCCTGGATCT
CACAAGCACTTTCCCTCTTGGTGCCTCAGTTTCCTGACCTATGAAACAGAGAAAATAAAAGCACTTATTTATTGTTG
TTGGAGGCTGCAAAATGTTAGTAGATATGAGGCATTTGCAGCTGTGCCATATTAA

서열 번호 : 30	MICA cDNA 서열

AAGTTTCCGCGGCGCCTTCTCCCCGGCCACTGCTTGAGCCGCTGAGAGGGTGGCGACGTCGGGGCCATGGGGCTGGG
CCCGGTCTTCCTGCTTCTGGCTGGCATCTTCCCTTTTGCACCTCCGGGAGCTGCTGCTGAGCCCCACAGTCTTCGTT
ATAACCTCACGGTGCTGTCCTGGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTCACTGAGGTACATCTGGATGGTCAGCCC
TTCCTGCGCTGTGACAGGCAGAAATGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAGATGTCCTGGGAAATAAGAC

ATGGGACAGAGAGACCAGAGACTTGACAGGCAACGGAAAGGACCTCAGGATGACCCTGGCTCATATCAAGGACCAGA
AAGAAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAACAGCACCAGGAGCTCCCAGCAT
TTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTAAGGAATGGACAATGCCCCAGTCCTCCAGAGC
TCAGACCTTGGCCATGAACGTCAGGAATTTCTTGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCACGCTATGC
ATGCAGACTGCCTGCAGGAACTACGGCGATATCTAAAATCCGGCGTAGTCCTGAGGAGAACAGTGCCCCCCATGGTG
AATGTCACCCGCAGCGAGGCCTCAGAGGGCAACATTACCGTGACATGCAGGGCTTCTGGCTTCTATCCCTGGAATAT
CACACTGAGCTGGCGTCAGGATGGGGTATCTTTGAGCCACGACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGA
ATGGAACCTACCAGACCTGGGTGGCCACCAGGATTTGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACAC
AGCGGGAATCACAGCACTCACCCTGTGCCCTCTGGGAAAGTGCTGGTGCTTCAGAGTCATTGGCAGACATTCCATGT
TTCTGCTGTTGCTGCTGCTGCTATTTTTGTTATTATTATTTTCTATGTCCGTTGTTGTAAGAAGAAAACATCAGCTG
CAGAGGGTCCAGAGCTCGTGAGCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACGAGTGACCACAGGGATGCCACA
CAGCTCGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGATCTTGGGTCCACTGGCTCCACTGAGGGCGCCTAGACTCTACAGCCAGG
CAGCTGGGATTCAATTCCCTGCCTGGATCTCACGAGCACTTTCCCTCTTGGTGCCTCAGTTTCCTGACCTATGAAAC
AGAGAAAATAAAAGCACTTATTTATTGTTGTTGGAGGCTGCAAAATGTTAGTAGATATGAGGCGTTTGCAGCTGTAC
CATATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

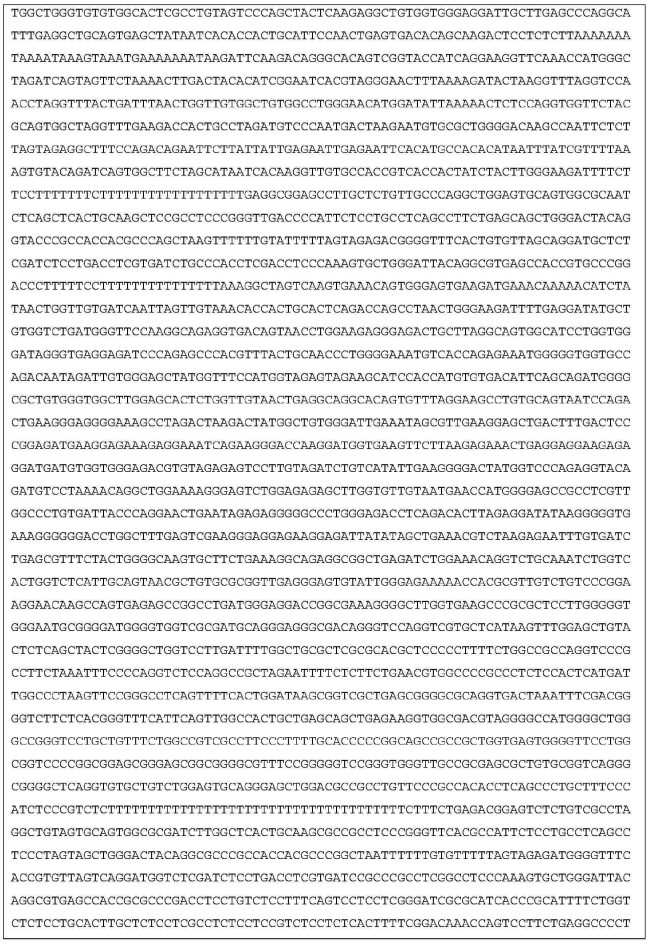
서열 번호 : 31	MICA 단백질 서열

MGLGPVFLLLAGIFPFAPPGAAAEPHSLRYNLTVLSWDGSVQSGFLTEVHLDGQPFLRCDRQKCRAKPQGQWAEDVL
GNKTWDRETRDLTGNGKDLRMTLAHIKDQKEGLHSLQEIRVCEIHEDNSTRSSQHFYYDGELFLSQNLETKEWTMPQ
SSRAQTLAMNVRNFLKEDAMKTKTHYHAMHADCLQELRRYLKSGVVLRRTVPPMVNVTRSEASEGNITVTCRASGFY
PWNITLSWRQDGVSLSHDTQQWGDVLPDGNGTYQTWVATRICQGEEQRFTCYMEHSGNHSTHPVPSGKVLVLQSHWQ
TFHVSAVAAAAIFVIIIFYVRCCKKKTSAAEGPELVSLQVLDQHPVGTSDHRDATQLGFQPLMSDLGSTGSTEGA

서열 번호 : 32	MICB 계놈 서열

CTGTTTCCAGCGAGTCAGATTCCAGATCGCGCTCCAGCCTGGACTCGGAATTCCTGCCCCGCGGGTCTGCATTTTCA
CAGCGGCAGGTGTGAGTGCCGCGCAGCTGGAGACCAGAAGCCTGAGGCAGCTCGGCCCTCCCCAGCCCAAAGTGCCG
TTATTCCGTTTCTGTATCAGTAAACACGTTTCATTTTCCGTAGACCAGGGAAGGGTGATGGGTGATCCCAGTCCTCG
CAGTGAATTCCGGGCCACAAAATTCAAAACCCTTGCGGCCAAAGCCGTGCGCGGTGGCTCAAGCCTGTAATTCCAGC
ACTTTGGGAGGCCGAGGCGGGCGGATCACCTGAGGTCGGGATTTCCAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCG
CCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCGGGGGTGGCGCATGCCTGTAATCCCAGCTAGTCGGGAGGCTGAGGCAGGAG
ACTCACTTGAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCTGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGC
GAAACTCCGTTTCAAAAAAAAACAAAAAACAAAAAGCTTTCGGGCGCCGAGGGCAGCCCCGCCCTGAATTTTGTGAG
CGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTTTTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGCGAGGAGGAAGTCGCCTC
TGTGCTCGTGAGTCCAGGGATCTAAGGCAAGTGCTGAGGGAGAAAACATAGTTGATGGGGCAGAGCAGAGGGGGCTG
GAGGTGGGGTGGAGGGGGAGGGCTTTGAACAGAAGACCTGGGAGGCTTGGTGGGGGAGGGGACCCAGGCCTCGGCGC
TGAGAAGCAACTCCCCTGGAGCTCAAGACCTTCTTGGCCTCCCCTAGCCCAGGGGAGGACTGGCTTCATGTCTCCCT
GAAACCGCTTCTAAATGCCTTAGAACAAACCTTAAATATTCATTATTATTATTGAACTATTAAAAGTCTTTTTTGGA
GGCGAGCTGAATGAGACCCTTTGCTGGAGCTGGCACACGGAGGAAGTCCTGGAGGGAGGGTAGACACCGTGGAGGGA
AGGGCTTGGGACCTGTGTCAGGAGAGCTGGGTCCATCTGCCTCTCTGTCTCAAACTATGCTTATGATCTTTAGCAGT
GAAAATAATCTCTCTAAGGTGGGGACAGGACCCCAGTCCCTGCTGTGCTTAATAAATTATGAGGATCAAAATAAATT
ATCAGTGAATGTGTATGGGAAGACTAAGAAATTGTTAAAATTCTCGAATACATTACATTTTCATCCACACAAAAGTG
TAGGCTAGGGATGATAGGGGAATAGTTAGTAATGACAGGGATAGTTGAACTTAAAAAAAAAGGTTGTGAGGCCAACA
AAAAAGAAATGGACACAGTTCCTGATCCTGGAGGGTTCATAGTCTAATGGGGGAGGAGGGTAGAAGATGGTAGGTGA

[0693]



[0694]

[0695]

GGGTTCCCGGGCTGCTCCTGTGAATGGCATTGGAAGGCCGTTCCAGCGCGGCCGCTGAGGCAGCCACTTCCCCCGGT
GCTGGGGGCGGATCTCAGGTCCCTGAAGTCCTGTCCTCTCCCGGAGCCGATGTGTTCTCAGCTCCTGGGCCGCAGCT
CCTGGAGTTGGGGCCCTCCTTTCTTGGGACCCGGAGGTGGTGCTTCTTGCTGCTGTGGGGACTGTGGGGGGTCCTGA
CTCTCAAGCTGAGGGGTTGGAGTCTGCAGGCTCCGGGCAGAGGATTCTTCCTGCGACTTCTGTCATCCCCAGCTCAT
TCTCCCCTCGCCTCCGGCTCCGGGGGTCCTCTCCTCTCTCGCATCCCACCCCTACTAATGACCAATGATCTAAGGAC
ACCAGATTCCCTCTCACCTCCTCCCTGCCCATCTTACGGCGCCCTGGGTCCTGTTGCTCTCCCAGCTCCCTGCTACC
CCTTCCTGTGTGCTGTTCTCTGATCCATTTCTAGGGTGTCCTCTGCCTTCATCCCCCGCCCCCGCCACTGAAGGTCC
CTCCTGCCTCCTTTATGGGCCTTTCCTGCAAGCAGCCTTCACTCCGTGCTGCCCCTATGCCTCCCCATTCCCAAATG
TCCCTGACTCTAACTTTCTGGTGCTGCCTTTTGTCCGGGGGGGTCTTCCCTCCATCCCACTCCCCTCCAGACCCCCA
AGGAGAGCCCTGATGCTAATGGCAGTTGGGCCTTAGGCAGGGCGCAGGGCAGCGCAGATGCCCCCTCCCCTCCAGTG
CAGGTGCCTGCTCTGGGCCCTGCCTCATTGTGGCCCCTTCCCCACTCCTTCATCCTCAGCCTCACCCTCTTGAGGAC
CCCACCCTCCAGCCCACAGGTGCTGGACCATCCCTCCCTGGTCCCTCCGCCCCTCTCCACCTTGGGACCTTGTGCTG
CTCCTATCTCTTGCCCAGCTGCCTGGGGCCCTCAGCAAGTTCTCATCTTTCAGTGGGAAAGTGGGAGTGCTGGAGCA
TATGACAGTGCTGAGAATCTTTCCCAAGCCCCACCCTCCCCCAGAGCACCCTCCCCTCCTGTCCTCACCCTACCCCA
AGTTCTCCCACAGTCACTCCTGCCCCATGCTCATGCCGCCCTCCAGTTCTTGCTCTGCCCATCTCCCCTCCCCAACC
CAGACCTAAAACAGGCTGTTGGGCCAGCTGTTCCTTGACCTTCCTTCTTTTCTTTTGGTTCCTTGACCCCAGTGGGC
TCTCACTCCCCACACCGCATATCTAAAATCTGTTTTGCCTGCTCTTGGGGTGCCACTGCTCCCCCTCCAGCATTACT
CCTTTTGGCAGGTCCTTCCTCAGGCTGAGAATCTCCCCCTCTACCTTGGTTTTCTCTCTCTGGCCAGCACCCCCACC
CCTTGCTTTCTTTTTAATTTTTAACTTTTGTTTGGGTACGTAGTAGATATGTATGTATATATTTATGGGGTACATGG
GATATTTTGACACAGGCCTACAATATGTCATAATCACATCAGGGTAAATGGGTTATCTATCACAACAAGCATTTATC
CTTTCTTTGTGCTACAAACAATCCCATTATGCTCTTTCAGTTATTTTTAAATGTACAATAAATTATTGTTGGCTGTA
CTCACCCTGCTGTGCTATCTACTAGATCTTATTCATTCTAACTATATTTTTGTACCCATTAACCATCCGCACTCCCC
CACTCCCCACTACCCTTCTCAGCCTCTGGTAGTCGTCATTCTATTGTCTCTCCCCATGAGGTCCATTGTTTTAATTT
TTGGCTGCCACAAATAAGTGAGAACATGCGAAGTTTGTCTCTCTGGGCCTGGGGCTTATTTCACTTCACATGATGAC
CTCCAGTTCTTTGCAAATGACATGATGGCTGAATAGTACTCCACATACACGTGTGCACCACATTTTCTTTCTCCATT
CGTCTGTTGATGGACACTTAGGTCGCTTGCAGATCTTGGCTATTTTGAATAGTGCTGCAATAAACATGGAAAAGTAG
ATAGCTCTTTAATATACCGATTTCCTTTCTTTTGGGTATATGCCTAACAGTGGGAGTGCTGGAGCATATGACAGCTC
TATTATATTTTTAGTTTTTGGAAGAACCTCCACATTATTTCCCACAGTGGTTATACTAGTTTACGTTCCCACCAACA
GTGTACAAGGGTTCTCTTTTGCTACATCCTCGCCAGGATTCCTTATTGCCTGTCTTCTGGATAAAAGCCAGTTTATC
TGGGGTGGGATGATATCTCGTAGGAGTTTTGATTTGCCTTCATCTGATGACGAATGATGTTGAGCACCTTTTGATAT
ACCTGTTTGCCATTTGTATGTCTTCTTTTGAGAAATGACTATTCAGATCTTTTGCTCATTTTTAAGTTGGATTATTA
GATATTTTTCCTATAGAGTTGTTTGAGATCCTTATATGTTTTGGTTACTAATCCTTTGTCAGATGAATAGTTTGAAA
ATATTTTCTCCCATTCTTGGATGGTCTCTTCACTTTGTTTATTGTTTCCTTTGCTGTGCAGAAGCTTTTTAACTTGA
TATGATCCCATTTATGCATTTTTACTTTGGTTGCCTCTGCTTGTGGGGTATTACTTAAAAAATCTTTGCCAGTCCAA
TATCTTAGAGAGTTTCCCCAATGTTTTCTTTCATAGTTTTCATAGTTTGAGGTCATAGATTTACATCTTTAATCCTT
TTTGATTGGATTTTTATATGTGGTGAGAGATAGGGTCCAGTTTCATTCTTCTGCATAAGGATATCTAGTTTCCCCAG
CACCATTTATTGAAGAGACTCTCCTTTGCCCTGTATGTGTTCTTGGTAACTTTGTTAGAAATAACTTCACTGTAGAT
ATATGGATTTGTTTCTGGGTTCTCTATTCTGTTTCATTGGTCCGTGTGTCTGTTTTTATGCCACTACCGTGCTGTTT
TGATTACTCTAGCTCTGTAGTATAATTTGAAGTCAGATAATGTGATTCCGCTAGTTTTGTTCTTTTTGCTCAGGGTA
GCTTTATCTATTCTGGGTTTTTTGTGATTCCATATACATTTTAGGATTGTTTTTCTATTTCTGTGAAGAATGTCATT
GGTGTTTTGATAGCAATTGCATTGAATTTGTAGATTGCTTTGGGTAGGATGGATATTTTAACAAAATTGATTCTTCC

[0696]

GGCTGGGCACGGTGGCTCACTCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGTCAGGTGGATCACTTGAGATCAGGAG
TTCAAGACCAGCCTGATCAACATGGGGAAACCCCGCCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCATAT
GCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAAAGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGTGGTGAGCT
GAGATTGCACCATTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGGAGCAAAACTCCATCTCAGAAAATAAAAATAAACATTGATTC
TTCCAGTCCGTGAACATGGAATGCCTTTTCCATTTTTTGTGTCCTCTTCAATGTTTTGCATCAGTGCTTTATAGTTT
TTATTGGAGAGATCTTTCACTTCTTCAGTTAAGTCTATTCCTAGGTATTTTATTTTATTTGTAGCTAATGAAAATGG
GATTCGTTTCTTGATTTCTTTTTCAGATTATTTGCTGTTAGCACATAGAAGTGCTATTGTTTTTTGCATGTTGATTT
TGTATCCTGCAACTTTACTGAATTTGTTCTTCAGTTCTAATAGTTTTTTGGTGGAGTCTTTAGGTTTTCCAAATATC
AGACCACATGATGTGCAAACAAGGATAATTTGACTTCTTCTTTTCCAATTTTGATGCCCTTTATTTCCTTCTCCTGT
CAGATTGCTCTAGCTAGGACTTGCAGTATTGTGTTGCATAACTGTAGTGAAAGTAGTCATCCTTGTCTTGTTCCAGA
TCTTAAAGAAAAGGCTTTCAGTTTTCCCCCATTCAGTATGTTACTAGCTGTGAGTTGTCATATATGGCTTTTGTTAT
ATTGAGGTCTGTTCCTTGTATACTCAGTTTTTTTAGAGTTTTATCATGAAGGGATGTTAAACTTATCAAATGCTTT
TTCAGTATCAATTGAAATGGTGATATGGCTTTTGTCCTTTATTCTGTTGATACGATGTATTACATTGATTGATTTGT
GTATGCATACCTGGAATACATTCCACTTGGTCATGAAGAATGATCTTTTTAATATACTGTTGAATGTGGTTTGCTAG
TATTTCATTGATGATATTTGCCTCAATGTTCATCAGGGATATAGGCCTGTAGTTTTCTTTTTTTGATGTGTCTTTGC
CTGATTTTGATATCAGGATATTCCTGGCTTTGTAAAATGAGTTTGGAAGTATTCCCTCCTCCTCTGTTTTTCAGAAC
AATTTGAATAGGACTGATATTTCTTGTTCTTTAAACGTTTAATTGTGGTAAATTATACATTACATACATTTTACTGT
TTTAACCGCTTTTAAGTGTATACTCGGTGGCATTAGATACATTCACATTTTTGTGCAACCCAAAACTCTGTACCCAT
TAATCAGTAACTCCCCATTCCTCCCTACCTCTGGCCCCTGGTAACCATCATTCTACTTTTTGTTTCTATGAATTTGA
CCACTCTAGGTACCTCATTTAAGTAGAATCGTGTAATGTTTGTCTTTTTGATTCTGGCTTATTTCACTTATAATATT
TCGAGGTTCATCCAGGTTGTAGTATGGGTCAGATTTTCATTCCTTTTAATGATGAATAATACTCATTATATGTATGT
ACCACATCTTGGTTATCCATTCCTCAGACAATGGACACTTGGGTTACTTCTACCTTTTGGATATTGGCAAATATTTC
ATTTCTCTTGGGTATATATTTATTTCTTTTGAGTATTTCTTTTGGGTATATATCCAGAAATAGAATTGTTGGATCAT
ACGGTATTTCATTTTTTAATTTTTAGAGGAATCACCATAGTGTTTTCCATTGCAGGCGTGCCATTTTGTATTTCTAG
AAGCAGTATACAGGGGCTTCAGTTTCTCTACCTCCTTGCCAAACTTGCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT
GTGTGTGTGATAATAGCCACCCTGATTGGTTTGAAGTGGTATCTCATTGTGGTTTGGATTTGCATTTTCCTAATGAG
TACTGATATTGAGCATCTTTTCATGTGTTTATTGATCATTTGTATATTTTCTTTGAAGAATTGGCCATTGAAGTCTT
GCCCATTTTTCTCCCCCACATAGCTTCTCATGGCTATTTTGCCCATTTTTGAGTGGGTTGACTGTTTTGTTGTTTTT
GTCAAACTTTTTTGCATATTCTGGAAACTAATCTCTCTCTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAG
TCTTGCTCTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACGATCTCAGCTCACTGCAAGCTCCGCCCGCTAGCTTCATGCC
ATTCTCCCGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCCCCCCCACCACACCCGGCTAATTTTTTGTATTTTT
AGTAGAGATAGGGTTTCACCATGTTAGCCAGGATGGTCTCAATCTCCTGACCTGGTGATACACCCGCCTCGGCCTCC
CAAAGTGCTGGAACTACAGGCTTGAGCCACCACGCCTGGCCTTCTGGAAACTAATCTCTTATCAGATATATGACTTG
CAATATTTATTTCATTTCAGGGGTTGATTGCTTTCTCACTCTGATTGTGCCCTTTGATGCACAGATATTTTGAATTT
TTCATGAGTCCAGTTTGTCAGTTCTTTCTATTCTATCTGTGCTTTGGCGTCATATCCATGAAAGCACTGTCAAACCC
TATGTCATGAACATTATACCCAATGTTTTTTTCTAAGATATTTTATGTTTTAGTTCTTGAGTTTAGAGTTTAGGTC
TTTGATTCATTTTGAGTTAATTTTTGTATATAGTACAAATTAAGGGTCCAATTTTATATTATTTGAACATCCAGTTC
CCCCAGCACTATTTGCTGAAAAGATGGACTTACTCTTTGAGACCCTGTCACCTGCCCACCCCAGTGGACACTAGCTG
GTCCATCCAATTGCTGTCCTGGGGCCTTGTCATGCTACTCTTCCACTTTGGACCCAAGCCCACATCATTGCTCCCCT
CTGGGATACTGACCCCACTATAAACTTCACTGGGGCTACAACCTTCCTACCCCTTGTGCCTCATGACCACCCCCTCC
CTTGTCCCCACCATGCCCATGATGAGTCTTTTCTCAAGGCAGCTCGCCTTGCCTCCATCTCACCCTCACCTGTGCAC

[0697]

```
CACAGCCACACTGGACATGGGTCCCTCTGAGCCTGAGTCCCTTCCCATTCCCACTGTCCCCTCTGGCAAGACCTTCC
TTCCAACACTGCCTTCATGCTCCTCCCTTGCCCCTGCAGGGCAGCCTCTCCCCTTGGCCCCTATTCCCTTAGGGGGC
TTGTGGCCACCCAGTCCTGGCACCTGACCTACAAGTTTGCCATCTTCATTCCCCCTTCTTCTGTTCATCAGCCCCCT
CCTCTATCCTCCCACCCTCACAGTTTTCCTTGTATATGAAATCTTCGTTCTTGTCCTTTTGCCCATGCGCATTTCCT
GCCTCCTCAGGGAGGTCGGGACAGCAGACCTGTGTGTTAAACATCAATGTGAAGTTATTTCCAGGAAGAAGTTTCAC
CTGTGATTTCCTCTTCCCCAGAGCCCCACAGTCTTCGTTACAACCTCATGGTGCTGTCCCAGGATGGATCTGTGCAG
TCAGGGTTTCTCGCTGAGGGACATCTGGATGGTCAGCCCTTCCTGCGCTATGACAGGCAGAAACGCAGGGCAAAGCC
CCAGGGACAGTGGGCAGAAAATGTCCTGGGAGCTAAGACCTGGGACACAGAGACCGAGGACTTGACAGAGAATGGGC
AAGACCTCAGGAGGACCCTGACTCATATCAAGGACCAGAAAGGAGGTGAGAGTCGGCAGGGGCAAGAGTAATGGGAG
GCCTTCTCCAGGAAAGTTGGAGACAGAGAGCAGGGACCTGTCTCTTCCCGCTGGATCTGGCTGGGGGTGGGGATGAG
GAATAGGGTCAGGGAGGCTCAGCAGGGTGGTGAGCCGGAACTCAGCCCACACAGGGAGGCATGGAGGAGGGCCAGGG
AGGGGTCGCTGCTGGGCTGAGTTCCTCACTTGGGTGGAAAGGTGATGGGTTCGGGAATGGAGAAGTCACTGCTGGGT
GGGGGCAGGCTTGCATTCCCTCCAGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAGCAGCACCAGGGGCTCCCGGC
ATTTCTACTACGATGGGGAGCTCTTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTCAAGAATCGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGA
GCTCAGACCTTGGCTATGAACGTCACAAATTTCTGGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCGCGCTAT
GCAGGCAGACTGCCTGCAGAAACTACAGCGATATCTGAAATCCGGGGTGGCCATCAGGAGAACAGGTACCGACCCTG
GCCAGGGGCTCTACTGTTCCCGCAATTCTGCTAGAGTTGCCTCGCCTCCCAGCTCTGTCCGGGGAAACCCTCCCTGT
GCTATGGATGCAGGCGTTTCCTGTTGGCATATTGTGTCCTGATTTGCCTCTCCTGTTAGAGCCATTGGATAAAGACA
GTGGGTCTGGGACTGAACTGTCCAGTGTTGTAATCTGGGAAAGCAGTGGGCCCTCTGACAGAAGCCTGAGCCTGGTG
TGGGAGTTAGGCAGGAGAGGAAGCCCTCAGGGCCAGGGCTGCCCCCTCTGCCTCCCGGCCTGCCCATCCCGGAGAGT
TCCCTCCTGGCCCCATGACCCAGGAGTCCACCCTTGACATCCCCCTCCTCAGCATCAATGTGGGGATCCCAGAGCCT
GAGGCCACAGTCCCAAGCCCCATCCTCCTGCTAGCCTGGAGGAATTAGGCCCCAGGGTGAGGACAGACTTACAGAAG
GTCCGGTATCTGTGAGGGATTCAGCCAGAGTGAGAACAGTGGAGAGGAGCAGCCCTGTTCCCTGCATCTCCCTTAGA
GGGGAGCAGGGCTTCACTGGCTCTGCCCTTTCTTCTCCAGTGCCCCCCATGGTGAATGTCACCTGCAGCGAGGTCTC
AGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTATCCCCGGAATATCACACTGACCTGGCGTCAGGATG
GGGTATCTTTGAGCCACAACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGGTG
GCCACCAGGATTCGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACACAGCGGGAATCACGGCACTCACCC
TGTGCCCTCTGGTGAGCCTGGGGTGACCCTGGAGAGGGTCAGGCCAGGGTAGGAACAGCAAGGACGGCTGTGGCTCT
CTGCCCAGTGTATAACAAGTCCCTTTTTTTCAGGGAAGGCGCTGGTGCTTCAGAGTCAACGGACAGACTTTCCATAT
GTTTCTGCTGCTATGCCATGTTTTGTTATTATTATTATTCTCTGTGTCCCTTGTTGCAAGAAGAAAACATCAGCGGC
AGAGGGTCCAGGTGAGAAAAGGGGACAGTTTCTGGAGATGGGAAAGCTCCTTTCTAGGCAGTAGGGTCTCCTCATTG
CTCCTGCCCAGACAAGACGTAGGTGACAAGGCTGCTGGGACAGGGGATGGAAGCTGGGGTATTTGGGAGGGGAATGG
GAGCTGCATCTCCATCTACACCCATAAGTGCTTCCCAAGCCAGGGCTGGGGCAAGGCCTTCGAATATCCAGCTGTGG
CCTCCTCCTGCTGCAAGTGAGGAGTGGGCAGCAGGGAGGGCTGTGGCACCTGCTCTGTCCCCATCCCAGCCTCTCTG
TCTCTCGGGCTCACTAGGGTGCGTCCAGGTGGGGTGAGTTGGGAATCACGTGCTGATTGCTGAGGGCCTGGATGATC
ATGGTGTCAGAGGGAGGAAATAGTAAAGGTGGCTGTGATCTGGGGAGGGCCAGAAACTGGAGAGGAATCCAAGGAGA
GGCGATGCCCACCCGTGTGCCTCCTCCAGGAGGCACTTTCCAGGTTCCCACTACCTGGCCTCCCTGAGTTTCCTTGC
AGATGACACAGATGAATAGATAAGCAGATGTCCCTGGGCCATTTGAGGAGCGGGGCCCAGCCCCTCATCAGGGCAGA
TGTGGTCCCTGTTTTCATCCTACCTCCAGCGTGTTTTCTTCTGCAGTCCCTGAGGGACACAGTCCCCAGGCGCCATC
TCTTTGAGGCTTTGTTCTGTGCTCTGTGGCCTTACCTTGCCCTCCCTGAGCCAATTTCCCTTTCTCAAGGTGGTCAC
TGCCTGGTAAGTTTGGAGTAAGGGACAGTCAGAAGCATTTCCCCCACAGTCAGGTTGTTTGATGGGAGATGAAAAGA
```

[0698]

GACAGCAGAAGTTTTGTGTTTCTGCAAAAACAGAGGCAGTGCAGGGGACAGTGAGAGGCTGGGGTGTCCAGGAGACC
TGAGTCTGGCGGTAGGGGCGCTGGTTTCTCATCCTTGAACCTAGTTGCACTGTCAGTCGGCCCCTCATGCCTGAGCA
GATGGGAAGGTTCGTCCCCTGCCCTGCAGCAAGAGGGCCCCATCCAGGAGGCACCCACAGCAGGGGCAGTGCAGGTC
TGTGGTCACTCCTGCTCTCACCTGCGGCGTCTCCCGTGGAGGGATTGTCACTTCTGGTTCCCTGTGGGCAGGAATGG
TTTCCTCGTAGGTCACTGGGGTTTTGGCCAGGAAAAGGGTATGAAATTCATGTGCCAGTTTCTCAAAATTCCTGCTT
TCAATGTTGATGTCCAATAAAGATGTTCGTAATTTCAGCTCTATAATCTTAATAGGATTTCCTCTAATACTGCTGTT
GTAAAGCATATTAAATAAAACAGGAACTCAAATTTGGAGCCCCCTCTCCAGAAGGGTCTGTGTGGAGATGGTGGCTG
TGGCAGCGGCAGTTCCCAGGTGCAGAGGGTGGGCAGAGCGCAGCCTCAGGCTAAGGGGTCTCCCCTACTCCACCTGGA
GAAAAGTCCTTGTAGGTTGCAAGGGCAGTGGCCTGGGTGGAATCCCTGCTAGGGACAGAGCAGGAAGGCCTCACAGC
CTCACCAAGCAGCAGCCCTGGGGTGAAGTAAGTGGACCAGGAGTAAGTGGACCAGGCAGGAGCAGTAGTGACTCAAC
AGCAGGTCACAGGCCTAGGTGGGTGCTGAAGGTCATGGGAGGCCAGGCCTCCTCGAGCAAGGTGGGGGGTCCCAGGG
TCAGGTCAGGTGCAGATCCTGTGGCAGCCACGTCTTTCCATGCTGGGCCTGCTGGGCCCCCCAGGCTTCCTGATGGG
GTCCCCAGTTAGGAGCTGCCTGCTCAGGGCTGGGAGGGGAGGAGTGCTGAGCTGCAGATAGAGGGCAGGGCCCACAG
TGGGCAGGGCCTGCCCTGGTGTGCAGGTGCCTCTGCAGGAGAGAAGGGCCTGGGGACTGAGAGCAAGGGTCAGGGCC
TCTCTTTGGGGAGGCCTCTCACTGTAACAGGACTGGTCAGGCCTGAGAGGAGGGCACTGGGTTCCCTCTTGGGTCTT
GTCCTTTTGTCTTGGGGCCCTTTCACTCCCTGCACGGTGAGTGGTGGGCACAGGACAGGGGCTGATGTTGATGGAGT
GATGGGAGAGAACTGACAGGGGCTGGGAAAAGCAAGGAGGGAGGAAGAAAAAAGTGGGGGCCTCATCTTCTCTCAGA
GAAAGGGCGAATCTGATTTTGGGGCAACTGAAGAGAGAAAAGTCCTTAGGGAATAAACACAACACTGCACCCAGTGG
AGCATTTACCCGTTTCCCTCTTCTCCAGAGCTTGTGAGCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACAGGAGA
CCACAGGGATGCAGCACAGCTGGGATTTCAGCCTCTGATGTCAGCTACTGGGTCCACTGGTTCCACTGAGGGCACCT
AGACTCTACAGCCAGGCGGCCAGGATTCAACTCCCTGCCTGGATCTCACCAGCACTTTCCCTCTGTTTCCTGACCTA
TGAAACAGAGAAAATAACATCACTTATTTATTGTTGTTGGATGCTGCAAAGTGTTAGTAGGTATGAGGTGTTTGCTG
CTCTGCCACGTAGAGAGCCAGCAAAGGGATCATGACCAACTCAACATTCCATTGGAGGCTATATGATCAAACAGCAA
ATTGTTTATCATGAATGCAGGATGTGGGCAAACTCACGACTGCTCCTGCCAACAGAAGGTTTGCTGAGGGCATTCAC
TCCATGGTGCTCATTGGAGTTATCTACTGGGTCATCTAGAGCCTATTGTTTGAGGAATGCAGTCTTACAAGCCTACT
CTGGACCCAGCAGCTGACTCCTTCTTCCACCCCTCTTCTTGCTATCTCCTATACCAATAAATACGAAGGGCTGTGGA
AGATCAGAGCCCTTGTTCACGAGAAGCAAGAAGCCCCCTGACCCCTTGTTCCAAATATACTCTTTTGTCTTTCTCTT
TATTCCCACGTTCGCCCTTTGTTCAGTCCAATACAGGGTTGTGGGGCCCTTAACAGTGCCATATTAATTGGTATCAT
TATTTCTGTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGCAGTTC
ACTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCCAGGTTCAAGCACTTCTCGTACCTCAGACTCCCGAATAGC
TGGGATTACAGACAGGCACCACCACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTTGTAGAGACGGGGTTTCGCCAAGTTGACC
AGCCCAGTTTCAAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTTGGCATCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGAATGAGC
CACCGTGCCTGGCCTATTTTATTATATTGTAATATATTTTATTATATTAGCCACCATGCCTGTCCTATTTTCTTATG
TTTTAATATATTTTAATATATTACATGTGCAGTAATTAGATTATCATGGGTGAACTTTATGAGTGAGTATCTTGGTG
ATGACTCCTCCTGACCAGCCCAGGACCAGCTTTCTTGTCACCTTGAGGTCCCCTCGCCCCGTCACACCGTTATGCAT
TACTCTGTGTCTACTATTATGTGTGCATAATTTATACCGTAAATGTTTACTCTTTAAATAGA

서열 번호 : 33	MICB cDNA 서열

GAATTTTGTGAGCGACCGCGCTGGGCCGTTTCTCTTTCTTTTCCGGACCCTGCAGTGGCGCCTAAAGTCTGCGAGGA
GGAAGTCGCCTCTGTGCTCGTGAGTCCAGGGATCTAAGAGCCCCACAGTCTTCGTTACAACCTCATGGTGCTGTCCC
AGGATGGATCTGTGCAGTCAGGGTTTCTCGCTGAGGGACATCTGGATGGTCAGCCCTTCCTGCGCTATGACAGGCAG
AAACGCAGGGCAAAGCCCCAGGGACAGTGGGCAGAAAATGTCCTGGGAGCTAAGACCTGGGACACAGAGACCGAGGA

[0699]

CTTGACAGAGAATGGGCAAGACCTCAGGAGGACCCTGACTCATATCAAGGACCAGAAAGGAGGCTTGCATTCCCTCC
AGGAGATTAGGGTCTGTGAGATCCATGAAGACAGCAGCACCAGGGGCTCCCGGCATTTCTACTACGATGGGGAGCTC
TTCCTCTCCCAAAACCTGGAGACTCAAGAATCGACAGTGCCCCAGTCCTCCAGAGCTCAGACCTTGGCTATGAACGT
CACAAATTTCTGGAAGGAAGATGCCATGAAGACCAAGACACACTATCGCGCTATGCAGGCAGACTGCCTGCAGAAAC
TACAGCGATATCTGAAATCCGGGGTGGCCATCAGGAGAACAGTGCCCCCCATGGTGAATGTCACCTGCAGCGAGGTC
TCAGAGGGCAACATCACCGTGACATGCAGGGCTTCCAGCTTCTATCCCCGGAATATCACACTGACCTGGCGTCAGGA
TGGGGTATCTTTGAGCCACAACACCCAGCAGTGGGGGGATGTCCTGCCTGATGGGAATGGAACCTACCAGACCTGGG
TGGCCACCAGGATTCGCCAAGGAGAGGAGCAGAGGTTCACCTGCTACATGGAACACAGCGGGAATCACGGCACTCAC
CCTGTGCCCTCTGGGAAGGCGCTGGTGCTTCAGAGTCAACGGACAGACTTTCCATATGTTTCTGCTGCTATGCCATG
TTTTGTTATTATTATTATTCTCTGTGTCCCTTGTTGCAAGAAGAAAACATCAGCGGCAGAGGGTCCAGAGCTTGTGA
GCCTGCAGGTCCTGGATCAACACCCAGTTGGGACAGGAGACCACAGGGATGCAGCACAGCTGGGATTTCAGCCTCTG
ATGTCAGCTACTGGGTCCACTGGTTCCACTGAGGGCACCTAGACTCTACAGCCAGGCGGCCAGGATTCAACTCCCTG
CCTGGATCTCACCAGCACTTTCCCTCTGTTTCCTGACCTATGAAACAGAGAAAATAACATCACTTATTTATTGTTGT
TGGATGCTGCAAAGTGTTAGTAGGTATGAGGTGTTTGCTGCTCTGCCACGTAGAGAGCCAGCAAAGGGATCATGACC
AACTCAACATTCCATTGGAGGCTATATGATCAAACAGCAAATTGTTTATCATGAATGCAGGATGTGGGCAAACTCAC
GACTGCTCCTGCCAACAGAAGGTTTGCTGAGGGCATTCACTCCATGGTGCTCATTGGAGTTATCTACTGGGTCATCT
AGAGCCTATTGTTTGAGGAATGCAGTCTTACAAGCCTACTCTGGACCCAGCAGCTGACTCCTTCTTCCACCCCTCTT
CTTGCTATCTCCTATACCAATAAATACGAAGGGCTGTGGAAGATCAGAGCCCTTGTTCACGAGAAGCAAGAAGCCCC
CTGACCCCTTGTTCCAAATATACTCTTTTGTCTTTCTCTTTATTCCCACGTTCGCCCTTTGTTCAGTCCAATACAGG
GTTGTGGGGCCCTTAACAGTGCCATATTAATTGGTATCATTATTTCTGTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTT
TTTGAGACAGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGCAGTTCACTGGTGTGATCTCAGCTCACTGCAACCTCTGCCTCC
CAGGTTCAAGCACTTCTCGTACCTCAGACTCCCGAATAGCTGGGATTACAGACAGGCACCACCACACCCAGCTAATT
TTTGTATTTTTTGTAGAGACGGGGTTTCGCCAAGTTGACCAGCCCAGTTTCAAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCC
TGCCTTGGCATCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGAATGAGCCACCGTGCCTGGCCTATTTTATTATATTGTAATATAT
TTTATTATATTAGCCACCATGCCTGTCCTATTTTCTTATGTTTTAATATATTTTAATATATTACATGTGCAGTAATT
AGATTATCATGGGTGAACTTTATGAGTGAGTATCTTGGTGATGACTCCTCCTGACCAGCCCAGGACCAGCTTTCTTG
TCACCTTGAGGTCCCCTCGCCCCGTCACACCGTTATGCATTACTCTGTGTCTACTATTATGTGTGCATAATTTATAC
CGTAAATGTTTACTCTTTAAATAGAAAAAAAAAAAAAAA

서열 번호 : 34	MICB 단백질 서열

MVLSQDGSVQSGFLAEGHLDGQPFLRYDRQKRRAKPQGQWAENVLGAKTWDTETEDLTENGQDLRRTLTHIKDQKGG
LHSLQEIRVCEIHEDSSTRGSRHFYYDGELFLSQNLETQESTVPQSSRAQTLAMNVTNFWKEDAMKTKTHYRAMQAD
CLQKLQRYLKSGVAIRRTVPPMVNVTCSEVSEGNITVTCRASSFYPRNITLTWRQDGVSLSHNTQQWGDVLPDGNGT
YQTWVATRIRQGEEQRFTCYMEHSGNHGTHPVPSGKALVLQSQRTDFPYVSAAMPCFVIIILCVPCCKKKTSAAEG
PELVSLQVLDQHPVGTGDHRDAAQLGFQPLMSATGSTGSTEGT

서열 번호 : 37	CD46 cDNA 서열

GGAACTCGGAGAGGTCTCCGCTAGGCTGGTGTCGGGTTACCTGCTCATCTTCCCGAAAATGATGGCGTTTTGCGCGC
TGCGCAAGGCACTTCCCTGCCGTCCCGAGAATCCCTTTTCTTCGAGGTGCTTCGTTGAGATTCTTTGGGTGTCGTTG
GCCCTAGTGTTCCTGCTTCCCATGCCCTCAGATGCCTGTGATGAGCCACCGAAGTTTGAAAGCATGCGGCCCCAATT
TTTGAATACCACTTACAGACCTGGAGACCGTGTAGAGTATGAATGTCGCCCCGGGTTCCAGCCCATGGTTCCTGCGC
TTCCCACCTTTTCCGTCTGTCAGGACGATAATACGTGGTCACCCCTCCAGGAGGCTTGTCGACGAAAAGCCTGTTCG
AATCTACCAGACCCGTTAAATGGCCAAGTTAGCTACCCAAATGGGGATATGCTGTTTGGTTCAAAGGCTCAGTTTAC

CTGTAACACTGGTTTTTACATAATTGGAGCCGAGACTGTGTATTGTCAGGTTTCTGGGAATGTTATGGCCTGGAGTG
AGCCCTCCCCGCTATGTGAGAAGATTTTGTGTAAACCACCTGGCGAAATTCCAAATGGAAAATACACCAATAGCCAT
AAGGATGTATTTGAATACAATGAAGTAGTAACTTACAGTTGTCTTTCTTCAACTGGACCGGATGAATTTTCACTTGT
TGGAGAGAGCAGCCTTTTTTGTATTGGGAAGGACGAGTGGAGTAGTGACCCCCCTGAGTGTAAAGTGGTCAAATGTC
CATATCCAGTAGTCCCAAATGGAGAAATTGTATCAGGATTTGGATCAAAATTTTACTACAAAGCAGAGGTTGTATTT
AAATGCAATGCTGGTTTTACCCTTCATGGCAGAGACACAATTGTCTGCGGTGCAAACAGCACGTGGGAGCCTGAGAT
GCCCCAATGTATCAAAGATTCCAAGCCTACTGATCCACCTGCAACCCCAGGACCAAGCCATCCAGGACCTCCCAGTC
CCAGTGATGCATCACCACCTAAAGATGCTGAGAGTTTAGATGGAGGAATCATCGCTGCAATTGTTGTGGGCGTCTTA
GCTGCCATTGCAGTAATTGCTGGTGGTGTATACTTTTTTCATCATAAATACAACAAGAAAAGGTCGAAGTAAAACTG
ATGTGCTTAAAGTAAAAGTTGCTGAGAGGACGTGGAATCCAGCCCCTTCCCTCTCCTGTGCTGCTGCCTGGGTCCCG
TTTTGCATGTCATGACTGTGTGCTTCCAAAAAATGCCTTTTGTTCGTATTTTTTTGCCTAAACGCATGATTTTGTCT
CTACTTGAATTAAATCATCACTGAATCCACGC

서열 번호 : 38	CD55 cDNA 서열

CGGCACGAGATTTCGTCTTAATCGCGGAGGTCGCAGAGTCCGGGAGCCGCTCGGGGTCCCCGTTCCCGCGCGCCATG
AGTCCCCTGCCGCGGAGCGCCCCCGCGGTGAGGCGCCTAATGGGCGGACAGACGCCGCCGCCGCTGCTGCTGCTGCT
GCTGCTGCTGTGTATCCCGGCTGCGCAGGGTGACTGCAGCCTTCCACCCGATGTACCTAATGCCCAACCAGATTTGC
GAGGTCTTGCAAGTTTTCCTGAACAAACCACAATAACATACAAATGTAACAAAGGCTTTGTCAAAGTTCCTGGCATG
GCAGACTCAGTGCTCTGTCTTAATGATAAATGGTCAGAAGTTGCAGAATTTTGTAATCGTAGCTGTGATGTTCCAAC
CAGGCTACATTTTGCATCTCTTAAAAAGTCTTACAGCAAACAGAATTATTTCCCAGAGGGTTTCACCGTGGAATATG
AGTGCCGTAAGGGCTATAAAAGGGATCTTACTCTATCAGAAAAACTAACTTGCCTTCAGAATTTTACGTGGTCCAAA
CCTGATGAATTTTGCAAAAAAAAACAATGTCCGACTCCTGGAGAACTAAAAAATGGTCATGTCAATATAACAACTGA
CTTGTTATTTGGCGCATCCATCTTTTTCTCATGTAACGCAGGGTACAGACTAGTTGGTGCAACTTCTAGTTACTGTT
TTGCCATAGCAAATGATGTTGAGTGGAGTGATCCATTGCCAGAATGCCAAGAAATTTCTCCAACTGTCAAAGCCATA
CCAGCTGTTGAGAAACCCATCACAGTAAATTTTCCAGCAACAAAGTATCCAGCTATTCCCAGGGCCACAACGAGTTT
TCATTCAAGTACATCTAAAAATCGAGGAAACCCTTCTTCAGGCATGAGAATCATGTCGTCTGGTACCATGCTACTTA
TTGCAGGAGGTGTTGCTGTTATTATAATAATTGTTGCCCTAATTCTAGCCAAAGGTTTCTGGCACTATGGAAAATCA
GGCTCTTACCACACTCATGAGAACAACAAAGCCGTTAATGTTGCATTTTATAATTTACCTGCGACTGGCGATGCCGC
AGATGTAAGACCTGGTAATTAACAAAAGGACGGTGCATGTGTAACACTGACAGTTTTGCTTATGGTGCTAGTAACCA
TTGGCTAGCTGACTTAGCCAAAGAAGAGTTAAGAAGAAAGTGCACACAAGTACACAGAATATTTTCAGTTTCTTAGA
ACTTTCAGGTGGAGTGGACATAGTTTGTGGATAGTGTTCTTCGTTTTGCATGTTTTCATTGTCTCTAAGGTACATAG
GAATGTCACAGAACCAAAGAGAAACAAATCTATCCTGAAATTACATCCTCAACACTCCTAAGACTCTTGAAAATAGA
ACAGCTCATAAGATTGAGAGCAATTACTTTCCAAAAAGGGTGAGAAAATGGAGAGATTTGTTCATGGTTAGAATATA
AGAAAAAAGAAAACAAAAAGGTGATTTTTCCCACCAAATGTGTAATGTTATTTTTATTAATAAAGGAAAAAAAAAAA
AAAAAA

서열 번호 : 39	CD59 cDNA 서열

GAAAAGACGCGCAGGCCGGGCCGCTCTCCCGACGGGGAGTAGCGCTGCAGCCGGACGCAGGGTGCAGTTAGAATCCA
TAGACGGTCACGATGGGAAGCAAAGGAGGGTTCATTTTGCTCTGGCTCCTGTCCATCCTGGCTGTTCTCTGCCACTT
AGGTCACAGCCTGCAGTGCTATAACTGTATCAACCCAGCTGGTAGCTGCACTACGGCCATGAATTGTTCACATAATC
AGGATGCCTGTATCTTCGTTGAAGCCGTGCCACCCAAAACTTACTACCAGTGTTGGAGGTTCGATGAATGCAATTTC
GATTTCATTTCGAGAAACCTAGCGGAGAAGAAGCTGAAGTACAACTGCTGCCGGAAGGACCTGTGTAACAAGAGTGA
TGCCACGATTTCATCAGGGAAAACCGCTCTGCTGGTGATCCTGCTGCTGGTAGCAACCTGGCACTTTTGTCTCTAAC

[0700]

[0701]

TGTACACCAGGAGAGTTTCTCCTCAACTTCCTCTGTCTCTCTGTTCCTATTTCCCATGCTGCGGTGTTCCAAAGGCT GTGTATGCTCCAGCTTCTTCCTGTTGGGAAGGACTAAACCTAGCTTGAGCACTTTGGATTAGAGAGAGAAACTTTGA GCGACTTTGAAGACCAGGCCTGTTGGCAGAGAAGACCTGTCAGAGGGGAAACGTTTTAAGAGTGAAGCACAGGTGAT TTGAGCGAGGCCTATGCGTCTTCCTCTGCTCTTGGCAGGACCAGCTTTGCGGTAACCATTCGATAGATTCCACAATC CTT
서열 번호: 40 ICP47 cDNA 서열
TCAAGGGGCCAGCACGCGATCCTGCCGCTCGTTCGATCTAGCACACCCACGGGTCTGCTGTGTGGGATTTCGACTCG CGGGATCCGATCGCACGTCCGGAGGACACAGCAGCGGGAGCTCCGGGTCGGTCACCGCAGTTCTGGCCGCCTCTCGG TCCTCCCGTTCCCTTTTATGGATCTCCGCGCAGACATCGCCATACGTCCGGTGTGTGCACCGCGAAGAATCCAGAAA CATGTCCGTCGTTTTCAGGGCCCAAGACAT
서열 번호: 41 HLA-G1 cDNA 서열
AGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAGGGCTACGGAATGAAGTTCTCACTCCC ATTAGGTGACAGGTTTTTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCGCGGTCCTGGTTCTAAAGTCCTCGCTCACCCACCCGG ACTCATTCTCCCCAGACGCCAAGGATGGTGGTCATGGCGCCCCGAACCCTCTTCCTGCTGCTCTCGGGGGCCCTGAC CCTGACCGAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCAGCGCCGCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGC CCCGCTTCATCGCCATGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACTCGGCGTGTCCGAGGATG GAGCCGCGGGCGCCGTGGGTGGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGAAGAGGAGACACGGAACACCAAGGCCCACGC ACAGACTGACAGAATGAACCTGCAGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCAGTTCTCACACCCTCCAGT GGATGATTGGCTGCGACCTGGGGTCCGACGGACGCCTCCTCCCCGGGTATGAACAGTATGCCTACGATGGCAAGGAT TACCTCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCAGCGGACACTGCGGCTCAGATCTCCAAGCGCAAGTGTGA GGCGGCCAATGTGGCTGAACAAAGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCACAGATACCTGGAGA ACGGGAAGGAGATGCTGCAGCGCGCGGACCCCCCCAAGACACACGTGACCCACCACCCTGTCTTTGACTATGAGGCC ACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCATACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGAC CCAGGACGTGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTT CTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTGCCGGAGCCCCTCATGCTGAGATGGAAGCAG TCTTCCCTGCCCACCATCCCCATCATGGGTATCGTTGCTGGCCTGGTTGTCCTTGCAGCTGTAGTCACTGGAGCTGC GGTCGCTGCTGTGCTGTGGAGAAAGAAGAGCTCAGATTGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAATGTGAAACA GCTGCCCTGTGTGGGACTGAGTGGCAAGTCCCTTTGTGACTTCAAGAACCCTGACTCCTCTTTGTGCAGAGACCAGC CCACCCCTGTGCCCACCATGACCCTCTTCCTCATGCTGAACTGCATTCCTTCCCCAATCACCTTTCCTGTTCCAGAA AAGGGGCTGGGATGTCTCCGTCTCTGTCTCAAATTTGTGGTCCACTGAGCTATAACTTACTTCTGTATTAAAATTAG AATCTGAGTATAAATTTACTTTTTCAAATTATTTCCAAGAGAGATTGATGGGTTAATTAAAGGAGAAGATTCCTGAA ATTTGAGAGACAAAATAAATGGAAGACATGAGAACTTT
서열 번호: 42 HLA-E cDNA 서열
GCAGACTCAGTTCTCATTCCCAATGGGTGTCGGGTTTCTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCACGACTCCCGACTATA AAGTCCCCATCCGGACTCAAGAAGTTCTCAGGACTCAGAGGCTGGGATCATGGTAGATGGAACCCTCCTTTTACTCC TCTCGGAGGCCCTGGCCCTTACCCAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTGTCCCGG CCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGACACCCAGTTCGTGCGCTTCGACAACGACGC CGCGAGTCCGAGGATGGTGCCGCGGGCGCCGTGGATGGAGCAGGAGGGGTCAGAGTATTGGGACCGGGAGACACGGA GCGCCAGGGACACCGCACAGATTTTCCGAGTGAATCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAATCAGAGCGAGGCCGGG TCTCACACCCTGCAGTGGATGCATGGCTGCGAGCTGGGGCCCGACGGGCGCTTCCTCCGCGGGTATGAACAGTTCGC CTACGACGGCAAGGATTATCTCACCCTGAATGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCGGTGGACACGGCGGCTCAGATCT

CCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGGCGGAGCACCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACATGCGTGGAGTGGCTC
CACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTCACCTGGAGCCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACCCCAT
CTCTGACCATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGG
ATGGGGAGGGCCATACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCA
GCTGTGGTGGTGCCTTCTGCAGAGCAGCAGACATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGCCTACCCGAGCCCGTCAC
CCTGAGATGGAAGCCGGCTTCCCAGCCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCCTTGGATCTG
TGGTCTCTGGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATGGAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAAAAGGAGGGAGCTACTCTAAG
GCTGAGTGGAGCGACAGTGCCCAGGGGTCTGAGTCTCACAGCTTGTAAAGCCTGAGACAGCTGCCTTGTGTGCGACT
GAGATGCACAGCTGCCTTGTGTGCGACTGAGATGCAGGATTTCCTCACGCCTCCCCTATGTGTCTTAGGGGACTCTG
GCTTCTCTTTTTGCAAGGGCCTCTGAATCTGTCTGTGTCCCTGTTAGCACAATGTGAGGAGGTAGAGAAACAGTCCA
CCTCTGTGTCTACCATGACCCCCTTCCTCACACTGACCTGTGTTCCTTCCCTGTTCTCTTTTCTATTAAAAATAAGA
ACCTGGGCAGAGTGCGGCAGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTAGGGAGGCCGAGGAGGGCAGATCACGAGGTCAG
GAGATCGAAACCATCCTGGCTAACACGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAAATACAAAAAATTAGCTGGGCGCAGAG
GCACGGGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCGGAGGCAGGAGAATGGCGTCAACCCGGGAGGCGGAGGTTGCAGT
GAGCCAGGATTGTGCGACTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGGGTGAAACGCCATCTCAAAAAATAAAAATTGAAAAAT
AAAAAAAGAACCTGGATCTCAATTTAATTTTTCATATTCTTGCAATGAAATGGACTTGAGGAAGCTAAGATCATAGC
TAGAAATACAGATAATTCCACAGCACATCTCTAGCAAATTTAGCCTATTCCTATTCTCTAGCCTATTCCTTACCACC
TGTAATCTTGACCATATACCTTGGAGTTGAATATTCTTTTCATACTGCTGTGGTTTGAATGTTCCCTCCAACACTCA
TGTTGAGACTTAATCCCTAATGTGGCAATACTGAAAGGTGGGGCCTTTGAGATGTGATTGGATCGTAAGGCTGTGCC
TTCATTCATGGGTTAATGGATTAATGGGTTATCACAGGAATGGGACTGGTGGCTTTATAAGAAGAGGAAAAGAGAAC
TGAGCTAGCATGCCCAGCCCACAGAGAGCCTCCACTAGAGTGATGCTAAGTGGAAATGTGAGGTGCAGCTGCCACAG
AGGGCCCCCACCAGGGAAATGTCTAGTGTCTAGTGGATCCAGGCCACAGGAGAGAGTGCCTTGTGGAGCGCTGGGAG
CAGGACCTGACCACCACCAGGACCCCAGAACTGTGGAGTCAGTGGCAGCATGCAGCGCCCCCTTGGGAAAGCTTTAG
GCACCAGCCTGCAACCCATTCGAGCAGCCACGTAGGCTGCACCCAGCAAAGCCACAGGCACGGGGCTACCTGAGGCC
TTGGGGGCCCAATCCCTGCTCCAGTGTGTCCGTGAGGCAGCACACGAAGTCAAAAGAGATTATTCTCTTCCCACAGA
TACCTTTTCTCTCCCATGACCCTTTAACAGCATCTGCTTCATTCCCCTCACCTTCCCAGGCTGATCTGAGGTAAACT
TTGAAGTAAAATAAAAGCTGTGTTTGAGCATCATTTGTATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

서열 번호 : 43	인간 β-2-마이크로글로불린 cDNA 서열

AATATAAGTGGAGGCGTCGCGCTGGCGGGCATTCCTGAAGCTGACAGCATTCGGGCCGAGATGTCTCGCTCCGTGGC
CTTAGCTGTGCTCGCGCTACTCTCTCTTTCTGGCCTGGAGGCTATCCAGCGTACTCCAAAGATTCAGGTTTACTCAC
GTCATCCAGCAGAGAATGGAAAGTCAAATTTCCTGAATTGCTATGTGTCTGGGTTTCATCCATCCGACATTGAAGTT
GACTTACTGAAGAATGGAGAGAGAATTGAAAAAGTGGAGCATTCAGACTTGTCTTTCAGCAAGGACTGGTCTTTCTA
TCTCTTGTACTACACTGAATTCACCCCCACTGAAAAAGATGAGTATGCCTGCCGTGTGAACCATGTGACTTTGTCAC
AGCCCAAGATAGTTAAGTGGGATCGAGACATGTAAGCAGCATCATGGAGGTTTGAAGATGCCGCATTTGGATTGGAT
GAATTCCAAATTCTGCTTGCTTGCTTTTTAATATTGATATGCTTATACACTTACACTTTATGCACAAAATGTAGGGT
TATAATAATGTTAACATGGACATGATCTTCTTTATAATTCTACTTTGAGTGCTGTCTCCATGTTTGATGTATCTGAG
CAGGTTGCTCCACAGGTAGCTCTAGGAGGGCTGGCAACTTAGAGGTGGGGAGCAGAGAATTCTCTTATCCAACATCA
ACATCTTGGTCAGATTTGAACTCTTCAATCTCTTGCACTCAAAGCTTGTTAAGATAGTTAAGCGTGCATAAGTTAAC
TTCCAATTTACATACTCTGCTTAGAATTTGGGGGAAAATTTAGAAATATAATTGACAGGATTATTGGAAATTTGTTA
TAATGAATGAAACATTTTGTCATATAAGATTCATATTTACTTCTTATACATTTGATAAAGTAAGGCATGGTTGTGGT
TAATCTGGTTTATTTTTGTTCCACAAGTTAAATAAATCATAAAACTTGATGTGTTATCTCTTA

[0702]

서열 번호 : 44	인간 PD-L1 cDNA 서열

GGCGCAACGCTGAGCAGCTGGCGCGTCCCGCGCGGCCCCAGTTCTGCGCAGCTTCCCGAGGCTCCGCACCAGCCGCG
CTTCTGTCCGCCTGCAGGGCATTCCAGAAAGATGAGGATATTTGCTGTCTTTATATTCATGACCTACTGGCATTTGC
TGAACGCCCCATACAACAAAATCAACCAAAGAATTTTGGTTGTGGATCCAGTCACCTCTGAACATGAACTGACATGT
CAGGCTGAGGGCTACCCCAAGGCCGAAGTCATCTGGACAAGCAGTGACCATCAAGTCCTGAGTGGTAAGACCACCAC
CACCAATTCCAAGAGAGAGGAGAAGCTTTTCAATGTGACCAGCACACTGAGAATCAACACAACAACTAATGAGATTT
TCTACTGCACTTTTAGGAGATTAGATCCTGAGGAAAACCATACAGCTGAATTGGTCATCCCAGAACTACCTCTGGCA
CATCCTCCAAATGAAAGGACTCACTTGGTAATTCTGGGAGCCATCTTATTATGCCTTGGTGTAGCACTGACATTCAT
CTTCCGTTTAAGAAAAGGGAGAATGATGGATGTGAAAAAATGTGGCATCCAAGATACAAACTCAAAGAAGCAAAGTG
ATACACATTTGGAGGAGACGTAATCCAGCATTGGAACTTCTGATCTTCAAGCAGGGATTCTCAACCTGTGGTTTAGG
GGTTCATCGGGGCTGAGCGTGACAAGAGGAAGGAATGGGCCCGTGGGATGCAGGCAATGTGGGACTTAAAAGGCCCA
AGCACTGAAAATGGAACCTGGCGAAAGCAGAGGAGGAGAATGAAGAAAGATGGAGTCAAACAGGGAGCCTGGAGGGA
GACCTTGATACTTTCAAATGCCTGAGGGGCTCATCGACGCCTGTGACAGGGAGAAAGGATACTTCTGAACAAGGAGC
CTCCAAGCAAATCATCCATTGCTCATCCTAGCAAGACGGGTTCAGAATCCCTAATTTGAGGGTCAGTTCCTGCAGAA
GTGCCCTTTGCCTCCACTCAATGCCTCAATTTGTTTTCTGCATGACTGAGAGTCTCAGTGTTGGAACGGGACAGTAT
TTATGTATGAGTTTTTCCTATTTATTTTGAGTCTGTGAGGTCTTCTTGTCATGTGAGTGTGGTTGTGAATGATTTCT
TTTGAAGATATATTGTAGTAGATGTTACAATTTTGTCGCCAAACTAAACTTGCTGCTTAATGATTTGCTCACATCTA
GTAAAACATGGAGTATTTGTAAGGTGCTTGGTCTCCTCTATAACTACAAGTATACATTGGAAGCATAAAGATCAAAC
CGTTGGTTGCATAGGATGTCACCTTTATTTAACCCATTAATACTCTGGTTGACCTAATCTTATTCTCAGACCTCAAG
TGTCTGTGCAGTATCTGTTCCATTTAAATATCAGCTTTACAATTATGTGGTAGCCTACACACATAATCTCATTTCAT
CGCTGTAACCACCCTGTTGTGATAACCACTATTATTTTACCCATCGTACAGCTGAGGAAGCAAACAGATTAAGTAAC
TTGCCCAAACCAGTAAATAGCAGACCTCAGACTGCCACCCACTGTCCTTTTATAATACAATTTACAGCTATATTTTA
CTTTAAGCAATTCTTTTATTCAAAAACCATTTATTAAGTGCCCTTGCAATATCAATCGCTGTGCCAGGCATTGAATC
TACAGATGTGAGCAAGACAAAGTACCTGTCCTCAAGGAGCTCATAGTATAATGAGGAGATTAACAAGAAAATGTATT
ATTACAATTTAGTCCAGTGTCATAGCATAAGGATGATGCGAGCGGAAAACCCGAGCAGTGTTGCCAAGAGGAGGAAA
TAGGCCAATGTGGTCTGGGACGGTTGGATATACTTAAACATCTTAATAATCAGAGTAATTTTCATTTACAAAGAGAG
GTCGGTACTTAAAATAACCCTGAAAAATAACACTGGAATTCCTTTTCTAGCATTATATTTATTCCTGATTTGCCTTT
GCCATATAATCTAATGCTTGTTTATATAGTGTCTGGTATTGTTTAACAGTTCTGTCTTTTCTATTTAAATGCCACTA
AATTTTAAATTCATACCTTTCCATGATTCAAAATTCAAAAGATCCCATGGGAGATGGTTGGAAAATCTCCACTTCAT
CCTCCAAGCCATTCAAGTTTCCTTTCCAGAAGCAACTGCTACTGCCTTTCATTCATATGTTCTTCTAAAGATAGTCT
ACATTTGGAAATGTATGTTAAAAGCACGTATTTTTAAAATTTTTTTCCTAAATAGTAACACATTGTATGTCTGCTGT
GTACTTTGCTATTTTTATTTATTTTAGTGTTTCTTATATAGCAGATGGAATGAATTTGAAGTTCCCAGGGCTGAGGA
TCCATGCCTTCTTTGTTTCTAAGTTATCTTTCCCATAGCTTTTCATTATCTTTCATATGATCCAGTATATGTTAAAT
ATGTCCTACATATACATTTAGACAACCACCATTTGTTAAGTATTTGCTCTAGGACAGAGTTTGGATTTGTTTATGTT
TGCTCAAAAGGAGACCCATGGGCTCTCCAGGGTGCACTGAGTCAATCTAGTCCTAAAAAGCAATCTTATTATTAACT
CTGTATGACAGAATCATGTCTGGAACTTTTGTTTTCTGCTTTCTGTCAAGTATAAACTTCACTTTGATGCTGTACTT
GCAAAATCACATTTTCTTTCTGGAAATTCCGGCAGTGTACCTTGACTGCTAGCTACCCTGTGCCAGAAAAGCCTCAT
TCGTTGTGCTTGAACCCTTGAATGCCACCAGCTGTCATCACTACACAGCCCTCCTAAGAGGCTTCCTGGAGGTTTCG
AGATTCAGATGCCCTGGGAGATCCCAGAGTTTCCTTTCCCTCTTGGCCATATTCTGGTGTCAATGACAAGGAGTACC
TTGGCTTTGCCACATGTCAAGGCTGAAGAAACAGTGTCTCCAACAGAGCTCCTTGTGTTATCTGTTTGTACATGTGC
ATTTGTACAGTAATTGGTGTGACAGTGTTCTTTGTGTGAATTACAGGCAAGAATTGTGGCTGAGCAAGGCACATAGT

[0703]

CTACTCAGTCTATTCCTAAGTCCTAACTCCTCCTTGTGGTGTTGGATTTGTAAGGCACTTTATCCCTTTTGTCTCAT
GTTTCATCGTAAATGGCATAGGCAGAGATGATACCTAATTCTGCATTTGATTGTCACTTTTTGTACCTGCATTAATT
TAATAAAATATTCTTATTTATTTTGTTACTTGGTACACCAGCATGTCCATTTTCTTGTTTATTTTGTGTTTAATAAA
ATGTTCAGTTTAACATCCCAGTGGAGAAAGTTAAAAAA

서열 번호 : 45	인간 PD-L2 cDNA 서열

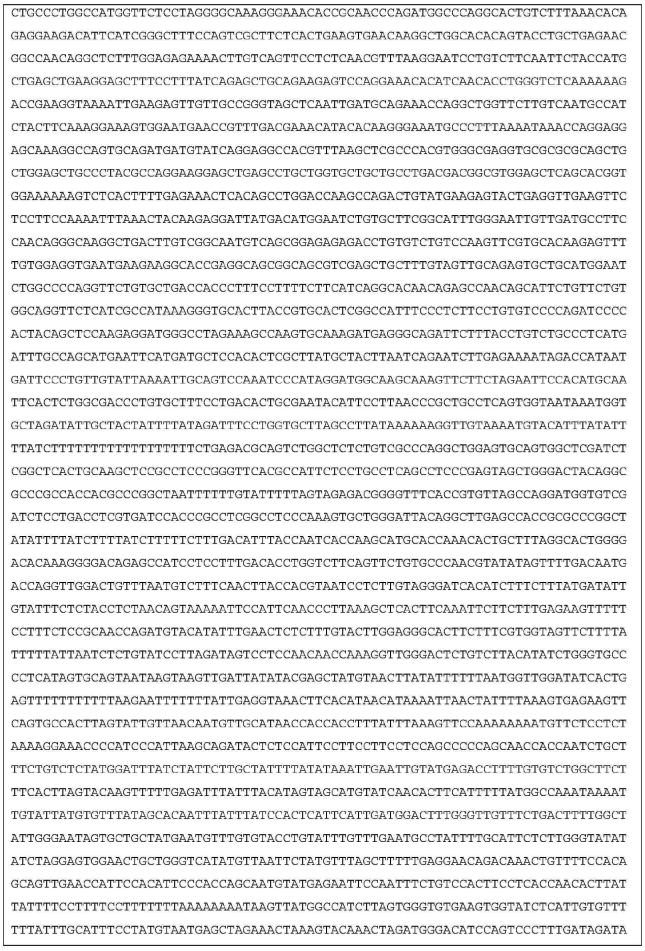
GCAAACCTTAAGCTGAATGAACAACTTTTCTTCTTGAATATATCTTAACGCCAAATTTTGAGTGCTTTTTTGTTA
CCCATCCTCATATGTCCCAGCTAGAAAGAATCCTGGGTTGGAGCTACTGCATGTTGATTGTTTTGTTTTTCCTTTTG
GCTGTTCATTTTGGTGGCTACTATAAGGAAATCTAACACAAACAGCAACTGTTTTTTGTTGTTTACTTTTGCATCTT
TACTTGTGGAGCTGTGGCAAGTCCTCATATCAAATACAGAACATGATCTTCCTCCTGCTAATGTTGAGCCTGGAATT
GCAGCTTCACCAGATAGCAGCTTTATTCACAGTGACAGTCCCTAAGGAACTGTACATAATAGAGCATGGCAGCAATG
TGACCCTGGAATGCAACTTTGACACTGGAAGTCATGTGAACCTTGGAGCAATAACAGCCAGTTTGCAAAAGGTGGAA
AATGATACATCCCCACACCGTGAAAGAGCCACTTTGCTGGAGGAGCAGCTGCCCCTAGGGAAGGCCTCGTTCCACAT
ACCTCAAGTCCAAGTGAGGGACGAAGGACAGTACCAATGCATAATCATCTATGGGGTCGCCTGGGACTACAAGTACC
TGACTCTGAAAGTCAAAGCTTCCTACAGGAAAATAAACACTCACATCCTAAAGGTTCCAGAAACAGATGAGGTAGAG
CTCACCTGCCAGGCTACAGGTTATCCTCTGGCAGAAGTATCCTGGCCAAACGTCAGCGTTCCTGCCAACACCAGCCA
CTCCAGGACCCCTGAAGGCCTCTACCAGGTCACCAGTGTTCTGCGCCTAAAGCCACCCCCTGGCAGAAACTTCAGCT
GTGTGTTCTGGAATACTCACGTGAGGGAACTTACTTTGGCCAGCATTGACCTTCAAAGTCAGATGGAACCCAGGACC
CATCCAACTTGGCTGCTTCACATTTTCATCCCCTTCTGCATCATTGCTTTCATTTTCATAGCCACAGTGATAGCCCT
AAGAAAACAACTCTGTCAAAAGCTGTATTCTTCAAAAGACACAACAAAAAGACCTGTCACCACAACAAAGAGGGAAG
TGAACAGTGCTATCTGAACCTGTGGTCTTGGGAGCCAGGGTGACCTGATATGACATCTAAAGAAGCTTCTGGACTCT
GAACAAGAATTCGGTGGCCTGCAGAGCTTGCCATTTGCACTTTTCAAATGCCTTTGGATGACCCAGCACTTTAATCT
GAAACCTGCAACAAGACTAGCCAACACCTGGCCATGAAACTTGCCCCTTCACTGATCTGGACTCACCTCTGGAGCCT
ATGGCTTTAAGCAAGCACTACTGCACTTTACAGAATTACCCCACTGGATCCTGGACCCACAGAATTCCTTCAGGATC
CTTCTTGCTGCCAGACTGAAAGCAAAAGGAATTATTTCCCCTCAAGTTTTCTAAGTGATTTCCAAAAGCAGAGGTGT
GTGGAAATTTCCAGTAACAGAAACAGATGGGTTGCCAATAGAGTTATTTTTTATCTATAGCTTCCTCTGGGTACTAG
AAGAGGCTATTGAGACTATGAGCTCACAGACAGGGCTTCGCACAAACTCAAATCATAATTGACATGTTTTATGGATT
ACTGGAATCTTGATAGCATAATGAAGTTGTTCTAATTAACAGAGAGCATTTAAATATACACTAAGTGCACAAATTGT
GGAGTAAAGTCATCAAGCTCTGTTTTTGAGGTCTAAGTCACAAAGCATTTGTTTTAACCTGTAATGGCACCATGTTT
AATGGTGGTTTTTTTTTTGAACTACATCTTTCCTTTAAAAATTATTGGTTTCTTTTTATTTGTTTTTACCTTAGAAA
TCAATTATATACAGTCAAAAATATTTGATATGCTCATACGTTGTATCTGCAGCAATTTCAGATAAGTAGCTAAAATG
GCCAAAGCCCCAAACTAAGCCTCCTTTTCTGGCCCTCAATATGACTTTAAATTTGACTTTTCAGTGCCTCAGTTTGC
ACATCTGTAATACAGCAATGCTAAGTAGTCAAGGCCTTTGATAATTGGCACTATGGAAATCCTGCAAGATCCCACTA
CATATGTGTGGAGCAGAAGGGTAACTCGGCTACAGTAACAGCTTAATTTTGTTAAATTTGTTCTTTATACTGGAGCC
ATGAAGCTCAGAGCATTAGCTGACCCTTGAACTATTCAAATGGGCACATTAGCTAGTATAACAGACTTACATAGGTG
GGCCTAAAGCAAGCTCCTTAACTGAGCAAAATTTGGGGCTTATGAGAATGAAAGGGTGTGAAATTGACTAACAGACA
AATCATACATCTCAGTTTCTCAATTCTCATGTAAATCAGAGAATGCCTTTAAAGAATAAAACTCAATTGTTATTCTT
CAACGTTCTTTATATATTCTACTTTTGGGTA

서열 번호 : 46	인간 Spi9 cDNA 서열

AGCGGGAGTCCGCGGCGAGCGCAGCAGCAGGGCCGGGTCCTGCGCCTCGGGGGTCGGCGTCCAGGCTCGGAGCGCGG
CACGGAGACGGCGGCAGCGCTGGACTAGGTGGCAGGCCCTGCATCATGGAAACTCTTTCTAATGCAAGTGGTACTTT
TGCCATACGCCTTTTAAAGATACTGTGTCAAGATAACCCTTCGCACAACGTGTTCTGTTCTCCTGTGAGCATCTCCT

[0704]

[0705]


CTGCCCTGGCCATGGTTCTCCTAGGGGCAAAGGGAAACACCCCAACCCAGATGGCCCAGGCACTGTCTTTAAACACA
GAGGAAGACATTCATCGGGCTTTCCAGTCGCTTCTCACTGAAGTGAACAAGGCTGGCACACAGTACCTGCTGAGAAC
GGCCAACAGGCTCTTTGGAGAGAAAACTTGTCAGTTCCTCTCAACGTTTAAGGAATCCTGTCTTCAATTCTACCATG
CTGAGCTGAAGGAGCTTTCCTTTATCAGAGCTGCAGAAGAGTCCAGGAAACACATCAACACCTGGGTCTCAAAAAAG
ACCGAAGGTAAAATTGAAGAGTTGTTGCCGGGTAGCTCAATTGATGCAGAAACCAGGCTGGTTCTTGTCAATGCCAT
CTACTTCAAAGGAAAGTGGAATGAACCGTTTGACGAAACATACACAAGGGAAATGCCCTTTAAAATAAACCAGGAGG
AGCAAAGGCCAGTGCAGATGATGTATCAGGAGGCCACGTTTAAGCTCGCCCACGTGGGCGAGGTGCGCGCGCAGCTG
CTGGAGCTGCCCTACGCCAGGAAGGAGCTGAGCCTGCTGGTGCTGCTGCCTGACGACGGCGTGGAGCTCAGCACGGT
GGAAAAAAGTCTCACTTTTGAGAAACTCACAGCCTGGACCAAGCCAGACTGTATGAAGAGTACTGAGGTTGAAGTTC
TCCTTCCAAAATTTAAACTACAAGAGGATTATGACATGGAATCTGTGCTTCGGCATTTGGGAATTGTTGATGCCTTC
CAACAGGGCAAGGCTGACTTGTCGGCAATGTCAGCGGAGAGAGACCTGTGTCTGTCCAAGTTCGTGCACAAGAGTTT
TGTGGAGGTGAATGAAGAAGGCACCGAGGCAGCGGCAGCGTCGAGCTGCTTTGTAGTTGCAGAGTGCTGCATGGAAT
CTGGCCCCAGGTTCTGTGCTGACCACCCTTTCCTTTTCTTCATCAGGCACAACAGAGCCAACAGCATTCTGTTCTGT
GGCAGGTTCTCATCGCCATAAAGGGTGCACTTACCGTGCACTCGGCCATTTCCCTCTTCCTGTGTCCCCAGATCCCC
ACTACAGCTCCAAGAGGATGGGCCTAGAAAGCCAAGTGCAAAGATGAGGGCAGATTCTTTACCTGTCTGCCCTCATG
ATTTGCCAGCATGAATTCATGATGCTCCACACTCGCTTATGCTACTTAATCAGAATCTTGAGAAAATAGACCATAAT
GATTCCCTGTTGTATTAAAATTGCAGTCCAAATCCCATAGGATGGCAAGCAAAGTTCTTCTAGAATTCCACATGCAA
TTCACTCTGGCGACCCTGTGCTTTCCTGACACTGCGAATACATTCCTTAACCCGCTGCCTCAGTGGTAATAAATGGT
GCTAGATATTGCTACTATTTTATAGATTTCCTGGTGCTTAGCCTTATAAAAAAGGTTGTAAAATGTACATTTATATT
TTATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTCTGAGACGCAGTCTGGCTCTCTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCTCGATCT
CGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCCGGGTTCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGC
GCCCGCCACCACGCCCGGCTAATTTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACCGTGTTAGCCAGGATGGTGTCG
ATCTCCTGACCTCGTGATCCACCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCTTGAGCCACCGCGCCCGGCT
ATATTTTATCTTTTATCTTTTTCTTTGACATTTACCAATCACCAAGCATGCACCAAACACTGCTTTAGGCACTGGGG
ACACAAAGGGGACAGAGCCATCCTCCTTTGACACCTGGTCTTCAGTTCTGTGCCCAACGTATATAGTTTTGACAATG
ACCAGGTTGGACTGTTTAATGTCTTTCAACTTACCACGTAATCCTCTTGTAGGGATCACATCTTTCTTTATGATATT
GTATTTCTCTACCTCTAACAGTAAAAATTCCATTCAACCCTTAAAGCTCACTTCAAATTCTTCTTTGAGAAGTTTTT
CCTTTCTCCGCAACCAGATGTACATATTTGAACTCTCTTTGTACTTGGAGGGCACTTCTTTCGTGGTAGTTCTTTTA
TTTTTATTAATCTCTGTATCCTTAGATAGTCCTCCAACAACCAAAGGTTGGGACTCTGTCTTACATATCTGGGTGCC
CCTCATAGTGCAGTAATAAGTAAGTTGATTATATACGAGCTATGTAACTTATATTTTTTAATGGTTGGATATCACTG
AGTTTTTTTTTTTAAGAATTTTTTTATTGAGGTAAACTTCACATAACATAAAATTAACTATTTTAAAGTGAGAAGTT
CAGTGCCACTTAGTATTGTTAACAATGTTGCATAACCACCACCTTTATTTAAAGTTCCAAAAAAAATGTTCTCCTCT
AAAAGGAAACCCCATCCCATTAAGCAGATACTCTCCATTCCTTCCTTCCTCCAGCCCCCAGCAACCACCAATCTGCT
TTCTGTCTCTATGGATTTATCTATTCTTGCTATTTTATATAAATTGAATTGTATGAGACCTTTTGTGTCTGGCTTCT
TTCACTTAGTACAAGTTTTTGAGATTTATTTACATAGTAGCATGTATCAACACTTCATTTTTATGGCCAAATAAAAT
TGTATTATGTGTTTATAGCACAATTTATTTATCCACTCATTCATTGATGGACTTTGGGTTGTTTCTGACTTTTGGCT
ATTGGGAATAGTGCTGCTATGAATGTTTGTGTACCTGTATTTGTTTGAATGCCTATTTTGCATTCTCTTGGGTATAT
ATCTAGGAGTGGAACTGCTGGGTCATATGTTAATTCTATGTTTAGCTTTTTGAGGAACAGACAAACTGTTTTCCACA
GCAGTTGAACCATTCCACATTCCCACCAGCAATGTATGAGAATTCCAATTTCTGTCCACTTCCTCACCAACACTTAT
TATTTTCCTTTTCCTTTTTTTAAAAAAAATAAGTTATGGCCATCTTAGTGGGTGTGAAGTGGTATCTCATTGTGTTT
TTTATTTGCATTTCCTATGTAATGAGCTAGAAACTAAAGTACAAACTAGATGGGACATCCAGTCCCTTTGATAGATA

ATGCTGAGTAAAAAATGAGATGAAAGACATTTGTTTGTTTTTAGAACACGAGTGACAGTTTGTTAAAAAGCTTTAGA
GGAGGAATGAAAACAAAGTGAAGTACACTTAGAAAAGGGCCAAGTGGACATCTTGGATGTCAAGTGCCTAGTTCAGT
ATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGTGCCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGTAGTGGCATGATCT
GGGCTCACTGCAACCTCCTCCTCCTGGATTCAAGCAATTCTCTTGCTTCAGCCTCCCAAGTAGCTGAGACTACAAGC
ACCCACCATCACACCCAGCTAATTTTGTATTTTTCAGTAGAGACGGGGTTTCGCCACATTGGCCGTGTTGGTCTTGA
ACTCCTGGCCTCAAGCGATCCGCCTACCTCAGCCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGCATAAGCCACTGAGCCCAGC
CCTAGTTCAGTATCTTTTATGTAAATTACAAACATCTGCAACATTATGTATCATATGCAGATACTTATTGCATTTCT
TTTATTAGTGGTGAAAGTGTTCTATGCATTTATTGGCTCTTGAATTTCCTCATCTATGAATTGTCATTCATACACCT
ACTTTTCTGCTTCGTTTTTACATATGTCTTTGCCTATTAAAGATATTATCCCTCTGTTTTATATTTTCTCTCATTCT
TGTATTGCCTTTTAAATTTTGTTATGATGTTTCATTAATAAACAGTGTTTTGTTTTCCTCTATAATCAAAAAAAAAA
AAAAAAAAA

서열 번호 : 47	인간 CD47 cDNA 서열

GGGGAGCAGGCGGGGGAGCGGGCGGGAAGCAGTGGGAGCGCGCGTGCGCGCGGCCGTGCAGCCTGGGCAGTGGGTCC
TGCCTGTGACGCGCGGCGGCGGTCGGTCCTGCCTGTAACGGCGGCGGCGGCTGCTGCTCCAGACACCTGCGGCGGCG
GCGGCGACCCCGCGGCGGGCGCGGAGATGTGGCCCCTGGTAGCGGCGCTGTTGCTGGGCTCGGCGTGCTGCGGATCA
GCTCAGCTACTATTTAATAAAACAAAATCTGTAGAATTCACGTTTTGTAATGACACTGTCGTCATTCCATGCTTTGT
TACTAATATGGAGGCACAAAACACTACTGAAGTATACGTAAAGTGGAAATTTAAAGGAAGAGATATTTACACCTTTG
ATGGAGCTCTAAACAAGTCCACTGTCCCCACTGACTTTAGTAGTGCAAAAATTGAAGTCTCACAATTACTAAAAGGA
GATGCCTCTTTGAAGATGGATAAGAGTGATGCTGTCTCACACACAGGAAACTACACTTGTGAAGTAACAGAATTAAC
CAGAGAAGGTGAAACGATCATCGAGCTAAAATATCGTGTTGTTTCATGGTTTTCTCCAAATGAAAATATTCTTATTG
TTATTTTCCCAATTTTTGCTATACTCCTGTTCTGGGGACAGTTTGGTATTAAAACACTTAAATATAGATCCGGTGGT
ATGGATGAGAAAACAATTGCTTTACTTGTTGCTGGACTAGTGATCACTGTCATTGTCATTGTTGGAGCCATTCTTTT
CGTCCCAGGTGAATATTCATTAAAGAATGCTACTGGCCTTGGTTTAATTGTGACTTCTACAGGGATATTAATATTAC
TTCACTACTATGTGTTTAGTACAGCGATTGGATTAACCTCCTTCGTCATTGCCATATTGGTTATTCAGGTGATAGCC
TATATCCTCGCTGTGGTTGGACTGAGTCTCTGTATTGCGGCGTGTATACCAATGCATGGCCCTCTTCTGATTTCAGG
TTTGAGTATCTTAGCTCTAGCACAATTACTTGGACTAGTTTATATGAAATTTGTGGCTTCCAATCAGAAGACTATAC
AACCTCCTAGGAAAGCTGTAGAGGAACCCCTTAATGCATTCAAAGAATCAAAAGGAATGATGAATGATGAATAACTG
AAGTGAAGTGATGGACTCCGATTTGGAGAGTAGTAAGACGTGAAAGGAATACACTTGTGTTTAAGCACCATGGCCTT
GATGATTCACTGTTGGGGAGAAGAAACAAGAAAAGTAACTGGTTGTCACCTATGAGACCCTTACGTGATTGTTAGTT
AAGTTTTTATTCAAAGCAGCTGTAATTTAGTTAATAAAATAATTATGATCTATGTTGTTTGCCCAATTGAGATCCAG
TTTTTTGTTGTTATTTTTAATCAATTAGGGGCAATAGTAGAATGGACAATTTCCAAGAATGATGCCTTTCAGGTCCT
AGGGCCTCTGGCCTCTAGGTAACCAGTTTAAATTGGTTCAGGGTGATAACTACTTAGCACTGCCCTGGTGATTACCC
AGAGATATCTATGAAAACCAGTGGCTTCCATCAAACCTTTGCCAACTCAGGTTCACAGCAGCTTTGGGCAGTTATGG
CAGTATGGCATTAGCTGAGAGGTGTCTGCCACTTCTGGGTCAATGGAATAATAAATTAAGTACAGGCAGGAATTTGG
TTGGGAGCATCTTGTATGATCTCCGTATGATGTGATATTGATGGAGATAGTGGTCCTCATTCTTGGGGGTTGCCATT
CCCACATTCCCCCTTCAACAAACAGTGTAACAGGTCCTTCCCAGATTTAGGGTACTTTTATTGATGGATATGTTTTC
CTTTTATTCACATAACCCCTTGAAACCCTGTCTTGTCCTCCTGTTACTTGCTTCTGCTGTACAAGATGTAGCACCTT
TTCTCCTCTTTGAACATGGTCTAGTGACACGGTAGCACCAGTTGCAGGAAGGAGCCAGACTTGTTCTCAGAGCACTG
TGTTCACACTTTTCAGCAAAAATAGCTATGGTTGTAACATATGTATTCCCTTCCTCTGATTTGAAGGCAAAAATCTA
CAGTGTTTCTTCACTTCTTTTCTGATCTGGGGCATGAAAAAAGCAAGATTGAAATTTGAACTATGAGTCTCCTGCAT
GGCAACAAAATGTGTGTCACCATCAGGCCAACAGGCCAGCCCTTGAATGGGGATTTATTACTGTTGTATCTATGTTG

[0706]

[0707]

CATGATAAACATTCATCACCTTCCTCCTGTAGTCCTGCCTCGTACTCCCCTTCCCCTATGATTGAAAAGTAAACAAA
ACCCACATTTCCTATCCTGGTTAGAAGAAAATTAATGTTCTGACAGTTGTGATCGCCTGGAGTACTTTTAGACTTTT
AGCATTCGTTTTTTACCTGTTTGTGGATGTGTGTTTGTATGTGCATACGTATGAGATAGGCACATGCATCTTCTGTA
TGGACAAAGGTGGGGTACCTACAGGAGAGCAAAGGTTAATTTTGTGCTTTTAGTAAAAACATTTAAATACAAAGTTC
TTTATTGGGTGGAATTATATTTGATGCAAATATTTGATCACTTAAAACTTTTAAAACTTCTAGGTAATTTGCCACGC
TTTTTGACTGCTCACCAATACCCTGTAAAAATACGTAATTCTTCCTGTTTGTGTAATAAGATATTCATATTTGTAGT
TGCATTAATAATAGTTATTTCTTAGTCCATCAGATGTTCCCGTGTGCCTCTTTTATGCCAAATTGATTGTCATATTT
CATGTTGGGACCAAGTAGTTTGCCCATGGCAAACCTAAATTTATGACCTGCTGAGGCCTCTCAGAAAACTGAGCATA
CTAGCAAGACAGCTCTTCTTGAAAAAAAAAATATGTATACACAAATATATACGTATATCTATATATACGTATGTATA
TACACACATGTATATTCTTCCTTGATTGTGTAGCTGTCCAAAATAATAACATATATAGAGGGAGCTGTATTCCTTTA
TACAAATCTGATGGCTCCTGCAGCACTTTTTCCTTCTGAAAATATTTACATTTTGCTAACCTAGTTTGTTACTTTAA
AAATCAGTTTTGATGAAAGGAGGGAAAAGCAGATGGACTTGAAAAAGATCCAAGCTCCTATTAGAAAAGGTATGAAA
ATCTTTATAGTAAAATTTTTTATAAACTAAAGTTGTACCTTTTAATATGTAGTAAACTCTCATTTATTTGGGGTTCG
CTCTTGGATCTCATCCATCCATTGTGTTCTCTTTAATGCTGCCTGCCTTTTGAGGCATTCACTGCCCTAGACAATGC
CACCAGAGATAGTGGGGGAAATGCCAGATGAAACCAACTCTTGCTCTCACTAGTTGTCAGCTTCTCTGGATAAGTGA
CCACAGAAGCAGGAGTCCTCCTGCTTGGGCATCATTGGGCCAGTTCCTTCTCTTTAAATCAGATTTGTAATGGCTCC
CAAATTCCATCACATCACATTTAAATTGCAGACAGTGTTTTGCACATCATGTATCTGTTTTGTCCCATAATATGCTT
TTTACTCCCTGATCCCAGTTTCTGCTGTTGACTCTTCCATTCAGTTTTATTTATTGTGTGTTCTCACAGTGACACCA
TTTGTCCTTTTCTGCAACAACCTTTCCAGCTACTTTTGCCAAATTCTATTTGTCTTCTCCTTCAAAACATTCTCCTT
TGCAGTTCCTCTTCATCTGTGTAGCTGCTCTTTTGTCTCTTAACTTACCATTCCTATAGTACTTTATGCATCTCTGC
TTAGTTCTATTAGTTTTTTGGCCTTGCTCTTCTCCTTGATTTTAAAATTCCTTCTATAGCTAGAGCTTTTCTTTCTT
TCATTCTCTCTTCCTGCAGTGTTTTGCATACATCAGAAGCTAGGTACATAAGTTAAATGATTGAGAGTTGGCTGTAT
TTAGATTTATCACTTTTTAATAGGGTGAGCTTGAGAGTTTTCTTTCTTTCTGTTTTTTTTTTTTGTTTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGACTAATTTCACATGCTCTAAAAACCTTCAAAGGTGATTATTTTTCTCCTGGAAACT
CCAGGTCCATTCTGTTTAAATCCCTAAGAATGTCAGAATTAAAATAACAGGGCTATCCCGTAATTGGAAATATTTCT
TTTTTCAGGATGCTATAGTCAATTTAGTAAGTGACCACCAAATTGTTATTTGCACTAACAAAGCTCAAAACACGATA
AGTTTACTCCTCCATCTCAGTAATAAAAATTAAGCTGTAATCAACCTTCTAGGTTTCTCTTGTCTTAAAATGGGTAT
TCAAAAATGGGGATCTGTGGTGTATGTATGGAAACACATACTCCTTAATTTACCTGTTGTTGGAAACTGGAGAAATG
ATTGTCGGGCAACCGTTTATTTTTTATTGTATTTTATTTGGTTGAGGGATTTTTTTATAAACAGTTTTACTTGTGTC
ATATTTTAAAATTACTAACTGCCATCACCTGCTGGGGTCCTTTGTTAGGTCATTTTCAGTGACTAATAGGGATAATC
CAGGTAACTTTGAAGAGATGAGCAGTGAGTGACCAGGCAGTTTTTCTGCCTTTAGCTTTGACAGTTCTTAATTAAGA
TCATTGAAGACCAGCTTTCTCATAAATTTCTCTTTTTGAAAAAAAGAAAGCATTTGTACTAAGCTCCTCTGTAAGAC
AACATCTTAAATCTTAAAAGTGTTGTTATCATGACTGGTGAGAGAAGAAAACATTTTGTTTTTATTAAATGGAGCAT
TATTTACAAAAAGCCATTGTTGAGAATTAGATCCCACATCGTATAAATATCTATTAACCATTCTAAATAAAGAGAAC
TCCAGTGTTGCTATGTGCAAGATCCTCTCTTGGAGCTTTTTTGCATAGCAATTAAAGGTGTGCTATTTGTCAGTAGC
CATTTTTTTGCAGTGATTTGAAGACCAAAGTTGTTTTACAGCTGTGTTACCGTTAAAGGTTTTTTTTTTTATATGTA
TTAAATCAATTTATCACTGTTTAAAGCTTTGAATATCTGCAATCTTTGCCAAGGTACTTTTTTATTTAAAAAAAAAC
ATAACTTTGTAAATATTACCCTGTAATATTATATATACTTAATAAAACATTTTAAGCTATTTTGTTGGGCTATTTCT
ATTGCTGCTACAGCAGACCACAAGCACATTTCTGAAAAATTTAATTTATTAATGTATTTTTAAGTTGCTTATATTCT
AGGTAACAATGTAAAGAATGATTTAAAATATTAATTATGAATTTTTTGAGTATAATACCCAATAAGCTTTTAATTAG
AGCAGAGTTTTAATTAAAAGTTTTAAATCAGTC

서열 번호 : 48	인간 칼렉틴-9 cDNA 서열
TCCCCATTGAATAACAGCCAAGTTGCTTTGGTTTCTATTTCTTTGTTAAGTCGTTCCCTCTACAAAGGACTTCCTAG TGGGTGTGAAAGGCAGCGGTGGCCACAGAGGCGGCGGAGAGATGGCCTTCAGCGGTTCCCAGGCTCCCTACCTGAGT CCAGCTGTCCCCTTTTCTGGGACTATTCAAGGAGGTCTCCAGGACGGACTTCAGATCACTGTCAATGGGACCGTTCT CAGCTCCAGTGGAACCAGGTTTGCTGTGAACTTTCAGACTGGCTTCAGTGGAAATGACATTGCCTTCCACTTCAACC CTCGGTTTGAAGATGGAGGGTACGTGGTGTGCAACACGAGGCAGAACGGAAGCTGGGGGCCCGAGGAGAGGAAGACA CACATGCCTTTCCAGAAGGGGATGCCCTTTGACCTCTGCTTCCTGGTGCAGAGCTCAGATTTCAAGGTGATGGTGAA CGGGATCCTCTTCGTGCAGTACTTCCACCGCGTGCCCTTCCACCGTGTGGACACCATCTCCGTCAATGGCTCTGTGC AGCTGTCCTACATCAGCTTCCAGAACCCCCGCACAGTCCCTGTTCAGCCTGCCTTCTCCACGGTGCCGTTCTCCCAG CCTGTCTGTTTCCCACCCAGGCCCAGGGGGCGCAGACAAAAACCTCCCGGCGTGTGGCCTGCCAACCCGGCTCCCAT TACCCAGACAGTCATCCACACAGTGCAGAGCGCCCCTGGACAGATGTTCTCTACTCCCGCCATCCCACCTATGATGT ACCCCCACCCCGCCTATCCGATGCCTTTCATCACCACCATTCTGGGAGGGCTGTACCCATCCAAGTCCATCCTCCTG TCAGGCACTGTCCTGCCCAGTGCTCAGAGGTTCCACATCAACCTGTGCTCTGGGAACCACATCGCCTTCCACCTGAA CCCCCGTTTTGATGAGAATGCTGTGGTCCGCAACACCCAGATCGACAACTCCTGGGGGTCTGAGGAGCGAAGTCTGC CCCGAAAAATGCCCTTCGTCCGTGGCCAGAGCTTCTCAGTGTGGATCTTGTGTGAAGCTCACTGCCTCAAGGTGGCC GTGGATGGTCAGCACCTGTTTGAATACTACCATCGCCTGAGGAACCTGCCCACCATCAACAGACTGGAAGTGGGGGG CGACATCCAGCTGACCCATGTGCAGACATAGGCGGCTTCCTGGCCCTGGGGCCGGGGGCTGGGGTGTGGGGCAGTCT GGGTCCTCTCATCATCCCCACTTCCCAGGCCCAGCCTTTCCAACCCTGCCTGGGATCTGGGCTTTAATGCAGAGGCC ATGTCCTTGTCTGGTCCTGCTTCTGGCTACAGCCACCCTGGAACGGAGAAGGCAGCTGACGGGGATTGCCTTCCTCA GCCGCAGCAGCACCTGGGGCTCCAGCTGCTGGAATCCTACCATCCCAGGAGGCAGGCACAGCCAGGGAGAGGGGAGG AGTGGGCAGTGAAGATGAAGCCCCATGCTCAGTCCCCTCCCATCCCCCACGCAGCTCCCACCCCAGTCCCAAGCCACC AGCTGTCTGCTCCTGGTGGGAGGTGGCCTCCTCAGCCCCTCCTCTCTGACCTTTAACCTCACTCTCACCTTGCACCG TGCACCAACCCTTCACCCCTCCTGGAAAGCAGGCCTGATGGCTTCCCACTGGCCTCCACCACCTGACCAGAGTGTTC TCTTCAGAGGACTGGCTCCTTTCCCAGTGTCCTTAAAATAAAGAAATGAAAATGCTTGTTGGCACATTCAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA	
서열 번호 : 49	CD46 단백질 서열
MMAFCALRKALPCRPENPFSSRCFVEILWVSLALVFLLPMPSDACDEPPKFESMRPQFLNTTYRPGDRVEYECRPGF QPMVPALPTFSVCQDDNTWSPLQEACRRKACSNLPDPLNGQVSYPNGDMLFGSKAQFTCNTGFYIIGAETVYCQVSG NVMAWSEPSPLCEKILCKPPGEIPNGKYTNSHKDVFEYNEVVTYSCLSSTGPDEFSLVGESSLFCIGKDEWSSDPPE CKVVKCPYPVVPNGEIVSGFGSKFYYKAEVVFKCNAGFTLHGRDTIVCGANSTWEPEMPQCIKDSKPTDPPATPGPS HPGPPSPSDASPPKDAESLDGGIIAAIVVGVLAAIAVIAGGVYFFHHKYNKKRSK	
서열 번호 : 50	CD55 단백질 서열
MSPLPRSAPAVRRLMGGQTPPPLLLLLLLLCIPAAQGDCSLPPDVPNAQPDLRGLASFPEQTTITYKCNKGFVKVPG MADSVLCLNDKWSEVAEFCNRSCDVPTRLHFASLKKSYSKQNYFPEGFTVEYECRKGYKRDLTLSEKLTCLQNFTWS KPDEFCKKKQCPTPGELKNGHVNITTDLLFGASIFFSCNAGYRLVGATSSYCFAIANDVEWSDPLPECQEISPTVKA IPAVEKPITVNFPATKYPAIPRATTSFHSSTSKNRGNPSSGMRIMSSGTMLLIAGGVAVIIIIVALILAKGFWHYGK SGSYHTHENNKAVNVAFYNLPATGDAADVRPGN	
서열 번호 : 51	CD59 단백질 서열
MGSKGGFILLWLLSILAVLCHLGHSLQCYNCINPAGSCTTAMNCSHNQDACIFVEAVPPKTYYQCWRFDECNFDFIS RNLAEKKLKYNCCRKDLCNKSDATISSGKTALLVILLLVATWHFCL	
서열 번호 : 52	ICP47 단백질 서열

[0708]

MSWALKTTDMFLDSSRCTHRTYGDVCAEIHKREREDREAARTAVTDPELPLLCPPDVRSDPASRNPTQQTRGCARSN ERQDRVLAP
서열 번호: 53 HLA-G1 단백질 서열
MVVMAPRTLFLLLSGALTLTETWAGSHSMRYFSAAVSRPGRGEPRFIAMGYVDDTQFVRFDSDSACPRMEPRAPWVE QEGPEYWEETRNTKAHAQTDRMNLQTLRGYYNQSEASSHTLQWMIGCDLGSDGRLLRGYEQYAYDGKDYLALNEDL RSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAYLEGTCVEWLHRYLENGKEMLQRADPPKTHVTHHPVFDYEATLRCWALG FYPAEIILTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPASQPTIPIVGI IAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYSKAEWSDSAQGSESHSL
서열 번호: 54 HLA-E 단백질 서열
MVDGTLLLLLSEALALTQTWAGSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEG SEYWDRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSEAGSHTLQWMHGCELGPDGRFLRGYEQFAYDGKDYLTLNEDLRSW TAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQRAYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLLHLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYP AEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPVTLRWKPASQPTIPIVGI IAGLVLLGSVVSGAVVAAVIWRKKSSGGKGGSYSKAEWSDSAQGSESHSL
서열 번호: 55 인간 β-2-마이크로글로불린 단백질 서열
MSRSVALAVLALLSLSGLEAIQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFS KDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM
서열 번호: 56 인간 PD-L1 단백질 서열
MRIFAVFIFMTYWHLLNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLF NVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMD VKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
서열 번호: 57 인간 PD-L2 단백질 서열
MIFLLLMLSLELQLHQIAALFTVTVPKELYIIEHGSNVTLECNFDTGSHVNLGAITASLQKVENDTSPHRERATLLE EQLPLGKASFHIPQVQVRDEGQYQCIIIYGVAWDYKYLTLKVKASYRKINTHILKVPETDEVELTCQATGYPLAEVS WPNVSVPANTSHSRTPEGLYQVTSVLRLKPPPGRNFSCVFWNTHVRELTLASIDLQSQMEPRTHPTWLLHIFIPFCI IAFIFIATVIALRKQLCQKLYSSKDTTKRPVTTTKREVNSAI
서열 번호: 58 인간 Spi9 단백질 서열
METLSNASGTFAIRLLKILCQDNPSHNVFCSPVSISSALAMVLLGAKGNTATQMAQALSLNTEEDIHRAFQSLLTEV NKAGTQYLLRTANRLFGEKTCQFLSTFKESCLQFYHAELKELSFIRAAEESRKHINTWVSKKTEGKIEELLPGSSID AETRLVLVNAIYFKGKWNEPFDETYTREMPFKINQEEQRPVQMMYQEATFKLAHVGEVRAQLLELPYARKELSLLVL LPDDGVELSTVEKSLTFEKLTAWTKPDCMKSTEVEVLLPKFKLQEDYDMESVLRHLGIVDAFQQGKADLSAMSAERD LCLSKFVHKSFVEVNEEGTEAAAASSCFVVAECCMESGPRFCADHPFLFFIRHNRANSILFCGRFSSP
서열 번호: 59 인간 CD47 단백질 서열
MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKSTV PTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAIL LFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVFSTA IGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEE PLNAFKESKGMMNDE
서열 번호: 60 인간 칼렉틴-9 단백질 서열
MAFSGSQAPYLSPAVPFSGTIQGGLQDGLQITVNGTVLSSSGTRFAVNFQTGFSGNDIAFHFNPRFEDGGYVVCNTR QNGSWGPEERKTHMPFQKGMPFDLCFLVQSSDFKVMVNGILFVQYFHRVPFHRVDTISVNGSVQLSYISFQNPRTVP

[0709]

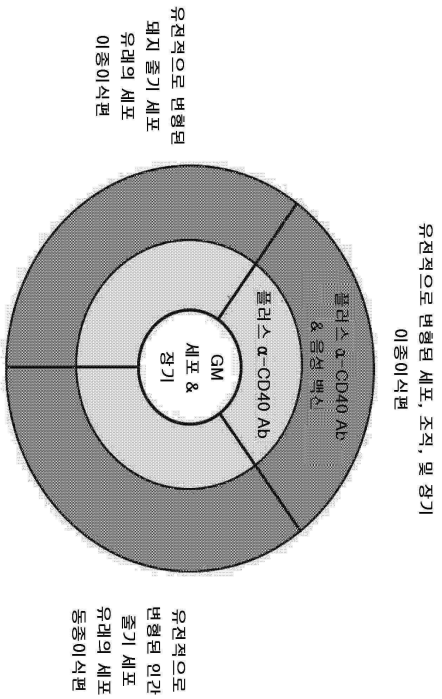
VQPAFSTVPFSQPVCFPPRPRGRRQKPPGVWPANPAPITQTVIHTVQSAPGQMFSTPAIPPMMYPHPAYPMPFITTI LGGLYPSKSILLSGTVLPSAQRFHINLCSGNHIAFHLNPRFDENAVVRNTQIDNSWGSEERSLPRKMPFVRGQSFSV WILCEAHCLKVAVDGQHLFEYYHRLRNLPTINRLEVGGDIQLTHVQT

[0710]

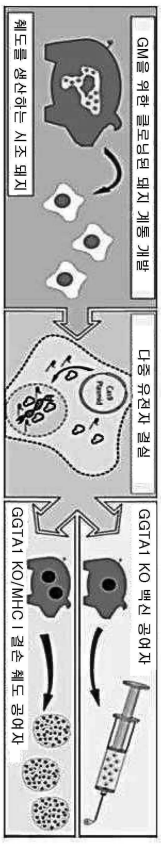
[0711] 일부 실시양태가 본원에 제시되고, 기술되었지만, 상기 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것이다. 이에, 당업자라면 본 발명으로부터 벗어남 없이, 다수의 변형, 변화, 및 치환을 알 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 사용될 것이라는 것을 이해하여야 한다.

도면

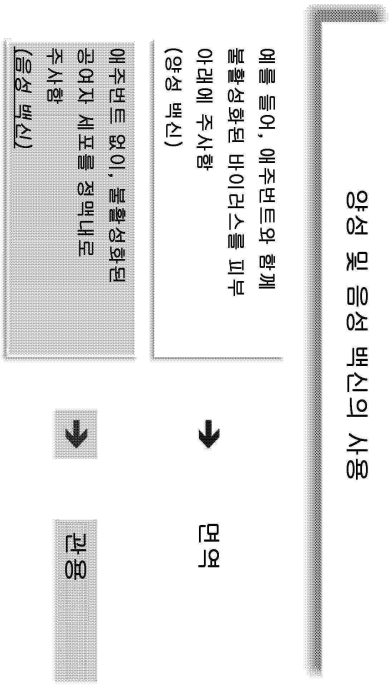
도면1


유전적으로 변형된 돼지 줄기 세포 유래의 이종이식편
플러스 α-CD40 Ab & 증식 백신
GM 세포 & 장기
유전적으로 변형된 세포, 조직, 및 장기 이종이식편
유전적으로 변형된 인간 줄기 세포 유래의 동종이식편

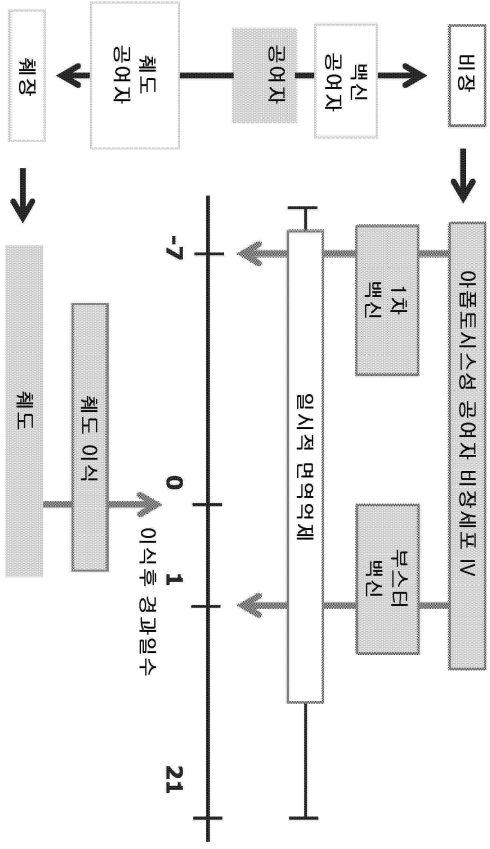
도면2


GM을 억제 클로닝된 돼지 계통 개발
혈도를 생산하는 시조 돼지
다중 유전자 결손
GGTA1 KO/MHC I 결손 혈도 공여자
GGTA1 KO 백신 공여자

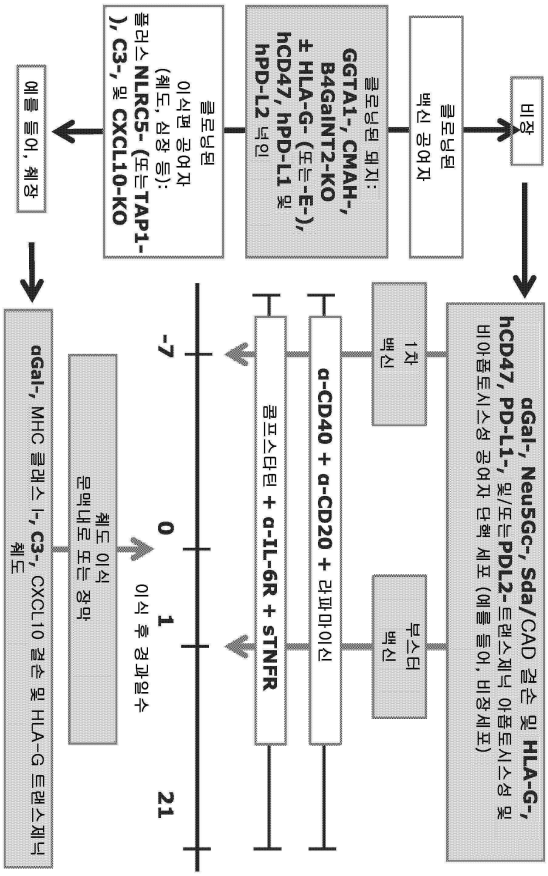
도면3


양성 및 음성 백신의 사용
예를 들어, 애주번트와 함께
불활성화된 바이러스를 피부
아래에 주사함
(양성 백신)
애주번트 없이, 불활성화된
공여자 세포를 정맥내로
주사함
(음성 백신)
면역
관용

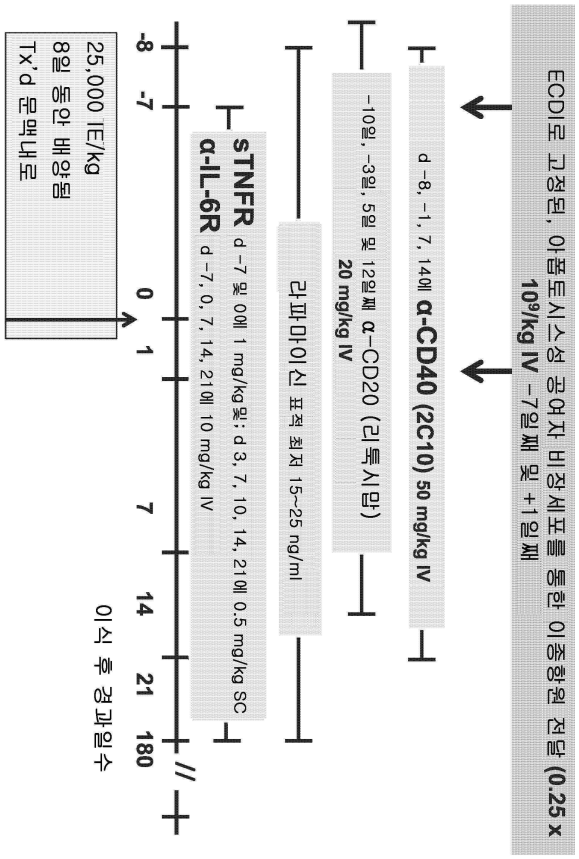
도면4


비장
백신
공여자
공여자
췌도
공여자
췌장
아폽토시스성 공여자 비장세포 IV
1차
백신
부스터
백신
일시적 면역억제
췌도 이식
췌도
-7
0
1
21
이식 후 경과일수

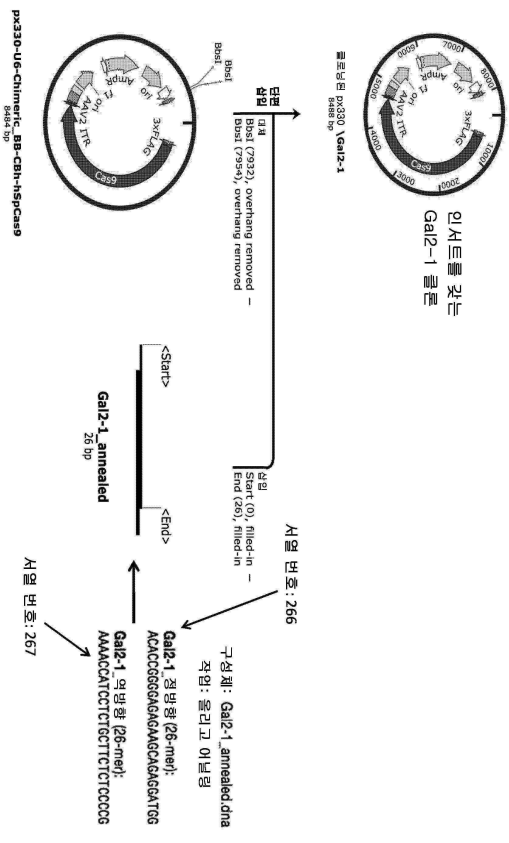
도면5


비장
클로닝된 돼지:
GGTA1-, CMAH-,
B4GalNT2-KO
± HLA-G- (또는-E-),
hCD47, hPD-L1 및
hPD-L2 녹인
클로닝된
이식편 공여자
(췌도, 심장 등):
플러스 NLRC5- (또는 TAP1-
), C3-, 및 CXCL10-KO
에를 들어, 췌장
aGal-, Neu5Gc-, Sda/CAD 결손 및 HLA-G-,
hCD47, PD-L1-, 및/또는 PDL2-트랜스제닉 아폽토시스성 및
비아폽토시스성 공여자 단핵 세포 (예를 들어, 비장세포)
1차
백신
부스터
백신
α-CD40 + α-CD20 + 라파마이신
콤프스타틴 + α-IL-6R + sTNFR
-7
0
1
21
이식 후 경과일수
췌도 이식
골맥내로 또는 장막
aGal-, MHC 클래스 I-, C3-, CXCL10 결손 및 HLA-G 트랜스제닉
췌도

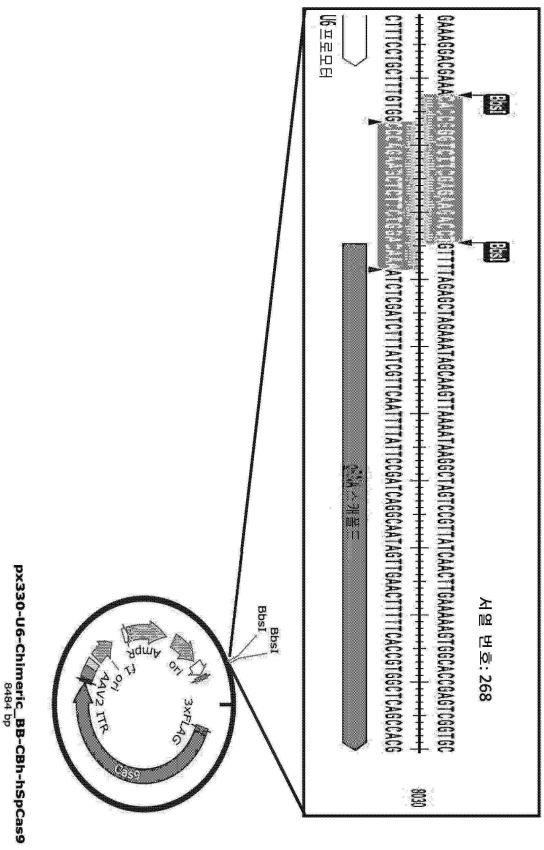
도면6


ECDI로 고정된, 아폽토시스성 공여자 비장세포를 통한 이종항원 전달 (0.25 x 10⁹/kg IV -7일째 및 +1일째
d -8, -1, 7, 14에 α-CD40 (2C10) 50 mg/kg IV
-10일, -3일, 5일 및 12일째 α-CD20 (리툭시맙) 20 mg/kg IV
라파마이신 표적 최저 15~25 ng/ml
sTNFR d -7 및 0에 1 mg/kg 및; d 3, 7, 10, 14, 21에 0.5 mg/kg SC
α-IL-6R d -7, 0, 7, 14, 21에 10 mg/kg IV
-8 -7 0 1 7 14 21 180
이식 후 경과일수
25,000 IE/kg
8일 동안 배양됨
Tx'd 문맥내로

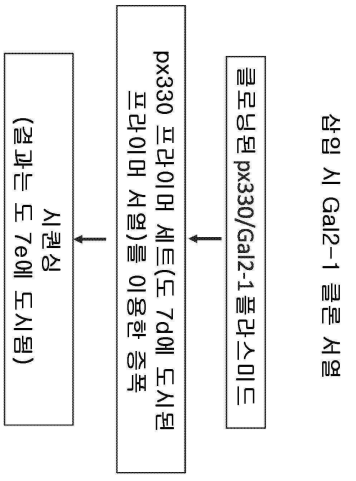
도면7a


인서트를 갖는 Gal2-1 클론
클로닝된 px330 \Gal2-1
8488 bp
단편 삽입
미처 BbsI (7932), overhang removed - BbsI (7954), overhang removed
삽입 Start (0), filled-in - End (26), filled-in
서열 번호: 266
구성체: Gal2-1_annealed.dna
작업: 올리고 어닐링
Gal2-1_정방향 (26-mer): ACACCGGGGAGAGAAGCAGAGGATGG
Gal2-1_역방향 (26-mer): AAAACCATCCTCTGCTTCTCTCCCCG
서열 번호: 267
Gal2-1_annealed
26 bp
<Start>
<End>
px330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp

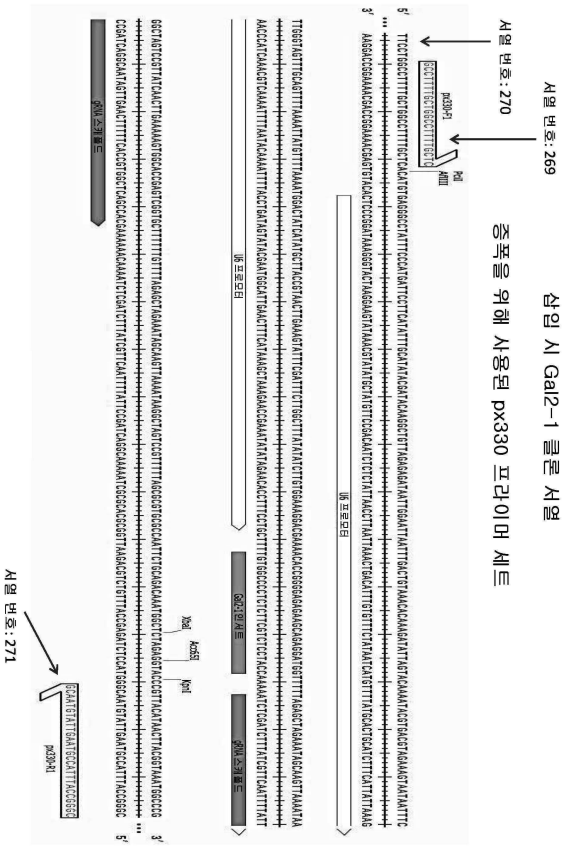
도면7b


서열 번호: 268
8030
U6 프로모터
BbsI
BbsI
3xFLAG
AmpR
ori
f1
AAV2 ITR
px330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp

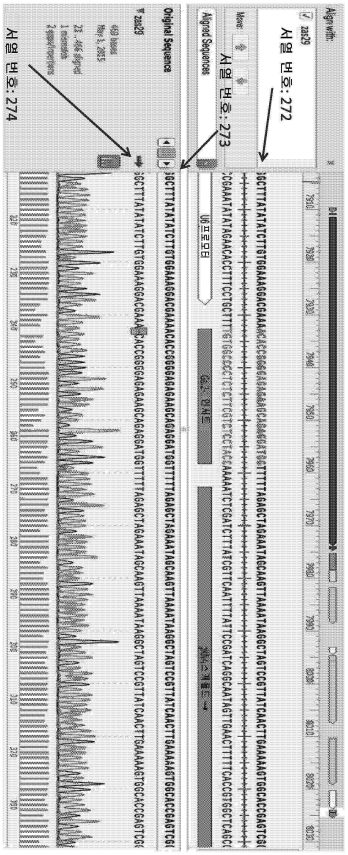
도면7c


삽입 시 Gal2-1 클론 서열
클로닝된 px330/Gal2-1플라스미드
px330 프라이머 세트(도 7d에 도시된 프라이머 서열)를 이용한 증폭
시퀀싱
(결과는 도 7e에 도시됨)

도면7d

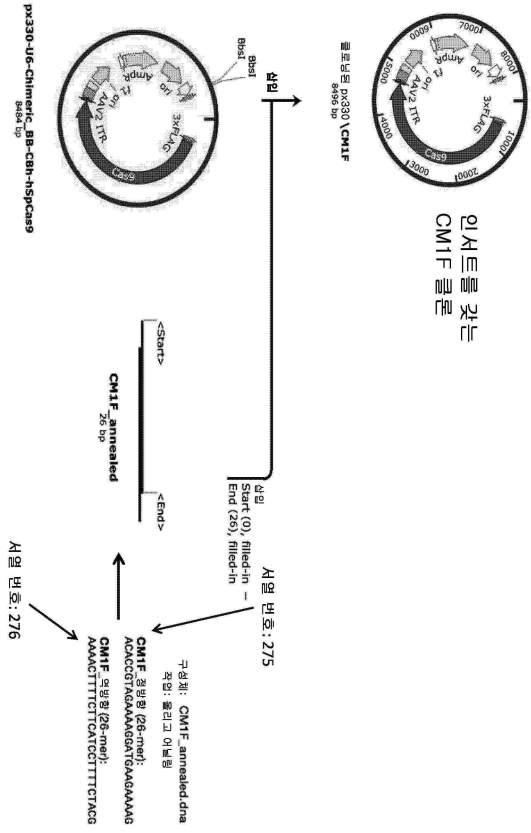

삽입 시 Gal2-1 클론 서열
증폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호: 269
서열 번호: 270
서열 번호: 271
px330-F1
px330-R1
Pol4 세미
U6 프로모터
Gal2-1인 서트
gRNA 스캐폴드
Xba1
Acc65I
Kpn1

도면7e

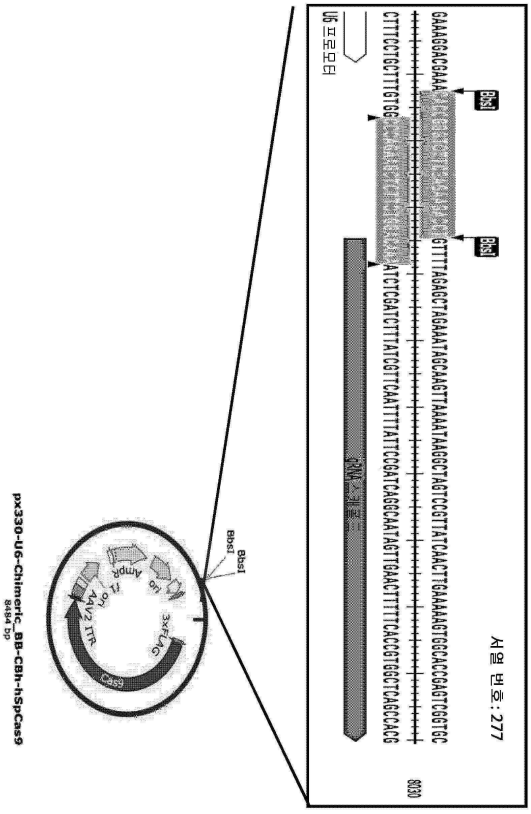


예상 클론(상단)에 대비하여 나타낸, 구성된 플라스미드(하단)의 Zas29 시퀀싱 결과

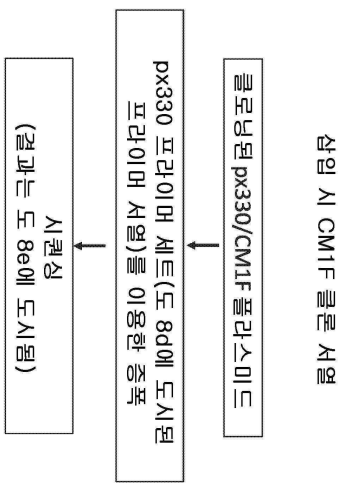
도면8a



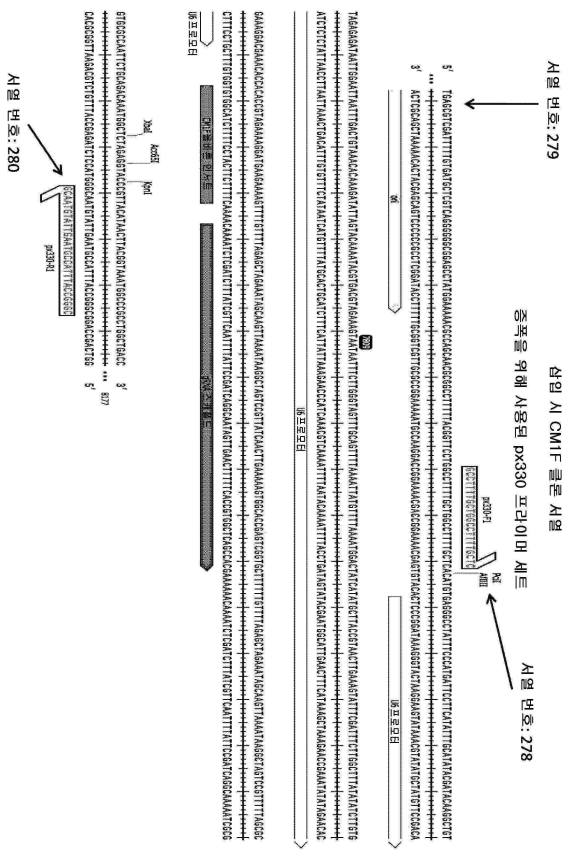
도면8b


서열 번호:277
8030
U6 프로모터
px330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp

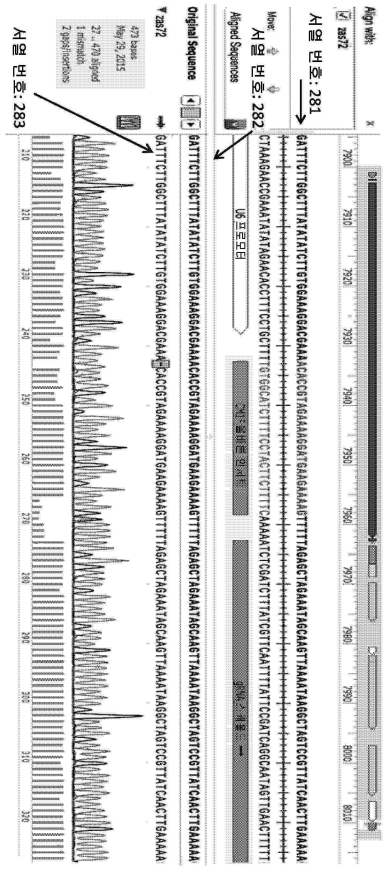
도면8c


삽입 시 CM1F 클론 서열
클로닝된 px330/CM1F 플라스미드
px330 프라이머 세트(도 8d에 도시된 프라이머 서열)를 이용한 증폭
시퀀싱
(결과는 도 8e에 도시됨)

도면8d

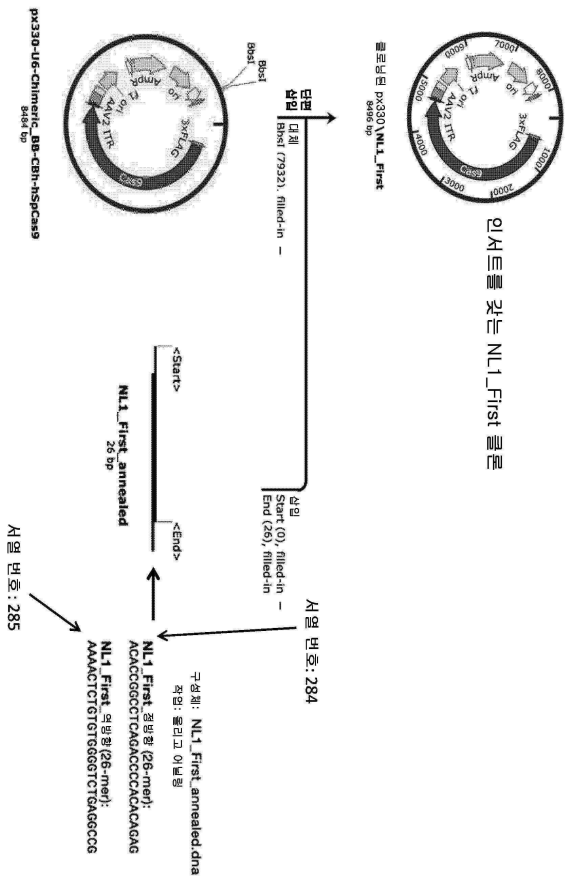

서열 번호: 279
삽입 시 CM1F 클론 서열
증폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호: 278
서열 번호: 280

도면8e

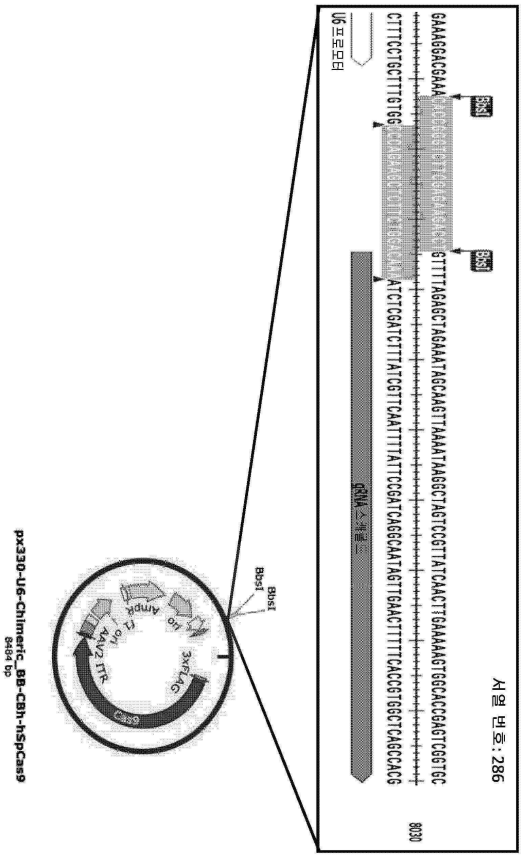


예상 클론(상단)에 대비하여 나타낸, 구성된 플라스미드(하단)의
zas72 시퀀싱 결과

도면9a

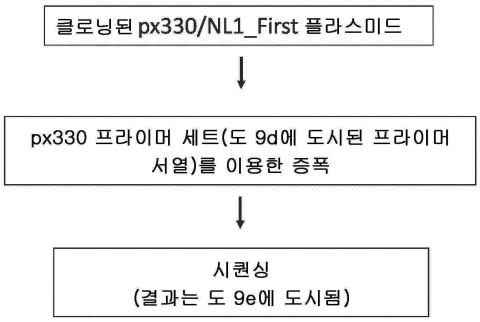

인서트를 갖는 NL1_First 클론
클로닝된 px330\NL1_First
8496 bp
단편
삽입
대체
BbsI (7932), filled-in
삽입
Start (0), filled-in
End (26), filled-in
서열 번호: 284
구성체: NL1_First_annealed.dna
작업: 올리고 어닐링
NL1_First_정방향 (26-mer):
ACACCGGCCTCAGACCCCACACAGAG
NL1_First_역방향 (26-mer):
AAAACTCTGTGTGGGGTCTGAGGCCG
NL1_First_annealed
26 bp
<Start>
<End>
서열 번호: 285
px330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp
BbsI
BbsI

도면9b

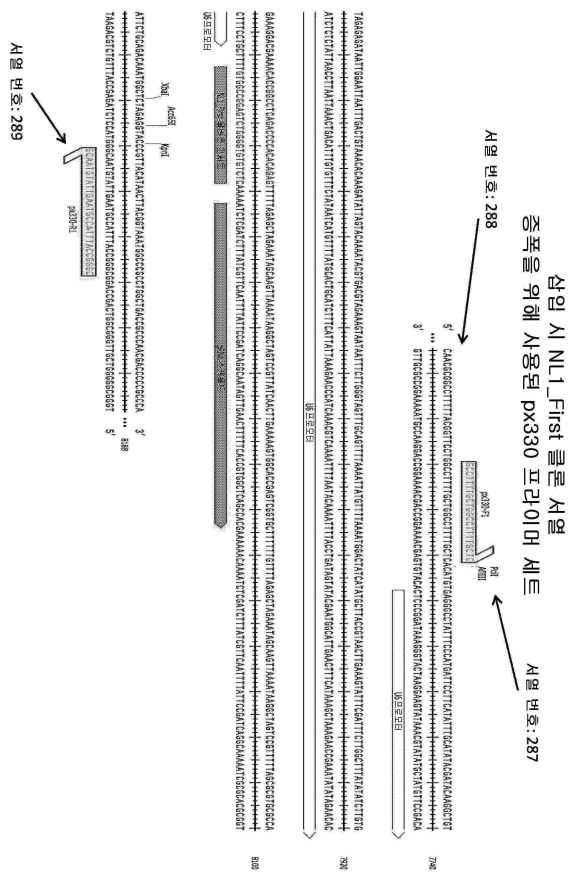


도면9c

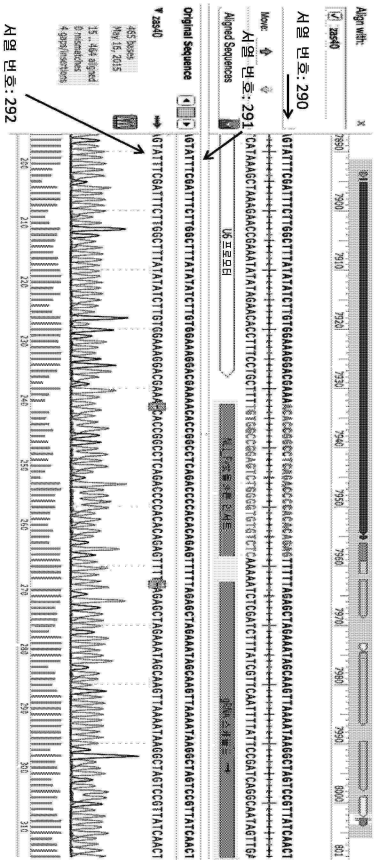
삽입 시 NL1_First 클론 서열



도면9d

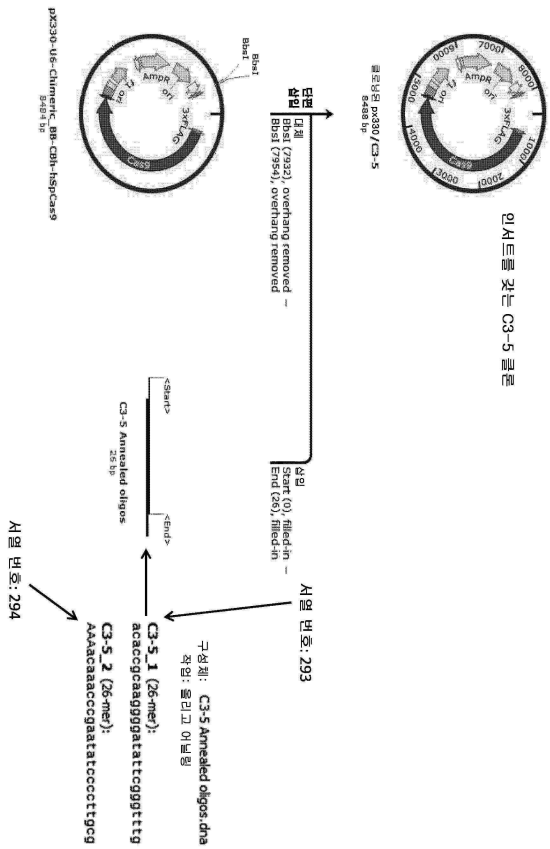

삽입 시 NL1_First 클론 서열
중폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호: 288
서열 번호: 287
서열 번호: 289

도면9e

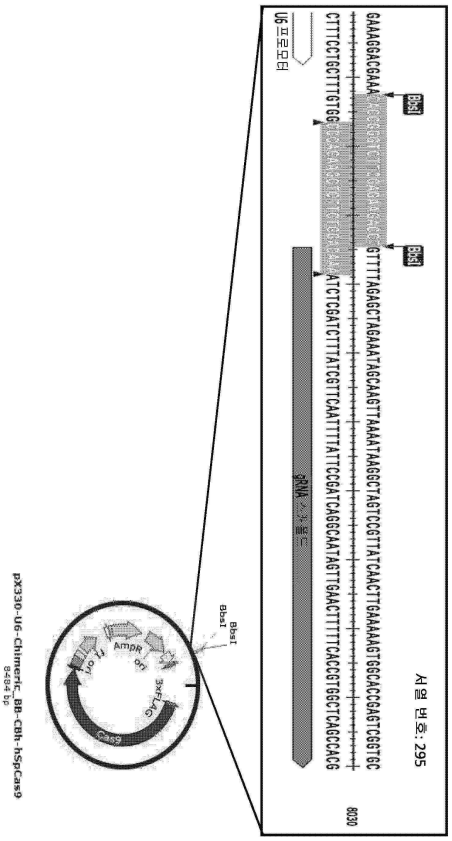


예상 클론(상단)에 대비하여 나타낸, 구성된 플라스미드(하단)의
zas40 시퀀싱 결과

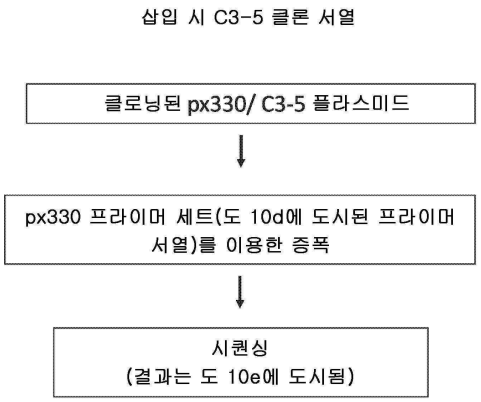
도면10a


인서트를 갖는 C3-5 클론
클로닝된 px330/C3-5
8488 bp
단편 삽입
대체
BbsI (7932), overhang removed –
BbsI (7954), overhang removed
삽입
Start (0), filled-in –
End (26), filled-in
서열 번호: 293
구성체: C3-5 Annealed oligos.dna
작업: 올리고 어닐링
C3-5_1 (26-mer):
acaccgcaaggggatattcgggtttg
C3-5_2 (26-mer):
AAAacaaacccgaatatccccttgcg
서열 번호: 294
C3-5 Annealed oligos
26 bp
pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp
BbsI
AmpR
ori
3xFLAG
Cas9

