

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-500019

(P2005-500019A)

(43) 公表日 平成17年1月6日(2005. 1. 6)

|                            |                                    |             |
|----------------------------|------------------------------------|-------------|
| (51) Int. Cl. <sup>7</sup> | F I                                | テーマコード (参考) |
| C 1 2 N 15/00              | C 1 2 N 15/00 Z N A                | 4 B O 2 4   |
| A O 1 K 67/027             | A O 1 K 67/027                     | 4 B O 6 4   |
| A 6 1 K 31/7052            | A 6 1 K 31/7052                    | 4 B O 6 5   |
| A 6 1 K 35/12              | A 6 1 K 35/12                      | 4 C O 8 4   |
| A 6 1 K 35/76              | A 6 1 K 35/76                      | 4 C O 8 6   |
|                            | 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 201 頁) 最終頁に続く |             |

(21) 出願番号 特願2002-580040 (P2002-580040)  
 (86) (22) 出願日 平成14年4月5日 (2002. 4. 5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成15年10月2日 (2003. 10. 2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2002/001479  
 (87) 国際公開番号 W02002/081677  
 (87) 国際公開日 平成14年10月17日 (2002. 10. 17)  
 (31) 優先権主張番号 0108605.7  
 (32) 優先日 平成13年4月5日 (2001. 4. 5)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)  
 (31) 優先権主張番号 60/281, 605  
 (32) 優先日 平成13年4月5日 (2001. 4. 5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 0109335.0  
 (32) 優先日 平成13年4月17日 (2001. 4. 17)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

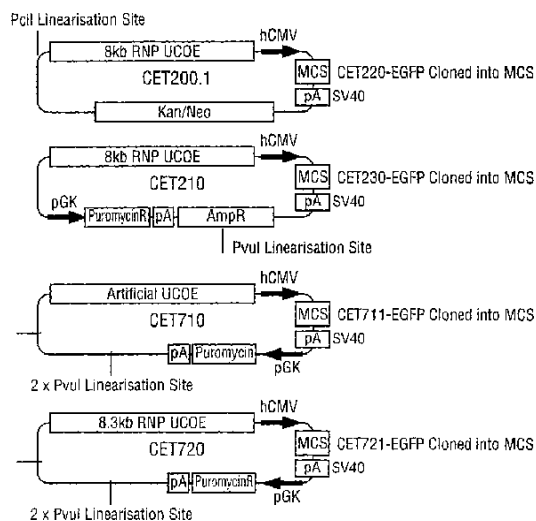
(71) 出願人 501224615  
 エムエル ラボラトリーズ ピーエルシー  
 イギリス国 ダブリュー1エス 1エイチ  
 ユー ロンドン, ハノーバー スクエア  
 17, 5ティーエイチ フロアー  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 改良された遺伝子発現

(57) 【要約】

5'側の伸長されたメチル化されていないCpGアイランドおよび3'側の選択マーカーエレメントに隣接した発現可能な核酸を含むポリヌクレオチドおよびベクターが、開示される。このようなポリヌクレオチドおよびベクターは、隣接した発現可能な核酸の高レベルな発現を取得するための手段を提供する。好ましい実施形態は、5'側の伸長されたメチル化されていないCpGアイランドおよび3'側の抗生物質耐性遺伝子の組合せを含む。単離されたポリヌクレオチドであって、以下：a. 伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカーを含む。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

- a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、
- b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、
- c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 2 0 0 0 b p 以内である、単離されたポリヌクレオチド。 10

## 【請求項 2】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

- a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、
- b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、
- c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 1 5 0 0 b p 以内である、単離されたポリヌクレオチド。 20

## 【請求項 3】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

- a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、
- b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、
- c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 1 0 0 0 b p 以内である、単離されたポリヌクレオチド。 30

## 【請求項 4】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

- a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、
- b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、
- c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 5 0 0 b p 以内である、単離されたポリヌクレオチド。 40

## 【請求項 5】

前記選択マーカーが、抗生物質耐性遺伝子である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 6】

前記抗生物質耐性遺伝子が、S t r e p t o m y c e s 種から得られる、請求項 5 に記載 50

の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 7】

前記抗生物質耐性遺伝子が、プロマイシン耐性遺伝子である、請求項 6 のいずれかに記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 8】

前記プロマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces alboniger* 由来のプロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 7 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 9】

前記プロマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces alboniger* 由来の 10  
改変プロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 8 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 10】

図 14 に記載の配列を含む、請求項 9 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 11】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ネオマイシン耐性遺伝子である、請求項 6 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 12】

前記ネオマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces fradiae* 由来のアミ 20  
ノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 11 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 13】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ハイグロマイシン耐性遺伝子である、請求項 6 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 14】

前記抗生物質耐性遺伝子が、*Streptomyces hygroscopicus* 由 30  
来のハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 13 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 15】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ブレオマイシン耐性遺伝子である、請求項 6 に記載の単離さ 30  
れたポリヌクレオチド。

【請求項 16】

前記ブレオマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillius* 由来のブレオマイシン結合タンパク質である、請求項 15 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 17】

前記ブレオマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillius* 由来のブレオマイシン N-アセチルトランスフェラーゼである、請求項 15 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 18】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ブラスチジシン耐性遺伝子である、請求項 6 に記載の単離さ 40  
れたポリヌクレオチド。

【請求項 19】

前記ブラスチジシン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillium* 由来のブラスチジシン S-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 18 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 20】

前記抗生物質耐性遺伝子が、*Escherichia coli* 由来のアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼである、請求項 5 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 21】

前記抗生物質耐性遺伝子が、トランスポゾン T n 5 由来のネオマイシンホストランスメラーゼ遺伝子である、請求項 5 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2 2】

前記伸長されたメチル化されていない C p G アイランドが、ヒト h n R N P A 2 遺伝子にわたる 8 k b の D N A フラグメントを含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2 3】

前記伸長されたメチル化されていない C p G アイランドが、マウス h n R N P A 2 遺伝子にわたる 8 k b の D N A フラグメントを含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

10

【請求項 2 4】

前記伸長されたメチル化されていない C p G アイランドが、図 1 9 の配列のヌクレオチド 1 ～ 7 8 9 8 を含む、請求項 2 3 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2 5】

前記伸長されたメチル化されていない C p G アイランドが、ヒト  $\beta$  - アクチン C p G アイランド／プロモーター領域にわたる 2 . 0 k b の D N A フラグメント、およびヒト P D C D 2 C p G アイランド／プロモーター領域にわたる 1 . 8 k b の D N A フラグメントを含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

20

【請求項 2 7】

直鎖化され、そして、染色体に組込まれた場合、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項にポリヌクレオチドを送達するように構築されたベクター。

【請求項 2 8】

前記ベクターが、エピソームベクターである、請求項 2 6 に記載のベクター。

【請求項 2 9】

前記ベクターが、組込みベクターである、請求項 2 6 に記載のベクター。

【請求項 3 0】

前記ベクターがプラスミドである、請求項 2 6 に記載のベクター。

【請求項 3 1】

前記発現可能な核酸が、治療的核酸配列である、請求項 2 6 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載のベクター。

30

【請求項 3 2】

前記発現可能な核酸が、インビトロ細胞培養系での発現のための組換えタンパク質をコードする、請求項 2 6 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 3 3】

ベクターであって、

a . 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、

b . マルチクローニングサイト、

c . S t r e p t o m y c e s 種から得られた抗生物質耐性遺伝子

40

を含み、ここで、該 C p G および該選択マーカの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、そして、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5 ' ～ 3 ' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、マルチクローニングサイト、該選択マーカ、で位置付けられ、そして、該マルチクローニングサイトは、該選択マーカの近位末端の 2 0 0 0 b p 以内である、ベクター。

【請求項 3 4】

前記マルチクローニングサイトが、プロモーターにさらに作動可能に連結される、請求項 3 3 に記載のベクター。

【請求項 3 5】

前記プロモーターが、サイトメガロウイルス最初期／初期プロモーターである、請求項 3

50

4 に記載のベクター。

【請求項 36】

図 10 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 0 5 5 1 を含む、請求項 2 6 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 37】

ベクター C E T 7 1 0。

【請求項 38】

図 12 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 3 5 4 5 を含む、請求項 2 6 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 39】

ベクター C E T 7 2 0。

【請求項 40】

ベクター C E T 7 4 0。

【請求項 41】

ベクター C E T 7 6 0。

【請求項 42】

ベクター C E T 7 8 0。

【請求項 43】

ベクター C E T 8 2 0。

【請求項 44】

ベクター C E T 8 2 3。

【請求項 45】

図 21 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 2 0 3 9 配列を含むベクター。

【請求項 46】

ベクター C E T 1 0 1 0。

【請求項 47】

図 23 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 1 6 4 6 を含むベクター。

【請求項 48】

ベクター C E T 1 0 2 0。

【請求項 49】

図 25 の配列のヌクレオチド 1 ～ 9 0 2 7 を含むベクター。

【請求項 50】

ベクター C E T 1 0 3 0。

【請求項 51】

図 27 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 2 2 2 1 を含むベクター。

【請求項 52】

ベクター C E T 1 1 1 0。

【請求項 53】

図 29 の配列のヌクレオチド 1 ～ 1 1 8 2 8 を含むベクター。

【請求項 54】

ベクター C E T 1 1 2 0。

【請求項 55】

図 31 の配列のヌクレオチド 1 ～ 9 2 0 9 を含むベクター。

【請求項 56】

ベクター C E T 1 1 3 0。

【請求項 57】

請求項 2 6 ～ 5 6 のいずれか 1 項に記載のベクターでトランスフェクトされた宿主細胞。

【請求項 58】

発現可能な核酸の発現を得るための、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 6 ～ 5 6 に記載のベクター、または請求項 5 7 に記載の宿主細胞の使用

10

20

30

40

50

。

【請求項 59】

所望の遺伝子産物の発現を得るための、細胞培養系における請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 26～56 に記載のベクター、または請求項 57 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 60】

治療のための、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 26～56 に記載のベクター、または請求項 57 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 61】

遺伝子治療での使用のための組成物を製造するための、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 26～56 に記載のベクター、または請求項 57 に記載の宿主細胞の使用。 10

【請求項 62】

薬学的に有効な量の、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 26～56 に記載のベクター、または請求項 57 に記載の宿主細胞を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する、処置方法。

【請求項 63】

薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせて、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 26～56 に記載のベクター、または請求項 57 に記載の宿主を含む、薬学的組成物。 20

【請求項 64】

人工的に導入された伸長されたメチル化されていない CpG アイランドエレメント、および人工的に導入された選択マーカーを含む非ヒトトランスジェニック動物であって、ここで、該 CpG アイランドおよび該選択マーカーの両方は、発現可能な核酸に作動可能に連結され、そして、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5'～3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない CpG アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 2000 bp 以内である、非トランスジェニック動物。

【発明の詳細な説明】 30

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本発明は、選択マーカーエレメントとともに遍在性クロマチン開放エレメント（Ubiquitous Chromatin Opening Element）（UCOE）を含むポリヌクレオチドに関する。隣接した発現可能な核酸配列に作動可能に連結された場合、エレメントの組合せは、高レベルかつ再現性のあるレベルの遺伝子発現を提供する。本発明はまた、ポリヌクレオチド配列を含むベクター、このベクターを含む宿主細胞、および、治療においてか、または細胞培養におけるタンパク質発現に関する適用のための、このポリヌクレオチド、ベクターもしくは宿主細胞の使用に関する。 40

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

高等真核生物におけるクロマチン構造の現在のモデルは、遺伝子が「ドメイン」中に組織化されることを仮定する（Dillon, N. および Grosveld F. Chromatin domains as potential units of eukaryotic gene function. Curr. Opin. Genet. Dev. 4, 260-264 (1994); Higgs, D. R. Do LCRs open chromatin domains? Cell 95, 299-302 (1998)）。クロマチンドメインは、凝縮され、「閉ざされた」転写的に静的な状態か、または、脱 50

縮され、「開放された」転写的に能力のある構造のいずれかで存在することと認識される。増大したDNase I感受性、DNA低メチル化およびヒストン過剰アセチル化によって特徴付けられる開放クロマチン構造の確立は、遺伝子発現の開始に予め不可欠であると考えられる。

#### 【0003】

クロマチン領域の開放された性質および閉ざされた性質は、無作為に宿主細胞ゲノムに組み込まれる導入遺伝子の挙動に反映される。同一の構築物は、マウスゲノム中の異なる位置で組み込まれた場合、異なるパターンの組織特異的発現および発達段階特異的発現のを与える (Palmiter, R. D. & Brinster, R. L. Ann. Rev. Genet. 20, 465-499 (1986); Allen, N. D. ら、Nature 333, 852-855 (1988); Bonnerot, C., Grimmer, G., Briand, P. & Nicolas, J. F. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6331-6335 (1990))。 10

#### 【0004】

所定のトランスジェニックマウス組織内での変化に富んだ発現パターン (位置効果斑入り様 (position effect variegation) (PEV) として知られる) はまた、頻繁に観察される (Kioussis, D. & Festenstein, R. Curr. Opin. Genet. Dev. 7, 614-619 (1997))。外因性遺伝子が、インビトロでの哺乳動物細胞培養物の染色体中に組み込まれる場合、組込み事象の多くが、導入遺伝子の迅速なサイレンシングを生じ、そして残りの物が、発現レベルに大きな変動を与える (Pikaart, M. J., Recillas-Targa, F. & Felsenfeld, G. Genes Dev. 12, 2852-2862 (1998); Fussenegger, M., Bailey, J. E., Hauser, H. & Mueller, P. P Trends Biotech. 17, 35-42 (1999))。これらの位置効果は、潜在的に、基礎研究およびバイオテクノロジー適用の両方にとって非効率な導入遺伝子発現を与える。 20

#### 【0005】

遺伝子組織化のクロマチンドメインモデルは、転写的にコンピテントな開放クロマチン構造を確立し、そして維持し得る遺伝的制御エレメントが、ゲノムの活性領域に連結されるべきであることを示唆する。 30

#### 【0006】

遺伝子座制御領域 (Locus Control Region) (LCR) は、長期のクロマチンリモデリング能力を有する転写調節エレメントのクラスである。LCRは、cisに連結された遺伝子 (特に、単一コピー導入遺伝子) に、組込み部位非依存的で導入遺伝子コピー数依存的な、生理学的な発現レベルを与える能力によって、トランスジェニックマウス中で機能的に定義される (Fraser, P. & Grosveld, F. Curr. Opin. Cell Biol. 10, 361-365 (1998); Li, Q., Harju, S. & Peterson, K. R. Trends Genet. 15: 403-408 (1999))。決定的に、このような発現は、組織特異的である。LCRは、ヘテロクロマチンの広がりを妨げ、PEVを防ぎ (Kioussis, D. & Festenstein, R. Curr. Opin. Genet. Dev. 7, 614-619 (1997))、そして、このLCRが調節する遺伝子の5' または3' のいずれかに位置し得る、一連のDNase I高感受性 (HS) 部位からなる (Li, Q., Harju, S. & Peterson, K. R. Trends Genet. 15: 403-408 (1999))。 40

#### 【0007】

LCRは、独立した構成要件である必要はないが、2つの別個の構成要件から構成されることが明らかである。1つ目は、「開放クロマチンドメイン (open chromatin domain)」の確立であり、そして2つ目は、発現に依存する導入遺伝子コピー数を供する優性転写活性である (Fraser, P. & Grosveld, F. Cu 50

rr. Opin. Cell Biol. 10, 361~365 (1998))。LCRがその機能を及ぼす分子機構は、論点を残したままである(Higgs, D. R. Cell 95, 299~302 (1998); Bulger, M. & Groudine, M. Genes Dev. 13, 2465~2477 (1999); Grosveld, F. Curr. Opin. Genet. Dev. 9 152~157 (1999); Bender, M. A., Bulger, M., Close, J. & Groudine, M., Mol. Cell 5, 387~393 (2000))。

#### 【0008】

高レベルの治療タンパク質生成物を生成する培養された哺乳動物細胞株の作製は、主に発達している産業である。クロマチン位置効果は、プロセスを困難で、時間がかかり、そして高価なプロセスにする。このような哺乳動物「細胞工場 (cell factory)」を生成するために最も一般に使用されるアプローチは、薬剤耐性遺伝子 (例えば、DHFR、グルタミンシンテターゼ (Kaufman R J. Methods Enzymol 185, 537~566 (1990)) とストリンジントな選択圧維持との組み合わせによって誘導される遺伝子増幅に依存する。適切な組織に由来する細胞を用いて、高度に発現した遺伝子ドメイン由来のLCRを含むベクターを使用することは、一般に手順を単純化し、安定した高レベルの発現を示すクローンの細胞株の大きな割合を与える (Needham M, Gooding C, Hudson K, Antoniou M, Grosfeld F および Hollis M. Nucleic Acids Res 20, 997~1003 (1992); Needham M, Egerton M, Millest A, Evans S, Popplewell M, Cerilo G, McPheat J, Monk A, Jack A, Johnstone D および Hollis M. Protein Expr Purif 6, 124~131 (1995))。

#### 【0009】

しかし、いくつかの状況において有用であるにも関わらず、LCRの組織特異性はまた、多くの適用 (例えば、発現が要求される組織についていかなるLCRも知られていない場合、または多くの組織もしくは全ての組織において発現が要求される場合) に関する主な制限である。

#### 【0010】

本明細書中で参考として援用される、本研究者らの同時係属中の特許出願 PCT/GB 99/02357 (WO 00/05393)、US 09/358082、GB 0022995.5 および US 60/252,048 は、単独の遍在して発現されるハウスキーピング遺伝子からなる遺伝子座に渡る開放クロマチン構造を確立することについて、その天然の染色体の脈絡における原因となるエレメントを記載する。これらのエレメントは、LCRに由来せず、そして伸長されたメチル化されていない (methylation-free) CpG アイランド (island) を含む。本発明者らは、このようなエレメントを説明するために用語、遍在性クロマチン開放エレメント (UCOE) を使用している。

