(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2010-142234
(P2010-142234A)
(43)公開日　平成22年7月1日(2010.7.1)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	2B030
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/00	103	4B024
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4B050
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4B063
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4B065

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　（全 214 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-299177 (P2009-299177)
(22)出願日　平成21年12月29日 (2009.12.29)
(62)分割の表示　特願2002-539528 (P2002-539528)の分割
原出願日　平成13年10月29日 (2001.10.29)
(31)優先権主張番号　60/244,385
(32)優先日　平成12年10月30日 (2000.10.30)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　502390197
ヴァーディア，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０６３，　レッドウッド　シティ，　ガルベストン　ドライブ　５１５
(71)出願人　500207899
パイオニア　ハイ－ブレッド　インターナショナル，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　アイオワ　５０１３１，　ジョンストン，　エヌ．ダブリュー．　６２エヌディー　アベニュー　７１００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規のグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ（ＧＡＴ）遺伝子

(57)【要約】　（修正有）
【課題】生物体（例えば、植物）をグリホセートに対し抵抗性にするための方法および試薬を提供する。
【解決手段】単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下：（ａ）ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップイグジステンスペナルティー、および１のギャップエクステンションペナルティーを使用して、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すために、複数の特定のアミノ酸配列からなる群から選択される配列と、最適に並べられ得るアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；または（ｂ）これらの相補鎖ヌクレオチド配列、を含む、ポリヌクレオチドからなる。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
本願明細書に記載されるような、遺伝子。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の引用）
本出願は、２０００年１０月３０日に出願された米国仮特許出願番号第６０／２４４，３８５に対する優先権およびその利益を主張し、その開示は、すべての目的のために、その全体が本明細書に参考として援用される。
【０００２】
（３７　Ｃ．Ｆ．Ｒ．§１．７１（Ｅ）に準拠する著作権通知）
本特許文献の開示の一部は、著作権保護を受ける材料を含む。この著作権の所有者は、米国特許商標庁の特許ファイルまたは特許記録に掲載される、本特許文献および特許公開情報の何人による複製に対しても拒絶をしないが、その他の場合は、いかなるすべての著作権も保護される。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
特異的な除草剤に対する農作物の選択性は、適当な除草剤代謝酵素をコードする遺伝子を農作物中の移入することによって賦与され得る。ある場合において、これらの酵素、およびそれをコードする核酸は、植物に源を発する。他の場合において、これらの酵素、およびそれをコードする核酸は、他の生物体（例えば、微生物）に由来する。例えば、Ｐａｄｇｅｔｔｅら、（１９９６）「Ｎｅｗ ｗｅｅｄ ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｐｐｏｔｕｎｉｔｉｅｓ：Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓｏｙｂｅａｎｓ ｗｉｔｈ ａ Ｒｏｕｎｄ ＵＰ Ｒｅａｄｙ™ ｇｅｎｅ」、Ｈｅｒｂｉｃｉｄｅ－Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ Ｃｒｏｐｓ（Ｄｕｋｅ編）、５４－８４ページ、ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ；およびＶａｓｉｌ（１９９６）「Ｐｈｏｓｐｈｉｎｏｔｈｒｉｃｉｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｃｒｏｐｓ」、Ｈｅｒｂｉｃｉｄｅ－Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ Ｃｒｏｐｓ（Ｄｕｋｅ編）、８５－９１ページを参照のこと。実際、トランスジェニック植物は、種々の生物体に由来する、種々の除草剤耐性／除草剤代謝遺伝子を発現するように操作されてきた。例えば、アセトヒドロキシ酸（ａｃｅｔｏｈｙｄｒｏｘｙ ａｃｉｄ）シンターゼ（この酵素は、この酵素を発現する植物を複数の型の除草剤耐性にすることが見出されてきた）は、種々の植物に導入されてきた（例えば、Ｈａｔｔｏｒｉら、（１９９５）Ｍｏｌ Ｇｅｎ Ｇｅｎｅｔ ２４６：４１９、を参照のこと）。除草剤耐性を賦与する他の遺伝子として：ラットシトクロムＰ４５０７Ａ１および酵母ＮＡＤＰＨ－シトクロムＰ４５０オキシドレダクターゼのキメラタンパク質をコードする遺伝子（Ｓｈｉｏｔａら（１９９４）Ｐｌａｎｔ ＰｈｙｓｉｏｌＰｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ １０６：１７）、グルタチオンレダクターゼおよびスーパーオキシドジスムターゼについての遺伝子（Ａｏｎｏら（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ３６：１６８７）、ならびに種々のホスホトランスフェラーゼについての遺伝子（Ｄａｔｔａら（１９９２）Ｐｌａｎｔ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２０：６１９）が挙げられる。
【０００４】
この点に関して多くの研究の対象であるひとつの除草剤は、Ｎ－ホスホノメチルグリシン（Ｎ－ｐｈｏｓｐｈｏｎｏｍｅｔｈｙｌｇｌｙｃｉｎｅ）（一般にはグリホセートといわれる）である。グリホセートは、２００３年までに売り上げが５０億ドルに達すると見積もられる、世界で一番売れている除草剤である。グリホセートは、広葉樹および芝生型植物の両方を殺す、広範なスペクトルの除草剤である。トランスジェニック植物において商業レベルのグリホセート抵抗性の成功した様式は、改変されたアグロバクテリウムＣＰ４　５－エノールピルボイルシキミ酸（ｅｎｏｌｐｙｒｕｖｙｌｓｈｉｋｉｍａｔｅ）－

３－リン酸シンターゼ（以下ＥＰＳＰシンターゼまたはＥＰＳＰＳという）遺伝子の導入による。導入遺伝子は、グリホセートの存在下においてホスホエノールピルビン酸（ＰＥＰ）およびシキミ酸－３－リン酸からＥＰＳＰ合成を継続し得る、葉緑体に向けられる。対照的に、ネイティブＥＰＳＰシンターゼは、グリホセートによって阻害される。導入遺伝子なしに、グリホセートを噴霧された植物は、芳香族アミノ酸、ホルモン、およびビタミンの生合成に必要とされる下流の経路を止める、ＥＰＳＰシンターゼの阻害のため速やかに死ぬ。ＣＰ４グリホセート抵抗性ダイズトランスジェニック植物は、例えばＭｏｎｓａｎｔｏによって「Ｒｏｕｎｄ　ＵＰ　Ｒｅａｄｙ^{TM}」という名で販売されている。

【０００５】

環境中において、グリホセートが分解される優勢な機構は、土壌微生物叢代謝を介する。土壌においてグリホセートの主要な代謝産物は、最終的にアンモニア、リン酸および二酸化炭素に変換される、アミノメチルリン酸（ＡＭＰＡ）と同定された。ＡＭＰＡ経路を介する土壌でのグリホセートの分解を記述する提案された代謝体系を、図８に示す。ある土壌細菌のグリホセートによる機能停止のための代替的代謝経路であるサルコシン経路は、図９に図示されるように、無機リン酸およびサルコシンを生じるＣ－Ｐ結合の初めの切断を経て起こる。

【０００６】

別の首尾よい除草剤／トランスジェニック作物パッケージは、グルホシネート（ホスフィノスリシン）およびＬｉｂｅｒｔｙＬｉｎｋ^{TM}形質であり、これは、例えばＡｖｅｎｔｉｓによって市販されている。グルホシネートもまた、広範なスペクトルの除草剤である。グルホシネートの標的は、葉緑体のグルタミン酸シンターゼ酵素である。抵抗性植物は、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｈｙｇｒｏｓｃｏｐｉｃｕｓ由来のｂａｒ遺伝子を保持し、そしてグルホシネートを修正および解毒するｂａｒのＮ－アセチル化活性によって抵抗性を獲得する。

【０００７】

ＡＭＰＡの第１級アミンをアセチル化できる酵素が、ＰＣＴ出願番号第ＷＯ００／２９５９６に報告されている。この酵素が、第２級アミンを有する化合物（例えばグリホセート）をアセチル化し得るとは記載されなかった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

上記のような種々の除草剤耐性戦略が、利用され得るとはいえ、さらなる取り組みは、かなりの商業的価値を有する。本発明は、例えば除草剤耐性を賦与するための新規のポリヌクレオチドおよびポリペプチド、ならびに本開示の検討の間に明らかになるような他の多数の利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本願発明によって以下が提供される：

（１）　単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下：

（ａ）ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップイグジステンスペナルティー、および１のギャップエクステンションペナルティーを使用して、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すために、配列番号３００、配列番号４４５、および配列番号４５７からなる群から選択される配列と、最適に並べられ得るアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列；または

（ｂ）これらの相補鎖ヌクレオチド配列、

を含む、ポリヌクレオチド。

（２）　前記ポリペプチドがグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有する、項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。

（３）　前記ポリペプチドが、グリホセートに対して、少なくとも１０ｍＭ$^{-1}$　ｍｉｎ$^{-1}$のｋｃａｔ／Ｋｍでグリホセートのアセチル化を触媒する、項目２に記載の単離され

たポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（４） 前記ポリペプチドがアミノメチルホスホン酸のアセチル化を触媒する、項目２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（５） グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、該ポリペプチドが配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の、少なくとも２０個の連続するアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、ポリヌクレオチド。
（６） 前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の、少なくとも５０個の連続するアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（７） 前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の、少なくとも１００個の連続するアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（８） 前記ポリヌクレオチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の、約１４０個の連続するアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（９） 前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（１０） 配列番号４８、配列番号１９３および配列番号２０５からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、項目５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチド。
（１１） 親コドンが、該親コドンに対して植物中で優先的に使用される同族コドンによって置換された、項目１に記載のポリヌクレオチド。
（１２） Ｎ末端葉緑体輸送ペプチドをコードするヌクレオチド配列さらにを含む、項目１に記載のポリヌクレオチド。
（１３） 前記のコードされたポリペプチドの１つ以上のアミノ酸が変異された、項目１に記載のポリヌクレオチドの非ネイティブ改変体。
（１４） 項目１に記載のポリヌクレオチドを含む核酸構築物。
（１５） 項目１に記載のポリヌクレオチドに作動可能に連結されたプロモーターを含む、項目１４に記載の核酸構築物であって、該プロモーターが、前記ポリヌクレオチドに対して異種であり、そして、前記核酸構築物を用いて形質転換された植物細胞のグリホセート耐性を強めるのに十分な前記のコードされたポリペプチドの発現を引き起こすために効果的である、核酸構築物。
（１６） 項目１に記載のポリヌクレオチド配列が選択可能なマーカーとして機能する、項目１４に記載の核酸構築物。
（１７） 前記構築物がベクターである、項目１４に記載の核酸構築物。
（１８）第２のポリペプチドが効果的なレベルで発現する細胞または組織に検出可能な表現型特性を付与する、該第２ポリペプチドをコードする第２ポリヌクレオチド配列を含む、項目１７に記載のベクター。
（１９） 前記検出可能な表現型特性が、選択可能なマーカーとして機能する、項目１８に記載のベクター。
（２０） 前記検出可能な表現型特性が、除草剤耐性、害虫耐性、または可視マーカーからなる、項目１９に記載のベクター。
（２１） 前記ベクターが、Ｔ－ＤＮＡ配列を含む、項目１７に記載のベクター。
（２２） 前記ポリヌクレオチドが調節配列に作動可能に連結される、項目１７に記載の

ベクター。
（２３）　前記ベクターが植物形質転換ベクターである、項目１７に記載のベクター。
（２４）　単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下：
（ａ）ストリンジェントな条件下で、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列の実質的に全長にわたりハイブリダイズするヌクレオチド；
（ｂ）これらの相補鎖ヌクレオチド配列；または
（ｃ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドをコードする（ａ）または（ｂ）のフラグメント、
を含む、ポリヌクレオチド。
（２５）　グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードするヌクレオチド配列を含む、項目２４に記載のポリヌクレオチド。
（２６）　項目１に記載の２つ以上のポリヌクレオチドを含む組成物。
（２７）　項目１に記載のポリヌクレオチドを少なくとも１０個含む、項目２６に記載の組成物。
（２８）　前記ポリヌクレオチドが細胞に対して異種である、項目１に記載のポリヌクレオチドを少なくとも１つ含む細胞。
（２９）　前記ポリヌクレオチドが調節配列へ操作可能に連結される、項目２８に記載の細胞。
（３０）　項目１７に記載のベクターによって形質導入される細胞。
（３１）　前記細胞がトランスジェニック植物細胞である、項目２８または項目３０に記載の細胞。
（３２）　前記植物細胞がグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有する外来ポリペプチド発現する、項目３１に記載のトランスジェニック植物細胞。
（３３）　項目３２に記載の細胞を含む、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３４）　前記植物または前記植物外植片がグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドを発現する、項目３３に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３５）　前記トランスジェニック植物または前記植物外植片が、以下の属：Ｅｌｅｕｓｉｎｅ、Ｌｏｌｌｉｕｍ、Ｂａｍｂｕｓａ、Ｂｒａｓｓｉｃａ、Ｄａｃｔｙｌｉｓ、Ｓｏｒｇｈｕｍ、Ｐｅｎｎｉｓｅｔｕｍ、Ｚｅａ、Ｏｒｙｚａ、Ｔｒｉｔｉｃｕｍ、Ｓｅｃａｌｅ、Ａｖｅｎａ、Ｈｏｒｄｅｕｍ、Ｓａｃｃｈａｒｕｍ、Ｃｏｉｘ、ＧｌｙｃｉｎｅおよびＧｏｓｓｙｐｉｕｍの中から選択される作物である、項目３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３６）　前記トランスジェニック植物または前記植物外植片がＡｒａｂｉｄｏｓｉｓである、項目３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３７）　前記トランスジェニック植物または前記トランスジェニック植物外植片がＧｏｓｓｙｐｉｕｍである、項目３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３８）　前記植物または前記植物外植片が、その同属、同株または同品種の野生型植物と比較した場合、グリホセートへの増強された耐性を示す、項目３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（３９）　項目３４に記載の植物によって生成される種子。
（４０）　グリホセートに対して少なくとも１０ｍＭ$^{-1}$ ｍｉｎ$^{-1}$のｋｃａｔ/Ｋｍを有するグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする異種遺伝子を含むトランスジェニック植物であって、前記植物が、除草剤の適用に起因する有意な収率の減少なしに、異種遺伝子が欠如した同植物の生育を阻害するために効果的なレベルにて適用されたグリホセートに耐性を示す、トランスジェニック植物。
（４１）　グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼがアミノメチルホスホン酸のア

セチル化を触媒する、項目４０に記載のトランスジェニック植物。
（４２）　ＢＬＯＳＵＭ６２マトリクス、１１のギャップイグジステンスペナルティー、および１のギャップエクステンションペナルティーを使用して、少なくとも４３０の類似性スコアを生成するよう、配列番号３００、配列番号４４５、配列番号４５７からなる群から選択される配列と、最適に整列され得るアミノ酸配列を含む単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、該ポリペプチドがグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有する、ポリペプチド。
（４３）　前記ポリペプチドが、グリホセートに対して少なくとも１０ｍＭ$^{-1}$　ｍｉｎ$^{-1}$のｋｃａｔ／Ｋｍでグリホセートのアセチル化を触媒する、項目４２に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（４４）　前記ポリペプチドが、グリホセートに対して少なくとも１００ｍＭ$^{-1}$　ｍｉｎ$^{-1}$のｋｃａｔ／Ｋｍでグリホセートのアセチル化を触媒する、項目４３に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（４５）　前記ポリペプチドがアミノメチルホスホン酸のアセチル化を触媒する、項目４４に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（４６）　グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有する単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の少なくとも２０個の連続するアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。
（４７）　前記ポリペプチドが配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の少なくとも５０個の連続したアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目４６に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（４８）　前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の少なくとも１００個の連続したアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目４６に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（４９）　前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列の約１４０個の連続したアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、項目４６に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（５０）　前記ポリペプチドが、配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、項目４６に記載の単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチド。
（５１）　Ｎ末端葉緑体輸送ペプチドをさらに含む、項目４２に記載のポリヌクレオチド配列。
（５２）　前記ポリペプチドの１つ以上のアミノ酸が変異された、請求項４２に記載のポリペプチドの非ネイティブ改変体。
（５３）　前記ポリペプチドの１つ以上のアミノ酸が、親ポリペプチドに対して改変された、項目４２に記載のポリペプチドの非ネイティブ改変体。
（５４）　前記ポリペプチドが、多様な生成手順によって生成される、項目５３に記載のポリペプチド。
（５５）　前記多様な生成手順が、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼポリペプチドをコードする、少なくとも１つの親ポリヌクレオチドの変異または組換えを含む、項目５４に記載のポリペプチド。
（５６）　前記親ポリヌクレオチドが項目１に記載のポリヌクレオチドである、項目５５に記載のポリペプチド。
（５７）　分泌配列または局在化配列を含む、項目４２に記載のポリペプチド。
（５８）　葉緑体輸送配列を含む、項目５７に記載のポリペプチド。
（５９）　１つ以上の抗原に対して惹起されたポリクローナル抗血清によって特異的に結合されるポリペプチドであって、該抗原が配列番号３００、配列番号４４５および配列番号４５７からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

（６０）　ＧＡＴ活性を有するポリペプチドであって、以下：
（ａ）少なくとも約２ｍＭまたはそれより少ない、グリホセートに対するｋｍ；
（ｂ）少なくとも約２００μＭまたはそれより少ない、アセチルＣｏＡに対するｋｍ；および
（ｃ）少なくとも約６／分と等しいｋｃａｔ、
によって特徴付けられる、ポリペプチド。
（６１）　グリホセート耐性トランスジェニック植物またはグリホセート耐性植物細胞を生成する方法であって、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードするポリヌクレオチドを植物または植物細胞に形質転換する工程：および
（ｂ）該形質転換された植物細胞からトランスジェニック植物を必要に応じて再生する工程、
を包含する、方法。
（６２）　前記ポリヌクレオチドが、項目１に記載のポリヌクレオチドである、項目６１に記載の方法。
（６３）　前記ポリヌクレオチドが細菌源由来である、項目６１に記載の方法。
（６４）　同属の野生型植物の生育を阻害し、形質転換された植物の生育を阻害しないグリホセート濃度において、形質転換された植物または形質転換された植物細胞を生育する工程を包含する、項目６１に記載の方法。
（６５）　漸増濃度のグリホセートにおいて、前記形質転換された植物もしくは前記形質転換された植物細胞、または該植物の子孫もしくは該植物細胞の子孫を生育する工程を包含する、項目６４に記載の方法。
（６６）　前記同属の野生型植物または野生型植物細胞に致死であるグリホセート濃度において、前記形質転換された植物または前記形質転換された植物細胞を生育する工程を包含する、項目６４に記載の方法。
（６７）　項目１に記載のポリヌクレオチドで形質転換した植物を増殖する工程を包含する、項目６２に記載の方法。
（６８）　第１の植物が、該第１の植物と第２の植物との交配によって増殖され、その結果、交配の子孫の少なくともいくつかがグリホセート耐性を示す、項目６７に記載の方法。
（６９）　項目１に記載のポリヌクレオチドの改変体を生成する方法であって、第２のポリヌクレオチドを用いて項目１に記載のポリヌクレオチドを再帰的に組換え、それによって改変体ポリヌクレオチドのライブラリーを形成する工程を含む、方法。
（７０）　グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を基礎とする前記ライブラリーから改変体ポリヌクレオチドを選択する工程を包含する、項目６９に記載の方法。
（７１）　前記再帰的な組換えがインビトロで実施される、項目７０に記載の方法。
（７２）　前記再帰的な組換えがインビボで実施される、項目７０に記載の方法。
（７３）　前記再帰的な組換えがでインシリコで実施される、項目７０に記載の方法。
（７４）　前記再帰的な組換えがファミリーシャッフリングを包含する、項目７０に記載の方法。
（７５）　前記再帰的な組換えが合成シャッフリング法を包含する、項目７０に記載の方法。
（７６）　ヌクレオチド配列中の少なくとも１つの親コドンを、該親コドンに対して植物において優先的に使用される同族コドンに置換する工程を包含する、項目７０に記載の方法。
（７７）　項目７０に記載される方法によって生成される、改変体ポリヌクレオチドのライブラリー。
（７８）　項目７７に記載のライブラリーを含む、細胞集団。
（７９）　項目７０に記載の方法によって生成される、組換えポリヌクレオチドであって、該組換えポリヌクレオチドがグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有す

るポリペプチドをコードする、ポリペプチド。
（８０）　項目７９に記載のポリヌクレオチドを含む、細胞。
（８１）　前記細胞が植物細胞である、項目８０に記載の細胞。
（８２）　前記細胞がトランスジェニック植物細胞である、項目８１に記載の細胞。
（８３）　項目８２に記載の植物によって生成される、種子。
（８４）　項目７９に記載のポリヌクレオチドによってコードされる、ポリペプチド。
（８５）　前記ポリヌクレオチドを変異する工程を包含する、項目１に記載のポリヌクレオチドの改変体を生成する、方法。
（８６）　項目８５に記載の方法によって生成される、ポリヌクレオチド。
（８７）　核酸構築物を含む植物または細胞を、選択する方法であって、以下：
（ａ）核酸構築物を含むトランスジェニック植物またはトランスジェニック細胞を提供する工程であって、該核酸構築物がグリホセートＮ－アセチルトラスフェラーゼをコードするヌクレオチド配列を含む、工程；
（ｂ）該グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼが効果的なレベルで発現される条件下、グリホセートの存在下で前記植物または前記細胞を生育する工程であって、それによって、該トランスジェニック植物または該トランスジェニック細胞が、該植物または該細胞が前記核酸構築物を含有していない場合に生育する速度よりも、明らかに速い速度にて生育する、工程、
を包含する、方法。
（８８）　前記核酸構築物が、第２のヌクレオチド配列に作動可能に連結されるポリペプチドおよび調節配列をコードする、該第２のヌクレオチド配列を含む、項目８７に記載の方法。
（８９）　農作物を有する領域において雑草を選択的に制御する方法で、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子で形質転換された結果として、グリホセート耐性である農作物の種子または作物を該領域に植える工程；および
（ｂ）該農作物に有意な影響を与えることなしに、該領域中の該農作物および該雑草に、該雑草を制御するために十分量のグリホセートを適用する工程、
を包含する、方法。
（９０）　グリホセートに対して耐性である、遺伝的に形質転換された植物を生成する方法で、以下：
（ａ）組換え、２本鎖ＤＮＡ分子を、植物細胞のゲノムへ挿入する工程であって、該ＤＮＡ分子が以下：
（ｉ）ＲＮＡ配列の生成するよう、植物細胞中で機能するプロモーター
（ｉｉ）項目４２に記載のポリペプチドをコードするＲＮＡ配列を生成する、構造ＤＮＡ配列
（ｉｉｉ）ＲＮＡ配列の３’末端にポリアデニルヌクレオチドストレッチを付加するよう、植物細胞において機能する３’非翻訳領域を含み、前記プロモーターが前記構造ＤＮＡ配列各々に対して異種であり、そして、該ＤＮＡ分子で形質転換された植物細胞の該グリホセート耐性を強めるよう、該コードされたポリペプチドの十分な発現を引き起こすように適応されている工程、
（ｂ）形質転換された植物細胞を獲得する工程；および
（ｃ）該形質転換された植物細胞から、増加したグリホセート耐性を有する遺伝的に形質転換された植物を再生する工程、
を包含する、方法。
（９１）　農作物を生成する方法であって、以下：
（ａ）農作物植物が農作物を生成する条件下で、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が形質転換された結果としてグリホセート耐性である該農作物植物を生育する工程；および
（ｂ）該農作物植物から農作物を回収する工程

を包含する、方法。
（９２）　雑草を制御するために効果的な濃度で、前記作物にグリホセートを適用する工程を包含する、項目９１に記載の方法。
（９３）　前記農作物が綿、トウモロコシまたは大豆である、項目９２に記載の方法。
（９４）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基が、少なくとも９０％、以下の制限に合致し：
（ａ）２、４、１５、１９、２６、２８、３１、４５、５１、５４、８６、９０、９１、９７、１０３、１０５、１０６、１１４、１２３、１２９、１３９および／または１４５位のアミノ酸残基がＢ１である；および
（ｂ）３、５、８、１０、１１、１４、１７、１８、２４、２７、３２、３７、３８、４７、４８、４９、５２、５７、５８、６１、６２、６３、６８、６９、７９、８０、８２、８３、８９、９２、１００、１０１、１０４、１１９、１２０、１２４、１２５、１２６、１２８、１３１、１４３および／または１４４位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここで、Ｂ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択されるアミノ酸であり、そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴからなる群から選択されるアミノ酸である、
ポリヌクレオチド。
（９５）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下の位置に対応する前記アミノ酸配列中のアミノ酸残基が、少なくとも８０％、以下の制限に合致し：
（ａ）２、４、１５、１９、２６、２８、５１、５４、８６、９０、９１、９７、１０３、１０５、１０６、１１４、１２９、１３９および／または１４５位のアミノ酸残基がＺ１である；
（ｂ）３１および／または４５位のアミノ酸残基がＺ２である；
（ｃ）８および／または８９位のアミノ酸残基がＺ３である；
（ｄ）８２、９２、１０１および／または１２０位のアミノ酸残基がＺ４である；
（ｅ）３、１１、２７および／または７９位のアミノ酸残基がＺ５である；
（ｆ）１２３位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ２である；
（ｇ）１２、３３、３５、３９、５３、５９、１１２、１３２、１３５、１４０および／または１４６位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ３である；
（ｈ）３０位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ４である；
（ｉ）６位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ６である；
（ｊ）８１および／または１１３位のアミノ酸残基がＺ２またはＺ３である；
（ｋ）１３８および／または１４２位のアミノ酸残基がＺ２またはＺ４である；
（ｌ）５、１７、２４、５７、６１、１２４および／または１２６位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ４である；
（ｍ）１０４位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ５である；
（ｏ）３８、５２、６２および／または６９位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ６である；
（ｐ）１４、１１９および／または１４４位のアミノ酸残基がＺ４またはＺ５である；
（ｑ）１８位のアミノ酸残基がＺ４またはＺ６である；
（ｒ）１０、３２、４８、６３、８０および／または８３位のアミノ酸残基がＺ５またはＺ６である；
（ｓ）４０位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ２またはＺ３である；
（ｔ）６５および／または９６位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３またはＺ５である；
（ｕ）８４および／または１１５位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３またはＺ４である；
（ｖ）９３位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ３またはＺ４である；
（ｗ）１３０位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ４またはＺ６である；
（ｘ）４７および／または５８位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４およびＺ６である；
（ｙ）４９、６８、１００および／または１４３位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４およびＺ

５である；
（ｚ）１３１位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ５またはＺ６である；
（ａａ）１２５および／または１２８位のアミノ酸残基がＺ４、Ｚ５またはＺ６である；
（ａｂ）６７位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ａｃ）６０位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；ならびに
（ａｄ）３７位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
ここで、Ｚ１はＡ、Ｉ、Ｌ、ＭおよびＶからなる群から選択されるアミノ酸配列であり；Ｚ２はＦ、ＷおよびＹからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ３はＮ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ４はＲ、ＨおよびＫからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ５はＤおよびＥからなる群から選択されるアミノ酸であり；そしてＺ６はＣ、ＧおよびＰからなる群から選択されるアミノ酸である、
ポリヌクレオチド。
（９６）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、以下の位置に対応する前記アミノ酸配列中のアミノ酸残基が、少なくとも９０％、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位の前記アミノ酸残基がＢ１であり；ならびに
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２であり；
ここで、Ｂ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択されるアミノ酸であり、そして、Ｂ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴからなる群から選択されるアミノ酸である、
ポリヌクレオチド。
（９７）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、２０位、３６位、４２位、５０位、６４位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１１０位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｚ１である；
（ｂ）１３位、４６位、５６位、７０位、１０７位、１１７位および／または１１８位のアミノ酸残基が、Ｚ２である；
（ｃ）２３位、５５位、７１位、７７位、８８位および／または１０９位のアミノ酸残基が、Ｚ３である；
（ｄ）１６位、２１位、４１位、７３位、８５位、９９位および／または１１１位のアミノ酸残基が、Ｚ４である；
（ｅ）３４位および／または９５位のアミノ酸残基が、Ｚ５である；
（ｆ）２２位、２５位、２９位、４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１０８位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｚ６である；
　ここで、Ｚ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ２は、Ｆ、Ｗ、およびＹからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ３は、Ｎ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ４は、Ｒ、Ｈ、およびＫからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ５は、ＤおよびＥからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｚ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択される、アミノ酸である。
（９８）　項目９４に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも

９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および
（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位，１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（９９）　項目９４に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および
（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位，１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１００）　項目９４に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および
（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１０１）　項目９５に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および

（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位，１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；

ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。

（１０２）　項目に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも８０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：

（ａ）２位のアミノ酸残基が、ＩまたはＬである；

（ｂ）３位のアミノ酸残基が、ＥまたはＤである；

（ｃ）４位のアミノ酸残基が、Ｖ、ＡまたはＩである；

（ｄ）５位のアミノ酸残基が、Ｋ、ＲまたはＮである；

（ｅ）６位のアミノ酸残基が、ＰまたはＬである；

（ｆ）８位のアミノ酸残基が、Ｎ、ＳまたはＴである；

（ｇ）１０位のアミノ酸残基が、ＥまたはＧである；

（ｈ）１１位のアミノ酸残基が、ＤまたはＥである；

（ｉ）１２位のアミノ酸残基が、ＴまたはＡである；

（ｊ）１４位のアミノ酸残基が、ＥまたはＫである；

（ｋ）１５位のアミノ酸残基が、ＩまたはＬである；

（ｌ）１７位のアミノ酸残基が、ＨまたはＱである；

（ｍ）１８位のアミノ酸残基が、Ｒ、ＣまたはＫである；

（ｎ）１９位のアミノ酸残基が、ＩまたはＶである；

（ｏ）２４位のアミノ酸残基が、ＱまたはＲである；

（ｐ）２６位のアミノ酸残基が、ＬまたはＩである；

（ｑ）２７位のアミノ酸残基が、ＥまたはＤである；

（ｒ）２８位のアミノ酸残基が、ＡまたはＶである；

（ｓ）３０位のアミノ酸残基が、Ｋ、ＭまたはＲである；

（ｔ）３１位のアミノ酸残基が、ＹまたはＦである；

（ｕ）３２位のアミノ酸残基が、ＥまたはＧである；

（ｖ）３３位のアミノ酸残基が、Ｔ、ＡまたはＳである；

（ｗ）３５位のアミノ酸残基が、Ｌ、ＳまたはＭである；

（ｘ）３７位のアミノ酸残基が、Ｒ、Ｇ、ＥまたはＱである；

（ｙ）３８位のアミノ酸残基が、ＧまたはＳである；

（ｚ）３９位のアミノ酸残基が、Ｔ、ＡまたはＳである；

（ａａ）４０位のアミノ酸残基が、Ｆ、ＬまたはＳである；

（ａｂ）４５位のアミノ酸残基が、ＹまたはＦである；

（ａｃ）４７位のアミノ酸残基が、Ｒ、ＱまたはＧである；

（ａｄ）４８位のアミノ酸残基が、ＧまたはＤである；

（ａｅ）４９位のアミノ酸残基が、Ｋ、Ｒ、ＥまたはＱである；

（ａｆ）５１位のアミノ酸残基が、ＩまたはＶである；

（ａｇ）５２位のアミノ酸残基が、Ｓ、ＣまたはＧである；

（ａｈ）５３位のアミノ酸残基が、ＩまたはＴである；

（ａｉ）５４位のアミノ酸残基が、ＡまたはＶである；

（ａｊ）５７位のアミノ酸残基が、ＨまたはＮである；

（ａｋ）５８位のアミノ酸残基が、Ｑ、Ｋ、ＮまたはＰである；

（ａｌ）５９位のアミノ酸残基が、ＡまたはＳである；

（ａｍ）６０位のアミノ酸残基が、Ｅ、Ｋ、Ｇ、ＶまたはＤである；

（ａｎ）６１位のアミノ酸残基が、ＨまたはＱである；
（ａｏ）６２位のアミノ酸残基が、Ｐ、ＳまたはＴである；
（ａｐ）６３位のアミノ酸残基が、Ｅ、ＧまたはＤである；
（ａｑ）６５位のアミノ酸残基が、Ｅ、Ｄ、ＶまたはＱである；
（ａｒ）６７位のアミノ酸残基が、Ｑ、Ｅ、Ｒ、Ｌ、ＨまたはＫである；
（ａｓ）６８位のアミノ酸残基が、Ｋ、Ｒ、ＥまたはＮである；
（ａｔ）６９位のアミノ酸残基が、ＱまたはＰである；
（ａｕ）７９位のアミノ酸残基が、ＥまたはＤである；
（ａｖ）８０位のアミノ酸残基が、ＧまたはＥである；
（ａｗ）８１位のアミノ酸残基が、Ｙ、ＮまたはＦである；
（ａｘ）８２位のアミノ酸残基が、ＲまたはＨである；
（ａｙ）８３位のアミノ酸残基が、Ｅ、ＧまたはＤである；
（ａｚ）８４位のアミノ酸残基が、Ｑ、ＲまたはＬである；
（ｂａ）８６位のアミノ酸残基が、ＡまたはＶである；
（ｂｂ）８９位のアミノ酸残基が、ＴまたはＳである；
（ｂｃ）９０位のアミノ酸残基が、ＬまたはＩである；
（ｂｄ）９１位のアミノ酸残基が、ＩまたはＶである；
（ｂｅ）９２位のアミノ酸残基が、ＲまたはＫである；
（ｂｆ）９３位のアミノ酸残基が、Ｈ、ＹまたはＱである；
（ｂｇ）９６位のアミノ酸残基が、Ｅ、ＡまたはＱである；
（ｂｈ）９７位のアミノ酸残基が、ＬまたはＩである；
（ｂｉ）１００位のアミノ酸残基が、Ｋ、Ｒ、ＮまたはＥである；
（ｂｊ）１０１位のアミノ酸残基が、ＫまたはＲである；
（ｂｋ）１０３位のアミノ酸残基が、ＡまたはＶである；
（ｂｌ）１０４位のアミノ酸残基が、ＤまたはＮである；
（ｂｍ）１０５位のアミノ酸残基が、ＬまたはＭである；
（ｂｎ）１０６位のアミノ酸残基が、ＬまたはＩである；
（ｂｏ）１１２位のアミノ酸残基が、ＴまたはＩである；
（ｂｐ）１１３位のアミノ酸残基が、Ｓ、ＴまたはＦである；
（ｂｑ）１１４位のアミノ酸残基が、ＡまたはＶである；
（ｂｒ）１１５位のアミノ酸残基が、Ｓ、ＲまたはＡである；
（ｂｓ）１１９位のアミノ酸残基が、Ｋ、ＥまたはＲである；
（ｂｔ）１２０位のアミノ酸残基が、ＫまたはＲである；
（ｂｕ）１２３位のアミノ酸残基が、ＦまたはＬである；
（ｂｖ）１２４位のアミノ酸残基が、ＳまたはＲである；
（ｂｗ）１２５位のアミノ酸残基が、Ｅ、Ｋ、ＧまたはＤである；
（ｂｘ）１２６位のアミノ酸残基が、ＱまたはＨである；
（ｂｙ）１２８位のアミノ酸残基が、Ｅ、ＧまたはＫである；
（ｂｚ）１２９位のアミノ酸残基が、Ｖ、ＩまたはＡである；
（ｃａ）１３０位のアミノ酸残基が、Ｙ、Ｈ、ＦまたはＣである；
（ｃｂ）１３１位のアミノ酸残基が、Ｄ、Ｇ、ＮまたはＥである；
（ｃｃ）１３２位のアミノ酸残基が、Ｉ、Ｔ、Ａ、Ｍ、ＶまたはＬである；
（ｃｄ）１３５位のアミノ酸残基が、Ｖ、Ｔ、ＡまたはＩである；
（ｃｅ）１３８位のアミノ酸残基が、ＨまたはＹである；
（ｃｆ）１３９位のアミノ酸残基が、ＩまたはＶである；
（ｃｇ）１４０位のアミノ酸残基が、ＬまたはＳである；
（ｃｈ）１４２位のアミノ酸残基が、ＹまたはＨである；
（ｃｉ）１４３位のアミノ酸残基が、Ｋ、ＴまたはＥである；
（ｃｊ）１４４位のアミノ酸残基が、Ｋ、ＥまたはＲである；
（ｃｋ）１４５位のアミノ酸残基が、ＬまたはＩである；および

（ｃｌ）１４６位のアミノ酸残基が、ＴまたはＡである。
（１０３）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも８０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）９位、７６位、９４位および１１０位のアミノ酸残基が、Ａである；
（ｂ）２９位および１０８位のアミノ酸残基が、Ｃである；
（ｃ）３４位のアミノ酸残基が、Ｄである；
（ｄ）９５位のアミノ酸残基が、Ｅである；
（ｅ）５６位のアミノ酸残基が、Ｆである；
（ｆ）４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１１６位、１２２位、１２７位および１３６位のアミノ酸残基が、Ｇである；
（ｇ）４１位のアミノ酸残基が、Ｈである；
（ｈ）７位のアミノ酸残基が、Ｉである；
（ｉ）８５位のアミノ酸残基が、Ｋである；
（ｊ）２０位、３６位、４２位、５０位、７２位、７８位、９８位および１２１位のアミノ酸残基が、Ｌである；
（ｋ）１位、７５位および１４１位のアミノ酸残基が、Ｍである；
（ｌ）２３位、６４位および１０９位のアミノ酸残基が、Ｎである；
（ｍ）２２位、２５位、１３３位、１３４位および１３７位のアミノ酸残基が、Ｐである；
（ｎ）７１位のアミノ酸残基が、Ｑである；
（ｏ）１６位、２１位、７３位、９９位および１１１位のアミノ酸残基が、Ｒである；
（ｐ）５５位および８８位のアミノ酸残基が、Ｓである；
（ｑ）７７位のアミノ酸残基が、Ｔである；
（ｒ）１０７位のアミノ酸残基が、Ｗである；および
（ｓ）１３位、４６位、７０位、１１７位および１１８位のアミノ酸残基が、Ｙである。
（１０４）　項目１０２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および
（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
　ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１０５）　項目１０３に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、３１位、４５位、５１位、５４位、８６位、９０位、９１位、９７位、１０３位、１０５位、１０６位、１１４位、１２３位、１２９位、１３９位および／または１４５位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；
（ｂ）３位、５位、８位、１０位、１１位、１４位、１７位、１８位、２４位、２７位、３２位、３７位、３８位、４７位、４８位、４９位、５２位、５７位、５８位、６１位、６２位、６３位、６８位、６９位、７９位、８０位、８２位、８３位、８９位、９２位、

１００位、１０１位、１０４位、１１９位、１２０位、１２４位、１２５位、１２６位、１２８位、１３１位、１４３位および／または１４４位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１０６）　項目１０２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）１位、７位、９位、２０位、３６位、４２位、５０位、６４位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１１０位、１２１位および／または１４１位のアミノ酸残基が、Ｚ１である；
（ｂ）１３位、４６位、５６位、７０位、１０７位、１１７位および／または１１８位のアミノ酸残基が、Ｚ２である；
（ｃ）２３位、５５位、７１位、７７位、８８位および／または１０９位のアミノ酸残基が、Ｚ３である；
（ｄ）１６位、２１位、４１位、７３位、８５位、９９位および／または１１１位のアミノ酸残基が、Ｚ４である；
（ｅ）３４位および／または９５位のアミノ酸残基が、Ｚ５である；
（ｆ）２２位、２５位、２９位、４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１０８位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位および／または１３７位のアミノ酸残基が、Ｚ６である；
ここで、Ｚ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ２は、Ｆ、Ｗ、およびＹからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ３は、Ｎ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ４は、Ｒ、Ｈ、およびＫからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ５は、ＤおよびＥからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｚ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１０７）　項目１０３に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも８０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、５１位，５４位、８６位、９０位、９１位，９７位，１０３位，１０５位，１０６位，１１４位、１２９位、１３９位および／または１４５位のアミノ酸残基が、Ｚ１である；
（ｂ）３１位および／または４５位のアミノ酸残基が、Ｚ２である；
（ｃ）８位および／または８９位のアミノ酸残基が、Ｚ３である；
（ｄ）８２位、９２位、１０１位および／または１２０位のアミノ酸残基が、Ｚ４である；
（ｅ）３位、１１位、２７位および／または７９位のアミノ酸残基が、Ｚ５である；
（ｆ）１２３位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ２である；
（ｇ）１２位、３３位、３５位、３９位、５３位、５９位、１１２位、１３２位、１３５位、１４０位および／または１４６位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ３である；
（ｈ）３０位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ４である；
（ｉ）６位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ６である；
（ｊ）８１位および／または１１３位のアミノ酸残基が、Ｚ２またはＺ３である；
（ｋ）１３８位および／または１４２位のアミノ酸残基が、Ｚ２またはＺ４である；
（ｌ）５位、１７位、２４位、５７位、６１位、１２４位および／または１２６位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ４である；
（ｍ）１０４位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ５である；
（ｏ）３８位、５２位、６２位および／または６９位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ６である；

（ｐ）１４位、１１９位および／または１４４位のアミノ酸残基が、Ｚ４またはＺ５である；
（ｑ）１８位のアミノ酸残基が、Ｚ４またはＺ６である；
（ｒ）１０位、３２位、４８位、６３位、８０位および／または８３位のアミノ酸残基が、Ｚ５またはＺ６である；
（ｓ）４０位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ２またはＺ３である；
（ｔ）６５位および／または９６位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３またはＺ５である；
（ｕ）８４位および／または１１５位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３またはＺ４である；
（ｖ）９３位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ３またはＺ４である；
（ｗ）１３０位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ４またはＺ６である；
（ｘ）４７位および／または５８位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４またはＺ６である；
（ｙ）４９位、６８位、１００位および／または１４３位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ｚ）１３１位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ５またはＺ６である；
（ａａ）１２５位および／または１２８位のアミノ酸残基が、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
（ａｂ）６７位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ａｃ）６０位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；および
（ａｄ）３７位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
ここで、Ｚ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ２は、Ｆ、Ｗ、およびＹからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ３は、Ｎ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ４は、Ｒ、Ｈ、およびＫからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ５は、ＤおよびＥからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｚ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１０８）　項目１０２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも８０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）９位、７６位、９４位および１１０位のアミノ酸残基が、Ａである；
（ｂ）２９位および１０８位のアミノ酸残基が、Ｃである；
（ｃ）３４位のアミノ酸残基が、Ｄである；
（ｄ）９５位のアミノ酸残基が、Ｅである；
（ｅ）５６位のアミノ酸残基が、Ｆである；
（ｆ）４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１１６位、１２２位、１２７位および１３６位のアミノ酸残基が、Ｇである；
（ｇ）４１位のアミノ酸残基が、Ｈである；
（ｈ）７位のアミノ酸残基が、Ｉである；
（ｉ）８５位のアミノ酸残基が、Ｋである；
（ｊ）２０位、３６位、４２位、５０位、７２位、７８位、９８位および１２１位のアミノ酸残基が、Ｌである；
（ｋ）１位、７５位および１４１位のアミノ酸残基が、Ｍである；
（ｌ）２３位、６４位および１０９位のアミノ酸残基が、Ｎである；
（ｍ）２２位、２５位、１３３位、１３４位および１３７位のアミノ酸残基が、Ｐである；
（ｎ）７１位のアミノ酸残基が、Ｑである；
（ｏ）１６位、２１位、７３位、９９位および１１１位のアミノ酸残基が、Ｒである；
（ｐ）５５位および８８位のアミノ酸残基が、Ｓである；
（ｑ）７７位のアミノ酸残基が、Ｔである；
（ｒ）１０７位のアミノ酸残基が、Ｗである；および
（ｓ）１３位、４６位、７０位、１１７位および１１８位のアミノ酸残基が、Ｙである。

（１０９）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、ここで、前記アミノ酸配列中の２８位に対応するアミノ酸残基が、Ｖである、ポリヌクレオチド。
（１１０）　項目１に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、ここで、前記アミノ酸配列が、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群から選択される、、ポリヌクレオチド。
（１１１）　項目４２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも９０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、３１位、４５位、５１位、５４位、８６位、９０位、９１位、９７位、１０３位、１０５位、１０６位、１１４位、１２３位、１２９位、１３９位および／または１４５位のアミノ酸残基が、Ｂ１である；および
（ｂ）３位、５位、８位、１０位、１１位、１４位、１７位、１８位、２４位、２７位、３２位、３７位、３８位、４７位、４８位、４９位、５２位、５７位、５８位、６１位、６２位、６３位、６８位、６９位、７９位、８０位、８２位、８３位、８９位、９２位、１００位、１０１位、１０４位、１１９位、１２０位、１２４位、１２５位、１２６位、１２８位、１３１位、１４３位および／または１４４位のアミノ酸残基が、Ｂ２である；
ここで、Ｂ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、ＹおよびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｂ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１１２）　項目４２に記載の単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドであって、前記アミノ酸配列中の以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち、少なくとも８０％が、以下の限定に従う、ポリヌクレオチド：
（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、５１位、５４位、８６位、９０位、９１位、９７位、１０３位、１０５位、１０６位、１１４位、１２９位、１３９位および／または１４５位のアミノ酸残基が、Ｚ１である；
（ｂ）３１位および／または４５位のアミノ酸残基が、Ｚ２である；
（ｃ）８位および／または８９位のアミノ酸残基が、Ｚ３である；
（ｄ）８２位、９２位、１０１位および１２０位のアミノ酸残基が、Ｚ４である；
（ｅ）３位、１１位、２７位および／または７９位のアミノ酸残基が、Ｚ５である；
（ｆ）１２３位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ２である；
（ｇ）１２位、３３位、３５位、３９位、５３位、５９位、１１２位、１３２位、１３５位、１４０位および／または１４６位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ３である；
（ｈ）３０位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ４である；
（ｉ）６位のアミノ酸残基が、Ｚ１またはＺ６である；
（ｊ）８１位および／または１１３位のアミノ酸残基が、Ｚ２またはＺ３である；
（ｋ）１３８位および／または１４２位のアミノ酸残基が、Ｚ２またはＺ４である；
（ｌ）５位、１７位、２４位、５７位、６１位、１２４位および／または１２６位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ４である；
（ｍ）１０４位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ５である；
（ｏ）３８位、５２位、６２位および／または６９位のアミノ酸残基が、Ｚ３またはＺ６である；
（ｐ）１４位、１１９位および／または１４４位のアミノ酸残基が、Ｚ４またはＺ５である；
（ｑ）１８位のアミノ酸残基が、Ｚ４またはＺ６である；
（ｒ）１０位、３２位、４８位、６３位、８０位および／または８３位のアミノ酸残基が、Ｚ５またはＺ６である；
（ｓ）４０位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ２またはＺ３である；
（ｔ）６５位および／または９６位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３またはＺ５である；
（ｕ）８４位および／または１１５位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３またはＺ４である；

（ｖ）９３位のアミノ酸残基が、Ｚ２、Ｚ３またはＺ４である；
（ｗ）１３０位のアミノ酸残基が、Ｚ２、Ｚ４またはＺ６である；
（ｘ）４７位および／または５８位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４またはＺ６である；
（ｙ）４９位、６８位、１００位および／または１４３位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ｚ）１３１位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ５またはＺ６である；
（ａａ）１２５位および／または１２８位のアミノ酸残基が、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
（ａｂ）６７位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ａｃ）６０位のアミノ酸残基が、Ｚ１、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；および
（ａｄ）３７位のアミノ酸残基が、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
ここで、Ｚ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ２は、Ｆ、Ｗ、およびＹからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ３は、Ｎ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ４は、Ｒ、Ｈ、およびＫからなる群から選択される、アミノ酸であり；Ｚ５は、ＤおよびＥからなる群から選択される、アミノ酸であり；そして、Ｚ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択される、アミノ酸である。
（１１３）　項目４２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；および
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１４）　項目４２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、２０、３６、４２、５０、６４、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１１０、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＺ１である；
（ｂ）１３、４６、５６、７０、１０７、１１７および／または１１８位のアミノ酸残基がＺ２である；
（ｃ）２３、５５、７１、７７、８８および／または１０９位のアミノ酸残基がＺ３である；
（ｄ）１６、２１、４１、７３、８５、９９および／または１１１位のアミノ酸残基がＺ４である；
（ｅ）３４および／または９５位のアミノ酸残基がＺ５である；
（ｆ）２２、２５、２９、４３、４４、６６、７４、８７、１０２、１０８、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＺ６である；
ここでＺ１はＡ、Ｉ、Ｌ、ＭおよびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ２はＦ、ＷおよびＹから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ３はＮ、Ｑ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ４はＲ、ＨおよびＫから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ５はＤおよびＥから成る群から選択されるアミノ酸である；そして

Ｚ６はＣ、ＧおよびＰから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１５）　項目１１１に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１６）　項目１１１に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１７）　項目１１１に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６およびまたは１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１８）　項目１１２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；

（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１１９）　項目４２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも８０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）２位のアミノ酸残基がＩまたはＬである；
（ｂ）３位のアミノ酸残基がＥまたはＤである；
（ｃ）４位のアミノ酸残基がＶ、ＡまたはＩである；
（ｄ）５位のアミノ酸残基がＫ、ＲまたはＮである；
（ｅ）６位のアミノ酸残基がＰまたはＬである；
（ｆ）８位のアミノ酸残基がＮ、ＳまたはＴである；
（ｇ）１０位のアミノ酸残基がＥまたはＧである；
（ｈ）１１位のアミノ酸残基がＤまたはＥである；
（ｉ）１２位のアミノ酸残基がＴまたはＡである；
（ｊ）１４位のアミノ酸残基がＥまたはＫである；
（ｋ）１５位のアミノ酸残基がＩまたはＬである；
（ｌ）１７位のアミノ酸残基がＨまたはＱである；
（ｍ）１８位のアミノ酸残基がＲ、ＣまたはＫである；
（ｎ）１９位のアミノ酸残基がＩまたはＶである；
（ｏ）２４位のアミノ酸残基がＱまたはＲである；
（ｐ）２６位のアミノ酸残基がＬまたはＩである；
（ｑ）２７位のアミノ酸残基がＥまたはＤである；
（ｒ）２８位のアミノ酸残基がＡまたはＶである；
（ｓ）３０位のアミノ酸残基がＫ、ＭまたはＲである；
（ｔ）３１位のアミノ酸残基がＹまたはＦである；
（ｕ）３２位のアミノ酸残基がＥまたはＧである；
（ｖ）３３位のアミノ酸残基がＴ、ＡまたはＳである；
（ｗ）３５位のアミノ酸残基がＬ、ＳまたはＭである；
（ｘ）３７位のアミノ酸残基がＲ、Ｇ、ＥまたはＱである；
（ｙ）３８位のアミノ酸残基がＧまたはＳである；
（ｚ）３９位のアミノ酸残基がＴ、ＡまたはＳである；
（ａａ）４０位のアミノ酸残基がＦ、ＬまたはＳである；
（ａｂ）４５位のアミノ酸残基がＹまたはＦである；
（ａｃ）４７位のアミノ酸残基がＲ、ＱまたはＧである；
（ａｄ）４８位のアミノ酸残基がＧまたはＤである；
（ａｅ）４９位のアミノ酸残基がＫ、Ｒ、ＥまたはＱである；
（ａｆ）５１位のアミノ酸残基がＩまたはＶである；
（ａｇ）５２位のアミノ酸残基がＳ、ＣまたはＧである；
（ａｈ）５３位のアミノ酸残基がＩまたはＴである；
（ａｉ）５４位のアミノ酸残基がＡまたはＶである；
（ａｊ）５７位のアミノ酸残基がＨまたはＮである；
（ａｋ）５８位のアミノ酸残基がＱ、Ｋ、ＮまたはＰである；
（ａｌ）５９位のアミノ酸残基がＡまたはＳである；
（ａｍ）６０位のアミノ酸残基がＥ、Ｋ、Ｇ、ＶまたはＤである；

（ａｎ）６１位のアミノ酸残基がＨまたはＱである；
（ａｏ）６２位のアミノ酸残基がＰ、ＳまたはＴである；
（ａｐ）６３位のアミノ酸残基がＥ、ＧまたはＤである；
（ａｑ）６５位のアミノ酸残基がＥ、Ｄ、ＶまたはＱである；
（ａｒ）６７位のアミノ酸残基がＱ、Ｅ、Ｒ、Ｌ、ＨまたはＫである；
（ａｓ）６８位のアミノ酸残基がＫ、Ｒ、ＥまたはＮである；
（ａｔ）６９位のアミノ酸残基がＱまたはＰである；
（ａｕ）７９位のアミノ酸残基がＥまたはＤである；
（ａｖ）８０位のアミノ酸残基がＧまたはＥである；
（ａｗ）８１位のアミノ酸残基がＹ、ＮまたはＦである；
（ａｘ）８２位のアミノ酸残基がＲまたはＨである；
（ａｙ）８３位のアミノ酸残基がＥ、ＧまたはＤである；
（ａｚ）８４位のアミノ酸残基がＱ、ＲまたはＬである；
（ｂａ）８６位のアミノ酸残基がＡまたはＶある；
（ｂｂ）８９位のアミノ酸残基がＴまたはＳである；
（ｂｃ）９０位のアミノ酸残基がＬまたはＩである；
（ｂｄ）９１位のアミノ酸残基がＩまたはＶである；
（ｂｅ）９２位のアミノ酸残基がＲまたはＫである；
（ｂｆ）９３位のアミノ酸残基がＨ、ＹまたはＱである；
（ｂｇ）９６位のアミノ酸残基がＥ、ＡまたはＱである；
（ｂｈ）９７位のアミノ酸残基がＬまたはＩである；
（ｂｉ）１００位のアミノ酸残基がＫ、Ｒ、ＮまたはＥである；
（ｂｊ）１０１位のアミノ酸残基がＫまたはＲである；
（ｂｋ）１０３位のアミノ酸残基がＡまたはＶである；
（ｂｌ）１０４位のアミノ酸残基がＤまたはＮである；
（ｂｍ）１０５位のアミノ酸残基がＬまたはＭである；
（ｂｎ）１０６位のアミノ酸残基がＬまたはＩである；
（ｂｏ）１１２位のアミノ酸残基がＴまたはＩである；
（ｂｐ）１１３位のアミノ酸残基がＳ、ＴまたはＦである；
（ｂｑ）１１４位のアミノ酸残基がＡまたはＶである；
（ｂｒ）１１５位のアミノ酸残基がＳ、ＲまたはＡである；
（ｂｓ）１１９位のアミノ酸残基がＫ、ＥまたはＲである；
（ｂｔ）１２０位のアミノ酸残基がＫまたはＲである；
（ｂｕ）１２３位のアミノ酸残基がＦまたはＬである；
（ｂｖ）１２４位のアミノ酸残基がＳまたはＲである；
（ｂｗ）１２５位のアミノ酸残基がＥ、Ｋ、ＧまたはＤである；
（ｂｘ）１２６位のアミノ酸残基がＱまたはＨである；
（ｂｙ）１２８位のアミノ酸残基がＥ、ＧまたはＫである；
（ｂｚ）１２９位のアミノ酸残基がＶ、ＩまたはＡである；
（ｃａ）１３０位のアミノ酸残基がＹ、Ｈ、ＦまたはＣである；
（ｃｂ）１３１位のアミノ酸残基がＤ、Ｇ、ＮまたはＥである；
（ｃｃ）１３２位のアミノ酸残基がＩ、Ｔ、Ａ、Ｍ、ＶまたはＬである；
（ｃｄ）１３５位のアミノ酸残基がＶ、Ｔ、ＡまたはＩである；
（ｃｅ）１３８位のアミノ酸残基がＨまたはＹである；
（ｃｆ）１３９位のアミノ酸残基がＩまたはＶである；
（ｃｇ）１４０位のアミノ酸残基がＬまたはＳである；
（ｃｈ）１４２位のアミノ酸残基がＹまたはＨである；
（ｃｉ）１４３位のアミノ酸残基がＫ、ＴまたはＥである；
（ｃｊ）１４４位のアミノ酸残基がＫ、ＥまたはＲである；
（ｃｋ）１４５位のアミノ酸残基がＬまたはＩである；および

（ｃｌ）１４６位のアミノ酸残基がＴまたはＡである、
ポリペプチド。
（１２０）　項目４２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも８０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）９、７６、９４および１１０位のアミノ酸残基がＡである；
（ｂ）２９および１０８位のアミノ酸残基がＣである；
（ｃ）３４位のアミノ酸残基がＤである；
（ｄ）９５位のアミノ酸残基がＥである；
（ｅ）５６位のアミノ酸残基がＦである；
（ｆ）４３、４４、６６、７４、８７、１０２、１１６、１２２、１２７および１３６位のアミノ酸残基がＧである；
（ｇ）４１位のアミノ酸残基がＨである；
（ｈ）７位のアミノ酸残基がＩである；
（ｉ）８５位のアミノ酸残基がＫである；
（ｊ）２０、３６、４２、５０、７２、７８、９８および１２１位のアミノ酸残基がＬである；
（ｋ）１、７５および１４１位のアミノ酸残基がＭである；
（ｌ）２３、６４および１０９位のアミノ酸残基がＮである；
（ｍ）２２、２５、１３３、１３４および１３７位のアミノ酸残基がＰである；
（ｎ）７１位のアミノ酸残基がＱである；
（ｏ）１６、２１、７３、９９および１１１位のアミノ酸残基がＲである；
（ｐ）５５および８８位のアミノ酸残基がＳである；
（ｑ）７７位のアミノ酸残基がＴである；
（ｒ）１０７位のアミノ酸残基がＷである；および
（ｓ）１３、４６、７０、１１７および１１８位のアミノ酸残基がＹである、
ポリペプチド。
（１２１）　項目１１９に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、１３、２０、３６、４２、４６、５０、５６、６４、７０、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１０７、１１０、１１７、１１８、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＢ１である；
（ｂ）１６、２１、２２、２３、２５、２９、３４、４１、４３、４４、５５、６６、７１、７３、７４、７７、８５、８７、８８、９５、９９、１０２、１０８、１０９、１１１、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＢ２である；
ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１２２）　項目１２０に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）２、４、１５、１９、２６、２８、３１、４５、５１、５４、８６、９０、９１、９７、１０３、１０５、１０６、１１４、１２３、１２９、１３９および／または１４５位のアミノ酸残基がＢ１である；
（ｂ）３、５、８、１０、１１、１４、１７、１８、２４、２７、３２、３７、３８、４７、４８、４９、５２、５７、５８、６１、６２、６３、６８、６９、７９、８０、８２、８３、８９、９２、１００、１０１、１０４、１１９、１２０、１２４、１２５、１