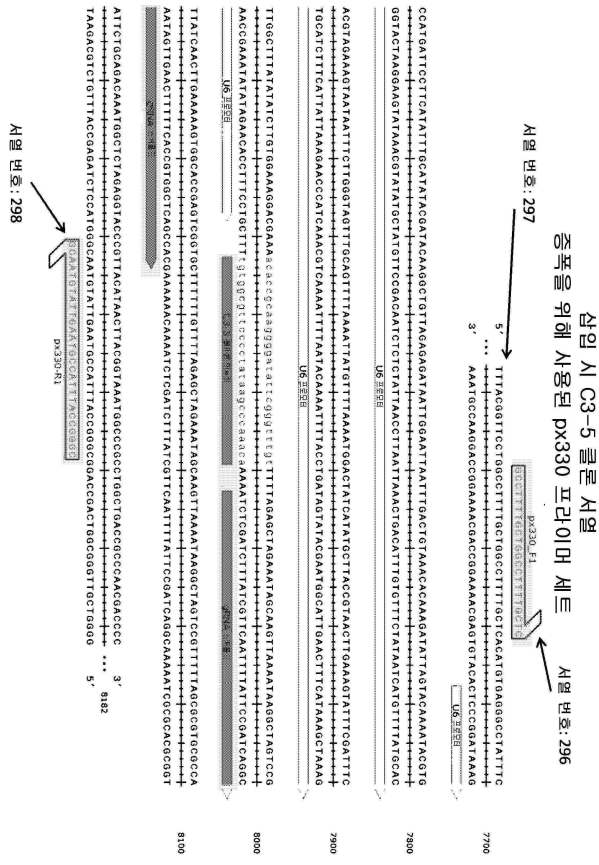
도면10b


서열 번호: 295
gRNA 스카폴드
U6 프로모터
BbsI
BbsI
pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp
BbsI
AmpR
ori
3xFLAG
Cas9

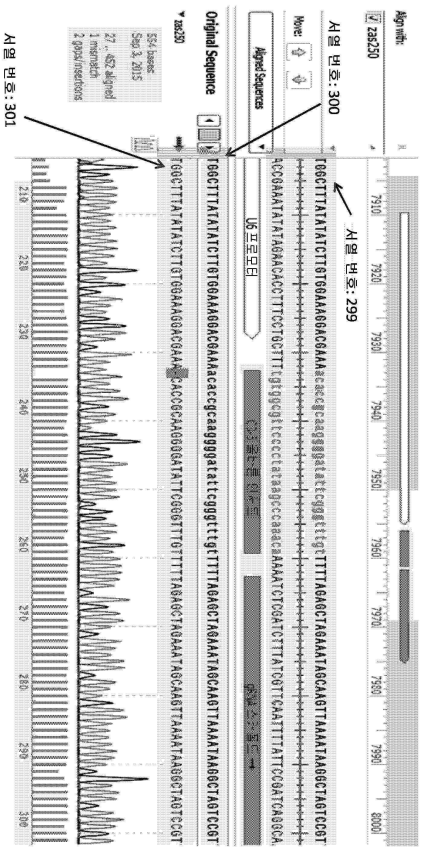
도면10c


삽입 시 C3-5 클론 서열
클로닝된 px330/ C3-5 플라스미드
px330 프라이머 세트(도 10d에 도시된 프라이머 서열)를 이용한 증폭
시퀀싱
(결과는 도 10e에 도시됨)

도면10d

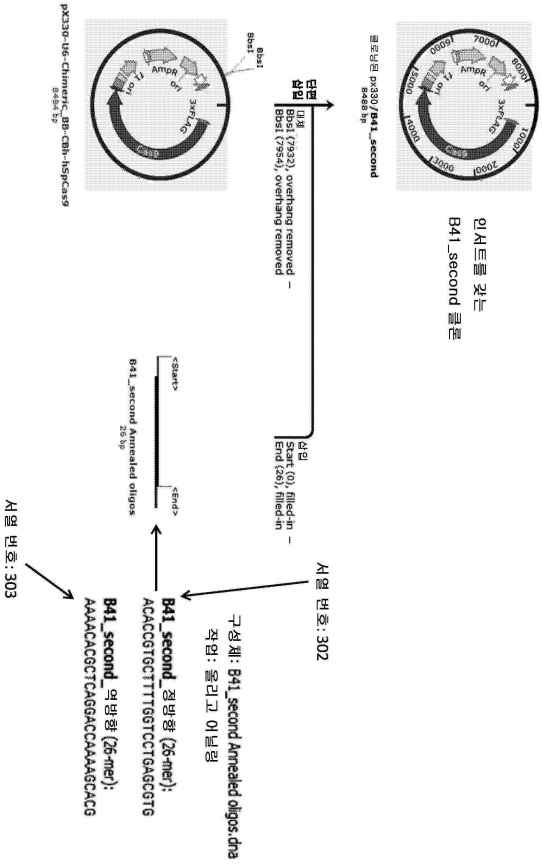

삽입 시 C3-5 클론 서열
증폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호: 297
서열 번호: 296
서열 번호: 298

도면10e

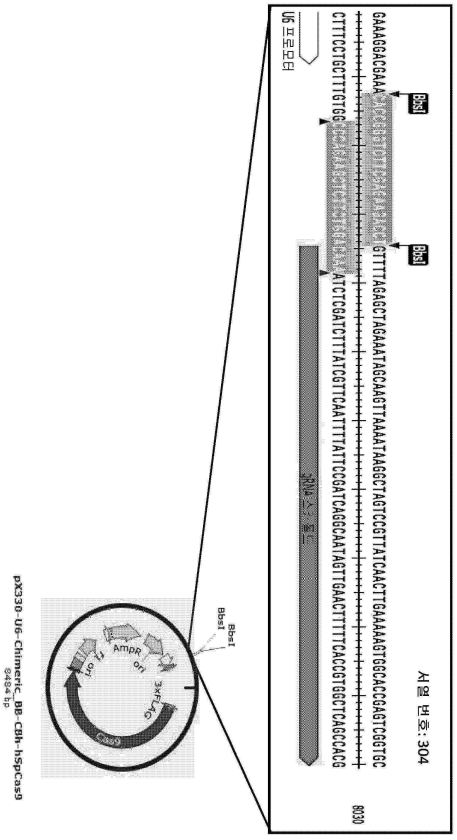


예상 클론(상단)에 대비하여 나타낸, 구성된 플라스미드(하단)의
zas250 시퀀싱 결과

도면11a

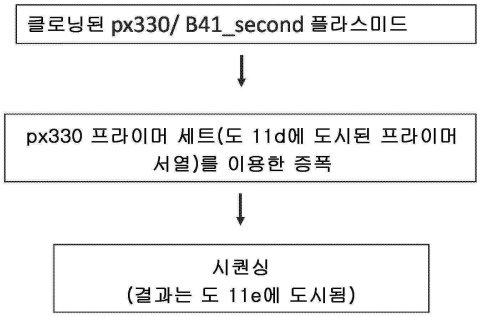

인서트를 갖는
B41_second 클론
클로닝된 px330/B41_second
8488 bp
단편
삽입
Start (0), filled-in
End (26), filled-in
Start>
<End>
B41_second Annealed oligos
26 bp
BbsI
BbsI
pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8494 bp
서열 번호: 302
구성체: B41_second Annealed oligos.dna
작업: 올리고 이닐링
B41_second_정방향 (26-mer):
ACACCGTGCTTTTGGTCCTGAGCGTG
B41_second_역방향 (26-mer):
AAAACACGCTCAGGACCAAAAGCACG
서열 번호: 303

도면11b

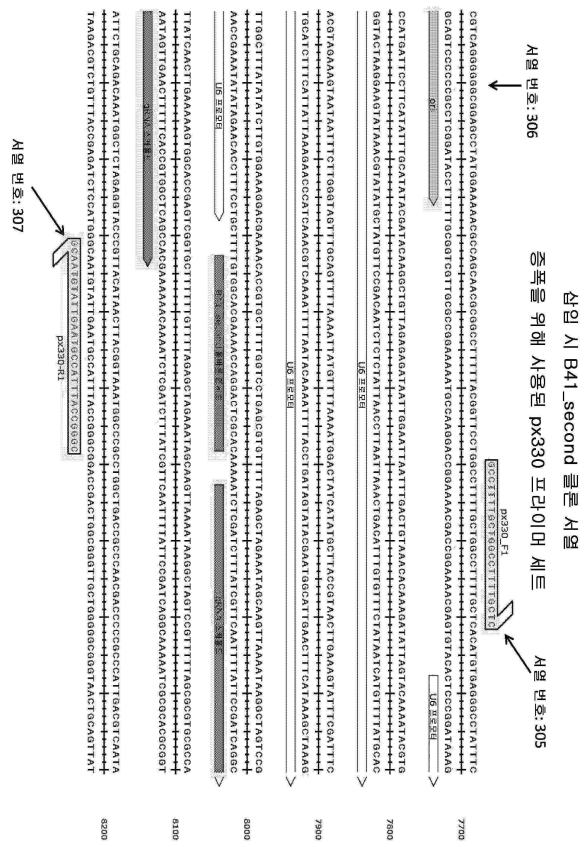


도면11c

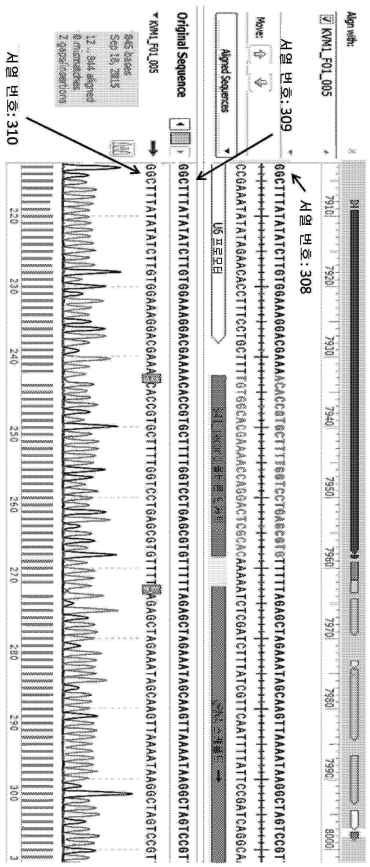
삽입 시 B41_second 클론 서열



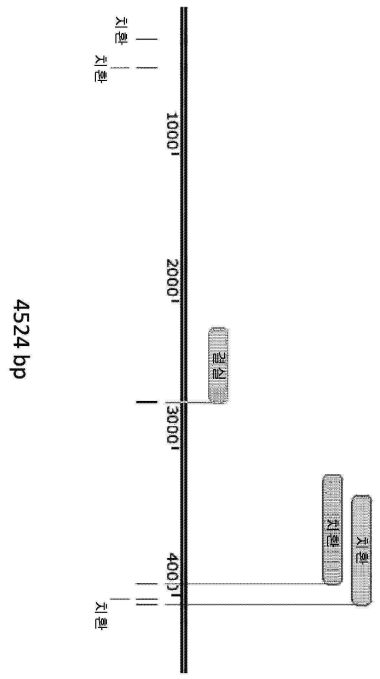
도면11d


삽입 시 B41_second 클로 서열
중복을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호:306
서열 번호:305
서열 번호:307
px330_F1
px330-R1
U6 프로모터
gRNA 스캐폴드
7700
7800
7900
8000
8100
8200

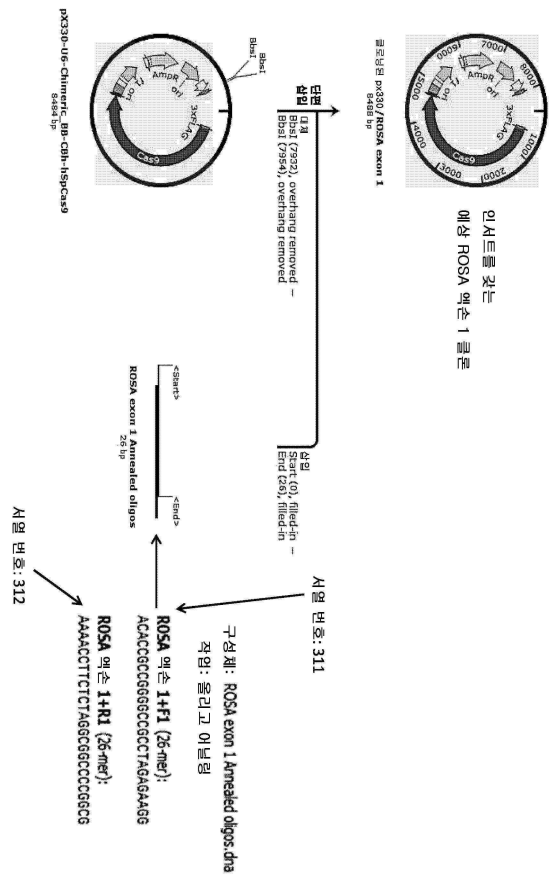
도면11e


예상 클론(상단)에 대비하여 나타낸, 구성된 플라스미드(하단)의
KVM1_F01_005
서열 번호: 309
서열 번호: 308
서열 번호: 310
Original Sequence
Aligned Sequences
KVM1_F01_005

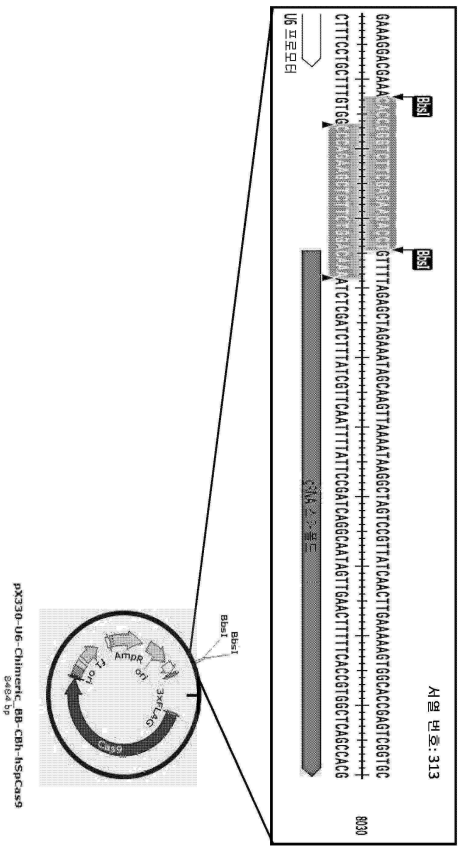
도면12


4524 bp
1000
2000
3000
4000
치환
치환
치환
치환
결실

도면13a

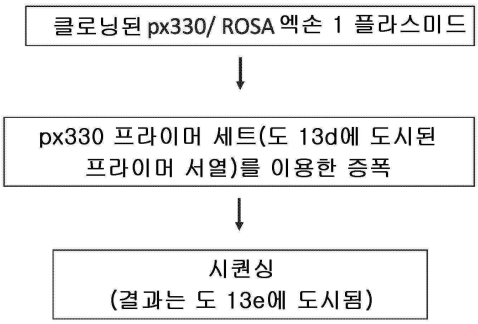

pX330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9
8484 bp
BbsI
서열 번호: 312
ROSA 엑손 1+R1 (26-mer):
AAAACCTTCTCTAGGCGGCCCCGGGCG
ROSA 엑손 1+F1 (26-mer):
ACACCGCCGGGGCCGCCTAGAGAAGG
구성 제: ROSA exon 1 Annealed oligos.dna
작업: 올리고 어닐링
서열 번호: 311
ROSA exon 1 Annealed oligos
26 bp
<Start>
<End>
삽입
Start (0), filled-in
End (26), filled-in
대상
BbsI (7932), overhang removed
BbsI (7954), overhang removed
클로닝된 px330 / ROSA exon 1
8486 bp
인서트를 갖는
예상 ROSA 엑손 1 클론

도면13b

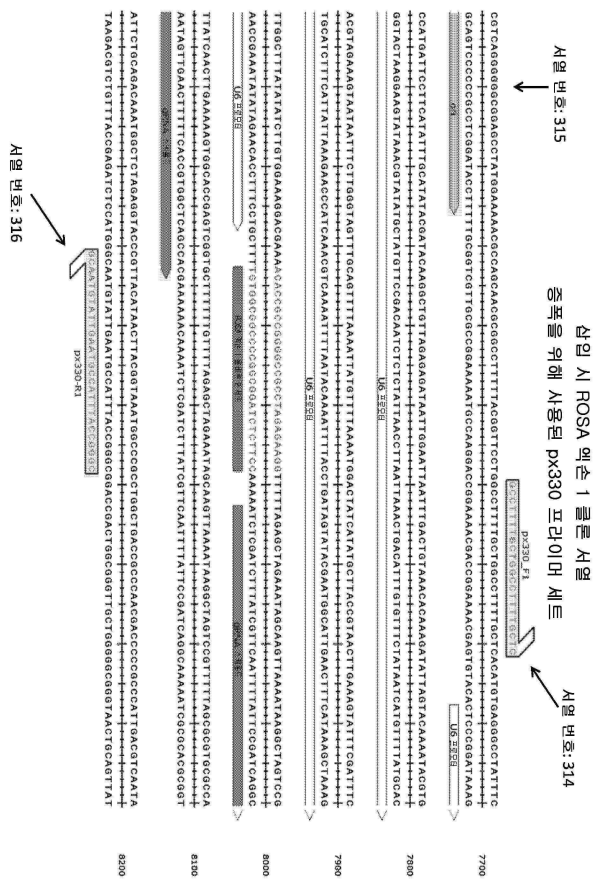


도면13c

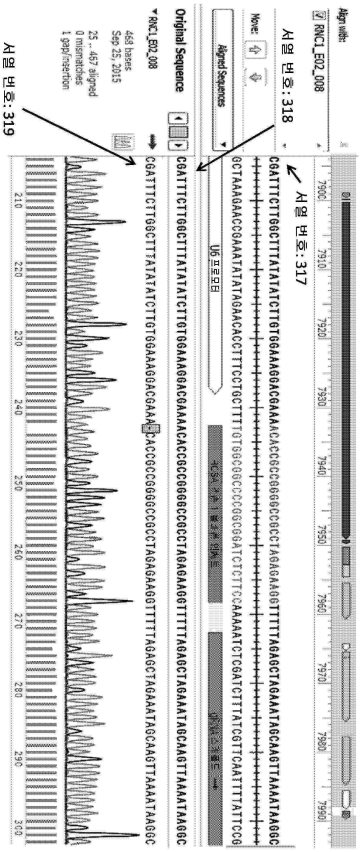
삽입 시 ROSA 엑손 1 클론 서열



도면13d

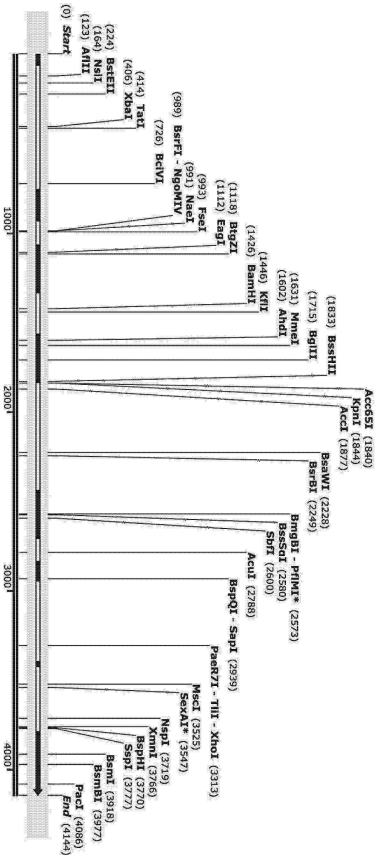

삽입 시 ROSA 엑손 1 클로 서열
증폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트
서열 번호: 315
서열 번호: 314
서열 번호: 316
px330_F1
px330-R1
U6 프로모터
gRNA 서열
7700
7800
7900
8000
8100
8200

도면13e

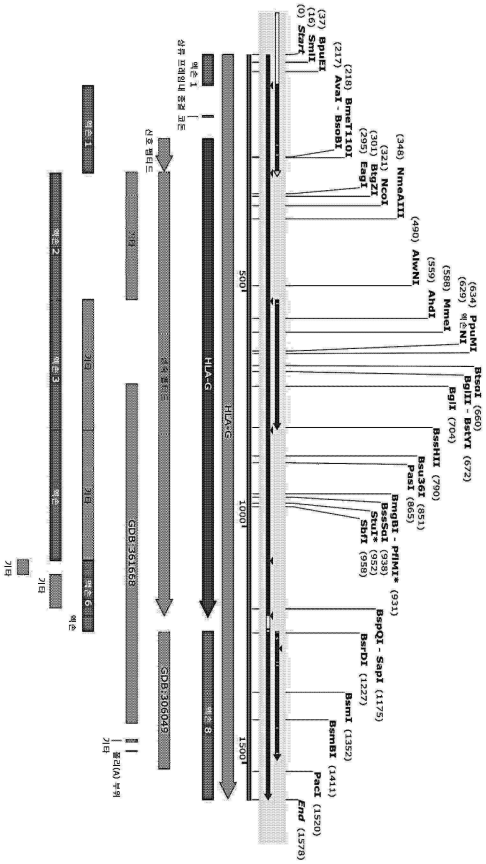


예상 클릭(상단)에 대비하여 나타낸, 구성물 플라스미드(하단)의 RNC1_E02_008 시퀀싱 결과

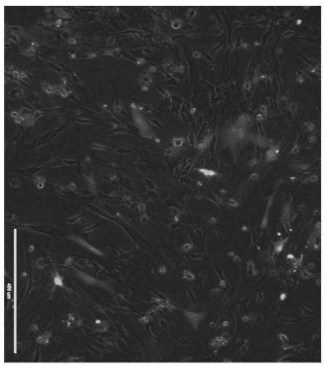
도면14a



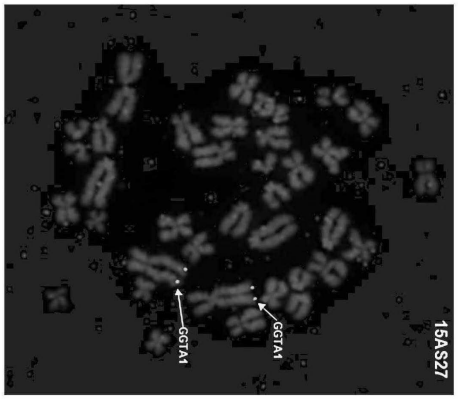
도면14b


(37) SpuEI
(0) SfaNI
(0) StuI
(217) AvaI - BsoBI
(218) BmeT110I
(295) EagI
(301) BtgZI
(321) NcoI
(348) NmeAIII
(490) AlwNI
(559) AhdI
(586) MmeI
(629) 엑손
(634) PpuMI
BspQI (660)
BglII - BstXI (672)
BglI (704)
BssHII (790)
PasI (851)
BmgBI - PflMI* (931)
BssSαI (938)
StuI* (952)
SbfI (990)
BspQI - SapI (1175)
BsrDI (1227)
BsmI (1352)
BsmBI (1411)
PacI (1520)
End (1578)
500
1000
1500
HLA-G
HLA-G
GDB:361668
GDB:306043
엑손 1
삽입 프라임내 종결 코돈
신호 펩타이드
엑손 2
엑손 3
엑손 4
엑손 5
엑손 6
엑손 7
엑손 8
기타
폴리(A) 부위

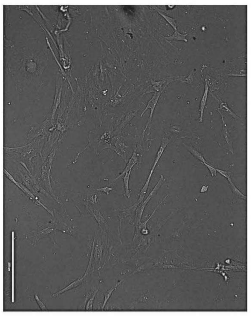
도면15



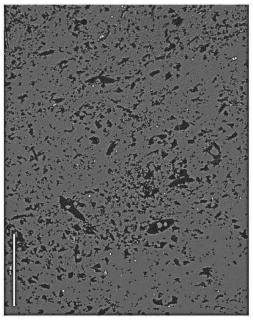
도면16



도면17a



도면17b



도면18a

임신 1 태아:
GGTA1 유전자에 대한 시퀀싱
서열 번호: 320
CRISPR 표적 부위
참조 +
참조 -
표적 유전자
서열 번호: 321
태아 1
태아 2
태아 3
태아 4
태아 5
태아 6
태아 7
서열 번호: 322
서열 번호: 323
서열 번호: 324
서열 번호: 325
서열 번호: 326
서열 번호: 327
서열 번호: 328

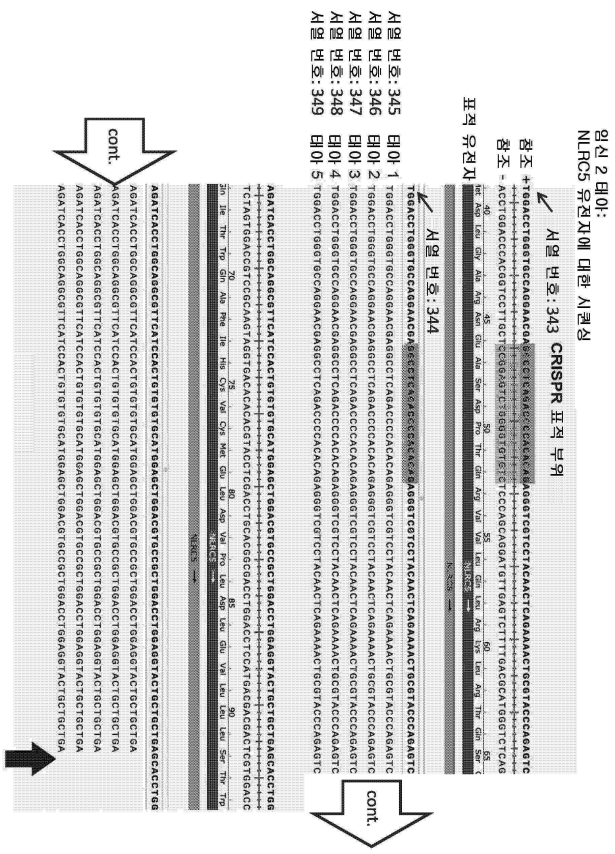
도면18b

임신 2 태아:
GGTA1 유전자에 대한 시퀀싱
서열 번호: 329
CRISPR 표적 부위
참조 +
참조 -
표적 유전자
서열 번호: 330
서열 번호: 331
태아 1
서열 번호: 332
태아 2
태아 3
서열 번호: 333
태아 4
서열 번호: 334
태아 5
서열 번호: 335

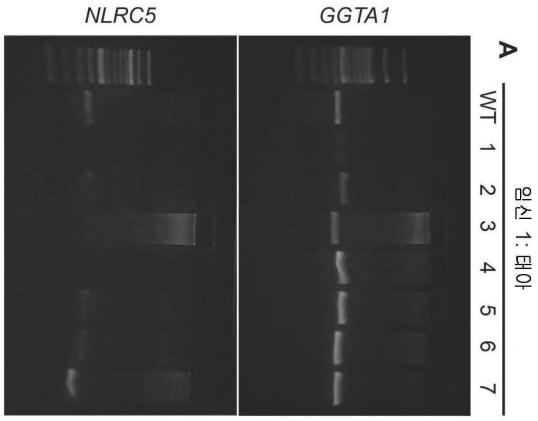
도면19a

임신 1 태아:
NLRC5 유전자에 대한 시퀀싱
서열 번호: 336
참조 +
참조 -
표적 유전자
서열 번호: 337
태아 1
태아 3
태아 5
태아 6
태아 7
서열 번호: 338
서열 번호: 339
서열 번호: 340
서열 번호: 341
서열 번호: 342

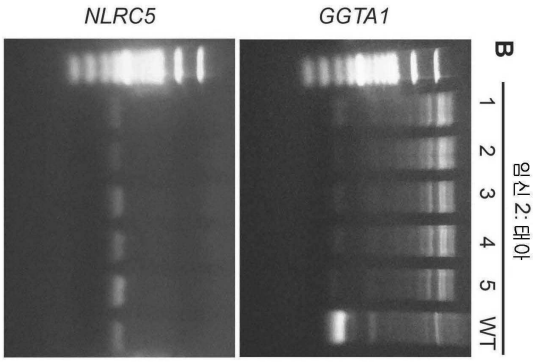
도면19b


임신 2 태아:
NLRC5 유전자에 대한 시퀀싱
서열 번호: 343 CRISPR 표적 부위
참조 +
참조 -
서열 번호: 344
표적 유전자
서열 번호: 345 태아 1
서열 번호: 346 태아 2
서열 번호: 347 태아 3
서열 번호: 348 태아 4
서열 번호: 349 태아 5
cont.
cont.

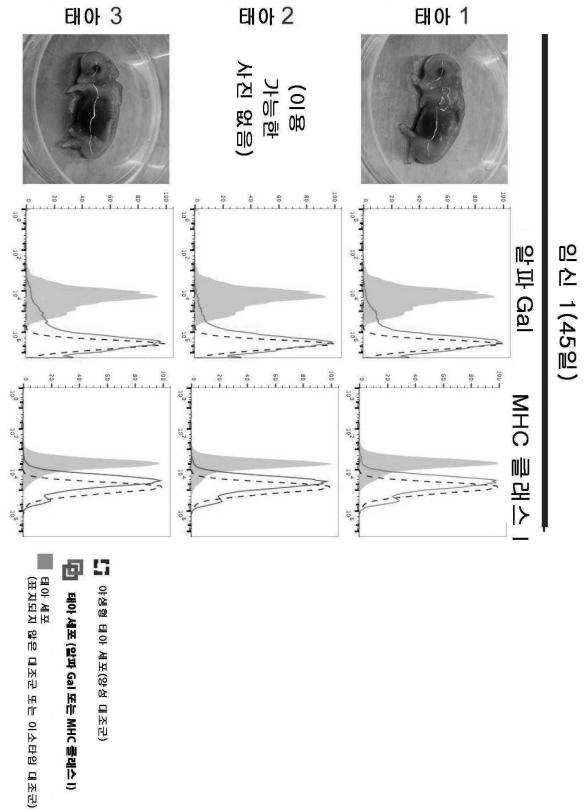
도면20a


NLRC5
GGTA1
A
WT 1 2 3 4 5 6 7
임신 1: 태아

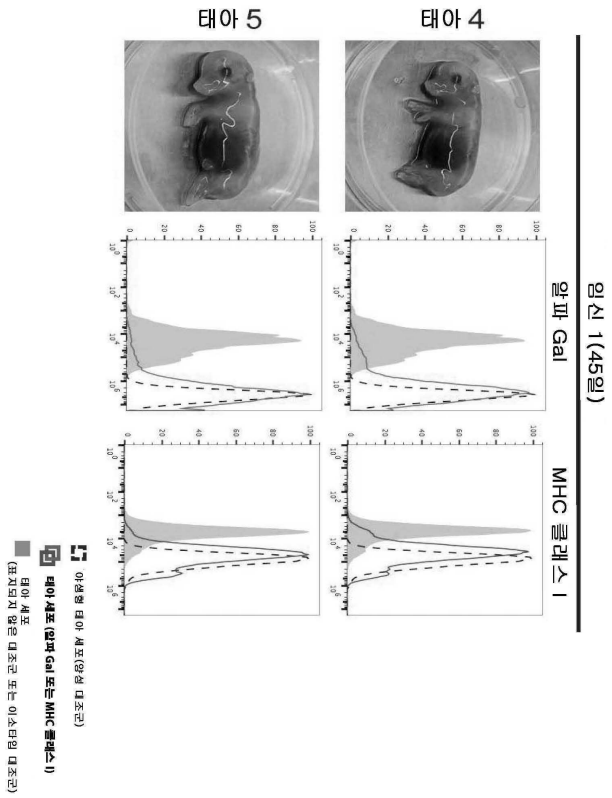
도면20b


NLRC5
GGTA1
B
1 2 3 4 5 WT
임신 2: 태아

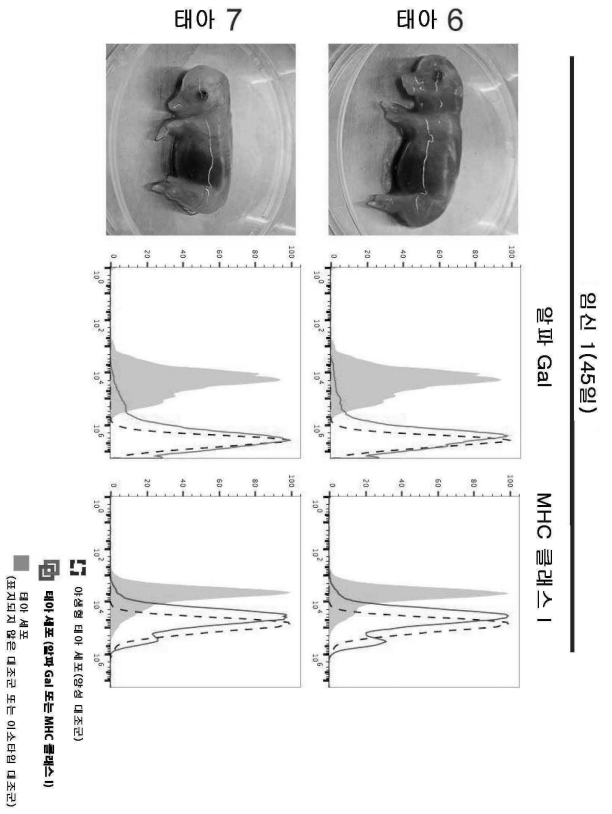
도면21a


태아 3
태아 2
(이용 가능한 사진 없음)
태아 1
임신 1(45일)
알파 Gal
MHC 클래스 I

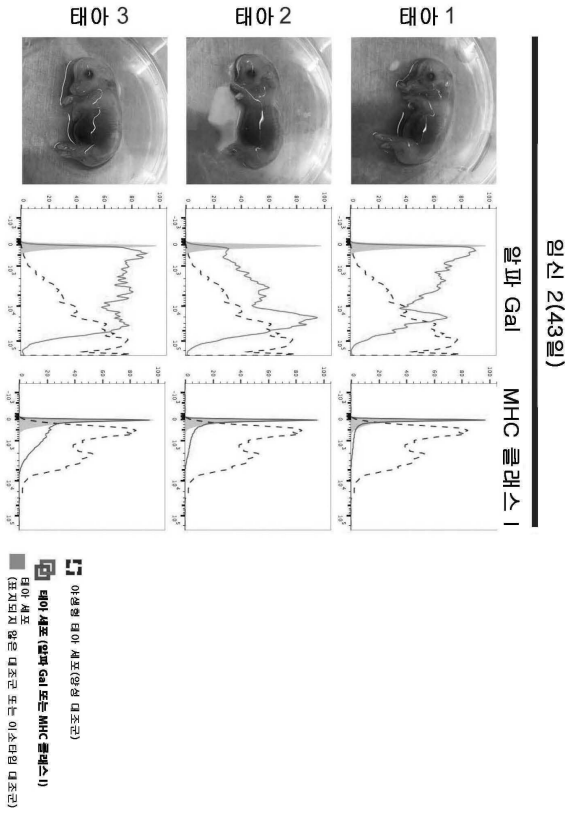
도면21b


태아 5
태아 4
임신 1(45일)
알파 Gal
MHC 클래스 I
야생형 태아 세포(양성 대조군)
태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
태아 세포
(표지되지 않은 대조군 또는 이소타입 대조군)

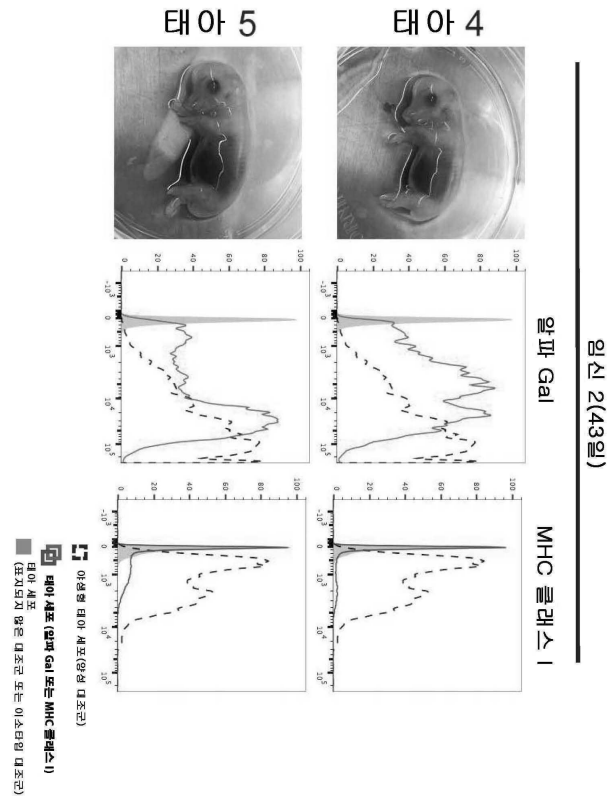
도면21c


태아 7
태아 6
임신 1(45일)
알파 Gal
MHC 클래스 I
야생형 태아 세포(양성 대조군)
태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
태아 세포
(표지되지 않은 대조군 또는 이소타입 대조군)

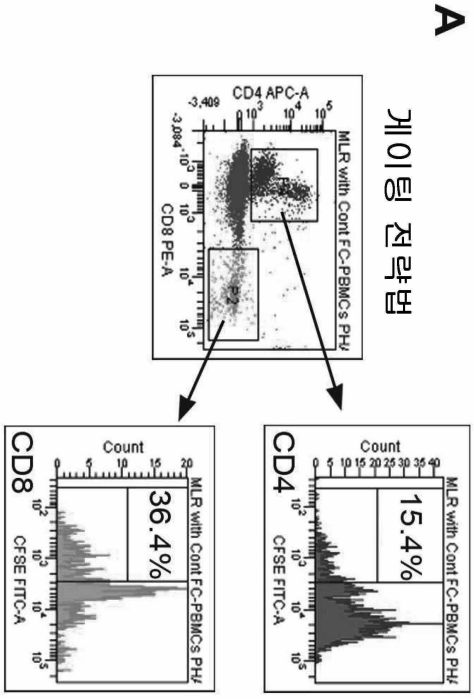
도면21d


태아 3
태아 2
태아 1
임신 2(43일)
알파 Gal
MHC 클래스 I
이식된 태아 세포(양성 대조군)
태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
태아 세포
(표지되지 않은 대조군 또는 이소타입 대조군)

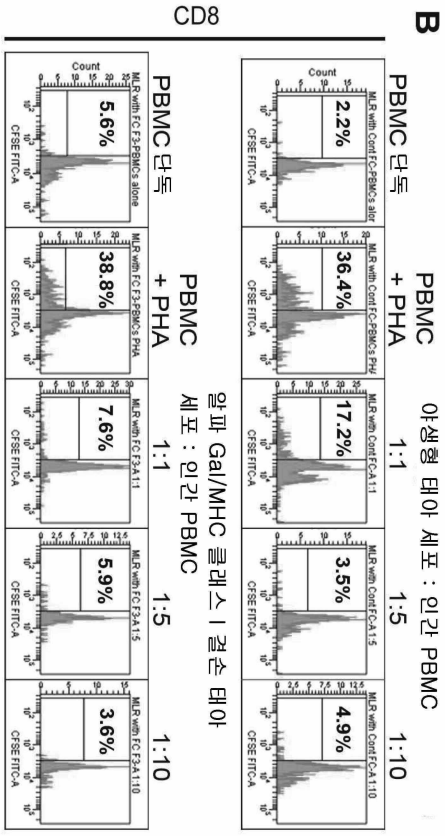
도면21e


태아 5
태아 4
임신 2(43일)
알파 Gal
MHC 클래스 I
이식된 태아 세포(양성 대조군)
태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
태아 세포
(표지되지 않은 대조군 또는 이소타입 대조군)

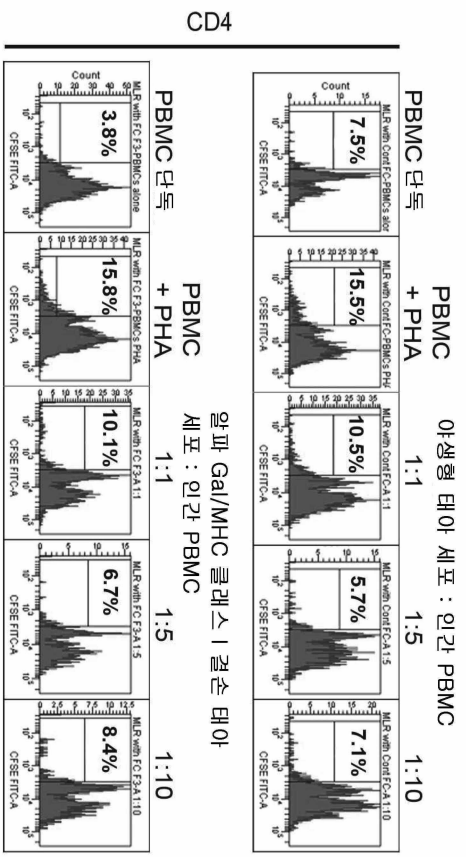
도면22a


A
게이팅 전략법
CD4 APC-A
CD8 PE-A
MLR with Cont FC-PBMCs PHA
Count
CD4
15.4%
CFSE FITC-A
CD8
36.4%

도면22b

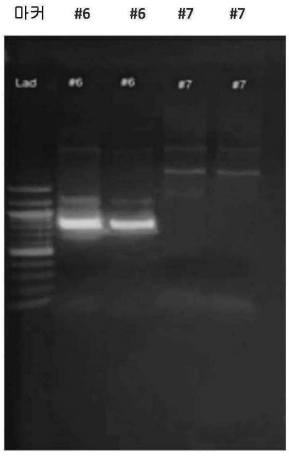

B
CD8
PBMC 단독
PBMC + PHA
야생형 태아 세포 : 인간 PBMC
알파 Gal/MHC 클래스 I 결손 태아 세포 : 인간 PBMC
1:1
1:5
1:10
2.2%
36.4%
17.2%
3.5%
4.9%
5.6%
38.8%
7.6%
5.9%
3.6%

도면22c

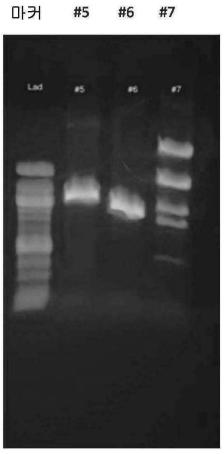

CD4
야생형 태아 세포 : 인간 PBMC
PBMC 단독
PBMC + PHA
1:1
1:5
1:10
7.5%
15.5%
10.5%
5.7%
7.1%
알파 Gal/MHC 클래스 I 결손 태아 세포 : 인간 PBMC
PBMC 단독
PBMC + PHA
1:1
1:5
1:10
3.8%
15.8%
10.1%
6.7%
8.4%
Count
CFSE FITC-A

도면23

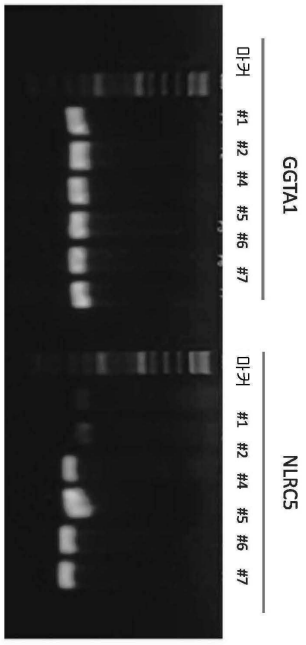
도면24a



도면24b

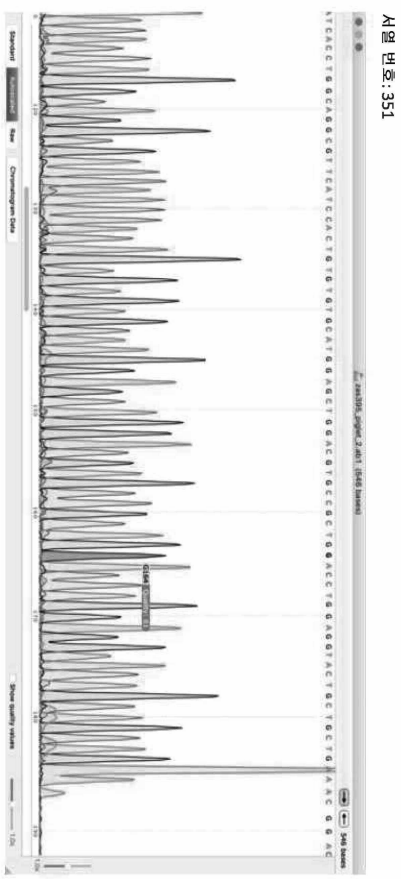


도면24c



도면25a

도면25b



서열 번호: 351

세끼 돼지 #2: 179/180번 위치 인접부에서 시작된 서열 변이와 흰께, 186번 위치에서의 GC→AA 치환

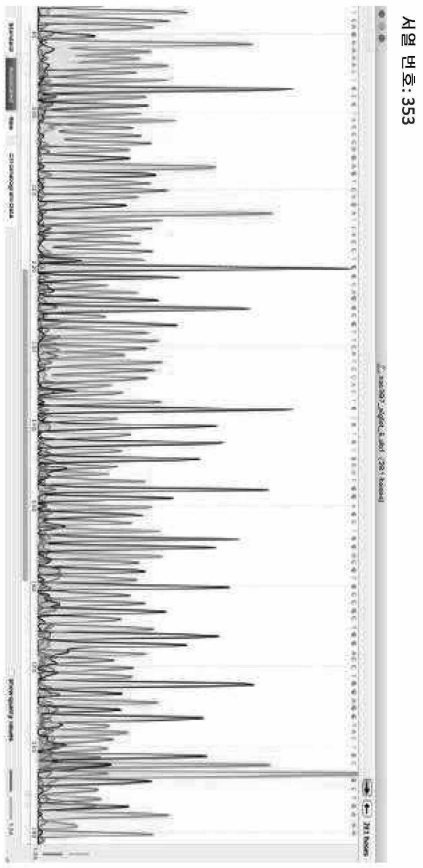
도면25c

서열 번호: 352

새끼 돼지 #4:

118번 위치에서의 T→G; 135번 위치에서의 C→G, 결실; 179번 위치에서의 결실이 있는 CT→G, 181번 위치에서의 C→G, 182번 위치에서의 T→A; 185/186번 위치에서의 TG에서 A로의 결실, 188/189번 위치에서의 GC에서 AA로의 치환

도면25d


서열 번호: 353
새끼 돼지 #5:
119번 위치에서의 T→G; 136번 위치에서의 C→G; 181~183번 위치에서의 GCT→TGA; 186/187번 위치에서의 결실 지향 TG→A

도면25e

세끼 돼지 #6: 177/178번 위치에서의 치환 또는 결실과 함께, 182-184, 187, 188, 및 189번 위치에서의 치환

도면25f

서열 번호: 355

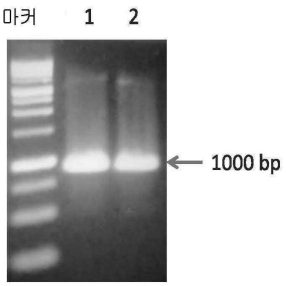
새끼 돼지 #7: 181, 182, 183번 위치에서의 CTG→TAA, 188, 189번 위치에서의 GC→AA인 유의적인 돌연변이

도면26a

서열 번호: 356

```
GGTGAACACATTGCACAAGTAACATGAGAAAGCAGAAATGCAGGTCATACACGCACCCCT     60
GACCCAGACCAGCTGGCTGCAGCATCAATATCCAAGAGAAAGACCACTTATTCCC       120
AAGAAGTGAGACAAGCAAAGAGCGCTCTATAGAATAAATTAGCATAGAAAGGGGCTTTCCCA  180
ACAGTTAAACTTTCCCTBTCAHGCGATTYACCTACTTAAAAACCAGGGCTTTTCYCACT    240
ACCATTCACTTCGCATYCCTGGCTTVCACGCAGAGGGAAAGGCAATTCATARAGGSWATA   300
TTTTTCTGCCTTTAAAGATATTCTCAAAAGATCGCTCTCCACGCCCAAGGCAGGGAAAAC   360
GACACAATCTGGCTCAACTCCAGGCTAGAACCCTACAAATTCAACGGGGCTATCTCAGAG   420
ATACTGGGGCATACGCCACDGGGAGCCCAAGAATGTGAGGTGGGGGTGGCGAAGGTCAAT  480
GTCTTTGGTGTGGGAARGAAGCAGCCATCTGAGATAGGAAASCCDGAAAACGAGAGGAAAG  540
GCGTCCAGGAAGATTCTTATBGGAGGGGAGATCGYGGCCCCCACGAGCGACCAGATTGTCT  600
GTCACAAGGCCGCGAGAACGGGGGTGGGGGGHTCGGGGAGAGAAAAAAAWGTGT 660
GCTGTGTATTTTGAGMGGAGGCRCGGAGAGGCCTVTCCTCAADKAAAGGYAAACGTGG   720
AGTAGGCAGTTCCCAGGAAAAGGGGTGAAGAGGCGTDGGGGGAGGGGAAGCGTCCCTGAC 780
CCAGGAAAGACATGAAAAGGGTAGTGGGGTCGACTAGATTAAGAGGGGGGCCTCTCTCCC  840
TGGGAAAGAGGGGTGTTGCAATGGTGTGTRCAAGBGGCGAGGGGGGSATGAGAAGGGGCA 900
GCATCCTCCTGCTAAGAGCCTGGGGAGAGGCCAGGCCCACGACCCMGAGGAGAGCGAGCGV 960
GGGAGACGGAGGAGGTGACCCTCCCCCGGGGCCGGTCGTGAGGTTCGGTCTCTCT      1020
TTTCTGTGGACCCTTACCTTGTCCCAGGCGCTGCCGGGCCCGGCTGCGGCGC          1080
ACGGCACTCCCGGGAGGCAGCAGGACTCGACTTAGGCCCAACGCGGCGCCACGGCGTTTC  1140
CTGGCCGGAATGGCCCGTTACCCGTGAGGTTGGGGGTGGGGGGCACGAAAAGCCGGAGCGAGC 1200
AAAGGCGGGGAGGGGGGCAGGGCCAGGGAAAGGAGGGGGGGCCGGCACTACTGTGTTG  1260
GCGGACTGGGCGGGACTGGGGCTGCGTGAGTCTCTGAGCGCAGGCGGCGGCGCCGCCCC  1320
TCCCCCGCAGCGCGCGCGCGCCAGCGCGGCGCACCCGGGACACGCCCCCTCCC        1380
GCCGCGCCATTGGCCTCTCCGCCCACCGCCCCCGCACCCATTGGCCVGCTCGCCGCCAATC 1440
AGC GGAAGCCGCCGGGGGCCGCCTAGAGAAGAAGGCTGTGCTTGGGGCTCCGGCTCCTCAG 1500
AGAGCCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGGACTCTGGTGGGAGGGVGGGTGCGGTGCDTTGGC 1560
GGGGGATGGGTGG CTGVGGBGCCGTCTGTGDCCGVTHCGCGGGGTYGCCTTTCCYAGTTGGG 1620
ACAGTCGGGAACATAWYGTTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGRGRGGCGGGAAGGCAGGCGG 1680
GAGTGCGGCCCCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGAAGGGAGCGGAAACBCTCGAA  1740
WCCGGACGGAGCCATTGCTCBCGACAGAGGGGGGCAGCGGAGGAGCGCTTCCGGCTVDCCT 1800
CTCTTGTCGCTGATTGGCCGCTTCTCCTCCCGCCGTCCCGCGTGTGTGAAAACAC      1850
```

도면26b



도면26c

서열 번호: 357

GCTCTGGGGCTCCGGCTCCTCAGAGAG
CCTCGGCTAGGTAGGGGAGCCGGGACTCTGGTTTGGGGGAGGGCCGGCCGGTTTGGCGGGGG
ATGGGTGCTTGAGGTGGTCTGACCGGTAGCGGGGGTCGCCTTCCCTAGCGGGAAGTCGGG
AGCATATCGTTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGAGGTGGTGAGAGGCAGGCGGGAGTGCGGC
CCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGAGAAGGGAGCGGAAAAGCCTGGAATACGGACG
GAGCCATTGCTCCCGCAGAGGGAGGAGCGCTTCCTGCTCTTCTCTTGTCACTGATTGGCC
GCTTCTCCTCCCGCCGTGTGTGAAAACACAAATGGCGTGTTTTGGTTGGAGTAAAGCTCC
TGTCAGTTACAGCCTCGGGAGTGCGCAGCCTCCCAGGAACTCTGCATTGCCCCCTGGGT
GGGTAGGTAGGTGGGGTGGAGAGAGCTGCACAGGCGGGCGCTGTCGGCCTCCTGCGGGGG
GAGGGGAGGGGTCAGTGAAAGTGGCTCCCGCGCGGGCGTCCTGCCACCCTCCCCCTCCGGGG
GAGTCGGTTTACCCGCCGCCTGCTCGGCTTTGGTATCTGATTGGCTGCTGAAGTCCTGGG
AACGGCCCCTTGTTATTGGCTTGGGTCCCAAATGAGCGAAACCACTACGCGAGTCGGCAG
GGAGGCGGTCTTTGGTACGGCCCTCCCCGAGGCCAGCGCCGCAGTGTCTGGCCCCTCGCC
CCTGCGCAACGTGGCAGGAAGCGCGCGCAGGAGGCGGGGGCGGGCTGCCCGGGCCGAGGCT
TCTGGGTGGTGGTGACTGCGCTCCGCCCTGGGCGTCCGCCGCCTGAAGGACGAGACTAG
CTCTCTACCTGCTCTCGGACCCGTGGGGGTGGGGGGTGAGGAAGGAGTGGGGGGTCGGT
CCTGCTGGCTTGTGGGTGGGAGGCGCATGTTCTCCAAAAACCCGCGCGAGCTGCAATCCT
GAGGGAGCTGCAGTGGAGGAGGCGGAGAGAAGGCCGCACCCTTCTCCGCAGGGGGAGGGG
AGTGCCGCAATACCTTTAT

도면26d

서열 번호: 358

좌측 아암 Rosa26:

AATGTCTTTGGTGTGGGAAAGGAAGCAGCCATCTGAGATAGGAACCCTGAAAACGAGAGGGAAAGGCGTCCAGGAAG
ATTCTTGGGGAGGGGAGATCGAGGCCCCCACGAGCGACCAGATTGTCTGTCACAAGGCCGCGAGAACGGGGGTGGG
GGGTGGGGGTTCGGGGGAGAGAAAAAAAAGTGTGCTGTGTATTTTGAGGGGAGGGCGGCGAGAGGCCTATCCTCAA
GTAAAAGGTAAACGTGGAGTAGGCAGTTCCAGGAAAAGGGGTGAAGAGGCGTGGGGGGAGGGGAAGCGTCCCT
GACCCAGGAAAGACATGAAAAGGGTAGTGGGGTCGACTAGATTAAGAGGGGGGCCTCTCTCCCTGGGAAAGAGGG
GTGTTGCAATGGTGTGTCAAGGGGGCGAGGGGGGATGAGAAGGGGCAGCATCCTCTGCTAAGAGCCTGGGGAGG
GCCAGGCCCACGACCCCGAGGAGAGCGAGCGCGGGAGACGGAGGAGGTGACCCTTCCCTCCCCCGGGGCCGGTCG
TGAGGTTCGGTCTCTTTTCTGTCGGACCCTTACCTGTCCCAGGCGCTGCCGGGCCTGGGCCCGGGCTGCGGCGCA
CGGCACTCCCGGGAGGCAGGACTCGACTTAGGCCCCAACGCGGCGCCACGGCGTTTCCTGGCCGGAATGGCCCG
TACCCGTGAGGTGGGGGTGGGGGGCAGAAAAGGCGGAGCGAGCAAAGCGGGGAGGGGGGGCAGGGCCAGGG
AAGGAGGGGGGGGGCCGGCACTACTGTGTTGGCGGACTGGGGCTGCGTGAGTCTCTGAGCGCAGGC
GGGCGGCGGCCCCTCCCCCGCAGCGGCGGCGCCAGGGGCACCCGGGACACGCCCCCTCC
CGCCGCGCCATTGGCCTCTCGCCCACCGCCCCGCACCCATTGGCCVGCTCGCCGCCAATCAGCGGAAGCCGCCGGG
GCCGCCTAGAGAAGAGGCTGT

도면26e

서열 번호: 359

돌연변이 HLAG1:

AGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAGGGCTACGGAATGAAGTTCTCACTCCCAT
TAGGTGACAGGTTTTTAGAAGCCAATCAGCGTCGCCGCGGTCCTGGTTCTAAAGTCCTCGCTCACCCACCCGGACT
CATTCTCCCCAGACGCCAAGGATGGTGGTCATGGCGCCCCGAACCCTCTTCCTGCTCTCGGGGGCCCTGACCCTG
ACCGAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCATGAGGTATTTCAGCGCCGCCGTGTCCCGGCCCGCGGGGAGCCCCG
CTTCATCGCCATGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGACTCGGCGTGTCCGAGGATGGAGC
CGCGGGCGCCGTGGGTGGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGAAGAGGAGACACGGAACACCAAGGCCCACGCA
CAGACTGACAGAATGAACCTGCAGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCAGTTCTCACACCCTCCAGTG
GATGATTGGCTGCGACCTGGGGTCCGACGGACGCCTCCTCCGCGGGTATGAACAGTATGCCTACGATGGCAAGGATTA
CCTCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCCTGGACCGCAGCGGACACTGCGGCTCAGATCTCCAAGCGCAAGTGTGAGG
CGGCCAATGTGGCTGAACAAAGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCGTGGAGTGGCTCCACAGATACCTGGAGAA
CGGGAAGGAGATGCTGCAGCGCGCGGACCCCCCCAAGACACACGTGACCCACCACCCTGTCTTTGACTATGAGGCCA
CCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCATACTGACCTGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACC
CAGGACGTGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTCCCTT
CTGGAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGGCTGCCGGAGCCCCTCATGCTGAGATGGAAGCA
GTCTTCCCTGCCCACCATCCCCATCATGGGTATCGTTGCTGGCCTGGTTGTCCTTGCAGCTGTAGTCACTGGAGCTGCGG
TCGCTGCTGTGCTGTGGAGAAAGAAGAGCTCAGATTGAAAAGGAGGGAGCTACTCTCAGGCTGCAGAGACCAGCCC
ACCCTGTGCCACCATGACCCTCTTCCTCATGCTGAACTGCATTCCTTCCCCAATCACCTTTCCTGTTCCAGAAAAGGGGC
TGGGATGTCTCCGTCTCTGTCTCAAATTGTGGTCACTGAGCTATAACTTACTTCTGTATTAAAATTAGAATCTGAGTATAA
ATTTACTTTTTCAAATATTTCCAAGAGAGATTGATGGGTTAATTAAAGGAGAAGATTCCTGAAATTTGAGAGACAAAAT
AAATGGAAGACATGAGAACTTT

도면26f

서열 번호: 360

우측 아암 Rosa26:

GCTTTGGGGCTCCGGCTCCTCAGAGAGCCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGGACTCTGGTGGGAGGGVGGGTG

CGGTGCDTTGGCGGGGGATGGGTGGCTGVGGBGGCCGTCTGDCCGVTHGCGGGGGTYGCCTTTCCYAGTGG

GACAGTCGGGAACATAWYGTTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGRGGRGGCGGGAGGCAGGCGGGAGTGCGG

CCCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGAGAAGGGAGCGGAAACBCTCGAAWCCGGACGGAGCCATTG

CTCBCGCAGAGGGGGGCAGCGGAGGAGCGCTTCCGGCTVDCCTCTCTTGTCGCTGATTGGCCGCTTCTCCTCC

CGCCGTCCCGCCGTGTGTGAAAACACAAATGGCGTGTTTTGGTTGGAGTAAAGCTCCTGTCAGTTACAGCCTC

GGGAGTGCGCAGCCTCCCAGGAACTCTCGCATTGCCCCCTGGGTGGGTAGGTAGGTGGGGTGGAGAGAGCT

GCACAGGCGGGCGCTGTCGGCCTCCTGCGGGGGGGAGGGGAGGGTCAGTGAAAGTGGCTCCCGCGCGGGCG

TCCTGCCACCCTCCCCTCCGGGGGAGTCGGTTTACCCGCCGCCTGCTCGGCTTTGGTATCTGATTGGCTGCTGA

AGTCCTGGGAACGGCCCCTTGTTATTGGCTTGGGTCCCAAATGAGCGAAACCACTACGCGAGTCGGCAGGGA

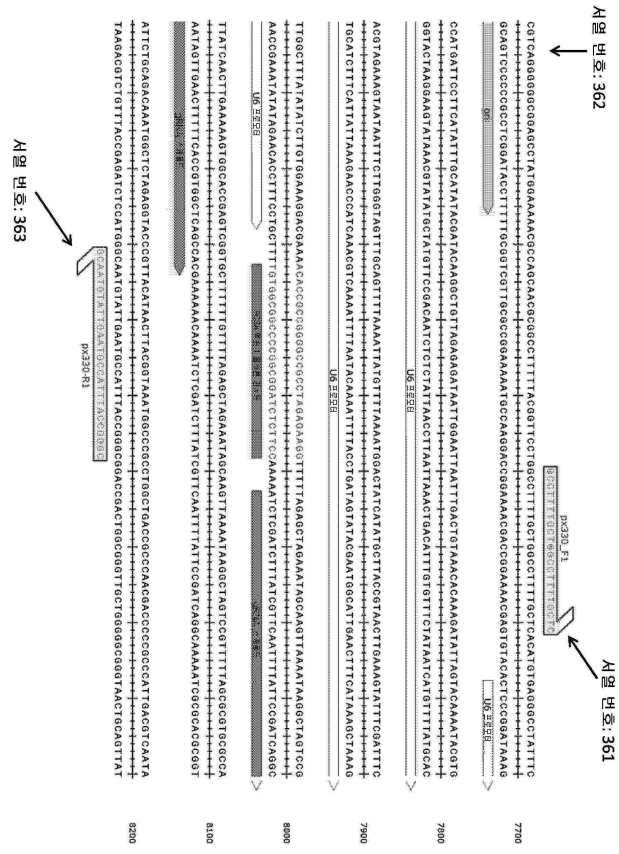
GGCGGTCTTTGGTACGGCCCTCCCCGAGGCCAGCGCCAGTGTCTGGCCCCTCGCCCCTGCGCAACGTGGC

AGGAAGCGCGCGCAGGAGGCGGGGCGGCGGGCCGAGGCTTCTGGGTGGTGGTGACTGCGGCTCC

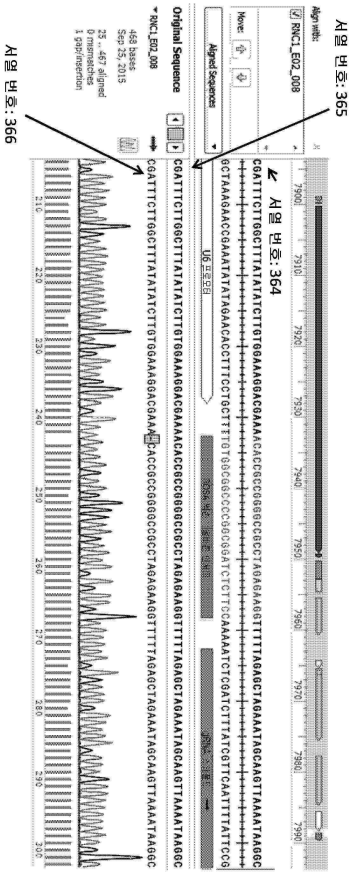
GCCCTGGGCGTCCGCCGCCTGAAGGACGAGACTAGCTCTCTACCTGCTCTCGGACCCGTGGGGGGTGGGGGGT

GGAGGAAGGAGTGGGGGGTCGGTCCTGCTGGCTTGTGGGTGGGAGGCGCAT

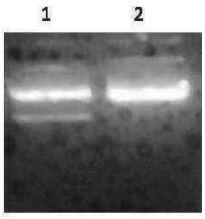
도면27a


서열 번호: 362
서열 번호: 361
서열 번호: 363
px330_F1
px330-R1
U6 프로모터
7700
7800
7900
8000
8100
8200

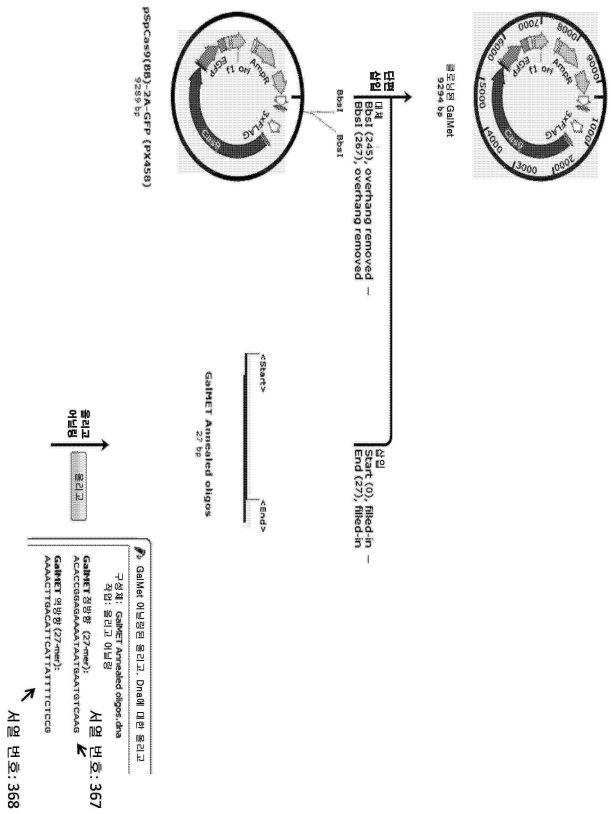
도면27b



도면27c

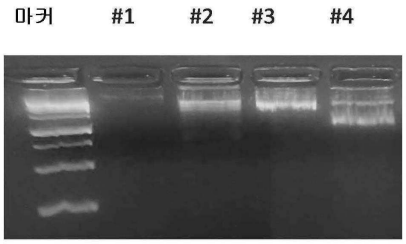


도면28



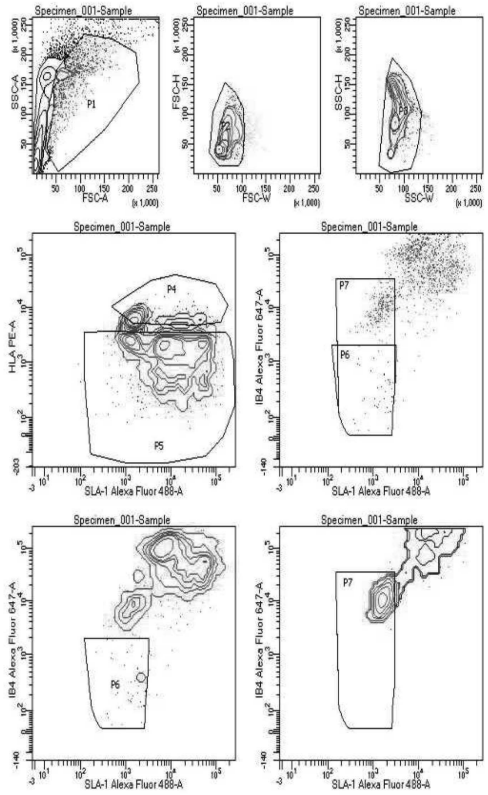
pSpCas9(BB)-2A-GFP (PX458)
9289 bp
BbsI
BbsI
단편 삽입
미처
BbsI (245), overhang removed –
BbsI (267), overhang removed
삽입
Start (0), filled-in –
End (27), filled-in
<Start>
<End>
GalMET Annealed oligos
27 bp
올리고 어닐링
올리고
GalMet 어닐링된 올리고. Dna에 대한 올리고
구성체: GalMET Annealed oligos.dna
작업: 올리고 어닐링
GalMET 정방향 (27-mer):
ACACCGGAGAAAATAATGAATGTCAAG
GalMET 역방향 (27-mer):
AAAACTTGACATTCATTATTTTCTCCG
서열 번호: 367
서열 번호: 368

도면29

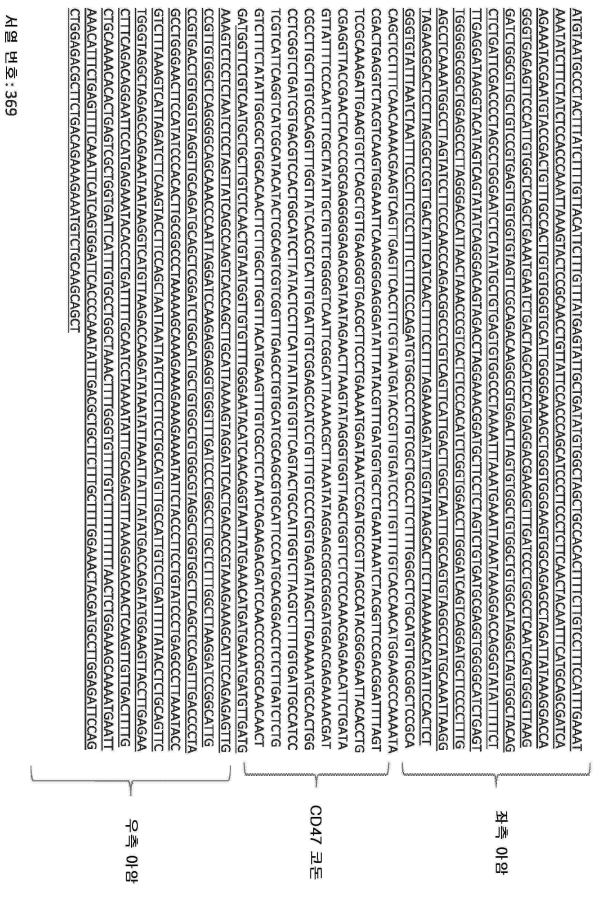


마커
#1
#2
#3
#4

도면30


Specimen_001-Sample
SSC-A
FSC-A
P1
FSC-H
FSC-W
SSC-H
SSC-W
HLA PE-A
SLA-1 Alexa Fluor 488-A
P4
P5
IB4 Alexa Fluor 647-A
P6
P7

도면31


서열 번호 : 369
우측 아암
CD47 고돈
좌측 아암

도면32a

서열 번호: 370

우측 아암의 길슨 어셈블리를 위한 서열 확인:

CTCTCTTTCATCTGGTCTTTCTATATTGGCGCTGGCACAACTTCTTGGCTTGGTTTACATG
AAGTTTGTCGCCTCTAATCAGAAGACGATCCAACCCCCGCGCAACAACTGATGGTTCTGTC
AATGCTGCTTGTCTCAACTGTAATGGTTGTGTTTTGGGAATACATCAACAGGTAATTATGAA
ACATGATGAAATGATGTTGATGAAAGTCTCCTCTAATCTCCTAGTTATCAGCCAAGTCACCA
GCTTGATTAAAAGT

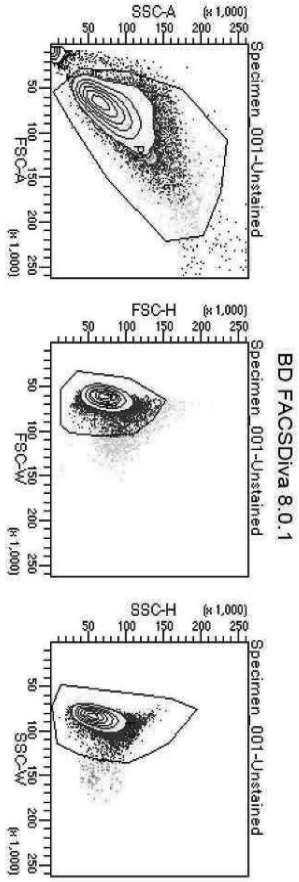
도면32b

서열 번호: 371

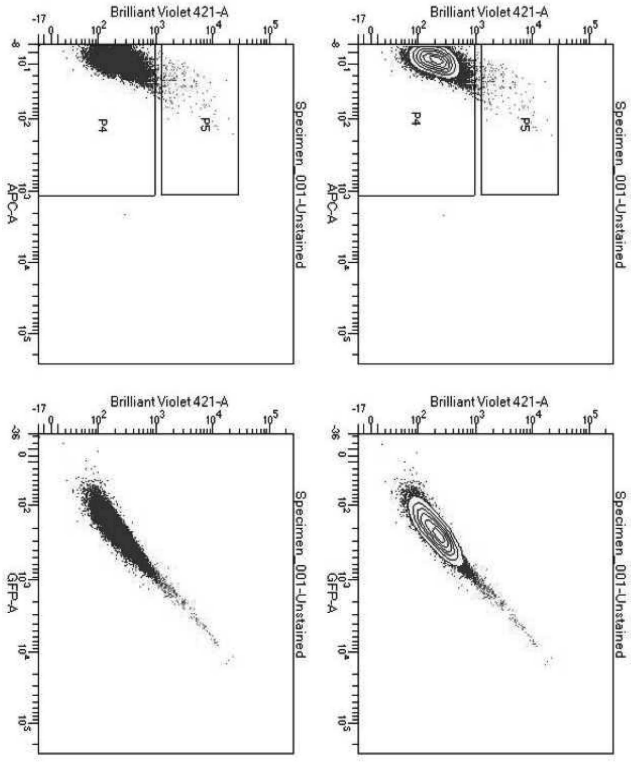
좌측 아암의 길슨 어셈블리를 위한 서열 확인:

AGAAAAGATATTGGGTATAAGCACTTACTTAAAAAACCATATTCCACTCAGGGTGTATTTA
ATCTAATTCTTCCCTCTCCTTTTCTTTCCCAGATGTGGCCCCTTGTCGCTGCCCTTCTTT
TGGGCTCTGCATGTTGCGGCTCCGCACAGCTCCTTTTCAACAAAACGAAGTCAGTTGAG
TTCACCTTCTGTAATGATACCGTTGTGATCCCTTGTTTTGTCACCAACATGGAGCCCAAAA

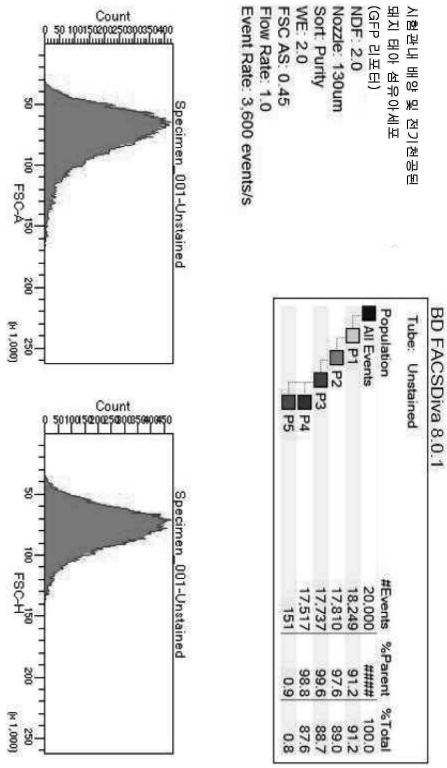
도면33a


SSC-A (x 1,000)
FSC-A (x 1,000)
Specimen_001-Unstained
FSC-H (x 1,000)
FSC-W (x 1,000)
Specimen_001-Unstained
SSC-H (x 1,000)
SSC-W (x 1,000)
Specimen_001-Unstained
BD FACSDiva 8.0.1

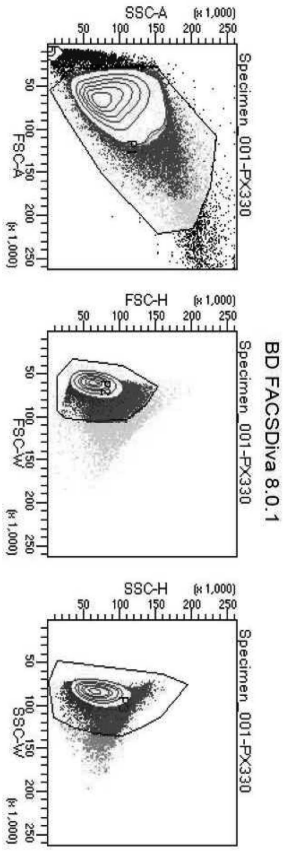
도면33b


Brilliant Violet 421-A
APC-A
P4
P5
Specimen_001-Unstained
Brilliant Violet 421-A
APC-A
P4
P5
Specimen_001-Unstained
Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-Unstained
Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-Unstained

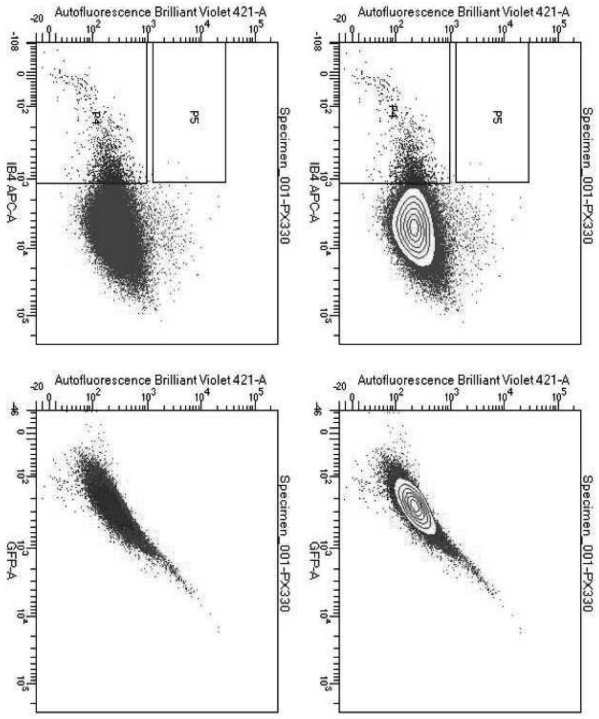
도면33c


시험관내 배양 및 전기천공된
돼지 태아 섬유아세포
(GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 3,600 events/s
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: Unstained
Population #Events %Parent %Total
All Events 20,000 ##### 100.0
P1 18,249 91.2 91.2
P2 17,810 97.6 89.0
P3 17,737 99.6 88.7
P4 17,517 98.8 87.6
P5 151 0.9 0.8
Count
Specimen_001-Unstained
FSC-A
FSC-H
(x 1,000)

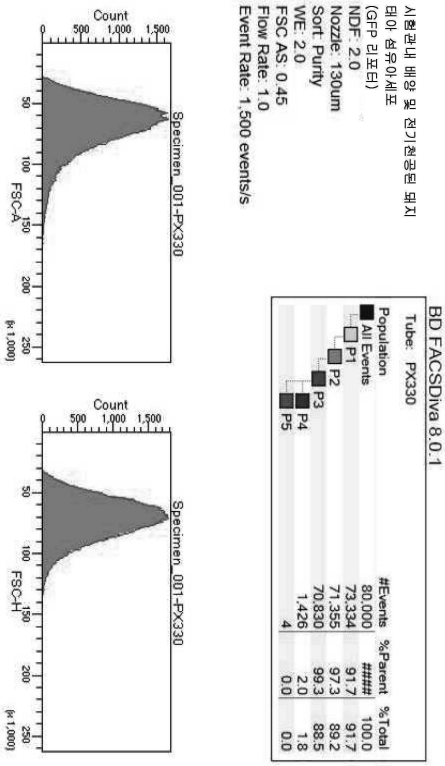
도면34a


SSC-A (x 1,000)
FSC-A (x 1,000)
Specimen_001-PX330
FSC-H (x 1,000)
FSC-W (x 1,000)
BD FACSDiva 8.0.1
SSC-H (x 1,000)
SSC-W (x 1,000)

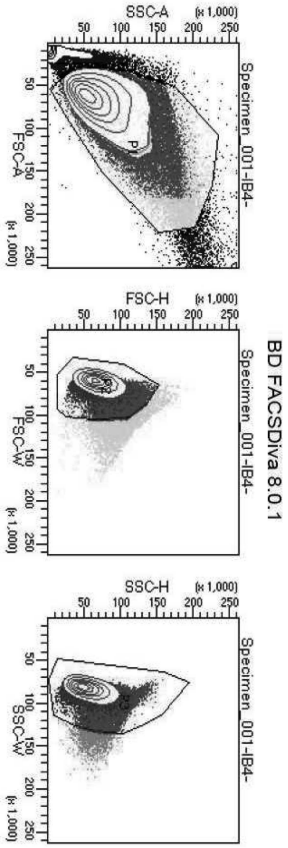
도면34b


Autofluorescence Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
GFP-A
P3
P4
P5
Specimen_001-PX330

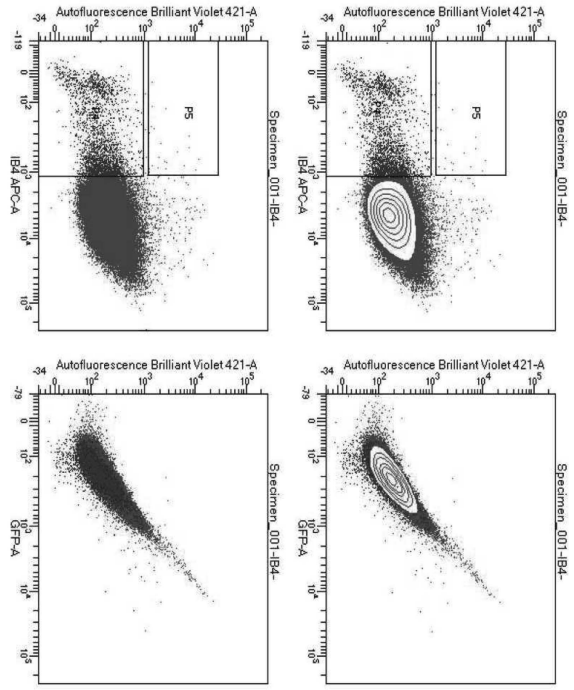
도면34c


Count
FSC-A
FSC-H
Specimen_001-PX330
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: PX330
Population
#Events
%Parent
%Total
All Events 80,000 ##### 100.0
P1 73,334 91.7 91.7
P2 71,355 97.3 89.2
P3 70,830 99.3 88.5
P4 1,426 2.0 1.8
P5 4 0.0 0.0
시험관내 배양 및 전기천공된 돼지
태아 섬유아세포
(GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 1,500 events/s

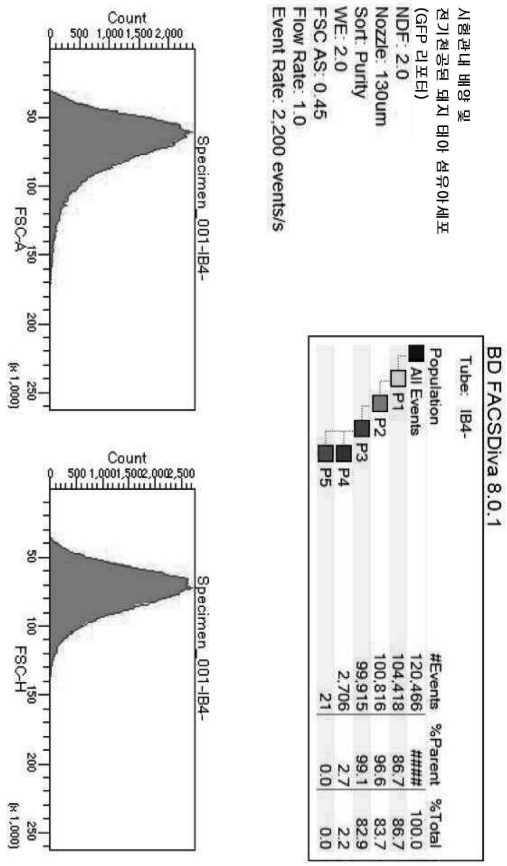
도면35a


SSC-A (x 1,000)
FSC-A (x 1,000)
Specimen_001-IB4-
P
FSC-H (x 1,000)
FSC-W (x 1,000)
BD FACSDiva 8.0.1
SSC-H (x 1,000)
SSC-W (x 1,000)

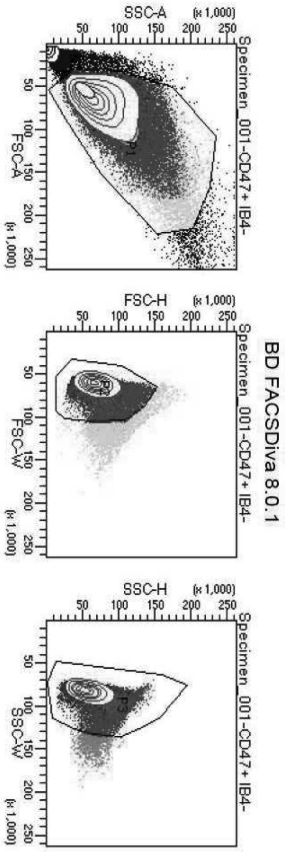
도면35b


Autofluorescence Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
P5
Specimen_001-IB4-
GFP-A

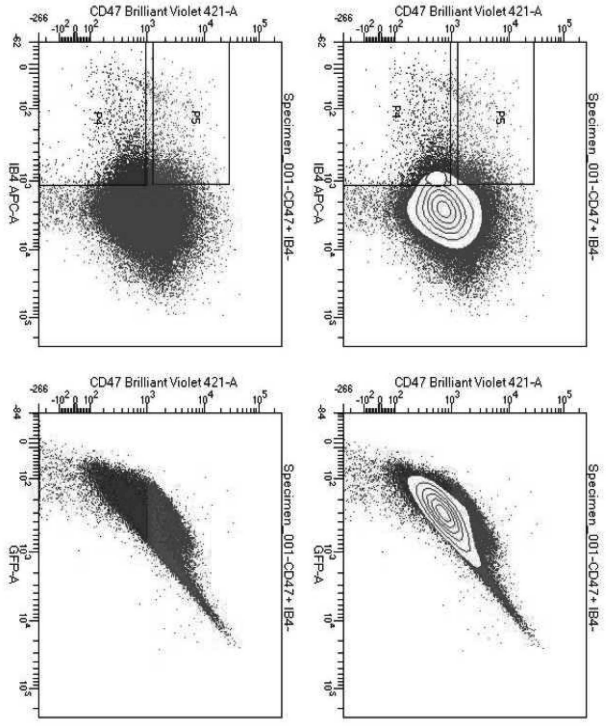
도면35c


시험관내 배양 및
전기천공된 돼지 태아 섬유아세포
(GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 2,200 events/s
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: IB4-
Population #Events %Parent %Total
All Events 120,466 #### 100.0
P1 104,418 86.7 86.7
P2 100,816 96.6 83.7
P3 99,915 99.1 82.9
P4 2,706 2.7 2.2
P5 21 0.0 0.0
Count
FSC-A
Specimen_001-IB4-
Count
FSC-H
Specimen_001-IB4-

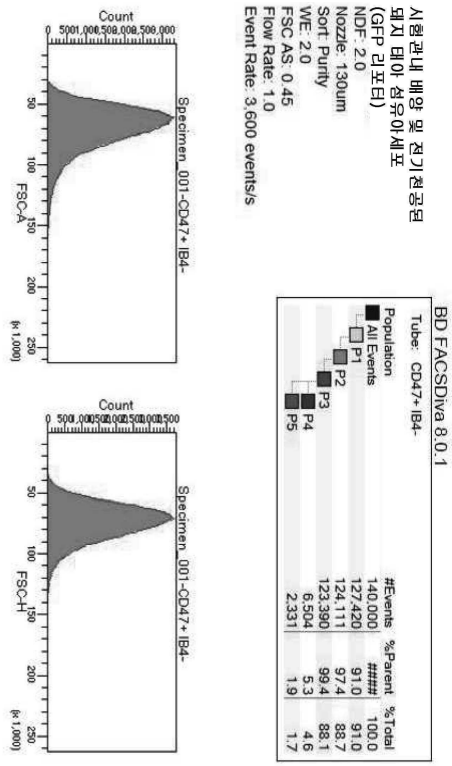
도면36a


SSC-A (x 1,000)
FSC-A (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4-
FSC-H (x 1,000)
FSC-W (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4-
SSC-H (x 1,000)
SSC-W (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4-
BD FACSDiva 8.0.1

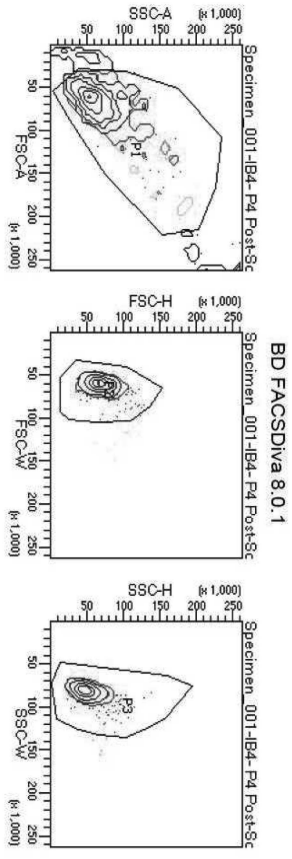
도면36b


CD47 Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
P4
P5
Specimen_001-CD47+ IB4-
CD47 Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
P4
P5
Specimen_001-CD47+ IB4-
CD47 Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-CD47+ IB4-
CD47 Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-CD47+ IB4-

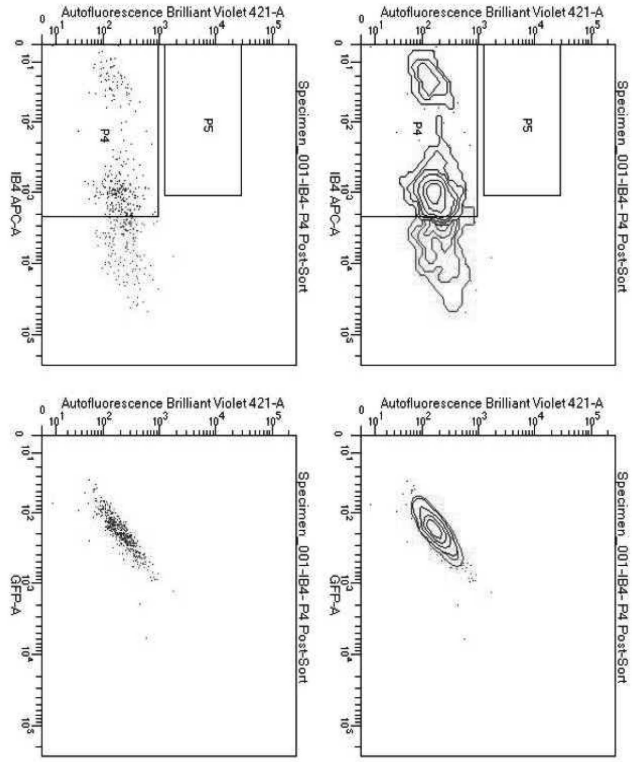
도면36c


시험관내 배양 및 전기천공된
돼지 태아 섬유아세포
(GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 3,600 events/s
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: CD47+ IB4-
Population
All Events
P1
P2
P3
P4
P5
#Events
140,000
127,420
124,111
123,390
6,504
2,331
%Parent
#####
91.0
97.4
99.4
5.3
1.9
%Total
100.0
91.0
88.7
88.1
4.6
1.7
Count
Specimen_001-CD47+ IB4-
FSC-A
FSC-H
(x 1,000)

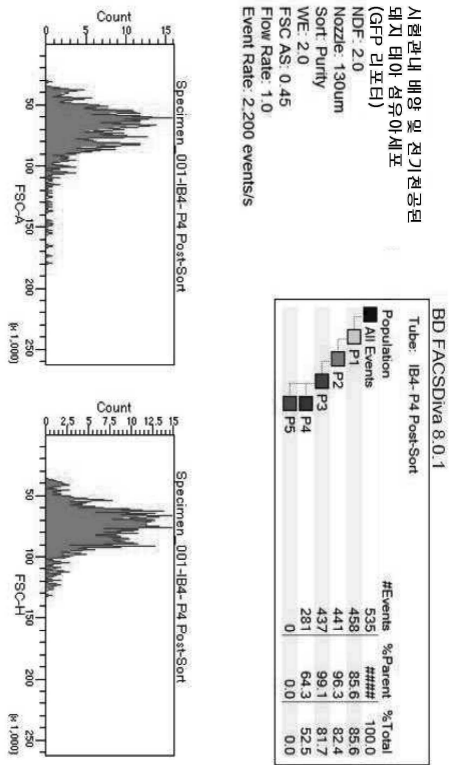
도면37a


SSC-A
FSC-A
FSC-H
FSC-W
SSC-H
SSC-W
(x 1,000)
Specimen_001-IB4- P4 Post-Sc
P1
P3
BD FACSDiva 8.0.1

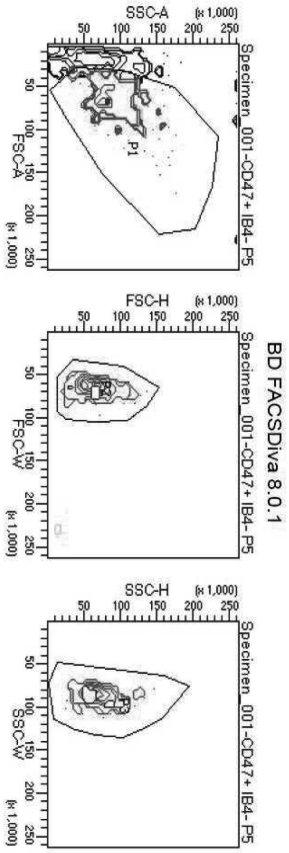
도면37b


Autofluorescence Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
GFP-A
P4
P5
Specimen_001-IB4- P4 Post-Sort

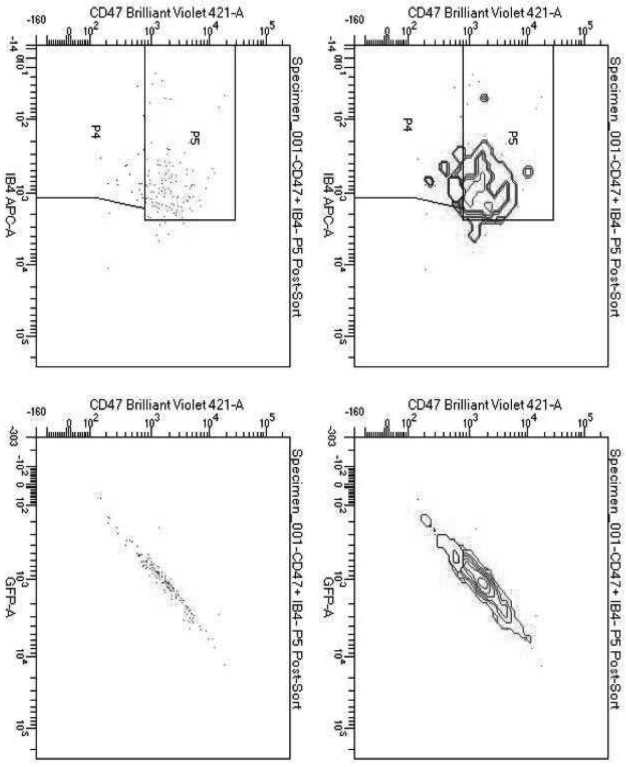
도면37c


Count
FSC-A
FSC-H
Specimen_001-IB4- P4 Post-Sort
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: IB4- P4 Post-Sort
Population #Events %Parent %Total
All Events 535 ##### 100.0
P1 458 85.6 85.6
P2 441 96.3 82.4
P3 437 99.1 81.7
P4 281 64.3 52.5
P5 0 0.0 0.0
시험관내 배양 및 전기천공된 돼지 태아 섬유아세포 (GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort: Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 2,200 events/s

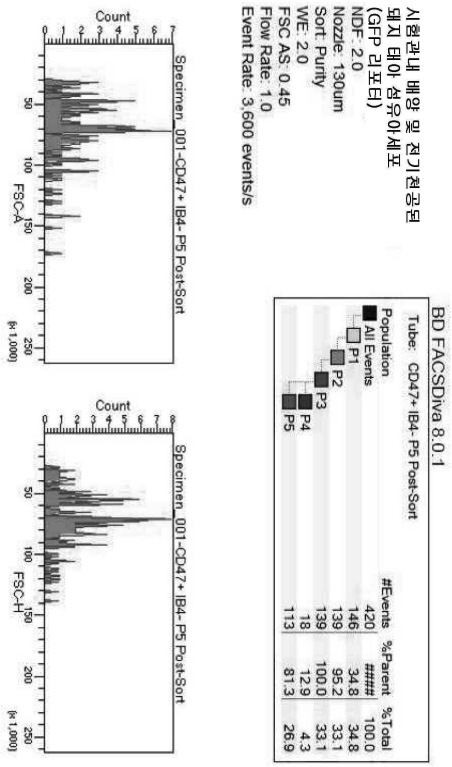
도면38a


SSC-A (x 1,000)
FSC-A (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4- P5
P1
FSC-H (x 1,000)
FSC-W (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4- P5
BD FACSDiva 8.0.1
SSC-H (x 1,000)
SSC-W (x 1,000)
Specimen_001-CD47+ IB4- P5

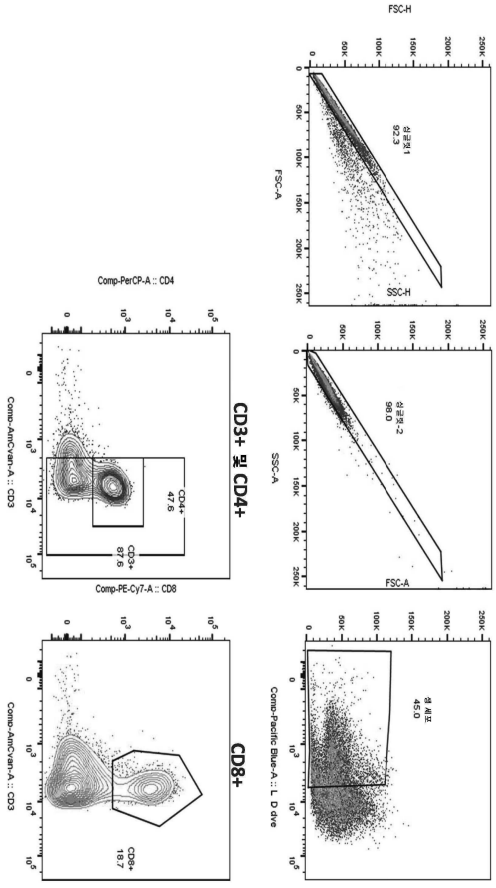
도면38b


CD47 Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
P4
P5
Specimen_001-CD47+ IB4- P5 Post-Sort
CD47 Brilliant Violet 421-A
IB4 APC-A
P4
P5
Specimen_001-CD47+ IB4- P5 Post-Sort
CD47 Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-CD47+ IB4- P5 Post-Sort
CD47 Brilliant Violet 421-A
GFP-A
Specimen_001-CD47+ IB4- P5 Post-Sort

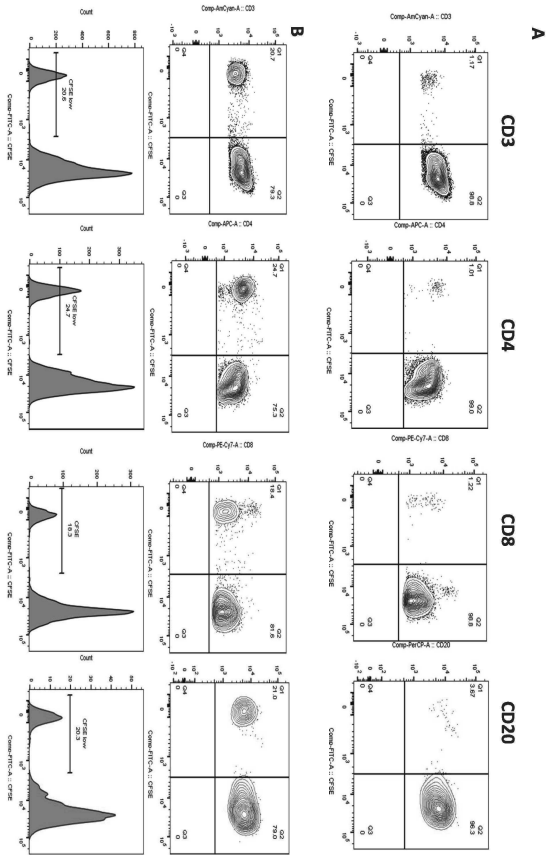
도면38c


시험관내 배양 및 전기천공된
돼지 태아 섬유아세포
(GFP 리포터)
NDF: 2.0
Nozzle: 130um
Sort: Purity
WE: 2.0
FSC AS: 0.45
Flow Rate: 1.0
Event Rate: 3,600 events/s
BD FACSDiva 8.0.1
Tube: CD47+ IB4- P5 Post-Sort
Population #Events %Parent %Total
All Events 420 ##### 100.0
P1 146 34.8 34.8
P2 139 95.2 33.1
P3 139 100.0 33.1
P4 18 12.9 4.3
P5 113 81.3 26.9
Count
Specimen_001-CD47+ IB4- P5 Post-Sort
FSC-A
FSC-H

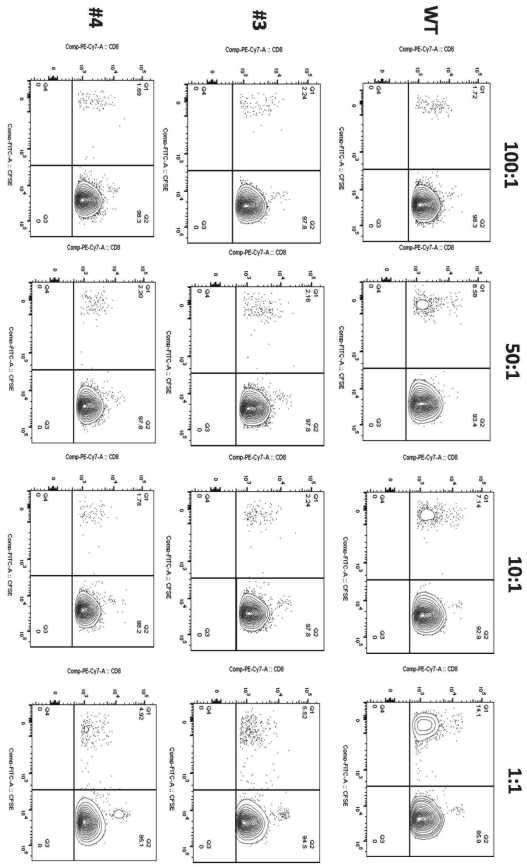
도면39


FSC-H
SSC-H
FSC-A
SSC-A
Comp-PerCP-A :: CD4
Comp-PE-Cy7-A :: CD8
Comp-AmCyan-A :: CD3
CD3+ 및 CD4+
CD8+
CD4+
47.6
CD3+
97.6
CD8+
16.7

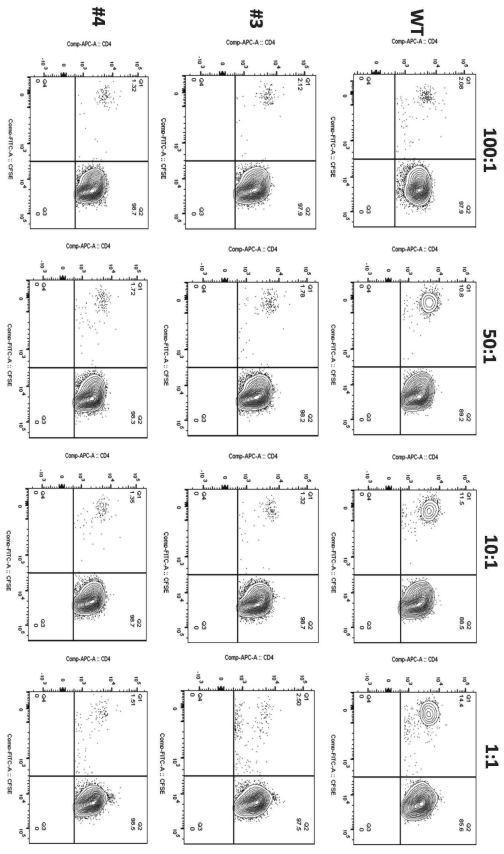
도면40



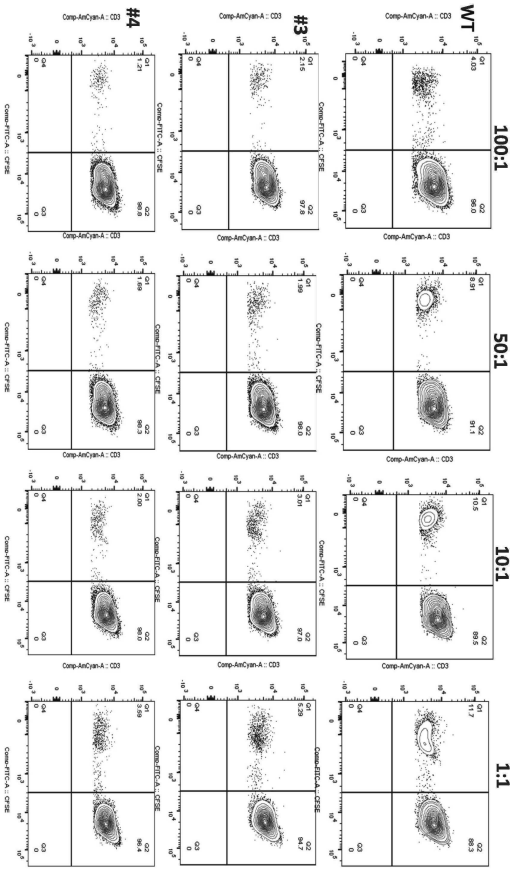
도면41


WT
#3
#4
100:1
50:1
10:1
1:1
Comp-PE-Cy7-A :: CD8
Comp-FITC-A :: CFSE

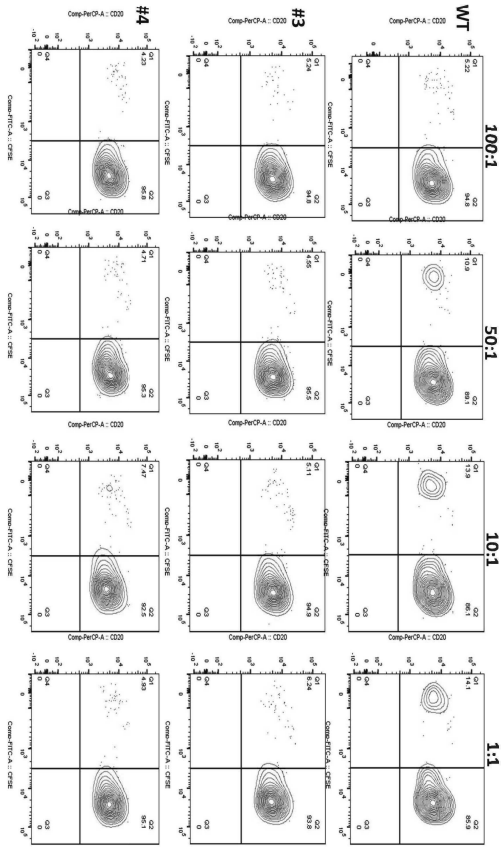
도면42


WT
#3
#4
100:1
50:1
10:1
1:1
Comp-APC-A :: CD4
Comp-FITC-A :: CFSE

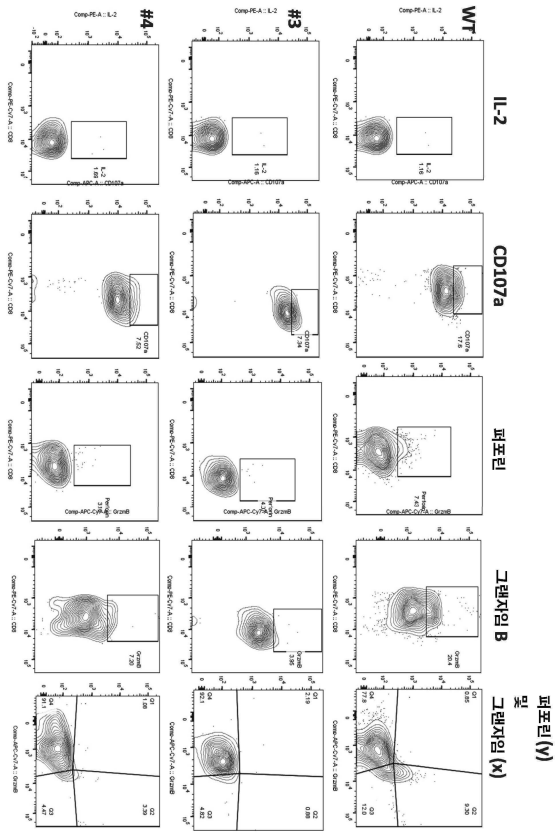
도면43



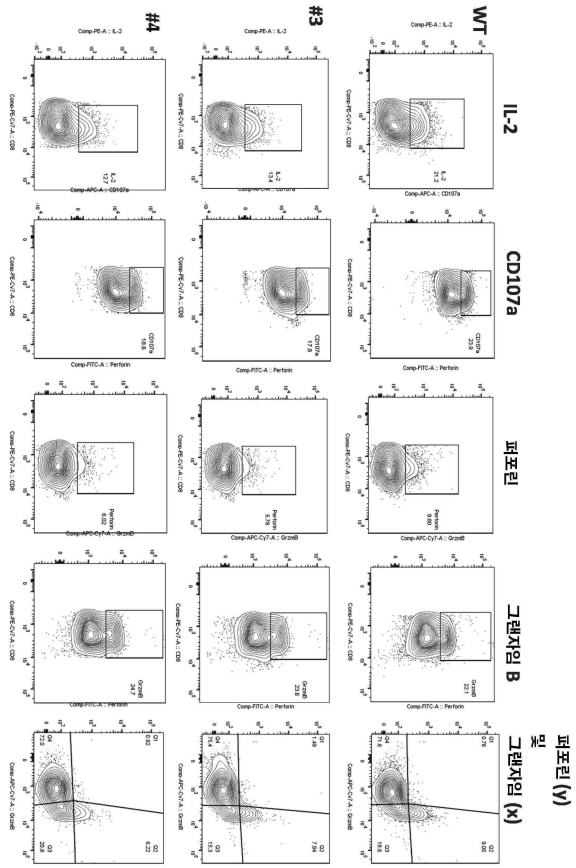
도면44



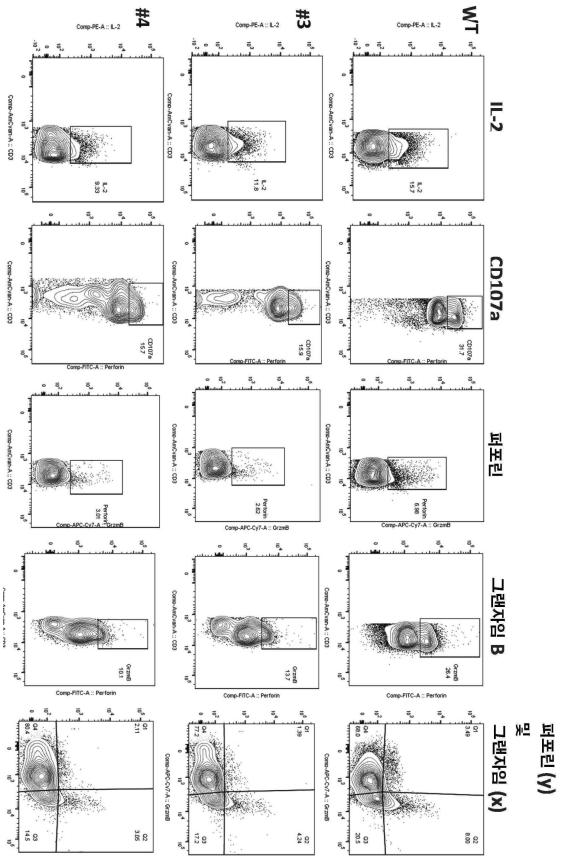
도면45


WT
#3
#4
IL-2
CD107a
퍼포린
그랜자임 B
퍼포린 (y)
그랜자임 (x)

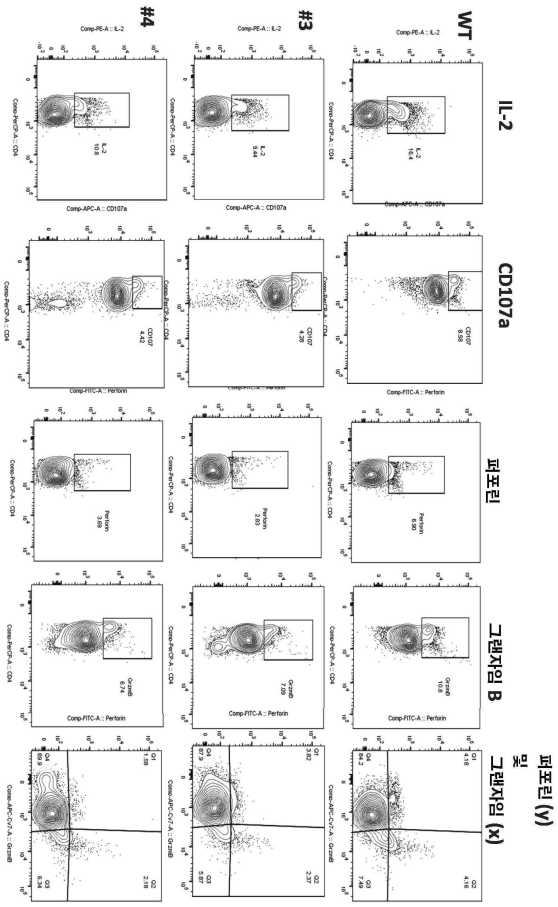
도면46


WT
#3
#4
IL-2
CD107a
퍼포린
그랜자임 B
퍼포린 (y)
그랜자임 (x)

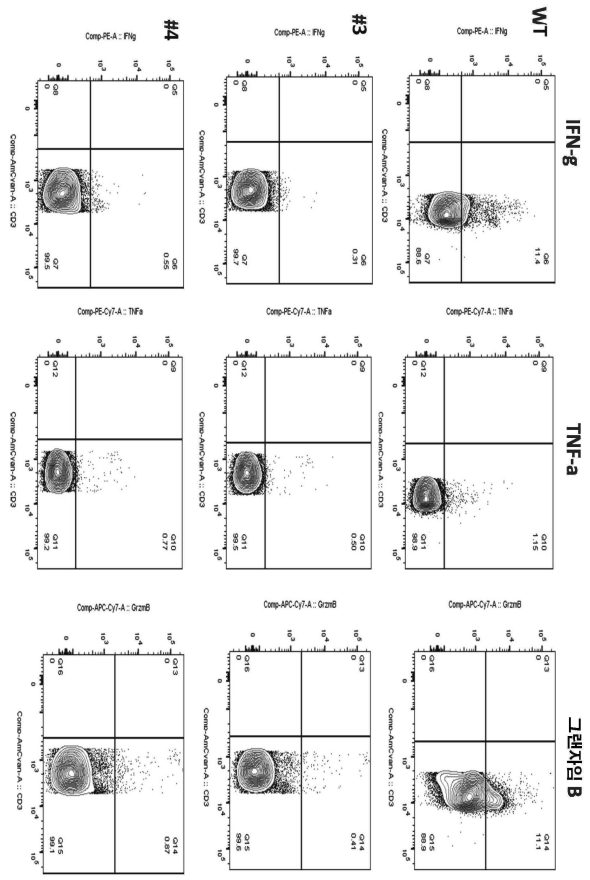
도면47



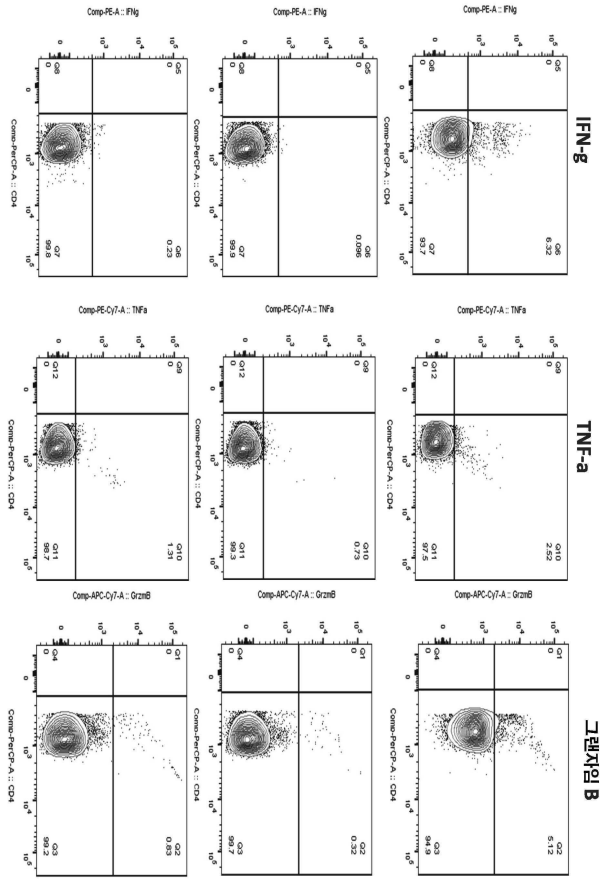
도면48



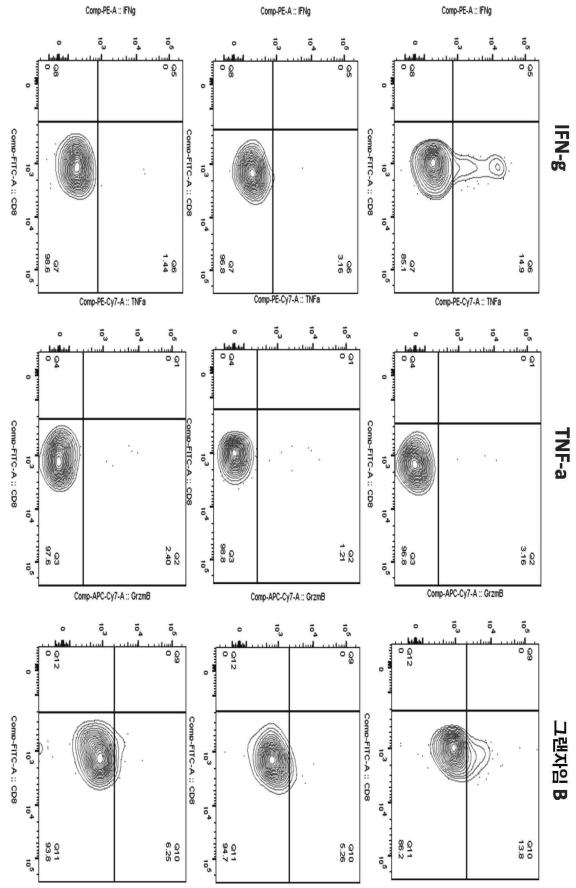
도면49


WT
#3
#4
IFN-g
TNF-a
그랜자임 B
Comp-PE-A :: IFNg
Comp-PE-Cy7-A :: TNFa
Comp-APC-Cy7-A :: GrznB
Comp-AmCyan-A :: CD3
Q5 0
Q6 11.4
Q7 88.6
Q8 0
Q9 0
Q10 1.15
Q11 98.9
Q12 0
Q13 0
Q14 11.1
Q15 88.9
Q16 0
Q5 0
Q6 0.31
Q7 99.7
Q8 0
Q9 0
Q10 0.60
Q11 99.3
Q12 0
Q13 0
Q14 0.41
Q15 99.6
Q16 0
Q5 0
Q6 0.55
Q7 99.5
Q8 0
Q9 0
Q10 0.77
Q11 99.2
Q12 0
Q13 0
Q14 0.07
Q15 99.1
Q16 0

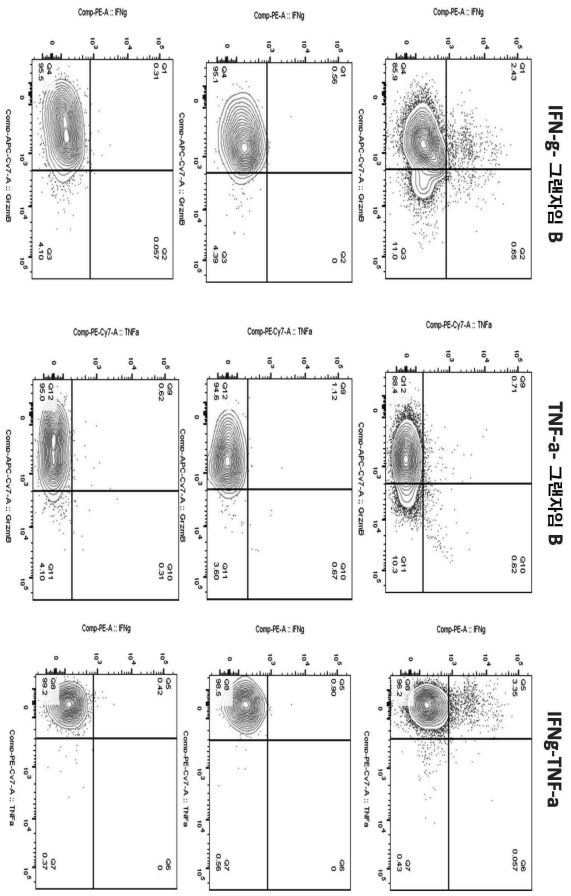
도면50


IFN-g
TNF-a
그랜자임 B
Comp-PE-A :: IFNg
Comp-PE-Cy7-A :: TNFa
Comp-APC-Cy7-A :: GrznB
Comp-PerCP-A :: CD4

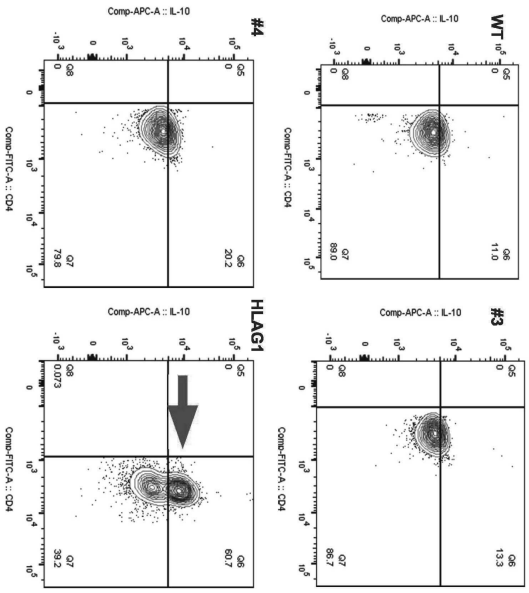
도면51


IFN-g
TNF-a
그랜자임 B
Comp-PE-A :: IFNg
Comp-PE-Cy7-A :: TNFa
Comp-APC-Cy7-A :: GrzmB
Comp-FITC-A :: CD8

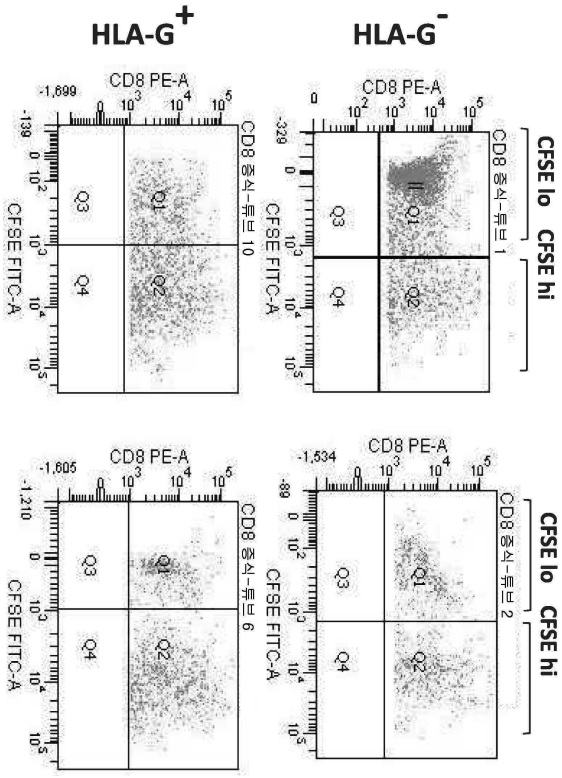
도면52



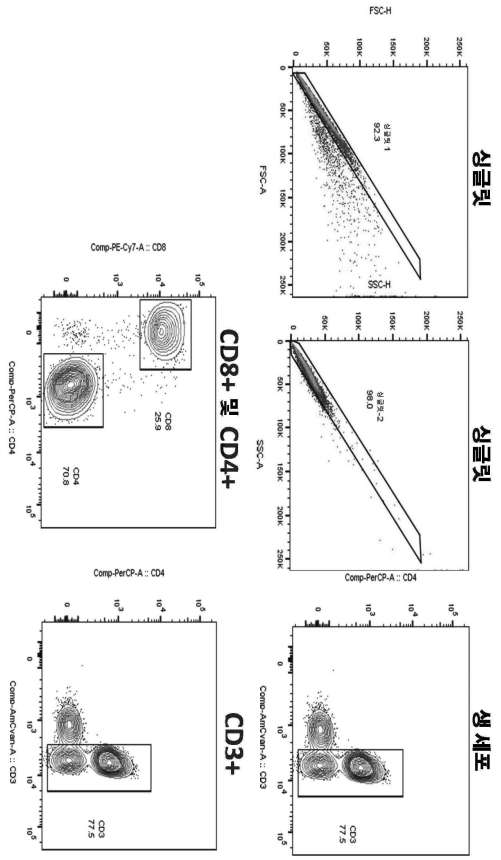
도면53



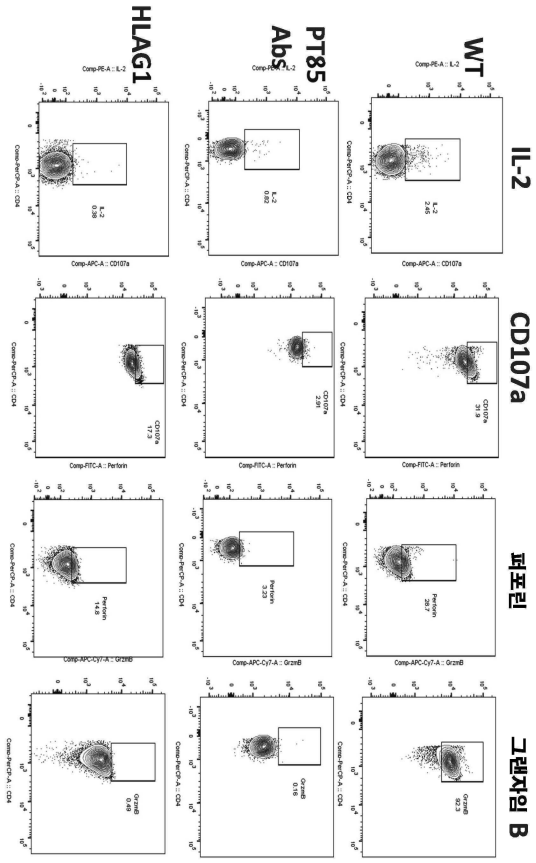
도면54


HLA-G+
HLA-G-
CD8 PE-A
CFSE FITC-A
CD8 중식-튜브 10
CD8 중식-튜브 1
CD8 중식-튜브 6
CD8 중식-튜브 2
CFSE lo
CFSE hi
Q1
Q2
Q3
Q4

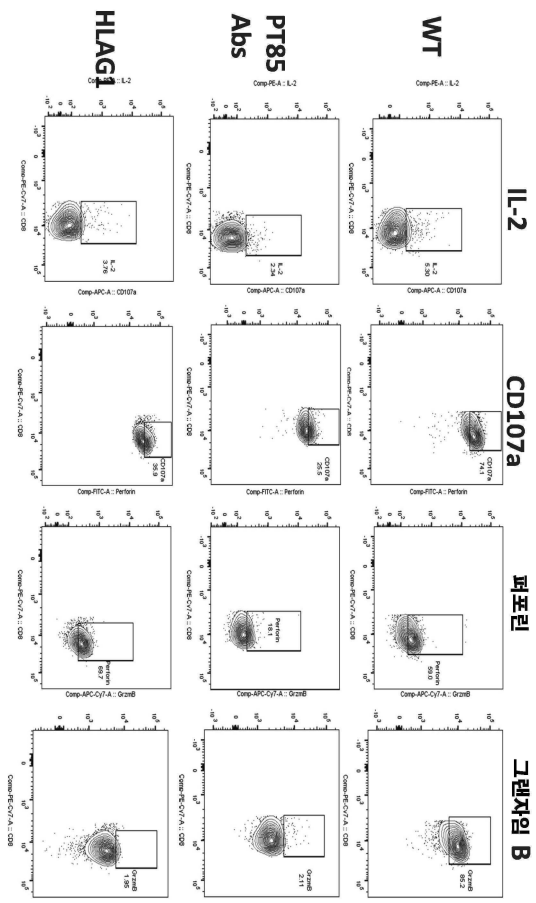
도면55


FSC-H
FSC-A
SSC-H
SSC-A
싱글릿
CD8+ 및 CD4+
CD3+
생 세포
Comp-PE-Cy7-A :: CD8
Comp-PerCP-A :: CD4
Comp-AmCyan-A :: CD3

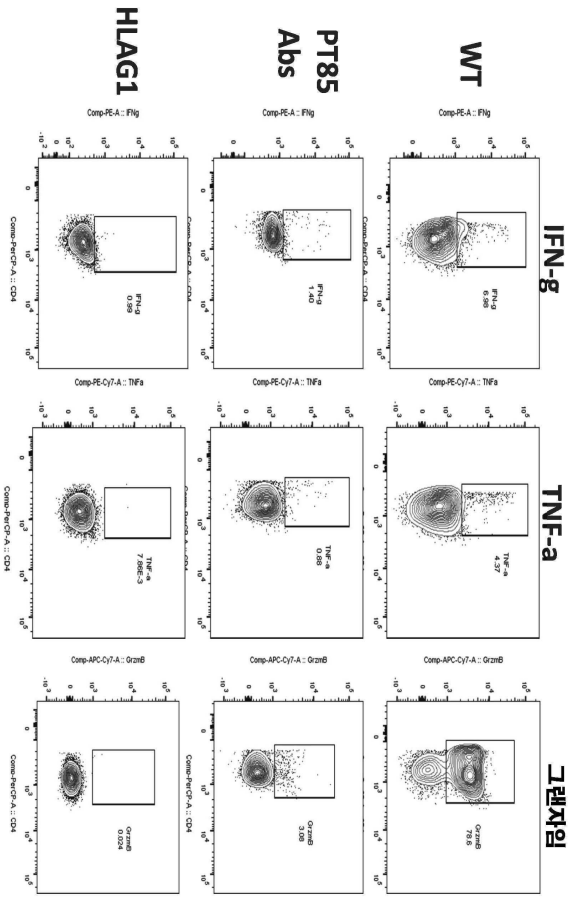
도면56



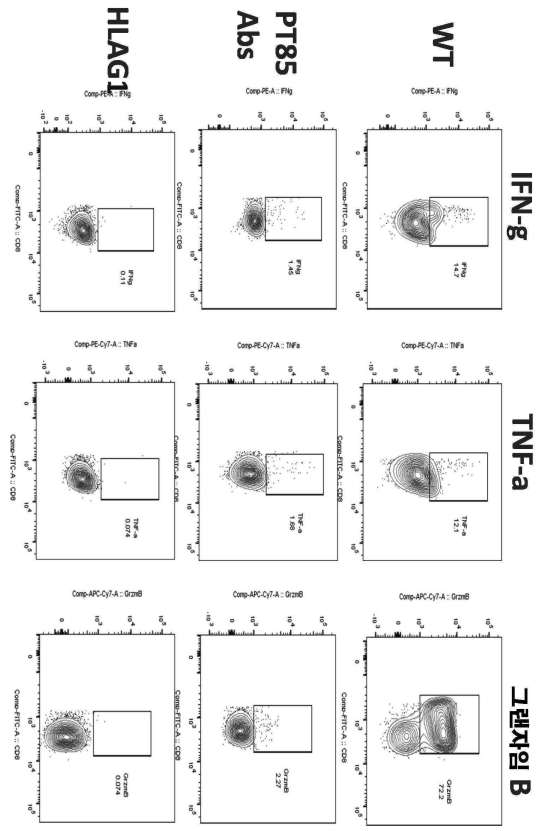
도면57



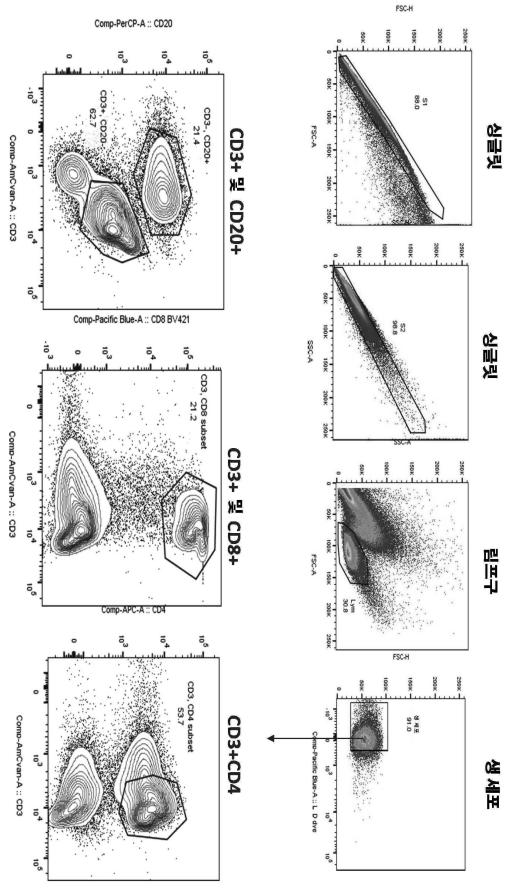
도면58


WT
PT85 Abs
HLAG1
IFN-g
TNF-a
그랜자임
Comp-PE-A :: IFNg
Comp-PE-Cy7-A :: TNFa
Comp-APC-Cy7-A :: GrzmB
Comp-PerCP-A :: CD4
IFN-g 6.98
IFN-g 1.40
IFN-g 0.99
TNF-a 4.37
TNF-a 0.88
TNF-a 7.38E-3
GrzmB 72.6
GrzmB 32.8
GrzmB 0.024

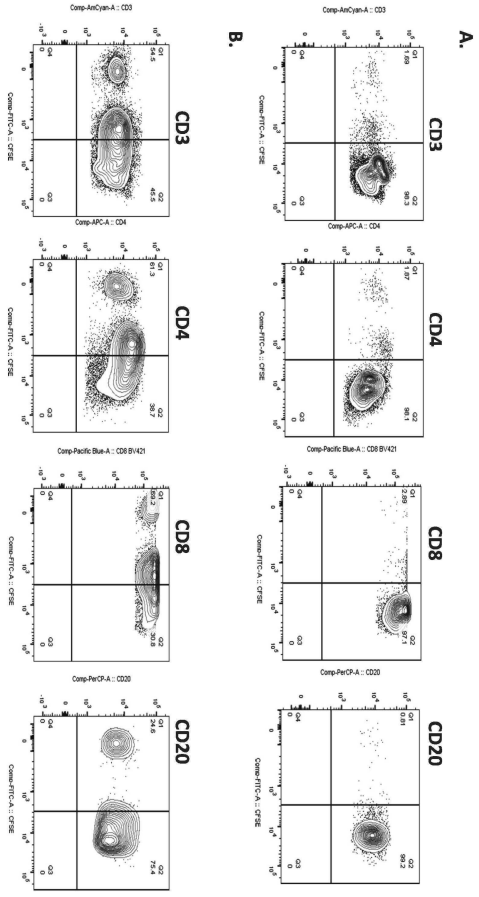
도면59



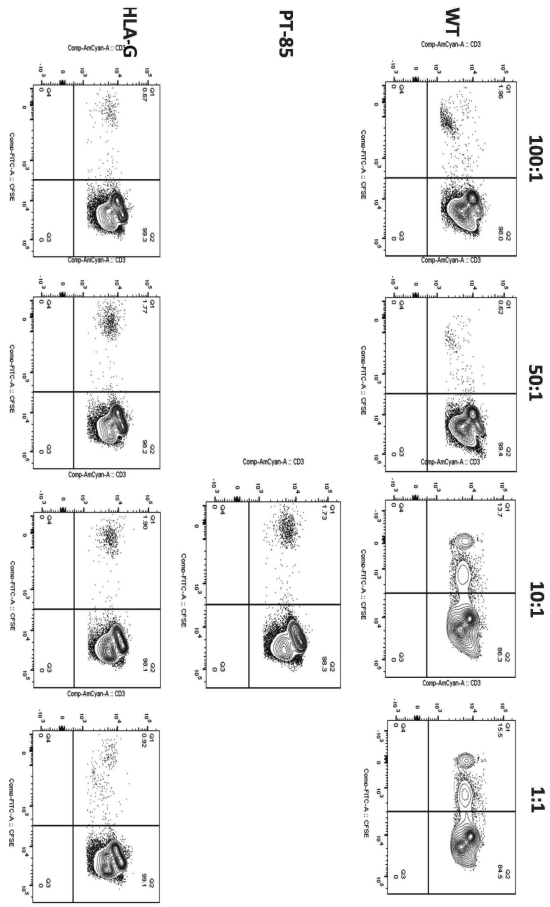
도면60


CD3+ 및 CD20+
CD3+ 및 CD8+
CD3+CD4
심글릿
심글릿
림프구
생세포
Comp-PerCP-A :: CD20
Comp-Pacific Blue-A :: CD8 BV421
Comp-AmCyan-A :: CD3
Comp-APC-A :: CD4
FSC-H
FSC-A
SSC-A

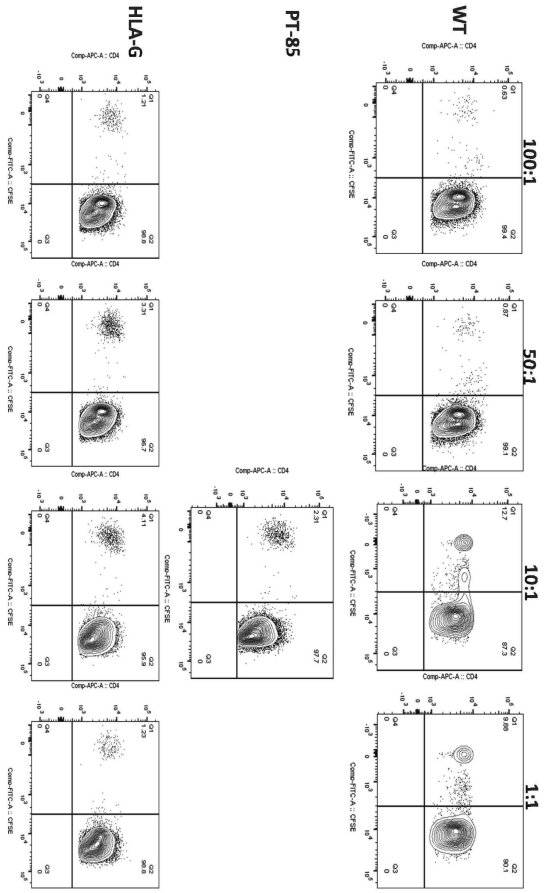
도면61


A.
B.
CD3
CD4
CD8
CD20
Comp-AmCyan-A :: CD3
Comp-APC-A :: CD4
Comp-Pacific Blue-A :: CD8 BV421
Comp-PerCP-A :: CD20
Comp-FITC-A :: CFSE