#### 【0011】

哺乳動物DNAにおいて、ジヌクレオチドCpGは、シトシンを5-メチルシトシンにメチル化するDNAメチルトランスフェラーゼ酵素によって認識される。しかし、5-メチルシトシンは、不安定であり、チミンに転化される。結果として、CpGジヌクレオチドは、偶然に予測されるよりも遥かに少ない頻度で存在する。ゲノムDNAのいくつかの区分は、予測されるのに近い頻度のCpGを有するにも関わらず、これらの配列は「CpGアイランド」として公知である。本明細書中で使用される場合、「CpGアイランド」は、少なくとも50%のGC含量、および観察される／予測される少なくとも0.6のCpG含量比 (すなわち、偶然に予測される少なくとも60%のCpGジヌクレオチド含量) を有する、少なくとも200bpのDNAの配列として規定される (Gardiner-Green M および Frommer M. J Mol Biol 196, 261~282 (1987); Rice P, Longden I および Bleasby A Tr 50

ends Genet 16, 276~277 (2000))。

#### 【0012】

メチル化されていないCpGアイランドは、当該分野において周知であり (Birdら (1985) Cell 40: 91~99, Taz iおよびBird (1990) Cell 60: 909~920) そして実質的な割合のシトシン残基がメチル化されず、そして通常、2つの近い間隔 (0.1~3 kb) の多岐に転写される遺伝子の5'末端に渡って伸長するCpGアイランドと規定され得る。DNAのこれらの領域は、発達を通じて全ての組織で低メチル化されたままであると報告されている (WiseおよびPravtcheva (1999) Genomics 60: 258~271)。これらは、しばしば遍在して発現される遺伝子、および組織制限発現プロファイルを示す推定40%の遺伝子の5'末端と関連し (Antequera, F. & Bird, A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1195~1199 (1993); Cross, S. H. & Bird, A. P. Curr. Opin. Genet. Dev. 5, 309~314 (1995))、そして活性クロマチンの領域に配置されることが公知である (Taz i, J. & Bird, A. Cell 60, 909~920 (1990))。

#### 【0013】

「伸長された」メチル化されていないCpGアイランドは、1つよりも多い転写開始部位を包含する領域に渡って伸長し、そして／または300bp、好ましくは500bpよりも長く伸長する、メチル化されていないCpGアイランドである。伸長されたメチル化されていないCpGアイランドの境界は、その認識配列でDNAを消化 (切断) する能力が、存在する任意のCpG残基のメチル化状態に感受性である、制限エンドヌクレアーゼ酵素と組み合わせた領域に渡るPCRの使用を通じて機能的に規定される。1つのこのような酵素は、Hpa I Iであり、これは、中央のCG残基がメチル化されない場合に限り、通常CpGアイランド内に見出される部位CCGGを認識して消化する。故に、Hpa I I消化DNAを導き、そしてHpa I I部位を含む領域に渡るPCRは、DNAがメチル化されていない場合、Hpa I I消化に起因する増幅産物を提供しない。PCRは、DNAがメチル化される場合にのみ増幅産物を提供する。故に、メチル化されていない領域に及ばないHpa I Iは、DNAを消化せず、PCR増幅産物が観察され、これによって「伸長されたメチル化されていないCpGアイランド」の境界を規定する。

#### 【0014】

本発明者らは、ヒトTATA結合タンパク質 (TBP) / プロテオソーム成分B1 (PSMB1)、および異種核リボ核タンパク質A2/B1 (hnRNPA2) / ヘテロクロマチンタンパク質1Hsy (HP1<sup>Hsy</sup>) 遺伝子座由来の二重の多岐に転写されるプロモーターを包むメチル化されていないCpGアイランドを架橋する領域が、再現性のある、生理学的レベルの遺伝子発現を提供すること、ならびにこれらが、変化を付けられた発現パターン、および動原体性ヘテロクロマチン内に組み込まれた導入遺伝子で通常生じるサイレンシングを妨げ得ることを実証している (WO 00/05393)。

#### 【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「再現性のある発現」は、本発明のポリヌクレオチドは、そのクロマチン環境に関わり無く、そして好ましくは、本発明のポリヌクレオチドがあり得る細胞型または組織型に関わり無く、実質的に同じレベルで発現可能な遺伝子の発現を指向することを意味する。当業者は、作動可能に連結された発現可能な遺伝子の実質的に同じレベルの発現が、特許請求されたポリヌクレオチドのクロマチン環境に関わり無く、そして好ましくは、細胞が活性な遺伝子発現を可能にすると想定する細胞型に関わり無く達成される。

#### 【0016】

本発明者らは、活性に転写をするプロモーターと関連するメチル化されていないCpGアイランドがクロマチンを再造形する能力を保有し、従ってハウスキーピング遺伝子座でのオープンメインの確立および維持における主用な決定因子であると考えられることを、示している (WO 00/05393)。

10

20

30

40

50

## 【0017】

UCOEは、導入遺伝子発現のレベルおよび安定性に関する改良を伴った生産的遺伝子送達事象の割合を増加させる。これは、トランスジェニック動物および培養細胞における組換えタンパク質生成物の生成を含む、重要な研究および生物工学的適用を有する。本発明者らは、CMV-EGFPレポーター構築物の発現におけるUCOEの有益な効果、および分泌を伴う薬学的に価値のあるタンパク質エリトロポイエチンを示している(WO 00/05393)。UCOEの性質はまた、遺伝子治療における利用性、低い頻度の生産的遺伝子送達事象によってしばしば制限される効果、ならびに不適切なレベルの発現および発現の持続を示唆する(Verma, I. M. & Somia, N. Nature 389: 239~242 (1997))。

10

## 【0018】

これらの有意な関連および広範な適用を提供して、導入遺伝子発現レベルをさらに最適化することが所望される。UCOE単独での使用、特にインビボ遺伝子治療の分野および組換えタンパク質のインビトロ生成における使用によって入手可能な発現のレベルをさらに増加する必要がある。

## 【0019】

5'UCOEに作動可能に連結された核酸の発現は、驚いたことに、発現可能な核酸配列が、5'UCOEおよび3'選択マーカーに隣接されるような、発現された核酸の3'の選択エレメントの存在によって、さらに増加され得る。

## 【0020】

ベクターにおける機能(例えば、選択マーカーを提供すること、および作動可能に連結された遺伝子の発現を増加すること)の1つよりも多くを実行する選択エレメントは、より小型かつ効果的な発現ベクターの構築を可能にする。

20

## 【0021】

Mei, KotharyおよびWall (Mei, Q, Kothary RおよびWall L. Exp Cell Research 260, 304~312 (2000))は、LCRおよびpgk/プロマイシン耐性エレメントに作動可能に連結された発現可能な遺伝子( $\beta$ -グロビン)を含む構築物を開示する。しかし、この研究は、ネガティブコントロールとして使用されるpgk/プロマイシン耐性エレメントを用いた遺伝子発現における位置効果を課すことにおいて重要なのが、発現可能な遺伝子、ならびにLCRおよびtk/ネオマイシン耐性エレメントの組み合わせであることを教示する。この論文は、pgk/プロマイシン耐性エレメントの使用から得られる任意の有利な効果を教示する。この論文は、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド(またはUCOE)、発現可能な遺伝子およびpgk/プロマイシン耐性エレメントを含む構築物を開示しない。なぜならば、この構築物は、LCRを含むからである。同様に、この論文は、発現可能な遺伝子が天然には連結していないプロモーターに作動可能に連結している遺伝子、またはpgk/プロマイシン耐性エレメントに作動可能に連結している遺伝子を開示しない。なぜならば、それぞれの場合において、 $\beta$ -グロビン遺伝子は、その内因性プロモーターの制御下で発現されるからである。

30

## 【0022】

Arteltらは、真核生物発現ベクターにおけるcis連結遺伝子上のネオマイシン耐性遺伝子およびプロマイシン耐性遺伝子の影響を比較する(Artelt P, Granemann R, Stocking C, Friel J, Bartsch JおよびHauser H Gene 99, 249~254 (1991))。彼らは、ネオマイシン耐性遺伝子は、連結された遺伝子においてサイレンシング効果を有し得るが、「Streptomyces alboniger由来のプロマイシンに対する耐性を供する遺伝子は、隣接するプロモーターに影響しない」ことを結論付ける。従って、この論文中には、特許出願に開示されるような耐性遺伝子の使用の配置または間隔の重要性を開示または示唆するものはない。

40

## 【0023】

50

本発明者らの係属中の特許出願 PCT/GB99/02357 (WO 00/05393)、US 09/358082、GB 0022995.5 および US 60/252,048 は、伸長された、抗生物質耐性遺伝子を有する発現可能な核酸に作動可能に連結されたメチル化されていない CpG アイランドを含むポリヌクレオチドおよびベクターを開示する。しかし、開示される実施例において、抗生物質耐性遺伝子は、発現可能な核酸に隣接せず、そして 3' にもない。このような隣接する選択マーカーの驚くべき構築物は、開示または暗示されないようである。

#### 【0024】

(発明の記載)

本発明は、作動可能に連結された核酸配列のアップレギュレート発現について伸長されたメチル化されていない CpG アイランド (UCOE) の影響が、選択エレメントの存在によってさらに増加され得る (但し、上記の選択マーカーは、発現可能な核酸配列 3' に置かれるか、あるいはそれに隣接する) ことを開示する。 10

#### 【0025】

用語 5' および 3' は、本明細書中で発現可能な核酸配列のセンス鎖に関連して使用される。故に、上記の配列の 5' 末端は、3' 方向に進む転写の開始に対応する。

#### 【0026】

本明細書中で使用される場合、用語「作動可能に連結された」は、本発明のポリヌクレオチド中のエレメント間の作動可能性の関係をいう。「作動可能に連結された」は、当業者に周知の用語であって、これはシス作用 DNA 配列間の機能的関係を説明する。正確な構造関係は、直接的に関連していても、関連していなくともよく、異なる型のエレメントに対して相違する。プロモーターについて、用語「作動可能に連結された」は、プロモーターが駆動するオープンリーディングフレームに本質的に隣接する (通常 100 bp よりも少ない) 5' 部位を示す。伸長されたメチル化されていない CpG アイランドの場合、クロマチン構造における局部効果が、遺伝子発現のレベルおよび定常性の増加を担うことを示す。例として、伸長されたメチル化されていない CpG アイランドを含むエレメントは、発現可能な遺伝子の 5' の直ぐ側に配置される。しかし「作動可能に連結された」は、明らかな機能の効果が実証され得る限り、いずれかに配置される可能性を包含する。 20

#### 【0027】

特に、5' 末端での UCOE、およびその他の選択マーカーと発現可能な遺伝子とが隣接することは、約 2 倍発現を増加させる。いくつかの場合において、この増加は、単一の UCOE のみで得られる発現の 5 倍よりも多い。 30

#### 【0028】

本発明に従って、作動可能に連結された UCOE または伸長されたメチル化されていない CpG アイランドを単独で用いて入手可能な発現レベルと比較して、得られるべき作動可能に連結された遺伝子の発現のレベルを増加可能にする単離されたポリヌクレオチドが提供される。

#### 【0029】

この単離されたポリヌクレオチドは以下を含む：伸長されたメチル化されていない CpG アイランド、ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸およびプロモーターに作動可能に連結された選択マーカー (ここで、CpG アイランドおよび選択マーカーの両方が、発現可能な核酸に作動可能に連結され、そしてその成分は順序に従って配置される)：発現可能な核酸のセンス鎖に関する 5' から 3' の方向における、伸長されたメチル化されていない CpG アイランド、発現可能な核酸、選択マーカー、そして発現可能な核酸の 3' 末端でのポリアデニル化シグナルは、選択マーカーの近位末端の 2000 bp 以内である。 40

#### 【0030】

本明細書中で使用される場合、「近位末端」は、そのポリアデニル化シグナルによってマークされる、発現可能な核酸の 3' 末端に最も近い選択マーカー遺伝子 (そのプロモーターを含む) の末端を意味する。発現可能な核酸に関する近位末端が、選択マーカーの 5' 50

プロモーター末端または選択マーカのセンス鎖に従う5'および3'を取る転写末端の3'終点のいずれかであり得るように、選択マーカはいずれかの方向であり得ることが想定される。

【0031】

好ましくは、選択マーカの転写開始は、後者のそのポリアデニル化シグナルによってマークされるような発現可能な核酸配列の3'末端の1500bp以内である。より好ましくは、これは、1000bp以内である。最も好ましくは、これは、500bp以内である。

【0032】

本発明の1つの局面において、選択エレメントは、抗生物質耐性遺伝子である。好ましくは、*Streptomyces*種から得られる抗生物質耐性遺伝子である。より好ましくは、上記の抗生物質耐性遺伝子は、ホスホグリセレートキナーゼ (pgk) 遺伝子のプロモーターに作動可能に連結される。最も好ましくは、これは、マウスpgk遺伝子のプロモーターである (Adra, CN, Boer PHおよびMcBurney, MW. Gene 60, 65~74 (1987))。あるいは、これは、別の哺乳動物pgkプロモーターであり得る。 10

【0033】

好ましい実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces*種由来のプロマイシン耐性遺伝子である。最も好ましくは、これは、*Streptomyces alboniger*由来のプロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である (Vara JA, Portela A, Ortin J, Jimenez A. Nucleic Acids Res 14, 4617~4624 (1986))。 20

【0034】

あるいは、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces alboniger*由来の改変された形態のプロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である。好ましくは、この遺伝子は、細菌遺伝子を哺乳動物宿主細胞における発現に適応させるために通常行われる様式で、そのコドン使用頻度を操作することによって改変されている。このようなコドン改変は、発現された酵素が、野生型プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼから変化されていないという結果と共に、コードされたアミノ酸配列を変化されないままにする。最も好ましくは、改変された遺伝子は、図15に示される配列を有する。 30

【0035】

あるいは、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces*種由来のネオマイシン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces fradiae*由来のアミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子である (Thompson CJおよびGray GS. Proc Natl Acad Sci USA 80, 5190~5194 (1983))。

【0036】

代替の実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、ハイグロマイシン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces hygroscopicus*由来のハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子である。 40

【0037】

さらなる代替の実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、ブレオマイシン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces verticillius*由来のブレオマイシン結合タンパク質である。あるいは、これは*Streptomyces verticillius*由来のブレオマイシンN-アセチルトランスフェラーゼである。

【0038】

別の実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、プラスチジン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces verticillium*由来のプラスチジンS-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である。

【0039】

本発明の別の局面において、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces* 種から得られたものではない。1つの好ましい実施形態において、これは、*Escherichia coli* 由来のアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼをコードするハイグロマイシン耐性遺伝子である。

【0040】

別の好ましい実施形態において、これは、本来、*Klebsiella pneumoniae* に由来する、トランスポゾン Tn5 由来のネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子である。

【0041】

本発明の代替の局面において、選択マーカーは、抗生物質耐性遺伝子ではない。代替の選択機構は、チミジン化シンターゼ、チミジンキナーゼまたはジヒドロ葉酸還元酵素をコードする遺伝子の使用を含む。このような選択機構は、当業者に周知である。メチオニン欠乏培地において、グルタミンシンターゼをコードする遺伝子は、内因性グルタミンシンターゼを欠損する細胞か、またはインヒビター（例えば、メチオニンスルホキサミン）の使用がそれを不活性にする場合のいずれかで、選択の手段として使用され得る（Kaufman R J. Selection and coamplification of heterologous genes in mammalian cells. Methods Enzymol 185, 537~566 (1990)）。

【0042】

さらなる局面において、スクリーニング可能なマーカーが使用され得る。例えば、蛍光タンパク質（例えば、*Aequoria victoria* 緑色蛍光タンパク質（GFP））、またはその増強された改変体（EGFP）をコードする遺伝子は、選択マーカーとして使用され得る。本発明によるポリヌクレオチドを含むトランスフェクト体（ここで、選択マーカーは、GFPをコードする）は、当該分野において周知のプロセスによってFACS上の蛍光の明るさにより分類され得る。本発明のポリヌクレオチドを用いて、発現可能な構築物をUCOEの5'か、または導入遺伝子（発現可能な核酸）から離れた3'のいずれかに配置される選択マーカーと比較することによって、より高いレベルの導入遺伝子の発現が、比較可能なレベルの明るさについて見出される。故に、最も明るい細胞の選択は、最も高いレベルの導入遺伝子発現を有する細胞の選択を可能にする。

【0043】

本発明の1つの局面において、伸長されたメチル化されていないCpGアイランドは、5 kb 5'に隣接する配列および1.5 kb 3'に隣接する配列を有するヒトhnRNP A2遺伝子にわたる16 kbのDNAフラグメントを含む。好ましくは、伸長されたメチル化されていないCpGアイランドは、ヒトhnRNP A2遺伝子（WO 00/05393）にわたる8 kbのDNAフラグメントを含む。

【0044】

あるいは、開示されたポリヌクレオチドの伸長されたメチル化されていないCpGアイランドは、本発明者らの係属中の出願GB 0022995.5およびUS 60/252,048に開示される「人工UCOE」（ヒトβ-アクチンCpGアイランド／プロモーター領域またはそのフラグメントを含む）である。好ましくは、このフラグメントは、100 bp~3.0 kbの範囲のサイズであり、そしてヒトβ-アクチンCpGアイランド／プロモーター領域またはそのフラグメントにわたる。好ましくは、人工UCOEはまた、ヒトPDCD2 CpGアイランド／プロモーター領域またはそのフラグメントを含む。より好ましくは、ヒトPDCD2 CpGアイランド／プロモーター領域は、100 bp~3.0 kbの範囲のサイズ内のフラグメントを含む。さらに好ましくは、伸長されたメチル化されていないCpGアイランドは、ヒトβ-アクチンCpGアイランド／プロモーター領域にわたる100 bp~3.0 kbの範囲のサイズ内のDNAフラグメント、およびヒトPDCD2 CpGアイランド／プロモーター領域にわたる100 bp~3.0 kbの範囲のサイズ内のDNAフラグメントを含む。