２６、１２８、１３１、１４３および／または１４４位のアミノ酸残基がＢ２である；ここでＢ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＢ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１２３）　項目１１９に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも９０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）１、７、９、２０、３６、４２、５０、６４、７２、７５、７６、７８、９４、９８、１１０、１２１および／または１４１位のアミノ酸残基がＺ１である；
（ｂ）１３、４６、５６、７０、１０７、１１７および／または１１８位のアミノ酸残基がＺ２である；
（ｃ）２３、５５、７１、７７、８８および／または１０９位のアミノ酸残基がＺ３である；
（ｄ）１６、２１、４１、７３、８５、９９および／または１１１位のアミノ酸残基がＺ４である；
（ｅ）３４および／または９５位のアミノ酸残基がＺ５である；
（ｆ）２２、２５、２９、４３、４４、６６、７４、８７、１０２、１０８、１１６、１２２、１２７、１３３、１３４、１３６および／または１３７位のアミノ酸残基がＺ６である；
ここでＺ１はＡ、Ｉ、Ｌ、ＭおよびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ２はＦ、ＷおよびＹから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ３はＮ、Ｑ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ４はＲ、ＨおよびＫから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ５はＤおよびＥから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＺ６はＣ、ＧおよびＰから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１２４）　項目１２０に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも８０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）２、４、１５、１９、２６、２８、５１、５４、８６、９０、９１、９７、１０３、１０５、１０６、１１４、１２９、１３９および／または１４５位のアミノ酸残基がＺ１である；
（ｂ）３１および／または４５位のアミノ酸残基がＺ２である；
（ｃ）８および／または８９位のアミノ酸残基がＺ３である；
（ｄ）８２、９２、１０１および／または１２０位のアミノ酸残基がＺ４である；
（ｅ）３、１１、２７および／または７９位のアミノ酸残基がＺ５である；
（ｆ）１２３位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ２である；
（ｇ）１２、３３、３５、３９、５３、５９、１１２、１３２、１３５、１４０および／または１４６位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ３である；
（ｈ）３０位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ４である；
（ｉ）６位のアミノ酸残基がＺ１またはＺ６である；
（ｊ）８１および／または１１３位のアミノ酸残基がＺ２またはＺ３である；
（ｋ）１３８および／または１４２位のアミノ酸残基がＺ２またはＺ４である；
（ｌ）５、１７、２４、５７、６１、１２４および／または１２６位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ４である；
（ｍ）１０４位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ５である；
（ｏ）３８、５２、６２および／または６９位のアミノ酸残基がＺ３またはＺ６である；
（ｐ）１４、１１９および／または１４４位のアミノ酸残基がＺ４またはＺ５である；
（ｑ）１８位のアミノ酸残基がＺ４またはＺ６である；

（ｒ）１０、３２、４８、６３、８０および／または８３位のアミノ酸残基がＺ５またはＺ６である；
（ｓ）４０位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ２またはＺ３である；
（ｔ）６５および／または９６位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３またはＺ５である；
（ｕ）８４および／または１１５位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３またはＺ４である；
（ｖ）９３位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ３またはＺ４である；
（ｗ）１３０位のアミノ酸残基がＺ２、Ｚ４またはＺ６である；
（ｘ）４７および／または５８位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４またはＺ６である；
（ｙ）４９、６８、１００および／または１４３位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ｚ）１３１位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ５またはＺ６である；
（ａａ）１２５および／または１２８位のアミノ酸残基がＺ４、Ｚ５またはＺ６である；
（ａｂ）６７位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５である；
（ａｃ）６０位のアミノ酸残基がＺ１、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
（ａｄ）３７位のアミノ酸残基がＺ３、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；
ここでＺ１はＡ、Ｉ、Ｌ、ＭおよびＶから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ２はＦ、ＷおよびＹから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ３はＮ、Ｑ、ＳおよびＴから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ４はＲ、ＨおよびＫから成る群から選択されるアミノ酸である；Ｚ５はＤおよびＥから成る群から選択されるアミノ酸である；そしてＺ６はＣ、ＧおよびＰから成る群から選択されるアミノ酸である、
ポリペプチド。
（１２５）　項目１１９に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、以下の位置に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基の、少なくとも８０％が、以下の制限に合致し：
（ａ）９、７６、９４および１１０位のアミノ酸残基がＡである；
（ｂ）２９および１０８位のアミノ酸残基がＣである；
（ｃ）３４位のアミノ酸残基がＤである；
（ｄ）９５位のアミノ酸残基がＥである；
（ｅ）５６位のアミノ酸残基がＦである；
（ｆ）４３、４４、６６、７４、８７、１０２、１１６、１２２、１２７および１３６位のアミノ酸残基がＧである；
（ｇ）４１位のアミノ酸残基がＨである；
（ｈ）７位のアミノ酸残基がＩである；
（ｉ）８５位のアミノ酸残基がＫである；
（ｊ）２０、３６、４２、５０、７２、７８、９８および１２１位のアミノ酸残基がＬである；
（ｋ）１、７５および１４１位のアミノ酸残基がＭである；
（ｌ）２３、６４および１０９位のアミノ酸残基がＮである；
（ｍ）２２、２５、１３３、１３４および１３７位のアミノ酸残基がＰである；
（ｎ）７１位のアミノ酸残基がＱである；
（ｏ）１６、２１、７３、９９および１１１位のアミノ酸残基がＲである；
（ｐ）５５および８８位のアミノ酸残基がＳである；
（ｑ）７７位のアミノ酸残基がＴである；
（ｒ）１０７位のアミノ酸残基がＷである；および
（ｓ）１３、４６、７０、１１７および１１８位のアミノ酸残基がＹである、
ポリペプチド。
（１２６）　項目２４に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、ここで２８位に対応するアミノ酸配列中のアミノ酸残基が、Ｖであるポリペプチド。
（１２７）　項目４２に記載の単離ポリペプチドまたは組換えポリペプチドであって、こ

こでアミノ酸配列が、配列番号６～１０および２６３～５１４から成る群から選択される、ポリペプチド。

（１２８） 増強されたグリホセート耐性を有するトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで植物または植物外植片が、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドおよびさらなる機構によってグリホセート耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドを発現する、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１２９） 項目１２８に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３０） 項目１２９に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる機構によってグリホセート耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－リン酸シンターゼおよびグリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼから成る群から選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３１） 項目１３０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる機構によってグリホセート耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－リン酸シンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３２） 項目１３０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる機構によってグリホセート耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３３） トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であり、ここで該植物または植物外植片が、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドおよびさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドを発現する、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３４） 項目１３３に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４から成る群から選択されるアミノ酸配列を含む、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３５） 項目１３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、変異されたヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチル転移酵素および変異されたプロトポルフィリノゲンオキシダーゼから成る群から選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３６） 項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、変異されたヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３７） 項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１３８） 項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチド

が、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１３９）　項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここでさらなる除草剤に耐性を付与する少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４０）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４１）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４２）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、請求項１３５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４３）　グリホセートに対する強化された耐性を有するトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで該植物または植物外植片は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチド、さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチド、およびさらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドを発現する、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４４）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目１４３に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４５）　項目１４４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセートオキシドレダクターゼからなる群より選択され、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４６）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４７）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１４８）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも

１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１４９）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５０）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５１）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５２）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５３）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５４）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５５）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１５６）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン

耐性アセトラクテートシンターゼである、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１５７）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼある、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１５８）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼある、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１５９）　項目１４５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼある、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６０）　グリホセートに対する強化された耐性を有するトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、該植物または植物外植片は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドを発現し、そして少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素からなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６１）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目１６０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６２）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼである、請求項１６１に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６３）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素である、項目１６１に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６４）　トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで該植物または植物外植片は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドを発現し、そして、少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６５）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目１６４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６６）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベー

トジオキシゲナーゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６７）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６８）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１６９）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７０）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７１）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７２）　前記少なくとも１つのポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目１６５に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７３）　グリホセートに対する強化された耐性を有するトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、該植物または植物外植片は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドを発現し、少なくとも１つの第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素からなる群より選択され、そして、少なくとも１つの第２ポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼおよび変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７４）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目１７３に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７５）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７６）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７７）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、請求項１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１７８）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物

またはトランスジェニック植物外植片。
（１７９）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、請求項１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８０）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、請求項１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８１）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼであり、そして前記第２ポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８２）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８３）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８４）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドがスルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８５）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドがイミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８６）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドがイミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８７）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８８）　前記第１ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素であり、そして前記第２ポリペプチドが変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目１７４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１８９）　グリホセートに対する強化された耐性を有するトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、該植物または植物外植片は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドを発現し、そして少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼ、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼおよび変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。

（１９０）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドが、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、項目１８９に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９１）　前記ポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９２）　前記ポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素である、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９３）　前記ポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９４）　前記ポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９５）　前記ポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９６）　前記ポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９７）　前記ポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９８）　前記ポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（１９９）　前記ポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目１９０に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（２００）　作物を含む畑において雑草を制御するための方法であって、
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、およびさらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程；および、
（ｂ）該作物への有意な影響なしで該畑における該雑草の成長を阻害するのに十分である、グリホセートの効果的な適用を、該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、方法。
（２０１）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含む、項目２００に記載の方法。
（２０２）　項目２０１に記載の方法であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素からなる群より選択される、方法。
（２０３）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼである、項目２０２に記載の方法。
（２０４）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素である、項目２０２に記載の方法。
（２０５）　作物を含む畑においてグリホセート耐性雑草の発生を防止するための方法であって、
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、およびさらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺

伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程；および、
（ｂ）グリホセートの効果的な適用を、該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、方法。
（２０６）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含む、項目２０５に記載の方法。
（２０７）　項目２０６に記載の方法であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素からなる群より選択される、方法。
（２０８）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼである、項目２０７に記載の方法。
（２０９）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素である、項目２０７に記載の方法。
（２１０）　作物を含む畑において選択的に雑草を制御するための方法であって、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程、および；
（ｂ）該作物への有意な影響なしで該畑における該雑草の成長を阻害するのに十分である、グリホセートおよびさらなる該除草剤の、同時適用または経時的時差適用を該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、工程。
（２１１）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含む、項目２１０に記載の方法。
（２１２）　項目２１１に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、方法。
（２１３）　項目２１１に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤が、ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス、フォスフィノスリシン、アザフェニジン、ブタフェナシル、スルフォセート、グルフォシネート、およびプロトックスインヒビターからなる群より選択される、方法。
（２１４）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目２１２に記載の方法。
（２１５）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２１２に記載の方法。
（２１６）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２１２に記載の方法。
（２１７）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２１２に記載の方法。
（２１８）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２１２に記載の方法。
（２１９）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目２１２に記載の方法。

（２２０）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目２１２に記載の方法。
（２２１）　作物を含む畑における除草剤耐性雑草の発生を防止するための方法であって、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程、および；
（ｂ）グリホセートおよびさらなる該除草剤の、同時適用または経時的時差適用を、該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、方法。
（２２２）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含む、項目２２１に記載の方法。
（２２３）　項目２２２に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、方法。
（２２４）　項目２２１に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤が、ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス、フォスフィノスリシン、アザフェニジン、ブタフェナシル、スルフォセート、グルフォシネート、およびプロトックスインヒビターからなる群より選択される、方法。
（２２５）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目２２３に記載の方法。
（２２６）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２２３に記載の方法。
（２２７）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２２３に記載の方法。
（２２８）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２２３に記載の方法。
（２２９）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２２３に記載の方法。
（２３０）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目２２３に記載の方法。
（２３１）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目２２３に記載の方法。
（２３２）　作物を含む畑において雑草を選択的に制御するための方法であって、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子、およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程、および；
（ｂ）該作物への有意な影響なしで該畑における該雑草の成長を阻害するのに十分である、グリホセートおよびさらなる該除草剤の、同時適用または経時的時差適用を該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、方法。
（２３３）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含

む、項目２３２に記載の方法。
（２３４）　項目２３３に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片であって、ここで、前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼおよびグリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素からなる群より選択される、トランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（２３５）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼである、項目２３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（２３６）　前記さらなる機構によりグリホセート耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、グリホセート耐性グリホセート酸化還元酵素である、項目２３４に記載のトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片。
（２３７）　項目２３３に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、方法。
（２３８）　項目２３３に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤が、ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス、フォスフィノスリシン、アザフェニジン、ブタフェナシル、スルフォセート、グルフォシネート、およびプロトックスインヒビターからなる群より選択される、方法。
（２３９）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４０）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４１）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４２）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４３）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４４）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４５）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目２３７に記載の方法。
（２４６）　作物を含む畑における除草剤耐性雑草の発生を制御するための方法であって、以下：
（ａ）グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、さらなる機構によりグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子、およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドをコードする少なくとも１つの遺伝子を用いて形質転換されている、作物の種または植物を該畑に植える工程、および；
（ｂ）グリホセートおよびさらなる該除草剤の、同時適用または経時的時差適用を、該畑における作物および雑草に適用する工程、
を包含する、方法。
（２４７）　前記グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子が、配列番号１～５および１１～２６２からなる群より選択されるポリヌクレオチド配列を含

む、項目２４６に記載の方法。
（２４８）　項目２４７に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤に対する耐性を与える少なくとも１つのポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼ、および変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼからなる群より選択される、方法。
（２４９）　項目２４７に記載の方法であって、ここで、前記さらなる除草剤が、ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス、フォスフィノスリシン、アザフェニジン、ブタフェナシル、スルフォセート、グルフォシネート、およびプロトックスインヒビターからなる群より選択される、方法。
（２５０）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型ヒドロキシフェニルピルベートジオキシゲナーゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５１）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５２）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５３）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトラクテートシンターゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５４）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５５）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、フォスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼである、項目２４８に記載の方法。
（２５６）　前記さらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドが、変異型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼである、項目２４８に記載の方法。
（本発明の要旨）
生物体（例えば、植物）をグリホセートに対し抵抗性にするための方法および試薬を提供することが、本発明の目的である。本発明のこの目的およびその他の目的は、以下に記載される一つ以上の実施形態により提供される。
【００１０】
本発明の一つの実施形態は、本明細書中でＧＡＴポリペプチドといわれる新規のポリペプチドを提供する。ＧＡＴポリペプチドは、その互いの構造の類似性（例えば、ＧＡＴポリペプチドが、互いに整列させられた際の配列類似性に関して）によって特性付けられる。いくつかのＧＡＴポリペプチドは、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性、すなわちグリホセートのアセチル化を触媒する能力を有する。いくつかのＧＡＴポリペプチドはまた、グリホセート類似物およびまたはグリホセート代謝産物（例えば、アミノメチルホスホン酸）のアセチル化を触媒し得る。
【００１１】
本明細書中においてＧＡＴポリヌクレオチドといわれる新規のポリヌクレオチドもまた、提供される。ＧＡＴポリヌクレオチドは、それらがＧＡＴポリペプチドをコードする能力によって特性付けられる。本発明のいくつかの実施形態において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、よりよい植物の発現のため一つ以上の親コドンを、植物において親コドンと比較して優先的に使用される同義のコドンに置換することにより操作される。他の実施形態において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、Ｎ末端葉緑体輸送ペプチドをコードするヌクレオチド配列を導入することによって修正される。
【００１２】
ＧＡＴポリペプチド、ＧＡＴポリヌクレオチドおよびグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性は、以下により詳細に記載される。本発明はさらに、本明細書中に記載

されるＧＡＴポリペプチドおよびＧＡＴポリヌクレオチドのある程度のフラグメントを含む。

【００１３】

本発明は、本明細書中に記載されるポリペプチドおよびポリヌクレオチドの非ネイティブ型改変体を含み、ここでコードされるポリペプチドの一つ以上のアミノ酸が、変異される。

【００１４】

本発明はさらに、本発明のポリヌクレオチドを含有する核酸構築物を提供する。本構成物は、植物形質転換ベクターのようなベクターであり得る。ある局面において、本発明に属するベクターは、Ｔ－ＤＮＡ配列を含有する。本構成物は、ＧＡＴポリヌクレオチドと作動可能に連結される調節配列（例えば、プロモーター）を必要に応じて含み得、ここで、本プロモーターは、ポリヌクレオチドに関して異種であり、そして核酸構築物によって形質転換された植物細胞のグリホセート耐性を強化するためにコードされたポリペプチドの、十分な発現を引き起こすために有効である。

【００１５】

本発明のいくつかの局面において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、選択マーカー（例えば、植物、細菌、放線菌類、酵母、藻類または他の真菌類における）として機能する。例えば、ＧＡＴポリヌクレオチド選択マーカーを含むベクターによって形質転換された生物体は、グリホセート存在下でのその成長能力に基づいて選択され得る。ＧＡＴマーカー遺伝子は、この遺伝子を発現する形質転換された細胞の選択またはスクリーニングのために使用され得る。

【００１６】

本発明はさらに、形質が重ねられたベクター、すなわちＧＡＴをコードし、かつまた第２のポリヌクレオチド配列を含むベクターを提供する。この第２のポリヌクレオチド配列は、有効なレベルの第２のポリペプチドを発現する細胞または生物体において、検出可能な表現形の形質を賦与する、第２のポリペプチド配列をコードする。この検出可能な表現形の形質は、選択マーカー（例えば、除草剤抵抗性の賦与、害虫抵抗性の賦与、またはある種の可視性マーカーを提供することにより）として機能し得る。

【００１７】

一つの実施形態において、本発明は、本発明の２つ以上のポリヌクレオチドを含有する組成物を供給する。

【００１８】

２つ以上のＧＡＴポリヌクレオチドまたはコードされたポリペプチドを含む組成物は、本発明の特徴である。いくつかの場合において、これらの組成物は、例えば、少なくとも３つ以上の上記の核酸を含む核酸のライブラリーである。デオキシリボヌクレオチド３リン酸および核酸ポリメラーゼ（例えば、熱安定性核酸ポリメラーゼ）の存在下で、本発明の核酸のインキュベートにより生成される組成物と同様に、制限エンドヌクレアーゼ、ＲＮＡｓｅまたはＤＮＡｓｅによる本発明の核酸の消化、またはその核酸のその他の断片化（例えば、機械的せん断、化学的切断などによる）により生成される組成物もまた、本発明の特徴である。

【００１９】

本発明のベクター、またはその他の様式で本発明の核酸を組み入れるベクターにより形質導入された細胞は、本発明の一つの局面である。好ましい実施形態において、本細胞は、上記の核酸によってコードされるポリペプチドを発現する。

【００２０】

ある実施形態において、本発明の核酸を組み入れる細胞は、植物細胞である。本発明の核酸を組み込んでいるトランスジェニック植物、トランスジェニック植物細胞、およびトランスジェニック植物外植片もまた、本発明の特徴である。いくつかの実施形態において、トランスジェニック植物、トランスジェニック植物細胞、またはトランスジェニック植物外植片は、本発明の核酸にコードされるグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ

活性を有する外因性のポリペプチドを発現する。本発明はまた、本発明のトランスジェニック植物により産生されたトランスジェニック種子を提供する。

【００２１】

本発明はさらに、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を持つポリペプチドおよび別の機構（例えば、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキミ酸－３－リン酸シンターゼおよび／またはグリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼ）によってグリホセート耐性を与えるポリペプチドの発現のため、グリホセートに対する強化された耐性を持つトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、ポリペプチドの発現によって、さらなる除草剤に対し耐性と同様に、グリホセートに対する強化された耐性を持つトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、グリホセートに対する強化された耐性ならびにグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチド、別の機構（例えば、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキミ酸－３－リン酸シンターゼおよび／またはグリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼ）によってグリホセート耐性を与えるポリペプチド、およびさらなる除草剤に対し耐性を与えるポリペプチド（例えば、変異されたヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセト乳酸シンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン（ｉｍｉｄａｚｏｌｉｎｏｎｅ）耐性アセト乳酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、ホスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼおよび変異されたプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ）の発現に起因するさらなる除草剤に対する耐性を持つトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片を提供する。

【００２２】

本発明はまた、グリホセートに対する強化された耐性、ならびにグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性を有するポリペプチドおよびさらなる除草剤に対し耐性を与えるポリペプチド（例えば、変異されたヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセト乳酸シンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセト乳酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、ホスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼおよび変異されたプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ）の発現に起因するさらなる除草剤に対する耐性を持つトランスジェニック植物またはトランスジェニック植物外植片を提供する。

【００２３】

本発明のポリペプチドをコードする核酸を細胞中に導入し、引き続いて発現させ、そしてそれらを細胞または培地から回収することによる本発明のポリペプチドを生成する方法は、本発明の特徴である。好ましい実施形態において、本発明のポリペプチドを発現する細胞は、トランスジェニック植物細胞である。

【００２４】

配列番号：６～１０および２６３～５１４に由来する抗原に対して反応するが、天然に存在する関連する配列には（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＣＡＡ７０６６４の部分配列によって表わされるペプチド）反応しないポリクローナル抗血清によって特異的に結合されるポリペプチド、ならびに配列番号：６～１０および２６３～５１４の任意の一つ以上に由来する抗原の投与によって産生される抗体および／または前記の抗体に特異的に結合し、そしてＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＣＡＡ７０６６４に対応する天然に存在するポリペプチドに対し特異的に結合しない抗体は、すべて本発明の特徴である。

【００２５】

本発明の別の局面は、インビトロまたはインビボにおける本発明の核酸を組換えることまたは変異させることにより新規のＧＡＴポリヌクレオチドおよびＧＡＴポリペプチドを生成するためのポリヌクレオチドの多様化の方法に関する。一つの実施形態において、組換えは、少なくとも一つの組換えＧＡＴポリヌクレオチドのライブラリーを生成する。上記のように生成されるこのライブラリーは、このライブラリーを構成する細胞と同様に、

本発明の実施形態である。さらに、本発明の核酸の変異による修正されたＧＡＴポリヌクレオチドを産生する方法は、本発明の実施形態である。本発明の方法によって産生される組換えおよび変異ＧＡＴポリヌクレオチドおよびポリペプチドもまた、本発明の実施形態である。

【００２６】

本発明のいくつかの局面において、多様化は、インビトロ、インビボ、インシリコ、またはこれらの組み合わせにおいて達成され得る、再帰的な組換えを使用して成し遂げられる。以下により詳細に記載される多様化法のいくつかの実施例は、ファミリーシャッフリング（ｆａｍｉｌｙ　ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ）法および合成シャッフリング（ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ　ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ）法である。

【００２７】

本発明は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードするポリヌクレオチドにより植物または植物細胞を形質転換すること、および形質転換された植物細胞からトランスジェニック植物を必要に応じて再生することを包含するグリホセート抵抗性トランスジェニック植物または植物細胞を作製するための方法を提供する。ある局面において、このポリヌクレオチドは、ＧＡＴポリヌクレオチドであり、必要に応じて細菌供給源に由来するＧＡＴポリヌクレオチドである。本発明のある局面において、本方法は、形質転換された植物の成長を阻害することなしに、同種の野生型植物の成長を阻害する濃度のグリホセートにより、形質転換された植物または植物細胞を増殖させることを包含し得る。本方法は、漸増する濃度のグリホセートにおいて、および／または同種の野生型植物または植物細胞に対して致死的であるグリホセート濃度中において、形質転換された植物または植物細胞あるいは植物または植物細胞の子孫を増殖させることを包含し得る。

【００２８】

本方法によって作製されるグリホセート抵抗性トランスジェニック植物は、例えば、その植物を第２の植物と交配することによって、繁殖させ得、その結果、少なくともいくつかのこのような交配による子孫はグリホセート耐性を示す。

【００２９】

本発明はさらに、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子による形質転換の結果、グリホセート耐性である農作物の種子または作物を農地に植付けること、および農作物に対する有意な影響なしに雑草を制御するために十分な量のグリホセートを農地において農作物および雑草に対して適用することを包含する、農作物を有する農地において、選択的に雑草を制御するための方法を提供する。

【００３０】

本発明はさらに、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子および別の機構（例えば、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキミ酸－３－リン酸シンターゼおよび／またはグリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼ）によってグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする遺伝子による形質転換の結果、グリホセート耐性である農作物の種子または作物を農地に植付けること、ならびに農作物に対する有意な影響なしに雑草を制御するために十分な量のグリホセートを農地において農作物および雑草に対して適用することを包含する、農地において雑草を制御し、そして農作物を含む農地においてグリホセート抵抗性の雑草の出現を予防する方法を提供する。

【００３１】

さらなる実施形態において、本発明は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子、別の機構（例えば、グリホセート耐性５－エノールピルビルシキミ酸－３－リン酸シンターゼおよび／またはグリホセート耐性グリホセートキシドレダクターゼ）によってグリホセート耐性を与えるポリペプチドをコードする遺伝子、およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチド（例えば、変異されたヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセト乳酸シンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセト乳酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、ホスフィノスリシンアセチルトランスフ

ェラーゼおよび変異されたプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ）をコードする遺伝子による形質転換の結果、グリホセート耐性である農作物の種子または作物を用いた農地に植付けること、ならびに農作物に対する有意な影響なしに雑草を制御するための十分な量のグリホセートおよびさらなる除草剤（例えば、ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス（ｂｉａｌａｐｈｏｓ）、フォスフォノスリシン、アザフェニジン（ａｚａｆｅｎｉｄｉｎ）、ブタフェナシル（ｂｕｔａｆｅｎａｃｉｌ）、スルフォセート（ｓｕｌｆｏｓａｔｅ）、グルホシネート、およびプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（ｐｒｏｔｏｘ）インヒビター）を農地における農作物および雑草に適用することを包含する、農地において雑草を制御しそして農作物を含む農地においてグリホセート抵抗性の雑草の出現を予防する方法を提供する。

【００３２】

本発明はさらに、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子およびさらなる除草剤に対する耐性を与えるポリペプチドをコードする遺伝子（例えば、変異されたヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ、スルホンアミド耐性アセト乳酸シンターゼ、スルホンアミド耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセト乳酸シンターゼ、イミダゾリノン耐性アセトヒドロキシ酸シンターゼ、ホスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼおよび変異されたプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ）による形質転換の結果、グリホセート耐性である農作物の種子または植物を農地に植付けること、ならびに農作物に対する有意な影響なしに雑草を制御するための十分な量のグリホセートおよびさらなる除草剤（例えば、ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼインヒビター、スルホンアミド、イミダゾリノン、ビアラホス、フォスフォノスリシン、アザフェニジン、ブタフェナシル、スルフォセート、グルホシネート、および変異されたプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼインヒビター）を適用することを包含する、農作物を有する農地において雑草を制御するための方法および除草剤抵抗性の雑草の出現を予防する方法を提供する。

【００３３】

本発明はさらに、グリホセートに対して耐性である、遺伝学的に形質転換された植物の作製のための方法を提供し、この方法は、組換え型二本鎖ＤＮＡ分子を植物細胞ゲノムに挿入する工程であって、上記の組換え型二本鎖ＤＮＡ分子は、（ｉ）植物細胞においてＲＮＡ配列の生成を引き起こすため機能するプロモーター；（ｉｉ）ＧＡＴをコードするＲＮＡ配列の生成を引き起こす構造ＤＮＡ配列；および（ｉｉｉ）植物細胞においてＲＮＡ配列の３’末端にポリアデニルヌクレオチドのストレッチを付加するため、機能する３’非翻訳領域を含み；ここで、プロモーターは、構造ＤＮＡ配列に関して異種であり、そしてＤＮＡ分子により形質転換される植物細胞のグリホセート耐性を強化するためにコードされたポリペプチドの十分な発現を引き起こすために適用される、工程；形質転換された植物細胞を獲得する工程；およびグリホセートに対する耐性が増加した遺伝学的に形質転換された植物を、形質転換された植物細胞から再生する工程を包含する。

【００３４】

本発明はさらに、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子による形質転換の結果、グリホセート耐性である作物を、作物が農作物を産出するような条件の元で生育させる工程；および作物から農作物を収穫する工程を包含する、農作物の産生のための方法を提供する。これらの方法は、しばしば作物に対する雑草の制御に有効な濃度のグリホセートの適用を含む。例示的な作物として、綿、トウモロコシ、およびダイズが挙げられる。

【００３５】

本発明はまた、配列番号１－５１４に対応する文字列を有する配列記録から構成されるデータベースを含むコンピュータ、コンピュータで読み取り可能な媒体、および集中型システムを提供する。上記の集中型システムは、互いにおよび／または任意のさらなる核酸またはアミノ酸配列と共に、配列番号１－５１４に対応する任意の一つ以上の文字列の選

択、整列、翻訳、逆翻訳または閲覧のための一つ以上の指示セットを必要に応じて含む。
【図面の簡単な説明】
【００３６】
【図１】図１は、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ（「ＧＡＴ」）により触媒されるグリホセートのＮ－アセチル化を描く。
【図２】図２は、質量分析装置による、ネイティブＧＡＴ活性を発現する例示的なＢａｃｉｌｌｕｓ培養物によって生成されるＮ－アセチルグリホセートの検出を図示する。
【図３】図３は、異なる株の細菌から単離されるＧＡＴ配列とＢａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ由来のｙｉｔＩとの間の相対的同一性を表として示す。
【図４】図４は、Ｅ．ｃｏｌｉ培養物からＧＡＴ酵素を発現および精製するためのプラスミドｐＭＡＸＹ２１２０のマップである。
【図５】図５は、典型的なＧＡＴ酵素反応混合物の時間に従い増加されるＮ－アセチルグリホセート産生を示す質量分析装置の出力である。
【図６】図６は、グリホセートのK_Mを２．９ｍＭとして計算された、ＧＡＴ酵素の速度論データのプロットである。
【図７】図７は、アセチルＣｏＡについてK_Mを２μＭとして計算された、図６のデータから引き出された速度論データのプロットである。
【図８】図８は、ＡＭＰＡ経路を経る、土壌におけるグリホセートの分解を記述する模式図である。
【図９】図９は、グリホセート分解のサルコシン経路を記述する模式図である。
【図１０】図１０は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックスである。
【図１１】図１１は、プラスミドｐＭＡＸＹ２１９０のマップである。
【図１２】図１２は、ｇａｔ選択マーカーを有するＴ－ＤＮＡ構成物を描く。
【図１３】図１３は、ｇａｔ選択マーカーを有する酵母発現ベクターを描く。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
（詳細な議論）
本発明は、Ｎ－アセチルトランスフェラーゼ活性を示す新規のクラスの酵素に関する。一つの局面において、本発明は、グリホセートおよびグリホセートアナログをアセチル化できる新規のクラスの酵素（例えば、グリホセートＮ－トランスフェラーゼ（「ＧＡＴ」）活性を有する酵素）に関する。上記の酵素は、化合物の２級アミンをアセチル化する能力によって特性付けされる。本発明のいくつかの局面において、化合物は図１に概略的に描かれるような除草剤（例えば、グリホセート）である。この化合物はまた、グリホセートアナログまたはグリホセート分解による代謝産物（例えば、アミノメチルホスホン酸）であり得る。グリホセートのアセチル化は、グリホセートの異化のための一つの代謝経路において重要な触媒ステップであるが、天然に存在する酵素、単離された酵素、または組換え型酵素によるグリホセートの酵素学的なアセチル化は、これまで記載されていない。従って、本発明の核酸およびポリペプチドは、除草剤抵抗性を移入するための新しい生化学的な経路を提供する。
【００３８】
一つの局面において、本発明は、ＧＡＴポリペプチドをコードする新規の遺伝子を提供する。天然に存在するポリヌクレオチドに相当する単離されたＧＡＴポリヌクレオチドおよび組換え型ＧＡＴポリヌクレオチド、ならびに組換え型および操作された（例えば、多様化された）ＧＡＴポリペプチドば、本発明の特徴である。ＧＡＴポリヌクレオチドは、配列番号：１～５および１１～２６２によって例示される。特異的ＧＡＴポリヌクレオチドおよびポリペプチド配列は、本発明の説明を助ける例示として提供され、そしてこれは、本明細書において記載されるおよび／または特許請求されるＧＡＴポリヌクレオチドおよびポリペプチドの種類の範囲を限定することを意図しない。
【００３９】
本発明はまた、改良されたおよび／または強化された特性（例えば、変更されたグリホ

セートに対するＫｍ、増加された触媒作用速度、増加された安定性など、本明細書に記載される新しいまたは改良された活性のためのライブラリーのポリヌクレオチド構成要素の選択に基づく）を有するＧＡＴポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含むさらなるＧＡＴポリヌクレオチドを生成するための多様化されるライブラリーを生成するおよび選択するための方法を提供する。上記のポリヌクレオチドは、グリホセート抵抗性トランスジェニック植物の生成において特に都合よく使用される。

【００４０】

本発明のＧＡＴポリペプチドは、新規の酵素活性を示す。具体的には、合成除草剤のグリホセートの酵素学的アセチル化は、本発明の以前には認められていなかった。従って、本明細書に記載されるポリペプチド（例えば、配列番号：６～１０および２６３～５１４によって例示される）は、インビボ（例えば、植物において）において機能するグリホセートの解毒のための新規の生化学的な経路を規定する。

【００４１】

従って、本発明の核酸およびポリペプチドは、トランスジェニック植物における除草剤選択性の設計のための、新しい核酸、ポリペプチド、および生化学的経路を提供することにより、グリホセート抵抗性植物の生成において意義深い重要性を有する。

【００４２】

（定義）

本発明を詳細に記載する前に、本発明は、特定の化合物または生物系に限定されず、これらは当然、変動し得るということが理解されるべきである。本明細書において使用される専門用語は、特定の実施形態を記載することのみを目的とし、そして限定することは意図しないこともまた理解されるべきである。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合に、単数形の「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、その内容がそうではないと明白に示さない限り、複数の言及を含む。従って、例えば、「デバイス（ａ　ｄｅｖｉｃｅ）」との言及は、２つ以上のこのようなデバイスの組み合わせを含み、「遺伝子融合構築物（ａ　ｇｅｎｅ　ｆｕｓｉｏｎ　ｃｏｎｓｔｒｕｃｔ）」、との言及は、構築物の混合物を含む、などである。

【００４３】

他で定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されているのと同じ意味を持つ。本明細書中において記載される類似または均等であるすべての方法および材料は、本発明の試験のための業務において使用され得、適当な材料および方法を使用する具体的な実施例が、本明細書中に記載される。

【００４４】

本発明の記載および特許請求において、下記の専門用語は、以下に提示される定義に基づいて使用される。

【００４５】

本発明の目的のために、用語「グリホセート」は、任意の除草のため有効な形態のＮ－ホスホノメチルグリシン（その任意の塩を含む）および植物（ｐｌａｎｔａ）におけるグルホサートアニオン生成を生じるその他の形態を含むとみなされるべきである。用語「グリホセートアナログ」は、グリホセートアナログが除草のため有効であるレベルにＥＰＳＰＳを阻害するための能力を有する、グリホセート（ｇｌｙｐｈｏｓｔａｔｅ）の任意の構造上のアナログをいう。

【００４６】

本明細書中で使用される場合、用語「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ活性」または「ＧＡＴ活性」とは、例えば図１に図示されるように、グリホセートの２級アミン基のアセチル化を触媒する能力をいう。「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ」または「ＧＡＴ」は、グリホセート、グリホセートアナログ、および／またはグリホセートの主要な代謝産物（すなわち、ＡＭＰＡまたはサルコシン）のアミン基のアセチル化を触媒する酵素である。本発明のいくつかの好ましい実施形態において、ＧＡＴは、

アセチル基をアセチルＣｏＡからグリホセートの２級アミンおよびＡＭＰＡの１級アミンに転移し得る。本明細書中に記載される例示的なＧＡＴは、ｐＨ５～９において活性であり、ｐＨ６．５～８．０の範囲内で最適な活性を有する。活性は、当該分野で周知の種々の速度論的パラメーター（例えば、k_{cat}、K_M、およびk_{cat}/K_M）を用いて定量化され得る。これらの速度論的パラメーターは、実施例７において以下に記載されるように決定され得る。所定のポリヌクレオチドまたは相補的なポリヌクレオチドは、任意の特定されたヌクレオチド配列から決定され得る。

【００４７】

用語「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド配列」および「核酸」は、ヌクレオチド（Ａ、Ｃ、Ｔ、Ｕ、Ｇなど、または天然に存在するかもしくは人工的なヌクレオチドのアナログ）例えば関連する文脈に依存して、ＤＮＡまたはＲＮＡ、あるいはそれらの表現（例えば、文字列など）のポリマーをいうために、使用される。

【００４８】

同様に、「アミノ酸配列」とは、アミノ酸のポリマー（タンパク質、ポリペプチドなど）または、アミノ酸ポリマーを意味する文字列であり、文脈に依存する。用語「タンパク質」「ポリペプチド」および「ペプチド」は、本明細書中において交換可能に使用され得る。

【００４９】

ポリヌクレオチド、ポリペプチドまたは他の成分は、通常、それらが関連する成分（他のタンパク質，核酸、細胞、合成試薬など）から部分的または完全に分離される場合、「単離される」。核酸またはポリペプチドは、それが人工的もしくは操作されたタンパク質または核酸である場合、または人工的または操作されたタンパク質または核酸に由来する場合、「組換え」である。例えば、ベクターまたは他のいずれかの異種位置に（例えば、組換え生物のゲノムに）挿入され、その結果、天然に見い出されるような、そのポリヌクレオチドに通常隣接するヌクレオチド配列に関連しないポリヌクレオチドは、組換えポリヌクレオチドである。インビトロまたはインビボにおいて組換えポリヌクレオチドから発現されるタンパク質は、組換えポリペプチドの例である。同様に、天然に見られないポリヌクレオチド配列（例えば、天然に存在する遺伝子の改変体）は、組換えである。

【００５０】

用語「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼポリペプチド」および「ＧＡＴポリペプチド」は、本明細書中に提供される新規のポリペプチドのファミリーのうちのいずれかをいうために互換的に用いられる。

【００５１】

用語「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼポリヌクレオチド」および「ＧＡＴポリヌクレオチド」は、ＧＡＴポリペプチドをコードするポリヌクレオチドをいうために互換的に用いられる。

【００５２】

「サブ配列」または「フラグメント」は、全配列の任意の部分である。

【００５３】

アミノ酸ポリマーまたはヌクレオチドポリマーの番号付けは、そのポリマーの所定のモノマー成分（アミノ酸残基、組み込まれるヌクレオチドなど）の位置が、選択される参照ポリペプチドまたはポリヌクレオチドにおいて同じ残基位置に対応するとき、選択されるアミノ酸ポリマーまたは核酸の番号付けに対応する。

【００５４】

ベクターは、選択される核酸による細胞形質導入または細胞における核酸の発現を促進するための組成物である。ベクターとしては、例えば、プラスミド、コスミド、ウイルス、ＹＡＣ、バクテリア、ポリ－リジン、染色体組込みベクター、エピソームベクターなどが挙げられる。

【００５５】

「ポリヌクレオチド配列またはアミノ酸配列の実質的な全長」とは、配列の少なくとも

約７０％、一般的には配列の少なくとも約８０％、または代表的には配列の約９０％以上をいう。

【００５６】

本明細書中に使用される場合、「抗体」とは、イムノグロブリン遺伝子またはイムノグロブリン遺伝子フラグメントによって実質的にまたは部分的にコードされる１つ以上のポリペプチドを含むタンパク質をいう。認識されているイムノグロブリン遺伝子としては、κ、λ、α、γ、δ、εおよびμ定常領域遺伝子、ならびに無数のイムノグロブリン可変領域遺伝子と同様にが挙げられる。軽鎖は、κまたはλのいずれかとして分類される。重鎖は、γ、μ、α、δ、またはεとして分類され、これらは、それぞれ、順にイムノグロブリンクラス、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤおよびＩｇＥを規定する。代表的なイムノグロブリン（抗体）構造単位は、テトラマーを含む。それぞれのテトラマーは、ポリペプチド鎖の２つの同一のペア（それぞのペアは１つの「軽鎖」（約２５ｋＤ）および１つの「重鎖」（約５０ｋＤ～７０ｋＤ）を有する）より構成される。それぞれの鎖のＮ末端は、主に抗原認識を担う約１００から１１０以上のアミノ酸の可変領域を規定する。用語、可変軽鎖（ＶＬ）および可変重鎖（ＶＨ）は、それぞれ、これらの軽鎖および重鎖をいう。抗体は、インタクトなイムノグロブリンとして、または様々なペプチダーゼによる消化によって生成され十分特徴付けられた多々のフラグメントとして存在する。それゆえ、例えば、ペプシンは、それ自体ジスルフィド結合によってＶＨ－ＣＨ１に結合する軽鎖であるＦａｂのダイマー（Ｆ（ａｂ）’２）を生成するために、ヒンジ領域におけるジスルフィド連結のもとで抗体を消化する。Ｆ（ａｂ）’２は、温和な条件下においてヒンジ領域におけるジスルフィド連結を還元して壊し得、それによって（Ｆａｂ’）２ダイマーはＦａｂ’モノマーに変換される。Ｆａｂ’モノマーは、事実上、ヒンジ領域の一部を有するＦａｂである（他の抗体フラグメントのより詳細な説明に関しては、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，第４版，Ｗ．Ｅ．Ｐａｕｌ（編），Ｒａｖｅｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎ．Ｙ．（１９９８）を参照）。様々な抗体フラグメントは、インタクトな抗体の消化によって定義されるが、当業者は、このようなＦａｂ’フラグメントが、化学的にまたは組換えＤＮＡ方法論のいずれかを用いることによって新規に合成され得ることを理解する。それゆえ、用語抗体はまた、本明細書中に使用される場合、全抗体の改変によって産生されるかまたは組換えＤＮＡ方法論を用いて新規に合成されるかのいずれかである、抗体フラグメントを包含する。抗体としては、一本鎖抗体（可変重鎖および可変軽鎖が、連続したポリペプチドを形成するように一緒に連結する（直接にまたはペプチドリンカーを通して）一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）抗体を含む）が挙げられる。

【００５７】

「クロロプラスト移行ペプチド（ｃｈｌｏｒｏｐｌａｓｔ　ｔｒａｎｓｉｔ　ｐｅｐｔｉｄｅ）」とは、タンパク質に結合して翻訳されるアミノ酸配列であり、タンパク質が生成される細胞において存在するクロロプラストまたは他の色素体型にタンパク質を方向付ける。「クロロプラスト移行配列」とは、クロロプラスト移行ペプチドをコードするヌクレオチド配列をいう。

【００５８】

「シグナルペプチド」とは、タンパク質に結合して翻訳されるアミノ酸配列であり、タンパク質を分泌系へ方向付ける（Ｃｈｒｉｓｐｅｅｌｓ，Ｊ．Ｊ．，（１９９１）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｐｌａｎｔ　Ｐｈｙｓ．Ｐｌａｎｔ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４２：２１－５３）。タンパク質が液胞に方向付けられる場合、液胞標的化シグナル（前出）がさらに付け加えられ得、あるいは、小胞体に方向付けられれる場合、小胞体保持シグナル（前出）が付け加えられ得る。タンパク質が核に方向付けられる場合、存在するいかなるシグナルペプチドもが取り除かれ、代わりに核局在化シグナルが含まれるべきである（Ｒａｉｋｈｅｌ，Ｎ．（１９９２）Ｐｌａｎｔ　Ｐｈｙｓ．１００：１６２７－１６３２）。

【００５９】

ポリヌクレオチドに対して適用される用語「多様化」および「多様性」とは、親のポリヌクレオチドの複数の改変形態の生成、または複数の親のポリヌクレオチドの複数の改変

形態の生成をいう。ポリヌクレオチドがポリペプチドをコードする場合、ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列における多様性は、コードされる対応するポリペプチドに多様性（例えば、複数のポリペプチド改変体をコードするポリヌクレオチドの多様なプール）を生み出し得る。本発明のいくつかの実施形態において、この配列多様性は、望ましい機能的属性を有する改変体に対する多様化したポリヌクレオチド（例えば、増強した機能特性を有するＧＡＴポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）のライブラリーをスクリーニング／選択することによって得られる。

【００６０】

用語「コードする」とは、１つ以上のアミノ酸をコードするためのヌクレオチド配列の能力をいう。この用語は、開始コドンまたは終止コドンを必要としない。アミノ酸配列は、ポリヌクレオチド配列およびその相補鎖によって提供される６つの異なるリーディングフレームのいずれか１つにおいてコードされ得る。

【００６１】

本明細書中に使用される場合、用語「人工的改変体」とは、改変されたＧＡＴポリヌクレオチド（例えば、配列番号１～５および１１～２６２、または生物から単離された天然に存在するＧＡＴポリヌクレオチドのいずれか１つの改変された形態）によってコードされる、ＧＡＴ活性を有するポリペプチドをいう。改変されたポリヌクレオチドは（これは、適切な宿主において発現される場合人工的改変体がそこから産生される）、ＧＡＴポリヌクレオチドの改変による人為的介入を通して得られる。

【００６２】

用語「核酸構築物」または「ポリヌクレオチド構築物」は、一本鎖または二本鎖のいずれかの核酸分子を意味し、これは、天然に存在する遺伝子から単離されるか、または他に天然に存在しない様式で核酸のセグメントを含むように改変されている。用語核酸構築物は、核酸構築物が本発明のコード配列の発現に必要である制御配列を含む場合、用語「発現カセット」と同義である。

【００６３】

用語「制御配列」は、本明細書中において、本発明のポリペプチドの発現に必要または有利な全ての成分を含むように規定される。それぞれの制御配列は、ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に対してネイティブであっても外来であってもよい。このような制御配列としては、リーダー、ポリアデニル化配列、プロペプチド配列、プロモーター、シグナルペプチド配列、および転写ターミネーターが挙げられるが、これらに限定されない。制御配列は、最小でプロモーターならびに転写終止シグナルおよび翻訳終止シグナルを包含する。制御配列は、制御配列とポリペプチドをコードするヌクレオチド配列のコード領域との連結を促進する特異的制限部位を導入するためのリンカーを備え得る。

【００６４】

用語「作動可能に連結された」は、本明細書中において、制御配列がポリペプチドの発現を誘導するように、制御配列が、ＤＮＡ配列のコード配列に対応する位置に適切に配置される立体配置として定義される。

【００６５】

本明細書中に使用される場合、用語「コード配列」は、そのタンパク質産物のアミノ酸配列を直接特定するヌクレオチド配列をカバーすることを意図する。コード配列の境界は、一般的に、通常ＡＴＧ開始コドンから始まるオープンリーディングフレームによって決定される。コード配列は、代表的に、ＤＮＡ、ｃＤＮＡ、および／または組換えヌクレオチド配列を包む。

【００６６】

本文脈において、用語「発現」は、ポリペプチドの産生に関与するいかなる工程も包含し、この工程としては、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾、および分泌が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６７】

本文脈において、用語「発現ベクター」は、本発明のポリペプチドをコードするセグメ

ントを含む、線状ＤＮＡ分子または環状ＤＮＡ分子をカバーし、これは、その転写を提供するさらなるセグメントに作動可能に連結する。

【００６８】

本明細書中に使用される場合、用語「宿主細胞」は、核酸構築物での形質転換を受けやすい任意の細胞型を含む。

【００６９】

用語「植物」は、全植物、苗状の栄養器官／構造（例えば、葉、茎、および塊茎）、根、花および花器官／構造（例えば、包葉、萼片、花弁、おしべ、心皮、やく、および胚珠）、種子（胚、内乳、および種皮を含む）および果実（成熟子房）、植物組織（例えば、維管束組織、基本組織など）および細胞（例えば、孔辺細胞、卵細胞、突起様構造など）、ならびにそれらの子孫を包含する。本発明の方法において用いられ得る植物のクラスは、一般的に、被子植物（単子葉植物および双子葉植物）、裸子植物、シダ、および多細胞性藻類を含む形質転換技術の影響を受けやすい、高等植物および下等植物のクラスほど広く、異数体、倍数体、二倍体、半数体および半接合体を含む様々な倍数性レベルの植物を包含する。

【００７０】

本明細書中に使用される場合、用語「異種」は、一方のエレメントがもう一方のエレメントに近接して天然においては通常見い出されないことを示す２つ以上のエレメント間の関係を記載する。それゆえ、例えば、ポリヌクレオチド配列が外来種に由来する場合、または同種に由来するポリヌクレオチド配列がその元の形態から変更されている場合、そのポリヌクレオチ配列は生物または第二のポリヌクレオチド配列に対して「異種」である。例えば、異種コード配列に作動可能に連結しているプロモーターとは、プロモーターが由来する種とは異なる種に由来するコード配列をいうか、または同種に由来するコード配列である場合、そのプロモーターに天然には関連しないコード配列（例えば、遺伝子操作されたコード配列または異なる生態型もしくは変種に由来する対立遺伝子）をいう。異種のポリペプチドの例としては、トランスジェニック生物における組換えポリヌクレオチドから発現したポリペプチドが挙げられる。異種ポリヌクレオチドおよび異種ポリペプチドは、組換え分子の形態をとる。

【００７１】

さらなる様々な用語が、本明細書中において定義されるか、そうでなければ特徴付けられる。

（グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ）

１つの局面において、本発明は、単離された酵素または組換え酵素の新規ファミリー（本明細書中において「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ」、「ＧＡＴ」、または「ＧＡＴ酵素」と称される）を提供する。ＧＡＴは、ＧＡＴ活性を有する酵素であり、好ましくは、ＧＡＴを発現するように操作されたトランスジェニック植物に対しある程度のグリホセート耐性を与えるための十分な活性を有する酵素である。ＧＡＴのいくつかの例としては、以下により詳細に記載されるＧＡＴポリペプチドが挙げられる。

【００７２】

当然、ＧＡＴを介するグリホセート耐性は、ＧＡＴ活性、トランスジェニック植物におけるＧＡＴ発現レベル、特定の植物、除草剤適用の性質およびタイミングなどの複合した機能である。当業者は、特定の状況においてグリホセート耐性をもたらすのに必要なＧＡＴ活性のレベルを過度の実験なしに決定し得る。

【００７３】

ＧＡＴ活性は、慣習的な動的パラメータである、k_{cat}、K_M、およびk_{cat}/K_Mを用いて特徴付けられ得る。k_{cat}は、特に高基質濃度における、アセチル化の速度の基準として考えられ、K_Mは、その基質（例えば、アセチルＣｏＡおよびグリホセート）に対するＧＡＴの親和性の基準であり、そしてk_{cat}/K_Mは、基質親和性および触媒速度の両方を考慮に入れる触媒効果の基準である（このパラメータは、基質の濃度が少なくとも部分的に律速段階である状況において特に重要である）。一般的に、より高いｋ

$_{cat}$またはk_{cat}/K_Mを有するＧＡＴは、より低いk_{cat}またはk_{cat}/K_Mを有する別のＧＡＴよりも効率の良い触媒である。より低いK_Mを有するＧＡＴは、より高いK_Mを有する別のＧＡＴよりも効率の良い触媒である。それゆえ、当業者は、一方のＧＡＴが別のＧＡＴより効率が良いかどうかを決定するために２つの酵素についての動的パラメータを比較し得る。k_{cat}、k_{cat}/K_MおよびK_Mの相対的重要性は、ＧＡＴが機能することが予想される状況（例えば、グリホセートに関するK_Mに対し予想されるグリホセートの有効濃度）に依存して変化する。ＧＡＴ活性はまた、多くの機能特性（例えば、安定性、阻害に対する感受性、または他の分子による活性化など）のいずれかによって特徴づけられ得る。

【００７４】

（グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼポリペプチド）

１つの局面において、本発明は、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドの新規ファミリー（本明細書中において「グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼポリペプチド」または「ＧＡＴポリペプチド」と称される）を提供する。ＧＡＴポリペプチドは、ＧＡＴの新規ファミリーに対するそれらの構造的類似性によって特徴付けられる。全てではないが多くのＧＡＴポリペプチドは、ＧＡＴである。その特質は、ＧＡＴポリペプチドが構造によって定義されるのに対し、ＧＡＴは機能によって定義される。ＧＡＴポリペプチドの一部は、好ましくは、効果的なレベルでこのタンパク質を発現するトランスジェニック植物に対してグリホセート耐性を与えるよう機能するレベルのＧＡＴ活性を有するＧＡＴポリペプチドを含む。グリホセート耐性を与える際に使用するためのいくつかの好ましいＧＡＴポリペプチドは、少なくとも$1min^{-1}$のk_{cat}、またはより好ましくは少なくとも$10min^{-1}$、$100min^{-1}$、または$1000min^{-1}$のk_{cat}を有する。グリホセート耐性を与える際に使用する他の好ましいＧＡＴポリペプチドは、１００ｍＭ程度のK_M、またはより好ましくは１０ｍＭ、１ｍＭもしくは０．１ｍＭ以下のK_M、を有する。グリホセート耐性を与える際に使用するための、さらなる他の好ましいＧＡＴポリペプチドは、少なくとも$1mM^{-1}min^{-1}$以上のk_{cat}/K_M、またはより好ましくは少なくとも$10mM^{-1}min^{-1}$、$100mM^{-1}min^{-1}$、$1000mM^{-1}min^{-1}$、または$10,000mM^{-1}min^{-1}$のk_{cat}/K_Mを有する。

【００７５】

代表的なＧＡＴポリペプチドは、様々なバクテリア株から単離され、そして特徴付けられてきた。単離され、そして特徴付けられたモノマーのＧＡＴポリペプチドの１つの例は、約１７ｋＤの分子ラジウス（ｒａｄｉｕｓ）を有する。Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓから単離された代表的なＧＡＴ酵素（配列番号７）は、グリホセートに関し約２．９ｍＭのK_mを示し、アセチルＣｏＡに関し約２μＭのK_mを示す（$6min^{-1}$のk_{cat}を有す）。

【００７６】

用語「ＧＡＴポリペプチド」とは、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列と、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、任意のポリペプチドをいう。本発明のいくつかの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列と、少なくとも、４４０、４４５、４５０、４５５、４６０、４６５、４７０、４７５、４８０、４８５、４９０、４９５、５００、５０５、５１０、５１５、５２０、５２５、５３０、５３５、５４０、５４５、５５０、５５５、５６０、５６５、５７０、５７５、５８０、５８５、５９０、５９５、６００、６０５、６１０、６１５、６２０、６２５、６３０、６３５、６４０、６４５、６５０、６５５、６６０、６６５、６７０、６７５、６８０、６８５、６９０、６９５、７００、７０５、７１０、７１５、７２０、７２５、７３０、７３５、７４０、７４５、７５

０、７５５、または７６０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００７７】

本発明の１つの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号４５７と、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号４５７と、少なくとも、４４０、４４５、４５０、４５５、４６０、４６５、４７０、４７５、４８０、４８５、４９０、４９５、５００、５０５、５１０、５１５、５２０、５２５、５３０、５３５、５４０、５４５、５５０、５５５、５６０、５６５、５７０、５７５、５８０、５８５、５９０、５９５、６００、６０５、６１０、６１５、６２０、６２５、６３０、６３５、６４０、６４５、６５０、６５５、６６０、６６５、６７０、６７５、６８０、６８５、６９０、６９５、７００、７０５、７１０、７１５、７２０、７２５、７３０、７３５、７４０、７４５、７５０、７５５、または７６０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００７８】

本発明の１つの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号４４５と、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号４４５と、少なくとも、４４０、４４５、４５０、４５５、４６０、４６５、４７０、４７５、４８０、４８５、４９０、４９５、５００、５０５、５１０、５１５、５２０、５２５、５３０、５３５、５４０、５４５、５５０、５５５、５６０、５６５、５７０、５７５、５８０、５８５、５９０、５９５、６００、６０５、６１０、６１５、６２０、６２５、６３０、６３５、６４０、６４５、６５０、６５５、６６０、６６５、６７０、６７５、６８０、６８５、６９０、６９５、７００、７０５、７１０、７１５、７２０、７２５、７３０、７３５、７４０、７４５、７５０、７５５、または７６０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００７９】

本発明の１つの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号３００と、少なくとも４３０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス、１１のギャップ存在ペナルティ、および１つのギャップ伸長ペナルティを用い、配列番号３００と、少なくとも、４４０、４４５、４５０、４５５、４６０、４６５、４７０、４７５、４８０、４８５、４９０、４９５、５００、５０５、５１０、５１５、５２０、５２５、５３０、５３５、５４０、５４５、５５０、５５５、５６０、５６５、５７０、５７５、５８０、５８５、５９０、５９５、６００、６０５、６１０、６１５、６２０、６２５、６３０、６３５、６４０、６４５、６５０、６５５、６６０、６６５、６７０、６７５、６８０、６８５、６９０、６９５、７００、７０５、７１０、７１５、７２０、７２５、７３０、７３５、７４０、７４５、７５０、７５５、または７６０の類似性スコアを生み出すように最適にアライメントされ得るアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８０】