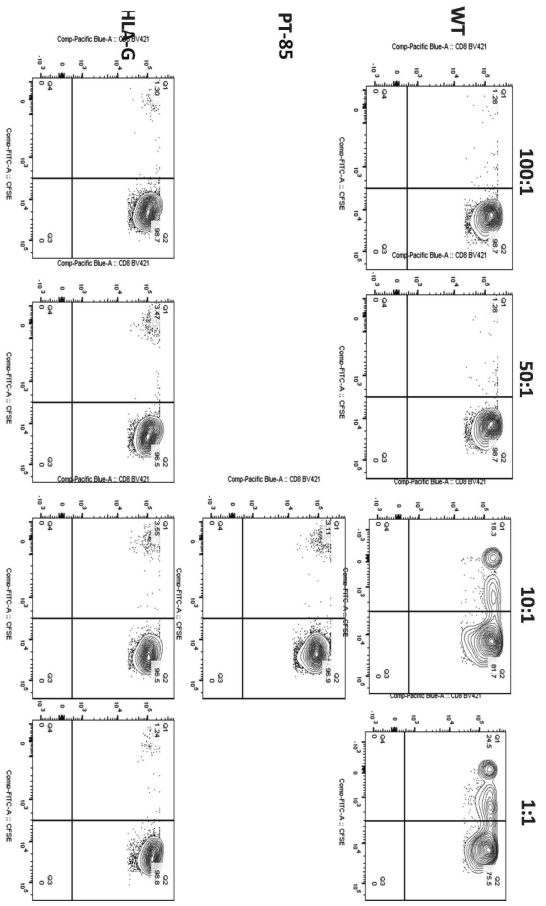
도면62



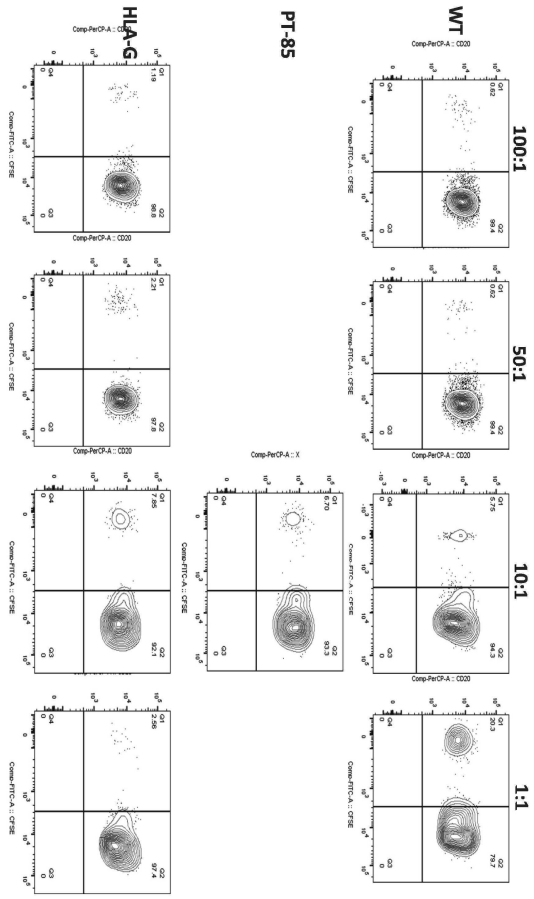
도면63



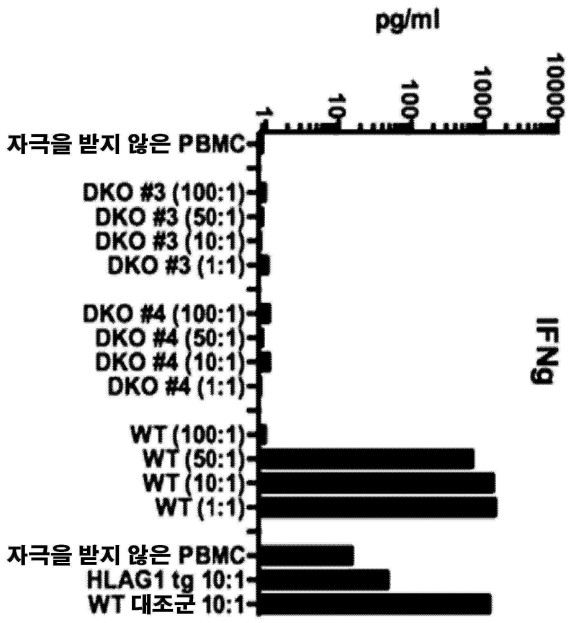
도면64


WT
PT-85
HLA-G
100:1
50:1
10:1
1:1
Comp-Pacific Blue-A :: CD8 BV421
Comp-FITC-A :: CFSE

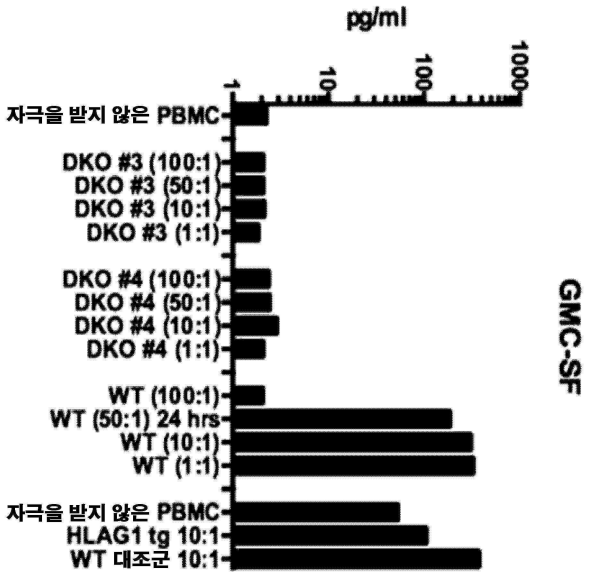
도면65


HLA-G
PT-85
WT
100:1
50:1
10:1
1:1

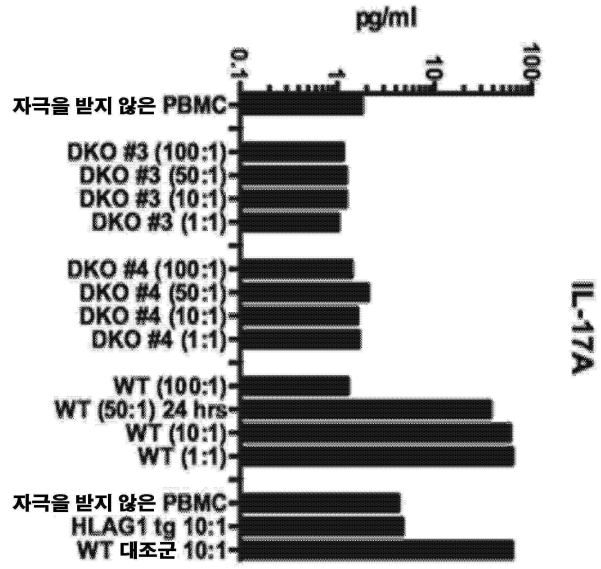
도면66


pg/ml
1
10
100
1000
10000
IFNg
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1

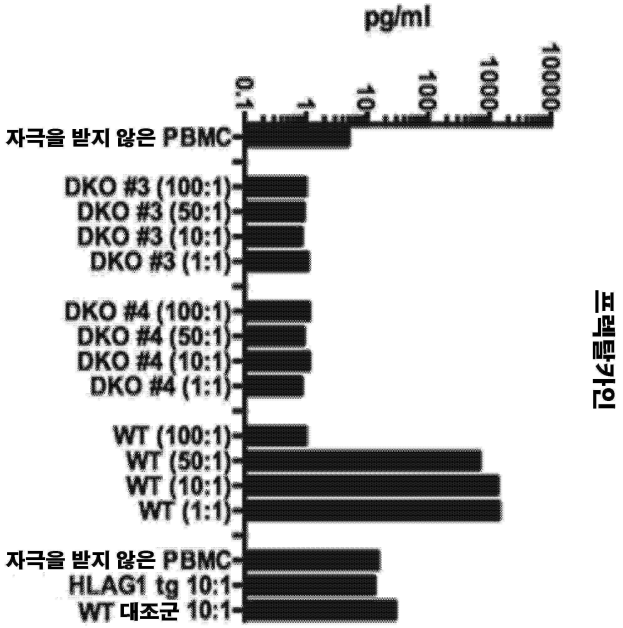
도면67


pg/ml
1
10
100
1000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
GMC-SF

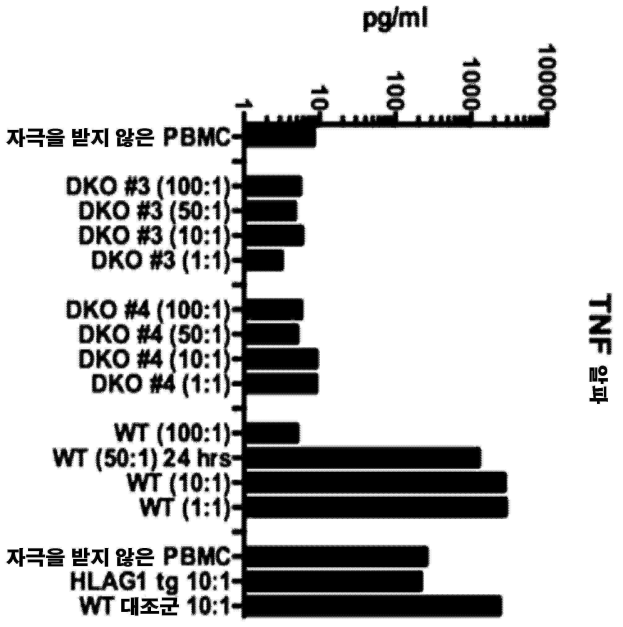
도면68


pg/ml
0.1
1
10
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-17A

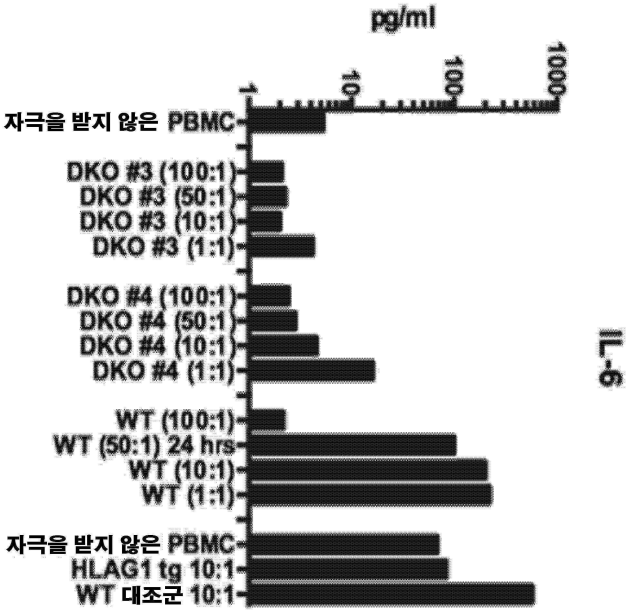
도면69


pg/ml
0.1
1
10
100
1000
10000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
프로틸카인

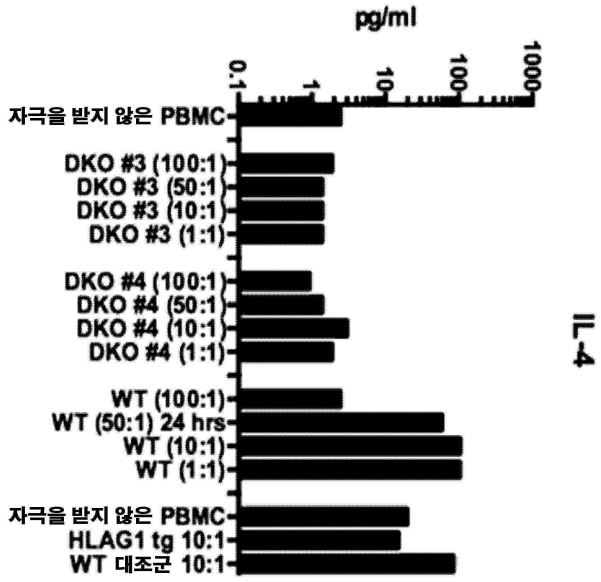
도면70


pg/ml
1
10
100
1000
10000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
TNF 음식

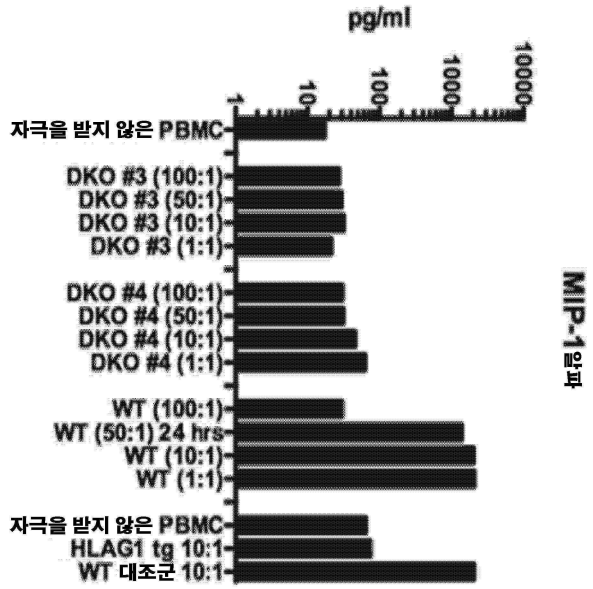
도면71


pg/ml
1
10
100
1000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-6

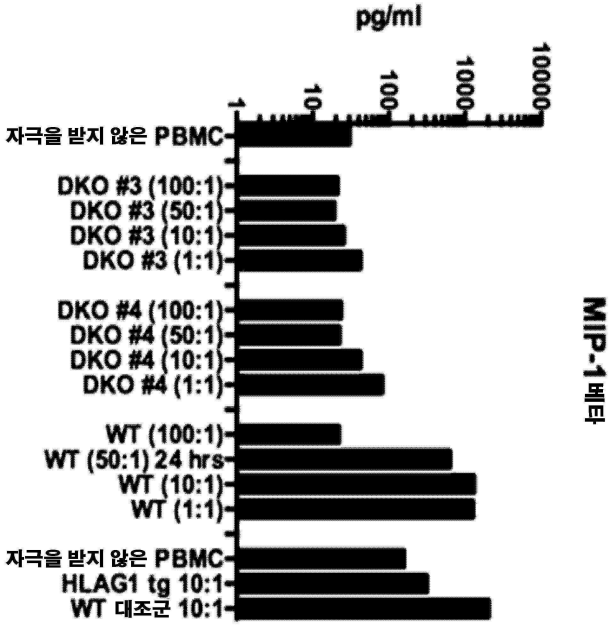
도면72


pg/ml
0.1
1
10
100
1000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-4

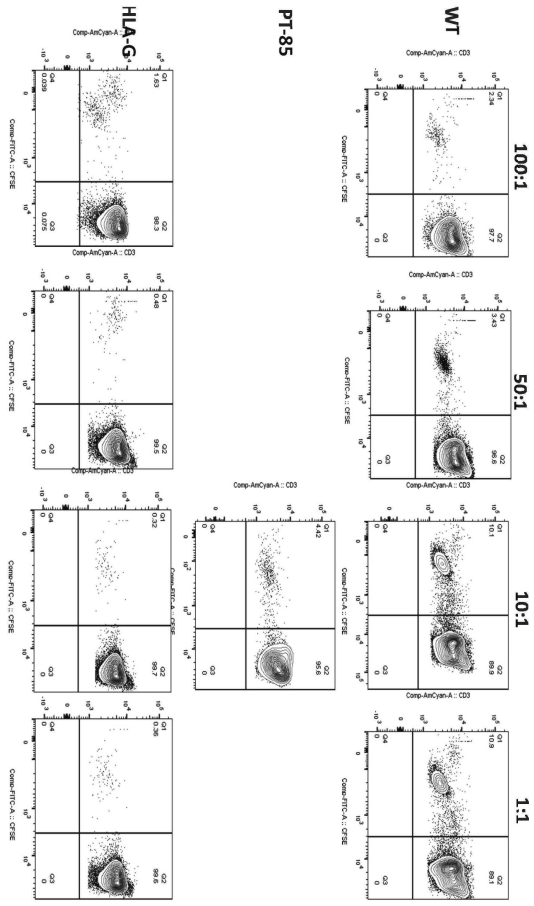
도면73


pg/ml
1
10
100
1000
10000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
MIP-1알파

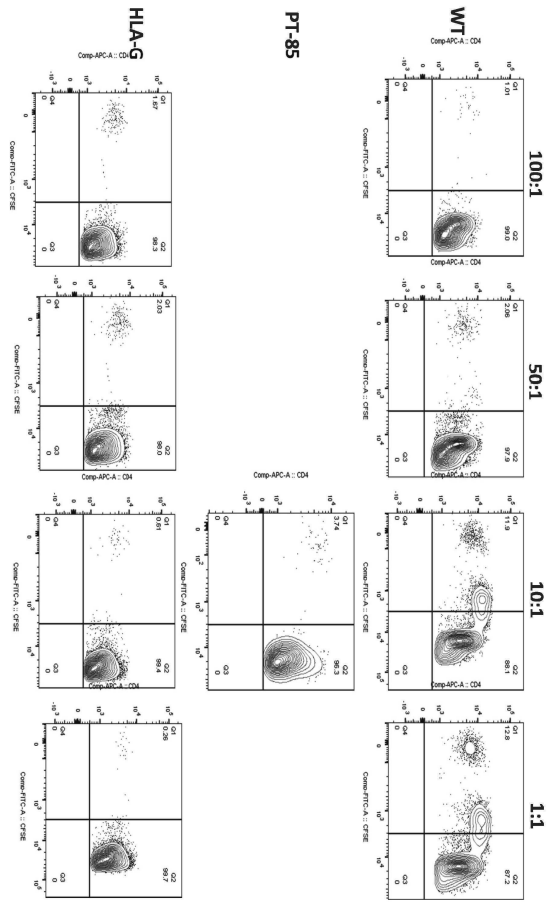
도면74


pg/ml
1
10
100
1000
10000
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
MIP-1베타

도면75



도면76

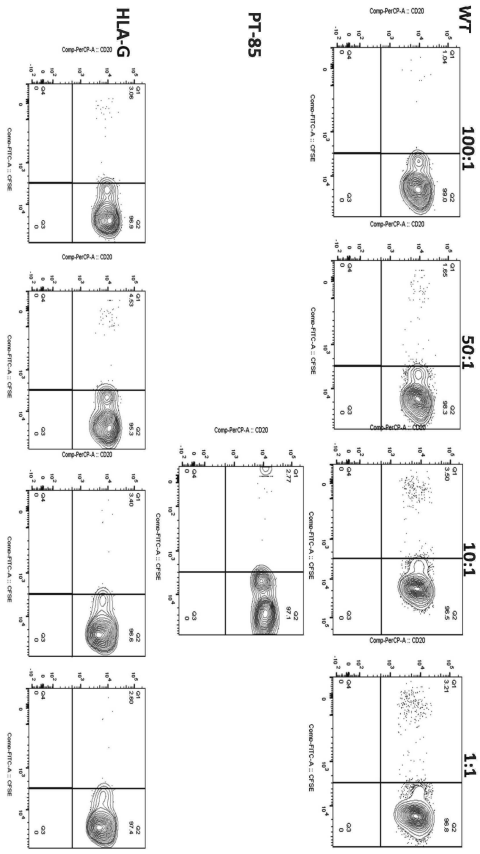


도면77

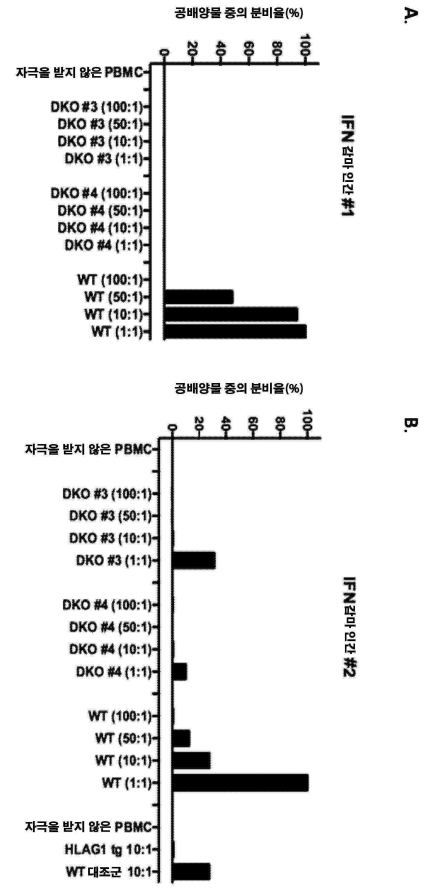
px333 플라스미드를 위한 예시적인 시퀀싱 프라이머

서열 번호	정방향 서열(5'→3')	서열 번호	역방향 서열(5'→3')
241	cttcgtgaaaccgctgtttatt gagcagagctcactagaacttg	242	gactggaggactttgtcttctt aagagacaagcctcagactaaac
243	ttccactctgggtgtatttaatct	244	ccggatccttaagccaaaga
245	gctcagcctagggtttcaat	246	atgagcaaggcaggaatgt
247	agtttgggactgcctcattt	248	ggagcagggaaacctgataaa
249	gccactgttccctcagc gacccgctctgcacaaa	250	cgttgcctatagcgtcttctt cagaggtaacgacgagaacaaa
251	gacccgctctgcacaaa	252	cagaggtaacgacgagaacaaa
253	ggagttacagggaatccgaatg	254	catgaagccaagatctaggaag
255	ctgctctgcaaacactcaga tgagtgccaaggtgaagttct gagtgccaaggtgaagttct	256	tcagcagcagtacctcca caaagcagtgcaggaagcag aagatggcacggatgtgag
257	ctgccaccgaacctacatc	258	gtggtcttgcccatgcc
259	catcagtcctggtgatgatcc	260	gatgagtgggaagatgacct

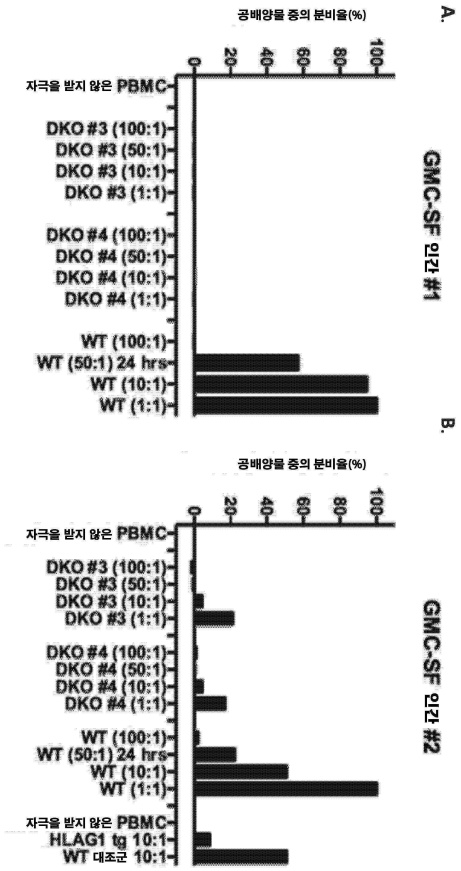
도면78



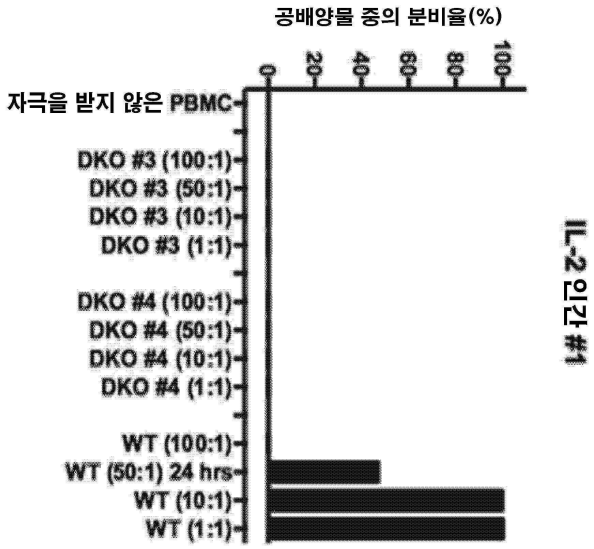
도면79


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
IFN 감마 인자 #1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IFN감마 인자 #2

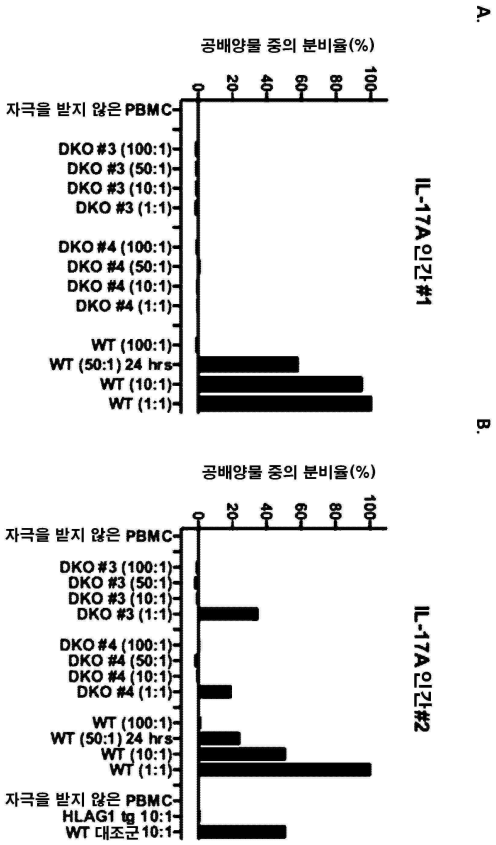
도면80


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
GMC-SF 인간 #1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
GMC-SF 인간 #2

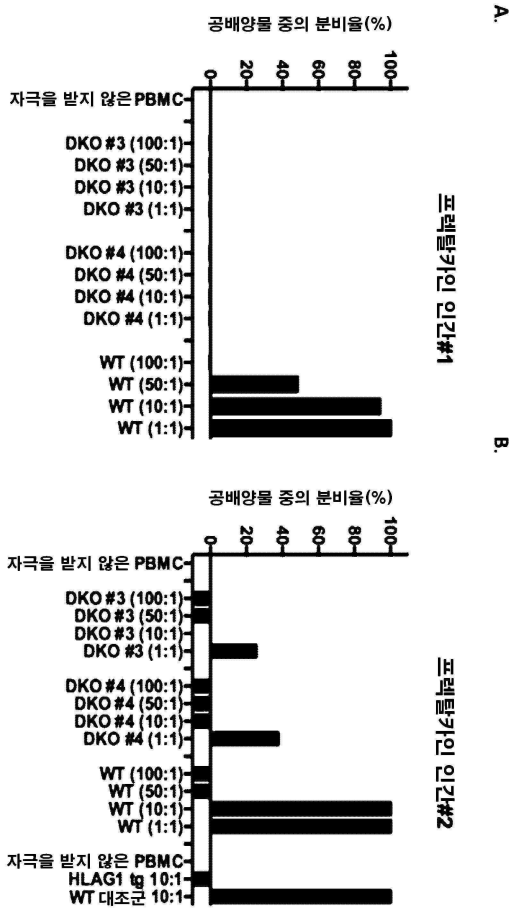
도면81


공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
IL-2 인간 #1

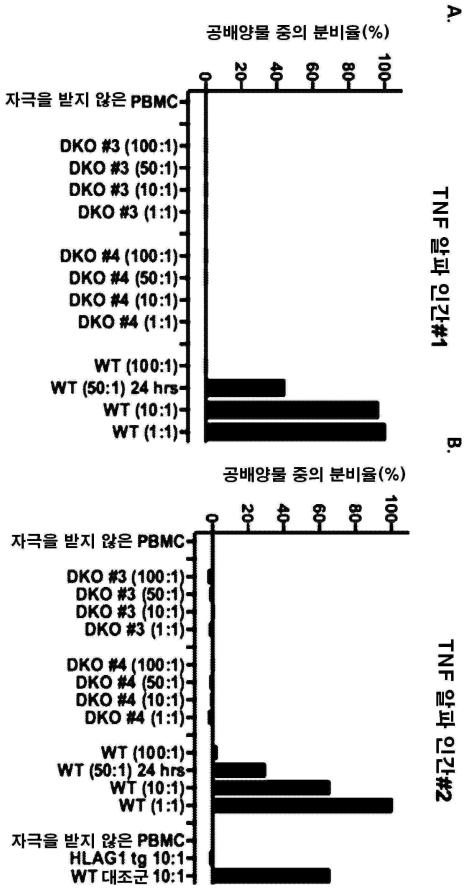
도면82


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
IL-17A 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-17A 인간#2

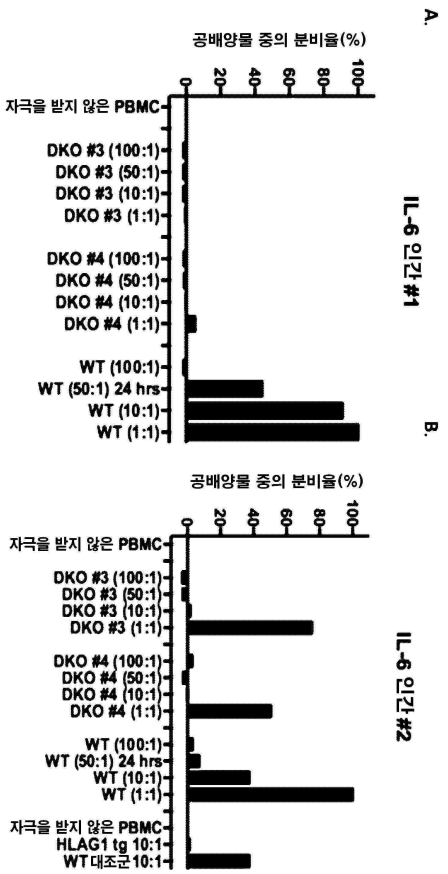
도면83


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
프로테타이 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1)
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
프로테타이 인간#2

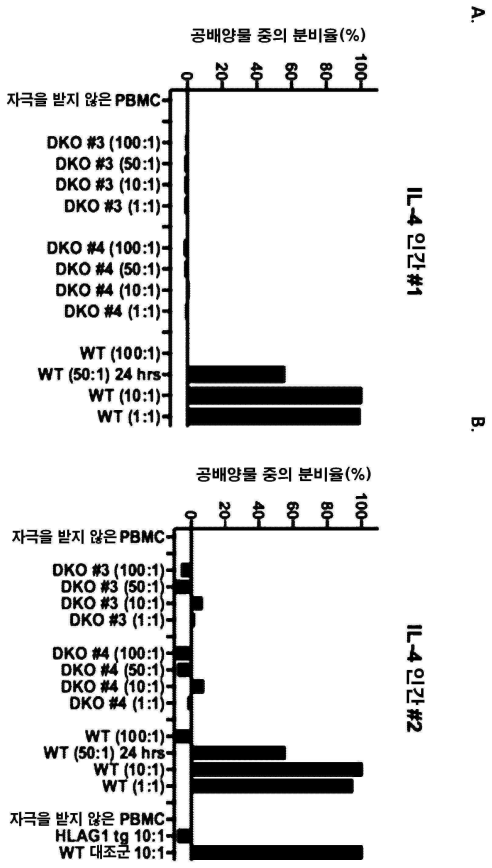
도면84


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
TNF 알파 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
TNF 알파 인간#2

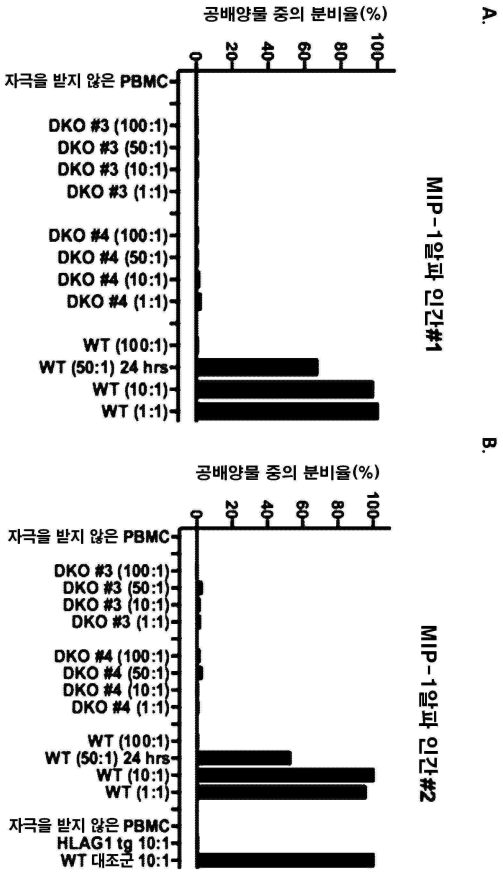
도면85


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
IL-6 인간 #1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-6 인간 #2

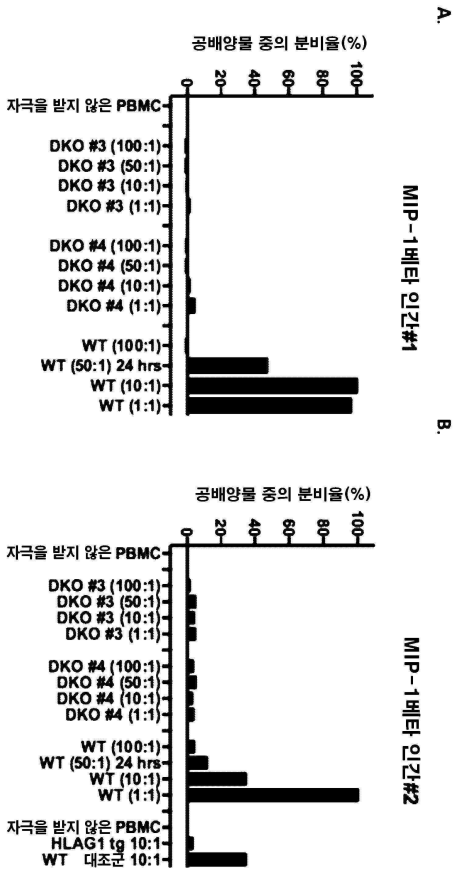
도면86


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
IL-4 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
IL-4 인간#2

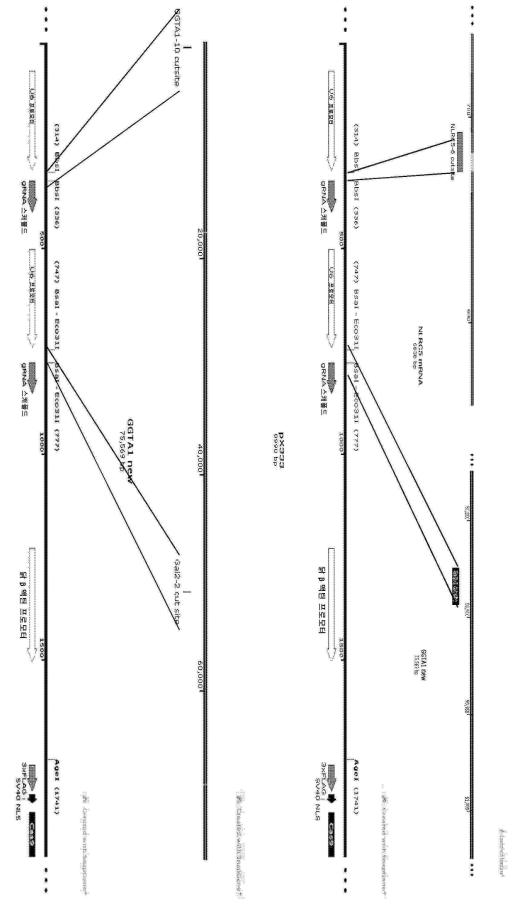
도면87


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
MIP-1알파 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
MIP-1알파 인간#2

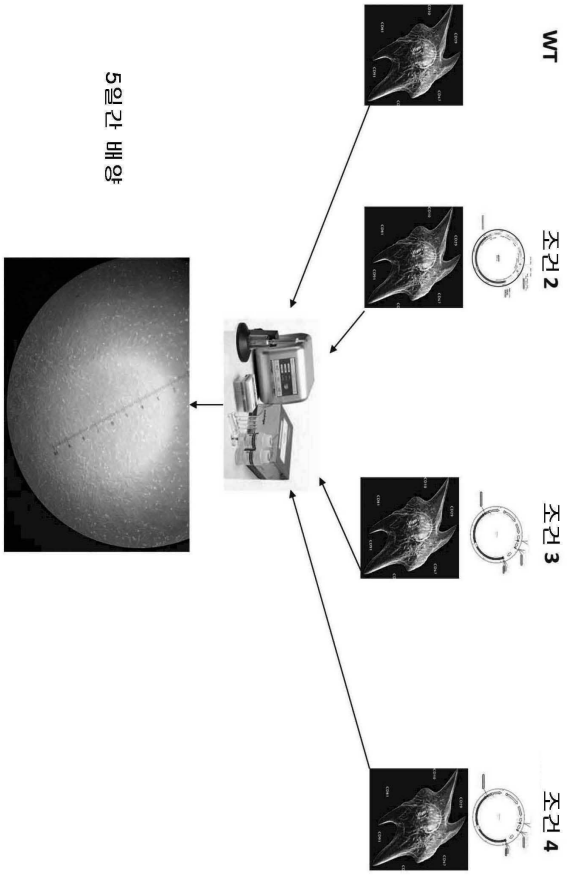
도면88


A.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
MIP-1베타 인간#1
B.
공배양물 중의 분비율(%)
0
20
40
60
80
100
자극을 받지 않은 PBMC
DKO #3 (100:1)
DKO #3 (50:1)
DKO #3 (10:1)
DKO #3 (1:1)
DKO #4 (100:1)
DKO #4 (50:1)
DKO #4 (10:1)
DKO #4 (1:1)
WT (100:1)
WT (50:1) 24 hrs
WT (10:1)
WT (1:1)
자극을 받지 않은 PBMC
HLAG1 tg 10:1
WT 대조군 10:1
MIP-1베타 인간#2

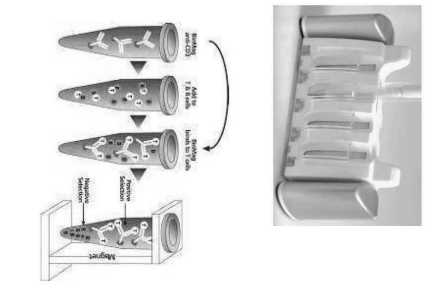
도면89

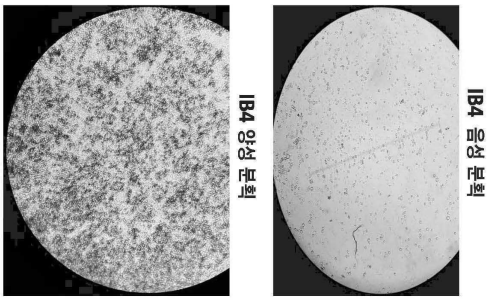


도면90

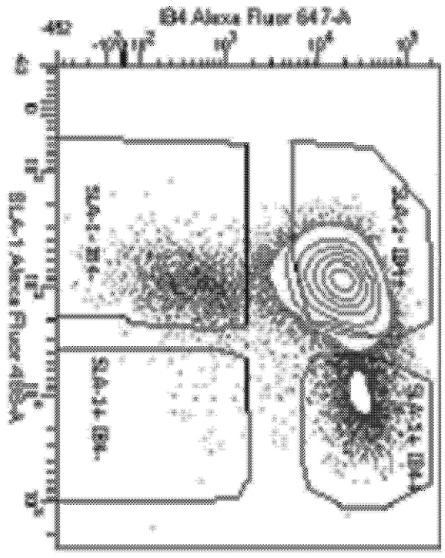


도면91

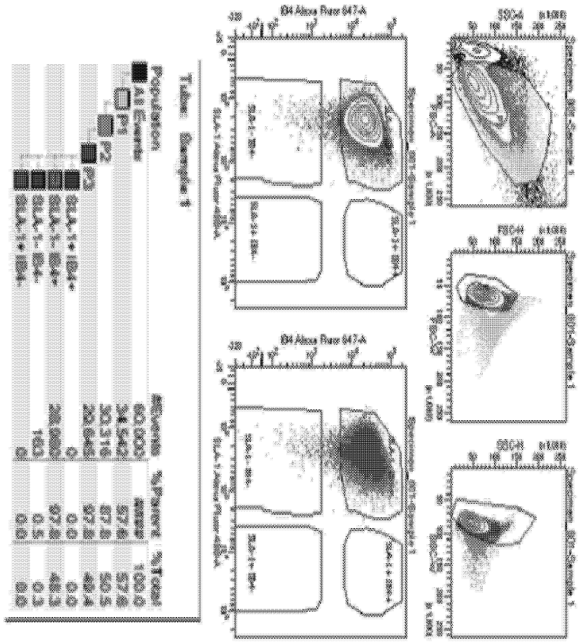




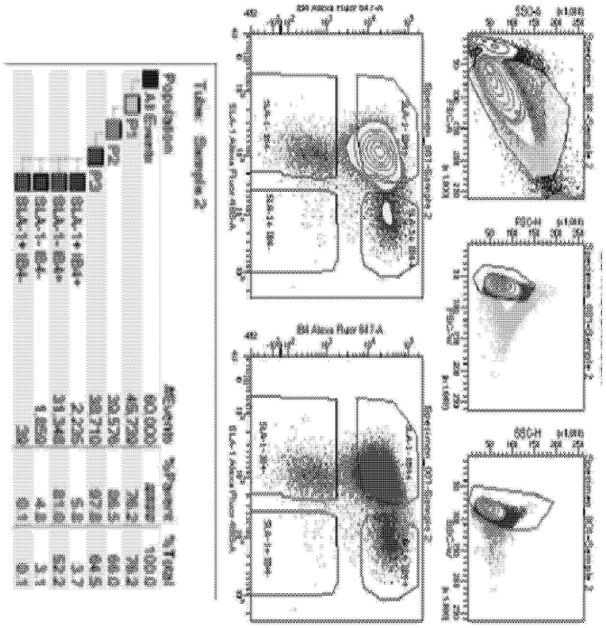
도면92


B4 Alexa Fluor 647-A
SLA-1+ B4+
SLA-1+ B4-
SLA-1- B4+
SLA-1- B4-

도면93


B4 Alexa Fluor 647-A
SSC-H
FSC-H
Population
All Events
P1
P2
P3
SLA-1+ B4+
SLA-1+ B4-
SLA-1- B4+
SLA-1- B4-

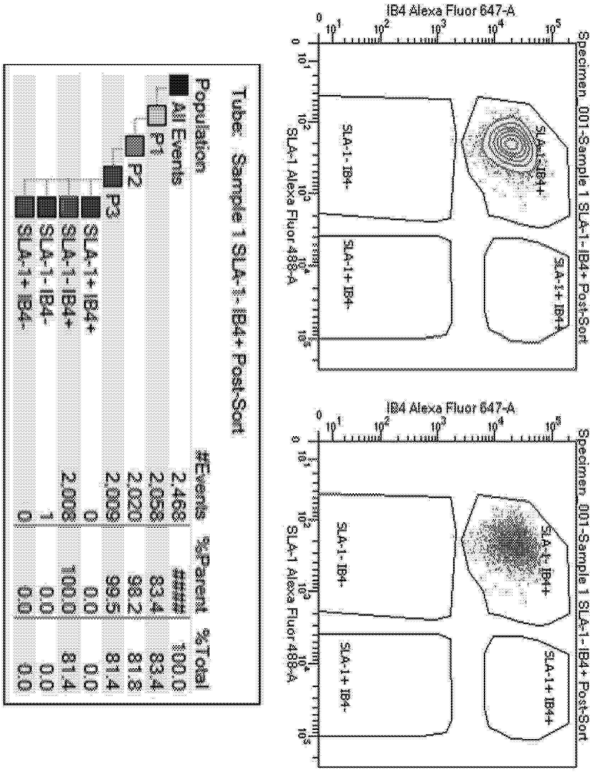
도면94



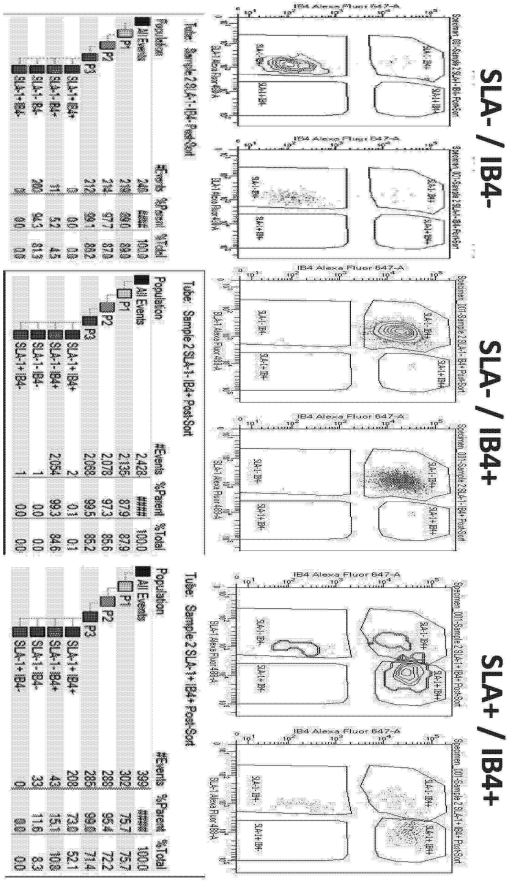
도면95

```
ATTTTTGGCTAGGCTCTGTTTAGGTTCACCTTGAGCAGATCTGAGCCCACCGCCACCCCCACCCCATGACAGGGTCC
AGCGAGGGCACCATCTCCATGGCCGAGGGCGAGGACCTTAGTCTCATGGAAGAGGACAAAGGTGACGGCTGGACCCG
GGTCAGGCGGAAACAGGGAGGTGAGGCTATGTGCCCACCTCCTACCTCCGTGTCACGCTCAACTGAACCCTGCCAG
AGGCGGGAAGAGGGGGGCTGTTGGCTGCTGCTTCTGGGCCACGGGGGGCCCCAGGACCTACGCACTTTATTTCTGC
CCCCGTGGCTTCGGCTGAGACCTGTGTAACCTGCTGCCCTCCCCCCCACCCTGCCCCGGAGCCCCCACTCAAGGGAC
CCACTGTGCCTTCCACCATCGATGTACATACTCATGTTTCCCATCTTTTCTTCCTGCCACTCGGCTGGGGCCGTTTT
GTTTTATATAAAACAATTATGAAAAGCTCTTACAGTCTGTGTCCTATTACGAGATTCTGATACTGGGGCTGGAGATT
CAAACACCACCCTCCCGACAGGTGGCACCAGGAAGGAGGAAGGGAAGGCGAACTTGGGCACACGTTGGCATCCCCTG
TCCCTTCCTGGGGGGTTGGGTGTGTTGATAGGGAGGAGGGTGCCAGATGTCACCCCTTTGGTGTTCTGCTATAGCTC
ACTGAGAACAGGTCACACCTGTTGAGCCCCTACTGTGTGCCAGGCATTTTCCACCCATGATCTCATTCAAACGCTGA
GCTTTAATCCCCATGACAACCCCTGGAAAGTACACAGTCTCACTTTTATGTTGAAGGCGGGGATAGAGAGAGAGGTC
AAGTGATCTGCTGGAAGTCACACAGCATTTAAAATGGATTTAAACTCTGGCCTCTTACAGATCTGCGAGTTCTCTTT
AACATTCAAAGCCTCACATTCACCACTTGTGGGATATGTTGAGGGGGGTGTGGGCATGGGGTGGTGAGAAAGGGCGT
TCAGAACCTCCAGATGTCGGGTCTTCTCATATGGGGAAGTAGGCTGCCCTCCCTTAGGATTCGTGCTCAGTTTTAGG
GTGCAGGGTGCGTTCTTGCAAACCAGGACCCGTCCCTTCTGTGAGGCTGGGTGCAGGTCCCACTGCATTTGGCTGCC
TGAGGACACTGGGGATCCCTGGAAGACTGGGTATCGCCGCGTGAAGAAGTGGATCTGTGCTTTCAAAGGTCAGGCTC
CAGGCGCTGCGACAGGACACTGAGGACGTGCTGGAACTTGTCGAAACGTGTGACCCACGGTGCCCCAGCCCCTCTGC
TTCCCCAGAGCAGCCTCCGCAAGAAACCGGTGGTCAGGGCCTCTTTCAGCTCAGGGTTGGGCTGGAATCCTGGGGGC
GGAGCCAGGTTAGCTGGAGGCGTGGCCAGCCACCTGCCTTACCCTCTGATAACTGCCTGGTCCCCTTGGGACTTTGA
CCCAGCAGGGGCCAGGAGGGATTCTGTCCCAGGTTATCTGAACTGCTGGGCAAGGTTAGCGGGGAGGGGGCTCCTGG
GTCTCTGCAGGGAGTGGGGTGGGGGTGGCTAACGGGCCCAGTGGAAGCGGGCTCTGCCAGGAGTGCATGGGAGCAGT
CTGCTCCAGGTGCAAGACCTGGTGGCCCCACCTTAGGGCTTGTGCCTGGAGATGGAGCTGCCCCGGGGGGCGGGACT
TGGGGTCCAGGCTACCCTACGCGACAAACGCCCAGGGGGTGGGGGTGGAGTTGGGCCTAGTTGGAGGGAGAAGAGTG
CTAAGTGAAGGCAGGAACTACCCAGGTGGGAGATTCTGGAAGCTGGGCTGCCCCAGAGAGGTGTGGCTCTGAGCTCA
GAGGGAGAGCAGTACCATCAGGTTGAAGGACTGAATCATTTTGGGGGGATCGAGATCCTCTGGGGGCAGGACCTTCC
CAAGTGTGAGAGAGTGGGACTCTGCGGGCGTGGCTCTGGGGGGATAGGGCCGCCCTTTAGGGGCGGACGGCACCATC
TGGTCTATTGCAGCATGCTTGAGTCGAGAAACACCCACCCAGGGCGGGGCCGTCTCAATTTGGGTGGGGCCCTCAGT
TTGGGAGGTGTAGCGGGAGGCTCTAGTCCCTGGGCCGGTGGGTTTGGGGGTGCCGGGCTACAGCATACGGCGTGTTC
TTAAAGTCAGGATCCTCTGGCAGCCGGGCGCAGATGGGGCGCTCACCTCGCAGGCGCCGGGCTGTCGCCTCGCGGAA
TCTGGGCGCGTCCCGGGCCGTCTGACGCGCCCGGTCCAGGGTGCGCAGCAGCCGCTCGCAGCTCTCGTCCAAGGGCC
CCGGGACTTCCTCGCCCTCCAGCAGGCGCACCACGGGTGCCACGTGCGGCAGCGCCACCTCGCCCGGGTCGCAAGGT
CCTGTTGGGGTAAGGGTCTGGGCTGGGCTAGGGGCAGAGGGTGGGTCCTAGGGTGAAGAGGGTGCGCCATACATTGG
GCCGAAACACCCTAGGACAAAAGCAAGGGGTGGAGTTTGGGTCAGATACGAAGTCTTGAGCAGGACCGAGTCAGGGG
AGGGGCCCAGGGAAGGGGCGGAGCCTAGGAGATAGTGAGGGCGGGGCCTAGGGATCTGGTCCTGGACCTAGCTTCGC
ACAGAGGGCGGGGGCTAGGGCGAGGGGGCGGGGCCTTGGACCCAAACAGCCAGCTGAATGTAGGGCGGAGGTGGAGC
AAAGGACAGAAACAAGGGGTGGATTTTGGTTGGAAAGAGACCCAGAGGCCAGAGAGCCTAGCAAAGAGCTGGATGGG
AGACAGGGACCAGGCCTAAGGCGCGGAGTGGGGTACTAAAACCCCCGCGGGGCTTAGAACCGGATTGAGGTCCTGAT
TAGAGTTACCACTTATCTAAAGATGCCACTCACCGGTGCCCTCATCCAGCGTCCGCATTAGAGGCTTCAGCTCCTGC
TCGAAGGCCAGCGCAGCCTCCGTGTGGCTCCTCCGGAGCTGGCGCCACGTGCGTTCCAACCGCGACACCTGGAAGAA
GAGACCCGAGCCCGCCTTCTCTCCACTCTTCCCCTTCACTTGCTCTCTGGCCTCGTCCCGCATCCCTGCTTCCTACG
CACCTGGGGCATGAGCAAGGCGCCCATGACCGCAGCCAGTCCAGGCAGGTCCCCCGCCGCCCCTGGCCGCAGCGCCA
```

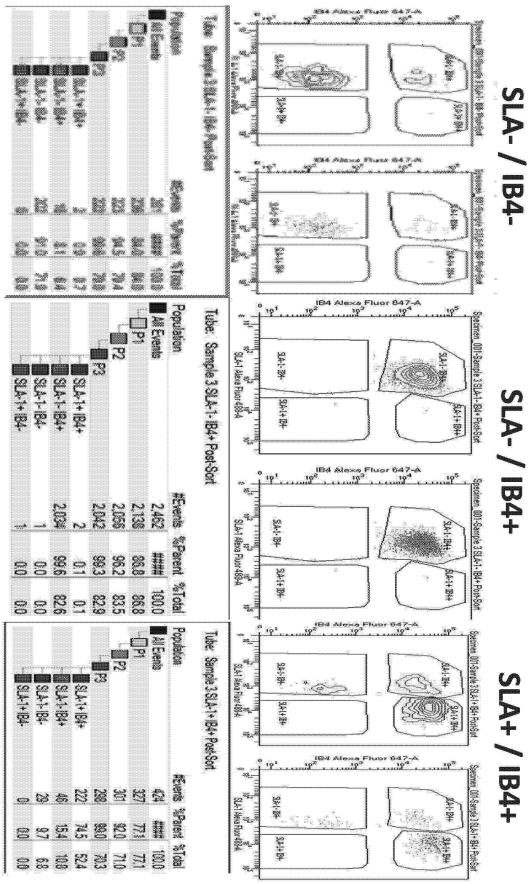
도면96


Tube: Sample 1 SLA-1- IB4+ Post-Sort
Population
All Events
P1
P2
P3
SLA-1+ IB4+
SLA-1- IB4+
SLA-1- IB4-
SLA-1+ IB4-
#Events
2,463
2,053
2,020
2,003
0
2,003
1
0
%Parent
#####
83.4
98.2
99.5
0.0
100.0
0.0
0.0
%Total
100.0
83.4
81.8
81.4
0.0
81.4
0.0
0.0
IB4 Alexa Fluor 647-A
SLA-1 Alexa Fluor 488-A
SLA-1- IB4+
SLA-1+ IB4+
SLA-1+ IB4+
Specimen_001-Sample 1 SLA-1- IB4+ Post-Sort
IB4 Alexa Fluor 647-A
SLA-1 Alexa Fluor 488-A
SLA-1- IB4+
SLA-1+ IB4+
SLA-1+ IB4+
Specimen_001-Sample 1 SLA-1- IB4+ Post-Sort

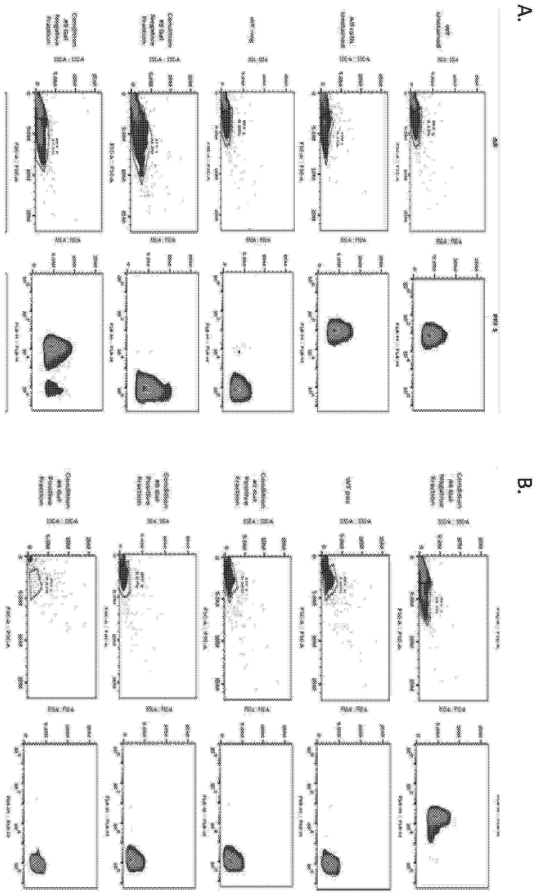
도면97


SLA- / IB4-
SLA- / IB4+
SLA+ / IB4+

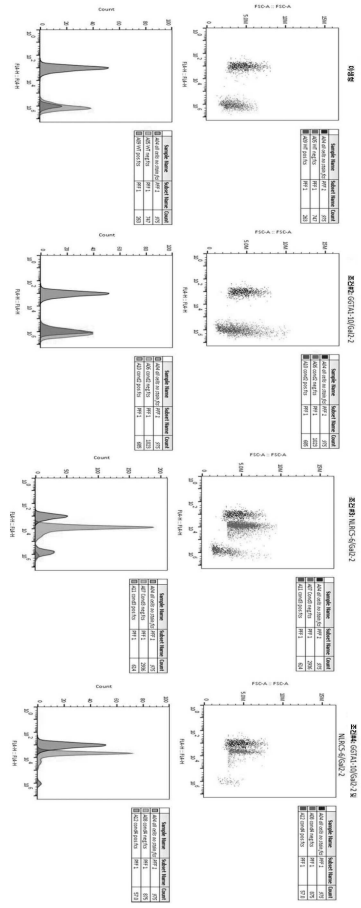
도면98



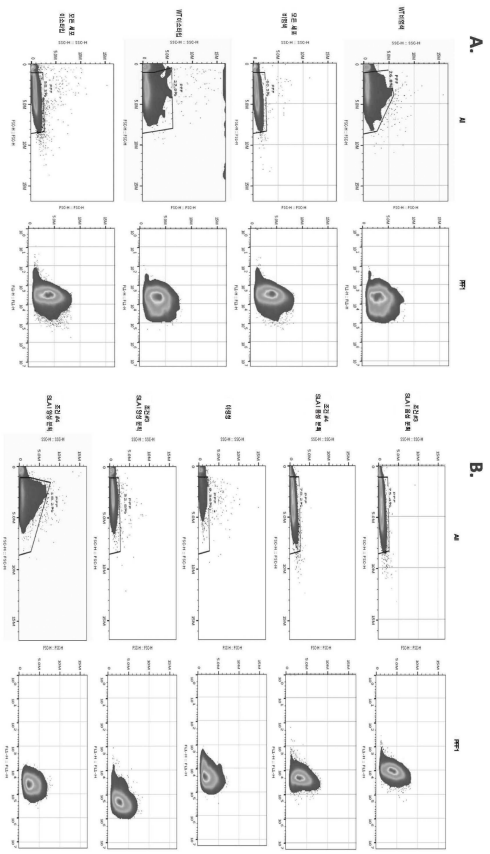
도면99



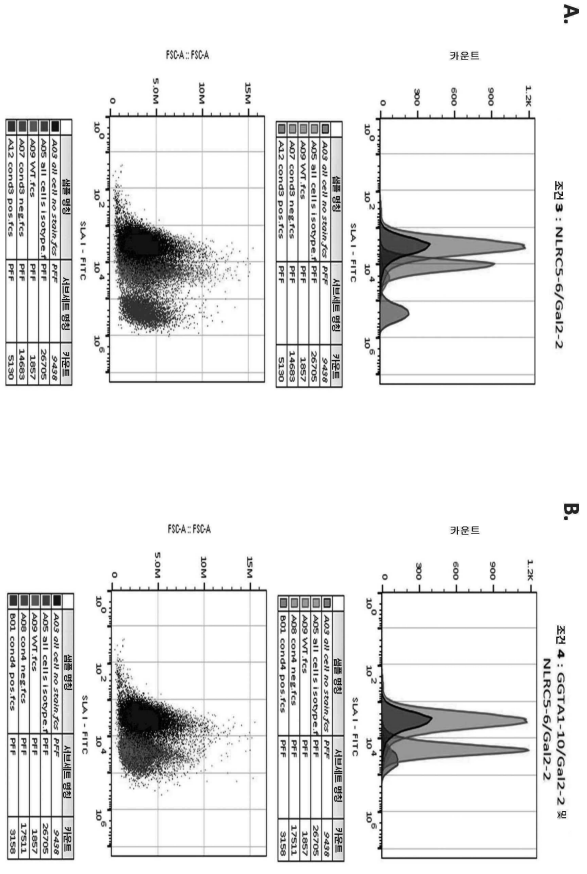
도면100



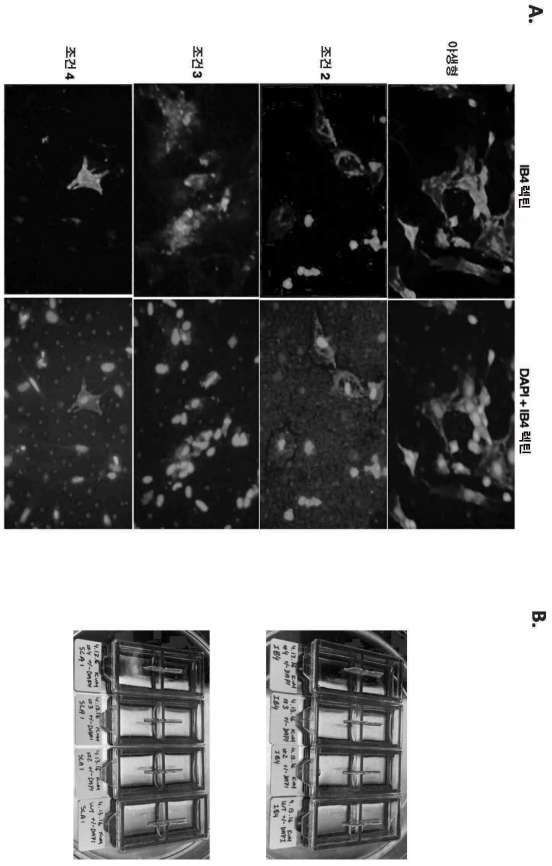
도면101



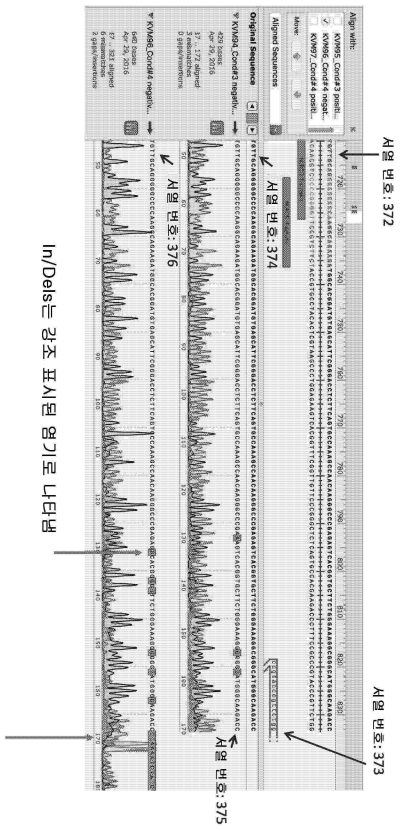
도면102


A.
조건 3 : NLRC5-6/Gal2-2
카운트
SLA I - FITC
FSC-A :: FSC-A
B.
조건 4 : GGTA1-10/Gal2-2 및 NLRC5-6/Gal2-2
카운트
SLA I - FITC
FSC-A :: FSC-A

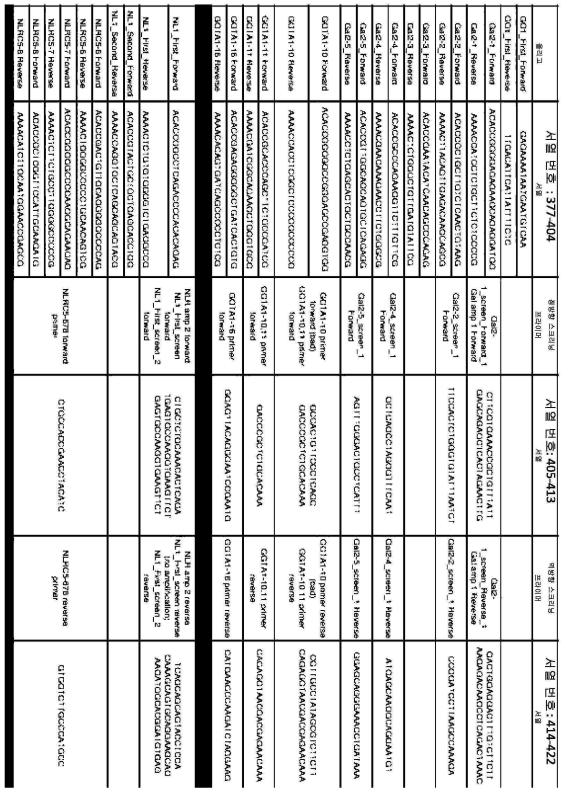
도면103


A.
이생형
조건 2
조건 3
조건 4
IB4 렉틴
DAPI + IB4 렉틴
B.

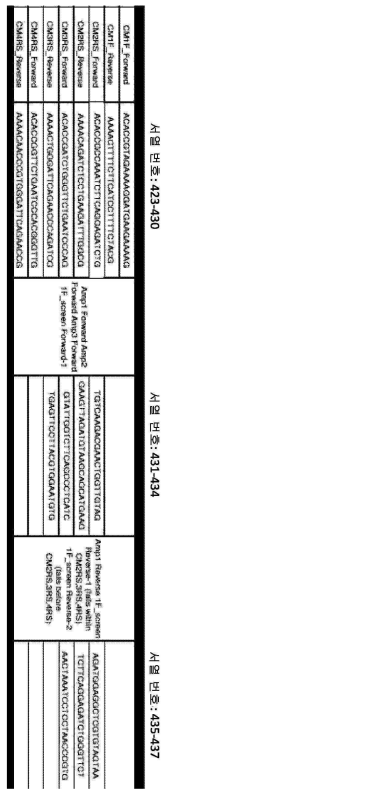
도면104


서열 번호: 372
서열 번호: 374
서열 번호: 376
서열 번호: 373
서열 번호: 375
In/Dels는 강조 표시된 영기로 나타냄
조건 4: 146 bp 삽입, 이어서, 2453 bp 결실

도면105


서열 번호 : 377-404
서열 번호: 405-413
서열 번호 : 414-422

도면106


서열 번호: 423-430
서열 번호: 431-434
서열 번호: 435-437

도면107

A.

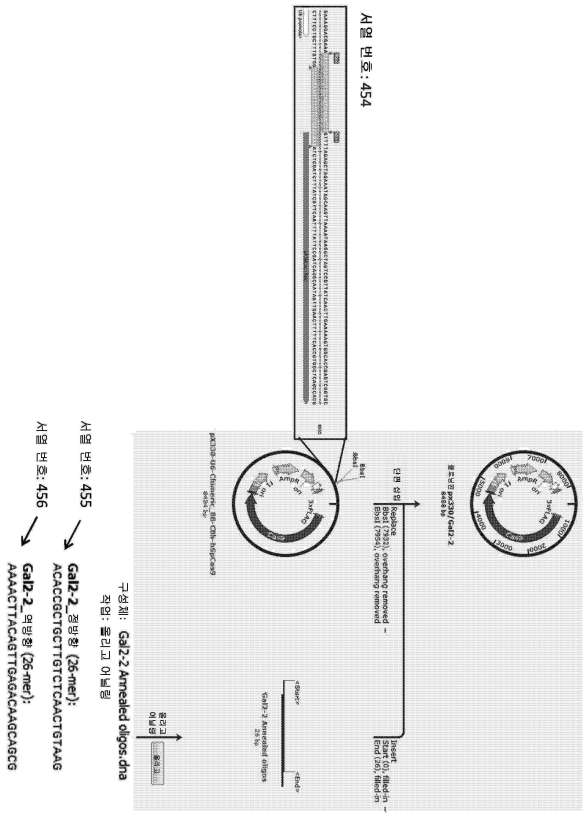
서열 번호: 438-447

B41_First_Forward	AGACCGTCGATCCTCAAGATATTGAG
B41_First_Reverse	AAAACTCAATATCTTGAGGATCGACG
B41_Second_Forward	ACACCGTGCTTTTGGTCCTGAGCGTG
B41_Second_Reverse	AAAACACGCTCAGGACCAAAAGCACG
C3-9_1	ACACCGGCGCTCTTTGGGAACGTCCG
C3-9_2	AAAACGGACGTTCCCAAAGAGCGCCG
C3-5_1	ACACCGCAAGGGGATATTCGGGTTTG
C3-5_2	AAAACAAACCCGAATATCCCCTTGCG
C3-15RS_1	ACACCGACGACAATGGTCTGGCCCAG
C3-15RS_2	AAAACTGGGCCAGACCATTGTCGTCG

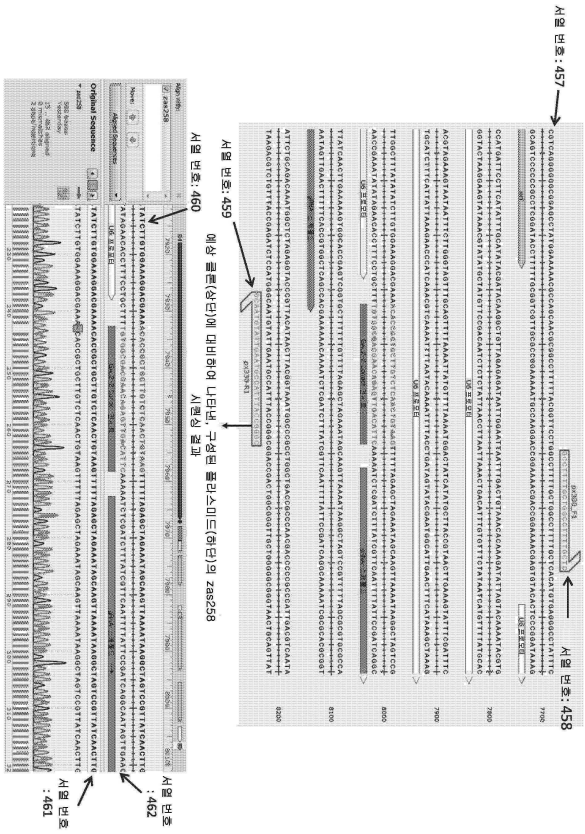
B.

결실 스크리닝 프라이머	서열 번호: 448-453 서열
Gal amp 1 forward	GAGCAGAGCTCACTAGAACTTG
Gal amp 1 reverse	AAGAGACAAGCCTCAGACTAAAC
Gal amp 2 forward	AGAAGCAGAGGATGAGGAGA
Gal amp 2 reverse	TGGTAACTGTGAGTCCCATTG
Gal amp 3 forward	AGAGTGGTTCTGTCAATGCTG
Gal amp 3 reverse	GCCTATAGCGTCTTCTTCTTCG

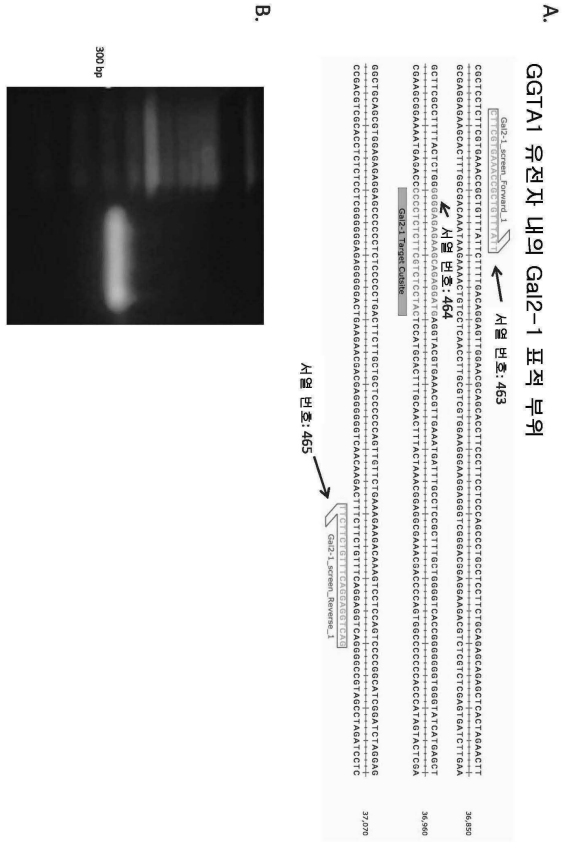
도면108


서열 번호 : 454
서열 번호 : 455
서열 번호 : 456
구성체: Gal2-2 Annealed oligos.dna
Gal2-2_정방향 (26-mer):
ACACCGCTGCTTGTCTCAACTGTAAG
Gal2-2_역방향 (26-mer):
AAAACTTACAGTTGAGACAAGCAGCG

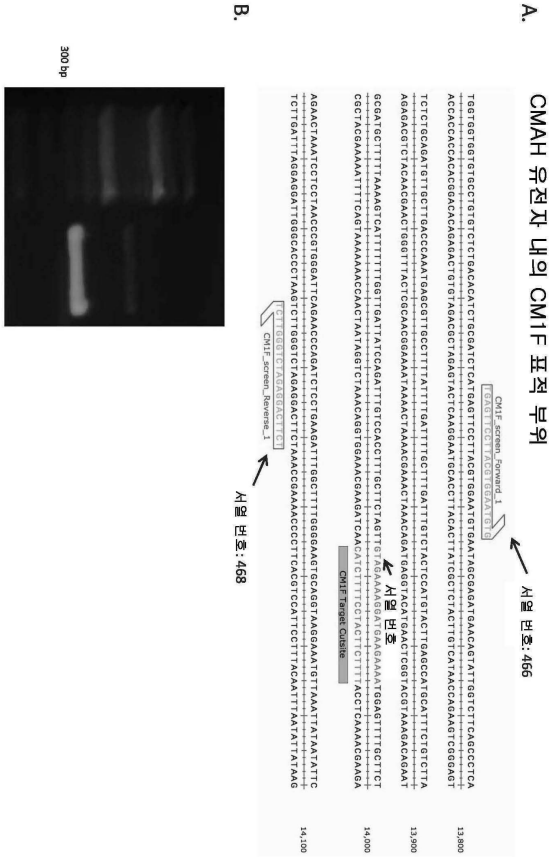
도면109


서열 번호 : 457
서열 번호 : 458
서열 번호 : 459
서열 번호 : 460
서열 번호 : 461
서열 번호 : 462

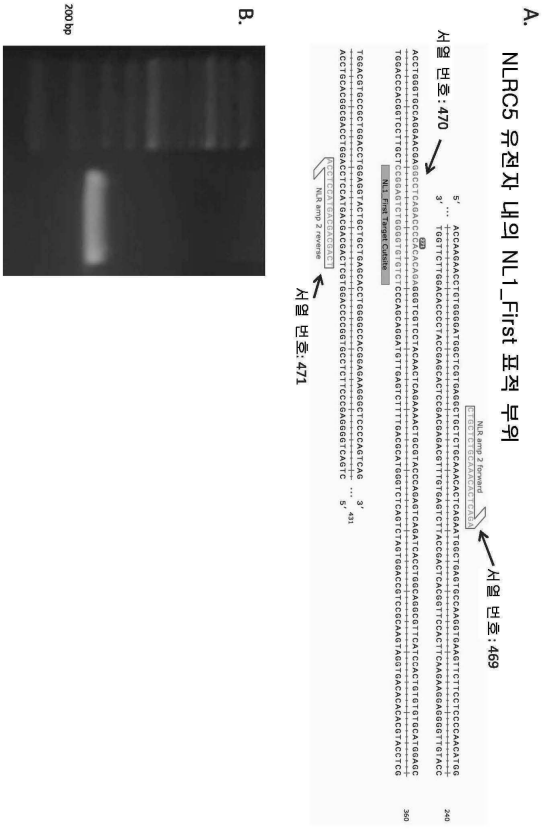
도면110


A.
GGTA1 유전자 내의 Gal2-1 표적 부위
서열 번호: 463
서열 번호: 464
서열 번호: 465
B.
300 bp

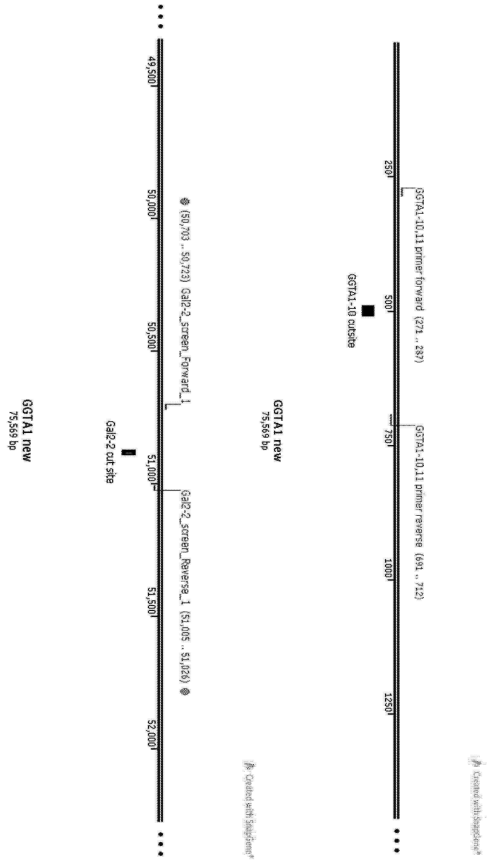
도면111


A.
CMAH 유전자 내의 CM1F 표적 부위
서열 번호: 466
서열 번호: 468
B.
300 bp

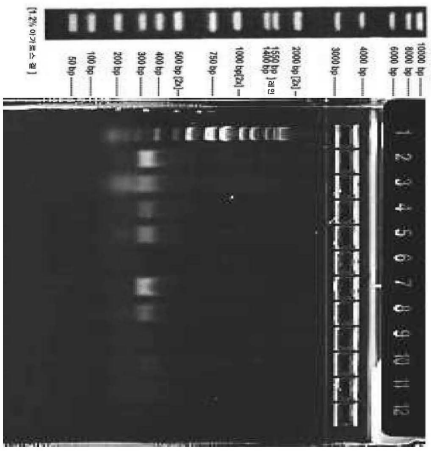
도면112



도면113a



도면113b

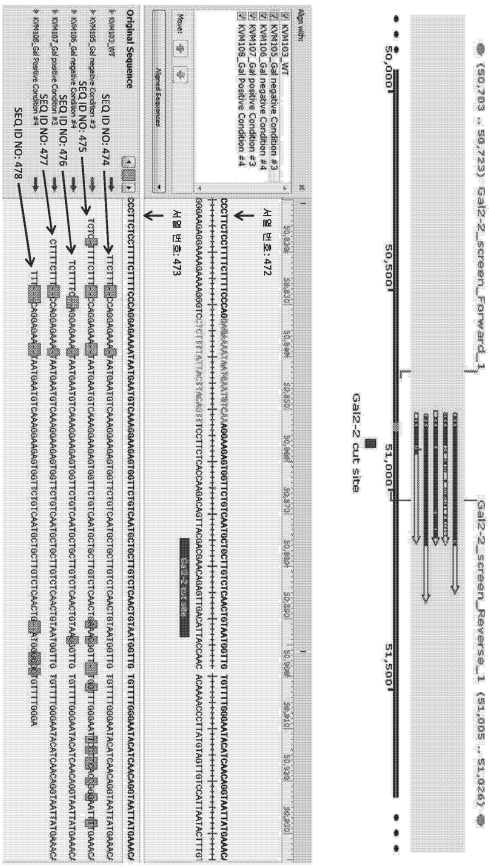


예상 생성물 크기: 324bp

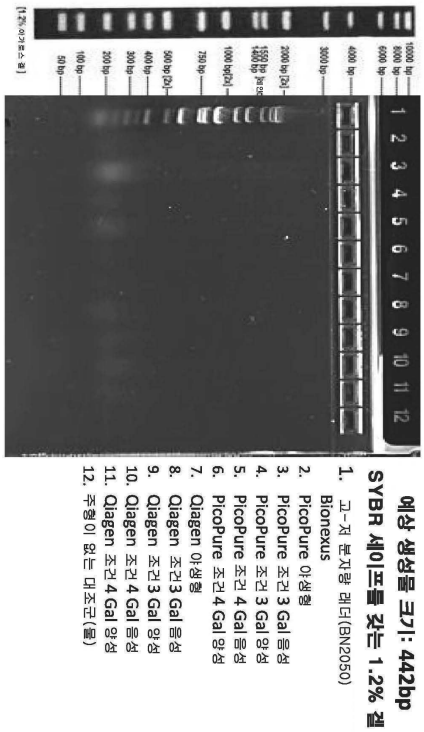
SYBR 세이프를 갖는 1.2% 겔

1. 고-저 분자량 래더(BN2050) Bionexus
2. PicoPure 야생형
3. PicoPure 조건3 Gal 음성
4. PicoPure 조건3 Gal 양성
5. PicoPure 조건4 Gal 음성
6. PicoPure 조건4 Gal 양성
7. Qiagen 야생형
8. Qiagen 조건 3 Gal 음성
9. Qiagen 조건 3 Gal 양성
10. Qiagen 조건 4 Gal 음성
11. Qiagen 조건 4 Gal 양성
12. 주형이 없는 대조군(물)

도면113c



도면113d

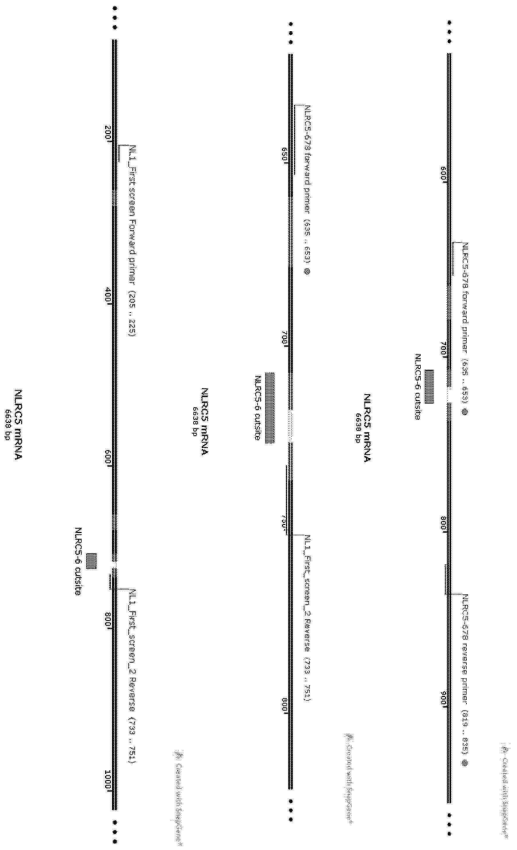


예상 생성물 크기: 442bp

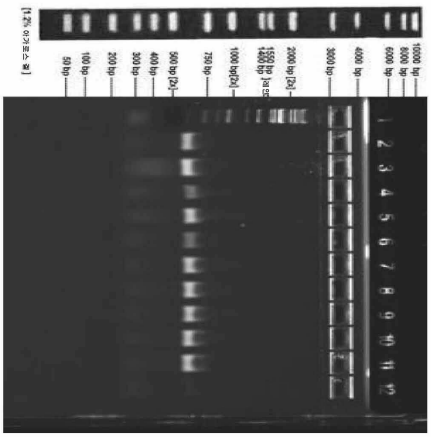
SYBR 세이프를 갖는 1.2% 겔

1. 고-저 분자량 래더(BN2050) Bionexus
2. PicoPure 야생형
3. PicoPure 조건 3 Gal 음성
4. PicoPure 조건 3 Gal 양성
5. PicoPure 조건 4 Gal 음성
6. PicoPure 조건 4 Gal 양성
7. Qiagen 야생형
8. Qiagen 조건 3 Gal 음성
9. Qiagen 조건 3 Gal 양성
10. Qiagen 조건 4 Gal 음성
11. Qiagen 조건 4 Gal 양성
12. 주형이 없는 대조군(물)

도면113e



도면113f

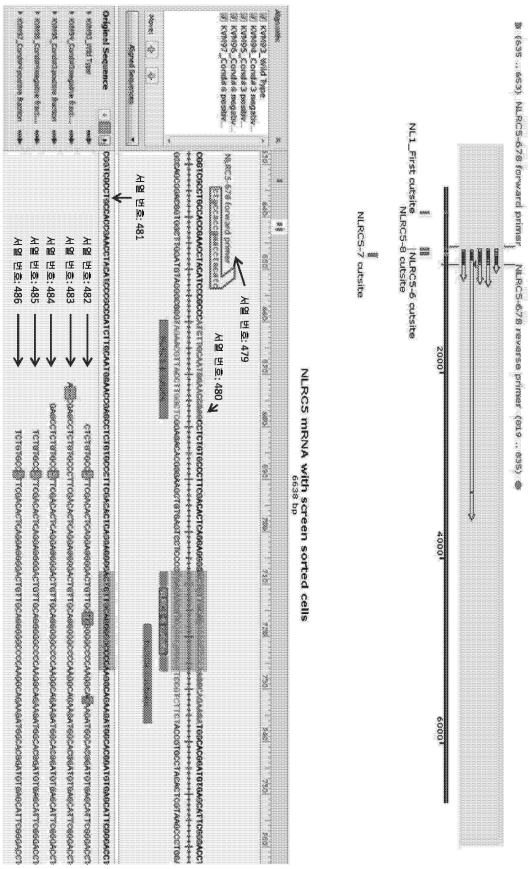


예상 생성물 크기: 201bp

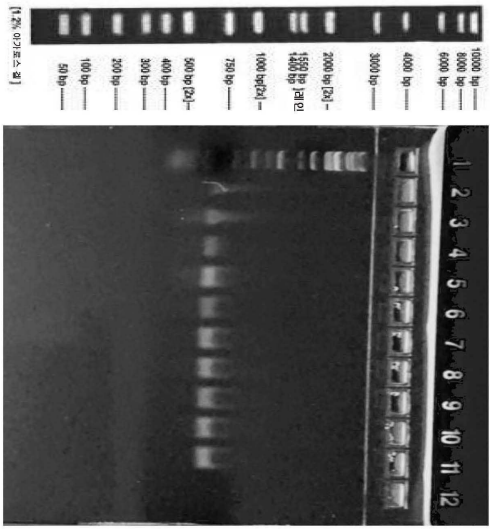
SYBR 세이프를 갖는 2% 겔

1. 고-저 분자량 래더(BN2050) Bionexus
2. PicoPure 야생형
3. PicoPure 조건3 Gal 음성
4. PicoPure 조건3 Gal 양성
5. PicoPure 조건4 Gal 음성
6. PicoPure 조건4 Gal 양성
7. Qiagen 야생형
8. Qiagen 조건3 Gal 음성
9. Qiagen 조건3 Gal 양성
10. Qiagen 조건4 Gal 음성
11. Qiagen 조건4 Gal 양성
12. 주형이 없는 대조군 (물)

도면113g



도면113h

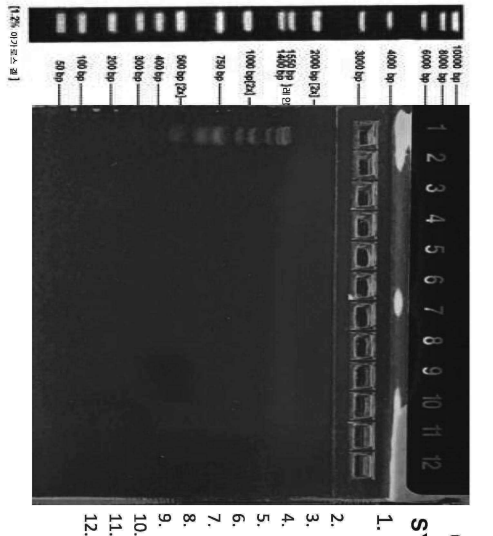


예상 생성물 크기: 117bp

SYBR 세이프를 갖는 2% 겔

1. 고-저 분자량 래더(BN2050) Bionexus
2. PicoPure 야생형
3. PicoPure 조건3 Gal 음성
4. PicoPure 조건3 Gal 양성
5. PicoPure 조건4 Gal 음성
6. PicoPure 조건4 Gal 양성
7. Qiagen 야생형
8. Qiagen 조건3 Gal 음성
9. Qiagen 조건3 Gal 양성
10. Qiagen 조건4 Gal 음성
11. Qiagen 조건4 Gal 양성
12. 주형이 없는 대조군(물)

도면113i



예상 생성물 크기: 547bp

SYBR 세이프를 갖는 1.2% 겔

1. 고-저 분자량 래더(BN2050) Bionexus
2. PicoPure 야생형
3. PicoPure 조건3 Gal 음성
4. PicoPure 조건3 Gal 양성
5. PicoPure 조건4 Gal 음성
6. PicoPure 조건4 Gal 양성
7. Qiagen 야생형
8. Qiagen 조건3 Gal 음성
9. Qiagen 조건3 Gal 양성
10. Qiagen 조건4 Gal 음성
11. Qiagen 조건4 Gal 양성
12. 주형이 없는 대조군(물)

도면114a

도면114b

도면114c

도면115

새끼 돼지 유전자형을 확인하기 위한 넥스트진(Nextgen) 시퀀싱

CAAGTAAAAGGTAAACGTGGAGTAGGCAGTTCCCAGGCTAGGGGTTGAATAGGCGTGGGGGGAGGGGAAGAGTCCTGACCCAGGGAAGACATTA
AAAAGGTAGTGGGGTCGACTAGATGAAGGAGAGCCTTTCTCTCTGGGCAAGAGCGGTGCAATGGTGTGTAAAGGTAGCTGAGAAGACGAAAAGG
GCAAGCATCTTCCTGCTACCAGGCTGGGGAGGCCCAGGCCCACGACCCCGAGGAGAGGGAACGCAGGGAGACTGAGGTGACCCTTCTTTCCCCC
GGGGCCCGGTCGTGTGGTTCGGTGTCTCTTTTCTGTTGGACCCTTACCTTGACCCAGGCGCTGCCGGGGCCTGGGACCCAGGGCCAGCTCGCCG
CCAATCAGCAGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAGGGCTACGGAATGAAGTTCTCACTCCCATTAGGTG
ACAGGTTTTTAGAGAAGCCAATCAGCGTCGCCGCGGTCCTGGTTCTAAAGTCCTCGCTCACCCACCCGGACTCATTCTCCCCAGACGCCAAGGA
TGGTGGTCATGGCGCCCCGAACCCTCTTCCTGCTGCTCTCGGGGGCCCTGACCCTGACCGAGACCTGGGCGGGCTCCCACTCCATGAGGTATTT
CAGCGCCGCCGTGTCCCGGCCCGGCCGCGGGGAGCCCCGCTTCATCGCCATGGGCTACGTGGACGACACGCAGTTCGTGCGGTTCGACAGCGAC
TCGGCGTGTCCGAGGATGGAGCCGCGGGCGCCGTGGGTGGAGCAGGAGGGGCCGGAGTATTGGGAAGAGGAGACACGGAACACCAAGGCCCACG
CACAGACTGACAGAATGAACCTGCAGACCCTGCGCGGCTACTACAACCAGAGCGAGGCCAGTTCTCACACCCTCCAGTGGATGATTGGCTGCGA
CCTGGGGTCCGACGGACGCCTCCTCCGCGGGTATGAACAGTATGCCTACGATGGCAAGGATTACCTCGCCCTGAACGAGGACCTGCGCTCCTGG
ACCGCAGCGGACACTGCGGCTCAGATCTCCAAGCGCAAGTGTGAGGCGGCCAATGTGGCTGAACAAAGGAGAGCCTACCTGGAGGGCACGTGCG
TGGAGTGGCTCCACAGATACCTGGAGAACGGGAAGGAGATGCTGCAGCGCGCGGACCCCCCCAAGACACACGTGACCCACCACCCTGTCTTTGA
CTATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCCCTGGGCTTCTACCCTGCGGAGATCATACTGACCTGGCAGCGGGATGGGGAGGACCAGACCCAGGAC
GTGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCAGGGGATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTTCTGGAGAGGAGCAGAGATACACGT
GCCATGTGCAGCATGAGGGGCTGCCGGAGCCCCTCATGCTGAGATGGAAGCAGTCTTCCCTGCCCACCATCCCCATCATGGGTATCGTTGCTGG
CCTGGTTGTCCTTGCAGCTGTAGTCACTGGAGCTGCGGTCGCTGCTGTGCTGTGGAGAAAGAAGAGCTCAGATTGAAAAGGAGGGAGCTACTCT
CAGGCTGCAGAGACCAGCCCACCCTGTGCCACCATGACCCTCTTCCTCATGCTGAACTGCATTCCTTCCCCAATCACCTTTCCTGTTCCAGAAA
AGGGGCTGGGATGTCTCCGTCTCTGTCTCAAATTTGTGGTCACTGAGCTATAACTTACTTCTGTATTAAAATTAGAATCTGAGTATAAATTTAC
TTTTTCAAATTATTTCCAAGAGAGATTGATGGGTTAATTAAAGGAGAAGATTCCTGAAATTTGAGAGACAAAATAAATGGAAGACATGAGAACT
TTCACCCTGCAGTTGGAAAGGGAACTATTTCGGCTTTGGGGCTCCGGCTCCTCAGAGAGCCTCGGCTAGGTAGGGGAGCGGGACTCTGGTTTGG
GGGAGGGCCGGCGGTTTGGCGGGGGATGGGTGCTTGAGGTGGTCTGACCGGTAGCGGGGGTCGCCTTCCCTAGCGGGAAGTCGGGAGCATATCG
TTTGTTACGCTGGAAGGGGAAGAGGTGGTGAGAGGCAGGCGGGAGTGCGGCCCGCCCTGCGGCAACCGGAGGGGGAGGGAGAAGGGAGCGGAAA
AGCCTGGAATACGGACGGAGCCATTGCTCCCGCAGAGGGAGGGGAGGAGCGCTTCCTGCTCTTCTCTTGTCACTGATTGGCCGCTTCTCCTCCC
GCCGTGTGTGAAAACACAAATGGCGTGTTTTGGTTGGAGTAAAGCTCCTGTCAGTTACAGCCTCGGGAGTGCGCAGCCTCCCAGGAACTCTCGC
ATTGCCCCCTGGGTGGGTAGGTAGGTGGGGTGGAGAGAGCTGCACAGGCGGGCGCTGTCGGCCTCCTGCGGGGGGAGGGGAGGGTCAGTGAAAG
TGGCTCCCGCGCGGGCGTCCTGCCACCCTCCCCTCCGGGGGAGTCGGTTTACCCGCCGCCTGCTCGGCTTTGGTATCTGATTGGCTGCTGAAGT
CCTGGGAACGGCCCCTTGTTATTGGCTTGGGTCCCAAATGAG (서열 번호:499)

도면116

도면117

Rosa26에서의 HLA-G1 삽입을 위한 상동성 유도 재조합 구성체의 구성을 위한 표적 아암의 서열

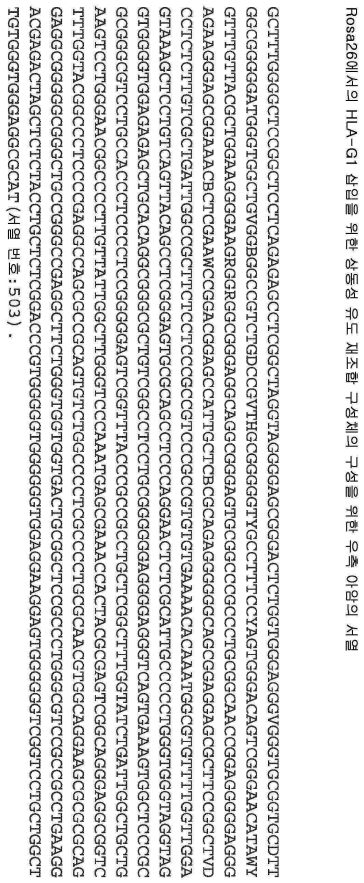
AATGTCTTTGGTGTGGGAAAGGAAGCAGCCATCTGAGATAGGAACCCTGAAAACGAGAGGAAAGGCGTCCAGGAAGATTC
TTGGGGAGGGGAGATCGAGGCCCCCACGAGCGACCAGATTGTCTGTCACAAGGCCGCGAGAACGGGGGTGGGGGGTGGGG
GTTCGGGGAGAGAAAAAAAAAGTGTGCTGTGTATTTTGAGGGAGGCGCGAGAGGCCTATCCTCAAGTAAAAGGTAAAC
GTGGAGTAGGCAGTTCCCAGGAAAGGGGTGAAGAGGCGTGGGGGGAGGGGAAGCGTCCCTGACCCAGGAAAGACATGAA
AAGGGTAGTGGGGTCGACTAGATTAAGAGGGGGGCCTCTCTCCCTGGGAAAGAGGGGTGTTGCAATGGTGTGTCAAGGGG
GCGAGGGGGGATGAGAAGGGGCAGCATCCTCCTGCTAAGAGCCTGGGGAGGGCCAGGCCCACGACCCGAGGAGAGCGAG
CGCGGGAGACGGAGGAGGTGACCCTTCCCTCCCCCGGGGCCGGTCGTGAGGTTCGGTCTCTCTTTCTGTCGGACCCTTA
CCTTGTCCCAGGCGCTGCCCGGGCCTGGGCCCGGGCTGGGGCGCACGGCACTCCCGGGAGGCAGCAGGACTCGACTTAGGC
CCAACGCGGCGCCACGGCGTTTCCTGGCCGAATGGCCCGTACCCGTGAGGTGGGGGTGGGGGCAGAAAAGGCGGAGCG
AGCAAAGGCGGGGAGGGGGCAGGGCAAGGAAGGGGGGCCGGCACTACTGTGTTGGCGGACTGGCGGGACTG
GGGCTGCGTGAGTCTCTGAGGCAGGCGGGCGGGCCCCCTCCCCCGCAGCGGCCGGCCAGGCGCCGGCCAGGG
GCACCCGGGACAGGCCCCTCCCGCCGCGCATTGGCCTCTCCGCCCACCGCCCCGCACCCATTGGCCAGGCTCGCCGCCA
ATCAGC (서열 번호:501).

도면118

Rosa26에서의 HLA-G1 삽입을 위한 상동성 유도 재조합 구성체의 구성을 위한 HLA-G1의 서열

AGTGTGGTACTTTGTCTTGAGGAGATGTCCTGGACTCACACGGAAACTTAgggctacggaatgaagttctcactcccatt
aggtgacaggtttttagagaagccaatcagcgtcgccgcggtcctggttctaaagtcctcgctcacccacccggactcat
tctccccagacgccaaggatggtggtcatggcgccccgaaccctcttcctgctgctctcgggggccctgaccctgaccga
gacctgggcgggctcccactccatgaggtatttcagcgccgccgtgTCCAGACCTGGGAGAGGAGAGccccgcttcatcg
ccatgggctacgtggacgacacgcagttcgtgcggttcgacagcgactcggcgtgtccgaggatggagccgcgggcgccg
tgggtggagcaggaggggccggagtattgggaagaggagacacggaacaccaaggcccacgcacagactgacagaatgaa
cctgcagaccctgcgcggctactacaaccagagcgaggccagttctcacaccctccagtggatgattggctgcgacctgg
ggtccgacggacgcctcctccgcgggtatgaacagtatgcctacgatggcaaggattacctcgccctgaacgaggacctg
cgctcctggaccgcagcggacactgcggctcagatctccaagcgcaagtgtgaggcggccaatgtggctgaacaaaggag
agcctacctggagggcacgtgcgtggagtggctccacagatacctggagaacgggaaggagatgctgcagcgcgcggacc
cccccaagacacacgtgacccaccaccctgtctttgactatgaggccaccctgaggtgctgggccctgggcttctaccct
gcggagatcatactgacctggcagcgggatggggaggaccagacccaggacgtggagctcgtggagaccaggcctgcagg
ggatggaaccttccagaagtgggcagctgtggtggtgccttctggagaggagcagagatacacgtgccatgtgcagcatg
aggggctgccggagcccctcatgctgagatggaagcagtcttccctgcccaccatccccatcatgggtatcgttgctggc
ctggttgtccttgcagctgtagtcactggagctgcggtcgctgctgtgctgtggagaaagaagagctcagattgaaaagg
agggagctactctcaggctgcagagaccagcccaccctgtgccaccatgaccctcttcctcatgctgaactgcattcctt
ccccaatcacctttcctgttccagaaaaggggctgggatgtctccgtctctgtctcaaatttgtggtcactgagctataa
cttacttctgtattaaaattagaatctgagtataaatttactttttcaaattatttccaagagagattgatgggttaatt
aaaggagaagattcctgaaatttgagagacaaaataaatggaagacatgagaactttCACCCTGCAGTTGGAAAGGGAAC
TA (서열 번호:502).

도면119



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA

<120> GENETICALLY MODIFIED CELLS, TISSUES, AND ORGANS FOR TREATING DISEASE

<130> 47190-706.601

<140> PCT/US2017/037566

<141> 2017-06-14

<150> 62/350,048

<151> 2016-06-14

<160> 512

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

gctgtggcat atggcagttc 20

<210> 2

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

tccatgtata agtctttta 19

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

ggcaatgcca gatcctcaac 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

tgtctgatgt ctttctcatg 20

<210> 5

<211> 2662

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (616)..(715)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (800)..(899)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (1792)..(1792)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 5

tggaaacaac atgaacactg tgagctcccg ggagttcagt cagatccact gaggtagtgg 60

ccgggtccag cggccttgcc taacttggca gtccccaccc gctgcatcct tagatctggc 120

tttgtccctt acacaggaca gcccaggcct gtgatcccca aggtcaggct aacgctacct 180

ggacctgggc tctaagacct gggaagctac aggaggggtg agccagttcc cagattggga 240

aaactgaggc ttgaggcgag aggatagtca tccacaagcc tcgtggctaa atccctggct 300

tggcccaggg ccctggacct caggccactg ggctgatcag tgcttgtatg ctttcctcat 360

cgcacttgtt tggaagacat tccctggttt agctgctctg ggatggtaat ctataaatac 420

atactttgtt taaaaaatta ataaattaaa tcttggacca gcatgagggc atctggccag 480

ccacatggca tatgacatgg acatttgcca cgtctcaaat atggactgcc catcacatgt 540

agtgctagga cccatgccaa caacccacag gccacactgc aggtttcatg caatgtcaca 600

tggaacgctg ccacgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnntcacg 720

ccacgacatc ctcactgtgc tgcatattcc cgactggtca tgcatgtcat gtgtgatgga 780

gggtggtctg ttggccatan nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnt 900

ctgaagaccg tgcctggaaa acggcgtctc tccctcccgg aacagtgtgc cgggacagcc 960

agctgaggct cttttcctga gccctctatc ctgggggatg gaagcggaca tcacttggct 1020

gtattggaag ggtcttgcgg gggccgtcaa gcatcccagg ggacctgtgg ctgatggtcg 1080

aagaaagcaa agtccagcct gggctcccgg ctctgcagat gctgggccgt gtcctggggg 1140

atggggttat tccacaggct gcggggcaca gagacagaca ttcagcactg ggagctgttc 1200

acttgtcctt gtctctaccc tctgtccaac ccacagatgg ggaaactgag gccccaaagg 1260

ggaagagctg ttcccagagt tacctggcag gtaggagcag gtgttagacc agcatggcta 1320

ccttagggag atggtatccc ccatgcccac cccaacttct tccactcact cttcttccct 1380

ggaagctagt gatgccagct gggccatgct catatgacac attgtgcaaa taaggagaaa 1440

gccccccccc ttatttcttt ttgtttttttt ttttttttacc atttcttggg ccgctcccgc 1500

ggcatatgga gattcccagg ctaggggtcg aatcggagct gtagccgcca gcctacgcca 1560

gagccacagc aactcgggat ccgagctgca tctgcgacct gcaccacagc tcatggcaac 1620

gccggatcgt taacccactg agcagggcca gggatcgaac ccgcaacctc atggttccta 1680

gttggattca ttaaccactg tgccacgatg ggaactctga aagctccccc ttttttagaca 1740

ctttatttct atcttctgaa actgtcatac tgagttttat agagcgagac cnccccctttt 1800

ttaagacact ttatttctat cttctgaaac tgtcgtaata tactgagttt tatagagcga 1860

gacccttcac tactaccaga aacctaacac gtcaacggtg tgaacagtgt cctttagatg 1920

caaggccttg gtacagtgtg cagcctgtgc aactgtacgt ggtggctgtg attacagtta 1980

tcattttaag cacttgctat gtgccaggca ttgtactcag tgctttgtag aatcatttag 2040

tctgcagagc gcccatctaa ggctgatatg atcattgtct ccagtttaca aatgaggaaa 2100

ccgaggttca gggaggttga gttactgagg caaagttaca cagtcagcaa ccagtagagc 2160

tgggatttga tccaggtctg ctggctgcca cattcctggt ggagtgggcc aaatctcctt 2220

tgataatccc caatccagga gttcctgttg tggcgcagca gaaatgaatc cgactagtaa 2280

ccataaggtt gcaggttcaa tccctggtct tgctcagtgg gttaaggatc tggcgttgct 2340

atgagctgtg gtgtaggttg aagatgcacc tcagatccca caatgctgtg gctatggcgt 2400

aggctggcgg atgtagctct gattggaccc ctagcctggg aatctccata tgctgcaggt 2460

gcggccctaa aaaagcaata aataagtaaa tagataaccc tcaacccagg tcctgcctcc 2520

tcctacagaa agttcctttg cattgtagag gctgctgtgg cccccacctc ccaccatcct 2580

cgcccctgca agtcctgtta ccgaatgact tggatgccag agccctgagc cagcccttca 2640

gccaggagcc aggctccatg ag 2662

<210> 6

<211> 6638

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 6

gggcctgtcc tatggaaaga acctgcaagt ccagcacagg ggcttggccg ggaacccatg 60

agacccccctc tggggacatc ctaggacatc tgtgatgaat caggaagcag ggctggctcc 120

tcatggaccc cattagtcgc cacctgggca ccaagaacct gtggggatgg ctcgtgaggc 180

tgctctgcaa acactcagaa tggctgagtg ccaaggtgaa gttcttcctc cccaacatgg 240

acctgggtgc caggaacgag gcctcagacc ccacacagag ggtcgtccta caactcagaa 300

aactgcgtac ccagagtcag atcacctggc aggcgttcat ccactgtgtg tgcatggagc 360

tggacgtgcc gctggacctg gaggtactgc tgctgagcac ctggggccac ggagaagggc 420

tccccagtca gctggaagct gatgaggagc acccacctga gtctcagccc cactctggcc 480

tcaagcggcc acatcagagc tgtgggccct ccctcgccc aaagcagtgc aggaagcagc 540

agcgagaact ggccaagagg tacctgcagc tgctgagaac gtttgcccag cagcgttacg 600

acagcaggag ccctgggcca ggacagccgg tcgcctgcca ccgaacctac atcccgccca 660

tcttgcaatg gaaccgagcc tctgtgccct tcgacactca ggaggggact gttgcagggg 720

gccccaaggc agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt gccaaagcca 780

acaagggccc gagagtcacg gtgcttctgg gaaaggcggg catgggcaag accacgctgg 840

cccaccggct ctgccaagag tgggccgatg gtcagctgga gcgcttccag gccctgttcc 900

ttttcgaatt ccgccagctc aacctgatca caaacttcct gatgctgcca cagctccttt 960

ttgatctgta cctgaggccc gaggcgggcc cagaggcagt cttccagtac ctggaggaga 1020

atgctaataa aatcctgctc atctttgatg ggctggacga ggtcctccac cccggctcca 1080

gcaaggaggc tgcagatcct gaggcctcgg cgtcagccct caccctcttc tcccgcctct 1140

gccatgggac cctcctgccc ggctgctggg tcatgaccac ctcccgtcca gggaagctgc 1200

ccgcctgcct gcccacagag gtggtcacgg tcagcatgtg gggctttgac ggaccacggg 1260

tggaggagta cgtgagccgc ttcttcagcg accagccagt ccaggaggcg gccctcgcgg 1320

agctgcgggc cagctggcat ctctggagca tgtgtgtggt gcccgcgctg tgccaggtcg 1380

cctgcctctg cctccaccat ctgctcccag gccgctctcc aggccagtct gcagccctcc 1440

tgcccaccgt gacccagagc tacgtgcaga tggtgctttc cctcagcccc caagggttcc 1500

tgcctgccga gtccctgatg ggcctcgggg aggtggccct gtggggcctg gagacgggga 1560

aggttgtctt cactgcagga gacatccctc cacccacgat ggccttcgcg gcggccctcg 1620

gcctgctcac ctccttctgt gtgtacacgg aacccgggca ccaggagaca ggctacgtct 1680

tcacccacct cagcctgcag cagtttttgg ctgccctgca cctgatggcc agccccaagg 1740

tggacagaga cacacttgcc caacatgtca ccctcaattc tcgctgggtg ctgcggacca 1800

aagctaggct gggcctctta gaccaccacc ttcccacctt tctggccggc ctggcctcct 1860

gcgcctgcca ccccttcctc acacccctgg cacagcagga ggaggtgtgg gtgcgtgcca 1920

ggcaggcggc agtcatgcaa gccttggaga agttggccac tcgcaagctg acggggccaa 1980

agctgataga gctatgtcac tgcgtggctg agacacagaa gccggagctg gccagcctcg 2040

tggcccagag cctcccccat cacctctcct tccgcaactt tctgctgacc tatgccgacc 2100

tggctgccct gaccaacatc ctcgggcaca gggatgcccc catccacctg gattttgagg 2160

gctgcccctt ggagccacac tgtcctgaag ccctggcagg ctgcgagcag gtggagaatc 2220

tcagctttaa gagcaggaag tgtggggatg cctttgctga agccctctcc aggagtttgc 2280

caacaatggg gagcctgaag aagctggggt tgtcaggaag taggatcact gcccgaggca 2340

tcagccacct ggtgcgggct ttgcccctct gtccacagct ggaagaggtc agctttcagg 2400

acaaccagct caaggacggg gaggtcctga acatcgtgga aatacttccc cacctgccgc 2460

agctccggat gcttgacctg agccgcaaca gtgtctccgt gtcaactctc ctctccttga 2520

caaaggtggc agtcacgtac cctaccatta ggaagctgca ggtcagggag acagacctcg 2580

tcttccttct ctccccacct acagagatga ccacagagct acaaagagac ccagacctac 2640

aggaaaatgc cagccagagg aaagaggctc agaggagaag cctggagctc aggctccaga 2700

agtgtcagct cagtgtctat gatgtgaagc tgctcctcgc ccagctccgg atgggtccac 2760

agctggatga agtggacctc tcagggaacc agctggaaga tgaaggctgt caactggtgg 2820

cagaggctgc gccccagctg cacattgcca ggaagctgga cctcagcgac aatgggcttt 2880

ctgtggctgg gatgcaacgt gtgctgagtg cagtgagaac ctgccggacc ctggcagagc 2940

tacacatcag tctgctgcac aaaaccgtgg tgctcatgtt tgccccagaa ccagaggagc 3000

aggaggggat ccagaagagg ctgacacatt gtggcctgca agcccagcac cttgagcagc 3060

tctgcaaagc gctgggagga agttgccacc tcaagtacct cgatttatca ggcaatgctc 3120

tgggggacga aggtgtggcc ctgctggctc agctgctccc cgggcttggt gccctgcagc 3180

tgctgaacct cagtgagaac ggtttgtccc tggatgctgt gttcagtttg acccagtgct 3240

tctctacagt gcggtggctt cagcgcttgg acttcagctc tgagagccag cacgtcatcc 3300

tgagcggtga cagcagaggc aggcatctct tggctggcgg atctttgcca gagtttcaag 3360

ctggagccca gttcttgggg ttccgtcagc gccgcatccc caggagcttc tgcctcaagg 3420

agtgtcagct ggagcccccg agcctctccc gcctctgtga gactctggag aagtgcccgg 3480

ggcctctgga agtcgaattg ttctgcaagg tcctgagtga ccagagcctg gagaccctgc 3540

tgcatcacct tccccggctc ccccaactaa gcctgctgca gctgagccag acgggactgt 3600

cccaaaggag ccccctcctg ctggccgacc tcttcagcct gtacccacgg gttcagaagg 3660

tggatctcag gtccctccat cacatgactc tgcacttcag gtttagcgag gagcaggaag 3720

gcggatgctg tggcaggttc acaggctgtg gcctcagcca ggagcacatg gagccgctgt 3780

gttggtcgct gagcaagtgt gaggacctca gccaactgga cctctccgcc aacctgctgg 3840

gtgatgacgg gctcaggtcc ctcctggaat gtctccctca ggtgcccatc tccggttcgc 3900

ttgatctgag tcacaacggc atctctcagg aaagtgccct ccgcctggtg gaaacccttc 3960

cctcctgccc acgtgtccgg gaggcctcgg tgaacccggg ctccaagcag accttctgga 4020

ttcacttctc ccgaaaggag gaggctagga agacactaag gctgagtgag tgcagcttca 4080

ggccagagca cgtgcccaga ctggccaccg gcctgagcca ggccctgcag ctgacagagc 4140

tcacgttgaa ccagggctgc ctgggcctgg agcagctgac tatcctcctg ggcctgctga 4200

agtggccggc ggggctgctg actctcaggg tagaggagcc gtgggtgggc agagccggag 4260

tgctcaccct gctggaagtc cgtgcccacg cctcaggcaa cgtcactgaa ataagcatct 4320

ctgagaccca ggagcagctc tgtatgcagc tggaatttcc ccatcaggag aacccagaag 4380

ccgtggccct caggttggct cattgtgatc tcgggaccca ccacagcctc cttgtcaggg 4440

agctaatgga gacatgcgcc aggctgcggc agctcagctt gtcccaggtg aagctctgca 4500

aggccagctc tctgctgctg caaagcctcc tgctgtccct ctctgagctg aagaacttcc 4560

ggctgacctc cagctgtgtg agctctgatg ggctagccca cctgacattt ggtctgagcc 4620

attgtcacca cctggaggag ctggacttgt ctaacaatca atttggcaag gaggacacca 4680

aggtgctgat gggagccctt gagggcaaat gctggctgaa gaggcttgac ctcagccact 4740

tgcctctgag cagctccacc ctggccgcgc tcattcaagg actgagccac atgagcctcc 4800

tgcagagcct ccgtctaagc aggagcggcg ttgatgacat cggctgctgc cacctctccg 4860

aggcgctcag agctgccacc agcttggtgg agctgggctt gagccacaac cagatcggag 4920

acgccggtgc ccagcactta gctgccatcc tgccagggct gcctgagctc aggaagatag 4980

acctctcagc caatggcatc ggcccggcag ggggagtgcg gttggcggag tccctcaccc 5040

tttgcgagca cctggaggag ctgatgcttg actacaatgc tctgggagat ctcacagccc 5100

tggggctggc ccgagggttg cctcagcacc tgagggtcct gcacctgcgg tccagccacc 5160

tgggcccaga gggggcgctg agcctgggcc aggcactgga tggatgccca tacgtggaag 5220

agatcaactt ggccgagaac agcctggctg gagggatccc acatttctgt caggggctcc 5280

cgatgctccg gcagatagac ctgatgtcat gtgagattga caaccagact gccaagcccc 5340

tcgccgccag cttcgtgctc tgcccagccc tggaagaaat catgctgtcc tggaatctgc 5400

tcggtgacga ggcagctgct gagctggccc aggtcctgcc gcggatgggc cgactgaaga 5460

gagtggacct ggagaagaat cggatcacag ctcacggagc ctggctcctg gctgaagggc 5520

tggctcaggg ctctggcatc caagtcattc gcctgtggaa taaccccatc ccccaggaca 5580

cggcccagca tctgcagagc cgggagccca ggctggactt tgctttcttc gaccatcagc 5640

cacaggtccc ctgggatgct tgacggcccc cgcaagaccc ttccaataca gccaagtgat 5700

gtccgcttcc atcccccagg atagagggct caggaaaaga gcctcagctg gctgtcccgg 5760
cacactgttc cgggagggag agacgccgtt ttccaggcac ggtcttcaga atggacttta 5820
tgggcgacaa agagcctacc atggccaaca gaccaccctc catcacacat gacatgcatg 5880
accagtcggg aatatgcagc acagtgagga tgtcgtggcg tgatgcaaga cacagaaggt 5940
tgcacgtggc agcgttccat gtgacattgc atgaaacctg cagtgtggcc tgtgggttgt 6000
tggcgtgggt cctagcacta catgtgatgg gcagtccata tttgagacgt ggcaaatgtc 6060
cgtgtcatat gccatgtggc tggccagatg ccctcatgct ggtccaagat ttaatttatt 6120

aatttttaa acaaagtatg tatttataga ttacctttcc agagcagcta aaccagggaa 6180
tgtcttccaa acaagtgcga tgaggaaagc atacaagcac tgatcagccc agtggcctga 6240
ggtccagggc cctgggccaa gccagggatt tagccacgag gcttgtggat gactatcctc 6300
tcgcctcaag cctcagtttt cccaatctgg gaactggctc acccctcccg tagcttccca 6360
ggtcttagag cccaggtcca ggtagcgtta gcctgacctt ggggatcaca ggcctgggct 6420
gtcctgtgta agggacaaag ccagatctaa ggatgcagcg ggtggggact gccaagttag 6480
gcaaggccgc tggacccggc cactacctca gtggatctga ctgaactccc gggagctcac 6540

agtgttcatg ttgtttccaa gaaggcccaa ggattgtgag ccaagtttga tcaataaatg 6600
tgagtgatct tccggcctct aaaaaaaaaa aaaaaaaa 6638
<210> 7
<211> 1846
<212> PRT
<213> Sus scrofa
<400> 7
Met Asp Pro Ile Ser Arg His Leu Gly Thr Lys Asn Leu Trp Gly Trp
1 5 10 15
Leu Val Arg Leu Leu Cys Lys His Ser Glu Trp Leu Ser Ala Lys Val
20 25 30
Lys Phe Phe Leu Pro Asn Met Asp Leu Gly Ala Arg Asn Glu Ala Ser

35 40 45
Asp Pro Thr Gln Arg Val Val Leu Gln Leu Arg Lys Leu Arg Thr Gln
50 55 60
Ser Gln Ile Thr Trp Gln Ala Phe Ile His Cys Val Cys Met Glu Leu

65 70 75 80

Asp Val Pro Leu Asp Leu Glu Val Leu Leu Leu Ser Thr Trp Gly His

85 90 95

Gly Glu Gly Leu Pro Ser Gln Leu Glu Ala Asp Glu Glu His Pro Pro

100 105 110

Glu Ser Gln Pro His Ser Gly Leu Lys Arg Pro His Gln Ser Cys Gly

115 120 125

Pro Ser Pro Arg Pro Lys Gln Cys Arg Lys Gln Gln Arg Glu Leu Ala

130 135 140

Lys Arg Tyr Leu Gln Leu Leu Arg Thr Phe Ala Gln Gln Arg Tyr Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ser Pro Gly Pro Gly Gln Pro Val Ala Cys His Arg Thr Tyr

165 170 175

Ile Pro Pro Ile Leu Gln Trp Asn Arg Ala Ser Val Pro Phe Asp Thr

180 185 190

Gln Glu Gly Thr Val Ala Gly Gly Pro Lys Ala Glu Asp Gly Thr Asp

195 200 205

Val Ser Ile Arg Asp Leu Phe Ser Ala Lys Ala Asn Lys Gly Pro Arg

210 215 220

Val Thr Val Leu Leu Gly Lys Ala Gly Met Gly Lys Thr Thr Leu Ala

225 230 235 240

His Arg Leu Cys Gln Glu Trp Ala Asp Gly Gln Leu Glu Arg Phe Gln

245 250 255

Ala Leu Phe Leu Phe Glu Phe Arg Gln Leu Asn Leu Ile Thr Asn Phe

260 265 270

Leu Met Leu Pro Gln Leu Leu Phe Asp Leu Tyr Leu Arg Pro Glu Ala

275 280 285

Gly Pro Glu Ala Val Phe Gln Tyr Leu Glu Glu Asn Ala Asn Lys Ile

290 295 300

Leu Leu Ile Phe Asp Gly Leu Asp Glu Val Leu His Pro Gly Ser Ser

305 310 315 320

Lys Glu Ala Ala Asp Pro Glu Ala Ser Ala Ser Ala Leu Thr Leu Phe
325 330 335
Ser Arg Leu Cys His Gly Thr Leu Leu Pro Gly Cys Trp Val Met Thr
340 345 350
Thr Ser Arg Pro Gly Lys Leu Pro Ala Cys Leu Pro Thr Glu Val Val

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

420 425 430
Pro Gly Gln Ser Ala Ala Leu Leu Pro Thr Val Thr Gln Ser Tyr Val
435 440 445
Gln Met Val Leu Ser Leu Ser Pro Gln Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ser
450 455 460
Leu Met Gly Leu Gly Glu Val Ala Leu Trp Gly Leu Glu Thr Gly Lys
465 470 475 480
Val Val Phe Thr Ala Gly Asp Ile Pro Pro Pro Thr Met Ala Phe Ala

485 490 495
Ala Ala Leu Gly Leu Leu Thr Ser Phe Cys Val Tyr Thr Glu Pro Gly
500 505 510
His Gln Glu Thr Gly Tyr Val Phe Thr His Leu Ser Leu Gln Gln Phe
515 520 525
Leu Ala Ala Leu His Leu Met Ala Ser Pro Lys Val Asp Arg Asp Thr
530 535 540
Leu Ala Gln His Val Thr Leu Asn Ser Arg Trp Val Leu Arg Thr Lys

545 550 555 560
Ala Arg Leu Gly Leu Leu Asp His His Leu Pro Thr Phe Leu Ala Gly

565 570 575

Leu Ala Ser Cys Ala Cys His Pro Phe Leu Thr Pro Leu Ala Gln Gln

580 585 590

Glu Glu Val Trp Val Arg Ala Arg Gln Ala Ala Val Met Gln Ala Leu

595 600 605

Glu Lys Leu Ala Thr Arg Lys Leu Thr Gly Pro Lys Leu Ile Glu Leu

610 615 620

Cys His Cys Val Ala Glu Thr Gln Lys Pro Glu Leu Ala Ser Leu Val

625 630 635 640

Ala Gln Ser Leu Pro His His Leu Ser Phe Arg Asn Phe Leu Leu Thr

645 650 655

Tyr Ala Asp Leu Ala Ala Leu Thr Asn Ile Leu Gly His Arg Asp Ala

660 665 670

Pro Ile His Leu Asp Phe Glu Gly Cys Pro Leu Glu Pro His Cys Pro

675 680 685

Glu Ala Leu Ala Gly Cys Glu Gln Val Glu Asn Leu Ser Phe Lys Ser

690 695 700

Arg Lys Cys Gly Asp Ala Phe Ala Glu Ala Leu Ser Arg Ser Leu Pro

705 710 715 720

Thr Met Gly Ser Leu Lys Lys Leu Gly Leu Ser Gly Ser Arg Ile Thr

725 730 735

Ala Arg Gly Ile Ser His Leu Val Arg Ala Leu Pro Leu Cys Pro Gln

740 745 750

Leu Glu Glu Val Ser Phe Gln Asp Asn Gln Leu Lys Asp Gly Glu Val

755 760 765

Leu Asn Ile Val Glu Ile Leu Pro His Leu Pro Gln Leu Arg Met Leu

770 775 780

Asp Leu Ser Arg Asn Ser Val Ser Val Ser Thr Leu Leu Ser Leu Thr

785 790 795 800

Lys Val Ala Val Thr Tyr Pro Thr Ile Arg Lys Leu Gln Val Arg Glu

805 810 815

Thr Asp Leu Val Phe Leu Leu Ser Pro Pro Thr Glu Met Thr Thr Glu
820 825 830
Leu Gln Arg Asp Pro Asp Leu Gln Glu Asn Ala Ser Gln Arg Lys Glu
835 840 845
Ala Gln Arg Arg Ser Leu Glu Leu Arg Leu Gln Lys Cys Gln Leu Ser
850 855 860
Val Tyr Asp Val Lys Leu Leu Leu Ala Gln Leu Arg Met Gly Pro Gln

865 870 875 880
Leu Asp Glu Val Asp Leu Ser Gly Asn Gln Leu Glu Asp Glu Gly Cys
885 890 895
Gln Leu Val Ala Glu Ala Ala Pro Gln Leu His Ile Ala Arg Lys Leu
900 905 910
Asp Leu Ser Asp Asn Gly Leu Ser Val Ala Gly Met Gln Arg Val Leu
915 920 925
Ser Ala Val Arg Thr Cys Arg Thr Leu Ala Glu Leu His Ile Ser Leu

930 935 940
Leu His Lys Thr Val Val Leu Met Phe Ala Pro Glu Pro Glu Glu Gln
945 950 955 960
Glu Gly Ile Gln Lys Arg Leu Thr His Cys Gly Leu Gln Ala Gln His
965 970 975
Leu Glu Gln Leu Cys Lys Ala Leu Gly Gly Ser Cys His Leu Lys Tyr
980 985 990
Leu Asp Leu Ser Gly Asn Ala Leu Gly Asp Glu Gly Val Ala Leu Leu

995 1000 1005
Ala Gln Leu Leu Pro Gly Leu Gly Ala Leu Gln Leu Leu Asn Leu
1010 1015 1020
Ser Glu Asn Gly Leu Ser Leu Asp Ala Val Phe Ser Leu Thr Gln
1025 1030 1035
Cys Phe Ser Thr Val Arg Trp Leu Gln Arg Leu Asp Phe Ser Ser
1040 1045 1050
Glu Ser Gln His Val Ile Leu Ser Gly Asp Ser Arg Gly Arg His

1055 1060 1065

Leu Leu Ala Gly Gly Ser Leu Pro Glu Phe Gln Ala Gly Ala Gln

1070 1075 1080

Phe Leu Gly Phe Arg Gln Arg Arg Ile Pro Arg Ser Phe Cys Leu

1085 1090 1095

Lys Glu Cys Gln Leu Glu Pro Pro Ser Leu Ser Arg Leu Cys Glu

1100 1105 1110

Thr Leu Glu Lys Cys Pro Gly Pro Leu Glu Val Glu Leu Phe Cys

1115 1120 1125

Lys Val Leu Ser Asp Gln Ser Leu Glu Thr Leu Leu His His Leu

1130 1135 1140

Pro Arg Leu Pro Gln Leu Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gln Thr Gly

1145 1150 1155

Leu Ser Gln Arg Ser Pro Leu Leu Leu Ala Asp Leu Phe Ser Leu

1160 1165 1170

Tyr Pro Arg Val Gln Lys Val Asp Leu Arg Ser Leu His His Met

1175 1180 1185

Thr Leu His Phe Arg Phe Ser Glu Glu Gln Glu Gly Gly Cys Cys

1190 1195 1200

Gly Arg Phe Thr Gly Cys Gly Leu Ser Gln Glu His Met Glu Pro

1205 1210 1215

Leu Cys Trp Ser Leu Ser Lys Cys Glu Asp Leu Ser Gln Leu Asp

1220 1225 1230

Leu Ser Ala Asn Leu Leu Gly Asp Asp Gly Leu Arg Ser Leu Leu

1235 1240 1245

Glu Cys Leu Pro Gln Val Pro Ile Ser Gly Ser Leu Asp Leu Ser

1250 1255 1260

His Asn Gly Ile Ser Gln Glu Ser Ala Leu Arg Leu Val Glu Thr

1265 1270 1275

Leu Pro Ser Cys Pro Arg Val Arg Glu Ala Ser Val Asn Pro Gly

1280 1285 1290

Ser Lys Gln Thr Phe Trp Ile His Phe Ser Arg Lys Glu Glu Ala

1295 1300 1305

Arg Lys Thr Leu Arg Leu Ser Glu Cys Ser Phe Arg Pro Glu His

1310 1315 1320

Val Pro Arg Leu Ala Thr Gly Leu Ser Gln Ala Leu Gln Leu Thr

1325 1330 1335

Glu Leu Thr Leu Asn Gln Gly Cys Leu Gly Leu Glu Gln Leu Thr

1340 1345 1350

Ile Leu Leu Gly Leu Leu Lys Trp Pro Ala Gly Leu Leu Thr Leu

1355 1360 1365

Arg Val Glu Glu Pro Trp Val Gly Arg Ala Gly Val Leu Thr Leu

1370 1375 1380

Leu Glu Val Arg Ala His Ala Ser Gly Asn Val Thr Glu Ile Ser

1385 1390 1395

Ile Ser Glu Thr Gln Glu Gln Leu Cys Met Gln Leu Glu Phe Pro

1400 1405 1410

His Gln Glu Asn Pro Glu Ala Val Ala Leu Arg Leu Ala His Cys

1415 1420 1425

Asp Leu Gly Thr His His Ser Leu Leu Val Arg Glu Leu Met Glu

1430 1435 1440

Thr Cys Ala Arg Leu Arg Gln Leu Ser Leu Ser Gln Val Lys Leu

1445 1450 1455

Cys Lys Ala Ser Ser Leu Leu Leu Gln Ser Leu Leu Leu Ser Leu

1460 1465 1470

Ser Glu Leu Lys Asn Phe Arg Leu Thr Ser Ser Cys Val Ser Ser

1475 1480 1485

Asp Gly Leu Ala His Leu Thr Phe Gly Leu Ser His Cys His His

1490 1495 1500

Leu Glu Glu Leu Asp Leu Ser Asn Asn Gln Phe Gly Lys Glu Asp

1505 1510 1515

Thr Lys Val Leu Met Gly Ala Leu Glu Gly Lys Cys Trp Leu Lys

1520 1525 1530

Arg Leu Asp Leu Ser His Leu Pro Leu Ser Ser Ser Thr Leu Ala

1535 1540 1545

Ala Leu Ile Gln Gly Leu Ser His Met Ser Leu Leu Gln Ser Leu

1550 1555 1560

Arg Leu Ser Arg Ser Gly Val Asp Asp Ile Gly Cys Cys His Leu

1565 1570 1575

Ser Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr Ser Leu Val Glu Leu Gly Leu