【0045】

最も好ましくは、本発明のこの実施形態の特許請求されるポリヌクレオチドは、ヒトβアクトニンCpGアイランド／プロモーター領域にわたる2.0kbのDNAフラグメント、およびヒトPDCD2 CpGアイランド／プロモーター領域にわたる1.8kb DNAフラグメントを含む、人工的なUCOEを含む。

#### 【0046】

また、先の実施形態のうちの任意の1つのポリヌクレオチドを含むベクターも提供される。このベクターは、代替的に、エピソームベクターまたは組み込みベクターのいずれかである。意図される使用に依存して、エピソームベクターは、組み込みを必要せずに自己複製および自己存続するので、望ましくあり得る。このタイプのエピソームベクターは、WO 98/07876に記載される。また、非複製の非組み込みベクターも好ましい。

10

#### 【0047】

また、直鎖化されてそして染色体に組み込まれる場合、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、およびプロモーターと作動可能に連結された選択マーカーを含む、ポリヌクレオチドを送達するよう構築されたベクターも提供され、ここで、CpGアイランドおよび選択マーカーの両方は、発現可能な核酸と作動可能に連結され、そしてこれらの成分は、発現可能な核酸のセンス鎖について5'から3'の方向で、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、発現可能な核酸、選択マーカー、の順番に配置され、そして発現可能な核酸の3'末端のポリアデニル化シグナルは、選択マーカーの近位末端から2000bp以内にある。

20

#### 【0048】

好ましくは、このベクターはプラスミドである。あるいは、このベクターは、ウイルス（例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、レンチウイルスまたは他のレトロウイルス）であり得る。

#### 【0049】

好ましくは前述のベクターは、真核生物の遺伝子発現に適応される発現ベクターである。代表的に、前述の適応とは、例として、細胞／組織特異的な発現を媒介する、発現制御配列（プロモーター配列）の供給が挙げられるが、それに限定されない。プロモーターおよびエンハンサーは、当該分野で周知の用語であり、そして単なる例として提供される以下の特徴を含むが、それに限定されない。プロモーターは、転写の開始に直接的に関連する5'シス作用調節配列である。プロモーターエレメントは、いわゆる、転写開始部位を選択するよう機能する、TATAボックスおよびRNAポリメラーゼ開始選択（RIS）配列を含む。これらの配列はまた、とりわけ、RNAポリメラーゼによる転写開始の選択を促進するよう機能するポリペプチドを結合する。

30

#### 【0050】

エンハンサーエレメントは、遺伝子の転写開始部位の5'側にしばしば見出される、シス作用性核酸配列である（エンハンサーはまた遺伝子配列の3'側にも見出され得るか、またはイントロン配列中にすら位置され得、従ってエンハンサーは位置非依存性である）。エンハンサーは、エンハンサーが連結される遺伝子の転写率を増大させるよう機能する。エンハンサー活性は、エンハンサーエレメントに特異的に結合することが示されているトランス作用転写因子（ポリペプチド）に応答性である。転写因子の結合／活性は、中間代謝物（例えば、グルコース）、環境的エフェクター（例えば、熱）（例示のためであってこれらに限定されない）を含む、多くの環境的原因に応答性である。（Eukaryotic Transcription Factors, David S Latchmanによる、Academic Press Ltd, San Diego）

40

適応はまた、選択マーカーおよび自律複製配列の供給を含み、これらは共に、真核生物細胞宿主または原核生物細胞宿主のいずれかにおいて、前述のベクターの維持を促進する。真核生物細胞中で自律的に維持されるベクターは、エピソームベクターと称される。ベクターにコードされる遺伝子の発現を促進させる他の適応は、転写終結／ポリアデニル化の供給を含む。このことはまた、2シストロン性発現カセットまたは多シストロン性発現カ

50

セットに配置されるベクターにコードされる遺伝子発現を最大化するように機能する内部リボソームエントリー部位 (IRES) の供給を含む。これらの適応は、当該分野で周知である。一般的に、発現ベクター構築および組み換えDNA技術に関する公開された文献が多量に存在する。Sambrookら (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, Cold Spring Harbour, NYおよびその参考文献; Marston, F (1987) DNA Cloning Techniques: A Practical Approach Vol. III IRL Press, Oxford UK; DNA Cloning: F M Ausubelら、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994) を参照のこと。 10

#### 【0051】

本発明の好ましい方法において、前述のベクターは分泌シグナルをコードして（従って前述のポリペプチドはこれと共に提供される）、前述のポリペプチドの精製を容易にする。

#### 【0052】

あるいは、他の好ましい実施形態は、発現される組み換えタンパク質の精製を容易にするよう、さらなる改良点（例えば、アフィニティータグもしくはエピトープ、または酵素切断部位）を含み得る。

#### 【0053】

好ましくは、発現可能な核酸は、治療的核酸である。 20

#### 【0054】

あるいは、発現可能な核酸は、インビトロの細胞培養系における発現のための組み換えタンパク質をコードする。

#### 【0055】

あるいは、発現可能な遺伝子は、非ポリペプチド産物（例えば、RNA）をコードする。このようなRNAは、転写後レベルで特定の遺伝子の発現を阻害し得るアンチセンスRNAであり得るか、または酵素（リボザイム）もしくは他の機能（例えば、リボソームRNA）を有し得る。

#### 【0056】

1つの好ましい実施形態は、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、およびプロモーターに作動可能に連結された選択マーカーを含むベクターであり、ここで、CpGアイランドおよび選択マーカーの両方は、発現可能な核酸に作動可能に連結され、そしてその成分は、発現可能な核酸のセンス鎖に関して5'から3'の向きで、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、発現可能な核酸、選択マーカー、の順番で配置され、そして発現可能な核酸の3'末端のポリアデニル化シグナルは、選択マーカーの近位末端から2000bp以内にある。好ましくは、発現可能な核酸の3'末端のポリアデニル化シグナルは、選択マーカーの近位末端から1500bp以内にある。さらに好ましくは、それは1000bp以内にあり、最も好ましくは、500bp以内である。 30

#### 【0057】

好ましい実施形態は、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、マルチクローニングサイト、Streptomyces種から取得される抗生物質耐性遺伝子を含むベクターであり、ここで、CpGアイランドおよび選択マーカーの両方は、マルチクローニングサイトと作動可能に連結され、そしてその成分は、発現可能な核酸のセンス鎖に関して5'から3'の向きで、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、マルチクローニングサイト、選択マーカー、の順番で配置され、そしてマルチクローニングサイトは、選択マーカーの近位末端から2000bp以内にある。 40

#### 【0058】

より好ましくは、このマルチクローニングサイトはさらに、プロモーターと作動可能に連結される。さらに好ましくは、このプロモーターはCMV、EF-1 $\alpha$ 、RSV LTR 50

もしくはH I V 2 L T Rまたはこれらに由来する配列の組み合わせから選択される。より好ましくは、このプロモーターは、C M V最初期／初期プロモーターである。最も好ましくは、マウスC M V最初期／初期プロモーターである。好ましい実施形態において、ベクターは、C M Vプロモーター、マルチクローニングサイト、ポリアデニル化配列および適切な制御エレメントの下に選択マーカーをコードする遺伝子を含む。

【0059】

このベクターの好ましい実施形態は、図9の配列のヌクレオチド1～10551を含む。最も好ましい実施形態は、ベクターC E T 7 1 0である。

【0060】

あるいは、このベクターは図10の配列のヌクレオチド1～13545を含み、そして好ましくはベクターC E T 7 2 0である。 10

【0061】

さらなるベクターの好ましい実施形態は以下の通りである。

【0062】

C E T 7 4 0 ; C E T 7 2 0のプロマイシン耐性遺伝子が、*S t r e p t o m y c e s f r a d i a e*由来のアミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子（図15に列挙される）で置換されている。また、C E T 7 4 1のような、C E T 7 4 0のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。

【0063】

C E T 7 6 0 ; C E T 7 2 0のプロマイシン耐性遺伝子が、*E s c h e r i c h i a c o l i*由来のアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ遺伝子（図17に列挙される）で置換されている。また、C E T 7 6 1のような、C E T 7 6 0のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。 20

【0064】

C E T 7 8 0 ; C E T 7 2 0のプロマイシン耐性遺伝子が、*S t r e p t o m y c e s a l b o n i g e r*由来のプロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子（図14に列挙される）の改変形態で置換されている。また、C E T 7 8 1のような、C E T 7 8 0のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。

【0065】

C E T 8 2 0 ; マルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列の発現を駆動するようにマルチクローニングサイトに作動可能に連結されるヒトI E C M Vプロモーターが、マウスI E C M Vプロモーターで置換されている。また、C E T 8 2 1のような、C E T 8 2 0のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。 30

【0066】

C E T 8 2 3 ; ヒトh n R N P A 2遺伝子にわたる8 k b pのD N Aフラグメントを含む、伸長されたメチル化されていないC p Gアイランドが、マウスh n R N P A 2遺伝子にわたる8 k b pのフラグメントを含む、伸長されたメチル化されていないC p Gアイランド（図19の配列に示される）で置換される。また、C E T 8 2 4のような、C E T 8 2 3のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。 40

【0067】

また、開示されたベクターの任意の実施形態でトランスフェクトされた宿主細胞も提供される。

【0068】

あるいは、前述のポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞は、所望の遺伝子産物の発現を獲得するために、細胞培養系において使用され得る。適切な細胞培養系は当該分野で周知であり、そして当業者に公知の文献に完全に記載される。本発明に従った、ポリペプチドの生産のために提供される方法は、以下の工程を包含する： 50

i) 本発明に従う、核酸分子で形質転換／トランスフェクトされた細胞を提供する工程；  
i i) 前述のポリペプチドの生産を導く条件において、その細胞を増殖させる工程；および

i i i) その細胞から、またはその増殖環境から、前述のポリペプチドを精製する工程。

【0069】

本発明の好ましい実施形態において、前述の核酸分子は本発明に従うベクターである。

【0070】

本発明はまた、治療における使用のための、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞を提供する。

【0071】

本発明はまた、遺伝子治療における使用のための組成物の生産における、ポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞の使用を提供する。

【0072】

本発明はまた、処置方法を提供し、この方法は、本発明の薬学的有効量のポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞を、その処置を必要とする患者に対して投与する工程を包含する。好ましくは、その患者は遺伝子治療によって処置可能な疾患に罹患している。

【0073】

本発明はまた、薬学的組成物を提供し、その組成物は、疾患の処置のためか、または有利なタンパク質または機能を有する特定の組織の細胞を提供するために、必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤との混合において、ポリヌクレオチドおよび／またはベクターおよび／または宿主細胞を含む。

【0074】

本発明のポリヌクレオチド、ベクターもしくは宿主細胞、または薬学的に受容可能な組成物は、全身的な筋肉内注入、静脈内注入、エアロゾル注入、経口（固体形態または液体形態）注入、局所的注入、眼内注入、直腸注入、腹腔内注入および／または髄腔内注入ならびに局所的な直接注入を含む経路を介して投与され得る。

【0075】

正確な投薬量レジメンは、無論、個々の患者について個々の臨床医によって決定される必要があり、次いで、このレジメンは、目的の遺伝子および処置のために標的化されている組織型によって発現されるタンパク質の正確な性質によって制御される。

【0076】

投薬量はまた、疾患の指標および投薬経路に依存する。投薬数は、疾患、および臨床試験からの有効性データに依存する。

【0077】

本発明に従う効果的な遺伝子治療のために送達されるポリヌクレオチドまたはベクターDNAの量は、好ましくは、体重1kg当たり50ng～1000μgの間の範囲のベクターDNAであり；そしてより好ましくは、体重1kg当たり約1～100μgの間の範囲のベクターDNAである。

【0078】

本発明に従って、インビボの細胞取り込みのために哺乳動物にポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞を投与することは好ましいが、エクソビボのアプローチを利用して、これによって細胞を動物から取り出し得、ポリヌクレオチドまたはベクターを形質導入し得、次いで動物に再移植し得る。例えば、肝臓は、動物から肝細胞を取り出し、インビトロでその肝細胞に形質導入し、そしてその形質導入された肝細胞を動物に再移植することによるエクソビボのアプローチによって、利用され得る（例えば、ウサギについては、Chowdhuryら、Science、254：1802－1805、1991によって、またはヒトにおいては、Wilson、Hum. Gene Ther. 3：179－222、1992によって記載される通り）。このような方法はまた、循環系またはリンパ系における種々の細胞集団（例えば、赤血球、T細胞、B細胞または血球幹細胞）への送達に効果的であり得る。

10

20

30

40

50

## 【0079】

本発明の別の局面は、天然で作動可能に連結されていない、発現可能な遺伝子に作動可能に連結される第一のプロモーター、ならびに p g k プロモーターおよびプロマイシン耐性遺伝子を含む選択エレメント（これもまた作動可能に連結され、そして発現遺伝子の 3' 側である）を含む単離されたポリヌクレオチド、を提供する。少なくとも 2 つの組織型または細胞型において、前述の発現可能な遺伝子の再現性のある発現を獲得するようなポリヌクレオチドの使用もまた、提供される。

## 【0080】

本発明の別の実施形態において、人工的に導入された伸長されたメチル化されていない CpG アイランドエレメント、および人工的に導入された選択マーカーエレメントを含む非ヒトのトランスジェニック動物を提供し、ここで、両方のエレメントがそれらの間に位置する発現可能な遺伝子に作動可能に連結され、そしてここで、前述の発現可能な遺伝子の再現性のある発現が少なくとも 2 つの組織型または細胞型において起こる。トランスジェニックマウス作製方法（Gordon ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:7380（1980）；Harbers ら、Nature 293:540（1981）；Wagner ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:5016（1981）；および Wagner ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:6376（1981）、トランスジェニックヒツジ作製方法、トランスジェニックブタ作製方法、トランスジェニックニワトリ作製方法（Hammer ら、Nature 315:680（1985）を参照のこと）などは、当該分野で周知であり、そして本発明に従った使用が企図される。

## 【0081】

本発明のポリヌクレオチドを含むこのようなトランスジェニック動物はまた、目的のタンパク質の長期生産のために使用され得る。

## 【0082】

また、本発明のポリヌクレオチド、ベクターまたは宿主細胞を使用する遺伝子治療の有効性を決定するための哺乳動物モデルが提供される。この哺乳動物モデルは、細胞が本発明のベクターを含むトランスジェニック動物を含む。これらのような動物は、ヒトにおける臨床試験前の試験を可能とする。

## 【0083】

本発明はまた、トランスジェニック植物の作製における本発明のポリヌクレオチドの使用を提供する。

## 【0084】

増加した生産性または疾患、害虫、乾燥または塩類に対する増加した耐性を有するトランスジェニック植物の作製は、当業者に周知である。本発明はまた、本発明のポリヌクレオチドを含む細胞を含むトランスジェニック植物を提供する。人工の UC OE を含む細胞のいくつかまたはその全ては、植物からの起源であり得る。

## 【0085】

本発明はまた、機能性ゲノム科学適用における本発明のポリヌクレオチドの使用に関する。機能性ゲノム科学は根本的に、特定の細胞型または疾患状態において特異的に発現される遺伝子の同定に関し、そしてここでは薬物発見または遺伝子治療の目的のための、数千の潜在的な目的の新規遺伝子配列を提供する。新規治療法開発のために本情報を使用することにおける主要な問題は、これら遺伝子の機能を決定する方法に在る。本発明のポリペプチドは、多くの機能性ゲノム科学適用において使用されて、遺伝子配列の機能を決定し得る。本発明の機能性ゲノム科学適用とは、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

（１）本発明のポリヌクレオチドを使用して、遺伝子配列のアンチセンス種またはリボザイムノックダウンライブラリーの持続性発現を達成し、それによって細胞の表現系に対するその遺伝子の不活性化効果を決定する。

（２）本発明のポリヌクレオチドを使用して、遺伝子配列発現ライブラリーを調製し、そ

して細胞内への送達がその遺伝子配列の信頼性ある、再現性のある、持続性の発現を生じる。その遺伝子配列を発現する生じた細胞を、機能決定および薬物発見への種々のアプローチにおいて使用し得る。例えば、遺伝子産物に対する中和抗体の惹起；構造研究、機能研究もしくは薬物スクリーニング研究における使用のための、遺伝子自体からのタンパク質産物の迅速な精製；または細胞ベースの薬物スクリーニングにおいて、である。

(3) マウス胚性幹 (ES) 細胞およびトランスジェニックマウスに関するアプローチにおいて本発明のポリヌクレオチドを使用する。最も強力な機能性ゲノム科学アプローチのうちの1つは、発現される遺伝子中への挿入に引き続いて薬物選択を単に可能とする構築物のマウス ES 細胞において、遺伝子中へのランダムな挿入に関連し、そしてこれは配列決定のために容易にレスキューされ得る (G. Hicks ら、Nature Genetics、16、338-334)。次いで、新規配列を有する遺伝子中にノックアウト変異を有するトランスジェニックマウスは、遺伝子機能を探るために容易に作製され得る。現在では、本技術は、マウス ES 細胞においてうまく発現するマウス遺伝子の10%に対して上手く作用する。本発明のポリヌクレオチドの組み込み構築物中への包含は、本技術がマウスにおいて発現される全ての遺伝子を同定するよう拡張されることを可能とする。

10

#### 【0086】

(発明の詳細な説明)

本発明は、例のみの目的でここに記載され、そして本明細書に添付される図面を参照して記載される。

20

#### 【実施例】

#### 【0087】

(実施例)

(実施例1)

(UCOEおよび選択エレメントと隣接する発現可能遺伝子)

(材料および方法)

(PGK-Puro CET 発現ベクターの構築)