２つの配列は、規定されたアミノ酸置換マトリックス（例えば、ＢＬＯＳＵＭ６２）、ギャップ存在ペナルティ、およびギャップ伸長ペナルティを用い、配列のそのペアに関し

て可能な最も高いスコアに到達するように、類似性スコア付けに関してそれらをアライメントする場合、「最適にアライメントされる」。２つの配列間の類似性を定量する際のアミノ酸置換マトリックスおよびそれらの使用は、当該分野において周知であり、例えば、「Ａｔｌａｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ」５巻、補遺３（Ｍ．Ｏ．Ｄａｙｈｏｆｆ編）、３４５頁－３５２頁、Ｎａｔｌ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｆｏｕｎｄ、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣにおけるＤａｙｈｏｆｆら（１９７８）「Ａ ｍｏｄｅｌ ｏｆ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ ｃｈａｎｇｅ ｉｎ ｐｒｏｔｅｉｎｓ．」、およびＨｅｎｉｋｏｆｆら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１０９１５－１０９１９に記載される。ＢＬＯＳＵＭ６２マトリックス（図１０）は、しばしば、Ｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴ ２．０のような配列アライメントプロトコールにおけるデフォルトスコア付け置換マトリックスとして使用される。ギャップ存在ペナルティは、アライメントされた配列の１つにおいて１つのアミノ酸ギャップの導入を課し、ギャップ伸長ペナルティは、すでに開かれたギャップに挿入されたそれぞれの付加的な空のアミノ酸位置を課す。アライメントは、アライメントの始まりから終わりまでのそれぞれの配列のアミノ酸位置によって規定され、必要に応じて、最も高い可能なスコアに到達するための１つまたは両方の配列における１つのギャップまたは複数のギャップの挿入によって規定される。最適なアライメントおよびスコア付けが手動で達成され得る一方、このプロセスは、コンピュータ実行アライメントアルゴリズム（例えば、Ａｌｔｓｃｈｕｌら（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２に記載され、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｗｅｂｓｉｔｅ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ）にて公に利用可能なｇａｐｐｅｄ ＢＬＡＳＴ ２．０）の使用によって促進される。複数のアライメントを含む最適なアライメントは、例えばｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを通して利用可能であり、Ａｌｔｓｃｈｕｌら（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２に記載されているＰＳＩ－ＢＬＡＳＴを用いて整えられ得る。

【００８１】

参照配列と最適にアライメントされるアミノ酸配列に関して、アミノ酸残基は、その残基がアライメントにおいてペアをなす参照配列の位置に「対応する」。「位置」は、Ｎ末端に対する位置に基づいて、参照配列において連続的にそれぞれのアミノ酸を同定する数字によって示される。例えば、配列番号３００において、位置１はＭ、位置２はＩ、位置３はＥなどである。あるテスト配列が配列番号３００と最適にアライメントされる場合、位置３のＥとアライメントするテスト配列の残基は、配列番号３００の「位置３に対応する」といわれる。最適アライメントを決定する際考慮に入れられるべき欠失、挿入、短縮、融合などのために、一般的に、単純にＮ末端から数えられることによって決定されるテスト配列におけるアミノ酸残基番号が参照配列におけるその対応位置の番号と同じである必要はない。例えば、アライメントされたテスト配列において欠失がある場合、欠失部位において、参照配列中の位置に対応するアミノ酸は存在しない。アライメントされた参照配列において挿入がある場合、挿入は、参照配列におけるいかなるアミノ酸位置にも対応しない。短縮または融合の場合には、対応配列におけるいかなるアミノ酸にも対応しない参照配列またはアライメントされた配列のどちらかにおけるアミノ酸のストレッチが存在し得る。

【００８２】

用語「ＧＡＴポリペプチド」とはさらに、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸配列に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８３】

本発明の１つの局面は、配列番号４５７に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４５７に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８４】

本発明の１つの局面は、配列番号４４５に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４４５に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８５】

本発明の１つの局面は、配列番号３００に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号３００に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８６】

用語「ＧＡＴポリペプチド」とはさらに、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸の１～９６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む任意のポリペプチドをいう。本発明のいくつかの局面は、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸の１～９６残基に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８７】

本発明の１つの局面は、配列番号４５７の１～９６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４５７の１～９６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８８】

本発明の１つの局面は、配列番号４４５の１～９６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４４５の１～９６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００８９】

本発明の１つの局面は、配列番号３００の１～９６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号３００の１～９６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。

【００９０】

用語「ＧＡＴポリペプチド」とはさらに、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸の５１～１４６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む任意のポリペプチドをいう。本発明のいくつかの局面は、配列番号６～１０および２６３～５１４からなる群より選択されるアミノ酸の５１～１４６残基に関して少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９２％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むポリペプチドに

関連する。
【００９１】
本発明の１つの局面は、配列番号４５７の５１～１４６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４５７の５１～１４６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。
【００９２】
本発明の１つの局面は、配列番号４４５の５１～１４６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号４４５の５１～１４６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。
【００９３】
本発明の１つの局面は、配列番号３００の５１～１４６残基に関して少なくとも４０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、ＧＡＴポリペプチドに関連する。本発明のいくつかの局面は、配列番号３００の５１～１４６残基に関して少なくとも６０％，７０％，８０％，９０％，９２％，９５％，９６％，９７％，９８％，または９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＧＡＴポリペプチドに関連する。
【００９４】
本明細書中に使用される場合、用語「同一性」または「同一性百分率」とは、アライメントされたアミノ酸配列の特定ペアに関して用いられる場合、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＵＫより利用可能なＣｌｕｓｔａｌＷ解析（バージョンＷ１．８）（アライメントにおける同一な適合の数を数え、このような同一な適合の数を最大の（ｉ）アライメントされた配列の長さ、および最大の（ｉｉ）９６の長さによって除算し、スロウ／アキュレートペアワイズアライメントを達成するために以下のデフォルトＣｌｕｓｔａｌＷパラメーター：ギャップオープンペナルティ：１０；ギャップ伸長ペナルティー：０．１０；タンパク質重量マトリックス：Ｇｏｎｎｅｔ　ｓｅｒｉｅｓ；ＤＮＡ重量マトリックス：ＩＵＢ；Ｔｏｇｇｌｅ　Ｓｌｏｗ／Ｆａｓｔ　ペアワイズアライメント＝ＳＬＯＷ　ｏｒ　ＦＵＬＬ　Ａｌｉｇｎｍｅｎｔを使用する）によって得られるアミノ酸配列同一性百分率をいう。
【００９５】
別の局面において、本発明は、配列番号６～１０および２６３～５１４よりなる群から選択されるアミノ酸配列の、少なくとも２０、あるいは５０、７５、１００、１２５または１４０の連続したアミノ酸を含む、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドを提供する。
【００９６】
別の局面において、本発明は、配列番号４５７の、少なくとも２０、あるいは５０、１００、または１４０の連続したアミノ酸を含む、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドを提供する。
【００９７】
別の局面において、本発明は、配列番号４４５の、少なくとも２０、あるいは５０、１００、または１４０の連続したアミノ酸を含む、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドを提供する。
【００９８】
別の局面において、本発明は、配列番号３００の、少なくとも２０、あるいは５０、１００、または１４０の連続したアミノ酸を含む、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドを提供する。
【００９９】
もう一つの局面において、本発明は配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４か

らなる群より選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを提供する。

【０１００】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸配列とアライメントした場合、ポリペプチド中の、以下の位置に対応するアミノ酸残基のうち少なくとも９０％は、以下の制約に従う：（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、３１位、４５位、５１位、５４位、８６位、９０位、９１位、９７位、１０３位、１０５位、１０６位、１１４位、１２３位、１２９位、１３９位、および／または１４５位で、アミノ酸残基はＢ１である；ならびに（ｂ）３位、５位、８位、１０位、１１位、１４位、１７位、１８位、２４位、２７位、３２位、３７位、３８位、４７位、４８位、４９位、５２位、５７位、５８位、６１位、６２位、６３位、６８位、６９位、７９位、８０位、８２位、８３位、８９位、９２位、１００位、１０１位、１０４位、１１９位、１２０位、１２４位、１２５位、１２６位、１２８位、１３１位、１４３位、および／または１４４位で、アミノ酸残基はＢ２である；ここで、Ｂ１はＡ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｂ２はＲ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択されるアミノ酸である。アミノ酸またはアミノ酸残基を特定するために使用するとき、一文字表記Ａ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ、Ｑ、Ｒ、Ｓ、Ｔ、Ｖ、Ｗ、およびＹは、当該技術分野中で使用されるような、そして本明細書中の表２において提供されるような標準的な意味を有する。

【０１０１】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸配列とアライメントした場合、ポリペプチド中の、以下の位置に対応するアミノ酸残基の少なくとも８０％は、以下の制約に従う：（ａ）２位、４位、１５位、１９位、２６位、２８位、５１位、５４位、８６位、９０位、９１位、９７位、１０３位、１０５位、１０６位、１１４位、１２９位、１３９位、および／または１４５位で、アミノ酸残基はＺ１である；（ｂ）３１位および／または４５位で、アミノ酸残基はＺ２である；（ｃ）８位および／または８９位で、アミノ酸残基はＺ３である；（ｄ）８２位、９２位、１０１位、および／または１２０位で、アミノ酸残基はＺ４である；（ｅ）３位、１１位、２７位、および／または７９位で、アミノ酸残基はＺ５である；（ｆ）１２３位で、アミノ酸残基はＺ１またはＺ２である；（ｇ）１２位、３３位、３５位、３９位、５３位、５９位、１１２位、１３２位、１３５位、１４０位、および／または１４６位で、アミノ酸残基はＺ１またはＺ３である；（ｈ）３０位で、アミノ酸残基はＺ１またはＺ４である；（ｉ）６位で、アミノ酸残基はＺ１またはＺ６である；（ｊ）８１位および／または１１３位で、アミノ酸残基はＺ２またはＺ３である；（ｋ）１３８位および／または１４２位で、アミノ酸残基はＺ２またはＺ４；（ｌ）５位、１７位、２４位、５７位、６１位、１２４位、および／または１２６位で、アミノ酸残基はＺ３またはＺ４である；（ｍ）１０４位で、アミノ酸残基はＺ３またはＺ５である；（ｏ）３８位、５２位、６２位、および／または６９位で、アミノ酸残基はＺ３またはＺ６である；（ｐ）１４位、１１９位および／または１４４位で、アミノ酸残基はＺ４またはＺ５である；（ｑ）１８位で、アミノ酸残基はＺ４またはＺ６である；（ｒ）１０位、３２位、４８位、６３位、８０位および／または８３位で、アミノ酸残基はＺ５またはＺ６である；（ｓ）４０位で、アミノ酸残基はＺ１、Ｚ２またはＺ３である；（ｔ）６５位および／または９６位で、アミノ酸残基はＺ１、Ｚ３またはＺ５である；（ｕ）８４位および／または１１５位で、アミノ酸残基はＺ１、Ｚ３またはＺ４である；（ｖ）９３位で、アミノ酸残基はＺ２、Ｚ３またはＺ４である；（ｗ）１３０位で、アミノ酸残基はＺ２、Ｚ４またはＺ６である；（ｘ）４７位および／または５８位で、アミノ酸残基はＺ３、Ｚ４またはＺ６である；（ｙ）４９位、６８位、１００位および／または１４３位で、アミノ酸残基はＺ３、Ｚ４またはＺ５である；（ｚ）１３１位で、アミノ酸残基はＺ３、Ｚ５またはＺ６である；（ａａ）１

２５位および／または１２８位で、アミノ酸残基はＺ４、Ｚ５またはＺ６である；（ａｂ）６７位で、アミノ酸残基はＺ１、Ｚ３、Ｚ４またはＺ５；（ａｃ）６０位で、アミノ酸残基はＺ１、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；ならびに（ａｄ）３７位で、アミノ酸残基はＺ３、Ｚ４、Ｚ５またはＺ６である；ここでＺ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ２は、Ｆ、Ｗ、およびＹからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ３は、Ｎ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ４は、Ｒ、Ｈ、およびＫからなる群から選択されるアミノ酸であり；Ｚ５は、ＤおよびＥからなる群から選択されるアミノ酸であり；ならびにＺ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択されるアミノ酸である。

【０１０２】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸配列とアライメントした場合、ポリペプチド中の、以下の位置に対応するアミノ酸残基の少なくとも９０％は、以下の制約に従う：（ａ）１位、７位、９位、１３位、２０位、３６位、４２位、４６位、５０位、５６位、６４位、７０位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１０７位、１１０位、１１７位、１１８位、１２１位、および／または１４１位で、アミノ酸残基はＢ１である；ならびに（ｂ）１６位、２１位、２２位、２３位、２５位、２９位、３４位、４１位、４３位、４４位、５５位、６６位、７１位、７３位、７４位、７７位、８５位、８７位、８８位、９５位、９９位、１０２位、１０８位、１０９位、１１１位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位、および／または１３７位で、アミノ酸残基はＢ２である；ここでＢ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、Ｆ、Ｗ、Ｙ、およびＶからなる群から選択されるアミノ酸残基である；そしてＢ２は、Ｒ、Ｎ、Ｄ、Ｃ、Ｑ、Ｅ、Ｇ、Ｈ、Ｋ、Ｐ、Ｓ、およびＴからなる群から選択されるアミノ酸残基である。

【０１０３】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸配列とアライメントした場合、ポリペプチド中の、以下の位置に対応するアミノ酸残基の少なくとも９０％は、以下の制約に従う：（ａ）１位、７位、９位、２０位、３６位、４２位、５０位、６４位、７２位、７５位、７６位、７８位、９４位、９８位、１１０位、１２１位、および／または１４１位で、アミノ酸残基はＺ１である；（ｂ）１３位、４６位、５６位、７０位、１０７位、１１７位、および／または１１８位で、アミノ酸残基はＺ２である；（ｃ）２３位、５５位、７１位、７７位、８８位、および／または１０９位で、アミノ酸残基はＺ３である；（ｄ）１６位、２１位、４１位、７３位、８５位、９９位、および／または１１１位で、アミノ酸残基はＺ４である；（ｅ）３４位および／または９５位で、アミノ酸残基はＺ５である；（ｆ）２２位、２５位、２９位、４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１０８位、１１６位、１２２位、１２７位、１３３位、１３４位、１３６位、および／または１３７位で、アミノ酸残基はＺ６である；ここでＺ１は、Ａ、Ｉ、Ｌ、Ｍ、およびＶからなる群から選択されるアミノ酸である；Ｚ２はＦ、Ｗ、およびＹからなる群から選択されるアミノ酸である；Ｚ３はＮ、Ｑ、Ｓ、およびＴからなる群から選択されるアミノ酸である；Ｚ４はＲ、Ｈ、およびＫからなる群から選択されるアミノ酸である；Ｚ５はＤおよびＥからなる群から選択されるアミノ酸である；そしてＺ６は、Ｃ、Ｇ、およびＰからなる群から選択されるアミノ酸である。

【０１０４】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸配列とアライメントした場合、ポリペプチド中で、以下の位置に対応するアミノ酸残基の少なくとも８０％が以下の制約に従う：（ａ）２位で、アミノ酸残基はＩまたはＬである；（ｂ）３位で、アミノ酸残基はＥまたはＤである；（ｃ）４位で、アミノ

酸残基はＶ、ＡまたはＩである；（ｄ）５位で、アミノ酸残基はＫ、ＲまたはＮである；（ｅ）６位で、アミノ酸残基はＰまたはＬである；（ｆ）８位で、アミノ酸残基はＮ、ＳまたはＴである；（ｇ）１０位で、アミノ酸残基はＥまたはＧである；（ｈ）１１位で、アミノ酸残基はＤまたはＥである；（ｉ）１２位で、アミノ酸残基はＴまたはＡである；（ｊ）１４位で、アミノ酸残基はＥまたはＫである；（ｋ）１５位で、アミノ酸残基はＩまたはＬである；（ｌ）１７位で、アミノ酸残基はＨまたはＱである；（ｍ）１８位で、アミノ酸残基はＲ、ＣまたはＫである；（ｎ）１９位で、アミノ酸残基はＩまたはＶである；（ｏ）２４位で、アミノ酸残基はＱまたはＲである；（ｐ）２６位で、アミノ酸残基はＬまたはＩである；（ｑ）２７位で、アミノ酸残基はＥまたはＤである；（ｒ）２８位で、アミノ酸残基はＡまたはＶである；（ｓ）３０位で、アミノ酸残基はＫ、ＭまたはＲである；（ｔ）３１位で、アミノ酸残基はＹまたはＦである；（ｕ）３２位で、アミノ酸残基はＥまたはＧである；（ｖ）３３位で、アミノ酸残基はＴ、ＡまたはＳである；（ｗ）３５位で、アミノ酸残基はＬ、ＳまたはＭである；（ｘ）３７位で、アミノ酸残基はＲ、Ｇ、ＥまたはＱである；（ｙ）３８位で、アミノ酸残基はＧまたはＳである；（ｚ）３９位で、アミノ酸残基はＴ、ＡまたはＳである；（ａａ）４０位で、アミノ酸残基はＦ、ＬまたはＳである；（ａｂ）４５位で、アミノ酸残基はＹまたはＦである；（ａｃ）４７位で、アミノ酸残基はＲ、ＱまたはＧである；（ａｄ）４８位で、アミノ酸残基はＧまたはＤである；（ａｅ）４９位で、アミノ酸残基はＫ、Ｒ、ＥまたはＱである；（ａｆ）５１位で、アミノ酸残基はＩまたはＶである；（ａｇ）５２位で、アミノ酸残基はＳ、ＣまたはＧである；（ａｈ）５３位で、アミノ酸残基はＩまたはＴである；（ａｉ）５４位で、アミノ酸残基はＡまたはＶである；（ａｊ）５７位で、アミノ酸残基はＨまたはＮである；（ａｋ）５８位で、アミノ酸残基はＱ、Ｋ、ＮまたはＰである；（ａｌ）５９位で、アミノ酸残基はＡまたはＳである；（ａｍ）６０位で、アミノ酸残基はＥ、Ｋ、Ｇ、ＶまたはＤである；（ａｎ）６１位で、アミノ酸残基はＨまたはＱである；（ａｏ）６２位で、アミノ酸残基はＰ、ＳまたはＴである；（ａｐ）６３位で、アミノ酸残基はＥ、ＧまたはＤである；（ａｑ）６５位で、アミノ酸残基はＥ、Ｄ、ＶまたはＱである；（ａｒ）６７位で、アミノ酸残基はＱ、Ｅ、Ｒ、Ｌ、ＨまたはＫである；（ａｓ）６８位で、アミノ酸残基はＫ、Ｒ、ＥまたはＮである；（ａｔ）６９位で、アミノ酸残基はＱまたはＰである；（ａｕ）７９位で、アミノ酸残基はＥまたはＤである；（ａｖ）８０位で、アミノ酸残基はＧまたはＥである；（ａｗ）８１位で、アミノ酸残基はＹ、ＮまたはＦである；（ａｘ）８２位で、アミノ酸残基はＲまたはＨである；（ａｙ）８３位で、アミノ酸残基はＥ、ＧまたはＤである；（ａｚ）８４位で、アミノ酸残基はＱ、ＲまたはＬである；（ｂａ）８６位で、アミノ酸残基はＡまたはＶである；（ｂｂ）８９位で、アミノ酸残基はＴまたはＳである；（ｂｃ）９０位で、アミノ酸残基はＬまたはＩである；（ｂｄ）９１位で、アミノ酸残基はＩまたはＶである；（ｂｅ）９２位で、アミノ酸残基はＲまたはＫである；（ｂｆ）９３位で、アミノ酸残基はＨ、ＹまたはＱである；（ｂｇ）９６位で、アミノ酸残基はＥ、ＡまたはＱである；（ｂｈ）９７位で、アミノ酸残基はＬまたはＩである；（ｂｉ）１００位で、アミノ酸残基はＫ、Ｒ、ＮまたはＥである；（ｂｊ）１０１位で、アミノ酸残基はＫまたはＲである；（ｂｋ）１０３位で、アミノ酸残基はＡまたはＶである；（ｂｌ）１０４位で、アミノ酸残基はＤまたはＮである；（ｂｍ）１０５位で、アミノ酸残基はＬまたはＭである；（ｂｎ）１０６位で、アミノ酸残基はＬまたはＩである；（ｂｏ）１１２位で、アミノ酸残基はＴまたはＩである；（ｂｐ）１１３位でアミノ酸残基はＳ、ＴまたはＦである；（ｂｑ）１１４位で、アミノ酸残基はＡまたはＶである；（ｂｒ）１１５位で、アミノ酸残基はＳ、ＲまたはＡである；（ｂｓ）１１９位で、アミノ酸残基はＫ、ＥまたはＲである；（ｂｔ）１２０位で、アミノ酸残基はＫまたはＲである；（ｂｕ）１２３位で、アミノ酸残基はＦまたはＬである；（ｂｖ）１２４位で、アミノ酸残基はＳまたはＲである；（ｂｗ）１２５位で、アミノ酸残基はＥ、Ｋ、ＧまたはＤである；（ｂｘ）１２６位で、アミノ酸残基はＱまたはＨである；（ｂｙ）１２８位で、アミノ酸残基はＥ、ＧまたはＫである；（ｂｚ）１２９位で、アミノ酸残基はＶ、ＩまたはＡである；（ｃａ）１３０位で、アミノ酸残基はＹ、Ｈ、ＦまたはＣである；（ｃｂ

）１３１位で、アミノ酸残基はＤ、Ｇ、ＮまたはＥである；（ｃｃ）１３２位で、アミノ酸残基はＩ、Ｔ、Ａ、Ｍ、ＶまたはＬである；（ｃｄ）１３５位で、アミノ酸残基はＶ、Ｔ、ＡまたはＩである；（ｃｅ）１３８位で、アミノ酸残基はＨまたはＹである；（ｃｆ）１３９位で、アミノ酸残基はＩまたはＶである；（ｃｇ）１４０位で、アミノ酸残基はＬまたはＳである（ｃｈ）１４２位で、アミノ酸残基はＹまたはＨである；（ｃｉ）１４３位で、アミノ酸残基はＫ、ＴまたはＥである；（ｃｊ）１４４位で、アミノ酸残基はＫ、ＥまたはＲである；（ｃｋ）１４５位で、アミノ酸残基はＬまたはＩである；および、（ｃｌ）１４６位で、アミノ酸残基はＴまたはＡである。

【０１０５】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸とアライメントされた場合、ポリペプチド中で、以下の位置に対応するアミノ酸残基の少なくとも８０％は、以下の制約に従う：（ａ）９位、７６位、９４位および１１０位で、アミノ酸残基はＡである；（ｂ）２９位および１０８位で、アミノ酸残基はＣである；（ｃ）３４位で、アミノ酸残基はＤである；（ｄ）９５位で、アミノ酸残基はＥである；（ｅ）５６位で、アミノ酸残基はＦである；（ｆ）４３位、４４位、６６位、７４位、８７位、１０２位、１１６位、１２２位、１２７位および１３６位で、アミノ酸残基はＧである；（ｇ）４１位でアミノ酸残基はＨである；（ｈ）７位で、アミノ酸残基はＩである；（ｉ）８５位で、アミノ酸残基はＫである；（ｊ）２０位、３６位、４２位、５０位、７２位、７８位、９８位および１２１位で、アミノ酸残基はＬである；（ｋ）１位、７５位および１４１位で、アミノ酸残基はＭである；（ｌ）２３位、６４位および１０９位でアミノ酸残基はＮである；（ｍ）２２位、２５位、１３３位、１３４位および１３７位で、アミノ酸残基はＰである；（ｎ）７１位で、アミノ酸残基はＱである；（ｏ）１６位、２１位、７３位、９９位および１１１位で、アミノ酸残基はＲである；（ｐ）５５位および８８位で、アミノ酸残基はＳである；（ｑ）７７位で、アミノ酸残基はＴである；（ｒ）１０７位でアミノ酸残基はＷである；そして（ｓ）１３位、４６位、７０位、１１７位および１１８位で、アミノ酸残基はＹである。

【０１０６】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、以下のように特徴付けられる。必要に応じて、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択される参照アミノ酸とアライメントした場合、２８位に対応するポリペプチド中のアミノ酸残基はＶまたはＡである。２８位のバリンは、一般的に減少したK_Mに関連し、一方、この位置のアラニンは、一般的に増加したk_{cat}に関連する。他の好ましいＧＡＴポリペプチドは、Ｉ２７（すなわち、２７位がＩ）、Ｍ３０、Ｓ３５、Ｒ３７、Ｓ３９、Ｇ４８、Ｋ４９、Ｎ５７、Ｑ５８、Ｐ６２、Ｑ６５、Ｑ６７、Ｋ６８、Ｅ８３、Ｓ８９、Ａ９６、Ｅ９６、Ｒ１０１、Ｔ１１２、Ａ１１４、Ｋ１１９、Ｋ１２０、Ｅ１２８、Ｖ１２９、Ｄ１３１、Ｔ１３１、Ｖ１３４、Ｒ１４４、Ｉ１４５、もしくはＴ１４６、またはそれらの任意の組合せを有することによって、特徴付けられる。

【０１０７】

いくつかの好ましい本発明のＧＡＴポリペプチドは、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む。

【０１０８】

本発明は、前述のアミノ酸残基位置の制約の組合せによって特徴付けられる好ましいＧＡＴポリペプチドを、さらに提供する。

【０１０９】

加えて、本発明は、上記の好ましいＧＡＴポリペプチドをコードするＧＡＴポリヌクレオチド、およびその相補的ヌクレオチド配列を提供する。

【０１１０】

本発明のいくつかの局面は、本明細書中に記載されているようにＧＡＴ活性を有するＧＡＴポリペプチドの任意の上記カテゴリーのサブセットに特に関係する。これらＧＡＴポ

リペプチドは、例えば、植物に対してグリホセート耐性を付与するための薬剤としての使用に好ましい。所望のレベルのＧＡＴ活性の例を、本明細書中に記載する。

【０１１１】

一つの局面において、ＧＡＴポリペプチドは、組換体または天然源、例えば細菌株、から単離された天然に存在する核酸の単離型によってコードされるアミノ酸配列を含む。そのようなＧＡＴポリペプチドをコードする野生型ポリヌクレオチドは、当該技術分野で公知である標準技術によって特異的にスクリーニングされ得る。例えば、配列番号６～配列番号１０によって定義されるポリペプチドは、以下により詳細にわたって記載される、ＧＡＴ活性を示すＢａｃｉｌｌｕｓ株由来の配列を発現クローニングすることによって発見された。

【０１１２】

本発明は、配列番号１～５および配列番号１１～２６２、それらの相補体、ならびに配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４からなる群から選択されるアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列（これらの相補体を含む）からなる群から選択されるヌクレオチド配列の実質的全長にわたって、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列を含む、単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドによってコードされる、単離されたポリペプチドまたは組換えポリペプチドもまた含む。

【０１１３】

本発明は、ＧＡＴ活性を有し、本明細書中に記載されている任意のＧＡＴコードポリヌクレオチドのフラグメントによってコードされる任意のポリペプチドをさらに含む。

【０１１４】

本発明は、一緒にスプライシングされて機能性のＧＡＴポリペプチドを形成し得るＧＡＴポリペプチドのフラグメントもまた提供する。スプライシングは、インビトロまたはインビボで達成され得、シススプライシングまたはトランススプライシング（すなわち、分子内スプライシングまたは分子間スプライシング）を含み得る。このフラグメントはそれ自身、ＧＡＴ活性を有し得るが、それは必要ではない。例えば、ＧＡＴポリペプチドの二つ以上のセグメントはインテインによって分割され得、シススプライシングによるインテイン配列の除去によって、機能性のＧＡＴポリペプチドという結果が得られる。もう一つの例において、暗号化されたＧＡＴポリペプチドは、二つ以上の別々のフラグメントとして発現され得、これらフラグメントのトランススプラシングによって、機能性のＧＡＴポリペプチドの回復という結果が得られる。シススプライシングおよびトランススプライシングの様々な局面、遺伝子暗号化、ならびに介在配列の導入は、米国特許出願第０９／５１７，９３３号および同第０９／７１０，６８６号において、より詳細にわたって記述される。両者を、その全体を本明細書中に参考として援用する。

【０１１５】

一般的に、本発明は、変異、反復配列（ｒｅｃｕｒｓｉｖｅ　ｓｅｑｕｅｎｃｅ）組換え、および／または本明細書中に記載されたポリヌクレオチド配列の多様性によって誘導された改変ＧＡＴポリヌクレオチドによってコードされる任意のポリペプチドを含む。本発明のいくつかの局面において、ＧＡＴポリペプチドは、単一または複数のアミノ酸置換、欠失、挿入、もしくはこれらの改変型の一つ以上の組合せによって改変される。置換は、保存的でも非保存的であってもよく、機能を改変しても改変しなくてもよく、そして新規機能を付加してもよい。挿入および欠失は、例えば、配列の重要なフラグメントの短縮化の場合、あるいは内部またはＮ末端もしくはＣ末端どちらかへのさらなる配列の融合において、重要であり得る。本発明のいくつかの実施形態において、ＧＡＴポリペプチドは、例えば、分泌シグナル、葉緑体輸送ペプチド、精製タグ、または当業者に明らかな任意の多くの機能性官能基のような機能付加を含む融合タンパク質の一部である。そして、そのことは本明細書中の他の箇所でより詳細に記述される。

【０１１６】

本発明のポリペプチドは、一つ以上の改変アミノ酸を含み得る。改変アミノ酸の存在によって、例えば、（ａ）ポリペプチドのインビボでの半減期の増加、（ｂ）ポリペプチド

の抗原性の減少または増加、（ｃ）ポリペプチド保存安定性の増加において有利であり得る。例えば、アミノ酸は組換え体産生中に、共翻訳修飾または翻訳後修飾され（例えば、哺乳動物細胞中での発現時の、Ｎ－Ｘ－Ｓ／ＴモチーフでのＮ－結合グリコシル化）、または合成的手段で改変される。

【０１１７】

改変アミノ酸の非限定的な例には、グリコシル化アミノ酸、硫酸化アミノ酸、プレニル化（例えば、ファルネシル化、ゲラニルゲラニル化）アミノ酸、アセチル化アミノ酸、アシル化アミノ酸、ＰＥＧ化アミノ酸、ビオチニル化アミノ酸、カルボキシル化アミノ酸、リン酸化アミノ酸、などが挙げられる。アミノ酸改変の当業者を導くのに十分な参照は、文献全体にわたって充実している。例のプロトコールは、Ｗａｌｋｅｒ（１９９８）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｏｎ ＣＤ－ＲＯＭ Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｗａｔａ，ＮＪ中に見出される。

【０１１８】

本発明のＧＡＴポリペプチドを産生および単離する組換え方法を、本明細書中に記載する。組換え産生に加えて、ポリペプチドは固相技術を使用した直接ペプチド合成によって産生され得る。（Ｓｔｅｗａｒｔら（１９６９）Ｓｏｌｉｄ－Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ＷＨ Ｆｒｅｅｍａｎ Ｃｏ，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ；Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ Ｊ（１９６３）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８５：２１４９－２１５４）。ペプチド合成は手動の技術の使用または自動制御によって実行され得る。例えば、自動化合成はＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ ４３１Ａペプチド合成器（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ，Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，Ｃａｌｉｆ．）を用いて、製造業者によって提供された説明書に従って達成され得る。例えば、部分配列は別々に化学合成され、ＧＡＴポリペプチドの全長を提供する化学的方法を使用することによって結合され得る。ペプチドはまた、様々な供給源から得られ得る。

【０１１９】

本発明のもう一つの局面において、本発明のＧＡＴポリペプチドは、例えば、トランスジェニック植物の様々な組織中の、例えば、ＧＡＴポリペプチドの活性、分布、および発現に関係する、例えば、診断的用途を有する抗体の産生に使用される。

【０１２０】

抗体誘導のためのＧＡＴホモログポリペプチドは、生物学的活性を必要としないが、このポリペプチドまたはオリゴペプチドは抗原性でなければならない。特異的な抗体を誘導するために使用されるペプチドは、少なくとも１０アミノ酸、好ましくは少なくとも１５アミノ酸または２０アミノ酸からなるアミノ酸配列を有し得る。短い一続きのＧＡＴポリペプチドは、キーホールリンペットヘモシアニンのような別のタンパク質と融合され得、キメラ分子に対する抗体が産生され得る。

【０１２１】

ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を産生する方法は、当業者に公知で、多くの抗体が入手可能である。例えば、Ｃｏｌｉｇａｎ（１９９１） Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｗｉｌｅｙ／Ｇｒｅｅｎｅ，ＮＹ；およびＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（１９８９）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ；Ｓｔｉｔｅｓら（ｅｄｓ．）Ｂａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（第４版）Ｌａｎｇｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｌｏｓ Ａｌｔｏｓ，ＣＡ、およびそれらの中で引用された文献；Ｇｏｄｉｎｇ（１９８６）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ（第２版）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；ならびにＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７を参照のこと。抗体の調製に適切な他の技術は、ファージまたは類似したベクター中の組換え抗体のライブラリーの選別を含む。Ｈｕｓｅら（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１；およびＷａｒｄら（１９８９）Ｎａｔｕｒｅ ３４１：５４４－５４

６を参照のこと。特異的なモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体ならびに抗血清は、通常少なくとも約０．１μＭのK_Dで、好ましくは少なくとも約０．０１μＭ以上のK_Dで、最も代表的そして最も好ましくは、０．００１μＭ以上のK_Dで、結合する。

【０１２２】

抗体の産生技術および操作技術の追加的詳細は、Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ（ｅｄ）（１９９５）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，2nd Ｅｄｉｔｉｏｎ Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ，ＮＹ（Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ）；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら（１９９６）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ ＩＲＬ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｅｎｇｌａｎｄ（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ），およびＰａｕｌ（１９９５）Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｗａｔａ，ＮＪ（ｐａｕｌ）に見出され得る。

【０１２３】

（配列のバリエーション）

本発明のＧＡＴポリペプチドは、本明細書中で配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４として開示される配列の保存的に改変されたバリエーションを含む。そのような保存的に改変されたバリエーションは、置換、付加または欠失を含み、それらは、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４中のいずれかの、単一のアミノ酸または小さな割合のアミノ酸（代表的には約５％未満、より代表的には４％未満、２％未満、または１％未満）を改変し、付加し、または欠失する。

【０１２４】

例えば、本明細書中で配列番号６として同定された１４６アミノ酸ポリペプチドの保存的に改変されたバリエーション（例えば、欠失）は、少なくとも１４０アミノ酸長、好ましくは少なくとも１４１アミノ酸、より好ましくは少なくとも１４４アミノ酸、そしてさらにより好ましくは少なくとも１４６アミノ酸（これらはポリペプチド配列の約５％未満、約４％未満、約２％未満または約１％未満の欠失に対応する）を有する。

【０１２５】

本明細書中で配列番号６として同定されたポリペプチドの保存的に改変されたバリエーションのもう一つの例（例えば「保存的に置換されたバリエーション」）は、表２（下記）で説明された六つの置換群に従って、１４６アミノ酸ポリペプチドの約７残基まで（すなわち、約５％未満）において「保存的な置換」を含む。

【０１２６】

保存的に置換された配列を含む、本発明のＧＡＴポリペプチド配列ホモログは、ＧＡＴポリペプチド中、（例えば、葉緑体（ｃｈｌｏｒａｐｌａｓｔ）ターゲティング配列）シグナル配列を有するＧＡＴ融合体中、またはタンパク質の精製のための一つ以上のドメイン（例えば、ポリヒスチジンセグメント、ＦＬＡＧタグセグメント、など）の付加において生じるような、より大きなポリペプチド配列の一部として存在し得る。後者の場合、付加的機能性ドメインは、タンパク質のＧＡＴ部分の活性に対してほとんど影響を有しないか、または全く影響しない、あるいはこの付加的ドメインは、プロテアーゼの処理によるような合成後プロセシング工程によって除去され得る。

【０１２７】

（免疫反応性によるポリペプチドの定義）

本発明のポリペプチドは、定義された活性、すなわちグリホセートのアセチル化、を有する新規クラスの酵素を提供するので、このポリペプチドは例えば、免疫学的アッセイにおいて認識され得る新規構造的特徴もまた提供する。本発明のポリペプチドを特異的に結合する抗血清の生成は、そのような抗血清によって結合されるポリペプチドと同様に、本発明の一つの特徴である。

【０１２８】

本発明は、一つ以上の配列番号６～配列番号１０から選択されるアミノ酸配列を含む免疫原に対して生成された抗体または抗血清に、特異的に結合する、または特異的に免疫反

応性であるＧＡＴポリペプチドを含む。他のＧＡＴホモログとの交叉反応性を除去するために、この抗体または抗血清は、本願の出願日現在入手可能なＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号に対応するタンパク質またはペプチド（それらは、ＣＡＡ７０６６４，Ｚ９９１０９およびＹ０９４７６によって、例示される）によって示されるタンパク質のような、入手可能な関連タンパク質によって除去される。核酸に対応する登録番号の場合、核酸にコードされたポリペプチドが生成され、抗体／抗血清除去の目的のために使用される。図３は、例示のＧＡＴポリペプチドとＧｅｎｂａｎｋ中で入手可能な最もしっかりと関連した配列、ＹｉｔＩとの間の相対的同一性を表にする。ネイティブのＹｉｔＩの機能は、未だに解明されていないが、この酵素は、検出可能なＧＡＴ活性を有することが示される。

【０１２９】

一つの代表的なフォーマットにおいて、免疫アッセイは、配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４、またはそれらの実質的な部分配列（すなわち、提供された全長配列の少なくとも約３０％）の一つ以上に対応する一つ以上の配列を含む、一つ以上のポリペプチドに対して生成されたポリクローナル抗血清を使用する。配列番号６～１０および配列番号２６３～５１４に由来する可能なポリペプチド免疫原の全セットは、以下にひとまとめにして「免疫原性ポリペプチド」という。結果として得られる抗血清は、必要に応じて他の関連配列に対する低い交叉反応性を有するように選択され、そのようなどの交叉反応性も、免疫アッセイにおけるポリクローナル抗血清の使用前に、一つ以上の関連した配列を用いた免疫吸着によって除去される。

【０１３０】

免疫アッセイの使用のための抗血清を産生するために、一つ以上の免疫原性ポリペプチドを、本明細書中で記載されるように、産生し、精製する。例えば、組換えタンパク質を、細菌細胞株中で産生し得る。マウスの近交系（実質的なマウスの遺伝的同一性のために、結果により再現性があるのでこのアッセイにおいて使用される）は、フロイントのアジュバンドのような標準的なアジュバンドと組合わせた免疫原性タンパク質、および標準的なマウス免疫プロトコールを用いて、免疫される（特異的な免疫反応性を決定するために使用され得る抗体産生、免疫アッセイのフォーマットおよび免疫アッセイの条件の標準的な記述については、ＨａｒｌｏｗおよびＬａｎｅ（１９８８）Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照のこと）。あるいは、本明細書中に開示された配列に由来する一つ以上の合成ポリペプチドまたは組換えポリペプチドを、キャリアータンパク質と結合し、免疫原として使用する。

【０１３１】

ポリクローナル血清が回収され、免疫アッセイ、例えば、固体支持体に固定した一つ以上の免疫原性タンパク質を用いた固相免疫アッセイ、で免疫原性ポリペプチドに対して力価測定が行われる。力価が10^6以上であるポリクローナル抗血清が選択され、プールされ、関連ポリペプチド、例えば、示したようにＧＥＮＢＡＮＫから同定されたポリペプチド、を用いて除去されて、除去されプールされ力価測定されたポリクローナル抗血清を産生する。

【０１３２】

この除去されプールされ力価測定されたポリクローナル抗血清は、関連したポリペプチドに対する交叉反応性について、テストされる。好ましくは、免疫原性タンパク質が特異的に結合する抗体を同定するために、少なくとも二つの免疫原性ＧＡＴが、好ましくは、少なくとも二つの関連したポリペプチドとともにこの測定に使用される。

【０１３３】

この比較アッセイにおいて、区別化するための結合条件は、関連するポリペプチドへの結合と比べて、力価測定されたポリクローナル抗血清の免疫原性ＧＡＴポリペプチドへの結合に対して、少なくとも約５～１０倍高いシグナルノイズ比という結果が得られる、除去され力価測定されたポリクローナル抗血清に対して決定される。すなわち、結合反応のストリンジェンシーは、アルブミンまたは脱脂粉乳のような非特異的競合体の添加によっ

て、もしくは塩条件、または温度などの調節によって調節される。これらの結合条件は、テストポリペプチドが、プールされ除去されたポリクローナル抗血清によって特異的に結合されるかどうか、を決定するための次のアッセイで使用される。特に、テストポリペプチドが、区別化するための結合条件下でコントロールポリペプチドに比べて、少なくとも２～５倍高いシグナルノイズ比を示し、免疫原性ポリペプチドと比較して、少なくとも約１／２のシグナルノイズ比を示すと、公知のＧＡＴと比較して免疫原性ポリペプチドと実質的な構造類似性を共有し、従って、テストポリペプチドは本発明のポリペプチドである。

【０１３４】

もう一つの例では、競合的結合フォーマットでの免疫アッセイを、テストポリペプチドの検出に使用する。例えば、示したように、交叉反応抗体を、コントロールＧＡＴポリペプチドとの免疫吸着により、プールされた抗血清混合物から除去する。次いで、この免疫原性ポリペプチドは、固相支持体に固定され、その支持体は、除去されプールされた抗血清にさらされる。テストタンパク質は、プールされ除去された抗血清への結合と競合するアッセイに加えられる。固定されたタンパク質と比較した、このテストタンパク質がプールされ除去された抗血清への結合について競合する能力は、このアッセイへ加えられた免疫原性ポリペプチドが結合について競合する能力と比較される（免疫原性ポリペプチドは、プールされた抗血清への結合について、固定された免疫原性ポリペプチドと効果的に競合する）。このテストタンパク質のパーセント交叉反応性を、標準の計算法を使用して、計算する。

【０１３５】

平行アッセイにおいて、コントロールタンパク質がプールされ除去された抗血清への結合について競合する能力は、必要に応じて、免疫原性ポリペプチドが抗血清への結合について競合する能力と比べて決定される。再び、コントロールポリペプチドに対するパーセント交叉反応性を、標準の計算法を使用して、計算する。パーセント交叉反応性が、テストペプチドに対して少なくとも５～１０倍高い場合、このテストペプチドは、プールされ除去された抗血清へ特異的に結合するといわれる。

【０１３６】

一般的に、免疫吸着された抗血清およびプールされた抗血清を、本明細書中で記載されているような競合的結合免疫アッセイにおいて使用して、任意の試験ポリペプチドを免疫原性ポリペプチドを比較し得る。この比較を行なうために、２つのポリペプチドは、広範囲の濃度でそれぞれアッセイされ、そして固定化されたタンパク質へのサブストラクトされた抗血清の結合を５０％阻害するために必要とされるそれぞれのポリペプチドの量は、標準技術を使用して決定される。必要とされる試験ポリペプチドの量が、必要とされる免疫原性ポリペプチドの量の２倍より少ない場合、この試験ポリペプチドは，免疫原性タンパク質に対して産生される抗体に特異的に結合するといわれ、供給された量は、コントロールのポリペプチドに対して少なくとも約５～１０倍高い。

【０１３７】

特異性の最終決定として、免疫吸着で使用される免疫原性ポリペプチドに対する、得られた免疫原性ポリペプチドのサブストラクトされプールされた抗血清の結合がほとんどまたは全く検出されなくなるまで、プールされた抗血清は、必要に応じて、（コントロールポリペプチドではなく）免疫原性ポリペプチドに完全に吸着される。この完全に免疫吸着された抗血清は、次に試験ポリペプチドとの反応性を試験される。反応性がほとんどないかまたは反応性がないことが観察される場合（すなわち、免疫原性ポリペプチドへの、完全に免疫吸着された抗血清の結合について観察されたノイズに対するシグナルの比が２倍しかない場合）、試験ポリペプチドは、免疫原性タンパク質によって誘発された抗血清によって特異的に結合される。

【０１３８】

（グリホセートＮ－アセチル基転移酵素ポリヌクレオチド）

ひとつの局面において、本発明は、「グリホセートＮ－アセチル基転移酵素ポリヌクレ

オチド」または「ＧＡＴポリヌクレオチド」のように本明細書中で参照されている、単離されたポリヌクレオチドまたは組換えポリヌクレオチドの新規ファミリーを提供する。ＧＡＴポリヌクレオチド配列は、ＧＡＴポリペプチドをコードする能力によって特徴付けられている。一般的に本発明は、本明細書中で記載されている新規ＧＡＴポリペプチドのいずれかをコードする任意の核酸配列を含む。本発明のいくつかの局面においては、ＧＡＴ活性を有するＧＡＴポリペプチドをコードするＧＡＴポリヌクレオチドが好ましい。

【０１３９】

一つの局面において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、生物体（例えば、細菌株）から単離された天然に存在する核酸の組換え形態および単離形態を含む。例示的なＧＡＴポリヌクレオチド（例えば、配列番号１～配列番号５）は、ＧＡＴ活性を示すＢａｃｉｌｌｕｓ株に由来する配列の発現クローニングによって発見された。簡潔には、約５００のＢａｃｉｌｌｕｓ株およびＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ株の収集物をグリホセートをＮアセチル化するネイティブな能力についてスクリーニングした。株を一晩ＬＢで増殖させ、遠心分離によって回収し、希トルエンで透過化し、そして次に洗浄し、５ｍＭグリホセートおよび２００μＭアセチルＣｏＡの緩衝液を含む反応混合液に再懸濁した。細胞を１～４８時間の間反応混合液中でインキュベートし、その時点で同等体積のメタノールをこの反応物に添加した。細胞を、次に遠心分離によってペレット化し、そして上清を、親イオンモードの質量分析法による分析前に濾過した。反応の生成物を、反応混合液の質量分析プロフィールとＮ－アセチルグリホセートの標準とを図２で示すように比較することによって、Ｎ－アセチルグリホセートとして明確に同定した。生成物検出は、両方の基質（アセチルＣｏＡおよびグリホセート）の封入に依存しており、細菌細胞を熱変性することによって消された。

【０１４０】

個々のＧＡＴポリヌクレオチドを、次に機能的スクリーニングによって同定された株からクローン化した。ゲノムＤＮＡを調製し、Ｓａｕ３Ａ１酵素を用いて部分的に消化した。約４Ｋｂのフラグメントを、Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターにクローン化し、そして電気的にコンピテントなＥ．ｃｏｌｉに形質転換した。ＧＡＴ活性を示す個々のクローンを、トルエン洗浄をＰＭＢＳを用いた透過化処理によって置換することを除いては、これまでに記載されたように、反応後の質量分析方法によって同定した。ゲノムフラグメントを配列決定し、そしてオープンリーディングフレームをコードする推定ＧＡＴポリペプチドを同定した。ＧＡＴ遺伝子の同定を、Ｅ．ｃｏｌｉにおけるオープンリーディングフレームの発現および反応混合物から産生されたＮ－アセチルグリホセートの高レベルでの検出によって確認した。

【０１４１】

本発明の別の局面において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、多様化することによって（例えば、一つ以上の天然に存在する単離されたＧＡＴポリヌクレオチドまたは組換えＧＡＴポリヌクレオチドを組換えおよび／または変異することによって）産生される。本明細書中の他で更に詳細に記載されているように、優れた機能的性質（例えば、多様化プロセスにおいて基質または親として使用されるＧＡＴポリヌクレオチドよりも増加した触媒機能、増加した安定性、高い発現レベル）を有するＧＡＴポリペプチドをコードする多様化されたＧＡＴポリヌクレオチドを産生することがしばしば可能である。

【０１４２】

本発明のポリヌクレオチドは、以下の種々の用途を有する、例えば：本発明のＧＡＴポリペプチドの組換え産生（すなわち、発現）；導入遺伝子として（例えば、トランスジェニック植物に除草剤耐性を与えるための）；形質転換およびプラスミド維持のための選択マーカーとして；免疫原として；相補的な核酸または部分的に相補的な核酸の存在についての診断的なプローブとして（天然ＧＡＴコード核酸の検出のために含まれる）；さらなる多様性生成（例えば、新しいＧＡＴホモログおよび／または改良されたＧＡＴホモログなどを産生するための組換え反応または変異反応）のための基質として。

【０１４３】

ＧＡＴポリヌクレオチドのある特定の実質的かつ信頼できる有用性は、実質的なＧＡＴ活性を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを必要としないことに注目することは重要である。例えば、活性酵素をコードしないＧＡＴポリヌクレオチドは、望ましい機能的性質（例えば、高いｋｃａｔまたはｋｃａｔ／Ｋｍ、低いＫｍ、熱または他の環境因子に対する高い安定性、高い転写または翻訳速度、タンパク質溶解性の切断に対する抵抗性、抗原性を減らすこと、など）を有する、ＧＡＴポリヌクレオチド改変体または非ＧＡＴポリヌクレオチドに到達するための多様化手順での使用のための親ポリヌクレオチドの価値ある供給源であり得る。例えば、ほとんどまたは全く検出されない活性を有するプロテアーゼ改変体をコードするヌクレオチド配列は、高活性プロテアーゼをコードする子孫を産生するためにＤＮＡシャッフリング実験において親のポリヌクレオチドとして使用される（Ｎｅｓｓら、（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　１７：８９３－９６）。

【０１４４】

多様性生成方法または再帰的配列組換え（「ＲＳＲ］）法（例えば、ＤＮＡシャッフリング）によって産生されたポリヌクレオチド配列は、本発明の特徴である。本明細書中で記載されている核酸を使用する変異方法および組換え方法は、本発明の特徴である。例えば、本発明の１つの方法は、上記および以下に記載される１つ以上の本発明のヌクレオチド配列を、１以上のさらなる配列と再帰的に組換える工程を包含する。この組換え工程は必要に応じて、インビボ、エキソビボ、インシリコまたはインビトロで実行される。前記の多様性生成または再帰的な配列組換えは、組換え改変ＧＡＴポリヌクレオチドの少なくとも一つのライブラリーを生成する。このライブラリーのメンバーによってコードされるポリペプチドは、本発明に含まれる。

【０１４５】

オリゴヌクレオチドとしてもまた本明細書中で言及されるポリヌクレオチド（代表的に少なくとも１２塩基、好ましくは少なくとも１５塩基、さらに好ましくは少なくとも２０、３０、もしくは５０またはそれ以上の塩基を有する）の使用もまた企図され、これはストリンジェントまたは高ストリンジェントな条件下でＧＡＴポリヌクレオチド配列にハイブリダイズする。ポリヌクレオチドは、本明細書中に記述された方法に従って、プローブ、プライマー、センス、およびアンチセンス因子などとして使用され得る。

【０１４６】

本発明に従って、ＧＡＴポリヌクレオチド（ＧＡＴポリペプチド、ＧＡＴポリペプチドのフラグメント、関連する融合タンパク質、またはその機能的等価物をコードするヌクレオチド配列を含む）は、細菌細胞または植物細胞のような適切な宿主細胞でのＧＡＴポリペプチドの発現を指向する組換えＤＮＡ分子において用いられる。遺伝暗号の固有の縮重に起因して、実質的に同じアミノ酸配列または機能的に等価なアミノ酸配列をコードする他の核酸配列もまた、ＧＡＴポリヌクレオチドをクローン化および発現するために使用され得る。

【０１４７】

本発明は、続いて最終的に機能的なＧＡＴポリペプチドを産生するためにスプライシングされる転写産物および／または翻訳産物をコードする、ＧＡＴポリヌクレオチドを提供する。スプライシングはインビトロまたはインビボで成し遂げられ得、そしてシススプライシングまたはトランススプライシングを含み得る。スプライシングの基質は、ポリヌクレオチド（例えば、ＲＮＡ転写物）またはポリペプチドであり得る。ポリヌクレオチドのシススプライシングの例は、コード配列に挿入されたイントロンが除去され、２つの隣接したエキソン領域がスプライシングされて、ＧＡＴポリペプチドコード配列を生成する場合である。トランススプライシングの例は、ＧＡＴポリヌクレオチドが、別個に転写され、そして次にスプライシングされ、全長ＧＡＴコード配列を形成し得る２つ以上のフラグメント内にコード配列を分けることによって暗号化される場合である。スプライシングエンハンサー配列（これは、本発明の構築物に導入され得る）の使用は、シスまたはトランスのいずれかのスプライシングを容易にし得る。ポリペプチドのシススプライシングおよ

びトランススプライシングは、本明細書中の他の箇所でさらに詳細に記載されている。シススプライシングおよびトランススプライシングのさらに詳細な説明は、米国特許出願第０９／５１７，９３３号および同第０９／７１０，６８６号に見出され得る。

【０１４８】

したがって、いくつかのＧＡＴポリヌクレオチドは、全長ＧＡＴポリペプチドを直接コードしないが、むしろＧＡＴポリペプチドのフラグメントをコードする。これらのＧＡＴポリヌクレオチドは、スプライシングに関与する機構を通して機能的なＧＡＴポリペプチドを発現するために使用され得る。ここで、スプライシングは、ポリヌクレオチド（例えば、イントロン／エキソン）および／またはポリペプチド（例えば、インテイン（ｉｎｔｅｉｎ）／イクステイン（ｅｘｔｅｉｎ））のレベルで生じ得る。スプライシングプロセスが機能的産物を産生することを可能にする実験において、すべての必要とされるフラグメントが発現する場合、機能的なＧＡＴポリペプチドが発現するだけなので、これは例えば、ＧＡＴ活性の発現制御に有用であり得る。別の例では、ＧＡＴポリヌクレオチドへの一つ以上の挿入配列の導入は、低い相同性のポリヌクレオチドを用いる組換えを容易にし得る；挿入配列に対するイントロンまたはインテインの使用は、介在配列の除去を容易にし、それによってコードされた改変体の機能を回復する。

【０１４９】

当業者によって理解されるように、特定の宿主におけるその発現を増強するためのコード配列を改変する事は利点があり得る。その遺伝暗号には６４の可能なコドンが縮重しているが、ほとんどの生物体は、優先的にこれらのコドンの一部を使用する。一つの種で最もよく使用されているコドンは、最適コドンと呼ばれ、それほどよく使用されないコドンは、まれなコドンまたは低使用コドンとして分類される（例えば、Ｚｈａｎｇ　ＳＰら、（１９９１）Ｇｅｎｅ　１０５：　６１－７２を参照のこと）。コドンは、宿主の好ましいコドン使用を反応するように置換され、このプロセスは時々「コドン最適化」または「種のコドンの傾向についての制御」と呼ばれる。

【０１５０】

特定の原核生物または真核生物の宿主（Ｍｕｒｒａｙ，Ｅ．ら、（１９８９）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１７：４７７－５０８も参照のこと）によって好まれるコドンを含む最適化コード配列は、例えば、非最適化配列から産生された転写物と比較して、翻訳速度を増加させることまたはより長い半減期のような所望の性質を有する組換えＲＮＡ転写物を産生するために調製され得る。翻訳終止コドンはまた、宿主の優先度を反映するように改変され得る。例えば、Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅおよび哺乳動物に対する好ましい終止コドンは、それぞれＵＡＡおよびＵＧＡである。単子葉植物についての好ましい終止コドンは、ＵＧＡであり、これに対して昆虫およびＥ．ｃｏｌｉは、終止コドンとしてＵＡＡの使用を好む（Ｄａｌｐｈｉｎ　ＭＥら、（１９９６）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２４：２１６－２１８）。植物での発現のためにヌクレオチド配列を最適化するための方法論は、例えば、米国特許第６，０１５，８９１号およびその中で引用される参考文献において提供される。

【０１５１】

本発明の一つの実施形態は、関連する宿主（例えば、トランスジェニック植物宿主）における発現のための最適コドンを有するＧＡＴポリヌクレオチドを含む。これは、細菌起源のＧＡＴポリヌクレオチドをトランスジェニック植物に導入する場合、例えば、植物にグリホセート耐性を与えるために、特に望ましい。

【０１５２】

本発明のポリヌクレオチド配列は、種々の理由のためにＧＡＴポリヌクレオチドを変更するために設計され得、種々の理由には以下のものが挙げられるがこれらには限らない：遺伝子産物のクローニング、プロセシングおよび／または発現を改変する変更。例えば、変更は、当業者に周知である技術（例えば、部位特異的変異誘発、新しい制限部位を挿入すること、グリコシル化パターンを変更すること、コドンの優先度を変えること、スプライシング部位を導入することなど）を使用して導入され得る。