1580 1585 1590

Ser His Asn Gln Ile Gly Asp Ala Gly Ala Gln His Leu Ala Ala

1595 1600 1605

Ile Leu Pro Gly Leu Pro Glu Leu Arg Lys Ile Asp Leu Ser Ala

1610 1615 1620

Asn Gly Ile Gly Pro Ala Gly Gly Val Arg Leu Ala Glu Ser Leu

1625 1630 1635

Thr Leu Cys Glu His Leu Glu Glu Leu Met Leu Asp Tyr Asn Ala

1640 1645 1650

Leu Gly Asp Leu Thr Ala Leu Gly Leu Ala Arg Gly Leu Pro Gln

1655 1660 1665

His Leu Arg Val Leu His Leu Arg Ser Ser His Leu Gly Pro Glu

1670 1675 1680

Gly Ala Leu Ser Leu Gly Gln Ala Leu Asp Gly Cys Pro Tyr Val

1685 1690 1695

Glu Glu Ile Asn Leu Ala Glu Asn Ser Leu Ala Gly Gly Ile Pro

1700 1705 1710

His Phe Cys Gln Gly Leu Pro Met Leu Arg Gln Ile Asp Leu Met

1715 1720 1725

Ser Cys Glu Ile Asp Asn Gln Thr Ala Lys Pro Leu Ala Ala Ser

1730 1735 1740

Phe Val Leu Cys Pro Ala Leu Glu Glu Ile Met Leu Ser Trp Asn

1745 1750 1755

Leu Leu Gly Asp Glu Ala Ala Ala Glu Leu Ala Gln Val Leu Pro

1760 1765 1770

Arg Met Gly Arg Leu Lys Arg Val Asp Leu Glu Lys Asn Arg Ile

1775 1780 1785

Thr Ala His Gly Ala Trp Leu Leu Ala Glu Gly Leu Ala Gln Gly

1790 1795 1800

Ser Gly Ile Gln Val Ile Arg Leu Trp Asn Asn Pro Ile Pro Gln

1805 1810 1815

Asp Thr Ala Gln His Leu Gln Ser Arg Glu Pro Arg Leu Asp Phe

1820 1825 1830

Ala Phe Phe Asp His Gln Pro Gln Val Pro Trp Asp Ala

1835 1840 1845

<210> 8

<211> 8621

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 8

gtctgagaag agcttcactc aggagcatct gacccaccag gagcctgcaa catggtccaa 60

tagcgcccct tattagccat gagctgctgg tgggttccct cctcaacaat ggtgcctcct 120

tccagaaaga ggatgtgatt ggcctgctcc acggaactaa gacgctgggt gatgagaagc 180

acagaccggg agtaccgctc agggctttca tacaggagcg actccacctg agaaaaaaac 240

acagactctg tcagagctgg gggccactcc cggaagagct gggacagacc tcgccaggat 300

cactgccact tctgccagga accccaaaat caaagcttct cattctgagt gcttctctgt 360

caaacttttg atctgttaag gacggtttac atgagggggc aagagcgtgt cctatggtga 420

aactcataag tatgaagggt attgagtagc ctctcctctc taatttttat attctctttc 480

aaggagacat aagtgagtag taaagagaat gaatattcga gtcaggcaga ctcgaatttg 540

ggtccaggct ctgctattca acattgagct gaatgctatc gagtgcgttg ttcagcctct 600

cttagcctgc attttagcat ctgttcgatg aagataacaa cagccagctc acaagcattc 660

acgatgaata attaaatgag agagtacatg gaaagggcct gttaacattt ctggcacatg 720

gtaagatttc aactaatatt ggtatgatgg gatcttttct tttgtttggc ttcacagatt 780

cagagtctga ggatcgtctc ttttaactga ctctaggcat gttggggaga agcgaagggg 840

aactgagaat tgcaaagact ggtttggatg attatgatgt tagtacaata acaaaggatg 900

agtgaaggaa ggaggactgg gtgggttaca ggcattaaga agatgactct ctcacccgtg 960

cttgactgtt tgcatccagg gcactggtag catcatccag gatgagtacc cgtggtttcc 1020

ggatcaaggc tcgagccaag gccactgcct gccgctgacc ccctgatagc tggctcccag 1080

cctcacctac ctctgcagag acaagtgccc aggtaagagc tggataaaca catgtgcatc 1140

catgtgcttg catgcacgcg cgagcgtgtg tgcacatgtg cacgcacgca cgcgcgtgca 1200

cacacacaca cacacacaca cacacacact cggactaaca gatacagctg gatagggaag 1260

gttctgggaa ggtgaaggag ttctgaggat atgaggatga aagagccata gaaacaagct 1320

cttacaactt catactgatg aataaaggca agactattgg atttcaacaa aggtaaagat 1380

gtctgagcca taaaataaaa tttaaaaaaa aaaagagttc ctgctgtggc acagtgggtt 1440

aaggatgcaa ctgcaggagt tcctgacatg actcagtggt ttatgaaccc aactagtatc 1500

cacgtggact cgggttagat ccctggcctt gctcagtggg ttaaggatcc agcattgcca 1560

tgagctgtgg tgtaggtcag cagctgtagc tccgattcga cccctagcct gggaatgtcc 1620

atatgctgtg gtgcagctcc aaaaaaaagc aaaaaaaaac aaaacaaaac aaaacccgaa 1680

tgctgtggct caggtcgcct tggaggtgca gttcaatccc tggcctggtg cagtgggtta 1740

aaggatctgg cgttgctgca gctgctgcat aggttgcatc cgaggcttgg attcagacta 1800

tgggtgtggc cataaaaaac tagccccccc aaaaaagatg cctgggtggt gatatgagag 1860

gagagagcac ctgtgtcgta gccttgcggg agcttggaga tgaagctatg ggctccggac 1920

tccacggcgg cagctatgac ttcctccatt gctggcttct ggctcaggcc ataggcaatg 1980

ttttcttgaa aacttcttcc aaagagctgt ggctcttgcc ccaccgcagc cacctgggac 2040

aaagcatgat gagagaacga ggaacacagg agtatgatga tctggagact gaagactgaa 2100

aatctttatt gtgaacaaat catgaaatca cacagcctct ctcctgaaca cacccccgc 2160

ccccccagga tctcctgtca ttcccagcac tcctttcaga gtgcccagtg agcatggtct 2220

tcttactcgc agctccctgc cctcccctgt gccaccttct tgctcacctg tctgtgcagg 2280

tagcggtgct catattcagg aaggggcttc tcacccagca gcacctgccc ctccgtgggc 2340

tggtacaggt tctgcagcag ggcagccacg gtgctcttcc cagacccatt gggccccacg 2400

agggcggtca cctcaccagg acgtagagtg aacgtgaggc cctggaggcc agagaatcac 2460

acactaagag gcagatcaag gcccctaacc ttaagagcgt catggacttg gcccattgtt 2520

ttgtcagtgt ctcaccccag agaagaaaag aggaaagtgg agaaacacag caactcctac 2580

cctcccacat gcacagactt ctgctcctca gcgatgccac ctccccgtgg actagagatg 2640

gaagaagaga caaagaccag ggcaaagacc atgccgcaca ctcaatctca gagaccagga 2700

gaaaaaaaga aaaaaaaaat cacatttgaa atcacaaatg gaaagaaaaa ggaggagttc 2760

ctgttgtggc tcaggaggtt aagaccctga catagtgtcc gtgaggatac aggttcaatc 2820

cttggcttcg cccagtgggt taaggatctg gtgtggctgc agctgccccg ttcagtcaca 2880

gaagtggctc agagccggtg ttgctgtggc tgtgatgcag gcgttcagct cctggcccag 2940

tgtgaccatt aaaaaaagga agaaaaaagg caagaaaaag gaaagatgga agaccagatg 3000

gatacacaga ttttgcagca gttccttagg atatgacagc cttctccctg aaagcctcct 3060

ttcctgtcct ccctggaaat ccaaactagg tcttgagttt ggggcaattt tatggaacag 3120

atgatgctca tctttgcctc tgaagggtaa agaaggatct agctacacct gatgttaagc 3180

agactgaagg caggaagacg attcagatcg agctgagagg aagattggtg gagtgcaggg 3240

gttggtgggt tgtacctgca gcactgggac ctctggtcgg ttcgggtagg caaaggagac 3300

attctggaac ttgacaagcc cctctgactt taaggaagtc aacgatccac tggccgggca 3360

gcgagggatt cggtccagat actcaaatat ttcctttgag gagcccacag ccttctgtac 3420

cctggggtag gtggacagca gtacctggag gggaggtatg aatagtgaga tgggaggagg 3480

tagtgggggа gggacctaat ctgcctgcca ggattatgtg atgtgagaag ggcaaagcat 3540

ggaaggaagg tgactcagat ggtgatggga caggggaggg aaaagccctg ggatgtgaga 3600

atggaaggac ctcacctgaa cagcttcggt gaactggatc tggtagagaa caaatgtgac 3660

gaggtttccg ctgcttatag ccccacctgc caccagcttc ccgccaacat acaggattcc 3720

caccttcagc aacatccctg agatctgtgg agagaccaca cagaaaaggg acttttgtag 3780

aaaaatctag aggggctgca gagaagcaga atcattagca ttaaggagat aagaagttct 3840

tggagttccc gtcgtggctc agtggttaac gaatccaact aggaaccagg aggttgcggg 3900

ttcgatctct ggcctcgctc agtgggttaa ggatcgggtg ttgccatgag ctgtggtgta 3960

ggtcaaagat gtggctcgga tctagtgttg ctgtggctgt agctctaggg taggctggca 4020

gccgtagctc cgactggacc ccttgccagg gaaactccaa atgcctcagg tacagcccta 4080

aaaagcaaaa acaaacaaat aaacaaaaaa aaggaatgaa ccatagcaat gccacggagt 4140

ctcactcagt tatacagaaa agaagccaat cgttattacc atcaccatta tcaccttgtc 4200

tgggaagcat ttactctgca caaaaggctt tcatgaatgt aatgtcatct aatagtcgca 4260

tcaaaagccc cataaacaag gttaggtcac tgccatttt aaaactgaga aaacagtctc 4320

agagaagtga agtcaccagc ccctggtcac agagccggaa aatggcagca tcgtgatagg 4380

aacttgatgg ctggtcgtgt tcgctttcgg ttacatcaca ggtgcccctc atccttgctt 4440

ctgctactcc caggactctc actagcatcc atgtagtgtc agcatgaaac gggacagggt 4500

gccagaattt atagtcctct gagcaccccc ttgaggcaaa agaaggcctt ggaaaacact 4560

tccctaaaga gagggttggg tggatttttg tgtaccgtag tgaaaggaag ccatctagca 4620
cgcctaaaaa ggggggaggg ggttaggaac agtgagtagg gtgactgagc ctccggttgt 4680
tagaatatgg ccactgaacc aaccactggg cagtggagga agagtgtgga gcagggtcat 4740
gggaaagggga atggcattga ggcatcttgg ggacaaggga ctaggcagtc atctgcaggt 4800
gctcacactg gtggtccaga ggtcgaccgc ataggccagg gcctccttct ggttgagtgt 4860
cttcatgtcc tgcagctttt gcttgaactt ctgggcctca ccctcttcat tggcaaagct 4920
ccggacagta ggcatagctg acagaacctc aatggccacc tggcttgact ttgccagaga 4980

ttcctgcacc tgtgctgcca gcacctgtgg agacgtggac cagagatgcc acacatgatt 5040
gttgacaaac cataggggac actagtacct gagttatccg attagagttt aaaggtgaga 5100
cgtggcagag ggaaggcaag gggacaaagg gacacagcca ggcccccaga tactaaagga 5160
tacagagaag aggaaaatga cttagaagcg tcgtagggga gcatattctt gagatgggtg 5220
atcatgttct taaagacaga ttgtgggcag gcattagaag agaagacaca agggatgtga 5280
agatcaacac tgagcaatct gggaacatgg acgacaggga caaggagtcc cacaaagagg 5340
agaaccagtg aaggtgccag gaaagggatc tgagcccacc aagtctggga tgagggtcag 5400

tgtaggttga ggcaactccc tagacatacc tggtgccatt tccccagctt ctcaggcaga 5460
aggaaaagca gtggcaaggc ggccagggtg accatggtga ggggaggtga cccccagagc 5520
atgagcccta agagacacag tccccgtgcg aggtaccaca gcaagaggct cagctccgaa 5580
ctcagagaca cactcacagt ggatgtgtcc tctgttaccc gagatgtgat ggcacctgcc 5640
aagggttcaa gagaagagag tggagtgaac aggaggctca gagtgatggg agcgacgagc 5700
aatgagccag gtgccacagc gaagggcatc aacacagtgt tctaagaagg tcaggaaaag 5760
gagttcccgt cgcggcgcag tggttaacga atccgactag gaaccatgag gttgcgggtt 5820

cgatccctgc ccttgctcag tgggttaacg atccggcgtt gctgtgagct gtgatgtagg 5880
ttgcagactt ggctcggatc cgcgttgctg tggctctggc gtaggccggt ggctacagct 5940
ccaattcgac ccctagcctg ggaacctcca tatgccgcgg gagcggccca agaaatagcg 6000
gggaaaaaaa aaaaaaaaaa gacaaagaag gtcaggaaaa caaggtctgt ggttggggga 6060
ggactgaaac ataatgcaag aaaaatgtgt tagagtggaa aagcctggcc aaagaccttc 6120
gttttaacta taaagaaatt gatgcccaga gttcccactg tggctcagcg gttaaggacc 6180
tgacgccgtc tctgtgaggt tgcaggctgg aaccctggct tcgctcagtg ggttaaggac 6240

cagctgttgc cacaagctgt ggcgtaggtc acagatgctg gatcaggtgt tgccatgact 6300

ggcacaggcc tcacctgtag ctctgattca acccctggcc caggaacttc catatgccac 6360

aggtgcagtc ataaaagaaa aaaaaatttt taaagaaatg gatgcccatg tgaacttctg 6420

tttctctgac aggtgtctgt tccttaaaga acttgtatat accatgctca taggtaggaa 6480

gaacttaagc tggtcataca agagctggag aaaaatggag agactactag agagcagtcc 6540

aggaaaccac agcaagcact ggattgggaa tcaagacatg ggttctgctc tcaagtttgt 6600

cttcatccat gtgcatccat gcaaatgttg gcatttaggt ctagacctca tttcacttct 6660

ctgtaaaatg agtcagctag actctctaat ctcaaaattt ccaggtttga aattctacct 6720

aaatacactt atagggatag tttatggaaa aatcttgggt ggaaacagta ggttaatcat 6780

ttttttttt gttttattgt gtttttggtt ttgtcttttt ttttttttt ttttttttt 6840

tttttgccct tcccacagca tgcagaattt ccctggccag atggaacctc gccatagaag 6900

caaactgagt cacagcagcg atctgagcca cagcagccac agaactacag cagtggcaac 6960

accagatcct taacccgctg agccaccggc gaactccaac agtaggcttt tctaaaggta 7020

aagagcatat cttgctcttg aagtacatca agaataaaaa gggacaccat ttgtgtgtgt 7080

gtgagagaaa gatcaagatt ataagtaaaa gatgaagtgt ggggatacaa atagaaaaca 7140

gacggataat gaaagaggtt cataagacac ctgtttgatt cttctgaaaa aactctgttt 7200

cttggcgcag gacagaccga aacacctctc cctgcaggtg gctgtgcacg cggcccatgg 7260

tgctgttata gatcccgtcg cacacgaact ccagcaccga gctagaggga gacaaagaag 7320

gagggccggt cggtcaggga ccccgtagaa gtgcactttg gagggcggcc ccaacttcca 7380

actgcgccct tttcagggtc ccccgtcccc agccttccaa gctcagcagt cagacctggc 7440

tatgatgagg atggacatga gagttaggtt ctgcgtgaag gcagcacctg ccccatctcg 7500

tagaatccag tcagtgagcc ggcctgtgaa gaacggaatg gccatctccc ctggggaggg 7560

agaggagaga tgggcgggtc agaaagagca agtctaagca gcctaagcag ctcagctcta 7620

accaggctgc acctcccgcc catcctccct tcacccttgc ccattatcct gcagaaacag 7680

cgcacactct cggcactgga atgggccccc ggggaactcg taatcctgtg gcctcaccag 7740

acctttagag ggttaattaa gaagcctagg atggtaggag gaaagagctc gcccaaggtg 7800

gccagtgaag caacacctga gcagcactgg agtccaggac tcctgactcc cacccagtcc 7860

agggctcttt cctctccacc aagtggacct gagcggggtg ggcttgctct tatccacatt 7920

tccgagaact cacacctgtc tatctcactg accgttaggc ttgattccta cccagccctc 7980

tagcctccct ctccctcccc ccgcatcccc cttaccaagg ctggagagga ccaccagggt 8040

cagaaggagc cagaggtggc ggatctctga gcccaggcag ccgagaagcc ggctcactgt 8100

cactccagag cctctgtgac ttccttgcac ccaaaggctg ctaagcttat gccacagggc 8160

ggccgcgggc aatgccgccg catagctgag ggcgaaggca tcgaggcgac tcccccagtg 8220

cagtagccgc gtgctgtcag ccgctcccga gcccaactct cggaacaagg caagtcccgg 8280

cagagccaag cccagagccg ccgccagcgg ctccaaagct gccagccatc cccgaagtcc 8340

tgtgcttttc tcccggaagc caaccgtcgc cctgaggacg ctgcgggccc ccaaccacag 8400

cacagcccaa cggctcaggc ccaccaccca gacccggagc agcggcagcg ctgggggcag 8460

cagcagggag gatatccggg gcagcgccgg ccggagcagc acccagtcgg cgagaagcag 8520

cagcgctgcc cccagccaag ggagggaagc tcgggagacg cagagacacc cgcagggagc 8580

ggaggacccc gagctggcca ttggccgtac gaggtcgacc c 8621

<210> 9

<211> 2280

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 9

gcccttgggt cgacctcgta cgccaatggc cagctcgggg tcctccgctc cctgcgggtg 60

tctctgcgtc tcccgagctt ccctcccttg gctgggggca gcgctgctgc ttctcgccga 120

ctgggtgctg ctccggccgg cgctgccccg gatatcctcc ctgctgctgc ccccagcgct 180

gccgctgctc cgggtctggg tggtgggcct gagccgttgg gctgtgctgt ggttgggggc 240

ccgcagcgtc ctcagggcga cggttggctt ccgggagaaa agcacaggac ttcggggatg 300

gctggcagct ttggagccgc tggcggcggc tctgggcttg gctctgccgg gacttgcctt 360

gttccgagag ttgggctcgg gagcggctga cagcacgcgg ctactgcact gggggagtcg 420

cctcgatgcc ttcgccctca gctatgcagc ggcattgccc gcggccgccc tgtggcataa 480

gcttagcagc ctttgggtgc aaggaagtca cagaggctct ggagtgacag tgagccggct 540

tctcggctgc ctgggctcag agatccgcca cctctggctc cttctgaccc tggtggtcct 600

ctccagcctt ggggagatgg ccattccgtt cttcacaggc cggctcactg actggattct 660

acgagatggg gcaggtgctg ccttcacgca gaacctaact ctcatgtcca tcctcatcat 720

agccagctcg gtgctggagt tcgtgtgcga cggaatctat aacagcacca tgggccgcgt 780

gcacagccac ctgcagggag aggtgtttcg gtctgtcctg cgccaagaaa cagagttttt 840

tcagaagaat caaacaggta ccatcacatc tcgggtaaca gaggacacat ccactgtgag 900

tgtgtctctg agttcggagc tgagcctctt gctgtggtac ctcgcacggg gactgtgtct 960

cttagggctc atgctctggg ggtcacctcc cctcaccatg gtcaccctgg ccgccttgcc 1020

actgcttttc cttctgcctg agaagctggg gaaatggcac caggtgctgg cagcacaggt 1080

gcaggaatct ctggcaaagt caagccaggt ggccattgag gttctgtcag ctatgcctac 1140

tgtccggagc tttgccaatg aagagggtga ggcccagaaa ttcaagcaaa agctgcagga 1200

catgaagaca ctcaaccaga aggaggccct ggcctatgcg gtcgacctct ggaccaccag 1260

tatctcaggg atgttgctga aggtgggaat cctgtatgtt ggcgggaagc tggtggcagg 1320

tggggctata agcagcggaa acctcgtcac atttgttctc taccagatcc agttcaccga 1380

agctgttcag gtactgctgt ccacctaccc cagggtacag aaggctgtgg gctcctcaaa 1440

ggaaatattt gagtatctgg accgaatccc tcgctgcccg gccagtggat cgttgacttc 1500

cttaaagtca gaggggcttg tcaagttcca gaatgtctcc tttgcctacc cgaaccgacc 1560

agaggtccca gtgctgcagg gcctcacgtt cactctacgt cctggtgagg tgaccgccct 1620

cgtggggccc aatgggtctg ggaagagcac cgtggctgcc ctgctgcaga acctgtacca 1680

gcccacggag gggcaggtgc tgctgggtga gaagcccctt cctgaatatg agcaccgcta 1740

cctgcacaga caggtggctg cggtggggca agagccacag ctctttggaa gaagttttca 1800

agaaaacatt gcctatggcc tgagccagaa gccagcaatg gaggaagtca tagctgccgc 1860

catggagtcc ggagcccata gcttcatctc caagctcccg caaggctacg acacagaggt 1920

aggtgaggct gggagccagc tatcaggggg tcagcgacag gcagtggcct tggctcgagc 1980

cttgatccgg aaaccacggg tactcatcct ggatgatgct accagtgccc tggatgcaaa 2040

cagtcaagca cgggtggagt cgctcctgta tgaaagccct gagcggtact cccggtctgt 2100

gcttctcatc acccagcgtc ttagttccgt ggagcaggcc aatcacatcc tctttctgga 2160

aggaggcacc attgttgagg agggaaccca ccagcagctc atggctaata aggggcgcta 2220

ttggaccatg ttgcaggctc ctggtgggtc agatgctcct gagtgaagct cttctcagac 2280

<210> 10

<211> 746

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 10

Met Ala Ser Ser Gly Ser Ser Ala Pro Cys Gly Cys Leu Cys Val Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ser Leu Pro Trp Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp

20 25 30

Trp Val Leu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Arg Ile Ser Ser Leu Leu Leu

35 40 45

Pro Pro Ala Leu Pro Leu Leu Arg Val Trp Val Val Gly Leu Ser Arg

50 55 60

Trp Ala Val Leu Trp Leu Gly Ala Arg Ser Val Leu Arg Ala Thr Val

65 70 75 80

Gly Phe Arg Glu Lys Ser Thr Gly Leu Arg Gly Trp Leu Ala Ala Leu

85 90 95

Glu Pro Leu Ala Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Pro Gly Leu Ala Leu

100 105 110

Phe Arg Glu Leu Gly Ser Gly Ala Ala Asp Ser Thr Arg Leu Leu His

115 120 125

Trp Gly Ser Arg Leu Asp Ala Phe Ala Leu Ser Tyr Ala Ala Ala Leu

130 135 140

Pro Ala Ala Ala Leu Trp His Lys Leu Ser Ser Leu Trp Val Gln Gly

145 150 155 160

Ser His Arg Gly Ser Gly Val Thr Val Ser Arg Leu Leu Gly Cys Leu

165 170 175

Gly Ser Glu Ile Arg His Leu Trp Leu Leu Leu Thr Leu Val Val Leu

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Glu Met Ala Ile Pro Phe Phe Thr Gly Arg Leu Thr

195 200 205

Asp Trp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gly Ala Ala Phe Thr Gln Asn Leu

210 215 220

Thr Leu Met Ser Ile Leu Ile Ile Ala Ser Ser Val Leu Glu Phe Val

225 230 235 240

Cys Asp Gly Ile Tyr Asn Ser Thr Met Gly Arg Val His Ser His Leu

245 250 255

Gln Gly Glu Val Phe Arg Ser Val Leu Arg Gln Glu Thr Glu Phe Phe

260 265 270

Gln Lys Asn Gln Thr Gly Thr Ile Thr Ser Arg Val Thr Glu Asp Thr

275 280 285

Ser Thr Val Ser Val Ser Leu Ser Ser Glu Leu Ser Leu Leu Leu Trp

290 295 300

Tyr Leu Ala Arg Gly Leu Cys Leu Leu Gly Leu Met Leu Trp Gly Ser

305 310 315 320

Pro Pro Leu Thr Met Val Thr Leu Ala Ala Leu Pro Leu Leu Phe Leu

325 330 335

Leu Pro Glu Lys Leu Gly Lys Trp His Gln Val Leu Ala Ala Gln Val

340 345 350

Gln Glu Ser Leu Ala Lys Ser Ser Gln Val Ala Ile Glu Val Leu Ser

355 360 365

Ala Met Pro Thr Val Arg Ser Phe Ala Asn Glu Glu Gly Glu Ala Gln

370 375 380

Lys Phe Lys Gln Lys Leu Gln Asp Met Lys Thr Leu Asn Gln Lys Glu

385 390 395 400

Ala Leu Ala Tyr Ala Val Asp Leu Trp Thr Thr Ser Ile Ser Gly Met

405 410 415

Leu Leu Lys Val Gly Ile Leu Tyr Val Gly Gly Lys Leu Val Ala Gly

420 425 430

Gly Ala Ile Ser Ser Gly Asn Leu Val Thr Phe Val Leu Tyr Gln Ile

435 440 445

Gln Phe Thr Glu Ala Val Gln Val Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Arg Val

450 455 460

Gln Lys Ala Val Gly Ser Ser Lys Glu Ile Phe Glu Tyr Leu Asp Arg

465 470 475 480

Ile Pro Arg Cys Pro Ala Ser Gly Ser Leu Thr Ser Leu Lys Ser Glu

485 490 495

Gly Leu Val Lys Phe Gln Asn Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg Pro

500 505 510

Glu Val Pro Val Leu Gln Gly Leu Thr Phe Thr Leu Arg Pro Gly Glu

515 520 525

Val Thr Ala Leu Val Gly Pro Asn Gly Ser Gly Lys Ser Thr Val Ala

530 535 540

Ala Leu Leu Gln Asn Leu Tyr Gln Pro Thr Glu Gly Gln Val Leu Leu

545 550 555 560

Gly Glu Lys Pro Leu Pro Glu Tyr Glu His Arg Tyr Leu His Arg Gln

565 570 575

Val Ala Ala Val Gly Gln Glu Pro Gln Leu Phe Gly Arg Ser Phe Gln

580 585 590

Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Leu Ser Gln Lys Pro Ala Met Glu Glu Val

595 600 605

Ile Ala Ala Ala Met Glu Ser Gly Ala His Ser Phe Ile Ser Lys Leu

610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Asp Thr Glu Val Gly Glu Ala Gly Ser Gln Leu Ser

625 630 635 640

Gly Gly Gln Arg Gln Ala Val Ala Leu Ala Arg Ala Leu Ile Arg Lys

645 650 655

Pro Arg Val Leu Ile Leu Asp Asp Ala Thr Ser Ala Leu Asp Ala Asn

660 665 670

Ser Gln Ala Arg Val Glu Ser Leu Leu Tyr Glu Ser Pro Glu Arg Tyr

675 680 685

Ser Arg Ser Val Leu Leu Ile Thr Gln Arg Leu Ser Ser Val Glu Gln

690 695 700

Ala Asn His Ile Leu Phe Leu Glu Gly Gly Thr Ile Val Glu Glu Gly

705 710 715 720

Thr His Gln Gln Leu Met Ala Asn Lys Gly Arg Tyr Trp Thr Met Leu

725 730 735

Gln Ala Pro Gly Gly Ser Asp Ala Pro Glu

740 745

<210> 11

<211> 75569

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (6835)..(6934)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (57902)..(58001)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 11

actgagaaaa taatttattt aattttaaat caggaatttt tatttttaa tattgaacta 60

ttaataagat cttgaatttg tccatttgaa atttaaattt aaatgatttt tttttaaaaa 120

atcaagattc cttcaaaagg aaatatcagt ccttttcttt aatctttgag aacgaatcat 180

ttctgtagtt tggaacttgc accatgaagt ctctgcactc cagaatggat tccataaact 240

tgcgttatag agaaacaaga gtcctaattg acttgtgatt tccttttct tttacaagac 300

tacttctcca ggatttttgt tgagttattt tgttgggtta ttttgttgag ttattttgct 360

gggttgcaaa aatttttagc aagaattgaa gagtaggagg cccagggaaa cagtagagaa 420

aatgtaggtt tcattttatc aaagaagccc atcgtgctga acatcaagtc agtgcaatgg 480

ctcttcaagt aaatcatttg aaaatggaca caaatgacct aaactggaac acaagcaaaa 540

gtatatcaca tacctgcaga tgtaaatatt gcctcctaac ttcctttaca ccaaactgct 600

taactttaaa ttacatgtaa gatctcatag cttttcttag agaaagggat tgaaaagctg 660

tttagtcatg aggactgggt ctcccattgc catcctctct actttgatat aaaatcaatt 720

aaccacttta ttaaacatgt ccggcagtta cacttcagta gtgcagctgg ggcaggggaa 780

atgagaggtt ccctgataag caggcttttc ctctagtcca ctccttgacg gtggctctca 840

agttgcccat gatgggctga gggactctga gagttagagc aggtggcagc aggacttgct 900

gatgcctgat tgtcatgaag ccaagatcta ggaagtcact tcaacccact gtaggcctct 960

gtccactctg acatcatcca cttcctctga gcaaggattt gtagacacaa attccagagt 1020

ctggcagact gaatatgact tggccaaagc aagaagcatc ttctaagaca gtgctgctct 1080

agttgtcata tggttgagga ggctggagcc actctcattg cctcccattc agtgcctgga 1140

tccaagctgt atgtacatgc caactccatg ccctgtgtct cttagaaatg gcattgcccc 1200

acagtgatca gccccctctc tttccaatct gtcttcgcta tttcatggca aacttactta 1260

gaagctgtgc ttttatttcg tgctgagctc ccattggttc attcggattc cctgtaactc 1320

ccaacattca ccattgggaa tcttgatcag tatctgcgca gaagccaaac aaaaccctga 1380

tgcgaaaagg acatggactt caaataacct gaagtcctct gctgttgaaa tcatctgagg 1440

attgctaagg tagactctga tctcctgctg caaagcaact ctgttgcttt agacttagca 1500

gagacaggaa gacgctaaaa tcaagaggac gacccctccc aatcttattt tgttgccaaa 1560
cacttccctt tgcatacttt tctccagtat gacatgtaga gtgtctctga ctttttcttt 1620
gcctatgaca attttttttt ttggttcagt taatagtata tacccccctca acccagaaca 1680
gataagaaat cattgggaat ttacatctga ttactacaga gtcattctcc catttgacaa 1740
ggctcaaagt tgcaaggaag aataatatgt acttactgtg ttggtatttt gttagtattt 1800
ttttaaaagt taaaattaag tgctacttct ctgaggaagt agccagagta atactctttc 1860
aaattcagaa aactgctggc acaatttaaa gtcagatgtt atttctaacc aaattatact 1920

ctttttttctg ccaagctatc ttgacaatcc taatatccac agacatgcct atatgataat 1980
cccagcagta ttctggggat aagattttag tgggtttgtt gagaaggaaa tacttgttta 2040
gatggctttc atcatgccac tcggcttcta tgtcattttc cttgtcctgg aggattccct 2100
tgaagcactc ctgagtgatg tttagaacct gagtgggtgt tcccccaaaa atggctgcgt 2160
ggtaataaaa atccccctgg ccaaacggaa tgtaggctgc ggactccttc cgcctctcgt 2220
aggtgaactc gtcaggatgt gccttgtacc accaggcctg tagctgagcc accgactggc 2280
ccagggtctc caccccaaag ttgttttgga agacctgatc cacgtccatg cagaagagga 2340

agtccacctc gtgctggatg tgggccagga tgtgctcccc gatggtcttc atgcgcatca 2400
tgctgatgtc ttgccacctc ttctcggact tgatctcaaa cactttaaag gaacgcagag 2460
gacccagctc tatcaaaggc atcctggaga tatcatccac catgatgtaa aagatgactt 2520
tgtggccaac catgaagtat gtatttgcag atattaagaa ctcctccaag taatgctcaa 2580
tgtatctgaa ataaagaaga atggggtaaa tgtaacctct gggatttcta gaggagacaa 2640
tatgctatta tcatctagtc tgtattttgc agtttaggaa aggaatgatt tttccccatc 2700
ctggatgaga gacgtctgtt gctgtaacat tcccagctac tctccaccat tcagtcattc 2760

agctttgggg aggtggagtg gcttacctga ctggtgattc tggcagggtg gctgggcatg 2820
ctcagccctg ctccttcctc tctcactctt ggaagccaac caggcagaga gaacatgtgt 2880
tttcagctgc tctgggcctt gcagtggtac cttagtggca caggccctgc tcccacatcc 2940
agaggcctgc agttacttgt gctgtatgtg cctggatgcc taagtctttc taattctgtg 3000
gttcaagatt tggaagccca gggcctgcag ttataagcca catactccaa caccagcttt 3060
aactgtaatg aaggtgataa ctcattacca tctgccttaa ttagtcttta tccccttgtc 3120
cttatcaatc agttcagatg ctagttcttc ctttttttcct gcattattca gatataactg 3180

acatatatca ttgtgtaagt ttaaggtgtg caaagtgttg atgtgatgca cttattttta 3240

atttttattt tttgtctttt tagggccaca tccgcagcat atggaggttc ccagactagg 3300

ggtctaattg cagttgcagc tgctggccca tgccacagcc acagcaacac cagatctgag 3360

ctttgtctat gacctacacc gcagctggtg gcaatgcttg atcctttaac ccactgagca 3420

aggccaggga tcgaacccaa atcctcatgg ttactagtca gattcttaac ccactgagtg 3480

acaacggaaa ctccctggta cactcatata ttagaaatga ttaccactgt ggcattactt 3540

gacaccttca tcatatcaca taattaccat ttttttgtgg caagaagact taggacttat 3600

tctctgacca accttaaagt atatattaca gtatgattaa aaacaatcac catgctgtac 3660

attagatccc agagcttatt catcttataa ctgcaagttt gtacccttg attaccatca 3720

gggggcacta gttcttagct cttcctcaaa aaccccagcc tatattccaa tacttttact 3780

gacctaccag atgcaagcgt gatgtgcaag ggtcattaag cctaaccatc gccactctct 3840

tatccttctc tgggacccaa acaatggatt atggaatatg gatattcttc catcttactg 3900

atttaccctg tgagtttccc gctggtcacc ccaaacacca gcccattatc cagacaccat 3960

cattataaaa cccatccaaa tatgagagca aacgacctct gattcaacct tactttaact 4020

atctcgtttc atttaaaaaa atagatttta gtttttagaa catgtttagg ctcacagcaa 4080

aattgagctg aaagtgcaga attccccccg ctccccccac tcccactccc agcttctccc 4140

accatcaaca tccagcacca gggtagcacg tgttgcaact gatgaaacta cactgacaca 4200

tcattatcac accaagcccg tagtttacac taaggttcac tcttggtggc agactttcta 4260

tgaatctgaa caaatgtaaa atgacattta tctatcacta tgtatggtac catacagagt 4320

attttcactg ccctaaaaaa tcctgtgttc tgtctattca tccattctcc cacaccatcg 4380

cctggcatct actgatattt ttactgtctc catggatcag tacctttgac cttttccaga 4440

atgtcatata gttggaacca tatagtaggt agtctttgca gatggtttct tggtaacgaa 4500

catttgaggt tcctccatgt cttttcatgg attgattttt ttttttaaag cactgctaat 4560

actccactgt ctgaatgtgc tacaatttat caattaattt gcctactaaa ggacctgtta 4620

cttccaagtt ttgggcaatt atgaataaaa gtgctataaa cggagttcct ttcgtggctc 4680

agtggtcaac aaacccacct agttgcaggt tcaatccctg gcctcgctca gggggttaag 4740

gatccagtgt ggccatgagc tgtggtgtag gtcgcagatg tggctcagat ctcgggttac 4800

tgtggctgtg gcataggccg gcagctgtag ctctgattca acccttagcc tgggaacctc 4860

catatgccgc aggtgtggcc caaaaaaaac aaaaaaagaa aaaaccaaaa cccacccccc 4920

ccaaaaaaaa atacctgcta taaacatctg tatgcaagtt tttgtgtaga cataaagttt 4980

cagcttttga gggtaaatac taaggtgtgc catcgctgga ttgtatggta agagtatgtt 5040

tagttttgta agaatctgcc aaactgtctt acaaattggt tgtatcattt cgcattgcca 5100

gcagcagtga ataagctttc ctatcgctct acattttcat cagcagctgg tattgtcagt 5160

gtttgggatt tgggtcattc taatagatgt gtagtggtat tttagctatt tacctattca 5220

ttcaaaaacc atcatgttca ggaagaaaag gaaaggggag agttcccatt gtggcagtgg 5280

cacagtgggt taaagatcca gtgttgctgc agctatggag aaggtcacag ctgtggctca 5340

gaacttccat acgccacagg tgcagctgaa aaagaaaaag agaaaaaaaa aaacccatca 5400

cattcctgtc ttctgtaagc caagatacag gctattctgt gaagccatgg ggatgataga 5460

gaagggaaga agtagttggc tggcttaaca caacccacgt caccacccag actcatgccc 5520

agtgactgtg cactgaattt aatttgttga tcacattatc agccaatgat gacattttgt 5580

aataatgact ggcacttcct tttgtttttt ggttgctgct tggattccct ttgattacta 5640

caaacataaa ctgtgctttc aatgctggtc tctggaaacc ccaggtttat agtattgatt 5700

ctttaaacgg agagaatatc tcagcaatac aaggagggac ttcaacatgg ctctggggct 5760

aatggccagg aaattcttct gcactctgga actttaagaa aaaatctatt gtgccctgaa 5820

gcttgggagg tgatcctagg ggcgagggag gaaacctttg tgaggtttaa cattgtttag 5880

agattaaagc gctgcagttg gtgctgtgca ctgtcatttg aaaataaacc aaacatcaca 5940

cctcctaaaa gtccaaatcc actcttggga ggatttattg ctgctgagta caaacagtcc 6000

tcactcgcct cagagcagag tgcgcgggtt tcaccaggac atgccaagta cagtttagtt 6060

ctctaaagct gcaacaagat ggctagagcc aatgtggagc cgttcttttt ggaaacacca 6120

aggttaaatc aatctgcagt atggctggct ggtctcctct ataccaaag gattaggtga 6180

gctgggaatc tttcccaact cctaacagaa catattcttc tagtcgaaag gtcaaaactc 6240

cagagtcacc cttctctatt agagatgcca cccaggcccc tgggatcagt acattcaggg 6300

acattaggac ttgattagta cagtgacagt gataccttct gggctctagg ttggagaagg 6360

tctcaggagg acgcttaaat cttcactcag atcaaccttg accttcactt ctctttgtac 6420

aggcaacagg tcaactaact tcttttcttt tcttttcttt tctttctttc tttctttctt 6480

tctttctttc tttctttctt tctttctttc tttctttctt tctttctttc tttctttcct 6540

tccttccttc cttccttcct tccttccttc cttccttcct tccttctttc tttctttctt 6600

cctttctttc tttctttctt cctttctttc ttcctttctt cctttctccc tttctctctt 6660

tctctctttc tctttctctt tcccttcctt ccttttcttt cttccttcct tccttccttt 6720

cctgcttttt tagggctgca ccctcccagg ctaggggtcc aatcgaagct gtgatgatgg 6780

cctgcgtcag agccacagca atgcgggatt cgaaatgcat ctgtgaccac accannnnnn 6840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 6900

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnttttcct ttcttctctt tcggattttt 6960

ttttaagttt ggtgaaagta tagtgtctta caatgttgtg ataatttttc tgtatacaaa 7020

gtgatttcag tttctttgtg gcttcagaaa aggtacagat ggaaaggccc atggatgtgg 7080

gggagggaag gggcacggag gtgaacagga aaattgaact tttgcttttg ttttggaaaa 7140

aaaggggggg ggattctcta aaaaagaaaa ctgggttata ttttaaacga acattacagc 7200

tactactttt aagtaagaat gtttacagtt tggggagaaa agttccaaac aaggaaacgg 7260

gggctgaaac aggaacctat ccaacctctg gaagaggaag ttctgagcag cctaatctcc 7320

ccgggccaaa ccctccagga ggaataggca gaaggcacag aggagtggtc agccatgcgg 7380

acgtggaaaa ccactccact taggacactt ctgtctttgg tccttggtct ggggtctcga 7440

gagcatagga gaaacgacgc acacacaggc catctaacaa ttgccatttt tggaatttcc 7500

acagagggcc gtggaggtca gggcggaggt ggctgtgggt gtactgtcga ctctgggtgc 7560

agtgggtata gcagatcttc ttccctgcaa cccaagcccc tcaccctgag gtgggaaaga 7620

gttgaccctc tgactagttt tattcttagc ctttggggac ctcagcagaa gggagtctaa 7680

aatggccctg tgacaccatt ctcctctcca ctaattcaga catgacatga acagcctctg 7740

taaacccagg ggcccctcac ccatcctctg atagtggaag gggaaaaact caaggccagt 7800

tttattagca acacctacct tccgacagca aaaaccgtca agcccacggt aattttctgt 7860

ttggcataat aattatctaa gacggctctg ttgtaagtgc cttcccatac cactggagcc 7920

ttccatctgg ttatggtcac gacctctggg cgtttcctgg tgacaaaaca tagagtcagg 7980

atggctttgc taaggtacga cagtctgggg gaacatgggt cagtcatggc ttgtggtgac 8040

tggccttgaa tcctgactgt attttagccc cagtcagctg gtggtgtgac attgcagcat 8100

cttctggggg agggacagga ggctctggcc caggtgcctc tgcgggctgc cctggtggcc 8160

cctttgggga tcgtacctgt acaacgtgta tgtaccttcc gtccccctgt tctgctgtcc 8220

tcgtcctcaa tcttccttcc aaaccccttc gcctatctcc ccaggccctt cctaagctgc 8280

cagcgacatc tttgggtgtt gcttatccca gtgggtgcca cctgaccctg agaaagccct 8340

atggcttgac tagcgggatg agagagtgac atttgagctg aaagaggaag aagctgtctc 8400

agtttgcctt ctgccagaaa gcaatttctg ggtaggaacc tggttatcgg acaaaaaggg 8460

ccccagacta aggggacctg gtgttgtggt tcattttacg aagaaggaga cagtcaccca 8520

gaaaagaagg gacccggcgg gctaactgtg gccatgggtg acacacaggg ctcgggctca 8580

gacctctctc agatcatgtc acctcttgac tagaagcaca aaagcgggag gggagggggc 8640

atgttctctg cacccagaac acttgaaagg gacttagcaa agccaacaca aacacaggaa 8700

gccacggaag agcaacggac aaattgtaaa gagtaaatgc gggaagtctg ggtagcagct 8760

ggggcccccc agaggcagga gggagctgag aagacttggc tcaaacccca tttgctctgg 8820

aagtggctgc acttccccgt cggaaacaga ctgaaacgtg gtcatttaga ttcaaccccc 8880

aacacaacat gagagggcct ggcccctgct agctgtgtgc ttgtatttca gccactgcag 8940

ggagaaggcc agtggttggg gcaacgtctt gggggtccca tcgggcccct gctggctgcc 9000

tgggtatggc cctggtgagg ctgtctagga gatgttagcc cagcgagaac atacccccac 9060

cctcatacgc gggtggagga agggttttca caaacctgcc cctcccccat gggagaaacc 9120

atgtttccct gcgagattgg gcaaggctgg gtcaccccca cttcttgctc atgccttctg 9180

tccctcgtca ccaagctctg cacccgtatt ctggagctgc ctctgccctc ccacccccac 9240

cccatgccct gcttcaagcc tgcttccttc ctcccctaag agtaattctg cagagatgga 9300

ggggacatgg ctaggctgct caaaccccac acccccagct ctgccttcac accccaggta 9360

tgaccgcccc ttggggacac ctgctcttgg tttccaacaa tcatgaaaga agctgttttg 9420

gactctgtac caacttgtgc caggtacttt cacatacact ttctctcatt tagtccttgc 9480

aaaagcttgg ccatgtagta tgctcaatgt acagatatga aaatcaaggc tcaggaaggc 9540

ttgttaactt gaccaaggcc aaacagcaga tgatggtaac taacacacac tggctccttc 9600

ctatgggacc aggcacagtg ccaagagctt cacccttttg tgggggtggg gttgctatat 9660

tttgattccc attttatctg tgaggaaact gtagcacaga gtggtgaaat aacttgtctg 9720

aggtcacaca gctagtaagg agccaagctg ggatttgaac ccagatagtc tgactgtggt 9780

ctgtgctctg aaccactacc ctctatggct tcttggctat ttacttgctg taccaatgaa 9840

ctggagttaa aacccaggta tgtcatcatt tccactcatt tgagctactt cagcattttt 9900

atcagggcag aataaaaaaa aatgatgagc ttttttttg tttgttttgt tttgttttta 9960

gaaacttatg tgatgctttt ctcacataaa agccccagct ttgttgaatg actggatttc 10020

aaaccaaaaa aaccacacac acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 10080

agcttaggct tatcattcta taaccgtttc ccatgcactg tcacttcatt cattcctgtc 10140

cttagtgtag cctgtcaagg atctcttagc agttcagacc ccagcctatc agttaagcca 10200

tgcagctgtg tgtgagctga acatctggca agcaggcaat attatcttta agcaaagaaa 10260

aggaagagaa agagaaggag gaagaggagg aaaggaaggt attcttattt actagtcgca 10320

agcactgggg ttaagtaccg gacttttatt ctctcattga atccttacaa ccacgttcaa 10380

gagtgggtgc tatcatcacc tccatttcac aaataaagaa agtcgggggt gagagagaag 10440

gaaactatgt ttttagccat tcaaccaata ggaggggcca caccagggca tcacctcctc 10500

gatgcacatc tgccaagtcc ctgctccatc tgccggggcc cagggctaaa gacggagatc 10560

agacccatcc tacccccttga gaacttccca tccctgacag gtggtcagcc tgccgcacac 10620

tcctcagccg cacaacccct cagactacac cttctagaaa gaccgattca gaacaccagt 10680

gtccagtttg gttacttggc tgggaagatt ccttttaagc agggggggaga aaaagtagca 10740

atattaaaaa ttaacgtcga attaaaaatt aaaatgctct atttcccagc tgttaattat 10800

taaattccac tggcaattcc aacatgtcag caaccctgac taggaagcca tatgacaggc 10860

tgaaaacact ggccgtgggc aggaggagga ggtgggagga tgattgagat cagcttcctg 10920

gatgaacctc tgctcaaacc ccacccccac cccggcccac agaaaaagaa gaagtaacag 10980

caggcaggcc aagtatgtgt aagagcaaga gctgcccaac gtcatcaaga gagggctcga 11040

aaaggaggga aaagtccagg aaacactgga aactgctcag ttttttaagc cgggcaccca 11100

ctgcgttact tcggcatgtg gggttccacc agtgcaaacc aaagacttcc acaaaataaa 11160

agggtctcca aaatccaaac gcaccaccta cctaggtagt tggtagcttt tcaattttat 11220

gtacttattt atgggtacac tgtggtcctg aagggctggg cagaggaagt gttaaaattc 11280

tatgaatcat acagcaggtg gaaaaaaatg aggaatgcaa caatgtgtta cttactggat 11340

tccttccagg cagcaggacg tacacagtga tccagcaaag agctaatgat gccatggaca 11400

agggtgatgg agagagggag atgacgtggg aagaatgaac agaacatgta gatgaattag 11460

actgtgggct ggatgaagga aggatgaaca gtgaatcatg gaggtctcct gactcttgct 11520

tgagatggga aatgagaaga atgagggtgg ggtggaatca aaaactccct ctgggagttc 11580

ccgtcatggc tcagtgggaa caaatctgac tagcatccat gaggatgcag gttcgacccc 11640

tggccttgct cagtgggtta aggatctggc gttaccgtga gctgtggtgt aggtcacaga 11700

cacggcttgg atctggtgtt gctgtggcta cagtgcaggc cggcagctag agctccaatt 11760

caacccctag cctgggaaac tccctatgcc tcaggtacgg cctaaaaaga caaaaaacaa 11820

aaaaacaaac aaaaaaaccc aaactccatc tgagtcatgc gagacctgca gtgatgtcag 11880

gcaagagtta gacacaactg ggtgctcaga gaaaaccttt gggctaaaga tataaatgca 11940

gtagtcattg tcccatgaat ggtatctaat gccacagaaa tggatgaaga cagtgtataa 12000

agaaaagaga tgaggataat ggactcaacc tccagaaact ctaacacttc ctggctgaga 12060

agagggaggg gccccaatca aggagactga caagggagct ggagaagtcg gaggaaaact 12120

aagaggatgt ggtgctacag aggctgagag atcttgatgt aaaaatgtat acagaataca 12180

cttaatatgt ttcaggtaga atacagagga cacatttcta taaatatatc tataatatat 12240

ttctataaat atattaattc agtggctcat ctttcctgca tttatgcaag caatttactt 12300

tggtgccctg agaaggctta gattagtgct actacatatc aatattcttt aaatatctgc 12360

tcagcattca tttggaggag aaactgagcc atgcatgggg gaaagtggaa agagtgacag 12420

tgggtggctg tggtctttca cctctgaccc cagtgattca gccctggctc cacctctcaa 12480
gtcccactca gtaaagcaca agtaccacgg tcagtgtgcc actctctctt gaagggagct 12540
tggtgactgt ctctagctga tctatctggc ccctggggag tctcacacct ccccacatgc 12600
acacacatct aaggggctta tcaaagctct ggtgggagtt cccgtcatgg cacagcagac 12660
atgaatccaa ctagtatcca tgaggtcgcc agttcgatcc ctggcctcac tcagtgggtt 12720
ggggatcctg cgttgctgtg gctgtggtgt aggccagctg ctgcagctcc gattagaccc 12780
ctagcctggg aacttccata tgctgcaggt gtgccccctc aaaagaaaaa aaagttatag 12840

tgcttccaca ttcttccact tccaggagta gcttagcatt ccatagatgg ctaccctgtg 12900
cccagctcct caaataacac atggggaggc caaaattccc attctttcac actgacatgg 12960
acctcccatc ctaaaacagt aagaaacttg ccagaacata ctcagtcctt ccagagtcca 13020
agacccctca tgctggaata gatgctattc tcctcggatc ctcctcctac ctctactgct 13080
gctcccactc cgtttcagac ttcttttcct ccctcccctg acccctttaag tgctgatgtc 13140
agataagact cagctctgct cctctgcctg gactctgatg gctcctcttc caatgtctct 13200
accacatatc ttctgccagc ttaaaggccc tgctgtacac tgacgattat gtctccccca 13260

aattcgtgtg ttgaaaccca ccctcaatgt aatggtatta aggggtgggg cattggggtg 13320
attagatcct gagggtggaa ccctcaggaa tgggatgggt gcccttagaa aagaagccct 13380
ggagagctcc ctctcccctt ccatggccta agaacacaat gagaagacgg gcatgtacaa 13440
actagaaagt gggttctcac cagacaccac atctgctggt gccttgatct tggacttccc 13500
agcctccaga acggtacaaa atacattttt gttgtttata agccaccccg tctatggtat 13560
tctgttacag tagtctgaag gtctaagata ggctctccat gaactctatc caaatgcccc 13620
acaggtacct gaatccacct acatccttaa tcaagctcat cacctcccct attcctagac 13680

ctgtatctcc tcctccagtc cctttcctgg tcaacggcac cagcatgcac cagtctctca 13740
ggcctcccag tcatcccgga cagcccccac cttctcactc ccttccacat cctttcaagt 13800
caggttaatc acaccgcctt accaatcttg gcaaatgcta gtttcacatc tagtgcccct 13860
ataggactgt aaacttcttg aatataagtg tattgattaa tttctcctgt ctgtctcctg 13920
tgcctaacac aatgtctagt accgtgactc atagtgaaat atatcctacg tcacaaacac 13980
atgcacatac acatatggaa gcaaaaatgc cactaaacaa tacttatcct tacttcatga 14040
gatgccttct gatttcctat ttggtttcaa tttttgaccc ttaagccagt ttctaaacac 14100

attaatggat caaataatag tctgacacac atgggctagc atatcatagg tgttttaatg 14160

aacattgttg tatgcttgct tagagtgtgt gcatggcctt gtaaggtttt ttaatcatca 14220

ctgccatttt attttatttt tatttttta gggccacagg tgcagcctat ggaagttccc 14280

agtctagggg ttgaatcgga gctgtaattg ccagtctgca ccacagccac agcaacacca 14340

gatctgagcc tcgtctttga cctacaccac agcttgcagc aatgccagat ccttaaccca 14400

ctgagtgggg ccggggatag aatggatact agttgggttt gtttccactg aaccacaatg 14460

ggaactcgcg tcattgccat tttacagagg agttaaccga acctaagaat tttctttatc 14520

tgattctaga ttctgtggct ttccacagca ccccatgggc tataggacct ctcctagccc 14580

cagtattttt ttgcttttta ggggctgcac ccgcagcata tggaggttcc caggctaggg 14640

gtcaaactgg agctacagct gccggcctac cacagcaacg ccagatccga gccacgtctg 14700

caacctacac caccggtcat ggcaacgcgg gatccttagc ccactgagtg aggccaggga 14760

tccaacgtga aacctcacag ttcctagttg gactcatttc cgctgtgcca ccacgggaac 14820

tgctagcccc agtattttgt gattcatctg ttgccattgg ctaattgctg tcagaatcac 14880

tatgttgttg cgcaaacatt tgagtcaaaa catccagact ccccacctcc cgggatgcca 14940

cgccagtcac tcacacacac acacacacac acacaaaatc cggaccctgt tttaagggtc 15000

taatagatgc taaaactctg tctcccctgt cgggaatgtt ctcatggccc tgttgcctac 15060

acagcccctg ccacctcctg ctgagctgtg gatttactga aatagggcaa cgcttctttt 15120

cttactcagg attaaaccag tccactagcg gaagctctcc tctgttgtct tcttttcttt 15180

gttccttttc gttgcctata gcgtcttctt cttcgtggta actgtgagtc ctacgtacaa 15240

acggaaaaca agctgaggaa ggcagggagg gtgacccatg tgccagaatg agagtgagga 15300

tcttgtgaaa acagattcca aggcagagaa cacgtgcgcc aagcaaatgt ctacagaagg 15360

cttgtgatac taaacattta ttcgtaaaga cgtccgtctg atgaaaaggt tcagtgctcc 15420

ccttttttcat catccttcca gaccagcaca gttagcaatg taatgaccca gcaattctca 15480

ggttctgtca ggagcaggga aacctgataa aacagtcctt atcagcgtat gtaagctcat 15540

gacagccttt cctgcagcct caacttcagc ctgagcctca ctcactccca catcaaatgg 15600

gaaaaaacaa aaccttgaaa accaaactta atgcccatcc ccaccacgca acagagtcct 15660

tgcatgattc caataagcca gaaggacgag gcgactgaga aggtcatggc tgtgaaacca 15720

ttttatttgg actctacagc cttgagcaga tacacagatg gccgtttccc agtcttaccc 15780

attgttaaac cagctcggaa accaccagcc cctctgagca ctgctgccaa cttctgggtt 15840

tctaagaaat gaaaaagatg acaaacattt tttagaaaat gaggcagtcc caaactgggg 15900

caggggggtgg ggggtgttcc aaactctttt tatggcagat cacttaaaat cattttttaa 15960

aaaatcacta attcgtaaaa tgaacagaaa tgaagctgct ccagctgaat gactgaggat 16020

ggacccgaca ctccccagat ctcccctccc ttgggtggcc cccggcactc cgctggtcca 16080

gggagccctc gcaggaagag aaggggagaa gaagaatgac aaggggggagg gcactaatcc 16140

ataaatccaa gtcctggatc tgcccctttc ctgttgtgta accctgatag gacatttttc 16200

ctctctgaat cgccattgcc tcctctggaa agttagagaa caatgacagc accaaaccta 16260

ccatgaagat ggatggcttc gaagactaaa caaagtagcc tacgtaaaag agctttataa 16320

gctgaaaatt actgtagtaa gttgtagtct taaaaaagaa aagcccacat ttccaagaat 16380

gatctcttgc taaatgagga gaactggagt tgctacaaag gtcagcagtg acagattcag 16440

gaaacctgag ggtttctaaa cccgaagctc agcaaactgt aatcagaagc cgtttttctc 16500

cacacacatg ctcagatgtc cacactcact gtgagagtct ctccaaggcg tggaccgtct 16560

agaggaggga caagaggggg aaagccagga gctgccatgc cctttggttg gacaaatgag 16620

gtggtgaggc aggaataggc atagtagtaa gaaacttact ttattttact ttattatttt 16680

atttttttg ttttttagg gccgcacccg tggcatatgg aggttcccag gctaggggtc 16740

taattggagc tgtagctgcc ggcctacgcc acagccacag caacttggaa tctgagccgc 16800

ctctgtgacc tacaccacag gtcacagcag caccagatcc ttaacccact gagcaaggcc 16860

agggatcgaa gatgcatcct catggatact agtcagattt gtttgcactg cgccacaact 16920

ggaagtccaa gaaacttaaa gtccatctac tttcaggaag tgcttgaaat ggcttatgaa 16980

gaaagtgtgg ttacgataaa taggaaaaca atacaagaat caaaacaaaa caaaacgaaa 17040

cagagaaaca ttttagtcac tcgggtgttt tcacatgact ttggtcatcc cagccactct 17100

gtgagaacaa aatctttaac tttatttta cttcatagct aagatattgg caaaatgagt 17160

ttgagcaaat tgccaagatc ccatggcatc taacaaaagc caggatttaa caccagggga 17220

taaatcatat cagatgaagg ctactataaa tcagctatac tttaataaga aaaaatgttt 17280

taaaaaaaat gaaggccaag gaaaatgcaa gcatttaagc acaatacttt gctctaagct 17340

tcctagcaac caagtcgaag ataggaaaaa aaaaaaagaa aaatgaaggc ttagagtcct 17400

taatcaccag taatagtaat aataataaat aataataata cacacactag tttatcagga 17460

cacccagcct ttcttcctaa tcctttgtct tggcaaaatt tctggcaagg gtctttatac 17520

cacatgtagt aggtagcata atggataata tctactctga ttctttttta tgagcaaggc 17580

aggaatgttc tccaaacaac atcacttaaa gagatagata cttgatgaga agcaaaggaa 17640

aaacacaact catgctctag aaaggcaagt ctaggggctg gagaagtaca gctcagaccc 17700

ctggaacccc atccctctcc tccacctagg accacaagtg tgtcaccacc tgccatgtta 17760

agaatggact gtagggccac cagggtcaca tggaaggtga cctagagata tctggaattc 17820

aaagcactta ctttgactgg tatatccaga acaaagaacc ttctgggcta aaagcaaatg 17880

gaaataaaaa catatcatgt tacttggaat gcagagaaaa gctattttgc aatcattatc 17940
attgaaaccc taggctgagc tgagagcctg ggttgtggct actcccaggt ttccaccttc 18000
gagatcgaaa aaatgatatc acgggactct cgtcatttca gaattactca gatcaaacgg 18060
tgggagggag gtctctggaa aatatcaaat cttagtttaa agaaaaaaaa aatagatggc 18120
agctcttatt gtccaaggtg gctttgctga gggagagagg ctccagagat gggtcccagg 18180
aagaccacag cccacccatc cctcacccag gatttatctt cctccagaaa aacaggtctt 18240
gcctcgctgg ctcaaagctg tctacagagt agcctcaaag ggcacttcta ggagttcctg 18300

ctgtggcata gtgggttaag aatctgactg caggagttcc catcatggct cagtggttaa 18360
cgaatccaac taagaaccat gaggttgcgg gttcaatccc tggcctcgct cagcgggtta 18420
aggatccagc gttgccgtga gctgtggtgt aggtcacaga caaggcttgg atcctgtgtt 18480
gctgtggccg tggtttaggc cggcgtctac agctctgatt cgacacctag cctgggaacc 18540
tccatatgcc gcacctagaa aaggcaaaaa gccaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagaa 18600
aagaaagaaa gaaaggcaga aaaagaatct gactgccgtg gcttgggtcg ctgtagatgc 18660
acaggtatga tccctggccc agcacagtgg gttaaaagat gtggtgttgc cgcaactgca 18720

gctcaggttg cacctgtggc ttggattcaa tccctgaccc aggaatttcc ttctttcttt 18780
ctttctttct tccttccttc gtggaatttc tatatgccat gggtgtggcc attaaaaaaa 18840
aaaaaaaaaa aggtacttct taagctaaca aaagcagtga gaccatccta caagacggga 18900
tcagtaaata tatgacgact ctagcagacc gcctccattc attcaacaaa tacctgctga 18960
gcatgcgtta catgtcaagt gccagacata cagtgttgac tgaaacagac accatgtgtc 19020
tgtggtgtag agaagctggc agggagggtg gaccctattt tgataaacac atcattatag 19080
gacttcaaaa ctccaagaaa gcataggagc acttaacagg aagacctcga aggctcccca 19140

ggggagggga tgatgtttta gctgagttct gaaggataca taggaggccc agtgaagagg 19200
gattagcaag agtgtgccta acagagagaa aaacatgcaa aggccccaag aaaggaaggt 19260
cgcatattta tttatttatt catttatctt ttggggttgc acctgcggca tgtggaagtt 19320
cccaggctag gggttgaatt ggagctacag ctgctagcct acaccacagc cacagcaatg 19380
ccagatctga gctgtgtctg tgacctacac cacaactcac ggcaatgccg gatccttaac 19440
tcactgagtg agtccaggga tggaacctgc atcctcatgg atactagtca gattcgtttc 19500
cactgcgcca catcggaaac gcctgccctc atctcttaaa acagaaacaa aaaaccacta 19560

accactaata tttgtttgag attctgccaa agccccgatc tcctccctct gccttctgcc 19620

ccagctggga gtccacatct cctggtagga atgaaataca tgccttccta ccacctatgg 19680

tttcccctct aagctcagta cccatggacc cagctctaaa gtcccttgtt tctaaatctg 19740

tctattgatc tgataatatt cataatagct aatagttggc tggggacctt tctaagcaac 19800

tgacatgtat tagctcatta aattctaata acagtcaatg aaggaggttc tattcctcct 19860

cagagggaca gaggcaataa attattttgc ccaaggtcat actgctaagg gaagaaacag 19920

tatttgaacc tggggaatct gacttcagat cctacaagag ggggaaggga aaggggcaag 19980

aggaggggga gggcccgtgc cacccagcac tcaggagccc caccctcctg ccgaggcact 20040

cagggcatca atttatagat ttggatttgc cacctcgtcc catcttttta gtaacccctc 20100

cctcttcctc atctcaccct cctttcccag aagccttcaa cacctcaggt cacagcaaca 20160

accaccctga agtgtacggc atttaacaca tattcatcct tcaaggcaca gctcggatgc 20220

catctcttct gagccttctt tggtatgaac ctagcacaat gcctggcata cagtaggtgc 20280

tcaataaata tttctaaatg agggagttcc cgtcgtggcg cagtgcttaa cgaatctgac 20340

taggaaccat gaggttgcag gttcggtccc tgcccttgct cagtgggtta acgatctggc 20400

gttgccgtga gctgtggtga aggttgcaga cgtggctcag atcctgcgtt gctgtggctc 20460

tggcataggc tggtggctgc ggctccaatt agacccctag cctgggaacc tccatatgcc 20520

tcgggagcag cccaagaagt agcaaaaaga ccccccccca aaaaaataaa tgcaaaacat 20580

agatccatct ccaagccaaa cataatcttg ccctccctga actctcacgt tcctttgctc 20640

tctctctctg acatcctcct tctagcctgt gttgttgggc tttcatgggt acctctgcct 20700

gctccatcta cagcataacc ccttgagggt agggattctc cttggcgcac actgtacccc 20760

tcgcagcatt tggcatgaac aaccagctcc agaaggagcc ccagatgatg aatcagaaga 20820

tctgagttct aattagaagt tagacataag ttcactgtta aggcatttca cctacttgtc 20880

catcgcctga acaatggaaa ccttgactaa aggaagggtt acccaggtta cccaagtcag 20940

acagccctgg acctaaatct tcctaaaaat gtgaccttga acgttcacat ttaatattgt 21000

ggaaactcag tattcctcat ctagaaatgt ggactaacac tgaccttcca gggctgtttt 21060

aaaaacagga gggaatgaac agtggagttc ctggcacaag caaacactca ataactagta 21120

gccgctaaca tcaaaatcac catcaccatc attactttat tatagctctt aaagtttctt 21180

ccacctctaa aattctaagc ttgtggctca gtggcttaag aacccaacta gcatccatga 21240

gaatgtgggt tcaattcctg gcctcactca gtggattaag gatccagtgt ttgccatgag 21300

ctgtggtgta ggtcacagac ggggcttgga tctggcgtgg ctatggctgt ggtgtaggca 21360

gctctgattc cacccctagc ccaggcattt ccataggcca caggtctggc cctaaaaaga 21420

aaaaataaat aaataaaatt ctaagatttt ttttttttt tcatctagcc tttaaccaaa 21480

tgctgtcctg gatgacattc ttaaacagct gtatgtgttt gatggagtta ttttgtaaat 21540

ctctttttt ttttttttca agggccttac ctacagcaca tggaagttcc caggctaggg 21600

gtcaaatcag agctgaagct gccagcctac accacagcca cagcaacacc ggatacctga 21660

cccactgagc gaggccaggg atcgaacctg aatcctcatg gatactagtt ggatttgtta 21720

ccactaagcc acaacaggaa ctcctgtaat cctctttagc tacagtgcta cccacctgtc 21780

taaggttagt gccctcagct cacctcagac caattcacaa ggtggcaaag aatctcctgc 21840

cttttaaacc ccttgcagat gttcaaatag attcctcaca ttgaagaatg atgtggctgc 21900

agtctgggtg ccagactacg gccctgaaga gcagccagaa tctgctccag ttactgtgaa 21960

gagagagtgt gcccagcact gcaaaacaac cctctttatg ggaggccagc accaatatgc 22020

acttctgggc ctttggcttc tgtgttttaa ttttgtgaag tacccaaaat atggaagtat 22080

aactctggct gcaattcaaa acaatcaaga gttcagagct tgaaggttgc ctacacaagc 22140

atctcaactc aggtcaggaa ccccatgggg aacttgctct tctgttagat tctttcagcc 22200

cctagaattt tttctttttc tttttctttt ttctttgtag ggccaaacct gtggcatacg 22260

gaaattccca ggctaggggt agaatccgag ctacagctgc cagcttacac cacagccata 22320

gcaactccag atcctagcca tgtctgcaat ctacaccaca gctcatggca acactggatc 22380

cttaacccac tgagcgaggc gcgggattga acccgaaatc tcctagttcc tagttggatt 22440

catttcccct gcaccacaac gggaactcct agaactcttc cttctatttg ccaaaatctc 22500

ctgtcctatg ctgccctccg gacagatggt gatagtggtg gtggtgatgg cagccagcgc 22560

ttactaagta cgttgccctt agtgctttat tcacaactta ttttatccaa caaccctatg 22620

aagcaggtac tactatcatc cccatttta aagataggga aacttgccca aagtcacaga 22680

ggagggaagt ggtggcacag gaccaacccc aggcagccta gctccagcct ccactgagaa 22740

tatctcctca gtcctcaagt acctaaggga gccccagggt ctctgcatcc aacgctgtca 22800

tcttttcttc agaggaagta ccacagtttc ctcaattcga aaaggttggt ttgtagacat 22860

ttgttcactc tctagctcgt cttgtttttc ttaaaatgag ttcttcagaa tgagagggaa 22920

taactgttcc agaagtggtt agatctatga agcatccaaa ggaatgacag cttcttattc 22980

tagggaatcc acctcctcct ttttttttt ttttttttt ttttttggct gcacctgcag 23040

catgcagaaa ttcctgggcc agggatcaaa gccaagccat agcagtcacc tgagctgctg 23100

tagggacaag actgaattct tgaacccgct gagctaagag agaactccct agagaatcct 23160

ccttctactg atggacctga agatgcagtt cctttctaag tggccaaaat ggtcctgctg 23220

gctcatcaag tcttagaatt taagagacat tctaacgtta atccaggcca tcatcctgaa 23280

cttgaggggc tactaaaaca ctacccatca aaatatcaat ggtgatgaca tagctctcca 23340

ggccaagttg ttttttggtt ttttgtttgt ttgttgtctt ttttcctttt agggccacac 23400
ctgtggcata tggaggttcc cagactaggg gtccaagtgg agctgtagct gccggcctac 23460
accaaagcca cagcaacacc agatccaagc tgcgtctgca atctacacca cagcttactt 23520
caacacccga tccttaagcc actgagcaag gccagggatt gaacccacaa cctcggggtt 23580
cctagtcaga ttcattttcc gctgcaccac cacgggaatg ccttcaggcc aagttgtaag 23640
gtggcctttt tgaaagaaag tccaagcggt atcaatacct cttaagtcaa agccatcatg 23700
cattttggta gctgcttgca gacatttctt tctgtcagaa gcgtctccag ctggaatctc 23760

caaggcatcg tagtttccaa aagcaaagaa gcagcgtcaa atatttgggg tgaatccact 23820
gatgaatttg aaaactcaga aatgtttaat tcattttgct ttccagagtt aaaaaaaaaa 23880
gacaaaacac ccaaaagttt agccaggcac aaatgaatca ccagcgactc agtgtgtttt 23940
gcagcaaaag tcaacaactt gagttgttcc tttaaactct gcaaatattt taggattgca 24000
aaaatcaggg tgtatttctc atggaattcc tgtctgaaag ttctcaaggt aacttccata 24060
tctggtcata taaataattt aatattatat cttggtctta acatgacctt attatttctg 24120
gctctagcct acccagaact gcagaggtat aaaaatcagg acaatggcaa catggcagga 24180

aggaagataa ttaattagct ggaaggtact tgaagatcta atgactttaa agacggtatt 24240
taagggctca gggatacagg aagggtagaa tattttcttt ctttctttgc tttttagggc 24300
cgcaagtgtg ggatatggaa gttcccaggc taggggtcaa actggagctg aagccaccag 24360
cctacgccac agccacagca atgccagatc cgagctgcat ctgcaaccta caccacaggt 24420
cacggcaatg ccggatcctt aagccaaaga gcaaggccag ggatcaaacc cacctcctct 24480
tggatcctaa ttgggtttgc tgcccctgag ccacaacggc aactctctgg aatgctttct 24540
ttacggtgtc agtgaatcct acttttaatg caagctggtg acttggctga taactaggag 24600

attagaggag actttcatca acatcatttc atcatgtttc ataattacct gttgatgtat 24660
tcccaaaaca caaccattac agttgagaca agcagcattg acagaaccac tcttcctttg 24720
acattcatta ttttctcctg ggaaaagaaa aggagaaggg aaaattagat taaatacacc 24780
cagagtggaa tatggttttt taagaagtgc ttataccaat atcttttcta aaaggaaaag 24840
ttgatgaata gtcaacgagc gctaaggagt gcgttctacc ttaatttgca taggcctaca 24900
ctggcaaatt agccaagtca atgaactgac agggccgtct gggttgggaa ggatactaag 24960
gccattttga ggctcaaagg ggaagcatcc tgactgatcc caaggtccac cgagatgtgg 25020

gagagtgacg ggtttagtta atggtcccta agggctccag ccgcccccaa ctcagatgcc 25080

ccacctcgca tcacagacta gaggaagcat ccgtttccta ggtctactgt ccctgatata 25140

ctgactatgt accttatcct caaagaaaaa tataccctgg tcctttattt aatttcattt 25200

aaatttttagg gccacactca cagcatatag agattcccag gctaggggtc gaatcagagc 25260

tgtagccact agcctatgcc acagccacag ccacactaag tccacgcctt gtctgcgaac 25320

tacaccacaa ctcacggaca gcaacgccag atccttaacc cactgattga ggccagggat 25380

caaaccttcg tcctcatgga tgctagtcag attcatttca gctgagccac aatgggaact 25440

ctcaccctgg tcctttataa tctaggctct gccacttccc acccagcttt tccccaatgc 25500

acccacacaa gtggcaaaca gtcggtacat tcgtatttct tgatcgctgc atgaaattgt 25560

agttgaagag ggaagggatg ctgggtggaa taacaggttg cggagtactt taatttgggt 25620

ggagatagaa agatatttat ttcaaatgga aaggacaaga aaagtgtggc agctagccac 25680

atatcagcaa tactcataaa caaagaatgt aacaaaagat aaagtagggc attacataat 25740

aacaaagggа tcaataccag aggaagacat aacattggtt aacatatatg cacacgatat 25800

cagagcacct acatctagaa cgcaaatatt aacagacata aaaggaaaac ttgcacaatt 25860

acataatact agtagaggac tgattcgcaa cattttgtgg gtcttgtgat ttttttcttt 25920

ttaggtctat ttgtcttttt agggccgctc ccgcggcata tggaggttcc caggctaggg 25980

gtcgaatcgg agctgtagcc accggcctac accagagcca cagcaacgcg ggatccaagc 26040

ctcattggct acctacacca cagctcacgg caacaccgga tccttaaccc actgagcaag 26100

ggcaggaatt gaacctgcaa cctcatggtt cctagtcgga ttcgtttcca ctgtgccgtg 26160

acgggaacgc caacattttg tgttttagat gtcatagttt acatcttcac agctatcctt 26220

caactatata atttagtctt ttaacatctg tactagttta tttaagtgtt tgatgcaaca 26280

ccttcactat atatttgact tttctagtct tattatttcc tttctgtatt ttctcatatc 26340

ttgttacagt tttttctttt tcatttaatg aagacacaaa catttcttgc aagtcagtgt 26400

agtagttgga aactcagttt ttccttctgg gaaactcttt agtcaccctt caatttgggg 26460

agatgacttt agagcttccc aagggatgaa gataggatgg gaaaggatga caagggccgt 26520

gagaagggat gagaatattt tggaaacagc atctatacca ggcagacaag agaaagagct 26580

gctcgtgttt gaaaaaaaca aaagcaaaaa acctggacaa gaaaaaaata gtgactgaca 26640

ctgtcccccct tgagtggctg gtgctaggca gtcagaaggg gggcagaggc agtcagaacc 26700

tggaaaggta tggaaagtag ggtggggaat cccaaaaagc atctaaagct ggagaatccc 26760

ctgatccaac ttcacctaga gagacccatc tgggtgctga gtgtggagaa tggagaaaag 26820

gacaagggca gaccgttctc atgaccataa agaggaggtg gcctggctca aagggtggct 26880

tgattcaaaa tatactttgg gagttcccgt cgtggcgcag tggttaacga atccgactag 26940

gaaccatgag gttgcgggtt cggtccctgc ccttgctcag tgggttaagg atccagcgtt 27000

gccgtgagct gtggtgtagg ttgcagacgc ggctcggatc ccgcgttgct gtggctctgg 27060

cgtaggccgg tggctacagc tccgattcaa ctcctagcct gggaacctcc atatgccgcg 27120

ggagcggccc aagtaatagc aacaacaaca acaacaacaa caacaaaaaa aaaaaagaca 27180

aaagacaaaa agacaaagaa aaataaaata tatactttga caaataccat atgatatcac 27240

ttataactgg aatctaatat ccagcacaaa tgaccatctc cacagaaaag aaaatcatgg 27300

acttggagaa tagacttgtg gctgcccgac aggagaggga gggagtggga gggatcggga 27360

gcttggggtt atcagataca acttagattt acaaggagat cctgctgagt agcattgaga 27420

actatgtcta gatactcata ttgcaacgga acaaagggtg gggggaaaat atacatgtaa 27480

gaataacttg atccccatgc tgtacagcgg gaaaaaatta aaaaaaaata tatatatata 27540

tactttggag agagaattga taggacgtgg ttggtaattt tgttatcaga gatgagacaa 27600

ggaagaccca agatttctgc ttaagcaggg gggttgtagt attttctcag atgggctgga 27660

ggaggaacag gcttggagga taataatcat gaattccctt ttggacgtgt gaatgtcggg 27720

gagtgtgcga atacctaaaa ggggacaggg agacaagtgg acattcaagt ctaaagttca 27780

tcagagagat gtaggcagac catgcaatcg gagaagttgt tcatggacca aggaacgtat 27840

cggatctgac gtgaagggaa cgaatttgat tacccaggag agaatgcaga gagagaaaga 27900

ggaagaggag gatgctgggc tgaagcttta gaggtaggat agaggagggc ccagaaggag 27960

aggaccagaa ggtagcagag acagaagagt ggacacctgg gagccaatgt cactgccttt 28020

gtgaagccac ttcccacccc caccctgacc acggctgaag ccctttctc tcctccggcc 28080

cccatccctc tattcctttg ctgtacacat cgccctggga gtcggctcac cggataagac 28140

ctgcattttg ctctgcctcc tctacctgct tgtttgagct tcctgagggc aggagggatg 28200

acttcttcgt caccccctgaa ttcccagtgc cccacagaga gcagagaagg ccgtcaataa 28260

ataatgagtg gtttgagctt cctgagggca ggagggatga cttcttgatc acccctgaat 28320

tcccagtgcc ccacagagag cagagaaggc cgtcaataaa taatgtgtgg gagttcccgt 28380

tgtggctctg tggttaacga atctgactag gaaacatgag gttgtgggtt ccatccctgg 28440

ccttgctcag tggcttaagg atccggcgtt gccgtgagct gtggtgtagg ttgcagacgc 28500

ggctcagatc ccgtgtggct ctggctctgg cgtaggcctg cagctacggc tccaattaga 28560

cccttagcct gggaacctcc atatgccgca ggactggccc aagaaatggc aaaaagacaa 28620

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatgacgtg tgaatgaaat gagaatggca ctgagatgtg 28680

tcctttcagg ggacgggtta ttctccaaat atttgcagag agggttctga ggtgactcca 28740

ggcttagatc tcaggtgctc catcacctct gttgtgaaat ccagttaaag aagagaaagt 28800

atgggattat cagccatgtc actctattcc ttcttgcttg gaaagtgagc tctgtttgga 28860
aacctctgat tcaatcgcca cctttcggat acaatcatga taggtggtgt tccagagacg 28920
gtgagaagat ggggagatgg agcttctttc ctgtgagcac ctcaggtcct ggcacaaaca 28980
gcccggggcc cagggcaaag ttacgaaatg cacggggcta catgcagctc ggcccagatg 29040
ctggaaaaag ccacttgact cctacaccaa cagcattagc actgagtgcg aggaaaggcc 29100
tgggtttggg agcagacaga tcggggtgga gactgtggcc actgtggcca tgcctctctg 29160
ccgttgtctt cactcccaga gaagtgtggg tggtgagaga gcttgggaag gaggtggggt 29220

ctggagacac ccacagactg ggtaaccctg aacatggagc agtttctcag accctcatcc 29280
aactccaagc tctgaaaacc aaaagcctgt ttataattca gttggcatcc aggccctgac 29340
acgaggctat ttataatctt tatcacttag tgagactgtt taaacatttc tttgcataaa 29400
tattgatgta cattgttatg tgctgttgct gcactggagg cgttacataa tataggataa 29460
atattctgca tttgaaaaat tctaaattcc aacatatctg gccttaggca ttcaggaaag 29520
ggatggtgga cctctaattg atcacattag atgggtctcc tcatctttaa aatgggaatt 29580
aaaatggtga tgactgcaag agatggtgtc cataaaatat ttagcatcat gcccagcatc 29640

atataaaagc tcaaaaactg ctagtttgta ttactggtat ccataaaaca ggctgttggg 29700
aggatccagt gaagacagca cagcgcctgg tacttagcaa gagctcaaaa cgtatcggag 29760
ggaaaggaat aagcattttg gaataagaat gtgttaaaca ataaagtaca aattgatgca 29820
aattagggcc tctaaaggtt tatccatctg ttctatgctg cagactgact aaaagctcct 29880
gggaaatgcc acgcaacttt gattttcttt gatcaagccc aggccatcca aagccttgtc 29940
atccccacct gctgaggatc aaaccctgtg taagaaatgc gaaagagaga aacacaaact 30000
cctggcagag aacggatcag ggagaagctg gtataaaatc agacacacct cctaatcctt 30060

tctccaaagg caagtgtttt tctgtttgtt ttggtttcag ggtttgtttg ggtttttttg 30120
ttttttggtt tcttttggtc ttttttaaggc cacactggga gttcccctcc tagctcagag 30180
gttaacaaac ctgacttgta tctgtgacca ttcaggttcg atccctggac ccgctcaatg 30240
ggttaaggat ccagtgttgc catggctgtg gtgtaggtcg cagatgcggc ttggatccag 30300
cattgctgtt gctgtggcgt aggctggtaa ctacagctct gattcaaccc ctagcctggg 30360
aacctccata tgccaagcat gtggcactta aaagattaaa aaaaaaaaaa attaaggcca 30420
cacccaaggc atatggaagt tcccaggtta gaggtcaaac tggagctata gcttctggcc 30480

tatgccacag ccacagcaac gccagattca agctgagtct gtgacctcca ccacaactca 30540

tcacaacatc agatccttaa tccgctgagt agggccaggg attgaaccct tgtcctcacg 30600

gatactagta gggctcatta ccactgagcc acaatgggaa ctcctttgtt tcatttgttt 30660

ttgatttttt ttttttttt tttttggtct tttctagggc cgcatccacg gcttatggag 30720

gttcccaggc aacgccgcat ccttaactca ctgaacgagg ccagggatca aacccgccac 30780

atcacggttc ctagtcggat tcgttaacca ctgagccatg acaggaactc ctgttttttt 30840

aatttcagaa attagcatca gagacaactc ttgaagcccc ccccccctttt tcttttcctc 30900

tggaccgtaa acatggcttg aatctgctta cttttcgctg tggccaggca tcactcttag 30960

agacttacag ttggaagcca cccaaatgag ccaatattgc ctccttttga aaagcactgg 31020

gaaggggtat atgcaagctt tctggaatct ggaaccctag tgtctcagga aagaagggtt 31080

gccagaatgg ccaaagggtt tttaaaacat ttttttttt tctctggatt aaaatgaggc 31140

atttggcagc ccatgtggtc taaagccctt cacggatgtg tttgtcacag aattttctaa 31200

ctctctaatt ctcaagattg gtggttgact atcttaccca ccaaatagga aaagtggggg 31260

ttgcttctac atttctcatg gaagagggag agcacaggat tagagcctag agagcactag 31320

caccctgtct tataagggag agtgtaacca cctcagcacc acctgggccc cagccctcag 31380

aggatcaggt gaacccagcg ggcccagttc cacctgagcc ctcccaccat cccacaggcc 31440

ctcctgccaa ggcgtttgcc atttctctct gctcctgggc cactcccaca actcagcccc 31500

tgcagcggtt tccaaaagaa accacttgca cccccactcc cgggcctcgt gcagactgtg 31560

ctaaaaccca gtgcatttcc caaggcaggg ccacgctgga aagcctgtca tttctccacc 31620

ttcctcctcc tcctcctcct cctcttcggc ttctccatcc ctggggtatc agactcttcc 31680

ccaaggccca taaattaatc cttcctgacc caccctaac ttgtcccaca cagaacggta 31740

cacacacccc ctccacttca gagaagctca tggtttcacc gcaactggtc caagtcaagg 31800

ttttccttcc agacagagtt ccactctgaa aggaattcta gtggccctgt ttttctccac 31860

ctcgtgtcag ggggaaaggt gagcacctca gctgaatcac agagctctca gaagccctgg 31920

aaaagccatt atcttgagag agcagcgagc aagcagtgac agaggaaacc aaagcttcca 31980

gcagactaaa gaatcttcct ctctgcctgt gactcttgcc ctgcccctgg aacccatcct 32040

gccctgctag ctccacagga ccctggcaag ggtcaagaaa gtcaggtagt gataagtgca 32100

gcaaatgaaa cacagtgcgg gggagggagc caaggtgggg aagccgcagg aactgactgg 32160

gtgttactca ccctggacaa aaacctccta tttttaggcc taacatttag atccagcatt 32220

ccaggcagaa attaggccgg tgctgggact ggaatctgca gccctacatg cacttgccct 32280

gggcaagtcc tctggctctg agcctctact tacacagacc aaacggagct tcaaacaccc 32340

tcctccaggg ctcttgaaag gacaaaagga gaccccgtct atgaagcatg ttgtgcctga 32400

tgctcagtaa atgctccaca aatgcagcca gaacaagggc gatgcttttt acggggagag 32460

attcagaaat gtgtggctct gacggccgag ctgtggctct gtctgagagg agtctgggcc 32520

ctccagggca gcaccacaca gaagggtcca gggcgagccc cccacgctgt tgtgactgtt 32580

gttggggcca gctcagggtc cccaagcgca tctcgtttgc ctctatcgcc tggcgcgcat 32640

gttgggcagg gaaggaaagt caggctccag ggtcacccca gcacccacac agagcgggtt 32700

tgtgaaccac acgcagcttt ctctggcctc agtctccccg tcctttgaaa catgtcctgt 32760

gggcttaact tccctgaatg agccaagacc tgtatgagaa ggcagccaca gagctggaag 32820

gctccttta tgaggacagg ttcactggag ctcaacttgc tgcagtggcc acagattcct 32880

agaagtggtg atcaaaagat aggattgcca gagtttccgt catgacgcaa cggaaatgaa 32940

tctgactagg aaccatgagg ttgcgggttc gatccctggc ctcgctcagt gggttaagga 33000

tccggcattg ccatgagctg tggtgtaggt cacagacgcg gcttggatcc tgtgttgctg 33060

tggctgtggt gtaggctggc agctgtagct ccgatttgac ccctagccag gaaacttcta 33120

tatgcagcgg gtacggccct aaaaagcaaa aaataaaaaa ataaaaataa aaaaagagat 33180

aggattgccc acaaaatgtg ttgagccctc aggccacttc acccagaagc ctccgggtca 33240

ggcccccagg caggcctggg gtgtggagtg ggcaaggccc aaatgcttcc tccaggtgag 33300

gtgctgcccc tgcctggggg aatcgttcca gcctgggtgc ctgtcctggg gctgcaggtg 33360

gagcccaggt actgaccctg ctccccgcac ctacctgggt cctaggagca acctgcccca 33420

tccaggtaga ccttgctgag ctccttggag cctctcactt tgatcccaag gagaaggagc 33480

tgaacatgat gctacttggc tccctgctca caggtcacga tccagacctc acaatcacct 33540

ggtggtgcac cccccactcc agccaggatc aaagagctga attctccagg actctggctg 33600

gacccacctg agcaagaaac tgccaaaaga tggggcgttt gaaggacctg gagcacctac 33660

acaccccaag ctttcctcat ggtttcagtt acaagatctg tgtttggaga cctccccttg 33720

ggggcaggga ccatggaaaa gttccagctg caagcagacc agctgggagt ggaaatcatc 33780

tcctcgggct gcaccatcac ggccctggag gtcaaagaca ggcaaggcag agcctcagat 33840

gtggtgcttg gctttgctga attggaaggg tacctccaaa agcatcccta ctttggagca 33900

gtggttggca gggtggcaaa gcaaattgcc aaaggaacat cacgttggat gggaaggagt 33960

ataagctggc caacagcctg cacagaggag tcagaggatt tgataaggtc ctctggaccc 34020

cttgggtgct ctcaaatggc atcaagttct cgagggtcag tccagatggt gagttaaaag 34080

tctgggtgac atacacgcta gatggcaggg agctcatggt caactctcaa gcacaggcca 34140

gtcggaccgc cccagtcaat ctgaccagcc attcttattt caacctcgtg ggccagggtt 34200

ccccgaatat atatgaccat gaagtcacta tagaagctga tgctttttg cctgcagatg 34260

aaaacctaat ccctacagga gaagttgctc caatgcaagg agctgcattt gatctgagga 34320

aaccagcaga gcttggaaaa cacctgcagg agttccacat caatggcttt gaccacacgt 34380

tccgtctgaa gggatctaaa gaaaagcaat ttcgtgtacg ggtccatcat gctggaagcg 34440

ggagggtact ggaagtgtat accacccagc ctgggatcca gttttacacg ggcaacttcc 34500

tgggtggcac gctgaaaggc cagactggag cagtctgtcc caagcactct ggtttctgcc 34560

tcgagaccca gaactggccc gatacagtca atcagcccca cttcccgtct gtgagttcaa 34620

acacacccct tggttctagt tttctgtggc ctaaggaaat gtaaagatat gacctgttcc 34680

agggtcaggc tggaagcccc ttcaggaacc tgtctcctac gcagagataa gatgaagatt 34740

tagaggtttt aaaagtgatc ctgtgtatta ctcagccatt aaaaggaaag aaagaacggc 34800

atttttagca acagggatgg acctagaaat tatcatgcta agtgaagtca gtcagacaat 34860

gagacaccaa catcaaatgc tatcacttac atgtggaatc tgaaaaaagg acacaatgaa 34920

cttctttgca gaacagatac tgactcagag actttgaaaa acgtatgctt tccaaatgag 34980

acaggttgag gggtgggggg atgcactggg gttttgggat gatcatgcta taaaattgca 35040

ttgggatgac tgttgtacat ctataaatgt agtaaaactc attaagtaat aaagaaaaga 35100

atgtaaaaaa attaagaaac agaaaaaaaa gtgatcctgt gaattaaaat tacacaaatg 35160

gtagttgtca tgataatctg aatattgatt tctttcacaa tgactggctc caggccaagt 35220

ctaatggtca gctctattct ctgtgtagtg aaaaagaccc aaccatcaat gtcatcttct 35280

aagccctgac cctaatccag aagtggtacc cagatccttg tgttggctct gtctctccac 35340

tctgcttctt ttcactcctt ctttctttga tcctactcat tccttttcc cttcctcttc 35400

tacctcatac caccttgatc tgtgcagcac tttggagttt tcagaggtca ctgagctcat 35460

tcaacctggt ggtagaggga cctctctgcc tcagtaaaag aatagatgat gaagtgagcc 35520

acctgagaat taggggaggt aaatgaccca cctaaaggcg cacagccagg aaaaatttag 35580

cctggattca agatcaggtc atgcaaattc aagtccttct ttgcctccac ttcagtcttc 35640

cagagcattc ctggagtcat taatgggaaa agggggggtc tgacccttac tctgttaaag 35700

ccagaccttc tttccagata tcacttttat aagaagccct agtcagagtt taaatgtatc 35760

tctgagcctt ataaatagtg tgacttaaaa tacaagatct aaatatccag aaaaaaaaaa 35820

tctgtgaatt tgattctccg cctttggggt tactaagaaa gcccagccta gccaagacat 35880

gggaaggaag ccgctggaga caagagctgt gtgagttcga ggagagggcc ttgctgggac 35940

tgcacgctgc accgagagca gactgtattt ggtatacgag gcggagttcc ctcctctcct 36000

aaacaattga atcacgagtg atgggtttgt gttgatggtt tttaaagaaa tgttatctta 36060

tactcctcta cactaataat cagttgaaat aaaaccaaaa tgtgcaccct cagaaaaaaa 36120

aaaaaagaat aaaaagaaac tgccaaaaga ctgacagcac taataacaag ttatgaagct 36180

gaaagaagct tctcaaaact cccaggaata aaaagcaacc actgattaac catgctagag 36240

gcagaactga tttgtcttcc tttttgtctc tcttaaaaat gatactacag gagttcccgt 36300

catggcacag cggaaacaaa tccaactagg aaccatgagg ttgcgagttc aatccctagc 36360

ctcgctcagt gggttaagga gccagggttg ctgtgatcta tggtaggtca cagacacagc 36420

tcagatctgg cgttgctatg gctgtggcgt aggctggcag ctacaggtct gattagaccc 36480

ctagcctggg aacctccata tgccatgggt gtggtcctaa aaagacaaaa agaaataaaa 36540

atgatactac aaaaatcatc agataaagag atagttcaaa gtatgcagcc aaaatatgag 36600

aggtacatca gacagctgag taatactaat tatttttata ttattttcac gtgttatggt 36660

tgtttttctg aatttggtcc tatttagagt attggtcagt ctgtgttagc tgttgggatg 36720

gcacctcata ttctaaatgc agtcagcctt ctgtatccat gggtcttaca tccacaaatt 36780

caactaacca cggatggaaa atactccaaa acatcacatt ccagaaagtt ccaaaaagca 36840

aaacttaaat ttgctgcata caggcaacta tttgcgtggc atttacattg tattaggaat 36900

tataagtaat tgcaaggtga tttaaagtat atgggagggg agttcctccg tgggctagct 36960

ggttaaggat ccagtgttgt cactgctgtg gcaagggttc gatccctggc ccatcaactt 37020

ctgtatgcca tgggcaccgc caaaaaataa ataaataaaa tatatgggag gctgtgggtt 37080

atgtgcaaat acgatgccct tttgtgtaaa ggacttgagc gtcctgggat ctggtatccg 37140

tggggtcctg gaaccaatcc cctgtggata cccaaagacg actgcattca atccccagcc 37200

aaatcatgtg tctgcaaatt tgtgttccct tttcttaaag caggccctcg atattgaata 37260

agcttcctgc agcacttgga tgcccccccag ctgaaccaga ccaggcctca ggctaaacgc 37320

tttaccagag gtttctcaga taagtctcac aacgtcctgt gaagtcattc tagtgttatc 37380

tccactttac agacatgcaa atggaagctc agaaaggtga agtgacttgc ccagtgtgtc 37440

acacagcata aagtgatgga gctgatattc aggtccagag agctggcctc agggcccacc 37500

cttttaacta ttctcagtaa acatgaagac tcacccatgg actaatcacc cagggatctt 37560

tggcacatcc tctcattttg cctttcacga tgatcactta gcaattgacc caaagctagc 37620

caatcatggg ctagactcag caggggccag cttctcctcg gcccagctgg cgagcattgg 37680

ctcaactcct ctgccatttc caggagcctc ctgcgtgcct ggtgtgagcc ttccccatgc 37740

acgccatcct attcacccct catcatggtc agtgcggggg ctttttagct gaggagaccg 37800

agctttagca aaagctgaga tcgctgggct cccccacaag gggggcgctg agtttgaaaa 37860

gcagaccctc tgcctcccag gcccagctct tggccggggg atggtgctgg ggggaaggag 37920

ggagagtcct gctttatcta aaacctcttt aaattggctt gcattacagg gaaatgctcc 37980

ctgttggaag aaacatggta taatttgggg ggcaggggtg gggggggagt agtgcacgga 38040

aggctgtttc cagttatgtt tttcattata agggtcaaag caaacacaga cgcaggaagc 38100

taagagacaa gcctcagact aaacatacga ccagctgtcg ctccagccat cacagacctg 38160

ttctcggagg gacatcttgt aggccccttt cttgaatccc cttcaaaaat ctgaagcctg 38220

gatccagcca gcttctcctt gctgcctggc tcagaaatca tggtgcaaga gtttttccaa 38280

gagaaatagg gcgaggtaca tgaaggatcg gtgctgccct gagagggcac tatgtccgcc 38340

cccagcacag gtcccgggcc tgagactcgt cctcctggcc ccacaatggc actgtgtggc 38400

ccacacagag aaccccaggc tgtagccaca ccccgtgagg tcctgccggg cagccaacga 38460

aagcagaacc aacagtgact gagccagcat cctgccagct cccactccta gatccgatgc 38520

cggggactgg aggactttgt cttctttcag aacaactggg gggagcagca agaagtcagg 38580

gggagagggg ggctcctctc tccacgctgc agccagctca tgatacccac ccccccggtg 38640

accccagcaa agcggaggca aatcatttca acgtttcacg tacctcatcc tctgcttctc 38700

tccccccaga gtaaaaggcg aagcaagttc tagtgagctc tgctctgcag aaggaggcag 38760

ggctgggagg aagggaaggt gctgcgttcc aactcctgtc aaaagaataa acagcggttt 38820

cacgaagagg agcgcagacg gatcccacag cagccagggg ccttgttcct ccttgctcgc 38880

cctgggaagt gggctgttta tcaggcctgt tgactcagag ctgcatgcca aggcagagac 38940

gtctctctcc ggcccaggat cggcccggcc tccttcacta agcgaaacta caggtccaaa 39000

ctaggcctgg tggtggagga gggacagcca ccacccttgg gagagacaca caggccgccc 39060

acatcaccca ctcctcggcg aaaatgagaa ccattctgaa cccaaaccac cccaaatgac 39120

aactagcagg gacagccaat ggagaattta aaaagaaggg ggcagaaaat ggagaggggt 39180

ggctaaagga gagcatcctc aaaactcccg ttgaaatgct accttccgag cctcttgttc 39240

gcatccttta ggcttcagaa gttgttctgt ttgaacacta tttttataga atgttctgag 39300

atctcctgca tggcaagcca agctataaga acttcaaaag gtcactgagg cccaacccaa 39360

ctctttggct gaataatgct taaccctccc cacacccacc tcctgctccc aaaatagaat 39420

ttcctagctg gaagagacct cacagcagtg gatttgtaaa tgtcgcaaca gctaaagctt 39480

taaaaaaaaa aaaaaaaaaa atgaagtcat tctcagaacc ccactatgta aaacagagga 39540

cacaggggggc tttggctgaa ggagggaaat gaagtaagta ggggctcaga gccccccccac 39600

ccattcttcc caagtggccc cagacacttc ctgggagtag agcctagaaa ccccagacta 39660

aggagaaggg gccgaaacct gacagaaagg agccaagaac tgccccctca gcttccagcg 39720

gatggatgcc taatttagct tctcactcct gttctgggga agaaattcac cgccccctcc 39780
tctggggcat gagctagttg accacagtct tcaagatctg cttaataaac tactgaaatc 39840
ctccctgctg gcatctacta aagctgaacc aaccacacct catgttccag tcattccgcc 39900
ccagattaat acctgaaagc aagtgcattt aagttcaaac agagacgtga cctgggacca 39960
aaagctggaa aaaccccaag gcccatcatc agccagatca ggtgtggtcc aggtgagggt 40020
cacacacatc cgtgagaagg aaccagccac agctgctgac atcaacaggg taaatctcac 40080
acatggtact gagtcaaagc agccctggat gcttgcattt atttaacgtt caaaaataga 40140

caaaaccggg agttcccgtc gtggcgcagt ggttaacgaa tccgactaag aaccatgagg 40200
ttgcgggttc ggtccctggc cttgctcagt gggttaaggg atctggcgtt gccgtgagct 40260
gtggtgtagg ttgcagactc ggctcggatc ccacgttgct gtggctctgg cgtaggctgg 40320
tggctacagc tccgattcga cccctagcct gggaacctcc atatgccgca agagcggccc 40380
aagaaatggc aaaaaagcca aaaaaaaaaa aaaaaaatag acaaacccag ggagttccca 40440
tggtggctca gcagaaacaa atctgaccag tatctacgag aatgcaagtt cgatccctgg 40500
cctcactcag tgggttaagg atccagtatt gccaccagct gtggtgtagg ttgcagatgc 40560

ggctcggatc ccatgttgct gtggctgtgg tgtaggccaa cagccacagc tccaattgga 40620
cccctagcct gggaacttcc atatgcccca agtgtagccc taaaaagaca aaaaaaaaaa 40680
aaaaaaagac aaaaccaatc tgtggtgcca gaagtcagag tgggagtggt agagactggg 40740
aaggggaggc tcagagagct gctgggggag gggggggget tgtcatgttg tttctcgagc 40800
caggtagtgg ttatgcaggt gtgtccacct tgggaaaatg cctcacaaac attccctttc 40860
agtgtgtgtg ttaaaaacaa agatgcacag aaatcttcct gctggaagct gccttctctt 40920
gggaattctg acttcccctg agtctacagg gtctcagggc cacagggtca tggatagacc 40980

ccgtttttc cttctcttgg gttcaacgcc ccaataccaa gcaccacaga gcacctaagt 41040
acggactcag ggaagatctt tcacattaaa tgatgcaggc agctggactg tggtcaactg 41100
ggagggaaag ttcacagcat ttggaggctc aggaactggg ctaagataaa ctggtccttt 41160
caagaagcaa gcacccagga gttcccatcg tggctcagtg gttaacaaat ctgactagga 41220
accatgaggt tgcgggtcca atccctggcc tcgctcagtg ggttaaggat ccagtgttgc 41280
cgtgaactgc ggtgtaggtt gcagacgcgg ctcagatccc acgttgctgt ggctctggcg 41340
taggctggca gctacagctc caacttgacc cctagcctgc tgggaacctc catatgctgc 41400

aggagcggcc ctagaaaagg caaaaagaca aaaaaacaaa acaacaacaa caaaaaaaag 41460

caagcaccca tcatggttgc caccttccag tttacaaagc agcctctctc ctttaactca 41520

gcaaatcctc aggctcaccc gccccgggtc agggaaggga gggaggcact gggagcctct 41580

gtgacttgct caaagttgcc ggctggtggg tctgatgctg cccttcctcc tgagctgcct 41640

ctggggaaca ccctacaggt tcgtggaatt agaggctcca ggctcatgaa tcagagcacg 41700

acagagtatg caaacttgga aggcagaaaa ttcaacttcc agaggatccg acatgacctt 41760

cctccttctc cgacataccc tgatgcccag actctcaaaa caaggaagca tgtacttccg 41820

gtcattcctt catggagagg cagggaactg tagcaagtga gcctcaggtc tgctgatcaa 41880

aggaggccag tggccatcca ggtaggagtt tggcacgttt cccagcccag ccaggccgac 41940

taatctcatc actcaatgtt ccccaaggcc ccttccagcc ctaacagtcc ataggcctgt 42000

cagatgacag ccagcattca gagcctgtcc atctgccatg tcccctgcag aggagtgcag 42060

ggccttggag ctgcggctca gcagctgcag cccaggtgtg aagggtcccg gcttcatgcc 42120

ccagacccct tccacctgag aaacacaaag gtccggattc ccaccctgtg ggagagggag 42180

aattaagtgt tcttggcaaa aagtgctaca gatacaaaga ttgcagctgt cacttttaat 42240

cctaaatacg tttagggcag gtataagaca ttcttgctgt cacttgtgag tgatggagca 42300

gtttagttgg tttcctcttc cgtgtggtga ggataattat aatccccacc gctcggggtg 42360

ggtgaggggc ctagagcacc gtggttatga atgtggactc tgggcccagg ctgccggagt 42420

tcgagtccca ggcctgccca tgtgcgatcc tgggcaatgt gcttaacctc tctgtgtctc 42480

tgtttctatg gctgcacaat gggaacaaca gcagctggat ggtagctggc acatggtaag 42540

tgtctagaga tacgtattac ccgatattgc aagaattaag gagacacgcc cggaaaagtg 42600

cttgaggtgc tcaatcattg tccgtctctg ctgttctatt aatccgaggc tgcagctcct 42660

tggagtttac atttgtgtat caaatagtca ttttgaccac gtaaccctgc aggtggggaa 42720

aggtacggag ggaagggttc ctggcacgac gtttccgtta ctgttaagta ctgcccccca 42780

cacacgcctg tgagtatcag agctgaaacg atcttggcaa aagcccacat aataaataac 42840

ggcagtcaag agaggttgca tctataagtc tatttccttg agaagagctg gaaaaatgaa 42900

atcatgatga ctcttcccag gccagtacat tgctaatcat cttgagatct gcctctgccc 42960

caggtaactc caggacagac tccaccaaag ccatgctgaa gcactcctgc ctctgcaagc 43020

atccatcctg agcctcagcc ctcctcctgc acaccaggaa gtccctctct ggggctcatg 43080

tcagtccttc aagctctata ggtcagactc ttcctagaga agaaagaagc tggctttgtt 43140

gacagctggg gagatgtgag gcgctcccac ggaagggcga ggcccgggta ctgatgacac 43200

cctgggcttg agcaccagca caggtggctg gaggatttcc ccacccaagg aaaccgctct 43260

attcctaccc tctcttggtc cttctcaccc cttcctcagg ccaaggaccc cagatggagg 43320

tgagaaagaa gcacctgctc cttattcaca attgggcagt aggtgccagg gggtaccctt 43380

gccccccgacc ccccacagaa gttctcactc tttcctcagt agagagaacc tcaaagtcag 43440

gtaagtcagc tccctgcctc aaagcaggac tgctttttga acacgtgata agctcatctt 43500

ccgtcaaggt cacacccacg ccccgtttag agcccactgc catccacaaa agccacataa 43560

catagaggct aagtaggaga aatattacaa gcccaagtta taagaaaggg aactgaagat 43620

cagggaagaa acttacagag tcgtatggtc tgagtcagca gccctggaat ggaagacaag 43680

tttggggtct ttctgtgagt ctgtcccacc tcagcctcgt acacccctgg tggtggtgaa 43740

gccagaccaa gctggggatg ctaacggaag cagaacaaga agagggtcat gaaccagatt 43800

ccactagaac ccaagttctt tgggggggtgg gagggagcac ttgtcttctg tcttggtcac 43860

ttctgggctt tcctggtacc tggaacagta tttgacatct atcagacgtt cagtagatat 43920

ttgctgaatt aatgctgagt gaaagcctac aggagccagg caggcagcag aagtatgtga 43980

atttgaccag gtaaggatgg actgtgataa actagccaaa tcagatcaaa atcagatttt 44040

aaaaagaaaa caggtttccc attgtggctt agcagaaacg aatctgacta gtatccatga 44100

ggtcttgggt tcgatccctg gcctcgctca gtgggttaag gatccagtat tgccaccagc 44160

tgtggtgtag gtcacagaca cgtcttggat ctggtgttgc tgtggctgtg gctgtggtgt 44220

aggccgcagc tacagctcca attcaacccc tagcctggga acctccatat gccatgggta 44280

cggtccttaa aagacataaa taaataaatg aaaaaagaag tacccttctt tgattacaga 44340

atgtgatata ctggccatag atgactcctc ttttaaggga aattgttttg tgccagaagc 44400

gaaaagtatt gtttgaaccc ttgctcccca acctagggga tgtaggcgtg tctgtccctt 44460

ctctgtgcgt ctgttttctc atctgtgaag tgcaaggtcc ctcccatttc cactccatcc 44520

tgcctgggcc tgagtctgag ggtagagttg tgaactgggc tcctatagca gtctgactgg 44580

gggactcaga aggcttcatg gaggagggga tgtgaccaga cctttccaga tgggcttccc 44640

ctgcctccca gggatctggc atatcagcct gcacagccac tcacccttct cttccttctc 44700

actgaagaca ggctgaaaaa ctaacctgcc gggggaggca ggcagcccca cacttcagaa 44760

tttataaatc ctcctctgct caggctcagg cccagtccat cctgggaggt gctggaggtc 44820

attttatgaa ccaaccacct tcggctttcg gggcgtaggg atggggcagg atgccacaga 44880

atcaccagcc cactcacgag ccccccctgaa cccttcccag ggtgacagaa aagaggaaat 44940

ggagcacaat tccggcccca agacaaagaa actcggccaa gcaaagagaa gggaaacagc 45000

ttcctgagtc aggggacttg gaatctgcta gggccacagg gaaccttccc cccatcatgg 45060

tgaggctgag gtgtggactc aagcaactga gaagataagg acaggtgggt ccgcccccac 45120

ccagctcagc ccagaagcat ttctttccaa agcgcccgtg gaaaggagtg gtttgcagtg 45180

aagaacattt ttcaaaaaaa tcgaagtcta atactaataa tataaccaga taaaagaaag 45240
gccaagaaag tgccatataa atccaaagac acggttccac aggccacgtg gccacaggca 45300
cattttccc ctcctgggcc tcacgccccg tgtgggcact gacggagtcg aagtggaaca 45360
ttcccaggac ccacctgggc tcggtggctg tgaagagcct gttgttactt gctctgcaaa 45420
cctggctgat gaacatgcag ccttcagagc gcaaggtcac ctcctccaag atctgcctcc 45480
tggcacaagt ggattctcac agccctggtg tggcctgctg gtttcacggc acctagagcg 45540
caggttcttg gacatatgtc catctcactc tctgcacgca cattctcaag ggcagcaggg 45600

aagtctgctt taggtcaagg tccctggtgg tcctcaccac agggtctggt agagaggagg 45660
tcttgaggat cagtaggctg gtgacagatg gacagatgga cttgctgggg ctactgtaat 45720
aaagcaccac aaagtgggtg gcttaacaca gcagaagttt atcctcttat acttctggag 45780
gccagaagtc caaagtcaag gtgttagcag agctggttcc ttctgaaggt catgaaaagg 45840
aattctacag gcttctctcc tggcttctgg tggttgccag ccacccttgg cattccttgg 45900
ggcagcataa cccaacaccg tctgcatcat cacacagtgt tctccgtgtg tgtcagcctc 45960
caaatttccc tctctttaga aggacaacag tcactggatt ggagcccacc cgaatccagc 46020

atgacctcat cttaatttga gtcatctgac aagaatctat ttccaaaaaa actcatattc 46080
ataagcactg gggattcgga cgtgaaccca ttttttttt ttggaagaca caattctacc 46140
cactagagac cgtttcccaa atgcctattg gctgggagcg tgtaaacact agcagaacca 46200
cctgtgaggg tggaaacgct gcatataatt acggagttga aagcgaaagt ttggaggcag 46260
gcggggaggt aggggtggtc ttgagaaaga ggaaaacatc ttagagcatc tctacttggc 46320
caggattata ggaagaagag aaatgcctcc ccgggacagg catctgtggg atgtcccgcc 46380
gaaatgctgc cggtctgtca atactcagct ctgggcatca cagagccatg aatgggtaag 46440

cttcctccca agaggagcag gatgtgaaag aagaggggc cctggggcag ctggaaccaa 46500
gaacctatgg aagcacagag ctgggcacca gattgcagtg ggtcaaggaa tgaaggtcag 46560
gtgagaaagt gacgtgcaag gacctctcgc cagcagcttg ccttgggaag ggctggaggg 46620
agggtgccag ctagagacac atggagcaaa aaggaaatac ccttgagtac actgctgata 46680
atgaaaagcc cttaatgaga cagagccgag gagaggaggg tttgaagatt cagaggaggg 46740
agaggatggg ggctgaagag catctcttgg cggggagatg ggggtgccac caagacaggc 46800
tgaaagtgct ccccctttt gaaaggagca ggagacagaa tgggtgggtt ggcaagtctg 46860

gggataaagc gggtaggtga caggctccaa tccagagcag ctgaagcgag gagggagaag 46920

ggggccagga ggcagagaag ctggagagct gtgcagaatc tcatcaccag gaaccttgaa 46980

cttgcacctg aaaaatgggc atttcatcct gaaagtacta gagaatcctt gaatgccact 47040

aggcaaagaa agttacacga tttgcttttt agaagacttc cttggctgaa ggatgaggga 47100

gcccagccag gaggctgctg gccaatgtca gaggaaagag tagagaccta accccacagg 47160

tagagctgga agacaagaaa gaagtggcat cttgagacat agggttacat ctatcttact 47220

ttctttcttt catttttttt ttttttttg ctttttaggg ccacacccac agcacatgca 47280

agttcccagg ctaggggttg aatcgaaact gtagctgcca gcccacgcca cagccacaac 47340

aatgccaaag ccgcatcttc gacctacact acagctcacg gcaacgccag atacttaacc 47400

caccgagcaa ggctggggat cgaacccgca acctcaaggt tactagtcgg attcctgagc 47460

cacaatagga actaccgggt cacgtctttg aaaatctgct tcagtgttac tttagagaaa 47520

ctgtcctgga tttaaaatta ctttcctttt gtagttatct atctttcaat tttatttctt 47580

cttctaccag agtgtcaact ctgtgggcag atatttttgt gcgtttggta cctgtgtgga 47640

aacatctgtc tattacagcc cctggtgctc cgtacagctt tgtaggctaa aatgcatgcc 47700

tggtacagtg cttggcacct gtgtgttcaa taaacatgaa ctatggtgat aacaacagca 47760

agaataacag tgagcaatgg gatgaaggga gtgaggcaga aatgagacta gtttggtggg 47820

actcaaagtg tggactgagc aaccggtagc atcagcatca cctgggagct tgttaagaaa 47880

tgcagagcag caggcccaca gcccaggaac ctgtgtctgc atgaggtctg caggtggtct 47940

gggaatgggg ctggttccca ggtttctggt tgaaggagga gagtgggtgg catcgctgct 48000

gactgacatg gagcggcggg gctgagagga gggggagtca gtgagttctg ctcaagaggt 48060

gctgagtttg aagaacctgc agaagtcaat tcagcaatgt tgtcccagag agagagcccg 48120

gggagagccc agtttcggag ctgccagccc agcgtgcagg caggagtcgg caggtcttct 48180

gtgtgccaag ggaaaggagc acggagagca gaatggggcc tccttaatgg gcaccgcctt 48240

gaaatctgag gggcagggcc gagaggcagg aggagaaaca agaacaaaag ttgttgctgg 48300

gagaaacccc atctgaattc tcagctcagc tccacccgtg accgcctctg gccctgcttc 48360

ccctggaaga gggaaggcca cggacaattg ctcgggcaag gttgctgctg tttgagaatc 48420

ccaaggagcg ggactgtcag gcaaacagag gggtggcaac agagaggggt cccgtttcca 48480

gctgtacctc caactccggc aactccctgc gtgcctggtt gattcccgcc cccttcggat 48540

gacaaggtgg ggccggggtc tctgaccatg ttgcctgcca gctctctggg ctcacccctc 48600

atgtccggcc acagactcta ggggaagacc ccagcagagc ataatggcag ctgccttcag 48660

agcacgtgag gaggctccag aggccagacc aagaggtgag ggaagggcac gcagggtagg 48720

aagccaggat tcccgagcca acaggtgtgc tctacctggc tcccatcagt acagctgaga 48780

gtcaaggtct aaagaagcct ctctgtccct cagccaaaaa gggaggccca ggaaccagca 48840

agggccactc tctgcattta tcaggtccta gtctggcgag agggacacgt gctgactgca 48900

gaccgcagct actgcagttg tgttcagtgg gctggggctg gcagagtggg gctgcacagg 48960

tgtcccccgg aggaagtccc agctcctccc tgccccatca cctgttgtat tttgctttac 49020

caccctccca tttttgccat ttgtgcttgg ccttgtcaca gcaacccctc ctggtgcagg 49080

tagtttccca gggcctctaa aatcaaggtg cttcccctag aacagttctg atttatactt 49140

gttatggctc aatgttttag tacctccttt cactttcaaa ggtgtgcagg tgtggaggac 49200

aaatcatgtt gcctgtcacc ctacataaaa acggttcaat aaaatagagt tcgatgaagt 49260

ccccttcaag acgcctctcg gcttggaccc tccaggagtc agggcttgtg tttaccaaca 49320

gccggtgccg tgacctcccc ctctccagca tccttcctgc tactgcctgt ggtacaagag 49380

gtggtaaaag cctttctgcc acccctcccc taacctgtcc ccttcagtgc ctgttgctgg 49440

gatcatctca gctccccctg cctccctgtg taggctggga ggaattaaaa gtctaagaat 49500

ttactggaaa atcctaaggt tgttttgtct tgggcttttt tccccccctca ctagattttt 49560

ttcttgtaac aagttgacga gcataaaaga ccttccaaga attaatctct aatcatgaga 49620

gatttccttc ctagtggaaa gctaaaaata acaaagacaa caacaacaac accccaaaac 49680

ctcttaactg agcccacaat ggagatggct tttcctctgc ctgttctttg tcttttgcca 49740

ttttttttt ttttttaag ggccgcatca gcggcatgtg gaggttccca ggctaggggt 49800

ctaattggag cgacagctgc cggtctacac cacagaacag caacgccaga tccgagccac 49860

gtctgcgacc tataccacag ctcacggcaa tgccagatcc ttaacccct gagccaggcc 49920

agggctcgaa cccgcaacct catggttcct agtcggattt gttctgctgc gccacgatgg 49980

gaactccttt gcccgttctt ggaaagagcc aggccccagt tcaaatgcca gtggcgcccc 50040

acccccaccc cccactttct tgctgcgaag ccctggctca gtcacttcac attccgagcc 50100

tcagtttact catctgttaa agagggatga taattcctta ctccttgaat tgttgacaag 50160

atgaacagtc tgtaaagctc ctggtaggta cttgggaaaa aagcaacttg tattattatc 50220

gctggtccct aagagacaag cactgtcccc acctcatcac agtgacagga ggcagtatgc 50280

ccagagatta gagcttgcac ttgagcaaga caggcctggg aactgactaa atgcgtgacc 50340

ttgggcaagt cactggacct tctaggactt gctttttctc ctctgtaaaa tgagaataac 50400

agtgactcac catcggtgag atgacgcaca tcaagcttgg catgacccct gatgttgcag 50460

caagtgccca atagatggta gtttctcaat tcccaatagt gattattgca gaactctcca 50520

cctcacaggc tctggcacca cctgctctgt atctccaggg tccactatgt tcccctgtcc 50580

ccaaaacaac agcccttcct gtgcaggggg catttacaaa tccacctttc cccttccgct 50640

ggagtctgag ctgcagcccg tgagtcaggc tgggtctcca cgtgcggagg aggaggtgga 50700

ggaggaggag tctggtaact ccccaagggg ggctcagctg ggactggaag ctgggtttgg 50760

gtgcagccaa gaatttcttc agcccccttcc tgtcccacag ggagcctgat tcagagttga 50820

agggaattac gtgtttgttt atttattcat taaataaata tttaacacca gggagttccc 50880

atcctggctc agcggttagc aaacccaact agcatccatg aagacatgga ttccatcctt 50940

ggcctcgctc agtggtttaa ggatctggcg ttcctgtgag ctgtggtgta ggttgcagat 51000

gcagctcaga tcccgagttg ctgtagctgt ggtataggcc agtggctaca gctccaataa 51060

gacccctagc ctgggaacct ccatatgctg caggtgtggc cttaaaaaga caaaagaaga 51120

cccctccccc ccaaaactta acaccaatgt tgatacctac cacgtgccag gcaccattca 51180

ggctgctagg tcaataagga ttagcctatt ctgtgccttt ctcacagagc tagtgggaag 51240

tggagccctt cctggtggga agctgagccc ggacagcaac acttctacat cctgaagcca 51300

aggtgagtgt cctgtgacag caatgagtca gcccctctct gggctccatg gacttctgga 51360

agactcggag agcaagctca cctgcctcct tgcccgtgtg gctacaggaa catgtttacc 51420

acccagggtc actctctctc aagcatggcc ccaatcttct gagctgcctc actttccaga 51480

tgagaaaact gaggcaccaa ggcagggaag taacttatcc agggccactt ggtgatgagg 51540

tgaagaggcc agggctagta cccaggtatc tggcatctct ctaggctgag acgcctatta 51600

gccacagcac cagaaatcaa gagcttagag acggggcgaa gggctgcagt caatggtctt 51660

cttctagagt tttcttatta atgcccagga aaacctctga tgggacatag aaatgccact 51720

gggaaaaggg gagcatcgtg tgtttactgg agacaagtga ggcacccaat tcaaaaagaa 51780

gatccctctc aaacataaaa tagttcagca atggagtaaa aaacacctaa atatgtgttc 51840

cacttacaaa gcatcctatg ggctgtgatg aagaatgtgg tttggaaact ccgattccac 51900

cccattgcct ctgccttcac ctcccacccc agtgtttagc accaggagct cccagcacat 51960

atcacctacc cttttcctgg ctgctgtctt cttcaatgag cttctgcttt tgattcccct 52020

agagaggctg gcagtttcgg gcacctttttt gttcctctgc ttagcagttg gggcggagaa 52080

gaagtggctt tggggttttt cttctctggg tgtggtttcc tagccctcac aaaggaaagc 52140

ctacagcctg ctctgtctgc accaccagcc tggttgcctc agctggcaga gctgattagc 52200

atgcgaggtg cagaagggaa cagcctgcct ggggtactca ggatactgtt ctactaaatg 52260

tttcctgctc tccaccttca tagtaggatt tcatttcctg gtccccttgc agttgagtag 52320

ggccatgtga ctagtctgac caataagatg tgagttggcc caagtattta attgctggtc 52380

aaagaccctc cagggctctc tttctctgtg ccatgaagta tattcaagga cgtaactgct 52440

ccatcagcct ggctccttga atgaggagca cagcccctag ctgacccacg gggctcatgt 52500

taattagagt aagacataaa ccgttatggg tttggcccca aagatttagg ggctgtttgt 52560

tactgtagca taacctacac catcctgact gatacactgc ccatctcaca cagagtgaga 52620

tattccctag ttaagtctac catcttccca atgttgctct ttcagccaga agccatttca 52680

cttcctctga gctccccttg gcctcctgtc acacttctgt tctgcactct gacttctact 52740

tttagtccct tatatataat tacatacagc caatttcaca ttgtgagcgc ctgaagagca 52800

ggaatctgta ccttatatta tgatgatgat aataataata ataataaaca gaggcagcaa 52860

atgctactat ttattgaatg ctgggctggg ttctaagcac ttgacattca ttcagttctc 52920

actaagctct gagaggtcag tactggaact acccccactt tacagatgag gaagcatctc 52980

agtttggttc agctgaaatt gaacccctaa taatatatat atatatatat atatatatat 53040

atatatatat gcatttttt ttttttggt cttttcctag ggccacaccc gcagcatatg 53100

gaggtcccca ggctagggat ctaatcagaa ctatagctgc tggcctacac cacagccaca 53160

gcaacaccag atctgcaacc tacaccacag ctcacggcaa ctccagatcc ttaaaccact 53220

gaatgaaacc agggatcaaa ccggcaactt catggttcct ggtcggattt gttaaccact 53280

gagccacgac gggaactctt aatatttttt taataaatat agttcaactt aagtcattcc 53340

ctctataatc ctagtcactt atttttcaca tttaaaacat tcccagaagg ggtctatagg 53400

ctcccccaga tgccaaaaga gtccatggca caataaaggt taaggtcccc tgtagaagca 53460

gataccaggg ttacagtgac agggttctgt cccctgttct cctggaaccc agagtttctg 53520

gctggtggag ggtaagggac cctacaccaa attcatgcca cagtggggag tgaacaggag 53580

ctactttatt gtattcacat agcataaaca taaatatcgt aggtttggca tatggaactc 53640

cctgtcatga atattttgat ttcagcagtg tcagcccaag tataacattc atcacagtaa 53700

agaagtcact tgtttcccca gtaaaaaaac aaaacaaggg cgttcccttc atggctcagc 53760

ggttaacaaa cctgactagg atccgtgagg atgcaggttc gatccctagc cccactcagt 53820

gggttaagga actggcgtgt aggccggcag ctgtagctcc gattcaaccc ctagcctggg 53880

aacgtccata agtcgcaaga gtggccctaa aaggcaaaaa acaaaacaaa acaaaacaat 53940

tcctaacatc cagtgtgcta attagaaaag catcagctct tgatcacaaa ttgggataac 54000

aggacagcag ccatctctgg tcagtcccac tcccagacga tgcatccttg agggcagatg 54060

ggccgaccac ccacgatgag acttgctttc ttagcttctg agcactggct tggtccaagt 54120

agcactcaca taatctccca tattgtatat gctgaagttt tatactttat tgaaccagaa 54180

tttactttaa attccaggca tccaaacata tacactgaat ccaggtgaat ccaagcagaa 54240

ctctctggat ttcagaaatc ctgggtgatt acaagactca gggataaggt agcagagcca 54300

atgctctgtg cctccttgcc agctggccag tagtgagggc tgagccccag gacaaccggg 54360

tggcagtctg gcactgccct ggtgggctgg atgaccttcc gcaaattaca ggctcagttt 54420

tcgtatcctc caaatatgga gccatactag atccaagtcc aggcaagaaa caatcacaag 54480

gcacccgcgc tacgcctagt actgtgggga aaacagaaat tacacaaact ccataaggag 54540

cttacattct agttggggag ccaggcctgg aaacaattta actattgtgc acgacagaaa 54600

gaagtaagta tgaaggtggt ggaagccccc tcttgtgctc tgggaccaca gaggaagcac 54660

gaagccaggc tgcataggcc tgcgcagctc ggtttcaaag aggaaggggc tatgcttgaa 54720

ctgggcttca gagggtgagt aggagtctga tgggtgagga agggcataca ggtggaaggg 54780

caaggatctg caaactcggg gtctggaatg ggaagcccca cccccagccc agatcccagc 54840

ccaggggttc cagtcctgct ctctccacac atccgctgct ttggaatctg gaagagtcct 54900

ggaaacctgt attttgaaca agctcccaca gtcattctca caagcaggca gtgagtgtta 54960

tagattgaga aaaatgaatg aacaaatgaa tgaatgaata caaaaatgaa cctgagaagt 55020

tcctgttgtg gctcagcaga aacgaatccg actagcatcc acaaggacgc aggttcaatc 55080

cctggacttg ctcagtgggt taaggatctg gcattgctgt gagctgtggt ataggctgca 55140

ggctcagctt ggatcccacg ttgctgtggc tgtggtggag gctttcagct gtatctctga 55200

ctcaacccct agcctgggaa cttccatatg ctgagggtgc agccctaaaa agacaaaaaa 55260

aaaaaaaaaa aaaagaactt gacttccggt aagtcccttt ctctcttagg atgtccacac 55320

tacattaagg agctaaagag cttcagttgt ggctcagcag tatccatgag gatgcaggtt 55380

cgattctggg cctcgcccag tgggttaaag gatccagtgt tgctgtgagc tgcagtgtag 55440

gtcacagaca aggctcagat cctgtgctgc tgtggctgca gctccgattt gactcctagc 55500

ctgggaactt ccataggcca cacctgcggc ccttaaaaaa gacaaaaatg aaaaaataaa 55560

aagcaaaata aaagtgctga attggcctgg tggctttcaa actgtgttcc agaaaaaccc 55620

cagaatctcc ctgaagtccc tcagggacac agaggaactg gggaggctga gagagccgga 55680

ctctgggccc catccaccct tctcagatta cctctccttt tatctctttg ctctttttt 55740

tgcaataaag ggttcttggc tacaaagaac tcttaaagcc actgaattga ataatcctag 55800

aattcccaag gagtcagagt tcccattgtg gctcagtggt taacaaatct gactagcatc 55860

cgtgaggacg cgggtttgat ccctggcctc actcagtagg ttaaggatct ggcgttgccg 55920

tgagctgtgg tgtaggtcgc agacgcggct ccgatgctgt ggctgtggcc agcagctaca 55980

gctcctattc aacccctagc ctgggaacct ccatatacca ccagtgcggc cctagaagac 56040

aaaaaaaaaa gaatccccaa ggagaaattt aaaaatttct tgagggcagc agcttacctt 56100

tggcaagtat gaagagagca taagggtctt tttcagaagc aagttattta atcatcacat 56160
tttaaaaacc ttttgctgtg gcccagaaat tagtgagtga aggaaaaaag caatgtggta 56220
taataatgca agggaatatt atgcaacctt taaagaacac ttttgaggaa tggttaatac 56280
aatggaaaat aaagtgagga agtcagatac aaaatttcat acagactgtg atttacggta 56340
tggatttttt ttttttttt ttttggctac acacatgaaa gttcccaggc caggaattga 56400
acctgccaca gcagtgacct gagccacagc actgacaact ctggatcctt aacccctgc 56460
accagcgcta tggatcttat acatcaaaat tattggacat ggatgttagt aggccggtag 56520

ctgcagctcc gatttggacc cctagcctgg gaacctccat atgcctcgga tgcagcccta 56580
aaaaacaaaa caaaacaaaa caaaaaaaag aagaatgcaa ttctgacatg tttcagcaca 56640
gataaaggtt gaaaacatta cgctaagtga aataagccag acacaaaagg acaaatagtg 56700
tgtgatttta ctgagatcaa gcacccagag ttgtcacatt caccgagaca gaaagtagaa 56760
gagcggttac gggggtgggg gggatggggg tgggcagtgg gaaattactg cttaagcagc 56820
acagagcttc tgtctgggat gatggaaaaa ttcagatggt tgacactggg gatggctgcc 56880
caacgtgtga atgtgcttag tggtaccgaa ctatgccctc aaaaagcatt agaatggttt 56940

atgctatgta tcttttacca caataaaagg ggaaaaaaaa gccagaacta ggtgcatagg 57000
ttatagtggt gaatactatg cgacaagctt gtgggcagcg tggtcacttt attctttgca 57060
tttctctgca tttttcaaac gtcctatgat gagcatacat ttctttttaa aaccagacag 57120
aagagcgagt taattaaaca aatctcgtgg ttctctgaca cttttgccca aatgcgttac 57180
tgtcttttgc gtaaatgtaa ggtgtgttcc ctgtccttcg ttaataaaag gagccgagcc 57240
caaggatgcc aacgaaagga tacaccgagg tgctcaagtc aacgacaggc acagcggccc 57300
tcctttctaa gactcgttgc tctcgtctat atttaataag ttccaaataa aaacagaacc 57360

caaacaaatc ctctaatgaa cttcctaaga agctgtctgg cttggaaaag ctcaaaggcg 57420
aactgaagag aaaggggggaa cagctgctgt gtttttaggg cattaactca ctgcagctgg 57480
gacagtgcct ttgtcagtag atttctatcc cttcttgctt ctgggaaatg ttcttgggca 57540
gaatgaattc agaaaccagg agaggctccc cagtggtatt ccctgccaat ccatctgctc 57600
cagtaccctc tccccacccc agaaacatgc tgaacaaaga tttaaagact cttggtgtga 57660
agggcagcca cgtgtctgcc tgccagggtg ccctccaccc caggccgcct gggtccactt 57720
gcccggctcc tgggccctct gctcaggggt ggcacaaggg cagaaggtag ctgccacgat 57780

aagcagaccg gggctacccc tggagtggcc cctccctggc tacgtgacct ctgccttttt 57840

caaatgttct atgatgagca tacgtttctt tttaaaacca gacagaagag cgagtaatta 57900

annnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 57960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ncgtatatgg accataccac 58020

cttcccctgg ccccaggttc tcacctatgt gactgaggga ggtggactgg ggcacctctt 58080

agatctctgc cagctcacac atcctatgat tgcatcatct caaaaagaaa aagaaaaacc 58140

aacaatacct aaaccaaact aaaccctaaa accaaaacca aaagcagggt gccttctagg 58200

aatctaggcc aggttcttac gtttgggggg gccttggggt ccctatctac aaaatgaggc 58260

acggagtttc caccatggca cagtgaaaat gaatttgact agtaaccacg aggacgcaag 58320

ttcaatccat ggcctcgctc agtgggttaa ggatctgggg ttgctgtaag ctgtggtgta 58380

ggtcgaagac gaggctcgga tctggcgttg ctgtggctgt ggtgtaggcc agtgcctaga 58440

gctccaattg gacccctagc ctgggaattt ccacatgcca cgggtgtggc actaaaaaga 58500

ccaaaaaaaa aaaaaaggga aaagaaaaaa tttggcacaa ccttccagct cgttccatgt 58560

ccaacatctg taattcctga aaggaaggcc ccatcctccc cttgccctcc accacgtcct 58620

ctacctcagg ccaggctcac aaacaggaaa tatgacattc gagagcagca gaagcactgc 58680

ttgcttctcg acagcatagg ggccgatgga gaacaaagag tttctgagct tttccagcaa 58740

caaccagggc tccatgccca agaccttccc caagcagtgc aggcagagga cactgctggg 58800

atgggctggc ctcccatgcc atccccgccc cggtgtgttc ccaggggccc ccggcagcgc 58860

agaatcagca gataagctgt ctggccgtaa ttacacgctg atgcttgacc aaaggtggta 58920

aaaccctaaa caggcggaag gcagggtgca ggattcctgg actccagtgc aggagtggag 58980

tgaccctaga gaggccctac ccctctctgg gcctgagttt ccccatctat ttttttttt 59040

ttttttttt ttttgtgtga gtgcgtgtgt gtgtgtgtgt atgtcccccc ctatttgaat 59100

gaaagggcta gaatggggcc taatggcagc tctttgcttg ctccgaggtc ttcggttttt 59160

ctttttcat tccatttttt ttttttttt tatggccaca cccacggcat atggaagttc 59220

ccaggctagg ggttgaattg gagctacagc tgccggccta caccacagcc acagcaacac 59280

cagaccccag ctgccagatc cctgaccata gcggatcctt aaccttacac cacagcggat 59340

tcttaaccca ctgagtgagg ccagggatca aacccgcacc ctcatggatc ctagtcgggt 59400

ttgttacagc tgagccacga cgggaacgcc tgatgtcttc tttctgaagg cagtgtgtgg 59460

ccttgatgaa aggccccatc atcttgcctg tgtctgcgtc ccaaatctct ccctcaccac 59520

gtgaccctga gaaactgcta aatctttctg tgtttcgttt gctcatttgt aaaactgggg 59580

ttgctgggtg atgaaaaggc agagctcctg taaagctcct aggacagctt ctggagttag 59640

cgcccaggaa gcgtgcgctc ttgctgtttt atgatttctc tggtttcaga atcgctcccc 59700

ttgccctgtt tgccatctga agaaggagca agcatggccc agagagccat actggccctg 59760

cagtccacgt ctagccctct ccctccaaga aagcacatgt gaatcttggt cagccaagca 59820

cagtgggaag agggaactat gggagaaaag gcagaaaatc ctacgatgct gccccacagc 59880

agatgggctc gggtgtcagc tgctcccagg ggttgctggg cactagagaa ggcctccagc 59940

tgcacccaga gtcagtagcg gagggagggt cctgggctca tctccagctt gatccccgaa 60000

tggggaggag aatgaccccg tgggaaggag ggtgatgaga tgcagaagat gcagccgggt 60060

ttatctctgt tcctactttg ccgggaccat tcagggaaga ggaggccaca ttcagtcatc 60120

tcagccccga ggggaacagg gaacagagag gggtgaggat gacagcactg gtggtctctc 60180

ccctggggac atggaggtgt ggcctccctc tgccacaggg agggtcccaa acctgcctgt 60240

cctcagtgtt ctcacctgcc aagggaggag acgcaaatgc ctgtttccac caggcgctct 60300

agggtctcaa attgtggctg cggacggatg catcgaggag gcacagaaat tgagagtgtt 60360

ttactaaagg accagtccac aggggattag aaataaagga agaaaggcct gatcttctac 60420

cacactgtcc taggacataa agcatgatgc gggagacagg caggacccct gttccgcctc 60480

ctggggctac cccgcttggc tccagtgagc tctgtggtcc aggtggaatt gtgggctccc 60540

atctggctgg gacgactcac ccagacagac tgccctcctg atccgagagc atttcactcg 60600

gcagcaaatt caacccacct caaaatatca gctgcccctg atcaggcagg gcctggctcc 60660

ctctctgcca agccccacag ggctgggctg ggatcagtca tggcagctca agggaagtca 60720

cgctgcaccc agaggtaaaa gctgtcctgg cagagaaaga gaaaactgat ggtcctaaga 60780

acaagcacac tggctttcac ccttgaggac gctcagttga gaatctcggt ttgggagttc 60840

ccatcgtggt tgtagatggc tctggtgtag gccagtggct acagctccaa ttagacccct 60900

agccagggaa cctccatatg ccgtgagtgc ggccctaaaa agacaacaaa aagaatctct 60960

gtttggctgc cctgtgtggc aggtatgcat ttatcaggta tagagacatt ttacagatga 61020

agggagccca ggggatcttt gctcaaactc ttttttttt ttagcttttt agggccacac 61080

ccgtggcata tggaggttcc aaggctagga gtcgaatcag agttttagct gctgccctat 61140

gccacagcca cagcaatgct aaatccgagc cacatctgag acctacacca cagctcacgc 61200

caaagctgga tccttaaccc actgggcgat gccagggatc aaacctgcaa cctcagggtt 61260

cctagtgaga ttcatctcca ctgagccacg atgggaactc ccaaactctt ttcttttaca 61320

gataaagagg ctcaaggaaa ggagcacctt gtcgcagaag caggatttga accctccaag 61380

gctcctagcc ccatctgcat tcagcctgcc aatccacggt taggagggcc aactgcacac 61440

atgcgcagtg tgggatgtgg tgaggaacca cacaggaaaa gccctcagtt ctcacagagc 61500

tcacattcta aacaaacaac aaaatcagtc attataatta acaaatcatt aaagacataa 61560

tttcaggtgg gggagagggt tataaagcaa atttaaaacc tggcgtgttt gagagtgttt 61620
tggggtgggg gcagctgctg tttgggaatg gcctctttgc actggatcct ctcaggtcct 61680
cccaagccag tagaatgctg gagctggctc ctgctggctt gcaagggcca cgtctcatta 61740
ggaatttggc gagcaagttg ttcaccacag ccattattaa aaattaaatt acataaactt 61800
agaactaaat gaattatagt acgacggaag gtaatcatca aaagtcatca ctccctcggg 61860
ttcccaggtg gcctagcagt taagggtttg gtttgtccct gctgtggctc aggttcgatc 61920
ccagacctgg gaactttcca aggccacagg cacgtgacca aaaagaaaaa gaaaaaaaaa 61980

cttcattaat ttcctctttg tatgaccaca tactatactc ttgaagttgt ttatatctat 62040
tgaatctaga cgtaatagat actcccagtt cctccagtag tagctagaaa ctggtcatgg 62100
tagaaatatg tctactatgg aaactggcaa ataccctcta cgagggcttt cacttttcaa 62160
agagctggtg gtgaaatatt taccagcaca gccttcagct ctaatccagg ccttctatgc 62220
ctgtgggagt ctgggttctt ccaaggagag ggtgtggtgg tatagtctaa ctctcctggg 62280
gctgggggcg aggggaggtg gtgggcagtg cctccagccc tgtcctcttc ttcttctgtg 62340
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgct 62400

tttcagggct actccctgga aagttctcag gctacatgtt aaatcgtagc tgcagctgcc 62460
ggcctatacc acagctcatg acaacactgg atccttaacc cactgagtga ggccaggggt 62520
caaacctgag tcctcatgga tactagtcgg gttccttact gctaagccat aatgggaact 62580
cgggcagtca gattcttaac ccactgcacc acagcaggga ccttcttcaa aagtgttttt 62640
caacagggat ctgtaagagg gtgattcatt ccttcctttg ttatttattt ttgataaatg 62700
aaatcctatc ataagcatac caatataaat ttaaaggaac cctgccgaga atctctttgt 62760
ataaatgcct gcagtcactt ctgagttccc ctagattttc ataggtggag ggacttcctt 62820

agagaatata actgttctca ttaacagcag actgaagtta ctattacctc tactaataac 62880
aatgacaact gtagctgtct tttactggca ccacctcagg cactaggcac atatattatc 62940
tctaaagtct acatcaaccc attttacaca taagaacgtt gaggttcaag ggttcaataa 63000
cttgacctga ggccagcctg ctgctctgaa agtttcacag aaggcttttt ccttctgtag 63060
cgacagccct gcgactctcc ttagacctgc aggattctgt ggtcctacag gacccccat 63120
ctctggtggt ttgggagaat ttcgtcacgt ctcagcttag tgtaaggaac tcccttccat 63180
cagcagaaca gaatgagcca gacgctcccc ctggactttc ttttttttt ttttttttt 63240

gtctttttgc tacgtctttg ggtcgctccc gaggcatatg gaggttccca ggctaggggt 63300

ccaattggag ctgtagccac tggcctacgc cagagccata gcaacgcagg atccgagcca 63360

cgtctgcgac ctacaccaca gctcacggca atgccagatc cttaacccac tgagcaaagc 63420

cagggattga acccgcaacc tcatggttcc tagttggatt cgttatccgc tgagccacga 63480

tgggaactcc tccccctgga ctttcacctg caatgcagga aagtgaccca ggcctggtca 63540

cttagcagct tcccacccaa aagaagtagc actcaggttc tgataccagt gaaatgttaa 63600

cagcggctcc agtgccagca agagctagaa ttaactcctg ttgggagacc ctaactgtgt 63660

taggtctgtt gcctgacctc tcctggttct gagcagcttg gttttcaagc tccccccagga 63720

ataccatgag caacaaccaa aaaatccttc caaggcacat acctcttctg cctcggtgag 63780

ctagaatctc catcggttgc ttgtaaccac aatttctgac ccgtacctca tctcaagcgc 63840

ttctcaatat atcagccgca aacattcgct gagcctttca tgccagagaa ggagctccta 63900

agcactcaat tagtttgcac agaggaatag taatcgtgcc tttctgtgca cagctctggc 63960

ataacctatg aaaacggagt ttgccacaca aaatagcaat ctgcaaacaa ccacagctca 64020

actgagagca aatccaggcc cagtccctgc tccccgggag ccatattccc cctaaagaaa 64080

accccttcct tgattttgtc aacggtcttg tctttcccca cagatgccag gcaagttcct 64140

cttggggaca gctggccggc cacttgagga cttgcgattt ccctgacgta ggagaaagga 64200

cagctgggtt tctgcacaca gatgctgcca agcccaacgt cacccttctg ggcagctgac 64260

ccattgcccc gggcttgctc cctcccctgt gcccctccag acaccagggc catctggatt 64320

ctggaacagc catggggaag atcaggatga ctggttctca ggaccccttt cctttgcctg 64380

aaacgctctt ccttttcac cctctacatc ctgcgggcct cagtttaaag atcacttcct 64440

cagggaagcc ctccctgacc acttccccag acaagttcag ggccccagga ccctgccctg 64500

tttatctcct ccatgtctct gtctgtgcag ttcattgttt actgactatc tccccagctg 64560

aattctagcc tctgcacagg aagggattgc acctctgttc accgaatctc aggttatcta 64620

gcacagcatg tagttccata aatcctgaac gctttaaaga tgagtgaagg acattctggc 64680

ggctcagtga gcgctgaatg agtatctgat ttaaagcatg catctcagca acaggtgcat 64740

cttttaggac caccgttttc tggtgcccaa actcacaagg gcagggtgaa aatttagcca 64800

tccctacttc tccccgggtc gtttttagtt tgaaggtttg tttcctgtgg gttgggactg 64860

gcccgatttt tgtttaacag cagctattgc tcagagagga gtttgctaga tgccagcctt 64920

ataccacctg gttgatgggg aaactgaggc ccctaccact ggctgcacca gcaccggcgg 64980

ggcgagacca gctctctttc agcccagagc tcatttcagg gtccttcgcc ccacatgggg 65040

ccaagtccag ggcatgcgaa gcaaggctcg ggaagataag ggcacccaga cggggatgga 65100

gtttgaaact tttattaaga acgaatcaag agggaattcc cttcatggct cagtggttaa 65160

cgaacccgac taggatccat aaggacaagg gtttgatccc tggcctcgct cagtgggtta 65220

aggatccagc attgccgtgt aggtcacaga ggcggctccc atctgtgttg ctgtggtgtt 65280

gctgtggctg agatgtagtc tgacagctac agctccgatt cgacccctac ccggggaact 65340

tccacatgcc atgggtgcag ccctaaaaag cagaagaaaa aaagaagaag aaatcaagag 65400

acctggcctc tctctctgcc cagcctcttc cagctgctac cttccactct ctccggctag 65460

tttcaggttg agcaaggcca ggcaggagcc ctctcggggg ctgagcatgg atctgggccc 65520

cagcagcgcc cccaaccttc agattcacct tcactctcct tgctcagggc ccaccagggt 65580

ctccaagcca aactatgttt gaagtcaaga ccaggctttc atgctttggt tctgccactt 65640

cactcttgag agatggtggc caaacaatta aaacgctgag cctcaatttc cctgcctgta 65700

aagtgaggag gcgggggggat aattcctgct ttgctgactt catagggctt ttgtgaggct 65760

caggcgaggt agatatatgt actcactcgt ctaactgtcc actagcttag agaactctaa 65820

caacaactct aggagttctg gcagtgggtt gagaatccga ctgcagctgc tcaggtcact 65880

acagtggcac gagttcgatc cctggccctg tgcagtgggc taaagatcta gatagagttg 65940

cggcagtgat ggcataggtt gcagctgtgg cttggattca atccctggcc cgagaacttc 66000

catatgacgt ggtgcagccg taagggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagata ctgtttttct 66060

ggtcccatta gggtcttgcg atcaacgtgt agccagccca tgtcctccag ggcccaatcc 66120

tccacccaac ctctcagcca ggctctcctc ttgaccacat ccttctagaa atcctttctg 66180

cctctgcctt cctggatgtg ctccctctgg gctctcctcc atctcaggtc actcattctc 66240

ccagttagga cctggcccac ctggcagctc cgtgcttttt cctgccattc acgtcagcca 66300

accacacagg gcctgggaca ggaactgcag ggaacacata ccaacactca gatccctgga 66360

taaggcttgc gtgcgcattc cctggggcac aaaacatgcg cacaaagcat tgtgtcccca 66420

ccccactgcc ctcaccaccc ctcctttgct ggggcatagg gcagaaccca cagcagacgg 66480

aaattcccag gctaggggtc taattggagc tacaactgcc ggcctacatc acagccacag 66540

caacgccaga tccaagccac atccacgaag tacagcacag ctcacagcaa cgccggatcc 66600

ttaacccact gcgcgaggcc agggattgaa ccagcaacct catggatact tgtcagattc 66660

atttccactg taccccgaca ggaactccac cactcctcct ttaagagact ctatttggca 66720

ataaagccag agccaaggct ctggcaagag ttgcagccag gtctgatcat aggcagccaa 66780

ggtctgtggc cctccaagcc gggctgggac aagccaagca gatcagctcc tcggctggag 66840

atttcaatga catattttta ggtcagcctc tctttagaat tgcaaggact tttataaata 66900

attctgggtt aagtatattc cacatgatga cccttctgcc ttcagtccac agtccaaatc 66960

tacatcactc tctggtgtcc cagactgacc cacctggctt ccctctctca agactaaggc 67020

tgaagctttt atcagcagac cttgcagccc agggcagggg gttgggcagg ggggaaacga 67080

ctttgcccca gttgcccttg ggaggccact tacccacaag tgtgggttaa gtaaagggca 67140

ctgcggtcac atgcccagtg tgccatctgg cttcagcagc caccgtcaaa gagggaagaa 67200

aaagtgacat gcaacagaat gtaaccgggg catggcctgc aggatgccca gggacctggg 67260

gggcagaggg gtgccaaatt catgggggggc ttctcagaga gggtggtgat taagatgggc 67320

cttgaaggat gtgtaggagt ctgtgggagg gtttggggag gaggtgggag ggtgtcctgg 67380

gcatggggaa aagtccagag ccatcgaacc aggagagggt ttcaggaatt gcagcagttc 67440

cctcaggctg gagcagaagt tccaaaggat ggagtggtga gggtggtgag ggcttcagag 67500

ggctgtctgt atgggacctt ggaggtcacc caaaggaatg tgtgctttat cctgagagca 67560

gagggagcct tggaaaagat ggaaaactcc aatcaattag gtgtttggaa atgagactta 67620

ggctgcaggg agagggtgta taggaacaaa gaacagggag catgcagcag caggggctgg 67680

gctgaagagg gctgcccacc agcacagcag gggcaggggg gctggaagga aagggtctct 67740

tttttttag ggccacacct gcggcatatg gaggttccca ggctaggggt cgacttggag 67800

ctgtagccac tagtctacac cacagccata gcaatgccag atccttaacc ccctgagcaa 67860

ggccagggat cgaactcatg tcctcatgga tgttaattgg gtttgttaac tgctgagcca 67920

tgacaggaac tcctaaaggg acactttgga gagctggtaa aggggtggga ttgactgaac 67980

tagattagac tggaggggaa tgtttgttat gcagcataac tgcagccaaa gctaacagag 68040

gggccacatg agcaaatata tagagacaga aaggccactg ccatgcttga agaagcggaa 68100

cgatggtgct gatggtacca aagagcaggc tgtgtgatgg gcattagttt ggagagagaa 68160

agataggtgg ggacctgcac gagggagttt ctaacaaata tatgaagttg attggattgt 68220

tgttcccaag tatctattct gggccaatag gcagagctta tcgcagtccc attgacttta 68280

gactcagtca catgaccagc tttgaccaat ggaatatgga tagaagtgac catgtgccaa 68340

ttcagagatt taatttttt tttttttttt tttgtctttt gtcttttgtt gttgttgttg 68400

ttgctatttc ttgggctgct cccgcggcat atggaggttc ccaggctagg ggttgaatcg 68460

gagctgtagc caccggccta cgccagaccc acagcaacgc gggatccgag ccgcgtctgc 68520

aacctacata caccacagct cacggcaacg ctggatcgtt aacccactga gcaagggcag 68580

ggaccgaacc cgcaacctca tggttcctag tcagattcgt taaccactgc gccacgacgg 68640

gaattcctta tttttttttat ttttttgtct ttttgtcttt ttagggtctc acccacggca 68700

tatggaggtt cccaggctag gggtccaatc agaactgcag ccgccagcct atactagagg 68760

cacagtggat ccaagctgca tctgtgacac tggatcgtca acccactgag caaggccagg 68820

gatcgaacct gcaaactcat agttcctgat cagactcgtt tccactgtgc cacaacagga 68880

actccctcag agattttatg ttatttattt atttatttat ttggtcatgt agcagtttga 68940

tgtgggatct cagttgccag aacagggatt gaacctgggc tgcatcagtg aaagcacccc 69000

aagtcccaac cactagacta ccagggaact ctcagaaact ttaagaagca ttgaattatc 69060

tctttcttcc tccagctctc agcatcaaaa tgacacattc taggtagaag gagcagcttc 69120

agcctgggtc ctgggaggag aagatacatg ctgcagatat tctatcctgc tgccacctgg 69180

agcagatcta caaaaccatg cagttgcaac tgccttctgg ctgacaagca gtgtgagcaa 69240

taaataaacc tttgtggtcg taaactaaga tgggggggat gtttgttatg cagcataagc 69300

taactgatac acactatata tgtgagatga taaggatgca gatggtgaag aacatcacat 69360

gtcacgatta gttgttgtac acatggtgag tcaacaaaga attttgtaat tgatgaacct 69420

tctccacctt tcctttaaag ccaaccctct ccactccctt ctgctcctcc tagccccttg 69480

ctctatcagc caccccttcc ctcgcatgga ctgaatcctt cccctgaaac tatatctcac 69540

ttgtctcttc catcctaaaa tccttttctt tactctgtct tcctccaact ctagctcagt 69600

ctcttcctcg accatctcaa acaaacttct tcttcttctt ttttttttt ttttgtcttt 69660

ttagggccac acttatggca tatagaggtt cccagtgtgt gacctacacc acagctcatg 69720

gcaacgccgg atgcttaagc cactgagcaa gaccagggat ccaacccatg tcctcatgga 69780

tgctagttgg gtttgttaac cactgagcca caatgggaac ttcttcaaac aaacttctta 69840

aacgagttga ttctcctcat tatctccact tctttctccc tcacctccaa gcaatctagt 69900

ttaccttccc tccaccccac caaaaccatt cccagtatat ttcagcaatc taatagtcca 69960

gtgcaatcca gtccttatct tcctagactg ttccacatca tttagcttgg aactaaattc 70020

attttctccc tgcccaacct caaatattct tctttccatg gagttcctgt catggcttgg 70080

tggtaacaaa cacgactagt attcttaagg actccggttc catccctggc ctcgatcagt 70140

gggttaagga tccggcattg ctgtgagctg tggtgtaggt tacagactcg gctcagatcc 70200

ctcgttgctg tggctctggt gtaggctggc agctgcagct ccagtaagac ccccagcctg 70260

ggaacgtcca tatgccacag ttgcggccct aaaaagaaaa agaaaaaaaa aattcctctt 70320

tccatattct ctcagctagt ggcaccatca ttcatccagt gactcatgac agaaagccag 70380

catgacacag tgaattctgc tctgtagttg tccagtctgc ggtgcctttg agacatccaa 70440

gaggagatgt cccaagggca gcagctaaac atgtgaattg ggggctgaca acagagatct 70500

gaagtggaga taccgatgac tgttagaggc agcatttaaa gccatgtgca tgcgtcaact 70560

tgtctattta taaagtacaa ggacctggtg atacatagag cgctctcctg agcctataca 70620

ttccccctcc taagaccaca attccaggta ccacttagtt ccttccttcc caagtcacgg 70680

ctcacagggg cctccatatc accaccttat ttcatattct ccccccccaa catgttgcct 70740

tctccaacaa ctcttaaaat tcataaaaac agaagatata agataccact acccaggcac 70800

taaaatgcct aaaaaacaaa acaaaacgca ccaatgtgct atcactcaca tgtggaatct 70860

ttttttttt tttggcttta tttagggctg cacccaggcg gcatatggag gaggttccca 70920

ggttaggggt ctaatcagag ctgcagctgc cggcctacac cacggccaca gcatcatcag 70980

atctgagccg catctgtgac ctaccccaca gctcacggca acgccagatc cttaacccac 71040

tgagcgaggc cagggatcga acccgcatcc tcatggatcc tagtcggatt cctttccact 71100

gcgccatgac gggaaccccc gcatgtggaa tctttaaaaa aaaggacaca atgaacttct 71160

ttacagaaca gaaactgact cacagacttt gaaaaacttt cagtttccaa gggagacagg 71220

ttgggggtgg cggggtgggt gagggtttgg gatagagata ctataaaatt gggttgtgat 71280

gattgttgta caaatataaa tgtaataaaa ttcattgagt taaaaaaaaa tgaacaggag 71340

ttcccttcat ggctcagtga ttaacaaaca cgactaggat ctatgaggat gcaggttcaa 71400

tccctggcct tgctcagtgt attaaggatc tggcgctgtg gtgtaggtcg cacacagaac 71460

tcggatcctg cgtggctgtg gctgtggcgc aggctggcag ctgtagctct gactggaccc 71520

ctagcctggg aacctctaca tgccgtgggt gaggcaaaaa attaaaaaaa aaaaagaatt 71580

aattataaaa taaataaata aatgaacaaa tgtagatgtt aaacacttat catggaacac 71640

tcctggaaat aaaagaagat tagaactaaa aaaaaaaaat ggacaatacg caaacactgt 71700

cgaggatgtg gaataatcgt gttttataca ttgctgggga atctaaaacg gtacacccta 71760

tgacccaaca atttcaatcc taggtgataa caaaggtcca caaaagactt ctacaagaaa 71820

taatagccca acttagaaat aacccaaagg ttcatcgaga cgagaataaa tatgcaaatg 71880

atggtatagc cttagaatag aatactactc agcactaaaa agaaagacac agatgaattt 71940

cacaacatac acaacaacac aggtgagctt cacaaactat atatatatta catggaggga 72000

aataagccag atacacaaga gaaatacagt gtgattccat ttatgtgaag tccaagagca 72060

ggcaaaatta atcaatgttg aataaagtga gaaaatggtt gcttggaaga ggcgaaggaa 72120

aattgatagg aaatgggaac tttcctagga tgacgcaaag atttcatatc ttatttcggg 72180

tggccacttc aaaggtgcaa acaacagcta aaacttgtgg aacccaaccc tcaccacctg 72240

cgtattttat tgtttggaaa ttatacttca gttaaaacat taggaaaaga aaataatttt 72300

gtgaagtatc aataaaataa cgaaaatgaa gagactctaa agggcaaaaa cacattcagt 72360

tcaaatatat aaattatatt tgtgctatgt atgcatctat acgaatgtcc agccccccctt 72420

aatgtagccc cctttcagcc attctccgct cacccttgcc cccatcctga tggcctctgt 72480

ccatagccat tttctagctg tcatcagaaa tgatgcagtg aaagagcaaa agccttagag 72540
ccagatagag ctgcatttaa attccagctg ctgagcaccc ataatcgagt tactcggcct 72600
ctctgaacgt tcatttcctc aactacaaaa tgggttgatg agacacaatc aaccctgttg 72660
ggctggacta agagagaggc agtgtgctga ttagtttctg ggaaacctaa ttcttttgac 72720
ctcagcctgt gaaaccaact tggttgtgca aggcccactg ccggcctgga aaagcccaga 72780
ggatgagact cacgggctac ttctccctga aggataggga ggtggtcctg ggaacccaga 72840
gtctttgtgg gctggtgcta agagtcgagt cgctaactca gagccatcag ggccaggaaa 72900

acctatgacc tatgacaaag gagacaagtt tcctgccaag ggttggccac ctcaggatct 72960
tgcccaaatc actttgcaca cccctagatt ccatttatcc accaaaaatg gccagaggag 73020
cctggatctg aagaatttga tactaaaaac agcttctgga attcccatag tggctcagca 73080
gaaacgaatc cgactaggaa ccatgaggtt gggggttcga cccctgacct cgctcagtgg 73140
gctaaggatc cagtgtggct gtgagctgtg gtgtaggtcg cagatgcagt ttggatctgg 73200
cgttgctgtg gctgtggtgt aggccagagg ctacagctcc gattagaccc ctagcctggg 73260
aacctccata tgcctcgtgt gtggccctaa aaagtcaaga gttaaaaaaa aaaaaagagt 73320

taaaaacagc tactatgtct tgggagcatt gcgatgcaag tttgttctca gccaggcaca 73380
gggttaaggg tctggcattg ccacagctgc ggcttcggtg gcaactacag ctcggatctg 73440
atccctggcc tgctccatgt gctgcggagt ggtcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 73500
aacccaaaca aatagcctct ggtgtttccc aatctataga agagatcaag gcaggaccaa 73560
actggttctg tccgaaagaa ggaacggaag agtcagagtc ggagccctgc cggctagctc 73620
ccctcctcca ccttggcgtt tcctgagcca ggatcctagg tctcccaggg gcaaagtttg 73680
aaatctccct gaccaggtaa accctagggc ctcttttagc tcagtcttat ccagtcgtgg 73740

tgcatctgtc aagtgtaata ataaagagga tctgcacctg ccccccccacc ccatctggta 73800
ggggaggcaa ggtgcaccca gaaataactc cgagcaaggt acaaagtgct tagtgtagcc 73860
aaagaagcac ataagtccaa taaagcatcc acattccccc cccaccacac acacacacac 73920
acaacctctt cgcacttggc atttccttac ttccagcagt ctctctattt caggtttgtg 73980
gaaacgggtt ctccctggaa aagggtttcc cagctaggag gcggcccggc cccgactccc 74040
cctctccccc accacccccg gtccccgcac gtccagcgct ccgagaccca cccatttcca 74100
agcacaagaa caaggcgaca aggcccgctc aggggccaag aggagggcaa acgacgacaa 74160

gcaaagccac aaaagcaacc gtccgggtct cttgtctttc ctgggggggag gagcggcgcc 74220

cgcagacggt ctccgcgcct ccctccctcc cgggccagcg ggaagatagg ggaatctcaa 74280

gtcgctctgc tttctctctt cgcgcactga cattttcccc cactttactg tttcttggac 74340

gcctttcaag agtttgtgca accagtctgt ttagctgctt ttctgccatt ttcaaacgcg 74400

gggtggtgtc cctttcgagt gggaacgtgg tggcttaaag tctggaaggg acccccttcgc 74460

ctcccgtcac cccgctgcag cgggcctctt cgccgccaaa gtttcggcgt tccaaagttt 74520

cccccggccg ggtttcgggc tcggtcctcc gctctctgag ctccccgact tctccctctc 74580

tgtgcgctca ggggtttctg tgcccctcac ttcactctca ggttccctct tgcggaggca 74640

tcctcttccc acctagtccc gggcgaggga ggcctccgcc tcccctgccc cacattggga 74700

gacagacccc tccctccttt cgagacttcc cgggcagtcc tcctcctctg cgcgccccga 74760

gcctcccctc tcccgcctcc atccggcgga ccccgtggaa gcccgcagcc cctcaggccc 74820

gacaagatgg ggacagagac ggggtcagag ttgagcacag aggtaacgac gagaacaaaa 74880

gcggggacac ggcagggcag caacagggca gggccggcgc ggtggcctgt cctctccccg 74940

cgctgcctcc acggcgcccg cagccccggg ccgggcggga ctcgcggcct ccaggggctc 75000

gggcagcgcc cagcgggacc cacctgatcg gcagaagctg ggtgcgctcg gggatggccc 75060

acacctcggc tcccggcccc ccggcggcgt cctcggctga gggaacagtg gcgcgcggcg 75120

tgctcctgag ctcggcaggg cgtgccgggg cggggtgtgc cgcctgcgct ccggcccgcc 75180

ggccgctgtg tgctcctccg gggtggcggg caggggcgcg aggaagccgg cgggcactgg 75240

gcggcgggcg gcgagctccc cgctccaccc ggcccgcggc tgtttgtgca gagcgggtcc 75300

cgccccagac acggccgcta ggaggccgag ggcgcgagtg cgcgagtgcc ggtgcgcgtg 75360

tgtgtctggt ggccgggagg cgcaggggggt gtttgtttca ttttcactca ggcagaaaaa 75420

agcctgaaac cagcaaaaaa agaaaagaaa ttccctggtg agggtggctg ggcctctttg 75480

ccttctccgg cctgcacgtg gtgggggtgg agggacccgg agggtggggt ggggtctatc 75540

acccagtact gcagggaggg gccccggag 75569

<210> 12

<211> 1116

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 12

atgaatgtca aaggaagagt ggttctgtca atgctgcttg tctcaactgt aatggttgtg 60

ttttgggaat acatcaacag cccagaaggt tctttgttct ggatatacca gtcaaaaaac 120

ccagaagttg gcagcagtgc tcagaggggc tggtggtttc cgagctggtt taacaatggg 180

actcacagtt accacgaaga agaagacgct ataggcaacg aaaaggaaca aagaaaagaa 240

gacaacagag gagagcttcc gctagtggac tggtttaatc ctgagaaacg cccagaggtc 300

gtgaccataa ccagatggaa ggctccagtg gtatgggaag gcacttacaa cagagccgtc 360

ttagataatt attatgccaa acagaaaatt accgtgggct tgacggtttt tgctgtcgga 420

agatacattg agcattactt ggaggagttc ttaatatctg caaatacata cttcatggtt 480

ggccacaaag tcatctttta catcatggtg gatgatatct ccaggatgcc tttgatagag 540

ctgggtcctc tgcgttcctt taaagtgttt gagatcaagt ccgagaagag gtggcaagac 600

atcagcatga tgcgcatgaa gaccatcggg gagcacatcc tggcccacat ccagcacgag 660

gtggacttcc tcttctgcat ggacgtggat caggtcttcc aaaacaactt tggggtggag 720

accctgggcc agtcggtggc tcagctacag gcctggtggt acaaggcaca tcctgacgag 780

ttcacctacg agaggcggaa ggagtccgca gcctacattc cgtttggcca gggggatttt 840

tattaccacg cagccatttt tgggggaaca cccactcagg ttctaaacat cactcaggag 900

tgcttcaagg gaatcctcca ggacaaggaa aatgacatag aagccgagtg gcatgatgaa 960

agccatctaa acaagtattt ccttctcaac aaacccacta aaatcttatc cccagaatac 1020

tgctgggatt atcatatagg catgtctgtg gatattagga ttgtcaagat agcttggcag 1080

aaaaaagagt ataatttggt tagaaataac atctga 1116

<210> 13

<211> 371

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 13

Met Asn Val Lys Gly Arg Val Val Leu Ser Met Leu Leu Val Ser Thr
1 5 10 15

Val Met Val Val Phe Trp Glu Tyr Ile Asn Ser Pro Glu Gly Ser Leu
20 25 30

Phe Trp Ile Tyr Gln Ser Lys Asn Pro Glu Val Gly Ser Ser Ala Gln
35 40 45

Arg Gly Trp Trp Phe Pro Ser Trp Phe Asn Asn Gly Thr His Ser Tyr
50 55 60

His Glu Glu Glu Asp Ala Ile Gly Asn Glu Lys Glu Gln Arg Lys Glu

65 70 75 80

Asp Asn Arg Gly Glu Leu Pro Leu Val Asp Trp Phe Asn Pro Glu Lys

85 90 95

Arg Pro Glu Val Val Thr Ile Thr Arg Trp Lys Ala Pro Val Val Trp

100 105 110

Glu Gly Thr Tyr Asn Arg Ala Val Leu Asp Asn Tyr Tyr Ala Lys Gln

115 120 125

Lys Ile Thr Val Gly Leu Thr Val Phe Ala Val Gly Arg Tyr Ile Glu

130 135 140

His Tyr Leu Glu Glu Phe Leu Ile Ser Ala Asn Thr Tyr Phe Met Val

145 150 155 160

Gly His Lys Val Ile Phe Tyr Ile Met Val Asp Asp Ile Ser Arg Met

165 170 175

Pro Leu Ile Glu Leu Gly Pro Leu Arg Ser Phe Lys Val Phe Glu Ile

180 185 190

Lys Ser Glu Lys Arg Trp Gln Asp Ile Ser Met Met Arg Met Lys Thr

195 200 205

Ile Gly Glu His Ile Leu Ala His Ile Gln His Glu Val Asp Phe Leu

210 215 220

Phe Cys Met Asp Val Asp Gln Val Phe Gln Asn Asn Phe Gly Val Glu

225 230 235 240

Thr Leu Gly Gln Ser Val Ala Gln Leu Gln Ala Trp Trp Tyr Lys Ala

245 250 255

His Pro Asp Glu Phe Thr Tyr Glu Arg Arg Lys Glu Ser Ala Ala Tyr

260 265 270

Ile Pro Phe Gly Gln Gly Asp Phe Tyr Tyr His Ala Ala Ile Phe Gly

275 280 285

Gly Thr Pro Thr Gln Val Leu Asn Ile Thr Gln Glu Cys Phe Lys Gly

290 295 300

Ile Leu Gln Asp Lys Glu Asn Asp Ile Glu Ala Glu Trp His Asp Glu

305 310 315 320

Ser His Leu Asn Lys Tyr Phe Leu Leu Asn Lys Pro Thr Lys Ile Leu
325 330 335
Ser Pro Glu Tyr Cys Trp Asp Tyr His Ile Gly Met Ser Val Asp Ile
340 345 350
Arg Ile Val Lys Ile Ala Trp Gln Lys Lys Glu Tyr Asn Leu Val Arg