(CET700)

CMV-MCS-SV40pAカセットを、AseI/AflIフラグメントとしてCET31 (A CMV MCS pA SV40Neoベースのプラスミド) から取り出し、T4 DNAポリメラーゼで平滑末端化し、そしてEcoRVで消化したpPGK-Puro (pBluescript中の、mPGKプロモーター、プロマイシン耐性遺伝子、bGHpA) に連結させた。

30

#### 【0088】

(CET720)

CET20 (pBluescript中の8.3kb hnRNPA2フラグメント) を、HindIIIで消化し、8kbのRNP UCOEを得、次いで、HindIIIで切断したCET700中に連結させた。

#### 【0089】

(CET710)

人工的なUCOEを、XbaI/ClaIフラグメントとしてCET21 (pBluescript中の人工的なUCOE) から取り出し、T4 DNAポリメラーゼで平滑末端化し、HindIIIで消化したCET700中に連結させ、そして再度、T4 DNAポリメラーゼで平滑末端化した。

40

#### 【0090】

(CET230)

約160bpを取り出すために、pUC19をNarIおよびEcoRIで消化し、その後、平滑末端化および再連結することによってこのベクターを構築した。これによって、ベクター骨格中の2つのPvuI部位およびPvuII部位の1つを除去した。(MCSが除去された) CMV-EGFP-SV40pAカセットを、AseI/AflII消化物としてpEGFPN-1 (Clontech) から切り取り、その後平滑末端化し、次

50

いで、Nde I および Eco 109 I で消化しそして再度平滑末端化した pUC19 ベクター骨格中に挿入した。

#### 【0091】

次いで、PGK-Puro-bGpA カセットを、pPGK-Puro から EcoRI / XhoI 平滑末端化フラグメントとして取り出し、上記ベクターの単一の PvuII 部位に挿入した。最後に、8.3 kb hnRNPA2 フラグメントを、CET20 由来の HindIII フラグメントとして、このベクターの単一の HindIII 部位に挿入した。

#### 【0092】

明確さのために：

10

CET230 は、「空の」ベクター CET210 の EGF P 発現バージョンであり、CET711 は、「空の」ベクター CET710 の EGF P 発現バージョンであり、CET721 は、「空の」ベクター CET720 の EGF P 発現バージョンである。

#### 【0093】

異なる抗生物質耐性遺伝子および代替的プロモーターまたは UCOE を有する CET720 に基づくベクターは、以下の様式で構築され得る。PGK プロモーター (bp 11384 ~ 11894) および bghpA (bp 12567 ~ 12893) を、制限酵素消化によって CET720 から取り出した。これらのエレメントは、pBluescript 骨格に挿入され得、その結果、制限酵素部位は、その遺伝子を発現可能な様式で、PGK プロモーターおよび bghpA の間の (PCR または制限酵素消化に由来する) 任意の耐性遺伝子配列の挿入に関して利用可能である。CMV-MCS-SV40 pA 発現カセットをまた、CET720 から取り出し (bp 10533 ~ 11380)、そして上記ベクターの PGK プロモーターに対して 5' 側に挿入し得；あるいは、mCMV-MCS-SV40 pA 発現カセットを、同じ位置 (CET801-EGF P 発現バージョン、CET821-EGF P 発現バージョン、CET824-EGF P 発現バージョン) に配置し得る。hnRNPA2 UCOE を、制限酵素消化によって CET720 から取り出し (bp 2240 ~ 10525)、そして上記ベクターの CMV 発現カセットに対して 5' 側に挿入し得るか、あるいは他の UCOE (例えば、マウス hnRNPA2) を同じ位置に挿入し得る (CET824-EGF P 発現バージョン)。

20

#### 【0094】

明確さのために：

30

CET741 は、「空の」ベクター CET740 の EGF P 発現バージョンであり、5' 側にヒト RNP UCOE および 3' 側に Sfradiae neo<sup>r</sup> 遺伝子を含む。

#### 【0095】

CET761 は、「空の」ベクター CET760 の EGF P 発現バージョンであり、5' 側にヒト RNP UCOE および 3' 側に E. coli アミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ (hygro<sup>r</sup>) 遺伝子を含む。

#### 【0096】

CET781 は、「空の」ベクター CET780 の EGF P 発現バージョンであり、5' 側にヒト RNP UCOE および 3' 側に改変された S. albioniger プロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子を含む。

40

#### 【0097】

CET821 は、「空の」ベクター CET820 の EGF P 発現バージョンであり、5' 側にヒト RNP UCOE および 3' 側に野生型 S. albioniger プロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子を含む。EGF P 導入遺伝子の発現は、(ヒトよりむしろ) マウス CMV IE プロモーターによって駆動される。

#### 【0098】

CET824 は、「空の」ベクター CET823 の EGF P 発現バージョンであり、5' 側に (ヒトよりむしろ) マウス RNP UCOE および 3' 側に野生型 S. albioniger プロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子を含む。

50

## 【0099】

(pCIAベクター)

これは、染色体に組込まれた場合、最終的に最適な配置 (UCOE-発現カセット-耐性カセット) でのUCOE発現ベクターの構築を容易にする一連のベクターである。

## 【0100】

CET900は、MCSに隣接する希少な制限酵素部位の対をその中に有する空のクロニングベクターである。CET901およびCET902は、それぞれhCMVプロモーターおよびmCMVプロモーターである、MCSおよびSV40 pAを含む。この希少な制限部位の同じ対はまた、これらのカセットに隣接する。

## 【0101】

ベクターのCET1000シリーズは、UCOEおよび耐性発現カセットの種々の組合せを含む。これらはまた、CET900シリーズと同じ希少な制限部位を、UCOEの3'位および耐性カセットの5'位に含む。このベクターはまた、UCOEの5'側および耐性カセットの3'側に、線形化部位を含む。

## 【0102】

従って、任意の導入遺伝子についての発現カセットを、CET900シリーズに構築し、次いで、CET1000シリーズ中に容易に移し得、その結果、染色体に組込まれた場合、最終的な配置は、所望のUCOE-発現カセット-耐性カセットである。

## 【0103】

上記に記載されるように、抗生物質遺伝子は、制限消化またはPCRによってCET1000シリーズ内で交換可能であり得る。

## 【0104】

(トランスフェクション)

CHO K1細胞を、トランスフェクトし、そして標準的方法に従って、そして、参考として援用される同時係属中の出願に記載されるように、選択した。

## 【0105】

(結果)

図2を特に参照すると、CET721およびCET230でトランスフェクトされた細胞の比較は、CET721によって得られる、一貫して高いレベルの発現を示す。これら2つのベクターは、両者がEGFP遺伝子に駆動されるCMVプロモーターに作動可能に連結された8kbのhnRNP由来UCOEを有し、そして両者がpgk/プロマイシン耐性遺伝子エレメントを有するという点で類似する。しかし、PvuIによる線形化に続いて、宿主細胞染色体へのCET230の組込みによって、エレメントがpgk/Puro、hnRNP UCOE、EGFP遺伝子の順で配置されるエレメントを生じる。CET721を用いた同じプロセスによって、EGFP遺伝子がUCOEおよびpgk/Puroによって隣接されるようになる。CET230を用いて得られる発現レベルは、pgk/Puroエレメントを有さないが、同じUCOEおよびEGFP発現を駆動するプロモーターを有するベクターである、CET220を用いて得られた発現レベルよりも、有意に高くはない。全てのUCOE保持ベクターは、基準のEGFP発現プラスミドと比較して増加した発現を示す。

## 【0106】

図3は、蛍光の中央値によって示された増加した発現は、トランスフェクション後の全ての時点において、発現に関してポジティブであると判断されるトランスフェクトされた集団内の増加した細胞集団にもまた反映されることを示す。これは、位置の効果の欠如の尺度である。なぜなら、この構築物のランダムな組み込みは、トランスフェクトされた細胞の(クローン化されない)集団内の発現レベルの範囲の結果を通常生じるからである。このことは、5'側のUCOEおよび3'側の選択エレメントの組合せによって、克服され、同質で高度に発現する集団を生じる。

## 【0107】

図2のいくつかの細胞プールにおける発現レベルは、非常に高いので、生成された蛍光は

10

20

30

40

50

、検出器の能力を超過した。

#### 【0108】

図4において、測定は、検出器の応答の直線領域に補正し、構築物間の比較を可能にする。これは、CET721に使用されるUCOEおよび3'側に隣接する選択エレメントの組合せが、UCOE単独(CET220)で得られるEGFPの発現レベルまたはUCOEの5'側に配置された選択エレメント(puro<sup>r</sup>)で得られるEGFPの発現レベルに比べて約7倍に増加した発現レベルを生成することを示す。UCOEおよび選択マーカーに隣接する発現された導入遺伝子が、発現のブーストを得るために必要とされることは明らかである。

#### 【0109】

この効果は、特定の選択マーカーに限定されない。図7は、ヒトRNP UCOEの5'側に作動可能に連結されたEGFPの発現と、5'側(CET745)または3'側(CET741)のいずれかに配置されたS. fradiaeネオマイシン耐性遺伝子の発現とを比較する。既に高い発現レベルのほぼ2倍を生じる。

#### 【0110】

(実施例2 他の3'側に隣接する選択マーカーの効果)

(結果)

図5は、5'側にヒトRNP UCOEおよび3'側に隣接する種々の抗原物質耐性遺伝子にEGFP導入遺伝子を隣接する効果を示す。CET701は、UCOEを含まないが、野生型S. alboniger puro<sup>r</sup>を有するコントロールである。CET721は、5'側にUCOEおよび3'側にpuro<sup>r</sup>の両方を有する。CET704は、S. fradiae neo<sup>r</sup>を含むが、UCOEを含まず、CET741は、両方を含む。CET705は、S. hygroscopicus hygro<sup>r</sup>を含むが、UCOEを含まず、CET751は、両方を含む。CET706は、E. coli hygro<sup>r</sup>を有するが、UCOEを有さず、CET761は、両方を有する。CET708は、コドン改変puro<sup>r</sup>を有するが、UCOEを有さず、CET781は、両方を有する。全ての場合において、3'側に隣接する耐性遺伝子のブースト効果は、明白である。

#### 【0111】

(実施例3 他のUCOEおよびPuro選択エレメントの組合せ)

(結果)

図2および図3に示されるように、人口的に構築したUCOE(CET711)を有する匹敵するプラスミドからの発現は、蛍光の中央値およびポジティブ細胞の集団の両方について、RNP UCOEで得られた発現に匹敵する。このことは、隣接する第2のCpGリッチエレメントによるUCOEの効果の増幅の現象がRNP UCOEおよびpgk/Puroエレメントの特定の組合せに制限されず、一般的な現象であることを実証する。図4におけるCET711発現およびCET721発現の比較は、わずかに低いレベルの発現がCET711で得られたが、この発現は、UCOE単独で得られた発現よりもなお少なくとも6倍高かったことを示す。

#### 【0112】

図6は、発現を駆動するためにマウスCMVプロモーターを使用したヒトhnRNA UCOE(CET821)およびマウスの等価物(CET824)のいずれかで得られた匹敵する効果を示す。CET721は、ヒトhnRNP UCOEを含み、ヒトCMVプロモーターを使用する。

【図面の簡単な説明】

#### 【0113】

【図1】図1は、「空の」ベクターCET200.1、CET210、CET710およびCET720のマップを示す。増強された緑色蛍光タンパク質(EGFP)遺伝子のマルチクローニングサイトへの挿入によって、それぞれCET230、CET711およびCET721を得る。全てのベクターは、挿入された遺伝子が発現されるCMVプロモーターを含む。しかし、CET210(およびそのEGFP発現誘導体であるCET230

10

20

30

40

50

）の場合、そのような挿入された遺伝子には、プラスミド中でUCOEおよびpgk／プロマイシン耐性要素が隣接するが、後者は、すぐ隣ではない。より重要なことには、ベクターは、トランスフェクションの前にプラスミドを線形化するために使用されるPvuI部位によって切り離される。宿主細胞染色体への組込み後、UCOEおよびpgk／プロマイシン耐性要素の両方が遺伝子の同じ側に組込まれるので、このことによって、もはやどの遺伝子も隣接しなくなる。CET710（およびそのEGFP発現誘導体であるCET711）およびCET720（およびそのEGFP発現誘導体、CET721）の場合、PvuI線形化によって、片側でUCOEに密接に隣接した遺伝子の組込みを生じ、もう片側でpgk／プロマイシン耐性要素に密接に隣接した遺伝子の組込みを生じる。CET210（およびCET230）およびCET720（およびCET721）が、hnRN 10  
NP誘導性UCOEを保持するのに対して、CET710（およびCET711）は、「人工的な」βアクチン／PDCD2誘導性UCOEを保持する。

【図2】図2は、トランスフェクション後、示された日に測定したFACS分析の蛍光の中央値によって測定された、CHO-K1細胞にトランスフェクトされた種々のベクターからのEGFPの発現を示す。「EGFP」は、コントロール（pEGFP）非UCOE含有プラスミドでトランスフェクトした細胞を示す。CET220は、EGFP発現ユニットがhnRN 20  
NP誘導性UCOEに作動可能に結合されるが、pgk／プロマイシン耐性要素には結合されないプラスミドでトランスフェクトした細胞を示す。そのかわりに、SV40／ネオマイシン耐性要素を使用する。残存する細胞を、図1において示される構造物であるCET230、CET711またはCET721でトランスフェクトする。

【図3】図3は、トランスフェクション後、示された日の発現がポジティブであると判断された、図2に示された細胞集団の割合を示す。

【図4】図4は、FACSscanの検出能力を超えずに比較を可能にするように補正された蛍光の中央値によって測定された、ベクターCET220、CET230、CET721およびCET711でトランスフェクトされたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現を示す。このことは、選択マーカー（puro<sup>r</sup>）を、発現可能な導入遺伝子（EGFP）の5'（CET230）または3'（CET721）のいずれかに配置することに匹敵する効果を明らかに示す。

【図5】図5は、FACSscanの検出能力を超えずに比較を可能にするように補正された蛍光の中央値によって測定された、ベクターCET701、ベクターCET721、ベ 30  
クターCET704、ベクターCET741、ベクターCET705、ベクターCET751、ベクターCET706、ベクターCET761、ベクターCET708およびベクターCET781でトランスフェクトしたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現を示す。

【図6】図6は、5'側のヒトhnRNA UCOEおよびマウスhnRNA UCOEを3'側のプロマイシン耐性遺伝子と比較した、ベクターでトランスフェクトしたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現レベルを示す。

【図7】図7は、Streptomycinネオマイシン耐性遺伝子の位置のEGFP発現に対する効果を示す。CET741は、導入遺伝子の3'側に選択マーカーを有し、CET745は、導入遺伝子およびUCOEの5'側にこのマーカーを有する。このUCOE 40  
Eは、両方の場合においてヒトRNP UCOEである。

【図8】図8は、プラスミドCET700のマップを示す。

【図9】図9は、プラスミドCET710のマップを示す。

【図10-1】図10は、CET710のヌクレオチド配列を示す。

【図10-2】図10の続き。

【図10-3】図10の続き。

【図10-4】図10の続き。

【図10-5】図10の続き。

【図10-6】図10の続き。

【図10-7】図10の続き。

【図10-8】図10の続き。

【図11】図11は、プラスミドCET720のマップを示す。

【図12-1】図12は、CET720のヌクレオチド配列を示す。

【図12-2】図12の続き。

【図12-3】図12の続き。

【図12-4】図12の続き。

【図12-5】図12の続き。

【図12-6】図12の続き。

【図12-7】図12の続き。

【図12-8】図12の続き。

10

【図12-9】図12の続き。

【図12-10】図12の続き。

【図13】図13は、野生型*S. alboniger*プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

【図14】図14は、改変された*S. alboniger*プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

【図15】図15は、*S. fradiae*アミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

【図16】図16は、*S. hygroscopicus*ハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

20

【図17】図17は、*E. coli*アミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ (*hygro<sup>r</sup>*) 遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

【図18】図18は、トランスポゾンTn5 (*Klebsiella pneumoniae*) ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す。