【０１５３】
さらに詳細に本明細書中で記載されているように、本発明のポリヌクレオチドは、新規なＧＡＴポリペプチドをコードする配列、およびこのコード配列に対する相補的配列、ならびにコード配列の新規なフラグメント、およびその相補体を含む。これらのポリヌクレオチドは、ＲＮＡ形態またはＤＮＡ形態であり得、そしてｍＲＮＡ、ｃＲＮＡ、合成ＲＮＡおよび合成ＤＮＡ、ゲノムＤＮＡならびにｃＤＮＡを含む。このポリヌクレオチドは、二本鎖または一本鎖であり得、そして一本鎖の場合、コード鎖または非コード（アンチセンス、相補）鎖であり得る。このポリヌクレオチドは必要に応じて、ＧＡＴポリペプチドのコード配列を以下のように含む（ｉ）単離して、（ｉｉ）例えば、融合タンパク質、プレタンパク質、プレプロタンパク質などをコードするためのさらなるコード配列と組み合わせて、（ｉｉｉ）イントロンもしくはインテインのような非コード配列、プロモーター、エンハンサー、ターミネーターエレメント、または適切な宿主におけるコード配列の発現のために有効な５’および／もしくは３’非翻訳領域のような制御エレメントと組み合わせて、ならびに／あるいは（ｉｖ）ＧＡＴポリヌクレオチドが異種遺伝子であるベクターまたは宿主環境。配列はまた、キャリア、緩衝液、アジュバンド、賦形剤などの存在下を含む、核酸の代表的な組成物処方と組み合わせて見出され得る。

【０１５４】
本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドは、公知の合成法に従って、標準的な固相法によって調製され得る。代表的に、約１００塩基までのフラグメントは、個々に合成され、次に実質的に任意の望ましい連続配列を形成するために結合される（例えば、酵素的連結法または化学的結合法、あるいはポリメラーゼ媒介法によって）。例えば、本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドは、例えば、Ｂｅａｕｃａｇｅら、（１９８１）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２２：１８５９－６９によって記載される古典的なホスホラミダイト法、またはＭａｔｔｈｅｓら、（１９８４）ＥＭＢＯ Ｊ． ３：８０１－０５によって記載された方法（例えば、代表的には自動合成方法で行なわれるような方法）を使用する、化学的合成によって調製され得る。ホスホラミダイト法に従って、オリゴヌクレオチドは、例えば、自動ＤＮＡ合成機で合成され、精製され、アニールされ、連結され、そして適切なベクターにクローン化される。

【０１５５】
さらに、実質的に任意の核酸は、Ｔｈｅ Ｍｉｄｌａｎｄ Ｃｅｒｔｉｆｉｅｄ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｃｏｍｐａｎｙ（ｍｃｒｃ@ｏｌｉｇｏｓ．ｃｏｍ）、Ｔｈｅ Ｇｒｅａｔ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｇｅｎｅ Ｃｏｍｐａｎｙ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｅｎｃｏ．ｃｏｍ）、ＥｘｐｒｅｓｓＧｅｎ Ｉｎｃ．（ｗｗｗ．ｅｘｐｒｅｓｓｇｅｎ．ｃｏｍ）、Ｏｐｅｒｏｎ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ Ｉｎｃ．（Ａｌａｍｅｄａ、ＣＡ）および他多数のような任意の種々の商業的供給源から特別注文され得る。同様に、ペプチドおよび抗体は、ＰｅｐｔｉｄｏＧｅｎｉｃ（ｐｋｉｍ@ｃｃｎｅｔ．ｃｏｍ）、ＨＴＩ Ｂｉｏ－ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｉｎｃ．（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｈｔｉｂｉｏ．ｃｏｍ）、ＢＭＡ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ Ｌｔｄ（Ｕ．Ｋ．）、Ｂｉｏ．Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｉｎｃ．および他多数のような任意の種々の供給源から特別注文され得る。

【０１５６】
ポリヌクレオチドはまた、技術文献に記載されているように周知の技術によって合成され得る。例えば、Ｃａｒｒｕｔｈｅｒｓら、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．４７：４１１－４１８（１９８２），およびＡｄａｍｓら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１０５：６６１（１９８３）を参照のこと。次いで、二本鎖ＤＮＡフラグメントは、相補鎖を合成し、そして適切な条件下でこれらの鎖を一緒にアニーリングすることによってか、または適切なプライマー配列を用いてＤＮＡポリメラーゼを使用して、相補鎖を付加することによってかのいずれかで得られ得る。

【０１５７】
変異誘発を含む本明細書中で有用な分子生物学的技術を記載する一般的なテキストとしては、以下が挙げられる：ＢｅｒｇｅｒおよびＫｉｍｍｅｌ、Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌ

ecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology、第１５２巻、Academic Press, Inc., San Diego, CA（「Berger」）；Sambookら、Molecular Cloning－A Laboratory Manual（第２版）, 第１～３巻, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, １９８９（「Sambrook」）；およびCurrent Prorocols in Molecular Biology, F. M. Ausubelら、編, Current Protocols, Greene Publishing Associates, Inc.とJohn Wiley&Sons, Inc.との間の合併（２０００年を通じて補完された）（「Ausubel」）。ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、Ｑβレプリカーゼ増幅および他のＲＮＡポリメラーゼ媒介技術（例えば、ＮＡＳＢＡ）を含むインビトロでの増加方法を介する、当業者を指向させるに十分な技術の例は、以下において見出される：Berger, Sambrook, およびAusubelならびにMullisら、（１９８７）米国特許第４, ６８３, ２０２号；PCR Protocols A Guide to Methods and Applications（Innisら、編）Academic Press Inc. San Diego, CA（１９９０）；Arnheim & Levinson（１９９０年１０月１日）Chemical and Engineering News ３６－４７；The Journal Of NIH Research（１９９１）３：８１－９４；Kwohら、（１９８９）Proc. Natl. Acad. Sci. USA ８６：１１７３；Guatelliら、（１９９０）Proc. Natl. Acad. Sci. USA ８７：１８７４；Lomellら、（１９８９）J. Clin. Chem. ３５：１８２６；Landegrenら、（１９８８）Science ２４１：１０７７－１０８０；Van Brunt（１９９０）Biotechnology ８：２９１－２９４；WuおよびWallace, （１９８９）Gene ４： ５６０；Barringerら、（１９９０）Gene ８９：１１７, ならびにSooknananおよびMalek（１９９５）Biotechnology １３：５６３－５６４。インビトロで増幅された核酸をクローニングする改良方法は、Wallaceら、米国特許第５, ４２６, ０３９号に記載されている。ＰＣＲによる大きな核酸の増幅の改良方法は、Chengら、（１９９４）Nature ３６９：６８４－６８５およびその中の参考文献で要約され、ここで、４０kbまでのＰＣＲアンプリコンは生成される。当業者は、実質的な任意のＲＮＡが、制限消化、ＰＣＲ伸長ならびに逆転写酵素およびポリメラーゼを使用する配列決定に適した二本鎖ＤＮＡに変換されることを認識する。Ａｕｓｂｅｌ、ＳａｍｂｒｏｏｋおよびＢｅｒｇｅｒ（全て上出）を参照のこと。

【０１５８】

（配列バリエーション）

遺伝暗号の縮重に起因して、本発明のＧＡＴポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の多数が生成され得、そのうちいくつかは、本明細書中で明白に開示された核酸配列に対する実質的な同一性を有することは、当業者によって認識される。

【０１５９】

【表１】

表 1
コドン表

アミノ酸			コドン					
アラニン	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU		
システイン	Cys	C	UGC	UGU				
アスパラギン酸	Asp	D	GAC	GAU				
グルタミン酸	Glu	E	GAA	GAG				
フェニルアラニン	Phe	F	UUC	UUU				
グリシン	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
ヒスチジン	His	H	CAC	CAU				
イソロイシン	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
リジン	Lys	K	AAA	AAG				
ロイシン	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
メチオニン	Met	M	AUG					
アスパラギン	Asn	N	AAC	AAU				
プロリン	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
グルタミン	Gln	Q	CAA	CAG				
アルギニン	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
セリン	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
スレオニン	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
バリン	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
トリプトファン	Trp	W	UGG					
チロシン	Tyr	Y	UAC	UAU				

例えば、コドン表（表１）の検分は、コドンＡＧＡ、ＡＧＧ、ＣＧＡ、ＣＧＣ、ＣＧＧおよびＣＧＵのすべてが、アミノ酸のアルギニンをコードしていることを示す。したがって、アルギニンがコドンによって特定される本発明の核酸のすべての位置で、コドンはコードされたポリペプチドを変えずに、上記の任意の対応するコドンに変えられ得る。ＲＮＡ配列のＵは、ＤＮＡ配列のＴと対応していることは理解されている。

【０１６０】

配列番号１（ＡＴＧ　ＡＴＴ　ＧＡＡ　ＧＴＣ　ＡＡＡ）のヌクレオチド１～１５に対応する核酸配列を例として用いると、この配列のサイレントバリエーションは、ＡＧＴ　ＡＴＣ　ＧＡＧ　ＧＴＧ　ＡＡＧを含み、これらの配列は両方とも、配列番号６のアミノ酸１～５と対応するアミノ酸配列ＭＩＥＶＫをコードする。

【０１６１】

このような「サイレントバリエーション」は、「保存的改変バリエーション」の一種であり、下記で論じられている。当業者は、核酸のそれぞれのコドン（メチオニンに対する通常唯一のコドンであるＡＵＧは除く）が標準的な技術によって改変されて、機能的に同一なポリペプチドをコードし得ることを認識する。したがって、ポリペプチドをコードする核酸のサイレントバリエーションのそれぞれは、任意の記載された配列中に潜在する。本発明は、可能なコドン選択に基づく組み合わせを選択することによって作られ得る、本発明のポリペプチドをコードする核酸配列のそれぞれおよびすべての可能なバリエーションを提供する。これらの組み合わせは、本発明のＧＡＴホモログポリペプチドをコードする核酸配列に適用される場合、標準的なトリプレット遺伝暗号（例えば、表１で示すような）に従ってなされる。本明細書中のすべての核酸のこのようなバリエーションのすべては特異的に提供され、遺伝暗号と組み合わせて配列と考慮して、記載されている。任意の改変体は、本明細書中で述べられたように生成され得る。

【０１６２】

すべて同じアミノ酸をコードする２つ以上異なるコドンのグループは、同じ前後関係で翻訳される場合、「同義コドン」として本命書中で呼ばれる。本明細書中に記載されたよ

うに、本発明のいくつかの局面において、ＧＡＴポリヌクレオチドは、例えば植物宿主のような望ましい宿主生物体内での最適化されたコドン使用のために設計される。用語「最適化された」または「最適な」は、コドンの可能な限り最良の組み合わせに限定されることを意味しないが、単純には、コード配列が全体として、これが由来する前駆体ポリヌクレオチドと比較して、コドンの改良された使用をすることを示している。したがって、一つの局面において、本発明は、親コドンと比較して、例えば、植物のような、望ましい宿主生物体で優先的に使用される同義コドンによって、ヌクレオチド配列内の少なくとも一つの親コドンを置換することによってＧＡＴポリヌクレオチド改変体を産生するための方法を提供する。

【０１６３】

特定の核酸配列の「保存的改変バリエーション」または、単純に「保存的バリエーション」とは、同一アミノ酸配列または実質的に同一なアミノ酸配列をコードする核酸、または、核酸がアミノ酸配列をコードしない場合、実質的に同一な配列をいう。当業者は、コードされた配列内で単一アミノ酸または低％のアミノ酸（代表的に５％未満、さらに代表的には４％、２％または１％未満、あるいはそれより少ない）を変更、付加または欠失する個々の置換、欠損または付加が、「保存的改変バリエーション」であり、この変更はアミノ酸の欠失、アミノ酸の付加、または化学的に類似のアミノ酸によるアミノ酸の置換を生じるということを認識する。

【０１６４】

機能的な類似のアミノ酸を提供する保存的置換表は、当該分野で周知である。表２は、お互いに「保存的置換」であるアミノ酸を含む６つのグループを示す。

【０１６５】

【表２】

表 2

保存的置換グループ

1	アラニン(A)	セリン (S)	スレオニン (T)	
2	アスパラギン酸 (D)	グルタミン酸 (E)		
3	アスパラギン (N)	グルタミン (Q)		
4	アルギニン (R)	リジン (K)		
5	イソロイシン (I)	ロイシン (L)	メチオニン (M)	バリン (V)
6	フェニルアラニン (F)	チロシン (Y)	トリプトファン (W)	

したがって、本発明の列挙されたポリペプチドの「保存的置換バリエーション」は、同じ保存的置換グループの保存的に選択されたアミノ酸による、ポリペプチド配列のアミノ酸の低％（代表的には５％未満、さらに代表的には２％未満そしてしばしば１％未満）の置換を含む。

【０１６６】

例えば、配列番号６として本明細書中で同定されているポリペプチドの保存的置換バリエーションは、１４６アミノ酸のポリペプチド内で７残基（すなわち、５％のアミノ酸）まで、上記に規定された６グループに従う「保存的置換」を含む。

【０１６７】

さらなる例において、４つの保存的置換が配列番号６のアミノ酸２１～３０とに対応する領域に局在する場合、この領域の保存的置換バリエーションの例は、　ＲＰＮ　ＱＰＬ　ＥＡＣ　Ｍであり、以下：

ＫＰＱ　ＱＰＶ　ＥＳＣ　Ｍ　および

ＫＰＮ　ＮＰＬ　ＤＡＣ　Ｖ　などを含み、表２に記載された保存的置換に従う（上記

例では、保存的置換に下線がひかれてある）。本明細書中でのタンパク質配列の一覧表は、上記の置換表と合わせて、すべての保存的置換タンパク質の明確な表を提供する。

【０１６８】

最終的に、核酸分子のコードされた活性を変えない配列の付加（例えば、非機能的配列または非コード配列の付加）は、基本核酸の保存的なバリエーションである。

【０１６９】

当業者は、開示された核酸構築物の多数の保存的バリエーションが、機能的に同一な構築物を生じることを認識する。例えば、上記で記載されたように、遺伝暗号の縮重に起因して、「サイレント置換」（すなわち、コードされたポリペプチドでの変化を生じない核酸配列の置換）は、アミノ酸をコードするすべての核酸配列の、意味される特徴である。同様に、アミノ酸配列内での１またはいくつかのアミノ酸の「保存的アミノ酸置換」は、非常に類似した特性を有する異なるアミノ酸に置換され、また、開示された構築物に非常に類似するので容易に同定される。このような開示されたそれぞれの配列の保存的バリエーションは、本発明の特徴である。

【０１７０】

特定の核酸の非保存的な改変は、保存的置換として特徴付けられない任意のアミノ酸を置換する改変である。例えば、６つのグループの境界を越える任意の置換は、表２に示されている。これらは、中性アミノ酸に対する塩基性または酸性のアミノ酸の置換（例えば、Ｖａｌ、Ｉｌｅ、ＬｅｕまたはＭｅｔに対するＡｓｐ、Ｇｌｕ、ＡｓｎまたはＧｌｎ）、塩基性または酸性のアミノ酸に対する芳香族アミノ酸の置換（例えば、Ａｓｐ、Ａｓｎ、ＧｌｕまたはＧｌｎに対するＰｈｅ、ＴｙｒまたはＴｒｐ）あるいはアミノ酸を類似のアミノ酸で置換しない任意の他の置換、を含む。

【０１７１】

（核酸ハイブリダイゼーション）

核酸は、それらが（代表的には溶液中で）会合する場合に、「ハイブリダイズ」する。核酸は、水素結合、溶媒排除、塩基スタッキングなどのような、よく特徴付けられた物理化学的な種々の力に起因してハイブリダイズする。核酸のハイブリダイゼーションへの広範な指針は、以下で見出される、Ｔｉｊｓｓｅｎ（１９９３）Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ｉｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ－－Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ｗｉｔｈ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｐｒｏｂｅｓ，第Ｉ部，第２章，「Ｏｖｅｒｖｉｅｗ ｏｆ ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ ｓｔｒａｔｅｇｙ ｏｆ ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ ｐｒｏｂｅ ａｓｓａｙｓ，」（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）、ならびにＡｕｓｕｂｅｌ，上出、ＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ（１９９５）Ｇｅｎｅ Ｐｒｏｂｅｓ １，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｅｎｇｌａｎｄ（ＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ １）ならびにＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ（１９９５）Ｇｅｎｅ Ｐｒｏｂｅｓ ２，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｅｎｇｌａｎｄ（ＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ ２）はオリゴヌクレオチドを含むＤＮＡおよびＲＮＡの合成、標識、検出および定量に関する詳細を提供する。

【０１７２】

サザンハイブリダイゼーションおよびノーザンハイブリダイゼーションのような核酸のハイブリダイゼーションの実験の文脈において、「ストリンジェントなハイブリダイゼーション洗浄条件」は、配列依存性であり、そして異なる環境パラメーターの下では異なる。核酸のハイブリダイゼーションに対する広範な指針は、Ｔｉｊｓｓｅｎ（１９９３），上出，ならびにＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ １そしてＨａｍｅｓおよびＨｉｇｇｉｎｓ ２，上出で見出される。

【０１７３】

本発明の目的のために、一般的に「高度にストリンジェント」なハイブリダイゼーション条件および洗浄条件は、規定されたイオン強度およびｐＨでの特定配列についての、融

解点（T_m）よりおよそ５℃以下になるように選択される（以下に記すように、高度にストリンジェントな条件とは比較の語句でも言及され得る）。T_mは、試験配列中の５０％が、完全に一致したプローブとハイブリダイズする（規定されたイオン強度およびｐＨの下での）温度である。非常にストリンジェントな条件は、特定のプローブについてのT_mと等しくなるように選択される。

【０１７４】

核酸二重鎖のT_mは、所定の条件下で二重鎖が５０％変性される温度を示し、そして核酸ハイブリッドの安定性の直接的な尺度を表す。従って、T_mは、ヘリックスからランダムコイルへの移行の中間点に対応する温度に対応する；T_mは、長さ、ヌクレオチド組成およびヌクレオチドの長いストレッチについてのイオン強度に依存する。

【０１７５】

ハイブリダイゼーション後、ハイブリダイズしていない核酸物質は、一連の洗浄により除去され得、洗浄のストリンジェンシーは所望される結果に依存して調整され得る。低いストリンジェンシーの洗浄条件（例えば、より高い塩濃度およびより低い温度を用いた条件）は、感度を増加するが、非特異的なハイブリダイゼーションのシグナルおよび高いバックグラウンドのシグナルを生じ得る。より高度なストリンジェンシーの条件（例えば、より低い塩濃度および、ハイブリダイゼーションの温度に近い、より高い温度を用いた条件）は、バックグラウンドシグナルを低下させ、代表的に特異的なシグナルのみが残存する。Ｒａｐｌｅｙ，Ｒ．およびＷａｌｋｅｒ，Ｊ．Ｍ．編、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｍｅｔｈｏｄｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ（Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．１９９８）（本明細書中でこれより以下、「ＲａｐｌｅｙおよびＷａｌｋｅｒ」）を参照のこと、この文献は本明細書中にて参考としてその全体があらゆる目的で援用される。

【０１７６】

ＤＮＡ－ＤＮＡ二重鎖のT_mは、以下のような式１を用いて見積もられ得る：

T_m（℃）＝８１．５℃＋１６．６（$\log_{10}$Ｍ）＋０．４１（％Ｇ＋Ｃ）－０．７２（％ｆ）－５００／ｎ、

ここで、Ｍは１価陽イオン（普通はＮａ＋）のモル濃度、（％Ｇ＋Ｃ）はグアノシン（Ｇ）およびシトシン（Ｃ）ヌクレオチドのパーセント、（％ｆ）はホルムアミドのパーセント、およびｎはハイブリッドのヌクレオチド塩基数（すなわち、長さ）である。ＲａｐｌｅｙおよびＷａｌｋｅｒ、上記を参照のこと。

【０１７７】

ＲＮＡ－ＤＮＡ二重鎖のT_mは、以下のような式２を用いることで見積もられ得る：

T_m（℃）＝７９．８℃＋１８．５（$\log_{10}$Ｍ）＋０．５８（％Ｇ＋Ｃ）－１１．８（％Ｇ＋Ｃ）^{2}－０．５６（％ｆ）－８２０／ｎ、

ここで、Ｍは１価陽イオン（普通は、Ｎａ＋）のモル濃度、（％Ｇ＋Ｃ）はグアノシン（Ｇ）およびシトシン（Ｃ）ヌクレオチドのパーセント、（％ｆ）はホルムアミドのパーセント、およびｎはハイブリッドのヌクレオチド塩基数（すなわち、長さ）である。同上。

【０１７８】

式１および式２は典型的に約１００～２００ヌクレオチドより長いハイブリッド二重鎖に対してのみ正確である。同上。

【０１７９】

５０ヌクレオチドより短い核酸配列のT_mは、次のように計算され得る：

T_m（℃）＝４（Ｇ＋Ｃ）＋２（Ａ＋Ｔ）、

ここで、Ａ（アデニン）、Ｃ、Ｔ（チミン）、およびＧは対応するヌクレオチドの数である。

【０１８０】

サザンブロットまたはノーザンブロットにおいてフィルター上の１００より多いの相補的な残基を有する相補的な核酸のハイブリダイゼーションのためのストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の例は、４２℃で１ｍｇのヘパリンを補充した５０％ホルマリンであり、ハイブリダイゼーションを一晩実施することである。ストリンジェントな洗浄

条件の例は、６５℃で１５分間の０．２×ＳＳＣ洗浄である（ＳＳＣ緩衝液に関する記述はＳａｍｂｒｏｏｋら、上記、を参照のこと）。しばしば、バックグラウンドのプローブシグナルを除くために、高度なストリンジェンシーの洗浄が、低いストリンジェンシーの洗浄に勝る。低いストリンジェンシーの洗浄の例は、４０℃で１５分間の２×ＳＳＣである。

【０１８１】

一般的に、特定のハイブリダイゼーションアッセイにおいて無関係のプローブに見られるノイズ比シグナルよりも、２．５倍～５倍（またはさらに高い）のノイズ比シグナルは、特異的なハイブリダイゼーションの検出を示す。本発明の状況下にある２つの配列間の少なくともストリンジェントなハイブリダイゼーションの検出は、例えば、本明細書中の配列表にて提供される、本発明の核酸に対する比較的強い構造類似性または相同性を示す。

【０１８２】

記されるように、「高度にストリンジェント」な条件は、規定されたイオン強度およびｐＨでの特定の配列についての熱融点（T_m）よりも約５℃以下となるように選択される。目的のヌクレオチド配列（例えば「プローブ」）に近い関係か、または同一である標的配列は高度にストリンジェントな条件下で同定され得る。低度にストリンジェントな条件は、より相補性の低い配列に対して適切である。例えば、上記のＲａｐｌｅｙおよびＷａｌｋｅｒを参照のこと。

【０１８３】

比較ハイブリダイゼーションを、本発明の核酸を同定するために使用し得、そしてこの比較ハイブリダイゼーションの方法は、本発明の核酸を区別する好ましい方法である。本発明の状況下における２つのヌクレオチド配列間での高度にストリンジェントなハイブリダイゼーションの検出は、例えば本明細書中の配列表に提供される核酸に対して、比較的強い構造類似性／構造相同性を示す。２つのヌクレオチド配列間の高度にストリンジェントなハイブリダイゼーションは、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件により検出されるものよりも高い程度の、構造の類似性または相同性、ヌクレオチド塩基組成の類似性または相同性、配置または順序の類似性または相同性を示す。特に、本発明の状況下における高度にストリンジェントなハイブリダイゼーションの検出は、例えば、本明細書中の配列表に提供される核酸に対する、強い構造類似性または構造相同性（例えば、核酸構造、塩基組成、塩基配置または塩基順序）を示す。例えば、ストリンジェントな条件下で本明細書中の例示的な核酸に対してハイブリダイズする試験核酸を同定することが所望される。

【０１８４】

従って、ストリンジェントなハイブリダイゼーションの１つの尺度は、列挙された核酸（例えば、配列番号１から配列番号５の核酸配列、および配列番号１１から配列番号２６２の核酸配列、ならびにそれらの相補的なポリヌクレオチド配列）の１つに対して高度にストリンジェントな条件（または非常にストリンジェントな条件、または超高度なストリンジェンシーのハイブリダイゼーションの条件、または超超高度なストリンジェンシーのハイブリダイゼーションの条件）下でハイブリダイズする能力である。ストリンジェントなハイブリダイゼーション（ならびに、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション、超高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション、または超超高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション）条件およびストリンジェントな洗浄条件は、任意の試験核酸について経験的に容易に決定され得る。例えば、高度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件および高度にストリンジェントな洗浄条件を決定する際に、ハイブリダイゼーション条件および洗浄条件は、選択された基準の組み合わせを満たすまで、（例えば、ハイブリダイゼーションまたは洗浄における温度の上昇、塩濃度の減少、界面活性剤濃度の増加および／または有機溶媒（例えば、ホルマリン）の濃度の増加により）次第に強められる。例えば、ハイブリダイゼーション条件および洗浄条件は、配列番号１～配列番号５および配列番号１１～配列番号２６２より選択される１つ以上の核酸配列およ

びそれらの相補的なポリヌクレオチド配列を含むプローブが、完全に一致する相補的な標的（再び、配列番号１～配列番号５および配列番号１１～配列番号２６２より選択される１つ以上の核酸配列およびそれらの相補的なポリヌクレオチド配列を含む、核酸）に対して、非合致標的に対するプローブのハイブリダイゼーションにて観察されるノイズ比シグナルの、少なくとも約２．５倍、場合によっては約５倍以上の強さのノイズ比シグナルで結合するまで、次第に強められる。この場合、非合致標的は、本願出願時点で公共データベース（例えばＧｅｎＢａｎｋ™）に在る核酸（添付の配列表中の核酸以外）に対応する核酸である。当業者はＧｅｎＢａｎｋにおいてそのような配列を同定し得る。例としては、登録番号Ｚ９９１０９およびＹ０９４７６が挙げられる。当業者はさらなるそのような配列を、例えばＧｅｎＢａｎｋにおいて、同定し得る。

【０１８５】

試験核酸は、完全に合致する相補的な標的に対する場合の少なくとも１／２の割合でプローブとハイブリダイズする場合に、すなわち、完全に合致するプローブが、登録番号Ｚ９９１０９および登録番号Ｙ０９４７６の任意の非合致のポリヌクレオチドに対するハイブリダイゼーションに観察されるノイズ比シグナルより少なくとも約２倍～１０倍、場合によっては２０倍、５０倍以上であるノイズ比シグナルで、完全に合致する相補的標的と結合する条件下でのプローブの標的に対するハイブリダイゼーションの少なくとも１／２の高さのノイズ比シグナルで、プローブ核酸に対して特異的にハイブリダイズすると述べられる。

【０１８６】

超高度なストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件および洗浄条件とは、ハイブリダイゼーション条件および洗浄条件のストリンジェンシーが、完全に合致する相補的な標的核酸に対するプローブの結合についてのノイズ比シグナルが、任意の非合致の標的核酸（Ｇｅｎｂａｎｋ登録番号Ｚ９９１０９および登録番号Ｙ０９４７６）に対するプローブのハイブリダイゼーションに観察されるノイズ比シグナルの、少なくとも１０倍の高さになるまで強められる。完全に一致する相補的な標的核酸に対するノイズ比シグナルの少なくとも１／２のノイズ比シグナルを伴い、そのような条件下でプローブとハイブリダイズする標的核酸は、超高度なストリンジェンシーの条件下でプローブに結合すると述べられる。

【０１８７】

同様に、ストリンジェンシーがより高度のレベルであっても、関連のハイブリダイゼーションアッセイについてのハイブリダイゼーション条件および／または洗浄条件を次第に強めることにより決定され得る。例えば、完全に一致する相補的な標的核酸へのプローブの結合に対するノイズ比シグナルが、任意の非一致の標的核酸Ｇｅｎｂａｎｋ登録番号Ｚ９９１０９および登録番号Ｙ０９４７６に対するハイブリダイゼーションに観察されるノイズ比シグナルの少なくとも１０倍、２０倍、５０倍、１００倍、または５００倍以上に高度になるまで、ハイブリダイゼーション条件および洗浄条件のストリンジェンシーが強められる、ストリンジェンシーのレベルである。完全に一致する相補的な標的核酸の少なくとも１／２のノイズ比を伴う、そのような条件の下でプローブにハイブリダイズする標的核酸は、超超高度なストリンジェンシーの条件の下でプローブに対して結合すると述べられる。

【０１８８】

高度、超高度、または超超高度なストリンジェンシーの条件の下で配列番号１～配列番号５および配列番号１１～配列番号２６２に表される核酸にハイブリダイズする標的核酸は、本発明の１つの様相である。そのような核酸の例としては、所定の核酸配列と比較して１つまたは数個のサイレントな核酸置換または保存的な核酸の置換が挙げられる。

【０１８９】

ストリンジェントな条件下でお互いにハイブリダイズしない核酸は、それらのコードするポリペプチドが実質的に同一である場合、なお実質的に同一である。このことが起こるのは、例えば、既知のヌクレオチド配列（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＣＡＡ７０６６４を含

む）によりコードされるポリペプチドを使用して差し引かれた、配列番号６～配列番号１０および配列番号２６３～配列番号５１４の遺伝子コードによって許容される最大コドン縮重を使用して核酸のコピーが生産される場合、または、既知のヌクレオチド配列（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＣＡＡ７０６６４を含む）によりコードされるポリペプチドを使用して差し引かれた、配列番号６～配列番号１０および配列番号２６３～配列番号５１４のうちの１つ以上に対して抗血清が作製される場合、である。本発明のポリペプチドの免疫学的な同一性についてのさらなる詳細を以下に見出す。さらに、約１００ヌクレオチド未満の配列を有する二重鎖の間の識別のため、当該分野の当業者に公知のＴＭＡＣ１ハイブリダイゼーション手順を使用し得る。例えば、Ｓｏｒｇ，Ｕ．ら、１ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（Ｓｅｐｔ．１１，１９９１）１９（１７）（本明細書中に参考としてその全体が全ての目的のために援用される）を参照のこと。

【０１９０】

１つの局面として、本発明は配列番号１～配列番号５および配列番号１１～配列番号２６２より選択される核酸における独特な部分配列を含む核酸を提供する。独特な部分配列は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号Ｚ９９１０９および登録番号Ｙ０９４７６のうちのいずれかに対応する核酸と比較して独特である。そのような独特な部分配列は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号Ｚ９９１０９、登録番号Ｙ０９４７６または本願の出願日の時点において公共データベース中で利用可能な他の関連配列により表される、核酸の完全なセットに対して、配列番号１～配列番号５および配列番号１１～配列番号２６２のうちの任意の配列を整列させることにより決定され得る。デフォルトパラメーターにセットしたＢＬＡＳＴアルゴリズムを使用して整列を実施し得る。任意の独特な部分配列は、例えば、本発明の核酸を同定するためのプローブとして有用である。

【０１９１】

同様に、本発明は配列番号６～配列番号１０および配列番号２６３～配列番号５１４から選択されるポリペプチド中の独特な部分配列を含むポリペプチドを包含する。ここでは、独特の部分配列は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＣＡＡ７０６６４に対応するポリペプチドと比較して独特である。再度ここでは、ポリペプチドは登録番号ＣＡＡ７０６６４により表される配列に対して整列される。その配列が偽遺伝子のような非翻訳配列に対応する場合、対応するポリペプチドは単に核酸配列のアミノ酸配列へのインシリコでの翻訳により作製されることに注意するべきであり、そこでは読み取り枠が相同なＧＡＴポリヌクレオチドの読み取り枠に対応する様に選択される。

【０１９２】

本発明はまた、配列番号６～配列番号１０および配列番号２６３～配列番号５１４から選択されるポリペプチド中の独特な部分配列をコードする、独特なコードオリゴヌクレオチドに対して、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする標的核酸を提供し、ここで独特の部分配列は任意のコントロールのポリペプチドに対応するポリペプチドと比較して独特である。独特な配列は、上に記載したように決定される。

【０１９３】

１つの例において、ストリンジェントな条件は、コードするオリゴヌクレオチドに対して完全に相補的なオリゴヌクレオチドが、任意のコントロールポリペプチドに対応するコントロール核酸に対する完全に相補的なオリゴヌクレオチドのハイブリダイゼーションよりも、少なくとも約２．５倍～１０倍高い、好ましくは少なくとも約５～１０倍高いノイズ比シグナルで、コードするオリゴヌクレオチドにハイブリダイズするように、選択される。使用される特定のアッセイにおいてより高い（例えば約１５倍、約２０倍、約３０倍、約５０倍またはそれ以上）ノイズ比シグナルが見られるような条件を選択し得る。この例では、標的核酸は、コードするオリゴヌクレオチドに対するコントロール核酸のハイブリダイゼーションと比較して、少なくとも２倍高いノイズ比シグナルを有して独特なコードオリゴヌクレオチドに対してハイブリダイズする。再び、より高いノイズ比シグナル（例えば約２．５倍、約５倍、約１０倍、約２０倍、約３０倍、約５０倍またはそれ以上）を選択し得る。特定のシグナルは関連するアッセイにおいて使用される標識（例えば、蛍

光ラベル、比色ラベル、放射性ラベルなど）に依存する。

【０１９４】

（ベクター、プロモーターおよび発現系）

本発明はまた、上で広範に記載した１つ以上の核酸配列を含む組換え構築物を包含する。その構築物は、本発明の核酸配列が順方向または逆方向にて組み込まれたベクター（例えば、プラスミド、コスミド、ファージ、ウイルス、細菌人工染色体（ＢＡＣ）、酵母人工染色体（ＹＡＣ）など）を含む。この実施形態の好ましい局面において、その構築物は、配列に作動可能に連結された調節配列（例えば、プロモーターを含む）をさらに含む。多くの適切なベクターおよびプロモーターは当該分野の当業者に公知であり、そして市販で利用可能である。

【０１９５】

ベクター、プロモーターおよび多くの他の関連題材の使用を含む、本明細書中で有用な分子生物学技術を記載した、一般的なテキストとして、ＢｅｒｇｅｒおよびＫｉｍｍｅｌ、Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、１５２巻、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ（Ｂｅｒｇｅｒ）；Ｓａｍｂｒｏｏｋら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（第２版）、１－３巻、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８９（「Ｓａｍｂｒｏｏｋ」）、およびＣｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら編、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ、Ｇｒｅｅｎｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ，Ｉｎｃ．とＪｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．の合弁事業（１９９９年まで追補された）（「Ａｕｓｕｂｅｌ」）が挙げられる。例えば、本発明の相同核酸を生産するための、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ連鎖反応（ＬＣＲ）、Ｑβレプリカーゼ増幅、および他のＲＮＡポリメラーゼに媒介される技術（例えば、ＮＡＳＢＡ）を含む、インビトロ増幅方法を介して、当業者を指示するのに十分なプロトコルの例は、Ｂｅｒｇｅｒ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、およびＡｕｓｕｂｅｌ、ならびにＭｕｌｌｉｓら（１９８７）米国特許第４，６８３，２０２号；ＰＣＲ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（Ｉｎｎｉｓら編）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ（１９９０）（Ｉｎｎｉｓ）；Ａｒｎｈｅｉｍ & Ｌｅｖｉｎｓｏｎ（１９９０年１０月１日）Ｃ & ＥＮ ３６－４７；Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ Ｏｆ ＮＩＨ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（１９９１）３，８１－９４；（Ｋｗｏｈら（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６，１１７３；Ｇｕａｔｅｌｌｉら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７，１８７４；Ｌｏｍｅｌｌら（１９８９）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ ３５，１８２６；Ｌａｎｄｅｇｒｅｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４１，１０７７－１０８０；Ｖａｎ Ｂｒｕｎｔ（１９９０）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ８，２９１－２９４；ＷｕおよびＷａｌｌａｃｅ，（１９８９）Ｇｅｎｅ ４，５６０；Ｂａｒｒｉｎｇｅｒら（１９９０）Ｇｅｎｅ ８９，１１７、ならびにＳｏｏｋｎａｎａｎおよびＭａｌｅｋ（１９９５）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １３：５６３－５６４において、見出される。インビトロで増幅された核酸をクローニングするための改良された方法は、Ｗａｌｌａｃｅら、米国特許第５，４２６，０３９号中に記載される。ＰＣＲにより大規模に核酸を増幅するために改良された方法は、Ｃｈｅｎｇら（１９９４）Ｎａｔｕｒｅ ３６９：６８４－６８５およびそこで引用される参考文献においてまとめられており、ここで、４０ｋｂにも及ぶＰＣＲアンプリコンが生成される。当業者は、逆転写酵素およびポリメラーゼを使用して、制限消化、ＰＣＲ伸長および配列決定に適した二本鎖ＤＮＡへと、実質的に任意のＲＮＡを変換し得ることを理解する。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、およびＢｅｒｇｅｒ（すべて同上）を参照のこと。

【０１９６】

本発明はまた、本発明のベクター（例えば、本発明のクローニングベクター、または本発明の発現ベクター）を形質導入した（形質転換した、またはトランスフェクトした）、操作された宿主細胞、ならびに組換え技術による本発明のポリペプチドの生産に関連する。そのベクターは、例えば、プラスミド、ウイルス粒子、ファージなどであり得る。プロモーター活性化、形質転換体の選択、またはＧＡＴホモログ遺伝子の増幅に対して適切であるように改変された従来の栄養培地中で、操作された宿主細胞を培養し得る。培養条件（例えば、温度、ｐＨなど）は、発現のために選択された宿主細胞で従来から用いられる条件であり、そして当業者に明らかであり、本明細書中に記載される参考文献（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、ＡｕｓｕｂｅｌおよびＢｅｒｇｅｒ、ならびに、例えば、Ｆｒｅｓｈｎｅｙ（１９９４）Ｃｕｌｔｕｒｅ ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ、ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｂａｓｉｃ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ、第３版、Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、およびそれらで引用される参考文献が挙げられる）中にある。

【０１９７】

本発明のＧＡＴポリペプチドを、非動物細胞（例えば、植物、酵母、真菌、細菌など）において生産し得る。Ｓａｍｂｒｏｏｋ、ＢｅｒｇｅｒおよびＡｕｓｕｂｅｌに加えて、非動物細胞培養に関する詳細を、Ｐａｙｎｅら（１９９２）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ ｉｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、ＮＹ；ＧａｍｂｏｒｇおよびＰｈｉｌｌｉｐｓ（編）（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ、Ｔｉｓｓｕｅ ａｎｄ Ｏｒｇａｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ；Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ（Ｂｅｒｌｉｎ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）、ならびにＡｔｌａｓおよびＰａｒｋｓ（編）Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｄｉａ（１９９３）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ、ＦＬに見出し得る。

【０１９８】

本発明のポリヌクレオチドを、ポリペプチドの発現に適した様々な発現ベクターのいずれかに組み込み得る。適切なベクターは、染色体、非染色体および合成ＤＮＡ配列（例えば、ＳＶ４０誘導体；細菌プラスミド、ファージＤＮＡ、バキュロウイルス、酵母プラスミド、ならびに、プラスミドとファージＤＮＡ、ウイルスＤＮＡ（例えば、ワクシニア、アデノウイルス、鶏痘ウイルス、仮性狂犬病、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、レトロウイルスおよび多くの他のウイルス）の組み合わせに由来するベクター、が挙げられる。遺伝子物質を細胞へと形質導入させる全てのベクター、および複製が所望される場合には、関連宿主において複製可能かつ生存可能な全てのベクターが、使用され得る。

【０１９９】

発現ベクターに組み込まれた場合、本発明のポリヌクレオチドは、ｍＲＮＡ合成を指示する適切な転写制御配列（プロモーター）と作動可能に連結される。特に、トランスジェニック植物における使用に適切なそのような転写制御配列の例としては、カリフラワーモザイクウイルス（ＣａＭＶ）、ゴマノハグサ（ｆｉｇｗｏｒｔ）モザイクウイルス（ＦＭＶ）、およびイチゴベインバンディングウイルス（ＳＶＢＶ）プロモーターが挙げられ、米国仮特許出願番号６０／２４５，３５４号に記載される。原核生物細胞、もしくは真核生物細胞、またはそれらのウイルスにおいて遺伝子発現を制御することが公知の他のプロモーター、および本発明のいくつかの実施形態において使用され得るプロモーターとしては、ＳＶ４０プロモーター、Ｅ．ｃｏｌｉ ｌａｃプロモーターまたはｔｒｐプロモーター、ファージλP_Lプロモーターが挙げられる。発現ベクターは、翻訳開始のためのリボソーム結合部位、および転写ターミネーターを必要に応じて含む。そのベクターはまた、発現を増幅させるための適切な配列（例えば、エンハンサー）を必要に応じて含む。さらに、本発明の発現ベクターは、形質転換した宿主細胞を選択するための表現形質を提供するために、１つ以上の選択可能なマーカー遺伝子（例えば、真核生物細胞培養用のジヒドロ葉酸レダクターゼもしくはネオマイシン耐性、または、Ｅ．ｃｏｌｉ内でのテトラサイクリン耐性もしくはアンピシリン耐性など）を必要に応じて含む。

【０２００】
本発明のベクターは、宿主に本発明のタンパク質またはポリペプチドを発現させるために、適切な宿主を形質転換するために利用され得る。適切な発現宿主の例としては：細菌細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ、およびＳａｌｍｏｎｅｌｌａ ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）；真菌細胞（例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓおよびＮｅｕｒｏｓｐｏｒａ ｃｒａｓｓａ）；昆虫細胞（例えば、ＤｒｏｓｏｐｈｉｌａおよびＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）；哺乳動物細胞（例えば、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ＢＨＫ、ＨＥＫ ２９３またはＢｏｗｅｓ黒色腫；または植物細胞もしくは外植体など、が挙げられる。細胞または細胞株の全てが完全に機能するＧＡＴポリペプチドを生産する機能を有する必要はないことが理解される；例えば、ＧＡＴポリペプチドの抗原性フラグメントが生産され得る。本発明は、使用される宿主細胞により制限されない。

【０２０１】
細菌系において、多くの発現ベクターは、ＧＡＴポリペプチドに意図される使用に依存して、選択され得る。例えば、ＧＡＴポリペプチドまたはそのフラグメントの大部分が、商業的生産または抗体誘導に必要とされる場合、容易に精製される融合タンパク質の高レベル発現を指示するベクターが所望され得る。そのようなベクターとしては、ＢＬＵＥＳＣＲＩＰＴ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）のような多機能のＥ．ｃｏｌｉクローニングベクターおよび発現ベクター（ここではＧＡＴポリペプチドのコード配列が、ハイブリッドタンパク質を発現するように、βガラクトシダーゼのアミノ末端のＭｅｔとそれに続く７残基の配列と、インフレームでベクターに連結され得る）；ｐＩＮベクター（Ｖａｎ ＨｅｅｋｅおよびＳｃｈｕｓｔｅｒ（１９８９）Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２６４：５５０３－５５０９）；ｐＥＴベクター（Ｎｏｖａｇｅｎ，Ｍａｄｉｓｏｎ ＷＩ）などが挙げられるが、それらに限定されない。

【０２０２】
同様に、酵母Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅにおいて、α因子、アルコールオキシダーゼおよびＰＧＨのような、構成的プロモーターまたは誘導性プロモーターを含む多くのベクターが、本発明のＧＡＴポリペプチド生成のために使用され得る。総説としては、Ａｕｓｕｂｅｌら（上記）およびＧｒａｎｔら（１９８７；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ １５３：５１６－５４４）を参照のこと。

【０２０３】
哺乳動物宿主細胞において、ウイルスベースの系を含む様々な発現系が、使用され得る。アデノウイルスが発現ベクターとして使用される場合、（例えば、ＧＡＴポリペプチドの）コード配列は、後期プロモーターおよび三部分リーダー配列からなるアデノウイルス転写／翻訳複合体に中に必要に応じて連結され得る。ウイルスゲノムの非必須のＥ１またはＥ３領域へのＧＡＴポリペプチドコード領域の挿入は、感染宿主細胞においてＧＡＴを発現させ得る生存ウイルスを生じさせる（ＬｏｇａｎおよびＳｈｅｎｋ（１９８４）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８１：３６５５－３６５９）。さらに、転写エンハンサー（例えば、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）エンハンサー）は、哺乳動物宿主細胞において発現を増加させるために使用され得る。

【０２０４】
同様に、植物細胞においては、発現は植物染色体に組み込まれた導入遺伝子より、またはエピソーム核酸もしくはウイルス核酸より細胞質内で駆動され得る。安定に組み込まれた導入遺伝子の場合では、例えば、ウイルス（例えば、ＣａＭＶ）または植物由来の制御配列を使用して、本発明のＧＡＴポリペプチドの構成的または誘導性の発現を駆動し得る配列を提供することがしばしば所望される。多くの植物由来の制御配列が記載されており、組織特異的な様式にて発現を指示する配列（例えば、ＴｏｂＲＢ７、パタチンＢ３３、ＧＲＰ遺伝子プロモーター、ｒｂｃＳ－３Ａプロモーターなど）を含む。あるいは、高レベル発現は、植物ウイルスベクター（例えば、ＴＭＶ、ＢＭＶなど）の外来性配列を一過的に発現させることにより達成され得る。典型的に、構成的に本発明のＧＡＴポリヌクレ

オチドを発現するトランスジェニック植物が好ましく、そしてＧＡＴポリペプチドの構成的な安定な発現を確実とするように、制御配列が選択される。

【０２０５】

本発明のいくつかの実施形態において、植物細胞の形質転換に適切なＧＡＴポリヌクレオチド構築物が調製される。例えば、所望されるＧＡＴポリヌクレオチドは、植物への遺伝子導入、およびその後のコードされるポリペプチドの発現を容易にする組換え発現カセットに組み込まれ得る。発現カセットは、形質転換植物の意図される組織（例えば、植物全体、葉、種子）においてこの配列の発現を指示する、プロモーター配列ならびに他の転写および翻訳開始制御配列に作動可能に連結された、ＧＡＴポリヌクレオチドまたはその機能的フラグメントを典型的に含む。

【０２０６】

例えば、植物の全組織にてＧＡＴポリペプチドの発現を指示する、強いまたは弱い構成的な植物プロモーターが使用され得る。そのようなプロモーターは、大部分の環境条件の下、および発生または細胞分化の状態の下で活性である。構成的なプロモーターの例としては、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓのＴ－ＤＮＡに由来する１’－または２’－プロモーター、および当業者に公知の様々な植物遺伝子由来の他の転写開始領域が挙げられる。ＧＡＴポリヌクレオチドの過剰発現が植物に有害であるか、さもなくば所望されない状況においては、本開示を参照して、当業者は弱い構成的プロモーターが低レベルの発現のために使用され得ることを理解する。高レベルの発現が植物に有害ではない場合では、強力なプロモーター（例えば、ｔ－ＲＮＡまたは他のｐｏｌ　ＩＩＩプロモーター、もしくは強力なｐｏｌ　ＩＩプロモーター（例えば、カリフラワーモザイクウイルスプロモーター））が使用され得る。

【０２０７】

あるいは、植物プロモーターは環境制御下であり得る。そのようなプロモーターは、本明細書で「誘導性の」プロモーターと称する。誘導性プロモーターにより転写をもたらし得る環境条件の例としては、病原体の攻撃、嫌気的な条件または光の存在が挙げられる。

【０２０８】

本発明にて使用されるプロモーターは、「組織特異的」であり得、そして自体、ポリヌクレオチドが特定の組織（例えば、葉および種子）でのみ発現される発達制御下にあり得る。植物系に対して内在性の１つ以上の核酸配列が構築物に組み込まれる実施形態において、これら遺伝子由来の内在性プロモーター（またはその改変体）はトランスフェクトされた植物において遺伝子発現を指示するために使用され得る。組織特異的なプロモーターはまた、異種ポリヌクレオチドの発現を指示するために使用され得る。

【０２０９】

一般的に、植物において発現カセットに使用される特定のプロモーターは、意図される用途に依存する。植物細胞において転写を指示する多くのプロモーターはどれも適切である。プロモーターは構成的かまたは誘導的のどちらかであり得る。上記のプロモーターに加え、植物において操作される微生物起源のプロモーターとして、オクトピンシンターゼプロモーター、ノパリンシンターゼプロモーターおよびネイティブのＴｉプラスミドに由来する他のプロモーターが挙げられる（Ｈｅｒｒａｒａ－Ｅｓｔｒｅｌｌａら（１９８３）Ｎａｔｕｒｅ　３０３：２０９－２１３を参照のこと）。ウイルスプロモーターとして、カリフラワーモザイクウイルスの３５Ｓおよび１９Ｓ　ＲＮＡプロモーター（Ｏｄｅｌｌら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ　３１３：８１０－８１２）が挙げられる。他の植物プロモーターとしては、リブロース－１，３－ビスホスフェートカルボキシラーゼ小サブユニットプロモーター、およびファセオリン（ｐｈａｓｅｏｌｉｎ）プロモーターが挙げられる。Ｅ８遺伝子および他の遺伝子に由来するプロモーター配列がまた使用され得る。Ｅ８プロモーターの単離および配列は、ＤｅｉｋｍａｎおよびＦｉｓｃｈｅｒ（１９８８）ＥＭＢＯ　Ｊ．７：３３１５－３３２７に詳細に記載されている。

【０２１０】

候補のプロモーターを同定するために、プロモーター配列に特徴的な配列について、ゲ

ノムクローンの５’部分を解析する。例えば、プロモーター配列エレメントとして、ＴＡＴＡボックスのコンセンサス配列（ＴＡＴＡＡＴ）が挙げられ、これは通常は転写開始部位の２０塩基～３０塩基上流である。植物では、ＴＡＴＡボックスのさらに上流の－８０位～－１００位に、３つのＧ（またはＴ）ヌクレオチドで囲まれた一連のアデニンを有する典型的なプロモーター要素があり、これは、Ｍｅｓｓｉｎｇら（１９８３）Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｉｎ Ｐｌａｎｔｓ，Ｋｏｓａｇｅら（編）２２１－２２７頁に記載される。

【０２１１】

本発明のポリヌクレオチド構築物（例えば、ベクター）の調製にあたって、プロモーター以外の配列および連結されるポリヌクレオチドが使用され得る。通常のポリペプチド発現が所望される場合、ＧＡＴコード領域の３’末端にポリアデニル化領域が含まれ得る。そのポリアデニル化領域は、例えば，様々な植物遺伝子由来、またはＴ－ＤＮＡ由来であり得る。

【０２１２】

構築物はまた、植物細胞において選択可能な表現型を付与するマーカー遺伝子を含み得る。例えば、マーカーは、殺生剤耐性をコードし得、特に抗生物質耐性（例えば、カナマイシン耐性、Ｇ４１８耐性、ブレオマイシン耐性、ハイグロマイシン耐性）、または除草剤耐性（例えば、クロロスルフォロン（ｃｈｌｏｒｏｓｌｕｆｏｒｏｎ）もしくはホスフィノトリシン（除草剤ビアラフォス（ｂｉａｌａｐｈｏｓ）およびバスタ（Ｂａｓｔａ）の活性成分））をコードし得る。

【０２１３】

特定の開始シグナルは、本発明のＧＡＴポリヌクレオチドをコードする配列の効率的な転写を補助し得る。これらのシグナルは、例えば、ＡＴＧ開始コドンおよび隣接した配列を包含し得る。ＧＡＴポリヌクレオチドコード配列、その開始コドンおよび上流配列が、適切な発現ベクターに挿入される場合、さらなる翻訳の制御シグナルは必要とされ得ない。しかし、コード配列（例えば、成熟タンパク質コード配列）、またはその一部のみが挿入される場合、開始コドンを含む外因性転写制御シグナルが提供されなければならない。さらに、開始コドンは、挿入物全体の転写を確実にするために正確なリーディングフレーム中に存在しなければならない。外因性の転写エレメントおよび開始コドンは、種々の起源のものであり得、天然および合成双方であり得る。発現の効率は、使用される細胞系に適切なエンハンサーを封入することにより、増強され得る（Ｓｃｈａｒｆ Ｄ ら（１９９４）Ｒｅｓｕｌｔｓ Ｐｒｏｂｌ Ｃｅｌｌ Ｄｉｆｆｅｒ ２０：１２５－６２；Ｂｉｔｔｎｅｒら（１９８７）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ １５３：５１６－５４４）。

【０２１４】

（分泌／局在化配列）

哺乳動物細胞の所望の細胞性区画、膜もしくは細胞小器官に対してポリペプチド発現を標的化するためか、または、細胞質周辺腔もしくは細胞培養培地中にポリペプチドの分泌を指向するために、例えば、分泌／局在化配列をコードする核酸に対して、本発明のポリヌクレオチドはまた、インフレームで融合され得る。このような配列は、当業者に公知であり、そしてこれらとしては、分泌リーダーペプチド、細胞小器官標的配列（例えば、核局在化配列、ＥＲ保持シグナル、ミトコンドリア移行配列、クロロプラスト移行配列）、膜局在化／アンカー配列（例えば、終止移行配列、ＧＰＩアンカー配列）などが挙げられる。

【０２１５】

好ましい実施形態において、本発明のポリヌクレオチドは、通常に葉緑体に標的化されるポリペプチドをコードする遺伝子由来のＮ末端葉緑体輸送配列（もしくは葉緑体輸送ペプチド配列）とインフレームで融合される。このような配列は、代表的には、セリンおよびスレオニンにおいて豊富であり、アスパラギン酸、グルタミン酸、およびチロシンにおいて欠失しており、一般的に正電荷のアミノ酸において豊富な中央ドメインを有する。

【０２１６】
（発現宿主）
さらなる実施形態において、本発明は、上記の構築物を含む宿主細胞に関する。宿主細胞は真核細胞（例えば、哺乳動物細胞、酵母細胞、または植物細胞）であり得るか、あるいは、宿主細胞は原核生物（例えば、細菌細胞）であり得る。構築物の宿主細胞への導入は、リン酸カルシウムトランスフェクション、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介トランスフェクション、エレクトロポレーション、または他の一般的な技術により行なわれ得る（Ｄａｖｉｓ，Ｌ．，Ｄｉｂｎｅｒ，Ｍ．およびＢａｔｔｅｙ，Ｉ．（１９８６）Ｂａｓｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ）。
【０２１７】
宿主細胞株は、必要に応じて、挿入された配列の発現を調節するかまたは所望の様式で発現されたタンパク質をプロセシングするそれらの能力について選択される。タンパク質のこのような改変は、アセチル化、カルボキシル化、グリコシル化、リン酸化、脂質化およびアシル化を含むがこれらに限定されない。タンパク質の「プレ」または「プレプロ」形態を切断する翻訳後のプロセシングはまた、正確な挿入、折り畳みおよび／または機能のために重要であり得る。Ｅ.ｃｏｌｉ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｐ.、酵母などの異なる宿主細胞もしくは、ＣＨＯ、ＨｅＬａ、ＢＨＫ、ＭＤＣＫ、２９３、ＷＩ３８などの哺乳動物細胞は、例えば、翻訳後活性について特定の細胞性機構および特徴的な機構を有し、そして導入された外来タンパク質の所望の改変およびプロセシングを確実にするように選択され得る。
【０２１８】
組換えタンパク質の長期、高収率の生成のために、安定な発現系が使用され得る。例えば、本発明のポリペプチドを安定に発現する植物細胞、移植片もしくは組織（例えば苗条（ｓｈｏｏｔ）、リーフディスク）を、ウイルスの複製起点または内因性発現エレメントおよび選択マーカー遺伝子を含む発現ベクターを使用して形質導入する。ベクターの誘導後、細胞を選択培地に切り換える前に、細胞型によって適宜（例えば、細菌細胞には１時間以上、植物細胞には１～４日間、数種の植物移植片には２～４週間）濃縮培地で増殖させ得る。選択マーカーの目的は、選択に対して耐性を与えることであり、そして、その存在が、導入された配列を首尾よく発現する細胞の増殖および回収を可能にする。例えば、本発明のポリペプチドを発現するトランスジェニック植物は、除草剤であるグリホセートに対する耐性について、直接選択され得る。安定して形質転換された移植片由来の耐性胚は、例えば、その細胞型に適切な組織培養技術を使用して、増殖され得る。
【０２１９】
本発明のポリペプチドをコードする核酸配列で形質転換した宿主細胞は、必要に応じて、細胞培養物からコードされたタンパク質を発現および回収するのに適切な条件下で培養される。組換え細胞によって生成されたタンパク質またはそのフラグメントは、使用される配列および／またはベクターに依存して分泌されるか、膜結合されるか、または細胞内に含まれ得る。当業者によって理解されるように、本発明のＧＡＴポリヌクレオチドを含む発現ベクターは、原核生物膜または真核生物膜を介して成熟ポリペプチドの分泌を指向するシグナル配列を使用して設計され得る。
【０２２０】
（付加的なポリペプチド配列）
本発明のポリヌクレオチドはまた、例えば、コードされたポリペプチドの精製を容易にするマーカー配列に対してインフレームで融合されたコード配列を含み得る。このような精製を容易にするドメインとしては、固定された金属上での精製を可能にするヒスチジン－トリプトファンモジュールのような金属キレートペプチド、グルタチオン（例えば、ＧＳＴ）に結合する配列、赤血球凝集素（ＨＡ）タグ（インフルエンザ赤血球凝集素タンパク質由来のエピトープに対応する；Ｗｉｌｓｏｎら（１９８４）Ｃｅｌｌ ３７：７６７）、マルトース結合タンパク質配列、ＦＬＡＧＳ発現／アフィニティー精製系で利用されるＦＬＡＧエピトープ（Ｉｍｍｕｎｅｘ Ｃｏｒｐ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）などが挙げ