355 360 365
Asn Asn Ile
370

<210> 14
<211> 38453
<212> DNA
<213> Sus scrofa
<400> 14

ctacccagag cacatcagga aggacttcca gtcaggtggt gtgaggggga gttttatttg 60
aaaatgattc caaaacctgt aagagataaa gtagaaaaac atgttttgga aacttccatg 120
cctgctgtat ttgccaaaat ctgttcagta cctggtactc agctttccct gaaagatagc 180
gtttctgtac tgtttcagat gttcatttaa cttagcattt ttgatacaga atgcagtcct 240
taaacatgac aattgtgtct tccttctatt tttctgtgac atgccttgct ttaaggaatt 300

cttgtatgta aaaatataga atctgtacac aaaaacatta ggacctagta ttggtgagag 360
ggcaagtaaa tgggttatat gttatttctg agaaggcgag ttggcttcct gaagatcagt 420
ctggcagagt atagattatt ctaagaaatc attatgaatt tatcctaaga aatttatcct 480
aagaaatcat tatgaaagtg tgcaagacac acctacatat ttctttgcca aaacatcatt 540
tcaaataatg aaaagttaga aacttacagg gtagatcaaa gactgttcag taatcatgca 600
ggtgtacaga cgtatgtata gtattatccc attttcattt tttgaaaaag tgcttgtggt 660
atatgtgctt gtaaacagaa aaagaaagat gaactagaca ccaaagtaca aattgctctc 720

tggatggtgg gatcatttgt ggtttaactg ttttttgaat ttaaaagttt tttttttcc 780
aaattttctg cggtagatct gtgttatttt tatgatcaga aaaatattta gtaaactaaa 840
tctcatttta aaagcaacaa agatatattg ggctatgact gcttcccaag attcatcaca 900
ggatcctttc acatttatga actttgctat caaaacagta tatagaaaaa tagtcttcag 960
aatcaatagc ccagaagttt ccaagatgta attttttta aaagaaaagt tatctttgaa 1020
tctttctcac tcaaatttgc tccatttcct tttttccaga acagaagtca gctacgaact 1080

ctgttgaaaa tgaacaaaat gttttcattt tgctttacaa atgaaatggt ttccaaatgg 1140

aatgttttac agacattaaa atagttgagg ttggagttcc catcatgact cagtggttaa 1200
tgaacatgac taggatccat gaggatgtgt gttcgatccc tggcctcgtt cagtggttaa 1260
ggatccggtg ttgccatgag ctgtgcttgt aggtcacaga cacggcttgg atctgacgtt 1320
gctatggcta tgacgtaggc tggtggctac agctctgatt agactcctag cttgggaacg 1380
tccatatgct gcaggtgtgg ccctagaaag acaaaaagac aaaaaaaaaa acccaaaaac 1440
tgaggttgac ctgtgtgtcc caacactaga aataccaaag atattaatga ataaaaaatg 1500
caaattacag atgtaccagg attacattaa aaaaaaaaac aaaacaaaac ccaggaatga 1560

taacctcccc tcctcaacta taagggatgt tttattgaga aaaaatacat ttcttgaaat 1620
gctgatatgc tcaaaaatag gcctggggtg atacaactat gctgttacca agtgttaccc 1680
tggagagtgg gtggagaaag gcaggaaaca gggttttgtg ggaggtgtgg ggttatttcc 1740
tttttatttt atataattct acattcttta aatattttta aagcaatttc aagatattca 1800
aaaagaaatc tataaagaag aaatgtcaag acaggcctgt gcgtgcaagc tcatggcaga 1860
agcggggtag gaggcttgcc tgcttcagac taaattcctg acctttcag agggtcagtg 1920
gtcatgaaag aatgcattct cccctcttgc tgattatttt gcaaatacaa aaatggcaaa 1980

tggggctttc cagcatttca gcacaaatat tccaactaaa gccctaagga cctatacggt 2040
tttgctatga gaaacttacg tggtttttga agctcaacca gggagaaact tggaggatca 2100
tccccttaac caactagttc accaaattca tgctcagagt tgggcaacat gggagatgaa 2160
tgtcttccag gatcacaact ttgccatatc accccatcct cattcttgtc atagtgattc 2220
ttagtaattt tgcagtgtct tcagataaat tctgaggagt ggagctgctg gatccaaaca 2280
caccctctcc ctttcataat gtccttccct tccctgtact ctaaactact tgtatacagg 2340
attgaagcac atgggcatga atgtccaaat ggtgactctt tgaaagttat cttcctaacc 2400

agatttgcct ttcaaggtta acaaagaaaa aagctctaac ggtggaatct ccatggccat 2460
caacactgca gggcacagtc agtcactgac tctgcttata tagccctggc ctcctctgca 2520
gcagcctagg gcacacacga caggcatttt cggacttaca gatgatggta tatatcagga 2580
tcccgctgaa gccgggtttg gaatcctatg tacaagtcat cccagagcag accattcttt 2640
accacgtgtc tgatgacatc aacccggctc cgaatctgaa acagaggagg aatcacgagt 2700
taggcgcaac ccagccagta gagagtgtca gtatggaccc ctcgtgtccc ggagagaagc 2760
agctgcctgt aagggcaggg atggaggaat caaggagaaa agcctactga agcagatctc 2820

acaggccgag ggggagaggg gcccctgagt gcagcagaaa tcgagggatg gaaacaggaa 2880

gtggatcagg agctgggggt gcagagtggc agagagtaca gacagagttg gatggctggg 2940

tatgaacccc caatatagct gtgtgacctt ggcaaccatt ctgtgcctca agttcctcat 3000

ctatacagtg gaggtaatag aacattcctc ctggggctgt tgtgaggatt acctgagcca 3060

gtgtacttaa aatactgaaa acaaggcctg ccacagagca agattacctt aattcggtgg 3120

tcaaggccct taccttcaaa gaatcccaac tcctgacaca ggatctgttg aatagtcaga 3180

ggtgcacagg gttaggagac aagcagagat ggttttgagt ttcagcccag cacttactaa 3240

tcatgtgacc ttaaccttgc taagcctcgg tctcctctgt gactgttgtg agaaaaaaaa 3300

aaagagataa ttcataaaaa aaaaaaaaaa aaagagcatg aagtagcatg aagggaagtc 3360

actctaagat tggactggct tcaacatttt atcggtaccc atgttcatgt ttaccaggag 3420

cttttcagta tctggcatca tatttttttt ttcctgagaa gtattgtgct aatgccagta 3480

gaggaaactt tatcataaat gacaggctat taaatgacat agaatgatca ggagtttggc 3540

attagggatt tacttctttt tcgttcacca ttcctataaa acaattacat ccactgtgat 3600

ctgagatcgc aacacaggtc aaaggcactc tcattttgcc agtagagatt tagaaacact 3660

gcacagtttg tcaggtcgag gactgcccag ctcaggggca gtatcaagat ctatttcctc 3720

acagtggagg gaagatggcc tttcttgacc tttcaatata gaggagagca cgtggaagaa 3780

ctaggggatg ttttgagcaa catttagggt gtaaactggg aagggcttgg agactcatta 3840

ggtttaggga tggagaagga aagattgaag attaagccct tgtttctagc ttggctcact 3900

gctgggggta ggggaaaggc atggatgttg ccaataatca agatggaaaa ggagaaagaa 3960

cagttgtaag aggattttga acacgctgaa agtgagatac caaaggactt agacatccag 4020

ggaatgatat ctctgggggg attagctcta catctaaagc tggacagtgt tggagagagg 4080

tgggcaaagg ccgggcagga cctatggatt tttggagtct ttagcagaga agtggtgcca 4140

gcagatgtgt tcacccagcc acagatttaa gaagaagagt gggttgagca cggaaccccg 4200

ggaaaagaag agatttaggt ggtggctgga gaaagagata tcttggaagg atgcagagga 4260

agaagagtca ggaagtaaag gagatgagga cttgtctctg ggctgagaaa ggacttctag 4320

ttcaaaatga tggaccgctc tcgtgcataa cccatgcaca tcttccagac tcaactgaag 4380

tgttgacaaa acaactgtac tgggctgaac tgcctcagag aagaagaaat gaagtgagtc 4440

actgacggca gtagatttgg actaactaat gtgaatctgg aaagctggca ggtaagaggt 4500

gtctgaggaa cagggcagag gctgcagaat cccagagagt ctgtgggggg acattcagat 4560

gcaggaggag gagaggtagg tatcctggac gacagcaggg acacacagca caaaacgatg 4620

ccatgaaacc gtggacccct tccctatgcc tcagcacggc tctgggccaa atgcattcag 4680

acagtgcact gaagaaatgg gatcaatttt gtaggaaaag tgtttgaatg agaccaggga 4740

gtgtacttgt gatgccccag agcaaggacc tccccgtctc agtatttagg ggtccctcag 4800

cccaatagct gaacgctcaa ctacacagct taaactgatg acccccttgtc caaatacaac 4860

ctagatctta gttcattgcc tatagtccct ttaaaaaaaa atgaattagc tttccacatc 4920

tataaatctg ggtattacat atgaaaaatc cagatttctg agttttctag aaaattcaga 4980

agtacagctg gagctcagta agggccactc ccttcccatc tggcatttcc tggccacatg 5040

acacggtccc cacccagctc cacccaatta tgagatcttt ctgtggtccg tttatgagca 5100

cttgaggata tgacccctgc cttcaagtaa agcctgctgg ataaccactc caaacatata 5160

cagaaagccc tacctcagct tgaaaaggtc tttgttgttg ttgttgtaga tatagattaa 5220

tcccttaatt cttaaaagtc acctacagtg gaagaaagat cagcctggga taagcaacac 5280

tgcatgcaac tagaagccaa aggagcaacg ccttcgggtg tccatggaaa gtaacagcca 5340

cccagcatca tgggctcagc caagctatcg tgcaagacca ggcaggaaag tacctccagt 5400

ttagctcacg tgcaaatttt cttcctcaga ttcttaagca gaaggttcca caaaggagga 5460

aagcgaagaa agtgaagcca tggtggggtc tggaagtggg tcaaggatgt ctctgggtgg 5520

cagattggcg gcagacccag agaggagccc acccaaattg gagcaggagg atggagaact 5580

ccaggagcca tgcgtctaag gaagatggag acttgtgtac tagaaaatat atttatgagt 5640

ttgaaaggca attcacgtcc ctcctcaaaa agggaatatg agaaggctcc aggtagcaag 5700

aaaagagctc ttccaagtac cggcataacc tctttaaaca aacctcaaca actagaaatc 5760

tcacaaaatt cctgggcaat aaaagcactg agagtcaaag taaggaccac catgtacgtg 5820

acaggcatga tgctttgccc cagggtgtat caagtctgca agagagctgt ggcttacttt 5880

atcctacaga tgtattatca aaagctatgg aaaagtgact tactttcaat gaaacatttt 5940

ataggaactc gtggttttaa aaattccaaa gattatggtt aacagataat ttagaagttt 6000

tataaattta aatttgaaag taaaacagtg gctaaataca cagactctgg agatagactg 6060

cgtgtggtca aacccctgca ccatgattta cttgctataa gacctcggga aagttattta 6120

atctcttggt taaatatggc attttcctta tctgtaaatg ggaagtacag taatatctgt 6180

tcataaggtg gctgctgtat taaatgactt aatatttatg aagctgagct tggcaagagc 6240

aagttatcat gtatttggtg aacaaaccaa gacatttatg attcttttttt ttttttcttt 6300

ttatttttaa cagccgaatc tgtggcatat tctgggctgt ggaagtttct gggctaggag 6360

atgaatcgga gctgcagttt gtggcaacac cagatcctta acccatcgag tgaggccagg 6420

gatcaaactc acattctcat agagacaatg tcaggtcctt aaccagttga ggcacaacag 6480

gaactcctta tcagatgcat tttgctctaa atgagtgttt cacacagggt gttcctgtgt 6540

gtgaaaaccc agggattttt tttaactcag aaagctggca gtggattatt ggtttcactg 6600

aacttttggc ataggctttt cttcaacagc aagtgctaac ataccaatga ttaaaatgta 6660
gtttaggaac acatctatta taggaagcta catttacacc tctacaatta agtcgccaca 6720
cattcatgtg acacatgtaa tatgcttaaa ggtggactat atatcctcct aatttattta 6780
gtgattcatt tatatagaat taaaaattac aatgtatgct cacatatatc atgtcatttg 6840
actgtcataa aaaaaactga taaggtggca agaagctcaa tagaatggaa aaaaacaacc 6900
tttggacagg gattcaaagc ctcattattg gttatctgaa tcagtcgggg tgaggcaccc 6960
ttcttggtct tgaccttgtg tccaaagccc tagttcttaa catcatgcct ctctgccgta 7020

ggtgagggat ttgctcaaaa ttggagctca acaaaatatg tgttggttta tgttgactta 7080
actccctttc cagagccaca ctgggtttgt ttggggaagg agacaccact ggagagaagg 7140
caaggagggc agagatcagt gcttgcaggt ctgagaacag cataagcagg ccagctgttt 7200
ggaaggaagc aggtcaagaa gccagtcttt gcaaatgact caaaaagaag caagtacgga 7260
gttaatagta atgtttcagt atcagagtat tggttgtaac aaatgtaccc cagtaaagta 7320
agatattaac aataatttgg agttcccatt gtggcaaagc ggaaacgaat ccaactagga 7380
accacgagga tgcaggttca atccctggcc ttgctcagtg ggttaagaat ccagctgtga 7440

gctttggtgt aggtcacaga cgtggcccag atcctgcatt gctgtggcta tggcacagac 7500
tggcagctgt agctccagtt caacccctag actgggaacc tccatatgcc acaggtgtgg 7560
tcataaaaag caaaaaaaaa tttatatata tatataaaca ctactgtctg taatatcctt 7620
gcaacttttc tgtaactcta aagttgttcc aaaataaaaa agtttattta ggaaggaagg 7680
aagaaagggg cacttccact ggtattcctg cttacttcct catatggatg ttcccggctt 7740
ggtctttctt ttggaaagga taaatccaga aagtcaacca aatagtcata tcctccaggc 7800
aaagggctga agtcctcatc tgtctcaatc atctgttcaa atgacaacat ggtaaaggga 7860

agaagcatat caatctggcg gtcaaggtcc ttagaaaatt ctagaatgtg caagacccaa 7920
gtgcccttaa atgatagcaa tgaagcagaa ttaatacaaa aactgtctct cctctttgct 7980
ctctcccact gccccatccc tctacccatc cctctccctc cctccctctc ttctttcttg 8040
aactgaattc aaatcctagc cttctacact agcaaaacca cttcataaca ctaacttaaa 8100
taaaatttat agagaaaatt atcattatct tagtaatgag atatcaaatt ggctaaaaaa 8160
taataaaatg tggactgttt ctcatcatca catagtagct aaatataaaa gagtatcatt 8220
aggagttccc gtcgtggcgc agtggttaac gaatccgact aggaaccatg aggttgcggg 8280

ttcggtccct gcccttgctc agtgggttaa cgatccggca ttgccgtgag ctgtggtgta 8340

ggctgcagat gcggcttgga tcccgtgttg ctgtggctct ggcgtgggcc ggtggctaaa 8400

gctccgattc gacccctggc ctgggaacct ccatatgctg cagaagcggc ccaaagaaat 8460

agcaaaaaga ccaaaaaaca aaaaaaattc ttccacctac tatcctttta ttttatgaaa 8520

ggaaagatgt tttcacacct caaaaataga aaggacctaa tcttggaata atgacaattc 8580

gtccaaagga aagagagttg acatcttggt gaccatactc agatgtgtgc tcatacttat 8640

ttcgttactg accagcaaaa actttgtcac agactgtcac tgacccccag gttgaatttt 8700

aggattcatt gattttgagg atggcaagtg ttgcctggta cccagtacta atgttcaggg 8760

gttgaaattt aaacttggaa atagtcttta ccctggaggt aactgatctt tgttcctaag 8820

ggtatgaata ctgtgcattt cccgatgctt tccctaaact ttgctctcca ggcacacatt 8880

caggcactaa atataagtag gataaaatat aagtatggca gggattccca gaccatttta 8940

ggcctcctct ttctcttgca tcccgctgcc tgttgctact tattttgctt ttgtggacat 9000

cctcagtttc agtgaccagc ttataagctg aaccacttag ctggtgagct ctgtgtgtct 9060

atgtcagggc taacttaagt tctagatcta ggcttacttc ccagttggtg caattcagtc 9120

cttacccagc tgcagtcctt accttacctg cttccaggct gctacaggac accagctctg 9180

cagtggagcc acctgtctgt cccacaattt atttattttt tatttttta ttttttgcc 9240

tcttaaggcc acacctgcag catatggatg ttcccaggct aggggttgaa tcggagcttc 9300

agctgccagc ctacgccaca gccacagcaa tgcaggatct gggctgcatc tgcgacctac 9360

atcacagctg acagcaacgc tggattctta acccactgag caaggccagg gatcgaacct 9420

acatcctcat ggatcctagc tgggtttgtt aactgctgag ccatgaaggg aactccccgt 9480

ttcacagttt attttactta tttatttatt tatttattta ttttgtcttt ttgctatttc 9540

tttgggccgc tcctgcggca tatggaggtt cccaggctag gggtctaatc ggagctgtag 9600

ccgctggcct acgctagagc cacagcaacg cgggatccga gccgcgtctg caacctacac 9660

cacagctcac ggcaacgccg gatcgttaac ccactgagca agggcaggga ccgaacccgc 9720

aacctcatgg ttcctagtcg gattcgttaa ccactgcgcc acgacgggaa ctcccccgtt 9780

tcacagttta aatagctgtc actgccataa ccaacacaac acaatacaac acccacaaaa 9840

acccaaaaca aacaagaacc aagacacggt gatggaggaa aaagaatcct ccaaaagaaa 9900

aacagagctg gatctacatt tcattcccta cattttcaac attccctaca ttttcaacaa 9960

aggattgttt cagcacatag tccaatacgc cctccgtctg acagtcagta aggctcaatg 10020

aatgcttatt gagaaaccaa ctggaatact aagaggtttt catatagctc tgtaatataa 10080

gaaaacaaaa acaaataata acttcatagc ataccctgac caccaggtta taatccttaa 10140

atccagccca agtgaagtat tcttttatcc aggatgagtg acgaaatatt tcatctccta 10200

tagcagcatt caagatattc aaatatgggc caaaatccca ggaatccttg taaatcttag 10260

tcccttctgg aggctctacg atgcccttgc ttaaagacac aaaggggaga gaacaatgaa 10320

aaaagaaagc aacaaataag gaaggcagaa gtttgcactt ctacatcaac agtcaactgg 10380

atgagcagct ctaaggctgc tcagatagat gatgcccagg ggtcccacag atgtgcctca 10440

gggaacattg aggagtaggg ccccacccca gcctaaacca ggtcagctcc tgttaattgc 10500

ttagtgtgat agctctccaa gtcagaatac atttaaagac gaagtctgga gttcccgttg 10560

tggctcagag ggtgaagaac atgacatagt gttcataagg agacgggttc catccctggc 10620

ctcattcagt gggttcagaa tctggtgtta cctcagctgc ggtgtatgtc acagatgcag 10680

ctcagatccc accttgctgt ggctgtggtg tagaccaggc agctgcaact cccattcaac 10740

ccctggcctg ggaacttcca tatgccgcag gtctggccgc aaaaaagaaa aaaaaaaaaa 10800

agataaagat ccatgtccgg ggaaaaaaaa agttggaata ccacggatgt ggacccttg 10860

ggctcaaata actaaattat gaaaatgttg aatataagtg gtcttactga ttttgtggac 10920

atccgcttat tcctgccctg cccccacctc cattagacta caagtatgat gaaagcagca 10980

accatgacag tacacagaag gggtcccata aatatttgtt gtacatagga ataactctag 11040

cctatctttg agctacacct agaattttgt gtctctcata tacagccctc ttattatact 11100

aataatacca cagctgatag acagatgggc tgacaggaga cccagtcagc agtatggaca 11160

agagtgtgct ctgacatccc tagagctgtc catccagtgt gaagatggat cactgcatgc 11220

aaggtggaat cttgagtcct ggcaatagaa taggacgtga tctggagaaa ggaaatatga 11280

ggagggaaat aggcatctgt gtagtaaaga tttggcaggt aatggtaggt ccctacattc 11340

cacttctcca aacactgttg gcccaaagcc ggagatgcac tggttttggt gataaattat 11400

gtgtcagatc ctaaaatgtc taacttctaa atgaatctca tatctgcttc tctaaatcct 11460

tgctccatct cagccagcag cctcacttat ctcctcctgg aaaaaagcac agtctcccag 11520

ctggcccccc tgactctagg agttcttccc caggacatgg tttttctaaa acacaatgca 11580

gtaatattcc ttctttgctt tatcgctttc tcaagctctc cttactcaca ggcaagttcc 11640

ttgccctcca ggcaaggtct tataaggact ttctgaccct ggtccaacac ggcatccctg 11700

tctcatcctt ttcctttacc ttcatttact gaaggggatg aatgacttca taagggaagg 11760

acctcttcac agctgtttcc cctgtactta gcatgatgcc caaaggagct caataaatca 11820

tttctggaag aatggcatac atctatgcac ttattcaaag taattgtact cactaagagc 11880

attgtaaatc aactatattt caataaaaat attaaaaact caaagtatct gcactcacca 11940

aacctatgac attattttca ccccctttct ccagcatatc cctctgactg gaacctcaat 12000

ctcttaatca ctctattggt aaccttctcc tgacctctaa gacatagctc aaatgcctaa 12060

gattggaggt tgagcattcc ctgtccacat ctcctgttct ctctagccct ctccctacct 12120
cacaaggcag agctgagcac tcagtctccc ggaatctctt atactttgtc ttactactga 12180
gaacctaaca tcaactctca ttacccagaa tgctttggtg tgacacaatg atgcatatgc 12240
agattccagg gctctgcttc agatctactg aatcagaatc tcaggggggtg gagcccaggg 12300
agctgcattt acccagtttc cttgggttac tctgacgctc actctagttt gcgaatttct 12360
accataggat gcgtctgggg aactagagag ggataatgga gagagttcag caaatgccag 12420
gtgccagact cttgaattcc ccactaaaac gtgaaataat taaaatcttc tctcaccttg 12480

aactagagaa tgaaaactgc ctttatccta gaggcactgg agagatccta tggaatttta 12540
aacagggaag ggaacgggaa gagttttgca cttaaaaatc atttctttgg cagcagtgca 12600
gagttggagc tttcaaactt cttgcctaag atcccaggaa gaatatattt tacatcagga 12660
ctctaggggt ccatatgcca agagtatctg tgaaaccaga gtttcctgaa ataatactta 12720
cccttgttat atgtgctcag gcaacatact cagggttgtt ctatacaatt ttgttctact 12780
tctttttatt ttattttatt tttgtctttt ttttttttt ttttttttt ttttttttt 12840
agggctgcac ttgcagcata tggaggctcc caggataggg gtctaattgg agctgatgct 12900

gcaggcctac gccagagcca cagcaatgcc ggatcagagc cacgtctgtg acttacaaaa 12960
cagcccacag caatgccgga tccttaaccc actgaacaag gccagggatt gaacccgcaa 13020
ccttatggtt cctagtcgga tttatttctg ctgtgccacg acgggaacgc ctatttcctt 13080
tttctaaatg ctagttgtga tgccattgat ttcctaaccc atcaatgaat cgtgaccagc 13140
agattgaaaa aggctggcat ggaggatgga tcagaggaca gcggggctgg gagcacagag 13200
gcaagtcagg ggccactgcc agaattctgg ttaaaaaaaa attgtgagag gctgaatcaa 13260
ggccacagca gaagaggctg gaggtgagtg atggattttt aagagatttg tgaaggagaa 13320

ttgaccagat ttgagctgtg ggaagttagt aaaagggtat aatcagctga ctgtgtccca 13380
gaccccagct ttgcaaaggt aaggccagga gaagggtgtg cttttggtaa ccgtgtgccc 13440
tgatctccaa cagagtcaca gtccacttct aaataatggt gaggaatgat ggttccatcc 13500
ggctcaagac aagtacttat aaaaatacag gtctggaaca tccacattaa tgtttctgaa 13560
ctgtactccc agggcaccgt taattgttca aatggactgt ctggggattg gcgaggaggt 13620
aatatttaca ctgataggaa cactaactct caggcttatt gctttctact tgctgaagac 13680
aacttatttt tgagctgtaa taatggccct tcataaaaaa aactttctca ctctttatcc 13740

tgaagtaagg ttctgagaca aggaaaacat ttgagtaatt atcttattta tttatttttt 13800

tttcaaggcc acacccacag catatggaag ttcccaggct aagggtctaa tcagagctgg 13860

agctgctggc ctatgccaca gccacagtaa cgtgggatct gagccgtgtc tgccacctac 13920

accacagctc acggcaatgc cagatcctta acccactgag gggggccagg aatcgaaccc 13980

gcatcctcat cgatactagt cgggtttgtt attgctgagc cactacggga actcctaatt 14040

attttatagg ataagaaaat tattatatag gactgtgaaa aaactcagtc tccccccccac 14100

cccagagttg aaagatactt atttaatagt ttattttata cagtaagact cccactttaa 14160

agggtggtgt gtagatctta atgcatgaca agctcaggat gctagtcaag aaaaacttaa 14220

tattcctaca aacagggacc tgccaagagg ccataggtat gcccttttatt ttctcataaa 14280

catgaaaaaa ttcagaaatc atttttgttc cctgtaaata ttcaagtcaa acctgtctgt 14340

tgggtccttt agcatcctac ccagatcaag agtggctcca ggtcttgggg tccaggttac 14400

cacctcagaa ttcttcttga taagattgtt gagttcattt gggtcatttt tgatgtttgt 14460

ttccttaata tacctgacaa ataagagcat tcccatgtaa ggcagtttat tttcagatga 14520

cattcttatt tgaacaatga cagaattatt ttttatttct ttgcattcct acttcccaat 14580

ccttcttttc ttaccccagg aaaaataaag actatacttg agctaatgtc cctgactagg 14640

gaagagctgt tagtcaaaga aggttgactc tatacttcgt tttttagtat aagcatatag 14700

tgtttggaat tgaagttaga tgtacaagac tattatacat aattggtaat agcacactct 14760

tgtatttaat tttttttatt catactctct gttttcaggc tgcttgttaa aataagctcc 14820

agacccctac taatcattct ttctcatttc atgttgtttc acagctaaat cactcattca 14880

gcatatatta acttatgcgt aaacacgtta tataaaatat ccagccatac ttgtctgctg 14940

ggtgggattc cacgaaatac ccagcaaagg ggcagtaaat tctgggttgt aggtccttca 15000

ccagccgagc cttgtagttc aggagtttct tcctttctgt tttaatgaat tgggctttcc 15060

attcctctgg aatgacaggg tttggattag tcttctctgt tcagaaatca cagaaaaaca 15120

aaagttctag tagattagaa gtcttgcaag agataaaaat tgacagttga gtgatgcaga 15180

agtagaacaa agctccttgt cattagtggc tttattttgc aaagttggtt actaggaaaa 15240

tatcccaaac tagtcaaaga cattgaatcc cctctttgtt tacggcaatt catttggatc 15300

caactgaaaa cacagggcag catgcatagt tgtaccctgg gtgcatgcat attttaaggg 15360

cactgtcgat taactctcta ctaacatggg catggctttg ttattttggt ggaatataaa 15420

agtaaagtat gttcattaca ctctggagat gcacagtggt caagagcatg gatgttggag 15480

tcagtcaaga tcaaaatgca gctccaccac ttcaattctt taagtctgtt tttctcctct 15540

gttgaatgga atcatgatgc ctacctcacg tgttgttcat ttgttcgttt gctcattctt 15600

tcatttgatc gatatttatt gagcacctac tatgtgccag acgtagttct aggcactgag 15660

aatacagtgg cgagcaagat aaagcaggtc cctgctctca tggagcattc attctagtga 15720

aagaagcaaa taatgaataa gtaaataagt tcatttcaaa gagtgatgag ctaggaagaa 15780

aataaaacag agccaccaaa tagagagtgg ctggggtaag gatgaggacg ggtgggatgg 15840

aagggcatat tagaagggta gttagtgaag atgacatctg gaatcataga ccatagacac 15900

agacacagaa gagaagttgc tgaccacgtg gtggtcaggg gcaatagcac tctaagcagt 15960

agaaatagca catacaaaga cccagggcat ggagctacat ggtgtactga gtctgaggaa 16020

cgaaaaacaa gccagtatgg acttatgctt gtcaagcaat gggggtatgg gcaataaagg 16080

aaattgagaa attaggcagg gcccagagca tgtatggtac catgtcaggt actccttcta 16140

ccattactgt tatgaaaatt tgataaacac aaacaaggat acaggggaaa aaatgttacc 16200

tataagctag gtgtaaccac tatgaacatg ttagtatatt acagaccttt taaaatgtat 16260

gtgcatgtgc acatactcac acacatacac atactcacat aagaactgaa ttatgctacc 16320

acccttttagt aggtatgttt tgcctcccta gtcacactgt taaccccata aggacagcac 16380

cttccctcat ctctcacatg gtgatgcatt ctgggaggca atgaaatcag acttacagaa 16440

aaaaggaagg aactggacag gttttcttct tattgcaagt agggcatttt tgacacatta 16500

ctaaacagag attacttact aaaaacatta atttattaag cagacatata ttgaacactt 16560

acaatgatag tactgagcaa aggtatgaaa aaaatatacc acttaaccat cctccccatc 16620

ccagccccag aaccaccctt agacacagag cagaagagct tctgccttgg tccccacatt 16680

ttttctagct ttgagatata actgacatct agtattacat aactttaagg tgtacaacat 16740

ggtgatttca tgacatgcat gtatggctaa atgatgacca caataaagtt agttaacacc 16800

gccatcacct cacataatta ccatttctgt ttgtgtgcac gtgtgtgtgt gtggtgtgtg 16860

tgtgtggtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ggttagaaca tgtaagatct 16920

actctcagca acttccaagt atatagtaca atatgctatc tatagttgcc atgctgttta 16980

ttataccct agaatttatt catcttgtaa ctggaagttt atactctttg accactattt 17040

tccctaccac ccccccaacc tctcgtaatc ccacacttta gaggggcttc cttagcctca 17100

tccctccccc gtatgagctt tccacgaggt caagggtatg tatccccctc aggctgccca 17160

cactctgttc tgaaccacat acaaagagca cttaagcctg gattaccaat gtcagactct 17220

ttctgatcag ctctatgttc tatgtcagga atccatttga tccaaattat tcttgatttt 17280

tcctgagatt ctccctagtc tccttagtgt ttcatgctcc atcagcatat tctcagctgg 17340

aaactttagt ctatatttgt gacttgcaag tatgatttcc caataagatt gcacacctct 17400

tgtgaggaag aaccatgtcc taattatctt tgtattgatt cacacagcat ttagcaaagt 17460

gccatgccaa ctccttggca tcattttgat ataaagaatt accagtaaat tttccaccac 17520

tgaaagtcat tggaaagcct gaagctcctc cagcaaaatc actcatcatt aatgcaacct 17580
tcataggcag ccttcctcca ttgggtctgg tgcaatccac tgtattgagt attttatgac 17640
ctgtgggaaa acaaaatggc atcggactca aggtgaaatc ttgaacacca tagtttgaat 17700
tctcaggcca acagtcttcc atgtaagtct atataatctg cctcattcaa ttatcgaaga 17760
attgctcaca tccaaggaaa agagagagta agatttgaaa atttatactc ttgagtgaca 17820
cattttgaac tttcaaggaa ataaattcat tctgtctgat tcagtgggtt ctgaatgagg 17880
acacttagcc tgattccact ccaggatcat aaacagacta ctttccttag caaactatat 17940

tcaaaggtta agctcaaagg atgcagagga aagtaatcag atcaacacaa ctctctcaac 18000
cttttggaaa ttcttttcga tgattattgg ggtaaagtgt atgattccat aacataataa 18060
tattcaagat gaaagtaaaa catttattca ataatgtcag ttttaaggaa attacaatag 18120
gtgaaatata ggatattttt atctgttgcc ttcaaaaaaa acctttgcac ctgtcacggc 18180
atagagtaca ttactaattg attctctgta agattatatg aatgacagtc cattttccta 18240
agacagagat agaatatact gtactctatg gaaaatgaag agggaagaaa cagatgaaca 18300
taggatgatg ttttggataa ctattattat cctttctacc aagagcaatt ttcattgctg 18360

atgagggtaa gaaaatacct ttgtattcca caataatgca agtgtccatc tcaggatgaa 18420
cgccatccat caagatcatg aatcgaagat ttttgtctac ctggaattca acaataaaac 18480
caacaacggt ttacatctat tttgctttta attcaatatt tgaagaaact gtcctctctt 18540
ctggaaagaa atccccttt ttcagaactg gatttgttat ccatcagagt cataccatgg 18600
ataattggag aggaagacca tcttatttca gctcaaatag agatttacac aggaccatgt 18660
acagaaaaag taggccattg tttctttagt cttaaaattt ctatctcgcc tcaaatttat 18720
cccagaaagg ataacccaaa catgtggaaa gaacacagac ctgctgccat attccaaatg 18780

gcactacatt gatattagtc aactggacgc cactctgatt cagattccaa aatacaggtc 18840
tttccgtgtt gccaacataa atgggaacat ctggtcttct ctcagcaagc ttcttcagtg 18900
ttgggtaact agggtcagaa agatatacag gttgaaaggt gaaaaaatag aataatctag 18960
tataagagag agtgtgatcc ttacaccaac acgttgaccg agaagcaagg aactgaaaaa 19020
ctagactctc cccagagtcc aaaagaagag ctctttcctc aaggctgact ataacagtga 19080
ggaggatttc ctgggagagt cctctttatt gttagaacat cccatatacc acggcatgta 19140
tatcaaacca ggtgtgcaaa ttccgtcttc cacactgatg ctgctttgtg caagggtagt 19200

tctaacagaa agtacagagt ggagaagtta cgccaaagag gtttctggtt tcatcttgat 19260

tttccttttt tttctcattc ctcagtgcag ctccctccca gtgagagaaa ggtctcggcc 19320

atatatctaa gagaacggat gggtgcccac cctggggcag tttttcaaac ttcgaaggtt 19380

gatagccaca catggtatac agaatgaact ccttgtcctt aaagagagtt agtcactaac 19440

taagcaagac aataaagttt agcacagagg aaaatgacat ttacctcttg tagcaatccc 19500

aagtcagtac acaatgaacc atccaagcat ttttgagtac ttacataagt tgccaacttt 19560

catttattag aatttattac ataaaaggat tatatactac tgtgtgggtg gcaaaacatg 19620

aacaataaac aaataaatgg ctctgtaggt atatttcaat catagtgtta cacactttca 19680

catgttattg tatttgattc tcaacaaaag acccttttcat cttttagtgt gcttttaata 19740

aatgaggaaa cacactcaga aatatatgac taacaaatag taaattggta ttcaaattca 19800

ggctttctga tcctaaactt ggtgcttctt ctattgaaag gaaattctgg agttcctgtt 19860

ctggctcagt gggttaagga cccgacgttg tctctataag gatgcaagtt ccatccctgg 19920

cttcactcag tggatctggc gttgccctga gctgcagcat aggttgcaga tgcagctcgg 19980

atctgctgtt actacggctg taatgtaggg tggcagctgc agcttagatt caacccctag 20040

cctgggaact ttcatatgtt gcaggtgcaa ctgtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 20100

aggcaattcc aactctaatg aatgtgctat caggtttaag aatcatattt gtacatagac 20160

tataatgtct ggtgatatag gatatttact cataagaaaa atataaacaa aatcagcata 20220

tcagcactta ttaaccatac taatattcaa gttccaaaac tatatttaat atgtagaatc 20280

cagaggggga aaatcattag gttttcttct ctaaaaacaa gggattcaaa aaaaaatcaa 20340

ggattctttg aacatgtctt taatctctgg gttaacatct aaatcttcca ctttaaaggg 20400

ctttgggagt taggataaat gattctaaca tggatgtatt ttaatttgtg atttttaaat 20460

tattgacaat tcttgctggt gtctattaat aacactatta taatactcat atatttacat 20520

aataaaatca catttctttg actaaagaca gttttctaaa gcatgctggc cccctccccc 20580

tttgtttttg tgaaccaata aggcattatt cagtaaataa aggtcagaca agagcaatgg 20640

agataaatga ctctggtgtt tattagttga gcaggtaaga gtcaaaaaac tcagggtcaa 20700

ttctgtcaag gaaataaact caaaggagtg aaaactgcaa ggcttggtaa cttttcagcc 20760

ataagctatc tgcaatacac tacccaacta aagcattgtg atactacagt tgagaagtgg 20820

ctttttaatg cctggcaact ttgcccacac aagcccctga aatcaaaatg aaattggttt 20880

tcaggacagt ggttgggaaa tgaccagact gaatgccata aaaagttctt atcctcacta 20940

aaatgtagta tactcccata gaatatctct tgctaggaca atggcaatag catcttgtga 21000

caggcactat aaagcaatcg cctccttatc ttgacactgt tctctctaag caagctgtac 21060

aaattgacta ccacacaaca tagttattac acaatgcatg aactcagggc tctcataatc 21120

ctgaaattac aagtttggtt ccagaacctc ctgtgggaca aagatatcat gtagtagaca 21180

agtagatttt taatcgtagc acaatactcc agtgggtggt attcggtttt taagtgtgtt 21240

acaggtaatt tgttactaaa gctgttaatt acttaagttt ttaaaccctt tccttaaaaa 21300

gcgagagaac acacctgtgc cttcgagatc tcatggactt tcaatagaaa aatccagggg 21360

ccagtcaacc aacaaacaat gtattttccc taaccatgga cattactatc aaagtatatc 21420

cttcatgtga acttgtcatg taaagtcaca ggaaaaaaaa ataaagttga aattgcttca 21480

ttttagaaca ccatgggcac tgctgggtat tggcaacctg gcagtagcaa tacaaatttc 21540

tcaataagga tgaacacata ggaccctgta atgaagccag ggggttggga ataggagcat 21600

tcacaaatat ttgtaacagt ccattcacaa atatttgtgg tttttgtcaa tgaaagttcc 21660

tctttctccc tcctatttga tcgcctggat tcaggaagtt tccgtttcta tccttagtat 21720

catatggctc tggtttcact gaaggatgtg gtggactcag ggttcaaaag ttgagagctc 21780

agtgttgtcg aaatgctaca gatcaggagt tggcaaaaca cagcgacctg ctgctgaatg 21840

ctaggaaggg cttttacctt tttttaaagg gttgaaaggg aaatcaaaag gcaatcatgt 21900

ttggtgacac aggaaactgt ttgtgatatt cacacgtcat tgcctataaa gctgaaggca 21960

atcaggctcc ttaggaccga ctatggctgc ttttgtgcta taatagtaga gttaagtagt 22020

tgcaatgcca accatatgtc ttgtaaaact ccaaacagtt tacactctgg tcctttgtag 22080

aaaatgtgtg ctgattccca ccataaatgt taaactaaaa aaggaagtca actttgatga 22140

tccttaaact cagagtttta ccaactagcc tgagggtagg acgtgagagg gtccagggtt 22200

attaacccca tgctcctttc cacaatagct cttctcacat cccaatggta taaaacagga 22260

aggcacttta aaaaggaggc tatgcatgtt gctatggcag tggcgtaggc ccggggctac 22320

agctctgatt cgacccctag cctgggaacc tccatatgcc acaggttcag ccctgaaaag 22380

acaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagttttta aaaaaagagg ctatgcaaat gcaagcattt 22440

atctgaatta gttctctttt tatcagccca agcgaatcta cctcagaatg agcagtgatt 22500

acaaaaaaag ctgaaaacca acagtgcttt tattgcagca ttttcttcgg agttgagggc 22560

tcacccttcc ttacctcagg tggtctgagt gcatgtgact gatgtaaatt aaatctgcgc 22620

ggctcagcct ctccagccaa tcagatggag gctcgtgtag taaccaccat cctcgcgcaa 22680

aagcaggacc gattaaccaa ggatcgaaca ccatcctctt gtctcccagc ttgaggtcca 22740

tgcaggcgtg agtaaggtac gtgatctgtt ggaagacagt gagattcaga tgatcggatc 22800

attaccagcc agaaaaagga actgggctgg ttagcagaca agccacatgg gggacctttg 22860

ctcctaagca tgttcaatga cacaggactc aagaaagaca cagcaggagc atttccgtag 22920

aacacaattc ccagcacagg cattacttta ttagaacaga aatgctcatg gtgggtttta 22980

ggggtcaaac cagttgattt acccaactca aatcacctcc aaggtattta attatgctct 23040
gtaccacaga atatcttttg ttaccagtct tttagaacac aatttacaag gaaagggagt 23100
tacagatgtt atggcagacc tctggggatt taaatggtag ggtggctgtg aataggtata 23160
agaatgactg gttccagtgg gtggacacag tcatgcagcc tggctgcact ggcttctaag 23220
gctttctcac ctaaattact tgcggactca ctcaggatgt caaggtcctt tgagaagggt 23280
gaaaaacaat gacttagaga caggcagaga ctacaggatt ctaaatcaac gccttactcc 23340
cttcccatag tctggcacgt ccacaggaaa aatgaaaaca ccaaggagca gagataaggt 23400

cacagaaatc caaatgtgaa aagccagcaa agaaggtagg gagaggtcaa gaaatcaaat 23460
gcaggtgatt gtgcctcttc tgggtaggtt cccatttgtc tcctcaaaaa agtaagagcc 23520
catttttaca agcttcccga atactccaga aaaattaatt tttggttgtt tacctctccc 23580
aaactaccaa agtgttttct ctggaggaaa ttctctctct ctctcttttt ttttttttt 23640
ttagggccat acctgcggca tatggaggtt cccaggctag gggtccaatc tgagctgtag 23700
ccgccagcct acgccacagc cacagcaatg ccagattctt aacccactga gtgaggccag 23760
ggctcgaacc cctgtcccca tggatactag ttgggttcgt taaccactga gcaacaacag 23820

gaaccccgaa attttctttt aaaagtggaa aaatgcacag aaaagtttgt aaagatctta 23880
gggcaatgtg cagaaacatg tagctggcca ttttatctga cagtgatctg gtagcaaggg 23940
cagtttctga acttcctccc atagctgtgc atgactctcc tttgggacct ctgctaaaag 24000
attttttttt taatctagat atatttcctt gtaatccttg ccaagttcct gaggttccta 24060
aataatgtgc tcaagaattt agaataggga gttccctggt ggtctagtgg ctaggacttg 24120
gtgctttcac cactgcggct caggttcagt gcctggtctg ggagctgaga tccacatcaa 24180
gccactgctc accatggaaa aagaaaaaaa aaaagacttc agaataactt tattatatgt 24240

cctaactagc cacttccaag aatactcaag gtaatataag atgtaaaaaa aaaaaaaaaa 24300
atatatatat atatatatat aaattgatat gttagcttta tttgtgtttt taagaatatt 24360
ataatttaac atttccttac ctgcacttcc ccaaaagcca aatcttcagg agatctgggt 24420
tctgaatccc acgggttagg aggatttagt tctagaagca aaactccatt ttcttcatcc 24480
ttttctacaa ctagaagcaa aggtggacaa atctggataa tcaaccaaaa aaatgacttt 24540
taaaaagcat cgctaagaca gaaatgcatg gctcaagtac atggagtaga caaatcaaag 24600
caaaatcaaa ataaaaggca acgctcattt gggtcaagca acatctgcag agatgagggc 24660

tgaagaccaa tactgttcat ctcgctattc acattccacg taaggaactc atgagatcgc 24720

agatgtgtca gagacacagg cacaccacca ccaacttcat tacaatcaaa tgaatgattg 24780

atagagatga gttcaaggtg ctgtggaagt gtctcggaag gaaaaccttg tttggttgta 24840

agagtcaaag ctgatttcaa ataggaggta atcctccagc tgaacttgaa agacaaagta 24900

tttgggggct gacaaaagag atgtgatgat gggatatctc ttttggataa aagataaaag 24960

gacaacataa aagataaaag aacagcatgt gcaaaggcat ggaggcatgg gagagctgga 25020

tgttcacaaa tgactggaat tttatgacca aggagaatgg tgtctgaacc aggtgggaga 25080

gacaggtagg tcagagtggg tcatgaagga ccctagattc ccaactaagg aggcgtctgg 25140

atttcatcct gtggcaatga ggggtcaatg aagaatttta agcaattgtg gcaggcatgc 25200

tggtggcttg cgcaaaacct attctctcct tctcccttac tattagcatc ctaattgtgt 25260

gatggtacac ctatttaaag atttcccagc cccctggcag ttatgagtgg ctatgtagac 25320

ctagcactat gtgcagttta catagttctg gcgggtgaga cgtaagcaga cgtctacttc 25380

agaagtctca cgggacttgc aggaacacat ttatttcccc gacaaagagg gacaactcaa 25440

gagaccagca ctgtctcccc ttcatccctt catatttccc cctcttgtgt ggaatttgac 25500

tgccatgctt ggaggagcac aagccatctt gagatgctga agaatagagc cagacactga 25560

ggatagaaca ggaggtgata gggaatttgg ctccttgata aacacagaac aaccataatg 25620

cccaggatta cctgcttggg atctaagaaa aacaacctcc tatatgattg agcaactttt 25680

gcctggtttt tctattgcac tggctgaaag caatacctaa gtgctatagc aagggagaat 25740

taaaatcaga acttaatttt agaaagaccc gctgtgaggc acatggagag gatcaattgg 25800

agggaggcaa gaccatgttt gagagtcctc tctgttgttc tggaaggcta tcagcaaacc 25860

actaatggac atgtgcttgg gagacagatg gcctgtttct agccctcact ctcccactta 25920

atagcttatt agctagagga ccttgagcaa cttatttgac ttctccagtg tttttatctc 25980

taaccctggc tatctccaca cacagttaat cctattactg ccagcaattt tattcattac 26040

taaatgaaag cagatgaggt cccaagccaa agcaaacctt gtggaaatgg cattgccgcc 26100

ctgccctcaa agacgagcac tttcctactt tattcaaagg acattaaaaa atgttttgtg 26160

ggagttccca ctgtagtgca gtgggttaag aatccaactg caatggctcg ggtagctgtg 26220

gaaatgcagg tttgatccct agccgggcac agtgggttaa aggatccagc attgccacag 26280

ctgcagtgta gggcacagct gcaacttgga gcctggattc aacccctggc ccagaaactt 26340

tcatatgctg tgggcatggc cctttaaaaa atgttttgct tacattttcc aaatgaatat 26400

taattatact cactttaaga caactgctag tggaagaaac tgaagtaaaa attacccgta 26460

aaatgaaaaa tggcacaaat gaaactttcc ccagaaaaga aaatcatgga catggagaac 26520

agacttgtgg ttgccaagag ggaggaggag ggagtgggat ggactgggag tttggggtta 26580

atagagcaaa ctattgcatt tagggagttc ccatcgtggc tcagtggtta atgaatccga 26640

ctaggaacca tgaggttgcc ggtttgatct ctggcctcac tcagtgggtt aaggatccgg 26700

tgttgccgtg agctttggtg taggttgcag atgaggcttg gatcccgagt tgctgtggct 26760

gtggtgtagg ctggcagctg cagcttcaat ttgaccccta gcctgggaac ctacctatgc 26820

caagggtgag gccccagaaa agacaaaaaa aaaaaaaaaa aagacaaaaa aaccccaaaa 26880

cacatataca atagatgcaa actattgcat ttggaatgga aaagcaatga gaccctgctg 26940

aatagcagag ggactatatc tagtcacttg tgatggatgc atattatctg catcctgggc 27000

tgcaatttcc tgatctgtca aataggatta tgatacatac tttgcagagt tgttgtaggg 27060

attaagtgat ataataaatc ctaaagtgtc actatgccta gcacagagaa ggcacgtaat 27120

aaatgatagt attattatgg caattatttc accctcaagg aataaagaat taaaaaggag 27180

gttcaagact gaacaaacag gagttactat catggctcag tggttaacga aactgactgg 27240

aaactcaggt tcgatccctg gccccgctca gtgggttaag gatccggcat tgccacgaac 27300

tgtcatataa gttggacccc gctttgctgc agttgttgtg taggctggca gctgtagctc 27360

caatttgacc tctagcctgg gaacctccat atgctgtggg tgcagcctta aaaagacaag 27420

agacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaac ccacaaagat tcaagaaaca aaattatatg 27480

ctagcacata accagttcaa aaatacaagg aattgggaat tcccattgtg gctcagcaga 27540

aacgaatctg actagtgtcc atgaggtcca tgaggagaca gattcgatct ctggcattgc 27600

tcagtgggtt aacaatctgg cattaccaag agctgtggtt aagtcacaga tgcagcttgg 27660

atcccatgtt gctgtggctg tggagtaggc tggcagctgt agctccagtt ggacccctag 27720

cctggaactt ccatatgcca caggtgcagc cctaaaagca aaacaaaaca aaacaaacaa 27780

acaaaaaccc aaaaaaaccg accaacaaac aacaacaaaa atcccaagga attacaggag 27840

actttcagaa aactacatcg atatccatgc ttaaggattt tccttcttta gaagtgttct 27900

ttttcaagaa aagcaggaaa aactgagtct gcagttctta actattattt caaagccaat 27960

accataaaag tttttatgcc ccttgctcaa agataaattg catttatgca ctgaagaaaa 28020

tcatgacatc tgccaactgc ctgcatcttt atagaatgtg gtatccttac tttgaccaca 28080

taaactaatg acatctaagt tatttggatt atgacttaat atttaaccag aagaacaaac 28140

aaatggaatt cattaaaatt tttaataggg aggaataatg aagaggaatt ataataaaaa 28200

catattagaa aactataata attaaatcat agataattgg cataaggacg aagagaggat 28260

cctaattaaa taacagttta atatagtcta agagaaggac cataaattag tggaagagga 28320

agggctgcct gatacacagt gctgtgcaat ggttagttaa gtattccagg tgcttaaaga 28380

cacaaagaaa agcaaccaag tgcttaaaaa gtatgaaaaa aatggcatat cacaggggg 28440

acttctaagt ttaatagcaa tggaaataat tccaatggaa aatcttagta gatagaaaag 28500
taaaatgaaa aatttctacc acctaagaaa atgggcaaac acacttggaa tatataagca 28560
tcgtatttga aaaacaagta taatttaaaa caatgatgct atttttggtt caaatgagga 28620
acgtttgaaa aactagaatg ccctgagctg ataaggaatg aggagaaaag gcaggctgat 28680
taagtagtta atgggaacaa aaattggttg ggttctaaaa aaatggatta taatgcaata 28740
cacattaaag aatgggtaaa tgaatagtgg actcattcat tcatttagga cctcaagtta 28800
agaggattat gttaaccata tttctcagtt catgacacat tatattcagt ccaggcagag 28860

ctacttactt actcccttta tctttgtttt ctactcttct ttactctcct cccctgtagg 28920
caaccatttg aaagttcatg caaaatattt actacattgt atgtgtgcat ctttaatttt 28980
tataaatggt attgggtttc caggctgttt cttactcttt ttcattcaaa tctatgtttc 29040
taagatacat tcatgttgcc atgtggacat ctcatctcta actggagttt cacataccct 29100
ggtgccacat tttattgatt catgctccca ggggtggacc catagattct gccacaacag 29160
gatttctttg gtacataaac aggcgtggga ttgatgggcc acagtgtatt cataaacctg 29220
ctctgcctaa ccactgtcag attactttcc cacatgactg caccggccat actcccacca 29280

caggcatgac gatttttata tcctttatcc ctgacatttg atatcacctt tgtttctaac 29340
tttttatcag tcaaaaagat gtaaagtaaa gcacctcatt gcttcagtct gtagttttct 29400
aataattaat aggtttgagc atattttcat gtgcttattg acttttggag atttttcttt 29460
tgtaaaatgc tagttcatat cctttcttaa tttttgtatt ttcttaattt ttatattggg 29520
tttcctatct ttttcttgtc gatttgcatt acttcctcct ataagctgga taatattccc 29580
tcattggttg taaatattgc aaaataatca ctcaaactat catatgttct ttaactttgt 29640
ccatggggtc ttccagttca tagaaatctg tagtgtatcg atgatatctt attcactagg 29700

tttgtgtata tgtgtgtttc ttttttcttt ctttttttccc tttgggctgt acttttgaag 29760
tattgtttga aaagtcaaga agtatcagta atctctaggt cacaaaaata gtctacattt 29820
cttccattac tttcatagtc ttaccttcct catttgagct atcagtccat gtgaagccca 29880
tctttatgtt aaagtatgag gtgttaaaaa aaatgggcgg gagttcccgt cgtggcacag 29940
tggttaacaa atccgactag gaaccatgag gttgcgggtt cgatccctgg ccttgctcag 30000
tgggttaacg atccggcgtt gccctgagct gtggtgtagg ttgcagacac ggctcggatc 30060
cagcgttgct gtggctctgg cgtaggccgg tggctacagc tccaattcga cccctagcct 30120

gggaacctcc atatgctgtg agagcggccc aagaaaatgg caaaaagcca aaaaaaaaaa 30180

aaaaaaaaaa aatgggcgaa agcatgagtt agtcatatcc ttttgccagt aattcatttg 30240

tctcacagaa acaactccaa acacaaagca gctcttacgc acaatgatca cagtttcgtt 30300

ttgatggaaa aaaaaaatta tgaacagtct aaatttcaac aacagaaaaa tggctaaata 30360

aatcatgtaa gttaatattt aatgtaaaca tactttataa ttgtgtatat atggaatctg 30420

acctaacatg actactataa taattttaac aagacaaaaa acaggataaa aaaagtaata 30480

tataaaataa ttacaattga ctggaacaac tagatagaag atgaacaagg aaatagaaga 30540

ctcgaacagc actataaact aactagacct aacagacaaa aaaagcacat tccaccagca 30600

gcagaataca cattcttctc aagtacattt ggaatattct ccagcataaa ctatgttata 30660

taaacgtttc aataaatttt aaaagatcag tcatacaaag tatgttctct gaccacaatg 30720

aaatgaaatt agatactaat aagagaagaa agttggaaaa ttcacaaata tgtggaaatt 30780

aaacaacata cttctaaata caaacagttt aggaaagaaa tcacaacaga aattacaaaa 30840

tgctttgata caaatacaaa taaaaacata acatgctgaa acatagaatg cagctaaaac 30900

aatgcagtgc atagaaggaa atttatatct gtacacacct ataataaaaa gaaagatctc 30960

aaataaaaaa actaaacttc caccttaaga aattagaaaa agaagatcaa actaaacaca 31020

aagcaaacag aaggaaggaa ataagaaaaa aaattagagc taaatggaat ttagaccggg 31080

aaaacaagag aaaatcaatg aagataaatg tttgtttttt gagggagttc tcgtcatggt 31140

gcttcagaaa tgaatccgac taggaacctg aggttgcagg tgtgatccct ggccgagctg 31200

tggtgtaggt cacagatgca gcttggatct ggcattgcta tggttgtggt ataggccagc 31260

agctgtagct ccgattagac ctctagcctg agaacttcca tatgcctcag gtgcagcctt 31320

aaaaagcaaa aaaaaaaacc aaaaaacaaa caaaacaaaa aagttagtta tttgaaaaga 31380

ttaatacaat tacaaacctt tagctaaact gaccaagaaa aaagagaaaa gacccaaatt 31440

actacagcca ggaattaaaa gggggatatt actatcaatc taaataatcc aaatgaaatg 31500

gagaaagtcc taggaagaaa caaatgaaca aaactgactc aagaagaact agaacgtctg 31560

aggagcagac ccataacaaa ttaaagagat ttaattagta atcaaaaaac ttttcacaaa 31620

gattagccat ggcccagatg gcttcactgg tgaatctgac caaatgttta aagaagaatc 31680

aataccaata tacttcacaa actcttccaa taaatagaaa aggagggaac acttctcaat 31740

tcattctatg agagcagtaa ttattactct gatccccaaa ccagacaaag atatcacaca 31800

aagagaaaac tacagaccaa tattccttat gaatatggac atagaaatcc ttaattgaat 31860

attagcaaat ataatttagc actataaaaa agaattatga ccatgagcaa gtggggttta 31920

tgctagcttg attcaatata ggaacatcca tggagacagt aagtagatta gtggttgcca 31980

ggggctgagg gaagaaggga atggactgct aatagttaga aggtttcttt gggggatgat 32040

gtgaatgacc tggaattata tagtgatagt aatagcacaa catgtgaaaa tactaaaaac 32100

cattgagtca aacactctaa aagggtaaat tttatggtac ctgaattgta ttccaataaa 32160

aggagaagga ggaagaagag gaggcagggg agaggcgggg aaggggacca aggtgacaac 32220

tggcagatac caaaacactg atggaaatgt aggtgagagt cttcttcctt ctactttcct 32280

aacatctacc ttttttaatg atgaccatac aatgttattt atttaacaat aaaaccaaat 32340

aatctcagct cacatgggat tgagccatcc ttttctttct tgggatgtgg tatgaaatca 32400

ctacagtatt ggtagcactg tactgaaaag tgggttctgt taacaaaatt ttctactctc 32460

acaacattac cttactggag cagaggctga aaactgcagt gggtcttgtt atttccagtc 32520

ctccactgac cctactgaca actctggccc tgcccttcac ctgccgtggc agtgaacatc 32580

aacgctttgc atcatttcct ggcctcagtc tattttccag tttacccaac tttctgctgg 32640

gtgggaaatc cctccttcct gctccacagg acccagtcac aaggcatatg gcagactatt 32700

tgagtcatac atatacaagc aaatcattac tctgtactct gtcgtaacac gttctgaaca 32760

tttaacagat gttctttcaa caacccagta aaatcactac taccaatatt atctcccatt 32820

gaggaaacta aagaacagag actaacccac ctaaagtcat ttaattgcat gtttgagcat 32880

caggatatga acccacgcta gtgagcccca ttcactctta accattttgc taaaaggtct 32940

cactataggt cttatccaaa agacttagct cccttaagga gctataagtt tctgggttac 33000

atactcataa agtagatggt caattgtcct ctcacctaca caaacagttt aagacagtca 33060

aacttttgct tcttatctct ttttttttt aatcagatga attaaatagt atttgtacag 33120

cacatgtaac cagttcctgc taacaatgtg atctgaagat ttcctaggct aggtcaacag 33180

acaaagggtg ggggctttct ggcaaaagaa ggaaatggtt caggcatccc tttgaggggc 33240

aaggtgagaa ttagtcaata tttccaaaag tcatttaatt gtgttagatc aaatctactt 33300

ttttatttat ataacagtca ttctaaaaca gtgtgtaaaa gcagttttaa gaatcttccc 33360

aagtaacttt ttatactgat aaagacattt ttaatcactt agaacagaga caaatttatt 33420

cctatgatta agcccttctt actcatattt ctataggctt tcttgagtag gaagaaggaa 33480

aaagtagaag tggagccagc atgagaatca cacagaagct gtagcctcta acgtgtgcca 33540

gaaagagtca tggaatttga aggactttat ttcccaactg gaattgtgag tttcattata 33600

acgtctcatt atatcatctc atttacgccg actctatctt atccatcttt gtatttctta 33660

atacctagtg caatgtttac acatggtaag gtctcatcaa atacttactg aacaaatgaa 33720

tgaatgaagg gatttttag agaaaacttg cctagaattt tcagtgatgg ttacttttaa 33780

aatacctcag tttaaaatca gaatgcatcc aaggcttcta atgagattgg aaacaagttg 33840

acaagaggga ccccaatgac agtaacagca gaaaacattg atcagtattg atggtattta 33900

cccagttcgt cttgacagaa gcttccagga ggattgatat acttcatgct gcttacatct 33960
aacttccagt tgtgttttgt gcatttaaca gacctggatg gaaaattgta cttaggttta 34020
tgaaatggtg aaaataaata ttaatctatt taaggcttaa atgcattatt ctgtgatcaa 34080
agtaaacgac tgtagttggt tgaacacaaa actcatgaaa ggaaaaaaat agctaatatt 34140
caaatatcca aggaaatata aactcatcat cagtaggtga ttttgaaagt gaagatattt 34200
tttccttgta tttgattttt gtcagtttga tttgtatgtg actttgcaca tttctccttg 34260
ggtttatcct gtatgagact cttcgtgttt ccctgacttg agtaaagtga agataaacac 34320

catggcacaa aataacgtgt tagagatcag cagagccatc agaataaagt ctgctttgga 34380
gttccaactg tggctcagca ggttaggaac ctgagcagta tccatgagga tgtgtgttca 34440
atccctggca ttgttcaatg ggttaaggat ccagcattgc tgcaagctgc agtgtaggtc 34500
acagatgcag ctcagatctg gcattgctgt ggctgtggca taggctggca gctgcagctc 34560
taatttgacc gctagcctag gaacttctat atgctatggg tgcagccctt aaaatttgtt 34620
tttttttta aagaataaag tcatctttaa ggatgactct catacaaaag ctaagctgag 34680
taagatccaa gtggggccag tataaggaaa taatgtagta ataaagatta tctgtgattt 34740

aatagtcaca ctataaccct tggcccctag tatagtgtac taaacctaag atcaactcaa 34800
attttcattt gtctaagaaa aaagacttcc tgattgttta aagatttctg atcatggttg 34860
ccagataaaa tacaggaaaa atataaattt cagataaata aaaaataatt ttaaaatgtc 34920
ttacacaata ttgaacatat attggaaatt tgtttatctg taattcaaat ttaactactc 34980
agctttgcat ttttatttgt taactctggc aacactgctt cagaatgaga atcagattaa 35040
ttgtagcaac aaaggaggct tagtaatatt ttttccattt cttaccagac ggtgataggg 35100
atgtgatagt tggagatagg gcctaaaagt tccatttcct ctccatattt ggtagtctgt 35160

ctggctgtct ttctttcttt ctttttgctt tttagggctg caccttttctt tttgcttttt 35220
agggtggcat atgggggttc ccaggagagg ggttgaatcg gagctgcagc aacaccatat 35280
ccttaaccca cttagcgagg ccaggcatca aacctgtgtc ctcatggata ctagttagat 35340
tcatttctgc tgtgtcccag taggaactcc catattttgg tagtgtttcc agtcaagttt 35400
ttttttaaac agttcaagat ttttttttttt tttaacagac aaatatgtct tcaaccagaa 35460
atatcagatt gtttaagcta acaatgtcta ttttcactta tatatcagta aactatgctg 35520
atttttcca agcttcatta caatcaagaa tttttaatgc tcttttctag taacaaggca 35580

gaaaacatat tcaaacttcg acttatggag gatattttgt gacacttcct ttctcatcaa 35640

tgagtaacta acaactatca tggctcagag gttaacgaat ctgactcgta tctatgagga 35700

cgagagtttg atccctggcc tcgatcagtg ggttaagaat ccagtgttgc cgtgagctct 35760

ggtgtaggtc aaagattggc tcgaattgtg cattgctgtg gctgtggtgt aggccagcag 35820

ctacagctca cattggatcc ctagcctggg aacctccata tgccatgggt gcggccctaa 35880

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagat gaaataaata aattaacaaa 35940

aattgaaaac attccaaatg cagctattca gcaggctggg tcgttaaagg agaaatgtgg 36000

cagtgtcaca actgctcatg ggcagtaggc agaaaggaga gagaggacag cttcatgtgc 36060

caagaggctg tgaaattaga ttgacaaaat gaggaccaca gcttatgaga gttcctgatc 36120

ttgattatgt acaaagaaga aaaatggctg aggaagggaa ggtggaacag gtaggtcact 36180

gcccttgact gtatcgtgga agagatattt caggtgaatt gctgcacaga gagcctaagt 36240

agaagcagcc aaatttggag agatggatgg gggagtgtac catgtaaact gctcttggga 36300

tggagtttca gcatataaat gcttggggag ctgtatctgg gagcaaagct gggtgaatct 36360

ggctccccac ctgcagcaga gctaagatgg tgccatctcc atgttagcct gccaacagaa 36420

taggttgaaa ctgggatcgt tcacccccta aggctttggg tgaaggagag gaagaccagt 36480

ctgtggcaaa gcaattacca tattaagctg agcaagccag attcaagaac agcctgaatt 36540

cctgtaaaga acctctgttc ctaagctacg caagatcatg gcagagtaat aataatagca 36600

aatgtaagtg acatttattg agcatgtatc atatgccaga cattatttta agtgctttag 36660

tgtatgaaat cactccatcc tctcagtagc cagacagaga aggctttgtc tactttcatt 36720

ttcactttat gaggaagaag agcgaggccc agaaaggcta agaaatgtgt ccgaggtcac 36780

agagctgcta agtggtggag ccaggcttct aaaccaagca gtttgcaagg aaagaccatg 36840

ctcttaatca taaagctgca acactccctt aaacaactgg ctaagacaac accacaggac 36900

atggcccact aaggagaaaa aaggacagag aaaaagcaga gtccccgggc cacaagtcgg 36960

aagacctcaa ggcctgcacg tgcctgcaga agcttcttgg tgacagaaca acctatggct 37020

gaggtctccc taacttgaaa ccacccagaa gatgcaaggg actcaaaagc agtctgtcag 37080

caaacaacca agaggttctt ccagagtagg ctgcctacca aaagtatgtc ccatgcagtg 37140

cctgaaacat atctaactaa aaatatattc gttgtttatc tgaaatgcaa atttgactgg 37200

gcaccctcta tttgcctaat ctagcaaccc tatctgcaga gccaagcaag ctacaggtat 37260

gacagcactt aacctgggag ctgggccctg aagctaagta tgcagtgatg caagtctgtg 37320

ggccagtgta agaagattcc agacttgggt ggtgatcttc tatacagtta gagcagggag 37380

ttcttggaca gctaccagtt acctctgagt ccattcgcac taaactgccc acagatgacc 37440

tgagaaataa gattgacgac acgacacggt ggaagacaag cctaatatgg aaacggctga 37500

aacactacga gagtcaagtt aggctgaagc aaagcttgaa agatggggtc aatccctcat 37560

tcattatcag tggtgagcat caggctgaca aaacacctcc acccagaact ccccctggct 37620

ctgcaagctg tgctagctct ttgtcaatca ctgaaaagaa agcccaacca tcctatccta 37680

gaattgctcc tgagatgggg aggtaagcga tatgcaggtt taatcaaggg gctggggaaa 37740

aggcgtacca gcactcgttc ttccaagaaa tgatcagaag agccgctgtt gaggccaggt 37800

gcagctagag ctctgccatt tttcgggttt tcatcaggga aagtctctct gttctagggc 37860

agtgtttgga caagcactca cctcacacac acacacttct gagagagcag gaaaggaaat 37920

ccaaaagagg cttgagtctt tgaatataaa agctggtaaa cacacacaca cacacacaca 37980

cacacacaca cacactcctt agaagtttca ctgtttatca actaggaata cattttaaac 38040

aatagttctt cagagaggat gggaaattaa gtcaaggtca taaatcaaaa tcagagagct 38100

gccgtaaagg agcttaagaa aaagttaggc atgtgctggg ggaaatagca tgttgattgg 38160

atcatttaaa atttctcaat gagcacattt cctgccaaac ctaattggga gaaaggatcg 38220

ccagggagaa agcaaaggat tctcagtacc ttccatttag atcctcaatg tctttaatga 38280

agaggcctcc ttggtgcttg cacatgttct tacatgcctt caggcggctc ttattcttaa 38340

ataagatgta atccttgcca gtgctcttat ttcgaacaaa attgattcct tccttgagat 38400

tggcagcttc ggcaggtgag aggcacaaca ggatctccgt cgtttgttcg atg 38453

<210> 15

<211> 1734

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 15

atgagcagca tcgaacaaac gacggagatc ctgttgtgcc tctcacctgc cgaagctgcc 60

aatctcaagg aaggaatcaa ttttgttcga aataagagca ctggcaagga ctacatctta 120

tttaagaata agagccgcct gaaggcatgt aagaacatgt gcaagcacca aggaggcctc 180

ttcattaaag acattgagga tctaaatgga aggtctgtta aatgcacaaa acacaactgg 240

aagttagatg taagcagcat gaagtatatc aatcctcctg gaagcttctg tcaagacgaa 300

ctggttgtag aaaaggatga agaaaatgga gttttgcttc tagaactaaa tcctcctaac 360

ccgtgggatt cagaacccag atctcctgaa gatttggctt ttggggaagt gcagatcacg 420

taccttactc acgcctgcat ggacctcaag ctgggagaca agaggatggt gttcgatcct 480

tggttaatcg gtcctgcttt tgcgcgagga tggtggttac tacacgagcc tccatctgat 540

tggctggaga ggctgagcct tgcagattta atttacatca gtcacatgca ctcagaccac 600

ctgagttacc caacactgaa gaagcttgct gagagaagac cagatgttcc catttatgtt 660

ggcaacacgg aaagacctgt attttggaat ctgaatcaga gtggcgtcca gttgactaat 720

atcaatgtag tgccatttgg aatatggcag caggtagaca aaaatcttcg attcatgatc 780

ttgatggatg gcgttcatcc tgagatggac acctgcatta ttgtggaata caaaggtcat 840

aaaatactcc atacagtgga ttgcaccaga cccaatggag gaaggctgcc tatgaaggtt 900

gcattaatga tgagtgattt tgctggagga gcttcaggct ttccaatgac tttcagtggt 960

ggaaaattta ctgaggaatg gaaagcccaa ttcattaaaa cagaaaggaa gaaactcctg 1020

aactacaagg ctcggctggt gaaggaccta caacccagaa tttactgccc ctttgctggg 1080

tatttcgtgg aatcccaccc agcagacaag tatattaagg aaacaaacat caaaaatgac 1140

ccaaatgaac tcaacaatct tatcaagaag aattctgagg tggtaacctg gaccccaaga 1200

cctggagcca ctcttgatct gggtaggatg ctaaaggacc caacagacag caagggcatc 1260

gtagagcctc cagaagggac taagatttac aaggattcct gggattttgg cccatatttg 1320

aatatcttga atgctgctat aggagatgaa atatttcgtc actcatcctg gataaaagaa 1380

tacttcactt gggctggatt taaggattat aacctggtgg tcaggatgat tgagacagat 1440

gaggacttca gccctttgcc tggaggatat gactatttgg ttgactttct ggatttatcc 1500

tttccaaaag aaagaccaag tcgggaacat ccatatgagg aaattcggag ccgggttgat 1560

gtcatcagac acgtggtaaa gaatggtctg ctctgggatg acttgtacat aggattccaa 1620

acccggcttc agcgggatcc tgatatatac catcatctgt tttggaatca ttttcaaata 1680

aaactccccc tcacaccacc tgactggaag tccttcctga tgtgctctgg gtag 1734

<210> 16

<211> 577

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 16

Met Ser Ser Ile Glu Gln Thr Thr Glu Ile Leu Leu Cys Leu Ser Pro
1 5 10 15

Ala Glu Ala Ala Asn Leu Lys Glu Gly Ile Asn Phe Val Arg Asn Lys
20 25 30

Ser Thr Gly Lys Asp Tyr Ile Leu Phe Lys Asn Lys Ser Arg Leu Lys
35 40 45

Ala Cys Lys Asn Met Cys Lys His Gln Gly Gly Leu Phe Ile Lys Asp
50 55 60

Ile Glu Asp Leu Asn Gly Arg Ser Val Lys Cys Thr Lys His Asn Trp
65 70 75 80

Lys Leu Asp Val Ser Ser Met Lys Tyr Ile Asn Pro Pro Gly Ser Phe
85 90 95

Cys Gln Asp Glu Leu Val Val Glu Lys Asp Glu Glu Asn Gly Val Leu
100 105 110

Leu Leu Glu Leu Asn Pro Pro Asn Pro Trp Asp Ser Glu Pro Arg Ser
115 120 125

Pro Glu Asp Leu Ala Phe Gly Glu Val Gln Ile Thr Tyr Leu Thr His
130 135 140

Ala Cys Met Asp Leu Lys Leu Gly Asp Lys Arg Met Val Phe Asp Pro
145 150 155 160

Trp Leu Ile Gly Pro Ala Phe Ala Arg Gly Trp Trp Leu Leu His Glu
165 170 175

Pro Pro Ser Asp Trp Leu Glu Arg Leu Ser Leu Ala Asp Leu Ile Tyr
180 185 190

Ile Ser His Met His Ser Asp His Leu Ser Tyr Pro Thr Leu Lys Lys
195 200 205

Leu Ala Glu Arg Arg Pro Asp Val Pro Ile Tyr Val Gly Asn Thr Glu
210 215 220

Arg Pro Val Phe Trp Asn Leu Asn Gln Ser Gly Val Gln Leu Thr Asn
225 230 235 240

Ile Asn Val Val Pro Phe Gly Ile Trp Gln Gln Val Asp Lys Asn Leu
245 250 255

Arg Phe Met Ile Leu Met Asp Gly Val His Pro Glu Met Asp Thr Cys
260 265 270

Ile Ile Val Glu Tyr Lys Gly His Lys Ile Leu His Thr Val Asp Cys
275 280 285

Thr Arg Pro Asn Gly Gly Arg Leu Pro Met Lys Val Ala Leu Met Met

290 295 300

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

Asp Lys Tyr Ile Lys Glu Thr Asn Ile Lys Asn Asp Pro Asn Glu Leu
370 375 380
Asn Asn Leu Ile Lys Lys Asn Ser Glu Val Val Thr Trp Thr Pro Arg
385 390 395 400
Pro Gly Ala Thr Leu Asp Leu Gly Arg Met Leu Lys Asp Pro Thr Asp
405 410 415
Ser Lys Gly Ile Val Glu Pro Pro Glu Gly Thr Lys Ile Tyr Lys Asp
420 425 430

Ser Trp Asp Phe Gly Pro Tyr Leu Asn Ile Leu Asn Ala Ala Ile Gly
435 440 445
Asp Glu Ile Phe Arg His Ser Ser Trp Ile Lys Glu Tyr Phe Thr Trp
450 455 460
Ala Gly Phe Lys Asp Tyr Asn Leu Val Val Arg Met Ile Glu Thr Asp
465 470 475 480
Glu Asp Phe Ser Pro Leu Pro Gly Gly Tyr Asp Tyr Leu Val Asp Phe
485 490 495

Leu Asp Leu Ser Phe Pro Lys Glu Arg Pro Ser Arg Glu His Pro Tyr
500 505 510
Glu Glu Ile Arg Ser Arg Val Asp Val Ile Arg His Val Val Lys Asn
515 520 525
Gly Leu Leu Trp Asp Asp Leu Tyr Ile Gly Phe Gln Thr Arg Leu Gln
530 535 540

Arg Asp Pro Asp Ile Tyr His His Leu Phe Trp Asn His Phe Gln Ile
545 550 555 560

Lys Leu Pro Leu Thr Pro Pro Asp Trp Lys Ser Phe Leu Met Cys Ser
565 570 575

Gly

<210> 17

<211> 1328

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 17

cttatagtaa ctttattacc ttttttgtct gaacagttag tctttcttaa tgtttctagg 60

agagaacatt agttttattt tgaagagcac ccactcagcg tatttgtctt acataacatg 120

cagaacatgt atccacattt aaaaatttat ctcattgtag tacatacttt tacaaggtat 180

tccataaaca ctgaaaacta taagaaacat atacatctaa gaatcctact ttatatagtc 240

tttcactaaa taatactatt ttcatataca ttttcaggta tttctagctt ctcctgtgta 300

tttagaatta tgtatgtaat caccaagaga atatgggccc cttggaagga aagcagtaga 360

agcccacgga gtaaagatct ttctttaaaa agcaggtttt attattgttt taaatacctc 420

ttggttattt gagattctaa gaacttcgat taagtcccaa agtggaatga tcccttaata 480

accagacgat aggaaaggtg aggaaagtgt cagtagcagg gccaggactt ggcacattca 540

ctaagaatgt agcacctcag tgtagcttat agtatagtgc ctgggcagag ttactgctca 600

acagctcggg atgatgaacc atctgctgcc ctgcaagtgt gggagcagct aacttggtga 660

ctgcaatcca tggacagtta gggcttgatg tatggtgtat gtagagagat gatggcagag 720

gtagattctc tccggcccat ccttatcagt agtgccgtga ttatgcttct ctctgtgttc 780

gaggagatct tttagacctg taagaagaga gggagagtgt gaaagactct ggtttcagtc 840

tgagttctgc ttggaacaca ctgaattcat agataatccc aagttctcag gtgaagtgtg 900

gtgagatttc ctgctacaca atcattgtgt gttacagggg atccttttta aaaaaggcca 960

ggaaaggctt gtgggaaatt tggtatcttt gcttggatag ttataactct gcctcaaggt 1020

tgaaatgacc tattgacact tctagatagg gaatcaggtg acttgatata ccacataaga 1080

tgacatctca gtatataagc acatgaaggt aatggcacag tggtggtaac actcttttaa 1140

gccaaagatt cccaggaagg cccaatgcaa atatttctaa cttcccaaaa ttgacatttc 1200

ttaaagagaa atacttctgc aagcagtagc aaacctacct ttctttgcta attgctttca 1260

gtaaattctt gatggtctta gactctggat tcagacatct tttctcccca ttctttttca 1320

ttgtggca 1328

<210> 18

<211> 1173

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 18

acgcggggga gacactcttc aactgctcat tctgagccta ctgcagaaga atcttcagct 60

gcagcaccat gaaccaaagt gctgttctta ttttctgcct tattcttctg actctgagtg 120

gaactcaagg aatacctctc tccagaactg ttcgctgtac ctgcatcaag atcagtgaca 180

gacctgttaa tccgaggtcc ttagaaaaac ttgaaatgat tcctgcaagt caatcttgcc 240

cacatgttga gatcattgcc acaatgaaaa agaatgggga gaaaagatgt ctgaatccag 300

agtctaagac catcaagaat ttactgaaag caattagcaa agaaaggtct aaaagatctc 360

ctcgaacaca gagagaagca taatcacggc actactgata aggatgggcc ggagagaatc 420

tacctctgcc atcatctctc tacatacacc atacatcaag ccctaactgt ccatggattg 480

cagtcaccaa gttagctgct cccacacttg cagggcagca gatggttcat catcccgagc 540

tgttgagcag taactctgcc caggcactat actataagct acactgaggt gctacattct 600

tagtgaatgt gccaagtcct ggccctgcta ctgacacttt cctcaccttt cctatcgtct 660

ggttattaag ggatcattcc actttgggac ttaatcgaag ttcttagaat ctcaaataac 720

caagaggtat ttaaaacaat aataaaacct gctttttaaa gaaagatctt tactccgtgg 780

gcttctactg ctttccttcc aaggggccca tattctcttg gtgattacat acataattct 840

aaatacacag gagaagctag aaatccctga aaatgtatat gaaaatagta ttatttagtg 900

aaagactata taaagtagga ttcttagatg tatatgtttc ttatagtttt cagtgtttat 960

ggaatacctt gtaaaagtat gtactacaat gagataaatt tttaaatgtg gatacatgtt 1020

ctgcatgtta tgtaagacaa atacgctgag tgggtgctct tcaaaataaa actaatgttc 1080

tctcctagaa acattaagaa agactaactg ttcagacaaa aaaggtaata aagttactat 1140

aagccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1173

<210> 19

<211> 104

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 19

Met Asn Gln Ser Ala Val Leu Ile Phe Cys Leu Ile Leu Leu Thr Leu

1 5 10 15

Ser Gly Thr Gln Gly Ile Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys

20 25 30

Ile Lys Ile Ser Asp Arg Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu

35 40 45

Glu Met Ile Pro Ala Ser Gln Ser Cys Pro His Val Glu Ile Ile Ala

50 55 60

Thr Met Lys Lys Asn Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys

65 70 75 80

Thr Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Ile Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg

85 90 95

Ser Pro Arg Thr Gln Arg Glu Ala

100

<210> 20

<211> 16125

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (2290)..(2290)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (10685)..(10784)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 20

gcagtggaca gtgcgccacc atggagttgg ggcctctgga gggtgggtac ttggagcttc 60

tcaacagcag tgccgaccct ctgcagctct accacctcta tgaccggatg gacctggctg 120

gagaagaaga gatcgagctc tgctcaggtg ggccctcctc cctctggccc ttttcaagtc 180

cttccccagc cctctgcctg ccatggagcg ctgctcagca ccacggacag ctccagagcc 240

cgcccccggg gggcgggctc ctcgtgggga catctcccag cctgcccggc taccccctcc 300

ttccccacca gccctctttc ctggctcttt cctgcttcat ccaagtggct tttcctccca 360

gaacctgaca cggacaccat caactgcgaa cagttcagca ggctgttgtg cgacatggaa 420

gcagatgaag aaaccaggga aacttacgcc agtatcggtg aggaagcatt ctgagccaga 480

aaaaggacaa gcgaggggaa gaggcttctt ttctctttgg ttaatctcac ccactcacca 540

ggagccagca ggccctacct cagaaatctg ggccaggggg atggggagtg agggctggaa 600

ggacggagaa tcagggaaga agagagatgg agaaggggag ggaaatagac cccttcacca 660

atgaacacca ggcaattaag tcgcactttt acagagctcc cattgtggct cagtggtaac 720

aaccctgacg agtaaccacg agggtgtggg ttcgatccct ggcatcgctc agtggggtta 780

aggatctgct attgccctga actgtggtgt aggtcgcagg tgtggcctgg atcctacatt 840

gccgtggctg tggtatagac cagcagctgt agctctgatt tgacccctgg cccagggact 900

tccacacatt ttacatgggg ccctttaaaa aagacaaatc tcacttttac atcctctgcc 960

tctatttcta catctttttc tattagttgc tcttctttcc ttccttccca caaagcctat 1020

gtcatacacc gctccctctc tcccaagctc ccaagctaaa ctactctagt atttgtagta 1080

actaccattt ggggagcatt tgcagcctgc taatcgctgt gcgtgtctta tcacattgaa 1140

tccttacaaa gacaaaggaa gtagatattc ttagtatttt cactttacag atgaggcaac 1200

tgaggtttag cgagataaag caattcaccc atgtctgcgt tagagacagt aatgggcatg 1260

tctgaaattc taactgaggt cttatttta accacaaaaa ccaaagtacc tagggtgggg 1320

aggtttgcta aggcttaatc taagaggctg gtttgcagct ttattgtttt tttttttctt 1380

tttagggcca cacctgcagc atatggacgt tcccaggcta ggggtcaaat cagagctgca 1440

gcagccagcc tgcaccacag ctcatggcaa caccagatcc ttaacccaca gggcgagccc 1500

agggatcgaa gtcgcatcct catggatact agtcgggttt actgctgccg agccacagtg 1560

ggaattcctt gtttgtagct ttaaaaagag cgacacggat cccacgttgc tgtggctgtg 1620

gcataggctg gcagctgcag ctctgatttg accgctagcc taggaacccc catatgatac 1680

aggtatggcc ctaaaaagac aaaaaaaaat taagagctgc attataaact acaacagaaa 1740

aaaatgttaa agactacata tgtacaactg aatcattctg ctctacactt gaaactaaaa 1800

caatattgta aatcaactat acttcaattt ttaaaaagag cctcagcttt cagtcaaggg 1860

tagaactctt tggggagaaa agtttctgtt ctgttgtgtt ttttgcgggg taggatgggg 1920

taaaggctct ctccttacca gggacatcgc tctcttatac agaggctttg ttcaaatata 1980

aaaagatgct ccttcttctg gaggatggag cccccattaa gaagtaacag cttgggagtt 2040

cccgtcgtgg cgcagtggtt aacaaatccg actaggaacc atgaggttgc gggttccgtc 2100

cctgcccttg ctcagtgggt taacgatccg gcgttgccgt gagctgtggt gtaggttgca 2160

gatgcggctc ggatcccatg ttgctgtggc tctggcatag gccagaggct acagctccga 2220
tttgacccct agcctgggta cctccatatg ccacgggagc ggcccaagaa atagcaaaaa 2280
gacaaaaagn ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagtaa cagcttggct atcaaagtgc 2340
agtctggatt tctgcccctt ttgccctctt ggctaggccc ccttgtacag tgaacaacct 2400
tcacaactgt ttttagtggc ccttttcctg gcaacccagg aacgacatcc cttaggaggt 2460
ctggcataaa tgtggccagt ctttccacag cacagagggc agaaaatgga gaggaacagt 2520
aaccgtacgt gtctcaaaaa ttgcagaact gagagcctgc ctgtttcctt tcctttctgg 2580

gaatttactt gctggaagga gaaatatttg ggcctgaggg tattcacagt tcctcacaac 2640
tggaggtagt aacgaaggat ttgggctttt tcccaagtca cttaggaggg gggacttttt 2700
ccctttagag gcatctacac aggaagcggg agcatgtgga ggaggcagct tcgcccaagt 2760
ccgttcctca aacctgtgct cctagaatct ctggccaggt agtcatttga gcaaccttgg 2820
cttctataga gataaactgg gaataataat cccacctgcc tcgtggaatg actgtttctg 2880
tgcataaagt gattagaaca ggattttgca aagagtgagc actcagtaag tgtcaggttc 2940
caccccacca cgaccaccaa caccgtcatg tcatcattat catgtttgtc atcgtcttca 3000

tcaccattat atcttccctc catttcctca gcacagaagc cttgtatggc tccccactgc 3060
ctataaaatc aagtccaaac tttccccgac atgaaacttt taactgcaga taccagtctc 3120
taagagtttc ccaaacggct ttcctccctc tgtccccacc acccagaaag ccctcctctt 3180
tcctcctcgc agactctgcc ccatctttct ttctttcttt ctttttttt ttttttttt 3240
ttttttttgg tctttttgcc ttttctaggg ccgctcccac ggcatatgga ggttcccagg 3300
ctaggggtct aatcagagct gtagctgcca gcctacacca cagccacagc aacacgggat 3360
ctttaaccca ctgagcgagg tcagggatcg aacccgcaac ctcatggttc ctagtcggat 3420

tcattaacca ttgcgcctca atgggaactc ctgccccatt tttcaaagtc tagctccagg 3480
acgtccttct ctgggacatc ctccctgatt gccccatccc actttacacc ctctcctgta 3540
tctcctgcca tgataactgt catcctgttg gctccaagcc aggttccact tcatacagtt 3600
tacaactgct tactgagtgt cagctgtgta ctgactactg tgttgactgc tggaaaggca 3660
aagcctatac gcctcaccat ccatccctga attgtaggca ttacttgttc tcatcacgta 3720
gaggaggaaa cggggaccta actggcctaa gtttgtacgg ctagtagggt gagtgagggg 3780
tagagctgaa atttaaactc aaacccaaga cagctctact atactactgg cactacttta 3840

tagtactaga tacacatcat ccctctgatt aggttaagag cccctgaaga gtcagtgatc 3900

attcattcag caaaccttta tggaccccca ttgtgggcca ggtctggaca gtcatgactg 3960

cccaatgccc agcccaaggc caggcacaca ataagcgtga ggtgaaaact cactgattga 4020

cggcactttt ccttgtctgg acagcggaac tggaccagta tgtttttcaa gactctcagc 4080

tggagggcct gggcaaagac attttcagta agttgggggg tgggggttc ttggttcagc 4140

ctgcatttcc ttccttgttc cttaggggggc atggaaatac ccagaggcca cccttcaatg 4200

agaagtcacg ttcccttccc agtgtaggga caatgagggc tcatctcgga catcctctga 4260

ctgtgtgtct tggtgtcttt ggtttttttct ctgaagttga gcacatagga ttggaagaaa 4320

tgatcagtga gagcgtggag gtgctggagg actcagggcg gaaaagtcag aaaagatgtg 4380

agtgagcgtg tttccccccc gcccccctgcc atccaacctc tcctggcttc attcctggcc 4440

ctgccctggc tctaaaacct cccagtcgca ttccttgtta agccttgcct gctctgacct 4500

ggctttgggt gtccccccac ctctcctctc accactgctc cctcgagacc cagagaggaa 4560

gcaagtggcc cagcagcaga tggtccctct cctggtgggt ctctgttttt gactgtcatt 4620

tccaaaagac ctctgggctc tggcttctct ttcatcctta gttgtcaccc ctgtatttaa 4680

gggaggtctc ttcaaggaca gtctttcccc agcaagatct gggtttgaat tccagatctg 4740

ctatttaagg tctgtgtgac cttgggcaaa taattacacc tctctgagcc tcctagtcag 4800

tctgcctgcc tcctctgtct gtcctcacct ggcagccaac atgggctttt gaatgcaaat 4860

tcaatcattt ggctggcctg cagaccctcc aatggctcaa aatacatacc acaaggatct 4920

gtaggatctg gcccttcccc ctctccaaat tcacgaatgt gagtcactat gctccatcca 4980

gccacactgg cttctttcca ttcctgtaac tcttgtaccc tttccagcct cagggccttt 5040

gcacttgctg ttggccctgt ctggaatgcc cttcccccgt ttcttcccat agtggcgcct 5100

ccgaatcttg taggtcttgg ccaacatgtt gcctcctccc gaaggccttc ttccatcaac 5160

ttttccacat aaattaacct tacttacttt caccttgttt gtgtctctcc agcatcacag 5220

cccttgtcac aatctggact tgttttaggt attggctttt gcttagttcc cccaccatgg 5280

ggacagggac cttgtctttc ttatgtaatc actaccttcc ccagcacctg gtacatgcct 5340

ggcatgcggg agcatctcca taaatatcca ctgaatggaa atttccagga gttcccatcg 5400

tggtgcagca gaaaggaatc tgacgagtat ccatgaggat ttgggttcaa tccctggcct 5460

cggtcagtgg gtccagaaac cagcactgcc gtgagctgtg gtataagtcg aagatgaggc 5520

tcagatcccg tgctgctgag gccttggtgg aggccggcag cagccgattt gacccctagc 5580

ctgggaattt ccacatgcct caggtgcagc cctaaagagc aaaaaaaaaa aagaaaaaaa 5640

aatttccaca aaatgggcat cacagctaat tgaatgctta ctctaggcca aaccatgtgt 5700

aagccctgaa cctatttaat ttgaacaggt aaacagatgc atggcataaa aattcaaaag 5760

gtgcgaagaa cagtcagtaa aaaaaaaaaa aaagaaaaaa gagctccttc ccactcgttt 5820

cccagtcttt cattttccct ctctgaagac aatctatgct gccagtttcc tttttgtctt 5880

atattttgcc taaaagccag ctctttaaaa caatgttgcc ccacaagtgg catttcaccc 5940

accgtctcgg gcacctggct ttcttcgttt accacgtcag gacggcgatt tccacaccac 6000

gatggaaaac acgtggtcct cccgcccagg aatttccctt tcctttcctt ctttttttcc 6060

ttccttcccc ctttcttctt tcttttcatt tcataagcat tttcccccaa tattttacca 6120

tgtggtgtag ggtgcagact acaaaatttc tgtctttttt tgcgtgtctt ttagacccca 6180

ggctaggggt tgagtccgag tgtaggtgcc ggcctacacc acagccacag caatgcagag 6240

tctgagcctc gtctgcaacc tacaccacag ctcacagcaa tgccagatcc ttaacccgct 6300

gagcgaggcc agggagcgaa cctgcgtcct catggatgct agtcgggttc gttaacccct 6360

gagccacaac gggaactccg aaaaatttca gcatatagta gaggtgacag aattgtacta 6420

caagcaacca catacccact gctgacaacc taccatcagt gttgggctat atttgcctta 6480

acacatctct atccatctgt ccatccctct atcatccacc catccatcca ttttccaggg 6540

gaacgtgtca aaggacgttg cagacgccag tactgcccac acatccttcc acatccttgt 6600

tatttttagg gctgcatggt atttcactgg gggatgaatc atcgtttgtt tcatcagccc 6660

ctcgctaagg acacagctgg gtttttctct gttgatgtgt gccgtgcttg atatgcactc 6720

actgatttcc agtgcattcc tgcaaaatgg gaatcaacac ccctgtttca cagatgagag 6780

aacaaaggct cagagaggct gtgtagcaga gacaacacgg ccaggaaggg cccaaaagca 6840

ggtggtttgt ctttgttttt tttgtttttt ttggtgggag gttgtttttg tttctgtaat 6900

ggctgcaccc atggcatacg tttccagggc agggattgaa tctgagctgc agctgtggca 6960

atgccggatc ctttcaccca ctgcaccagg ccagagatgg aacctgtgcc ttcacagcga 7020

ctcgggctgc tacagtcagg ttcttaaccc actgtgccag ggtgggatct cccacagatg 7080

ttttttttcat ttttattatt attatttta aactcaaact cttcctgtgt ctcttctatg 7140

gttctgcctc ttccagtgcc tcactgccct gggtgcttca agatggggtt tgggctcaag 7200

caaaagagtg ggggcagaaa tggtcggagg aagaggaggg aaagggaccc cccaggccac 7260

ttcccagcca tttaaggcaa ggccacaagg cctaactggg gtccacaggc ccgtcctggc 7320

tgggtctgat gaccgtgtgt tctctctgaa gctttcccgg aggagctgcc tgcggatctg 7380

aagcacagga agctaggtga gcagggcggg tgcatccagg gagactgcca ggcagggaag 7440

ctggggtctc ctcaggtgtg catataaact agcatttaaa agctgaggct cagagaggtg 7500

aagccacttg ttcaacatca cacagcaagt gagagttgga gttgggattc agactaagat 7560

catgaatcca cagtgcgtgc tctgcagttc aaggactgtt gggagattca cctctaccca 7620

caaaacctat tttgaactct gagtcagagc tgaggacccc cccaccccac cttgttccac 7680
tgcccctcca ggccacagct ctcctttcgg aaggcagcgt cacctctggt cagctggtta 7740
cccggcggtt ccccccctccc atgcctcaat gagcctcttc cccatgcctc catccccccc 7800
ccaccagatg cttcctcccc tcccttcctc cctcctccct gattcggttg ttattgcaaa 7860
ggtggggagg ccagctcccc tgtgagaaag agactgagaa atgaaagcct catagtctga 7920
tggaggaagc ctggtctcta ctcccaggtc taatctgatg gagaagacag ggaccccaac 7980
caggaggacc ccagcgtgat ggagaccccc aatctgatag gggaggcgag tctccgccct 8040

cctgagctcc tgattcaatg gaggagataa actcgtgccc cagggagaca gcaagtgctc 8100
gaggtccctg gaggctatag aaggtggtag gggcctgggc taacaccctc ttcttaggtg 8160
tgtcccgcct gcgcccggct ctccaaggca ggaagtgctc agggaggaag ccgggggtgg 8220
gggctgtgtg acacagcaca gttgctgctc agaccagctt cacccaggac tgagaagagg 8280
acaggaattc ccttccactg ccagcagaga gttccactct gctccctgag cactccccac 8340
cctgggaagg accctcaggg cacccaccca gatcttacca agcctctgac acggcccccc 8400
ttctcatagc cgagcccctc gccatgccca tggtgactgg cactttcctg gtggggccag 8460

tgagcgactc ctcagctcga ccctgcccat cacctcctgc tctgttcaac aaggaatcaa 8520
cacccagcca ggcccagctg gaggacgctg tcccaatgcc gggtaggtta ggggcttgga 8580
ggggcagggc ttccccttcc cgcctccccg caggtgcctg aggagtggct acttcaggag 8640
ccacaaggga caggaactgc tccccctact actgtcaccc acttccatcc cagccagtcc 8700
taccccccag ggtccccctc gactccgtct gtgccagaga atgtgccctg ggcatcacag 8760
cagggaatcc ctgccaacca gggaattcac tgccagccct atgctagttc gcttgctttc 8820
ctcagcagtg aaccgtgcac cctctctggg ccagctgctc tgctgggtgc cagcaacact 8880

gtgctgggcc agcagacaaa gcttttcaat ctcctccagg ctctctcgat tagagtcctt 8940
gagaagggag tcagatgtta attaagatgc tcaagtgctg ggagtttgga gttaatagat 9000
gcaaactatt gccttcctgc gtggataagc aatgagatcc tgccgcatag cacagggaac 9060
tatatatcta gtcagtcact tgtggtggga catggttaag gatgatgtga gaaaaagaat 9120
gcatacatat gtacagctgg gccactctgc agtacagtag aaattgacag aacactgtaa 9180
atcaactata atggaaaaaa ataaaatctt tcaaaaaaaa aaaaaacaaa aaacaaaaaa 9240
gatgctaacg gagaacccta ccttaccatc ttggtctctt gcagcgcccc cttcaggttc 9300

cttgttgagc tgcctgagtg tccctgctgg acctattcag atcatcccca cgctctccac 9360

cctgccccag gggctctggc acatctcagg ggccgggaca ggggtctcca gtatactcat 9420

ctaccaaggt gagcgtggga agccaggctc cccacccccc ctgcctgtga cctgactatt 9480

ccctgacgcc atccttttcc caccccaggc atttagtgct tacagcccag caccttctca 9540

ggatcctccg tccccatttc cccaaactca aaagagagga gcaaagctcc cgcgtgttct 9600

aagcgaccca agtgcctaag tgacctttttt tggtcacttt tctccacgaa gccttagttt 9660

ctccctttta agaaaaataa cttcattata ctttaaaatc caaatattta tgtatgctca 9720

ttaagaaacc aaaaaataag acctacttac aagagtcacg gagtctcccc atcgctcttt 9780

ttagtatacc gttgtgaata gtttggtatg gatccttgca cagctttctc aaagttgtct 9840

tgtttccggg tctgtaagaa ggtccttgct gacctgccac attggagggt tttaaattgt 9900

ccaagggaag gcacgttggg ctctcaggga tgggagagag aatgaggcta aggagatatt 9960

tccactcaac tcaagagcat cctttgagga ctttccactg tggcacagca gaaatgaatc 10020

caactagtat ccatgaggat gtgggttcaa tccttggcct ccctcactgg gttaaggatc 10080

ctgtgatgct gtgagctgcg gtgtaggtcg cagacacggt tcggatcctg cgatactgtg 10140

gctgtggtgt aggccggcgg ccgtagctcc gaatcaaccc ctagcctggg aacctccatg 10200

tgccgcgggc atggccctaa aaagcaaaaa aaaaaaaaaa cagtagaact gcgctgccgc 10260

ttggctcaca gtctccggtt ttacgggaat ggggttagtt tctgggtggt ctatggccaa 10320

ttgtcttgcc tgacccgtgc ttggtccgcc tcgcgcgggg actttctggg tggcgcacac 10380

acctctcagc caagatggat tccagcgcca aggatcctgg gaagttggtg gtctcctccc 10440

tcccacaggc ccctcccacg ggcccctccc acatcctccc ggttagtctt cagggcagca 10500

gcacattcct cacggggcct cctgtttcga gacacctcct gctagtggtt gttatcctgc 10560

ctggccgagg tggacagttt cggccagtcg tcccctaaca gaagcacttg ccctgctccc 10620

aaggagctgg ttgtgtccct tcacagatgg ggaaatcaag gctccgggag ctccatgtca 10680

ctccnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 10740

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnacgaga gccagagctc 10800

cagcagcttc caagtggcca ggtgagtggt ggcagggtcc ctctgcccag gtgctggacg 10860

tagaagccca aatccgactt cccttcatgc attcacccaa cacttgttca atctctcttt 10920

tgttggctca ctcattcatt cattcactca ttcattcaca tgctcattgc atcttcacat 10980

catctcatca ctcattcctc tggttatacc tacatttaaa gctaccttta ccgaggacct 11040

gccccgggga agcccatgct gggcgtcaat atctttttttt ttttttttttt gtctttttttt 11100

ttgttatttc tttgggccac tcccgcggca tatggaaatt cccaggctag gggtctaatc 11160

ggagctgtag ccgctagcct acgccagagc cacagcaacg cgggatccga gccacgtctg 11220

caacctacac cacagctcac ggcaacgccg gatcgttaac ccactgagca ggggcaggaa 11280

ccgaacccgc aacctcatgg ttcctagtcg gatttgttaa ccgctaagcc acgacgggaa 11340

ctcctgggca tcaatatctt gttagcgagg ctgagagagt gaatgaaggg agcgtgggtg 11400

accgagggaa ctaagacagg agtggggatg aaagggcagc tgactgctga gtctgactct 11460

gtccctggta ctccaacaca ggagatgtag taaatcagga aagtcccaac ctgactatgg 11520

tccccatttt gtggaggaga aaactgaggc acagtggggt atcgcacatg ctcaagataa 11580

tactagtaag tggtggagcc aggacttaaa ccagaaacat ggattccact atcttaaccc 11640

tcaacacaca cacacacaca cctccccaga atggtctccc aatcgtgagt gagcaaaaga 11700

agaaaatctt ggagtgggta aatgatggag aagatgaggg aatgaatgag cgaatgaggc 11760

agctaatcca gaaagccatc agggaagacg ggtgaatgga cgaagaagct agtgatggtg 11820

gccgggctgg cctctcggct gccctcctgg tagccggtcc tgccactagc atcctcccct 11880

cccccactcc cgcctttgac ctgtgcagag actgtggagc agttccacca ctcactccgg 11940

gacaggtacc aagccaagcc cgcaggcccg gaaggcatcc tggtggaggt ggacctggtg 12000

agggtgcggc tggagaggag cagcagcaag agtcaggaga gagagctggc ctccctggac 12060

tgggcagagc ggcagccagc ccgaggggggt ctggcggagg tgctgctggc cgctagcgac 12120

cgccaggggc cacgcgagac gcaggtgatc gccgtgctcg gcaaagcagg acaagggaag 12180

agtcactggg cccaggccgt gagctgggcc tgggctgacg gccagctgcc acagtacgac 12240

tttgtcttct gcatcccctg ccactgtttg gaccggccgg ggaacaccta ccgcctgcag 12300

gatctgctct tctccctggg cccacagccc ctgcccatgg acgacgaggt cttcagttac 12360

atcttgaggc ggccggaccg cgttctgctc atcctggatg ccttcgagga gcgcgaagcc 12420

caggacggct tcgtgcacag cgcgggcgga cccctgtcct cagaaccccg ctcccttcgg 12480

gggctgctgg ctgggctcct ccagcgcaag ctgctgcgag gctgcaccct gctgctcacg 12540

gcccggcccc ggggccgcct ggcccagagc ctgagcaagg ccgacgccct gtttgaggtg 12600

gccggcttct ccgcacagca ggccaagacc tacatgctgc gctactttga gtgtcggggg 12660

gcccgtgagc gccagaagag agccctggag ctcctccagg cacagccgtt tctcctgagt 12720

cacagccaca gcccttccgt gtgccgggcc gtgtgccggc tctcagagac cctcctggag 12780

ctgggcgagg aggcagagct gccctccacg ctcaccggcc tctacgtcgg cctcctagga 12840

ccagcggccc gcgaaagccc cccgggtgcc ctggtgggac tggccagact ggcctgggaa 12900

ctgggccgcc gtcaccacag cagcttgcag gagggccagt tcccatcggc agaggccagg 12960

gcctgggctg tggcccaagg cttggtgcag cgtgccccgg gggccccggg ggcccctgag 13020

ctggccttct ccagcttcct cctgcagtgc ttcctggggg ccgtgtggct ggctctgagc 13080

agcgagatca aggacaagga gctgccgcag tatttggcat taacccctag gaagaagagg 13140
ccctatgaca actggctgga ggctgtgcca cgctttctgg tcgggctggt cttccagcct 13200
cgcgcccgct gcctgggagc cctggcaggg ctggtggcag ccaccttggc ggaccggaag 13260
cagaaggtgc tcaacaggta cctgaagcgg ctgcagcccg ggaccctgca ggcagggcgg 13320
ctgctggagc tgctgcactg cacgcacgag gccctggatt ctgggctttg gcagcatgtg 13380
ctgcaggggc tcccgaccca actctccttt ctgggcactc ggctcacgcc tccggacacc 13440
cacgtgctgg gcagcgcctt ggtggctgca ggccgagact tctccctgga cctccgcagc 13500

actggcattg acccctctgg actggggagc ctcgtgggac tcagctgtgt cacccatttc 13560
aggtgggggc cggggacagg agagagggct tctttgcatt gagcacctac tgtggttttg 13620
ctgctgtgcc cagtgctggc tctgtggggt ctcattcagt aggcatggca gccagatgtg 13680
ggcagaagtg attccactca tttgaagatg aggaagccaa ggctcagaga gggagagtag 13740
cttgcccgag gtcacacagc cagtgagagg cagcatcatt cttttaacca ctgtttgaaa 13800
gggccatgtt ccaggcactg ggccatgtct agagtctaag actgatctgg gttcaaattc 13860
attttcttct ctccatcccc tgatcaagtc accattttgt catggttaga ttaaaaccac 13920

agcctcccct gacttccctg cccccgttct cgcctcttcc actccatttt attttatttt 13980
attttattgg tttttagggc tacacctgtg gaatatggaa gttcccaggc taggggttga 14040
atccgagcta tagctgctgc cctacaccac agccatagca acgcaggatc cttaacccac 14100
tgagggaggt cagggattga accacatcct catggatcct agtcaggttc gtcaccactg 14160
agccatgaca ggaactcccc cactccactt tattcttaac catcagagca atctccctag 14220
taattgcatc tgatcatctt tcatccttgc ttacaatctt ttagaggcac tccacctccc 14280
tcaggttgaa gtcaaagttc cttaatttaa ggaatctaaa tcctcctgtg atctgtttga 14340

tcccttaagc cttatttcca gagaatctct cctaccttcc ctctaagcat attttaccag 14400
agctataagg tctacaccat tgtaatggtt caacggagaa ttcagcactg agcttcctgg 14460
tagccaaagc aaaaaggaaa agaaaaccca ggagagctaa gaaaaaggag gaattgataa 14520
gggcttaagt ggtcatggaa ggctttctag agaaagtagg gggttaagct gagcaaagaa 14580
agtacctgaa taggtaggag gtcccttcat ggagttgccc atccgttatg gtctagcccg 14640
gtcaccatgc ctgggtctga ggcccttcct ccacagggcc gccttgagtg acacagtggg 14700
gctgtgggag tctctacagc aacgtgggga gaccaagcta ctccaggcac tggaggagaa 14760

atttaccatt gagcctttca aggccaagtc catgaaggat gtggaagacc tgggcaacct 14820

cgtgcagatc cagaggtgag gaggaaaggg cacgggaggt ggtccaggcc atgcaggtcc 14880

attacatttg tcattagcac ttccagtgcc tcatctttgg gggatatccc atgtcctccg 14940

cttggacagt ggccacccag aatctctcac tgttgtcacc acccatgcag aactcccagg 15000

atttatcact tggtcccatt aaaaacttgc agtcatgttc ccaatttttt tttttctttt 15060

ttaggaccac accttcagct tatggaagtt cccagatgag gggtcaaatc ggagctatag 15120

cttctggcct atgccacagc cacagccaca gcaataccag atccaagcca catctgtgac 15180

ctacaccaca gctcatggca atgcttgatt cttaactcac tgagtgaggc cagggatcga 15240

acccgtgtcc tcgtgtgtac tagccaggtt tgttacccct gagtcacaat gggaatcccc 15300

ctaattcttt ctcagctaaa gccagggaac tattctctgc tgctaagagt tcacgagctg 15360

ccttctgcat ctagtaacag aagtgacact atggccacct ttcaaggcag ccaggaccag 15420

tatcatcccc atttttttga tggcagagat ctaatgtcta gtgggtagag gacacttgac 15480

cacagaacaa ctgcctttcc ctcattcctt catcatacat tgttcgagca cctactatgt 15540

gctgtctggg atgggatggg tctcctctga ggctcttttc catgaaacac acaggaatat 15600

tagccttcat aacatcctgt tctgaggctt ttctttttaa gaagggcata acaaggagtt 15660

cctgtggtgg ctcagcaggt taagaaccca gctagtctcc atgaagacag gggttcaatc 15720

cctggccttg ctcagtgggt taagaatctg gtgttgtgtg aactatggtg taggtcgcag 15780

acacagcttg ggatcccacg ttgctgtggc tgtggcgtag gccagcggct acagctccaa 15840

gtccccccct agccttggaa cttccttatg ccacaggtgc agccttaaaa aaaaaagaaa 15900

aaaaagaaaa aaaagaaggg actaaccata gcccgggaaa ggcagtcctt ctggggaatt 15960

ttgggaatgt ggcatgcatc ttagtacatt taggaaggga ctcagcgaca ggtgaaggtc 16020

ccctgacatt gcccattctc tccatctctc caggacgaga agctcttctg aagacatggc 16080

tggggaactc cctgctgtcc gggacctaaa gaagttggaa tttgc 16125

<210> 21

<211> 4456

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 21

ttttttcact tcacgttttg gatgctgcag gccgggtaag cagagatccc aaggctctgg 60

cccccgggga agaggccctg tctccgagcc ctaccatgaa ccacttccag accatcctga 120

ctcaggtccg gatgctgctg tccagccatc ggccgagtca agtgcaggcg ctcctggaca 180

acctcctggc ggaggagctt ctctccaggg agtaccacta cgccctgctc caggagcctg 240

acggtgaggc tctggccagg aagatctcct tgacactgct ggagaaagga gccccagacc 300

tggccctctt ggggtgggtc tggagtgcac tgcagacccc agcagccgag aaggaccccg 360

gctaccagga acctgatggc agtggacagt gcgccaccat ggagttgggg cctctggagg 420

gtgggtactt ggagcttctc aacagcagtg ccgaccctct gcagctctac cacctctatg 480

accggatgga cctggctgga gaagaagaga tcgagctctg ctcagaacct gacacggaca 540

ccatcaactg cgaacagttc agcaggctgt tgtgcgacat ggaagcagat gaagaaacca 600

gggaaactta cgccagtatc gcggaactgg accagtatgt ttttcaagac tctcagctgg 660

agggcctggg caaagacatt ttcattgagc acataggatt ggaagaaatg atcagtgaga 720

gcgtggaggt gctggaggac tcagggcgga aaagtcagaa aagatctttc ccggaggagc 780

tgcctgcgga tctgaagcac aggaagctag ccgagcccct cgccatgccc atggtgactg 840

gcactttcct ggtggggcca gtgagcgact cctcagctcg accctgccca tcacctcctg 900

ctctgttcaa caaggaatca acacccagcc aggcccagct ggaggacgct gtcccaatgc 960

cggcgccccc ttcaggttcc ttgttgagct gcctgagtgt ccctgctgga cctattcaga 1020

tcatccccac gctctccacc ctgccccagg ggctctggca catctcaggg gccgggacag 1080

gggtctccag tatactcatc taccaaggtg agatgaccca ggccagccaa gcacccccctg 1140

tccatagcct cccaaagtcc ccagaccggc ctggctccac cagtcccttc gccccgtcag 1200

cagctgacct ccccagcatg cctgaaccag ccctgacctc ccgggcaaac atgacagagg 1260

gcagtgtgtc ccccacccaa tgctcaggtg atcaagaggc ctccagcagg cttcccaagt 1320

ggccagagac tgtggagcag ttccaccact cactccggga caggtaccaa gccaagcccg 1380

caggcccgga aggcatcctg gtggaggtgg acctggtgag ggtgcggctg gagaggagca 1440

gcagcaagag tcaggagaga gagctggcct ccctggactg ggcagagcgg cagccagccc 1500

gaggggggtct ggcggaggtg ctgctggccg ctagcgaccg ccaggggcca cgcgagacgc 1560

aggtgatcgc cgtgctcggc aaagcaggac aagggaagag tcactgggcc caggccgtga 1620

gctgggcctg ggctgacggc cagctgccac agtacgactt tgtcttctgc atcccctgcc 1680

actgtttgga ccggccgggg aacacctacc gcctgcagga tctgctcttc tccctgggcc 1740

cacagcccct gcccatggac gacgaggtct tcagttacat cttgaggcgg ccggaccgcg 1800

ttctgctcat cctggatgcc ttcgaggagc gcgaagccca ggacggcttc gtgcacagcg 1860

cgggcggacc cctgtcctca gaaccccgct cccttcgggg gctgctggct gggctcctcc 1920

agcgcaagct gctgcgaggc tgcaccctgc tgctcacggc ccggccccgg ggccgcctgg 1980

cccagagcct gagcaaggcc gacgccctgt ttgaggtggc cggcttctcc gcacagcagg 2040

ccaagaccta catgctgcgc tactttgagt gtcgggggggc ccgtgagcgc cagaagagag 2100

ccctggagct cctccaggca cagccgtttc tcctgagtca cagccacagc ccttccgtgt 2160

gccgggccgt gtgccggctc tcagagaccc tcctggagct gggcgaggag gcagagctgc 2220

cctccacgct caccggcctc tacgtcggcc tcctaggacc agcggcccgc gaaagccccc 2280

cgggtgccct ggtgggactg gccagactgg cctgggaact gggccgccgt caccacagca 2340

gcttgcagga gggccagttc ccatcggcag aggccagggc ctgggctgtg gcccaaggct 2400

tggtgcagcg tgccccgggg gccccggggg cccctgagct ggccttctcc agcttcctcc 2460

tgcagtgctt cctgggggcc gtgtggctgg ctctgagcag cgagatcaag gacaaggagc 2520

tgccgcagta tttggcatta acccctagga agaagaggcc ctatgacaac tggctggagg 2580

ctgtgccacg ctttctggtc gggctggtct tccagcctcg cgcccgctgc ctgggagccc 2640

tggcagggct ggtggcagcc accttggcgg accggaagca gaaggtgctc aacaggtacc 2700

tgaagcggct gcagcccggg accctgcagg cagggcggct gctggagctg ctgcactgca 2760

cgcacgaggc cctggattct gggctttggc agcatgtgct gcaggggctc ccgacccaac 2820

tctcctttct gggcactcgg ctcacgcctc cggacaccca cgtgctgggc agcgccttgg 2880

tggctgcagg ccgagacttc tccctggacc tccgcagcac tggcattgac ccctctggac 2940

tggggagcct cgtgggactc agctgtgtca cccatttcag ggccgccttg agtgacacag 3000

tggggctgtg ggagtctcta cagcaacgtg gggagaccaa gctactccag gcactggagg 3060

agaaatttac cattgagcct ttcaaggcca agtccatgaa ggatgtggaa gacctgggca 3120

acctcgtgca gatccagagg acgagaagct cttctgaaga catggctggg gaactccctg 3180

ctgtccggga cctaaagaag ttggaatttg cgctgggccc tgtcttgggc ccccaggctt 3240

tccccaaact ggtgaggatc cttgaggcct tttcttccct gcagcatctg gacctggact 3300

cgctgagtga gaacaagatc ggggacgagg gtgtcgccca gctctcagcc accttccctc 3360

aactgaaggc cctggagacg ctcaacttgt cccagaacaa catctccgac gtgggtgctt 3420

gccagctggc caaggccctg ccctcgctgg ccgcgtccct cctcaggctg agcttgtaca 3480

ataactgcat ctgcgatgtg ggagccgaga gcctggcgca tgtgcttcca gacatggggt 3540

ccctccgggt gctagatgtc cagtacaaca agttcacagc cgccggggcc cagcagctcg 3600

ccgccagcct gagaaagtgc cctcacatgg agacgctggc gatgtggaca cccaccatcc 3660

cgtttggtgt ccaggaacac ctgcagcagc aggactcaag gatatcctga gatgatccag 3720

gctgcacccg ggacaagcac gttctctgag gacgctgacc acgctggacc ctgacctgat 3780

catctgtgga cacagctctt cttaggctgt gtcccgtgag ctttggcgat ctggtgccca 3840

gccctggtgg ctcagagtca gcccccactc tgctggggaa aggacccacg gcctgctctg 3900

tggacagacc ccaggcccgg ccccaggctc cttcggggcc cagactgatg tcagccttgc 3960

tcagccgctg cagtcctggc agacaggcgg gcacccagtg gcagsyaggg kccacccggg 4020

agccctgaag cactccctgc aggacactgc agacagtggt ggccaggtca gagtgaggga 4080

tgtggcggcc acatcacctg cccaggtcct gctggccggg ggagaaagca cctctccaca 4140

ctgctcccct ggtggggtaa gcttggcgct cagaagatac cagccagcac cccccagcgt 4200

gttgatttcc caaacggtga ccgacggggt gtccacggca gctgccctct gcctccggca 4260

cctgcgggtt tgcactcact ttgtttgccg aggccaaagc tgggcctggc cagacacgcc 4320

rgaccttagc gggggaagag ccgacagtac actacgggmc gaggyrgggt ggcgagggtc 4380

tggaaccaca tccgccttct tgccctcacg tcctgtgtct tttttcacta cattatacat 4440

ggcttattca gtctca 4456

<210> 22

<211> 1204

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 22

Met Asn His Phe Gln Thr Ile Leu Thr Gln Val Arg Met Leu Leu Ser
1 5 10 15

Ser His Arg Pro Ser Gln Val Gln Ala Leu Leu Asp Asn Leu Leu Ala
20 25 30

Glu Glu Leu Leu Ser Arg Glu Tyr His Tyr Ala Leu Leu Gln Glu Pro
35 40 45

Asp Gly Glu Ala Leu Ala Arg Lys Ile Ser Leu Thr Leu Leu Glu Lys
50 55 60

Gly Ala Pro Asp Leu Ala Leu Leu Gly Trp Val Trp Ser Ala Leu Gln
65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Glu Lys Asp Pro Gly Tyr Gln Glu Pro Asp Gly Ser
85 90 95

Gly Gln Cys Ala Thr Met Glu Leu Gly Pro Leu Glu Gly Gly Tyr Leu
100 105 110

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

Glu Leu Asp Gln Tyr Val Phe Gln Asp Ser Gln Leu Glu Gly Leu Gly
180 185 190
Lys Asp Ile Phe Ile Glu His Ile Gly Leu Glu Glu Met Ile Ser Glu
195 200 205
Ser Val Glu Val Leu Glu Asp Ser Gly Arg Lys Ser Gln Lys Arg Ser
210 215 220
Phe Pro Glu Glu Leu Pro Ala Asp Leu Lys His Arg Lys Leu Ala Glu
225 230 235 240

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

Gly Pro Ile Gln Ile Ile Pro Thr Leu Ser Thr Leu Pro Gln Gly Leu
305 310 315 320
Trp His Ile Ser Gly Ala Gly Thr Gly Val Ser Ser Ile Leu Ile Tyr
325 330 335
Gln Gly Glu Met Thr Gln Ala Ser Gln Ala Pro Pro Val His Ser Leu
340 345 350
Pro Lys Ser Pro Asp Arg Pro Gly Ser Thr Ser Pro Phe Ala Pro Ser

355 360 365

Ala Ala Asp Leu Pro Ser Met Pro Glu Pro Ala Leu Thr Ser Arg Ala
370 375 380
Asn Met Thr Glu Gly Ser Val Ser Pro Thr Gln Cys Ser Gly Asp Gln
385 390 395 400
Glu Ala Ser Ser Arg Leu Pro Lys Trp Pro Glu Thr Val Glu Gln Phe
405 410 415
His His Ser Leu Arg Asp Arg Tyr Gln Ala Lys Pro Ala Gly Pro Glu
420 425 430

Gly Ile Leu Val Glu Val Asp Leu Val Arg Val Arg Leu Glu Arg Ser
435 440 445
Ser Ser Lys Ser Gln Glu Arg Glu Leu Ala Ser Leu Asp Trp Ala Glu
450 455 460
Arg Gln Pro Ala Arg Gly Gly Leu Ala Glu Val Leu Leu Ala Ala Ser
465 470 475 480
Asp Arg Gln Gly Pro Arg Glu Thr Gln Val Ile Ala Val Leu Gly Lys
485 490 495

Ala Gly Gln Gly Lys Ser His Trp Ala Gln Ala Val Ser Trp Ala Trp
500 505 510
Ala Asp Gly Gln Leu Pro Gln Tyr Asp Phe Val Phe Cys Ile Pro Cys
515 520 525
His Cys Leu Asp Arg Pro Gly Asn Thr Tyr Arg Leu Gln Asp Leu Leu
530 535 540
Phe Ser Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro Met Asp Asp Glu Val Phe Ser
545 550 555 560

Tyr Ile Leu Arg Arg Pro Asp Arg Val Leu Leu Ile Leu Asp Ala Phe
565 570 575
Glu Glu Arg Glu Ala Gln Asp Gly Phe Val His Ser Ala Gly Gly Pro
580 585 590
Leu Ser Ser Glu Pro Arg Ser Leu Arg Gly Leu Leu Ala Gly Leu Leu
595 600 605

Gln Arg Lys Leu Leu Arg Gly Cys Thr Leu Leu Leu Thr Ala Arg Pro
610 615 620

Arg Gly Arg Leu Ala Gln Ser Leu Ser Lys Ala Asp Ala Leu Phe Glu
625 630 635 640
Val Ala Gly Phe Ser Ala Gln Gln Ala Lys Thr Tyr Met Leu Arg Tyr
645 650 655
Phe Glu Cys Arg Gly Ala Arg Glu Arg Gln Lys Arg Ala Leu Glu Leu
660 665 670
Leu Gln Ala Gln Pro Phe Leu Leu Ser His Ser His Ser Pro Ser Val
675 680 685

Cys Arg Ala Val Cys Arg Leu Ser Glu Thr Leu Leu Glu Leu Gly Glu
690 695 700
Glu Ala Glu Leu Pro Ser Thr Leu Thr Gly Leu Tyr Val Gly Leu Leu
705 710 715 720
Gly Pro Ala Ala Arg Glu Ser Pro Pro Gly Ala Leu Val Gly Leu Ala
725 730 735
Arg Leu Ala Trp Glu Leu Gly Arg Arg His His Ser Ser Leu Gln Glu
740 745 750

Gly Gln Phe Pro Ser Ala Glu Ala Arg Ala Trp Ala Val Ala Gln Gly
755 760 765
Leu Val Gln Arg Ala Pro Gly Ala Pro Gly Ala Pro Glu Leu Ala Phe
770 775 780
Ser Ser Phe Leu Leu Gln Cys Phe Leu Gly Ala Val Trp Leu Ala Leu
785 790 795 800
Ser Ser Glu Ile Lys Asp Lys Glu Leu Pro Gln Tyr Leu Ala Leu Thr
805 810 815