【図19-1】図19は、マウスhnRNP A2 HindIIIフラグメントのヌクレオチド配列を示す。

【図19-2】図19の続き。

【図19-3】図19の続き。

【図19-4】図19の続き。

【図19-5】図19の続き。

30

【図19-6】図19の続き。

【図20】図20は、プラスミドCET1010のマップを示す。

【図21-1】図21は、CET1010のヌクレオチド配列を示す。

【図21-2】図21の続き。

【図21-3】図21の続き。

【図21-4】図21の続き。

【図21-5】図21の続き。

【図21-6】図21の続き。

【図21-7】図21の続き。

【図21-8】図21の続き。

40

【図21-9】図21の続き。

【図22】図22は、プラスミドCET1020のマップを示す。

【図23-1】図23は、CET1020のヌクレオチド配列を示す。

【図23-2】図23の続き。

【図23-3】図23の続き。

【図23-4】図23の続き。

【図23-5】図23の続き。

【図23-6】図23の続き。

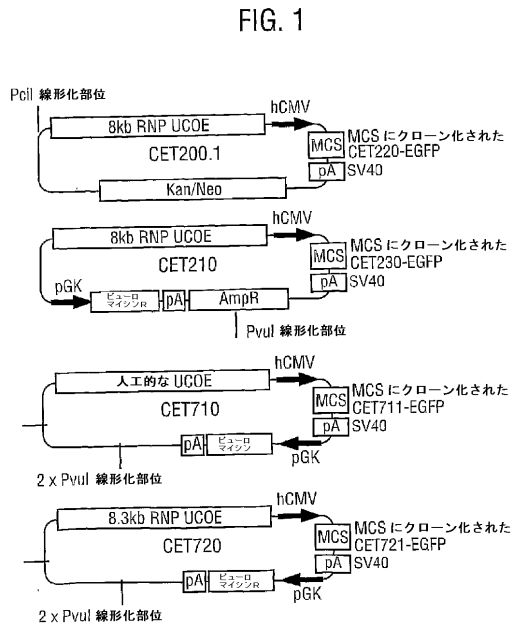
【図23-7】図23の続き。

【図23-8】図23の続き。

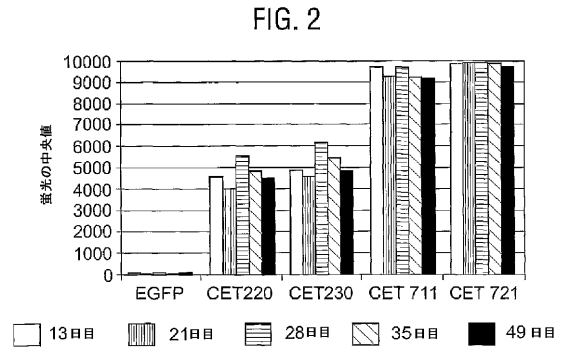
50

- 【図 2 3－9】図 2 3 の続き。
- 【図 2 4】図 2 4 は、プラスミド C E T 1 0 3 0 のマップを示す。
- 【図 2 5－1】図 2 5 は、C E T 1 0 3 0 のヌクレオチド配列を示す。
- 【図 2 5－2】図 2 5 の続き。
- 【図 2 5－3】図 2 5 の続き。
- 【図 2 5－4】図 2 5 の続き。
- 【図 2 5－5】図 2 5 の続き。
- 【図 2 5－6】図 2 5 の続き。
- 【図 2 5－7】図 2 5 の続き。
- 【図 2 6】図 2 6 は、プラスミド C E T 1 1 1 0 のマップを示す。 10
- 【図 2 7－1】図 2 7 は、C E T 1 1 1 0 のヌクレオチド配列を示す。
- 【図 2 7－2】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－3】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－4】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－5】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－6】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－7】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－8】図 2 7 の続き。
- 【図 2 7－9】図 2 7 の続き。
- 【図 2 8】図 2 8 は、プラスミド C E T 1 1 2 0 のマップを示す。 20
- 【図 2 9－1】図 2 9 は、C E T 1 1 2 0 のヌクレオチド配列を示す。
- 【図 2 9－2】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－3】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－4】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－5】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－6】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－7】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－8】図 2 9 の続き。
- 【図 2 9－9】図 2 9 の続き。
- 【図 3 0】図 3 0 は、プラスミド C E T 1 1 3 0 のマップを示す。 30
- 【図 3 1－1】図 3 1 は、C E T 1 1 3 0 のヌクレオチド配列を示す。
- 【図 3 1－2】図 3 1 の続き。
- 【図 3 1－3】図 3 1 の続き。
- 【図 3 1－4】図 3 1 の続き。
- 【図 3 1－5】図 3 1 の続き。
- 【図 3 1－6】図 3 1 の続き。
- 【図 3 1－7】図 3 1 の続き。

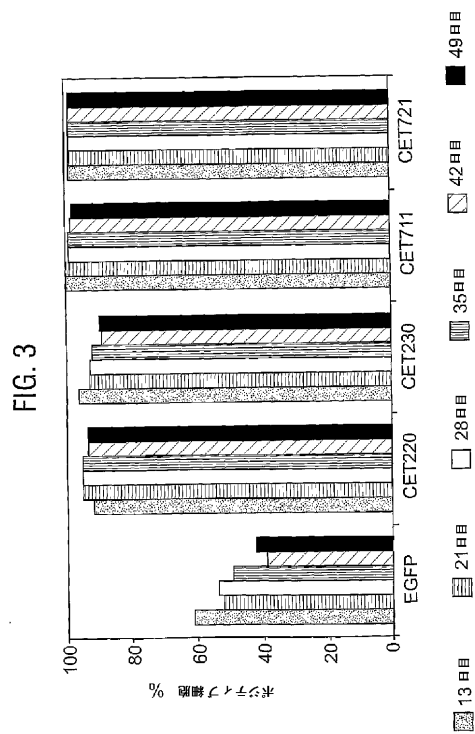
【図 1】



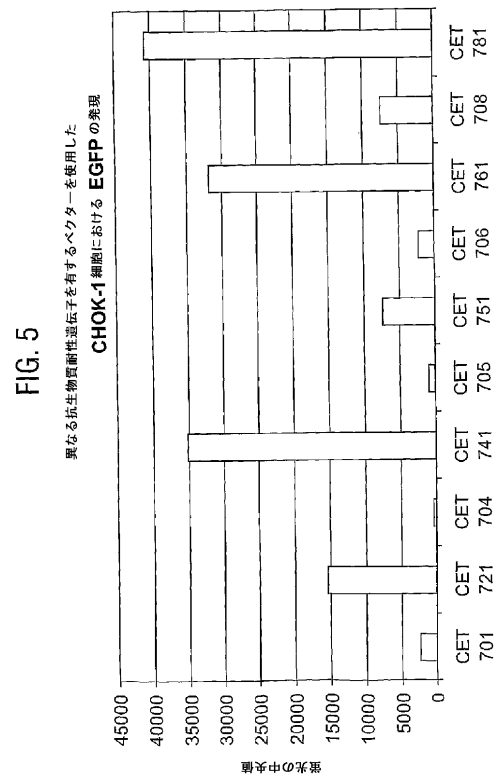
【図 2】



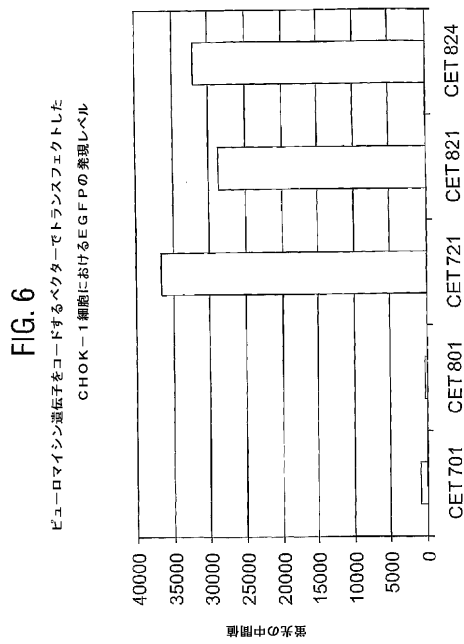
【図 3】



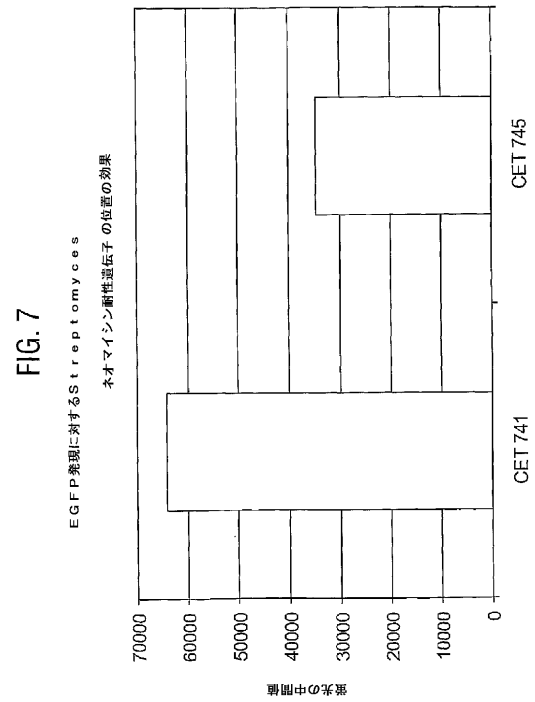
【図 5】



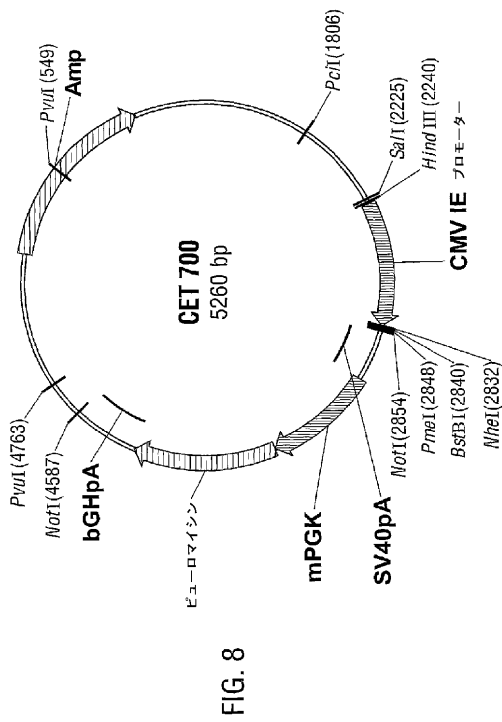
【図 6】



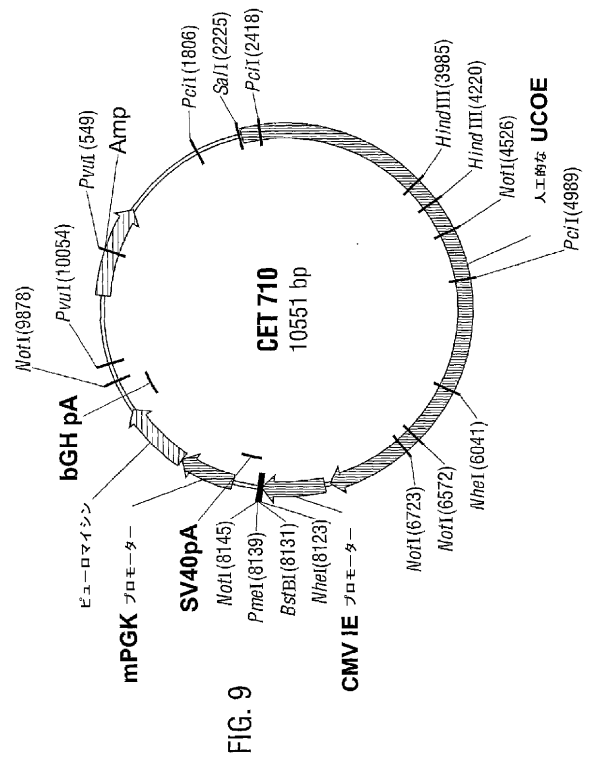
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 10-1】

FIG. 10 CET710 スクレオチド配列

|      |             |             |             |            |             |
|------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| 1    | GGTGGCACTT  | TTGGGGGAAA  | TGTGGCGGGA  | ACCCCTATTT | GTTATTTT    |
| 51   | CCACCGGTAA  | AGGCCCGTIT  | ACAGCGCGCT  | TGGGATATAA | CAATATAAAA  |
|      | CTAAATACAT  | TCAATATATG  | ATCCCGCTCAT | GAGACATATA | CCCTGATATA  |
|      | GATTATATGA  | ATTATATATG  | TAGCGAGATA  | CTCTGTATAT | GGGACTATTT  |
| 101  | TGCTTCAATA  | ATATTGAAAA  | AGGAAGAATA  | TGACTATTCA | ACATTTCCGT  |
|      | ACGAAGTTAT  | TATAGCTTTT  | TCCTTCTCAT  | ACTCATATAT | TGTAAAGGCA  |
| 151  | GTCGCGCTTA  | TTCCCTTTTT  | TGGCGCATTT  | TGCTTTCCTG | TTTTTGTCTA  |
|      | CAGCGCGAAT  | AGGCGAAAAA  | AGCCGCTTAA  | ACGGAGAGAC | AAACACGAT   |
| 201  | CCGAGAAAGG  | CTGGTGAAGG  | TAAAGAGATG  | TGAGATATAG | TTGGTTCGAC  |
|      | GGCTCTTGGG  | GAGCAGCTTC  | ATTTCCTAAG  | ACTTCTAGTG | ACCCGACGTG  |
| 251  | GAGTGGGTAT  | CATCGAGCTG  | GMCTTCAACA  | CGGTAGAGAT | CCCTGAGAGT  |
|      | CTACCCCAAT  | GTAGCTTTCAC | CTAGAGTTCG  | CGCCATTTCT | GGAACTCTCA  |
| 301  | TTTCGCCCCG  | AGAGAGCTTT  | TCCATATGAT  | AGCACTTTTA | AAGTCTGTGT  |
|      | AAAGCGGGGG  | TTCTTGCAAA  | AGGTTACTAC  | TGGTGAATAA | TTCAAGACGA  |
| 351  | ATGTGGCGCG  | GATTTATCCC  | GTATTGACGC  | CGGGCAAGAG | CAACTCTGCT  |
|      | TACACCGCGG  | CATATATAGG  | CATAACTGCG  | GGCGGTCTCT | TTGTAGCGAG  |
| 401  | CGCGCATACA  | CTATTCTCAG  | AATGACTGCG  | TGAGTACTCT | ACCACTGACA  |
|      | CGCGCTATGT  | GATAGAGTGT  | TTACTGAACT  | AACICATGAG | TGGTCACTGT  |
| 451  | GAAGAAGCAT  | TTACGATGTC  | CATGACATGA  | AGAGAAATAT | CGAGTGTCTG  |
|      | CTTTTCTGAT  | AATGCTTACC  | GTACTGTCTA  | TCTTCTAATA | CGTCAAGGAG  |
| 501  | CATAACCAAT  | AGGATATACG  | CTGCGGCCAA  | CTTACTCTCT | ACAGGATCTG  |
|      | CTATTGTATG  | TCACTATATG  | GAGCGCGATT  | GATAGAGAGT | TGTTCCTAGC  |
| 551  | GAGCGCGAAA  | GGAGCTAACG  | CGTTTCTTGC  | ACAACTAGGG | GGACCAATGA  |
|      | CTCTGGCTTT  | CCTCGATTTG  | CGAAAATAAG  | TGTTGTACCG | CTTAGTACAT  |
| 601  | ACTCGGCTTG  | ATCGTTGGGA  | ACCGGAGCTG  | AATGAAGCCA | TACCAAAACGA |
|      | TGACCGGCAAC | TACCAACCTT  | TGCGCTCGAC  | TTACTTCGCT | ATCGTTTCTG  |
| 651  | CGAGCGGTAC  | ACCGAGATGG  | CGCTAGCAAT  | GGCAACAACG | TTGGCGCAAC  |
|      | GCTCGGCACTG | TGGTGTATCG  | GAGTCTGTTA  | CCGTTGTTCG | AACGCGTTTG  |
| 701  | TATTAACATG  | CGAACCTACT  | ACTCTAATCT  | CCCGCGACAA | ATTAATATAG  |
|      | ATAATATGAC  | TGCTGATGAA  | TGAGATCGAA  | GGCGCGTGTG | TAAATATCTG  |
| 751  | TGGATGGAG   | CGGATAAAGT  | TGCAAGACCA  | CTTCTGCGCT | GGCGCGTCTG  |
|      | ACCTACCTCC  | GCTATTCTTC  | ACGTCCTGCT  | GAAGACGCGA | CGCGGGAAGG  |
| 801  | GGCTCGCTCG  | TTATTTCTCT  | ATAAATCTCG  | AGCCGCTGAG | CGTGGGCTCT  |
|      | CCGACCGGAT  | AAATAAGACG  | TATTTAGAGC  | TCGGCGACAG | CGTGGCGAGG  |
| 851  | CGGCTGATAT  | TGACGATCTG  | GGGCAAGATG  | GTACGACCTG | CGCTATCTGA  |
|      | CGCCATACGA  | ACCTGTGTAC  | CGCGTCTAC   | CATCTGGGAG | GGCAATAGCA  |
| 901  | GTTATCTACA  | CGACGGGGAG  | GAGGCAACT   | ATGGATGAAC | GAATAAGACA  |
|      | CAATAGATGT  | CGTGGCGCTC  | AGTGGTGTGA  | TACCTACTCT | CTTTATCTGT  |
| 951  | GATGCTGTAG  | AAGGCTGTCT  | CACTGATTTA  | GCATTGTGTA | CTGTGACAGC  |
|      | CTAGCGACTCT | TATCGACGGA  | GTAGCTAATT  | CGTAACCATG | GACAGCTCTG  |
| 1001 | AAGTTTACTC  | TATATACTAT  | GTTTGTGAT   | TAAACCTTCA | TTTTTAATTT  |
|      | TTCAATATGAG | TATATATGAA  | ACTCTACTAA  | ATTTTGAAGT | AAAAATTAAC  |
| 1051 | AAAGAGATCT  | AGGTGAAGAT  | CGTTTGTGAT  | AATCTCATGA | CCAAAATGAA  |
|      | TTTTCTCTAG  | TCCACTTCTA  | GGAAAACATA  | TAGAGTACT  | GGTTTATAGG  |
| 1101 | TTAAGCTGAG  | TTTTCTGCTG  | AGAGCGCTCT  | AGACCCGCTA | GAAGAATACA  |
|      | AATTCGACTC  | AAAAGCAAGG  | TGACTTCCGAG | TCTGGGCGAT | CTTTCTTATG  |
| 1151 | AGGATATCTC  | TTTCTCTCTG  | CTTCTCTCTG  | CGCTATCTCT | CGCTATCTCT  |
|      | TTCTTAGAGG  | AACTTAGAGG  | AAAAGAGAGC  | GGGACAGCTT | GAGCAAGCTT  |
| 1201 | ACAAAACACG  | CCACCTTACC  | AGCGGTGGTG  | TCTTTCGCGG | ATCAAGAGCT  |
|      | TGTTTCTTTC  | TTGCTGGTGG  | TGGCGACCAA  | ACAAACGGCC | TAGTCTTCGA  |
| 1251 | ACCAACTCTT  | TTTTCGGAAG  | TATCTGCTCT  | CAGCAGAGCG | CAGATACCAA  |
|      | TGGTTAGAGA  | AAAGGCTTCC  | ATATGACGAA  | CGCTCTGCGC | GTCATAGTTT  |
| 1301 | ATACTGTCTC  | TCTAGGTGAG  | CGCTAGTTAG  | GGCACCCTAT | CAAGAACTCT  |
|      | TATGACAGGA  | GAATACATAT  | GGCATCAACT  | CGGTGGTGA  | GTCTCTGAGA  |