られるが、これらに限定されない。精製ドメインとＧＡＴホモログ配列との間のプロテアーゼ切断可能なポリペプチドリンカー配列の包含は、精製を容易にするのに有用である。本明細書中に記載される組成物および方法における使用に意図される１つの発現ベクターは、エンテロキナーゼ切断部位によって分離されるポリヒスチジン領域に融合される本発明のポリペプチドを含む融合タンパク質の発現を提供する。ヒスチジン残基は、ＩＭＩＡＣに対する精製を容易にするが（Ｐｏｒａｔｈら（１９９２）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ３：２６３－２８１に記載されるような、固定化された金属イオンアフィニティークロマトグラフィー）、エンテロキナーゼ切断部位は、融合タンパク質からＧＡＴホモログポリペプチドを分離するための手段を提供する。ｐＧＥＸベクター（Ｐｒｏｍｅｇａ；Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）はまた、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）との融合タンパク質として外来ポリペプチドを発現するために使用され得る。一般的に、このような融合タンパク質は可溶性であり、リガンド－アガロースビーズ（例えば、ＧＳＴ－融合の場合におけるグルタチオン－アガロース）への吸着によって溶解細胞から簡単に精製され得、その後、遊離リガンドの存在下で溶出され得る。

【０２２１】

（ポリペプチド生成および回収）

適切な宿主株の形質導入および適切な細胞密度に対する宿主株の増殖後、適切な手段（例えば、温度変化または化学誘導）によって、選択されたプロモーターは誘導され、そして細胞はさらなる期間培養される。細胞は、代表的には、遠心分離によって収集され、物理的または化学的手段によって破壊され、そして得られた粗抽出物をさらなる精製のために保持した。タンパク質の発現において使用される微生物細胞は、任意の簡便な方法（凍結－解凍サイクル、超音波処理、機械的破壊、もしくは細胞溶解剤の使用、または他の方法を含む）によって破壊され得、これらの方法は、当業者に周知である。

【０２２２】

記載されるように、多数の参考文献が、多数の細胞（細菌、植物、動物（特に哺乳動物）および古細菌起源の細胞を含む）の培養および生成のために利用可能である。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，ＡｕｓｕｂｅｌおよびＢｅｒｇｅｒ（すべて前出）、ならびに、Ｆｒｅｓｈｎｅｙ（１９９４）Ｃｕｌｔｕｒｅ ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ，ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｂａｓｉｃ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ、第３版、Ｗｉｅｌｙ－Ｌｉｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋおよびそこに引用された参考文献；Ｄｏｙｌｅ ａｎｄ Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ（１９９７）Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ：Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，ＮＹ；Ｈｕｍａｓｏｎ（１９７９）Ａｎｉｍａｌ Ｔｉｓｓｕｅ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，第４版、Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ；ならびにＲｉｃｃｉａｒｄｅｌｌｉら（１９８９）Ｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．２５：１０１６－１０２４を参照のこと。植物細胞培養および再分化については、Ｐａｙｎｅら（１９９２）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ ｉｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ；ＧａｍｂｏｒｇおよびＰｈｉｌｌｉｐｓ（編）（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ，Ｔｉｓｓｕｅ ａｎｄ Ｏｒｇａｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ；Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ（Ｂｅｒｌｉｎ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）；Ｊｏｎｅｓ（編）（１９８４）Ｐｌａｎｔ Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎｅｗ ＪｅｒｓｅｙおよびＰｌａｎｔ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９３）Ｒ．Ｒ．Ｄ．Ｃｒｏｙ編、Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｕ．Ｋ．ＩＳＢＮ０１２ １９８３７０ ６。一般的な細胞培養培地は、ＡｔｌａｓおよびＰａｒｋｓ（編）Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｄｉａ（１９９３）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬにおいて開示される。細胞培

養についてのさらなる情報は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｉｎｃ（ＳｔＬｏｕｉｓ，ＭＯ）からのＬｉｆｅ Ｓｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃａｔａｌｏｇｕｅ（１９９８）（「Ｓｉｇｍａ－ＬＳＲＣＣＣ」）のような市販の文献において見出され、そして、例えば、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｉｎｃ（ＳｔＬｏｕｉｓ，ＭＯ）からのＴｈｅ Ｐｌａｎｔ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃａｔａｌｏｇｕｅ ａｎｄ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（１９９７）（「Ｓｉｇｍａ－ＰＣＣＳ」）においてもまた見出される。植物細胞形質転換およびトランスジェニック植物産物に関するさらなる詳細は、以下において見出される。

【０２２３】

本発明のポリペプチドは、当該分野で周知の多数の方法のいずれかによって、組換え細胞培養物から回収および精製され得、これらとしては、硫酸アンモニウム沈殿またはエタノール沈殿、酸性抽出、陰イオンまたは陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー（例えば、本明細書中で記載されるタギングシステムのいずれかを使用する）、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、およびレクチンクロマトグラフィーが挙げられる。所望のように、成熟タンパク質の立体配置を完成する際、タンパク質の再折り畳み工程が使用され得る。最後に、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）が、最終の精製工程で使用され得る。前記の参考文献に加えて、種々の精製方法が、当該分野で周知であり、Ｓａｎｄａｎａ（１９９７）Ｂｉｏｓｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｅｔｅｉｎｓ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．；およびＢｏｌｌａｇら（１９９６）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ，第２版、Ｗｉｌｅｙ－Ｌｉｓｓ，ＮＹ；Ｗａｌｋｅｒ（１９９６）Ｔｈｅ Ｐｒｅｔｅｉｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｈａｎｄｂｏｏｋ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，ＮＪ，ＨａｒｒｉｓおよびＡｎｇａｌ（１９９０）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｅｎｇｌａｎｄ；ＨａｒｒｉｓおよびＡｎｇａｌ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ ａｔ Ｏｘｆｏｒｄ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｅｎｇｌａｎｄ；Ｓｃｏｐｅｓ（１９９３）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ、第３版、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ，ＮＹ；ＪａｎｓｏｎおよびＲｙｄｅｎ（１９９８）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｈｉｇｈ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，第２版、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，ＮＹ；ならびにＷａｌｋｅｒ（１９９８）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｏｎ ＣＤ－ＲＯＭ，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ，ＮＪ．に開示される方法を含む。

【０２２４】

いくつかの場合においては、工業的および／もしくは商業的適用のために適切な、本発明のＧＡＴポリペプチドを大規模に生成することが望ましい。このような場合、バルク醗酵（ｂｕｌｋ ｆｅｒｍｅｎｔａｔｉｏｎ）手順が用いられる。簡単には、ＧＡＴポリヌクレオチド（例えば、配列番号１～５および１１～２６２のいずれか１つを含むポリヌクレオチド、または本発明のＧＡＴポリペプチドをコードする他の核酸）は、発現ベクター中にクローン化され得る。例えば、米国特許第５，９５５，３１０号；Ｗｉｄｎｅｒら「ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＰＲＯＤＵＣＩＮＧ Ａ ＰＯＬＹＰＥＰＴＩＤＥ ＩＮ Ａ ＢＡＣＩＬＬＵＳ ＣＥＬＬ」は、タンデムなプロモーターを有するベクターおよびポリペプチドコード配列に作動可能に連結された安定化配列を記載している。目的のポリペプチドをベクターに挿入したのち、ベクターは細菌性の（例えば、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓ ＰＬ１８０１ＩＩＥ株（ａｍｙＥ、ａｐｒ、ｎｐｒ、ｓｐｏＩＩＥ：：Ｔｎ９１７）宿主に変換される。Ｂａｃｉｌｌｕｓ細胞への発現ベクターの導入は、例えば、原形質形質転換により（例えば、ＣｈａｎｇおよびＣｏｈｅｎ（１９７９）Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｅｎｅｒａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １６８：１１１を参照）またはコンピ

テント細胞を用いることにより（例えば、YoungおよびSpizizin（１９６１）Journal of Bacteriology ８１：８２３もしくはDubnauおよびDavidoff－Abelson（１９７１）Journal of Molecular Biology ５６：２０９を参照）、またはエレクトロポレーションにより（例えば、ShigekawaおよびDower（１９８８）Biotechniques ６：７４２を参照）、または接合により（例えば、KoehlerおよびThorne（１９８７）Journal of Bacteriology １６９：５２７１を参照）、また、Ausubel、SambrookおよびBerger（すべて前出）により達成される。

【０２２５】

形質転換された細胞は、当該分野での公知な方法を用いて、ポリペプチドの産生に適した栄養培地中で培養される。例えば、細胞は、振とうフラスコ培養（shake flask cultivation）または小規模もしくは大規模な醗酵（連続、バッチ、フェドバッチ（fed－batch）、もしくは固形状態醗酵を含む）によって、実験室または適切な培地中で、かつポリペプチドが発現されおよび／もしくは単離されるのが可能な条件下で実施された工業的な醗酵槽で培養され得る。培養は、炭素源および窒素源ならびに無機塩を含む適切な栄養培地中で、当該分野で公知の手順を用いて行われる。適切な培地は、商業的な供給者から利用が可能であり、もしくは、公開された組成物に従って調製され得る（例えば、American Type Culture Collectionのカタログ中）。分泌されたポリペプチドは、培地から直接回収され得る。

【０２２６】

得られたポリペプチドは、当該分野で公知の方法により単離され得る。例えば、このポリペプチドは、従来の手順（遠心、濾過、抽出、噴霧乾燥、エバポレーション、または沈殿などが挙げられるが、これらに限定されない）により栄養培地から単離され得る。次いで、単離されたポリペプチドを当該分野で公知の種々の方法のによって、さらに精製し得、これらの方法としては、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、アフィニティー、疎水性、等電点電気泳動、およびサイズ排除）、電気泳動の手順（例えば、分取用等電点電気泳動）、差次的溶解（例えば、硫酸アンモニウム沈殿）、または抽出（例えば、Bollagら（１９９６）Protein Methods，第２版、Wiley－Liss，NY；Walker（１９９６）The Protein Protocols Handbook，Humana Press，NJ；Bollagら（１９９６）Protein Methods，第２版、Wiley－Liss，NY；Walker（１９９６）The Protein Protocols Handbook，Humana Press，NJ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２７】

無細胞転写／翻訳系もまた、本発明のＤＮＡまたはＲＮＡを用いてポリペプチドを産生するために使用され得る。いくつかこのような系が、市販されている。インビトロ転写および翻訳プロトコルに対する一般的なガイドは、Tymms（１９９５）In vitro Transcription and Translation Protocols：Methods in Molecular Biology，第３７巻、Garland Publishing，NYにおいて見出される。

【０２２８】

（配列組換えのための基質および形式）

本発明のポリヌクレオチドは、例えば、Ausubel、BergerおよびSambrookが記載するような標準的なクローニング法におけるこれらの使用、すなわち所望される特性を有するさらなるＧＡＴポリヌクレオチドおよびポリペプチドを生成するためのそれらの使用に加えて、多様な生成手順（例えば、変異、組換え、再帰的な組換え反応）のための基質として必要に応じて用いられる。多様な生成プロトコールは当該分野で利用可能であり、かつ記載されている。これらの手順はポリヌクレオチもしくはポリヌクレオチドセットの１以上の改変体、ならびにコードされるタンパク質改変体を生成するため

に、別々に、および／もしくは組み合わせて用いられ得る。個々におよびまとめて、これらの手順は、例えば、新規な特徴および／または改善された特徴を有する、ポリヌクレオチド、タンパク質、経路、細胞および／または生物の、技術または迅速な進化のために有用な、多様化したポリヌクレオチドおよびポリヌクレオチドのセット（例えば、ポリヌクレオチドライブラリーを含む）の、確固とした広範に適用可能な生成方法を提供する。配列を変更するプロセスは、例えば、一塩基変換、多重塩基変換、および核酸配列領域の挿入もしくは欠損をもたらし得る。

【０２２９】

明確さのために、以下の議論の中で区別および分類がなされるが、この技術は、しばしば、相互に相容れないわけではないことが認識される。実際、種々の方法が、多様な配列改変体を得るために、単独でかまたは組み合わせて、並行してかまたは連続して、使用され得る。

【０２３０】

本明細書中に記載される任意の多様性生成手順の結果は、１つ以上のポリヌクレオチドの生成であり得、それらのポリヌクレオチドは、所望の特性を有するかまたはその特性を付与するタンパク質をコードするポリヌクレオチドについて、選択またはスクリーニングされ得る。本明細書中の方法または当業者が利用可能な方法の１つ以上による多様化に続いて、生成される任意のポリヌクレオチドが、所望される活性または特性（例えば、グリホセートの可変Ｋｍ、アセチルＣｏＡの可変Ｋｍ、ｋｃａｔが増大した代替的な補因子（例えばプロピオニルＣｏＡ）の使用などについて選択され得る。これは、例えば、自動化形式または自動化可能な形式で、当該分野におけるアッセイのいずれかにより検出され得る任意の活性を同定することを含み得る。例えば、増加した特異的な活性を有するＧＡＴホモログは、グリホセートのＮ－アセチルグリホセートへの転換をアッセイすることにより（例えば、質量分析によって）検出され得る。あるいは、グリホセートに対する抵抗を与える改善された能力は、本発明の核酸で形質転換された細菌を寒天（増加した濃度のグリホセートを含む）上で培養するか、もしくはグリホセートとともに本発明の核酸を組み込んだトランスジェニック植物をスプレーする（ｓｐｒａｙｉｎｇ）ことによりアッセイされ得る。種々の関連する特性が（または関連しない特性さえ）、実務家の裁量にて、連続してまたは並行して、評価され得る。除草剤の耐性のための組換えおよび選択に関するさらなる詳細は、例えば、「ＤＮＡ　ＳＨＵＦＦＬＩＮＧ　ＴＯ　ＰＲＯＤＵＣＥ　ＨＥＲＢＩＣＩＤＥ　ＲＥＳＩＳＴＡＮＴ　ＣＲＯＰＳ」（１９９９年８月１２日出願）（ＵＳＳＮ０９／３７３，３３３）内において見出され得る。

【０２３１】

種々の多様性生成手順の詳細は、多重酵素領域をコードする改変された核酸配列を生成するためのファミリーシャッフリングおよび方法を含み、以下の出版物およびそこに引用される参考文献に見出される：Ｓｏｏｎｇ，Ｎ．ら（２０００）「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｒｅｅｄｉｎｇ ｏｆ ｖｉｒｕｓｅｓ」Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ２５（４）：４３６－３９；Ｓｔｅｍｍｅｒら（１９９９）「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｒｅｅｄｉｎｇ ｏｆ ｖｉｒｕｓｅｓ ｆｏｒ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ」Ｔｕｍｏｒ Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ４：１－４；Ｎｅｓｓら（１９９９）「ＤＮＡ Ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ ｏｆ ｓｕｂｇｅｎｏｍｉｃ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ」Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １７：８９３－８９６；Ｃｈａｎｇら（１９９９）「Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｕｓｉｎｇ ＤＮＡ ｆａｍｉｌｙ ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ」Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １７：７９３－７９７；ＭｉｎｓｈｕｌｌおよびＳｔｅｍｍｅｒ（１９９９）「Ｐｒｏｔｅｉｎ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｂｙ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｂｒｅｅｄｉｎｇ」Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ ３：２８４－２９０；Ｃｈｒｉｓｔｉａｎｓｅｎら（１９９９）「Ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｆｏｒ ＡＺＴ ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ ｕｓｉｎｇ ＤＮＡ ｆａｍｉｌｙ ｓｈｕｆｆ

ling」Nature Biotechnology 17：259－264；Crameriら（1998）「DNA shuffling of a family of genes from diverse species accelerates directed evolution」Nature 391：288－291；Crameriら（1997）「Molecular evolution of an arsenate detoxification pathway by DNA shuffling」Nature Biotechnology 15：436－438；Zhangら（1997）「Directed evolution of an effective fucosidase from a galactosidase by DNA shuffling and screening」Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94：4504－4509；Pattenら（1997）「Applications of DNA Shuffling to Pharmaceuticals and Vaccines」Current Opinion in Biotechnology 8：724－733；Crameriら（1996）「Construction and evolution of antibody-phage libraries by DNA shuffling」Nature Medicine 2：100－103；Crameriら（1996）「Improved green fluorescent protein by molecular evolution using DNA shuffling」Nature Biotechnology 14：315－319；Gatesら（1996）「Affinity selective isolation of ligands from peptide libraries through display on a lac repressor「headpiece dimer」」Journal of Molecular Biology 255：373－386；Stemmer（1996）「Sexual PCR and Assembly PCR」：The Encyclopedia of Molecular Biology. VCH Publishers, New York. pp. 447－457；CrameriおよびStemmer（1995）「Combinatorial multiple cassette mutagenesis creates all the permutations of mutant and wildtype cassettes」BioTechniques 18：194－195；Stemmerら（1995）「Single-step assembly of a gene and entire plasmid form large numbers of oligodeoxy-ribonucleotides」Gene, 164：49－53；Stemmer（1995）「The Evolution of Molecular Computation」Science 270：1510；Stemmer（1995）「Searching Sequence Space」Bio／Technology 13：549－553；Stemmer（1994）「Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling」Nature 370：389－391；およびStemmer（1994）「DNA shuffling by random fragmentation and reassembly：In vitro recombination for molecular evolution.」Proc. Natl Acad. Sci. USA 91：10747－10751。

【0232】

多様性を生成する変異誘発方法には、例えば、以下が挙げられる：部位特異的変異誘発（Lingら（1997）「Approaches to DNA mutagenesis：an overview」Anal. Biochem. 254（2）：157－178；Daleら（1996）「Oligonucleotide-directed random mutagenesis using the phosphoroth

ioate method」Methods Mol. Biol. 57：369－374；Smith（1985）「In vitro mutagenesis」Ann. Rev. Genet. 19：423－462；Botstein & Shortle（1985）「Strategies and applications of in vitro mutagenesis」Science 229：1193－1201；Carter（1986）「Site－directed mutagenesis」Biochem. J. 237：1－7；およびKunkel（1987）「The efficiency of oligonucleotide directed mutagenesis」Nucleic Acids & Molecular Biology（Eckstein, F. およびLilley, D. M. J. 編., Springer Verlag, Berlin））；テンプレートを含むウラシルを用いた変異誘発（Kunkel（1985）「Rapid and efficient site－specific mutagenesis without phenotypic selection」Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82：488－492；Kunkelら（1987）「Rapid and efficient site－specific mutagenesis without phenotypic selection」Methods in Enzymol. 154, 367－382；およびBassら（1988）「Mutant Trp repressors with new DNA－binding specificities」Science 242：240－245）；オリゴヌクレオチド特異的変異誘発（Methods in Enzymol. 100：468－500（1983）；Methods is Enzymol. 154：329－350（1987）；Zoller & Smith（1982）「Oligonucleotide－directed mutagenesis using M13－derived vectors：an efficient and general procedure for the production of point mutations in any DNA fragment」Nucleic Acids Res. 10：6487－6500；Zoller & Smith（1983）「Oligonucleotide－directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors」Methods in Enzymol. 100：468－500；およびZoller & Smith（1987）「Oligonucleotide－directed mutagenesis：a simple methods using two oligonucleotide primers and a single－stranded DNA templete」Methods in Enzymol. 154：329－350）；ホスホロチオエート修飾DNA変異誘発（Taylorら（1985）「The use of phosphorothioate－modified DNA in restriction enzyme reactions to prepare nicked DNA」Nucl. Acids Res. 13：8749－8764；Taylorら（1985）「The rapid generation of oligonucleotide－directed mutations at high frequency using phosphorothioate－modified DNA」Nucl. Acids Res. 13：8765－8787（1985）；Nakamaye & Eckstein（1986）「Inhibition of restriction endonuclease Nci I cleavage by phosphorothioate groups and its application to oligonucleotide－directed mutagenesis」Nucl. Acids Res. 14：9679－9698；Sayersら（1988）「Y－T Exonucleases in phosphorothioate－based oligonucleotide－directed mutagenesis」Nucl. Acids Res

．１６：７９１－８０２；およびＳａｙｅｒｓら（１９８８）「Ｓｔｒａｎｄ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｃｌｅａｖａｇｅ ｏｆ ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ－ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ＤＮＡ ｂｙ ｒｅａｃｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ｒｅｓｔｒｉｃｔｉｏｎ ｅｎｄｏｎｕｃｌｅａｓｅｓ ｉｎ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｏｆ ｅｔｈｉｄｉｕｍ ｂｒｏｍｉｄｅ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：８０３－８１４）；ギャップ二重鎖ＤＮＡを用いた変異誘発（Ｋｒａｍｅｒら（１９８４）「Ｔｈｅ ｇａｐｐｅｄ ｄｕｐｌｅｘ ＤＮＡ ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｍｕｔａｔｉｏｎ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１２：９４４１－９４５６；Ｋｒａｍｅｒ ＆ Ｆｒｉｔｚ（１９８７）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ「Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｖｉａ ｇａｐｐｅｄ ｄｕｐｌｅｘ ＤＮＡ」１５４．３５０－３６７；Ｋｒａｍｅｒら（１９８８）「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｅｎｚｙｍａｔｉｃ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｔｈｅ ｇａｐｐｅｄ ｄｕｐｌｅｘ ＤＮＡ ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ」 Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６：７２０７；およびＦｒｉｔｚら（１９８８）「Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｃｏｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ ｏｆ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ：ａ ｇａｐｐｅｄ ｄｕｐｌｅｘ ＤＮＡ ｐｒｏｃｅｄｕｒｅ ｗｉｔｈｏｕｔ ｅｎｚｙｍａｔｉｃ ｒｅａｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｖｉｔｒｏ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１６．６９８７－６９９９）。

【０２３３】

さらなる適切な方法としては、以下が挙げられる：点ミスマッチ修復（Ｋｒａｍｅｒら、（１９８４）「Ｐｏｉｎｔ Ｍｉｓｍａｔｃｈ Ｒｅｐａｉｒ」Ｃｅｌｌ ３８：８７９－８８７）、修復欠陥宿主株を使用した変異誘発（Ｃａｒｔｅｒら（１９８５）「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｓｉｔｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｕｓｉｎｇ Ｍ１３ ｖｅｃｔｏｒｓ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１３：４４３１－４４４３；およびＣａｒｔｅｒ（１９８７）「Ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｕｓｉｎｇ Ｍ１３ ｖｅｃｔｏｒｓ」Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ．１５４：３８２－４０３）、欠失変異誘発（Ｅｇｈｔｅｄａｒｚａｄｅｈ ＆ Ｈｅｎｉｋｏｆｆ（１９８６）「Ｕｓｅ ｏｆ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ｔｏ ｇｅｎｅｒａｔｅ ｌａｒｇｅ ｄｅｌｅｔｉｏｎｓ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１４：５１１５）、制限－選択および制限－精製（Ｗｅｌｌｓら（１９８６）「Ｉｍｐｏｒｔａｎｃｅ ｏｆ ｈｙｄｒｏｇｅｎ－ｂｏｎｄ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ ｔｈｅ ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ ｓｔａｔｅ ｏｆ ｓｕｂｔｉｌｉｓｉｎ」Ｐｈｉｌ．Ｔｒａｎｓ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄ．Ａ ３１７：４１５－４２３）、総遺伝子合成による変異誘発（Ｎａｍｂｉａｒら（１９８４）「Ｔｏｔａｌ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｃｌｏｎｉｎｇ ｏｆ ａ ｇｅｎｅ ｃｏｄｉｎｇ ｆｏｒ ｔｈｅ ｒｉｂｏｎｕｃｌｅａｓｅ Ｓ ｐｒｏｔｅｉｎ」Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２３：１２９９－１３０１；ＳａｋａｍａｒおよびＫｈｏｒａｎａ（１９８８）「Ｔｏｔａｌ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ａ ｇｅｎｅ ｆｏｒ ｔｈｅ ａ－ｓｕｂｕｎｉｔ ｏｆ ｂｏｖｉｎｅ ｒｏｄ ｏｕｔｅｒ ｓｅｇｍｅｎｔ ｇｕａｎｉｎｅ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｂｉｎｄｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ（ｔｒａｎｓｄｕｃｉｎ）」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１４：６３６１－６３７２；Ｗｅｌｌｓら（１９８５）「Ｃａｓｓｅｔｔｅ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ：ａｎ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ａｔ ｄｅｆｉｎｅｄ ｓｉｔｅｓ」Ｇｅｎｅ ３４：３１５－３２３；およびＧｒｕｎｄｓｔｒｏｍら（１９８５）「Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｂｙ ｍｉｃｒｏｓｃａｌｅ ‘ｓｈｏｔ－ｇｕｎ’ ｇｅｎｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１３：３３０５－３３１６）、２本鎖

切断修復（Ｍａｎｄｅｃｋｉ（１９８６）；Ａｒｎｏｌｄ（１９９３）「Ｐｒｏｔｅｉｎ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｆｏｒ ｕｎｕｓｕａｌ ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔｓ」Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ４：４５０－４５５。「Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ－ｄｉｒｅｃｔｅｄ ｄｏｕｂｌｅ－ｓｔｒａｎｄ ｂｒｅａｋ ｒｅｐａｉｒ ｉｎ ｐｌａｓｍｉｄｓ ｏｆ Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ：ａ ｍｅｔｈｏｄ ｆｏｒ ｓｉｔｅ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ」Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８３：７１７７－７１８１）。多くの上記方法におけるさらなる詳細は、Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，第１５４巻に見出され得、これはまた、種々の変異誘発方法を用いたトラブルシューティング問題についての有用なコントロールを記載する。

【０２３４】

種々の多様性生成方法に関するさらなる詳細は、以下の米国特許、ＰＣＴ公開、およびＥＰ公開に見出され得る：Ｓｔｅｍｍｅｒに対する米国特許第５，６０５，７９３号（１９９７年２月２５日），「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｉｎ ｖｉｔｒｏ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ；」Ｓｔｅｍｍｅｒらに対する米国特許第５，８１１，２３８（１９９８年９月２２日）「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｇｅｎｅｒａｔｉｎｇ Ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ｈａｖｉｎｇ Ｄｅｓｉｒｅｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｂｙ Ｉｔｅｒａｔｉｖｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ；」Ｓｔｅｍｍｅｒらに対する米国特許第５，８３０，７２１号（１９９８年１１月３日），「ＤＮＡ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｂｙ Ｒａｎｄｏｍ Ｆｒａｇｍｅｎｔａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅａｓｓｅｍｂｌｙ」；Ｓｔｅｍｍｅｒに対する米国特許第５，８３４，２５２号（１９９８年１１月１０日）「Ｅｎｄ－Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｒｅａｃｔｉｏｎ；」Ｍｉｎｓｈｕｌｌに対する米国特許第５，８３７，４５８号（１９９８年１１月１７日），「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ；」ＷＯ ９５／２２６２５，ＳｔｅｍｍｅｒおよびＣｒａｍｅｒｉ，「Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｂｙ Ｒａｎｄｏｍ Ｆｒａｇｍｅｎｔａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅａｓｓｅｍｂｌｙ；」ＳｔｅｍｍｅｒおよびＬｉｐｓｃｈｕｔｚによるＷＯ ９６／３３２０７，「Ｅｎｄ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｙ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｃｈａｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ；」ＳｔｅｍｍｅｒおよびＣｒａｍｅｒｉによるＷＯ ９７／２００７８，「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｇｅｎｅｒａｔｉｎｇ Ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ｈａｖｉｎｇ Ｄｅｓｉｒｅｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｂｙ Ｉｔｅｒａｔｉｖｅ Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ；」ＭｉｎｓｈｕｌｌおよびＳｔｅｍｍｅｒによるＷＯ ９７／３５９６６，「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｃｅｌｌｕｌａｒ ａｎｄ Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ；」ＰｕｎｎｏｎｅｎらによるＷＯ ９９／４１４０２，「Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｃｃｉｎｅ Ｖｅｃｔｏｒｓ；」ＰｕｎｎｏｎｅｎらによるＷＯ ９９／４１３８３，「Ａｎｔｉｇｅｎ Ｌｉｂｒａｒｙ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ；」ＰｕｎｎｏｎｅｎらによるＷＯ ９９／４１３６９，「Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｃｃｉｎｅ Ｖｅｃｔｏｒ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ；」ＰｕｎｎｏｎｅｎらによるＷＯ ９９／４１３６８，「Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｍｏｄｕｌａｔｏｒｙ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｃｃｉｎｅｓ；」ＳｔｅｍｍｅｒおよびＣｒａｍｅｒｉによるＥＰ ７５２００８，「ＤＮＡ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｂｙ Ｒａｎｄｏｍ Ｆｒａｇｍｅｎｔａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅａｓｓｅｍｂｌｙ；」ＳｔｅｍｍｅｒによるＥＰ ０９３２６７０，「Ｅｖｏｌｖｉｎｇ Ｃｅｌｌｕｌａｒ ＤＮＡ Ｕｐｔａｋｅ ｂｙ Ｒｅｃｕｒｓｉｖｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ；」ＳｔｅｍｍｅｒらによるＷＯ ９９／２３１０７，「Ｍｏｄｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｖｉｒｕｓ Ｔｒｏｐｉｓｍ ａｎｄ Ｈｏｓｔ Ｒａｎｇｅ ｂｙ Ｖｉｒａｌ Ｇｅｎｏｍｅ Ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ；」ＡｐｔらによるＷＯ ９９／２１９７９，「Ｈｕｍａｎ Ｐａｐｉｌｌｏｍａｖｉｒｕｓ Ｖｅｃｔｏｒｓ；」ｄ

el CardayreらによるWO 98／31837,「Evolution of Whole Cells and Organisms by Recursive Sequence Recombination;」PattenおよびStemmerによるWO 98／27230,「Methods and Compositions for Polypeptide Engineering;」Stemmerらによる WO 98／13487,「Methods for Optimization of Gene Therapy by Recursive Sequence Shuffling and Selection」WO 00／00632,「Methods for Generating Highly Diverse Libraries,」WO00／09679,「Methods for Obtaining in Vitro Recombined Polynucleotide Sequence Banks and Resulting Sequences,」ArnoldらによるWO98／42832,「Recombination of Polynucleotide Sequences Using Random or Defined Primers,」ArnoldらによるWO 99／29902,「Method for Creating Polynucleotide and Polypeptide Sequences,」VindによるWO98／41653,「An in Vitro Method for Construction of a DNA Library,」BorchertらによるWO 98／41622,「Method for Constructing a Library Using DNA Shuffling,」およびPatiおよびZarlingによるWO98／42727,「Sequence Alterations using Homologous Recombination」PattenらによるWO00／18906,「Shuffling of Codon－Altered Genes;」del CardayreらによるWO 00／04190,「Evolution of Whole Cells and Organisms by Recursive Recombination;」CrameriらによるWO00／42561,「Oligonucuclectide Mediated Nucleic Acid Recombination;」SelifonovおよびStemmerらによるWO00／42559,「Methods of Populating Data Structure for Use in Evolutionary Simulations;」Selifonovらによる WO 00／42560,「Methods for Making Character Strings, Polynucleotides & Polypeptides Having Desired Characteristics;」WelchらによるWO01／23401,「Use of Codon－Varied Oligonucleotide Synthesis for Synthetic Shuffling;」およびAffholterによるPCT／US01／06775,「Single－Stranded Nucleic Acid Template－Mediated Recombination and Nucleic Acid Fragment Isolation」。

【0235】

特定の米国出願は、種々の多様性生成方法に関するさらなる詳細を提供し、これには、以下が挙げられる：「SHUFFLING OF CODON ALTERED GENES」（Pattenら、1999年9月28日出願）（USSN09／407,800）;「EVOLUTION OF WHOLE CELLS AND ORGANISMS BY RECURSIVE SEQUENCE RECOMBINATION」del（Cardayreら、1998年7月15日出願）（USSN09／166,188）,および1999年7月15日,（USSN09／354,922）;「OLIGONUCLEOTIDE MEDIATED NUCLEIC ACID RECOMBINATION」（Crameriら,1999年9月28日出願）（USSN09／40

８，３９２）；「ＯＬＩＧＯＮＵＣＬＥＯＴＩＤＥ ＭＥＤＩＡＴＥＤ ＮＵＣＬＥＩＣ ＡＣＩＤ ＲＥＣＯＭＢＩＮＡＴＩＯＮ」（Ｃｒａｍｅｒｉら，２０００年１月１８日出願）（ＰＣＴ／ＵＳ００／０１２０３）；「ＵＳＥ ＯＦ ＣＯＤＯＮ－ＢＡＳＥＤ ＯＬＩＧＯＮＵＣＬＥＯＴＩＤＥ ＳＹＮＴＨＥＳＩＳ ＦＯＲ ＳＹＮＴＨＥＴＩＣ ＳＨＵＦＦＬＩＮＧ」（Ｗｅｌｃｈら，１９９９年９月２８日出願）（ＵＳＳＮ０９／４０８，３９３）；「ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＭＡＫＩＮＧ ＣＨＡＲＡＣＴＥＲ ＳＴＲＩＮＧＳ， ＰＯＬＹＮＵＣＬＥＯＴＩＤＥＳ ＆ ＰＯＬＹＰＥＰＴＩＤＥＳ ＨＡＶＩＮＧ ＤＥＳＩＲＥＤ ＣＨＡＲＡＣＴＥＲＩＳＴＩＣＳ」（Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖら，２０００年１月１８日出願）（ＰＣＴ／ＵＳ００／０１２０２）；「ＭＥＴＨＯＤＳ ＦＯＲ ＭＡＫＩＮＧ ＣＨＡＲＡＣＴＥＲ ＳＴＲＩＮＧＳ，ＰＯＬＹＮＵＣＬＥＯＴＩＤＥＳ ＆ ＰＯＬＹＰＥＰＴＩＤＥＳ ＨＡＶＩＮＧ ＤＥＳＩＲＥＤ ＣＨＡＲＡＣＴＥＲＩＳＴＩＣＳ」（Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖら，２０００年７月１８日出願）（ＵＳＳＮ／０９／６１８，５７９）ならびに「ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＰＯＰＵＬＡＴＩＮＧ ＤＡＴＡ ＳＴＲＵＣＴＵＲＥＳ ＦＯＲ ＵＳＥ ＩＮ ＥＶＯＬＵＴＩＯＮＡＲＹ ＳＩＭＵＬＡＴＩＯＮＳ」（ＳｅｌｉｆｏｎｏｖおよびＳｔｅｍｍｅｒら、２０００年１月１８日出願）（ＰＣＴ／ＵＳ００／０１１３８）「ＳＩＮＧＬＥ－ＳＴＲＡＮＤＥＤ ＮＵＣＬＥＩＣ ＡＣＩＤ ＴＥＭＰＬＡＴＥ－ＭＥＤＩＡＴＥＤ ＲＥＣＯＭＢＩＮＡＴＩＯＮ ＡＮＤ ＮＵＣＬＥＩＣ ＡＣＩＤ ＦＲＡＧＭＥＮＴ ＩＳＯＬＡＴＩＯＮ」Ａｆｆｈｏｌｔｅｒ（ＵＳＳＮ ６０／１８６，４８２、２０００年２月２日出願）。

【０２３６】

要約すれば、変異、組換えなどのような、いくつかの異なる配列改変方法の一般的なクラスは、本発明に適用可能であり、そして例えば上記参考文献に記載される。すなわち、成分核酸配列について、産生された改変遺伝子融合構築物への改変は、配列の結合（ｃｏｊｏｉｎｉｎｇ）の前か、または結合工程の後のいずれかで、記載される多数のプロトコルによって実施され得る。本発明の文脈において、多様性の作製のための好ましい形式の以下の例示的ないくつかの異なるタイプは、例えば、多様性作製の形式に基づいた特定の組換えを含む。

【０２３７】

核酸は、上記参考文献において考察された種々の技術のいずれかによってインビトロで組換えられ得、例えば、組換えられる核酸のＤＮＡｓｅ消化に続く、ライゲーションおよび／または核酸のＰＣＲ再構を含む。例えば、ＤＮＡ分子のランダム（または擬似ランダム、または非ランダムでさえも）なフラグメンテーションに続く、インビトロで、異なるが関連するＤＮＡ配列を有するＤＮＡ分子間の、配列類似性に基づく組換え、次いでポリメラーゼ連鎖反応における伸長による交差の固定による、性に関するＰＣＲ変異誘発が使用され得る。このプロセスおよび多くのプロセスの変形は、上記参考文献のいくつか（例えば、Ｓｔｅｍｍｅｒ（１９９４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９１：１０７４７～１０７５１）において記載される。

【０２３８】

同様に、核酸は、例えば、細胞内の核酸の間で組換えを生じさせることによって、インビトロで再帰的に組換えられ得る。多くのこのようなインビトロでの組換えの形式は、上記に記載された参考文献に記載される。このような形式は、必要に応じて、目的の核酸の間の直接的な組換えを提供するか、または他の形式と同様に、目的の核酸を含むベクター、ウイルス、プラスミドなどの間での組換えを提供する。このような手順に関する詳細は、上記の参考文献中に見出される。

【０２３９】

必要に応じて所望のライブラリー成分（例えば、本発明の経路に対応する遺伝子）を有するゲノムの組換え混合物のスパイキング（ｓｐｉｋｉｎｇ）を含む、細胞または他の生物のゲノム全体が組換えられる、ゲノム全体の組換え方法がまた使用され得る。これらの方法は、標的遺伝子の同一性が知られていない用途を含む、多くの用途を有する。このような方法に関する詳細は、例えば、ｄｅｌ ＣａｒｄａｙｒｅらによるＷＯ９８／３１８

３７中の「Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ Ｗｈｏｌｅ Ｃｅｌｌｓ ａｎｄ Ｏｒｇａｎｉｓｍｓ ｂｙ Ｒｅｃｕｒｓｉｖｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ」；および例えば、ｄｅｌ Ｃａｒｄａｙｒｅらによる ＰＣＴ／ＵＳ９９／１５９７２、同様の題名の「Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎ ｏｆ Ｗｈｏｌｅ Ｃｅｌｌｓ ａｎｄ Ｏｒｇａｎｉｓｍｓ ｂｙ Ｒｅｃｕｒｓｉｖｅ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ」中に見出される。従って、組換え、再帰的組換え、およびゲノム全体の組換えのためのこれらのプロセスおよび技術のいずれかは、単独または組合わせて、本発明の改変された核酸配列および／または改変された遺伝子融合構築物を産生するために使用され得る。

【０２４０】

目的の標的に対応するオリゴヌクレオチドが、２以上の親核酸に対応するオリゴヌクレオチドを含む、ＰＣＲまたはライゲーション反応において合成および再構築され、これによって新しい組換え核酸を産生する、合成的な組換え方法もまた使用され得る。オリゴヌクレオチドは、標準的なヌクレオチド付加方法によって作製され得るか、または、例えば、トリヌクレオチド合成アプローチによって作製され得る。このようなアプローチに関する詳細は、上記参考文献中に見出され、例えば、Ｃｒａｍｅｒｉらによる ＷＯ００／４２５６１、「Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ（Ｏｌｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ） Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ」；Ｗｅｌｃｈらによる ＷＯ０１／２３４０１、「Ｕｓｅ ｏｆ Ｃｏｄｏｎ－Ｖａｒｉｅｄ Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｆｏｒ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ」；Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖらによる ＷＯ００／４２５６０、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｍａｋｉｎｇ Ｃｈａｒａｃｔｅｒ Ｓｔｒｉｎｇｓ，Ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ Ｈａｖｉｎｇ Ｄｅｓｉｒｅｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ」；ならびに Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖおよび Ｓｔｅｍｍｅｒによる ＷＯ００／４２５５９「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｐｏｐｕｌａｔｉｎｇ Ｄａｔａ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｆｏｒ Ｕｓｅ ｉｎ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ」を含む。

【０２４１】

相同な（または、非相同でさえも）核酸に対応する配列のストリングを組換えるために、遺伝的アルゴリズムがコンピュータ内で使用される、インシリコでの組換えの方法が、達成され得る。その結果生じる組換えられた配列のストリングは、必要に応じて、例えば、オリゴヌクレオチド合成／遺伝子再構技術と合わせて、組換えられた配列に対応する核酸の合成によって核酸に変換される。このアプローチは、ランダム、部分的にランダムまたは設計された改変体を産生し得る。インシリコでの組換えに関する多くの詳細は、対応する核酸（および／またはタンパク質）の産生、ならびに設計された核酸および／またはタンパク質（例えば、交差位置選択に基づく）の組合わせ、ならびに設計された、擬似ランダムなまたはランダムな組換え方法と組合わせたコンピュータシステムにおける遺伝的アルゴリズム、遺伝的オペレータなどの使用を含み、Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖらによる ＷＯ００／４２５６０、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｍａｋｉｎｇ Ｃｈａｒａｃｔｅｒ Ｓｔｒｉｎｇｓ，Ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ ａｎｄ Ｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅｓ Ｈａｖｉｎｇ Ｄｅｓｉｒｅｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ」ならびに Ｓｅｌｉｆｏｎｏｖおよび Ｓｔｅｍｍｅｒによる ＷＯ００／４２５５９「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｐｏｐｕｌａｔｉｎｇ Ｄａｔａ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ ｆｏｒ Ｕｓｅ ｉｎ Ｅｖｏｌｕｔｉｏｎａｒｙ Ｓｉｍｕｌａｔｉｏｎｓ」中に記載される。インシリコでの組換え方法に関する広範囲にわたる詳細は、これらの出願において見出される。この方法論は、一般的に、インシリコでの種々の代謝経路（例えば、カロチノイド生合成経路、エクトイン（ｅｃｔｏｉｎｅ）生合成経路、ポリヒドロキシアルカノエート生合成経路、芳香族ポリケチド生合成経路など）に関連するタンパク質をコードする、核酸配列および／または遺伝子融合構築物の組換えならびに／あるいは対応する核酸もしくはタンパク質の産生について提供することにおいて、本発明に適用可能である。

【０２４２】

例えば、単鎖のテンプレートへの多種多様な核酸または核酸フラグメントのハイブリダイゼーションに続く、全長配列を再生させるための重合および／またはライゲーション、必要に応じて、テンプレートの分解および生じた改変核酸の回収によって、天然の多様性を利用する多くの方法は、同様に使用され得る。単鎖のテンプレートを利用する１つの方法において、ゲノムライブラリーに由来するフラグメントの集団は、反対側の鎖に対応するｓｓＤＮＡもしくはＲＮＡの一部分、または、しばしばほぼ完全長を用いてアニールされる。次いで、この集団由来の複雑なキメラの遺伝子のアセンブリは、非ハイブリダイジングフラグメントの末端の核酸塩基の除去、このようなフラグメントとその結果生じる単鎖のライゲーションとの間のギャップを満たすための重合によって媒介される。親のポリヌクレオチド鎖は、消化（例えば、ＲＮＡまたはウラシル含有の場合）、変性条件下での磁気分離（このような分離につながる方法において標識化された場合）および他の使用可能な分離／精製方法によって除去され得る。あるいは、親鎖は、必要に応じて、キメラ鎖と一緒に精製され、そして引き続くスクリーニング工程およびプロセシング工程の間に除去される。このアプローチに関するさらなる詳細は、例えば、Ａｆｆｈｏｌｔｅｒによる、ＰＣＴ／ＵＳ０１／０６７７５、「Ｓｉｎｇｌｅ－Ｓｔｒａｎｄｅｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｔｅｍｐｌａｔｅ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ」において見出される。

【０２４３】

別のアプローチにおいて、単鎖の分子は、二本鎖のＤＮＡ（ｄｓＤＮＡ）に変換され、そしてこのｄｓＤＮＡ分子は、リガンドを媒介した結合によって固体支持体に結合される。結合していないＤＮＡの分離の後、選択されたＤＮＡ分子は、支持体から遊離され、そしてプローブにハイブリダイズするライブラリーが豊富な配列を産生するために適切な宿主細胞の中へ導入される。この方法において産生されたライブラリーは、本明細書中に記載された任意の手順を使用して、さらなる多様化のための所望の基質を提供する。

【０２４４】

任意の前述の一般的な組換えの形式は、より多様なセットの組換え核酸を産生するために、反復様式（例えば、１以上のサイクルの変異／組換えまたは他の多様性産生方法、必要に応じて、その後に１以上の選択方法が続く）において実施され得る。

【０２４５】

ポリヌクレオチド連鎖停止法（ｐｏｌｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｃｈａｉｎ ｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ ｍｅｔｈｏｄｓ）を利用する変異誘発はまた、提案され（例えば、Ｓｈｏｒｔによる米国特許出願第５，９６５，４０８号、「Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ＤＮＡ ｒｅａｓｓｅｍｂｌｙ ｂｙ ｉｎｔｅｒｒｕｐｔｉｎｇ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、および上記の参考文献を参照のこと）、そして本発明に適用され得る。このアプローチにおいて、配列類似性の領域を共有する１以上の遺伝子に対応する二本鎖のＤＮＡは、その遺伝子について特異的なプライマーの存在または非存在下において、結合および変性される。次いで、単鎖のポリヌクレオチドは、ポリメラーゼおよび連鎖停止試薬（例えば、紫外線照射、γ線照射もしくはＸ線照射；エチジウムブロマイドもしくは他のインターカレーター；単鎖結合タンパク質、転写活性化因子、もしくはヒストンのようなＤＮＡ結合タンパク質；多環式芳香族炭化水素；三価のクロムもしくは三価のクロム塩；または急速な熱循環によって媒介される簡略された重合；など）の存在下においてアニールおよびインキュベートされ、結果として部分的に二重鎖の分子の産生を生じる。次いで、例えば、部分的に伸長された鎖を含む、部分的な二重鎖分子は、種々の程度の配列類似性を共有し、そして最初のＤＮＡ分子の集団に対して多様化されたポリヌクレオチドを生じる、複製または部分的な複製の引き続く繰り返しにおいて、変性および再アニールされる。必要に応じて、産物、または産物の部分的なプールは、このプロセスにおいて１以上の工程で増幅され得る。上記記載のような、連鎖停止法により産生されたポリヌクレオチドは、任意の他に記載された組換えの形式について適切な基質である。

【０２４６】

多様性はまた、Ｏｓｔｅｒｍｅｉｅｒら（１９９９）「Ａ ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ ｈｙｂｒｉｄ ｅｎｚｙｍｅｓ ｉｎｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ｏｆ ＤＮＡ ｈｏｍｏｌｏｇｙ」Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈ １７：１２０５中に記載される「ハイブリッド酵素の作製のためのインクリメンタルトランケーション（ｉｎｃｒｅｍｅｎｔａｌ ｔｒｕｎｃａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｃｒｅａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｙｂｒｉｄ ｅｎｚｙｍｅｓ）」（「ＩＴＣＨＹ」）と称される組換えの手順を使用して、核酸または核酸の集団において産生され得る。このアプローチは、必要に応じて、１以上のインビトロまたはインビボの組換え方法について基質として機能し得る改変体の初期ライブラリーを産生するために使用され得る。Ｏｓｔｅｒｍｅｉｅｒら（１９９９）「Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｂｙ Ｉｎｃｒｅｍｅｎｔａｌ Ｔｒｕｎｃａｔｉｏｎ」、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、９６：３５６２～６７；Ｏｓｔｅｒｍｅｉｅｒら（１９９９）、「Ｉｎｃｒｅｍｅｎｔａｌ Ｔｒｕｎｃａｔｉｏｎ ａｓ ａ Ｓｔｒａｔｅｇｙ ｉｎ ｔｈｅ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ｏｆ Ｎｏｖｅｌ Ｂｉｏｃａｔａｌｙｓｔｓ」、Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、７：２１３９～４４もまた参照のこと。

【０２４７】

個々のヌクレオチドまたは連続したヌクレオチドもしくは連続していないヌクレオチドのグループの改変を生じる変異の方法は、本発明の核酸配列および／または遺伝子融合構築物の中へヌクレオチドの多様性を導入するために好んで使用され得る。多くの変異誘発方法は、上記記載の参考文献において見出され；変異誘発方法に関するさらなる詳細は、下記において見出され得、これらはまた、本発明に適用され得る。

【０２４８】

例えば、誤りがちなＰＣＲは、核酸改変体を産生するために使用され得る。この技術を使用することで、ＤＮＡポリメラーゼのコピーの正確さが低下される条件下でＰＣＲは実施され、その結果、ＰＣＲ産物の全長に沿って高い率の点変異が得られる。このような技術の例は、上記の参考文献中ならびに例えば、Ｌｅｕｎｇら（１９８９）Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅ １：１１～１５およびＣａｌｄｗｅｌｌら（１９９２）ＰＣＲ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ａｐｐｌｉｃ．２：２８～３３中に見出される。同様に、小さなＤＮＡフラグメントの混合物由来のＰＣＲ産物のアセンブリに関連する工程において、アセンブリＰＣＲは、使用され得る。同じ反応混合物中で同時に、多数の異なるＰＣＲ反応は生じ得、ここで１つの反応の産物は、別の反応の産物をプライムする。

【０２４９】

オリゴヌクレオチド指向性変異誘発は、目的の核酸配列において部位特異的な変異を誘導するために使用され得る。このような技術の例は、上記参考文献中および例えば、Ｒｅｉｄｈａａｒ－Ｏｌｓｏｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４１：５３～５７中に見出される。同様に、ネイティブな配列と異なる合成オリゴヌクレオチドのカセットを使用して、二本鎖のＤＮＡ分子の小さな領域を置換する工程において、カセット式変異誘発は、使用され得る。オリゴヌクレオチドは、例えば、完全および／または部分的にランダム化されたネイティブな配列を含み得る。

【０２５０】

再帰的アンサンブル変異誘発は、タンパク質の変異誘発についてのアルゴリズムが、表現型的に関連した変種の多種多様な集団（このメンバーはアミノ酸配列が異なる）を産生するために使用される工程である。この方法は、コンビナトリアルなカセット式変異誘発の連続的な繰り返しをモニターするために、フィードバック機構を使用する。このアプローチの例は、Ａｒｋｉｎ＆Ｙｏｕｖａｎ（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：７８１１～７８１５中に見出される。

【０２５１】

指数的（ｅｘｐｏｎｅｎｔｉａｌ）アンサンブル変異誘発は、高い割合の独特かつ機能的な変異体を有するコンビナトリアルライブラリーを作製するために使用され得る。目的

の配列における残基の小さなグループは、改変されたそれぞれの位置について、機能的なタンパク質をもたらすアミノ酸を同定するために並行してランダム化される。このような手順の例は、Ｄｅｌｅｇｒａｖｅ＆Ｙｏｕｖａｎ（１９９３）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　１１：１５４８～１５５２中に見出される。

【０２５２】

インビボ変異誘発は、例えば、１以上のＤＮＡ修復経路内に変異を保有するＥ．ｃｏｌｉの株において、ＤＮＡを増やすことによって目的の任意のクローンＤＮＡ中に、ランダムな変異を産生するために使用され得る。これらの「ミューテーター」株は、野生型の親の割合よりもより高いランダム変異の割合を有する。これらの株の１つにおいてＤＮＡを増やすことは、最終的にＤＮＡ内にランダム変異を産生する。このような手順は、上記記載の参考文献中に記載される。

【０２５３】

ゲノム（例えば、細菌ゲノム、真菌ゲノム、動物ゲノムまたは植物ゲノム）中に多様性を導入するための他の手順は、上記記載の方法および／または参照とした方法と共に使用され得る。例えば、上記の方法に加えて、種々の種への形質転換に適切な核酸のマルチマーを産生する技術が提案されている（例えば、Ｓｃｈｅｌｌｅｎｂｅｒｇｅｒ、米国特許出願第５，７５６，３１６号および上記の参考文献を参照のこと）。このようなマルチマーでの適切な宿主の形質転換は、互いに対して相違であり（例えば、天然の多様性に由来するまたは部位特異的な変異誘発、誤りがちなＰＣＲ、変異原性の細菌株にわたる継代、などの適用による）、ＤＮＡの多様化について核酸の多様性の供給源を提供する（例えば、上記に記載したようなインビボの組換え工程による）遺伝子から構築される。

【０２５４】

あるいは、部分的な配列類似性の領域を共有する単量体のポリヌクレオチドの多重度は、宿主の種に形質転換され得、宿主細胞によってインビボで組換えされ得る。引き続く細胞分化の繰り返しは、ライブラリーを産生するために使用され得、ライブラリーのメンバーは、単一、相同な集団、または単量体ポリヌクレオチドのプールを含む。代替的に、単量体の核酸は、標準的な技術（例えば、ＰＣＲおよび／またはクローニング）によって回収され得、そして上記に記載された再帰的組換えの形式を含む任意の組換えの形式において組換えられ得る。

【０２５５】

多種の発現ライブラリーを作製するための方法は記載されており（上記記載の参考文献に加えて、例えば、Ｐｅｔｅｒｓｏｎら（１９９８）米国特許出願第５，７８３，４３１号「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＧＥＮＥＲＡＴＩＮＧ　ＡＮＤ　ＳＣＲＥＥＮＩＮＧ　ＮＯＶＥＬ　ＭＥＴＡＢＯＬＩＣ　ＰＡＴＨＷＡＹＳ」、およびＴｈｏｍｐｓｏｎら（１９９８）米国特許出願第５，８２４，４８５号　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＧＥＮＥＲＡＴＩＮＧ　ＡＮＤ　ＳＣＲＥＥＮＩＮＧ　ＮＯＶＥＬ　ＭＥＴＡＢＯＬＩＣ　ＰＡＴＨＷＡＹＳを参照のこと）、そして目的のタンパク質の活性を同定するためのそれらの使用が提案されてきた（上記記載の参考文献に加えて、Ｓｈｏｒｔ（１９９９）米国特許出願第５，９５８，６７２号「ＰＲＯＴＥＩＮ　ＡＣＴＩＶＩＴＹ　ＳＣＲＥＥＮＩＮＧ　ＯＦ　ＣＬＯＮＥＳ　ＨＡＶＩＮＧ　ＤＮＡ　ＦＲＯＭ　ＵＮＣＵＬＴＩＶＡＴＥＤ　ＭＩＣＲＯＯＲＧＡＮＩＳＭＳ」を参照のこと）。多種発現ライブラリーは、一般的に、発現カセット内で、適切な調節配列に作動可能に連結した、複数の種または株に由来するｃＤＮＡ配列またはゲノム配列を包含するライブラリーを含む。ｃＤＮＡ配列および／またはゲノム配列は、必要に応じて、多様性をさらに強化するために、ランダムに結合される。ベクターは、宿主生物（例えば、細菌種、真核細胞）の１より多い種における形質転換および発現について適切なシャトルベクターであり得る。いくつかの場合において、ライブラリーは、目的のタンパク質をコードするか、または目的の核酸にハイブリダイズする配列を、予め選択することによって偏らせられる。任意のこのようなライブラリーは、本明細書中に記載された任意の方法について基質として提供され得る。

【０２５６】

上記に記載された手順は、核酸の多様性および／またはコードされたタンパク質の多様性を増大させることにほとんど向けられてきた。しかし、多くの場合において、全ての多様性が有用ではなく（例えば、機能上）、そしてわずかな好ましい改変体を同定するためにスクリーニングまたは選択されねばならない改変体のバックグラウンドを単に増加することに寄与するだけである。いくつかの適用において、ライブラリー（例えば、増幅されたライブラリー、ゲノムライブラリー、ｃＤＮＡライブラリー、規格化されたライブラリーなど）もしくは多様化する（例えば、組換えに基づいた変異誘発手順による）前の他の核酸基質を、予め選択もしくは予めスクリーニングするか、または、別の方法で機能的産物をコードする核酸の方向へ基質を偏らせることが所望される。例えば、抗体設計の場合において、記載された任意の方法による操作より前に、インビボでの組換え現象を利用して、機能的な抗原結合部位を有する抗体の方向へ多様性を産生する工程を偏らせることは可能である。例えば、Ｂ細胞ｃＤＮＡライブラリー由来の組換えＣＤＲは、本明細書中に記載された任意の方法に従って多様化する前に、フレームワーク領域内に増幅および構築され得る（例えば、Ｊｉｒｈｏｌｔら（１９９８）「Ｅｘｐｌｏｉｔｉｎｇ ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｓｐａｃｅ：ｓｈｕｆｆｌｉｎｇ ｉｎ ｖｉｖｏ ｆｏｒｍｅｄ ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｒｅｇｉｏｎｓ ｉｎｔｏ ａ ｍａｓｔｅｒ ｆｒａｍｅｗｏｒｋ」Ｇｅｎｅ ２１５：４７１）。

【０２５７】

ライブラリーは、所望の酵素活性を有するタンパク質をコードする核酸の方向へ偏らせられ得る。例えば、特定の活性を示すライブラリー由来のクローンを同定した後、このクローンは、ＤＮＡの変更を導入するための任意の公知の方法を使用して変異誘発され得る。次いで、変異誘発された相同体を含むライブラリーは、最初の特定の活性と同じかまたは異なり得る、所望の活性についてスクリーニングされる。このような手順の例は、Ｓｈｏｒｔ（１９９９）米国特許出願第５，９３９，２５０号「ＰＲＯＤＵＣＴＩＯＮ ＯＦ ＥＮＺＹＭＥＳ ＨＡＶＩＮＧ ＤＥＳＩＲＥＤ ＡＣＴＩＶＩＴＩＥＳ ＢＹ ＭＵＴＡＧＥＮＥＳＩＳ」中に提案される。所望の活性は、当該分野において公知の任意の方法によって同定され得る。例えば、ＷＯ９９／１０５３９は、遺伝子ライブラリーが、遺伝子ライブラリー由来の抽出物を代謝的に豊富な細胞から入手された成分と混合し、そして所望の活性を示す組み合わせを同定することによって、スクリーニングされ得ることを提案している。所望の活性を有するクローンが、ライブラリーのサンプル中へ生物活性な基質を挿入し、そして蛍光分析器（例えば、フローサイトメトリーデバイス、ＣＣＤ、蛍光測定器、または分光光度計）を使用して、所望される活性の産物に対応する生物活性な蛍光を検出することによって、同定され得ることもまた提案されてきた（例えば、ＷＯ９８／５８０８５）。