Pro Arg Lys Lys Arg Pro Tyr Asp Asn Trp Leu Glu Ala Val Pro Arg
820 825 830
Phe Leu Val Gly Leu Val Phe Gln Pro Arg Ala Arg Cys Leu Gly Ala
835 840 845
Leu Ala Gly Leu Val Ala Ala Thr Leu Ala Asp Arg Lys Gln Lys Val

850 855 860

Leu Asn Arg Tyr Leu Lys Arg Leu Gln Pro Gly Thr Leu Gln Ala Gly
865 870 875 880

Arg Leu Leu Glu Leu Leu His Cys Thr His Glu Ala Leu Asp Ser Gly
885 890 895

Leu Trp Gln His Val Leu Gln Gly Leu Pro Thr Gln Leu Ser Phe Leu
900 905 910

Gly Thr Arg Leu Thr Pro Pro Asp Thr His Val Leu Gly Ser Ala Leu
915 920 925

Val Ala Ala Gly Arg Asp Phe Ser Leu Asp Leu Arg Ser Thr Gly Ile
930 935 940

Asp Pro Ser Gly Leu Gly Ser Leu Val Gly Leu Ser Cys Val Thr His
945 950 955 960

Phe Arg Ala Ala Leu Ser Asp Thr Val Gly Leu Trp Glu Ser Leu Gln
965 970 975

Gln Arg Gly Glu Thr Lys Leu Leu Gln Ala Leu Glu Glu Lys Phe Thr
980 985 990

Ile Glu Pro Phe Lys Ala Lys Ser Met Lys Asp Val Glu Asp Leu Gly
995 1000 1005

Asn Leu Val Gln Ile Gln Arg Thr Arg Ser Ser Ser Glu Asp Met
1010 1015 1020

Ala Gly Glu Leu Pro Ala Val Arg Asp Leu Lys Lys Leu Glu Phe
1025 1030 1035

Ala Leu Gly Pro Val Leu Gly Pro Gln Ala Phe Pro Lys Leu Val
1040 1045 1050

Arg Ile Leu Glu Ala Phe Ser Ser Leu Gln His Leu Asp Leu Asp
1055 1060 1065

Ser Leu Ser Glu Asn Lys Ile Gly Asp Glu Gly Val Ala Gln Leu
1070 1075 1080

Ser Ala Thr Phe Pro Gln Leu Lys Ala Leu Glu Thr Leu Asn Leu
1085 1090 1095

Ser Gln Asn Asn Ile Ser Asp Val Gly Ala Cys Gln Leu Ala Lys
1100 1105 1110
Ala Leu Pro Ser Leu Ala Ala Ser Leu Leu Arg Leu Ser Leu Tyr
1115 1120 1125

Asn Asn Cys Ile Cys Asp Val Gly Ala Glu Ser Leu Ala His Val
1130 1135 1140
Leu Pro Asp Met Gly Ser Leu Arg Val Leu Asp Val Gln Tyr Asn
1145 1150 1155
Lys Phe Thr Ala Ala Gly Ala Gln Gln Leu Ala Ala Ser Leu Arg
1160 1165 1170
Lys Cys Pro His Met Glu Thr Leu Ala Met Trp Thr Pro Thr Ile
1175 1180 1185

Pro Phe Gly Val Gln Glu His Leu Gln Gln Gln Asp Ser Arg Ile
1190 1195 1200
Ser

<210> 23
<211> 45862
<212> DNA
<213> Sus scrofa
<400> 23
cacatgaact ggacaggccc caggtacata agaaaaaggc ccctagtcca gtagccaata 60
ggattcctcc tttctgaaag tcacagcgct tttccttcct gagcagagtg ggggcggggg 120
aataaagttg cggccacaga gtggacttga gctccccctg gaggcccaaa cgattatttg 180
caccaacttg tcctggcttt tggagttgag cgggaagaat ccgagggtct tcattcaccg 240

tcctggaagg atagttttgt cagtggtttt ggtccaggct gctcggttgt gcctgaaaag 300
tcacggctga agggagcgct gtgtgacggt tattgtttgt gccttgactt ttgcttccaa 360
atcagcccaa aagaaactct gctttttttt tttcttttct agggccaaac ccatggcata 420
tggaagttcc caggataggg gtccaatcag agctgtagcc gccggcctac accacagcca 480
cagcaacgcc agatccaagc ctcgtgtgga gactacacca cagctcacgg caacgccggg 540
tacttcaccc actgagcaag gccagggatc gaacctgcaa cctcatggtt cctagtcgga 600

ttcgttaacc actgtaccac gacaggaact ccacccttтc tgttttgaaa ggcacacaga 660

caaagaaaac agtcgtattt attattctgg acactttgct tctaagtcat aggaagcaac 720

tcagattagg ttaaagaaaa atggggaatt ataagggcac tgtgttttat aaaatcccag 780

ggcaggactg tagccagagc tcaggaaaga accagaaggt tttcagaagt ctctcatttc 840

agctcagtgg ttaacaccct ccgagagttc cattttaact ttgctgtggt ggcacagcag 900

aaccctctcc ccaaggaagg tgacaggaac gtccttaaaa tgaggaagaa ccgcatggcc 960

caatcaccct ctctacacgt atgcacagcc cagactgtac ccaataagac tgcaataagg 1020

ctatatgtta ccatataaag gggacaaagg ggtaaaaata atataaaagg catctcctca 1080

ctgtgctcag ggctcagcct ttggacatga atctgtcgag ccagtgccgg catgaataaa 1140

tactgcttcc tggaaaaaag ccttggtggg tgtcccatct ctgtacgtaa gtcctacaac 1200

agttccttcc tgctagagta gaaggttcca gatcctgggg cagggaagag gttcctagaa 1260

cctactgatg ataactacag cacatcaaaa cagtccctgc tgggggatgt tggagcatgc 1320

aacaactgcc atgaaagtgg acaactctat ctccctgtat caagagtgca tgtttcagga 1380

gttccctagt ggctcagagg gttaagaatc taactaatat ctatgaggat gcaggtttga 1440

tccctagaat agttcagtgg gttaaaggat ctggtgttgc agtgtagatc aaggatgtgc 1500

ttggatctgg tgttgctgtg gctgtggcac acactggcag ctgtagctct gattcaaccc 1560

ctagcctggg aacctccata tgccgagggt gcagccctaa aatgacaaaa acaagaaaac 1620

aggaatgcaa gtaagtcagg agttccctgg tggttcagtg ggttaaggat ctggcattgt 1680

tactgctgtg gtgagggttt tattcctggc ccaggaactt ctgcatgcca caggcacagc 1740

caaaataaat aaataaataa ataataaatt aagtggagtt cccgtcgtgg cgcagtggtt 1800

aacgaatccg actaggagcc atgaggttgc gggttcggtc cctgcccttg ctcagtgagt 1860

taatgatccg gtgttgctgt gagctgtggt gtaggtcgca gacgcggctc ggatcccacg 1920

ttgctgtggc tgtggcatag gccagtggct acagctccga ttggacccct agcctgggaa 1980

cctccatatg ccgcgggagc ggcccaagaa atagcaaaaa gacaaaaaaa taaataaatt 2040

aaataaataa ataaattaaa taaattaagt aaaatttaaa atttctagga gttccctgat 2100

ggtctggaag ttaaggattt ggagttgtcg ctgctgtgac tcaggttgaa tctctggcct 2160

gggaacttct gcaggctgtg ggcacagcca aaaaaaaaaa aaattaagac aaaaaaacaa 2220

agcaaataat tcatcaggaa ggcagaaatt ttttggaagc agacctagga gaaaataaat 2280

atttgtttaa atatgtaaat gtttatttat attttaacta ttttatatat ttaactttcc 2340

tttttttttt tttttttttt ttgcttttta gggccacacc tgaattatat ggaaggtccc 2400

aggggagggg tcaaatcaga gctgcagctg ctggcctaca ccacagccac agccactcga 2460

gatccgagcc acgtctgcga cctacaccac accacagctc acggcaacgc cagatcctta 2520

acccattgag caaggcgagg gatcgaacct tcaatatcat gattcctagt cagatttgtt 2580

aaccactgag ccatgacagg aactccagtc atcttttgtt ttgaggacat aaagtaagag 2640

gtatagagaa gcacttcccc aggggtctga acaatgtata ggctatttag ggaaacaggt 2700

ggttattata actggaggtt tgtacttttt ttttttggtc tttttgtctt ttctagggcc 2760

aaacccatgg catatggaag ttcccaggat aggggtccaa tcagagctgt agctgccggc 2820

ctacaccaca gcccatagca acgccagatc caagccgcgt gtggagccta caccacagct 2880

cacggcatca ccggatcctt cacccactga gcgaggccag ggattgaacc cgaaacctca 2940

tggttcttag tcagattcgt taaccactga gccacgatgg gaactccaga agtttgtacc 3000

ttttgaccac cttcaacgag gggctattta gggaaacagg ttatgttgtc ccagtgctga 3060

gccctagatc ccgagatgcc caaatgttca tcagtaaata tatgtgtttt tttttttttt 3120

ttttgccaca ccagcagcac gcagaaggtt ctgggccaga gatccaacct gatccacagc 3180

accgacaatg ccaaacctta accactaggc caccagagaa ctcctatgta tttttttctt 3240

ccagtttata attcacctac agcactgaat gagttgtaga gcataatgac tggacttgca 3300

tacgtcatga aatgattacc acaataagtt tagtgagtga gttcccactg tggctcagca 3360

gtaacgaacc tgactggtat ccatgaagat gcgggttgga ttcctggcct cgctcagtgc 3420

gtttaaggat ctggcattgc tatggctgtg gtgtaggcgg gcagctgcag gtctgattca 3480

acccctaggc tgggaacttc catatgccac agatgcagcc ttaaaaaaca cataaaaata 3540

aaaataagta agtttagtga acatccatta gctcacataa ataaaaaatt aaatagaaaa 3600

aaattttcgt tgtgatgaga acttatagga tttattctct taaccacttt ctttctttct 3660

ttctttttttt ttttttttttg tctttttgcc atttcttggg ccgctcccac gacacatgga 3720

ggttcccagg ttaggggtcc aatcagagct atagccgctg acctacgcca gagccacagc 3780

aactcggacg gaatccgagc cgagtctgca acctacacca cagctcatgg caatgccgga 3840

tccttaaccc actgagcaag gccagggatc gaacccacaa cctcatggtt cctagtcgga 3900

ttcgttaacc actgagccac gacaggaact ccagactctt ctttttttttt ttttttttaa 3960

gggctgaact cgaggcatgt ggaggttccc aggccagggg tcggatctga gctgtagcta 4020

ccggcctata ccacagccac agcaacacag gatccgagcc acatctgcga cgcacatcat 4080

agttcacggc aacactggat ccttaaccca ctgagcaaag ccagggattg aacctgcgtc 4140

ctcatggatg ctagtcagat tcagttctgc tgaacaatga tgggaactcc ccatgctgac 4200

tcttaagata acagagagag cctgcctcat catgatggcc agattctgta cttgacatgg 4260

gtcttgaatg gtcagcaact gatctcaagg ccctggaatt tagtggctta gccttacact 4320

ggcacctcag cagagggtcc cagatcaatc ccaggcattc tagtaggtgt ccttttttt 4380

ttttttttg gtctttttgc catttcttgg gccgctgctg tggcatatgg aggttcccag 4440

gctaggggtc caattggaac tgtagccgcc ggcctacccc acagtctcag caacgcggga 4500

tccgagccgt gtctgcgacc tataccacag ctcacggcaa tgccggatcc ttaacccact 4560

gagcaaggcc aggaatcgaa cccgcaacct catggttcct agtcggattc gttaaccact 4620

gagccacgac gggaactcct ctttttttctt tttaatggct gcacccacac catatggaag 4680

tgccctggcc aggggtcaaa ctggagctgc agctgctggt ctacaccaca gccacaacaa 4740

cactggatcc aagctgtatc tgtgacctac tccacagctc gcggcaacgc cggatcttta 4800

accaactgag tgagaccaga gatggaaccc gaatcatcac agagactgtg tggggtctta 4860

atccactgga ccacaatggg aactccgaga atatgccttt atggtaggga gtctgacgcc 4920

tgggaaacct ttattctggc agggcgtggt ttaccgcagt gatcgcctcc ctctaattgc 4980

ctgcatccca tccctgtgcc gggctccagg tgagctgact ccacagagct ctcctcacct 5040

gccggggccc ttgtgacttc tctcttctct ggtcccccaa ccctgctgct caatcctact 5100

agcggactga accgaacgag gctgccacct cctcaaggca aggaccctgg gttcttcaca 5160

ttatttgagt ccacaaggta ggaccaaagg aaaatttgtg gaggacagtg atgctggaga 5220

tgatctgtga tataatttcc agcaagtaac cttcaaggac ccagcagcca tctttttttt 5280

ttttccactg tacagcaaag ggatcaagtt atccttacat gtatacatta caattacatt 5340

ttttccccca ccctttgttc tgttgcaact tgagtatcta gacatagttc tcaatgctat 5400

tcagcaggat ctccttgtaa atctattcta agttgtgtct gataagccca agctcccgat 5460

ccctcccact ccctcccccct accatcaggc agccacaagt ctcttctcca agtccatgat 5520

tttcttttct gtggagatgt tcatttgtgc tagatattag attccagtta taagtgatat 5580

catatggtat ttgtctttgt ctttctggct catttcactc agtatgagag tctctagttc 5640

catccatgtt gctgcaaatg gcattatgtc attcttttta atggctgagt agtattccat 5700

tgtgtatata taccacatct tcagaatcca gttatctgtt gatggacatt tgggttgttt 5760

ccatgtcctg gctattgtga atagtgctgc aatgaacatg cgggtgcatg tgtctctttt 5820

aagtagagtt ttgtccagat agatgcccaa gagtgggatt gtggggtcat atggaagttc 5880

tatgtataga tttctaaggt atctccacac tgttctccat agtggctgta ccagtttaca 5940

ttcccaccaa cagtgcagga gggttccctt ttctccatag cccctccagc acttgttatt 6000

tgtggattta ttaatgatgg ccattctgac tgatatgagg tggtatctca tggtagtttt 6060

gatttgcatt tttcttataa tcagcgatgt tgagcatttt ttcatgtgtt tgctggccat 6120

ctgtatatct tctttggaga aatgtctatt caggtctttt gcccattttt ccattgattg 6180
attggctttt ttgctgttgg gttgtataag ttgtttatat attctagaga ttaagccctt 6240
gtccattgca tcatttgaaa ctattttctc ccattctgaa agttgtcttt ttgttttctt 6300
tttggtttcc tttgctgtgc aaaagctttt cagtttgatg aggtcccatg ggtttatttt 6360
tgctctaatt cctattgctc tgggagactg acctgagaaa atattcatga tgttgatgtc 6420
agagagtgtt ttgcctatgt tttcttctag gagtttgtcc tgtcatatat ttaagtcttt 6480
cagccatttt gagtttattt ttgtacatgg tgtgagggcg tgttctagtt tcattgcttt 6540

gcatgcagct gtccaggttt cccagcaacc agcagccatc tttttgactg aagatacact 6600
cttcccagtg agatggaatc agatgatggg agatactata tgtacaaatg cttcccacat 6660
agtaaggcat cataacacag taatttttgt ttattctttt ttggtctttt tttttttat 6720
ggccacacac ttagcatctg gaagttccca ggctaggggg cgcatcagag ctgcagctgc 6780
cagcctatgc cacagccaca gcaatgccag atccttagcc cactgagcaa ggccagggat 6840
ccaactcgca tcttcgtgga tagcagtctg gattgctacc tctgagccat gatggaaact 6900
ccgccgtaat cgttatgaat gaagtctcca ttgcccacct cagtgactgg tccatttcta 6960

atgaccctgt acttttattg gtacttccag taacggagtc agacccacct gcctaccctg 7020
ctccctgggc attacaatgc ttatcttatg aggagttcaa atattggtat cccagccacc 7080
gcatccgctg acttagatac ttgcaaccag gcagctcagc gcttttccaa tgcccagata 7140
ccttaggtgg cacattggag atagttcttg aagtagtgga gagccaactt gaatttgatc 7200
tgggcttcgg tgttggcccg ataactggtg tagttcccct ccagggtggc cagctctggg 7260
tccatcactg gtaaatgggg ctggtgacct atgatcacat gtgggcagga ccccacgagc 7320
aggctcccga gcccatcaat aaagaactct gccaagagag ggagagagcg cgagaaggaa 7380

acgtgagctt caaaccagag acccgggcca atactgcgac tctgggagga gggctggggt 7440
ggggggggac atagcttcta ttctggggag gttcagtccc atggcaaagc cactgagttg 7500
gaagatcaga cagatatcag cagagagaca cagattagca gaccccagga ctgggaggaa 7560
tgagagggga agaggtgggg tgctgctcac cagctgcagc taaacagaga aggatgtctg 7620
gaaaaggagg agcaggaaat tcccgtcatg gcgtagtggt taatgaatcc gactaggaac 7680
catgaggttg tgggttcggt ccctggcctc gttcagtggg ttaaggatct ggcgctgccc 7740
tgagctgtgg tgtaggtcac agaggcagct cagatcccgt gttgctgtgg ctctggcata 7800

ggccgggagc aaaagctcca attcgacccc tagcctggga acctccacat gccatgggtg 7860

cagccctaaa aaggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaggcaaaaa aaaggaggag 7920

cagcagcaag acaaggaaag agggaagggg cagagctgca gggagaggag gtagaagggt 7980

gtctcggaga agcaggaata gcctatggga gacacgaagg tggagggagg caagagagac 8040

caagagctcc ctagtttggg gagaaggggc tgcttccctg agcagcaggg ccccgccctc 8100

cctcagaaag agacttctga agccagcgca cagcccagct cgcttcttgc ccttccagcc 8160

tccccacctg agtgagccac tcgctgcagc cgggggtcga agccaattct ttggagtcgc 8220

tctgtgtgag ccaggaagaa gttgacaaca ccactggtca ccacgcagtc ggggaagcca 8280

tccacgggcc ggaaaaatcc tggctgctgg tggagacagt cgccattctt cccctgctcc 8340

agcaacagct tgaactggaa tgtgttttca atcacgctgc cacctaccta gccagcggga 8400

ggagaaatct gttagagaac agactccata tccaaggagc ctgtgccagg aagccttact 8460

ggactgaacc tcagtcacga caagaattgc actccctgga gttcccgttg tggctcagtg 8520

gttaacgaat ctgactagga accatgtggt ttcgggttcg atccctggcc tccctcagtg 8580

ggtgaaggat ccggcgttgc tgtgagctgt ggtgtaggtc gcagacgtgg ctcgtgagct 8640

gtggcatagg ctggtggcta cagctccaat tggaccccta gcctgggaac ctccatatgc 8700

tgcgggagtg acctaagaaa tggcgaaaag accaaaaaaa aaaaggtaat aataataata 8760

aaataaaata aaataaaaaa gaaaaagaat tgtactccct gtcttatcta cccttcatgt 8820

tacacttccg ccaagtccaa agggcagcaa agtttctgct gcacttaccc tccagcaagc 8880

tcactctttc cagagggcca ctccctcccc tcccttctgc tacaaggatc caggaggatc 8940

gaggatgggg gatcgcgttt gggtgcaggt gagaggcagc cagcgtgcag ccgtccctac 9000

gtggacttcc tgagcaagcc tttgtctcaa gttgtctccc tcccattctc tgcccctggc 9060

tcacttctct gcgccgtctg tccacacacc acacactcct gggagctcgc agctttgtgt 9120

gagcccgagc acagcaggac aagcaagtac atctattcct gaaccatcat aatcacctag 9180

ggaggcagag cagaatctgc cagttgcccc ccacccccctc gcctgttctt tccttcctcc 9240

tcttaggaaa tgagcccccc gaggtgtttt ttggtttttg tttttccttt ttcagctgcc 9300

cctgcagttc ccaggccggg gatggaatcc aagccagagc tgcacccacc ccacccccac 9360

gcagcaacgc tggatactta atttaaccca cggcacagga ctggggattg aatgggcacc 9420

tccacagaga caaactggat ccttaacccc catgccacag tgagaactcc aaactccaaa 9480

ccctctgaga tttaagtgga ctaaattaag cgacaatgat cctacgaaag atgaaatttc 9540

cccacttctc tggagttccc aatgtggctc agcggtaatg aacctgacca gtatccatgt 9600

ggacgtgggt tcactccctg gcctcctcga gtgggttaag gatccggcat tgccgtaagc 9660

tgtggtgtag gtcacaaaat cagctcaggt cccatgttgc tatggctgtg gtatagacgg 9720

gcagctgcag ctccaacggg acccctaggt tgggaacttc catgtgccct acaaagaaga 9780

agggaggaag gaagggaaag agggagggag ggaaagagga gagagaggga gggaggaagg 9840

aaggaaggca gggagaaatg gcccacagca tatggcttga atcccagctg cagctgcagc 9900

aatgccaaat cctttaaccc gctggactga accagcacct ctgcagcaac ccgaaatgct 9960

gcagtcgggt tcttaaccca ctgtgtcaca gtgggaactc cctgaaagga tgtgatttag 10020

aacagatgtc tccaattttt aaaaagacca cattcttctc atcttttcct ttttttttt 10080

ttttttttt ggcttcttaa ggttgaaccc acggcatagg gggttagtgg ttagtttcca 10140

ggctaggagt caaattggac ccacagctgt tggcctacac cacagccaca gcaacgccag 10200

atccaagcct cgtctgtgac ctataccata gctcccagca atgccagatc cctgacccac 10260

tgaacaaggc cagggatcga acccacatcc tcatggatac tagtcagatt catttctgct 10320

gcgccacgaa gggaactccc aagaccacat tcttaaaaga aaactgttgt cttctactcc 10380

ctctctcccc ctttcttctg accgtgcagc tgagggccac aaagatggat gaacaacagg 10440

gaaggaagct ggaccaggat gaccctggaa agagacaata gggccagctt gcattctctc 10500

ttttttttt ttttttttt ttttggctt tttgctaatt cttgggccgc tccagcagca 10560

tatggaggtt cccaggctag gggtccaatc ggagctgtag ccgccggcct acgccagagc 10620

cacagcaacg cgggatccga gccgcgtctg caacccacac cacagcccac agcaacgccg 10680

gatcgttaac ccactgagca agggcaggga ccgaacccgc aacctcctgg ttcctagtcg 10740

gattcgttaa ccactgcgcc acgacaagaa ctccccagct tgcattctta cacgggtagg 10800

aactgcacct tttttgtcat ttatgctatt gtgactgggt ctctagaaga gtagcaaaga 10860

gacatcttcg tcaatccaga tgttttgggg gactgtccac ctggaataag agataactgt 10920

ggtcacggtg ctacttatcc actttctttc caggccggga tagaaccagc accacagcag 10980

tgacaatgct ggatccttaa ccctatgagc caccagggaa ctcccatctt tctttttcca 11040

aacagcttta ttgagatatc tttgatatat taaaactgta tgaaggagtt cctgtcgtgt 11100

ctcaatggtt aacaaatcca actaggaacc atgaggttgc ggattcgatc cctggccttg 11160

ctcagtgggt tcaggatcca gcatttttgt gagctgtgat gtaggttgca gacgcggctc 11220

ggatcctgcg ctgctgtgtc tctggcgtaa gccggtggct gcagctccga ttggacccct 11280

agcctgagaa cttccatatg ccgcgggagc ggctcaagaa aatggcaaaa agacaaaaag 11340

acaaaaaaca aaacaaaaca aaacaaaaca aaacaaaaaa ctgtatgtat tgaaggtgta 11400

cagcttgatt ttttttttt ttttggtct gtggcatgta gtggcttgat gcaggatctc 11460

aattcccaga ccagggactg aacctgggcc acagtgggga aagcaccaaa tcctaactac 11520

tacaccacca gggaactccc tgcagcttga tgttttgata tatgtagaca ctgtgaaaag 11580

atcaccacac gcaagctaat taatgaattc atcacctcta cacagtgtgg gtatcttcac 11640
aaatttcaag aacgcaatgc agtattatta actattcatc acctttttc ccccttttcc 11700
atgtgtaaat taacttttga tatttgtggg gttttttgtt ctgttttgtt ttgtcttttt 11760
agggctgcac ctgcagcata tgaaagttcc caggttagca gtccaattgg agctgcagct 11820
gccagtctac gccacagtca ctgccacagc cacagaaatg ccagatctga gccacgtctg 11880
ggacacacac cacagcttat gcaacaccag acccttaacc cactgagcaa ggccacggat 11940
tgagcccaca tcctcatgga cactagtcgg gttcattact gctaagccac gacgggaact 12000

cctgtgttaa ttttttattg tcattaaggc cacgtgtgct tttatagctt tgtgccattt 12060
tcatttttgt gatggtgtgt gacaaaacca gagcagcact cacattcctc tccaactctc 12120
accagtccag agaggaagtt ggaagtgatg catacaaaga aaaccacagc tttcaaaaga 12180
tacacgcacc ccaacgttca cggcagcact attcacaata gccaagacgt ggaaacaacc 12240
taaatgtcca tcaacagatg agtggtgtac acacacacac acacacacac acacacacaa 12300
tggaatatta ctccctcatg aaaagagtgc aataatgcca tttgcagcaa cgcagatgga 12360
cctagagatt atcatactga atgaattcag agaaagacgg atatcatatg atatcccaca 12420

tatgtggatt caaaagagat acaaatgaac ttatttacca aagagaaaca gactcataga 12480
tttagaaaac aaccttatgg ctaccaaagg ggaaaggtgg ctggcgtggg gaggggggtgg 12540
agggataaat taggaaattg ggattaatat atacatacta ccatatataa aatagatagg 12600
agttcccatt gtggctcagt gagttatgaa cccaactgtg atccatgagg atgcaggttc 12660
aatccctggc tttgctcagt gggttaagga tccggtgttg ctgtgacctg tggtgtaggt 12720
cacagatgca gctcaggtct gatgctgctg tggctgtggt gtaggccagc agctacagct 12780
ccgatttgac ccctaacctg ggaacctcca tatgcctcgg atgcagcccc aaaaagacca 12840

aaaaaaaaaa aaaaaagata actgacaagg acctactgta tggcaaaggg aagtacacgc 12900
aattattctg taatttccta cgtgagggaa ggaatctgta aaagaatggg tatagctgaa 12960
tcactttgct gtacacttga aactgataca ccatggtaaa tcaactctac tccaatagaa 13020
aatacaaatt agggttttat aaattttata aaaataaaat aaaacctagg ccacctggtg 13080
gcctagaggt taaggatcca acattctcac tgctgtggca caggcgggat caggctggat 13140
ccctggcctg ggaacttctg catgacatag gtgtggccaa gcaaaaaaaa aaaattcaat 13200
taaaaaaaat gactgggagt tcccattgtg gctcagtgat taagaaaccc aactagtaac 13260

catgaggttg caggtttgat ccctggcctc actcagtggg ttaaggatct ggccggcatt 13320

gctgtaaagt gtggtgtagg ccagcagtta cagttccaac tggacctcta gcctgggaac 13380

ctccagatgg ggcaagtgtg gcactaaaaa gacagaagac aaaaaaaaaa aagattgaaa 13440

aaagtgccta aacacacttt tttcttttgc catttcttga gctgctccct cagcatatgg 13500

aggttcccag gctaggggtc cagtcggagc tatagccgct ggcctatgcc agagccacaa 13560

caacgggcaa ttcagccgca tctgcaaact acaccacagc tcacagcaat gccggatcct 13620

gaacccactg agcaaggcca gggatcgaac ccacaacctc atggttccta ctcggattcg 13680

ttaaccactg agccacgacg ggaactccac aacacacttt aaggacagaa caacggtgag 13740

tctggggagt ggggttggtg tgatttgttc aaagaaaagt aagaatggag gcagaagcag 13800

aatccgaggg tctcatttcc gtgcgagagt ctcaatccca gagctgctct gcatcacctc 13860

ctgcacggcc cttccccttc cgcctccctc ttcccccccc ccccaccccc gtccctttc 13920

ctctcctctt tcctcctgtc ctttcctctc tgccctctcc tccccctccc cctctggctc 13980

gtcagatggc aatggggtag aactggcagc gctcagctca cttaccacgt ccagttccgt 14040

tttctctagg acgtccacca gcgcctcgat cctggtcttg ctgttgaaga tgaagtcatc 14100

gtccacccag agcacatatt tggtggtgac ctgagatatg gccaggttcc tgccagcaaa 14160

ccagccctgc gagggcaggg aggttagacc cgtggttgcc cgccccgctg cctcctagca 14220

tcacctgggg gctttctcag ctcccaaggg tcaggctgcc ccccagacag tggctgagaa 14280

cctctgggct aaagggagtc catgtctcag agaccctgga agaaggagag ggactctctg 14340

gagacgagaa agtccctcct tggccctgtg gcttgaggga tggatgcaag tccctttaca 14400

cctgacagtc tttgtggccc tttcgccctg tgttgcctgg aagatgctgg agggtggggc 14460

tctctggaag gggtaacatc cacttcctcc cggtgtgctc gagggaaggt gtggggcgcg 14520

gagagagaca ccccagcaag ggtgaaatca tgacagaggt ttctctgctg tgggacctgc 14580

gtatcaggaa accttagagc gtcagacacc gccagtcgct tacaaggacc tccatcaatt 14640

tccacaccaa gcgtgaggaa agacagatta cccaccccgt cactgcagga aagggagagt 14700

gacctgattt ctccgggaat ttggaggcag ccaggggact cagaggagtc cccacccccc 14760

gccccccaag gatcctgctg ccgtgggagg gtccccccca accccgaagc agccccaacc 14820

agggtaccac ttgaccctgg ggccctctgg tcccaaggtg cccgtgtctc cccctctggg 14880

aggaatatac cttcccaaat ggcatggtgt aatactccac gtggctgtca gtgattttca 14940

ggggctcctt gctgtcatcg gccacgatca ccgtcaggtc tgggtagtac tcacgaacac 15000

tccggagcat ggtcatgagc ttgtggggac ggaggaaggt tttggtggca atggtcacca 15060

ggtctcggag cttcctctct gggcaagaaa gggtaggtgt cagagctctg tcttcaagaa 15120

tcctcactga cgtgcattgc tctggaggtt tctttacacg gcgctgtctc gagtgtttgt 15180

ggacctcatg ccttttgttc acagttgatg ttagttggat cagaaaatac attttattat 15240

tattattttg tctttttgtc tttttagggc cgcacctgca gcatatggag ggtcccaggc 15300

taggggtcag ctcagagcta cagctgccgg cctacaccac agccacacca acacaggatc 15360

cgagcctcat ctacaccaca gctcacggca atgccggatc cctaacccac tgagcgaggc 15420

cagggatcaa acctgcatcc tcatggatgc tagttagatt cgtttccgct gagccatggt 15480

gggaactcca tgagtcagat tctcaaccca ctgagccaca acgcgaactc ccaatttgtt 15540

taaatggttt ctgtcttcta gagtgtctcc ctttttttt ggtttttttt ttgttttttg 15600

cttgtttgtt tgttcttttc ttagtagctg cacctgcagc atatgtaggt tcccaggctc 15660

ccaggctccc agttgaatca gagccgcagc tgcaggccta tacctcagcc acatcagatc 15720

tgagccgcat ctttgaccca catcacagct ggcagctatg cagatactga acccactaag 15780

tgaggccagg ggttgaacct gcatcctcac agacaccatg tcaggttctt cacccactga 15840

gccacaacgg gaactcctct cttctggttc tgttggctcc agtctgctgt ttccttctgt 15900

cgagtgggat gcttcaagtt ctgcctgcct atctgcactt ggtttgcaac cggctttcat 15960

gctgttactg ggaattgaga cgcatagagt ttcacccatc aagggattca atatgaccag 16020

tcgtgaggcc caggaagagg ggaaaagatt taaagacctg agacctgccc tgtcacagct 16080

gcaatcctac agagagacgt gcctggcctg gtttgttttt ttttttttgc ttttttagg 16140

gccgcaccca cggcatatgg aggttcccag gctaggggtc gcattgtagc tacagctgct 16200

ggccacagcc acagccacag ccacagcgat gccagatccg agccgagtct gcagcctata 16260

ccacagctca tagcaacgcc ggatcctcaa cccactgagc aaagccagga atcgaacctg 16320

aaacctcatg gacactggta gggttcgtta acccctaagc cacgacggga actccttgtg 16380

gttcttatcc atgttctttt cttactgatt cataagtcct ctgaagtaaa attagacctt 16440

tgactttcgt gtgtgtggtt atttttcccc agtttgtctt ttgtcatttg actttgcata 16500

tggtaggctt ccgtcattaa aaacattaaa aattgttata taatttatgt ttttagtctt 16560

tttccttta gtctttttcc taggttttgt gtcttattta gaaaagtcat actttacaca 16620

gttatttta aactccaggc tgattcctag tacttaaaac aattagatat ttgctctacc 16680

tggactgtac cttggtgtga gctatgagat ggattcagct tgttattttc acacagctac 16740

acagttatct aacacaatct cttgaacaat ccatcttttt ccccttaat ttgaaaaact 16800

accttgatca cacggtaaaa ttccaagatg tctatttctg ggtttctttt cttttctttt 16860

tctttttttt tttttgtctt ttctagggct acacccgcgg cacatggagg ttcccaggct 16920

aggggtcgaa ttggagctgc agctgccagc ctatgccaga gccatagcaa catgggatcc 16980

aagccgcgtc tgtgacctac accacagctc atggcaatgc cggatcctta acccactgag 17040

caaggccagg gaccgaaccc gcaacctcat ggttcctagt cggattagtt cgttaaccac 17100
tgcgccatga caagaatgcc taggtatcta atttgattcc actgacatag ctcttcgtgg 17160
tccaatacca ttctatttttt ataattatta cttattaaaa tgtcataaat cattagattt 17220
ttttcaaaat aaattcaacc gtacaataag ttaaacgtaa tgaagcagta ttaaaagcgt 17280
attctagcat ttttttcctc caaaaaagct tgttggagtt ctctggtggc ctagtggact 17340
aaggatccag tgttgtcact gctgtggctt gggtcactgc tgtggcacag gttccatcca 17400
aggcctggaa acttccactc tgcgggcaca accaaaaaaa aaaaaaaagc ttgttaacag 17460

gactcctatt ggagttttta tttcatcgag tctcctcctc catctcagag gggagccctt 17520
ctgcatctca cccaatagtc tccagggacc caccatggag ccccagggac aagggtctta 17580
cctggtccag ggtcatataa cttgggcatg acaggatagc ggatggtcac tggaaacttg 17640
gccactgagg acttggactc cagactcact ggagggagaa atcaggtcag ggctggtgca 17700
cggtatctgg gtcactcccc acaaggccgg ggaagcccac gcgatggggg agtgaaggac 17760
tgaggacccc acagagtcta tggcattctg gctcctaccc tgctgtgtgt tccggaagca 17820
acctgctgac cgcctctgaa acgcacatgt ctgcccccgt gagactctgt cgggtgaagt 17880

gggcttggaa tcagaggggt agattaagtt tgactctgca tctataattt gaaatacctt 17940
gggtaagtca catcacctcc acctccacct ccaaaaccag ggtaacacta ccagcccagt 18000
tcacctcaca gtgccttttt tgttttttttt ttttttgaag ggctgcaggt gcagcatatg 18060
gaggttccca ggctaggggt caaatcagag ctgtagctgc cggcctacac cacagccaca 18120
gccacagcca catgggatcc gagccacgtc tacaacctac accagtgcct ggcaacacca 18180
gatacttaac tcacgagtga ggccagggat tgaacctgca tcgtcatgga tcccagtcag 18240
gctcgtttct gctgagccac aatgggaagc cccttcatag ggtcattctg tggtaagaca 18300

tgtttaaaaa tcccaaggta cagagaactc tctctctagc ttatgctcat ggaaaatctg 18360
cctcacattc actggggtcc tgggaaagcc tcctgtgtat ctggtcaaag cagaaaaagg 18420
taaatgtctt ttttttttttt ttttttttct ttttacggct gcacctgctg catatggaag 18480
ttcccggact agggctcaaa ttggagctgc agctgccggc ctacgccaca gccacagcca 18540
cagccaatgg aatcccagcc acatctgcga attatgccgc agcgaggcct gggagcaaac 18600
ctgcatcctc atggattcta gttaggttct taatccactg agccacaaga actccggaaa 18660
agggtaattt atttatgtat gtatttattt atttttgtct ttttcttttt agggctgcac 18720

ccgtggcata tggaggttcc caggctagga gtccagctgg agctatagcc accagactac 18780

accacagcca cagcagctca gaatctgagc cacttctgca gcctacacca cggctcacgc 18840

aatgccggac ccttaacgcc ctgagcaagg ccatggatca aacccgtgtc ctcatggata 18900

ctagttgggt tcgttaacca ctgagccaca atgggaactc ccggaaaagg gttttaattc 18960

atccagaaag taagtggggc tgccctgagg gtggcaggaa ttggtctccc atgaattctg 19020

ggagtaagag tcgggtttgg gatgggaggg gaggaggaag acaaagccac tgcccttggg 19080

actgacagct cccccacatc cctctttccc gtaatgctca ggacaagcca ctgacacgtg 19140

gactgtgttc tcctctactg cagctgaaac cttcagcttt ttctttttct tttctttcct 19200

ttgcttttta gggccgcacc cgcagcatat ggaagttccc aggctaggaa tcgaatagga 19260

gccgcagctg ccagcctaca ccacagccac agcaacgcag gatgggatct gagccacgtc 19320

tgcgacctac accacagctc acggcaacgc cggatccccg acccaccggt gaggccaggg 19380

atcgaaccgc caacctcgtg aatactggtc agattcattt ccactgcacc acaaccggaa 19440

cagggaacct tcagctttga tcactgatga gaacgggagc agaaggggat ggtttccagg 19500

tgcagagcat gaatgatctg tcctcatgta cagacaagca ggcatttcac tgtctttctt 19560

tcgggtccct ccacgggctc aatggcaaca cggggatagt accaggtaca ctaagtggga 19620

aattagaaac aggagccagg gaagcaggct tcctggagaa ggaagacctt gagagccggg 19680

ggcgggggca gtggtggtgt ttatggggtc cctcagcatt ttgccatccg aggacggact 19740

cacccacatc cactctgtgg aggtggtact ctgtgctcgt gtatgtcaca tgctggagga 19800

tgaaattcaa aagctcccgg ctactggtca aaatgttcag ctgcttctgg cctctgccct 19860

tcaccacatt gtctgggacg tcagcaaggg tgttcagtgt ccccagagaa gctgtcaggg 19920

tgacctagga taaaggaggt agaaagccta aatgcagaga ggcacatacc caggatggcc 19980

agcaggggggc agcatgcata agggtgtgag gagaagaacg cttcatgctc ccgaaagcta 20040

gggtctggcc tctgatggag tgtctgcccc agccccaaaa gcctaggacc taggacctgg 20100

tgtgttcaag ggccatttct gaaacattct taactcttgg catgcagagt taagtggcat 20160

ccattcttaa agatttcttc tggagttcct gttgtggctc agtgataacg aatccgacta 20220

ggaaccatga ggttgcaggt tcgatccctg gccttgctca gtggattaag gacccagtgt 20280

tgcttcgagc tgtggtgtag gttgtagatg cggcttggat ccggtgtggc tgtggctctg 20340

gcgtaggctg gcagctacag ctctgattgg acccctagcc tgggaaactc catgtgccgc 20400

tggatgcggc cctaaaaaga caaaagacaa aaaaaaagaa agaaagaaag aaagaaaaag 20460

aaaactgctg aaaacatttc agtcaacaga tcttttcttt tcttttcttt ctttttaggg 20520

ccagacctga agcacatgga agttcccagg ctaggggtcc aatcagagct acagcatctt 20580

tgtctgcccc atctttgtct ctctgtcaaa cgctgagacc agccaccatc tcagggaaaa 20640

gcgcatgggc agtgagccaa ggacaggatg ctaagtgcaa agtggggctg ggaaggggac 20700

tcttgcctca tagatgggag catcaggtcc ttcaaaccgg aggcctggag gtcacaggaa 20760

aaaggagaaa ggaaaaaaaa aaaaaaaaac atttgagagg atgccaagag ttccctgatg 20820

ctctcagctc cctggccaat tcctacacat ccctccagag ccccttcaag tgtcacctat 20880

ccagggtgtt tgcagaccgc tcgcctcccc actagagctt gctagatggt gtccaacgga 20940

cctctgcaaa ctccagcaaa ccaaagcctc tgatgccctc ccctagtttg ggttttttt 21000

ttttttttt ttgtcttgtt gttgttgggt tttgggggg ggttgggggc tttttagggc 21060

cacaccctct gcataaggaa gttcccaggc cacgggttga atcagagctg cagctgctgg 21120

cctacgtcac aatgacagca atacagattg tcagctgagt ctgcgaccta caccacagct 21180

cacagcaaca ccggatccct gccccactga gcgaggccag ggatacaacc caaaacctca 21240

tggtgcctag ttggatttgt ttccactgca ccaccacagg aacccctaaa tggtaaactt 21300

tatgttacat atattttaca cactagaaag agaattatcc aaaatggcaa atcatttttt 21360

aaatgagtac ttaaaaacac gagcaactca gagttcctgt catggcgcag tggaaacgaa 21420

tccaactaag aaccatgagg ttgtgggttc gatccctggc ctcactcaat gggtaaagga 21480

tccagcattg ctgtgcgctg tggtgtaggt cgcagacgca gctcggatct ggtgttgctg 21540

gggctctgct gtaggccagc agctacaact ccgatttgac ccctagcctg ggaacctcca 21600

ggtgctaaaa agacaaacga caaaaacaaa aaacaaaaaa cagaacaaaa caaaaaaaac 21660

ccaaaacacc agcaactcat ctcaaatgtt tttactttaa aatctatctc tgttcttatg 21720

actaatgcaa attctcactc aaacacatcc tccttctgtg gcctaaactt atttgggaaa 21780

ttggcaaaat aacatttacc tcacagggat gtatgctgga cgagaggtgt gtgtaaaaac 21840

cactcgtgga ggagctgtaa cggatagaaa tattctttcc atatgcagtc cctggagatg 21900

ggctgaggct ttgcttgctc ccttgatgct ggcagacacc aaaaagccaa taatggccta 21960

agattcctcg aggcacccag atctccgtcc tctcctatac gatccaagat gcccagggag 22020

gcaacagctc ctaagtgcca ttcccagtgg tggaaacagt gagaataaca tcaaatgaaa 22080

ccatgtccag cttcatggat tgtgctgggt atccgggaag gattcagcgg ataactgctc 22140

ccttctgctc ccttctttgc ttcagaagga ctacgagagc tgcctgggtc ctgtccgggt 22200

ggagatgcac ctacctggga tggggatggt gtgtagaggc atcacttcca ccccgtggac 22260

cgggtaccca aaggggaggt tgggctgagc cagcaggggc ggtgggcgag ggagcccttc 22320

tctgcaggga aacaaaacca tcagcagctg ccttgatacc tgtccctgac tagctctttt 22380

ttgggggggga ggggggtgca accacaccca cggcatagac gttcccaggc cagggatctc 22440

acccacccca cggcagcgac ctgagccaat gcagtgacca tgccagatcc tccttaacgt 22500

gctgagccac aagggaactt ccactgctcc cactggtttg ttctttttt tttctttcgt 22560
ttttggcctt cccaggccag ggatcagacc tgagctgtgg ctgcgaccta agctgcagct 22620
gcagcaaaag atctttaacc cactgtgcta ggccaggggt tgaacctgca tccccgtgct 22680
ccccagacac agctgattcc actgtaccac agcaggagct cctcactgtc gccactggct 22740
agttcttttt ctttttttct ttctttttt ttgctttttt agagccactt cccgcggcat 22800
atggaggttc ccaggctagg ggtccaatca gagctgtagc tgccggccta cgccacagcc 22860
acagcaacgc gggatttgag ccgcgtctgc gacccacacc acggctcaca gcaatgctgg 22920

atcctgaacc cactgagcaa ggccagggat cgaacccaca tcctcatgga tactagtcag 22980
gtttgttaac cactgagcca cgacaggaac tgctggctag ctcttaaagg ggtatctgtg 23040
cccagagctt tgggctgcaa agggggagaa atccaaagta aatcgtcgga ttgtcatgca 23100
ttctctcctc ttctttattc ctgctcctcc ctccagcctc gaattccaca aagaaactga 23160
ggcagattac aacaacacac attaaaaata aaaatcacgg agttcctttt gtggctcagc 23220
cggttaagaa tccaatgcag cattcttgaa gttgcgggtt caatccctgg cctcgctcag 23280
agggttaagg atccagcgtt gccctgagct gtggtgtagg tcgcagacgc ggctcggatc 23340

ccacatggct gtggctgtgg ctgtggggta ggctggcttc tgtagctccg attggacccc 23400
tagcctggga acctccatgt gcctcgggtg tggccctaaa aagtaaataa ataaataaaa 23460
tgaaacataa cataaagaga acaaaggtaa cacctgctca cactcaccac gttcgaatta 23520
ttttaataca ttttcaattg ctggttttca atgtgagcca ttttaaataa atctttacat 23580
gcaatattaa aaaatattaa aatattatct ctactcttga ggttatttgc atcaatctcc 23640
ctgtggatgg agatattata taaccggcat gcaatgatat ctcgtgggag acttgaaatc 23700
agccacagtg tgatttcttg tagggttgag ttttttttta atttttgaac tttttactaa 23760

agcagggttg atttacaatg ttgtgtacag tgtgattatt aaaccgtgga aattggcaaa 23820
cactacaagc cactaccaaa agcccatggt taaatattac caccactatt catatttctc 23880
cctcaacgta taaacacatc tacccacact tatacacaca actatcccct cctcttttaa 23940
aaacacaaat gtggagttcc cattgtggca gagtggaaat gaatctgact aggatccatg 24000
aggatgcaga ttcgatccct ggcctcactc agtggggtaa ggatccagcg ttaccgtgag 24060
ctgtggcgta ggtcgcagac gcggctcaga tctggcattg ctgtggctct ggcgtaggca 24120
agagtctaca gctccaatca gactcctagc ctgggaacct ccatgtgcca tgggaagtgg 24180

ccctagaaaa ggcaaaatac caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag agggcattcc 24240

ctccccccctc cttggagcca caccctcggg aatgagtaga gagcttccgc tccatctcag 24300

ggcgcaagag ccctcagcat ctgcaatacc tcctctgaaa gtgttcgagc tcagcctgtc 24360

tcctcaggtt cactgcgggg aggtcttgcg ggtcgtaggc atcctccaag ttatagcttt 24420

cctgatgccc gaaggcgtca cattggcact ggtttttcgg gaacagccta aaataagaca 24480

aggtcaaaga tcacagattg ggaaagtggg ctggtaggtg agggggagcc gcaagctcgg 24540

tccggtgtat ttttttttt tttttaactt tttattttct ctttttttgt ctttttaggg 24600

ccgcaaggtt ccgaggctgg ggtctcatcg gagccgtagc caccggccta cgccagagcc 24660

acagcaacgc aggatccgag ccgcatctgc gacctacacc acagctcata gcaatgcttg 24720

atccttaacc cactgggcaa ggtcagggat cgaaccctca acctcatggt tcctattcgg 24780

attcatctcc gcggagccat gatgggaact cccaatccag tgtgtttttc cccctaggct 24840

ttcccatacc tagcgccagg gttgggttga gaccctggaa tcacagcagc ggccgctccc 24900

aaagacacag ggaaggaagg gaagagagga aggaaggagg gcgagaaggc cccctctctg 24960

gaatcaaagt cctttattta ttattattat tattatttgc tttgtagggc tgcacccgca 25020

gcatatgcag gttcccaggc taggggtcca atcggagcta cagctgccaa cctacaccac 25080

agccacagca agatcagatc caagcggcgt ctgggaccta caccacagtt cacggcaacc 25140

ccgatcctta acccatggag cgaggccagg gatcaaaccc acaacctcat gcttcctagc 25200

cagattcgtt tctgcagcga catgacagga actccccaaa ctcctttaaa cttgagagtc 25260

acaggaatct cagaggcatt gcagccccac ccaccagatg aaaaggccag agggccagaa 25320

aggccacatc tttcctataa ttttgtttag ttttgggggt tttaatgtgt ttttgttttt 25380

tagggccaca tctgcagcat atggaagttc tcaggctagc ggtggaatcg gagctacagc 25440

tgccggccta caccacagcc acagaaacat gggatctgag ctgcgtcttc aatctacacc 25500

acagctcacc gcaaccctgg atccccgact cactgagcga agccaaggat caaatctgcg 25560

catcctcatg gatcctagtt gggtttgtca ccactgagcc acaacgggaa ctcctcctac 25620

agttttggtt aaataggccc tccaaagtcc taaagaactt tgctgggtgc tatagaggct 25680

atgcccagca gaccaagccc ctttctagtc ccgccgtttg cagtcaaatg ctctacccct 25740

gagccatact cccaccaggt cccgcagtca ggattcacat tcccaatcag cacaggtgca 25800

gaaaggtagg gaactggctg taaagtgggc ataagaggac acagtaggag ttcccgtcgt 25860

ggcgcagtgg ttaaccaatc cgactaggaa ccatgaggtt gagggttcga tccctggcct 25920

tgctcagtgg gttaaggagc cagtgttgct gcgagctgtg gtgtaggttg cagatgtggc 25980

tcggatcctg cgttgctgtg gctctggcgt aggccggtgg ctacagctcc gatgggaccc 26040

ctagcctggg aacctccata tgctgcgaga agggcccaag aaatagcaaa aagacaaaaa 26100

aaaaaaaaaa aaaagaaaaa agggcacagt aaagccacag gaggagccag ggaagtgtca 26160

gtgcaaagtg gtattcttgc catctcaccc gttttcaccg tagaaatcgg gtttctcagg 26220

tagaagcttc agcgtctgcg catccagggt gggggacggg atgggtgagt tgaggagact 26280

gaagtctgta tcgaggaaca cgctttggaa cataaagagt ccaacgctca ggaccaaaag 26340

caccatcaat atcttgagga tcgacagaca tctagggctg ttgggacaca agagagcaaa 26400

cgctgttaaa atcttttctg agtatgttaa aaaagatttc attgtgcgac atagatggga 26460

atagcaactt gagcaaaaat gcaagtcaaa cctgttttgt acactacgta tcaaaattga 26520

tttcttccca aggcaaaaga gaaagaaaag caaaaataaa cctaagcaaa ctgacaagct 26580

tttgcacagc aaaggaaacc ataaaataac ccaaaaagat cctgctggga tccactggga 26640

acgatgtctg gtcacttgcg atggagcatg atcatgtgag aaaaaagaat gtatacatgt 26700

gtgtgtgact gggtcacctt gctgtgcagt agaaaattga cagaacactg caaaccagct 26760

ataatgggaa tgataaaaat catttaaaaa actgatttca gataaataga aaagtaaaga 26820

atcaaatctg cagagagttc cctggtggct cattgggtta aggatctggt gtggtcactg 26880

ctgtggctct ggtcaccacc gcggcatgac ctccatccct agcccaggaa cttctgcata 26940

cgtgggcatg gccaaaaaac tatactcagt ggaaaatgtg aagtttttca aatacgcact 27000

tctgatcaca agacctaaaa ttaataaatg aagcaataaa ataagagatt tgaaaatgga 27060

caacaaaatg aacctacgaa aagcagaaac aagattttag agatagccaa atagaaagtg 27120

gtgaatttaa aaaaaaaaaa actaaaatgg aatcatcgtt aaatctaagc acagagtaga 27180

caactggttt tttcttttat ttttttaaaa ttttatggcc acagccatgg cctgtggaag 27240

ttcccaggcc aaggactgaa tccaatccat agcttcaacc tacaccttta accaccgcac 27300

tgggcccagg gatcaaacct gcacctctcc agtgacctga gccactgcag tcggattctt 27360

aacccactgt gccagggtgg gaattccaga caactttata acctccttgc tctaagactt 27420

tcctcctgac ccagaagtga cacctacaaa cgagtctggt tatatcacat gacgctcccc 27480

tggtcctggc tgagtaagcg gatgttcacc tcatccgaat ggggctaatc agccagaatt 27540

tccttcccag aaatggggaa ccagagatat tgttcggcta atcctaatcc cctgaactga 27600

gaatagaggg gaggaaagaa gagagagaag acagaaggtg agagaaacaa aagaagccta 27660

gaaggacttc ccattgtggc tcagtgggtt aagaccatga ccagtgtccc taaggatgca 27720

ggttcaatcc ccacccttgc tctggcattg ccacaaactg gtggcagatg cggcttggat 27780

ctggcgttgc tgtgcctggg gcataggctg gcatctgtgg atccaattcg acccctagcc 27840

tgggaacttc catgtgacac aggtgcggcc ctaaaaaaaa atcgttttta atttaaaatt 27900

ttgggggcag tgtctttaag gcattagtct gctatggctc cctttgcctg acaaagcaat 27960

aaagctatct ttttctcctt cacctgctcc tccccccaaa aaagagttcc cattgtgccg 28020
cagcagaaac gaatacaact agtaaccatg aggtttcacg ttcgatccct ggccttgctg 28080
ggtgggttat ggatccagca ttgccatgag ctgtggtgta ggttgcagat gtggctcgga 28140
tcctgcattg ctgtggctgt ggtgtaggcc tagccttgga acctccgtat accatgggta 28200
tggcactaaa agccaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaatttaat ttaattttta 28260
aaattaaaaa atttttaatt tagttttttt aacttaaaaa aatttttttа aatagagaag 28320
cctagatcct gaatacctag atgaaaggga tgactttcta caaaaacgca aatgaataat 28380

gtattgggga aataaaataa acaaataaac aaataaataa aagaattccc actgaagcac 28440
cgccccccca aaaaaaaacc cacaaaagac ttaaacagac ctgtaaaaat ttaaaaaaaa 28500
aaatcaagga gttcctttca tgcctcaggg gttaatgaat tcaactatga accatgaggt 28560
ttcgggttca atccctggcc ttgctcagtg ggttagggat ccagcgttgc cgtgagctgt 28620
ggctctggcg taggctgaca gctgtagctc caattagacc cctagcctgg gaacatccat 28680
atgccactgg ttcgacccta caaaagccca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaatccagga 28740
atttatcaaa ggtctatgta cttttcaaag tcccaaatcc acacttcaca agtaactcca 28800

gactggtttg taagaaacca gctttgcagt gatgcaaata taggtactga ccaataacga 28860
tgtaaatacg ccaaacaaat attaaccagt gggacacaac agtatcttaa atgaatgagt 28920
caccgttaac gaatgctgtt cttggagttc ccgtcatggc tcagcagata cgaatctgac 28980
tagtatccat gaggacacag gctccatccc tggccttgct cagtgggtca gggctctgga 29040
attgctgtgg ctgtggtgta ggtcacagac gtggctcaga tcccgcattg ctgtggctgt 29100
ggtgtaggcc ggcagctgta gctccgattc caccctagc ctgggaacct ccatgtgccg 29160
caggtgcggc cctaaaaaga caaaaacaaa agcatgttcc ttctaggaga gcaaggataa 29220

ctcagtgcca ctgtggggca aaaccacacc gacgccatgc tgtcagctca tcttaggccc 29280
acagtctcat ctgctccccc tccttattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag aatgatcaca 29340
tcctaagttc ctaacacaat tttcagacta tcagatagaa acaaatcact gacaacctgg 29400
gtgggggggca gcatttgggg gaagtgagtg tggtcttggc ctttttgagg gttgggtttg 29460
tttccttttg ctattaggta ctaaaactta aaattgcatc acttagtgaa aacagaacaa 29520
aaatagggtc ggactttctc tgtggctcaa caggttaaag acccagtgtt gtcactgcag 29580
tggccctggt cgttgctgtg ccatgggttc cattcctggc ctgagaactt ctgtatgcct 29640

cgggcgtggc caaaaaaaac ccaaacaaaa acaaaaacag aaacatgagt tcctgtcgtg 29700

gcgcagtggt taacgaatcc aactaggaac catgaggttg taggttcgat ccctagcctc 29760

gctcagtgag ttaagggtct agcgttgcca tgagctgtgg tgtaggtcac agacacagct 29820

cagatctggc cttgctgtgg ctctgccgta ggccagtggc cacagctctg tttcaacacc 29880

taacctggga acctccatgt gcggtgcatt cagccttaaa gagaaaagaa aaaaacaaac 29940

aaacaaacaa aaaaaaacaa tagtgaggaa aagtggcatc attttacctt tttgcctatt 30000

taatgtttag cttaatagat aaaatgaacc atctgttagg acaggttgtt tcgctgaaga 30060

atatgaagaa aatacaaccc cacacaggta tgtcaccaga aaagggagaa acactttaat 30120

tgctttttca atattgtaga tatttatctt tgatactaca ccaaaaatca agaagttagt 30180

agcaggttat tgttttgttt tgttttgcct gtggcatgca ttagctcgat gtgggatttt 30240

ttttttttt ttttggcttt ttttttggcc ttttgccatt tctagggctg ctcccagggc 30300

atatggaggt tcctaggcta ggggtccaat tggagctgta gccaccagcc tatgccagag 30360

ccacaggaaa cgggggggagt tgagccaggt ctgctcacct tacgccacag ctcacagtaa 30420

tgctggatcc ttaatccatc tgacccaggc cagggatcga accctcaacc tcatggctcc 30480

tagtcaaatt cattaacctc tgagccacga cgggaactcc tcaatgtggg atttcagttc 30540

ccagtccaga gactgaacct aggccacaga ggaaaaaagc gtgaacctga acccttagta 30600

gctagggaac ttccaagaag tggtactttc ttaaaaagtt agttaagtgt ggactctgaa 30660

accatatcag tgaaaaaaaa attttttttgc ttttttttttt taggacccca cctggtgcat 30720

atggaagttc ccaggctagg ggtggaatga gagctacagc tgctggccta caccacagcc 30780

atagcaacgc cggatcctaa acccaccaag caagggaaca aatagaggga gtttccactg 30840

cgcacaatgg gatcggtggc atcactgcag cgccagggac acaggtttga tccctgacag 30900

cataggttgc aactgtggct cagatctgat ccctggccca ggaactccat atgccactgg 30960

cacggcccct ccaccctgcc aaaaagagtt tggaggcgtt ccctggtggt tcagtggtta 31020

tggatctaca ctctcaccac tgtggcccag gttcaatccc tggtctggga actgagatcc 31080

cacatcaagc cgctgcacac cttgcccaaa aaacagggtt ttttaacctt ttttttttta 31140

aactgttatt ccccaatgcg attttttttcc cctactgtac agtatggtga cccagttaca 31200

catacatgta cacattctgt tttctcacat tatcatgctc catcataagt gactagacag 31260

agtttctttc ctttttttctt tttttcttta ttttttaatt acttccccaa tacaatttgt 31320

taaaagggtt ttttaatcct gataataaac acataaaatt tagtaccttg gagttcccgt 31380

tgaggctcag cagaaacaaa cctgactggt atccatgagg atgcaggttc aatccctggc 31440

ctcactcagt gggttaacga tcccgcattt gccatgagct gcggtgtagg tcgcagatgc 31500

agctcaaatc tggcattgct gtggctgtgg tgtaggctgg cagctatagc tccgatttga 31560

cccctagcct gggaacctcc atatgccata ggtgtggccc tcaataaaac aaagaaagaa 31620

agaaagaaag aaagaaggaa ggaaggaagg aaggaaagga aggaagaagg gaaggaaagg 31680

aaggaaagga agaaagaaaa aatttatcac cttaactact tctaagtgta catatacttt 31740

cataatgtag attgttcatg tcgttttaga acggatctcc agaacttttt tctgcttttt 31800

tctttgctta tatttttgca tgcaactatt tttatccatt ttttctgatt atgaaatttt 31860

tatcttttac ccattgaaga aaaaaaaagt tcctctttac aaaaacaaaa caaaacaaaa 31920

caaatatatg taggagaaat gatagaatta gaaaaatcac cactttgcta ccaacaatgt 31980

aataaatgat tctggccagg attgtccatc ttttttttct ttttttcctc gttttttgc 32040

aatttcttgg gccactcctg cggcatatgg aggttccaag gccaggggtc caatccgagc 32100

tgtagccgcc agcctatgcc agagccacag caacgaggga tccaagccgc gtctgcaacc 32160

tacaccacag ctcatggcaa cgccggatcg ttaacccact gagcaaggcc agggatcgaa 32220

cctacaacct catggttcct agttggattc gttaaccact gagccacaat gggaactcca 32280

ggattgtcca tctgttctaa aacatttgcc aggtgcagga ttttgttttg ttttgttctg 32340

ctttttgtgt ttttcttctt ctttttcttt tttctttttc ttttttttt tttctttttt 32400

gtctttttag tgctgcaccc acagcatatg gaagttccca ggctaggggt ctaaccacag 32460

ctgcagctgc cagcctacgc cacaacagca acagcaacgt tggatccaag ctgtgcctcc 32520

aacctacacc ccagctcacg gcaatgccag atccttaacc cgctgagcga ggccagggat 32580

caagcctgca tcatcatgga tactagtcgg gttcattagc cactgagcca cgacaggaac 32640

tcctggaggc aggatattga atggtgccat tccggagaac acttactact tacaaagaga 32700

taaaaacaca tctttgcaat gaaaggatca tgcatcacta ccttaaccac atggtcaaat 32760

aaacatccct aatagtgagg cagcctgacc aactgtcctc cggatatgat gataggaagc 32820

acacagatca tttaaaggag tattactgcc aaaatattta accgaaatgt aatcaaggat 32880

cagagacctc actgccaatt tataggaaaa aacaggggat aaaaatttag taacaccatc 32940

aagaacaata gacaaatcag ggacatcaga atgttttctg caagacaaca ggcctgaact 33000

cttgacaaag gaaaaaaagt gggagttccc gctatggcac agtgggttag gaatcggact 33060

acagcagctc ggggcattgt ggaggtgcgg gtttgatccc tggcccgcta tagtgggtta 33120

aaggatctgg cgctgtcaaa gctgcggcca ttaaaaaaaa aaaaaaaaag aaaagaaaaa 33180

agaaaaagca attgaaaaaa ataaaaagaa tgagagtgaa tgagtaacat ttctagtaaa 33240

gggttgcctg tatcttgtgc agaacataca gaatacatct ttcaatgatt ttagtcaatt 33300

tttttgcatt ttaagaaatt tctttttttt taattgtggt atagttaatt tacaatgttg 33360

tgtgaatttc aagtacacag caatgtgatt caattacata tatacatata tacacataca 33420

tatcctttgc agattctttt ctattatagg ttgttacaac attttttttt tctttttaag 33480
gctgcatgtg tggcatatgg aagtttccag actaggggtc gaactggagc tatagctgcc 33540
cgcctacacc acggccactg ccacagcaac acggtttccg agccatgtct gcaacctaca 33600
ccacagctca cagcacgctg gatccttgac ccactgggcg aggccaggga tccaacctac 33660
accctcatgg atactagtca gattcctttc tgctgcacca cacaggaact ccctattata 33720
agatattgag aatagctgtc ctgtggcaca gtgggtaaag gatctggtgt tgtcactgta 33780
gtggctcagg ttgctgctgt tgcacaagta tgatccctgg cccaggaacg cttgggatgg 33840

cattaatagg aattgtttgg taggagattt ttaataaaat gttcaaccgc ccaattttta 33900
atagataact acaaatgttc tccactgtta aaactgcact ttatgtactt aagtggggat 33960
gttaaaatta tatgggtccg cccgctatta tagttgaacc acatttgaga cacattcaaa 34020
aaagggtaaa aatcgggagt tcccactgca gctgcgggtt caatccctgg cctcactcag 34080
tgggttaagg ttccggcatt gccatgagcg gtggtgtagg tcgcagtcgc ggctcaaatc 34140
tcgtgttgct gtggctgtgg cataggctgg cagctacagc tctgattgga cccctagcct 34200
gggaacctcc atatgccgca ggtgtggccc tagaaaagac acacacacaa aaaaaaggtt 34260

atgttgaagt tcccgttgtg gctcagcagt aacaaaccgg actagtatcc gtgaggacac 34320
gggtttgatc cctggccttg ctcagtgggt taaggaccca gtgttgccac aagctgtggt 34380
tgcagtgcag gtcacagaca aagcttagat ctgacattgc tgtggctgtg acacaggcca 34440
gcagctacag ctcaaattcg acccctagcc taggaacatc cacccacagg gggcggccct 34500
aaaaaaaaaa atatatatat atatatgtgt gtgtatatat atatatatat atattttata 34560
tataaaacat tttatatata tatataaaat atatatatat aaaaatatat atatatataa 34620
cattttatat atatatataa aatgttaaca ttgagtaggt ttaaggttat tattttaata 34680

actttataaa taaaaatttt agattttctc agctttaatt tttaattagg tgtggagttc 34740
ccactgtgga gcaacaggat cagcagcatc tctgaagcgc agggatgcag gtttgatctc 34800
cagtcctgca cagtgggtca aagatccagc attgccacaa ctggggcata agtctcaact 34860
ggggctcagc tctgatcact ggcccaggaa ctccatatgc atcggggcag ccaaaaaaga 34920
agaaaaaaaa agtgtctaat atggtaatag gaatagatac aacccatgta aacaaaagtt 34980
ttttggggtc ttcaataatt tcgaagagtg taaggggtcc tgagaccaaa aagatcaaga 35040
acggctggtc tacgttctaa gcaactgctg tggttcttgt taagttttaa tactgaagat 35100

gagtttttac aaggacaaac aatataatac agggcatgta gccaatattt cgtaataact 35160

ataaatggaa tatagccttt aaaaaggcca atcattctgt ggcaccctga aatttatatg 35220

atacatgaac tgtacctcaa taaaaaaatt taataagata ataataatat aggtgagctt 35280

caattagcac attctattac ttatctttaa taaaaattat attctgtgtg caaggtaatc 35340

tgacaaactc accagtacaa ctggtttcca acatagacct ggctcagctg cagaggttcc 35400

tttcaagagt aaacttgcag ggctttcccc gctgtggcac agcagaaatg aatcagacta 35460

gcatccatga ggattcaggg cacagaaaca gctcagattt agtgttgctg tggctgtggc 35520

catggtgtag gccagcagct gcagctccaa ttcgacccct agcctgggaa cttccatatg 35580

ctgatgtagg agaaaatgtc ccaataaaat gtagaaagga gagaccccgg ccatgacgac 35640

taagcaaagt ctagccaact gccccaacca gtcctccccc atgcatctgc ttctgtaaat 35700

ttgtttccgc atctactacc ttgcctgacg tcactccagt ccaactagcc aagcttggac 35760

ctggaagacg tagcccataa aagccttgtg aaacccttct tccgggctca gactctggag 35820

agtgatctcg tctgagcccg ccggcgtaat aaacctgagt tctccaactc tccaagtgct 35880

cgcttggttt ctcgccgggt aaaagagctg ctccactatg gccacagagc tactggagct 35940

ggtacgctac agccacgggg ctgtcgccag agctgatacg ctgcagcgca gggctgctgg 36000

gtatctgctg taacatttct ggaggcccca gcgagattcc aacctttctg gccccttgag 36060

ccactggaac agaggtaagg ccgcccggga gccggggagc ctcaaaccga acgaggcggc 36120

gcaccacccg acggtattct gggtcctcct tcgtcagcgg cattcctgat tcccgggtga 36180

ccaaaccctg accagactca gtggagagat ggaccaactc accagaaagg tatccggaca 36240

aggtaaggca gcggggccaa ccccagtcag gtcctgcccc agtgggcaga agaggggact 36300

gatcaccccc tgagggagac tctcccggtc agaagctgtg cctgactgga gcagcagtcc 36360

tagtgctcca gattggaagc agaggaacct cttgcttggg tggagcaact gtcaggtgta 36420

gccaattgaa agttgtgctt gatcgagcta ctagttaggg actcccaggg agtgggaggc 36480

attgtgataa cctctgagtg tgtgtgagag tgaatgagcg gcctgattcg cttgtgcttc 36540

aggttcgagt ttgtggctcc acggtcttag tggctatgga gtctgagtgg gtcctaacct 36600

gcagttccgt ggtgacctca tagggcttat ggctgcagca gactctgagg gttctgttcc 36660

ctccctgcaa gtccaatcca agttcgggga ttatacgaac cagccaattg ctaagaggca 36720

cctaaactcc cgagaggggg gcagtcaggc ggacatctga atggccacct tctgagaagg 36780

aggcaccctc ccttgttttg tctgcgacac tggcacaggg cgtccacatg gggtgggacc 36840

taacccagaa gcccacgagc cagagacccc tgtgcttccg ccattttggg ccataaattc 36900

ctccaaggag atgacctaat ttgatcttgc ccctgggcct ccaggaactc ccggcccaga 36960

ttctaaacca gccatgggac tgcctatttt gtcagttcat ggaggcccag gatctgagtc 37020

agggagacaa gcctgtcatc cctggctcag ttcagggtat agggaggatt gggtacaagg 37080

tcccctgtcc tttgcccaaa acattagaac ttgtctgaga gtgccttcct gagaccgggg 37140

gtccagatgg attggagata cttgcaataa agcaggtgct cttcccagtc atagagcaag 37200

ctgagtggga tctgtcttgc tttcaagagt ggtggaggca aagctactgg ggataccacc 37260

cacgaggcca gaaaaggtct cataatatca ggccatagaa aagatccaca taaagacacc 37320

atgggttcac ccaagtctaa acctgtggtt gtagactgtg tgatcaaaga tttcaaaaag 37380

ggattttctg aagattatgg tataaaacta acctgatctt tcatcatttc ctttgccatt 37440

acctcaaata gagctgtggg ggcaaaggaa acagacctct agatgttaag accatcctga 37500

gttgttacca ggcctgtggg ggaaaaggag ttcatagcta gtattcatcc aacttaggcc 37560

aagtgtttag cctcagagcc tcggcatagt cagttttgct ttttgctgtt tactttcatc 37620

ctggttggag taattgatgg ctggttcatc caatttacct gttaactgtg gtttagaaac 37680

tttcctaatg ttaatacagg gcatgtcaga gtgagcatct taggatttga aaactcaggg 37740

cagggcctgt atgcctgggt tttcttcacc tctgtccaga gacaggcact gggcagggat 37800

gacgggaaga gaggctacgc tggtaaggag tggttaattc cagtcagcct gaggtcggat 37860

gggacatttg accactagtg tctagctgct ccatataaga gaggggacac cctcacatag 37920

ccaagaaagg acaataggcg ctggatgctg ttttttgtct ttttcggatg ggagccacat 37980

cctcaagcct gctgcatgac tcaatagcaa cccctctgac atgtgccttg aagaactgga 38040

aaaagtttga ccctgagatt ctgaaaaaga aacatttaat tttctttcga acaaaagcct 38100

ggccgttata taatctgtca gatggagagt gacagccatc tgaaggctca ctagcttata 38160

ataccattct ccaattagcc agaagttagt cagccttctc caatactgct caaggctcct 38220

tctccccgca agccagtgcc aaagttatat ctctctctac tccctttaca agaagtagca 38280

aacagagaat ggaggccaaa tacaggtcta tatacctatt tcacttcagg acttagggca 38340

aataaaaaca gatttgggaa aatttgctga tgacccagat atattgaggt tttcagggtc 38400

tcatgcagtc ctttgagtta gccttcaagg acgtcatgtt attacggaaa cagacattga 38460

ctataagtgg aaaattacat aaagtctcca aaactgctca aagctgggga agatgaatgg 38520

aatgatgcta aaaatgccag aggcagatta gaagaggaat gatcaagatt ccccacaggg 38580

tgtcaggcag ttcctatgag cgatcccaat tggtctgctg atgagggaga taacaacaat 38640

tggcatagaa atcattttat tacttgtata gttaagggat taaaagcccg ttaaaactat 38700

cggaggttta ctaggggaac aagagtccat cagctttctt aaaaaggctc agaaaggcat 38760

tgagaaaaca taaaacaggg aacccagaaa caatggaggg ccaaataatt atttatttat 38820

ttatttattg tctttttgct atttctttgg ccgctcccgt ggcatatgga ggttcccagg 38880

ctaggggtct aatcagagct gtggccacca gcctacacca gagccacagc aatgcaggat 38940
ccgagccgag tctgcaatct acaccacagc tcacggcaat gccggatcgt taacccactg 39000
agcaagggca gggatcgaac cctcaacctc atggttccta gtcggattcg ttaaccactg 39060
cgccatgacg ggaactcccg aataattctt aaggataaat tcatagctca attggtgcca 39120
gatatatgga gaaagctcca aaaattggct tttggccctg atcaggacct ggagcacctc 39180
ctcagagtag caactcaagt atgttataat ctgggccagg aagaataaaa ggagaatgag 39240
aggagagaca gagaaaaggc tgaggctcta gttatggcac tacagggagt caacctggaa 39300

gttgccaagg tgagaggact agggcagaga cctatgcctg cagcctgttt cctctgtgga 39360
aaagagggac cctttaaatg ggaatgcccc aagcctcaga ccacagcacc taggccatgc 39420
cccatatgtt ggggagatca ctggaagagg gactgcccct gaagatgaag gtctctgggg 39480
ttgacccctc aggcccagga tcaaggctga caggacattt ccataatggc tcctgtcctt 39540
ctcaccactc aggagtcctg ggtgactcta aatgtaggaa gacagcctat tgacttcctc 39600
ctgaatacgg gagccacttt tcagtcctcc tctccaatcc tgggcccctc cctcatgaat 39660
ctgccacatt tatatttccg gcaagccggt tacaaaattt cttacacagc ctttgagttg 39720

tggctgggaa tccattttct tctctcatgc ctttctgatt gttccagaga gtccaactcc 39780
tcttttagaa agagatattt tgtaagaggt taaagcctca attcacatgg caatggagcc 39840
taatcaaggt ttatgcctgc cttggatgga agtatatact gacccagaag tctgggccat 39900
aggaggaaac ataggaagag aaaagaatac tcaactggtg gaaataggtc ttaaagactg 39960
gaatttattt ctttgccaaa agcagtatcc tctgagaccc aaggcatgac agggacttgt 40020
atcaattata ggaagcgtaa gagaacagat tattaattga ctgtatcagc ccttgtaaca 40080
ctcctatatt gggagtgcaa aaacttaaca gggattggtt cctagtacaa gacctccatc 40140

taataaatga gacactggtc tcattacatc cagtggtgcc caatctctac actcttcttt 40200
cacaaattcc agaaacagca gcatgggtta ctgtatcata tttaaaagat gcctttattc 40260
tgcatttcct tgactaaggc tttgcatata taaattctca aaatatggaa ggtaactaac 40320
tgaccagaat taattttagg ttcaagtcaa ctgggaaata ttcagtatta aattaatatc 40380
ttaaattaga attgaagttt gctgatctaa ttaatacaca catgtcgtta cagctgtcaa 40440
cattaggtat aatatcttat cgtacctagg tttaacagaa gtcaaatgag acactgagac 40500
atcagttact aaacagaaac taaaggtatt tagaataatt aatcaatatg atcagtttca 40560

ccctgaatgg tctccataag aaaaacatgt gtttttagaa attataaagg acagtctgtg 40620

gttgctttag aaacgtagaa tctgtgtgct ttcaatatag aaggaatgag ggatggaact 40680

gcattttatg aaggcaaaag aaagtctgtc ttcagctgat tgctctggtt ggaaaataag 40740

ggacagacta atatggatac agaaagtgat acaaggtgtg tgggaagtgg acactgagaa 40800

ttttgtgcat ggtggggact gtctatattt gagtaagtta actttaaaag taatgtggtg 40860

ccataaatca tactgctcac aaggacataa ggtagctttc aattacatgt tgaccaaggc 40920

atacaagtgt ttcataacca gccagagaaa tcagaaaaat catacaagtt acctgtgcta 40980

ttataaaatc taaatgttgt attcttgatg gttcacagaa tgtgtctaat tccctgctag 41040

atcttcaaca gtagattcat gagcggtcct atccagctcc agcttttgga gctgccctgt 41100

ggaaccagcc gacctcctcc tcctggtgaa aatatttctt caccatatct ttttattcag 41160

accctgtata attaactgta tttcttgctt cattacatcc tgattaaaag ccatcagcct 41220

taaaatgttg atagaagggg tacccaaagc aatgtatcaa agcccacttg accgtcccat 41280

gagtggagac ctaactgctt tccctaatga cgccccttt cagcaggaag aagtcagagc 41340

ggtcatcgcc ccctttcccc acagttagag tctctaactc actggtggga ttgaggcaga 41400

atattcactc aggtagtcag tgtaggaaca tgggcttcga tacattcttt gatgtggcta 41460

ttggttaaca tttgtaaagt aagggttgca cagcaacccc aactgctata aaggttacag 41520

gtattacccc atggatccat cacaccggaa taaagaaggc tgctcccgcc attgacacag 41580

acacctggga agctgtccgg caccctgaga acccccctca ggatcaagtt ccagagacat 41640

atggcactgg aggatggcag gccctgctct ggtcacaccc agaagctggc cagtctatgc 41700

acggcagaaa cttgaggagt ctacagccct gccccagcca catactggag ttggttggtt 41760

tgtacaagtg gaggccagag gatctctatg caaacttgaa ttgaactcat gctctggtgg 41820

ggaatattgg taattgaaat tgccatagcc ctcatatttg gagtggggct atatgcagta 41880

tccccttcag aatggggaca gggagcccag ctactcatct gtgtgatgta tctcctgact 41940

gtcagtatac tagaatccct gttcataatg ggtcagtgaa aaggatcaaa ggaatcatag 42000

ttctgttaac actcaccctg ctgctcactc caggggcaac agactgggac aatgatctat 42060

gggatgggac gggattaaca gatgcttacc agtgcctccc tgctaattgg acagggacct 42120

gcactctagc ctttgtcact cttcaaatag atattgtccc tgggaatcag tctcttatgg 42180

tgcccataga ggcacatggc agaacaagac agcaatgcaa gttatcccct tatttagttg 42240

gtttgggaat tccagcaggg ataggagcag gagtgggagg aatagaatcc tccactgctt 42300

attatcatca attatctaaa gaattcacgg atgatgtgga acaagtagcc ccttccctag 42360

tagccttaca ggattaggta gactctctgg cagaagtggc ccttcaagac aggagagcac 42420

tggacttatt cactgctgaa aaaggggaac tttgcctgat gaagaatgct gtctttatgc 42480

cagcagatct ggaatagtca gaaacatggc ccaacaaata aaagaacgca tagcaaagag 42540

aagggaagac ttagataact cctggttaaa ttggagcaac tactggagtt gggtggcatg 42600

gctcacgctt tggttgggcc cctcctcatg ctcttcatgg ccctcacatt tggcccctgt 42660

atcctgaact gtcttgtcaa gtttgtctcc tcaggcctag aatctataaa gctacaaacg 42720

gtggtgatgt cccggccaca cttatatcag cctctgggcc aagaagacca gaaaggttga 42780

tgcttgctcc aagaatgtga aaaagcatca agagggggggg atgtaggaga aaatgtccca 42840

ataaaatgtg gaaaggagag accccggcca tgacgactaa gcaaagtcta gccaactgcc 42900

ccaaccagtc ctcccccatg catctgcttc tgtaaatttg tttccgcatc tactaccttg 42960

cctgacgtca ctccagtcca actacccaag cttggacctg gaagacgtag cccataaaag 43020

ccttgtgaaa cccttcttcc aggctcagac tctggagagt gatctcatct gagcccgccg 43080

gcgtaataaa cctgagttct ccaactctcc aagtgcttgc ttggtttctc gccgggtaaa 43140

agagctgctc cactatggcc acagagctac tggagctggt acgctacagc cacggggctg 43200

tcgccagagc tgatacgctg cagcgcaggg ctgctgggta tctgctgtaa cactgagggt 43260

gcagcccgaa atggtaaaaa aaaaaaagaa aagaaaaaaa aaatagtaaa cttgcaacca 43320

cagtaagtat ataacggagt tcctgtcatg gctcagcagg aaagaatcca agtaggaacc 43380

atgaggttgg gggttcgatc cctggcctcg ctcagtgggt taagggtcca gtgttgccgt 43440

gaactgtggt gtaggtcgca gacatggctt ggatctgaca ttactgtggc tgtggtgtag 43500

gtcagaggct acagtcccaa ttagacccct agcctgggaa cctccatatg tcgcgggagc 43560

ggccctaaaa ggacaaaaag accaaaggga aaaaaaaaag aatgtatata tatgtatgag 43620

tgagtcactt ggctgtacag cataaattgg cacaacactg taaatcaact atactttaac 43680

ttttcaaaaa gattaaaaaa gaagcattgg cgttatcctc aagtacagct ggattcccat 43740

ctgctcctta taatgctgcc cttgggcaac ctccattctc catgttcaca gctctgaagt 43800

ggacataact cttccaagag tgttgctggg cgcattagag gcacaatcta gaacagggcc 43860

tgtacgtaac agataagtgc tccacagtgg atgaaatgaa atgaattcac caacaggaag 43920

taacgatcat ttcctgggtt ggtagggtgt gttgtagtga aacatccttt ctcagaggga 43980

caaagatcag aaatgcacat ttcaaaatca gacactcttt aatttaaaaa aaaaaaaaga 44040

aagaaagaaa agaaaacgaa aaaggcaaat aaacatttaa aagagtaagt ttcttctgag 44100

gaagaaacct gtttcccaag gtcacccaag ccagcagcct taaaatctta gagacataaa 44160

cacagcaaca tggacttgcc agaatgttcg gttggcacca gtttggatcc tggtatcaag 44220

actcctggtc attctcctca ttcactaagg aatgtgggat gagataattt tggggaagtg 44280

ctggaaggaa agccttagaa gggactttag ctggtaacgc aagagctacc tccctttgct 44340

gagttctgcc atagcctcag tacaaacgtg tttcttggtt tccttatttg tttcggcagc 44400
gccagggcat gaggaagttc cccgggtggc caaggatcaa acccttgcca caggaggaaa 44460
aacgctggat ccttaacctg ctgcaccatc agagaactcg tatacttcat tttaatcctc 44520
ataaaacatc atctaaccaa cacggttccc cccctcccct tttttaagcc atttagggcc 44580
gcaggtgcct gtgtatggag gttcccaggc tggaggtcta attgaagctg tagccatcgg 44640
cctacaccag agccacagca acgcgggatc cgagccacgt ctgcgaccta caccacagct 44700
cacggtgaca ccggatcctt cacccactga gcaaggccag ggatggaact tgcaacctca 44760

tagttcgtag tcggattcgt tacccactga gccacgacgg gaactcccac aagacgtatt 44820
tctgatcctt ctttctgttt ataaaaatta aatgagctca ccaagtccgc acttcctccg 44880
ttaattatta tgctactcag aagtttttt tagcacccca aaccacaaaa cggacgctcg 44940
ctccaccgcg aggctgtctt ccggagcaga aaactgacct tttaaaattt ttttttcttt 45000
tggtcttttt ggggccgtac cctagggcat atgtaagttc ccaggctagg aggtctaacc 45060
agaactgcag ccgccggcct tacgctgcaa ctagatgcta cgccaggtcc gagtgcgtct 45120
gcgacctaca ccacagctca cagcaacata cccactgagc gaggcaaggg atcgaacccg 45180

cgtcctcgtg gatacggggg gcggggaggg gcgtaaaccg ttgagctaga acaggaactc 45240
ctagaaaacc gacttcttca aaaactctgc ctctaaaacc cccaagctgt tatttaatgc 45300
agcgtaaagg acgcagcctc cgcttcccca cagcctgggg ccccacagcc tggggcccgc 45360
acatcccccg agacttacat ccccagccct ggtcataacc tccgagttcc gggccgcccc 45420
ccgtgctctg cgccacgaga ggcaacctcc acgtcgaatg ttcccctgga aaaccagtgt 45480
tccttggggc gcagggcggg ggaacgagca ggaactctca acagcgtccc gaggcgcagt 45540
ctccttctcg ctgtctcacc gacgtacgga gccggtcgga cttattttgg agacccgccg 45600

ccccccctac tcggctccgg ggtcccggga cctggccgct cccgggtggc gccactggct 45660
ggccaagttt gacttcccat ttgtctctgc tcgagggaca cgcacctgta cgaagtcatc 45720
cttaatcccg ccgcctcggg acattctggg ctggtggtgc cactccgcgg attggacagc 45780
cctagcacca accccggcaa attcttcctg gtaaaccgcg agagcttggg tcggacccgc 45840
ccacgtcacc accaaccccc gc 45862

<210> 24

<211> 2012

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 24

tccgcggagt ggcaccacca gcccagaatg ttccgaggcg gcgggattaa ggatgacttc 60

gtacagccct agatgtctgt cgatcctcaa gatattgatg gtgcttttgg tcctgagcgt 120

tggactcttt atgttccaaa gcgtgttcct cgatacagac ttcagtctcc tcaactcacc 180

catcccgtcc cccaccctgg atgcgcagac gctgaagctt ctacctgaga aacccgattt 240

ctacggtgaa aacgggctgt tcccgaaaaa ccagtgccaa tgtgacgcct tcgggcatca 300

ggaaagctat aacttggagg atgcctacga cccgcaagac ctccccgcag tgaacctgag 360

gagacaggct gagctcgaac actttcagag gagagaaggg ctccctcgcc caccgcccct 420

gctggctcag cccaacctcc cctttgggta cccggtccac ggggtggaag tgatgcctct 480

acacaccatc cccatcccag gcctccggtt tgaaggacct gatgctccca tctatgaggt 540

caccctgaca gcttctctgg ggacactgaa cacccttgct gacgtcccag acaatgtggt 600

gaagggcaga ggccagaagc agctgaacat tttgaccagt agccgggagc ttttgaattt 660

catcctccag catgtgacat acacgagcac agagtaccac ctccacagag tggatgtggt 720

gagtctggag tccaagtcct cagtggccaa gtttccagtg accatccgct atcctgtcat 780

gcccaagtta tatgaccctg gaccagagag gaagctccga gacctggtga ccattgccac 840

caaaaccttc ctccgtcccc acaagctcat gaccatgctc cggagtgttc gtgagtacta 900

cccagacctg acggtgatcg tggccgatga cagcaaggag cccctgaaaa tcactgacag 960

ccacgtggag tattacacca tgccatttgg gaagggctgg tttgctggca ggaacctggc 1020

catatctcag gtcaccacca aatatgtgct ctgggtggac gatgacttca tcttcaacag 1080

caagaccagg atcgaggcgc tggtggacgt cctagagaaa acggaactgg acgtggtagg 1140

tggcagcgtg attgaaaaca cattccagtt caagctgttg ctggagcagg ggaagaatgg 1200

cgactgtctc caccagcagc caggattttt ccggcccgtg gatggcttcc ccgactgcgt 1260

ggtgaccagt ggtgttgtca acttcttcct ggctcacaca gagcgactcc aaagaattgg 1320

cttcgacccc cggctgcagc gagtggctca ctcagagttc tttattgatg ggctcgggag 1380

cctgctcgtg gggtcctgcc cacacgtgat cataggtcac cagccccatt taccagtgat 1440

ggacccagag ctggccaccc tggaggggaa ctacaccagt tatcgggcca acaccgaagc 1500

ccagatcaaa ttcaagttgg ctctccacta cttcaagaac tatctccaat gtgtcaccta 1560

aggtatccgg gcattggaaa agcgctgagc tgcctggttg caagtatcta agacagcgga 1620

tgcggtggct gggataccaa tatttgaact cctcataaga taagcactgt aatgcccagg 1680

gagcagggta ggcaggtggg tctgactccg ttactggaag taccaataaa agtacagggt 1740

cattagaaat ggaccagtca ctgaggtggg caatggagac ttcattcata acgattacgg 1800

cggtgtttcc atcatggctc agaggtagca atccagactg ctatccacga agatgcgagt 1860

tggatccctg gccttgctca gtgggctaag gatctggcat tgctgtggct gtggcatagg 1920

ctggcagctg cagctctgat gcgcccccta gcctgggaac ttccagatgc taagtgtgtg 1980

gccataaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2012

<210> 25

<211> 502

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 25

Met Thr Ser Tyr Ser Pro Arg Cys Leu Ser Ile Leu Lys Ile Leu Met

1 5 10 15

Val Leu Leu Val Leu Ser Val Gly Leu Phe Met Phe Gln Ser Val Phe

20 25 30

Leu Asp Thr Asp Phe Ser Leu Leu Asn Ser Pro Ile Pro Ser Pro Thr

35 40 45

Leu Asp Ala Gln Thr Leu Lys Leu Leu Pro Glu Lys Pro Asp Phe Tyr

50 55 60

Gly Glu Asn Gly Leu Phe Pro Lys Asn Gln Cys Gln Cys Asp Ala Phe

65 70 75 80

Gly His Gln Glu Ser Tyr Asn Leu Glu Asp Ala Tyr Asp Pro Gln Asp

85 90 95

Leu Pro Ala Val Asn Leu Arg Arg Gln Ala Glu Leu Glu His Phe Gln

100 105 110

Arg Arg Glu Gly Leu Pro Arg Pro Pro Pro Leu Leu Ala Gln Pro Asn

115 120 125

Leu Pro Phe Gly Tyr Pro Val His Gly Val Glu Val Met Pro Leu His

130 135 140

Thr Ile Pro Ile Pro Gly Leu Arg Phe Glu Gly Pro Asp Ala Pro Ile

145 150 155 160

Tyr Glu Val Thr Leu Thr Ala Ser Leu Gly Thr Leu Asn Thr Leu Ala
165 170 175
Asp Val Pro Asp Asn Val Val Lys Gly Arg Gly Gln Lys Gln Leu Asn
180 185 190
Ile Leu Thr Ser Ser Arg Glu Leu Leu Asn Phe Ile Leu Gln His Val

195 200 205
Thr Tyr Thr Ser Thr Glu Tyr His Leu His Arg Val Asp Val Val Ser
210 215 220
Leu Glu Ser Lys Ser Ser Val Ala Lys Phe Pro Val Thr Ile Arg Tyr
225 230 235 240
Pro Val Met Pro Lys Leu Tyr Asp Pro Gly Pro Glu Arg Lys Leu Arg
245 250 255
Asp Leu Val Thr Ile Ala Thr Lys Thr Phe Leu Arg Pro His Lys Leu

260 265 270
Met Thr Met Leu Arg Ser Val Arg Glu Tyr Tyr Pro Asp Leu Thr Val
275 280 285
Ile Val Ala Asp Asp Ser Lys Glu Pro Leu Lys Ile Thr Asp Ser His
290 295 300
Val Glu Tyr Tyr Thr Met Pro Phe Gly Lys Gly Trp Phe Ala Gly Arg
305 310 315 320
Asn Leu Ala Ile Ser Gln Val Thr Thr Lys Tyr Val Leu Trp Val Asp

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

385 390 395 400
Asp Cys Val Val Thr Ser Gly Val Val Asn Phe Phe Leu Ala His Thr

405 410 415

Glu Arg Leu Gln Arg Ile Gly Phe Asp Pro Arg Leu Gln Arg Val Ala

420 425 430

His Ser Glu Phe Phe Ile Asp Gly Leu Gly Ser Leu Leu Val Gly Ser

435 440 445

Cys Pro His Val Ile Ile Gly His Gln Pro His Leu Pro Val Met Asp

450 455 460

Pro Glu Leu Ala Thr Leu Glu Gly Asn Tyr Thr Ser Tyr Arg Ala Asn

465 470 475 480

Thr Glu Ala Gln Ile Lys Phe Lys Leu Ala Leu His Tyr Phe Lys Asn

485 490 495

Tyr Leu Gln Cys Val Thr

500

<210> 26

<211> 58425

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (5753)..(5852)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (9176)..(9275)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (18671)..(18770)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (26990)..(27089)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (45736)..(45835)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (48911)..(49010)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (52558)..(52561)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (52565)..(52664)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 26

ctcacttccc cccccacccc cgtcctttcc ctctgtccct ttgtccctcc accgtccctc 60

catcatgggg tccacctcgg gtcccaggct gctgctgctg ctcctgacca gcctcccccc 120

agccctgggg gatcccatgt gagtaatcac aaccccaacc cccaaacaag gctgcttctg 180

cattgggagt gggcacttgt gagtataggt ctctgcaggt ttagggtgca tgtacggtgc 240

tggttgattc tgtggcttgt gatgaggttg gggtgagtct cagaagttgg ggttgggtga 300

gtctcagaag tttggactcc ataggatctg ggagtttgta gttttagcat ttaggagttt 360

cagagatgcg gtttggatgt atgtggctga ggggatggat tgggttgtat ttataggtct 420

ggggtgctag aggtttagga ggctgtttag ggtgttccag ggtttgggta tttagagact 480

tgaggtattt aaagatttag gagttctgac cttggagcag tgggttaaga attcgactgc 540

agaggccagg gtcgctgatc cggtgcgacc ataaaatgat aaaaaataaa taaacgatta 600

aaaaaaagat tgaagggttg agacttctgg aatttgtggg tttgattgtg ggcttggaag 660

tccatcgtct tggaggaatt ggttctgatt ttgaggttca ggaattgatg ggatctgaag 720

cccccaagct gtcctccagt catcggatcc cccgcagggc taggggctgg ggcagagcgc 780

tgaccctggg ggtgcctagc atctcgtgcc cctgggatga cagctctacg cctcgtcctc 840

ccctcccgca gttacaccat aatcaccccc aacgtcctgc gtctggagag tgaggagatg 900

gtggtgttgg aggcccacga agggcaaggg gatattcggg tttcggtcac cgtccatgac 960

ttcccggcca agagacaggt gctgtccagc gagaccacga cgctgaacaa cgccaacaac 1020

tacctgagca ccgtcaacat caaggtgggc gcgctcaaca gccggaccgc tgaagcccca 1080

ccccttcttt gagtcctctt ggtagctgag cccctcctcc ctttctgagc cccacccacc 1140

ctgcctgagc cccgcccctt ctgtctgagt gtctccattc tgaaccccgc ccctctgagt 1200

ctcctcccct tcggagccct tccccttttg gagtccgggt cacttttttgg agccccctcc 1260

cactctctca tcccggtctt tctctgagtg tccccacctt ctgagccctc gtctttctct 1320

cagcccggcc cccttccaag ccccaccatg tctgagccct tccccatttc tgacccctcc 1380

cctccaaccc tcctccctaa gtcctttctt cttttagaac ccgtcccctc tccgagtctc 1440

ctccccctttc tgaaccccct acccccttctg agccctcctt ccgctaagcc ccctgcctga 1500

atccccccttc ccatccctcc ctctgactcc ctacccccctc tcttgccctt tggcccttcc 1560

ccgagtacct cttctctccc caaacctggg caaagcagga ggaccagaag tgacaagcag 1620

gctctgttgc gaggaggggc gggtgcggac ccagccgaag tcctagaggc tggatggtgg 1680

gcaaggggtc ttggccccta gtgatcccct ggttcctgct cagatcccgg ccagcaagga 1740

gttcaaatca gagaaggggc acaagttcgt gaccgttcag gcgctctttg ggaacgtcca 1800

ggtggagaag gtggtgctgg tcagccttca gagcgggtac ctcttcatcc agacggacaa 1860

gactatctac accccaggct ccacgggtaa ggggctgagg gtggctgcag agagccaggg 1920

gcagggctgg aggaaggggc agggcctcac ccggctctgc ttttctctcc caccactgct 1980

cagtcctcta tcggatcttc accgttgacc acaagctgct gcccgtgggc cagaccattg 2040

tcgtcaccat tgaggtacca gccgactggg gccccagaca tacccagggc agggactcgg 2100

ggagagacaa agagagagag agaaacagag aaagggattc cggcaaaggc ccagcagcag 2160

agacataaag gcaaaaaaca aaaccccaaa aacgtaaggg cacacagaga gatcgggaga 2220

gaggcgggga cccagcgatg cttaccgtgg atgacggctc cagataagtc cctggtcact 2280

gtgtgaatct ggacaggtca cttcatcttt ccaagcctca gtttcctcat ttgaagactg 2340

acacgacagg tactaattct atgtagtctg ttccgcctac tgcccgccag agggcgcgtg 2400

ggagcacctg agtcaggttc caccctcct ctgcctgccg ttttccaggg ctccccgctc 2460

ctggggtaaa tgcccaagtc ctccccacgg gcctcaaggc cctgcaagac ctgctcccgc 2520

accctgccca ccctcctttc ttccctctct cttcctccct ccgctccagc cacgtgggcc 2580

tcgtcaccgt tcttgcaaca atccaggcac agtcctgccc caagaccttt gcaggggttg 2640

ttccccctcc cccccaaatg ctcttcctgc aaatatccac acagtttgct ccctcacctc 2700

cttcaagtct ttgctcaaat gtcaccagtg taccaatttt acagtgaggc ttgtcagagc 2760

gccctgtaaa attgcaacag aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 2820

ctccctttttt tgccttcctg ccatctcttt ttggcatctt ataaatcgga gttatttccc 2880

ccctcccttt tttggtcttt ttatcttttt agggccgcac ccgcagcata tggaagttcc 2940

caggctaggg gtcgatttgg cctaggccac agcaatgtgg gatctgagtt gcacagctca 3000

cagcaacgca ggatccttaa cccagggagc gaggccaggg ttcaaaccca agtcctcatg 3060

gatacttgtt gggttcgtta accactgaag cacgatggga agtttttttgg ggtttttttt 3120

tgtgggacct attcctttgt taactgcgcc ttcccccaat ctgcactgaa cctaagttct 3180

gttcagaaag ggattatctg ttggcccaga gtttggcggg tagtagggta aataaaaact 3240

tactggaaga agggagggag ggaaggagag gggagtgaga agcagggagt gatggggaga 3300

gaaagacaag tggaggagga aggggaggaa tggggcctgt cctccttgtg ggatctttgt 3360

atttattgaa atcaggcaaa cctaacaagg accagagttt ttgtgtgtgt gtggtatcag 3420

tatgtgtgtg gggttttttt ggtttttgtt tgtttgtttt ttgcttttta gggccatacc 3480

ctcagcatat ggaggttccc aggcttaggg tccaatcaga gctacagctg ctggtctaca 3540

ccacagccac agaaaggcag gatccaaacc acatctgcga cctacaccgc agctcacagc 3600

aatgccggat ccttaatgcc ggactgaaca tgcaacctca tggttcctag ttggattcgt 3660

ttccactgca ctacgatggg aactccaagg agcgggttct gaaggctgtg tgctcacttt 3720

agtgatggtg gaaaacagag aacaccctcc tctaaagatg tggcgctgcc agactcccat 3780

tgaacgtcac ctcatgccat tgggaagaac atatccacaa ttacctccac ttgccagaga 3840

agctagagaa tcagatttct ctttgaagtc tcctgatgtt tagctattgg caacaaatga 3900

aatcatatac ttattaggtt gagccacacg aagttgctat tcttgcaggt caaaaaggtg 3960

aatgtaggca gtgatgtgtg ccttctacaa atcaaatgct cagcccaggg tcctatatca 4020

aaggaggtga taaattctag taattactag tcttcagagc gacacagatc atcacaagca 4080

cttgcctaca ctaacaggtc ccaaaccagt gacacaggag ctgtagttat ctccttttc 4140

caagaggttc acattgagca caaagaggtt aagtaatttg cccaagatca cacaggcttg 4200

taagtggtgc agtggggaca ggaacccagg ctacctggtt tgggtgccca ttcttaacca 4260

ctgcccctgt agacacgaca cagaggagaa ccaaggggct aagcctggtc tctgaagagc 4320

cacttccctt cctgtctcct cacagacccc tgaaggcatt gacatcaaac gggactccct 4380

gtcatcccac aaccagtttg gcatcttggc tttgtcttgg aacatcccag agctggtcaa 4440

gtaggtcggg ccctccagca ggggtggggt ggagtggtcg tgtgttttag ggctccccag 4500

gagagggagt gggggggctg ccagacctgg cggactcact agcctgcctc ccccacagca 4560

tggggcagtg gaagatccga gcccactatg aggatgctcc ccagcaagtc ttctctgctg 4620

agtttgaggt gaaggaatat ggtaagaaga ggagggagct gggggggggg gggcgtgcat 4680

aatgttggac ccagcgttga ccccccccac cgaacgaata ccatctgctc ccccccaata 4740

gtgctgccca gttttgaggt ccaagtggag ccttcagaga aattctacta catcgatgac 4800

ccaaatggcc taactgtcaa catcattgcc aggtgagggt ctaggggggag ggcctgggga 4860

gagggaaggt caagggatag ggcagggatg gaggggggagg ggctcgtcac ggccagtgga 4920

catttggggg aagactcctc ttttcaggac cgggggagtc tgagacccct tcccactttg 4980

caggttcttg tacggggaga gtgtggatgg aacagctttc gtcatctttg gggtccagga 5040
cggtgaccag aggatttcat tgtctcagtc cctcacccgt gttccggtac ctaacagtgg 5100
ccccctctga gtaactcttc ctctcccccc cggaagccct tcccctccct gagccctcgc 5160
tttctccccc agatcattga tgggacgggg gaagccacgc tgagccaagg ggtcttgctg 5220
aatggagtac attattccag tgtcaatgac ttggtgggaa aatccatata tgtatctgtc 5280
actgtcattc tgaactcagg tgaggcccga tctgagggcg gaggctccgt accaccatgt 5340
ggtccagcct gagaggggca gctcagtgga ggggagagga tcagaatgaa gggcgaccca 5400

gtctggtggg gggcggtgtg tccagtctga gggaggaggt ccagaatgaa ggcagggtcg 5460
ggtctgacag gggagaccta ggctgggaca caaacccagt ctgaggggggg aggcccagtc 5520
agagggggga ggcccaaaat caaggtggga tccagttcat gggggagacc tagtctgagg 5580
aaggtggggt ccgtgttgag gagggcagtc tggccctccc tcatggctgg ccccccctcag 5640
gcagcgacat ggtggaggca gagcgcaccg ggatccccat cgtgacctcc ccctatcaga 5700
tccacttcac caagaccccc aagttcttca aacccgccat ccttcgacct cannnnnnnn 5760
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 5820

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnagctgtgg tgtaggttgc agactcagct 5880
tagatctggc attgctgtgg ctgtggtgta ggccagaggc tacagctctg atttgaccct 5940
tagcctagga aactccatat gcagtgggtg tggccctaaa aaaaaaaaaa aagttttccc 6000
tcctgcacca gctccaacac cccaaatagt ttggtgtgtg ttttctagaa aaaaaaagat 6060
acaggcagac ctcggagtca gttcctggcc atgttaataa agcaagtcac ataaattttt 6120
tagtttccta gtacatataa aagttatgtt tacactatgc tatattctat taactgtgca 6180
actgcattgt ttaaaaaaat gtacatacct ttattttaaa atacttgatt gctatcagag 6240

tttcccagcg gctcagcaga ttaagaatcc agtattgtca ctgctgtgac tctggttact 6300
gctgttgatg ggggttcaat cccctggcct ggaacttctg catgccgtgg gcatggccaa 6360
aaaataaaag aagaaaaaaa atttaaaaat taaaaaatgc tttactgcta tcaactatac 6420
ttcaaagaaa aaattgctag agtaaaaaat aaatgcttta ttgctaacaa aagttaacca 6480
tcctctgata acgcagaggt cacaagcctt tgatttgttt ttcaaaaatg cagtatctgc 6540
aaaactcaat aaactgaggt atgcctgcat tctcctacaa acccacagtg cagtcattag 6600
aattaggacg tcaacattaa ttcattacta ccctcaaatc ctccatcacc attcaaattt 6660

tgccagggtt ttgttttgtt ttgtttttg gtgtttgggg ttttgaggtt ttgtttttgt 6720

ttttgtcgtt tatagggaaa ggatcctgtc cagaatcaca ggctgtgttt tctggttggg 6780

tctcttcagt gtccttggac ctgtctgacc tttagagcac tttcttcttt ctgtgacttt 6840

cacatccttg atggatacga agtacacaga ctgagatctt ggggactgtc ccaccatctg 6900

ggtctgcctg atgctccttc atgacagcac tcaggttttg cattttggc aggactgtca 6960

cggaagagac atcgtgtcct tcttggtgca ccatttcagg tgacaaaggg tactgattta 7020

tcccactctt tggtgatgtg taccctgatt gcctgattaa gctaatgtct gccgggtctc 7080

tccattgtaa atgtcctctt tattccttttt tagttatttt taaaaacttc tctttaacta 7140

tcagatagtg gcaaaattca agtcaagaga gatttccctc caaatcagtg ttcacttagc 7200

ctttaagaca acaggggtgg attccttata ttgtaatgta tgattttcaa acacaaccgt 7260

actttttttt tcttttcttt cttccttcct ccctcctttc atcccttcat tcttccttcc 7320

tttcttctct ttttctttcc ttccttttt ttttttcctta caaaaaagca cccacctctc 7380

aaaggcagcc attgattgcc aaaatgggca aacatttcta aattcctgta gtggaaagct 7440

agcagcccct gcagccctcc aaaaagaaaa agattcccaa tacacatgag caaaggatct 7500

tcagtctctt tgcactttat aactaggcgt gctgctttct gctccagtga cccaagatgt 7560

tcttttgcaa agaggaacgt ttttttgcaa ggaggaaatt tagacaaaac atctgattta 7620

gaggggtaca gtttacacat acgtggattt ttttcaacat tgtgtcatta ctttaaccag 7680

ttgggggtga gccagaggat tgattaaaag tcagtacccc aaaggcactt tgatggatta 7740

ttccagagcg cagatggatt taggcatctc tggaattcca cctacttggt tgtaaggcag 7800

acccagagcc aaaataaaat ctgttcatca tttttttgag gaaagcccag ccagggttga 7860

actctgttcc cgcccagctt gctgatggtg tcaagctggc ttttaaaggc cacctcctct 7920

ccagcagtct ccatcaaagt ccagggaatc tttcaactca ccccattgct ttcaggaagg 7980

acttttaacc atcagacaca gcagcaggca tggtactcag ggcccaggat gcttctggag 8040

ggtcttccgt gcaaaggttt cattccctca aaaaccaaag aagggaaaga aatcaataca 8100

attcagcctg gattattttt gcctttatgc caacacagtt gtaaaatagg gtttcccata 8160

tattttatgg aagaaggagc ccccagagtc aaatgggcct ggggtccctg gaagtgatca 8220

catggtcatg ggtgtgtggc agctaggaat ccctccgggg attgtagaga tacgtgtcta 8280

aaaggggaca gcgagaaagt gagtctgttc caaacctggg ttgttcccct cctcccctct 8340

tcccccaaaa ggtgacctgg atgaagaaat aatcccagag gaagacatca tttccagaag 8400

ccagttcccc gagagctggc tgtggaccat tgaggagttt aaagaaccag acaaaaatgg 8460

gtaaggctgg gatgaccctg cttcaacccc cgccgccagt acccagggac agccccctct 8520

catcacacta gaactggaca atgaatttgc aggtacctgg agtccccctt cttttctttc 8580

ttgggggaat cccacaaccc aacctaaaaa aatcaagccc ttgggctatc agccactgcc 8640

ccacacacta cagtccgttc ctttcgcatc tactaaaaat ttatcttgtg tttgtttatt 8700

cttcattcat tatattttct ttctttctca ctgcctgcgc tgtgactcct tttctctcta 8760

cattctgttt atcatcatct tccacacaac tcatttctta tcctcaccac caccactctc 8820

tgctccaaat tttgaatttt acacccagac tcctctctgc tatgtgaagc gcctacaccc 8880

cgtcactagt gttactctct tatcgctgac ctcccttgta ccctcccatt tatttctttt 8940

tttttttttct tttgccctat ctacctgcct ctctttccca tcccatgttt gccatgttga 9000

attatgttta tttaagaata tgtttagaga gtgatgtctc tattgatgat gactacctgc 9060

tgtctctcat ccgcgcgaca tattcattat ttataccatt tggcgtactt cacttgtcta 9120

acacaatcct tatccgtata taaagagatg atgaagaacc ccccgcccgc ccctgnnnnn 9180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 9240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnntaacc cactgagcaa gaccagggat 9300

ccttaacccg ctttgcacag caggaactcc tgggcttttt ttttttttt tttttttga 9360

gccctgagat tttttaatcc ccccccccct tttttggctt ttctagggcc gcacccgtgg 9420

catatggagg ttcccaggct aggggtctaa tgggagctgt agccgctggc ctacaccaca 9480

gccacagcca cagccactca ggatccgagc tgcatctgca acctacacca cagctcatgg 9540

caacaccaga tccttaaccc actgagcaag gccagggatt gaatctgcaa cctcatgctt 9600

cctagtcagc ttcgttaacc actgagccag gatgggaact cccttaaatt cctgacatct 9660

tctcaacatc aactctcttc tcaagatcaa ctctctctca tctcattttt ttttttttt 9720

ttttttttt ctttttctagg gacgctcccg tggcatatgg aggttcccag gctaggggtc 9780

gaatcggagc tgtagccacc agcctacagc agtgtgggat ctgagccgca tctgcaacct 9840

acaccacagc tcaaggcaac accagatcct taagccactg agcaaggcca gggatcgaac 9900

ccgaaacctc atggttccta gtcggattcg ttaaccactg tgccacaacg ggaactccca 9960

aaataagaga tttttaaaaa ccgttttagg attccagaaa caactgagca aaaaaatata 10020

ccaatggctg agtaatagtc catcatgtat ctgtactaca tcttctttat ccactcctct 10080

ggacacttag gttgcttccg tgtcttggct attgtcagta gcactgcagt gaacacctgg 10140

tgcattcaaa ttatggtttt cttcagtctt ttccattttt aattccttttt tttcctttca 10200

aatagagagc aaggggtcta gctttcctca ggcagcataa gctaaccaat atttaacaca 10260

atcattctat tttccttgag gacactctta tttatagcac aagaacctgg tttctcaccc 10320

atgtcctaaa ttaaatttaa gtttagaaaa atttataaaa acaaatagta agtaagaaat 10380

ggtaaggagc accagtgact aatcagacac cccgagggtg atgagtaaat gacagtaggt 10440

tgggaaataa ggattttgtt caagcctctg attataattt tttttttgc tcttgaagaa 10500
taagaacaat gcacaaatct taatagattt cttagtgtaa cattattaat aatgtgttaa 10560
cagtttgtgc agtttcactt gcatcagcac tctgcttgca tttgatcagg taatttttgt 10620
gtcatatata acattgtttt cagcatcatt tttgatcaag gttgttatca aaattcaacg 10680
gagtaaattt gaagatgtaa ttggctttat taaacaattc atgaattggg cagcgtctca 10740
tctggcaggc agagagatac tcagaggagt tgtgaaaaat ggaaggtttt aatagaatga 10800
agtctagggc aagagagtaa tcgcaagata caaatttcat cattggagga aaataacaat 10860

tcaggtggga gaggatctcc ttggctgagc tacagtattt tcattcgctg ggctttttac 10920
tgggcaggaa gaaagtcttc cttcctcctg ctgcagtaaa tttcacttcc tatttgggag 10980
tgcaaggtac ttctctttcc tttggggtct gtaattgatg cttcttcctg ttgggatctg 11040
taattgacat cttcctgttt ggggtaattg acttgcttgg tggagcatta gagctccctc 11100
tacaggcctt ccctacttca atttagttaa ggtttacttt tactaatttt tacaatgtaa 11160
atcagtgctg tccattagaa atataatgca ggttgtaaac gtcatttaaa attttctgat 11220
agccctgtaa aaaagggata ggtgagtgag ttcccttgtg gcacagtggg ttagggatcc 11280

tgcatcatca ctgcagcagc ccatccctgc tgtggtgtgg gtttgatccc tggcccagga 11340
acttccacat gctgtagggg cagccaaaaa gaagggatgg taggtgaaat caattttaat 11400
aatacatttt atttaatcca aatatatcct aggagttctc attgtggctc agtgggttat 11460
gaacccaact tagtgttgtg aggatgtggg ctggattcct ggccttgctc agtgtgttaa 11520
ggatccggca ctacctcaag ctttgcatag gtcgcagatg gggctggaag ctggtgttgc 11580
tgtgactgta gtgtaggctg gcagtgacag ctcagattca gcccctagcc tgggaacttc 11640
cacatgctgc aggtgcagcc ctaaagagaa aacaaacaaa tatatccaaa atattattat 11700

ttcaacattt tgtaaaaact tgcaaaacca ctatcacact gatactgtta caataataaa 11760
tccattaata ttttaaaata agctattaat aatctcaaaa ttgtgatatc ttttagtttt 11820
atttgtacta agccttcaaa atctgccatg tattttatac ttactgatat ctcaattaga 11880
atgttagctt ttcattagaa atactttgat ctgtaattac catccataaa atttacagtt 11940
aaaaaggaaa gtgtacccaa gttgttgtaa atattctttt ttctttcttt ttttttgtat 12000
ttttgacttt tctagggcca cttctgcggc atatggagat tcccaggcta ggggtctaat 12060
tggagctgta gccaccggcc tacgccagag ccatgtctgc aatctacacc acagctcaca 12120

gcaatgccag atccttaacc cactgagcaa ggacagggat tgaacccgca acctcatggt 12180

tcttagtcgg attcgttaac cactgtgcca caatgggaac tctgtaaata ttctttaaaa 12240

agttatccag tcactgaatc aagcatcctt ttaaaaattg agatacagga gttctctggt 12300

agcctagcag ttaaggatcc attgtgccac tgctgtggct caggtcgctg ctgtgatatg 12360

ggttcaatcc ctggcccaag aactttcaca tgccatatgc acagccaaaa aagtgtaaaa 12420

taaaacaaaa ttgtgatcta attcacatac cacaaaagtc acccctttgaa agtgtacaat 12480

tcagcggttt ttagtatatt cacgatgcac attgtttttg ttttttggta ttttttttttt 12540

tagggctgca cccacggcat atggaggctc ccaggctagg ggttgaatca gagctgcagc 12600

tgctggccta taccacagcc acagcaacac cagatctgag ccatgtctgt gacctacact 12660

gcagcttgag gaaatgccac atccttaacc cactaagcaa ggccagggat cgaatccata 12720

tcttcatgga tactaattgc atttgtaacc actgagccgc aatgggaact cctgcacagt 12780

gtttttttctt ttctttttttt ttttttttttc ttgtcttttt gtcttctcta gggccgctcc 12840

tgcagcctat ggaggttccc aggctaggga tccagttgga gctatagcca ctggcctacg 12900

ccacagccac agcaacacca gatccgagct gcatctgtga cctacaccac cgttcatggc 12960

aacaccggat ccttaaccca ctgagcgagg ccagggattg aacccgcaac ctcatggttc 13020

ctagtcggat tcgttaacca ctgagccacg acgggaactc ctggttttta agttgaaatc 13080

tgagttaact aaaacgaaat aaaagtagga atccagttct caactgagct agccacattt 13140

caagtgccca gggtccactt acagtcatca ttttggagag cacagatcag aaccttcagt 13200

tatgcttgcc ttcttccctt ctgcatattt acctatgaat aacattacaa agaaaatgag 13260

aatttctctc acagcaactc ccatccacca ccaccacctg taagatatca ctattaatga 13320

tgtgtctctg ggctctgcca gggcaggcgg agcttgggac agctcttgtg gtcaggggtg 13380

agccctgaga tattggcagg gtcaggaact tggacctgaa cttggatcca gcccaccctc 13440

cctgcccccct accaccgacg ctgtgttctg tttccacctg ggcagggatc tgcgtggctg 13500

acccctatga ggttgtggtg aagcaagatt tcttcatcga tctgcgtctc ccctactccg 13560

ttgtgcgcaa tgagcaggtg gagatccgag ctatcctcta taactacagg gaggcagagg 13620

atctcaaggt gagcctctag tgtgacaggc atgatgggga gcttggaggg agggtccatg 13680

gcacactctc ctgacttgat actccctctt cctggcaggt cagggtggaa ctgctctaca 13740

atccagcttt ctgcagcctg gccaccgcca agaagcgcca ccaacagact ctaacggtcc 13800

cagccaagtc ctcagtgccc gtgccttaca tcattgtgcc cttgaagact ggcctccagg 13860

aggtggaggt caaggccgcc gtctacaacc acttcatcag tgatggtgtc aagaagaccc 13920

tgaaggtcgt ggtgagtctt tggggatacc tgctgcccct tgtccttcag gaaagactcc 13980

tgtcttcctg tgctgtgaac ccaggttgga gacccaggct aagaatacgg agtacttctc 14040

agaaaattta ggagttccgg aagtttggaa gcagggctgg gattagggtg aggcaagtga 14100

ggcattctcc ttgggcatgg aatttcaggg gacactccaa agcttagtaa cagagatcaa 14160

tgatattttt tcgttaaaat atagtttaat gtcaaatatg acatttcgta acacatttca 14220

gcagaggagt tttctcttga ctaaaaatct tgggaggagt tcccattgtg gctcagtggt 14280

taacgaatcc gacttggaac catgaggttt tgggttcggt ccctggcctc gctcagtggg 14340

ttaaggatcc agcgttgcca tgagctgtgg tgtaggtcgc agacaccgct cgcatcccac 14400

attgctatgg ctctggtgta ggccagcgac tgtggctcca attagacccc tagcctggga 14460

acctccatgt gccgagggag cggccctaga aaaaggcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatct 14520

tgggaaagca tatttcacag aacaaatatt ataaagccat aacatacaat gctagaacag 14580

aggaaacgtc tatttctacc tatgattctt accttaaaat atgcattaac agttactttt 14640

ccatgtccta tgattaaaca tataatagat aaaatcaaca ataaaaataa aagtattatc 14700

atcttttagt aacgttttaa agcaaaatgt gagatcataa acaagatcaa aaatatttaa 14760

ttcaagagta cctgttgtgg cttagcggta acaaaaatat ttaattcaag agttcctgtt 14820

gtggctctga ctagaatcca tgaggatgtg ggcttgatcc ctgaccctgc tcagtgggtt 14880

aaggatctgg cattgccatg agctgtggtg taggtcatag aagcagcttg gatctggcat 14940

tactgtggtt atggtgtagc cagcagctgc tgctccaatt caactcctac cctgggaact 15000

tccatgtgct gtaagtgcag ccctaaaaag acaaaaaaag taatgcaata tattaagaaa 15060

tcaaaattaa tgccccaaac cctcacaaca aacaaaatat caaaatttta aatagagaca 15120

ggatctgaca gtgtcaaggc aaaccatatt ggagcctgaa gcagaagaaa aatgagttgc 15180

tccataaatg tgcctgtatg tatttttaaa tggttaattt tccccaaaaa cattacagta 15240

gctgaaaaaa tattgaaaca ttgaaaacca agtgtattaa aattgacaga gtgattttcc 15300

attgaagtat tttgtttata cccaaaccag aatttattat aatttttctt tattggcttt 15360

aataaaagca aactcatatt tttttcaact actttactgt tctggaataa aattaaccat 15420

taaaaatatg tgaaagtata tattttgggg cacatatttt tctttctttt ctttcttttt 15480

tgggggggtgt ctttttaggg ccgcaccatc agcatatgga ggttcccagg ctgggggtcg 15540

aattggagcc attggcctat gtcacagcca cagcaacgcc atttctgagc caagtttgtg 15600

acctacacca cagctcatgg caatgccaga tccttaaccc actgagtgag gtcagggata 15660

gaacctgcat cctcatggat actggtcaga ttggttttca ctgagccacg atgggaactc 15720

cacacacatt tgtccttttg ccttgagttt ctatatggct cagcttgggc actggtgaga 15780

agaaagccag gattttgtta gagtttatat tgcccagctc ccaaaagcca gtgtgcccat 15840

cacttcacaa ttctgtactc actgtggctg gtagcttgaa aatcaccatg ttgggaatat 15900

ttacaccaag gaaattggca gcactacaaa ttaggaactt ttcttcctga aaagctggat 15960
gttatatatt taccaacaca ccattggagg catcttagtc tgcaaaggaa aatctgggaa 16020
ttactaccag gtgaaaggag aatgagttct aggaagacaa aaacagccac cgtccaccat 16080
ggagatttat gtgtagacac ataagggctt gtagtgggcc tttgatccta attaagacag 16140
ttctgatttt aactgagccc ttactatgtg ctaggcacta tgttaaatac ttgtgtgaat 16200
cctttcattt cttttgtgag agggggggtct ttttaggacc acacctgtag catgtgggag 16260
ttcccaggct agaagctgaa cgggagcttc agctgccagc cttcgcctct gccacagcaa 16320

cgccagatcc gaaccacatc tgcaacgcca caccacagcc catagcaatg ccgtatcttt 16380
aacccactga gcagggccag ggatcaaact cgggtcctca tggatactag tcaggttcat 16440
taccctgagt cacaacagga actcctcatt tctttttttct ttactattta ttctcatttg 16500
tttatttgaa aatgttgttt tacttttaaa ttatttgttt tattttacaa tttttatttt 16560
tattttagtt agcctattga gaggcactgg gttaaaaaca gactctggaa ccagactctc 16620
aggttcaaat ccacactgtg ttctactagc tatgtgacct tgggcaaatg acttcatcca 16680
tctgtacccc agttccccca tcttgaaaat ggaagtgata atagcagtat ccaccccatt 16740

gagtcgttgt gaggattaaa tgaattaacc ccagtaaaga aatcttttag gcacatagga 16800
agatttctat agattttgtt aggtcattat taacttataa ttttattatt aatctataca 16860
acaatgggta cgaggtagat gtttatatta tgtctttata aggaagagag ctgaggcaca 16920
gacaggtgaa gtaagtgact tccagtcaca cagctaagat ctagtggatg ccatcgtgca 16980
tatgctacag taatccccag aacaatgcct cgctgaccag ctgtctgtct gtctgtcctt 17040
ttcttcacgg gactcccctt gcccccaaca ctatccagcc agaaggaatg agagtcaaca 17100
aaactgtggt cactcgcaca ctggatccag aacataaggg ccaacgtgag tcagccacag 17160

aaggggtgag ggctgggtgg ttgaggcagg gtagggtggg agggggggtgg ttgaggcagg 17220
gtaagagtgg gaggggggctg gtgcaatggg tgtctcccat tctcccggca gagggagtgc 17280
aacgagagga aatcccacct gcggatctca gcgaccaagt cccagacacg gagtcagaga 17340
ccaagatcct cctgcaaggt gagaggccct tggcttcgac cccaggggac ccagaactgt 17400
gttgggggggg catgagccca gttccatctc atccctcctc ctcttcagct agaatttctc 17460
tttgatctgc ttcaggaagg ctccaggcac tatttagttc agccaatagc ttttgctgat 17520
gaagaaattt attatttttt aatgaattta ttatatttat agttgtacga cgaccaccac 17580

aacccaattt tataggcttt ccattcctaa cccccagcac atcccctctc ctcccaccct 17640

gcctcatttg gaaaccatac gtttttcaaa gtctgtgagt cagtatctgt tctgcaaaga 17700

agatagatca ttgtagctct gataaagaaa tttaaataag aagcagtata gttccagagc 17760

agaaattctg gatctgattg ccctggatgg ggaactcggg caagaaggga caagatagat 17820

ctgaaaaggc accttgcaac ctgtaaggtg taaagttttg ggaggagacc cttggttccc 17880

tcatctgtga cgggggcaaa taacagtatg gttacctaag ggttgttggg tgggattaaa 17940

tgagatacta tacagtgttc tcttagaata gagcctagca aatagcatta agcacgatat 18000

aaatattcct gactattgtt actggaatta tgttaccact ggtgtgtaac gagaggaacc 18060

agggactgga aatcccctgt gaagcacaag ctcaccccca ccactccgca aatgcagaat 18120

ccccctccag ctgctcagct cctcccatca cataccctcc agctgtccct gactcctttg 18180

gccctggctg gtcagagtct ggaaatgctg ggggcagccc tggtcttgaa tgccatctta 18240

ccgtctggct gcagggaccc cggtggccca gatggtagag gatgccatcg acggggaccg 18300

gctgaagcac ctcatccaaa ccccctccgg ctgtggggag cagaacatga tcggcatgac 18360

gcccacagtc atcgctgtgc actacctgga cagcaccgaa caatgggaga agttcggcct 18420

ggagaagagg caggaagcct tggagctcat caagaagggt atatgccgca cctcctcctc 18480

tgagctgtct aggcccctga gaccccgccc ctccgagccc cctccaacca gaggcccctc 18540

ccctctagag gccccacctc tctgagccct ctccaaccag agactccgcc cctctatagg 18600

caccacccct ctgagcccct cccaaccagg ggccccgccc ctcctctgag accacccccc 18660

tgctcctctc nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 18720

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn cctctatctg 18780

atcctcccac tttctacttt aagctcccct tccccacccc aaacttgtcc cctgctcaga 18840

accctctctt tcttctctgt acccctgtcc cacctctcac agaatcttta tcctctttct 18900

aagcccctcc cctccctggc ctacccatgg tagccacccc ctccactcag cctctgttga 18960

cacttctccc ttctcggcag ggtacaccca gcaactggcc ttcagacaaa agaactcagc 19020

ctttgccgcc ttccaggacc ggctgtccag cacctggtga gtctccaaga tctgcttgcc 19080

catccttagc cttgcacctc cctgagcagg gcctggatcc cggcctcagg tggtctaggt 19140

tggcctcgcc cacacagccc tgtgcgactt gacccctcta ctcacgaagt caaaacacca 19200

gccagatgag tggcctgcat gccacaccgg gtcctgagtt tggggaagag aaactgggcg 19260

gaccaggcca ggccccgcct ctctctgttc attgcttggc tgggatgcag tcttcggatc 19320

ccagagccaa ttggctcatg ctctgtgtcc gcaggctgac agcctatgtg gtcaaggtct 19380

tcgctatggc agccaacctc atcgccatcg actcccaggt cctctgtggg gccgtcaaat 19440

ggctgatcct ggagaagcag aagcctgatg gagtcttcga ggagaatggg cccgtgatac 19500

accaagaaat gattgtaaga ggaagggact cagagcaggc agggggagag gggcatctga 19560

gcatcacagg ttagcggggt gggggggtgg gaggaagact ccaccatcca cccatggccc 19620

aatccattgt gccaggggac aggggataag ggagctggga gtgccactcc tccattgcaa 19680

aaaacaaaga cttgcaggat ccggtgcaaa aggaaagttc ccaggtcaca gagctgctta 19740

gagccgtggt cctcaaagtg tggtccccaa gccagcagca tcagcaccac ctgcaaactt 19800

gttaaaaata cacattttca ggatggactc cagaggcact gaatcagaaa caataggggc 19860

aacgtctaga aattggagct ttaacgcaca tatacacaca tctctgctga tgctggtgtg 19920

tgctgaagtt ggagagttgc tgccttagcc tgaccttgct ggctttcaca cagctttctc 19980

ctgccccct tcacactcta cctggactgc tagaagcctt gctctgtcca gccacagggc 20040

ctttgaacat gctgtttctg ctgcctgccc tgctaacccc tgccctcttt gagagttgac 20100

tcctactcac tcttcagatt gtggttccat ctgtcacccc tcagagacac ttttccacga 20160

ctgagtcact cttccactgt ccattctcaa tgccatctcc acttctcctg cacagcactc 20220

atcagtttgt aattatatat ctgtggatga cctggttggc tcatgtctgt ctcccctact 20280

agacagggag ctccatgagg gctgggctgg ggtctggttt tctcccacca tcttatccac 20340

agctccatca acatttgcag aatgaatgaa tggatactaa agagcttggc cctcttgggg 20400

agaccctggg gagagaccca gccctgcctt gacctgctga tcctacaggg gggtggtggg 20460

catgtgggga catgatgttc acccgctccg ggcttcctgc ttcccctcta gggtggcttc 20520

aagaacactg aggagaaaga cgtgtccctg acagcctttg ttctcatcgc gctgcaggag 20580

gctaaagaca tctgtgaacc acaggtcaat gtaagtgtcc cttgcctctc cctcctcccc 20640

tcccctgctc aggacacatc aggtgaggta tggatttggg gccatttcca gtcctcccag 20700

tgtgacaacc accatcacag tggccataag agtacctaac atttatcgag ccattaacta 20760

agatactcac ctaaaagctt cacatgttta agtcctgtaa tccttgtagc agcccaagag 20820

acaggctacc cttattatcc ccagttttta gaagagaaaa ctggagctcc catcatggct 20880

cagcataaat gaatctgact agtagccatg gggacacagg tctgatccct ggccttgctc 20940

agtgggttaa ggatctggcg ttgctgtgag ctgtggtgta gatcacagac gaggctcgga 21000

tcctgtgttg ctgtggtata ggctggcaac tatagctcct atttaacccc tagcctggga 21060

acctccatat gctgtaggtg cagccctaaa aagacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaga 21120

gagagagaga gagagaaaat tgaggcacag agagatcaaa gatcaggtcc tttccgcctg 21180

ttctcccatt tctagagagt catagccaat ttcagcagaa gtcctctcag tttgctttcc 21240

acagcactcc tccacatgcc tccttgctgc ttccctagag aaaactcaag acacagagct 21300

taaaaagagg agaaaaaaaa tcctcaagac catttcctta gtttagaggg tctttcaggg 21360

tatttttta aaggagtcca tgatcccaaa agggaaggga tttaaaatgt tgactattca 21420
ctgtcccctt ttcctctggc tttggttctg aagcagagaa gtttgaaaag acaggctctg 21480
gagaatctgt aatcactcca tctgctttgc cctgggattt tgaggctggg ttgcttgact 21540
ttagcttccc tacaggggaa cctcaggctc tcatcttcag ccagctgctt ctacctcctc 21600
agaaccccag aaaagggatg gaggggaggg gccgttgcct ttaatgccca aaagggccca 21660
ggccttcctg gttccaacct ggaagatttg agagaaatta tagtagaaat gagacaacac 21720
taggactagg cacggggtag gggtggggat gtcagagaga agtgacttca aagcctgact 21780

ctcaggcact tccccttcaa ggccttaatg tgtgcatctg taaaacgggt atggtggtct 21840
ttgtattgtt taggactctc tgcattgtcc tagatggaac acaagtgtga cccagattat 21900
gcaaaaatag ggtatttatt ttagggatcc aagaatttat caagtgcaac gataaaagag 21960
tcctcaggga ctctgccaga atgcttcgtt tttcacgtcc tcccatatct ttccttccct 22020
tcttgcctaa taattcaact ttcctggcca tccggcctgc ctggccaaac tgtcttcctt 22080
ggggaaatag accaaagcac cagcagcaga atctcagtga cagattctga ttggctcacc 22140
gtgggtcagg tgatcacctg tggaccaatc agctgaggga ggcagtaggt cttagtgggc 22200

aactatgtgc gcttctggtg cggccttgtg agtggaagtg aggtgttcta acaacagtca 22260
tcgacaggtg tagaagagat tcctgggcag gcaaaaggat catttctact gtaatataac 22320
atttttact atacatatta taatgaagta tggcataggc tgtggaaccc gactgctggc 22380
atttaaatca ggagtatgct gaacccatcc gtgtaaaatc tgtaaaacca gttgttaaat 22440
ttccaggaat ttgcaagctg gctgttaaac acgatcgtga ttaaattaaa ttataaactt 22500
acagtgaaaa actgtaaaca ttaaacagta aaaacaggcg ttcccgtcgt gacgtagcgg 22560
aaactaatct gactaggaac catgaggttt cgggttcgat ccctggcctg gctcagtggg 22620

ttaagaatcc agcgttgcca tgagctgtgg tgtaggtcgc agatgcggct cagatctggc 22680
ggtgctgtgg ctgtggtgta gaccggcagc tgtagctcca attagacccc tggcctggga 22740
acctccataa gcctcaggtg cagccctaaa aagacaaaaa agatttttaa aaaaaggaca 22800
aaaaaaggag ttccgtggtg gcgcagtggt taacgaatcc gactaggaac catgaggttg 22860
cgggttcggt ccctgccctt gctcagtggg ttaacgattc ggcttgccgt gagctgtggt 22920
gtaggttgca gacgcggctc ggatcccgcg ttgctgtggc tctggcgtag gctggtggct 22980
acagctccga ttagacccct agcctgggaa cctccatatg ccgcgggagc cgcccaagaa 23040

atagcaacac caccaaaagc caaaagccaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaca 23100

aaaaaaaaag taaaaacgca ggtagtaaac acttaaaatg tatcacttcc taaacatttt 23160

gctatctttt atcatggttc ttttgagaat ttatgtgtat tgtacttgta tagtggaaat 23220

attatgtaat gttgaactac tgcccatctc ttcccaaatc tacattcaat gatgtgggtt 23280

gattgatgga ttgaaagcag ccatgataat attgacatca tagaaatgac aaacccttca 23340

aattatgttt tccccccaacc cctatctttc tgggtcacag cattttttctc tgacaggagg 23400

ataatgatga aaataatacc tacctcatag tatattatga gattaagtga gcaagtatat 23460

gcctgggaca tagtaagagc tagctatgat ggggattact ctcagataag aagtgttccc 23520

ttggtgagct gaatctggct cacactagct cacgagtgcc tacgggggggc atctctaccc 23580

cactccatgt tcagggactt cacattggta gcttaaaact gaccatggta gaatttttac 23640

accacagtaa ttggtgatgc ataaaggagc acccctcccc caaccccatg cctccattgg 23700

agagctgatt gttaaacatt caccagcaca ccatggggta tacagactgc ccccccccatc 23760

cccgctgcca gcacatagta ggtactcagc aacaaagcag ctcacaatga gaaaacttca 23820

aaagtaggta gtagatccaa ggcaggtccc aaggacagat accatcctgg cgcccaggaa 23880

gtgatgcttg tgtgatcctt actagttctc tgtggcagca acgcccactt gatcagaata 23940

cccaatcctc tttctcatag agcctgttgc gcagcatcaa taaggcaaga gacttcctcg 24000

cagactacta cctagaatta aaaagaccat atactgtggc cattgctggt tatgccctgg 24060

ctctatctga caagctggat gagcccttcc tcaacaaact tctgagcaca gccaaaggta 24120

agaggcagcc tggagagata aagaaggggg tgcatggcta gggtttgagg gtggtcctct 24180

caagctggga tgcatgcctc taagctgcac tgggatgtgc atctccaagt ggagctgggc 24240

tggatggctc tacaaggtga aaagctctca ttgtaaacca cacaggaagg ctcactgcat 24300

aattcatgac agcagtgagg tgtcattaag aacatgggct ctgacctcag gcagactgaa 24360

accgaaaccc cactcagcca ctttctcact gcctgacctt ggacaagtca tttaacttct 24420

ctggacctta gtttcctcat cttaatacct acatcgcagg gtggtcatga agattaaatg 24480

tataatgcaa gtagaagaga gtctagcaca cagtaagagc tctgtcactg ataccattag 24540

tgcctttaat tttattttaa tttttgtctt tttagggcca cacctgccgc atatggaagt 24600

tcccaggcta ggggttaaat tggagccact gctgctggcc tatgccacag cacagcaatg 24660

caggatccga gccatatatg caacctagct cacggaaatg ccagatcctt aacccactga 24720

gcaaggctag ggattgaacc cgcatcctca tggatcctag tcagattcat taactgctga 24780

gccacaaagg gaatccacct tcaatattgt taaaaatatt atcattatct gaaagcatag 24840

ggaacttagc acagtgccta gcacagagtg agtgcttaat ttttggtccc agctgatgac 24900

actgtatcat gtttgcactc actgatgtga catatctcaa gtaatggaat gtaacatata 24960

caaaagtcat ttaacacaag aataatttat tggtggtggc cggctctcct ccacacagag 25020

atgcagagat ctaggcctct atcttttcat agctctgccg ctcagaatcc atccatgtaa 25080

gctgaggggg aaatagtcag gaagactgtg caagggaggt ggaccaaaca tggaaggggt 25140

cccatcattg ctgtgcacat tccattggtc aaagcttagt tatgtggcca tacctacctg 25200

caaaggcatc tgggagatgt agtccaactc tgtgcccagg aagaggaggg tatgattctt 25260

agtgacagcc tctgccatca gtattttctt aggcacttgt gacatacagt gaatacagtg 25320

cagcccttcc cattatggcc tcacacctca gttgaggagg gaaaatgaat taatagatta 25380

ctgtagaaca ttatagcatt gggatagtag aagcacagga tgctttaacg gacaggagga 25440

agaagggcct cacttcctct tagggtgcca ttgaagctga attgtgcggg gtgagaatta 25500

accacaggta gatggagaaa aattgctcca agtagaggga acagaatatg caaaggctca 25560

taggtttaaa aaaaaaaaga gcaagtttag ggaatctcct gcagtggggc tgcagttgag 25620

aattcaaatg gaggagtgag ggttgatgag ggaagagagc aaggcagaag acagcagatt 25680

gagggtcttg aatgtgggcc aggacacttg aaaaccaagt ccagtatgag tctttttttt 25740

tttttctgag ctttctctga gctatttaca ggctgaacag agcattgaga gtgggggttc 25800

tctctgcaga aaggaaccgc tgggaggaac ctggccagaa gctctacaat gtggaggcca 25860

catcctacgc cctcttggct ctgctggtag tcaaagactt tgactctgtc cctcctattg 25920

tgcgctggct caatgagcag agatactacg gaggtggcta tggatctacc caggcaagta 25980

gccccacccc caccccacct ccaccccagg cacctgcatc ccaacctctt ctggcctccc 26040

actagccttc tggagtaggc actgagacca agagaggtag gtcttctgtc ccataagcca 26100

ggatggttgg aatgaagttg agaaatcttt ttttcccccc ttataaaccc atctctggat 26160

ctagactaca ttctgagtgc tccaagctgt gttctgagcc tctctttccc tcttgacatc 26220

taggtcatgt tctcagggct caggttcaga tgtgagcctc tctctccccc tggttcccca 26280

gttccaccag attccctatc ttatcctgtc tcactggtag gttctagatc ctgttcatct 26340

caccagaccc ccaatattac cttgtctcat tggtaggttc tagactggat ttttagttgt 26400

tctgggccat tatccaagct tctttctctc acttgtggga tctagaccat gttctcagct 26460

ccttcaggct ctcaatatta ccctgtctta ctgtgagttc tagaaaaggg tctcagctat 26520

tctagccccc agtaggttct agaccatggg ttctttagcc ccctttattt ctagtgggct 26580

ctcaatcaca ttctcagtgt ttgggattcc aaatcagatg ctcagtgttc ccaactttac 26640

tctttttaa tgagtgggtt ctagacatat tcccagcact tctagactct tgtcttagat 26700

gctctcctct agatgggtct agactacttt ctcactgtgg ctagactttc agtcttatgt 26760

ctgccctttc tggtgaattc tagacatgtt ccccatgtct ccaagctctt gtctgaaccc 26820

ctctcactca gagagttcta gaacatgtcc tcagtagcca acaaccctcg atcttgttct 26880
tgaaggccac aatgggtggg ttcaaggcca cagtttcagg gccccagctc tgatctgaga 26940
ctcttcatcc ctcagtgggg tctaacaact ttcttgttgc ccagattcan nnnnnnnnnn 27000
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 27060
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnna aggtagctgc gggaaacttt cccagggaaa 27120
cggtattccg gtgtgaaatg gtatggacaa gaaaagctat ttctgtgtga aattgttatc 27180
cgcaatccag gctctggacc ccttccatga attttctgca gtcctcatag tagtgcttcg 27240