【図 10-3】

FIG. 10( 続き )

|      |            |             |            |            |             |
|------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| 2751 | IATGCACTGT | AGATAAAGTG  | ACAAAATTTG | GTATCTAAAA | CTGGCCAGAT  |
|      | ATACGTGACA | TTTATTTGAC  | TGTTTAAACA | CATAGATTTT | GACCGGCTCA  |
| 2801 | GAAGAAGAAA | CTTTTAAGGG  | GGCCTTCTCG | GTGGCCGCTG | CTGTGCTAGG  |
|      | CTTCTCTTTT | GAATAATPCC  | CGGGAGAGCG | CACGGGCTGT | GACAGGATCC  |
| 2851 | CATCAGACTC | ATCCGAGACC  | GAGAAACCGA | CTTGGGACCC | AGAGGAGACT  |
|      | GTGATCTGTA | TAGGCTTGGG  | CTCTCTTGGT | AGACGCTGGG | TCGCTTGTAA  |
| 2901 | AGCAAGCTTC | CAGACTCTTG  | TGCGACCTTA | CGCTAGGAGC | CATCTGGATA  |
|      | TGGTCTGGAG | CTGCTAGAAC  | AGCTCGGAGT | GAGIACCTGG | CGCTAGGATA  |
| 2951 | CCGACCTCTG | TCTTTACAGG  | GAGCAGACAA | CCCTCTCTAT | GTGTCAGAAA  |
|      | GGGTGGGACA | AGAAATGTCC  | CGCTCTCTCT | GTGGAGAAAT | CACAGTCTTT  |
| 3001 | ACAAAGTCCA | GGAAATGATG  | TTTTTACCTG | GGCAATATCT | GAATAATGTA  |
|      | TGTTTCAAGT | CGTCTAGATA  | AAAATGGACT | CGGTATATGA | CTTTAAACAT  |
| 3051 | TGCTACAGCG | TCCAAAGTGA  | TCTCTCTCTT | CAGTACCTCT | CTTTAGAGCA  |
|      | ACGATGTGCG | AGGTTTCACT  | CAGAAAGGAG | GTCATGGAGA | GAAGATCTCT  |
| 3101 | CATGAGGCGC | TTTCTCTCAA  | TGTTTATGAT | TAAACCACTA | ATGAATAGAG  |
|      | GTACCTCGGG | AAAGAGGTTT  | CATATACAAA | ATGCTGTAAT | TACTTACTCT  |
| 3151 | TCTGGAATCT | CTGTACCAAT  | CTGCTGTATA | ATCTCTGAGT | AATCTCTCTT  |
|      | AGGACTTGA  | CGAATGTGTA  | CGAGGGATAT | TAGAGCTACA | TGAGAAAGAA  |
| 3201 | TTCCACAAAC | TCAGGATATA  | TCTCATCTTC | TGTTTCTATT | ACAAATTTCAA |
|      | AAGGTGTGAG | AGTCCGATAT  | AGAGTAGAAG | ACAAAGATAA | TGTTAAAGTT  |
| 3251 | ATTCCTGAAA | AAAGGAGTTT  | TGGTCTGGAA | TTATATAGCT | CAGATGATCT  |
|      | TAAGACCTTT | TTCTCTTACG  | ACCAAGCTCT | AAATATAGCT | GTCTACTAGA  |
| 3301 | GAACACAAAA | GGACAGCACT  | ACTATGATCT | ATTATGTTTT | GAAGACAGCT  |
|      | CTTTGTTTTT | CTCTGTGACA  | TAACTATGAT | IAAATCAAAA | CTCTGTCTAG  |
| 3351 | TAAATATTTG | CTCTCTCTTA  | AGTACTATAT | TCCCTATAGT | TCTGCAATTT  |
|      | ATTATTAACG | GAGAGAGATT  | TCAATATATA | ATCTCTGAGT | DATTCAGTGA  |
| 3401 | TAGACAAAGG | GTCTATAAAT  | AAATGCTPAT | ATGCTAGACT | DATTCAGTGA  |
|      | ATCTATTTCC | CAGATATTA   | TTTCTAGATA | TACCACTGTA | ATAAGTCTAT  |
| 3451 | TTTCTAGCTC | ACAGGCTTTT  | TTTTTTTTTT | ACAAAGGCTG | TCCAGGCGAT  |
|      | AAGTCTGAAG | TCTCGGAAAA  | AAAAAATAAA | TGTTTCCACA | AGGTCCGATC  |
| 3501 | AAAAAATTTA | AAATACATTA  | CTCTCCCTAA | TTTTTACCTT | AAAGTTGACC  |
|      | TTTTTAATAT | TGATGATPAT  | GGAAAGGATT | AAAAAGGAAA | TTTCAACGAG  |
| 3551 | TGGAATATTC | TGGGTTGACA  | AAGGAGATGA | AACTGAACCT | AGACITAAAA  |
|      | AGCTTTATAG | ACCAACAGCT  | TTCCGCTACT | TTGACCTGAC | CTTGAATTTT  |
| 3601 | AAAGATATAC | CGACCTGTCT  | GTGCAAGAGC | CTGCTATGCT | CCCAATCTCC  |
|      | TTTTTTAATG | GGTGGACCAA  | AGATGCTTCC | GGGAAATACA | GGGTAGAGAG  |
| 3651 | AGTCTAGGTT | CTGATGCTTC  | TTGCTGCAAT | AAATATGCTT | GTGGCATCTG  |
|      | TCAGATGCCA | CACTAGCGAGG | AAAGAGCTCA | TTATACGAAA | CACGCTAGAC  |
| 3701 | GAGCAGGTTT | TGGGGCTTAA  | ACAGGACCAA | ACCTCTGCA  | GATGAGCAGC  |
|      | CTCGTGCAAA | ACCCCGGATG  | TCTCGGTGTT | CGGAGCTGTT | CTACTCTGTC  |
| 3751 | AGACTTAAGC | TGAGACATACA | CTGATTTCTC | GGTTTCTCGC | GGAGGATTTT  |
|      | TCCTGAATCG | ACCTCTGTGT  | GATTAAGAGC | ACCTCTAAGA | CCCTCTAAGA  |
| 3801 | CAGAGGCTGG | CTCATATGAG  | TAAAAATCGT | TTTTCTCGGT | TAGTGTGATG  |
|      | CGCTCTTACC | GATATATGCA  | AGAGGACCTT | AAAGGACCTT | CCCAATAGAG  |
| 3851 | CTAAAGATCA | AGAGAGATTA  | AGAGAGAAAT | TTTTATATCT | AAGCAATACA  |
|      | GATTTTATAG | TTTTTCTPAT  | GTCTCTTCTC | AAATATAGAG | TTGCTTTTGT  |
| 3901 | GCAATCTACA | TATTTTATCC  | GTCTGACGTA | AACTGAAAA  | TAAACAGAAC  |
|      | CGTTAAGTGT | ATAAATATAGG | AGAGCTGCTT | TTTGTACTTT | ATTTGTTGTT  |
| 3951 | AAAAAGGAAA | TGAAGATGTT  | TGCTTTACGG | AATAAGCTTT | TAAAAATCCG  |
|      | TTTTTCTTCT | ACTTTCAAAA  | ACCAAGAGTC | TTATTCGAAA | TTTTTAGGTC  |
| 4001 | AACTAGATTT | CTCTCTGATTA | CACGCAACTC | AGTTGCTCTC | TAGAGGTTGT  |
|      | TTTTGATCTA | AGCAGGCTAT  | GTGGGTTGAC | TCAAGGAGAG | ATCTCCACCA  |
| 4051 | TGCTTTAATG | CAATATATAG  | AGAGCTATCT | TAAAGACGA  | CTGCCAAAA   |
|      | ACAGCTATTA | GTTTATATAT  | TTTATATGAT | AACTCTGCTT | GAGGCTTTT   |
| 4101 | TACGAAAGAG | CTACTGGATG  | CACTCTTCTC | AAGCAATATT | CTATTATCTG  |
|      | ATGCTTTTTT | GATGACCTCA  | GTGAAAGAGG | TCTGTATTAA | GATATATAGC  |

【図 10-2】

FIG. 10( 続き )

|      |            |             |             |             |             |
|------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1351 | GTAGCACCGC | CTACATACCT  | CGCTCTGCTA  | ATCTCTGTAC  | CAGTGGCTGC  |
|      | CTCTCTGGGG | GATGATATGA  | GGAGACGAT   | TAGGACAAATG | GTACAGGACG  |
| 1401 | TGCGATCTGG | GATATAGTCT  | GTCTTACCTG  | GTGGAGCTCA  | AGACGATGCT  |
|      | ACGGTCAACG | CTATTCTAGCA | CAGATAGGCG  | CAACCTGAGT  | TCTGCTATCA  |
| 1451 | TACCGGATAA | GGCGCAGCGG  | TGGGGCTTGA  | CGGGGGTTC   | GTGCAACAG   |
|      | ATGGGCTTAT | CCGGGTCTGG  | AGCCCGCAT   | GGCCGCCAAG  | CACTGTGTCT  |
| 1501 | CCCGAGCTTG | AGCGAACGAG  | CTACACGAA   | CTGAGATACC  | TACAGGTGGA  |
|      | GGGTGGAACC | TGCTTGTGCT  | GATGTGGCTT  | GACTCTATGG  | ATCTGCGACT  |
| 1551 | GGTATGAGAA | AGCGCCACCG  | TCCCGGAAGG  | GAGAAAGCGG  | GACAGGATTC  |
|      | CGATATCTCT | TGGCGGTGGG  | AAAGGCTTCC  | CTCTTCCGG   | CTGTCCATAG  |
| 1601 | CGGTAAAGCG | CAGGGTTCGA  | ACAGGAGAGC  | GCACAGGGA   | GCTTCAAGGG  |
|      | GGCATTTGCG | CTCCACGCTT  | TGCTCTCTCG  | CGCTCTCTCG  | CTAAGGCTCT  |
| 1651 | CGAAACGCTT | GTATCTCTTA  | TAGTCTCTTC  | GGTCTTCTG   | ACCTGTCTCT  |
|      | CTTTTGGGGA | CGATAGAAAT  | ATCAGAGACG  | CCCAAGCGG   | TGGAGCTTGA  |
| 1701 | TGAGGCTCGA | TTTTTGTGAT  | CGCTCTCAGG  | GGGCGGAGAG  | CTATGAAAAA  |
|      | ACTCGCAGCT | AAAAACACTA  | AGAGCAGTCC  | CGCCGCTGCT  | GATACCTTTT  |
| 1751 | AGCGCAGCAA | CGCGCGCTTT  | TGAGGCTTCC  | TGGGCTTTTG  | CTGGGCTTTT  |
|      | TGCGGTCTGT | GGCGCGGAAA  | AATGCGAAGG  | ACCGGAAAAA  | GACCGGAAAA  |
| 1801 | GTCTACATGT | TCTTCTCTCG  | GTATTCCTCT  | GATCTGTGCG  | ATAACCGTAT  |
|      | CGAGGTGACA | AGAAAGGAGC  | CAATAGGAGA  | CAATAGACAG  | TATTGGCATA  |
| 1851 | TACCGGCTTT | GAGTGAAGTG  | ATACCGCTCG  | CCGACCGGGA  | ACGACGAGAG  |
|      | ATGTCGGAAT | CTCATCTGAC  | TATGTCGAGC  | GGCTCGGCT   | TGCTGGCTCG  |
| 1901 | CGATCGAGCT | ATGAGCGAG   | GAGAGGAGAG  | AGCGCCCAAT  | ACGCAAACTA  |
|      | CGTCCCTCAG | TCACTGCTCT  | CTCTGCTTTC  | TCCCGGGTGA  | TGCTGTTCCG  |
| 1951 | CGCTCTCCCG | CGCGTGTGCG  | GATTCATATA  | TGCGACTGCG  | ACGACAGGTT  |
|      | GGAGAGGGGG | GGCGCAACCG  | CTAAGTAAT   | ACGTGACCG   | TGCTGTCCAA  |
| 2001 | TCCCGACTGG | AAAGCGGCGA  | GTGAGCGGCA  | CGCATATTAI  | GTGCTTATAG  |
|      | AGGCTCTGAC | TTTCCGCGCT  | CATCTCGGTT  | GGCTTAATTA  | CACTCAATCG  |
| 2051 | TCACTCATTA | GGCAACCCAG  | CGTTTCACT   | TTATGCTTCC  | GGCTCGPATG  |
|      | ATGATGATAT | CGGTGGGGTC  | CGAATATGGA  | ATATCAAGGG  | CCGAGCAIAC  |
| 2101 | TTGCTGGAAT | TGCGGAGACT  | ATACAAATTT  | CACACAGGAA  | ACAGATATGA  |
|      | AACTACGCTT | AACTACGCTT  | TATGCTTAAA  | TGCTCTCTCT  | TCTGATACAT  |
| 2151 | CCATGATATC | GGCAAGCGCG  | CAATTAACCC  | TCACTAAGGG  | GAACAAAAGC  |
|      | GGTACTAATG | CGGTTCGCGG  | AGTAACTTTC  | CTTGTCTTTC  | CTTGTCTTTC  |
| 2201 | TGGGTACCGG | GGCCCCCTCT  | GAGGTGAGG   | GTATCGATAA  | CGGTGATTAAG |
|      | ACCATGCGCC | CGGGGGGGAG  | CTCCAGCTGC  | CGATCTATT   | CGAGCTATTC  |
| 2251 | CTCATGGGAC | CTGATTTGTA  | CTCTTATCAG  | TCATTTATAT  | GACCTTAACT  |
|      | GAGTACCGTG | GACATAACAT  | AGTAAATATC  | AGTAAATATC  | CTGAAATATG  |
| 2301 | TCCCGCAGTA | TATTTTGGGG  | TCTCTCAAAA  | GACTCTGAGC  | ATCTGAGGAC  |
|      | AGGCTGCTAT | AAATAACCGG  | AGGAGGAGCT  | CTGACAGCTG  | TAGACTGGTG  |
| 2351 | TGAGCTCTTT | CTTCCCTATTA | TATGCTTATG  | ATCAGACGTA  | CGCTTCTGTA  |
|      | ACCTCACACG | GAGGGTAAAT  | ATAGGAGCAA  | TAGTCTGCTG  | TCCGCTCTCT  |
| 2401 | CAGAGTAAGA | CTCAAAACAT  | GTTTTGGGAT  | GATACAGCTG  | TATGACATAC  |
|      | GTCTCATCTC | GAGTGTGTTA  | CAAAACCTTA  | CATCATGACC  | ATACTTATGT  |
| 2451 | AAACCACTAA | GTCTGATGTT  | TCAATTTTGA  | TCTATAAACT  | TAAATTTTGG  |
|      | TTTGTGCTAT | CGACTACAAA  | AGTAAATATC  | AGATATTTAG  | ATAAATACAC  |
| 2501 | GTGTTTGTGT | GTATGGCTCA  | AGGCTCAAAAT | TGTAAATAT   | ATAATATATG  |
|      | CACCAAAACA | CATACGAGAT  | TCCGAGTTTA  | ACATTTTAAA  | TATATATACA  |
| 2551 | GACCAAAAGA | AGTTATACCC  | AGGACCTAAA  | TTTCTCTCAC  | TGCTAAATAG  |
|      | CTGCTCTCTC | TCACTCTGCG  | GGCTGAGGAT  | AAAGAGGTTG  | AAAGTTTATG  |
| 2601 | GGCATTTTCT | CATCTGATTC  | TCTCTGTCTA  | CGATTTTAAAT | GAGCTCATGC  |
|      | CGCTCAGAGA | GTGAGTAACC  | AGAGCAGACT  | GCTAAATATA  | TGCTGATGAG  |
| 2651 | ACCAACAGCC | CTTTATATATA | GGTAAAGTCT  | GGATAATATG  | TGGCTACTAT  |
|      | TGTTTGTGCG | GAATATATAT  | CTACTACGCA  | CTTATGATTA  | ACCGATGATA  |
| 2701 | AATAAATATA | GGCTCTAAGA  | TACTTGAGCA  | GACAGAGIAC  | TACCCAGAGG  |
|      | TTATTTTATT | CGGAGATTCT  | ATGACAGCTC  | CGTGTCTGAG  | ATGCTTCTCT  |