【０２５８】

ライブラリーはまた、特定の特性（例えば、選択された核酸プローブに対するハイブリダイゼーション）を有する核酸の方向に偏らせられ得る。例えば、出願ＷＯ９９／１０５３９は、所望の活性（例えば、酵素活性（例えば：リパーゼ、エステラーゼ、プロテアーゼ、グリコシダーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、ホスファターゼ、キナーゼ、オキシゲナーゼ、ペルオキシダーゼ、ヒドロラーゼ、ヒドラターゼ、ニトリラーゼ、トランスアミナーゼ、アミダーゼ、またはアシラーゼ））をコードするポリヌクレオチドが、以下の方法においてゲノムＤＮＡ配列の中から同定され得ることを提案している。ゲノムＤＮＡの集団に由来する一本鎖のＤＮＡ分子は、リガンド結合プローブにハイブリダイズされる。このゲノムＤＮＡは、培養されたかもしくは培養されていない微生物、または環境中のサンプルに由来し得る。あるいは、ゲノムＤＮＡは、多細胞生物、または多細胞生物由来の組織に由来し得る。第２の鎖合成は、捕捉媒体から先に放出されるか、もしくは放出されないか、または当該分野において公知の多種多様な他の方法によって、捕捉に使用されるハイブリダイゼーションプローブから直接的に実施され得る。あるいは、単離された一本鎖のゲノムＤＮＡの集団は、さらなるクロニーングなしにフラグメント化され得、そして、上記記載のように、一本鎖のテンプレートを使用して直接的に（例えば、組換えに

基づいたアプローチ）使用され得る。

【０２５９】

核酸およびポリペプチドを産生する「非確率的な」方法は、Ｓｈｏｒｔ「Ｎｏｎ－Ｓｔｏｃｈａｓｔｉｃ Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｖａｃｃｉｎｅｓ ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｅｓ」ＷＯ００／４６３４４中に主張される。非確率的ポリヌクレオチド再構法および部位飽和（ｓｉｔｅ－ｓａｔｕｒａｔｉｏｎ）変異誘発法を含むこれらの方法は、本発明に同様に適用される。ドープまたは縮重したオリゴヌクレオチドを使用するランダムまたは半ランダムな変異誘発はまた、例えば、ＡｒｋｉｎおよびＹｏｕｖａｎ（１９９２）「Ｏｐｔｉｍｉｚｉｎｇ ｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｍｉｘｔｕｒｅｓ ｔｏ ｅｎｃｏｄｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｓｕｂｓｅｔｓ ｏｆ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ ｆｏｒ ｓｅｍｉ－ｒａｎｄｏｍ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ」Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：２９７～３００；Ｒｅｉｄｈａａｒ－Ｏｌｓｏｎら（１９９１）「Ｒａｎｄｏｍ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｕｓｉｎｇ ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｃａｓｓｅｔｔｅｓ」Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ．２０８：５６４～８６；ＬｉｍおよびＳａｕｅｒ（１９９１）「Ｔｈｅ ｒｏｌｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｎａｌ ｐａｃｋｉｎｇ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ ｉｎ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｔｈｅ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ ｓｔａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ａ ｐｒｏｔｅｉｎ」Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１９：３５９～７６；ＢｒｅｙｅｒおよびＳａｕｅｒ（１９８９）「Ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｆｉｎｅ ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ ｏｆ ｂｉｎｄｉｎｇ ｏｆ ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ ５１Ｆ ｔｏ ｌａｍｂｄａ ｒｅｐｒｅｓｓｏｒ」Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６４：１３３５５～６０；ならびに「Ｗａｌｋ－Ｔｈｒｏｕｇｈ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ」（Ｃｒｅａ，Ｒ；米国特許出願第５，８３０，６５０号および米国特許出願第５，７９８，２０８号、ならびに欧州特許出願第０５２７８０９ Ｂ１号）中に記載される。

【０２６０】

多様化よりも前にライブラリーを濃縮するために適切な、任意の上記に記載される技術がまた、多様性を産生する方法によって作製される、産物、または産物のライブラリーをスクリーニングするために使用され得ることは、容易に理解される。任意の上記記載の方法は、核酸（例えば、ＧＡＴコードポリヌクレオチド）を変更するために、再帰的または組合わせて実施され得る。

【０２６１】

変異誘発方法、ライブラリーの構築方法および他の多様性産生方法のためのキットもまた市販されている。例えば、キットは、例えば、Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ（例えば、ＱｕｉｃｋＣｈａｎｇｅ™ 部位特異的突然変異誘発キット；およびＣｈａｍｅｌｅｏｎ™ 二本鎖部位特異的突然変異誘発キット）、Ｂｉｏ／Ｃａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｂｉｏ－Ｒａｄ（例えば、上述されるＫｕｎｋｅｌ法を使用する）、Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ Ｃｏｒｐ．、Ｃｌｏｎｅｔｅｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ＤＮＡ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｅｐｉｃｅｎｔｒｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（例えば、５プライム３プライムキット）；Ｇｅｎｐａｋ Ｉｎｃ、Ｌｅｍａｒｇｏ Ｉｎｃ、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ）、Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ、Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐ．、Ｑｕａｎｔｕｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ ｐｌｃ（例えば、上記のＥｃｋｓｔｅｉｎ法を使用する）、ならびにＡｎｇｌｉａｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｌｔｄ（例えば、上記のＣａｒｔｅｒ／Ｗｉｎｔｅｒ法を使用する）から入手可能である。

【０２６２】

上記の参考文献は、多くの変異の形式を提供し、変異の形式としては、以下が挙げられる：組換え、再帰的組換え、再帰的変異および他の形態の変異誘発との組み合わせまたは組換え、ならびにこれらの形式の多くの改良。使用される多様性産生形式に関わらず、本

発明の核酸は、組換え（相互に、または関連配列（または関連しない配列でさえも）とともに）し、本発明の遺伝子融合構築物および改変された遺伝子融合構築物における使用のための組換え核酸の多様なセット（例えば、相同な核酸のセット、および対応するポリペプチドを含む）を産生し得る。

【０２６３】

改変されたポリヌクレオチドを産生するための上述された方法論の多くは、親の配列の多数の多様な改変体を産生する。本発明のいくつかの好ましい実施形態において、改変技術（例えば、いくつかの形態のシャッフリング）は、改変体のライブラリーを作製するために使用され、次いで、これは、いくつかの所望される機能的特性（例えば、改良されたＧＡＴ活性）をコードする改変されたポリヌクレオチドまたは改変されたポリヌクレオチドのプールについてスクリーニングされる。スクリーニングされ得る例示的な酵素活性は、触媒速度（k_{cat}およびK_Mのような速度定数に関して慣習的に特性付けられる）、基質特異性、ならびに基質、産物もしくは他の分子（例えば、インヒビターもしくはアクチベーター）による活性化または阻害に対する感受性を含む。

【０２６４】

所望される酵素活性についての選択の１つの例は、目的の酵素活性（例えば、ＧＡＴ活性）を十分には発現しない細胞の増殖および／または生存を阻害する条件下で、宿主細胞を増殖することを伴う。このような選択工程を使用して、所望される酵素活性をコードするポリヌクレオチド以外の、全ての改変されたポリヌクレオチドを考慮から除外し得る。例えば、本発明のいくつかの実施形態において、宿主細胞は、十分なレベルのＧＡＴの非存在下で細胞の増殖または生存を阻害する条件下（例えば、ＧＡＴポリヌクレオチドを欠き、これを発現しない同じ品種の野生型の植物の成長に致命的または阻害するグリホセートの濃度）で保持される。これらの条件下で、酵素活性または産物の十分なレベルの産生を触媒し得る活性をコードする改変された核酸を有する、宿主細胞のみが、生存および増殖する。本発明のいくつかの実施形態は、グリホセートまたはグリホセートアナログの濃度を増加して、複数の繰り返しのスクリーニングを使用する。

【０２６５】

本発明のいくつかの実施形態において、質量分析法は、グリホセートまたはグリホセートアナログもしくは代謝産物のアセチル化を検出するために使用される。質量分析法の使用は、以下の実施例においてより詳細に記載される。

【０２６６】

利便性および高処理量のために、しばしば、微生物（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉのような細菌）における所望される改変核酸についてのスクリーニング／選択することが所望される。他方では、植物細胞または植物におけるスクリーニングは、いくつかの場合において好まれ得る。ここで、最終的な目的は、植物系における発現のための改変核酸を産生することである。

【０２６７】

本発明のいくつかの好ましい実施形態において、処理量は、単独かまたは遺伝子融合構築物の一部としてのいずれかで、異なる改変核酸を発現する宿主細胞のプールをスクリーニングすることによって増加される。有意な活性を示す任意のプールは、所望の活性を発現する単一のクローンを同定するために逆重畳され得る。

【０２６８】

当業者は、関連するアッセイ、スクリーニングまたは選択方法が所望される宿主生物などに依存して変動することを認識する。ハイスループット形式において実施され得るアッセイを使用することが、通常有利である。

【０２６９】

ハイスループットアッセイにおいて、１日に数千以下の異なる改変体をスクリーニングすることが可能である。例えば、マイクロタイタープレートの各ウェルを使用して別々のアッセイを実施し得るか、または、濃度もしくはインキュベーション時間の効果が観測される場合、５～１０ウェル毎に単一の改変体を試験し得る。

【０２７０】
流体アプローチに加え、上述のように、単に平板培地上で細胞を増殖し、所望される酵素機能または代謝機能について選択することが可能である。このアプローチは、簡単なハイスループットスクリーニング方法を提供する。
【０２７１】
いくつかの周知の自動装置のシステムもまた、アッセイシステムにおいて有用な溶相化学について開発されてきた。これらのシステムは、Ｔａｋｅｄａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，ＬＴＤ．（Ｏｓａｋａ，Ｊａｐａｎ）によって開発された自動化合成装置および科学者により実施される手動の合成操作を模倣するロボットアームを使用する多くの自動装置システム（Ｚｙｍａｔｅ ＩＩ、Ｚｙｍａｒｋ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｈｏｐｋｉｎｔｏｎ、ＭＡ．；Ｏｒｃａ、Ｈｅｗｌｅｔｔ－Ｐａｃｋａｒｄ、Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ、ＣＡ）のような自動化されたワークステーションを含む。任意の上記の装置は、本発明への適用について適切である。これらが、統合化されたシステムについての参考文献とともに本明細書中に記載されるように操作し得るように、これらの装置への改良の特徴および実施が（存在する場合）、当業者に理解される。
【０２７２】
ハイスループットスクリーニングシステムは、市販されている（例えば、Ｚｙｍａｒｋ Ｃｏｒｐ．、Ｈｏｐｋｉｎｔｏｎ、ＭＡ；Ａｉｒ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ、Ｍｅｎｔｏｒ、ＯＨ；Ｂｅｃｋｍａｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｉｎｃ．Ｆｕｌｌｅｒｔｏｎ、ＣＡ；Ｐｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｉｎｃ．、Ｎａｔｉｃｋ、ＭＡ、などを参照のこと）。これらのシステムは、典型的に、全体の手順を自動化し、その工程としては、以下が挙げられる：全てのサンプルおよび試薬をピペッティングする工程、液体を分配する工程、指定時刻に作動するインキュベーションの工程、およびアッセイに適切な検出器におけるマイクロプレートの最終的な読み込みの工程。これらの構造化可能なシステムは、高処理量および迅速な作動ならびに高い程度の自由度および特注生産を提供する。
【０２７３】
このようなシステムの製造業者は、種々のハイスループット装置についての詳細なプロトコルを提供する。従って、例えば、Ｚｙｍａｒｋ Ｃｏｒｐ．は、遺伝子転写産物の調節の検出、リガンドの結合などのためのスクリーニングシステムを記載する技術告示を提供する。試薬の操作に対する微量流体（ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃ）のアプローチは、例えば、Ｃａｌｉｐｅｒ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、ＣＡ）によって開発されている。
【０２７４】
カメラまたは他の記録装置（例えば、フォトダイオードおよびデータ記憶装置）によって観察される（および、必要に応じて、記録される）光学的な画像は、必要に応じてさらに、本明細書中の任意の実施形態において（例えば、画像のデジタル化ならびに／またはコンピュータ上での画像の保存および分析をすることによって）処理される。種々の市販の周辺装置およびソフトウェアは、例えば、ＰＣ（ＤＯＳ™、ＯＳ™ ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標）、ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標） ＮＴ™もしくはＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標） ９５™をベースにしたマシンと互換性のあるインテル ｘ８６もしくはペンティアム（登録商標）チップ）、ＭＡＣＩＮＴＯＳＨ™、またはＵＮＩＸ（登録商標）ベース（例えば、ＳＵＮ™ワークステーション）のコンピュータを使用して、デジタル化し、デジタル化されたビデオまたはデジタル化された光学画像の保存および分析をするために入手可能である。
【０２７５】
１つの従来のシステムは、アッセイ装置から冷却された電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラへの光を伝達し、当該分野において通常使用される。ＣＣＤカメラは、画素（ピクセル）のアレイを含む。被験物からの光は、ＣＣＤ上で画像化される。被験物の領域（例えば、生物学的ポリマーのアレイ上の個々のハイブリダイゼーション部位）に対応する特定のピ

クセルは、各位置について光の強度の読みを得るためにサンプリングされる。複数のピクセルは、速度の増加に応じて処理される。本発明の装置および方法は、例えば、蛍光技術または暗視野顕微鏡技術によって任意のサンプルを観測するために容易に使用される。

【０２７６】

（他のポリヌクレオチド組成物）

本発明はまた、本発明の２つ以上のポリヌクレオチドを含む組成物（例えば、組換えのための物質のような）を含む。この組成物は、組換え核酸のライブラリーを含み得、ここでこのライブラリーは、少なくとも２、３、５、１０、２０、または５０以上のポリヌクレオチドを含む。このポリヌクレオチドは、発現ライブラリーを提供する発現ベクター中に必要に応じてクローン化される。

【０２７７】

本発明はまた、制限エンドヌクレアーゼであるＲＮＡｓｅ、またはＤＮＡｓｅを用いて、本発明の１つ以上のポリヌクレオチドを消化すること（例えば、上記された特定の組換え様式において実施されるような）によって生成される組成物；および、機械的手段（例えば、超音波処理、ボルテックスなど）により、本発明の１つ以上のポリヌクレオチドをフラグメント化または剪断することによって生成される組成物を含み、本発明はまた、上記の方法における組換えのための物質を提供するために用いられ得る。同様に、本発明の１つより多い核酸に対応するオリゴヌクレオチドのセットを含む組成物は、組換え物質として有用であり、そして本発明の特徴である。便宜上、これらのフラグメント化された混合物、剪断された混合物、またはオリドヌクレオチド合成された混合物は、フラグメント化核酸セットといわれる。

【０２７８】

リボヌクレオチド３リン酸またはデオキシリボヌクレオチド３リン酸および核酸ポリメラーゼの存在中で、１つ以上のフラグメント化核酸セットをインキュベートすることによって生成される組成物もまた、本発明に含まれる。この生じた組成物は、上記の多くの組換え様式のための組換え混合物を形成する。この核酸ポリメラーゼは、ＲＮＡポリメラーゼ、ＤＮＡポリメラーゼ、またはＲＮＡ指向性ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、「逆転写酵素」）であり得；このポリメラーゼは、例えば、熱安定性ＤＮＡポリメラーゼ（例えば、ＶＥＮＴ、ＴＡＱなど）であり得る。

（統合システム）

本発明は、例えば、本明細書中に列挙されるこれらの配列、およびこれらの種々のサイレント置換および保存的置換を含む、本明細書中のポリペプチドおよび核酸に対する本明細書中での配列情報に対応する文字列を含むコンピュータ、コンピュータ読み出し可能な媒体、および統合システムを提供する。

【０２７９】

例えば、当該分野において公知の種々の方法および遺伝子アルゴリズム（ＧＡ）は、異なる文字列の間の相同性もしくは類似性を検出するために用いられ得るか、または他の所望される機能（例えば、出力ファイルを制御すること）を実行するために用いられ得、配列などを含む情報をの提示を作成するための基礎を提供する。例としては、ＢＬＡＳＴ（前出で考察される）が挙げられる。

【０２８０】

従って、種々のストリンジェンシーおよび長さを有する異なる型の相同性ならびに類似性は、本明細書中の統合システム中で検出および認識され得る。例えば、多くの相同性決定方法が、生体高分子の配列の比較分析、ワードプロセッシングにおけるスペルチェック、および種々のデータベースからのデータ検索のために設計されてきた。天然のポリヌクレオチドにおける主要な４つの核酸塩基間の二重らせん対形成の相補的相互作用の理解を用いて、相補的な相同ポリヌクレオチドの文字列のアニーリングをシミュレーションするモデルはまた、本明細書中の配列に対応する文字列上で代表的に実行される配列整列もしくは他の操作（例えば、ワードプロセッシング操作、配列もしくは部分配列の文字列を含む図の構築、出力表など）の基礎として用いられ得る。配列類似性を計算するためのＧＡ

を用いたソフトウェアパッケージの一例としては、ＢＬＡＳＴがあり、これは、本明細書中の配列に対応する文字列を入力することによって本発明に適応され得る。

【０２８１】

同様に、ワードプロセッシングソフトウェアのような標準的なデスクトップアプリケーション（例えば、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｗｏｒｄ™またはＣｏｒｅｌ　ＷｏｒｄＰｅｒｆｅｃｔ™）およびデータベースソフトウェア（例えば、表計算ソフト（例えば、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌ™、Ｃｏｒｅｌ　Ｑｕａｔｔｒｏ　Ｐｒｏ™）またはデータベースプログラム（例えば、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ａｃｃｅｓｓ™もしくはＰａｒａｄｏｘ™））)が、本発明のＧＡＴホモログ（核酸もしくはタンパク質、または両方のいずれか）に対応する文字列を入力することによって、本発明に適合され得る。例えば、この統合システムは、例えば、文字の列を操作するためにユーザーインターフェース（例えば、Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標）システム、Ｍａｃｉｎｔｏｓｈシステム、もしくはＬＩＮＵＸシステムのような標準的な操作システムにおけるＧＵＩ）と共同して用いられる、適切な文字列情報を有する前述のソフトウェアを含み得る。記載されるように、ＢＬＡＳＴのような専門化された整列プログラムはまた、核酸もしくはタンパク質（または対応する文字列）の整列のための本発明のシステムに組み込まれ得る。

【０２８２】

本発明における分析のための統合システムは、代表的に、配列を整列するためのＧＡソフトウェアを用いたデジタルコンピュータ、および本明細書中の任意の配列を含むソフトウェアシステムに入力されるデータセットを含む。このコンピュータは、例えば、ＰＣ（Ｉｎｔｅｌ　ｘ８６もしくはペンティアム（登録商標）のチップに適合性のＤＯＳ™、ＯＳ２™、ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標）、ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標）ＮＴ、ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標）９５、ＷＩＮＤＯＷＳ（登録商標）９８、ＬＩＮＵＸに基づく機械、ＭＡＣＩＮＴＯＳＨ™、Ｐｏｗｅｒ　ＰＣもしくはＵＮＩＸ（登録商標）（例えば、ＳＵＮ™ワークステーション）に基づく機械、または、当業者に公知である他の商業的に一般的なコンピュータであり得る。配列を整列するためのソフトウェア、さもなくば、配列を操作するためのソフトウェアが、利用可能であるか、または標準的なプログラミング言語（例えば、Ｖｉｓｕａｌｂａｓｉｃ、Ｆｏｒｔｒａｎ、Ｂａｓｉｃ、Ｊａｖａ（登録商標）など）を用いて、当業者によって容易に構築され得る。

【０２８３】

任意のコントローラまたはコンピュータは、必要に応じて、モニターを含み、このモニターは、しばしば、陰極線管（「ＣＲＴ」）ディスプレイ、フラットパネルディスプレイ（例えば、アクティブマトリックス液晶ディスプレイ、液晶ディスプレイ）などである。コンピュータ回路は、しばしば、多数の集積回路チップ（例えば、マイクロプロセッサ、メモリー、インターフェース回路など）を含むボックス中に配置される。このボックスはまた、必要に応じて、ハードディスクドライブ、フロッピー（登録商標）ディスクドライブ、高容量の取り外し可能なドライブ（例えば、書き込み可能なＣＤ－ＲＯＭ）、および他の一般の周辺素子を含む。入力デバイス（例えば、キーボードまたはマウス）は、必要に応じて、ユーザーからの入力、および関連するコンピュータシステムにおいて比較されるか、さもなくば操作される配列のユーザー選択を提供する。

【０２８４】

コンピュータは、代表的にセットパラメータ領域中に入力するユーザーの形態のいずれかにおいて（例えば、ＧＵＩにおいてか、または予めプログラムされた命令（例えば、種々の異なる特定の操作のために予めプログラムされた命令）の形態において）ユーザーの命令を受けるために適切なソフトウェアを含む。次いで、このソフトウェアは、所望の操作を実行するために、これらの命令を、流動方向および輸送コントローラの操作を命令するための適切な言語に変換する。

【０２８５】

ソフトウェアはまた、（例えば、本明細書中の配列もしくは配列の整列に基づく）核酸合成を制御するための出力素子、または本明細書中の配列に対応する文字列を用いて実行

される整列もしくは他の操作の下流で生じる他の操作を含み得る。従って、核酸合成装置は、本明細書中の１つ以上の統合システムにおける構成要素であり得る。

【０２８６】

さらなる局面において、本発明は、本明細書中の方法、組成物、システムおよび装置を具体化するキットを提供する。本発明のキットは、必要に応じて次の１つ以上を含む：（１）本明細書中に記載されるような装置、システム、システムの構成要素、または装置の構成要素；（２）本明細書中に記載される方法を実行するための命令、および／または本明細書中の装置もしくは装置の構成要素を操作するための命令、および／または本明細書中の組成物を用いるための命令；（３）１つ以上のＧＡＴ組成物または構成要素；（４）構成要素または組成物を保持するための容器、ならびに（５）パッケージング物質。

【０２８７】

さらなる局面において、本発明は、本明細書中の任意の装置、装置の構成要素、組成物、もしくはキットの使用、本明細書中の任意の方法もしくはアッセイの実行、および／または本明細書中の任意のアッセイもしくは方法を実行するための任意の装置もしくはキットの使用を提供する。

【０２８８】

（宿主細胞および生物）

宿主細胞は、真核生物（例えば、真核細胞、植物細胞、動物細胞、プロトプラスト、または組織培養物）であり得る。宿主細胞は、必要に応じて複数（個）の細胞（例えば、生物）を含む。あるいは、宿主細胞は、細菌（すなわち、グラム陽性細菌、紅色細菌、緑色硫黄細菌、緑色非硫黄細菌、シアノバクテリア、スピロヘータ、テルモトーガ（ｔｈｅｒｍａｔｏｇａｌｅｓ）、フラボバクテリア、およびバクテロイド）ならびに始原細菌（すなわち、コル古細菌、テルモプロテウス、ピロディクティウム、テルモコックス、メタン細菌、アルカエグロブスおよび高度好塩菌）を含むが、これらに限られない原核生物であり得る。

【０２８９】

本発明のＧＡＴ核酸を組込んでいるトランスジェニック植物もしくは植物細胞、および／または本発明のＧＡＴポリペプチドを発現するトランスジェニック植物もしくは植物細胞が、本発明の特徴である。植物細胞およびプロトプラストの形質転換は、本明細書中に記載される方法を含むが、これらに限られない植物分子生物学の当業者に公知である基本的に任意の種々の方法で実行され得る。一般に、本明細書中で参考として援用されるＭｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、Ｖｏｌ．１５３（Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ ＤＮＡ Ｐａｒｔ Ｄ） ＷｕおよびＧｒｏｓｓｍａｎ（編）１９８７、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓを参照のこと。本明細書中で使用される場合、用語「形質転換」は、核酸配列（例えば、「異種の」もしくは「外来の」核酸配列）の導入による宿主植物の遺伝子型の変化を意味する。この異種の核酸配列は、必ずしも異なる供給源に由来する必要はないが、いくつかの点で、異種核酸配列は、その導入される細胞に対して外側にある。

【０２９０】

Ｂｅｒｇｅｒ、ＡｕｓｕｂｅｌおよびＳｈａｍｂｌｏｏｋに加えて、植物細胞のクローニング、培養および再生について有用な一般の参考として、Ｊｏｎｅｓ（編）（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ ａｎｄ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ－Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｖｏｌｕｍｅ ４９ Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ Ｔｏｗａｔａ ＮＪ；Ｐａｙｎｅら、（１９９２）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ ｉｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ（Ｐａｙｎｅ）；ならびにＧａｍｂｏｒｇおよびＰｈｉｌｌｉｐｓ（編）（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ，Ｔｉｓｓｕｅ ａｎｄ Ｏｒｇａｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ；Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ（Ｂｅｒｌｉｎ Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ）（Ｇａｍｂｏｒｇ）が挙げられる。種々の細胞培養培地が、ＡｔｌａｓおよびＰａｒｋｓ（編

）Ｔｈｅ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｄｉａ（１９９３）ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｂｏｃａ，Ｒａｔｏｎ，ＦＬ（Ａｔｌａｓ）に記載される。植物細胞培養についてのさらなる情報が、市販の文献（例えば、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｉｎｃ（Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）からのＬｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃａｔａｌｏｇｕｅ（１９９８）（Ｓｉｇｍａ－ＬＳＲＣＣＣ）ならびに、例えば、これもまたＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｉｎｃ（Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）からのＰｌａｎｔ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃａｔａｌｏｇｕｅおよび補遺（１９９７）（Ｓｉｇｍａ－ＰＣＣＳ））に見出される。植物細胞培養に関するさらなる詳細が、Ｃｒｏｙ（編）（１９９３）Ｐｌａｎｔ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｂｉｏｓ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，Ｕ．Ｋ．）に見出される。

【０２９１】

本発明の１つの実施形態において、植物細胞の形質転換に適した１つ以上のＧＡＴポリヌクレオチドを含む組換えベクターが、調製される。（例えば、配列番号１～５および１１～２６２の中から選択される）所望のＧＡＴポリペプチドをコードするＤＮＡ配列は、所望の植物中に導入され得る組換え発現カセットを構築するために都合よく使用される。本発明の文脈において、発現カセットは、代表的に、形質転換された植物の意図される組織（例えば、植物全体、葉、根など）においてＧＡＴ配列の転写を指示するために十分な、プロモーター配列ならびに他の転写および翻訳の開始調節配列に作動可能に連結される、選択されたＧＡＴポリヌクレオチドを含む。

【０２９２】

例えば、植物の全ての組織においてＧＡＴ核酸の発現を指向する強い構成性植物プロモーターまたは弱い構成性植物プロモーターが、都合よく利用され得る。このようなプロモーターは、ほとんどの環境条件下および発育または細胞分化の状態で活性である。構成性プロモーターの例としては、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓの１’－プロモーターまたは２’－プロモーター、および当業者に公知の種々の植物遺伝子由来の他の転写開始領域が挙げられる。本発明のＧＡＴポリペプチドの過剰発現が植物に対して有害である場合、当業者は、弱い構成性プロモーターが低レベルの発現のために用いられ得ることを認識する。これらの場合において、高レベルの発現が植物に対して有害でない場合、強いプロモーター（例えば、ｔ－ＲＮＡ、または他のｐｏｌ ＩＩＩプロモーター、または強いｐｏｌ ＩＩプロモーター（例えば、カリフラワーモザイクウィルスプロモーター、ＣａＭＶ，３５Ｓプロモーター））が用いられ得る。

【０２９３】

あるいは、植物プロモーターは、環境制御下であり得る。このようなプロモーターは、「誘導性」プロモーターといわれる。誘導性プロモーターによって転写を変化し得る環境条件の例としては、病原体の襲撃、嫌気的条件、または光の存在が挙げられる。いくつかの場合において、「組織特異的」および／または発育制御下であるプロモーターを用いることが所望され、その結果、このＧＡＴポリヌクレオチドは、特定の組織もしくは発育の段階（例えば、葉、根、苗条など）においてのみ発現される。除草剤耐性および関連する表現型に関する遺伝子の内生プロモーターは、ＧＡＴ核酸（例えば、Ｐ４５０モノオキシゲナーゼ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ、ホモグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ、グリホセートキシダーゼ、および５－エノールピルビルシキミ酸－２－リン酸シンターゼ）の発現の促進に対して特に有用である。

【０２９４】

組織特異的プロモーターはまた、本明細書中に記載されるＧＡＴポリヌクレオチドを含む異種の構造遺伝子の発現を指向するために用いられ得る。従って、このプロモーターは、その発現が本発明のトランスジェニック植物において所望される任意の遺伝子（例えば、ＧＡＴおよび／または除草剤抵抗性もしくは除草剤耐性を与える他の遺伝子、他の有用な特性（例えば、雑種強勢）に影響する遺伝子）の発現を駆動する組換え発現カセットにおいて用いられ得る。同様に、（例えば、５’調節配列、または異種の遺伝子のイントロ

ンに由来する）エンハンサーエレメントもまた、ＧＡＴポリヌクレオチドのような異種の構造遺伝子の発現を向上するために用いられ得る。

【０２９５】

一般的に、植物の発現カセットにおいて用いられる特定のプロモーターは、意図される適用に依存する。植物細胞における転写を指向する任意の多数のプロモーターが、適し得る。このプロモーターは、構成性もしくは誘導性のいずれかであり得る。上記のプロモーターに加えて、植物において操作される細菌起源のプロモーターとしては、オクトピンシンターゼプロモーター、ノパリンシンターゼプロモーター、およびＴｉプラスミドに由来する他のプロモーターが挙げられる。Ｈｅｒｒｅｒａ－Ｅｓｔｒｅｌｌａら、（１９８３）Ｎａｔｕｒｅ　３０３：２０９を参照のこと。ウィルスプロモーターとしては、ＣａＭＶの３５ＳＲＮＡプロモーターおよび１９ＳＲＮＡプロモーターが挙げられる。Ｏｄｅｌｌら、（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ　３１３：８１０を参照のこと。他の植物プロモーターとしては、リブロース－１，３－二リン酸カルボキシラーゼのスモールサブユニットプロモーター、およびファゼオリンプロモーターが挙げられる。Ｅ８遺伝子（ＤｅｉｋｍａｎおよびＦｉｓｃｈｅｒ（１９８８）ＥＭＢＯ　Ｊ　７：３３１５）および他の遺伝子からのプロモーター配列がまた、都合よく用いられる。単子葉植物種に対して特異的なプロモーターもまた、考察される（ＭｃＥｌｒｏｙ　Ｄ．，Ｂｒｅｔｔｅｌｌ　Ｒ．Ｉ．Ｓ．１９９４．Ｆｏｒｅｉｇｎ　ｇｅｎｅ　ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　ｉｎ　ｔｒａｎｓｇｅｎｉｃ　ｃｅｒｅａｌｓ．Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．，１２：６２－６８）。あるいは、有用な特徴を有する新規なプロモーターが、配列分析、エンハンサートラッピングもしくはプロモータートラッピングなどを含む当該分野で公知の方法によって、任意のウィルス源、細菌源、または植物源から同定され得る。

【０２９６】

本発明の発現ベクターの調製において、プロモーターおよびＧＡＴをコードする遺伝子以外の配列がまた、都合よく用いられる。適切なポリペプチド発現が所望される場合、ポリアデニル化領域は、天然の遺伝子、種々の他の植物遺伝子、またはＴ－ＤＮＡに由来し得る。（例えば、内部の細胞器官（例えば、葉緑体）への発現ポリペプチドの移動または細胞外分泌を促進する）シグナル／局在化ペプチドがまた、用いられ得る。

【０２９７】

ＧＡＴポリヌクレオチドを含むベクターはまた、植物細胞に選択可能な表現型を与えるマーカー遺伝子を含み得る。例えば、このマーカーは、殺生剤耐性、特に抗生物質耐性（例えば、カナマイシン、Ｇ４１８、ブレオマイシン、ハイグロマイシンに対する耐性）または除草剤耐性（例えば、クロロスルフロン、もしくはホヒノトリシン（ｐｈｏｐｈｉｎｏｔｈｒｉｃｉｎ）に対する耐性）をコードし得る。可視化可能な反応産物（例えば、β－グルクロニダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、およびクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ）を介してか、または遺伝子産物自体（例えば、緑色蛍光タンパク質、ＧＦＰ；Ｓｈｅｅｎら、（１９９５）Ｔｈｅ　Ｐｌａｎｔ　Ｊｏｕｒｎａｌ　８：７７７）の直接的な可視化によって、遺伝子の発現およびタンパク質の局在化をモニターするために用いられるレポーター遺伝子は、例えば、植物細胞における一過性の遺伝子の発現をモニタリングするために用いられ得る。一過性の発現系は、例えば、除草剤耐性活性について植物細胞培養物をスクリーニングする際に、植物細胞で用いられ得る。

【０２９８】

（植物の形質転換）

（プロトプラスト）

種々の植物型からの形質転換性プロトプラストの確立についての多数のプロトコール、およびそれに続く培養されたプロトプラストの形質転換は、当該分野で利用可能であり、そして本明細書中で参考として援用される。例えば、Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら、（１９９０）Ｐｌａｎｔ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．９３：８５７；ＦｏｗｋｅおよびＣｏｎｓｔａｂｅｌ（編）（１９９４）Ｐｌａｎｔ　Ｐｒｏｔｏｐｌａｓｔｓ；Ｓａｕｎｄｅｒｓら（１９９３）Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　Ｐｌａｎｔ　Ｉｎ　Ｖｉｔｒｏ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏ

ｇｙ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ、ＵＰＭ １６－１８；ならびにＬｙｚｎｉｋら（１９９１）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １０：２９５を参照のこと、これらの各々は、本明細書中で参考として援用される。

【０２９９】

（葉緑体）

葉緑体は、いくつかの除草剤耐性活性の作用の部位であり、そしていくつかの例において、このＧＡＴポリヌクレオチドは、葉緑体中への遺伝子産物の移動を容易にするために葉緑体輸送配列ペプチドに融合される。これらの場合において、ＧＡＴポリヌクレオチドを植物宿主細胞の葉緑体中へ形質転換することは、好都合であり得る。葉緑体の形質転換および発現を達成するための多数の方法が、当該分野において利用可能である（例えば、Ｄａｎｉｅｌｌら（１９９８）Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １６：３４６；Ｏ’Ｎｅｉｌｌら（１９９３）Ｔｈｅ Ｐｌａｎｔ Ｊｏｕｒｎａｌ ３：７２９；Ｍａｌｉｇａ（１９９３）ＴＩＢＴＥＣＨ １１：１）。この発現構築物は、ＧＡＴポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結された、植物において機能的な転写調節配列を含む。葉緑体において機能するように設計された発現カセット（例えば、ＧＡＴポリヌクレオチドを含む発現カセット）は、葉緑体における発現を確実にするために必要な配列を含む。代表的に、葉緑体ゲノムを用いて相同組換えをもたらすために、葉緑色素体ゲノムに相同的な２つの領域が、コード配列に隣接し；しばしば、選択マーカー遺伝子もまた、生じる移植した（ｔｒａｎｓｐｌａｓｔｏｎｉｃ）植物細胞における遺伝的に安定な形質転換葉緑体の選択を容易にするために、近接する色素体ＤＮＡ配列内に存在する（例えば、Ｍａｌｉｇａ（１９９３）およびＤａｎｉｅｌｌ（１９９８）、ならびにこれらに引用される参考文献を参照のこと）。

【０３００】

（一般的な形質転換方法）

本発明のＤＮＡ構築物は、種々の従来の技術によって、所望される植物の宿主のゲノムに導入され得る。広範な種々の高等植物種を形質転換するための技術が、周知であり、そして技術文献および科学文献に記載される。例えば、Ｐａｙｎｅ、Ｇａｍｂｏｒｇ、Ｃｒｏｙ、Ｊｏｎｅｓら、全て前出、および例えば、Ｗｅｉｓｉｎｇら（１９８８）Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｅｔ．２２：４２１を参照のこと。

【０３０１】

例えば、ＤＮＡは、技術（例えば、植物細胞プロトプラストのエレクトロポレーションおよびマイクロインジェクション）を用いて植物細胞のゲノムＤＮＡに直接導入され得るか、またはＤＮＡ構築物は、ＤＮＡ粒子ボンバードメントのような弾道的な方法を用いて植物組織に直接導入され得る。あるいは、ＤＮＡ構築物は、適切なＴ－ＤＮＡ近接領域と結合され得、そして従来のＡｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ宿主ベクターに導入され得る。Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ宿主の毒性機能は、植物細胞が細菌によって感染される場合、構築物および近接するマーカーの植物細胞ＤＮＡへの挿入を指向する。

【０３０２】

マイクロインジェクション技術は、当該分野において公知であり、科学文献および特許文献に十分に記載される。ポリエチレングリコール沈殿を用いるＤＮＡ構築物の導入は、Ｐａｓｚｋｏｗｓｋｉら（１９８４）ＥＭＢＯ Ｊ ３：２７１７に記載される。エレクトロポレーション技術は、Ｆｒｏｍｍら（１９８５）Ｐｒｏｃ Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８５：５８２４に記載される。弾道的な形質転換技術は、Ｋｌｅｉｎら（１９８７）Ｎａｔｕｒｅ ３２７：７０；およびＷｅｅｋｓらＰｌａｎｔ Ｐｈｙｓｉｏｌ １０２：１０７７に記載される。

【０３０３】

いくつかの実施形態において、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ媒介形質転換技術が、本発明のＧＡＴ配列をトランスジェニック植物へ移すために用いられる。Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ媒介形質転換は、双子葉植物の形質転換のために広く用いられるが、特定の単子

葉植物もまた、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍによって形質転換され得る。例えば、コメのＡｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ形質転換が、Ｈｉｅｉら（１９９４）Ｐｌａｎｔ Ｊ．６：２７１；米国特許第５，１８７，０７３号；同第５，５９１，６１６号；Ｌｉら（１９９１）Ｓｃｉｅｎｃｅ ｉｎ Ｃｈｉｎａ ３４：５４；およびＲａｉｎｅｒｉら（１９９０）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ８：３３によって記載される。Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ媒介形質転換によって形質転換されたトウモロコシ、大ムギ、ライムギおよびアスパラガスもまた、記載されている（Ｘｕら（１９９０）Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｊ Ｂｏｔ ２：８１）。

【０３０４】

Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ媒介形質転換技術は、植物細胞ゲノムに組み込み、目的の核酸を植物細胞中に同時に移すＡ．ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓの腫瘍誘導（Ｔｉ）プラスミドの能力を利用する。代表的に、発現ベクターが生成され、ここで目的の核酸（例えば、本発明のＧＡＴポリヌクレオチド）は、Ｔ－ＤＮＡ配列をまた含む自己複製プラスミドに結合される。Ｔ－ＤＮＡ配列は代表的に、目的の発現カセット核酸に隣接し、そしてプラスミドの組込み配列を含む。発現カセットに加えて、Ｔ－ＤＮＡはまた代表的に、マーカー配列（例えば、抗生物質耐性遺伝子）を含む。次いで、Ｔ－ＤＮＡおよび発現カセットを有するプラスミドは、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ細胞中にトランスフェクトされる。代表的に、植物細胞の効果的な形質転換のために、Ａ．ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ細菌はまた、プラスミド上またはその染色体に組み込まれた、必要なｖｉｒ領域を所有する。Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ媒介形質転換の考察について、ＦｉｒｏｏｚａｂａｄｙおよびＫｕｅｈｎｌｅ（１９９５）Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ Ｔｉｓｓｕｅ ａｎｄ Ｏｒｇａｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ、ＧａｍｂｏｒｇおよびＰｈｉｌｌｉｐｓ（編）を参照のこと。

【０３０５】

（トランスジェニック植物の再生）

上記の技術を含む植物形質転換技術によって得られた形質転換された植物細胞は、形質転換された遺伝子型（すなわち、ＧＡＴポリヌクレオチド）、従って所望の表現型（グリホセートもしくはグリホセートのアナログに対して獲得した抵抗性（すなわち、耐性））を有する植物全体を再生するために培養され得る。このような再生技術は、組織培養増殖培地中の特定の植物ホルモンの操作に依存し、代表的に、所望のヌクレオチド配列と一緒に導入されている殺生剤マーカーおよび／または除草剤マーカーに依存する。あるいは、本発明のＧＡＴポリヌクレオチドによって与えられるグリホセート抵抗性に対する選択が、実行され得る。培養されたプロトプラストからの植物再生は、Ｅｖａｎｓら（１９８３）Ｐｒｏｔｏｐｌａｓｔｓ Ｉｓｏｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｃｕｌｔｕｒｅ、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｌａｎｔ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ、ｐｐ １２４－１７６、Ｍａｃｍｉｌｌａｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；およびＢｉｎｄｉｎｇ（１９８５）Ｒｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｌａｎｔｓ、Ｐｌａｎｔ Ｐｒｏｔｏｐｌａｓｔｓ ｐｐ ２１－７３、ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ、Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎに記載される。再生物はまた、植物のカルス、植物の外植片、植物の器官、もしくはこれらの一部から得られ得る。このような再生技術は、一般的にＫｌｅｅら（１９８７）Ａｎｎ Ｒｅｖ ｏｆ Ｐｌａｎｔ Ｐｈｙｓ ３８：４６７に記載される。例えば、ＰａｙｎｅおよびＧａｍｂｏｒｇもまた参照のこと。Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍを用いる形質転換後、この外植片は、典型的には、選択培地に移される。当業者は、選択培地が、外植片に同時にトランスフェクトされる選択マーカーに依存することを理解する。適切な長さの時間後、形質転換体は、芽を形成し始める。芽が約１～２ｃｍの長さになった後、この芽は、適切な根および芽の培地に移されるべきである。選択圧は、根および芽の培地中で維持されるべきである。

【０３０６】

代表的に、この形質転換体は、約１～２週間で根を発達させ、そして小植物を形成する。この小植物が約３～５ｃｍの高さになった後、これらは、ファイバー・ポット中の面菌

下土壌に移される。当業者は、異なる順応化手順が異なる種の形質転換された植物を得るために用いられることを理解する。例えば、根および芽が発達した後、切断、および形質転換された植物の体細胞胚は、小植物の確立のための培地に移される。形質転換された植物の選択および再生の説明について、例えば、DoddsおよびRoberts（1995）Experiments in Plant Tissue Culture、第3編、Cambridge University Pressを参照のこと。

【0307】

真空浸潤（Bechtold N.、Ellis J.およびPelletier G.、1993、In planta Agrobacterium mediated gene transfer by infiltration of adult Arabidopsis thaliana plants.CR Acad Sci Paris Life Sci 316：1194－1199）および顕花植物の単純な液浸（Desfeux, C.、Clough S. J.、およびBent A. F.、2000、Female reproductive tissues are the primary target of Agrobacterium－mediated transformation by the Arabidopsis floral－dip method.Plant Physiol.123：895－904）を用いるArabidopsisのAgrobacterium形質転換のための方法がまた存在する。これらの方法を用いて、トランスジェニック種子が、組織培養の必要なく生産される。

【0308】

効率的なAgrobacterium媒介性形質転換プロトコルがなお開発されている植物改変体がある。例えば、形質転換された組織の再生と共役してトランスジェニック植物を生産する、首尾よい組織の形質転換は、最も商業的に関連するとともにワタの品種のいくつかについて、報告されていない。にも関わらず、これらの植物とともに使用され得るアプローチは、Agrobacterium媒介性形質転換を介して関連する植物の品種にこのポリヌクレオチドを安定に導入する工程、作動可能性を確認する工程、次いで、標準的な性交配技術もしくは戻し交配技術を用いて、この導入遺伝子を所望の商業的な系統に移す工程、を含む。例えば、ワタの場合において、Agrobacteriumを使用して、Gossypium hirustumのCoker系（例えば、Coker系310、312、5100 Deltapine61またはStoneville213）を形質転換し得、次いで、この導入遺伝子は、戻し交配によって、別のより商業的に関連するG. hirustum品種に導入され得る。

【0309】

本発明のトランスジェニック植物は、本発明のGATポリヌクレオチドの存在を決定するために遺伝子型的にか、または表現型的にかのいずれかで特徴づけられ得る。遺伝子型の分析は、ゲノムDNAのPCR増幅および特異的な標識プローブを用いたゲノムDNAのハイブリダイゼーションを含む、多くの周知の技術のいずれかによって実行され得る。表現型の分析としては、例えば、グリホセートのような選択された除草剤に曝露された植物もしくは植物組織の生存が挙げられる。

【0310】

本質的に、任意の植物が、本発明のGATポリヌクレオチドを用いて形質転換され得る。本発明の新規なGATポリヌクレオチドの形質転換および発現のための適切な植物としては、農学的および園芸学的に重要な種が挙げられる。このような種としては、以下の科のメンバーが挙げられるが、これらに制限されない：イネ科（トウモロコシ、ライムギ、ライコムギ、オオムギ、キビ、コメ、コムギ、カラスムギなどを含む）；マメ科（エンドウマメ、マメ（bean）、レンズマメ、ピーナッツ、クズイモ、ササゲ、ハッショウマメ、ダイズ、クローバー、アルファルファ、ルビナス、ベッチ、ハス、スイートクローバー、フジ、およびスイートピーを含む）；キク科（少なくとも1，000属を含む維管束植物の最大の科で、ヒマワリのような重要な商業的作物を含む）およびバラ科（ラズベリ

ー、アンズ、アーモンド、モモ、バラなどを含む）ならびにナッツ植物（クルミ、ペカン、ヘーゼルナッツなどを含む）および森の木（Ｐｉｎｕｓ、Ｑｕｅｒｃｕｓ、Ｐｓｅｕｔｏｔｓｕｇａ、Ｓｅｑｕｏｉａ、Ｐｏｐｕｌｕｓなどを含む）。

【０３１１】

本発明のＧＡＴポリヌクレオチドによる改変のためのさらなる標的、および上記で特定された標的としては、以下の属由来の植物が挙げられる：Ａｇｒｏｓｔｉｓ、Ａｌｌｉｕｍ、Ａｎｔｉｒｒｈｉｎｕｍ、Ａｐｉｕｍ、Ａｒａｃｈｉｓ、Ａｓｐａｒａｇｕｓ、Ａｔｒｏｐａ、Ａｖｅｎａ（例えば、カラスムギ）、Ｂａｍｂｕｓａ、Ｂｒａｓｓｉｃａ、Ｂｒｏｍｕｓ、Ｂｒｏｗａａｌｉａ、Ｃａｍｅｌｌｉａ、Ｃａｎｎａｂｉｓ、Ｃａｐｓｉｃｕｍ、Ｃｉｃｅｒ、Ｃｈｅｎｏｐｏｄｉｕｍ、Ｃｈｉｃｈｏｒｉｕｍ、Ｃｉｔｒｕｓ、Ｃｏｆｆｅａ、Ｃｏｉｘ、Ｃｕｃｕｍｉｓ、Ｃｕｒｃｕｂｉｔａ、Ｃｙｎｏｄｏｎ、Ｄａｃｔｙｌｉｓ、Ｄａｔｕｒａ、Ｄａｕｃｕｓ、Ｄｉｇｉｔａｌｉｓ、Ｄｉｏｓｃｏｒｅａ、Ｅｌａｅｉｓ、Ｅｌｅｕｓｉｎｅ、Ｆｅｓｔｕｃａ、Ｆｒａｇａｒｉａ、Ｇｅｒａｎｉｕｍ、Ｇｏｓｓｙｐｉｕｍ、Ｇｌｙｃｉｎｅ、Ｈｅｌｉａｎｔｈｕｓ、Ｈｅｔｅｒｏｃａｌｌｉｓ、Ｈｅｖｅａ、Ｈｏｒｄｅｕｍ（例えば、オオムギ）、Ｈｙｏｓｃｙａｍｕｓ、Ｉｐｏｍｏｅａ、Ｌａｃｔｕｃａ、Ｌｅｎｓ、Ｌｉｌｉｕｍ、Ｌｉｎｕｍ、Ｌｏｌｉｕｍ、Ｌｏｔｕｓ、Ｌｙｃｏｐｅｒｓｉｃｏｎ、Ｍａｊｏｒａｎａ、Ｍａｌｕｓ、Ｍａｎｇｉｆｅｒａ、Ｍａｎｉｈｏｔ、Ｍｅｄｉｃａｇｏ、Ｎｅｍｅｓｉａ、Ｎｉｃｏｔｉａｎａ、Ｏｎｏｂｒｙｃｈｉｓ、Ｏｒｙｚａ（例えば、コメ）、Ｐａｎｉｃｕｍ、Ｐｅｌａｒｇｏｎｉｕｍ、Ｐｅｎｎｉｓｅｔｕｍ（例えば、キビ）、Ｐｅｔｕｎｉａ、Ｐｉｓｕｍ、Ｐｈａｓｅｏｌｕｓ、Ｐｈｌｅｕｍ、Ｐｏａ、Ｐｒｕｎｕｓ、Ｒａｎｕｎｃｕｌｕｓ、Ｒａｐｈａｎｕｓ、Ｒｉｂｅｓ、Ｒｉｃｉｎｕｓ、Ｒｕｂｕｓ、Ｓａｃｃｈａｒｕｍ、Ｓａｌｐｉｇｌｏｓｓｉｓ、Ｓｅｃａｌｅ（例えば、ライムギ）、Ｓｅｎｅｃｉｏ、Ｓｅｔａｒｉａ、Ｓｉｎａｐｉｓ、Ｓｏｌａｎｕｍ、Ｓｏｒｇｈｕｍ、Ｓｔｅｎｏｔａｐｈｒｕｍ、Ｔｈｅｏｂｒｏｍａ、Ｔｒｉｆｏｌｉｕｍ、Ｔｒｉｇｏｎｅｌｌａ、Ｔｒｉｔｉｃｕｍ（例えば、コムギ）、Ｖｉｃｉａ、Ｖｉｇｎａ、Ｖｉｔｉｓ、Ｚｅａ（例えば、トウモロコシ）、ならびにＯｌｙｒｅａｅ、Ｐｈａｒｏｉｄｅａｅおよび他の多くの属。記載されたように、Ｇｒａｍｉｎａｅ科の植物は、特に本発明の方法のための標的植物である。

【０３１２】

本発明の標的である共通の作物植物としては、トウモロコシ、コメ、ライコムギ、ライムギ、ワタ、ダイズ、サトウキビ、小ムギ、カラスムギ、大ムギ、キビ、ヒマワリ、アブラナ、エンドウマメ、マメ（ｂｅａｎ）、レンズマメ、ピーナッツ、クズイモ、ササゲ、ベルベットマメ、クローバー、アルファルファ、ルビナス、ベッチ、ハス、スイートクローバー、フジ、スイートピー、およびナッツ植物（例えば、クルミ、ペカンなど）が挙げられる。

【０３１３】

１つの局面において、本発明は、作物植物が作物を産生し、そしてその作物を収集するような条件下で、グリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子を用いて形質転換された結果としてグリホセート耐性である作物植物を生育することによって作物を産生する方法を提供する。好ましくは、グリホセートは、そのトランスジェニック作物植物が作物の生育および産生を逸すること無く、雑草を制御するのに効果的な濃度で、植物または植物の近縁に適用される。グリホセートの適用は、栽培前か、または収穫時までおよび収穫時を含む栽培後の任意の時間であり得る。グリホセートは、一回または複数回適用され得る。グリホセート適用のタイミング、適用される量、適用の様式、および他のパラメーターは、作物植物の特定の性質および生育環境に基づいて変化し、そして当業者によって容易に決定され得る。本発明はさらに、本方法によって産生される作物の増殖を提供する。

【０３１４】

本発明は、ＧＡＴポリヌクレオチド導入遺伝子を含む植物の増殖を提供する。この植物は、例えば、単子葉植物または双子葉植物であり得る。１つの局面において、増殖は、Ｇ

ＡＴポリヌクレオチド導入遺伝子を含む植物と第２の植物との交雑を必然的に伴い、その結果、交雑の少なくともいくつかの子孫が、グリホセート耐性を示す。

【０３１５】

１つの局面において、本発明は、作物が生育されている畑における雑草を選択的に制御するための方法を提供する。この方法は、ＧＡＴをコードする遺伝子（例えば、ＧＡＴポリヌクレオチド）を用いて形質転換された結果としてグリホセート耐性である作物の種または作物植物を栽培すること、および作物への有意の有害な影響を有さずに雑草を制御するのに十分な量のグリホセートを、作物および任意の雑草に適用することを含む。雑草阻害に由来する利点が、グリホセートまたはグリホセートアナログの、作物または作物植物上のいずれの負の影響よりも重要である限り、作物が、この除草剤に対して全く非感受性である必要は無いことに注意することが重要である。

【０３１６】

別の局面において、本発明は、選択マーカー遺伝子としてＧＡＴポリヌクレオチドの使用を提供する。本発明のこの実施形態において、細胞中または生物中のＧＡＴポリヌクレオチドの存在は、その細胞または生物に検出可能なグリホセート耐性の表現型形質を与え、それにより、ＧＡＴポリヌクレオチドに連結された目的の遺伝子で形質転換された細胞または生物について選択し得る。従って、例えば、ＧＡＴポリヌクレオチドは、核酸構築物（例えば、ベクター）へと導入され得、それにより、グリホセートの存在下での宿主の増殖、ならびに核酸構築物を欠損する宿主が、生存または増殖するよりも識別可能に速い速度で生存および／または増殖する能力についての選択によって核酸構築物を含む宿主（例えば、細胞またはトランスジェニック植物）の同定を可能にする。ＧＡＴポリヌクレオチドは、植物、ほとんどの細菌（Ｅ．ｃｏｌｉを含む）、放線菌、酵母、藻類、および真菌類を含む、グリホセートに感受性である、広範な種々の種類の宿主における選択マーカーとして用いられ得る。従来の抗生物質耐性株に対して、植物においてマーカーとして除草剤耐性株を用いる１つの利点は、それが、抗生物質耐性株が環境に逸出するという、本出願の何人かの構成員の心配を、回避することである。種々の宿主系における選択マーカーとしてのＧＡＴポリヌクレオチドの使用を実証する実験からのいくつかの実験データが、本明細書の実施例の章に記載される。

【０３１７】

（トランスジェニック植物における増強されたグリホセート耐性を与えるｇａｔポリヌクレオチドの選択）

本明細書中に記載された方法に従い多様化されたＧＡＴコード核酸のライブラリーが、トランスジェニック植物中でグリホセートに対する耐性を与える能力について選択され得る。多様化および選択の１回以上のサイクルの後で、改変ＧＡＴ遺伝子が、トランスジェニック植物の産生および評価を容易にする選択マーカー、ならびに実験植物または農学的植物に除草剤耐性を与える方法として用いられ得る。例えば、多様化されたＧＡＴポリヌクレオチドのライブラリーを産生するための、配列番号１～配列番号５のうちの任意の１つ以上の多様化の後で、最初の機能的評価が、Ｅ．ｃｏｌｉにおけるＧＡＴコード配列ライブラリーの発現によって実施され得る。発現したＧＡＴポリペプチドが、上述のように精製され得るか、または部分的に精製され得、そして質量分析法によって、改善された速度についてスクリーニングされ得る。多様化および選択の１つ以上の第１ラウンド（ｒｏｕｎｄ）の後、改善されたＧＡＴポリペプチドをコードするポリヌクレオチドが、例えば、強力な構成的プロモーター（例えば、ＣａＭＶ　３５Ｓプロモーター）へと作動可能に連結された、植物発現ベクターへとクローニングされる。改変ＧＡＴ核酸を含むこの発現ベクターが、代表的には、アグロバクテリウムが媒介する形質転換によって、Ａｒａｂｉｄｏｐｓｉｓ　ｔｈａｌｉａｎａ宿主植物へと形質転換される。例えば、Ａｒａｂｉｄｏｐｓｉｓ宿主は、アグロバクテリウムの溶液中に花序を浸漬することによって容易に形質転換され、そしてそれらを成長させかつ種子をつけさせ得る。数千の種子が、約６週間の間に回復する。これらの種子が、次いで、浸漬された植物から大量に収集され、そして土壌中で発芽する。この様式において、高スループット（ＨＴＰ）植物形質転換形式を構成

する、数千の独立に形質転換された植物を、評価のために産生し得る。大量の成長した苗木に、グリホセートを噴霧し、そしてグリホセート耐性を示す生存する苗木は、選択プロセスで生存し、一方で、非トランスジェニック植物およびあまり好ましくなく改変されたＧＡＴ核酸を組み込んだ植物は、除草剤処理によって損傷するか、または死滅する。必要に応じて、グリホセートに対する改善された耐性を与えるＧＡＴコード核酸は、例えば、ライブラリー挿入部に隣接するＴ－ＤＮＡプライマーを用いたＰＣＲ増幅によって回復され、そしてさらなる多様化手順においてか、または同種もしくは異種のさらなるトランスジェニック植物を産生するために用いられる。所望の場合、さらなるラウンドの多様化および選択が、各々の連続する区画においてグリホセートの濃度を増加させながら用いることで実施され得る。この様式において、畑条件において有用な濃度のグリホセートに対する耐性を与えるＧＡＴポリヌクレオチドおよびポリペプチドが得られる。