aggtagggtg accaagctat tctgccattc ctgagactct ctcagtgttc gcactccaag 27300
tactgcatcc tgggaaaaac cccttccccc aagacgggac ctgggaccct tggctgcggg 27360
gcttgcacct gggaaatgtc tccttgagca acaacataca aagaaaccaa atgggactaa 27420
aaatagctgc atgggcgttc ccgtcgtggc gaagtgttta acgaatccaa ctaggaacca 27480
tgaggttgtg ggttcggtcc ctgcccttgc tcagtgggtt aacgatccgg cgttgccatg 27540
agctgtggtg taggttgcag atgcagctcg gatcctgcat tgctgtggct ctggcgtggg 27600
ccggtggctg cagctctgat tcgaccccta gcctgggaac ctccatatgc ggcgggagcg 27660

gcccaagaaa tggaaaaaag acaaaaaaaa aaaaaatagc agcatgcttg cacagttggg 27720
gcagattatg gacagcaaga tataaaaaga ccaaaaaccc agctgccata tctgaggagc 27780
caggagcaaa agctgggtgc tgtgcatgcc ctctgcacac agccccacca agggggcagg 27840
cagaccacct aagccacccc tctggcaccc ctaccctcac cccacttaag gaaccagcta 27900
cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacctgcccc aagtaaggga 27960
cacacacgca catctgcccc cagcaaggga atacttgttt tcctttcttc ctgctgcagc 28020
aggagctaaa taaagccttg cctgaatttc ttatcgggcc tcttactcaa tttctgttga 28080

ctgggaaagc caagaagcct catggttaac acccccagtc tggggcaagc cggaatggtc 28140
agtcactcta cttcaaggta gacattagga ctccctttc cagatgcaga aaagagtgcc 28200
caagagaggt tgcctaactg ttccaggtca gcccccaagt cagaacacag gaggagagcc 28260
aagcagacca gaccacgctg ggaaggagtt caggagattt gctcatcatt ctggctgtac 28320
ccctcatggg ctaccagctt tgacccagct gcagcggagc ctataagaac cagtgaattt 28380
gtgattctca gaggaggaaa gggggagggg gaaaggacag aagaagaggg aggggaggag 28440
gagggagaag gggaggagga agagatgggg ggagaggaaa aggaagaggg ggagggaagg 28500

gaggcgcagg ggaggaggat ggggaaggag gagaggggag aaggctaaca tattacactt 28560

atgatgttcc aagtatctac taagcactgc ctatatctta cctcgtttaa tcctcatcaa 28620

acccctatgg gattaactcc tcttactctc atttccatgg aaccaaagtc atggggcatg 28680

gattggaaca gccgaggtcc ccatgtcaat gaaccctgga accaagattt gaacctaggc 28740

agtgcgactc cagagcctat ctcataacaa ctccccatgg agttgaatcc tcagaactta 28800

atcccatcag gtaggcaggg gttcatcacc ctaccggata atcaggtgac aaaaccaaga 28860

gatgaaggca tgtccccaag gtctaattgc cttcaagctg gggaagtctc ttaccaaaat 28920

ctgaccacga tcgccatggc cactcacctg caagcaaaga gaagtctaca gatccctttg 28980

atttttcttt cctctctttt atggctgcac ccgcagccca tggaagctcc cgggctaggg 29040

gtcaaatctg agcagcagct tccagcctac agcacagcca tagcaaaaca ggatctgagc 29100

cacatctgta atctgcgcca cagatcctta acccactgaa ggaggccagg gattgaacct 29160

gcattctcat ggacactatg tcatgttcgt aactcactga gccacaatgg gaagtcccta 29220

tagatccctc tgagatctgg ccataagcca tcctttcaca accaggtacc ctgtctccct 29280

gggtaccagt gatcacagtg gtgagttatg aaagtgggaa cgggatgtga agaggaaaac 29340

ccagtctctt tctggggatt tacctctatc agctcacgag ttcttcacac tttgccaggt 29400

aagaaaggat gggataccaa tgttcattgc cgccctacac acagtagcca agacgtggaa 29460

gcaacctatg catccatatg cagaggaatg gataaagaag atgtggtata tacatacagt 29520

ggaatattat tcagccataa aaaagaagga aatcatgcca tctacagcaa catggatgga 29580

cctagagatt atcatactaa gtgaagtaag tcatacaaat ttacagttaa ccaaggggat 29640

agcaggggggt ggggaaagat aaattaggat ttggggatta gcagataccc actgccatat 29700

acacaaggac ctactatata gcatggggag ctatattcaa tatcttgtaa taacttataa 29760

tggaaaataa tctaaaagta aacatgtatg tgtgtgtgtg tgttcacttt gctatacacc 29820

agaaactaaa acaccattgt aaatcagcta taatttttt taagggtttg ggagttccct 29880

ggtggtctag tggtaaggac tcagcacttt ctccattgct gcccaggttc aatccctgat 29940

ctaggaaccg aaatcccaca tcaagctgct gcacaccaca gccaaaaaaa tgaaaaaaaa 30000

aaatttttt tgtctttttg ctatttcttg ggctgctcca gcagcatatg gaggttacca 30060

ggctaggggt caaatcagag ctgtagccac cggcctatgc cagagccaca gcaacacaag 30120

atccgagccg cgtctgcagc ctacaccaca gctcacggca acgctgggtc gttaacccac 30180

tgggcaaggg cagggatcga acccacaacc tcatggttcc tagtcggatt cgttaaccac 30240

tgcgccacga cgggaactcc aaaaatgaaa atttttttaa aatttttaat ggttaaaaga 30300

ggggggggaat atcagccact cttggcccca cccgcatcca ccttgccagg ttagcatcct 30360

atcccccgct gtctcactag ccttgaagca ctgcctgaca catccaggca tgtaacagca 30420

cagcctccga gcaggtgaac ctctgtggta taattcacac tccagagctc ctcctgggac 30480

caggctgcgg ctgaaaatct cctgaaacac cttctgagtg gccatttcct cctcctgccc 30540

catcctgctt ccctccctgc aagggtctcc tgagagccct ccctcaacaa atgagtcaca 30600

taaaatcctc atctcaggct ttgcttctcc agaaatgaat gaaaaacaag tggcgatcct 30660

tatttttgtg tttcagtttt gttttgtttt ttcaaatttt gaaggtctcc tgtggtgcag 30720

tggattaagg atcctgtgct gtcactgcag cggctcaggt tgctgctgca gttggggagt 30780

tcaaaccctg acccaggaac ttccgcatgc catgcatgtg gctaaaaaat aaaatgttaa 30840

ttgaaggcac aagggaaaga gccagggtgg gaaccaagag acctgatgtt atcccttgtt 30900

cggccaccat ctcctagcaa gtggccagct gtggttcaac ctcctgggac acaagtctcc 30960

tccccaccac attgggcata tgcattttcc tcgtgcaact tacactgtgc cattgactcc 31020

aacggagata acgtgaatat tacccagctg tagaaaccac aacaccctgt cggaaagaaa 31080

aggaaaacac catgaaacat caagaagctc tttagattca acctgaaaaa ttacttctgg 31140

cacggcttca tggaaacagg tttggggagc ctagatgaaa gctgcagctg agtgatatac 31200

gttgttcaat ataatctgca caacaaccat tcctgctttt ctgcatgtca cttctgtttt 31260

tcattctgtt tatattatct tcattttctt ttcaaagagt tctagctgat tttcaaaaat 31320

atgcatttaa gtatgcgtcc tcaaagggaa cgacatctct cctaaaaggg caaaactgga 31380

gttcccgtca tggcgcagtg gttaacgaat tggactagga tccatgaggt tgcaggttcg 31440

atccctggcc ttgctcagtg ggttaacgat ctggcgttgc cgtgagctct ggtgtaggtc 31500

acagacatgg ctcggatccc gcgttgctgt ggctctggcg taggccagcg gctacagctc 31560

tgattagacc cctagcctgg gaacctccat atgcggcagg atcggcccta taagggcaac 31620

acgacaaaaa atcagagaaa aaaaaaaggg caaaacttgg ttcttgggga aagatgaaaa 31680

acattgtact cttttatata caagacacat agatatacat ataccatata aataaataca 31740

cactatatct gtagtattat ttttttggt cttttgtcta tttagggccg cacccacggc 31800

atttggaggt tcccaggata ggggctgaat cagctacagc tgctggcctc caccacagcc 31860

acagcaacac cagatctgag ctgcaactgt gacctacacc acagttcacg gtaatgccgg 31920

ccccttaacc cactgagcga ggccagggat cgaacccgcg tcctcatgga tgctagtctt 31980

gttcatgatg ctagtcttgt tcattaacca ctgagccacg atgggaactc ctgtagtatt 32040

aatttttttg gggagagtaa gacaattcat ttttttttaat gtctaaaagg cagcccagtc 32100

ccccgtattt agttcctctc caactacatc atcatcatca ccctcatcat caccatcatc 32160

ttcagcatca ccatcaccag tctcaccagc atcttcacca ccaccatcat catccccatc 32220

attatcatca ctgctatcaa cctcatcatt atcttcagca tcaccatcat caccaccacc 32280

atcatcatta tccccatcat catcatcacc atcaccagtg tcatcaccac cactctttgt 32340
ttcttgcggg cagaataaag agtgctaatg gcagggagtt cccgtggcgc agtggttaac 32400
gaatctaact aggaaccatg agattgcagg ttcgatccct gggcttgctc agcgggttaa 32460
ggatccgcgt tgctgtgagc tgtggtgtag gtggcagatg cagctcagat cccacattgc 32520
tgtggctctg gcgtaggccg gtggctacag ctccgatttg acccctgtcc tgggaacctc 32580
catatgccgt gggagcagcc caagaaatgg taaaaagaca aaaaaaaaaa gagtgctaat 32640
ggctaatccc agtgctgaca cccccaaaga aacaaggcca caattcagga tttggggtcc 32700

acagtcacct gctctttcta atgaaacctg ccactcaaca agtctcacaa acctaaactt 32760
ccaacttccc tcagtatcac taattgaaat ttctcttgct ctttagttat tttagaggca 32820
acagagcatc atgtttaagc atatcaactc tgacatcaca tgtttggtgt caaaatctag 32880
cttcaccaat tacagactgt gcggccttgg gaaagttact taatttcttt gtgcctatgt 32940
tttctcttat gtgtaataag ggaaacaaat ccactgtaca acagctgagg aaacccacac 33000
ttgttgctta gaaaaggtct cctattctta gatttgaacc aatgatgaaa actcacaaga 33060
cccatgaagg gaacaatgac atgaaaaaag caagaccaag aaaaactgac acctgaagaa 33120

aaagaaataa aagaacagga aaggagttct catcttggag cagcagaaat gaatctgact 33180
agtgtacatg aggacgtgag tttgatccct ggcctcgctc agtgggttaa ggatccagcg 33240
ttgctgggag ctgtagtgtt ggtcacagat gcagcttgga tcctgcattg ctgtggctgt 33300
ggtgtaggcc agcagctgtt gctctgattc aacctctggc ctgggaactt ccataagctg 33360
tgggtgcagc cctaaaaaga aaagaaagaa agaaagaaag aaaagaaata ccttccctgg 33420
tttcctcctt ctatataacc cccgatcaca ctatacgaca gcttctttca tagctcttat 33480
caccctgga atgccccgtt ttatatattc ttcggagcag catagtttag gaataaaaca 33540

tacagactct ggaaccaggc tggctttaaa accctggctc tactccctta ttacataagt 33600
ggtcttgggc aagttattca atttctttta cctcattttt ttctcctttg taaaatggga 33660
ctgtttcagg acccaatatc agaggaattt agtgaagact gaatatgttc tctatttgag 33720
gaacttagaa cagtgctaag tgagtggttg ctattaccgt tagtggcttc ctttctgcct 33780
acctcttcct gctggtaagt cagcctcaca gggcaggaac tttgtctgtt cactgctcta 33840
tcctcagtgc ctagaacggc agctggtaca cggtgggtgc tcagaaaata catgccaaat 33900
gaaggactat aaagaaattc tttcttggca gatgaattcc ctgattttta tcaaagcttt 33960

cctgatgaag atgtttgcag tgtccagtct agaattatga tctcttggct ggatagccca 34020

aggccctccc ttttccctgc agcctatatc cagtgtaatc ttcccccgga ctccctagtc 34080

agcctcatac tcaccccaaa agagaaggaa actgaagctc cacatcttgc tgtgtttctg 34140

tcattcgaag aggagaatct tttctctgtt cccagagttt ttaataacag agggtgtgga 34200

gagaggggaa gggcagagcc agcattgctc aatgcaacca gagcatcaca gccctttttg 34260

ctgagttgcc accactcgga aaggacagtg tagcaaaccc ctaattttct cctttctcca 34320

cagtgtagag aggttggtct ggctggtggg tcagtgtgtg gatccatctc cctctctctc 34380

tctctctttc cttcctgctg gattctttct ttctttttt ttttttttta attgcagcat 34440

agttaattta caatgtatac acatatatat tctttttcag cctttccatt acaggttatt 34500

ataagatact gagtataatt tactgtgcta tatagtaggt ccttgttgtt tatctctttt 34560

atatacagta gtgtgtatat gttaatccca aactcctcat ttatctcccc cttccacttt 34620

gttctttccc caccaacatc tatctcccat ttctcatcat cttattttat tgcacccagt 34680

aataaatgag cttccaccat ctatccccaa tgaagcaaga gcaaaactca agggtccttt 34740

cccagttttc cccgtacaat aaccaccata aacctcaagt accaggcact gtgctaaata 34800

tgtttccaag aaaatttaat ttcatcgcca tgtcagcatc atcaagtagg gattcctacc 34860

cctacctatc tcatttaaaa atacaataga atggaaattg caactaccaa ccccaagctc 34920

cctgtcaact attacattta gaatggatga gctaagcaat ggggtcctgg ctgcacagca 34980

caaggaaata tgtccagtct cttggaatag aacatgacgg aagacagtat gaaaaaaaga 35040

atgtatatac atgtatgttt gggtcactat gctgtgcagc agaaattgat acaacgctgt 35100

aaatcaacta cactctaata aaaaataaag aaagaaaagt taaaaataaa gatgctagaa 35160

acaaaaaaga aaaaaggaaa ctgaggcttg gagagaagat gtgtcttgtc caagactacc 35220

tggacttgag atttgaatcc aggaccctct gaccccaaag actagaactt tcaccatttt 35280

gtttgccttc agctccccat aatatctgat cactgtcggt gacactccca ctccatcccc 35340

cctccccaag cccaaccgaa gacacacata cacatgcaac ttctcataaa cagggtggcc 35400

taggaatatc ttagttaggg tctcccagat gcagaggctg agacaaggcg tctagtgaaa 35460

gcagttcatc agggaggtga ccccaaaaac gctccagctg aggatgggag aagtgagaga 35520

aggaaggaaa agagcccaca atgaatgtta tccagtaagt tacccagtaa aaaactgaaa 35580

ctgaaacaga ggttgaggac atctgtgcta tgtagtaggt ccttgttgtt tctctcgttt 35640

atatgtaatt gtgtgtatat gttaatccca aactacctaa gagacagcct aaagcaccct 35700

cttcagactt atcccaaacg aggcgggtga gggagctggg gtatttatcc accagatgct 35760

gtcggtcact gattgaggct tgtgttaact taagacctgg cctccaagca gatagaatgc 35820

gctccagacc atagccctgt tgatgacaaa atgcagtggc tggcagatgt caggctaggg 35880

cacccaaatc ctgtgctcca agataaaaca gaagggcaaa gcccagccct gaggtcttgg 35940

gaagaagagc cccatttgtt ttcatattct ccttttcgc tctgggcaag gcaaaatacc 36000

taccctggaa ttatggtcac cgaagaagat tcatcaacag ctccatctgt ggatcaagag 36060

accctatcca gtgaagctgc agctaagaac gagcacgaaa atacagcaaa gccctccaag 36120

aaggaggata aacagagctg tgttacattt aagagacaca ctggtggatc aacacagacc 36180

ctagcaccag atcgcagggg atttaaatcc cgactccacc acttgctagt catatgcggt 36240

cctgggcaac ttcttaatgt ctctatgcct caacattccc atctgtaaaa tggggctgat 36300

aaaaggagaa tctatttcat ggagttaaga tgagcatcag aggagtgggt atatatctca 36360

cgcttagaac caagcctggc acatagagaa aactccaaga tgtggctatt actcaaattc 36420

tttgatattt ctcccttcca gagggggaac ccagtttttc tctccttgaa tatgagctgg 36480

actcagtgac ttgcttccaa ggaacaggaa aaggaagatg tgacgtgtgg cctctgaaac 36540

atctgaaagt cattgtggct tccccctcgc tcttactttc caggatcatt cagttggggg 36600

aagctagtta tcgtattgtg agttcactca agcagcgtga tagagaagcc ctcatgagga 36660

ggaactgaga ttccagccaa aaccttgact gtgacctcat aagacactct gatccagccc 36720

cacccagcta agccacctct agattcctga ccctcagaaa ctgtaagaaa ataaaagttt 36780

gttgtttgaa gctgttacat ttggaggaga gatgtgttac actgcaggag ataactgata 36840

cgcttagaac caattgtcct tgtcaattaa aaaaaggata acaataacat cataagagtt 36900

tgaggtttgc tggaataaaa ccttaaagtt ctacctggca aaataatgcc cactaatatc 36960

agtaattctt gttattatta ttatcccatt aggctaagtg gtcacagcta ctcattggca 37020

tctgttcctg ggtaccagca aggacagaag tcagcaaccc atttcatgca agaccatcta 37080

atgtgggtga gaaagtttag actttctctg ctgggcaata aagggatttc agcaaaggag 37140

taaccatcct gttggtagtt tacaacactc gtgttgtgta gacaggatgt ggtcatgggt 37200

ggggagatgg ggagaagaac atagcgacaa gctcgtctag ggcacgggtt gtggagacag 37260

agaggaattt aggaagcagg aaaagcagaa tgggggggaat gcatgcatgt gggtgggga 37320

gtctaaagca gaaggaggaa ttgacctctg gacattgggc tacagaattg aaagttcttc 37380

ccatccggcc caggctcctt ctcggggtgg gatgggatgg gatgaaatgg tggaggagtt 37440

ttcccgctac tgccaaaaca aatcgccaca aacatatggc ttgaaacaat acaaatgcaa 37500

tacacgacag gtcgggaggt cagggtcccc gatgagtctt aggaggctga aatcaagata 37560

tccatggggg ctcctagagg ctctggggag aagtccattc cctgtctttg acagcttctg 37620

gaggatgccc atattccttc gcattccaaa gccccttcct ccatctgcac aggcggtgta 37680

gtatctcaaa atctctctcc tctccctctc tctctccttc tccctctttc tccctctctt 37740

tcactctctc tcccttcctc cctccttccc tctctccctc tctttctctc cctccctccc 37800
tcctctccct ctctcacaca tacacacata caaacacaca cacatttgct ccatggatgg 37860
atggatggat aggtaggtgg attggtgggt gggtaagata tagatggatc aatggatgaa 37920
taaacaggta agtagatgtg tgtattatgc tttgatagag agagagagag attgctctca 37980
ttctctagat acatttctct cattctctct atcctcaatt tctctctctc ccccacctct 38040
ccctcccctt tcctctctga ccctccctcc gctcccttaa aaggactttg tgattccatt 38100
agacctactc agataatccg caataatctc ctatctcaaa atctttaact tcactgcact 38160

tgcaaagccc ccttggcagt gtaaggtata tatgtacagc tttccaggag tgggatatgg 38220
acaacctggt gggaattagg gggaatttca ttattctacc tactgaaggt ggggtctggg 38280
gtcctggtgc gtgactgagg atggcaagat gccagtcacc cttcaaatcc aaaagaggtg 38340
accaaggcta tgaactctgg accacagaga tcctccagga tgagggcagg tagcaggcgt 38400
gaggggagaa aaaagggaag gaaatgcaca attggagcca catggcttgc agaagcctaa 38460
ccccttgtga ctttcccagc aaagaggaaa ttgagagata ctcaagaagt catctgaggg 38520
tgtaatagga aagaacaaat ctgactccat attagacctg ttccttttac tttaaccttt 38580

gtgtcctgtt gttttccctg aaagaatgtt acctagagcc tgaaattcat cccccagcct 38640
gcatagtctc aagcctctga cctttaagag tataacacgt ttccattcac atagagataa 38700
aaagttgcag aacagagaat tacatttgtt ttgttggaac cttacaggaa catcggtgac 38760
ctgacctatg cagacaaagg actcctgtac caagaaggct gcgacaacca acctgccctg 38820
ccccacttcc cctggccttt aaaaatgctc tgctgggtat tcccattgtg gctcagtggt 38880
agcaaacgta actagtatcc ttgaggactc tggggttcga tcccccaggc ctcacttagt 38940
gtgttaaagg atccagcgtt gctgtgagct gtgggatagg ttgcagatgc agctcagatc 39000

ctgcgttgtt gtggcaaagg ctggctgcta tagcttggat tcaactccta gcctgggaac 39060
ttccatgtgc cctgggttcc gcctgtggaa agtaacataa tgtcttttct atcaaaggaa 39120
atcttggtta ctccattttg ctcaggtttc accttcctgc gacccccccc acccctcccc 39180
tttccctctt ctcccaataa caatttgttt caaattagcc agccgggaag aatgtgcacc 39240
ctgacctgac caatgggaag gggacaggta catcacctgc gttagggata aataggggag 39300
ggtcctttgt tcggggcgca cacttttgg agtggctgtg cccttctgca gaagtaaaga 39360
gccttgtcga gatttctcct tgtccatgtg tctcactttc tgacactgac gacccagccc 39420

gagctagagt tattggaatt tccaacaggc cttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 39480

gacaataaac atgctttgct gaaacccttt gggaagttcc gggtttggca gtggcggggg 39540

gaggtgcatg agggcccttc ccctccagcc cccgcccaag tctccttgca cagccctgca 39600

ataaacctct ctctgctccc aactcccctg ttttgtatag tttggccgca ctgagcaaca 39660

ggcacatgat ctgagttcgg taacagagaa gcccggcccc agagcatccc tgggttcatg 39720

cttaatgagg gtgttggagg aagggcggct cctgggaagc cctccctacc caactggacc 39780

gtgttcctct ctcgttccct ctaaaccctc ccctggctcc ctgtgacctt cgggatgaag 39840

tccagtctca ttaatacgac actcaagacc tcactgagtc ttatactggt gcccttcttc 39900

cttattgccc cccctcacaa gtcccagtca tcccaaatga acctgcagtg cacactgtcg 39960

ctgacctgtc cagccatcct tcagctactg gagcaccatc cccccgctgc tgcgggtgtt 40020

gcctgctaac agttcacagc ttccccttct ccagagaacg ttccagttca atgcctgcat 40080

aaaccctcag gcccatcctg cagccaataa gcaatgggca caggggtcaa aagccagcgt 40140

tcaccccaag gtgacttcaa cttagtggtg ttattcaggc tccgggtgtt ggaaattaca 40200

gtaactctgg ctccggttgt cagtgttgga aagtgagaca catggacaag gagaaatctc 40260

gacaaggctc tttacttctg cagaagggca cagccactcc aaaaagtgtg cgccccgaac 40320

aaaggaccct cccctattta tccctaacgc aggtgatgta cctgtcccct tcccattggt 40380

caggtcaggg tgcacattct tcccggctgg ctaatttgaa acaaattgtt attgggagaa 40440

gagggaaagg ggaggggtgg gggggtcgc aggaaggtga aacctgagca aaatggagta 40500

accaagattt cctttgatag aaaagacatt atgttacttt ccacactacc cttcctcatc 40560

ctctgctaaa tgtcctctct caataaaccc tgaaacaaac atcctcaggg cagagtctgt 40620

ttccaggggg acctaagaat ccctcccagc cattaaactc taagctgtct cttgacctca 40680

ggttgcacat gggtactcac tccatattgt aggcttcctt cccatgtcaa tatcacctcc 40740

tcttccgtgc cttcctttgt caatctcacc gcctctagga agccttccca caaaaatatc 40800

acctcccca gggagccttc ccatgtaaaa tcacctcctc caggaagcct tcccatagaa 40860

atatcacctc cagaaagccc tccctgacct ctccttcagg attagggact tcttctatgc 40920

tttcctaatc ccaacactta atatgatctt tgcttgtttc tggatttggg ggtgggggta 40980

tgcttgcttt tggtttttc tggggttttt ggccgcacct gctgcatacg gaagttctca 41040

agctaggggt caaatcaggg ctgcagctgt cagcctacac cacagccaca gcaacgccag 41100

atccgagcca catctgcgac ctacaccaca gctcatggca acaccagatc cttaacccac 41160

tgaacgaggc cagggattga acctgcagcc tcatggatgc tagttggatt tgtttcctct 41220

gggccacaac aggaactcct gaaaaaacta aaaatcttaa aaaaaaaaaa aaagaaagaa 41280

agaaagaacc aatgaggaaa aagaagaagg aactgaagaa tctcctgaca tccccccta 41340

agccctcaga accaagacca agaatgtaag gggatggccg atgggcagcc actgccctcc 41400

ccctggaagg aaggaacacg agttctgcaa ggggcagcac ttgctgaggg gcagagtccc 41460

agcttgctgg gaaggatgca tagttatcca ggctcctaag acccctggca agtggagagg 41520

ggggggttgtt gaaattcccc tagaaccaca cccaggtcaa agattcccca ggatggctac 41580

acaactcagt gcatagccat cctcaggctg ctttattaca gcgaaaagat acaaagcaaa 41640

gacacagagg aaaccaaaaa tgaggaaagg gttgaaatac atacaagctt ccagcggaga 41700

ggttcccagg agaatggaag aagcagcccc catccatcaa ttccttttgc tgcgctgatc 41760

tcggtatgag actccgaccc caaccatcct ctcccgttgt gtgatttttt tcctttcccc 41820

tataattttc cctgccatgc cacccctccc ccaaattgtg tgaccttcct ttcattgtcc 41880

ttgccacaag ttcccaccat gacccttac aagagtaaca tctcaggcgt tcccgtcgtg 41940

gctcagtggc taacgaatcc gactaggaac catgaggttg agggtttgat ccctggtctt 42000

gcccagtggg ttaaggatcc ggcgttgccg tgaactgtgg tgtaggttgc agacgcagct 42060

cagatcctgc gttgctgtgg ctgtggtgta ggctggcggc tatagctccg atgcaaccct 42120

tagcctagga acctccatat gccgcgggag cagccctgaa atgacaaaaa gaaaaacact 42180

aaagtctcct cacagttgga gctgctactc tcttgagctc agccctttgg ttccggaggc 42240

cctaataaat ctctcttctt gactgacttg gccttgggcg ttcttccttc gagcaaacct 42300

aacaccaggg tggcctggaa ccagaggggc agggcgggag ggatcacaag agagctccag 42360

aaaatttagg gaaacaatgg aaatgttccg tatcttgagt gtggccaagg ttgccaaact 42420

catccaattt ttacactgag aaacgaagca gtttgttgta tgtaagtcac cctctcgtaa 42480

aatggataag cttggctcca aaataaaaga ggacccagca ttccatcaaa ttattttctt 42540

gtgcgtgcca catgaaagga cccagttgtg ttattgtgca ggcaatatat aaagggacca 42600

gtttatttta tgctatataa aagggaacaa aagatgggca ttttgagttt ctccagggag 42660

gtgtgggctc ttttacattt aaacatttgg gttttttcgt tttgtttttt ttttttttt 42720

gcttttcagg gccacaccgg cggcatatgg aggttcccag gctaggggtt atttcagagc 42780

tacagctgcc agcctacacc acagccacag caacaccaga tccgagccgc atctgcgatc 42840

tacacccgac agctcacagc aacactggat ccttaaccca ctgagtgagg ccagggattg 42900

aacccacgac ctcatgtttc ctagtcggat tcgtttccac tgcaccatga tgggaactcc 42960

taaacatttg tttaaatgga tagcttatct tattccacaa taataaatac atttgacctt 43020

aagaagctta ggaatgatct aaatctatac ttccttcaaa attaaaatga aaccaaaaaa 43080

aaaaaaaaaa ctagtacagt tcacatttcc taactgcacc ctgacagata agaaatgttt 43140

cttagaataa tgccatttgc agcaatatgg gtggacctag agattatcat actaagtgaa 43200

gttagtcaga gaaaaacaaa tgtcatatga tatcacttgt ggaatctcaa aaaatgatac 43260
agaaaattcc ttcgtgattc agcaggttaa ggacccagca ttgccacagc tctggcatgg 43320
gtttgaaccc tagcccggcg aactctgcat gctgtagttg ctgcaaaaaa aaaaaaaaaa 43380
aaaaaaaaaa aattaattaa aagaatattt taaataaagt gttaaatgat ataaattaac 43440
ttatttacaa agcagaaata gactcactga catagaaaac aaatttatag ttaccaaagg 43500
ggatagtggg ggtaggggggg agataaatta gaagtttaag ggttaacata tacacatcac 43560
tatatataaa atagatcagc aacgaagacc tactgtataa cttaaactat attcaacatc 43620

ttgtcataac ctataatgga acagaatctg aaaaaggata tataaacata ttatataagt 43680
gaatcacttt actgtacact tgagactaac acaacgttgc agattaacta tacctcaata 43740
ttttaatttc actcacatac cctgccctgg gacttactaa ctctgacgaa ggcatccaca 43800
ggtgatattg gtggacatat ttcaaacaca gccaggcaga tatggcattg aatcaaacag 43860
gggcctttat aaacatctct ttctctcttt ataaacatct ctttctctct ctctctccac 43920
ccccccaaca cactctcaaa cacgcgagag cgctttccaa cgcagatagc accaaagtaa 43980
agccaagctt gccctctggt ggacagtatc agtagtgtcc caaactgctg ggctgatact 44040

tggatcccag cttggtgaaa gaagtagaga gagagagaga aagagaggga gagagagaaa 44100
gaaaggtgta tctgtgcacc tgagtttgtt cacaagccta tatatatgag cccatatttg 44160
ggcaccataa agggcccctg atgcttatgg ctttgtagca tcctcacact gcccagtggt 44220
atctcccatt cattcaccca aaagcacaga gaagggactt atagagtcat ttcagagtct 44280
tgttggacac aagcagtcat agcctcatgt agccaggatg gggcaagagg tagaaacaca 44340
gagctggagg aagctagagg gagagtttgg atctaagtct ctgaagggta aacatgggcc 44400
tatactgttg caaaggcaga gaaacctatt gtagatggag tgggctctac tcaaagcctt 44460

ttactgtagc acaaagcctc ttcttaattc tttaatccct tccagagggc taggtttggg 44520
ctgttgagtt agtacttggt atcttctaga agagaaatga gtgagccaaa gaaatgactc 44580
tctaatggtg gaatgacaat gaagtcaggc atagggcaga ttttctttct ttttaaaaac 44640
agtttttga ggtaagactg aaacatacaa attgtacata ttgagtgtat acatagcgat 44700
aagtttgggg atacacatcc acttgtgaga ccatcaccac catcaaggcc gtaaacatac 44760
ccatcacttc tcaaagtttc cttctgcagt ggattttcat tttggggtcc catcacattt 44820
catggggact gttgacttga ggaaagtctg ttctcaggga gccagcactc ctgtttgagt 44880

tgcgggggag tgtctcaggt cccatgaaat attttccccg ctgcctccaa actcatcagt 44940

ttgaagctgt gtgctgctct ctagtggcca ccgctcattt ggctctaagc tttccgcata 45000

gattgttctg ggaccagact gaaagcgcag gctccaagtc aggcttacaa ctttgagcct 45060

taaattgcag gaggtgggga gccatggatt aaggagactt aatcagtgga caatttgagg 45120

ttttaatcag tgtggccatt tcacacttga cctggcagat ttccattcat tagtatcatc 45180

acttggtctc cagtctctcc catttccaat ctattctgca aaagcacaac ccaagtcata 45240

tagtccaggc agcagattga atccttagga tgacccacag ggacttatgt aatttgcatc 45300

ctcctcttga tctggctgca ctgacctctg gaagcaggaa agggcagaag aaaaagctga 45360

gcaaatatgc gggctcagct tgagtttact tagaattagt ttcatggcga aaattagtgt 45420

agaggagcaa ggtagagagt atcttgatgg tggtgggtgg ttattattga ctatgtggtc 45480

agagaagcca tcttggacat ttgagctgag accttgagtg aatggagaga gtgcccaggg 45540

aaaaggggggg aggagaaaat gtgtgttaag gcagagggaa tagcaggtgc caaggctctg 45600

aggaggctgt tgagtcagta ccctgtattt tctggaagag aaattattta gcaaaagaaa 45660

tgactctcta ataatggaat tttgggcaat gaagtgagac aaggaacaga ttttcttttt 45720

ctgttaaaaa ccattnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 45780

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnccagc 45840

ccgccccggg ccctgggagg ggaagccacc cgaacgcctc aaacctttgc tctggaagcc 45900

ccaggaattt ttccccctct cctagccggg atatatgacc cctcctcttt ctggggtggt 45960

ggtaatcctg ggttcctggg cgccctgggg taactagata gcccctcgtg ccaactctgg 46020

gatttctttt ggaggtgcag tggagtcagt gagggaaacc aagtcacccc tcgggggggа 46080

cccgcggaag catggcgacc gggagaacct ggtgcctgct ctctggccgt tctgggggcc 46140

ccccaagctg cggggaaccc tgtccctctg gccctgactc acgccgggcc ggccggattt 46200

tccggaatct gggggggatt aggggagccg gggcaggggg agtggccttg ccccattcca 46260

caccctgtt ggacgtctgg agaggggaca ctgtagtccg gctggggccc cgcccctgtt 46320

ccctggccct tcctgggaag gggagggggt tcccgccggt ttcctgcttc cccccacccc 46380

acgccgctcc ggggcggggc cgggaagcca ctccttctgg gagctcagag cttggaggct 46440

cccctgggcc aggtcagcgg gctgtggggt cccaaagtct tgatcccggt cctcccaatc 46500

ccccgctagg atcagtttga ggtgcttgag cggcacacgc aatggggtct ggacctgttg 46560

gacagatatg tgaagttcgt gaaagagcgg acggaggtgg agcaggctta tgcaaagcag 46620

ctgcggtgag accctagggt ggccgcgccc tgggcttcgg gggagcggtt ggagggctgg 46680

gggctcagtc ttcctgcctc tctccgtagg agcctggtga aaaaatatct gcccaagaga 46740

cctgccaaag atgaccctga atccaagtaa gaatgaagag gggaggcaga gttagatttg 46800

ggaggactgg ggtattggat ccttttcctc tccctccatt tgggccaccc aagcactcct 46860

ggcttctcca cccagttcca cttagaggta tgagctggga accaggaacc gtattacctg 46920

ggttggaatt caaaatccac tactttctag ctgaactgct ttgggcagtt gactccagtt 46980

ctccgcctcc atttttcttg cctattaaat gggagaggct ccaacagtta ttaaatgaat 47040

gactctgagc aagtgactta agttttgtgc ctctgtcttc ctcactgtga actggggatg 47100

atgatcacaa tactgatcat aatgataatg accttgtagg ggctcatttg aagattaaga 47160

taatgtgtta aaacaatgcc cagcccattt cactttattc caagccccca gttccagaat 47220

ccccaaagct ctaagaatca gaagcttttc tgggcaccta tccagaggca acctctgacc 47280

tgaactaatt tgacattaat tacattaatt gcgttcttgg tttttatccc actgagtgtg 47340

aatgttaata cttatcattg agagttcccg ttgtggctca gcaggttaag aatctgacta 47400

gtatccatga ggatatgggt cagatccctg acctttctca gtgggttaaa gccctgtgtt 47460

gccatgagct gtggtgtagg tcacagatgg ggcttggatc ctgcattgct ctggctgggg 47520

tgtaaggcct gcagctgcag ctccaatttg acccctagcc tgggaacttc catatgcctc 47580

aggtacagcc ctaaaaagag aagaaaaaaa atctcataca aaaatgttta ttagatgctg 47640

ccactaacac cactagggta atgtgaaaag tgatataagc atcatatccc ccttctgaac 47700

ccccctcaaa atcctgagaa ttctgagttc cccctcagcg ggtggggata agggagattg 47760

gttagaattt atcattgctt ctgggtgaat gttttggagc ttacactctt ctggggcata 47820

tggcttccaa gggccctgac ccctagcccc tgccccccttc cccccacccc aggttcagcc 47880

agcagcagtc ctttgtgcag cttctccagg aggtgaatga ttttgcaggc cagcgggagc 47940

tggtggctga gaacctcagt gtccaagtat gtctcgagct ggccaagtat tcgcaggaga 48000

tgaagcagga gagaaagatg gtaggtgatg ccctccttgg gacttcccca gggccctggc 48060

caccaggctg agccttatta ccccccttctt tctgtagcac ttccaagaag gccgccgggc 48120

tcagcagcag ctggaaagtg gcttcaagca gctggagaat gtgagtttgt gcatggggag 48180

aagaggggca cccctgagca gtggggtgag ggtggctgat ccatggaggt acccccttgg 48240

tctggcctgg tcccccacct tcattgtggg tttccccctc catgtgctgg gtgacttccc 48300

acctgtccct gaaaccttag ttggtggctc cttcatgccg gtcctgtcct ctacacagag 48360

taagcgtaaa tttgagcggg actgccggga ggcagagaag gcagcccaga cagctgagcg 48420

gctggaccaa gatatcaacg ccaccaaggc tgatgtggaa aaggtgcttg tgcggtctga 48480

ggcaggcttg gggggggggg ggggcagggc ccgaacctgg cagtgacccc tgctttcata 48540

ttcctcaggc caagcaacaa gcccaccttc ggagtcacat ggcaaaagaa agcaaaaatg 48600

agtatgcggc ccaactccag cgcttcaacc gagaccaggc tcacttctat ttttcccaaa 48660

tgccccaaat attcgatgtg agtattcaaa acccacagcc ccacctcctc cccaaattct 48720
aaaattaacc aactcctaca catttgttga aaccccagct gcaatgccct aatctctaaa 48780
ttgaaagaga attagaaatg aagagtcaca gtgcactctg ccttttctca agctattcgt 48840
tctgcccggg ttgtctttct ttccttttaa aacttccatt tattctttca agccccatca 48900
attaacccct nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 48960
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ttcctgcctt 49020
ctttgaaatc acctccgtta actatacctg actcccatga gtgattctgc catgcacatg 49080

tccaatctct ctctctcccc acagtagata atcaattcca ggagaacaag tatttgggcc 49140
tgtatttctc actgctgcat cctccatccc tagaatctgg gcgggcatac agtaggtgct 49200
caacaagtat ttttgaatga gtgcatgaat gaacgaagaa atgaatgaat gattattggc 49260
ttcagctttg caactgaact cagctgagac tcactcgaac gcctctccca cgaatgctgt 49320
ctgtgaaaac agataggacc tgattccccc acagacccct gcacctacct ctacacatct 49380
gtcccgggcc ctggacactc gtctttcccc tgctggattc aaatccgggc ttgcagacac 49440
aagagtagct ccccacactg tttcggcaaa tcgcgtgctc tgggcaagtt ttgggattgg 49500

cacattcatt tacatctagt gaatgggaat gaaaacccgg gtcaaggcag aggaaacagt 49560
gaggacagga agctgcgaac aggacattca tctcacccac aagggtagga gcgaagcatt 49620
cgagggacgg aacccccgtt accctcaatt actgccttat ctactgctta gctcctaata 49680
gaccctcaac aagaattcaa atccaagttt ctctacttga tagttatcta tccttatgca 49740
agggactgta cctctctggg cctcaattta atcatttcta aaatcaagat catagacgct 49800
acccataaga tcatcacata ttacctgtac agatgaaacg acctttcttt cccaagatcc 49860
agttgtttcc agtgggagat gagaaaccag tcaaacagct gcacctgtac ctccctggca 49920

ggtcttgcag attgagtgag gaccacatac tgggggggctt tgagaacact catctatatc 49980
tggacaggaa aagagagtca tagttgccaa tatgctcctt catgtacaac agattgtatt 50040
tttcaaagag cttgaaacac tgtcttccat cccatgtgac ctgcatgcaa tgtcctttaa 50100
ctggtacact ttccatcaag cagtgggtct atatttcctt cccttgaatc tgagtatggt 50160
ggtggggaca ttaggtcatc aaaataccat ggtaaatcat caaaatatca tacacttcca 50220
ccttgttctc ttgagatgct catgcttggc tcagccgcca tactgtgagg aagccttgca 50280
agtcatgaaa aaccagctca cacggtaaga ttaagacttc ccactcacag ccctggagca 50340

gccaaccaat agccagcacc atcttgaagc cacaggagtg agccccccttc aaagagaatc 50400

ctctagcccc cagttgagcc aacacaactc acactgtggg gaacagagtt gagccattct 50460

cacccaactc agcccaaata gcagatttat ttgtgagcaa aataaatgat tgttgctgtc 50520

ttaatgtacc aacaccaata gataaccaga acttttgcaa acccacttct aggaatttac 50580

tcattggcgc acccatagaa ttgtgcagcc attgtaccat ggggtgggcc tccccaaatc 50640

tccttcagcc ctgctctgcc aagtcatcct aagtaaacat ttgctttgaa gttgctggac 50700

aaatacaact tcaaggcaag cgccctatag ctctcttcca ggaaaatgca cctctccaag 50760

agagaaatct ggacctgcca catgcatcaa gataagatca cagggatatt cttcccagtt 50820

ttaagtaatg gaacattaaa catctaaatg tctgttgata ataggatgat taaatcagga 50880

gttgacataa agaataatgt agcatgttcc ttcatttgag aaatatctat tgaatattca 50940

cagtgtctta ggtaccatat tgggagtcaa agacatgcag tggacaaggt ccttaccata 51000

gtatccatca ttttctagtt ggggcatgtt gattctacct gtattttatt ttatttttg 51060

ctttttatgg ccacacccac agcatatgga ggttcccagg ctaggggtcg aatcagagct 51120

acagctgctg gcctacacca cagccacagc aacgccagat ccaagccacg tctgtgacct 51180

acaccacagc tcacggcaac actggatcct tcacccactg agcaaggcca gggatcaaac 51240

ccacaaccac atggttccta gtcatataat ttctgctgtt ccatgacagg aactcctgat 51300

cctacctgta ttttaaaacg agggaccaaa aagactactg tgctcactga ataatccatg 51360

aacgatagcc caaaggttta aaaaaggatg tttggagctc cctaggaaat atagtaatag 51420

atattaaatc atcttattca gagattatca aactacagcc caagtgtgaa atctggccca 51480

ctacttgttt gtgtaaataa agttttattg gaacacagcc acatccattc atttatgcat 51540

tatctctgga tgcttttgca ttacaactgg agtgttgaat aatcaagacc tccatatcat 51600

atggcctgca acctccaaaa tgtttactat ctggcccctt gcagaaaaat tttgcggatc 51660

cctggtctta ttcagaaaca tagtcagatc ttcactgtta aaaggaagtt tgggtctaaa 51720

tataaggaat acatatcaaa aactagctca ttctgggtat tattttagct tatattcttt 51780

atgttaactg tagctcttgg cactctacat gtgccaagca ggttgtatac attattgcat 51840

ttaattttcc caactatcat ttaaggtaaa tacttctttc tctctctctc tctccctctc 51900

ggccaccctg tgccatatgg agttccttcg tcagatccca gccacagttg caactcgcac 51960

agcagctgtg ccacaccaga tccttaaccc actgtgctgg gctggggact gaatttgcat 52020

cccagccctg cagagacgct gaagatccgg ttgcaccaca gcagaacccc taaggtagat 52080

actcacatac acccatttta tagatggaaa tattgaggct tagagatatt aatgatgttt 52140

ctgcaacgct ttacaactgc tgtgtggcaa acaggtaatg tggtttggag accgccatta 52200

gagtcggaaa gtcccgggtt tgcattccaa tttaactgca tgactctgaa cacatcactt 52260

cagatatcca agcctcaggc ttctcatctg tacaatggag gtcctagcaa tgcctatgct 52320

caatgtcatg tgaacaggca cataaagccc ttcacacagg gcctggcact ccgtacaggt 52380

taggaattca tattattcac atggaaggaa atcaatgtct atttggggat attggcaaat 52440

agcatctttt tctttttttt ctaatgcaag tctctaatcg caagaatttt tgctggccag 52500

gtatcatttc tcataatcaa aacgcgttgt cccgggctaa atgtctgcac cagactgnnn 52560

naccnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 52620

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnagaagc cgagagccgg 52680

gtcctaagca accgagggga caccctgggc cggcacactc ggcccccaga ccccccagcc 52740

agcgccccgc cagacagcag cagcagcaac aacggatcac aggataacaa ggagaggtga 52800

gcagggaggc cagagtgtgt gtctgcatcc aggcccagga gtgatgggga ggggtcctgt 52860

cctcaccggc tttgccctct ccaaccagct ctgaagagcc ccctgcagag gagggtcagg 52920

atgctcccat ctacacggag tttgatgagg attttgaaga ggagcccgca tcgcccatag 52980

gccactgtgt ggccatctac cactttgaag gtaaggacag cctgggtggc gcatcggtgg 53040

cttcggggat agcatttttg gctaggctct gtttaggttc accttgagca gatctgagcc 53100

caccgccacc cccaccccat gacagggtcc agcgagggca ccatctccat ggccgagggc 53160

gaggacctta gtctcatgga agaggacaaa ggtgacggct ggacccgggt caggcggaaa 53220

cagggaggtg agggctatgt gcccacctcc tacctccgtg tcacgctcaa ctgaaccctg 53280

ccagaggcgg gaagaggggg ggctgttggc tgctgcttct gggccacggg gggccccagg 53340

acctacgcac tttatttctg cccccgtggc ttcggctgag acctgtgtaa cctgctgccc 53400

tccccccccac cctgccccgg agcccccact caagggaccc actgtgcctt ccaccatcga 53460

tgtacatact catgtttccc atcttttctt cctgccactc ggctggggcc gttttgtttt 53520

atataaaaca attatgaaaa gctcttacag tctgtgtcct attacgagat tctgatactg 53580

gggctggaga ttcaaacacc accctcccga caggtggcac caggaaggag gaagggaagg 53640

cgaacttggg cacacgttgg catcccctgt cccttcctgg ggggttgggt gtgttgatag 53700

ggaggagggt gccagatgtc acccctttgg tgttctgcta tagctcactg agaacaggtc 53760

acacctgttg agcccctact gtgtgccagg cattttccac ccatgatctc attcaaacgc 53820

tgagctttaa tccccatgac aacccctgga aagtacacag tctcactttt atgttgaagg 53880

cggggataga gagagaggtc aagtgatctg ctggaagtca cacagcattt aaaatggatt 53940

taaactctgg cctcttacag atctgcgagt tctctttaac attcaaagcc tcacattcac 54000

cacttgtggg atatgttgag gggggtgtgg gcatggggtg gtgagaaagg gcgttcagaa 54060

cctccagatg tcgggtcttc tcatatgggg aagtaggctg ccctccctta ggattcgtgc 54120

tcagttttag ggtgcagggt gcgttcttgc aaaccaggac ccgtcccttc tgtgaggctg 54180
ggtgcaggtc ccactgcatt tggctgcctg aggacactgg ggatccctgg aagactgggt 54240
atcgccgcgt gaagaagtgg atctgtgctt tcaaaggtca ggctccaggc gctgcgacag 54300
gacactgagg acgtgctgga acttgtcgaa acgtgtgacc cacggtgccc cagcccctct 54360
gcttccccag agcagcctcc gcaagaaacc ggtggtcagg gcctctttca gctcagggtt 54420
gggctggaat cctgggggcg gagccaggtt agctggaggc gtggccaggc acctgcctta 54480
ccctctgata actgcctggt ccccttggga ctttgaccca gcaggggcca ggagggattc 54540

tgtcccaggt tatctgaact gctgggcaag gttagcgggg agggggctcc tgggtctctg 54600
cagggagtgg ggtgggggtg gctaacgggc ccagtggaag cgggctctgc caggagtgca 54660
tgggagcagt ctgctccagg tgcaagacct ggtggcccca ccttagggct tgtgcctgga 54720
gatggagctg ccccgggggg cgggacttgg ggtccaggct accctacgcg acaaacgccc 54780
agggggtggg ggtggagttg ggcctagttg gagggagaag agtgctaagt gaaggcagga 54840
actacccagg tgggagattc tggaagctgg gctgccccag agaggtgtgg ctctgagctc 54900
agagggagag cagtaccatc aggttgaagg actgaatcat tttgggggga tcgagatcct 54960

ctgggggcag gaccttccca agtgtgagag agtgggactc tgcgggcgtg gctctggggg 55020
gatagggccg ccctttaggg gcggacggca ccatctggtc tattgcagca tgcttgagtc 55080
gagaaacacc cacccagggc ggggccgtct caatttgggt ggggccctca gtttgggagg 55140
tgtagcggga ggctctagtc cctgggccgg tgggtttggg ggtgccgggc tacagcatac 55200
ggcgtgttct taaagtcagg atcctctggc agccgggcgc agatggggcg ctcacctcgc 55260
aggcgccggg ctgtcgcctc gcggaatctg ggcgcgtccc gggccgtctg acgcgcccgg 55320
tccagggtgc gcagcagccg ctcgcagctc tcgtccaagg gccccgggac ttcctcgccc 55380

tccagcaggc gcaccacggg tgccacgtgc ggcagcgcca cctcgcccgg gtcgcaaggt 55440
cctgttgggg taagggtctg ggctgggcta ggggcagagg gtgggtccta gggtgaagag 55500
ggtgcgccat acattgggcc gaaacaccct aggacaaaag caaggggtgg agtttgggtc 55560
agatacgaag tcttgagcag gaccgagtca ggggaggggc ccagggaagg ggcggagcct 55620
aggagatagt gagggcgggg cctagggatc tggtcctgga cctagcttcg cacagagggc 55680
gggggctagg gcgaggggggc ggggccttgg acccaaacag ccagctgaat gtagggcgga 55740
ggtggagcaa aggacagaaa caaggggtgg attttggttg gaaagagacc cagaggccag 55800

agagcctagc aaagagctgg atgggagaca gggaccaggc ctaaggcgcg gagtggggta 55860

ctaaaacccc cgcggggctt agaaccggat tgaggtcctg attagagtta ccacttatct 55920

aaagatgcca ctcaccggtg ccctcatcca gcgtccgcat tagaggcttc agctcctgct 55980

cgaaggccag cgcagcctcc gtgtggctcc tccggagctg gcgccacgtg cgttccaacc 56040

gcgacacctg gaagaagaga cccgagcccg ccttctctcc actcttcccc ttcacttgct 56100

ctctggcctc gtcccgcatc cctgcttcct acgcacctgg ggcatgagca aggcgcccat 56160

gaccgcagcc agtccaggca ggtcccccgc cgcccctggc cgcagcgcca gagccagctc 56220

caccaggccc ttcagggcgg cggcgcgctc ctccagcggt cccgcgcagc ccagcactgc 56280

cagcgccccc gccaacgcca gcgtctcgag cctgcagagg cggagggcaa ggttttggag 56340

gcagtggcgg ggtttgcgat gtgggggtga ggagggagag caggtgacac agctcatctc 56400

ccctcctccc tgggggggccg tgaatggggg ggaggttgag gaccctaggg attttaggtg 56460

gctgccttac ctctccagca gttccaacct caggcgatgt ccatggggaa gagtgagcag 56520

ctccagacca gaggcaaccc ccatggcgcc ccgctgagcc ttggtcaccc ccaggaggcc 56580

tgtctcctgg cagtggggga ggggtaagag tagggagttc agaggagcag aatgagtaaa 56640

tgggtatgag gtgagactgg gccatgccct ggcttcagcc ctacctggta ggggacccac 56700

ctggcagtcc accaatagca ggtggagggc agtgctccca ggatggtgct ccaggaacag 56760

gccacggaga atgcgcaggg ctttaggttc cagaggccga ttctgggggc ccagcaggca 56820

ggaggggttg tcagggggac agaaagagac ctcaccctgt ggtcttgcaa aacatctttg 56880

ctcctcctcc tcttcctctt cattggcctc ccaccatggt gcctctggct ctgggcagct 56940

gtggccaggg ggtgttccat ggaccctagg cactcggggc accagctcac agtacgttgg 57000

ggagcgtcca gaggcatcag gcagcatcag tgaaggtgtt cgaggtggct tggttggtgc 57060

cttggcatga agctgcccat cggaggccct caggttgtca gcaatggacc ccaggagagc 57120

tggggtcttt agcaacacag ggtcacttcc tgtccgaggc aatgcagatg cgggcacagt 57180

ggaggctcct gggggtcaca caagagaggg taaaagaggt ccacagagaa aatagctggt 57240

tggggctttg tggggtacca acctccaggt tcattcactc gttcagccaa taaccaggta 57300

ccccacctaa cctggcgcag ctttggactt gaacgacttc accaaaactc ctctagccca 57360

tatggagttt tgcaaattct gaatgctaaa ttttaaattt gaattctttg ttcttgcccc 57420

tcggttcctg cattgctata gctgtggcat aagccagcag ctacagctct gattcagccc 57480

ctagcctcgg aacctccata tgccgtgggt gtggccctaa aaagcaaaaa taaataaata 57540

aatactcccg tctccatact ccttactctg ttctacttta gtttttgccc caaagcatac 57600

ataattgact aatttttgtt gttcatggtc cttcttcctc taaaaggatg ttggctccac 57660

cagcgcaggg atctgtgtca ttcttgttca ttgatgttat cacagcactt catacagtct 57720

caggcatgtc acgagacttt gggtggaggg cagggctgac aaggcagtca ggacacaaag 57780

gggactcttc ctttatgtag gattatcagg gtcggctgct ctgatgaact catgttagat 57840

gagaaggagt cagtcaggta aaggtaggga atgagctttt tccagtggtg agaatagcaa 57900

gtgcaaaggc cctgaggccg gaacatattc ggcaggttcc agcaactgta aaaaagactg 57960

tgtgattgac gtgaagaggg gatgtagcag gagttattag gtcagccatg gttagagcat 58020

atagggctcc ttggaataat aacaaaccca cattttattt tcttcttctt atttttggcc 58080

acacccacag catgcagaag ttctggggcc agggatggaa cctgtgccac agcagagacc 58140

tgagccgcag cagtgacaat gccagatcct taacttgagc caatagggaa ctctggaact 58200

ccataaacac atatttttt ttaaattttt ttacaaagtt cctgtgtgtt tttaaattac 58260

tgtgacaaca tgaagagtat taccatccct ttttttccaaa aggttaagtc ccctgcccaa 58320

ggttccttag gtatagcctg gcagagccgt ccctgagctc tgtgctgcct gggaagcccc 58380

ttacctggtc cagggtggtc ttctgttggg tgccccacat gctcc 58425

<210> 27

<211> 5127

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 27

ctcacttccc cccccacccc cgtcctttcc ctctgtccct ttgtccctcc accgtccctc 60

catcatgggg tccacctcgg gtcccaggct gctgctgctg ctcctgacca gcctcccccc 120

agccctgggg gatcccattt acaccataat caccccccaac gtcctgcgtc tggagagtga 180

ggagatggtg gtgttggagg cccacgaagg gcaaggggat attcgggttt cggtcaccgt 240

ccatgacttc ccggccaaga gacaggtgct gtccagcgag accacgacgc tgaacaacgc 300

caacaactac ctgagcaccg tcaacatcaa gatcccggcc agcaaggagt tcaaatcaga 360

gaaggggcac aagttcgtga ccgttcaggc gctctttggg aacgtccagg tggagaaggt 420

ggtgctggtc agccttcaga gcgggtacct cttcatccag acggacaaga ctatctacac 480

cccaggctcc acggtcctct atcggatctt caccgttgac cacaagctgc tgcccgtggg 540

ccagaccatt gtcgtcacca ttgagacacc tgaaggcatt gacatcaaac gggactccct 600

gtcatcccac aaccagtttg gcatcttggc tttgtcttgg aacatcccag agctggtcaa 660

catggggcag tggaagatcc gagcccacta tgaggatgct ccccagcaag tcttctctgc 720

tgagtttgag gtgaaggaat atgtgctgcc cagttttgag gtccaagtgg agccttcaga 780

gaaattctac tacatcgatg acccaaatgg cctaactgtc aacatcattg ccaggttctt 840

gtacggggag agtgtggatg gaacagcttt cgtcatcttt ggggtccagg acggtgacca 900

gaggatttca ttgtctcagt ccctcacccg tgttccgatc attgatggga cgggggaagc 960

cacgctgagc caaggggtct tgctgaatgg agtacattat tccagtgtca atgacttggt 1020

gggaaaatcc atatatgtat ctgtcactgt cattctgaac tcaggcagcg acatggtgga 1080

ggcagagcgc accgggatcc ccatcgtgac ctccccctat cagatccact tcaccaagac 1140

ccccaagttc ttcaaacccg ccatgcccttcgacctcatg gtgtatgtga cgaaccccga 1200

cggctcccct gcccgccaca tcccggtggt gactgaggac ttcaaagtga ggtccttaac 1260

ccaggaggac ggtgttgcca aactgagcat caacacaccc gacaaccgga attccctgcc 1320

catcaccgta cgcactgaga aggacggtat cccagctgca cggcaagcgt ccaagaccat 1380

gcacgtccta ccctacaaca cccagggtaa ctccaagaac tacctccacc tctcgttgcc 1440

ccgcgtggag ctcaagccag gggagaatct caatgttaac ttccacctgc gcacggaccc 1500

cggctaccaa gacaagatcc gatactttac ctacctgatc atgaacaagg gcaagctgtt 1560

gaaggtggga cgccagccgc gcgagtctgg ccaggtcgtg gtggtgctgc ccttgaccat 1620

cacgacggac ttcatccctt ccttccgcct ggtggcttat tacaccctga ttgctgccaa 1680

tggccagagg gaggtggtgg ccgattccgt atgggtggat gtcaaggact catgtgtggg 1740

cacgctggtg gtaaaaggtg gcgggaagca agacaagcag catcggcctg ggcaacagat 1800

gaccctggag atccagggtg agcgaggggc ccgagtgggg ctggtggccg tggacaaggg 1860

cgtgtttgtg ctgaataaga aaaacaaatt gacccagcgt aggatctggg atgtcgtgga 1920

gaaggcagac attggttgca caccaggcag tggaaaggac tttgccggcg tcttcacaga 1980

tgcagggctg gccttcaaga gcagcaaggg cctacagact ccccagaggg cagatcttga 2040

gtgtccgaaa ccagccgccc gcaaacgccg ttccgtgcag ctcatggaga aaaggatgga 2100

caaactgggt cagtacagca aggacgtgcg cagatgctgt gagcatggca tgcgggacaa 2160

ccccatgaag ttctcgtgcc agcgccgggc tcagttcatc cagcatggtg atgcctgcgt 2220

gaaggccttc ctggactgct gcgaatacat cgcaaagttg cggcagcagc acagccgaaa 2280

caagcccctg gggctggcca ggagtgacct ggatgaagaa ataatcccag aggaagacat 2340

catttccaga agccagttcc ccgagagctg gctgtggacc attgaggagt ttaaagaacc 2400

agacaaaaat ggaatctcca ccaagaccat gaatgtgttt ttaaaagact ccatcaccac 2460

ttgggagatt ctggctgtga gcttgtcgga caagaaaggg atctgcgtgg ctgaccccta 2520

tgaggttgtg gtgaagcaag atttcttcat cgatctgcgt ctcccctact ccgttgtgcg 2580

caatgagcag gtggagatcc gagctatcct ctataactac agggaggcag aggatctcaa 2640

ggtcagggtg gaactgctct acaatccagc tttctgcagc ctggccaccg ccaagaagcg 2700

ccaccaacag actctaacgg tcccagccaa gtcctcagtg cccgtgcctt acatcattgt 2760

gcccttgaag actggcctcc aggaggtgga ggtcaaggcc gccgtctaca accacttcat 2820

cagtgatggt gtcaagaaga ccctgaaggt cgtgccagaa ggaatgagag tcaacaaaac 2880

tgtggtcact cgcacactgg atccagaaca taagggccaa cagggagtgc aacgagagga 2940

aatcccacct gcggatctca gcgaccaagt cccagacacg gagtcagaga ccaagatcct 3000

cctgcaaggg accccggtgg cccagatggt agaggatgcc atcgacgggg accggctgaa 3060

gcacctcatc caaacccccc ccggctgtgg ggagcagaac atgatcggca tgacgcccac 3120

agtcatcgct gtgcactacc tggacagcac cgaacaatgg gagaagttcg gcctggagaa 3180

gaggcaggaa gccttggagc tcatcaagaa ggggtacacc cagcaactgg ccttcagaca 3240

aaagaactca gcctttgccg ccttccagga ccggctgtcc agcaccctgc tgacagccta 3300

tgtggtcaag gtcttcgcta tggcagccaa cctcatcgcc atcgactccc aggtcctctg 3360

tggggccgtc aaatggctga tcctggagaa gcagaagcct gatggagtct tcgaggagaa 3420

tgggcccgtg atacaccaag aaatgattgg tggcttcaag aacactgagg agaaagacgt 3480

gtccctgaca gcctttgttc tcatcgcgct gcaggaggct aaagacatct gtgaaccaca 3540

ggtcaatagc ctgttgcgca gcatcaataa ggcaagagac ttcctcgcag actactacct 3600

agaattaaaa agaccatata ctgtggccat tgctggttat gccctggctc tatctgacaa 3660

gctggatgag cccttcctca acaaacttct gagcacagcc aaagaaagga accgctggga 3720

ggaacctggc cagaagctcc acaatgtgga ggccacatcc tacgccctct tggctctgct 3780

ggtagtcaaa gactttgact ctgtccctcc tattgtgcgc tggctcaatg agcagagata 3840

ctacggaggt ggctatggat ctacccaggc cactttcatg gtgttccaag ccttggccca 3900

ataccagaag gatgtccctg atcacaagga tctgaacctg gatgtgtcca tccacctgcc 3960

cagccgcagc gctccagtca ggcatcgtat cctctgggaa tctgctagcc ttctgcggtc 4020

agaagagaca aaagaaaatg agggattcac attaatagct gaagggaaag ggcaaggcac 4080

cttgtcggtg gtgaccatgt accacggcaa ggccaaaggc aaaaccacct gcaagaagtt 4140

tgacctcaag gtttccatac atccagcccc tgaaccagtg aagaagcctc aggaagccaa 4200

gagctccatg gtccttgaca tctgtaccag gtaccttgga aaccaggatg ccactatgtc 4260

aatcctggat atatccatga tgactggctt ctctcctgat actgaagacc tcaaactgct 4320

gagcactggt gtggacagat acatctctaa gtatgagctg aacaaagccc tctccaacaa 4380

aaacaccctc atcatctacc tggacaagat ctcacacacc ctggaggact gtatatcctt 4440

caaagttcac cagtacttta atgtggggct tatacagcct gggtcagtca aggtgtactc 4500
ctattacaac ctggatgagt cttgcacccg gttctaccac cccgagaagg aggacgggat 4560
gctaaacaaa ctctgccaca aagaaatgtg tcgctgtgct gaggagaact gcttcatgca 4620
ccatgacgaa gaggaggtca ccctggacga ccggctggaa agggcctgcg agcccggcgt 4680
ggactatgtg tacaagacca gacttctcaa gaaggagctg tcagatgact ttgacgatta 4740
catcatggtc atcgagcaga tcatcaaatc aggctccgat gaagtgcagg ttggacagga 4800
gcgcaggttc atcagccaca tcaaatgcag agaagccctc aaactaaagg agggggggaca 4860

ctaccttgtg tggggagtct cctccgacct gtggggagag aaacccaaca tcagctacat 4920
cattgggaag gacacctggg tggagctgtg gcctgatggt gatgtatgcc aagatgagga 4980
gaaccagaaa cagtgccagg acctggccaa cttctctgag aacatggtcg tctttggttg 5040
ccccaactga tgccactccc ccacagtcta cccaataaag ctccagttat ctttcacatt 5100
taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 5127

<210> 28
<211> 1661
<212> PRT
<213> Sus scrofa
<400> 28

Met Gly Ser Thr Ser Gly Pro Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr Ser
1 5 10 15
Leu Pro Leu Ala Leu Gly Asp Pro Ile Tyr Thr Ile Ile Thr Pro Asn
20 25 30
Val Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Met Val Val Leu Glu Ala His Glu
35 40 45
Gly Gln Gly Asp Ile Arg Val Ser Val Thr Val His Asp Phe Pro Ala
50 55 60
Lys Arg Gln Val Leu Ser Ser Glu Thr Thr Thr Leu Asn Asn Ala Asn
65 70 75 80
Asn Tyr Leu Ser Thr Val Asn Ile Lys Ile Pro Ala Ser Lys Glu Phe
85 90 95
Lys Ser Glu Lys Gly His Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Leu Phe Gly

100 105 110

Asn Val Gln Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr

115 120 125

Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val

130 135 140

Leu Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asp His Lys Leu Leu Pro Val Gly Gln

145 150 155 160

Thr Ile Val Val Thr Ile Glu Thr Pro Glu Gly Ile Asp Ile Lys Arg

165 170 175

Asp Ser Leu Ser Ser His Asn Gln Phe Gly Ile Leu Ala Leu Ser Trp

180 185 190

Asn Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala His

195 200 205

Tyr Glu Asp Ala Pro Gln Gln Val Phe Ser Ala Glu Phe Glu Val Lys

210 215 220

Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Gln Val Glu Pro Ser Glu Lys

225 230 235 240

Phe Tyr Tyr Ile Asp Asp Pro Asn Gly Leu Thr Val Asn Ile Ile Ala

245 250 255

Arg Phe Leu Tyr Gly Glu Ser Val Asp Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe

260 265 270

Gly Val Gln Asp Gly Asp Gln Arg Ile Ser Leu Ser Gln Ser Leu Thr

275 280 285

Arg Val Pro Ile Ile Asp Gly Thr Gly Glu Ala Thr Leu Ser Gln Gly

290 295 300

Val Leu Leu Asn Gly Val His Tyr Ser Ser Val Asn Asp Leu Val Gly

305 310 315 320

Lys Ser Ile Tyr Val Ser Val Thr Val Ile Leu Asn Ser Gly Ser Asp

325 330 335

Met Val Glu Ala Glu Arg Thr Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr

340 345 350

Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Phe Phe Lys Pro Ala Met Pro

355 360 365

Phe Asp Leu Met Val Tyr Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Arg

370 375 380

His Ile Pro Val Val Thr Glu Asp Phe Lys Val Arg Ser Leu Thr Gln

385 390 395 400

Glu Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr Pro Asp Asn Arg Asn

405 410 415

Ser Leu Pro Ile Thr Val Arg Thr Glu Lys Asp Gly Ile Pro Ala Ala

420 425 430

Arg Gln Ala Ser Lys Thr Met His Val Leu Pro Tyr Asn Thr Gln Gly

435 440 445

Asn Ser Lys Asn Tyr Leu His Leu Ser Leu Pro Arg Val Glu Leu Lys

450 455 460

Pro Gly Glu Asn Leu Asn Val Asn Phe His Leu Arg Thr Asp Pro Gly

465 470 475 480

Tyr Gln Asp Lys Ile Arg Tyr Phe Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly

485 490 495

Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Gln Pro Arg Glu Ser Gly Gln Val Val

500 505 510

Val Val Leu Pro Leu Thr Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg

515 520 525

Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Ala Ala Asn Gly Gln Arg Glu Val

530 535 540

Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Thr

545 550 555 560

Leu Val Val Lys Gly Gly Gly Lys Gln Asp Lys Gln His Arg Pro Gly

565 570 575

Gln Gln Met Thr Leu Glu Ile Gln Gly Glu Arg Gly Ala Arg Val Gly

580 585 590

Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys

595 600 605

Leu Thr Gln Arg Arg Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly

610 615 620

Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Phe Ala Gly Val Phe Thr Asp Ala

625 630 635 640

Gly Leu Ala Phe Lys Ser Ser Lys Gly Leu Gln Thr Pro Gln Arg Ala

645 650 655

Asp Leu Glu Cys Pro Lys Pro Ala Ala Arg Lys Arg Arg Ser Val Gln

660 665 670

Leu Met Glu Lys Arg Met Asp Lys Leu Gly Gln Tyr Ser Lys Asp Val

675 680 685

Arg Arg Cys Cys Glu His Gly Met Arg Asp Asn Pro Met Lys Phe Ser

690 695 700

Cys Gln Arg Arg Ala Gln Phe Ile Gln His Gly Asp Ala Cys Val Lys

705 710 715 720

Ala Phe Leu Asp Cys Cys Glu Tyr Ile Ala Lys Leu Arg Gln Gln His

725 730 735

Ser Arg Asn Lys Pro Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asp Leu Asp Glu Glu

740 745 750

Ile Ile Pro Glu Glu Asp Ile Ile Ser Arg Ser Gln Phe Pro Glu Ser

755 760 765

Trp Leu Trp Thr Ile Glu Glu Phe Lys Glu Pro Asp Lys Asn Gly Ile

770 775 780

Ser Thr Lys Thr Met Asn Val Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp

785 790 795 800

Glu Ile Leu Ala Val Ser Leu Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala

805 810 815

Asp Pro Tyr Glu Val Val Val Lys Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg

820 825 830

Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Ile

835 840 845

Leu Tyr Asn Tyr Arg Glu Ala Glu Asp Leu Lys Val Arg Val Glu Leu
850 855 860

Leu Tyr Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Ala Lys Lys Arg His
865 870 875 880

Gln Gln Thr Leu Thr Val Pro Ala Lys Ser Ser Val Pro Val Pro Tyr
885 890 895

Ile Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val Lys Ala

900 905 910

Ala Val Tyr Asn His Phe Ile Ser Asp Gly Val Lys Lys Thr Leu Lys
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Met Arg Val Asn Lys Thr Val Val Thr Arg Thr
930 935 940

Leu Asp Pro Glu His Lys Gly Gln Gln Gly Val Gln Arg Glu Glu Ile
945 950 955 960

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

965 970 975

Lys Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Val Glu Asp Ala
980 985 990

Ile Asp Gly Asp Arg Leu Lys His Leu Ile Gln Thr Pro Ser Gly Cys
995 1000 1005

Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile Ala Val
1010 1015 1020

His Tyr Leu Asp Ser Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu Glu

1025 1030 1035

Lys Arg Gln Glu Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln
1040 1045 1050

Gln Leu Ala Phe Arg Gln Lys Asn Ser Ala Phe Ala Ala Phe Gln
1055 1060 1065

Asp Arg Leu Ser Ser Thr Leu Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val
1070 1075 1080

Phe Ala Met Ala Ala Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu

1085 1090 1095

Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp

1100 1105 1110

Gly Val Phe Glu Glu Asn Gly Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile

1115 1120 1125

Gly Gly Phe Lys Asn Thr Glu Glu Lys Asp Val Ser Leu Thr Ala

1130 1135 1140

Phe Val Leu Ile Ala Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Pro

1145 1150 1155

Gln Val Asn Ser Leu Leu Arg Ser Ile Asn Lys Ala Arg Asp Phe

1160 1165 1170

Leu Ala Asp Tyr Tyr Leu Glu Leu Lys Arg Pro Tyr Thr Val Ala

1175 1180 1185

Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Leu Ser Asp Lys Leu Asp Glu Pro

1190 1195 1200

Phe Leu Asn Lys Leu Leu Ser Thr Ala Lys Glu Arg Asn Arg Trp

1205 1210 1215

Glu Glu Pro Gly Gln Lys Leu His Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr

1220 1225 1230

Ala Leu Leu Ala Leu Leu Val Val Lys Asp Phe Asp Ser Val Pro

1235 1240 1245

Pro Ile Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly Gly

1250 1255 1260

Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala Leu Ala

1265 1270 1275

Gln Tyr Gln Lys Asp Val Pro Asp His Lys Asp Leu Asn Leu Asp

1280 1285 1290

Val Ser Ile His Leu Pro Ser Arg Ser Ala Pro Val Arg His Arg

1295 1300 1305

Ile Leu Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr Lys

1310 1315 1320

Glu Asn Glu Gly Phe Thr Leu Ile Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly

1325 1330 1335

Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Gly Lys Ala Lys Gly Lys

1340 1345 1350

Thr Thr Cys Lys Lys Phe Asp Leu Lys Val Ser Ile His Pro Ala

1355 1360 1365

Pro Glu Pro Val Lys Lys Pro Gln Glu Ala Lys Ser Ser Met Val

1370 1375 1380

Leu Asp Ile Cys Thr Arg Tyr Leu Gly Asn Gln Asp Ala Thr Met

1385 1390 1395

Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ser Pro Asp Thr

1400 1405 1410

Glu Asp Leu Lys Leu Leu Ser Thr Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser

1415 1420 1425

Lys Tyr Glu Leu Asn Lys Ala Leu Ser Asn Lys Asn Thr Leu Ile

1430 1435 1440

Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Ser His Thr Leu Glu Asp Cys Ile Ser

1445 1450 1455

Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Gly Leu Ile Gln Pro Gly

1460 1465 1470

Ser Val Lys Val Tyr Ser Tyr Tyr Asn Leu Asp Glu Ser Cys Thr

1475 1480 1485

Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Met Leu Asn Lys Leu

1490 1495 1500

Cys His Lys Glu Met Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Met

1505 1510 1515

His His Asp Glu Glu Glu Val Thr Leu Asp Asp Arg Leu Glu Arg

1520 1525 1530

Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Leu

1535 1540 1545

Lys Lys Glu Leu Ser Asp Asp Phe Asp Asp Tyr Ile Met Val Ile

1550 1555 1560

Glu Gln Ile Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln

1565 1570 1575

Glu Arg Arg Phe Ile Ser His Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys

1580 1585 1590

Leu Lys Glu Gly Gly His Tyr Leu Val Trp Gly Val Ser Ser Asp

1595 1600 1605

Leu Trp Gly Glu Lys Pro Asn Ile Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp

1610 1615 1620

Thr Trp Val Glu Leu Trp Pro Asp Gly Asp Val Cys Gln Asp Glu

1625 1630 1635

Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln Asp Leu Ala Asn Phe Ser Glu Asn

1640 1645 1650

Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn

1655 1660

<210> 29

<211> 15532

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

gtatcatttc agtgaaggtc actccagtct ttcatggagg ccaaactaag ggtgtaaatt 60

aggatcctca ctgaagtggc gggaccctaa gaggcttttt cctggcccct tagttgtggg 120

ttttcctgcg ggcggcgcag ccggtttcca tcagaaccgc ccagaggcgg acgctgcctt 180

cctggggtga cggagcagca ggaagcgttt tcggatcctg gaatacgtgg gcggcccgtg 240

ggaggggctg aggcgcagtt tcctactcac ccggatccga atcctccgcg gtgctgtttc 300

aagagagccg gattccagat cacgctccag cccggactcg gaattcctgc cctgcgggtc 360

tgcattttca taacgggcag gtgtgagtgc cctgcagctg gagaccagaa gcctgaaggc 420

agctcggccc tccccagccc acagcgccgt tattccgttt ctatatcagt aaacacattt 480

cattttccgt agaccagggc ggggtgacgg gtgatcccag tcctcgcagt gaattccggg 540

cagcaaaatt caaaacacat gcggccaagg ccgggcacgg tggttcacgc ctgtaatccc 600

agcactttgg gaggtcgagg cgggcgatca cctgaggtcg ggagctcgag accaacctga 660

ccaacatggg gaaatcccgt ctctactaaa aatataaaat tagacgggct tggtggtgaa 720

tgcctgtaat cccagctagt cgggaggctg aggcaggaga atcgcttaaa ccttggaggc 780

ggaggttgcg gtgagccgag atcgcgccat tgcacttcag cctgggcaac aagagggaaa 840

actccgtcgc aaaaactttc gggggcggag cggagccccg ccctgggtta tgtaagcgac 900

cgcgctgggc cgtttctctt tcttttccgg accctgcagt ggcgcctaaa gtctgagaga 960

gggaagtcgc ctctgtgctc gtgagtgcat ggggtataag gcaagtgctg agggagaaaa 1020

cgtagttgat ggggtagagc agacggggtt ggaggtgggg tggaggggga gggctttgga 1080

cagaagacct gggaggcttg gtgggggagg ggcgcccagg cctgggcact aagaaacaag 1140

tcccctggag ctcaagacca tctcggcctc ccctagccca agagaggact ggcttcatga 1200

ctccctgaaa ccatttctaa atgccttaga acaaaccttg catattcatt attgttattg 1260

aactattaaa agtctttttt gggggcgagc tgaatcagat cctttgctgg agctggcaca 1320

cggaggaagt cctggaggga gggtagacac cgtggaggta agggcttggg acctgtgtca 1380

ggagagctag gtccatctcc ctcccagtct ctcactaggc ttatgatctt tagcagtgaa 1440

aataatctct ctaaggtggg gaaaggaccc cggtccctgc tgtgctcaat aaattatgag 1500

gatcaaaata aattatcagt gaatgtgaat gggaaaacta agaaattgtt aaaattctcg 1560

aatacattac attttcatcc acagaaaagt gtaggctagg gatcatgggg gaatagttag 1620

taatgacagg gatagttgaa cttaaaaaaa aagtttgtga ggctgacaaa gaagaaacgg 1680

acacatttcc tgatcttgga gggttcatag ggtagaagat ggtagatgac agctgggtgt 1740

ggtggcactc gcctgtagtc ccagctactc aagaggctgt ggtgggagga ttgcttgagc 1800

ccaggcattc aaggctgcag tgagctataa tcatgccact gcattccaac tgagtgacac 1860

agcaagactc ctctcttaaa aaaaaaaaaa aaattcatgg cagggcacaa tgagtactat 1920

caggaaggtt caaaccacgg gctaaatcag tagttctaaa acttgactac acatcggaat 1980

cacctaggga actttaaaag atactaagat ttaggtccaa cctgggttta ctgatttaac 2040

aacctaggtt gtggctgtgg cctgggaaca tggatattaa aaactctcca ggtggttcta 2100

cgcagtggct aggtttgatg acctctgcct agatgtccca acgactaaga gatgtgcgtt 2160

ggggacaagg caattctctt agtagaaaga ggctttcggg acagcattct tattattgag 2220

aattgagaat tcatatgcca cacaatttat ccttttaaag tgtgcagctc agtggcttct 2280

agcgtaatca caaggttgtg ccaccgtcac cactgtctac cctggaagat ttttttcct 2340

ttttttcttt tttcttttct ttttatttta aaggctagtc aagtgaaaca gtgggagtga 2400

agaagaaaca aagacatcta taactggttg tgatcaatta gttgtaaaca ctgcactcag 2460

accagcctgg gaagatttta aggatatggt gtggtctgat gggttccaag gcagaggtta 2520

caatagcctg gaagagggag actgcttagg cagtggcatc ctggtgggat agggtgagga 2580

gatcccagag cccacgttta ctgcaaccct ggggagatgt caccagagaa atgggggtgg 2640

tgccagacag cagattgtgg cagctgaggt tttccacggt agagtagaag catccatcat 2700

gtgtgacatt cagcagatgg ggcgctgtgg gtggcttgga gcactctggt tgtaactgag 2760

gcaggcaccg tgtttaggaa ggctgtgcag taatctaggc tgaagggagg ggaaagccta 2820

gactaagatt gtggctgtgg gattgaaata gcgttgaagg agctgacttt gactcccgga 2880

gatgatgggg aaagaggaaa tcagaaggga ccaaggatgg tgatgttctt aagagaaact 2940

gaggaggaag agaggatgat atggtggcag acgtatagag agtctttgta gatctctcac 3000

attggagggg actatggtcg gaggtacaga tgtcctaagg caggctggaa aagggagtct 3060

ggagagagct tggtgttgta gtgaaccaca gggagccgcc tccttggccc tgtgatcacc 3120

cagggactga atagagaggc ggccctggga gacttcagac acttagagga tataaggggg 3180

tgaaaggggg gcctggcttt gagtcaaagg gaggagaagg agattataaa gctgaaacgt 3240

ctaagagagt ttgtggtctg agcggttcta ctgcggcagg tgcttctgag aggcagaggt 3300

ggctgagatc tggaaacagg tctgcaaatc tggtcactgg tctcattgcc agtaacgctg 3360

tgcgcggttg agggagtgtg ttgggagaat agccacgcgt tgtctgtcct ggaaggaaca 3420

agccagtgag agccggttta atggggcggc cggcgaaagg ggcttggtga ggcccgcgct 3480

cctcggggtg ggggcgcggg gatgggtggt cgcgatgccg ggagggcagg cagggccctg 3540

gccgtgctta tgaagttgga gctgtactct cagctactcg aagctggtcc ctgctttagg 3600

ctgcgctccc gcgtgctccc cattttctgg gccccaggtc ccgccttcta aatctcccca 3660

ggtctccagc ccactggaat tttctcttcc aagcgtggcc ccgccctctc cgctcgtgat 3720

tggccctaag ttccgggccc cagtttcatt ggatgagcgg tcgggggacc gggccaggtg 3780

actaagtttc cgcggcgcct tctccccggc cactgcttga gccgctgaga gggtggcgac 3840

gtcggggcca tggggctggg cccggtcttt ctgcttctgg ctggcatctt ccctttgca 3900

cctccgggag ctgctgctgg tgagtggcgt tcctggcggt cctcggcgga gcgggagcag 3960

tgggacgttt ccgggggtcg ggtgggtagc ggcgagcgct gtgcggtcag ggcggggctc 4020

ctgtgccctg tcggtggcgc agggagctgg acgcggcccg ttaccgccac acttcagccc 4080

tgcttccccg tcacttttca gtcctcctcg ggatcgcgca tcacctgcac tttctggtct 4140

cctcctgctc tttctctcct cgcgtctcct ccgcttcctc tcacttttcg gacaaaccag 4200

tccttctgag gcccatgggt tcccgggctg cctccggggc tgctcctgtg aatggcattc 4260

gagtgccctt ccagcgcggc cactgaagca gccacaaccc ccggtgctcg gggcggctct 4320

caggtccctg aagtcctgtc ctctcccgga gccgacgtgt tctcagctcc tgggccgcag 4380

ctcctggagt aggggccctc ctttctcggg acccggagct ggtgcttcct gctgctgtgg 4440
ggactgtggg gggtcctgac tctcaagctg aggggttgga gtctgcaggc tccgggcaga 4500
ggattcttcc tgcgacttct ctcatcccca gctcattctc ccctcgcctc tggctccgag 4560
ggtcctctcc tctctctcat cccaccccta ctaatgacca gtgatctaag gacaccagat 4620
tccctctcac ctcctccctg cccatctcag ggcccgctga gtccttttgc cctcccagct 4680
ccctgctacc ccttcctgtg tgctgttctc tgatccattt ctagggtgtc ctctgccctc 4740
atcccctgtc cccgccaccg aaggtccctc ctgcaccccc tatgggcctt tcctacaagc 4800

agccttcacc cagtgctgcc cctatgcctc cccgttccca aatgtccctg actctaactt 4860
tctggtgctg ccttttatcc gggggggtct tccctccatc ccactcccct ccagaccccc 4920
aaggggaacc ctgatgctaa tggcagttgg gccttaggca gggcgcaggg cagcgcagat 4980
gccccctccc ctccagtgca gatgcctgct ctggaccctg cctcatggtg gcccccttccc 5040
cactccttca tcctcagcct caccctcttg aggaccccac cctccagccc acaggtgctg 5100
gaccatccct ccctggtccc tccgcccctc tccaccttgg gaccttgtgc tgctcctgtc 5160
tcttgcccag ctgccttggg ccctcagcac gttctcatct ttcagtggga aagtgggagt 5220

gctggagcat atgacagtgc tgagcatctt tcccaagccc caccctcccc cagagcaccc 5280
tcccctcctg tcctcaccct accccaagtt ctcccacagt cactcctgcc ccatgctcat 5340
gccgccctcc agttcttgct ctgcccatct cccctcccca acccagacct aaaacaggct 5400
gttgggccaa ctgttccttg accttccttc ttttcttttg gttccttgac cccagtgggc 5460
tctcactccc cacaccgcat atctaaaatc tgttttgcct gctcttgggg tgccactgct 5520
ccccctccag cattactcct tttggcaggt ccttcctcag gctgagaatc tccccctcta 5580
ccttggtttt ctctctctgg ccagcacccc caccccttgc tttgttttta atttttaact 5640

tttgtttggg tacgtagtag atatatatgt atatatttat ggggtacatg ggatattttg 5700
acacaggcct acaatatgta ataatcacat cagggtaaat gggttatatc acaacaagca 5760
tttatccttt ctttgtgcta caaacaatcc cattatgctc tttcagttat ttttaaatgt 5820
acaataaatt attgttgact gtactcaccc tgctgtgcta tctactagat cttattcatt 5880
ctaattatat ttttgtaccc attattaacc atccctgctc ccccactccc cactaccctt 5940
ctcagcctct ggtaatcatc attctattgt ctctccccat gaggtccatt gttttaaatt 6000
ttggctgcca caaataagtg agaacatgca aagtttgtct gtctgggcct ggggcttatt 6060

tcacttcaca ggatgacctc cagttctttg caaatgacac gatggctgaa tagttctcca 6120

catacacatg tacaccacat tttctttatc catgcgtctg ttgatggaca cttagattgc 6180

ttgcagatct tggctacttt gaatagtgct gcaataaaca tggaaaagta gatagctctt 6240

taatataccg atttcctttc tttggagtat atgcctaaca gtgggagtgc tggagcatat 6300

gacagctcta ttgtattttt agtttttgga agaacctcca cattgtttcc catagtggtt 6360

gtactagttt acgttcccac caacagtgta catcctcacc agcattcctt atttctacat 6420

cctcgccagc attccttatt gcctgtcttc tggataaaag ccagtttatc tggggtggga 6480

tgttatctcg taggagtttt gatttgcctt catctgttga cgaatgatgt tgagcacctt 6540

ttcatatacc tgtttgccat ttatatgtct tcttttgaga aatgactatt cagatctttt 6600

ctcattttta aattggatta ttatattttt tttcctatag ttgttcgagc tccttatatg 6660

tttcagttac tgatcctttg tcagatgaat agtttgaaaa tattttctcc cattcttgga 6720

tggtctcttc attttgttta ttgtttcctt tgctgtgcag aagccttttt acttgatatg 6780

atcccattta tgcaatttta ctttggttac ctgtgcttgt ggggtattac tttaaaaatc 6840

tttgcccagt ccaatatcct agagagtttc cccaatgttt tcttgtatag tttcatagtt 6900

tgaggtcata gatttacatc tttaatccac tttgatttga tttttgtata tggtgaaaga 6960

cagggtctag tttcattctt ctgcataagg atatctagtt tccccagcac cattttttgaa 7020

gagactctcc tttgccaatg tgtgttcttg gtacctttgt tggaaatgag tttactgtag 7080

atgtatggaa ttgtttctgg gttctctatt ctgtttcatt ggtctgtgtg tctgttttta 7140

tgccagtatc atgctgtttt ggttactgta gctctgtagt ataatttgaa gtcagataat 7200

gtgattcctc tagttttgtt cattttgctc aggatagctt tatctattct ggtttttttg 7260

tggttccata tgcattttag gattattttt attatttctg tgaagaatgt cattagtgtt 7320

ttgataggga ttgcattgaa tctgtagatt actttgggta gtatggatat ttcaacaaaa 7380

ctgattcttc caatccatga acgtggacta tcttttccat tttttgtgtc cttcaatttt 7440

ttgcatcagt gttttttgtt tttggttttt gagatggagt ttcactcttg ttgcccaggc 7500

tagaatgcaa gggtgtgatc ttggctcacc gcaacctccg cctcccaggt tcaagctatt 7560

cttctgcctc agcctcccaa gtagctggga ttacaggcat gtgccactgt gcctggctaa 7620

ttttctattt ttattagaga tggggtttct ctatgttggc caggctagtc ttgaactcct 7680

gacctcaggt gatccacctg cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag gcatgagcca 7740

ccacgcccag ccacatcact gttttatagt ttttattgga gaggtctttc acttcttcag 7800

ttaggtttat tcctcagtat tttattttat ttgtagctat tgtaaatggg attcgtttct 7860

tgatttcttt ttcagattat ttgctgttag cactgatttt tgcatgttga ttttgtatcc 7920

tgcaacttta ctgaatttgt tcttcagttc taatggtttt ttggtggagt ctttaggttt 7980

ttccaaatat cagaccacat gatctgcaaa caaggataat ttgacttctt cttttccagt 8040

tttaatgccc tttctttctt tctcctgtct gattgctcta gttaggatct gcagtactgt 8100

gttgcataac tgtggtaaaa ttagtcatcc ttgtcttatt ccagatctta gagaaaaggc 8160

tttcagtttt cccccattca gtatgttact agctgtgagt ttgtcatata tggcttttat 8220

tatattgagg tctgttcctt gtatacttag ttttttgaga gtttttatca tgaagggatg 8280

ttgaatttat caaatgcttt ttcagtatca attgaatgat actggctttt gtcctttatt 8340

ctgttgatat gacgtattac attgattgat ttgtgtatgt taaatcatcc ttgcatacct 8400

ggaatacatt ccacttgctc ataaagaatg atctttttta atgtattgtt gaatgtggtt 8460

tgctagtatt tccttgacga tttttgcatc ggtgttcatc agggatatag gcctgtagtt 8520

ttctttttta tgatgtgtct ttgcctggtt tttgtatcag gatattcctg gctttgtaaa 8580

atgagtttgg aagtattccc tcctcctcta tttttcagaa cagtttgaat aggactgaca 8640

tatgttgttc tttaaaagtt taattgtggt aaattataca ttacataaat tttactgttt 8700

taaccacttt taagtgtata ctcggtggca ttagatacat tcacattttt gtgcaaccca 8760

aaactctgtg cccattaatc ggtaactccc cattcctccc tacctctggc ccctggtaac 8820

caccattcta ctttttgttt ctatgaattt gaccactcta ggtacctcat ttaagcagaa 8880

tcatgtaatg tttgtctttt tgtttctggc ttatttcact tataatattt ttgaggttcg 8940

gtgggcacag tggctcacgc ctggatttcc agcactttgg gaggctgaag caggtggatc 9000

acctgagttt cggagttcga aaccagcctg gccaacatgg tgaaacccca tctctactaa 9060

aaataataaa agttagccgg gcgtgatggc gggtgcctgt aatcccaact acttgggagg 9120

ctgaggcagg agaatcgctt gaatccggga agtggaggtt gcagtgagct gagatcaggc 9180

cactgcactc cagcctgggc aacaagagtg aaattccatc tccaaaaaaa aaaataaaac 9240

aataataata ataatatttt tgaggttcat ccaagttgta gtatgggtca gaatttcatt 9300

ccttttaagg atggataata ctcattatat gtatgtacca catcttggtt atccatccct 9360

cagacaatgg acacttgggt tacttctacc ttttggatat tggcaaatat ttcatttcct 9420

ttgggtatat atttatttcc tttgggtatt tcttttgggt atatatccag aaatagaagc 9480

agtacacagg ggcttcattt tctctgtctc tttgccaacc ttgctctgtg tgtgtgtgta 9540

tgtgtgtgtg taggtgtgtg ataacagcca tcctgattgg tttcaggtgg catctcattg 9600

tggtttggat ttgcattttc ctaatgagtg ctgatattga gcatcttttc atgtgtttgt 9660

tgatcatttg taattttctt tgaagaattg gccatttaag tcttttgccc atttttccc 9720

ccacatagct tctcttatca gatatatgac ttgcaatatt tatttcattt cggggttgat 9780

tgctttttca ctctgattgt gccctttgat gcatagatgt tttgaatttt catcagtcta 9840

ctttgtcagt tctttctatt ctatctgtgc tttggtgtca tatccatgaa agcactgtca 9900
aatcctatgt catgaacatt atccccaatg tttgcttcta agaaattttt aggttttagt 9960
tcttgagtgt agagtttagg tctttgattc attttgagtt aatttttgta tatagtgcaa 10020
attaagggtc caattttatt ttaacacccc ctgcccccag aactatttgc tgaaaagatc 10080
aactgactct ttgtcacctg ctcaccccag tggacactag ctgttccatc caattgctgt 10140
cctggggcct tgtcatgcta ctcttccact ttgaacccaa gcccacaccg ttcgttgctc 10200
ccctctggga tactgacccc actataaact tctctggggc tacaaccttc ctacccttg 10260

tgcctcatga ccacccccctc ccttgtcccc gccatgccca tgatgagtct cttctcgagg 10320
cagctcccct tgcctccatc tcaccctcag cctatgcacc acagccacac tggacatggg 10380
tccctctgag cctgagtccc ttcccattcc caccatcccc tctggcaaga ccttccttcc 10440
accaccttca tgctcctccc ttgcccctgc agggcagcct ctccccttgg cccctattcc 10500
cttaggggggc ttgtggccac ccagtccttg cacctggcct acaagtttgc catcttcatt 10560
ccccttctt ctgttcatca gccccctcct ctatcctccc accctcacag ttttctttgt 10620
atatgaaatc ctcgttcttg tccctttgcc cgtgtgcatt tcctgcccca ggaaggttgg 10680

gacagcagac ctgtgtgtta aacatcaatg tgaagttact tccaggaaga agtttcacct 10740
gtgatttcct cttccccaga gccccacagt cttcgttata acctcacggt gctgtcctgg 10800
gatggatctg tgcagtcagg gtttcttgct gaggtacatc tggatggtca gcccttcctg 10860
cgctatgaca ggcagaaatg cagggcaaag ccccagggac agtgggcaga agatgtcctg 10920
ggaaataaga catgggacag agagaccagg gacttgacag ggaacggaaa ggacctcagg 10980
atgaccctgg ctcatatcaa ggaccagaaa gaaggtgaga gtcggcaggg gcaagagtga 11040
ctggagaggc cttttccaga aaagttaggg gcagagagca gggacctgtc tcttcccact 11100

ggatctggct caggctgggg gtgaggaatg ggggtcagtg gaactcagca gggaggtgag 11160
ccggcactca gcccacacag ggaggcatgg aggagggcca gggaggcata ccccctgggc 11220
tgagttcctc acttgggtgg aaaggtgatg ggttcgggaa tggagaagtc actgctgggt 11280
gggggcaggc ttgcattccc tccaggagat tagggtctgt gagatccatg aagacaacag 11340
caccaggagc tcccagcatt tctactacga tggggagctc ttcctctccc aaaacctgga 11400
gactgaggaa tggacagtgc cccagtcctc cagagctcag accttggcca tgaacgtcag 11460
gaatttcttg aaggaagatg ccatgaagac caagacacac tatcacgcta tgcatgcaga 11520

ctgcctgcag gaactacggc gatatctaga atccggcgta gtcctgagga gaacaggtac 11580

cgacgctggc caggggctct cctctccctc caattctgct agagttgcct cacctcccag 11640

atgtgtccag ggaaaccctc cctgtgctat ggatgaaggc atttcctgtt ggcacatcgt 11700

gtcctgattt tcctctattg ttagagccac tggataaaga cagagggtca gggactggac 11760

catccagtgt tgtaatcagg gcaagtagag gaccctccga cagaatcctg agcctgtggt 11820

gggtgtcagg caggagagga agccttcagg gccagggctg ccccctctgc ctcccagcct 11880

gcccatcctg gagagttccc tcctggcccc acaacccagg agtccacccc tgacatcccc 11940

ctcctcagca tcaatgtggg gatcccagag cctgaggcca cagtcccaag gcccatcctc 12000

ctgccagcct ggaagaactg ggccccagag tgaggacaga cttgcaggtc aggggtcccg 12060

gagggcttca gccagagtga gaacagtgaa gagaaacagc cctgttcctc tcccctcctt 12120

agaggggagc agggcttcac tggctctgcc ctttcttctc cagtgccccc catggtgaat 12180

gtcacccgca gcgaggcctc agagggcaac atcaccgtga catgcagggc ttccagcttc 12240

tatccccgga atatcatact gacctggcgt caggatgggg tatctttgag ccacgacacc 12300

cagcagtggg gggatgtcct gcctgatggg aatggaacct accagacctg ggtggccacc 12360

aggatttgcc gaggagagga gcagaggttc acctgctaca tggaacacag cgggaatcac 12420

agcactcacc ctgtgccctc tggtgagcct agggtgaccc tggagagggt caggccaggg 12480

tagggacagc agggatggct gtggctctct gcccagtgta taacaagtcc ctttttttca 12540

gggaaagtgc tggtgcttca gagtcattgg cagacattcc atgtttctgc tgttgctgct 12600

ggctgctgct atttttgtta ttattatttt ctatgtccgt tgttgtaaga agaaaacatc 12660

agctgcagag ggtccaggtg agaaaagcgg gcagtttctg gagatggtaa ggcccctgtc 12720

tgggcagtag ggtcccctca ttgctcctgc aaagataggc atgttggtga caaggcttcc 12780

ataacagggg atgaaagttg gggaatttgg gaagggaatg ggggcagcat ctccatctac 12840

acccataagt gctgcccaag caagggtcaa acgcccagct gtggcatcct cctgctgcag 12900

gtgaggagtg ggcagcaggg agggctgcgg cgcctgctct gtccccatcc cggtctctgt 12960

gtctcttgaa ctcactaggg cgcatccagg tggggtgagc tgggaatcac gtgctgaatg 13020

ctaagggcct ggatgatcac ggcctcagag ggagcaaata gtaaaggcag ctgtgatctg 13080

gggagggcca gaaactggag aggaatctga ggagaggcgg tgcccctatt cccttcctct 13140

ctgcatcccc ctcccctgtt tctccagcca tcggggcgga caccgagaaa aagacctatg 13200

aggcccagcc tgggggccct gcctgtgtag ccctttggag acccccttgta acagggaggg 13260

tcctgagcac acatggccat ctctgtccac tttgcagctc cccatgcacc tcctccagga 13320

gctttcttgg ggttgtcgtg tcctctgcac cattcgaggc cctactcttt ccaggttccc 13380

acggcctggc ctccctgagt ttcttgcaga tgacatggat gagtagataa gcagatgtcc 13440

ctgggccatt tgaggagtgg ggcccagccc ctcatcaggg cagctgtggt ccctgttttc 13500

atcctacctc cgagtgtttt cttctccagt ccctgaggga cacagtcctc agggcccatg 13560

tttttgggga tttaatctgt gctctgtggc ctcaccttgc cctccctgag ccaatttccc 13620

tttctaaagg tggtcactgc ctggtaagtt tggagtaagg gacggtcaga atcatttccc 13680

ctacagtcag gttgtttgat gggggatgaa aagagacagc aggaagtttt gtgtttctgc 13740

aaagacagaa gcagttcagg cgacagtaag aggctggggt gtccaggagg atgtgtctgg 13800

cagtagggtc gctggtttct catccttgaa cctaattgca ctgtcaatcg gcccctcagg 13860

cctgagcaga tgggaaggtt tgtcccctgc cctgcagcaa gagggccctg tccaggaggc 13920

acccacaaca ggggcagtgc aggtctgtgg tcactcctgc tctcacctgt ggcgtctccc 13980

gtagagggat tgtcagttct ggttccctgt gggcaggaat ggtttcctca taggtcactg 14040

gagttttggc caggaaaaga gtatgaagtt catgtgccag tttctcaaaa ttcctgcttt 14100

caatgttgat gtccagtaaa gatattcgta atttcagctc tataatctta ataggatttc 14160

ctctaatatt gtgaagcata ttatatgaaa caggaacaca aatttctcaa aattcctgcg 14220

atgtccaata aagattttca taatttcagc tctgcaatct taataggatt tcctaatact 14280

gtaaagcata ttaaatgaaa caggaactca aatttggagc cccctctcca ggaggttctg 14340

tgtggagatg gtggctgtgg cagtggcagt tcccaggtgc agagggtggg cagaggcagc 14400

ctcaggctaa ggggtctccc ctactccaca tggagaaaat cccttgtagg ttgcaagggc 14460

agtggccggg tggaatccct gctagggaca gagcaggaag gcctcgcagc ctcaccaagc 14520

agcagccctg gggtggagct gcgtttccag ggttaagcgg accaggcagg agtagcggtt 14580

actcaagagc aggtcacagg cttgggttgt gagggtcagg agaggccagg cctcctcgag 14640

caaggtgggg gtcccagggt caggtcaggt gcagatcctg tggcagccac gtctttccat 14700

gctgggcctg ctgggccccc caggcttcct gatggggtcc ccagttagga gctgcctgct 14760

cagggctggg aggggaggag cactgagctg cagatagagg gcagagccca cagtgggcag 14820

ggcctgccct ggtgtgtagg tgcctctgaa ggagaggagg gcctggggac tgagagcaag 14880

ggtcagggcc tctctttggg gaggcctctc actgtaacag gactggtcag gcctgagagg 14940

agggcactgg gttccctctt gggtcttgtc ctttagtctt ggggcccttt ccctccctgc 15000

acgatgagtg gtgggcacag ggcacgggct gatgttgatg gagtgatggg agggaactgg 15060

caggggctgg gaaaagcaag gagggaggaa gaaaaaagtg ggggcctcat cttccctcag 15120

agaaagggca aatctggttt tggagcaact gaagagagaa aagtccccag ggaataaaca 15180

caacactgca cccagtggag catttaccca tttccctctt ttctccagag ctcgtgagcc 15240

tgcaggtcct ggatcaacac ccagttggga cgagtgacca cagggatgcc acacagctcg 15300

gatttcagcc tctgatgtca gctcttgggt ccactggctc cactgagggc acctagactc 15360
tacagccagg cggctggaat tgaattccct gcctggatct cacaagcact ttccctcttg 15420
gtgcctcagt ttcctgacct atgaaacaga gaaaataaaa gcacttattt attgttgttg 15480
gaggctgcaa aatgttagta gatatgaggc atttgcagct gtgccatatt aa 15532

<210> 30
<211> 1410
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 30

aagtttccgc ggcgccttct ccccggccac tgcttgagcc gctgagaggg tggcgacgtc 60
ggggccatgg ggctgggccc ggtcttcctg cttctggctg gcatcttccc ttttgcacct 120

ccgggagctg ctgctgagcc ccacagtctt cgttataacc tcacggtgct gtcctgggat 180
ggatctgtgc agtcagggtt tctcactgag gtacatctgg atggtcagcc cttcctgcgc 240
tgtgacaggc agaaatgcag ggcaaagccc cagggacagt gggcagaaga tgtcctggga 300
aataagacat gggacagaga gaccagagac ttgacaggga acggaaagga cctcaggatg 360
accctggctc atatcaagga ccagaaagaa ggcttgcatt ccctccagga gattagggtc 420
tgtgagatcc atgaagacaa cagcaccagg agctcccagc atttctacta cgatggggag 480
ctcttcctct cccaaaacct ggagactaag gaatggacaa tgccccagtc ctccagagct 540

cagaccttgg ccatgaacgt caggaatttc ttgaaggaag atgccatgaa gaccaagaca 600
cactatcacg ctatgcatgc agactgcctg caggaactac ggcgatatct aaaatccggc 660
gtagtcctga ggagaacagt gccccccatg gtgaatgtca cccgcagcga ggcctcagag 720
ggcaacatta ccgtgacatg cagggcttct ggcttctatc cctggaatat cacactgagc 780
tggcgtcagg atggggtatc tttgagccac gacacccagc agtgggggga tgtcctgcct 840
gatgggaatg gaacctacca gacctgggtg gccaccagga tttgccaagg agaggagcag 900
aggttcacct gctacatgga acacagcggg aatcacagca ctcaccctgt gccctctggg 960

aaagtgctgg tgcttcagag tcattggcag acattccatg tttctgctgt tgctgctgct 1020
gctatttttg ttattattat tttctatgtc cgttgttgta agaagaaaac atcagctgca 1080
gagggtccag agctcgtgag cctgcaggtc ctggatcaac acccagttgg gacgagtgac 1140
cacagggatg ccacacagct cggatttcag cctctgatgt cagatcttgg gtccactggc 1200
tccactgagg gcgcctagac tctacagcca ggcagctggg attcaattcc ctgcctggat 1260

ctcacgagca ctttccctct tggtgcctca gtttcctgac ctatgaaaca gagaaaataa 1320

aagcacttat ttattgttgt tggaggctgc aaaatgttag tagatatgag gcgtttgcag 1380

ctgtaccata ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1410

<210> 31

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Gly Leu Gly Pro Val Phe Leu Leu Leu Ala Gly Ile Phe Pro Phe
1 5 10 15

Ala Pro Pro Gly Ala Ala Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu
20 25 30

Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu
35 40 45

Val His Leu Asp Gly Gln Pro Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys
50 55 60

Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys
65 70 75 80

Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu
85 90 95

Arg Met Thr Leu Ala His Ile Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser
100 105 110

Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys Glu Ile His Glu Asp Asn Ser Thr Arg
115 120 125

Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn
130 135 140

Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr
145 150 155 160

Leu Ala Met Asn Val Arg Asn Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr
165 170 175

Lys Thr His Tyr His Ala Met His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg

180 185 190

Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val Val Leu Arg Arg Thr Val Pro Pro Met

195 200 205

Val Asn Val Thr Arg Ser Glu Ala Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr

210 215 220

Cys Arg Ala Ser Gly Phe Tyr Pro Trp Asn Ile Thr Leu Ser Trp Arg

225 230 235 240

Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val

245 250 255

Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile

260 265 270

Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly

275 280 285

Asn His Ser Thr His Pro Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln

290 295 300

Ser His Trp Gln Thr Phe His Val Ser Ala Val Ala Ala Ala Ala Ile

305 310 315 320

Phe Val Ile Ile Ile Phe Tyr Val Arg Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser

325 330 335

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

340 345 350

Pro Val Gly Thr Ser Asp His Arg Asp Ala Thr Gln Leu Gly Phe Gln

355 360 365

Pro Leu Met Ser Asp Leu Gly Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala

370 375 380

<210> 32

<211> 16848

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

ctgtttccag cgagtcagat tccagatcgc gctccagcct ggactcggaa ttcctgcccc 60

gcgggtctgc attttcacag cggcaggtgt gagtgccgcg cagctggaga ccagaagcct 120

gaggcagctc ggccctcccc agcccaaagt gccgttattc cgtttctgta tcagtaaaca 180

cgtttcattt tccgtagacc agggaagggt gatgggtgat cccagtcctc gcagtgaatt 240

ccgggccaca aaattcaaaa cgcttgcggg caaagccgtg cgcggtggct caagcctgta 300

attccagcac tttgggaggc cgaggcgggc ggatcacctg aggtcgggat ttccagacca 360

gcctgaccaa catagagaaa ccccgcctct actaaaaata caaaattagc cgggggtggc 420

gcatgcctgt aatcccagct agtcgggagg ctgaggcagg agactcactt gaacccggga 480

ggcggaggtt gctgtgagcc gagatcgcgc cactgcactc cagcctgggc aacaagagcg 540

aaactccgtt tcaaaaaaaa acaaaaaaca aaaagctttc gggcgccgag ggcagccccg 600

ccctgaattt tgtgagcgac cgcgctgggc cgtttctctt tcttttccgg accctgcagt 660

ggcgcctaaa gtctgcgagg aggaagtcgc ctctgtgctc gtgagtccag ggatctaagg 720

caagtgctga gggagaaaac atagttgatg gggcagagca gaggggggctg gaggtggggt 780

ggaggggggag ggctttgaac agaagacctg ggaggcttgg tgggggaggg gacccaggcc 840

tcggcgctga gaagcaactc ccctggagct caagaccttc ttggcctccc ctagcccagg 900

ggaggactgg cttcatgtct ccctgaaacc gcttctaaat gccttagaac aaaccttaaa 960

tattcattat tattattgaa ctattaaaag tctttttttgg aggcgagctg aatgagaccc 1020

tttgctggag ctggcacacg gaggaagtcc tggagggagg gtagacaccg tggagggaag 1080

ggcttgggac ctgtgtcagg agagctgggt ccatctgcct ctctgtctca aactatgctt 1140

atgatcttta gcagtgaaaa taatctctct aaggtgggga caggacccca gtccctgctg 1200

tgcttaataa attatgagga tcaaaataaa ttatcagtga atgtgtatgg gaagactaag 1260

aaattgttaa aattctcgaa tacattacat tttcatccac agaaaagtgt aggctaggga 1320

tgatagggga atagttagta atgacaggga tagttgaact taaaaaaaaa ggttgtgagg 1380

ccaacaaaaa agaaatggac acagttcctg atcctggagg gttcatagtc taatggggga 1440

ggagggtaga agatggtagg tgatggctgg gtgtgtggca ctcgcctgta gtcccagcta 1500

ctcaagaggc tgtggtggga ggattgcttg agcccaggca tttgaggctg cagtgagcta 1560

taatcacacc actgcattcc aactgagtga cacagcaaga ctcctctctt aaaaaaataa 1620

aataaagtaa atgaaaaaaa taagattcaa gacagggcac agtcggtacc atcaggaagg 1680

ttcaaaccat gggctagatc agtagttcta aaacttgact acacatcgga atcacgtagg 1740

gaactttaaa agatactaag gtttaggtcc aacctaggtt tactgattta actggttgtg 1800

gctgtggcct gggaacatgg atattaaaaa ctctccaggt ggttctacgc agtggctagg 1860

tttgaagacc actgcctaga tgtcccaatg actaagaatg tgcgctgggg acaagccaat 1920

tctcttagta gaggctttcc agacagaatt cttattattg agaattgaga attcacatgc 1980

cacacataat ttatcgtttt aaagtgtaca gatcagtggc ttctagcata atcacaaggt 2040

tgtgccaccg tcaccactat ctacttggga agattttctt ccttttttc ttttttttt 2100

ttttttttga ggcggagcct tgctctgttg cccaggctgg agtgcagtgg cgcaatctca 2160

gctcactgca agctccgcct cccgggttga ccccattctc ctgcctcagc cttctgagca 2220

gctgggacta caggtacccg ccaccacgcc cagctaagtt ttttgtattt ttagtagaga 2280

cggggtttca ctgtgttagc aggatgctct cgatctcctg acctcgtgat ctgcccacct 2340

cgacctccca aagtgctggg attacaggcg tgagccaccg tgcccggacc ctttttcctt 2400

ttttttttt tttaaaggct agtcaagtga aacagtggga gtgaagatga aacaaaaaca 2460

tctataactg gttgtgatca attagttgta aacaccactg cactcagacc agcctaactg 2520

ggaagatttt gaggatatgc tgtggtctga tgggttccaa ggcagaggtg acagtaacct 2580

ggaagaggga gactgcttag gcagtggcat cctggtggga tagggtgagg agatcccaga 2640

gcccacgttt actgcaaccc tggggaaatg tcaccagaga aatgggggtg gtgccagaca 2700

atagattgtg ggagctatgg tttccatggt agagtagaag catccaccat gtgtgacatt 2760

cagcagatgg ggcgctgtgg gtggcttgga gcactctggt tgtaactgag gcaggcacag 2820

tgtttaggaa gcctgtgcag taatccagac tgaagggagg ggaaagccta gactaagact 2880

atggctgtgg gattgaaata gcgttgaagg agctgacttt gactcccgga gatgaaggag 2940

aaagaggaaa tcagaaggga ccaaggatgg tgaagttctt aagagaaact gaggaggaag 3000

agaggatgat gtggtgggag acgtgtagag agtccttgta gatctgtcat attgaagggg 3060

actatggtcc cagaggtaca gatgtcctaa aacaggctgg aaaagggagt ctggagagag 3120

cttggtgttg taatgaacca tggggagccg cctcgttggc cctgtgatta cccaggaact 3180

gaatagagag ggggccctgg gagacctcag acacttagag gatataaggg ggtgaaaggg 3240

gggacctggc tttgagtcga agggaggaga aggagattat atagctgaaa cgtctaagag 3300

aatttgtgat ctgagcgttt ctactggggc aagtgcttct gaaaggcaga ggcggctgag 3360

atctggaaac aggtctgcaa atctggtcac tggtctcatt gcagtaacgc tgtgcgcggt 3420

tgagggagtg tattgggaga aaaaccacgc gttgtctgtc ccggaaggaa caagccagtg 3480

agagccggcc tgatgggagg accggcgaaa ggggcttggt gaagcccgcg ctccttgggg 3540

gtgggaatgc ggggatgggg tggtcgcgat gcagggaggg cgacagggtc caggtcgtgc 3600

tcataagttt ggagctgtac tctcagctac tcggggctgg tccttgattt tggctgcgct 3660

cgcgcacgct ccccctttc tggccgccag gtcccgcctt ctaaatttcc ccaggtctcc 3720

aggccgctag aattttctct tctgaacgtg gccccgccct ctccactcat gattggccct 3780

aagttccggg cctcagtttt cactggataa gcggtcgctg agcggggcgc aggtgactaa 3840

atttcgacgg ggtcttctca cgggtttcat tcagttggcc actgctgagc agctgagaag 3900

gtggcgacgt aggggccatg gggctgggcc gggtcctgct gtttctggcc gtcgccttcc 3960

cttttgcacc cccggcagcc gccgctggtg agtggggttc ctggcggtcc ccggcggagc 4020

gggagcggcg gggcgtttcc gggggtccgg gtgggttgcc gcgagcgctg tgcggtcagg 4080

gcggggctca ggtgtgctgt ctggagtgca gggagctgga cgccgcctgt tcccgccaca 4140

cctcagccct gctttcccat ctcccgtctc ttttttttttt ttttttttttt ttttttttttt 4200

tttttttctt tctgagacgg agtctctgtc gcctaggctg tagtgcagtg gcgcgatctt 4260

ggctcactgc aagcgccgcc tcccgggttc acgccattct cctgcctcag cctccctagt 4320

agctgggact acaggcgccc gccaccacgc ccggctaatt ttttgtgttt ttagtagaga 4380

tggggtttca ccgtgttagt caggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccgcccgcc 4440

tcggcctccc aaagtgctgg gattacaggc gtgagccacc gcgcccgacc tcctgtctcc 4500

tttcagtcct cctcgggatc gcgcatcacc cgcattttct ggtctctcct gcacttgctc 4560

tcctcgcctc tcctccgtct cctctcactt ttcggacaaa ccagtccttc tgaggcccct 4620

gggttcccgg gctgctcctg tgaatggcat tggaaggccg ttccagcgcg gccgctgagg 4680

cagccacttc ccccggtgct gggggcggat ctcaggtccc tgaagtcctg tcctctcccg 4740

gagccgatgt gttctcagct cctgggccgc agctcctgga gttggggccc tcctttcttg 4800

ggacccggag gtggtgcttc ttgctgctgt ggggactgtg gggggtcctg actctcaagc 4860

tgaggggttg gagtctgcag gctccgggca gaggattctt cctgcgactt ctgtcatccc 4920

cagctcattc tcccctcgcc tccggctccg ggggtcctct cctctctcgc atcccacccc 4980

tactaatgac caatgatcta aggacaccag attccctctc acctcctccc tgcccatctt 5040

acggcgccct gggtcctgtt gctctcccag ctccctgcta ccccttcctg tgtgctgttc 5100

tctgatccat ttctagggtg tcctctgcct tcatcccccg cccccgccac tgaaggtccc 5160

tcctgcctcc tttatgggcc tttcctgcaa gcagccttca ctccgtgctg cccctatgcc 5220

tccccattcc caaatgtccc tgactctaac tttctggtgc tgccttttgt ccgggggggt 5280

cttccctcca tcccactccc ctccagaccc ccaaggagag ccctgatgct aatggcagtt 5340

gggccttagg cagggcgcag ggcagcgcag atgccccctc ccctccagtg caggtgcctg 5400

ctctgggccc tgcctcattg tggccccttc cccactcctt catcctcagc ctcaccctct 5460

tgaggacccc accctccagc ccacaggtgc tggaccatcc ctccctggtc cctccgcccc 5520

tctccacctt gggaccttgt gctgctccta tctcttgccc agctgcctgg ggccctcagc 5580

aagttctcat ctttcagtgg gaaagtggga gtgctggagc atatgacagt gctgagaatc 5640

tttcccaagc cccaccctcc cccagagcac cctcccctcc tgtcctcacc ctaccccaag 5700

ttctcccaca gtcactcctg ccccatgctc atgccgccct ccagttcttg ctctgcccat 5760

ctcccctccc caacccagac ctaaaacagg ctgttgggcc agctgttcct tgaccttcct 5820

tcttttcttt tggttccttg accccagtgg gctctcactc cccacaccgc atatctaaaa 5880

tctgttttgc ctgctcttgg ggtgccactg ctccccctcc agcattactc cttttggcag 5940

gtccttcctc aggctgagaa tctccccctc taccttggtt ttctctctct ggccagcacc 6000

cccacccctt gctttgtttt taatttttaa cttttgtttg ggtacgtagt agatatgtat 6060

gtatatattt atggggtaca tgggatattt tgacacaggc ctacaatatg tcataatcac 6120

atcagggtaa atgggttatc tatcacaaca agcatttatc ctttctttgt gctacaaaca 6180

atcccattat gctctttcag ttatttttaa atgtacaata aattattgtt ggctgtactc 6240

accctgctgt gctatctact agatcttatt cattctaact atatttttgt acccattaac 6300

catccgcact cccccactcc ccactaccct tctcagcctc tggtagtcgt cattctattg 6360

tctctcccca tgaggtccat tgttttaatt tttggctgcc acaaataagt gagaacatgc 6420

gaagtttgtc tctctgggcc tggggcttat ttcacttcac atgatgacct ccagttcttt 6480

gcaaatgaca tgatggctga atagtactcc acatacacgt gtgcaccaca ttttctttct 6540

ccattcgtct gttgatggac acttaggtcg cttgcagatc ttggctattt tgaatagtgc 6600

tgcaataaac atggaaaagt agatagctct ttaatatacc gatttccttt cttttgggta 6660

tatgcctaac agtgggagtg ctggagcata tgacagctct attatatttt tagtttttgg 6720

aagaacctcc acattatttc ccacagtggt tatactagtt tacgttccca ccaacagtgt 6780

acaagggttc tcttttgcta catcctcgcc aggattcctt attgcctgtc ttctggataa 6840

aagccagttt atctggggtg ggatgatatc tcgtaggagt tttgatttgc cttcatctga 6900

tgacgaatga tgttgagcac cttttgatat acctgtttgc catttgtatg tcttcttttg 6960

agaaatgact attcagatct tttgctcatt tttaagttgg attattagat atttttccta 7020

tagagttgtt tgagatcctt atatgttttg gttactaatc ctttgtcaga tgaatagttt 7080

gaaaatattt tctcccattc ttggatggtc tcttcacttt gtttattgtt tcctttgctg 7140

tgcagaagct ttttaacttg atatgatccc atttatgcat ttttactttg gttgcctctg 7200

cttgtggggt attacttaaa aaatctttgc cagtccaata tcttagagag tttccccaat 7260

gttttctttc atagttttca tagtttgagg tcatagattt acatctttaa tccttttttga 7320

ttggattttt atatgtggtg agagataggg tccagtttca ttcttctgca taaggatatc 7380

tagtttcccc agcaccattt attgaagaga ctctcctttg ccctgtatgt gttcttggta 7440

actttgttag aaataacttc actgtagata tatggatttg tttctgggtt ctctattctg 7500
tttcattggt ccgtgtgtct gtttttatgc cactaccgtg ctgttttgat tactctagct 7560
ctgtagtata atttgaagtc agataatgtg attccgctag ttttgttctt tttgctcagg 7620
gtagctttat ctattctggg ttttttgtga ttccatatac attttaggat tgtttttcta 7680
tttctgtgaa gaatgtcatt ggtgttttga tagcaattgc attgaatttg tagattgctt 7740
tgggtaggat ggatatttta acaaaattga ttcttccggc tgggcacggt ggctcactcc 7800
tgtaatccca gcactttggg aggccgagtc aggtggatca cttgagatca ggagttcaag 7860

accagcctga tcaacatggg gaaaccccgc ctctactaaa aatacaaaat tagccaggcg 7920
tggtggcata tgcctgtaat cccagctact caggaaagct gaggcaggag aatcgcttga 7980
acccaggagg cagaggttgt ggtgagctga gattgcacca ttgcactcca gcctgggcaa 8040
caggagcaaa actccatctc agaaaataaa aataaacatt gattcttcca gtccgtgaac 8100
atggaatgcc ttttccattt tttgtgtcct cttcaatgtt ttgcatcagt gctttatagt 8160
ttttattgga gagatctttc acttcttcag ttaagtctat tcctaggtat tttattttat 8220
ttgtagctaa tgaaaatggg attcgtttct tgatttcttt ttcagattat ttgctgttag 8280

cacatagaag tgctattgtt ttttgcatgt tgattttgta tcctgcaact ttactgaatt 8340
tgttcttcag ttctaatagt tttttggtgg agtctttagg ttttccaaat atcagaccac 8400
atgatgtgca aacaaggata atttgacttc ttcttttcca attttgatgc cctttatttc 8460
cttctcctgt cagattgctc tagctaggac ttgcagtatt gtgttgcata actgtagtga 8520
aagtagtcat ccttgtcttg ttccagatct taaagaaaag gctttcagtt ttcccccatt 8580
cagtatgtta ctagctgtga gttgtcatat atggcttttg ttatattgag gtctgttcct 8640
tgtatactca gttttttttag agtttttatc atgaagggat gttaaactta tcaaatgctt 8700

tttcagtatc aattgaaatg gtgatatggc ttttgtcctt tattctgttg atacgatgta 8760
ttacattgat tgatttgtgt atgcatacct ggaatacatt ccacttggtc atgaagaatg 8820
atctttttaa tatactgttg aatgtggttt gctagtattt cattgatgat atttgcctca 8880
atgttcatca gggatatagg cctgtagttt tctttttttg atgtgtcttt gcctgatttt 8940
gatatcagga tattcctggc tttgtaaaat gagtttggaa gtattccctc ctcctctgtt 9000
tttcagaaca atttgaatag gactgatatt tcttgttctt taaacgttta attgtggtaa 9060
attatacatt acatacattt tactgtttta accgctttta agtgtatact cggtggcatt 9120

agatacattc acatttttgt gcaacccaaa actctgtacc cattaatcag taactcccca 9180

ttcctcccta cctctggccc ctggtaacca tcattctact ttttgtttct atgaatttga 9240

ccactctagg tacctcattt aagtagaatc gtgtaatgtt tgtctttttg attctggctt 9300

atttcactta taatatttcg aggttcatcc aggttgtagt atgggtcaga ttttcattcc 9360

ttttaatgat gaataatact cattatatgt atgtaccaca tcttggttat ccattcctca 9420

gacaatggac acttgggtta cttctacctt ttggatattg gcaaatattt catttctctt 9480

gggtatatat ttatttcttt tgagtatttc ttttgggtat atatccagaa atagaattgt 9540

tggatcatac ggtatttcat tttttaattt ttagaggaat caccatagtg ttttccattg 9600

caggcgtgcc attttgtatt tctagaagca gtatacaggg gcttcagttt ctctacctcc 9660

ttgccaaact tgctgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gataatagcc 9720

accctgattg gtttgaagtg gtatctcatt gtggtttgga tttgcatttt cctaatgagt 9780

actgatattg agcatctttt catgtgttta ttgatcattt gtatattttc tttgaagaat 9840

tggccattga agtcttgccc atttttctcc cccacatagc ttctcatggc tattttgccc 9900

atttttgagt gggttgactg ttttgttgtt tttgtcaaac ttttttgcat attctggaaa 9960

ctaatctctc tctttttctt ttttttttttt ttttttttttt tgagatggag tcttgctctg 10020

ttgcccaggc tggagtgcag tggcacgatc tcagctcact gcaagctccg cccgctagct 10080

tcatgccatt ctcccgcctc agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac 10140

acccggctaa ttttttgtat ttttagtaga gatagggttt caccatgtta gccaggatgg 10200

tctcaatctc ctgacctggt gatacacccg cctcggcctc ccaaagtgct ggaactacag 10260

gcttgagcca ccacgcctgg ccttctggaa actaatctct tatcagatat atgacttgca 10320

atatttattt catttcaggg gttgattgct ttctcactct gattgtgccc tttgatgcac 10380

agatattttg aatttttcat gagtccagtt tgtcagttct ttctattcta tctgtgcttt 10440

ggcgtcatat ccatgaaagc actgtcaaac cctatgtcat gaacattata cccaatgttt 10500

ttttctaaga tatttttatg ttttagttct tgagtttaga gtttaggtct ttgattcatt 10560

ttgagttaat ttttgtatat agtacaaatt aagggtccaa ttttatatta tttgaacatc 10620

cagttccccc agcactattt gctgaaaaga tggacttact ctttgagacc ctgtcacctg 10680

cccaccccag tggacactag ctggtccatc caattgctgt cctggggcct tgtcatgcta 10740

ctcttccact ttggacccaa gcccacatca ttgctcccct ctgggatact gaccccacta 10800

taaacttcac tggggctaca accttcctac cccttgtgcc tcatgaccac cccctccctt 10860

gtccccacca tgcccatgat gagtcttttc tcaaggcagc tcgccttgcc tccatctcac 10920

cctcacctgt gcaccacagc cacactggac atgggtccct ctgagcctga gtcccttccc 10980

attcccactg tcccctctgg caagaccttc cttccaacac tgccttcatg ctcctccctt 11040

gcccctgcag ggcagcctct ccccttggcc cctattccct taggggggctt gtggccaccc 11100

agtcctggca cctgacctac aagtttgcca tcttcattcc cccttcttct gttcatcagc 11160

cccctcctct atcctcccac cctcacagtt ttccttgtat atgaaatctt cgttcttgtc 11220

ctttgccca tgcgcatttc ctgcctcctc agggaggtcg ggacagcaga cctgtgtgtt 11280

aaacatcaat gtgaagttat ttccaggaag aagtttcacc tgtgatttcc tcttccccag 11340

agccccacag tcttcgttac aacctcatgg tgctgtccca ggatggatct gtgcagtcag 11400

ggtttctcgc tgagggacat ctggatggtc agcccttcct gcgctatgac aggcagaaac 11460

gcagggcaaa gccccaggga cagtgggcag aaaatgtcct gggagctaag acctgggaca 11520

cagagaccga ggacttgaca gagaatgggc aagacctcag gaggaccctg actcatatca 11580

aggaccagaa aggaggtgag agtcggcagg ggcaagagta atgggaggcc ttctccagga 11640

aagttggaga cagagagcag ggacctgtct cttcccgctg gatctggctg ggggtgggga 11700

tgaggaatag ggtcagggag gctcagcagg gtggtgagcc ggaactcagc ccacacaggg 11760

aggcatggag gagggccagg gaggggtcgc tgctgggctg agttcctcac ttgggtggaa 11820

aggtgatggg ttcgggaatg gagaagtcac tgctgggtgg gggcaggctt gcattccctc 11880

caggagatta gggtctgtga gatccatgaa gacagcagca ccaggggctc ccggcatttc 11940

tactacgatg gggagctctt cctctcccaa aacctggaga ctcaagaatc gacagtgccc 12000

cagtcctcca gagctcagac cttggctatg aacgtcacaa atttctggaa ggaagatgcc 12060

atgaagacca agacacacta tcgcgctatg caggcagact gcctgcagaa actacagcga 12120

tatctgaaat ccggggtggc catcaggaga acaggtaccg accctggcca ggggctctac 12180

tgttcccgca attctgctag agttgcctcg cctcccagct ctgtccgggg aaaccctccc 12240

tgtgctatgg atgcaggcgt ttcctgttgg catattgtgt cctgatttgc ctctcctgtt 12300

agagccattg gataaagaca gtgggtctgg gactgaactg tccagtgttg taatctggga 12360

aagcagtggg ccctctgaca gaagcctgag cctggtgtgg gagttaggca ggagaggaag 12420

ccctcagggc cagggctgcc ccctctgcct cccggcctgc ccatcccgga gagttccctc 12480

ctggccccat gacccaggag tccacccttg acatcccccc cctcagcatc aatgtgggga 12540

tcccagagcc tgaggccaca gtcccaaggc ccatcctcct gctagcctgg aggaattagg 12600

ccccagggtg aggacagact tacagaaggt ccggtatctg tgagggattc agccagagtg 12660

agaacagtgg agaggagcag ccctgttccc tgcatctccc ttagagggga gcagggcttc 12720

actggctctg ccctttcttc tccagtgccc cccatggtga atgtcacctg cagcgaggtc 12780

tcagagggca acatcaccgt gacatgcagg gcttccagct tctatccccg gaatatcaca 12840

ctgacctggc gtcaggatgg ggtatctttg agccacaaca cccagcagtg gggggatgtc 12900

ctgcctgatg ggaatggaac ctaccagacc tgggtggcca ccaggattcg ccaaggagag 12960
gagcagaggt tcacctgcta catggaacac agcgggaatc acggcactca ccctgtgccc 13020
tctggtgagc ctggggtgac cctggagagg gtcaggccag ggtaggaaca gcaaggacgg 13080
ctgtggctct ctgcccagtg tataacaagt ccctttttt cagggaaggc gctggtgctt 13140
cagagtcaac ggacagactt tccatatgtt tctgctgcta tgccatgttt tgttattatt 13200
attattctct gtgtcccttg ttgcaagaag aaaacatcag cggcagaggg tccaggtgag 13260
aaaaggggac agtttctgga gatgggaaag ctcctttcta ggcagtaggg tctcctcatt 13320

gctcctgccc agacaagacg taggtgacaa ggctgctggg acaggggatg gaagctgggg 13380
tatttgggag gggaatggga gctgcatctc catctacacc cataagtgct tcccaagcca 13440
gggctggggc aaggccttcg aatatccagc tgtggcctcc tcctgctgca agtgaggagt 13500
gggcagcagg gagggctgtg gcacctgctc tgtccccatc ccagcctctc tgtctctcgg 13560
gctcactagg gtgcgtccag gtggggtgag ttgggaatca cgtgctgatt gctgagggcc 13620
tggatgatca tggtgtcaga gggaggaaat agtaaaggtg gctgtgatct ggggagggcc 13680
agaaactgga gaggaatcca aggagaggcg atgcccaccc gtgtgcctcc tccaggaggc 13740

actttccagg ttcccactac ctggcctccc tgagtttcct tgcagatgac acagatgaat 13800
agataagcag atgtccctgg gccatttgag gagcggggcc cagcccctca tcagggcaga 13860
tgtggtccct gttttcatcc tacctccagc gtgttttctt ctgcagtccc tgagggacac 13920
agtccccagg cgccatctct ttgaggcttt gttctgtgct ctgtggcctt accttgccct 13980
ccctgagcca atttcccttt ctcaaggtgg tcactgcctg gtaagtttgg agtaagggac 14040
agtcagaagc atttccccca cagtcaggtt gtttgatggg agatgaaaag agacagcaga 14100
agttttgtgt ttctgcaaaa acagaggcag tgcaggggac agtgagaggc tggggtgtcc 14160

aggagacctg agtctggcgg taggggcgct ggtttctcat ccttgaacct agttgcactg 14220
tcagtcggcc cctcatgcct gagcagatgg gaaggttcgt cccctgccct gcagcaagag 14280
ggccccatcc aggaggcacc cacagcaggg gcagtgcagg tctgtggtca ctcctgctct 14340
cacctgcggc gtctcccgtg gagggattgt cacttctggt tccctgtggg caggaatggt 14400
ttcctcgtag gtcactgggg ttttggccag gaaaagggta tgaaattcat gtgccagttt 14460
ctcaaaattc ctgctttcaa tgttgatgtc caataaagat gttcgtaatt tcagctctat 14520
aatcttaata ggatttcctc taatactgct gttgtaaagc atattaaata aaacaggaac 14580

tcaaatttgg agccccctct ccagaagggt ctgtgtggag atggtggctg tggcagcggc 14640

agttcccagg tgcagagggt gggcagaggc agcctcaggc taaggggtct cccctactcc 14700

acgtggagaa aagtccttgt aggttgcaag ggcagtggcc tgggtggaat ccctgctagg 14760

gacagagcag gaaggcctca cagcctcacc aagcagcagc cctggggtga agtaagtgga 14820

ccaggagtaa gtggaccagg caggagcagt agtgactcaa cagcaggtca caggcctagg 14880

tgggtgctga aggtcatggg aggccaggcc tcctcgagca aggtgggggg tcccagggtc 14940

aggtcaggtg cagatcctgt ggcagccacg tctttccatg ctgggcctgc tgggcccccc 15000

aggcttcctg atggggtccc cagttaggag ctgcctgctc agggctggga ggggaggagt 15060

gctgagctgc agatagaggg cagggcccac agtgggcagg gcctgccctg gtgtgcaggt 15120

gcctctgcag gagagaaggg cctggggact gagagcaagg gtcagggcct ctctttgggg 15180

aggcctctca ctgtaacagg actggtcagg cctgagagga gggcactggg ttccctcttg 15240

ggtcttgtcc ttttgtcttg gggccctttc actccctgca cggtgagtgg tgggcacagg 15300

acaggggctg atgttgatgg agtgatggga gagaactgac aggggctggg aaaagcaagg 15360

agggaggaag aaaaaagtgg gggcctcatc ttctctcaga gaaagggcga atctgatttt 15420

ggggcaactg aagagagaaa agtccttagg gaataaacac aacactgcac ccagtggagc 15480

atttacccgt ttccctcttc tccagagctt gtgagcctgc aggtcctgga tcaacaccca 15540

gttgggacag gagaccacag ggatgcagca cagctgggat ttcagcctct gatgtcagct 15600

actgggtcca ctggttccac tgagggcacc tagactctac agccaggcgg ccaggattca 15660

actccctgcc tggatctcac cagcactttc cctctgtttc ctgacctatg aaacagagaa 15720

aataacatca cttatttatt gttgttggat gctgcaaagt gttagtaggt atgaggtgtt 15780

tgctgctctg ccacgtagag agccagcaaa gggatcatga ccaactcaac attccattgg 15840

aggctatatg atcaaacagc aaattgttta tcatgaatgc aggatgtggg caaactcacg 15900

actgctcctg ccaacagaag gtttgctgag ggcattcact ccatggtgct cattggagtt 15960

atctactggg tcatctagag cctattgttt gaggaatgca gtcttacaag cctactctgg 16020

acccagcagc tgactccttc ttccacccct cttcttgcta tctcctatac caataaatac 16080

gaagggctgt ggaagatcag agcccttgtt cacgagaagc aagaagcccc ctgacccctt 16140

gttccaaata tactcttttg tctttctctt tattcccacg ttcgcccttt gttcagtcca 16200

atacagggtt gtggggccct taacagtgcc atattaattg gtatcattat ttctgttgtt 16260

tttgtttttg tttttgtttt tgtttttgag acagagtctc actctgtcac ccaggctgca 16320

gttcactggt gtgatctcag ctcactgcaa cctctgcctc ccaggttcaa gcacttctcg 16380

tacctcagac tcccgaatag ctgggattac agacaggcac caccacaccc agctaatttt 16440

tgtatttttt gtagagacgg ggtttcgcca agttgaccag cccagtttca aactcctgac 16500

ctcaggtgat ctgcctgcct tggcatccca aagtgctggg attacaagaa tgagccaccg 16560

tgcctggcct attttattat attgtaatat attttattat attagccacc atgcctgtcc 16620

tattttctta tgttttaata tattttaata tattacatgt gcagtaatta gattatcatg 16680

ggtgaacttt atgagtgagt atcttggtga tgactcctcc tgaccagccc aggaccagct 16740

ttcttgtcac cttgaggtcc cctcgccccg tcacaccgtt atgcattact ctgtgtctac 16800

tattatgtgt gcataattta taccgtaaat gtttactctt taaataga 16848

<210> 33

<211> 2426

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

gaattttgtg agcgaccgcg ctgggccgtt tctctttctt ttccggaccc tgcagtggcg 60

cctaaagtct gcgaggagga agtcgcctct gtgctcgtga gtccagggat ctaagagccc 120

cacagtcttc gttacaacct catggtgctg tcccaggatg gatctgtgca gtcagggttt 180

ctcgctgagg gacatctgga tggtcagccc ttcctgcgct atgacaggca gaaacgcagg 240

gcaaagcccc agggacagtg ggcagaaaat gtcctgggag ctaagacctg ggacacagag 300

accgaggact tgacagagaa tgggcaagac ctcaggagga ccctgactca tatcaaggac 360

cagaaaggag gcttgcattc cctccaggag attagggtct gtgagatcca tgaagacagc 420

agcaccaggg gctcccggca tttctactac gatggggagc tcttcctctc ccaaaacctg 480

gagactcaag aatcgacagt gccccagtcc tccagagctc agaccttggc tatgaacgtc 540

acaaatttct ggaaggaaga tgccatgaag accaagacac actatcgcgc tatgcaggca 600

gactgcctgc agaaactaca gcgatatctg aaatccgggg tggccatcag gagaacagtg 660

ccccccatgg tgaatgtcac ctgcagcgag gtctcagagg gcaacatcac cgtgacatgc 720

agggcttcca gcttctatcc ccggaatatc acactgacct ggcgtcagga tggggtatct 780

ttgagccaca acacccagca gtgggggggat gtcctgcctg atgggaatgg aacctaccag 840

acctgggtgg ccaccaggat tcgccaagga gaggagcaga ggttcacctg ctacatggaa 900

cacagcggga atcacggcac tcaccctgtg ccctctggga aggcgctggt gcttcagagt 960

caacggacag actttccata tgtttctgct gctatgccat gttttgttat tattattatt 1020

ctctgtgtcc cttgttgcaa gaagaaaaca tcagcggcag agggtccaga gcttgtgagc 1080

ctgcaggtcc tggatcaaca cccagttggg acaggagacc acagggatgc agcacagctg 1140

ggatttcagc ctctgatgtc agctactggg tccactggtt ccactgaggg cacctagact 1200

ctacagccag gcggccagga ttcaactccc tgcctggatc tcaccagcac tttccctctg 1260

tttcctgacc tatgaaacag agaaaataac atcacttatt tattgttgtt ggatgctgca 1320

aagtgttagt aggtatgagg tgtttgctgc tctgccacgt agagagccag caaagggatc 1380

atgaccaact caacattcca ttggaggcta tatgatcaaa cagcaaattg tttatcatga 1440

atgcaggatg tgggcaaact cacgactgct cctgccaaca gaaggtttgc tgagggcatt 1500

cactccatgg tgctcattgg agttatctac tgggtcatct agagcctatt gtttgaggaa 1560

tgcagtctta caagcctact ctggacccag cagctgactc cttcttccac ccctcttctt 1620

gctatctcct ataccaataa atacgaaggg ctgtggaaga tcagagccct tgttcacgag 1680

aagcaagaag ccccctgacc ccttgttcca aatatactct tttgtctttc tctttattcc 1740

cacgttcgcc ctttgttcag tccaatacag ggttgtgggg cccttaacag tgccatatta 1800

attggtatca ttatttctgt tgtttttgtt tttgtttttg tttttgtttt tgagacagag 1860

tctcactctg tcacccaggc tgcagttcac tggtgtgatc tcagctcact gcaacctctg 1920

cctcccaggt tcaagcactt ctcgtacctc agactcccga atagctggga ttacagacag 1980

gcaccaccac acccagctaa tttttgtatt ttttgtagag acggggtttc gccaagttga 2040

ccagcccagt ttcaaactcc tgacctcagg tgatctgcct gccttggcat cccaaagtgc 2100

tgggattaca agaatgagcc accgtgcctg gcctatttta ttatattgta atatatttta 2160

ttatattagc caccatgcct gtcctatttt cttatgtttt aatatatttt aatatattac 2220

atgtgcagta attagattat catgggtgaa ctttatgagt gagtatcttg gtgatgactc 2280

ctcctgacca gcccaggacc agctttcttg tcaccttgag gtcccctcgc cccgtcacac 2340

cgttatgcat tactctgtgt ctactattat gtgtgcataa tttataccgt aaatgtttac 2400

tctttaaata gaaaaaaaaa aaaaaa 2426

<210> 34

<211> 351

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Val Leu Ser Gln Asp Gly Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu

1 5 10 15

Gly His Leu Asp Gly Gln Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg

20 25 30

Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln Trp Ala Glu Asn Val Leu Gly Ala Lys
35 40 45
Thr Trp Asp Thr Glu Thr Glu Asp Leu Thr Glu Asn Gly Gln Asp Leu
50 55 60
Arg Arg Thr Leu Thr His Ile Lys Asp Gln Lys Gly Gly Leu His Ser
65 70 75 80
Leu Gln Glu Ile Arg Val Cys Glu Ile His Glu Asp Ser Ser Thr Arg
85 90 95

Gly Ser Arg His Phe Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn
100 105 110
Leu Glu Thr Gln Glu Ser Thr Val Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr
115 120 125
Leu Ala Met Asn Val Thr Asn Phe Trp Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr
130 135 140
Lys Thr His Tyr Arg Ala Met Gln Ala Asp Cys Leu Gln Lys Leu Gln
145 150 155 160

Arg Tyr Leu Lys Ser Gly Val Ala Ile Arg Arg Thr Val Pro Pro Met
165 170 175
Val Asn Val Thr Cys Ser Glu Val Ser Glu Gly Asn Ile Thr Val Thr
180 185 190
Cys Arg Ala Ser Ser Phe Tyr Pro Arg Asn Ile Thr Leu Thr Trp Arg
195 200 205
Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser His Asn Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val
210 215 220

Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile
225 230 235 240
Arg Gln Gly Glu Glu Gln Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly
245 250 255
Asn His Gly Thr His Pro Val Pro Ser Gly Lys Ala Leu Val Leu Gln
260 265 270
Ser Gln Arg Thr Asp Phe Pro Tyr Val Ser Ala Ala Met Pro Cys Phe

275 280 285

Val Ile Ile Ile Ile Leu Cys Val Pro Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser
290 295 300
Ala Ala Glu Gly Pro Glu Leu Val Ser Leu Gln Val Leu Asp Gln His
305 310 315 320
Pro Val Gly Thr Gly Asp His Arg Asp Ala Ala Gln Leu Gly Phe Gln
325 330 335
Pro Leu Met Ser Ala Thr Gly Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Thr
340 345 350

<210> 35
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
<400> 35
cgcctagaga agaggctgtg 20
<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer
<400> 36
ctgctgtggc tgtggtgtag 20
<210> 37
<211> 1341
<212> DNA
<213> Sus scrofa
<400> 37

ggaactcgga gaggtctccg ctaggctggt gtcgggttac ctgctcatct tcccgaaaat 60
gatggcgttt tgcgcgctgc gcaaggcact tccctgccgt cccgagaatc ccttttcttc 120

gaggtgcttc gttgagattc tttgggtgtc gttggcccta gtgttcctgc ttcccatgcc 180

ctcagatgcc tgtgatgagc caccgaagtt tgaaagcatg cggccccaat ttttgaatac 240

cacttacaga cctggagacc gtgtagagta tgaatgtcgc cccgggttcc agcccatggt 300

tcctgcgctt cccacctttt ccgtctgtca ggacgataat acgtggtcac ccctccagga 360

ggcttgtcga cgaaaagcct gttcgaatct accagacccg ttaaatggcc aagttagcta 420

cccaaatggg gatatgctgt ttggttcaaa ggctcagttt acctgtaaca ctggttttta 480

cataattgga gccgagactg tgtattgtca ggtttctggg aatgttatgg cctggagtga 540

gccctccccg ctatgtgaga agattttgtg taaaccacct ggcgaaattc caaatggaaa 600

atacaccaat agccataagg atgtatttga atacaatgaa gtagtaactt acagttgtct 660

ttcttcaact ggaccggatg aattttcact tgttggagag agcagccttt tttgtattgg 720

gaaggacgag tggagtagtg acccccctga gtgtaaagtg gtcaaatgtc catatccagt 780

agtcccaaat ggagaaattg tatcaggatt tggatcaaaa ttttactaca aagcagaggt 840

tgtatttaaa tgcaatgctg gttttaccct tcatggcaga gacacaattg tctgcggtgc 900

aaacagcacg tgggagcctg agatgcccca atgtatcaaa gattccaagc ctactgatcc 960

acctgcaacc ccaggaccaa gccatccagg acctcccagt cccagtgatg catcaccacc 1020

taaagatgct gagagtttag atggaggaat catcgctgca attgttgtgg gcgtcttagc 1080

tgccattgca gtaattgctg gtggtgtata ctttttttcat cataaataca acaagaaaag 1140

gtcgaagtaa aactgatgtg cttaaagtaa aagttgctga gaggacgtgg aatccagccc 1200

cttccctctc ctgtgctgct gcctgggtcc cgttttgcat gtcatgactg tgtgcttcca 1260

aaaaatgcct tttgttcgta ttttttttgcc taaacgcatg attttgtctc tacttgaatt 1320

aaatcatcac tgaatccacg c 1341

<210> 38

<211> 1546

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 38

cggcacgaga tttcgtctta atcgcggagg tcgcagagtc cgggagccgc tcggggtccc 60

cgttcccgcg cgccatgagt cccctgccgc ggagcgcccc cgcggtgagg cgcctaatgg 120

gcggacagac gccgccgccg ctgctgctgc tgctgctgct gctgtgtatc ccggctgcgc 180

agggtgactg cagccttcca cccgatgtac ctaatgccca accagatttg cgaggtcttg 240

caagttttcc tgaacaaacc acaataacat acaaatgtaa caaaggcttt gtcaaagttc 300

ctggcatggc agactcagtg ctctgtctta atgataaatg gtcagaagtt gcagaatttt 360

gtaatcgtag ctgtgatgtt ccaaccaggc tacattttgc atctcttaaa aagtcttaca 420

gcaaacagaa ttatttccca gagggtttca ccgtggaata tgagtgccgt aagggctata 480

aaagggatct tactctatca gaaaaactaa cttgccttca gaattttacg tggtccaaac 540

ctgatgaatt ttgcaaaaaa aaacaatgtc cgactcctgg agaactaaaa aatggtcatg 600

tcaatataac aactgacttg ttatttggcg catccatctt tttctcatgt aacgcagggt 660

acagactagt tggtgcaact tctagttact gttttgccat agcaaatgat gttgagtgga 720

gtgatccatt gccagaatgc caagaaattt ctccaactgt caaagccata ccagctgttg 780

agaaacccat cacagtaaat tttccagcaa caaagtatcc agctattccc agggccacaa 840

cgagttttca ttcaagtaca tctaaaaatc gaggaaaccc ttcttcaggc atgagaatca 900

tgtcgtctgg taccatgcta cttattgcag gaggtgttgc tgttattata ataattgttg 960

ccctaattct agccaaaggt ttctggcact atggaaaatc aggctcttac cacactcatg 1020

agaacaacaa agccgttaat gttgcatttt ataatttacc tgcgactggc gatgccgcag 1080

atgtaagacc tggtaattaa caaaaggacg gtgcatgtgt aacactgaca gttttgctta 1140

tggtgctagt aaccattggc tagctgactt agccaaagaa gagttaagaa gaaagtgcac 1200

acaagtacac agaatatttt cagtttctta gaactttcag gtggagtgga catagtttgt 1260

ggatagtgtt cttcgttttg catgttttca ttgtctctaa ggtacatagg aatgtcacag 1320

aaccaaagag aaacaaatct atcctgaaat tacatcctca acactcctaa gactcttgaa 1380

aatagaacag ctcataagat tgagagcaat tactttccaa aaagggtgag aaaatggaga 1440

gatttgttca tggttagaat ataagaaaaa agaaaacaaa aaggtgattt ttcccaccaa 1500

atgtgtaatg ttatttttat taataaagga aaaaaaaaaa aaaaaa 1546

<210> 39

<211> 773

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 39

gaaaagacgc gcaggccggg ccgctctccc gacggggagt agcgctgcag ccggacgcag 60

ggtgcagtta gaatccatag acggtcacga tgggaagcaa aggagggttc attttgctct 120

ggctcctgtc catcctggct gttctctgcc acttaggtca cagcctgcag tgctataact 180

gtatcaaccc agctggtagc tgcactacgg ccatgaattg ttcacataat caggatgcct 240

gtatcttcgt tgaagccgtg ccacccaaaa cttactacca gtgttggagg ttcgatgaat 300

gcaatttcga tttcatttcg agaaacctag cggagaagaa gctgaagtac aactgctgcc 360

ggaaggacct gtgtaacaag agtgatgcca cgatttcatc agggaaaacc gctctgctgg 420

tgatcctgct gctggtagca acctggcact tttgtctcta actgtacacc aggagagttt 480

ctcctcaact tcctctgtct ctctgttcct atttcccatg ctgcggtgtt ccaaaggctg 540

tgtatgctcc agcttcttcc tgttgggaag gactaaacct agcttgagca ctttggatta 600

gagagagaaa ctttgagcga ctttgaagac caggcctgtt ggcagagaag acctgtcaga 660

ggggaaacgt tttaagagtg aagcacaggt gatttgagcg aggcctatgc gtcttcctct 720

gctcttggca ggaccagctt tgcggtaacc attcgataga ttccacaatc ctt 773

<210> 40

<211> 261

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 40

tcaaggggcc agcacgcgat cctgccgctc gttcgatcta gcacacccac gggtctgctg 60

tgtgggattt cgactcgcgg gatccgatcg cacgtccgga ggacacagca gcgggagctc 120

cgggtcggtc accgcagttc tggccgcctc tcggtcctcc cgttcccttt tatggatctc 180

cgcgcagaca tcgccatacg tccggtgtgt gcaccgcgaa gaatccagaa acatgtccgt 240

cgttttcagg gcccaagaca t 261

<210> 41

<211> 1578

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

agtgtggtac tttgtcttga ggagatgtcc tggactcaca cggaaactta gggctacgga 60

atgaagttct cactcccatt aggtgacagg tttttagaga agccaatcag cgtcgccgcg 120

gtcctggttc taaagtcctc gctcacccac ccggactcat tctccccaga cgccaaggat 180

ggtggtcatg gcgccccgaa ccctcttcct gctgctctcg ggggccctga ccctgaccga 240

gacctgggcg ggctcccact ccatgaggta tttcagcgcc gccgtgtccc ggcccggccg 300

cggggagccc cgcttcatcg ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttcga 360

cagcgactcg gcgtgtccga ggatggagcc gcgggcgccg tgggtggagc aggaggggcc 420

ggagtattgg gaagaggaga cacggaacac caaggcccac gcacagactg acagaatgaa 480

cctgcagacc ctgcgcggct actacaacca gagcgaggcc agttctcaca ccctccagtg 540

gatgattggc tgcgacctgg ggtccgacgg acgcctcctc cgcgggtatg aacagtatgc 600

ctacgatggc aaggattacc tcgccctgaa cgaggacctg cgctcctgga ccgcagcgga 660

cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc aatgtggctg aacaaaggag 720

agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga tacctggaga acgggaagga 780

gatgctgcag cgcgcggacc cccccaagac acacgtgacc caccaccctg tctttgacta 840

tgaggccacc ctgaggtgct gggccctggg cttctaccct gcggagatca tactgacctg 900

gcagcgggat ggggaggacc agacccagga cgtggagctc gtggagacca ggcctgcagg 960

ggatggaacc ttccagaagt gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata 1020

cacgtgccat gtgcagcatg aggggctgcc ggagcccctc atgctgagat ggaagcagtc 1080

ttccctgccc accatcccca tcatgggtat cgttgctggc ctggttgtcc ttgcagctgt 1140

agtcactgga gctgcggtcg ctgctgtgct gtggagaaag aagagctcag attgaaaagg 1200

agggagctac tctcaggctg caatgtgaaa cagctgccct gtgtgggact gagtggcaag 1260

tccctttgtg acttcaagaa ccctgactcc tctttgtgca gagaccagcc cacccctgtg 1320

cccaccatga ccctcttcct catgctgaac tgcattcctt ccccaatcac ctttcctgtt 1380

ccagaaaagg ggctgggatg tctccgtctc tgtctcaaat ttgtggtcca ctgagctata 1440

acttacttct gtattaaaat tagaatctga gtataaattt actttttcaa attatttcca 1500

agagagattg atgggttaat taaaggagaa gattcctgaa atttgagaga caaaataaat 1560

ggaagacatg agaacttt 1578

<210> 42

<211> 2679

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

gcagactcag ttctcattcc caatgggtgt cgggtttcta gagaagccaa tcagcgtcgc 60

cacgactccc gactataaag tccccatccg gactcaagaa gttctcagga ctcagaggct 120

gggatcatgg tagatggaac cctcctttta ctcctctcgg aggccctggc ccttacccag 180

acctgggcgg gctcccactc cttgaagtat ttccacactt ccgtgtcccg gcccggccgc 240

ggggagcccc gcttcatctc tgtgggctac gtggacgaca cccagttcgt gcgcttcgac 300

aacgacgccg cgagtccgag gatggtgccg cgggcgccgt ggatggagca ggaggggtca 360

gagtattggg accgggagac acggagcgcc agggacaccg cacagatttt ccgagtgaat 420

ctgcggacgc tgcgcggcta ctacaatcag agcgaggccg ggtctcacac cctgcagtgg 480

atgcatggct gcgagctggg gcccgacggg cgcttcctcc gcgggtatga acagttcgcc 540

tacgacggca aggattatct caccctgaat gaggacctgc gctcctggac cgcggtggac 600

acggcggctc agatctccga gcaaaagtca aatgatgcct ctgaggcgga gcaccagaga 660

gcctacctgg aagacacatg cgtggagtgg ctccacaaat acctggagaa ggggaaggag 720

acgctgcttc acctggagcc cccaaagaca cacgtgactc accaccccat ctctgaccat 780

gaggccaccc tgaggtgctg ggccctgggc ttctaccctg cggagatcac actgacctgg 840

cagcaggatg gggagggcca tacccaggac acggagctcg tggagaccag gcctgcaggg 900

gatggaacct tccagaagtg ggcagctgtg gtggtgcctt ctggagagga gcagagatac 960

acgtgccatg tgcagcatga ggggctaccc gagcccgtca ccctgagatg gaagccggct 1020

tcccagccca ccatccccat cgtgggcatc attgctggcc tggttctcct tggatctgtg 1080

gtctctggag ctgtggttgc tgctgtgata tggaggaaga agagctcagg tggaaaagga 1140

gggagctact ctaaggctga gtggagcgac agtgcccagg ggtctgagtc tcacagcttg 1200

taaagcctga gacagctgcc ttgtgtgcga ctgagatgca cagctgcctt gtgtgcgact 1260

gagatgcagg atttcctcac gcctccccta tgtgtcttag gggactctgg cttctctttt 1320

tgcaagggcc tctgaatctg tctgtgtccc tgttagcaca atgtgaggag gtagagaaac 1380

agtccacctc tgtgtctacc atgacccccc tcctcacact gacctgtgtt ccttccctgt 1440

tctcttttct attaaaaata agaacctggg cagagtgcgg cagctcatgc ctgtaatccc 1500

agcacttagg gaggccgagg agggcagatc acgaggtcag gagatcgaaa ccatcctggc 1560

taacacggtg aaaccccgtc tctactaaaa aatacaaaaa attagctggg cgcagaggca 1620

cgggcctgta gtcccagcta ctcaggaggc ggaggcagga gaatggcgtc aacccgggag 1680

gcggaggttg cagtgagcca ggattgtgcg actgcactcc agcctgggtg acagggtgaa 1740

acgccatctc aaaaaataaa aattgaaaaa taaaaaaaga acctggatct caatttaatt 1800

tttcatattc ttgcaatgaa atggacttga ggaagctaag atcatagcta gaaatacaga 1860

taattccaca gcacatctct agcaaattta gcctattcct attctctagc ctattcctta 1920

ccacctgtaa tcttgaccat ataccttgga gttgaatatt gttttcatac tgctgtggtt 1980

tgaatgttcc ctccaacact catgttgaga cttaatccct aatgtggcaa tactgaaagg 2040

tggggccttt gagatgtgat tggatcgtaa ggctgtgcct tcattcatgg gttaatggat 2100

taatgggtta tcacaggaat gggactggtg gctttataag aagaggaaaa gagaactgag 2160

ctagcatgcc cagcccacag agagcctcca ctagagtgat gctaagtgga aatgtgaggt 2220

gcagctgcca cagagggccc ccaccaggga aatgtctagt gtctagtgga tccaggccac 2280

aggagagagt gccttgtgga gcgctgggag caggacctga ccaccaccag gaccccagaa 2340

ctgtggagtc agtggcagca tgcagcgccc ccttgggaaa gctttaggca ccagcctgca 2400

acccattcga gcagccacgt aggctgcacc cagcaaagcc acaggcacgg ggctacctga 2460

ggccttgggg gcccaatccc tgctccagtg tgtccgtgag gcagcacacg aagtcaaaag 2520

agattattct cttcccacag ataccttttc tctcccatga ccctttaaca gcatctgctt 2580

cattcccctc accttcccag gctgatctga ggtaaacttt gaagtaaaat aaaagctgtg 2640

tttgagcatc atttgtattt caaaaaaaaa aaaaaaaaa 2679

<210> 43

<211> 987

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

aatataagtg gaggcgtcgc gctggcgggc attcctgaag ctgacagcat tcgggccgag 60

atgtctcgct ccgtggcctt agctgtgctc gcgctactct ctctttctgg cctggaggct 120

atccagcgta ctccaaagat tcaggtttac tcacgtcatc cagcagagaa tggaaagtca 180

aatttcctga attgctatgt gtctgggttt catccatccg acattgaagt tgacttactg 240

aagaatggag agagaattga aaaagtggag cattcagact tgtctttcag caaggactgg 300

tctttctatc tcttgtacta cactgaattc acccccactg aaaaagatga gtatgcctgc 360

cgtgtgaacc atgtgacttt gtcacagccc aagatagtta agtgggatcg agacatgtaa 420

gcagcatcat ggaggtttga agatgccgca tttggattgg atgaattcca aattctgctt 480

gcttgctttt taatattgat atgcttatac acttacactt tatgcacaaa atgtagggtt 540

ataataatgt taacatggac atgatcttct ttataattct actttgagtg ctgtctccat 600

gtttgatgta tctgagcagg ttgctccaca ggtagctcta ggagggctgg caacttagag 660

gtggggagca gagaattctc ttatccaaca tcaacatctt ggtcagattt gaactcttca 720

atctcttgca ctcaaagctt gttaagatag ttaagcgtgc ataagttaac ttccaattta 780

catactctgc ttagaatttg ggggaaaatt tagaaatata attgacagga ttattggaaa 840

tttgttataa tgaatgaaac attttgtcat ataagattca tatttacttc ttatacattt 900

gataaagtaa ggcatggttg tggttaatct ggtttatttt tgttccacaa gttaaataaa 960

tcataaaact tgatgtgtta tctctta 987

<210> 44

<211> 3349

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgtcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccgag 60

gctccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt 120

gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg ccccatacaa caaaatcaac 180

caaagaattt tggttgtgga tccagtcacc tctgaacatg aactgacatg tcaggctgag 240

ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtaag 300

accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga 360

atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tcctgaggaa 420

aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aaatgaaagg 480

actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc 540

ttccgtttaa gaaaagggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac 600

tcaaagaagc aaagtgatac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat 660

cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga 720

ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa 780

atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaaa cagggagcct 840

ggagggagac cttgatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacagggag 900

aaaggatact tctgaacaag gagcctccaa gcaaatcatc cattgctcat cctaggaaga 960

cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttcctgcaga agtgcccttt gcctccactc 1020

aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtattt 1080

atgtatgagt ttttcctatt tattttgagt ctgtgaggtc ttcttgtcat gtgagtgtgg 1140

ttgtgaatga tttcttttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgccaaact 1200

aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaaggtgct 1260

tggtctcctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca 1320

taggatgtca cctttattta acccattaat actctggttg acctaatctt attctcagac 1380

ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtggtagc 1440

ctacacacat aatctcattt catcgctgta accaccctgt tgtgataacc actattattt 1500

tacccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccaaac cagtaaatag 1560

cagacctcag actgccaccc actgtccttt tataatacaa tttacagcta tattttactt 1620

taagcaattc ttttattcaa aaaccattta ttaagtgccc ttgcaatatc aatcgctgtg 1680

ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgtcctcaag gagctcatag 1740

tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata 1800

aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg 1860

gtctgggacg gttggatata cttaaacatc ttaataatca gagtaatttt catttacaaa 1920

gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataacactg gaattccttt tctagcatta 1980

tatttattcc tgatttgcct ttgccatata atctaatgct tgtttatata gtgtctggta 2040

ttgtttaaca gttctgtctt ttctatttaa atgccactaa attttaaatt catacctttc 2100

catgattcaa aattcaaaag atcccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcatcctc 2160

caagccattc aagtttcctt tccagaagca actgctactg cctttcattc atatgttctt 2220

ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatttttaa aatttttttc 2280

ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atttttattt attttagtgt 2340

ttcttatata gcagatggaa tgaatttgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt 2400

tgtttctaag ttatctttcc catagctttt cattatcttt catatgatcc agtatatgtt 2460

aaatatgtcc tacatataca tttagacaac caccatttgt taagtatttg ctctaggaca 2520

gagtttggat ttgtttatgt ttgctcaaaa ggagacccat gggctctcca gggtgcactg 2580

agtcaatcta gtcctaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg 2640

gaacttttgt tttctgcttt ctgtcaagta taaacttcac tttgatgctg tacttgcaaa 2700

atcacatttt ctttctggaa attccggcag tgtaccttga ctgctagcta ccctgtgcca 2760

gaaaagcctc attcgttgtg cttgaaccct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag 2820

ccctcctaag aggcttcctg gaggtttcga gattcagatg ccctgggaga tcccagagtt 2880

tcctttccct cttggccata ttctggtgtc aatgacaagg agtaccttgg ctttgccaca 2940

tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg tttgtacatg 3000

tgcatttgta cagtaattgg tgtgacagtg ttctttgtgt gaattacagg caagaattgt 3060

ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttgtggt 3120

gttggatttg taaggcactt tatccctttt gtctcatgtt tcatcgtaaa tggcataggc 3180

agagatgata cctaattctg catttgattg tcacttttg tacctgcatt aatttaataa 3240

aatattctta tttattttgt tacttggtac accagcatgt ccattttctt gtttattttg 3300

tgtttaataa aatgttcagt ttaacatccc agtggagaaa gttaaaaaa 3349

<210> 45

<211> 2418

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gcaaacctta agctgaatga acaacttttc ttctcttgaa tatatcttaa cgccaaattt 60

tgagtgcttt tttgttaccc atcctcatat gtcccagcta gaaagaatcc tgggttggag 120

ctactgcatg ttgattgttt tgtttttcct tttggctgtt cattttggtg gctactataa 180

ggaaatctaa cacaaacagc aactgttttt tgttgtttac ttttgcatct ttacttgtgg 240

agctgtggca agtcctcata tcaaatacag aacatgatct tcctcctgct aatgttgagc 300

ctggaattgc agcttcacca gatagcagct ttattcacag tgacagtccc taaggaactg 360

tacataatag agcatggcag caatgtgacc ctggaatgca actttgacac tggaagtcat 420

gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg caaaaggtgg aaaatgatac atccccacac 480

cgtgaaagag ccactttgct ggaggagcag ctgcccctag ggaaggcctc gttccacata 540

cctcaagtcc aagtgaggga cgaaggacag taccaatgca taatcatcta tggggtcgcc 600

tgggactaca agtacctgac tctgaaagtc aaagcttcct acaggaaaat aaacactcac 660

atcctaaagg ttccagaaac agatgaggta gagctcacct gccaggctac aggttatcct 720

ctggcagaag tatcctggcc aaacgtcagc gttcctgcca acaccagcca ctccaggacc 780

cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt ctgcgcctaa agccaccccc tggcagaaac 840

ttcagctgtg tgttctggaa tactcacgtg agggaactta ctttggccag cattgacctt 900

caaagtcaga tggaacccag gacccatcca acttggctgc ttcacatttt catccccttc 960

tgcatcattg ctttcatttt catagccaca gtgatagccc taagaaaaca actctgtcaa 1020

aagctgtatt cttcaaaaga cacaacaaaa agacctgtca ccacaacaaa gagggaagtg 1080

aacagtgcta tctgaacctg tggtcttggg agccagggtg acctgatatg acatctaaag 1140

aagcttctgg actctgaaca agaattcggt ggcctgcaga gcttgccatt tgcacttttc 1200

aaatgccttt ggatgaccca gcactttaat ctgaaacctg caacaagact agccaacacc 1260

tggccatgaa acttgcccct tcactgatct ggactcacct ctggagccta tggctttaag 1320

caagcactac tgcactttac agaattaccc cactggatcc tggacccaca gaattccttc 1380

aggatccttc ttgctgccag actgaaagca aaaggaatta tttcccctca agttttctaa 1440

gtgatttcca aaagcagagg tgtgtggaaa tttccagtaa cagaaacaga tgggttgcca 1500

atagagttat tttttatcta tagcttcctc tgggtactag aagaggctat tgagactatg 1560

agctcacaga cagggcttcg cacaaactca aatcataatt gacatgtttt atggattact 1620

ggaatcttga tagcataatg aagttgttct aattaacaga gagcatttaa atatacacta 1680

agtgcacaaa ttgtggagta aagtcatcaa gctctgtttt tgaggtctaa gtcacaaagc 1740

atttgtttta acctgtaatg gcaccatgtt taatggtggt ttttttttg aactacatct 1800

ttcctttaaa aattattggt ttctttttat ttgtttttac cttagaaatc aattatatac 1860

agtcaaaaat atttgatatg ctcatacgtt gtatctgcag caatttcaga taagtagcta 1920

aaatggccaa agccccaaac taagcctcct tttctggccc tcaatatgac tttaaatttg 1980

acttttcagt gcctcagttt gcacatctgt aatacagcaa tgctaagtag tcaaggcctt 2040

tgataattgg cactatggaa atcctgcaag atcccactac atatgtgtgg agcagaaggg 2100

taactcggct acagtaacag cttaattttg ttaaatttgt tctttatact ggagccatga 2160

agctcagagc attagctgac ccttgaacta ttcaaatggg cacattagct agtataacag 2220

acttacatag gtgggcctaa agcaagctcc ttaactgagc aaaatttggg gcttatgaga 2280

atgaaagggt gtgaaattga ctaacagaca aatcatacat ctcagtttct caattctcat 2340

gtaaatcaga gaatgccttt aaagaataaa actcaattgt tattcttcaa cgttctttat 2400

atattctact tttgggta 2418

<210> 46

<211> 4167

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

agcgggagtc cgcggcgagc gcagcagcag ggccgggtcc tgcgcctcgg gggtcggcgt 60

ccaggctcgg agcgcggcac ggagacggcg gcagcgctgg actaggtggc aggccctgca 120

tcatggaaac tctttctaat gcaagtggta cttttgccat acgcctttta aagatactgt 180

gtcaagataa cccttcgcac aacgtgttct gttctcctgt gagcatctcc tctgccctgg 240

ccatggttct cctaggggca aagggaaaca ccgcaaccca gatggcccag gcactgtctt 300

taaacacaga ggaagacatt catcgggctt tccagtcgct tctcactgaa gtgaacaagg 360

ctggcacaca gtacctgctg agaacggcca acaggctctt tggagagaaa acttgtcagt 420

tcctctcaac gtttaaggaa tcctgtcttc aattctacca tgctgagctg aaggagcttt 480

cctttatcag agctgcagaa gagtccagga aacacatcaa cacctgggtc tcaaaaaaga 540

ccgaaggtaa aattgaagag ttgttgccgg gtagctcaat tgatgcagaa accaggctgg 600

ttcttgtcaa tgccatctac ttcaaaggaa agtggaatga accgtttgac gaaacataca 660

caagggaaat gccctttaaa ataaaccagg aggagcaaag gccagtgcag atgatgtatc 720

aggaggccac gtttaagctc gcccacgtgg gcgaggtgcg cgcgcagctg ctggagctgc 780

cctacgccag gaaggagctg agcctgctgg tgctgctgcc tgacgacggc gtggagctca 840

gcacggtgga aaaaagtctc acttttgaga aactcacagc ctggaccaag ccagactgta 900

tgaagagtac tgaggttgaa gttctccttc caaaatttaa actacaagag gattatgaca 960

tggaatctgt gcttcggcat ttgggaattg ttgatgcctt ccaacagggc aaggctgact 1020

tgtcggcaat gtcagcggag agagacctgt gtctgtccaa gttcgtgcac aagagttttg 1080

tggaggtgaa tgaagaaggc accgaggcag cggcagcgtc gagctgcttt gtagttgcag 1140

agtgctgcat ggaatctggc cccaggttct gtgctgacca ccctttcctt ttcttcatca 1200

ggcacaacag agccaacagc attctgttct gtggcaggtt ctcatcgcca taaagggtgc 1260

acttaccgtg cactcggcca tttccctctt cctgtgtccc cagatcccca ctacagctcc 1320

aagaggatgg gcctagaaag ccaagtgcaa agatgagggc agattcttta cctgtctgcc 1380

ctcatgattt gccagcatga attcatgatg ctccacactc gcttatgcta cttaatcaga 1440

atcttgagaa aatagaccat aatgattccc tgttgtatta aaattgcagt ccaaatccca 1500

taggatggca agcaaagttc ttctagaatt ccacatgcaa ttcactctgg cgaccctgtg 1560

ctttcctgac actgcgaata cattccttaa cccgctgcct cagtggtaat aaatggtgct 1620

agatattgct actattttat agatttcctg gtgcttagcc ttataaaaaa ggttgtaaaa 1680

tgtacattta tattttatct ttttttttt ttttttctg agacgcagtc tggctctctg 1740

tcgcccaggc tggagtgcag tggctcgatc tcggctcact gcaagctccg cctcccgggt 1800

tcacgccatt ctcctgcctc agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac 1860

gcccggctaa ttttttgtat ttttagtaga gacggggttt caccgtgtta gccaggatgg 1920

tgtcgatctc ctgacctcgt gatccacccg cctcggcctc ccaaagtgct gggattacag 1980

gcttgagcca ccgcgcccgg ctatatttta tcttttatct ttttctttga catttaccaa 2040

tcaccaagca tgcaccaaac actgctttag gcactgggga cacaaagggg acagagccat 2100

cctcctttga cacctggtct tcagttctgt gcccaacgta tatagttttg acaatgacca 2160

ggttggactg tttaatgtct ttcaacttac cacgtaatcc tcttgtaggg atcacatctt 2220

tctttatgat attgtatttc tctacctcta acagtaaaaa ttccattcaa cccttaaagc 2280

tcacttcaaa ttcttctttg agaagttttt cctttctccg caaccagatg tacatatttg 2340

aactctcttt gtacttggag ggcacttctt tcgtggtagt tcttttattt ttattaatct 2400

ctgtatcctt agatagtcct ccaacaacca aaggttggga ctctgtctta catatctggg 2460

tgcccctcat agtgcagtaa taagtaagtt gattatatac gagctatgta acttatattt 2520

tttaatggtt ggatatcact gagtttttt ttttaagaat ttttttattg aggtaaactt 2580

cacataacat aaaattaact attttaaagt gagaagttca gtgccactta gtattgttaa 2640

caatgttgca taaccaccac ctttatttaa agttccaaaa aaaatgttct cctctaaaag 2700

gaaaccccat cccattaagc agatactctc cattccttcc ttcctccagc ccccagcaac 2760

caccaatctg ctttctgtct ctatggattt atctattctt gctattttat ataaattgaa 2820
ttgtatgaga ccttttgtgt ctggcttctt tcacttagta caagtttttg agatttattt 2880
acatagtagc atgtatcaac acttcatttt tatggccaaa taaaattgta ttatgtgttt 2940
atagcacaat ttatttatcc actcattcat tgatggactt tgggttgttt ctgacttttg 3000
gctattggga atagtgctgc tatgaatgtt tgtgtacctg tatttgtttg aatgcctatt 3060
ttgcattctc ttgggtatat atctaggagt ggaactgctg ggtcatatgt taattctatg 3120
tttagctttt tgaggaacag acaaactgtt ttccacagca gttgaaccat tccacattcc 3180

caccagcaat gtatgagaat tccaatttct gtccacttcc tcaccaacac ttattatttt 3240
ccttttcctt tttttaaaaa aaataagtta tggccatctt agtgggtgtg aagtggtatc 3300
tcattgtgtt ttttatttgc atttcctatg taatgagcta gaaactaaag tacaaactag 3360
atgggacatc cagtcccttt gatagataat gctgagtaaa aaatgagatg aaagacattt 3420
gtttgttttt agaacacgag tgacagtttg ttaaaaagct ttagaggagg aatgaaaaca 3480
aagtgaagta cacttagaaa agggccaagt ggacatcttg gatgtcaagt gcctagttca 3540
gtatcttttt ttttttttt ttttttttg agacagtgcc tcactctgtc acccaggctg 3600

gagtgtagtg gcatgatctg ggctcactgc aacctcctcc tcctggattc aagcaattct 3660
cttgcttcag cctcccaagt agctgagact acaagcaccc accatcacac ccagctaatt 3720
ttgtattttt cagtagagac ggggtttcgc cacattggcc gtgttggtct tgaactcctg 3780
gcctcaagcg atccgcctac ctcagcctcc caaagtgcta ggattacagg cataagccac 3840
tgagcccagc cctagttcag tatcttttat gtaaattaca aacatctgca acattatgta 3900
tcatatgcag atacttattg catttctttt attagtggtg aaagtgttct atgcatttat 3960
tggctcttga atttcctcat ctatgaattg tcattcatac acctactttt ctgcttcgtt 4020

tttacatatg tctttgccta ttaaagatat tatccctctg ttttatattt tctctcattc 4080
ttgtattgcc ttttaaattt tgttatgatg tttcattaat aaacagtgtt ttgttttcct 4140
ctataatcaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 4167
<210> 47
<211> 5346
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 47
ggggagcagg cgggggagcg ggcgggaagc agtgggagcg cgcgtgcgcg cggccgtgca 60

gcctgggcag tgggtcctgc ctgtgacgcg cggcggcggt cggtcctgcc tgtaacggcg 120

gcggcggctg ctgctccaga cacctgcggc ggcggcggcg accccgcggc gggcgcggag 180

atgtggcccc tggtagcggc gctgttgctg ggctcggcgt gctgcggatc agctcagcta 240

ctatttaata aaacaaaatc tgtagaattc acgttttgta atgacactgt cgtcattcca 300

tgctttgtta ctaatatgga ggcacaaaac actactgaag tatacgtaaa gtggaaattt 360

aaaggaagag atatttacac ctttgatgga gctctaaaca agtccactgt ccccactgac 420

tttagtagtg caaaaattga agtctcacaa ttactaaaag gagatgcctc tttgaagatg 480

gataagagtg atgctgtctc acacacagga aactacactt gtgaagtaac agaattaacc 540

agagaaggtg aaacgatcat cgagctaaaa tatcgtgttg tttcatggtt ttctccaaat 600

gaaaatattc ttattgttat tttcccaatt tttgctatac tcctgttctg gggacagttt 660

ggtattaaaa cacttaaata tagatccggt ggtatggatg agaaaacaat tgctttactt 720

gttgctggac tagtgatcac tgtcattgtc attgttggag ccattctttt cgtcccaggt 780

gaatattcat taaagaatgc tactggcctt ggtttaattg tgacttctac agggatatta 840

atattacttc actactatgt gtttagtaca gcgattggat taacctcctt cgtcattgcc 900

atattggtta ttcaggtgat agcctatatc ctcgctgtgg ttggactgag tctctgtatt 960

gcggcgtgta taccaatgca tggccctctt ctgatttcag gtttgagtat cttagctcta 1020

gcacaattac ttggactagt ttatatgaaa tttgtggctt ccaatcagaa gactatacaa 1080

cctcctagga aagctgtaga ggaacccctt aatgcattca aagaatcaaa aggaatgatg 1140

aatgatgaat aactgaagtg aagtgatgga ctccgatttg gagagtagta agacgtgaaa 1200

ggaatacact tgtgtttaag caccatggcc ttgatgattc actgttgggg agaagaaaca 1260

agaaaagtaa ctggttgtca cctatgagac ccttacgtga ttgttagtta agtttttatt 1320

caaagcagct gtaatttagt taataaaata attatgatct atgttgtttg cccaattgag 1380

atccagtttt ttgttgttat ttttaatcaa ttaggggcaa tagtagaatg gacaatttcc 1440

aagaatgatg cctttcaggt cctagggcct ctggcctcta ggtaaccagt ttaaattggt 1500

tcagggtgat aactacttag cactgccctg gtgattaccc agagatatct atgaaaacca 1560

gtggcttcca tcaaaccttt gccaactcag gttcacagca gctttgggca gttatggcag 1620

tatggcatta gctgagaggt gtctgccact tctgggtcaa tggaataata aattaagtac 1680

aggcaggaat ttggttggga gcatcttgta tgatctccgt atgatgtgat attgatggag 1740

atagtggtcc tcattcttgg gggttgccat tcccacattc ccccttcaac aaacagtgta 1800

acaggtcctt cccagattta gggtactttt attgatggat atgttttcct tttattcaca 1860

taacccctg aaaccctgtc ttgtcctcct gttacttgct tctgctgtac aagatgtagc 1920
acctttctc ctctttgaac atggtctagt gacacggtag caccagttgc aggaaggagc 1980
cagacttgtt ctcagagcac tgtgttcaca cttttcagca aaaatagcta tggttgtaac 2040
atatgtattc ccttcctctg atttgaaggc aaaaatctac agtgtttctt cacttctttt 2100
ctgatctggg gcatgaaaaa agcaagattg aaatttgaac tatgagtctc ctgcatggca 2160
acaaaatgtg tgtcaccatc aggccaacag gccagccctt gaatggggat ttattactgt 2220
tgtatctatg ttgcatgata aacattcatc accttcctcc tgtagtcctg cctcgtactc 2280

cccttcccct atgattgaaa agtaaacaaa acccacattt cctatcctgg ttagaagaaa 2340
attaatgttc tgacagttgt gatcgcctgg agtactttta gacttttagc attcgttttt 2400
tacctgtttg tggatgtgtg tttgtatgtg catacgtatg agataggcac atgcatcttc 2460
tgtatggaca aaggtggggt acctacagga gagcaaaggt taattttgtg cttttagtaa 2520
aaacatttaa atacaaagtt ctttattggg tggaattata tttgatgcaa atatttgatc 2580
acttaaaact tttaaaactt ctaggtaatt tgccacgctt tttgactgct caccaatacc 2640
ctgtaaaaat acgtaattct tcctgtttgt gtaataagat attcatattt gtagttgcat 2700

taataatagt tatttcttag tccatcagat gttcccgtgt gcctctttta tgccaaattg 2760
attgtcatat ttcatgttgg gaccaagtag tttgcccatg gcaaacctaa atttatgacc 2820
tgctgaggcc tctcagaaaa ctgagcatac tagcaagaca gctcttcttg aaaaaaaaaa 2880
tatgtataca caaatatata cgtatatcta tatatacgta tgtatataca cacatgtata 2940
ttcttccttg attgtgtagc tgtccaaaat aataacatat atagagggag ctgtattcct 3000
ttatacaaat ctgatggctc ctgcagcact ttttccttct gaaaatattt acattttgct 3060
aacctagttt gttactttaa aaatcagttt tgatgaaagg agggaaaagc agatggactt 3120

gaaaaagatc caagctccta ttagaaaagg tatgaaaatc tttatagtaa aatttttat 3180
aaactaaagt tgtacctttt aatatgtagt aaactctcat ttatttgggg ttcgctcttg 3240
gatctcatcc atccattgtg ttctctttaa tgctgcctgc cttttgaggc attcactgcc 3300
ctagacaatg ccaccagaga tagtgggggga aatgccagat gaaaccaact cttgctctca 3360
ctagttgtca gcttctctgg ataagtgacc acagaagcag gagtcctcct gcttgggcat 3420
cattgggcca gttccttctc tttaaatcag atttgtaatg gctcccaaat tccatcacat 3480
cacatttaaa ttgcagacag tgttttgcac atcatgtatc tgttttgtcc cataatatgc 3540

ttttttactcc ctgatcccag tttctgctgt tgactcttcc attcagtttt atttattgtg 3600

tgttctcaca gtgacaccat ttgtcctttt ctgcaacaac ctttccagct acttttgcca 3660

aattctattt gtcttctcct tcaaaacatt ctcctttgca gttcctcttc atctgtgtag 3720

ctgctctttt gtctcttaac ttaccattcc tatagtactt tatgcatctc tgcttagttc 3780

tattagtttt ttggccttgc tcttctcctt gattttaaaa ttccttctat agctagagct 3840

tttctttctt tcattctctc ttcctgcagt gttttgcata catcagaagc taggtacata 3900

agttaaatga ttgagagttg gctgtattta gatttatcac tttttaatag ggtgagcttg 3960

agagttttct ttctttctgt ttttttttt tgttttttt ttttttttt ttttttttt 4020

ttttgactaa tttcacatgc tctaaaaacc ttcaaaggtg attatttttc tcctggaaac 4080

tccaggtcca ttctgtttaa atccctaaga atgtcagaat taaaataaca gggctatccc 4140

gtaattggaa atatttcttt tttcaggatg ctatagtcaa tttagtaagt gaccaccaaa 4200

ttgttatttg cactaacaaa gctcaaaaca cgataagttt actcctccat ctcagtaata 4260

aaaattaagc tgtaatcaac cttctaggtt tctcttgtct taaaatgggt attcaaaaat 4320

ggggatctgt ggtgtatgta tggaaacaca tactccttaa tttacctgtt gttggaaact 4380

ggagaaatga ttgtcgggca accgtttatt ttttattgta ttttatttgg ttgagggatt 4440

tttttataaa cagttttact tgtgtcatat tttaaaatta ctaactgcca tcacctgctg 4500

gggtcctttg ttaggtcatt ttcagtgact aatagggata atccaggtaa ctttgaagag 4560

atgagcagtg agtgaccagg cagtttttct gcctttagct ttgacagttc ttaattaaga 4620

tcattgaaga ccagctttct cataaatttc tctttttgaa aaaaagaaag catttgtact 4680

aagctcctct gtaagacaac atcttaaatc ttaaaagtgt tgttatcatg actggtgaga 4740

gaagaaaaca ttttgttttt attaaatgga gcattattta caaaaagcca ttgttgagaa 4800

ttagatccca catcgtataa atatctatta accattctaa ataaagagaa ctccagtgtt 4860

gctatgtgca agatcctctc ttggagcttt tttgcatagc aattaaaggt gtgctatttg 4920

tcagtagcca ttttttttgca gtgatttgaa gaccaaagtt gttttacagc tgtgttaccg 4980

ttaaaggttt tttttttttat atgtattaaa tcaatttatc actgtttaaa gctttgaata 5040

tctgcaatct ttgccaaggt actttttttat ttaaaaaaaa acataacttt gtaaatatta 5100

ccctgtaata ttatatatac ttaataaaac attttaagct attttgttgg gctatttcta 5160

ttgctgctac agcagaccac aagcacattt ctgaaaaatt taatttatta atgtattttt 5220

aagttgctta tattctaggt aacaatgtaa agaatgattt aaaatattaa ttatgaattt 5280

tttgagtata atacccaata agcttttaat tagagcagag ttttaattaa aagttttaaa 5340

tcagtc 5346

<210> 48

<211> 1835

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

tccccattga ataacagcca agttgctttg gtttctattt ctttgttaag tcgttccctc 60

tacaaaggac ttcctagtgg gtgtgaaagg cagcggtggc cacagaggcg gcggagagat 120

ggccttcagc ggttcccagg ctccctacct gagtccagct gtccccttttt ctgggactat 180

tcaaggaggt ctccaggacg gacttcagat cactgtcaat gggaccgttc tcagctccag 240

tggaaccagg tttgctgtga actttcagac tggcttcagt ggaaatgaca ttgccttcca 300

cttcaaccct cggtttgaag atggagggta cgtggtgtgc aacacgaggc agaacggaag 360

ctgggggccc gaggagagga agacacacat gcctttccag aaggggatgc cctttgacct 420

ctgcttcctg gtgcagagct cagatttcaa ggtgatggtg aacgggatcc tcttcgtgca 480

gtacttccac cgcgtgccct tccaccgtgt ggacaccatc tccgtcaatg gctctgtgca 540

gctgtcctac atcagcttcc agaaccccccg cacagtccct gttcagcctg ccttctccac 600

ggtgccgttc tcccagcctg tctgtttccc acccaggccc agggggcgca gacaaaaacc 660

tcccggcgtg tggcctgcca acccggctcc cattacccag acagtcatcc acacagtgca 720

gagcgccccct ggacagatgt tctctactcc cgccatccca cctatgatgt acccccaccc 780

cgcctatccg atgcctttca tcaccaccat tctgggaggg ctgtacccat ccaagtccat 840

cctcctgtca ggcactgtcc tgcccagtgc tcagaggttc cacatcaacc tgtgctctgg 900

gaaccacatc gccttccacc tgaaccccccg ttttgatgag aatgctgtgg tccgcaacac 960

ccagatcgac aactcctggg ggtctgagga gcgaagtctg ccccgaaaaa tgcccttcgt 1020

ccgtggccag agcttctcag tgtggatctt gtgtgaagct cactgcctca aggtggccgt 1080

ggatggtcag cacctgtttg aatactacca tcgcctgagg aacctgccca ccatcaacag 1140

actggaagtg gggggcgaca tccagctgac ccatgtgcag acataggcgg cttcctggcc 1200

ctggggccgg gggctggggt gtggggcagt ctgggtcctc tcatcatccc cacttcccag 1260

gcccagcctt tccaaccctg cctgggatct gggctttaat gcagaggcca tgtccttgtc 1320

tggtcctgct tctggctaca gccaccctgg aacggagaag gcagctgacg gggattgcct 1380

tcctcagccg cagcagcacc tggggctcca gctgctggaa tcctaccatc ccaggaggca 1440

ggcacagcca gggagagggg aggagtgggc agtgaagatg aagccccatg ctcagtcccc 1500

tcccatcccc cacgcagctc caccccagtc ccaagccacc agctgtctgc tcctggtggg 1560

aggtggcctc ctcagcccct cctctctgac ctttaacctc actctcacct tgcaccgtgc 1620

accaaccctt cacccctcct ggaaagcagg cctgatggct tcccactggc ctccaccacc 1680

tgaccagagt gttctcttca gaggactggc tcctttccca gtgtccttaa aataaagaaa 1740

tgaaaatgct tgttggcaca ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1835

<210> 49

<211> 363

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 49

Met Met Ala Phe Cys Ala Leu Arg Lys Ala Leu Pro Cys Arg Pro Glu

1 5 10 15

Asn Pro Phe Ser Ser Arg Cys Phe Val Glu Ile Leu Trp Val Ser Leu

20 25 30

Ala Leu Val Phe Leu Leu Pro Met Pro Ser Asp Ala Cys Asp Glu Pro

35 40 45

Pro Lys Phe Glu Ser Met Arg Pro Gln Phe Leu Asn Thr Thr Tyr Arg

50 55 60

Pro Gly Asp Arg Val Glu Tyr Glu Cys Arg Pro Gly Phe Gln Pro Met

65 70 75 80

Val Pro Ala Leu Pro Thr Phe Ser Val Cys Gln Asp Asp Asn Thr Trp

85 90 95

Ser Pro Leu Gln Glu Ala Cys Arg Arg Lys Ala Cys Ser Asn Leu Pro

100 105 110

Asp Pro Leu Asn Gly Gln Val Ser Tyr Pro Asn Gly Asp Met Leu Phe

115 120 125

Gly Ser Lys Ala Gln Phe Thr Cys Asn Thr Gly Phe Tyr Ile Ile Gly

130 135 140

Ala Glu Thr Val Tyr Cys Gln Val Ser Gly Asn Val Met Ala Trp Ser

145 150 155 160

Glu Pro Ser Pro Leu Cys Glu Lys Ile Leu Cys Lys Pro Pro Gly Glu

165 170 175

Ile Pro Asn Gly Lys Tyr Thr Asn Ser His Lys Asp Val Phe Glu Tyr

180 185 190

Asn Glu Val Val Thr Tyr Ser Cys Leu Ser Ser Thr Gly Pro Asp Glu

195 200 205

Phe Ser Leu Val Gly Glu Ser Ser Leu Phe Cys Ile Gly Lys Asp Glu

210 215 220

Trp Ser Ser Asp Pro Pro Glu Cys Lys Val Val Lys Cys Pro Tyr Pro

225 230 235 240

Val Val Pro Asn Gly Glu Ile Val Ser Gly Phe Gly Ser Lys Phe Tyr

245 250 255

Tyr Lys Ala Glu Val Val Phe Lys Cys Asn Ala Gly Phe Thr Leu His

260 265 270

Gly Arg Asp Thr Ile Val Cys Gly Ala Asn Ser Thr Trp Glu Pro Glu

275 280 285

Met Pro Gln Cys Ile Lys Asp Ser Lys Pro Thr Asp Pro Pro Ala Thr

290 295 300

Pro Gly Pro Ser His Pro Gly Pro Pro Ser Pro Ser Asp Ala Ser Pro

305 310 315 320

Pro Lys Asp Ala Glu Ser Leu Asp Gly Gly Ile Ile Ala Ala Ile Val

325 330 335

Val Gly Val Leu Ala Ala Ile Ala Val Ile Ala Gly Gly Val Tyr Phe

340 345 350

Phe His His Lys Tyr Asn Lys Lys Arg Ser Lys

355 360

<210> 50

<211> 341

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 50

Met Ser Pro Leu Pro Arg Ser Ala Pro Ala Val Arg Arg Leu Met Gly

1 5 10 15

Gly Gln Thr Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Ile
20 25 30
Pro Ala Ala Gln Gly Asp Cys Ser Leu Pro Pro Asp Val Pro Asn Ala
35 40 45
Gln Pro Asp Leu Arg Gly Leu Ala Ser Phe Pro Glu Gln Thr Thr Ile
50 55 60
Thr Tyr Lys Cys Asn Lys Gly Phe Val Lys Val Pro Gly Met Ala Asp

65 70 75 80
Ser Val Leu Cys Leu Asn Asp Lys Trp Ser Glu Val Ala Glu Phe Cys
85 90 95
Asn Arg Ser Cys Asp Val Pro Thr Arg Leu His Phe Ala Ser Leu Lys
100 105 110
Lys Ser Tyr Ser Lys Gln Asn Tyr Phe Pro Glu Gly Phe Thr Val Glu
115 120 125
Tyr Glu Cys Arg Lys Gly Tyr Lys Arg Asp Leu Thr Leu Ser Glu Lys

130 135 140
Leu Thr Cys Leu Gln Asn Phe Thr Trp Ser Lys Pro Asp Glu Phe Cys
145 150 155 160
Lys Lys Lys Gln Cys Pro Thr Pro Gly Glu Leu Lys Asn Gly His Val
165 170 175
Asn Ile Thr Thr Asp Leu Leu Phe Gly Ala Ser Ile Phe Phe Ser Cys
180 185 190
Asn Ala Gly Tyr Arg Leu Val Gly Ala Thr Ser Ser Tyr Cys Phe Ala

195 200 205
Ile Ala Asn Asp Val Glu Trp Ser Asp Pro Leu Pro Glu Cys Gln Glu
210 215 220
Ile Ser Pro Thr Val Lys Ala Ile Pro Ala Val Glu Lys Pro Ile Thr
225 230 235 240
Val Asn Phe Pro Ala Thr Lys Tyr Pro Ala Ile Pro Arg Ala Thr Thr
245 250 255
Ser Phe His Ser Ser Thr Ser Lys Asn Arg Gly Asn Pro Ser Ser Gly

260 265 270

Met Arg Ile Met Ser Ser Gly Thr Met Leu Leu Ile Ala Gly Gly Val

275 280 285

Ala Val Ile Ile Ile Ile Val Ala Leu Ile Leu Ala Lys Gly Phe Trp

290 295 300

His Tyr Gly Lys Ser Gly Ser Tyr His Thr His Glu Asn Asn Lys Ala

305 310 315 320

Val Asn Val Ala Phe Tyr Asn Leu Pro Ala Thr Gly Asp Ala Ala Asp

325 330 335

Val Arg Pro Gly Asn

340

<210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 51

Met Gly Ser Lys Gly Gly Phe Ile Leu Leu Trp Leu Leu Ser Ile Leu

1 5 10 15

Ala Val Leu Cys His Leu Gly His Ser Leu Gln Cys Tyr Asn Cys Ile

20 25 30

Asn Pro Ala Gly Ser Cys Thr Thr Ala Met Asn Cys Ser His Asn Gln

35 40 45

Asp Ala Cys Ile Phe Val Glu Ala Val Pro Pro Lys Thr Tyr Tyr Gln

50 55 60

Cys Trp Arg Phe Asp Glu Cys Asn Phe Asp Phe Ile Ser Arg Asn Leu

65 70 75 80

Ala Glu Lys Lys Leu Lys Tyr Asn Cys Cys Arg Lys Asp Leu Cys Asn

85 90 95

Lys Ser Asp Ala Thr Ile Ser Ser Gly Lys Thr Ala Leu Leu Val Ile

100 105 110

Leu Leu Leu Val Ala Thr Trp His Phe Cys Leu

115 120

<210> 52

<211> 86

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 52

Met Ser Trp Ala Leu Lys Thr Thr Asp Met Phe Leu Asp Ser Ser Arg
1 5 10 15

Cys Thr His Arg Thr Tyr Gly Asp Val Cys Ala Glu Ile His Lys Arg
20 25 30

Glu Arg Glu Asp Arg Glu Ala Ala Arg Thr Ala Val Thr Asp Pro Glu
35 40 45

Leu Pro Leu Leu Cys Pro Pro Asp Val Arg Ser Asp Pro Ala Ser Arg
50 55 60

Asn Pro Thr Gln Gln Thr Arg Gly Cys Ala Arg Ser Asn Glu Arg Gln
65 70 75 80

Asp Arg Val Leu Ala Pro
85

<210> 53

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser
50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln
85 90 95
Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110
Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln Trp Met Ile Gly Cys Asp Leu Gly
115 120 125
Ser Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160
Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val
165 170 175
Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190
His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr
210 215 220
Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr
225 230 235 240
Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu
245 250 255
Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285
Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln Ser Ser Leu Pro
290 295 300
Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Ala
305 310 315 320
Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser

325 330 335

Ser Asp

<210> 54

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser
20 25 30

Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr
35 40 45

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

Arg Met Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr
65 70 75 80

Trp Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg
85 90 95

Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly
100 105 110

Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Gly
115 120 125

Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr
130 135 140

Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala
145 150 155 160

Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His
165 170 175

Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr

180 185 190

Leu Glu Lys Gly Lys Glu Thr Leu Leu His Leu Glu Pro Pro Lys Thr

195 200 205

His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys

210 215 220

Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln

225 230 235 240

Asp Gly Glu Gly His Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro

245 250 255

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser

260 265 270

Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro

275 280 285

Glu Pro Val Thr Leu Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro

290 295 300

Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser

305 310 315 320

Gly Ala Val Val Ala Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly

325 330 335

Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly

340 345 350

Ser Glu Ser His Ser Leu

355

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 56

<211> 176

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro

20 25 30

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys

35 40 45

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys

50 55 60

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr

65 70 75 80

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr

85 90 95

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

100 105 110

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val

115 120 125

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile

130 135 140

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
145 150 155 160

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
165 170 175

<210> 57

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
1 5 10 15

Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
20 25 30

Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
35 40 45

His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn
50 55 60

Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
65 70 75 80

Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
85 90 95

Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
100 105 110

Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
115 120 125

His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
130 135 140

Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val

145 150 155 160

Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val

165 170 175

Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys

180 185 190

Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp

195 200 205

Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His

210 215 220

Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val

225 230 235 240

Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp

245 250 255

Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala

260 265 270

Ile

<210> 58

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Met Glu Thr Leu Ser Asn Ala Ser Gly Thr Phe Ala Ile Arg Leu Leu

1 5 10 15

Lys Ile Leu Cys Gln Asp Asn Pro Ser His Asn Val Phe Cys Ser Pro

20 25 30

Val Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala Met Val Leu Leu Gly Ala Lys Gly

35 40 45

Asn Thr Ala Thr Gln Met Ala Gln Ala Leu Ser Leu Asn Thr Glu Glu

50 55 60

Asp Ile His Arg Ala Phe Gln Ser Leu Leu Thr Glu Val Asn Lys Ala

65 70 75 80

Gly Thr Gln Tyr Leu Leu Arg Thr Ala Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
85 90 95
Thr Cys Gln Phe Leu Ser Thr Phe Lys Glu Ser Cys Leu Gln Phe Tyr
100 105 110
His Ala Glu Leu Lys Glu Leu Ser Phe Ile Arg Ala Ala Glu Glu Ser

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

180 185 190
Arg Pro Val Gln Met Met Tyr Gln Glu Ala Thr Phe Lys Leu Ala His
195 200 205
Val Gly Glu Val Arg Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Ala Arg Lys
210 215 220
Glu Leu Ser Leu Leu Val Leu Leu Pro Asp Asp Gly Val Glu Leu Ser
225 230 235 240
Thr Val Glu Lys Ser Leu Thr Phe Glu Lys Leu Thr Ala Trp Thr Lys

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

305 310 315 320
Glu Val Asn Glu Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Ser Ser Cys Phe

325 330 335

Val Val Ala Glu Cys Cys Met Glu Ser Gly Pro Arg Phe Cys Ala Asp

340 345 350

His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Arg Ala Asn Ser Ile Leu

355 360 365

Phe Cys Gly Arg Phe Ser Ser Pro

370 375

<210> 59

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly

1 5 10 15

Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe

20 25 30

Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala

35 40 45

Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp

50 55 60

Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp

65 70 75 80

Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala

85 90 95

Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr

100 105 110

Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu

115 120 125

Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu

130 135 140

Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe

145 150 155 160

Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr
165 170 175
Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val

180 185 190
Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr
195 200 205
Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His
210 215 220
Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala
225 230 235 240
Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu

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

305 310 315 320
Asn Asp Glu

<210> 60
<211> 355
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 60
Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
1 5 10 15
Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
20 25 30
Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn

35 40 45

Phe Gln Thr Gly Phe Ser Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro
50 55 60
Arg Phe Glu Asp Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Arg Gln Asn Gly
65 70 75 80
Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly
85 90 95
Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val
100 105 110

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

Arg Arg Gln Lys Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile
180 185 190
Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe
195 200 205
Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro
210 215 220
Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser
225 230 235 240

Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile
245 250 255
Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe
260 265 270
Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly
275 280 285

Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
290 295 300

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

<210> 61
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 61
ggggaggaag aacttcacct 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 62
gtaggacgac cctctgtgtg 20

<210> 63
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 63

gaccctctgt gtggggtctg 20

<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 64
ggctcggttc cattgcaaga 20
<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 65
gctcggttcc attgcaagat 20
<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 66
ggttccattg caagatgggc 20
<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 67
gtcccctcct gagtgtcgaa 20

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 68

gcctcaggta cagatcaaaa 20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 69

ggacctgggt gccaggaacg 20

<210> 70

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 70

gtacccagag tcagatcacc 20

<210> 71

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 71

gtacccagag tcagatcacc 20

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 72

gtgcccttcg acactcagga 20

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 73

gtgcccttcg acactcagga 20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 74

gtgcccttcg acactcagga 20

<210> 75

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 75

gggggcccca aggcagaaga 20

<210> 76

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

ggcagtcttc cagtacctgg 20

<210> 77

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

acaccgggga ggaagaactt cacctg 26

<210> 78

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

aaaacaggtg aagttcttcc tccccg 26

<210> 79

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

acaccgtagg acgaccctct gtgtgg 26

<210> 80

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

aaaaccacac agagggtcgt cctacg 26

<210> 81

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

acaccgaccc tctgtgtggg gtctgg 26

<210> 82

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

aaaaccagac cccacacaga gggtcg 26

<210> 83

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

acaccggctc ggttccattg caagag 26

<210> 84

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

aaaactcttg caatggaacc gagccg 26

<210> 85

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

acaccgctcg gttccattgc aagatg 26

<210> 86

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

aaaacatctt gcaatggaac cgagcg 26

<210> 87

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

acaccggttc cattgcaaga tgggcg 26

<210> 88

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 88

aaaacgccca tcttgcaatg gaaccg 26

<210> 89

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 89

acaccgtccc ctcctgagtg tcgaag 26

<210> 90

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 90

aaaacttcga cactcaggag gggacg 26

<210> 91

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 91

acaccgcctc aggtacagat caaaag 26

<210> 92

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 92

aaaacttttg atctgtacct gaggcg 26

<210> 93

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 93

acaccggacc tgggtgccag gaacgg 26

<210> 94

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 94

aaaaccgttc ctggcaccca ggtccg 26

<210> 95

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

acaccgtacc cagagtcaga tcaccg 26

<210> 96

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 96

aaaacggtga tctgactctg ggtacg 26

<210> 97

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

acaccgtacc cagagtcaga tcaccg 26

<210> 98

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

aaaacggtga tctgactctg ggtacg 26

<210> 99

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

acaccgtgcc cttcgacact caggag 26

<210> 100

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

aaaactcctg agtgtcgaag ggcacg 26

<210> 101

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

acaccgtgcc cttcgacact caggag 26

<210> 102

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

aaaactcctg agtgtcgaag ggcacg 26

<210> 103

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

acaccgtgcc cttcgacact caggag 26

<210> 104

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

aaaactcctg agtgtcgaag ggcacg 26

<210> 105

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

acaccggggg ccccaaggca gaagag 26

<210> 106

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

aaaactcttc tgccttgggg cccccg 26

<210> 107

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

acaccggcag tcttccagta cctggg 26

<210> 108

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

aaaacccagg tactggaaga ctgccg 26

<210> 109

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

caccgagaaa ataatgaatg tcaa 24

<210> 110

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

aaacttgaca ttcattattt tctc 24

<210> 111

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

caccgagtaa ggtacgtgat ctgt 24

<210> 112

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

aaacacagat cacgtacctt actc 24

<210> 113

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

acaccgcaag gggatattcg ggtttg 26

<210> 114

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

aaaacaaacc cgaatatccc cttgcg 26

<210> 115

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

acaccggcgc tctttgggaa cgtccg 26

<210> 116

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

aaaacggacg ttcccaaaga gcgccg 26

<210> 117

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 117

acaccgacga caatggtctg gcccag 26

<210> 118

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 118

aaaactgggc cagaccattg tcgtcg 26

<210> 119

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 119

acaccgtgct tttggtcctg agcgtg 26

<210> 120

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

aaaacacgct caggaccaaa agcacg 26

<210> 121

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 121

acaccgtcga tcctcaagat attgag 26

<210> 122

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

aaaactcaat atcttgagga tcgacg 26

<210> 123

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

acaccgggga gagaagcaga ggatgg 26

<210> 124

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

aaaaccatcc tctgcttctc tccccg 26

<210> 125

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

acaccgctgc ttgtctcaac tgtaag 26

<210> 126

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

aaaacttaca gttgagacaa gcagcg 26

<210> 127

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

acaccgaata catcaacagc ccagag 26

<210> 128

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

aaaactctgg gctgttgatg tattcg 26

<210> 129

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

acaccgccca gaaggttctt tgttcg 26

<210> 130

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 130

aaaacgaaca aagaaccttc tgggcg 26

<210> 131

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 131

acaccgttgg cagcagtgct cagagg 26

<210> 132

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 132

aaaacctctg agcactgctg ccaacg 26

<210> 133

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 133

acaccggggg ccgggagccg aggtgg 26

<210> 134

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

aaaaccacct cggctcccgg cccccg 26

<210> 135

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

acaccgcacc cagcttctgc cgatcg 26

<210> 136

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

aaaacgatcg gcagaagctg ggtgcg 26

<210> 137

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

acaccgagag ggggctgatc actgtg 26

<210> 138

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138

aaaacacagt gatcagcccc ctctcg 26

<210> 139

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 139

acaccgtaga aaaggatgaa gaaaag 26

<210> 140

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 140

aaaacttttc ttcatccttt tctacg 26

<210> 141

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 141

acaccgccaa atcttcagga gatctg 26

<210> 142

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 142

aaaacagatc tcctgaagat ttggcg 26

<210> 143

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 143

acaccgatct gggttctgaa tcccag 26

<210> 144

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 144

aaaactggga ttcagaaccc agatcg 26

<210> 145

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 145

acaccggttc tgaatcccac gggttg 26

<210> 146

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 146

aaaacaaccc gtgggattca gaaccg 26

<210> 147

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

acaccggcct cagaccccac acagag 26

<210> 148

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

aaaactctgt gtggggtctg aggccg 26

<210> 149

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

acaccgtact gctgctgagc acctgg 26

<210> 150

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

aaaaccaggt gctcagcagc agtacg 26

<210> 151

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 151

acaccgactg ttgcaggggg ccccag 26

<210> 152

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 152

aaaactgggg ccccctgcaa cagtcg 26

<210> 153

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 153

gagcagagct cactagaact tg 22

<210> 154

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 154

aagagacaag cctcagacta aac 23

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

ctgctctgca aacactcaga 20

<210> 156

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

gtggtcttgc ccatgcc 17

<210> 157

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

gcagccatct gagataggaa ccctgaaaac gagagg 36

<210> 158

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

acagcctctt ctctaggcgg cccc 24

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

gagaaaataa tgaatgtcaa 20

<210> 160

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

ttgacattca ttattttctc 20

<210> 161

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 162

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 163

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

tctgattggc tgctgaagtc 20

<210> 164

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

gtagccagca agtcatgaaa tc 22

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

gggagtattg ctgaacctca 20

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

tcttgactac cactgcgatt g 21

<210> 167

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

gttaggagcc agtaatggag tt 22

<210> 168

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

agtgtctctg tctccagtat ct 22

<210> 169

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

ttggtaaata gcaatcaact cagtg 25

<210> 170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

tttctgctca agtcacactg a 21

<210> 171

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 171

caagcaatga caacaacctg ata 23

<210> 172

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 172

ttgctttctc ctgatcccat ag 22

<210> 173

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 173

cagtgctaat ctagagcact acc 23

<210> 174

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 174

cattctcctg aagagctcag aat 23

<210> 175

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 175

tccattgggc tttgtctata ctt 23

<210> 176

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

gacaaaggaa attagcagag aacc 24

<210> 177

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

aactggtctt tcccttggat att 23

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

ctggctgcag catcaatatc 20

<210> 179

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

gcctctatta attgcctttc cc 22

<210> 180

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

ccattcactt cgcatccct 19

<210> 181

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

cgggaagtcg ggagcata 18

<210> 182

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

gaggagaagc ggccaatc 18

<210> 183

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

ctgctcttct cttgtcactg att 23

<210> 184

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 184

gcgggagcca ctttcac 17

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 185

tctgattggc tgctgaagtc 20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 186

cgagagcagg tagagctagt 20

<210> 187

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 187

ggagtgccgc aataccttta 20

<210> 188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 188

cctggactca tttcccatct c 21

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 189

gggtggagat gggaaatgag 20

<210> 190

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 190

gctacaccac caaagtatag ca 22

<210> 191

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 191

tggtggtgga acttatctga ttt 23

<210> 192

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

aggggtaca cattctcctg a 21

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

gacctctggg ttccattggg 20

<210> 194

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

caaagcccaa tggaacccag 20

<210> 195

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

gaaggggctt tcccaacagt 20

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

gcccaagaca gggaaaacga 20

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

tgacaactct ggtcgctctg 20

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

cagagagcct cggctaggta 20

<210> 199

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

aatggctccg tccgtattcc 20

<210> 200

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 200

gggaagtcgg gagcatatcg 20

<210> 201

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 201

cactcccgag gctgtaactg 20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 202

atggcgtgtt ttggttggag 20

<210> 203

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 203

ggagccactt tcactgaccc 20

<210> 204

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 204

gggagggtca gtgaaagtgg 20

<210> 205

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

gagggccgta ccaaagacc 19

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

ggtcccaaat gagcgaaacc 20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

gggtccgaga gcaggtagag 20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

ccgcctgaag gacgagacta 20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 209

cagggcggtc cttaggaaaa 20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 210

gggagtgccg caataccttt 20

<210> 211

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 211

gaaattgggc tcgtcctcgt 20

<210> 212

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 212

cgaggacgag cccaatttct 20

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

agtgaggggg cctaaggttt 20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

actaccactg cgattggacc 20

<210> 215

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

aggagccagt aatggagttg t 21

<210> 216

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

cacaactcca ttactggctc ct 22

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 217

ggagggtagc attccagagg 20

<210> 218

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 218

ccattcactt cgcatccct 19

<210> 219

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 219

ttgcagatga ttgcttcctt tc 22

<210> 220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 220

aggggtaca cattctcctg a 21

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

gacctctggg ttccattggg 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

gaaggggctt tcccaacagt 20

<210> 223

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

gtggcgtatg ccccagtatc 20

<210> 224

<400> 224

000

<210> 225

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

acaccgccgg ggccgcctag agaagg 26

<210> 226

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

aaaaccttct ctaggcggcc ccggcg 26

<210> 227

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

cttcgtgaaa ccgctgttta tt 22

<210> 228

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

gactggagga ctttgtcttc tt 22

<210> 229

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

tgagttcctt acgtggaatg tg 22

<210> 230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

tcttcaggag atctgggttc t 21

<210> 231

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

ctgctctgca aacactcaga 20

<210> 232

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

tcagcagcag tacctcca 18

<210> 233

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

gccgcctcta atacgactca ctatagggcc gccggggccg cctagagagt tttagagcta 60

gaaatagca 69

<210> 234

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

gccgcctcta atacgactca ctatagggcc ggcctcagac cccacacaga ggttttagag 60

ctagaaatag ca 72

<210> 235

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

gcggcctcta atacgactca ctatagggga gaaaataatg aatgtcaagt tttagagcta 60

gaaatagca 69

<210> 236

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

ttgagcctgt gcatcgcagc gt 22

<210> 237

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

ctacttttaa tgcaagctgg tgacttggct gataactagg 40

<210> 238

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 238

aaattaaggt agaacgcact ccttagcgct cgt 33

<210> 239

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 239

attttgggct tccatgttgg tgacaaaaca aggg 34

<210> 240

<211> 918

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 240

atgtggcccc ttgtcgctgc ccttcttttg ggctctgcat gttgcggctc cgcacagctc 60

cttttcaaca aaacgaagtc agttgagttc accttctgta atgataccgt tgtgatccct 120

tgttttgtca ccaacatgga agcccaaaat acgactgagg tctacgtcaa gtggaaattc 180

aaggggaggg atatttatac gtttgatggt gctctgaata aatctacggt tccgacggat 240

tttagttccg caaagattga agtgtctcag ctgttgaagg gtgacgcttc cctgaaaatg 300

gataaatccg atgccgttag ccatacgggg aattacacct gcgaggttac cgaactcacc 360

cgcgaggggg agacgataat agaacttaag tatagggtgg ttagctggtt ctctccaaac 420

gagaacattc tgatagttat tttcccaatc ttcgctatat tgctgttctg gggtcaattc 480

ggcattaaaa cgcttaaata taggagcggc gggatggacg agaaaacgat cgccttgctt 540

gtcgcaggtt tggttatcac cgtcattgtg attgtcggag ccatcctgtt tgtccctggt 600

gagtatagct tgaaaaatgc cactggcctc ggtctgatcg tgacgtccac tggcatcctt 660

atactccttc attattatgt gttcagtact gccattggtc ttacgtcttt tgtgattgcc 720

atcctcgtca ttcaggtcat cgcatacata ctcgcagtcg tcggtttgag cctgtgcatc 780

gcagcgtgca ttcccatgca cggacctctc ttgatctctg gtctttctat attggcgctg 840

gcacaacttc ttggcttggt ttacatgaag tttgtcgcct ctaatcagaa gacgatccaa 900

cccccgcgca acaactga 918

<210> 241

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

cttcgtgaaa ccgctgttta ttgagcagag ctcactagaa cttg 44

<210> 242

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

gactggagga ctttgtcttc ttaagagaca agcctcagac taaac 45

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

ttccactctg ggtgtattta atct 24

<210> 244

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

ccggatcctt aagccaaaga 20

<210> 245

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

gctcagccta gggtttcaat 20

<210> 246

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

atgagcaagg caggaatgt 19

<210> 247

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

agtttgggac tgcctcattt 20

<210> 248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 248

ggagcaggga aacctgataa a 21

<210> 249

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 249

gccactgttc cctcagcgac ccgctctgca caaa 34

<210> 250

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 250

cgttgcctat agcgtcttct tcagaggtaa cgacgagaac aaa 43

<210> 251

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 251

gacccgctct gcacaaa 17

<210> 252

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 252

cagaggtaac gacgagaaca aa 22

<210> 253

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

ggagttacag ggaatccgaa tg 22

<210> 254

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

catgaagcca agatctagga ag 22

<210> 255

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

ctgctctgca aacactcaga tgagtgccaa ggtgaagttc tgagtgccaa ggtgaagttc 60

t 61

<210> 256

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

tcagcagcag tacctccaca aagcagtgca ggaagcagaa gatggcacgg atgtgag 57

<210> 257
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 257
ctgccaccga acctacatc 19

<210> 258
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 258
gtggtcttgc ccatgcc 17

<210> 259
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 259
catcagtcct ggtgatgatc c 21

<210> 260
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 260
gatgagtggg aagatgacct 20

<210> 261

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

caggagggga ctgttgcagg gggccccaag gcagaagatg gcacggatgt gagcattcgg 60

gacctcttca gtgccaaagc caacaagggc ccgagagtca cggtgcttct gggaaaggcg 120

ggcatgggca agacc 135

<210> 262

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

atgctgcttg tctcaactgt aatggttgtg ttttgggaat acatcaacag gtaattatga 60

aacatgatga aatgatgttg atgaaagtct cctctaatct cctagttatc agccaagtca 120

ccagcttgca ttaaa 135

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

cgcctagaga agaggctgtg 20

<210> 264

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 264

actcccataa aggtattg 18

<210> 265

<211> 3

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 265

ngg 3

<210> 266

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 266

acaccgggga gagaagcaga ggatgg 26

<210> 267

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 267

aaaaccatcc tctgcttctc tccccg 26

<210> 268

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 269

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 270

<211> 505

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac atgtgagggc ctatttccca tgattccttc 60

atatttgcat atacgataca aggctgttag agagataatt ggaattaatt tgactgtaaa 120

cacaaagata ttagtacaaa atacgtgacg tagaaagtaa taatttcttg ggtagtttgc 180

agttttaaaa ttatgtttta aaatggacta tcatatgctt accgtaactt gaaagtattt 240

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccggggag agaagcagag 300

gatggttttt agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc tagtccgtta tcaacttgaa 360

aaagtggcac cgagtcggtg ctttttttgtt ttagagctag aaatagcaag ttaaaataag 420

gctagtccgt ttttagcgcg tgcgccaatt ctgcagacaa atggctctag aggtacccgt 480

tacataactt acggtaaatg gcccg 505

<210> 271

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 271

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 272

<211> 127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 272

gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccggggag agaagcagag gatggttttt 60

agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc tagtccgtta tcaacttgaa aaagtggcac 120

cgagtcg 127

<210> 273

<211> 127

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 273

gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccggggag agaagcagag gatggttttt 60

agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc tagtccgtta tcaacttgaa aaagtggcac 120

cgagtcg 127

<210> 274

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 274

gctttatata tcttgtggaa aggacgaaac accggggaga gaagcagagg atggttttta 60

gagctagaaa tagcaagtta aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc 120

gagtcg 126

<210> 275

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 275

acaccgtaga aaaggatgaa gaaaag 26

<210> 276

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 276

aaaacttttc ttcatccttt tctacg 26

<210> 277

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 277

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 278

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 278

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 279

<211> 600

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 279

tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa 60

cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt gagggcctat 120

ttcccatgat tccttcatat ttgcatatac gatacaaggc tgttagagag ataattggaa 180

ttaatttgac tgtaaacaca aagatattag tacaaaatac gtgacgtaga aagtaataat 240

ttcttgggta gtttgcagtt ttaaaattat gttttaaaat ggactatcat atgcttaccg 300

taacttgaaa gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt gtggaaagga cgaaacacca 360

caccgtagaa aaggatgaag aaaagttttg ttttagagct agaaatagca agttaaaata 420

aggctagtcc gttatcaact tgaaaaagtg gcaccgagtc ggtgcttttt tgttttagag 480

ctagaaatag caagttaaaa taaggctagt ccgtttttag cgcgtgcgcc aattctgcag 540

acaaatggct ctagaggtac ccgttacata acttacggta aatggcccgc ctggctgacc 600

<210> 280

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 280

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 281

<211> 122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 281

gatttcttgg ctttatatat cttgtggaaa ggacgaaaac accgtagaaa aggatgaaga 60

aaagttttta gagctagaaa tagcaagtta aaataaggct agtccgttat caacttgaaa 120

aa 122

<210> 282

<211> 122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 282

gatttcttgg ctttatatat cttgtggaaa ggacgaaaac accgtagaaa aggatgaaga 60

aaagttttta gagctagaaa tagcaagtta aaataaggct agtccgttat caacttgaaa 120

aa 122

<210> 283

<211> 121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 283

gatttcttgg ctttatatat cttgtggaaa ggacgaaaca ccgtagaaaa ggatgaagaa 60

aagtttttag agctagaaat agcaagttaa aataaggcta gtccgttatc aacttgaaaa 120

a 121

<210> 284

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 284

acaccggcct cagaccccac acagag 26

<210> 285

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

aaaactctgt gtggggtctg aggccg 26

<210> 286

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 287

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 288

<211> 554

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgtgagggcc 60

tatttcccat gattccttca tatttgcata tacgatacaa ggctgttaga gagataattg 120

gaattaattt gactgtaaac acaaagatat tagtacaaaa tacgtgacgt agaaagtaat 180

aatttcttgg gtagtttgca gttttaaaat tatgttttaa aatggactat catatgctta 240

ccgtaacttg aaagtatttc gatttcttgg ctttatatat cttgtggaaa ggacgaaaac 300

accggcctca gaccccacac agagttttta gagctagaaa tagcaagtta aaataaggct 360

agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc ttttttgttt tagagctaga 420

aatagcaagt taaaataagg ctagtccgtt tttagcgcgt gcgccaattc tgcagacaaa 480

tggctctaga ggtacccgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 540

acgacccccg ccca 554

<210> 289

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 290

<211> 121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt gtggaaagga cgaaaacacc ggcctcagac 60

cccacacaga gtttttagag ctagaaatag caagttaaaa taaggctagt ccgttatcaa 120

c 121

<210> 291

<211> 121

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt gtggaaagga cgaaaacacc ggcctcagac 60

cccacacaga gtttttagag ctagaaatag caagttaaaa taaggctagt ccgttatcaa 120

c 121

<210> 292

<211> 119

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

gtatttcgat ttcttggctt tatatatctt gtggaaagga cgaaacaccg gcctcagacc 60

ccacacagag ttttagagct agaaatagca agttaaaata aggctagtcc gttatcaac 119

<210> 293

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

acaccgcaag gggatattcg ggtttg 26

<210> 294

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

aaaacaaacc cgaatatccc cttgcg 26

<210> 295

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 296

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 297

<211> 536

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg tgagggccta tttcccatga 60

ttccttcata tttgcatata cgatacaagg ctgttagaga gataattgga attaatttga 120

ctgtaaacac aaagatatta gtacaaaata cgtgacgtag aaagtaataa tttcttgggt 180

agtttgcagt tttaaaatta tgttttaaaa tggactatca tatgcttacc gtaacttgaa 240

agtatttcga tttcttggct ttatatatct tgtggaaagg acgaaaacac cgcaagggga 300

tattcgggtt tgtttttaga gctagaaata gcaagttaaa ataaggctag tccgttatca 360

acttgaaaaa gtggcaccga gtcggtgctt ttttgtttta gagctagaaa tagcaagtta 420

aaataaggct agtccgtttt tagcgcgtgc gccaattctg cagacaaatg gctctagagg 480

tacccgttac ataacttacg gtaaatggcc cgcctggctg accgcccaac gacccc 536

<210> 298

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 298

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 299

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 299

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa acaccgcaag gggatattcg ggtttgtttt 60

tagagctaga aatagcaagt taaaataagg ctagtccgt 99

<210> 300

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 300

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa acaccgcaag gggatattcg ggtttgtttt 60

tagagctaga aatagcaagt taaaataagg ctagtccgt 99

<210> 301

<211> 98

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 301

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa caccgcaagg ggatattcgg gtttgttttt 60

agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc tagtccgt 98

<210> 302

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 302

acaccgtgct tttggtcctg agcgtg 26

<210> 303

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 303

aaaacacgct caggaccaaa agcacg 26

<210> 304

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 304

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 305

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 305

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 306

<211> 600

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg 60

cctttgctg gccttttgct cacatgtgag ggcctatttc ccatgattcc ttcatatttg 120

catatacgat acaaggctgt tagagagata attggaatta atttgactgt aaacacaaag 180

atattagtac aaaatacgtg acgtagaaag taataatttc ttgggtagtt tgcagtttta 240

aaattatgtt ttaaaatgga ctatcatatg cttaccgtaa cttgaaagta tttcgatttc 300

ttggctttat atatcttgtg gaaaggacga aaacaccgtg cttttggtcc tgagcgtgtt 360

tttagagcta gaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 420

caccgagtcg gtgctttttt gttttagagc tagaaatagc aagttaaaat aaggctagtc 480

cgtttttagc gcgtgcgcca attctgcaga caaatggctc tagaggtacc cgttacataa 540

cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata 600

<210> 307

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 308

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa acaccgtgct tttggtcctg agcgtgtttt 60

tagagctaga aatagcaagt taaaataagg ctagtccgt 99

<210> 309

<211> 99

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 309

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa acaccgtgct tttggtcctg agcgtgtttt 60

tagagctaga aatagcaagt taaaataagg ctagtccgt 99

<210> 310

<211> 97

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 310

ggctttatat atcttgtgga aaggacgaaa caccgtgctt ttggtcctga gcgtgtttta 60

gagctagaaa tagcaagtta aaataaggct agtccgt 97

<210> 311

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 311

acaccgccgg ggccgcctag agaagg 26

<210> 312

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 312

aaaaccttct ctaggcggcc ccggcg 26

<210> 313

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 313

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 314

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 314

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 315

<211> 600

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 315

cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg 60

ccttttgctg gccttttgct cacatgtgag ggcctatttc ccatgattcc ttcatatttg 120

catatacgat acaaggctgt tagagagata attggaatta atttgactgt aaacacaaag 180

atattagtac aaaatacgtg acgtagaaag taataatttc ttgggtagtt tgcagtttta 240

aaattatgtt ttaaaatgga ctatcatatg cttaccgtaa cttgaaagta tttcgatttc 300

ttggctttat atatcttgtg gaaaggacga aaacaccgcc ggggccgcct agagaaggtt 360

tttagagcta gaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 420

caccgagtcg gtgctttttt gttttagagc tagaaatagc aagttaaaat aaggctagtc 480

cgtttttagc gcgtgcgcca attctgcaga caaatggctc tagaggtacc cgttacataa 540

cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata 600

<210> 316

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 317

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccgccggg gccgcctaga 60

gaaggttttt agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc 100

<210> 318

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccgccggg gccgcctaga 60

gaaggttttt agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc 100

<210> 319

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaac accgccgggg ccgcctagag 60

aaggttttta gagctagaaa tagcaagtta aaataaggc 99

<210> 320

<211> 102

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

gagaaaataa tgaatgtcaa aggaagagtg gttctgtcaa tg 102

<210> 321

<211> 102

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

gagaaaataa tgaatgtcaa aggaagagtg gttctgtcaa tg 102

<210> 322

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 323

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 323

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 324

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 324

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 325

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 325

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 326

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 326

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 327

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 327

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 328

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

gcagagctca ctagaacttg tttcgccttt tactctgggg ggagagaagc agaggatgag 60

g 61

<210> 329

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 329

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 330

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 330

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 331

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 331

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 332

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 332

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgaggt 60

acgtgaaacg ttgaaatgat ttacctccgc tttgctgggg tcacc 105

<210> 333

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 333

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 334

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 335

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

agagctcact agaacttgtt tcgcctttta ctctgggggg agagaagcag aggatgagg 59

<210> 336

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

ctccccaaca tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc 60

ctacaa 66

<210> 337

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

ctccccaaca tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc 60

ctacaa 66

<210> 338

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

ctccccacat ggacctgggt gccaggaacg aggcctcaga ccccacacag agggtcgtcc 60

tacaa 65

<210> 339

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

ctcccacatg gacctgggtg ccaggaacga ggcctcagac cccacacaga gggtcgtcct 60

acaa 64

<210> 340

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

ctccccacat ggacctgggt gccaggaacg aggcctcaga ccccacacag agggtcgtcc 60

tacaa 65

<210> 341

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

ctccccaaca tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc 60

ctacaa 66

<210> 342

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

ctcccaccat ggacctgggt gccaggaacg aggcctcaga ccccacacag agggtcgtcc 60

tacaa 65

<210> 343

<211> 167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctgag cacctgg 167

<210> 344

<211> 167

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctgag cacctgg 167

<210> 345

<211> 159

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctga 159

<210> 346

<211> 159

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctga 159

<210> 347

<211> 159

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctga 159

<210> 348

<211> 159

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 348

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctga 159

<210> 349

<211> 159

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 349

tggacctggg tgccaggaac gaggcctcag accccacaca gagggtcgtc ctacaactca 60

gaaaactgcg tacccagagt cagatcacct ggcaggcgtt catccactgt gtgtgcatgg 120

agctggacgt gccgctggac ctggaggtac tgctgctga 159

<210> 350

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 350

agtcagatca cctggcaggc gttcatccac tgtgtgtgca tggagctgga cgtgccgctg 60

gacctggagg tactgctgct gaaaa 85

<210> 351

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 351

atcacctggc aggcgttcat ccactgtgtg tgcatggagc tggacgtgcc gctggacctg 60

gaggtactgc tgctgaaacg gac 83

<210> 352

<211> 128

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

acacagaggg tcgtcctaca actcagaaaa ctgcgtaccc agagtcagat cacctggcag 60

gcgttcatcc actgtgtgtg catggagctg gacgtgccgc tggacctgga ggtactgctg 120

ctgagcac 128

<210> 353

<211> 104

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

tcagaaaact gcgtacccag agtcagatca cctggcaggc gttcatccac tgtgtgtgca 60

tggagctgga cgtgccgctg gacctggagg tactgctgct gaaa 104

<210> 354

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

tcagatcacc tggcaggcgt tcatccactg tgtgtgcatg gagctggacg tgccgctgga 60

cctggaggta ctgctgctga aat 83

<210> 355

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

agatcacctg gcaggcgttc atccactgtg tgtgcatgga gctggacgtg ccgctggacc 60

tggaggtact gctgctgaaa c 81

<210> 356

<211> 1856

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

ggtgaacaca ttgcacaagt aacatgagaa agcagaaatg caggtcatac acgcacccct 60

gacccagacc agcagagctg gctgcagcat caatatccaa gagaaagacc acttattccc 120

aagaagtgag acaagcaaag acgctctata gaataaatta gcatagaagg ggctttccca 180

acagttaaac tttccctbtc ahgcgattya cctacttaaa aaccagggct ttttcycact 240

accattcact tcgcatycct ggcttvcacg cagagggaaa ggcaattcat araggswata 300

tttttctgcc tttaaagata ttctcaaaag atcgctctcc acgcccaagg cagggaaaac 360

gacacaatct ggctcaactc caggctagaa ccctacaaat tcaacggggc tatctcagag 420

atactggggc atacgccacd gggagcccaa gaatgtgagg tgggggtggc gaaggtcaat 480

gtctttggtg tgggaargaa gcagccatct gagataggaa sccdgaaaac gagaggaaag 540

gcgtccagga agattcttab ggaggggaga tcgvggcccc cacgagcgac cagattgtct 600

gtcacaaggc cgcgagaacg ggggtggggg gtggggghtc ggggagagaa aaaaawgtgt 660

gctgtgtatt ttgagmggag ggcrgcgaga ggcctvtcct caadkaaaag gyaaacgtgg 720

agtaggcagt tcccaggaaa aggggtgaag aggcgtdggg ggaggggaag cgtccctgac 780

ccaggaaaga catgaaaagg gtagtggggt cgactagatt aagagggggg cctctctccc 840

tgggaaagag gggtgttgca atggtgtgtr caaggbggcg agggggggatg agaaggggca 900

gcatcctcct gctaagagcc tggggagggc caggcccacg acccmgagga gagcgagcgv 960

gggagacgga ggaggtgacc cttccctccc ccggggccgg tcgtgaggtt cggtctctct 1020

tttctgtcgg acccttacct tgtcccaggc gctgccgggc ctgggcccgg gctgcggcgc 1080

acggcactcc cgggaggcag caggactcga cttaggccca acgcggcgcc acggcgtttc 1140

ctggccggaa tggcccgtac ccgtgaggtg ggggtggggg gcagaaaagg cggagcgagc 1200

aaaggcgggg agggggggca gggccaggga aggaggggg gggccggcac tactgtgttg 1260

gcggactggc gggactgggg ctgcgtgagt ctctgagcgc aggcgggcgg cggccgcccc 1320

tcccccgcag cggcggcggc cagcgccggc gccaggggca cccgggacac gccccctccc 1380

gccgcgccat tggcctctcc gcccaccgcc ccgcacccat tggccvgctc gccgccaatc 1440

agcggaagcc gccggggccg cctagagaag aggctgtgct ttggggctcc ggctcctcag 1500

agagcctcgg ctaggtaggg gagcgggact ctggtgggag ggvgggtgcg gtgcdttggc 1560

gggggatggg tggctgvggb ggccgtctgd ccgvthgcgg gggtygcctt tccyagtggg 1620

acagtcggga acatawygtt tgttacgctg gaaggggaag rggrggcggg aggcaggcgg 1680

gagtgcggcc cgccctgcgg caaccggagg gggagggaga agggagcgga aacbctcgaa 1740

wccggacgga gccattgctc bcgcagaggg gggcagcgga ggagcgcttc cggctvdcct 1800

ctcttgtcgc tgattggccg cttctcctcc cgccgtcccg ccgtgtgtga aaacac 1856

<210> 357

<211> 1066

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

gctctggggc tccggctcct cagagagcct cggctaggta ggggagcggg actctggttt 60

gggggagggc cggcggtttg gcgggggatg ggtgcttgag gtggtctgac cggtagcggg 120

ggtcgccttc cctagcggga agtcgggagc atatcgtttg ttacgctgga aggggaagag 180

gtggtgagag gcaggcggga gtgcggcccg ccctgcggca accggagggg gagggagaag 240

ggagcggaaa agcctggaat acggacggag ccattgctcc cgcagaggga ggagcgcttc 300

ctgctcttct cttgtcactg attggccgct tctcctcccg ccgtgtgtga aaacacaaat 360

ggcgtgtttt ggttggagta aagctcctgt cagttacagc ctcgggagtg cgcagcctcc 420

caggaactct cgcattgccc cctgggtggg taggtaggtg gggtggagag agctgcacag 480

gcgggcgctg tcggcctcct gcgggggggag gggagggtca gtgaaagtgg ctcccgcgcg 540

ggcgtcctgc caccctcccc tccgggggag tcggtttacc cgccgcctgc tcggctttgg 600

tatctgattg gctgctgaag tcctgggaac ggccccttgt tattggcttg ggtcccaaat 660

gagcgaaacc actacgcgag tcggcaggga ggcggtcttt ggtacggccc tccccgaggc 720

cagcgccgca gtgtctggcc cctcgcccct gcgcaacgtg gcaggaagcg cgcgcaggag 780

gcgggggcgg gctgccgggc cgaggcttct gggtggtggt gactgcggct ccgccctggg 840

cgtccgccgc ctgaaggacg agactagctc tctacctgct ctcggacccg tgggggtggg 900

gggtggagga aggagtgggg ggtcggtcct gctggcttgt gggtgggagg cgcatgttct 960

ccaaaaaccc gcgcgagctg caatcctgag ggagctgcag tggaggaggc ggagagaagg 1020

ccgcaccctt ctccgcaggg ggaggggagt gccgcaatac ctttat 1066

<210> 358

<211> 1000

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

aatgtctttg gtgtgggaaa ggaagcagcc atctgagata ggaaccctga aaacgagagg 60

aaaggcgtcc aggaagattc ttggggaggg gagatcgagg cccccacgag cgaccagatt 120

gtctgtcaca aggccgcgag aacgggggtg gggggtgggg gttcggggag agaaaaaaaa 180

gtgtgctgtg tattttgagg ggagggcggc gagaggccta tcctcaagta aaaggtaaac 240

gtggagtagg cagttcccag gaaaaggggt gaagaggcgt ggggggaggg gaagcgtccc 300

tgacccagga aagacatgaa aagggtagtg gggtcgacta gattaagagg ggggcctctc 360

tccctgggaa agaggggtgt tgcaatggtg tgtcaagggg gcgagggggg atgagaaggg 420

gcagcatcct cctgctaaga gcctggggag ggccaggccc acgaccccga ggagagcgag 480

cgcgggagac ggaggaggtg acccttccct ccccggggc cggtcgtgag gttcggtctc 540

tcttttctgt cggaccctta ccttgtccca ggcgctgccg ggcctgggcc cgggctgcgg 600

cgcacggcac tcccgggagg cagcaggact cgacttaggc ccaacgcggc gccacggcgt 660

ttcctggccg gaatggcccg tacccgtgag gtgggggtgg ggggcagaaa aggcggagcg 720

agcaaaggcg gggaggggggg gcagggccag ggaaggaggg ggggggccgg cactactgtg 780

ttggcggact ggcgggactg gggctgcgtg agtctctgag cgcaggcggg cggcggccgc 840

ccctcccccg cagcggcggc ggccagcgcc ggcgccaggg gcacccggga cacgcccccc 900

cccgccgcgc cattggcctc tccgcccacc gccccgcacc cattggccvg ctcgccgcca 960

atcagcggaa gccgccgggg ccgcctagag aagaggctgt 1000

<210> 359

<211> 1497

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

agtgtggtac tttgtcttga ggagatgtcc tggactcaca cggaaactta gggctacgga 60

atgaagttct cactcccatt aggtgacagg tttttagaga agccaatcag cgtcgccgcg 120

gtcctggttc taaagtcctc gctcacccac ccggactcat tctccccaga cgccaaggat 180

ggtggtcatg gcgccccgaa ccctcttcct gctgctctcg ggggccctga ccctgaccga 240

gacctgggcg ggctcccact ccatgaggta tttcagcgcc gccgtgtccc ggcccggccg 300

cggggagccc cgcttcatcg ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttcga 360

cagcgactcg gcgtgtccga ggatggagcc gcgggcgccg tgggtggagc aggaggggcc 420

ggagtattgg gaagaggaga cacggaacac caaggcccac gcacagactg acagaatgaa 480

cctgcagacc ctgcgcggct actacaacca gagcgaggcc agttctcaca ccctccagtg 540

gatgattggc tgcgacctgg ggtccgacgg acgcctcctc cgcgggtatg aacagtatgc 600

ctacgatggc aaggattacc tcgccctgaa cgaggacctg cgctcctgga ccgcagcgga 660

cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc aatgtggctg aacaaaggag 720

agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga tacctggaga acgggaagga 780

gatgctgcag cgcgcggacc cccccaagac acacgtgacc caccaccctg tctttgacta 840

tgaggccacc ctgaggtgct gggccctggg cttctaccct gcggagatca tactgacctg 900

gcagcgggat ggggaggacc agacccagga cgtggagctc gtggagacca ggcctgcagg 960

ggatggaacc ttccagaagt gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata 1020

cacgtgccat gtgcagcatg aggggctgcc ggagcccctc atgctgagat ggaagcagtc 1080

ttccctgccc accatcccca tcatgggtat cgttgctggc ctggttgtcc ttgcagctgt 1140

agtcactgga gctgcggtcg ctgctgtgct gtggagaaag aagagctcag attgaaaagg 1200

agggagctac tctcaggctg cagagaccag cccaccctgt gccaccatga ccctcttcct 1260

catgctgaac tgcattcctt ccccaatcac ctttcctgtt ccagaaaagg ggctgggatg 1320

tctccgtctc tgtctcaaat ttgtggtcac tgagctataa cttacttctg tattaaaatt 1380

agaatctgag tataaattta ctttttcaaa ttatttccaa gagagattga tgggttaatt 1440

aaaggagaag attcctgaaa tttgagagac aaaataaatg gaagacatga gaacttt 1497

<210> 360

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

gctttggggc tccggctcct cagagagcct cggctaggta ggggagcggg actctggtgg 60

gagggvgggt gcggtgcdtt ggcgggggat gggtggctgv ggbggccgtc tgdccgvthg 120

cgggggtygc ctttccyagt gggacagtcg ggaacatawy gtttgttacg ctggaagggg 180

aagrggrggc gggaggcagg cgggagtgcg gcccgccctg cggcaaccgg agggggaggg 240

agaagggagc ggaaacbctc gaawccggac ggagccattg ctcbcgcaga ggggggcagc 300

ggaggagcgc ttccggctvd cctctcttgt cgctgattgg ccgcttctcc tcccgccgtc 360

ccgccgtgtg tgaaaacaca aatggcgtgt tttggttgga gtaaagctcc tgtcagttac 420

agcctcggga gtgcgcagcc tcccaggaac tctcgcattg ccccctgggt gggtaggtag 480

gtggggtgga gagagctgca caggcgggcg ctgtcggcct cctgcggggg gaggggaggg 540

tcagtgaaag tggctcccgc gcgggcgtcc tgccaccctc ccctccgggg gagtcggttt 600

acccgccgcc tgctcggctt tggtatctga ttggctgctg aagtcctggg aacggcccct 660

tgttattggc ttgggtccca aatgagcgaa accactacgc gagtcggcag ggaggcggtc 720

tttggtacgg ccctccccga ggccagcgcc gcagtgtctg gcccctcgcc cctgcgcaac 780

gtggcaggaa gcgcgcgcag gaggcggggg cgggctgccg ggccgaggct tctgggtggt 840

ggtgactgcg gctccgccct gggcgtccgc cgcctgaagg acgagactag ctctctacct 900

gctctcggac ccgtgggggt gggggggtgga ggaaggagtg gggggtcggt cctgctggct 960

tgtgggtggg aggcgcat 978

<210> 361

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 362

<211> 600

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg 60

cctttgctg gccttttgct cacatgtgag ggcctatttc ccatgattcc ttcatatttg 120

catatacgat acaaggctgt tagagagata attggaatta atttgactgt aaacacaaag 180

atattagtac aaaatacgtg acgtagaaag taataatttc ttgggtagtt tgcagtttta 240

aaattatgtt ttaaaatgga ctatcatatg cttaccgtaa cttgaaagta tttcgatttc 300

ttggctttat atatcttgtg gaaaggacga aaacaccgcc ggggccgcct agagaaggtt 360

tttagagcta gaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 420

caccgagtcg gtgctttttt gttttagagc tagaaatagc aagttaaaat aaggctagtc 480

cgtttttagc gcgtgcgcca attctgcaga caaatggctc tagaggtacc cgttacataa 540

cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata 600

<210> 363

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 364

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccgccggg gccgcctaga 60

gaaggttttt agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc 100

<210> 365

<211> 100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaaa caccgccggg gccgcctaga 60

gaaggttttt agagctagaa atagcaagtt aaaataaggc 100

<210> 366

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

cgatttcttg gctttatata tcttgtggaa aggacgaaac accgccgggg ccgcctagag 60

aaggttttta gagctagaaa tagcaagtta aaataaggc 99

<210> 367

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

acaccggaga aaataatgaa tgtcaag 27

<210> 368

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

aaaacttgac attcattatt ttctccg 27

<210> 369

<211> 2918

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

atgtaatgcc ctactttatc ttttgttaca ttctttgttt atgagtattg ctgatatgtg 60

gctagctgcc acacttttct tgtcctttcc atttgaaata aatatctttc tatctccacc 120

caaattaaag tactccgcaa cctgttattc cacccagcat cccttccctc ttcaactaca 180

atttcatgca gcgatcaaga aatacgaatg taccgactgt ttgccacttg tgtgggtgca 240

ttggggaaaa gctgggtggg aagtggcaga gcctagatta taaaggacca gggtgagagt 300

tcccattgtg gctcagctga aatgaatctg actagcatcc atgaggacga aggtttgatc 360

cctggcctca atcagtgggt taaggatctg gcgttgctgt ccgtgagttg tggtgtagtt 420

cgcagacaag gcgtggactt agtgtggctg tggctgtggc ataggctagt ggctacagct 480

ctgattcgac ccctagcctg ggaatctcta tatgctgtga gtgtggccct aaaatttaaa 540

tgaaattaaa taaaggacca gggtatattt ttctttgagg ataaggtaca tagtcagtat 600

atcagggaca gtagacctag gaaacggatg cttcctctag tctgtgatgc gaggtggggc 660

atctgagttg ggggcggctg gagcccttag ggaccattaa ctaaacccgt cactctccca 720

catctcggtg gaccttggga tcagtcagga tgcttcccct ttgagcctca aaatggcctt 780

agtatccttc ccaacccaga cggccctgtc agttcattga cttggctaat ttgccagtgt 840

aggcctatgc aaattaaggt agaacgcact ccttagcgct cgttgactat tcatcaactt 900

ttccttttag aaaagatatt ggtataagca cttcttaaaa aaccatattc cactctgggt 960

gtatttaatc taattttccc ttctcctttt cttttcccag atgtggcccc ttgtcgctgc 1020

ccttcttttg ggctctgcat gttgcggctc cgcacagctc cttttcaaca aaacgaagtc 1080

agttgagttc accttctgta atgataccgt tgtgatccct tgttttgtca ccaacatgga 1140

agcccaaaat acgactgagg tctacgtcaa gtggaaattc aaggggaggg atatttatac 1200

gtttgatggt gctctgaata aatctacggt tccgacggat tttagttccg caaagattga 1260

agtgtctcag ctgttgaagg gtgacgcttc cctgaaaatg gataaatccg atgccgttag 1320

ccatacgggg aattacacct gcgaggttac cgaactcacc cgcgaggggg agacgataat 1380

agaacttaag tatagggtgg ttagctggtt ctctccaaac gagaacattc tgatagttat 1440

tttcccaatc ttcgctatat tgctgttctg gggtcaattc ggcattaaaa cgcttaaata 1500

taggagcggc gggatggacg agaaaacgat cgccttgctt gtcgcaggtt tggttatcac 1560

cgtcattgtg attgtcggag ccatcctgtt tgtccctggt gagtatagct tgaaaaatgc 1620

cactggcctc ggtctgatcg tgacgtccac tggcatcctt atactccttc attattatgt 1680

gttcagtact gccattggtc ttacgtcttt tgtgattgcc atcctcgtca ttcaggtcat 1740

cgcatacata ctcgcagtcg tcggtttgag cctgtgcatc gcagcgtgca ttcccatgca 1800

cggacctctc ttgatctctg gtctttctat attggcgctg gcacaacttc ttggcttggt 1860

ttacatgaag tttgtcgcct ctaatcagaa gacgatccaa cccccgcgca acaactgatg 1920

gttctgtcaa tgctgcttgt ctcaactgta atggttgtgt tttgggaata catcaacagg 1980

taattatgaa acatgatgaa atgatgttga tgaaagtctc ctctaatctc ctagttatca 2040

gccaagtcac cagcttgcat taaaagtagg attcactgac accgtaaaga aagcattcca 2100

gagagttgcc gttgtggctc aggggcagca aacccaatta ggatccaaga ggaggtgggt 2160

ttgatccctg gccttgctct ttggcttaag gatccggcat tgccgtgacc tgtggtgtag 2220

gttgcagatg cagctcggat ctggcattgc tgtggctgtg gcgtaggctg gtggcttcag 2280

ctccagtttg acccctagcc tgggaacttc catatcccac acttgcggcc ctaaaaagca 2340

aagaaagaaa gaaaatattc tacccttcct gtatccctga gcccttaaat accgtcttta 2400

aagtcattag atcttcaagt accttccagc taattaatta tcttccttcc tgccatgttg 2460

ccattgtcct gatttttata cctctgcagt tctgggtagg ctagagccag aaataataag 2520

gtcatgttaa gaccaagata taatattaaa ttatttatat gaccagatat ggaagttacc 2580

ttgagaactt tcagacagga attccatgag aaatacaccc tgatttttgc aatcctaaaa 2640

tatttgcaga gtttaaagga acaactcaag ttgttgactt ttgctgcaaa acacactgag 2700

tcgctggtga ttcatttgtg cctggctaaa cttttgggtg ttttgtcttt ttttttaac 2760

tctggaaagc aaaatgaatt aaacatttct gagttttcaa attcatcagt ggattcaccc 2820

caaatatttg acgctgcttc tttgcttttg gaaactacga tgccttggag attccagctg 2880

gagacgcttc tgacagaaag aaatgtctgc aagcagct 2918

<210> 370

<211> 262

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 370

ctctctttca tctctggtct ttctatattg gcgctggcac aacttcttgg cttggtttac 60

atgaagtttg tcgcctctaa tcagaagacg atccaacccc cgcgcaacaa ctgatggttc 120

tgtcaatgct gcttgtctca actgtaatgg ttgtgttttg ggaatacatc aacaggtaat 180

tatgaaacat gatgaaatga tgttgatgaa agtctcctct aatctcctag ttatcagcca 240

agtcaccagc ttgattaaaa gt 262

<210> 371

<211> 243

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 371

agaaaagata ttgggtataa gcacttactt aaaaaaccat attccactca gggtgtattt 60

aatctaattc ttcccttctc cttttctttt cccagatgtg gccccttgtc gctgcccttc 120

ttttgggctc tgcatgttgc ggctccgcac agctcctttt caacaaaacg aagtcagttg 180

agttcacctt ctgtaatgat accgttgtga tcccttgttt tgtcaccaac atggagccca 240

aaa 243

<210> 372

<211> 123

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 372

gttgcagggg gccccaaggc agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt 60

gccaaagcca acaagggccc gagagtcacg gtgcttctgg gaaaggcggg catgggcaag 120

acc 123

<210> 373

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373
ggtcttgccc atgcc 15

<210> 374
<211> 123
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 374
gttgcagggg gccccaaggc agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt 60
gccaaagcca acaagggccc gagagtcacg gtgcttctgg gaaaggcggg catgggcaag 120
acc 123

<210> 375
<211> 123
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 375
gttgcagggg gccccaaggc agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt 60
gccaaagcca acaagggccc gaaagtcacg gtgcttctgg gaaaggggggg gatgggcaag 120
acc 123

<210> 376
<211> 135
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 376
gttgcagggg gccccaaggc agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt 60

gccaaagcca acaagggccc gagaggcacg ggggttctgg gaaaggggggg gatggggaag 120

accccaaaat ctatc 135

<210> 377

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

gagaaaataa tgaatgtcaa 20

<210> 378

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

ttgacattca ttattttctc 20

<210> 379

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

acaccgggga gagaagcaga ggatgg 26

<210> 380

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

aaaaccatcc tctgcttctc tccccg 26

<210> 381

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

acaccgctgc ttgtctcaac tgtaag 26

<210> 382

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

aaaacttaca gttgagacaa gcagcg 26

<210> 383

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

acaccgaata catcaacagc ccagag 26

<210> 384

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

aaaactctgg gctgttgatg tattcg 26

<210> 385

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

acaccgccca gaaggttctt tgttcg 26

<210> 386

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

aaaacgaaca aagaaccttc tgggcg 26

<210> 387

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

acaccgttgg cagcagtgct cagagg 26

<210> 388

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

aaaacctctg agcactgctg ccaacg 26

<210> 389

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 389

acaccggggg ccgggagccg aggtgg 26

<210> 390

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 390

aaaaccacct cggctcccgg cccccg 26

<210> 391

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 391

acaccgcacc cagcttctgc cgatcg 26

<210> 392

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 392

aaaacgatcg gcagaagctg ggtgcg 26

<210> 393

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 393

acaccgagag ggggctgatc actgtg 26

<210> 394

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 394

aaaacacagt gatcagcccc ctctcg 26

<210> 395

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 395

acaccggcct cagaccccac acagag 26

<210> 396

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 396

aaaactctgt gtggggtctg aggccg 26

<210> 397

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

acaccgtact gctgctgagc acctgg 26

<210> 398

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

aaaaccaggt gctcagcagc agtacg 26

<210> 399

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

acaccgactg ttgcaggggg ccccag 26

<210> 400

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

aaaactgggg ccccctgcaa cagtcg 26

<210> 401

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

acaccggggg ccccaaggca gaagag 26

<210> 402

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

aaaactcttc tgccttgggg cccccg 26

<210> 403

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

acaccgctcg gttccattgc aagatg 26

<210> 404

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 404

aaaacatctt gcaatggaac cgagcg 26

<210> 405

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 405

cttcgtgaaa ccgctgttta ttgagcagag ctcactagaa cttg 44

<210> 406

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 406

ttccactctg ggtgtattta atct 24

<210> 407

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 407

gctcagccta gggtttcaat 20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 408

agtttgggac tgcctcattt 20

<210> 409

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 409

gccactgttc cctcagcgac ccgctctgca caaa 34

<210> 410

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 410

gacccgctct gcacaaa 17

<210> 411

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 411

ggagttacag ggaatccgaa tg 22

<210> 412

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

ctgctctgca aacactcaga tgagtgccaa ggtgaagttc tgagtgccaa ggtgaagttc 60

t 61

<210> 413

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 413

ctgccaccga acctacatc 19

<210> 414

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

gactggagga ctttgtcttc ttaagagaca agcctcagac taaac 45

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

ccggatcctt aagccaaaga 20

<210> 416

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

atgagcaagg caggaatgt 19

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

ggagcaggga aacctgataa a 21

<210> 418

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

cgttgcctat agcgtcttct tcagaggtaa cgacgagaac aaa 43

<210> 419

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

cagaggtaac gacgagaaca aa 22

<210> 420

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

catgaagcca agatctagga ag 22

<210> 421

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 421

tcagcagcag tacctccaca aagcagtgca ggaagcagaa gatggcacgg atgtgag 57

<210> 422

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 422

gtggtcttgc ccatgcc 17

<210> 423

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 423

acaccgtaga aaaggatgaa gaaaag 26

<210> 424

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

aaaacttttc ttcatccttt tctacg 26

<210> 425

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

acaccgccaa atcttcagga gatctg 26

<210> 426

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 426

aaaacagatc tcctgaagat ttggcg 26

<210> 427

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 427

acaccgatct gggttctgaa tcccag 26

<210> 428

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 428

aaaactggga ttcagaaccc agatcg 26

<210> 429

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 429

acaccggttc tgaatcccac gggttg 26

<210> 430

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 430

aaaacaaccc gtgggattca gaaccg 26

<210> 431

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 431

tgtcaagacg aactggttgt ag 22

<210> 432

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 432

gaagttagat gtaagcagca tgaag 25

<210> 433

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 433

gtattggtct tcagccctca tc 22

<210> 434

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

tgagttcctt acgtggaatg tg 22

<210> 435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 435

agatggaggc tcgtgtagta a 21

<210> 436

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

tcttcaggag atctgggttc t 21

<210> 437

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 437

aactaaatcc tcctaacccg tg 22

<210> 438

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 438

acaccgtcga tcctcaagat attgag 26

<210> 439

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

aaaactcaat atcttgagga tcgacg 26

<210> 440

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

acaccgtgct tttggtcctg agcgtg 26

<210> 441

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

aaaacacgct caggaccaaa agcacg 26

<210> 442

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 442

acaccggcgc tctttgggaa cgtccg 26

<210> 443

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 443

aaaacggacg ttcccaaaga gcgccg 26

<210> 444

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 444

acaccgcaag gggatattcg ggtttg 26

<210> 445

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 445

aaaacaaacc cgaatatccc cttgcg 26

<210> 446

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 446

acaccgacga caatggtgtg gcccag 26

<210> 447

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

aaaactgggc cagaccattg tcgtcg 26

<210> 448

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

gagcagagct cactagaact tg 22

<210> 449

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

aagagacaag cctcagacta aac 23

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

agaagcagag gatgaggaga 20

<210> 451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

tggtaactgt gagtcccatt g 21

<210> 452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

agagtggttc tgtcaatgct g 21

<210> 453

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

gcctatagcg tcttcttctt cg 22

<210> 454

<211> 110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

gaaaggacga aacaccgggt cttcgagaag acctgtttta gagctagaaa tagcaagtta 60

aaataaggct agtccgttat caacttgaaa aagtggcacc gagtcggtgc 110

<210> 455

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

acaccgctgc ttgtctcaac tgtaag 26

<210> 456

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

aaaacttaca gttgagacaa gcagcg 26

<210> 457

<211> 600

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc ggccttttta cggttcctgg 60

cctttgctg gcctttgct cacatgtgag ggcctatttc ccatgattcc ttcatatttg 120

catatacgat acaaggctgt tagagagata attggaatta atttgactgt aaacacaaag 180

atattagtac aaaatacgtg acgtagaaag taataatttc ttgggtagtt tgcagtttta 240

aaattatgtt ttaaaatgga ctatcatatg cttaccgtaa cttgaaagta tttcgatttc 300

ttggctttat atatcttgtg gaaaggacga aaacaccgct gcttgtctca actgtaagtt 360

tttagagcta gaaatagcaa gttaaaataa ggctagtccg ttatcaactt gaaaaagtgg 420

caccgagtcg gtgctttttt gttttagagc tagaaatagc aagttaaaat aaggctagtc 480

cgtttttagc gcgtgcgcca attctgcaga caaatggctc tagaggtacc cgttacataa 540

cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc cccgcccatt gacgtcaata 600

<210> 458

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

gccttttgct ggccttttgc tc 22

<210> 459

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 459

cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 460

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 460

tatcttgtgg aaaggacgaa aacaccgctg cttgtctcaa ctgtaagttt ttagagctag 60

aaatagcaag ttaaaataag gctagtccgt tatcaactt 99

<210> 461

<211> 98

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 461

tatcttgtgg aaaggacgaa acaccgctgc ttgtctcaac tgtaagtttt tagagctaga 60

aatagcaagt taaaataagg ctagtccgtt atcaactt 98

<210> 462

<211> 99

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 462

tatcttgtgg aaaggacgaa aacaccgctg cttgtctcaa ctgtaagttt ttagagctag 60

aaatagcaag ttaaaataag gctagtccgt tatcaactt 99

<210> 463

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 463

cttcgtgaaa ccgctgttta tt 22

<210> 464

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 464

cgctcctctt cgtgaaaccg ctgtttattc ttttgacagg agttggaacg cagcaccttc 60

ccttcctccc agccctgcct ccttctgcag agcagagctc actagaactt gcttcgcctt 120

ttactctggg gggagagaag cagaggatga ggtacgtgaa acgttgaaat gatttgcctc 180

cgctttgctg gggtcaccgg gggggtgggt atcatgagct ggctgcagcg tggagagagg 240

agccccccctc tccccctgac ttcttgctgc tccccccagt tgttctgaaa gaagacaaag 300

tcctccagtc cccggcatcg gatctaggag 330

<210> 465

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 465

gactggagga ctttgtcttc tt 22

<210> 466

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 466

tgagttcctt acgtggaatg tg 22

<210> 467

<211> 401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 467

tggtggtggt gtgcctgtgt ctctgacaca tctgcgatct catgagttcc ttacgtggaa 60

tgtgaatagc gagatgaaca gtattggtct tcagccctca tctctgcaga tgttgcttga 120

cccaaatgag cgttgccttt tattttgatt ttgctttgat ttgtctactc catgtacttg 180

agccatgcat ttctgtctta gcgatgcttt ttaaaagtca ttttttggt tgattatcca 240

gatttgtcca cctttgcttc tagttgtaga aaaggatgaa gaaaatggag ttttgcttct 300

agaactaaat cctcctaacc cgtgggattc agaacccaga tctcctgaag atttggcttt 360

tggggaagtg caggtaagga aatgtttaaa ttataatatt c 401

<210> 468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 468

tcttcaggag atctgggttc t 21

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 469

ctgctctgca aacactcaga 20

<210> 470

<211> 282

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 470

accaagaacc tgtggggatg gctcgtgagg ctgctctgca aacactcaga atggctgagt 60

gccaaggtga agttcttcct ccccaacatg gacctgggtg ccaggaacga ggcctcagac 120

cccacacaga gggtcgtcct acaactcaga aaactgcgta cccagagtca gatcacctgg 180

caggcgttca tccactgtgt gtgcatggag ctggacgtgc cgctggacct ggaggtactg 240

ctgctgagca cctggggcca cggagaaggg ctccccagtc ag 282

<210> 471

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 471

tcagcagcag tacctcca 18

<210> 472

<211> 125

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 472

cccttctcct tttcttttcc caggagaaaa taatgaatgt caaaggaaga gtggttctgt 60

caatgctgct tgtctcaact gtaatggttg tgttttggga atacatcaac aggtaattat 120

gaaac 125

<210> 473

<211> 125

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 473

cccttctcct tttcttttcc caggagaaaa taatgaatgt caaaggaaga gtggttctgt 60

caatgctgct tgtctcaact gtaatggttg tgttttggga atacatcaac aggtaattat 120

gaaac 125

<210> 474

<211> 111

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400
> 474

ttctttccag gagaaataat gaatgtcaaa ggaagagtgg ttctgtcaat gctgcttgtc 60

tcaactgtaa tggttgtgtt ttgggaatac atcaacaggt aattatgaaa c 111

<210> 475

<211> 115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 475

tctcttttct ttccaggaga ataatgaatg tcaaaggaag agtggttctg tcaatgctgc 60

ttgtctcaac tgaaagggtt tggtttggga attccttcac cgggaatttt gaaac 115

<210> 476

<211> 110

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 476

tcttttcagg agaaataatg aatgtcaaag gaagagtggt tctgtcaatg ctgcttgtct 60

caactgtaag ggttgtgttt tgggaataca tcaacaggta attatgaaac 110

<210> 477

<211> 114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 477

cttttctttc caggagaaat aatgaatgtc aaaggaagag tggttctgtc aatgctgctt 60

gtctcaactg taatggttgt gttttgggaa tacatcaaca ggtaattatg aaac 114

<210> 478

<211> 80

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

tttcaggaga ataatgaatg tcaaaggaag agtggttctg tcaatgctgc ttgtctcaac 60

tgatgggggg tgttttggga 80

<210> 479

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 479

ctgccaccga acctacatc 19

<210> 480

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 480

cggtcgcctg ccaccgaacc tacatcccgc ccatcttgca atggaaccga gcctctgtgc 60

ccttcgacac tcaggagggg actgttgcag ggggccccaa ggcagaagat ggcacggatg 120

tgagcattcg ggacc 135

<210> 481

<211> 135

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 481

cggtcgcctg ccaccgaacc tacatcccgc ccatcttgca atggaaccga gcctctgtgc 60

ccttcgacac tcaggagggg actgttgcag ggggccccaa ggcagaagat ggcacggatg 120

tgagcattcg ggacc 135

<210> 482

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

ctctgtgcct tcgacactca ggaggggact gttgctcggg gccccaaggc acaagatggc 60

acggatgtga gcattcggga cc 82

<210> 483

<211> 89

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 483

acgagcctct gtgcccttcg acactcagga ggggactgtt gcagggggcc ccaaggcaga 60

agatggcacg gatgtgagca ttcgggacc 89

<210> 484

<211> 86

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

gagcctctgt gccttcgaca ctcaggaggg gactgttgca gggggcccca aggcagaaga 60

tggcacggat gtgagcattc gggacc 86

<210> 485

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

tctgtgcctt cgacactcag gaggggactg ttgcaggggg ccccaaggca gaagatggca 60

cggatgtgag cattcgggac c 81

<210> 486

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 486

tctgtgcctt cgacactcag gaggggactg ttgcaggggg ccccaaggca gaagatggca 60

cggatgtgag cattcgggac c 81

<210> 487

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 487

Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln
1 5 10 15

Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr

20 25 30

Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu
35 40 45

Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp
50 55 60

Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp
65 70 75 80

Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys

85 90 95

Glu Ser Cys Val

100

<210> 488

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 488

Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys
20 25 30

Leu

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<400> 490

000

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<400> 492

000

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<400> 494

000

<210> 495

<400> 495

000

<210> 496

<400> 496

000

<210> 497

<400> 497

000

<210> 498

<400> 498

000

<210> 499

<211> 2580

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 499

caagtaaaag gtaaacgtgg agtaggcagt tcccaggcta ggggttgaat aggcgtgggg 60

ggaggggaag agtcctgacc cagggaagac attaaaaagg tagtggggtc gactagatga 120

aggagagcct ttctctctgg gcaagagcgg tgcaatggtg tgtaaaggta gctgagaaga 180

cgaaaagggc aagcatcttc ctgctaccag gctggggagg cccaggccca cgaccccgag 240

gagagggaac gcagggagac tgaggtgacc cttctttccc ccggggcccg gtcgtgtggt 300

tcggtgtctc ttttctgttg gacccttacc ttgacccagg cgctgccggg gcctgggacc 360

cagggccagc tcgccgccaa tcagcagtgt ggtactttgt cttgaggaga tgtcctggac 420

tcacacggaa acttagggct acggaatgaa gttctcactc ccattaggtg acaggttttt 480

agagaagcca atcagcgtcg ccgcggtcct ggttctaaag tcctcgctca cccacccgga 540

ctcattctcc ccagacgcca aggatggtgg tcatggcgcc ccgaaccctc ttcctgctgc 600

tctcgggggc cctgaccctg accgagacct gggcgggctc ccactccatg aggtatttca 660

gcgccgccgt gtcccggccc ggccgcgggg agccccgctt catcgccatg ggctacgtgg 720

acgacacgca gttcgtgcgg ttcgacagcg actcggcgtg tccgaggatg gagccgcggg 780

cgccgtgggt ggagcaggag gggccggagt attgggaaga ggagacacgg aacaccaagg 840

cccacgcaca gactgacaga atgaacctgc agaccctgcg cggctactac aaccagagcg 900

aggccagttc tcacaccctc cagtggatga ttggctgcga cctggggtcc gacggacgcc 960

tcctccgcgg gtatgaacag tatgcctacg atggcaagga ttacctcgcc ctgaacgagg 1020

acctgcgctc ctggaccgca gcggacactg cggctcagat ctccaagcgc aagtgtgagg 1080

cggccaatgt ggctgaacaa aggagagcct acctggaggg cacgtgcgtg gagtggctcc 1140

acagatacct ggagaacggg aaggagatgc tgcagcgcgc ggaccccccc aagacacacg 1200

tgacccacca ccctgtcttt gactatgagg ccaccctgag gtgctgggcc ctgggcttct 1260

accctgcgga gatcatactg acctggcagc gggatgggga ggaccagacc caggacgtgg 1320

agctcgtgga gaccaggcct gcaggggatg gaaccttcca gaagtgggca gctgtggtgg 1380

tgccttctgg agaggagcag agatacacgt gccatgtgca gcatgagggg ctgccggagc 1440

ccctcatgct gagatggaag cagtcttccc tgcccaccat ccccatcatg ggtatcgttg 1500

ctggcctggt tgtccttgca gctgtagtca ctggagctgc ggtcgctgct gtgctgtgga 1560

gaaagaagag ctcagattga aaaggaggga gctactctca ggctgcagag accagcccac 1620

cctgtgccac catgaccctc ttcctcatgc tgaactgcat tccttcccca atcacctttc 1680

ctgttccaga aaaggggctg ggatgtctcc gtctctgtct caaatttgtg gtcactgagc 1740

tataacttac ttctgtatta aaattagaat ctgagtataa atttacttttt tcaaattatt 1800

tccaagagag attgatgggt taattaaagg agaagattcc tgaaatttga gagacaaaat 1860

aaatggaaga catgagaact ttcaccctgc agttggaaag ggaactattt cggctttggg 1920

gctccggctc ctcagagagc ctcggctagg taggggagcg ggactctggt ttgggggagg 1980

gccggcggtt tggcgggggа tgggtgcttg aggtggtctg accggtagcg ggggtcgcct 2040

tccctagcgg gaagtcggga gcatatcgtt tgttacgctg gaaggggaag aggtggtgag 2100

aggcaggcgg gagtgcggcc cgccctgcgg caaccggagg gggagggaga agggagcgga 2160

aaagcctgga atacggacgg agccattgct cccgcagagg gaggggagga gcgcttcctg 2220

ctcttctctt gtcactgatt ggccgcttct cctcccgccg tgtgtgaaaa cacaaatggc 2280

gtgttttggt tggagtaaag ctcctgtcag ttacagcctc gggagtgcgc agcctcccag 2340

gaactctcgc attgcccccc gggtgggtag gtaggtgggg tggagagagc tgcacaggcg 2400

ggcgctgtcg gcctcctgcg gggggagggg agggtcagtg aaagtggctc ccgcgcgggc 2460

gtcctgccac cctcccctcc gggggagtcg gtttacccgc cgcctgctcg gctttggtat 2520

ctgattggct gctgaagtcc tgggaacggc cccttgttat tggcttgggt cccaaatgag 2580

<210> 500

<211> 3497

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 500

aatgtctttg gtgtgggaar gaagcagcca tctgagatag gaasccdgaa aacgagagga 60

aaggcgtcca ggaagattct tabggagggg agatcgvggc ccccacgagc gaccagattg 120

tctgtcacaa ggccgcgaga acgggggtgg ggggtggggg htcggggaga gaaaaaaawg 180

tgtgctgtgt attttgagmg gagggcrgcg agaggcctvt cctcaadkaa aaggyaaacg 240

tggagtaggc agttcccagg aaaaggggtg aagaggcgtd gggggagggg aagcgtccct 300

gacccaggaa agacatgaaa agggtagtgg ggtcgactag attaagaggg gggcctctct 360

ccctgggaaa gaggggtgtt gcaatggtgt gtrcaaggbg gcgagggggg atgagaaggg 420

gcagcatcct cctgctaaga gcctggggag ggccaggccc acgacccmga ggagagcgag 480

cgvgggagac ggaggaggtg acccttccct ccccggggc cggtcgtgag gttcggtctc 540

tcttttctgt cggaccctta ccttgtccca ggcgctgccg ggcctgggcc cgggctgcgg 600

cgcacggcac tcccgggagg cagcaggact cgacttaggc ccaacgcggc gccacggcgt 660

ttcctggccg gaatggcccg tacccgtgag gtgggggtgg ggggcagaaa aggcggagcg 720

agcaaaggcg gggaggggggg gcagggccag ggaaggaggg ggggggccgg cactactgtg 780

ttggcggact ggcgggactg gggctgcgtg agtctctgag cgcaggcggg cggcggccgc 840

ccctcccccg cagcggcggc ggccagcgcc ggcgccaggg gcacccggga cacgcccccc 900

cccgccgcgc cattggcctc tccgcccacc gccccgcacc cattggccvg ctcgccgcca 960

atcagcggaa gccgccgggg ccgcctagag aagaggctgt agtgtggtac tttgtcttga 1020

ggagatgtcc tggactcaca cggaaactta gggctacgga atgaagttct cactcccatt 1080

aggtgacagg tttttagaga agccaatcag cgtcgccgcg gtcctggttc taaagtcctc 1140

gctcacccac ccggactcat tctccccaga cgccaaggat ggtggtcatg gcgccccgaa 1200

ccctcttcct gctgctctcg ggggccctga ccctgaccga gacctgggcg ggctcccact 1260

ccatgaggta tttcagcgcc gccgtgtccc ggcccggccg cggggagccc cgcttcatcg 1320

ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttcga cagcgactcg gcgtgtccga 1380

ggatggagcc gcgggcgccg tgggtggagc aggaggggcc ggagtattgg gaagaggaga 1440

cacggaacac caaggcccac gcacagactg acagaatgaa cctgcagacc ctgcgcggct 1500

actacaacca gagcgaggcc agttctcaca ccctccagtg gatgattggc tgcgacctgg 1560

ggtccgacgg acgcctcctc cgcgggtatg aacagtatgc ctacgatggc aaggattacc 1620

tcgccctgaa cgaggacctg cgctcctgga ccgcagcgga cactgcggct cagatctcca 1680

agcgcaagtg tgaggcggcc aatgtggctg aacaaaggag agcctacctg gagggcacgt 1740

gcgtggagtg gctccacaga tacctggaga acgggaagga gatgctgcag cgcgcggacc 1800

cccccaagac acacgtgacc caccaccctg tctttgacta tgaggccacc ctgaggtgct 1860

gggccctggg cttctaccct gcggagatca tactgacctg gcagcgggat ggggaggacc 1920

agacccagga cgtggagctc gtggagacca ggcctgcagg ggatggaacc ttccagaagt 1980

gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata cacgtgccat gtgcagcatg 2040

aggggctgcc ggagcccctc atgctgagat ggaagcagtc ttccctgccc accatcccca 2100

tcatgggtat cgttgctggc ctggttgtcc ttgcagctgt agtcactgga gctgcggtcg 2160

ctgctgtgct gtggagaaag aagagctcag attgaaaagg agggagctac tctcaggctg 2220

cagagaccag cccaccctgt gccaccatga ccctcttcct catgctgaac tgcattcctt 2280

ccccaatcac ctttcctgtt ccagaaaagg ggctgggatg tctccgtctc tgtctcaaat 2340

ttgtggtcac tgagctataa cttacttctg tattaaaatt agaatctgag tataaattta 2400

ctttttcaaa ttatttccaa gagagattga tgggttaatt aaaggagaag attcctgaaa 2460

tttgagagac aaaataaatg gaagacatga gaactttgct ttggggctcc ggctcctcag 2520

agagcctcgg ctaggtaggg gagcgggact ctggtgggag ggvgggtgcg gtgcdttggc 2580

gggggatggg tggctgvggb ggccgtctgd ccgvthgcgg gggtygcctt tccyagtggg 2640

acagtcggga acatawygtt tgttacgctg gaaggggaag rggrggcggg aggcaggcgg 2700

gagtgcggcc cgccctgcgg caaccggagg gggagggaga agggagcgga aacbctcgaa 2760

wccggacgga gccattgctc bcgcagaggg gggcagcgga ggagcgcttc cggctvdcct 2820

ctcttgtcgc tgattggccg cttctcctcc cgccgtcccg ccgtgtgtga aaacacaaat 2880

ggcgtgtttt ggttggagta aagctcctgt cagttacagc ctcgggagtg cgcagcctcc 2940

caggaactct cgcattgccc cctgggtggg taggtaggtg gggtggagag agctgcacag 3000

gcgggcgctg tcggcctcct gcgggggggag gggagggtca gtgaaagtgg ctcccgcgcg 3060

ggcgtcctgc caccctcccc tccgggggag tcggtttacc cgccgcctgc tcggctttgg 3120

tatctgattg gctgctgaag tcctgggaac ggccccttgt tattggcttg ggtcccaaat 3180

gagcgaaacc actacgcgag tcggcaggga ggcggtcttt ggtacggccc tccccgaggc 3240

cagcgccgca gtgtctggcc cctcgcccct gcgcaacgtg gcaggaagcg cgcgcaggag 3300

gcgggggcgg gctgccgggc cgaggcttct gggtggtggt gactgcggct ccgccctggg 3360

cgtccgccgc ctgaaggacg agactagctc tctacctgct ctcggacccg tgggggtggg 3420

gggtggagga aggagtgggg ggtcggtcct gctggcttgt gggtgggagg cgcatgttct 3480

ccaaaaaccc gcgcgag 3497

<210> 501

<211> 966

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 501

aatgtctttg gtgtgggaaa ggaagcagcc atctgagata ggaaccctga aaacgagagg 60

aaaggcgtcc aggaagattc ttggggaggg gagatcgagg cccccacgag cgaccagatt 120

gtctgtcaca aggccgcgag aacgggggtg gggggtgggg gttcggggag agaaaaaaaa 180

gtgtgctgtg tattttgagg ggagggcggc gagaggccta tcctcaagta aaaggtaaac 240

gtggagtagg cagttcccag gaaaaggggt gaagaggcgt gggggggaggg gaagcgtccc 300

tgacccagga aagacatgaa aagggtagtg gggtcgacta gattaagagg ggggcctctc 360

tccctgggaa agaggggtgt tgcaatggtg tgtcaagggg gcgaggggggg atgagaaggg 420

gcagcatcct cctgctaaga gcctggggag ggccaggccc acgaccccga ggagagcgag 480

cgcgggagac ggaggaggtg acccttccct ccccgggggc cggtcgtgag gttcggtctc 540

tcttttctgt cggaccctta ccttgtccca ggcgctgccg ggcctgggcc cgggctgcgg 600

cgcacggcac tcccgggagg cagcaggact cgacttaggc ccaacgcggc gccacggcgt 660

ttcctggccg gaatggcccg tacccgtgag gtgggggtgg ggggcagaaa aggcggagcg 720

agcaaaggcg gggaggggggg gcagggccag ggaaggaggg ggggggccgg cactactgtg 780

ttggcggact ggcgggactg gggctgcgtg agtctctgag cgcaggcggg cggcggccgc 840

ccctcccccg cagcggcggc ggccagcgcc ggcgccaggg gcacccggga cacgcccccc 900

cccgccgcgc cattggcctc tccgcccacc gccccgcacc cattggccag ctcgccgcca 960

atcagc 966

<210> 502

<211> 1522

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 502

agtgtggtac tttgtcttga ggagatgtcc tggactcaca cggaaactta gggctacgga 60

atgaagttct cactcccatt aggtgacagg tttttagaga agccaatcag cgtcgccgcg 120

gtcctggttc taaagtcctc gctcacccac ccggactcat tctccccaga cgccaaggat 180

ggtggtcatg gcgccccgaa ccctcttcct gctgctctcg ggggccctga ccctgaccga 240

gacctgggcg ggctcccact ccatgaggta tttcagcgcc gccgtgtcca gacctgggag 300

aggagagccc cgcttcatcg ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttcga 360

cagcgactcg gcgtgtccga ggatggagcc gcgggcgccg tgggtggagc aggaggggcc 420

ggagtattgg gaagaggaga cacggaacac caaggcccac gcacagactg acagaatgaa 480

cctgcagacc ctgcgcggct actacaacca gagcgaggcc agttctcaca ccctccagtg 540

gatgattggc tgcgacctgg ggtccgacgg acgcctcctc cgcgggtatg aacagtatgc 600

ctacgatggc aaggattacc tcgccctgaa cgaggacctg cgctcctgga ccgcagcgga 660

cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc aatgtggctg aacaaaggag 720

agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga tacctggaga acgggaagga 780

gatgctgcag cgcgcggacc cccccaagac acacgtgacc caccaccctg tctttgacta 840

tgaggccacc ctgaggtgct gggccctggg cttctaccct gcggagatca tactgacctg 900

gcagcgggat ggggaggacc agacccagga cgtggagctc gtggagacca ggcctgcagg 960

ggatggaacc ttccagaagt gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata 1020

cacgtgccat gtgcagcatg aggggctgcc ggagcccctc atgctgagat ggaagcagtc 1080

ttccctgccc accatcccca tcatgggtat cgttgctggc ctggttgtcc ttgcagctgt 1140

agtcactgga gctgcggtcg ctgctgtgct gtggagaaag aagagctcag attgaaaagg 1200

agggagctac tctcaggctg cagagaccag cccaccctgt gccaccatga ccctcttcct 1260

catgctgaac tgcattcctt ccccaatcac ctttcctgtt ccagaaaagg ggctgggatg 1320

tctccgtctc tgtctcaaat ttgtggtcac tgagctataa cttacttctg tattaaaatt 1380

agaatctgag tataaattta ctttttcaaa ttatttccaa gagagattga tgggttaatt 1440

aaaggagaag attcctgaaa tttgagagac aaaataaatg gaagacatga gaactttcac 1500

cctgcagttg gaaagggaac ta 1522

<210> 503

<211> 978

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

gctttggggc tccggctcct cagagagcct cggctaggta ggggagcggg actctggtgg 60

gagggvgggt gcggtgcdtt ggcgggggat gggtggctgv ggbggccgtc tgdccgvthg 120

cgggggtygc ctttccyagt gggacagtcg ggaacatawy gtttgttacg ctggaagggg 180

aagrggrggc gggaggcagg cgggagtgcg gcccgccctg cggcaaccgg agggggaggg 240

agaagggagc ggaaacbctc gaawccggac ggagccattg ctcbcgcaga gggggggcagc 300

ggaggagcgc ttccggctvd cctctcttgt cgctgattgg ccgcttctcc tcccgccgtc 360

ccgccgtgtg tgaaaacaca aatggcgtgt tttggttgga gtaaagctcc tgtcagttac 420

agcctcggga gtgcgcagcc tcccaggaac tctcgcattg ccccctgggt gggtaggtag 480

gtggggtgga gagagctgca caggcgggcg ctgtcggcct cctgcggggg gaggggaggg 540

tcagtgaaag tggctcccgc gcgggcgtcc tgccaccctc ccctccgggg gagtcggttt 600

acccgccgcc tgctcggctt tggtatctga ttggctgctg aagtcctggg aacggcccct 660

tgttattggc ttgggtccca aatgagcgaa accactacgc gagtcggcag ggaggcggtc 720

tttggtacgg ccctccccga ggccagcgcc gcagtgtctg gcccctcgcc cctgcgcaac 780

gtggcaggaa gcgcgcgcag gaggcggggg cgggctgccg ggccgaggct tctgggtggt 840

ggtgactgcg gctccgccct gggcgtccgc cgcctgaagg acgagactag ctctctacct 900

gctctcggac ccgtgggggt gggggggtgga ggaaggagtg gggggtcggt cctgctggct 960

tgtgggtggg aggcgcat 978

<210> 504

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

gaggtactgc tgctgagcac ctg 23

<210> 505

<400> 505

000

<210> 506

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

gaggtactgc tgctgagcac ctg 23

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

gaggtactgc tgctga 16

<210> 508

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

gaggtactgc tgctga 16

<210> 509

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

gaggtactgc tgctga 16

<210> 510

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

gaggtactgc tgctga 16

<210> 511

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 511

gaggtactgc tgctga 16

<210> 512

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 512

agatcacctg gcaggcgttc atccactgtg tgtgcatgga gctggacgtg ccgctggacc 60

tggaggtact gctgctgaaa atggt 85