【図 10-4】

FIG. 10( 続き )

|      |            |             |            |            |             |
|------|------------|-------------|------------|------------|-------------|
| 4151 | AATTAACACC | ATACCTGGTA  | CCCACTGATT | AAAAGCTGGG | GGTTACCAAT  |
|      | TTAATTTGTT | TATGAGCAAT  | GAGTGTACAA | TTTTGGGAGT | CCATGGGTTA  |
| 4201 | GGCGTGGGCG | ACAGTATAGA  | GTCTATGATG | CAAAAATGAG | CACATCTCTG  |
|      | CGCGCACCGG | TGTCAATCTT  | CGAATACGAT | TTTTTACTCT | GTGTGAGAAC  |
| 4251 | AAGGGCCCGG | GAGAGAGTGC  | TCTCGGGGCA | GGCGGAGAGT | GGAGCTCTGA  |
|      | TTCCGGGGGG | CTCTTCTACG  | AGGACAGGCT | CGGCGCTCTC | CTTCTGAGAT  |
| 4301 | GGCTGGGGGG | GCAGCGCTTC  | TGGCGGCTCT | CTGCTGCTCT | GTCTGAGGAT  |
|      | CGGCGAGGCG | CGGCGGCTCT  | AAAGCGGAGG | GGGAGGACCG | AGAGGGCTCT  |
| 4351 | TTAAGCGCGG | GCAGCGCTCT  | AGGCGATGSC | CCGCTCCGGA | CCCGCTTCTG  |
|      | AAATGGGGCG | CGTGGCGAGC  | CTCGGTACCG | GGGCGAGGCT | GGGCGAAGAC  |
| 4401 | CGGCTCACCT | CGCAGGCGGG  | CACAGAGAGC | CTGCTCGGGG | CGCATAGAGA  |
|      | CGCGAGTGGA | CGCTCGGCGC  | GGTCTGTGCG | GAGCAGCGCG | CGCTGCTTCT  |
| 4451 | GGAGAGTGCA | CGGCTGAGAG  | CGCTCGGAGG | GGGCGAGGAG | CGGCGGATAC  |
|      | CTCTTCACTG | CGCCACCTTC  | CGCCAGCGCG | CGGCTGTCTG | GGCGGTATG   |
| 4501 | ACCTCGACGA | GGAGAGAGAG  | CGCGGGCGCG | CACAGCTCTG | AGAGCGAGGCG |
|      | TGAGGCTCTG | CTCTCTCTCT  | CGCCGCTGCT | GTGCTGAGAG | TGGGCTCCCG  |
| 4551 | CTGGGCTCTG | CGCGGCTCTG  | CGCGGCTCTG | CGCGGCTCTG | CGCGGCTCTG  |
|      | GGAGCTCTCT | CGCTGAGGCT  | GGCGGCTCTG | CGCGGCTCTG | CGCGGCTCTG  |
| 4601 | CTGCTCTGAG | GAATCTCTCT  | CTCGGCTCTG | CGCCAGCGCG | CGCGGCTCTG  |
|      | GAGACAGACC | CTTGAGAGAG  | GAGCGCTCTG | CGGCTGAGG  | CGGCTGAGG   |
| 4651 | CGGAAGGCCA | GCTCGAGAGG  | CTCGGCGCGG | CGCGGAGGCA | TGGGCGGCGG  |
|      | CGCTTGGGCT | CGAGGTTCTC  | GGAGCGGCGG | CGGCTGAGT  | ACCGCGCGCG  |
| 4701 | GGGCTGGGCT | GGGCGGAGC   | CACAGGCTCT | GTGCGAGAGG | GGAAATCGGG  |
|      | CGGACCGGCA | CGCGGCTCTG  | GGTGTGAGC  | CAGCTCTCTG | TTTTTATGCT  |
| 4751 | CGCGGGGGCG | GAAAGCGACA  | GGCGGCGAAC | TTTTCGGAGG | AGGACAGGGG  |
|      | GGGGCGGGAG | CTTCTGGTCT  | CGCGCGGTCG | AAAGCCCTCT | CGGAGGCTCT  |
| 4801 | GAACAAGGTC | TGACGGGAGG  | CGGCGGCTCT | CGGCGGCTCT | GAAACGGGCT  |
|      | CGGCTGAGAG | CGGCGGCTCT  | CGCAACTCTG | CTTCTACGCT | CTTCTCGGCG  |
| 4851 | AGAGAAAGCA | CTCTCGCATC  | ACGCCGCCCG | GGTGGGCTCT | TGCTCTCGAG  |
|      | TCCTCTTTTG | AGAGCTCGAG  | CTGGGGGGCG | GAGCGCGGAG | AGAGAGGCTC  |
| 4901 | CGGCTTTTCT | GGTGCTCTCG  | GGTGCTCTCG | GATGGTCTTG | GTCTTTGGGA  |
|      | CGCGAALAGA | ACACGGAGAG  | CACAGAGAGC | CTTCAAGAGC | GAGAAACCTCT |
| 4951 | GAGTGGCGAG | TGGTGAAGCG  | GTCTCGTACA | CTCTTGACAA | TGTTCTGCTG  |
|      | CTTACAGCTG | ACCACTTGCG  | CACAGGAGAT | GAGAGCTGAT | GACAGAGCAC  |
| 5001 | TGGGCTCTCG | GGTGCGGCGG  | AGGAGGAGAG | AGGCTCTGCG | CAAACTTCTG  |
|      | GAGCGAGGCG | CGACCGGGCG  | TCTCTCTCTG | CGGCGGCTCT | CTTGGGAGCG  |
| 5051 | CTCTCTGGAT | CGGCGGCTCT  | CGGCGGCTCT | CGGCGGCTCT | CGGCGGCTCT  |
|      | GGAGCGACGA | GGTGGAGCTG  | CGACACCTTT | CACAGCGAGC | CGGCTCTGAG  |
| 5101 | TAATCAAGAG | TAGGCGATCA  | AAGACAAGAT | TAGGTTAGAC | AGATTAAGAT  |
|      | TTTCTGTTCT | ATTCCTTACT  | TATGCTTTAC | TCCCTAAGCT | TGCATTTTAC  |
| 5151 | AGGACCTTAC | CGGCGAAACG  | AGAAATCTTG | TGTGGCTTAC | AGTATAGAG   |
|      | CTCTTGGGAT | TGCGTTTTTG  | TTCTTAGAGC | ACACGGGCTC | CTATTACTTG  |
| 5201 | AGGCTCTTGC | AGAGAGGCT   | TTTCTCTGAC | CTTAAAGCT  | TCTGTTTAA   |
|      | CTCTGGAGAG | CTCTTCTAGA  | ATGACAGCTC | AGAAITTCAG | GACAAAAATT  |
| 5251 | TGTTAGTACT | GCGTTGTTCT  | ACGTTAGTCT | CAGGAGAGCA | GCTTATATGT  |
|      | ACATATACGA | CGGACAGGCA  | TGCTGATCTT | CGGCGGCTCT | CTTCTGAGC   |
| 5301 | AGAGAGGCG  | CGGCGGCTCT  | CGGCGGCTCT | CGGCGGCTCT | GGTTTTCAG   |
|      | TCTGATACGG | TGTGGGGTGA  | AGGCTAATTA | CGGACTTTAT | CAAAATAGTC  |
| 5351 | TTTACITTCG | AATGCGCCTT  | GACGCGGGGG | CGGCTCTCTG | GGTCCGACG   |
|      | TAATTAAGTC | TCTTAGGAGAC | CATCGGCGCT | GGGGGAGACA | CGAGSGTGGC  |
| 5401 | CACITGATGC | TTCATGCCCA  | CACAGGACCC | CACAGACATC | TGATGTTTAC  |
|      | GTGATACAGC | AGATAGCGST  | GCTCGACCCA | TGTGTTTGGC | ACACTAAGGG  |
| 5451 | GAGGACAGAC | GAGGCTCTGC  | CGGCGGCTCT | TGTGTTCTAC | TGATGTGACA  |
|      | CTCTGCTCTG | CTCTGGGAGG  | GTGGGGCAGA | CACACAGATG | ATGACCTCTG  |
| 5501 | GACCGCAGAC | AGAGAAAGST  | GGTGGGCTCT | CGGCGGCTCT | TGCGACGCAA  |

【図 10-5】

FIG. 10( 続き )

[illegible]

【図 10-6】

FIG. 10( 続き )

|      |             |             |              |             |             |
|------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| 7651 | TGGCAATGGG  | GATCGGACCG  | TGGGGGGGCG   | GTACCCCGCG  | TCAGCGGCG   |
|      | ACCGGT'ACCC | CTAGCGTCCG  | TGGCGCGCGG   | CTAGCGGGCG  | ACTCGGGCG   |
| 7601 | TGGGGCGGTGG | GGGCGCGTGG  | GGCGTGGGCG   | TGGGCT'GTG  | CGCGCTTAAC  |
|      | ACCCCGGACG  | CGCGGATACG  | CGACAGCGCG   | ACACAGGAAC  | OCGGGATATG  |
| 7051 | GGCGTGGGCGG | TGGGAT'ACCG | CGCTTAAT'ACG | GGCGTGGCGG  | TGGGATCGAT  |
|      | CGACCGCGCG  | ACCGT'AAAC  | CGGAT'AAAC   | CGACGCGCGG  | ACCGCTGAGT  |
| 7101 | TGGGGGT'AT  | CGGCGGTACG  | TCTGGGCGCG   | CGGGCGCTTG  | CGGCATCTTG  |
|      | ACCGGATATG  | GGCGCGACCG  | AAGACCGCGG   | CGCGCGGAAC  | CGGCT'GAAG  |
| 7151 | TGGCGGATCG  | GGCGCGGCGG  | GAGGCGGCGG   | CGCGCGGCGG  | CGCGCGGCGG  |
|      | ACCGGGCGCG  | CGACCGCGGG  | CGCCACACG    | CGGACGACCG  | CGCGCGCGCG  |
| 7201 | ACCGCGTCCG  | TTT'TTGAAC  | GGGCGGAGCG   | GGGCGT'GCGG | CGCGGT'GTG  |
|      | TGGGCGCAGG  | ACAAAT'ACCG | CCCGCGTCCG   | CCCGGACCGG  | GGCGCGTACG  |
| 7251 | AGGGGT'GCG  | GGCGCTGGCT  | CTTGGCGGCG   | CGCGCGGGGA  | GGCT'CGAA   |
|      | TCCCGCAACG  | CGGCGCGGAA  | GGACCGGGCG   | CGCGCGCCCT  | CGGAGGGCTG  |
| 7301 | CAGTGGTTCG  | CTTTATGGT   | ATAAC'CGCG   | CGCGCGGGCG  | TCCTCT'GTG  |
|      | CGACCAAAAC  | GAAAT'ATCCA | TTAT'TGGCG   | CGCGCGGGCG  | AAGGAAACCG  |
| 7351 | GGCAATCTGG  | GGGCGCGCGG  | GGCGCCCTCG   | GGCGCGTAAG  | GATCTGGCG   |
|      | CGGCT'AAAC  | GGCGCGCGCG  | GGCGCGCGCG   | GGCGCGCGCG  | GGCGCGCGCG  |
| 7401 | CGCGGATCG   | GCACGCGCGG  | GGGCGAGCTC   | CGCT'CAACG  | CGCGCGCGCG  |
|      | CGCGCTCTAC  | GGCT'GCCGCG | CGCGCTGAAS   | CGAGG'GCGG  | CGCGCGCGCG  |
| 7451 | ATTC'CTCGAG | CGACATCGCG  | CGGTGGCCAC   | CGATCGGCTG  | ATATCGAAT   |
|      | TAAAGAGCGG  | GAGGTGTACG  | CGACAGCGCG   | GIATCTGCAAT | TATAGCT'AT  |
| 7501 | CGCTGACCGC  | GGGGGATCGA  | CTGTCTCTAG   | AGCT'GATTA  | ATAGTAATCT  |
|      | GGACGTGGCG  | CCCCATAGGT  | GATCAAGTAT   | TGGAATCAT   | TATCAT'TAG  |
|      | AT'ACGSGGT  | CATTATGTCA  | TAGCCCATAT   | ATGGAGCTTC  | CGGT'TACAT  |
|      | TATGTCGCCA  | GTATATCAAT  | CGGCGGCGG    | GGCGGCGGTA  | CGGCGGCGG   |
| 7501 | ATTTACGCTA  | CTTGTGAGCT  | CGCTGTAGC    | CGCCACAGC   | CGCCCGCGCG  |
|      | TGAATGCCAT  | TTACCGCGCG  | CGGCACTGCT   | CGGGTGTGCTG | CGGGCGGGGT  |
| 7651 | TGACGTCAAT  | AATGACGAT   | GTTCCGATAG   | TAAACGCAAT  | AGCGAT'ATAT |
|      | ACGTGAGTTA  | ATTACUANA   | CAGGSGTAT    | ATTCGGTGT   | TGCCGGAAT   |
| 7701 | CTAT'GAGCTG | AATGGTGGA   | GTATTATCG    | TAAAC'GGCC  | ACT'GGGACG  |
|      | GTAACTCGAG  | TTACCCACCT  | CATAAAT'AGC  | TTATGACGCG  | TGAACCGGTC  |
| 7751 | ACATCACTGC  | PATCAITATG  | CAGTATCGCG   | CGCTATATGG  | GICATGATCG  |
|      | TGTAGTTCAG  | ATAGATATCG  | GTTCCAGCGG   | GGGAGGATCG  | GGGAGGATCG  |
| 7801 | GTAAATGGCG  | CGGCGGCGCG  | CGGCGGCGCG   | CGAGCT'GAT  | ATGGCATCT   |
|      | CGTTCTCGCG  | GGCGACCTCA  | ATACCGGTCA   | TGTCTGAA    | CGGCGGAA    |
| 7851 | CGATCTCTGG  | AGTATCACTA  | CGTATATGCT   | ATCGCGGAT   | CGAGCGGAT   |
|      | GGAT'GAACCG | CTATGATAGT  | CATAATACGT   | TAGCGATAT   | GTAGACCAT   |
| 7901 | CGGGT'TTGG  | CGATACATCA  | ATGGCGGCTG   | ATAGCGGCTT  | GATTCACGAT  |
|      | CGCGCAAAAC  | GGATCTAGT   | TACCGGACCT   | TTACGCGAAT  | CTAGATCGCG  |
|      | GATTCTCAAG  | TCTCACCCCG  | ATTCGAGCTA   | AIGGGAGTCA  | GTTT'TGGCA  |
|      | CTAAAGGCT   | AGAGGTGGGG  | TAACTGACGT   | TACCGCTCAA  | CAAAGGCTG   |
| 8301 | CAAAATACCT  | GGGACGCGCG  | AAAGCGGCGG   | CGGAGGATCG  | CGGAGGATCG  |
|      | CGGCT'GCTG  | CGGCGGCGCG  | CTTACGACCA   | TTGTTGAGCG  | CGGGT'AGCT  |
| 8051 | CGAAAGGCG   | GTATGGCGG   | TACGGTGCGA   | CGCT'ATATTA | CGGAGACCT   |
|      | CGTTTACCCG  | CGATCGCGAC  | ATGACACCCCT  | CGAGATATAT  | TGGCT'CGCG  |
| 8101 | CTT'TAGTGA  | CGCTGAGTAT  | CGCTAACGCT   | CGAGATTTAA  | CGCTCGCGG   |
|      | CAAACTACCT  | GGGACGTATG  | CGGATCGGAA   | GCTTCAAGT   | TGGCGCGCG   |
| 8151 | GAGCTCATAGT | CATAATACCG  | CATACCATAT   | TTGTAGAGTT  | TTATCT'GAT  |
|      | CTGAGATCTA  | GTATATATCG  | GTATGAGTCA   | ACATCT'CTCA | AAATGAGTCA  |
| 8201 | TTAAAAACAC  | CCGACACCT   | CGGAGGATAC   | CGGAGGATAC  | CGGAGGATAC  |
|      | ATCTGATGCT  | CGGCGGCGCG  | GGGCGGATCG   | CGCTT'GTAT  | TTATCT'GAT  |
| 8251 | ATTGTTGCTT  | GTACTCTGT   | TTATTCGCGG   | TTATATATGT  | TACAAATAAT  |
|      | TTAACACACAA | CGATTAAGCA  | ATAACGCGCG   | AAATATACCA  | ATGTTT'ATAT |
|      | CGATATGATAT | CACAAAT'ATG | CGAATATTAAG  | CTATTTTTTC  | ACTGCATCTG  |
| 8301 | GCTTATCGAT  | GTTGTTAAAC  | TGTTATTTAT   | GATAAAAAAC  | TGACGT'GAT  |