【０３１８】

（除草剤耐性）

本発明のグリホセート耐性の機構が、優れたグリホセート耐性を有する植物および植物外植片を産生するための、他の当該分野において公知の様式のグリホセート耐性と組み合わせられ得る。例えば、グリホセート耐性植物が、以下によってより完全に記載されるように、高レベルの５－エノールピルビルシキメート－３－ホスフェートシンターゼ（ＥＰＳＰ）を産生する能力をその植物のゲノムへと挿入することによって産生され得る：米国特許第６，２４８，８７６　Ｂ１号；同第５，６２７，０６１号；同第５，８０４，４２５号；同第５，６３３，４３５号；同第５，１４５，７８３号；同第４，９７１，９０８号；同第５，３１２，９１０号；同第５，１８８，６４２号；同第４，９４０，８３５号；同第５，８６６，７７５号；同第６，２２５，１１４　Ｂ１号；同第６，１３０，３６６号；同第５，３１０，６６７号；同第４，５３５，０６０号；同第４，７６９，０６１号；同第５，６３３，４４８号；同第５，５１０，４７１号；米国特許再発行第３６，４４９号；同第３７，２８７　Ｅ号；および米国特許第５，４９１，２８８号；ならびに国際出願ＷＯ　９７／０４１０３号；ＷＯ　００／６６７４６号；ＷＯ　０１／６６７０４号；およびＷＯ　００／６６７４７号（これらは、本発明中全体においてすべての目的のために参考として援用される。）。グリホセート耐性はまた、米国特許第５，７７６，７６０号および同第５，４６３，１７５号（これらは、すべての目的のために本明細書中全体に参考として援用される）にさらに完全に記載されるようにグリホセートキシドレダクターゼ酵素をコードする遺伝子を発現する植物にも伝達され得る。

【０３１９】

さらに、本発明のグリホセート耐性の機構が、グリホセートおよび１つ以上の他の除草剤に対して耐性の植物および植物外植片を産生するために、他の様式の除草剤耐性と組み合わせられ得る。例えば、ヒドロキシフェニルピルベートダイオキシゲナーゼは、パラ－ヒドロキシフェニルピルベート（ＨＰＰ）が、ホモゲンチシン酸に変化する反応を触媒する酵素である。この酵素を阻害し、そしてＨＰＰのホモゲンチシン酸への変化を阻害するためにこの酵素に結合する分子は、除草剤として有用である。特定の除草剤に対してより耐性な植物が、米国特許第６，２４５，９６８　Ｂ１号；同第６，２６８，５４９号；および６，０６９，１１５号；ならびに国際出願ＷＯ９９／２３８８６号（これらは、全ての目的のために本明細書中全体に援用される）に記載される。

【０３２０】

スルホニル尿素およびイミダゾリノン（ｉｍｉｄａｚｏｌｉｎｏｎｅ）除草剤もまた、アセト乳酸シンターゼ（ＡＬＳ）またはアセトヒドロキシ酸シンターゼ（ＡＨＡＳ）をブロックすることによってより高い植物の成長を阻害する。スルホニル尿素およびイミダゾリノン耐性植物の産生は、米国特許第５，６０５，０１１号；同第５，０１３，６５９号；同第５，１４１，８７０号；同第５，７６７，３６１号；同第５，７３１，１８０号；同第５，３０４，７３２号；同第４，７６１，３７３号；同第５，３３１，１０７号；同第５，９２８，９３７号；および同第５，３７８，８７４号；ならびに国際出願ＷＯ　９６／３３２７０号（これらは、本明細書中全体において、全ての目的のために参考として

援用される）より完全に記載される。

【０３２１】

グルタミンシンターゼ（ＧＳ）は、ほとんどの植物細胞の発生および生存に必要な本質的酵素であることが明らかである。ＧＳのインヒビターは、植物細胞に対して毒性である。グルフォシネート（ｇｌｕｆｏｓｉｎａｔｅ）除草剤が、植物中のＧＳの阻害に起因する毒性効果に基づき開発された。これらの除草剤は、非選択性である。これらは、存在する植物の異なる種の全ての成長を阻害し、これら全ての破壊を引き起こす。外因性ホスフィノスリシンアセチルトランスフェラーゼを含む植物の開発が、米国特許第５，９６９，２１３号；同第５，４８９，５２０号；同第５，５５０，３１８号；同第５，８７４，２６５号；同第５，９１９，６７５号；同第５，５６１，２３６号；同第５，６４８，４７７号；同第５，６４６，０２４号；同第６，１７７，６１６　Ｂ１号；および同第５，８７９，９０３号（これらは、全ての目的のために本明細書中全体に参考として援用される）に記載される。

【０３２２】

プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（ｐｒｏｔｏｘ）は、全ての植物の生存に必要な、葉緑素の産生に必要である。このｐｒｏｔｏｘ酵素は、種々の除草剤化合物の標的として作用する。これらの除草剤もまた、存在する植物の全ての異なる種の成長を阻害し、これら全ての破壊を引き起こす。これらの除草剤に対して耐性である変化されたｐｒｏｔｏｘ活性を含む植物の開発が、米国特許第６，２８８，３０６　Ｂ１号；同第６，２８２，８３７　Ｂ１号；および同第５，７６７，３７３号；ならびに国際出願ＷＯ０１／１２８２５号（これらは、全ての目的のために本明細書中全体に参考として援用される）に記載される。

【０３２３】

（実施例）

以下の実施例は、例示的であって、限定をするものではない。当業者は、本質的に類似する結果を達成するために変化され得る、種々の非限界パラメーターを認識する。

【０３２４】

（実施例１：新規天然ＧＡＴポリヌクレオチドの単離）

５種の天然ＧＡＴポリヌクレオチド（すなわち、遺伝的に改変されていない生物中に天然に存在するＧＡＴポリヌクレオチド）を、ＧＡＴ活性を示すＢａｃｉｌｌｕｓ系統由来の配列の発現クローニングによって、見出した。これらのヌクレオチド配列を、決定し、そして配列番号１～配列番号５として本明細書中に提供した。すなわち、約５００種のＢａｃｉｌｌｕｓ系統およびＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ系統の収集物を、Ｎ－アセチレートグリホセートに対する天然の能力についてスクリーニングした。これらの系統を、ＬＢ中で一晩増殖し、遠心分離によって収集し、希トルエン中で透過性にし、ついで洗浄し、そして緩衝液、５ｍＭグリホセート、および２００μＭアセチルＣｏＡを含む反応混合物中に再懸濁した。この細胞を、１～４８時間の間（この時間帯に、この反応物と等容量のメタノールを添加した）反応混合物中でインキュベートした。次いでこの細胞を、遠心分離によってペレットにし、そして上清を個体イオンモード質量分析法（ｐａｒｅｎｔ　ｉｏｎ　ｍｏｄｅ　ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｒｙ）による分析の前に、ろ過した。この反応生成物を、反応混合物の質量分析法プロファイルと、図２に示す標準Ｎ－アセチルグリホセートとを比較することによって、Ｎ－アセチルグリホスサートとして陽性で同定した。生成物の検出は、両方の基質（アセチルＣｏＡおよびグリホセート）含有物に依存し、そして細菌細胞の熱変性によって破壊された。

【０３２５】

次いで、個々のＧＡＴポリヌクレオチドを、機能性スクリーニングによって同定した系統からクローニングした。ゲノムＤＮＡを、調製し、そしてＳａｕ３Ａ１酵素で部分的に消化した。約４Ｋｂのフラグメントを、Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターへとクローニングし、そして電子受容（ｅｌｅｃｔｒｏｃｏｍｐｅｔｅｎｔ）Ｅ．ｃｏｌｉへと形質転換した。ＧＡＴ活性を示す個々のクローンを、トルエン洗浄をＰＭＢＳでの浸透に置き換えたこと

を除き、前に記載したような反応後の質量分析法によって同定した。ゲノムフラグメントを配列決定し、そして推定のＧＡＴポリペプチドをコードするオープンリーディングフレームを同定した。ＧＡＴ遺伝子の同定を、Ｅ．ｃｏｌｉ中のオープンリーディングフレームの発現および反応混合物より産生された高レベルのＮ－アセチルグリホスフェートの検出によって確認した。

【０３２６】

（実施例２：Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓ系統Ｂ６から単離したＧＡＴポリペプチドの特徴づけ）

Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓ系統Ｂ６からのゲノムＤＮＡを、精製し、Ｓａｕ３Ａ１によって部分的に消化し、そして１～１０Ｋｂのフラグメントを、Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターへとクローニングした。２．５ｋｂの挿入部を有するクローンによって、質量スペクトル分析を用いて決定したような、Ｅ．ｃｏｌｉ宿主上のグリホセートＮ－アセチルトランスフェラーゼ（ＧＡＴ）活性を与えた。挿入部の配列決定によって、４４１塩基対の単一の完全なオープンリーディングフレームを明らかにした。続くこのオープンリーディングフレームのクローニングによって、それがＧＡＴ酵素をコードすることを確認した。Ｂ６のＧＡＴ酵素をコードする遺伝子を有するプラスミド（ｐＭＡＸＹ２１２０、図４に示す）を、Ｅ．ｃｏｌｉ系統ＸＬ１　Ｂｌｕｅへと形質転換した。１０％の移植片（ｉｎｏｃｕｌｕｍ）の飽和培養物を、Ｌｕｒｉａ類（ｂｒｏｔｈ）へと添加し、そして培養物を、３７℃で、１時間インキュベートした。ＧＡＴの発現を、１ｍＭの濃度でのＩＰＴＧの添加によって誘導した。この培養物を、さらに４時間インキュベートし、その後、細胞を、遠心分離によって収集し、細胞のペレットを－８０℃で保存した。

【０３２７】

細胞の溶解を、１ｍｌの以下の緩衝液を、０．２ｇの細胞に添加することによってもたらした：２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．３）、０．１ｍＭのＥＤＴＡを添加した１００ｍＭのＫＣｌおよび１０％メタノール（ＨＫＭ）、１ｍＭのＤＴＴ、１ｍｇ／ｍｌのニワトリ卵リソザイム、ならびにＳｉｇｍａより得、かつ製造者の指示に従い用いたプロテーゼインヒビターカクテル。室温（例えば、２２～２５℃）での２０分のンキュベーションの後に、溶解は、簡単な超音波処理を伴って達成された。この溶解産物を、遠心分離し、そして上清をＨＫＭを用いて平衡化したＳｅｐｈａｄｅｘ　Ｇ２５を通して脱塩した。部分的精製物を、ＣｏＡアガロース（Ｓｉｇｍａ）上のアフィニティクロマトグラフィーによって得た。このカラムを、ＨＫＭを用いて平衡化し、そして清澄化された抽出物を静水圧下で通過させた。非結合タンパク質を、ＨＫＭを用いたカラムの洗浄によって取り除き、そしてＧＡＴを、１ｍＭのＣｏエンザイムＡを含むＨＫＭを用いて溶出した。この手順により４倍の精製物を提供した。この段階で、粗溶解産物で充填したＳＤＳポリアクリルアミドゲル上で観察された約６５％のタンパク質染色は、ＧＡＴに起因し、別の２０％は、ベクターにコードされているクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼに起因した。

【０３２８】

均質性についての精製を、部分的精製されたタンパク質のＳｕｐｅｒｄｅｘ　７５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を介するゲルろ過によって得た。移動層は、ＨＫＭであり、ここでＧＡＴ活性が、１７ｋＤの分子半径に対応する容積で溶出された。この物質は、１２％アクリルアミドゲル（厚さ１ｍｍ）上のＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動に供される、３μｇのＧＡＴ試料のクマシー染色物によって判断されるほど、均一であった。精製により、特定の活性の６倍増加を達成した。

【０３２９】

グリホセートの見かけ上のK_Mを、５ｍＭのモルホリンを含み、酢酸でｐＨ７．７に調製された緩衝液および２０％のエチレングリコールの中の、飽和（２００μＭ）アセチルＣｏＡ、種々の濃度のグリホセート、および１μＭ精製ＧＡＴを含む反応混合物上で決定した。反応初速度を、２３５ｎｍ（Ｅ＝３．４　ＯＤ／ｍＭ／ｃｍ）でのアセチルＣｏＡのチオエステル結合の加水分解を連続的にモニターすることによって決定した。飽和双曲

線キネティックスを観察し（図５）、ここから２．９±０．２（ＳＤ）ｍＭの見かけのK_Mを得た。

【０３３０】

ＡｃＣｏＡの見かけのK_Mを、５ｍＭのモルホリンを含み、酢酸でｐＨ７．７に調製した緩衝液および５０％のメタノールの中の、５ｍＭグリホセート、種々の濃度のアセチルＣｏＡ、および０．１９μＭ　ＧＡＴを含む反応混合物上で決定した。反応初速度を、Ｎ－アセチルグリホセートの質量分析法検出を用いて決定した。５μｌを、この機器に繰り返し注入し、反応速度を、反応時間対積算されたピーク面積をプロットすることによって得た（図６）。飽和双曲線キネティックスが、観察され（図７）、ここから２μＭの見かけのK_Mを導いた。既知濃度の酵素から得られたＶｍａｘの値から、６／分のｋｃａｔを算出した。

【０３３１】

（実施例３：質量分析法（ＭＳ）スクリーニングプロセス）

試料（５μｌ）を、２６秒毎に１試料の速度で、９６ウェルのマイクロタイタープレートから吸出し、いかなる分離もせずに、質量分析計（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｑｕａｔｔｒｏ　ＬＣ、ｔｒｉｐｌｅ　ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ　ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒｏｍｅｔｅｒ）へと注入した。この試料を、流速５００Ｕｌ／分の水／メタノール（５０：５０）の移動層によって、質量分析計へと移動させた。各々の注入された試料を、負のエレクトロスプレーイオン化プロセス（ニードルボルテージ（ｎｅｅｄｌｅ　ｖｏｌｔａｇｅ）、－３．５ＫＶ；コーンボルテージ（ｃｏｎｅ　ｖｏｌｔａｇｅ）、２０Ｖ；供給源温度１２０Ｃ；非溶媒和（ｄｅｓｏｌｖａｔｉｏｎ）温度、２５０Ｃ；コーン気体流量、９０Ｌ／時間；および非溶媒和気体流量、６００Ｌ／時間）によってイオン化した。このプロセスの間に形成されたこの分子イオン（ｍ／ｚ　２１０）を、第２の四重極（ここでの圧力を、5×10^{-4}ｍＢａｒに設定し、そして衝突エネルギーを、２０　Ｅｖに調節した）における衝突誘導解離（ｃｏｌｌｉｓｏｎ　ｉｎｄｕｃｅｄ　ｄｉｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ、ＣＩＤ）を実施するために、第１の四重極によって選択した。第３の四重極を、親イオン（ｐａｒｅｎｔ　ｉｏｎ）（ｍ／ｚ　２１０）から産生された娘イオン（ｄａｕｇｈｔｅｒ　ｉｏｎ）（ｍ／ｚ　１２４）の１つが、シグナル記録のための検出器へと到達し得ることのみのために設置した。第１の四重極および第３の四重極を、解像ユニットに設置した（ここで、光電子増倍機を、６５０　Ｖで作動した）。純粋の標準Ｎ－アセチルグリホセートを、比較のために用い、そして積算ピークを、濃度を見積もるため用いた。本方法により、２００Ｎｍ未満のＮ－アセチルグリホセートが、検出可能である。

【０３３２】

（実施例４：ＧＡＴ酵素の天然または低い活性の検出）

ＧＡＴ酵素の天然または低い活性は、代表的に、約１／分のＫｃａｔおよび１．５～１０ＭｍのグリホセートについてのK_Mを有する。アセチルＣｏＡについてのK_Mは、代表的に、２５μＭ未満である。

【０３３３】

細菌性培養物を、深い９６ウェルのプレート中の栄養豊富な培地中で増殖し、そして０．５ｍｌの静止期の細胞を遠心分離によって収集し、５ｍＭのモルホリンアセテート（ｐＨ　８）を用いて洗浄し、そして２００μＭのアンモニウムアセチルＣｏＡ、５ｍＭのアンモニウムグリホセート、および５μｇ／ｍｌ　ＰＭＢＳ（Ｓｉｇｍａ）を含む０．１ｍｌの反応混合物（５ｍＭのモルホリンアセテート（ｐＨ　８）中）中に懸濁した。このＰＭＢＳは、細胞膜を透過性にし、細胞性内容物全てを放出することなく、基質および産生物を細胞から緩衝液へ移動させ得る。反応を、２５～３７℃で１～４８時間実施した。この反応を、等容積の１００％エタノールを用いて休止し、そして混合物全体を、０．４５μｍ　ＭＡＨＶ　Ｍｕｌｔｉｓｃｒｅｅｎフィルタープレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）上でろ過した。試料を、上記のように質量分析計を用いて分析し、標準の合成Ｎ－アセチルグリホセートと比較した。

【０３３４】

（実施例５：高活性ＧＡＴ酵素の検出）
高活性ＧＡＴ酵素は、代表的に、４００／分までのｋｃａｔおよび０．１ｍＭグリホセート以下のK_Mを有する。
【０３３５】
ＧＡＴ酵素をコードする遺伝子を、Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクター（例えば、ｐＱＥ８０（Ｑｉａｇｅｎ））へとクローニングし、そしてＥ．ｃｏｌｉ系統（例えば、ＸＬ１　Ｂｌｕｅ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ））へと導入した。培養物を、浅いＵ底の９６ウェルポリスチレンプレート中の１５０μｌの栄養豊富な培地（例えば、５０μｇ／ｍｌのカルベニシリン（ｃａｒｂｅｎｉｃｌｌｉｎ））を有するＬＢ）中で後期対数増殖期まで増殖し、そして１ｍＭのＩＰＴＧ（ＵＳＢ）を含む新しい培地を用いて１：９に希釈した。４～８時間の誘導の後で、細胞を収集し、５ｍＭのモルホリンアセテートｐＨ　６．８を用いて洗浄し、そして等容積の同じモルホリン緩衝液中に再懸濁した。反応を、１０μｌまでの洗浄した細胞を用いて実行した。より高い活性レベルでは、この細胞を、最初に１：２００に希釈し、そして５μｌを１００μｌの反応混合物へと添加した。ＧＡＴ活性を測定するために、低活性について記載したのと同じ反応混合物が、用いられ得る。しかし、高活性ＧＡＴ酵素を検出するために、グリホセートの濃度を０．１５～０．５ｍＭまで下げ、ｐＨを６．８まで下げ、そして反応を、３７℃で１時間実行した。反応のワークアップおよびＭＳ検出は、本明細書中に記載のようにした。
【０３３６】
（実施例６：ＧＡＴ酵素の精製）
酵素精製を、細胞溶解物のＣｏＡアガロース上でのアフィニティクロマトグラフィーおよびＳｕｐｅｒｄｅｘ－７５上でのゲルろ過によって達成した。１０ｍｇまでの量の精製ＧＡＴ酵素を以下のように得た：５０μｇ／ｍｌのカルベニシリンを含むＬＢ中で一晩増殖した、ｐＱＥ８０ベクター上にＧＡＴポリヌクレオチドを保有するＥ．ｃｏｌｉの培養物１００ｍｌを、５０μｇ／ｍｌのカルベニシリンを添加した１ＬのＬＢを接種するために用いた。その後１時間、ＩＰＴＧを１ｍＭまで添加し、そして培養物をさらに６時間増殖させた。細胞を、遠心分離によって収集した。溶解を、２５ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．２）、１００ｍＭのＫＣｌ、１０％　メタノール（ＨＫＭと称す）、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、１ｍＭのＤＴＴ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈによって供給されたプロテーゼインヒビターカクテルおよび１ｍｇ／ｍｌのニワトリ卵リゾチーム中に細胞を懸濁することによってもたらした。その後３０分、室温で、細胞を、暫時、超音波処理した。粒状の物質を、遠心分離によって取り除き、そして溶解物を、コエンザイムＡアガロースの層に通した。このカラムを、層容積の数倍のＨＫＭを用いて洗浄し、そしてＧＡＴを、１ｍＭのアセチルコエンザイムＡを含む、層容積の１．５倍のＨＫＭを用いて溶出した。溶出物中のＧＡＴを、Ｃｅｎｔｒｉｃｏｎ　ＹＭ　５０限外ろ過膜にわたるその保持によって、濃縮した。さらなる精製物を、そのタンパク質を、一連の０．６ｍｌの注入を介してＳｕｐｅｒｄｅｘ　７５カラムに通すことによって得た。ＧＡＴ活性溶出物のピークは、１７ｋＤの分子量に対応する容積で、溶出した。この方法により、ＧＡＴ酵素の８５％の回復を超えるまでの均一性精製を生じた。類似の手順を用いて、０．１～０．４ｍｇの量の、９６種までのシャッフルした改変体を同時に得た。誘導した培養物の容積を、１～１０ｍｌまで減らし、コエンザイムＡ－アガロースアフィニティクロマトグラフィーを、ＭＡＨＶフィルタープレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）中に充填した０．１５ｍｌカラムにおいて実施し、そしてＳｕｐｅｒｄｅｘ　７５　クロマトグラフィを、省略した。
【０３３７】
（実施例７：K_{cat}およびK_M決定のための標準プロトコール）
精製タンパク質のグリホセートについてのK_{cat}およびK_Mを、連続分光測定アッセイ（ここでＡｃＣｏＡのスルホエステル結合の加水分解を、２３５ｎｍで、モニターした）を用いて決定した。反応を、９６ウェルアッセイプレートのウェル中で、周囲温度（約２３℃）で、０．３ｍｌの最終容積で存在する以下の成分を用いて、実施した：２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ６．８）、１０％エチレングリコール、０．２ｍＭアセチルコエンザ

イムＡ、および種々の濃度のアンモニウムグルホサート。２種のＧＡＴ酵素のキネティックスの比較において、両方の酵素を、同じ条件下で（例えば、両方２３℃で）アッセイするべきである。K_{cat}を、V_{max}およびＢｒａｄｆｏｒｄアッセイによって決定した、酵素濃度より算出した。K_Mを、０．１２５～１０ｍＭの範囲で変化するグリホセート濃度から得た反応初速度から、ミカエリスメンテン式のラインウェーバーバーク変換を用いて算出した。K_{cat}/K_Mを、K_{cat}について決定した価を、K_Mについて決定した価で除することによって決定した。

【０３３８】

本方法論を用いて、本明細書中に例示した多くのＧＡＴポリペプチドについての速度パラメーターを、決定した。例えば、配列番号４４５に対応するＧＡＴポリペプチドについてのK_{cat}、K_MおよびK_{cat}/K_Mを、上記のアッセイ条件を用いて各々、３２２／分、０．５ｍＭ、および６６０／ｍＭ／分であると決定した。配列番号４５７に対応するＧＡＴポリペプチドについてのK_{cat}、K_MおよびK_{cat}/K_Mを、上記のアッセイ条件を用いて各々、１１８／分、０．１ｍＭ、および１１８４／ｍＭ／分であると決定した。配列番号３００に対応するＧＡＴポリペプチドについてのK_{cat}、K_MおよびK_{cat}/K_Mを、上記のアッセイ条件を用いて各々、２９６／分、０．６５ｍＭ、および４５６／ｍＭ／分であると決定した。当業者は、これらの数値を用いて、ＧＡＴ活性アッセイが、本明細書中で与えられる値との比較のために適した、ＧＡＴについての速度パラメーターを産生することを確認し得る。例えば、ＧＡＴ活性を比較するために用いられる条件は、その条件が、試験ＧＡＴと本明細書中に例示されるＧＡＴポリペプチドとを比較するために使用される場合、配列番号３００、４４５、および４５７について、本明細書中に報告されるこれらの値と同じ速度定数（通常の実験上の分散内で）を産み出すはずである。多くのＧＡＴポリペプチド改変体についての速度パラメーターを、本方法論に従って決定し、表３、４、５に提供した。

【０３３９】

（表３．ＧＡＴポリペプチドk_{cat}値）

【０３４０】

【表３】

表３

配列番号	クローンＩＤ	K_{cat}(分$^{-1}$)
配列番号 263	13_10F6	48.6
配列番号 264	13_12G6	52.1
配列番号 265	14_2A5	280.8
配列番号 266	14_2C1	133.4
配列番号 267	14_2F11	136.9
配列番号 268	CHIMERA	155.4
配列番号 269	10_12D7	77.3
配列番号 270	10_15F4	37.6
配列番号 271	10_17D1	176.2
配列番号 272	10_17F6	47.9
配列番号 273	10_18G9	24
配列番号 274	10_1H3	76.2
配列番号 275	10_20D10	86.2
配列番号 276	10_23F2	101.3
配列番号 277	10_2B8	108.4
配列番号 278	10_2C7	135
配列番号 279	10_3G5	87.4
配列番号 280	10_4H7	112
配列番号 281	10_6D11	62.4
配列番号 282	10_8C6	21.7
配列番号 283	11C3	2.8
配列番号 284	11G3	15.6
配列番号 285	11H3	1.2
配列番号 286	12_1F9	80.4
配列番号 287	12_2G9	151.4
配列番号 288	12_3F1	44.1
配列番号 289	12_5C10	89.6
配列番号 290	12_6A10	54.7
配列番号 291	12_6D1	49
配列番号 292	12_6F9	89.1
配列番号 293	12_6H6	90.5
配列番号 294	12_7D6	53.9
配列番号 295	12_7G11	234.5
配列番号 296	12F5	3.1
配列番号 297	12G7	2.3
配列番号 298	1_2H6	9.3
配列番号 299	13_12G12	36.1
配列番号 300	13_6D10	296.5
配列番号 301	13_7A7	117
配列番号 302	13_7B12	68.9
配列番号 303	13_7C1	48.1
配列番号 304	13_8G6	33.7
配列番号 305	13_9F6	59
配列番号 306	14_10C9	127
配列番号 307	14_10H3	105.2
配列番号 308	14_10H9	127.2

表３続き

配列番号	:309	14_11C2	108.7
配列番号	:310	14_12D8	62.1
配列番号	:311	14_12H6	91.1
配列番号	:312	14_2B6	34.2
配列番号	:313	14_2G11	69.4
配列番号	:314	14_3B2	68.7
配列番号	:315	14_4H8	198.8
配列番号	:316	14_6A8	43.7
配列番号	:317	14_6B10	134.7
配列番号	:318	14_6D4	256
配列番号	:319	14_7A11	197.2
配列番号	:320	14_7A1	155.8
配列番号	:321	14_7A9	245.9
配列番号	:322	14_7G1	136.7
配列番号	:323	14_7H9	64.4
配列番号	:324	14_8F7	90.5
配列番号	:325	15_10C2	69.9
配列番号	:326	15_10D6	67.1
配列番号	:327	15_11F9	76.4
配列番号	:328	15_11H3	61.9
配列番号	:329	15_12A8	77.1
配列番号	:330	15_12D6	148.6
配列番号	:331	15_12D8	59.7
配列番号	:332	15_12D9	59.7
配列番号	:333	15_3F10	48.7
配列番号	:334	15_3G11	71.5
配列番号	:335	15_4F11	80.3
配列番号	:336	15_4H3	93.3
配列番号	:337	15_6D3	85.9
配列番号	:338	15_6G11	36.9
配列番号	:339	15_9F6	59.6
配列番号	:340	15F5	0.5
配列番号	:341	16A1	10.4
配列番号	:342	16H3	3.5
配列番号	:343	17C12	3.2
配列番号	:344	18D6	9.6
配列番号	:345	19C6	2.2
配列番号	:346	19D5	2.2
配列番号	:347	20A12	2.8
配列番号	:348	20F2	3.9
配列番号	:349	2.10E+12	1.1
配列番号	:350	23H11	7.1
配列番号	:351	24C1	1.7
配列番号	:352	24C6	2.7
配列番号	:353	2.40E+08	8.9
配列番号	:354	2_8C3	24.8
配列番号	:355	2H3	16.1
配列番号	:356	30G8	10.2
配列番号	:357	3B_10C4	24.8
配列番号	:358	3B_10G7	19.6
配列番号	:359	3B_12B1	22.8
配列番号	:360	3B_12D10	5.4
配列番号	:361	3B_2E5	16.4
配列番号	:362	3C_10H3	33.9
配列番号	:363	3C_12H10	9.1
配列番号	:364	3C_9H8	11.7
配列番号	:365	4A_1B11	23.2
配列番号	:366	4A_1C2	20.4

表３続き

配列番号	:367	4B_13E1	37.2
配列番号	:368	4B_13G10	34.9
配列番号	:369	4B_16E1	17
配列番号	:370	4B_17A1	19.1
配列番号	:371	4B_18F11	14.6
配列番号	:372	4B_19C8	15.9
配列番号	:373	4B_1G4	3.7
配列番号	:374	4B_21C6	11.8
配列番号	:375	4B_2H7	27
配列番号	:376	4B_2H8	38.3
配列番号	:377	4B_6D8	22.7
配列番号	:378	4B_7E8	20.5
配列番号	:379	4C_8C9	9
配列番号	:380	4H1	1.3
配列番号	:381	6_14D10	42.2
配列番号	:382	6_15G7	48.4
配列番号	:383	6_16A5	43.8
配列番号	:384	6_16F5	35.2
配列番号	:385	6_17C5	35.2
配列番号	:386	6_18C7	32.2
配列番号	:387	6_18D7	43
配列番号	:388	6_19A10	86.8
配列番号	:389	6_19B6	23.9
配列番号	:390	6_19C3	23.1
配列番号	:391	6_19C8	74.8
配列番号	:392	6_20A7	40.4
配列番号	:393	6_20A9	45.1
配列番号	:394	6_20H5	19.5
配列番号	:395	6_21F4	24.3
配列番号	:396	6_22C9	47.4
配列番号	:397	6_22D9	43.9
配列番号	:398	6_22H9	17.4
配列番号	:399	6_23H3	43.9
配列番号	:400	6_23H7	46.2
配列番号	:401	6_2H1	26.6
配列番号	:402	6_3D6	41.7
配列番号	:403	6_3G3	51.9
配列番号	:404	6_3H2	57.2
配列番号	:405	6_4A10	55
配列番号	:406	6_4B1	27
配列番号	:407	6_5D11	15.2
配列番号	:408	6_5F11	40.1
配列番号	:409	6_5G9	35.8
配列番号	:410	6_6D5	55.3
配列番号	:411	6_7D1	19.7
配列番号	:412	6_8H3	44.7
配列番号	:413	6_9G11	78.4
配列番号	:414	6F1	10.1
配列番号	:415	7_1C4	17.4
配列番号	:416	7_2A10	14.5
配列番号	:417	7_2A11	46.8
配列番号	:418	7_2D7	54.9
配列番号	:419	7_5C7	44.7
配列番号	:420	7_9C9	65
配列番号	:421	9_13F10	34.7
配列番号	:422	9_13F1	31.6
配列番号	:423	9_15D5	27.6
配列番号	:424	9_15D8	107.3

表３続き

配列番号	425	9_15H3	68.7
配列番号	426	9_18H2	25
配列番号	427	9_20F12	37.8
配列番号	428	9_21C8	28.6
配列番号	429	9_22B1	50.1
配列番号	430	9_23A10	21
配列番号	431	9_24F6	52.5
配列番号	432	9_4H10	101.3
配列番号	433	9_4H8	47.1
配列番号	434	9_8H1	74.8
配列番号	435	9_9H7	28
配列番号	436	9C6	13
配列番号	437	9H11	4
配列番号	438	0_4B10	190
配列番号	439	0_5B11	219
配列番号	440	0_5B3	143
配列番号	441	0_5B4	180
配列番号	442	0_5B8	143
配列番号	443	0_5C4	205
配列番号	444	0_5D11	224
配列番号	445	0_5D3	322
配列番号	446	0_5D7	244
配列番号	447	0_6B4	252
配列番号	448	0_6D10	111
配列番号	449	0_6D11	212
配列番号	450	0_6F2	175
配列番号	451	0_6H9	228
配列番号	452	10_4C10	69.6
配列番号	453	10_4D5	82.72
配列番号	454	10_4F2	231.04
配列番号	455	10_4F9	55.39
配列番号	456	10_4G5	176.65
配列番号	457	10_4H4	118.36
配列番号	458	11_3A11	55.66
配列番号	459	11_3B1	219.97
配列番号	460	11_3B5	194.61
配列番号	461	11_3C12	49.07
配列番号	462	11_3C3	214.02
配列番号	463	11_3C6	184.44
配列番号	464	11_3D6	55.3
配列番号	465	1_1G12	58.48
配列番号	466	1_1H1	291
配列番号	467	1_1H2	164
配列番号	468	1_1H5	94
配列番号	469	1_2A12	229
配列番号	470	1_2B6	138
配列番号	471	1_2C4	193
配列番号	472	1_2D2	124
配列番号	473	1_2D4	182
配列番号	474	1_2F8	161
配列番号	475	1_2H8	141
配列番号	476	1_3A2	181
配列番号	477	1_3D6	226
配列番号	478	1_3F3	167
配列番号	479	1_3H2	128
配列番号	480	1_4C5	254
配列番号	481	1_4D6	137
配列番号	482	1_4H1	236

表３続き

配列番号 483	1_5H5	214
配列番号 484	1_6F12	209
配列番号 485	1_6H6	274
配列番号 486	3_11A10	135.41
配列番号 487	3_14F6	188.43
配列番号 488	3_15B2	104.13
配列番号 489	3_6A10	126.48
配列番号 490	3_6B1	263.08
配列番号 491	3_7F9	193.55
配列番号 492	3_8G11	99.14
配列番号 493	4_1B10	77.09
配列番号 494	5_2B3	56.75
配列番号 495	5_2D9	75.44
配列番号 496	5_2F10	54.72
配列番号 497	6_1A11	45.54
配列番号 498	6_1D5	42.92
配列番号 499	6_1F11	105.76
配列番号 500	6_1F1	69.81
配列番号 501	6_1H10	17.01
配列番号 502	6_1H4	85.91
配列番号 503	8_1F8	82.88
配列番号 504	8_1G2	67.47
配列番号 505	8_1G3	108.9
配列番号 506	8_1H7	101.24
配列番号 507	8_1H9	78.39
配列番号 508	GAT1_21F12	5.4
配列番号 509	GAT1_24G3	4.9
配列番号 510	GAT1_29G1	6.2
配列番号 511	GAT1_32G1	4.5
配列番号 512	GAT2_15G8	4.5
配列番号 513	GAT2_19H8	4.1
配列番号 514	GAT2_21F1	4.2

（表４．ＧＡＴポリペプチド（グリホセート）K_M値）

【０３４１】

【表４】

表４

配列番号	クローンＩＤ	K_{cat}(分$^{-1}$)
配列番号 263	13_10F6	1.3
配列番号 264	13_12G6	1.2
配列番号 265	14_2A5	1.6
配列番号 266	14_2C1	3.1
配列番号 267	14_2F11	1.7
配列番号 268	CHIMERA	1.3
配列番号 269	10_12D7	1.8
配列番号 270	10_15F4	1
配列番号 271	10_17D1	2.2
配列番号 272	10_17F6	1.4
配列番号 273	10_18G9	1.2
配列番号 274	10_1H3	1.9
配列番号 275	10_20D10	1.6
配列番号 276	10_23F2	0.9
配列番号 277	10_2B8	1.1
配列番号 278	10_2C7	1.4
配列番号 279	10_3G5	2
配列番号 280	10_4H7	1.7
配列番号 281	10_6D11	1.2
配列番号 282	10_8C6	0.7
配列番号 283	11C3	3.1

表４続き

配列番号	:284	11G3	1.7
配列番号	:285	11H3	1.4
配列番号	:286	12_1F9	3
配列番号	:287	12_2G9	1.5
配列番号	:288	12_3F1	0.9
配列番号	:289	12_5C10	1.5
配列番号	:290	12_6A10	1.1
配列番号	:291	12_6D1	1.2
配列番号	:292	12_6F9	1.9
配列番号	:293	12_6H6	1.6
配列番号	294	12_7D6	1.4
配列番号	:295	12_7G11	2
配列番号	296	12F5	1.8
配列番号	297	12G7	3.7
配列番号	298	1_2H6	0.9
配列番号	:299	13_12G12	0.69
配列番号	:300	13_6D10	0.65
配列番号	:301	13_7A7	0.5
配列番号	:302	13_7B12	1.7
配列番号	:303	13_7C1	1.5
配列番号	:304	13_8G6	0.61
配列番号	:305	13_9F6	1.3
配列番号	:306	14_10C9	0.9
配列番号	:307	14_10H3	0.6
配列番号	:308	14_10H9	1.1
配列番号	:309	14_11C2	1
配列番号	:310	14_12D8	1
配列番号	:311	14_12H6	0.9
配列番号	:312	14_2B6	0.63
配列番号	:313	14_2G11	1.4
配列番号	:314	14_3B2	0.85
配列番号	:315	14_4H8	2
配列番号	:316	14_6A8	0.78
配列番号	:317	14_6B10	1.4
配列番号	:318	14_6D4	1
配列番号	:319	14_7A11	3.7
配列番号	:320	14_7A1	1.6
配列番号	:321	14_7A9	3.2
配列番号	:322	14_7G1	0.66
配列番号	:323	14_7H9	1.3
配列番号	:324	14_8F7	1.8
配列番号	:325	15_10C2	0.8
配列番号	:326	15_10D6	1
配列番号	:327	15_11F9	1
配列番号	:328	15_11H3	1
配列番号	:329	15_12A8	1.6
配列番号	:330	15_12D6	0.74
配列番号	:331	15_12D8	1.3
配列番号	:332	15_12D9	1.4
配列番号	:333	15_3F10	0.9
配列番号	:334	15_3G11	1.2
配列番号	:335	15_4F11	0.9
配列番号	:336	15_4H3	1
配列番号	:337	15_6D3	1.4
配列番号	:338	15_6G11	0.9
配列番号	:339	15_9F6	1.1
配列番号	:340	15F5	2.9
配列番号	:341	16A1	2.9

表４続き

配列番号	342	16H3	2.9
配列番号	343	17C12	1.4
配列番号	344	18D6	1.2
配列番号	345	19C6	1.1
配列番号	346	19D5	1.7
配列番号	347	20A12	1.1
配列番号	348	20F2	1.9
配列番号	349	2.10E+12	0.7
配列番号	350	23H11	2.2
配列番号	351	24C1	0.9
配列番号	352	24C6	1.3
配列番号	353	2.40E+08	0.9
配列番号	354	2_8C3	1.5
配列番号	355	2H3	0.9
配列番号	356	30G8	1.6
配列番号	357	3B_10C4	1.6
配列番号	358	3B_10G7	1
配列番号	359	3B_12B1	1.2
配列番号	360	3B_12D10	0.9
配列番号	361	3B_2E5	1.3
配列番号	362	3C_10H3	1.1
配列番号	363	3C_12H10	1.2
配列番号	364	3C_9H8	1
配列番号	365	4A_1B11	1.6
配列番号	366	4A_1C2	1.2
配列番号	367	4B_13E1	2
配列番号	368	4B_13G10	7.6
配列番号	369	4B_16E1	1
配列番号	370	4B_17A1	1.1
配列番号	371	4B_18F11	1.7
配列番号	372	4B_19C8	1.2
配列番号	373	4B_1G4	1
配列番号	374	4B_21C6	0.8
配列番号	375	4B_2H7	6.2
配列番号	376	4B_2H8	1.2
配列番号	377	4B_6D8	1.5
配列番号	378	4B_7E8	1.2
配列番号	379	4C_8C9	0.6
配列番号	380	4H1	1.4
配列番号	381	6_14D10	1.5
配列番号	382	6_15G7	1.3
配列番号	383	6_16A5	1.1
配列番号	384	6_16F5	1
配列番号	385	6_17C5	1.3
配列番号	386	6_18C7	1.2
配列番号	387	6_18D7	1.2
配列番号	388	6_19A10	1.9
配列番号	389	6_19B6	0.7
配列番号	390	6_19C3	1.4
配列番号	391	6_19C8	2
配列番号	392	6_20A7	1
配列番号	393	6_20A9	1.3
配列番号	394	6_20H5	0.8
配列番号	395	6_21F4	0.7
配列番号	396	6_22C9	3.2
配列番号	397	6_22D9	1.3
配列番号	398	6_22H9	1.1
配列番号	399	6_23H3	1.1

表４続き

配列番号 :400	6_23H7	1.2
配列番号 :401	6_2H1	0.9
配列番号 :402	6_3D6	1
配列番号 :403	6_3G3	1
配列番号 :404	6_3H2	1
配列番号 :405	6_4A10	1.1
配列番号 :406	6_4B1	1
配列番号 :407	6_5D11	1
配列番号 :408	6_5F11	1.9
配列番号 :409	6_5G9	1.4
配列番号 :410	6_6D5	1
配列番号 :411	6_7D1	0.5
配列番号 :412	6_8H3	1
配列番号 :413	6_9G11	1.3
配列番号 :414	6F1	1.8
配列番号 :415	7_1C4	1.1
配列番号 :416	7_2A10	0.8
配列番号 :417	7_2A11	1.1
配列番号 :418	7_2D7	1.1
配列番号 :419	7_5C7	1
配列番号 :420	7_9C9	1
配列番号 :421	9_13F10	0.7
配列番号 :422	9_13F1	1.1
配列番号 :423	9_15D5	1.2
配列番号 :424	9_15D8	1.1
配列番号 :425	9_15H3	1.9
配列番号 :426	9_18H2	1.1
配列番号 :427	9_20F12	1
配列番号 :428	9_21C8	1.2
配列番号 :429	9_22B1	1.4
配列番号 :430	9_23A10	1
配列番号 :431	9_24F6	0.9
配列番号 :432	9_4H10	1.5
配列番号 :433	9_4H8	0.6
配列番号 :434	9_8H1	1.7
配列番号 :435	9_9H7	0.7
配列番号 :436	9C6	2.5
配列番号 :437	9H11	2.3
配列番号 :438	0_4B10	0.68
配列番号 :439	0_5B11	0.54
配列番号 :440	0_5B3	0.39
配列番号 :441	0_5B4	0.6
配列番号 :442	0_5B8	0.27
配列番号 :443	0_5C4	0.67
配列番号 :444	0_5D11	0.67
配列番号 :445	0_5D3	0.5
配列番号 :446	0_5D7	1.1
配列番号 :447	0_6B4	0.8
配列番号 :448	0_6D10	0.1
配列番号 :449	0_6D11	0.44
配列番号 :450	0_6F2	0.34
配列番号 :451	0_6H9	0.47
配列番号 :452	10_4C10	0.1
配列番号 :453	10_4D5	0.1
配列番号 :454	10_4F2	0.2
配列番号 :455	10_4F9	0.1
配列番号 :456	10_4G5	0.58
配列番号 :457	10_4H4	0.1

表４続き

配列番号	458	11_3A11	0.1
配列番号	459	11_3B1	0.63
配列番号	460	11_3B5	0.26
配列番号	461	11_3C12	0.1
配列番号	462	11_3C3	0.22
配列番号	463	11_3C6	0.21
配列番号	464	11_3D6	0.1
配列番号	465	1_1G12	0.1
配列番号	466	1_1H1	1.8
配列番号	467	1_1H2	0.44
配列番号	468	1_1H5	1.5
配列番号	469	1_2A12	1.3
配列番号	470	1_2B6	0.58
配列番号	471	1_2C4	0.8
配列番号	472	1_2D2	1.2
配列番号	473	1_2D4	1.2
配列番号	474	1_2F8	1.9
配列番号	475	1_2H8	0.48
配列番号	476	1_3A2	0.8
配列番号	477	1_3D6	3.5
配列番号	478	1_3F3	1.5
配列番号	479	1_3H2	0.7
配列番号	480	1_4C5	0.93
配列番号	481	1_4D6	1.4
配列番号	482	1_4H1	1.2
配列番号	483	1_5H5	0.51
配列番号	484	1_6F12	14.7
配列番号	485	1_6H6	1.05
配列番号	486	3_11A10	0.17
配列番号	487	3_14F6	0.2
配列番号	488	3_15B2	0.
配列番号	489	3_6A10	0.66
配列番号	490	3_6B1	0.43
配列番号	491	3_7F9	0.29
配列番号	492	3_8G11	0.1
配列番号	493	4_1B10	0.1
配列番号	494	5_2B3	0.1
配列番号	495	5_2D9	0.1
配列番号	496	5_2F10	0.1
配列番号	497	6_1A11	0.1
配列番号	498	6_1D5	0.1
配列番号	499	6_1F11	0.1
配列番号	500	6_1F1	0.1
配列番号	501	6_1H10	0.1
配列番号	502	6_1H4	0.1
配列番号	503	8_1F8	0.1
配列番号	504	8_1G2	0.1
配列番号	505	8_1G3	0.1
配列番号	506	8_1H7	0.1
配列番号	507	8_1H9	0.1
配列番号	508	GAT1_21F12	4.6
配列番号	509	GAT1_24G3	3.8
配列番号	510	GAT1_29G1	4
配列番号	511	GAT1_32G1	3.3
配列番号	512	GAT2_15G8	2.8
配列番号	513	GAT2_19H8	2.8
配列番号	514	GAT2_21F1	3

（表５．ＧＡＴポリペプチドk_{cat}／K_M値）

【０３４２】

【表５】

表５

配列番号	クローンＩＤ	K_{cat}(分$^{-1}$)
配列番号 :263	13_10F6	37.4
配列番号 :264	13_12G6	43.4
配列番号 :265	14_2A5	175.5
配列番号 :266	14_2C1	43
配列番号 :267	14_2F11	80.6
配列番号 :268	CHIMERA	119.6
配列番号 :269	10_12D7	43
配列番号 :270	10_15F4	37.6
配列番号 :271	10_17D1	80.1
配列番号 :272	10_17F6	34.2
配列番号 :273	10_18G9	20
配列番号 :274	10_1H3	40.1
配列番号 :275	10_20D10	53.9
配列番号 :276	10_23F2	112.5
配列番号 :277	10_2B8	98.5
配列番号 :278	10_2C7	96.4
配列番号 :279	10_3G5	43.7
配列番号 :280	10_4H7	65.9
配列番号 :281	10_6D11	52
配列番号 :282	10_8C6	31
配列番号 :283	11C3	0.9
配列番号 :284	11G3	8.9
配列番号 :285	11H3	0.9
配列番号 :286	12_1F9	26.8
配列番号 :287	12_2G9	101
配列番号 :288	12_3F1	49
配列番号 :289	12_5C10	59.7
配列番号 :290	12_6A10	49.7
配列番号 :291	12_6D1	40.8
配列番号 :292	12_6F9	46.9
配列番号 :293	12_6H6	56.5
配列番号 :294	12_7D6	38.5
配列番号 :295	12_7G11	117.2
配列番号 :296	12F5	1.7
配列番号 :297	12G7	0.6
配列番号 :298	1_2H6	10.4
配列番号 :299	13_12G12	52.4
配列番号 :300	13_6D10	456.1
配列番号 :301	13_7A7	234
配列番号 :302	13_7B12	40.5
配列番号 :303	13_7C1	32.1
配列番号 :304	13_8G6	55.2
配列番号 :305	13_9F6	45.3
配列番号 :306	14_10C9	141.1
配列番号 :307	14_10H3	175.3
配列番号 :308	14_10H9	115.6
配列番号 :309	14_11C2	108.7
配列番号 :310	14_12D8	62.1
配列番号 :311	14_12H6	101.3
配列番号 :312	14_2B6	54.3
配列番号 :313	14_2G11	49.6
配列番号 :314	14_3B2	80.9

表５続き

配列番号	315	14_4H8	99.4
配列番号	316	14_6A8	56
配列番号	317	14_6B10	96.2
配列番号	318	14_6D4	256
配列番号	319	14_7A11	53.3
配列番号	320	14_7A1	97.4
配列番号	321	14_7A9	76.9
配列番号	322	14_7G1	207.1
配列番号	323	14_7H9	49.5
配列番号	324	14_8F7	50.3
配列番号	325	15_10C2	87.3
配列番号	326	15_10D6	67.1
配列番号	327	15_11F9	76.4
配列番号	328	15_11H3	61.9
配列番号	329	15_12A8	48.2
配列番号	330	15_12D6	200.8
配列番号	331	15_12D8	45.9
配列番号	332	15_12D9	42.6
配列番号	333	15_3F10	54.1
配列番号	334	15_3G11	59.6
配列番号	335	15_4F11	89.2
配列番号	336	15_4H3	93.3
配列番号	337	15_6D3	61.3
配列番号	338	15_6G11	41
配列番号	339	15_9F6	54.2
配列番号	340	15F5	0.2
配列番号	341	16A1	3.6
配列番号	342	16H3	1.2
配列番号	343	17C12	2.3
配列番号	344	18D6	8
配列番号	345	19C6	2
配列番号	346	19D5	1.3
配列番号	347	20A12	2.5
配列番号	348	20F2	2
配列番号	349	2.10E+12	1.5
配列番号	350	23H11	3.2
配列番号	351	24C1	1.8
配列番号	352	24C6	2.1
配列番号	353	2.40E+08	9.8
配列番号	354	2_8C3	16.6
配列番号	355	2H3	17.7
配列番号	356	30G8	6.4
配列番号	357	3B_10C4	15.5
配列番号	358	3B_10G7	19.6
配列番号	359	3B_12B1	19
配列番号	360	3B_12D10	6
配列番号	361	3B_2E5	12.6
配列番号	362	3C_10H3	30.8
配列番号	363	3C_12H10	7.6
配列番号	364	3C_9H8	11.7
配列番号	365	4A_1B11	15
配列番号	366	4A_1C2	17
配列番号	367	4B_13E1	18.6
配列番号	368	4B_13G10	4.6
配列番号	369	4B_16E1	17
配列番号	370	4B_17A1	17.4
配列番号	371	4B_18F11	8.6
配列番号	372	4B_19C8	13.2

表５続き

配列番号	373	4B_1G4	3.7
配列番号	374	4B_21C6	14.8
配列番号	375	4B_2H7	4.4
配列番号	376	4B_2H8	31.9
配列番号	377	4B_6D8	15.2
配列番号	378	4B_7E8	17.1
配列番号	379	4C_8C9	15.1
配列番号	380	4H1	0.9
配列番号	381	6_14D10	28.2
配列番号	382	6_15G7	37.3
配列番号	383	6_16A5	39.8
配列番号	384	6_16F5	35.2
配列番号	385	6_17C5	27.1
配列番号	386	6_18C7	26.8
配列番号	387	6_18D7	35.8
配列番号	388	6_19A10	45.7
配列番号	389	6_19B6	34.2
配列番号	390	6_19C3	16.5
配列番号	391	6_19C8	37.4
配列番号	392	6_20A7	40.4
配列番号	393	6_20A9	34.7
配列番号	394	6_20H5	24.3
配列番号	395	6_21F4	34.7
配列番号	396	6_22C9	14.8
配列番号	397	6_22D9	33.8
配列番号	398	6_22H9	15.9
配列番号	399	6_23H3	39.9
配列番号	400	6_23H7	38.5
配列番号	401	6_2H1	29.5
配列番号	402	6_3D6	41.7
配列番号	403	6_3G3	51.9
配列番号	404	6_3H2	57.2
配列番号	405	6_4A10	50
配列番号	406	6_4B1	27
配列番号	407	6_5D11	15.2
配列番号	408	6_5F11	21.1
配列番号	409	6_5G9	25.6
配列番号	410	6_6D5	55.3
配列番号	411	6_7D1	39.5
配列番号	412	6_8H3	44.7
配列番号	413	6_9G11	60.3
配列番号	414	6F1	5.6
配列番号	415	7_1C4	15.9
配列番号	416	7_2A10	18.2
配列番号	417	7_2A11	42.6
配列番号	418	7_2D7	49.9
配列番号	419	7_5C7	44.7
配列番号	420	7_9C9	65
配列番号	421	9_13F10	49.6
配列番号	422	9_13F1	28.7
配列番号	423	9_15D5	23
配列番号	424	9_15D8	97.6
配列番号	425	9_15H3	36.2
配列番号	426	9_18H2	22.7
配列番号	427	9_20F12	37.8
配列番号	428	9_21C8	23.8
配列番号	429	9_22B1	35.8
配列番号	430	9_23A10	21

表５続き

配列番号	431	9_24F6	58.3
配列番号	432	9_4H10	67.5
配列番号	433	9_4H8	78.5
配列番号	434	9_8H1	44
配列番号	435	9_9H7	40
配列番号	436	9C6	5.1
配列番号	437	9H11	1.7
配列番号	438	0_4B10	279
配列番号	439	0_5B11	406
配列番号	440	0_5B3	367
配列番号	441	0_5B4	301
配列番号	442	0_5B8	522
配列番号	443	0_5C4	306
配列番号	444	0_5D11	334
配列番号	445	0_5D3	660
配列番号	446	0_5D7	222
配列番号	447	0_6B4	315
配列番号	448	0_6D10	1177
配列番号	449	0_6D11	481
配列番号	450	0_6F2	516
配列番号	451	0_6H9	486
配列番号	452	10_4C10	695.98
配列番号	453	10_4D5	827.16
配列番号	454	10_4F2	1155.19
配列番号	455	10_4F9	553.93
配列番号	456	10_4G5	304.57
配列番号	457	10_4H4	1183.6
配列番号	458	11_3A11	556.62
配列番号	459	11_3B1	349.17
配列番号	460	11_3B5	748.49
配列番号	461	11_3C12	490.67
配列番号	462	11_3C3	972.81
配列番号	463	11_3C6	878.27
配列番号	464	11_3D6	553.01
配列番号	465	1_1G12	584.79
配列番号	466	1_1H1	162
配列番号	467	1_1H2	366
配列番号	468	1_1H5	63
配列番号	469	1_2A12	176
配列番号	470	1_2B6	239
配列番号	471	1_2C4	242
配列番号	472	1_2D2	104
配列番号	473	1_2D4	152
配列番号	474	1_2F8	85
配列番号	475	1_2H8	294
配列番号	476	1_3A2	227
配列番号	477	1_3D6	64
配列番号	478	1_3F3	112
配列番号	479	1_3H2	183
配列番号	480	1_4C5	273
配列番号	481	1_4D6	98
配列番号	482	1_4H1	196
配列番号	483	1_5H5	419
配列番号	484	1_6F12	14
配列番号	485	1_6H6	259
配列番号	486	3_11A10	796.55
配列番号	487	3_14F6	753.73
配列番号	488	3_15B2	1041.32

表５続き

配列番号 489	3_6A10	191.64
配列番号 490	3_6B1	611.81
配列番号 491	3_7F9	667.4
配列番号 492	3_8G11	991.44
配列番号 493	4_1B10	770.91
配列番号 494	5_2B3	567.5
配列番号 495	5_2D9	754.36
配列番号 496	5_2F10	547.22
配列番号 497	6_1A11	455.41
配列番号 498	6_1D5	429.16
配列番号 499	6_1F11	1057.6
配列番号 500	6_1F1	698.15
配列番号 501	6_1H10	170.11
配列番号 502	6_1H4	859.12
配列番号 503	8_1F8	828.78
配列番号 504	8_1G2	674.73
配列番号 505	8_1G3	1088.97
配列番号 506	8_1H7	1012.4
配列番号 507	8_1H9	783.89
配列番号 508	GAT1_21F12	1.2
配列番号 509	GAT1_24G3	1.3
配列番号 510	GAT1_29G1	1.5
配列番号 511	GAT1_32G1	1.4
配列番号 512	GAT2_15G8	1.6
配列番号 513	GAT2_19H8	1.5
配列番号 514	GAT2_21F1	1.4

ＡｃＣｏＡについてのＫ$_M$を、反応にわたる繰り返しのサンプリングを伴う質量分析法を用いて測定した。アセチルコエンザイムＡおよびグリホセート（アンンモニウム塩）を、５０倍濃度ストック溶液として、質量分析計サンプルプレートのウェル中に配置した。反応を、モルホリンアセテートまたは炭酸アンモニウムのような揮発性緩衝液（ｐＨ６．８または７．７）中に適切に希釈した酵素の添加によって開始した。この試料を、この機器へと繰り返し注入し、そして初速度を、保持時間およびピーク面積のプロットから算出した。Ｋ$_M$を、グリホセートについてと同様に算出した。

【０３４３】

（実施例８：形質転換Ｅ．ＣＯＬＩの選択）

進化したｇａｔ遺伝子（ＧＡＴコード配列の５’末端に直接的に結合された天然Ｂ．ｌｉｃｈｅｎｉｆｏｒｍｉｓリボソーム結合部位（ＡＡＣＴＧＡＡＧＧＡＧＧＡＡＴＣＴＣ；配列番号５１５）とのキメラ）を、ＥｃｏＲＩ部位およびＨｉｎｄＩＩＩ部位の間の発現ベクターｐＱＥ８０（Ｑｉａｇｅｎ）にクローン化し、プラスミドｐＭＡＸＹ２１９０（図１１）を得た。これは、このプラスミドからＨｉｓタグドメインを排除し、そして抗生物質アンピシリンおよびカルベニシリンへの耐性を与えるＢ－ラクタマーゼ遺伝子を保持した。ｐＭＡＸＹ２１９０を、ＸＬ１ Ｂｌｕｅ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）Ｅ．ｃｏｌｉ細胞にエレクトロポレート（ＢｉｏＲａｄ Ｇｅｎｅ Ｐｕｌｓｅｒ）した。この細胞を、ＳＯＣリッチ培地に懸濁させ、そして１時間回復させた。次いで、この細胞を徐々にペレット化し、芳香族アミノ酸を欠くＭ９最小培地（１２．８ｇ／ＬのＮａ$_2$ＨＰＯ$_4$・７Ｈ$_2$Ｏ、３．０ｇ／ＬのＫＨ$_2$ＰＯ$_4$、０．５ｇ／ＬのＮａＣｌ、１．０ｇ／ＬのＮＨ$_4$Ｃｌ，０．４％のグルコース、２ｍＭのＭｇＳＯ$_4$、０．１ｍＭのＣａＣｌ$_2$、１０ｍｌ／Ｌのチアミン、１０ｍｇ／Ｌのプロリン、３０ｍｇ／Ｌのカルベニシリン）で１回洗浄し、２０ｍｌの同一のＭ９培地中に再懸濁させた。３７℃での、２５０ｒｐｍでの終夜増殖の後、等体積の細胞を、Ｍ９培地またはＭ９に１ｍＭのグリホセート（ｇｌｙｐｈｏｓａｔｅ）を加えた培地のどちらかにプレートした。ｇａｔ遺伝子を有さないｐＱＥ８０ベクターを、同様にＥ．ｃｏｌｉ細胞に導入し、そして比較のための単一コロニーにプレートした。結果を表６に要約する。そしてこの結果は、ＧＡＴ活性が、バックグラウンド１％未満の形質転換Ｅ．ｃｏｌｉの選択および増殖を可能にすることを明確に示す。ＩＰＴＧ誘導が、形質転換細胞の増殖を可能にするために十分なＧＡＴ活性のために必須でないことに注目されたい。グリホセートの存在下で増殖されたＥ．ｃｏｌｉ細胞に由来する

ｐＭＡＸＹ２１９０の再単離によって、形質転換を確認した。
【０３４４】
【表６】

表6．Ｅ．ｃｏｌｉにおけるｐＭＡＸＹ２１９０のグリホセート選択

	コロニー数	
プラスミド	Ｍ９－グリホセート	Ｍ９＋１ｍＭグリホセート
ｐMAXY2190	568	512
ｐQE80	324	3

（実施例９：形質転換植物細胞の選択）
植物細胞のアグロバクテリウム（Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ）媒介形質転換は、低い有効性で生じる。非形質転換細胞の増殖を阻害しながら一方で、形質転換細胞の増殖を可能にするために、選択可能なマーカーが必要とされる。カナマイシンおよびハイグロマイシンに対する抗生物質マーカー、ならびに、遺伝子ｂａｒを改変する除草剤（これは、除草性化合物ホスフィノスリシン（ｐｈｏｓｐｈｉｎｏｔｈｒｉｃｉｎ）を解毒する）は、植物において用いられる選択可能なマーカーの例である（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，１９９５，４９：９～１８）。ここで、本発明者らは、ＧＡＴ活性が植物形質転換に対する有効な選択可能なマーカーとして役立つことを実証する。進化したｇａｔ遺伝子（０＿５Ｂ８）を、植物プロモーター（強化イチゴ葉脈縞状ウイルス）とユビキノンターミネーターとの間でクローン化し、そして、図１２に示されるように、Ａｇｒｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ　ＥＨＡ１０５を介して、植物細胞の形質転換に適する二成分ベクターｐＭＡＸＹ３７９３のＴ－ＤＮＡ領域に導入した。スクリーニング可能なＧＵＳマーカーは、Ｔ－ＤＮＡ中に存在し、形質転換の確認を可能にした。唯一の選択薬剤としてグリホセートを用いて、トランスジェニックタバコ苗条を産生した。
【０３４５】
Ｎｉｃｏｔｉａｎａ　ｔａｂａｃｕｍ　Ｌ．Ｘａｎｔｈｉの腋芽を、１６時間の光（３５～４２μＥｉｎｓｔｅｉｎｓ　$m^{-2}s^{-1}$、白色蛍光灯）の下で、２４℃で２～３週間毎に、スクロース（１．５％）およびゲルライト（Ｇｅｌｒｉｔｅ）（０．３％）を含む、半強度（ｈａｌｆ－ｓｔｒｅｎｇｔｈ）ＭＳ培地で継代培養した。２週間～３週間の継代培養の後、若葉を植物から切除し、そして３×３ｍｍの断片に切り取った。Ａ．ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ　ＥＨＡ１０５を、ＬＢ培地に接種し、そしてＡ６００＝１．０の密度まで終夜増殖させた。４，０００ｒｐｍで５分間かけて細胞をペレット化し、２ｍｇ／ＬのＮ６－ベンジルアデニン（ＢＡ）を含むＭｕｒａｓｈｉｇｅ　ａｎｄ　Ｓｋｏｏｇ（ＭＳ）培地（ｐＨ５．２）、１％のグルコースおよび４００ｕＭのアセチシリンゴン（ａｃｅｔｙｓｙｒｉｎｇｏｎｅ）を含む、３容量の液体共同培養培地に再懸濁させた。次いで、葉片を、１００×２５ｍｍのペトリ皿中の２０ｍｌのＡ．ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓ中に３０分間完全に浸し、オートクレーブ処理した濾紙を用いてブロットし、次いで固体共同培養培地（０．３％のゲルライト）に配置し、そして上記のようにインキュベートした。３日間の共同培養の後、２０～３０個の断片を、２ｍｇ／ＬのＢＡを含むＭＳ固体培地（ｐＨ５．７）、３％のスクロース、０．３％のゲルライト、０～２００ｕＭのグリホセート、および４００ｕｇ／ｍｌのチメンチン（Ｔｉｍｅｎｔｉｎ）を含む基礎苗条誘導（ＢＳＩ）培地に移した。
【０３４６】
３週間後、苗条は、ｇａｔ遺伝子の有無に関係なく、グリホセートを含まない培地に配置された移植片上に明確に存在していた。両方の構築物からのＴ－ＤＮＡ移入を、再生された苗条に由来する葉のＧＵＳ組織化学的染色によって確認した。２０ｕＭよりも大きなグリホセート濃度は、ｇａｔ遺伝子を欠く移植片に由来する任意の苗条形成を完全に阻害

した。ｇａｔ構築物を有するＡ．ｔｕｍｅｆａｃｉｅｎｓに感染した移植片は、２００ｕＭ（試験された最高レベル）までのグリホセート濃度において、苗条を再生した。ＧＵＳ組織化学的染色によって、ならびに、プロモーターおよび３’領域にアニーリングするプライマーを用いるｇａｔ遺伝子のＰＣＲフラグメント増幅によって、形質転換を確認した。結果を表７に要約する。

【０３４７】

【表７】

表７．グリホセート選択によるタバコ苗条再生

	グリホセート濃度 %苗条再生				
移入遺伝子	0 uM	20 uM	40 uM	80 uM	200 uM
GUS	100	0	0	0	0
ｇａｔおよびGUS	100	60	30	5	3

（実施例１０：形質転換された酵母細胞のグリホセート選択）

酵母形質転換のための選択マーカーは、通常、特定のアミノ酸またはヌクレオチドを欠く培地での形質転換細胞の増殖を可能にする栄養要求性遺伝子である。Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅがグリホセートに敏感であるので、ＧＡＴはまた、選択可能なマーカーとして用いられ得る。このことを示すために、進化したｇａｔ遺伝子（０＿６Ｄ１０）を、コード領域全体を含むＰｓｔＩ－ＣｌａＩフラグメントとして、（実施例９に示したように）Ｔ－ＤＮＡベクターｐＭＡＸＹ３７９３からクローン化し、そして、図１３に示すようなＰｓｔＩ－ＣｌａＩ消化ｐ４２４ＴＥＦ（Ｇｅｎｅ，１９９５，１５６：１１９～１２２）にライゲーションする。このプラスミドは、Ｅ．ｃｏｌｉの複製起点、およびカルベニシリン耐性を与える遺伝子、ならびにＴＲＰ１（酵母形質転換のためのトリプトファン栄養要求体選択マーカー）を含む。

【０３４８】

ｇａｔ含有構築物を、Ｅ．ｃｏｌｉ　ＸＬ１　Ｂｌｕｅ（Ｓｔａｔａｇｅｎｅ）へと形質転換し、そしてＬＢカルベニシリン（５０ｕｇ／ｍｌ）寒天培地にプレートする。プラスミドＤＮＡを調製し、形質転換キット（Ｂｉｏ１０１）を用いて酵母菌株ＹＰＨ４９９（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）を形質転換するために用いる。等量の形質転換された細胞を、全ての芳香族アミノ酸（トリプトファン、チロシン、およびフェニルアラニン）を欠いており、グリホセートを添加された、ＣＳＭ－ＹＮＢ－グルコース培地（Ｂｉｏ１０１）にプレートする。比較のために、ｇａｔ遺伝子を欠くｐ４２４ＴＥＦもまた、ＹＰＨ４９９に導入し、そして上記のようにプレートする。この結果は、ＧＡＴ活性が有効な選択可能なマーカーとして機能することを実証する。グリホセート選択コロニーにおけるｇａｔ含有ベクターの存在は、プラスミドの再単離および制限消化分析によって確認され得る。

【０３４９】

先述の本発明は、明確さおよび理解を目的として、いくらか詳細に記載されているが、形態または詳細の種々の変更が、本発明の真の範囲から逸脱せずになされ得ることは、当業者にとって、本開示を読めば明白である。例えば、上記の全ての技術、方法、組成物、装置および系は、種々に組み合わせて用いられ得る。本発明は、本明細書中に記載される全ての方法および試薬、ならびに全てのポリヌクレオチド、ポリペプチド、細胞、生物体

、植物、穀物（これらは、これらの新規の方法および試薬の産物である）などを含むことを意図する。

【０３５０】

本出願に引用される全ての刊行物、特許、特許出願、または他の文書は、各個の刊行物、特許、特許出願、または他の文書が全ての目的のために参考として本明細書中に援用されると個々に示されている場合と同じ程度まで、全ての目的のために参考としてその全体を本明細書中に援用される。

【０３５１】

【表８】

SEQ ID NO.	クローンＩＤ	配列
SEQ ID NO:1	ST401 gat	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCGAAGAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:2	B6 gat	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTATCGGGACAGGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:3	DS3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGATCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:4	NHA-2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCCTCAGCGAACAAGG CGGGATCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT

		GATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:5	NH5-2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAGGGCGAAGAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:6	ST401 GAT	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYRGKLISIASFHKAEHSELEGEEQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:7	B6 GAT	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRDRLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:8	DS3 GAT	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMA TLEGYREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISVSG YYEKLGFSEQGGIYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:9	NHA-2 GAT	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISVSGYYEKL GLSEQGGIYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:10	NH5-2 GAT	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGEEQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:11	13_10F6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:12	13_12G6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAGACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:13	14_2A5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGAGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:14	14_2C1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGACTGGGCCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:15	14_2F11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGCCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:16	CHIMERA	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG

		CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:17	10_12D7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGNATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATT TTGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:18	10_15F4	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGGTATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:19	10_17D1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:20	10_17F6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG

		AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:21	10_18G9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTCGGTGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:22	10_1H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTATCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCGAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:23	10_20D10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:24	10_23F2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACACCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG

		ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:25	10_2B8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:26	10_2C7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATT TTGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:27	10_3G5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:28	10_4H7	ATGATTGAAGTCAAACCGATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID	10_6D11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:29		TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:30	10_8C6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:31	11C3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:32	11G3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCAGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:33	11H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT

		GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACACCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCAACTGGGCCCCATATTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:34	12_1F9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCCACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:35	12_2G9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:36	12_3F1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTTGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:37	12_5C10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTATCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACGCACCGCCGACCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:38	12_6A10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:39	12_6D1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCTGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:40	12_6F9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:41	12_6H6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCACCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG

		CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:42	12_7D6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:43	12_7G11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:44	12F5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAGGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGATCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:45	12G7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC ACTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG

		AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:46	1_2H6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:47	13_12G12	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGCATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:48	13_6D10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTCGCTCGGAGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:49	13_7A7	ATGATCGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGAGT GCGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCACCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGGGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATT

		TTGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:50	13_7B12	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGAGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTT GATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:51	13_7C1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAATGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAACTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGTAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GAGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:52	13_8G6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTCGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGTCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:53	13_9F6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATCTGCTTGGGGGC ACGTTTCACCTAGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID	14_10C9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:54		TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TAGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCTGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:55	14_10H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATT TTGATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:56	14_10H9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:57	14_11C2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGAGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGACCGGACCCCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:58	14_12D8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT

		ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCTGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGGGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCTGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:59	14_12H6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:60	14_2B6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAATGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:61	14_2G11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAATGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GTGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:62	14_3B2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCAGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAGGCCGAACATCCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGCCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:63	14_4H8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGAGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACGTCTGC GAGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATT TTGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:64	14_6A8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTAGTC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATGTTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:65	14_6B10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATGCCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:66	14_6D4	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGACCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGAGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG

		CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:67	14_7A11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCTAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGAC ACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGACCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:68	14_7A1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCTAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGAC ACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGACCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:69	14_7A9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGTTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCAAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGTAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:70	14_7G1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCAGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGTTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA

		GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:71	14_7H9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:72	14_8F7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCTGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCA AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:73	15_10C2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACAACTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGT GAAGTCTTCGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:74	15_10D6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTAGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT

		TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:75	15_11F9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAGAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:76	15_11H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACACCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCAACTGGGCCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:77	15_12A8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:78	15_12D6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID	15_12D8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:79		TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAACTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CAAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:80	15_12D9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTCGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:81	15_3F10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGTTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGCACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACACACCGCCGGCCGGACCTCATATTTT GATGTATACGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:82	15_3G11	ATGATTGAAGTTAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:83	15_4F11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TAAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC

		ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAGAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:84	15_4H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATT TTGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:85	15_6D3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACACCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:86	15_6G11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CAAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:87	15_9F6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT

		TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTCGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAGAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCTGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:88	15F5	ATGATCGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGGTACTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAGGGCGAAGAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCTATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:89	16A1	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGGGCT TGAGGGCGAAGAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTCGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGT GAGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:90	16H3	ATGATTGACGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCAGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGT GAGCGGGTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:91	17C12	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAGCGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC

		GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:92	18D6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCAA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:93	19C6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC TGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTG AGAGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTT GATGTATAAGAAATTGGCGTAA
SEQ ID NO:94	19D5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACTGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:95	20A12	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGTAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG

		AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGATCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:96	20F2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:97	2.10E+12	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:98	23H11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAGGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTCCGAAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCACCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:99	24C1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTATCGGGACAGGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT

		GATGTATAAGAAACTGACGTAA
SEQ ID NO:100	24C6	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGTG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:101	2.40E+08	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAGGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCATCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:102	2_8C3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTATCGGGACAGGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:103	2H3	ATGATTGAAGTCAAACCGATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATC AGCACCGCTTCCTTTCATCAAGCCGGACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCGAAAAGCGGGAAGTAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID	30G8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:104		TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTTTGAAACCGATTTGCTCGGGGGTG CGTTTCACCTCGGTGGATATTACCAGGGCAAGCTGATCA GCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTTG AAGGCCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGAC GCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACGC TTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGGC GCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGAG CGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGCG AAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTGA TGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:105	3B_10C4	ATGATTGAAGTCAGACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGCCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:106	3B_10G7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:107	3B_12B1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:108	3B_12D10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTACGAAACCGATTTGCTCGGGGGT

		GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCCAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCGA GCGGGTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:109	3B_2E5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCAAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:110	3C_10H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:111	3C_12H10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGGGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:112	3C_9H8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTATCAGGACAGGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCTATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:113	4A_1B11	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:114	4A_1C2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTATCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:115	4B_13E1	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGATATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:116	4B_13G10	TTACGTCAATTTCTTATACATCAAAATATGAGGTCCGAT CGGCGGTATGTCGTAGACTTCGCCCTGTTCGCTGAAGCC GAGCTTTTTATAGTACCCGCTCGCAGATGTCCTGGCGTT GCACCATAAAAGGTCCGCGCCTTTTTTCCGAAGAAGCTC TTCGGCATGGCGGATGAGCGTGCTTCCCGCTTTTTGCTC GCGGTACCCTTCAAGCGTCGCCATCCCTCTCAGCTGATA CTGTTTTTGGCCTTCAAGCTCTGAATGTTCGGCTTGATG

		AAAGGAGGCGATGCTGATCAGCTTGCCCCGGTAATATC CACCGAGGTGAAACGTGCCCCCGAGCAAATCAGTTTCA TACTTGCATGCTTCCAGCGGCTGATTCGGCCGGAGAATG CGGTGCCTGATCTCATACGTATCTTCCGCGTTTATTGGT TTGGCTTCAATCAT
SEQ ID NO:117	4B_16E1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:118	4B_17A1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAGCATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:119	4B_18F11	ATGATTGAAGTCAATCCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTCTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCT TGATGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTC GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:120	4B_19C8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC

		GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAG GCGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:121	4B_1G4	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAATCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGCGAGCTAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:122	4B_21C6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:123	4B_2H7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTACCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGGCATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:124	4B_2H8	ATGATTGAAGCCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT

		GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:125	4B_6D8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGTAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACATGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:126	4B_7E8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:127	4C_8C9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTAACATAA
SEQ ID NO:128	4H1	ATGATTGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGAGACCTA TGAACTAAGGCATAGGATACTCAGACCACACCAGCCGA TAGAGGTTTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CGTTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAGCTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCATCCAGAACTCC AGGGCCAGAAACAATACCAACTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGACCAGAAAGCGGGATCGAGCCT AATTAAACACGCTGAACAGATCCTTCGGAAGCGGGGGG CGGACATGCTATGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCGCT GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCGTAA TGTATAAACGCCTCACATAA
SEQ ID	6_14D10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:129		TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGAGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTCCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCATAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGAC ACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:130	6_15G7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:131	6_16A5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCACCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:132	6_16F5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGTACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:133	6_17C5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGCAAGTATGAAGCCGATTTGCTCGGGGGC

		ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAGCATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGAAACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACGTACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:134	6_18C7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAGGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTATCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTTTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:135	6_18D7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCMCCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:136	6_19A10	ATGATTGAAGCCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:137	6_19B6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTATCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTCGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:138	6_19C3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:139	6_19C8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTACACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCAAGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGGAATTGACGTAA
SEQ ID NO:140	6_20A7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGATCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:141	6_20A9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGGAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG

		CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTACGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:142	6_20H5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:143	6_21F4	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCGTTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACGTACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:144	6_22C9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCGGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGGGCTT GAAGGCAAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACTTCCGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG AGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:145	6_22D9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGTATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCATGTATGAAACCGATTTGCTCGAGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAGCATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA

		GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:146	6_22H9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGATGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:147	6_23H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGGAACTGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAGCAACCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAGCAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:148	6_23H7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCAGAAGAGATTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:149	6_2H1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCGTTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACCGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAATCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG

		ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:150	6_3D6	ATGATTGAAATCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGAGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CTCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:151	6_3G3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:152	6_3H2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:153	6_4A10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAACTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID	6_4B1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:154		TGAGATCAGGCACCGCGTACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC GGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGGACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:155	6_5D11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:156	6_5F11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTAATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCCACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:157	6_5G9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTAAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGAGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGATATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:158	6_6D5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATGCGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTCGGGGGC

		ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:159	6_7D1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:160	6_8H3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:161	6_9G11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTA CGCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:162	6F1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC TGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGATGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGAAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:163	7_1C4	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAGCATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:164	7_2A10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCATCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:165	7_2A11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:166	7_2D7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGTACG

		CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GTGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:167	7_5C7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGTGGGAAGCACG CTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGATATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:168	7_9C9	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAAATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATC GCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTACGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:169	9_13F10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:170	9_13F1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAGGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTTGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG

		AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACTGGGCCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:171	9_15D5	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGACGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:172	9_15D8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCTGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAGAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACACACCGCCGGTCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAGTTGACGTAA
SEQ ID NO:173	9_15H3	ATGATTGAAGTCAAGCCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATATGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCACGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTTAGCGAACAGGG CGAAGTCTACAACACACCGCCGGTTGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:174	9_18H2	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGTAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACA CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG

		ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:175	9_20F12	ATGATTGAAGTAAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCGTTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCGAGCTGGTC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:176	9_21C8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGTATGTATGAAACTGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTCGAAGGATACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTA CGCTAATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTCTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGC GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGATCAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:177	9_22B1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATAAGGCACCGCATCCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGTC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACTTACCGCCGACCGGACCCCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:178	9_23A10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATTGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAGGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGCGGGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID	9_24F6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA

NO:179		TGAGATCAGGCACCGCATTCTCAGGCCGAATCAGCCGC TAGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCAGGGGT GCGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGCGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCGGACCTTTTGTGGTGCAACGCCAGGACGTCTGCGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:180	9_4H10	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACTGATTTGCTAGGGGGT ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GCGCGGACCTTATATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:181	9_4H8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAATGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGAGGC ACGTTTCACCTAGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTAATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACACTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:182	9_8H1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAACCGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTAGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGAACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGACCGGACCCCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:183	9_9H7	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATGCGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGAGC

		ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGAGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCTGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:184	9C6	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC TGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGTG AGAGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGG CGGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGGCGTAA
SEQ ID NO:185	9H11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGT TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATAAAGCCGAACATTCAGAGCT TGAGGGCGAAGAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAG GGGGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATCTGT GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:186	0_4B10	ATGATAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCG AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACAACCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:187	0_5B11	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCG

		AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAAACACGCTGAACAACTTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAAGATCACA
SEQ ID NO:188	0_5B3	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAACAACTTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:189	0_5B4	ATGCTAGAGGTGAAACTGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCG AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTTTCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGAACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:190	0_5B8	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACA
SEQ ID NO:191	0_5C4	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGGCCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTAT

		AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAAGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACGTCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGACACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:192	0_5D11	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAACAACTTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAGGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACA
SEQ ID NO:193	0_5D3	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:194	0_5D7	ATGATAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGAGACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTC GAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAGACACGCTGAACAACTTCTTCGTAAGAAGGGG GCGAATATGCTTTGGTGTAATGCGCGGACAACCGCCTC AGGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAG AGATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTG ATGTATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:195	0_6B4	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CACTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTTTCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG

		GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAAAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:196	0_6D10	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACA
SEQ ID NO:197	0_6D11	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGCTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGGT CAGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGGTACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTAC GCTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGG GGGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGCG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGGTCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:198	0_6F2	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTTTCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACA
SEQ ID NO:199	0_6H9	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCG AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAAGGGGG CGAACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGACACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG

		TATAAAAGGCTCACA
SEQ ID NO:200	10_4C10	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTNTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACNTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:201	10_4D5	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:202	10_4F2	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTTTGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:203	10_4F9	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTTTCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID	10_4G5	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA

NO:204		TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTTTGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTACCGCGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:205	10_4H4	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:206	11_3A11	ATGATAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTGAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCGTCATTCCACCAGGCCGAGCACCCAGACCTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:207	11_3B1	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTGAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTTTGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAACTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTTTCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAGGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGACACGCCGCCAGTAGGGCCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:208	11_3B5	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTTTGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG

		CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCGTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCGGAACTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTC AGGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAG AGGTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTG ATGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:209	11_3C12	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTGGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCGTCATTCCACCAGGCCGAGCACCCAGACCTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAGACACGCTGAACAACTTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTCGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:210	11_3C3	ATGATAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CACTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCGTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGACACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:211	11_3C6	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTTTGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCG AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:212	11_3D6	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC

		AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:213	1_1G12	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:214	1_1H1	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACAAAGCTGAACACTCAGAACT GCAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATTCCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTTC GCTTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAATAAAG GGGCAGATCTGCTTTGGTGTAATGCACGCACGACAGCC TCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGC GAAGTTTTCGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAGAATCACT
SEQ ID NO:215	1_1H2	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGCT CGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGAACTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATTCCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTTCG CTTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAGG GGCAGATCTGCTTTGGTGTAATGCACGCACGACAGCCG CCGGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGC GAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAGAATCACT
SEQ ID NO:216	1_1H5	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAAATTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGT TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTTCG

		CTTATTAGGCACGCCGAGCAGATACTACGGAAAAGAGG GGCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGACAGCCG CCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGC GAAGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAAACTCACT
SEQ ID NO:217	1_2A12	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACAGTCAGAACT GGAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTAC GCTTATTAAGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAAAG GGGCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCC GCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGG CGAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCT TATGTACAAAAGACTCACT
SEQ ID NO:218	1_2B6	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGCT CGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGAACTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATTCCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTTCGC TTATTAAGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAGGG GCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCTCC GGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGCGA AATTTTCGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTAT GTACAAAAGACTCACT
SEQ ID NO:219	1_2C4	ATGCTAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTACGC TTATTAAGCACGCCGAGGAGCTACTACGGAAAAAAGGG GCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGACAGCCGC CGGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGCG AAGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTA TGTACAAAAAAATCACT
SEQ ID NO:220	1_2D2	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGAGCG CATTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACAAAGCTGAACACTCAGAACTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTTCGC TTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAGGG GCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCGC

		CGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGCG AAGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTA TGTACAAAAGAATCACTTAA
SEQ ID NO:221	1_2D4	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTTCGC TTATTAAGCACGCCGAGCAGCTACTACGGAAAAAAGGG GCAGATATGCTTTGGTGTAATGCACGCACGTCAGCCGC CGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGCG AAATTTTCGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTA TGTACAAAAGAATCACT
SEQ ID NO:222	1_2F8	ATGCTAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGCT CGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACATTCAGAACTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CTCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTTCG CTTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAGG GGCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGACAGCCG CCGGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGC GAAATTTACGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAAACTCACT
SEQ ID NO:223	1_2H8	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGCG CGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGACCACTCAGAACTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTACGC TTATTAGGCACGCCGAGCAGATACTACGGAAAAGAGGG GCAGATCTACTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCGC CGGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGCG AAATTTTCGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTA TGTACAAAAGACTCACTTAA
SEQ ID NO:224	1_3A2	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC GCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTTCGC TTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAAAGGG GCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGACAGCCGC CGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGCG AAGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTA

		TGTACAAAAGAATCACT
SEQ ID NO:225	1_3D6	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:226	1_3F3	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACAGAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGAACT GCAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTAC GCTTATTAAGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAAAG GGGCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCC GCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGG CGAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCT TATGTACAAAAGAATCACT
SEQ ID NO:227	1_3H2	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGC GCGTTCCATTTGGGCGGGTACTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACAAAGCTGAACACTCAGAACT GCAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTAC GCTTATTAAGCACGCCGAGCAGCTACTACGGGAAAAAG GGGCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCC GCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGG CGAAGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCT TATGTACAAAAAACTCACT
SEQ ID NO:228	1_4C5	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACAAAGCTGAACACTCAGACCT GGAAGGGCAAAACCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTAC GCTTATTAGGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAG GGGCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCC TCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGC GAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAGACTCACTTAA
SEQ ID	1_4D6	ATGCTAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA

NO:229		CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACAAAGCTGAACACTCAGACCT GGAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCG ACCCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTAC GCTTATTAGGCACGCCGAGCAGATACTACGGAAAAGAG GGGCAGATATGCTCTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCC GCCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGG CGAAGTTTTCGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCT TATGTACAAAAGACTCACT
SEQ ID NO:230	1_4H1	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAACCGATCTGCTGCGGGGCT CGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG CAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGAC CCTCGAAGGATACCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTACGC TTATTAGGCACGCCGAGCAGCTACTACGGAAAAGAGGG GCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCTCC GGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGCGA AGTTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTTAT GTACAAAAGACTCACT
SEQ ID NO:231	1_5H5	ATGCTAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGTT AGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGCT CGTTCCATTTGGGCGGGTACTATCGTGGCCAATTGATCT CGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGAACTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATTCCGTGAGCAGAAGGCTGGCTCTACG CTTATTAAGCACGCCGAGCAGATACTACGGAAAAGAGG GGCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCG CCGGTTACTATAAAAAGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGC GAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAAACTCACTTAA
SEQ ID NO:232	1_6F12	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGAGACTTA CGAACTTCGACACAGGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCAAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTA GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTACG CTTATTAAGCACGCCGAGGAGCTACTACGGAAAAGAGG GGCAGATATGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCG CCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCACGGC GAAATTTACGAAACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAAAATCACT
SEQ ID NO:233	1_6H6	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTTCGACACAAGATCCTGCGCCCTAATCAGCCGA TAGAGGCATGCATGTATGAAAGCGATCTGCTGCGGGGC

		TCGTTCCATTTGGGCGGGTTCTATCGTGGCCAATTGATC TCGATTGCGAGTTTCCACCAAGCTGAACACTCAGACCTG GAAGGGCAAAAGCAGTATCAATTACGAGGGATGGCGA CCCTCGAAGGATACCGTGATCAGAAGGCTGGCTCTTCG CTTATTAAGCACGCCGAGGAGATACTACGGAAAAGAGG GGCAGATCTGCTTTGGTGCAATGCACGCACGTCAGCCG CCGGTTACTATAAAAGGCTTGGTTTTAGTGAGCAGGGC GAAATTTTCGACACCCCGCCGGTTGGGCCGCACATTCTT ATGTACAAAAAAATCACT
SEQ ID NO:234	3_11A10	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AGTTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:235	3_14F6	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACGTCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:236	3_15B2	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:237	3_6A10	ATGATAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC

		AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:238	3_6B1	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACCCAGAACTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:239	3_7F9	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGCGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:240	3_8G11	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCCAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAAGCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:241	4_1B10	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT

		AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:242	5_2B3	ATGATAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:243	5_2D9	ATGCTAGANGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGN TAGAAGTGTGTATGTATGAAANCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTGAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGACACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:244	5_2F10	ATGCTAGAAGTGAAACCTATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:245	6_1A11	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCGTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTC CAAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTAC CTTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTC TAATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGG GCGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTC

		AGGCTACTACAGAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAG AGGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTG ATGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:246	6_1D5	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGGGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:247	6_1F11	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:248	6_1F1	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:249	6_1H10	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCGGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGACACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT

		GTATAAAAAGATCACATAA
SEQ ID NO:250	6_1H4	ATGCTAGAAGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACGGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGATCAGAAAGCGGGATCGACTCT AATTAAACACGCTGAACAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GGTATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:251	8_1F8	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACATAA
SEQ ID NO:252	8_1G2	ATGATAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAGAGTACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGAGACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGAT GTATAAAAGGCTCACGTAA
SEQ ID NO:253	8_1G3	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACTTA CGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG ATATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGATCACGTAA
SEQ ID	8_1H7	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA

NO:254		TGAACTAAGGCATAGAATACTCAGACCAAACCAGCCGA TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTTTTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGAACTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAAACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACATGCTTTGGTGCAATGCGCGGACATCCGCCTCA GGCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGA GATATTTGAAACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGA TGTATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:255	8_1H9	ATGCTAGAGGTGAAACCGATTAACGCAGAGGATACCTA TGAACTAAGGCATAAAATACTCAGACCAAACCAGCCGT TAGAAGTGTGTATGTATGAAACCGATTTACTTCGTGGTG CATTTCACTTAGGCGGCTATTACAGGGGCAAACTGATTT CCATAGCTTCATTCCACCAGGCCGAGCACTCAGACCTCC AAGGCCAGAAACAGTACCAGCTCCGAGGTATGGCTACC TTGGAAGGTTATCGTGAGCAGAAAGCGGGATCGAGTCT AATTAGACACGCTGAAGAAATTCTTCGTAAGAGGGGGG CGGACTTGCTTTGGTGTAATGCGCGGACATCCGCCTCAG GCTACTACAAAAAGTTAGGCTTCAGCGAGCAGGGAGAG GTATTTGATACGCCGCCAGTAGGACCTCACATCCTGATG TATAAAAGGCTCACATAA
SEQ ID NO:256	GAT1_21F 12	ATGATTGAAGTCAAACCTATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGCGGATATTACCGGGGCAAGCTGAT CAGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCT TGAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCG ACGCTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGAAGCA CGCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAA GGCGCGGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGT GAGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGG GCGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTT TGATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:257	GAT1_24G 3	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCCTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAATGCCAGGACATTTGTGA GCGGTTACTATGAAAAGCTCGGTTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTTATATTTTG ATGTATTAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:258	GAT1_29G 1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGT

		ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGTAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTGCGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGGCATAA
SEQ ID NO:259	GAT1_32G1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:260	GAT2_15G8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TGGAAGCATGCAAGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATAATGCCGAACATTCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CGCTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGAAGCAC GCTCATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAG GCGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTG AGCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGG CGAAGTCTACGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTT GATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:261	GAT2_19H8	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATACTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATCCAGAGCTT GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGGTACCGCGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAAGG CGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGCTACTATGAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAGGGC GAAGTCTGCGACATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACATAA
SEQ ID NO:262	GAT2_21F1	ATGATTGAAGTCAAACCAATAAACGCGGAAGATACGTA TGAGATCAGGCACCGCATTCTCCGGCCGAATCAGCCGC TTGAAGCATGTATGTATGAAACCGATTTGCTCGGGGGC ACGTTTCACCTCGGTGGATATTACCGGGGCAAGCTGATC AGCATCGCTTCCTTTCATCAAGCCGAACATTCAGAGCTT

		GAAGGCCAAAAACAGTATCAGCTGAGAGGGATGGCGA CACTTGAAGGATACCGTGAGCAAAAAGCGGGCAGTACG CTTATCCGCCATGCCGAAGAGCTTCTTCGGAAAAAGGG GGCAGACCTTTTATGGTGCAACGCCAGGACATCTGTGA GCGGGTACTATAAAAAGCTCGGCTTCAGCGAACAAGGC GGGGTCTACGATATACCGCCGATCGGACCTCATATTTTG ATGTATAAGAAATTGACGTAA
SEQ ID NO:263	13_10F6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:264	13_12G6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQRQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:265	14_2A5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGSTFHL GGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:266	14_2C1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:267	14_2F11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPAGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:268	CHIMERA	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:269	10_12D7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:270	10_15F4	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:271	10_17D1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:272	10_17F6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:273	10_18G9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK

		KLGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:274	10_1H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGRKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:275	10_20D10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTLH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:276	10_23F2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:277	10_2B8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:278	10_2C7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:279	10_3G5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:280	10_4H7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:281	10_6D11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:282	10_8C6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:283	11C3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:284	11G3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:285	11H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVRGYYEK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID	12_1F9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH

NO:286		LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVHDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:287	12_2G9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:288	12_3F1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:289	12_5C10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDAPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:290	12_6A10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:291	12_6D1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:292	12_6F9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:293	12_6H6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:294	12_7D6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:295	12_7G11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:296	12F5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGIYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:297	12G7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:298	1_2H6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK

		LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:299	13_12G12	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMHKKLT
SEQ ID NO:300	13_6D10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDSLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:301	13_7A7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRSAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:302	13_7B12	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGSTFHL GGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:303	13_7C1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSARGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:304	13_8G6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDSLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:305	13_9F6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:306	14_10C9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:307	14_10H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:308	14_10H9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:309	14_11C2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGSTFHL GGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:310	14_12D8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFREQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID	14_12H6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGAFH

NO:311		LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:312	14_2B6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:313	14_2G11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:314	14_3B2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGGVYDIPPAGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:315	14_4H8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGSTFHL GGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:316	14_6A8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHVLMYKKLT
SEQ ID NO:317	14_6B10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDMPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:318	14_6D4	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:319	14_7A11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGLKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:320	14_7A1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPAGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:321	14_7A9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAKHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:322	14_7G1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:323	14_7H9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK

		KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:324	14_8F7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:325	15_10C2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTTASGYYK KLGFSEQGEVFDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:326	15_10D6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:327	15_11F9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRRKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:328	15_11H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:329	15_12A8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:330	15_12D6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:331	15_12D8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGKVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:332	15_12D9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:333	15_3F10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIVSFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDTPPAGPHILMYTKLT
SEQ ID NO:334	15_3G11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:335	15_4F11	MIEVKPINAEDTYKIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID	15_4H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH

NO:336		LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:337	15_6D3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:338	15_6G11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGKVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:339	15_9F6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRRKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:340	15F5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHKAEHSELEGEEQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRYAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:341	16A1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTLH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSGLEGEEQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:342	16H3	MIDVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:343	17C12	MIEVKPISAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:344	18D6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:345	19C6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLICIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVRGYYEK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:346	19D5	MIEVKPINAEDTYEIRHCILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:347	20A12	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGVDLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGIYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:348	20F2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK

		LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:349	2.10E+12	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:350	23H11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:351	24C1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRDRLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:352	24C6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISVSG YKKL GFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:353	2.40E+08	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:354	2_8C3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRDRLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:355	2H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYQGKLISTASFHQAGHSELEGQKQYQLRGMATLEG YRERKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:356	30G8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMFETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:357	3B_10C4	MIEVRPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEAYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:358	3B_10G7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:359	3B_12B1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:360	3B_12D10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYRGKLISIASFHPAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYEKL GFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID	3B_2E5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH

NO:361		LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSKQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:362	3C_10H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKKL GFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:363	3C_12H10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY RGQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:364	3C_9H8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYQDRLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRYAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYEKL GFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:365	4A_1B11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:366	4A_1C2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:367	4B_13E1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYEKL GFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:368	4B_13G10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPYILMYKKLT
SEQ ID NO:369	4B_16E1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:370	4B_17A1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:371	4B_18F11	MIEVNPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTSH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELDGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHISMYKKLT
SEQ ID NO:372	4B_19C8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:373	4B_1G4	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGAFH LGGYYRGKLISIASFHQSEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY RELKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKKL

		GFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:374	4B_21C6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQY QLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKKL GFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:375	4B_2H7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYGIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:376	4B_2H8	MIEAKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:377	4B_6D8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEHGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:378	4B_7E8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:379	4C_8C9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:380	4H1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGAFH LGGYYQGKLISIASFHQAVHSELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYK KLGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:381	6_14D10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGHKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:382	6_15G7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:383	6_16A5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:384	6_16F5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAVHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:385	6_17C5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYEADLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGN REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDVPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID	6_18C7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACRYETDLLGGTFH

NO:386		LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKKL GFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:387	6_18D7	MIEVKPINAEDTYEIRXRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:388	6_19A10	MIEAKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:389	6_19B6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:390	6_19C3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:391	6_19C8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRQAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKELT
SEQ ID NO:392	6_20A7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:393	6_20A9	MIEVKPINAGDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:394	6_20H5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:395	6_21F4	MIEVKPINAEDTYEIRHRVLRPNQPLEACMYETDLLGGAF HLGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDVPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:396	6_22C9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNRPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPGLEGKKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:397	6_22D9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLEGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:398	6_22H9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLDEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK

		LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:399	6_23H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYGTDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEQPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:400	6_23H7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEEILRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:401	6_2H1	MIEVKPINAEDTYEIRHRVLRPNQPLEACMYETDLLGGTF HLGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKPYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEIYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:402	6_3D6	MIEIKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFHL GGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:403	6_3G3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:404	6_3H2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:405	6_4A10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:406	6_4B1	MIEVKPINAEDTYEIRHRVLRPNQPLEACMYETDLLGGTF HLGGYYRGKLIGIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLE GYREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYY EKLGFSGQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:407	6_5D11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:408	6_5F11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVHDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:409	6_5G9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARISASGYYKKL GFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:410	6_6D5	MIEVKPINAEDAYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID	6_7D1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH

NO:411		LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:412	6_8H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:413	6_9G11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:414	6F1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVCIASFHKAEHSELEGQKQYQLRGMATLDG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYE KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:415	7_1C4	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:416	7_2A10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:417	7_2A11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:418	7_2D7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:419	7_5C7	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKVGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:420	7_9C9	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:421	9_13F10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:422	9_13F1	MIEAKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHTELEGQKQYQLRGMATLEE YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:423	9_15D5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLDACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK

		LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:424	9_15D8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:425	9_15H3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDMLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY HEQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYNTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:426	9_18H2	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELVGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:427	9_20F12	MIEVKPINAEDTYEIRHRVLRPNQPLEACMYETDLLGGTF HLGGYYRGELVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLE GYREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYY KKLGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:428	9_21C8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSDQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:429	9_22B1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVYDLPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:430	9_23A10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLVSIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEG YRGQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGGVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:431	9_24F6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEALLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:432	9_4H10	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTLH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLIWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:433	9_4H8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFNQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:434	9_8H1	MIEVKPITAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFHL GGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVYDIPPTGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:435	9_9H7	MIEVKPINAEDAYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGSTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEEY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID	9C6	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH

NO:436		LGGYYQGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPVGPHILMYKKLA
SEQ ID NO:437	9H11	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHKAEHSELEGEEQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:438	0_4B10	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSTLIKHAEEILRKRGADMLWCNARTTASGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:439	0_5B11	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSTLIKHAEQLLRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKKIT
SEQ ID NO:440	0_5B3	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIKHAEQLLRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:441	0_5B4	MLEVKLINAEDTYELRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEG FRDQKAGSSLIKHAEEILRKRGANLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:442	0_5B8	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:443	0_5C4	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEACMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSGLQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSIIKHAEEILRKKGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:444	0_5D11	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEQLLRKRGADLLWCNARTSASGYYKR LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:445	0_5D3	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:446	0_5D7	MIEVKPINAEETYELRHRILRPNQPIEACMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQLLRKKGANMLWCNARTTASGYYK KLGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:447	0_6B4	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGALH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGF RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGKVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:448	0_6D10	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK

		KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:449	0_6D11	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGF RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:450	0_6F2	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSTLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:451	0_6H9	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYETDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEEILRKKGANLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:452	10_4C10	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGXYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIKHAEQILRKRGADXLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:453	10_4D5	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:454	10_4F2	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMFESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIRHAEEILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:455	10_4F9	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:456	10_4G5	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMFESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:457	10_4H4	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:458	11_3A11	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEVCMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHPDLQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIKHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:459	11_3B1	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMFETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSTLIRHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKRL GFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:460	11_3B5	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMFESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID	11_3C12	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEVCMYETDLLRGAFH

NO:461		LGGFYGGKLISIASFHQAEHPDLQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQLLRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:462	11_3C3	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGALH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:463	11_3C6	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMFESDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:464	11_3D6	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEQILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:465	1_1G12	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:466	1_1H1	MIEVKPINAEETYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGQLISIASFHKAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSSLIRHAEEILRNKGADLLWCNARTTASGYYKRL GFSEHGEVFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:467	1_1H2	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSSLIRHAEEILRKRGADLLWCNARTTAAGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:468	1_1H5	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTTAAGYYKR LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:469	1_2A12	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEQSELEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSTLIKHAEEILRKKGADLLWCNARTSAAGYYKR LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:470	1_2B6	MIEVKPINAEETYELRHKILRPNQPLEACMYETDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGF RDQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:471	1_2C4	MLEVKPINAEETYELRHKILRPNQPIEACMYETDLLRGSFH LGGFYRGQLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIKHAEELLRKKGADLLWCNARTTAAGYYKK LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKKIT
SEQ ID NO:472	1_2D2	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEACMYESDLLRSAFH LGGFYRGKLISIASFHKAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEEILRKRGADMLWCNARTSAAGYYKR LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:473	1_2D4	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEQLLRKKGADMLWCNARTSAAGYYK

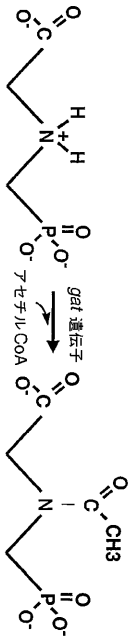
		RLGFSEHGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:474	1_2F8	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGSF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEEILRKRGADMLWCNARTTAAGYYK KLGFSEQGEIYDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:475	1_2H8	MIEVKPINAEETYELRHKILRPNQPLEACMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQADHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEQILRKRGADLLWCNARTSAAGYYKK LGFSEHGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:476	1_3A2	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIRHAEEILRKKGADMLWCNARTTAAGYYKR LGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:477	1_3D6	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLQGSFH LGGFYRGQLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSTLIKHAEEILRKKGADLLWCNARTSAAGYYKK LGFSEHGEIFDTPPAGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:478	1_3F3	MIEVKPINAEETYELRQRILRPNQPIEACMYESDLLRGSFHL GGFYRGQLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGYR EQKAGSTLIKHAEEILRKKGADLLWCNARTSAAGYYKRL GFSEHGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:479	1_3H2	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYETDLLRGAFH LGGYYRGQLISIASFHKAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIKHAEQLLREKGADMLWCNARTSAAGYYK RLGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:480	1_4C5	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHKAEHSDLEGQNQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEEILRKRGADMLWCNARTSASGYYKR LGFSEHGEIFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:481	1_4D6	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYETDLLRGSFH LGGFYRGQLISIASFHKAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSAAGYYKR LGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:482	1_4H1	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEACMYETDLLRGSFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEQLLRKRGADLLWCNARTSASGYYKR LGFSEHGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:483	1_5H5	MLEVKPINAEETYELRHKILRPNQPLEACMYESDLLRGSFH LGGYYRGQLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGF REQKAGSTLIKHAEQILRKRGADMLWCNARTSAAGYYKK LGFSEHGEIFDTPPVGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:484	1_6F12	MIEVKPINAEETYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGSFHL GGFYRGKLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGYR DQKAGSTLIKHAEELLRKRGADMLWCNARTSAAGYYKR LGFSEHGEIYETPPVGPHILMYKKIT
SEQ ID NO:485	1_6H6	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEACMYESDLLRGSFH LGGFYRGQLISIASFHQAEHSDLEGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSAAGYYKR LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKKIT
SEQ ID	3_11A10	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH

NO:486		LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLVKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:487	3_14F6	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:488	3_15B2	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGYYGGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLE GYREQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:489	3_6A10	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:490	3_6B1	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:491	3_7F9	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEACMYESDLLRGAFH LGGYYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:492	3_8G11	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYESDLLRGAFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:493	4_1B10	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:494	5_2B3	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEVCMYETDLLRGAFH LGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY RDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:495	5_2D9	MLXVKPINAEDTYELRHKILRPNQPXEVCMYEXDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIKHAEQILRERGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:496	5_2F10	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEVCMYETDLLRGAF HLGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:497	6_1A11	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYR KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:498	6_1D5	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK

		KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:499	6_1F11	MIEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:500	6_1F1	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:501	6_1H10	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSSLIRHAEEILRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKKIT
SEQ ID NO:502	6_1H4	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGFYGGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEG YRDQKAGSTLIKHAEQILRKRGADMLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:503	8_1F8	MIEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPLEVCMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKKL GFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:504	8_1G2	MIEVKPINAEDTYELRHRVLRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSLIKHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEVFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:505	8_1G3	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPIEVCMYETDLLRGAF HLGGYYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEG YREQKAGSSLIRHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFDTPPVGPHILMYKRIT
SEQ ID NO:506	8_1H7	MLEVKPINAEDTYELRHRILRPNQPIEVCMYETDLLRGAFH LGGFYRGKLISIASFHQAEHSELQGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSSLIKHAEEILRKRGADMLWCNARTSASGYYKK LGFSEQGEIFETPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:507	8_1H9	MLEVKPINAEDTYELRHKILRPNQPLEVCMYETDLLRGAF HLGGYYRGKLISIASFHQAEHSDLQGQKQYQLRGMATLE GYREQKAGSSLIRHAEEILRKRGADLLWCNARTSASGYYK KLGFSEQGEVFDTPPVGPHILMYKRLT
SEQ ID NO:508	GAT1_21F12	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:509	GAT1_24G3	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTFVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPYILMYEKLT
SEQ ID NO:510	GAT1_29G1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGVCDIPPIGPHILMYKKLA
SEQ ID	GAT1_32G	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH

NO:511	1	LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:512	GAT2_15G 8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACKYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHNAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGEVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:513	GAT2_19H 8	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHPELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYEK LGFSEQGEVCDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:514	GAT2_21F 1	MIEVKPINAEDTYEIRHRILRPNQPLEACMYETDLLGGTFH LGGYYRGKLISIASFHQAEHSELEGQKQYQLRGMATLEGY REQKAGSTLIRHAEELLRKKGADLLWCNARTSVSGYYKK LGFSEQGGVYDIPPIGPHILMYKKLT
SEQ ID NO:515	B. licheni formis リボソーム 結合部位	AACTGAAGGAGGAATCTC

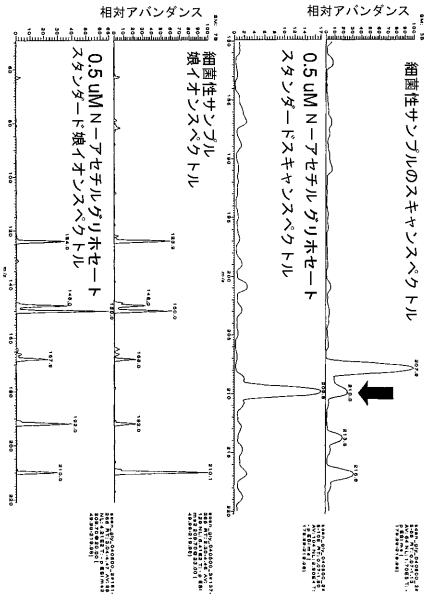
【図１】



グリホセートのＮ－アセチル化

Figure 1

【図２】



Ｎ－アセチルグリホセートとして同定される反応生成物

Figure 2

【図３】

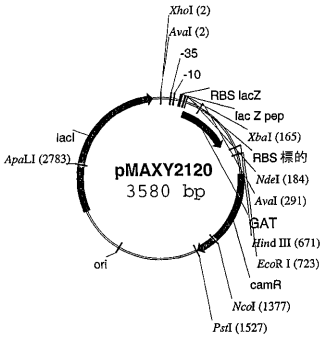
Figure 3

配列ペアの間のヌクレオチド同一性

	B6	DS3	ST401	NHA-2	NH5-2	yitl
B6	***	95.0	93.2	94.8	92.8	62.0
DS3		***	95.5	99.8	95.0	61.8
ST401			***	95.2	99.5	62.4
NHA-2				***	94.8	61.5
NH5-2					***	62.9
yitl						***

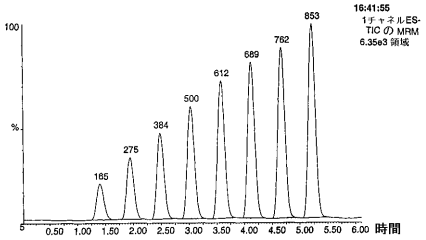
【図４】

Ｆｉｇｕｒｅ ４



【図５】

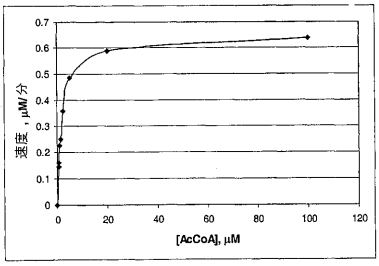
Ｆｉｇｕｒｅ ５



精製Ｂ６　ＧＡＴは
Ｎ－アセチルグリホセート　生成を触媒する

【図６】

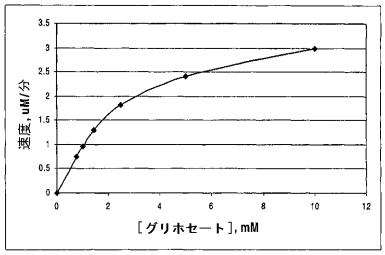
Ｆｉｇｕｒｅ ６



アセチルCoA = 2 μMにおけるB6 GAT K_M

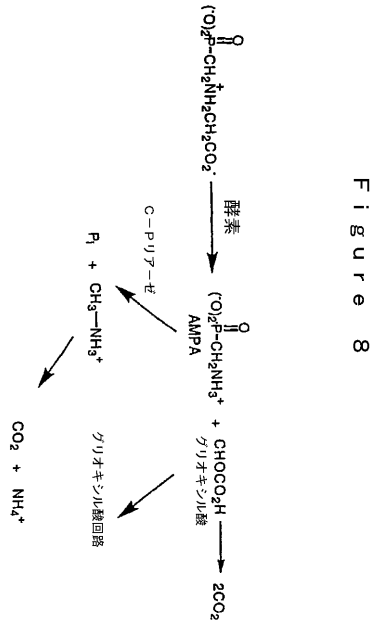
【図７】

Ｆｉｇｕｒｅ ７



グリホセート = 2.9 mMにおけるB6 GAT K_M

【図８】



Ｆｉｇｕｒｅ ８

【図９】

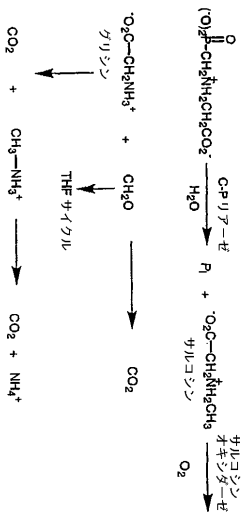


Figure 9

【図１０】

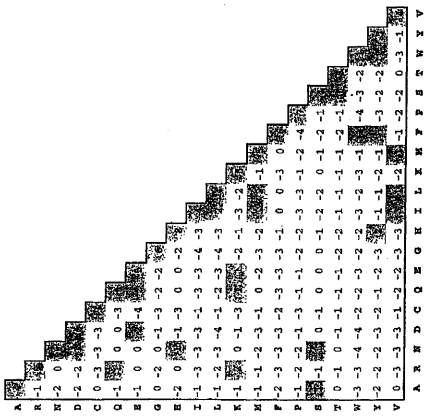


Figure 10

【図１１】

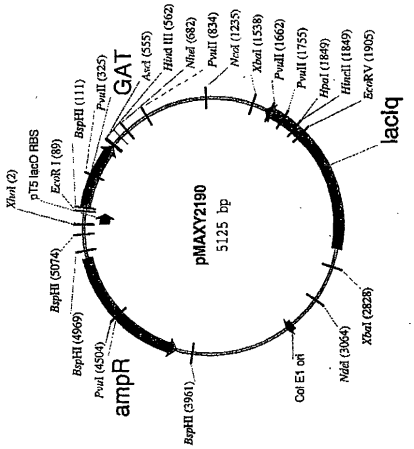
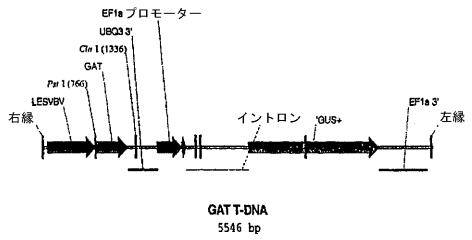


Figure 11

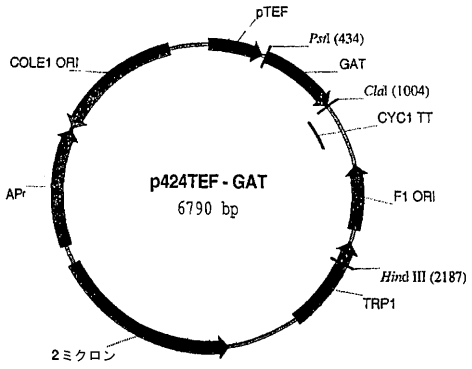
【図１２】

Figure 12



【図１３】

Figure 13



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A01H	*5/00*	*(2006.01)*	C12N	5/00	101	
A01H	*1/00*	*(2006.01)*	A01H	5/00	A	
C12N	*9/10*	*(2006.01)*	A01H	1/00	A	
C12Q	*1/04*	*(2006.01)*	C12N	9/10		
			C12Q	1/04		

(71)出願人 505406855
イー．アイ．ドゥ ポン デュ ヌムール アンド カンパニー
アメリカ合衆国 デラウェア １９８９８，ウィルミントン，マーケット ストリート １００７
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 リンダ エイ． キャッスル
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０４０，マウンテン ビュー，ハンズ アベニュー ７８４
(72)発明者 ダン シール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２５，メンロ パーク，ダラム ストリート ３１０
(72)発明者 ロレイン ジェイ． ジバー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８５，サニーベール，ダブリュー． ファーンデール アベニュー １０１
(72)発明者 ジェレミー ミンシュール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２２，ロス アルトス，ロス ニノス ウェイ ６７９
(72)発明者 クリスティナ アイビー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１３０，サン ノゼ，フロラ アベニュー １３４９
(72)発明者 チェン ヨン ホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４，フォスター シティ，ヴェガ サークル １８２８
(72)発明者 ニコラス ビー． ダック
アメリカ合衆国 ノースキャロライナ ２７５０２，アペックス，タータリアン トレイル １２２７
(72)発明者 ビリー エフ． マッカチェン
アメリカ合衆国 アイオワ ５０３２５，シーダーウッド アベニュー １３４２０
(72)発明者 ロジャー ケンブル
アメリカ合衆国 ノースキャロライナ ２７５８７，ウェーク フォレスト，ワイズリー ウェイ ２１００
(72)発明者 フィリップ エイ． パットン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０２８，ポートーラ ヴァリー，ラ クエスタ ドライブ ２６１

Fターム(参考) 2B030 AA02 AA03 AB03 AD04 AD08 CA17 CB02
4B024 AA08 BA10 CA03 CA04 CA05 CA06 CA07 CA09 CA10 DA01
DA05 DA06 EA04 FA02 FA07 FA10 FA17 GA11 GA17 GA19

GA21 HA03 HA08 HA09 HA14
4B050 CC01 CC04 CC05 DD02 FF14E LL10
4B063 QA01 QA18 QQ04 QQ09 QR33 QR41 QR59 QR69 QR72 QR78
QS05 QS24 QS28 QS36 QX01
4B065 AA15Y AA26X AA88X AB01 AC14 AC20 BA02 BA10 BA25 CA29
CA53