【図 10-7】

FIG. 10( 続き )

|      |             |             |             |             |             |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 8351 | AGTTTGTGAT  | TGTGCAAACT  | CACCAATGAT  | TCTTAAATAT  | TATTCTACCG  |
|      | TCAACACCAA  | ACAGTGTGGA  | GTAGTACAT   | AGAAATTAGC  | TTAAGATGAT  |
| 8401 | GCTTAGGGAG  | GGCGATTTCG  | CAAGGCAATG  | TGAGCAATAT  | CTGTATTGAG  |
|      | CCATCCCGCT  | CGCGAAAGAT  | TGTCGGTCAU  | ACCTCGTAGC  | CGAAATTGAG  |
| 8451 | CGCGCGCTGG  | CGATCTGGCG  | TACACAAAGT  | GGCTCTGGCC  | TGCGACATAT  |
|      | GGGGCGGCG   | GTGAAACCGC  | ATGTGTTAC   | CGGAGACGGG  | AGCGTGTGTG  |
| 8501 | TCCATCTCCA  | CGCTGTAGGC  | CCAAACCGCT  | CGGTTCTTTG  | GTGGCGGCTT  |
|      | AGGTGTAGT   | GGCATCTCCG  | GCTGGTGGCA  | CGGCAAGAA   | CGGCGGGAA   |
| 8551 | CGCGCCCAAT  | CGTGGCTGAG  | CGGCGGCGCG  | CGGCGGCGCG  | CGGCGGCGCG  |
|      | CGGCGGCGCG  | GTGCAAGGAG  | CGGCAATGAG  | CTTCAAGAGC  | CGCGCGGGCG  |
| 8601 | AGCTTCCGCT  | CTPGACAGCG  | TGACAAATGG  | AGATGACGGG  | TCTCATATAT  |
|      | TGAGGCGAG   | CAGCGTCTCG  | ACGTTGTTAC  | TTTATCTGAC  | AGAGTGATCA  |
| 8651 | CTCTGTCGAG  | TACGACACAC  | CGCTAGGAC   | TGGAAGCGGG  | TAGGCGCTTG  |
|      | GAGACACGCT  | CAACTGTGTT  | GGCATGTGTT  | ACCTTGGGCT  | ATCCGGAAGC  |
| 8701 | GGCGACACGC  | TAATAGACAG  | TTTGCGCTAT  | CGGTTTCCGC  | GCTCAGAGGC  |
|      | CCCGTCTGCG  | GTATATCGTG  | AAAGCAGGAA  | CGGAAAGAGC  | CGAGTCTTCG  |
| 8751 | TGTGGAAGGG  | TGGTGTCCGG  | CGCGGCTGAT  | CGGAGGGGCT  | CAGGGGCTGC  |
|      | ACCGTTCTGC  | ACCGGCTGCG  | CGCGGCTGCG  | CGGAGGGGCT  | CGGAGGGGCT  |
| 8801 | CGCGGCTGCG  | CTTCCGAGCG  | CGCGGCGGCG  | CGATTTAGCA  | CGCTCTAAAA  |
|      | CGCGGCTGCG  | CTTCCGAGCG  | CGCGGCGGCG  | CTTAAGACGCT | CGGAAGTATG  |
| 8851 | CGCGCACTGT  | CGCGGCTGCG  | TGCTGCTTTC  | CTCATCTCGC  | GGCTCTTCGA  |
|      | CGCGTGCAGA  | CGCGCGACGA  | ATAGAGAGAG  | AGATGAGAGC  | CGGGAAGAT   |
| 8901 | CGAGCTTACC  | ATGACCGGAT  | ATACAGCCAC  | GCTGGCGCTC  | CGACACCGCG  |
|      | GCTGTGAATAT | TACTGATCTA  | TGTTCCGCTG  | CCAGCGGGAG  | GCTGTGGGCG  |
| 8951 | TCGCTGATCCC | CAGGCGCGTA  | CGCACCTCTG  | CGCGCGGCTT  | CGCGCATCTAG |
|      | AGTGTCAGAG  | GTCCCGCGTA  | CGCTGTGAGC  | CGCGCGGCTT  | CGCGCGGCTT  |
| 9001 | CGCGTCAGAG  | CGCGTCAGAG  | CGCGTCAGAG  | CGCGTCAGAG  | CGCGTCAGAG  |
| 9051 | CGAGCTCAAA  | GAATCTCTCT  | TCAACCGCGT  | CGGGGTGAGC  | TGCGCGAAGG  |
|      | CTGTGAGCTG  | CTTTGAGAAC  | ATGTCGGGCG  | CGCCGACACT  | TAGCGCTTGC  |
| 9101 | TGTGTGCTCG  | GGACAGACGG  | GGCGGCGTGG  | CGCTCTGAGC  | CAGCGCCGAG  |
|      | ACACCGACCG  | CTGCTGAGCG  | CGGCGCGCAC  | ATCAGAGCTG  | GTGCGGCGCG  |
| 9151 | AGCGTCAAG   | CGGGGCGTGG  | GTGTGCGCGC  | CGACGCGCGG  | CGATCGGCGA  |
|      | TGTGAGCTGT  | GGCCCGCGCA  | CAAGCGGCTC  | TAGCGTGGGG  | GTGTCGCGCT  |
| 9201 | CGTTCAGCGT  | TGCGGCGTGG  | CGCGCGAGCA  | ACAGATGAGC  | CGGAGCGGCG  |
|      | CACCTCTGCA  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
| 9251 | CGCGGCTGGC  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | AGGACCGGTA  | CGTGCACGCG  |
|      | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | AGGACCGGTA  | CGTGCACGCG  |
| 9301 | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | AGGACCGGTA  | CGTGCACGCG  |
|      | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | AGGACCGGTA  | CGTGCACGCG  |
| 9351 | AGTGAAGCGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
|      | TCAACTCTCG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
| 9401 | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
|      | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
| 9451 | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
|      | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
| 9501 | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
|      | CGCGGCGTGG  | CGGTTCTTCC  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  | CGCGGCGTGG  |
| 9551 | CACGACGCCA  | TGCACTGTAG  | AGCATGCTGA  | TGACGCTTGA  | GTCTGCTTGC  |
|      | TGCTGTGGGT  | AGCATGATCAT | TGACGAGCTAT | ATGTCGAGAT  | GACA CGGAAG |
| 9601 | GTATTCGCCA  | CACTCTGTG   | TTTGCGGCTT  | CGGCTGCGCT  | TGTGATGAGC  |
|      | ATCAACGGTC  | GCTAGACAC   | AAACCGGGAG  | GGGCGACACG  | CGGATCTGAT  |
| 9651 | TGTGAAGGCT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  |
|      | TGTGAAGGCT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  | CGGATCTGAT  |
| 9701 | TGCAATATGC  | TGATGATGAT  | TCTATCTATT  | CTGGGGGGTG  | GGGTGGGGCA  |
|      | AGCGTTATAC  | ATGATCCAC   | AGTAAATGAA  | GACCCCGGCG  | CGGCGCGGCT  |

【図 10-8】

|       |             |            |             |             |            |
|-------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|
| 9751  | GGACAGCAAG  | GGGGGGGATT | GGGAGAGCAA  | TAGCAGCGAT  | GCTGGGGGGG |
|       | CTCTGTCTTC  | CCCCCTCATT | CCGCTTCTGT  | ATCGTTCGTA  | CGACCCCCCC |
| 9801  | CGGTGGGGGG  | TATGCTTCTT | GAGCGCGGAA  | GAACCACTGC  | GGGCTCGAGT |
|       | CGACCCCGGC  | ATACCGAAGA | CTCGGCTCTT  | CTGTGTGTGC  | CCCGAGCTGT |
| 9851  | TGCACTAGTT  | GTACGCTTCG | GGCTTAGAGG  | CGCGCCAGCG  | CGSTGGAGCT |
|       | AGGATGACAA  | GATCGGAGCT | CCGATCTCGC  | CGCGCTGTGC  | CGCACTACGC |
| 9901  | CCAAATCGGC  | CTATATGTGC | TGCTATATGC  | CGGCTCTCACT | CGGGCTCTGC |
|       | GGTTAGACGG  | GATATCACTC | ACGATAATGC  | CGCGGAGTGA  | CGGCGACGAT |
| 9951  | TTACAACTGT  | GTACGCTGGG | AACTCCCTGC  | GTATCCCAAA  | TTAATCTGAG |
|       | AATGTTCGAC  | CACTGACCTT | TTTGGGACGC  | CGATCGGGTG  | ATTATGCGGC |
| 10001 | TGCGACGATAT | CCCCCTTTTG | CCAGCTTGCC  | TAAATAGCAA  | GAGCGCCGCT |
|       | ACGTGTGCTA  | GGGGGAAAGC | GGTTCGAGG   | ATCTCTGCTT  | CTCGGGGGCT |
| 10051 | CGGATCGCCC  | TTCGACACAG | TTCGACACGC  | TGAATGCGCA  | ACGGAAATCT |
|       | TGAGGTGCTA  | AGGGTGTGAT | AAAGCGCTCG  | ACTTACCGCT  | TACCTCTTAA |
| 10101 | TAAAGTGTGA  | TATTTTGTTA | AAATCTGGCT  | TAAATTTTGT  | TAAATCTAGT |
|       | TGTCGCAATT  | ATAAAACAAT | TTTAGGCGTA  | ATTATAAAGC  | ATTATTAGCT |
| 10151 | TCATTTTTTA  | ACCAATAGGC | CGAAATCGGC  | AAAATCCCTT  | ATAAATCACT |
|       | AGAAATAAAT  | TGGTTATCCG | GCITTAGGCT  | TTTAGGGAAA  | TTATTAGTGT |
| 10201 | AGAAATAGAC  | TGAGATAGGT | TGAGTATGCT  | TCCAGTATGT  | ACCAAGAGCT |
|       | TCCTTATCTG  | CTCTATCCCT | ACTCACTACA  | AGCTCAAACT  | TGTGTTCTAT |
| 10251 | CACATATTAA  | GAACTGGGAC | TGCAACGTCA  | ACGCGCGACA  | AAACGCTGAT |
|       | GTGATAATTT  | CTGTGCACTG | AGTGTGCACT  | TCCGCGCTCT  | TGCGGCAATG |
| 10301 | CGACGCGATG  | GGCCATCTAG | TGAPCACTAA  | CCCTATACAA  | GTTTTTTTGT |
|       | GTGCCGCTAC  | CGGGTGAATG | ACTTGGTATG  | GGGATATGTT  | CAAAACAACT |
| 10351 | GTGNGGTGTC  | GTAAAGCAAC | TAAATGCGAT  | CCCTTAAGSG  | AGCCCGGCTT |
|       | CAGGCTCCAG  | GCATTTCTGT | ATTATGATCT  | CTCTCTCCG   | TCGCGGGCTT |
| 10401 | TTAGAGCTAC  | ACCGGGGAGC | TGCGGAGAGC  | TGCGGAGAAA  | GAAAGGGGAA |
|       | AATCTGTCAC  | GGGCGCGGCG | GGCGCTTGGC  | ACGCTCTTCT  | CTCTCCCTCT |
| 10451 | ATAGCGAGAG  | GAGCGCGGCG | TAGGGGCGCTG | GCAAGTGTAG  | GGGTCAACGC |
|       | TTTCTCTGAC  | CTCGCGCGCG | ATCCGCGGCG  | CTTTCATCAT  | GGCAGTGGCT |
| 10501 | CGGCTCAATC  | ACCAACAACG | CGCGCGTAA   | TGCGCGGCGTA | CAGGAGGCGT |
|       | CGCGCATATG  | TGGTGTGGGC | GGCGCGAATT  | ACGCGCGGCT  | GTCCCGGCGC |
| 10551 | CGG         |            |             |             |            |
|       | GGC         |            |             |             |            |

FIG. 10( 続き )

【図 1 1】

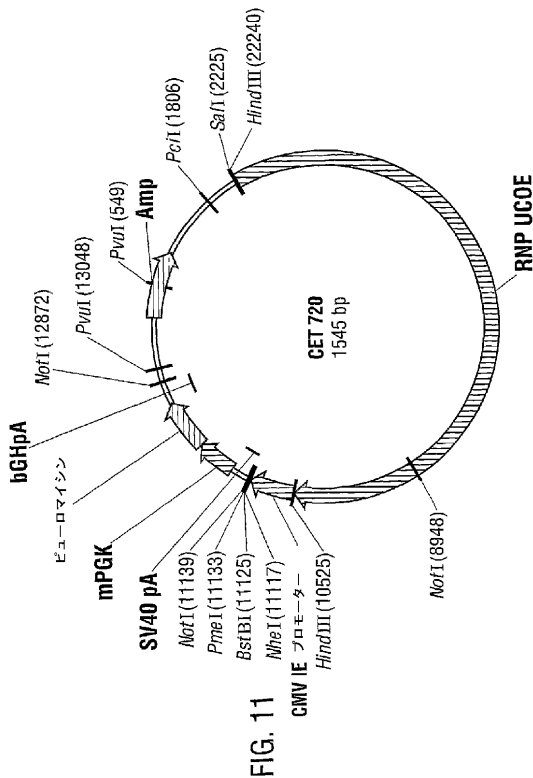


FIG. 11

【図 1 2 - 1】

FIG. 12 CET720 ヌクレオチド配列

|      |             |             |             |            |             |
|------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| 1    | GUTGGCACTT  | TTCCGGGAAA  | TGUGGGGGGA  | ACCCGTAATT | GTATTATTTT  |
| 51   | CCACCGGTGA  | AAGCCCTTT   | ACACGGGCTT  | TGGGGATAAA | CAATATAAAA  |
| 101  | CTAAATACAT  | TCAATATGT   | ATCCGCTCAT  | GAGCAATAAA | CCCTGATAAA  |
| 151  | GATTTATGTA  | AGTTTATACA  | TAGCGAGTA   | CTCTGTTATT | GGGACTATTT  |
| 201  | TGCTTCAATA  | ATATTGAAAA  | AGGAGAGTA   | TGAGTATCCA | ACATTTCCTT  |
| 251  | ACGAGGTTAT  | TATACTTTT   | TCTTCTCAT   | ACICATAAGT | TGTAAAGGCA  |
| 301  | GTCCGCTTAA  | TTCCCTTTT   | TGGCGCATTT  | TGGCTTCTCT | TTTTTGTCTA  |
| 351  | CAGCGGGGAT  | AAGGGAAAAA  | ACGCCGTAAA  | ACGGAGGAGC | AAAAACGAGT  |
| 401  | CCCGAGAAAG  | CTGGTGAAGG  | TAAAGGATTC  | ACTTCTAGTC | AACCCACGTC  |
| 451  | GGGTCTTTTC  | GACCGAACTG  | GATCTCAACA  | CCGGTAAGAT | CCTTGAGAGT  |
| 501  | GAGTGGGTAA  | GTAGCTTGAC  | CTAGAGTTGT  | CGCCATCTCA | GGAACCTCTA  |
| 551  | CTCCGCTTAT  | GTAGCTTGAC  | CTAGAGTTGT  | CGCCATCTCA | GGAACCTCTA  |
| 601  | TTTCGCCCCG  | AGAGAGCTTT  | TCCAATGATG  | AGCACTTTTA | AAGTCTGCTT  |
| 651  | AAAGCGCGGC  | TTCTTGCAAA  | AGGTTACTAC  | TGCTGAAAT  | TTCAGACAGA  |
| 701  | AGTGGCGGCG  | GTATTATCCC  | GTATTGAGCG  | CGGGCAAGAG | CAACTCGGTC  |
| 751  | TACACCGCGC  | CATAATAGGG  | CATAACTGCG  | GGCCGTCTCT | GTTCAGCCAG  |
| 801  | CGCGCATACA  | CTATTCTCAG  | AATGACTTGG  | TGAGTACTCT | ACCATGTCACA |
| 851  | CGCGCATAGT  | GATAACAGTC  | TGACTGAACC  | AACCTATGAT | TGGTCAGTGT  |
| 901  | GAAGAGCATC  | TACGGAATGG  | CATGACAGTA  | AGAGACATAT | GAGTGTCTGC  |
| 951  | CTTTTCGCTAG | AATGCTATCC  | GTACTGTACT  | TCTTCTTAA  | GTTCACAGCG  |
| 1001 | CATAACCATG  | AGTGATAACA  | CTCGGCGCAA  | TATCTCTCTG | AGAACGATCG  |
| 1051 | GTATTCTGAT  | TGCAATTTCT  | GAGTCTTTCG  | ACCAATCTGG | GGATCATGTA  |
| 1101 | GAGGACCGAA  | CGAGCTATCC  | CGTCTTTCG   | ACCAATCTGG | GGATCATGTA  |
| 1151 | CTCTGCTGCT  | CCTCGATTCG  | CGAAATAACG  | TGTTGTACCC | CCATGATCAT  |
| 1201 | ACTGCGCTTG  | ATCGTTGGGA  | ACCGAGAGCT  | AATGAGGCCA | TACCAACAGA  |
| 1251 | TGACCGGAA   | TAGCAACCTC  | TGGCTTCGAC  | TGCTTCTGCT | ATGCTTCTCT  |
| 1301 | CGAGCGTGAC  | ACCAAGAGTC  | CTGAGAGTCA  | GGCAACACAG | TTCGGCAAC   |
| 1351 | GCTCGCAGTC  | TGGTGGTACG  | GACATCGTCA  | CCGTTTGTTC | AACGCGTTTG  |
| 1401 | TATTAACATG  | CGAACTACTT  | CGCTAAGCTT  | CCCGGCAACA | ATTAATAGAC  |
| 1451 | ATAATAGAAC  | GCTTGATGAA  | TGAGATCGAA  | GGCGCTTGTG | TAATATCTGT  |
| 1501 | TGGATGGAGG  | CGGATAAAGT  | TGAGAGGACA  | CTTCTGCTCT | CGGCTCTTCC  |
| 1551 | ACCTACCTCC  | GCTATTCTCA  | ACGTCCTGGT  | GAGACGCGCA | CGCGGAGACG  |
| 1601 | GGCTGTGGTG  | TTTATTTGCTG | ATAAATCTGG  | AGCCGCTGAG | TATTTAGAGC  |
| 1651 | CGCGAGACCC  | AAATAGACAG  | CTGAGAGTGC  | GGGACAGATG | GTAGCCCTCG  |
| 1701 | GGGCTATCAT  | ACGACCTGAC  | CCGCTCTTAC  | CATTCGCGAG | GGCATAGCAT  |
| 1751 | CTTATCTACA  | CGAGCGGGAG  | TGAGGCAACT  | ATGGATGAAC | GAAATAGACA  |
| 1801 | CAATAGATGT  | GCTGCCCCCT  | AGTCCGTTGA  | TACCTACTTG | CCTTATCTGT  |
| 1851 | CAATGCTGAG  | ATAGGTTGCT  | CACTGATTAA  | CGATTGTTAA | CTGTGAGACC  |
| 1901 | CTAGCGGATC  | TATCGACGGA  | GTGACTAATT  | CGTAACCAT  | GACAGTCTGG  |
| 1951 | AAGTTCACCC  | ATATATACTT  | TAGATTGATT  | TAAACTTCA  | TTTTTAATTT  |
| 2001 | TTCAATAGAG  | TATATATGAA  | ATCTAATCAA  | ATTTTGAAGT | AAAAATTAAT  |
| 2051 | AAAAGGATCT  | AGGTGAAGAT  | CTTTTGTGAT  | AATCTCATGA | CGAAATCTCC  |
| 2101 | TTTTCTAGAG  | TATTTCTGCT  | ATTAATCTGCT | AGCAACGCTA | GGTTTTCAGG  |
| 2151 | AAATTCAGAG  | AAAGGCTTCC  | CTGAGAGTGC  | AGGCTTCCAA | AGGCTTCCAA  |
| 2201 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2251 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2301 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2351 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2401 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2451 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2501 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2551 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2601 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2651 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2701 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |
| 2751 | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC  | CGGCTGCTGC | CGGCTGCTGC  |

【図 1 2 - 2】

FIG. 12( 続き )

|      |             |            |            |            |            |
|------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| 1351 | GTAGCAACCG  | CTACATACCT | CGCTCTGCTA | ATCCGTTTAC | CAGTGGCTGC |
| 1401 | CATGCTGGCG  | GATTAAGCTG | GTCTTACCGG | GTGGACTCA  | AGACGATAGT |
| 1451 | TACCGGATTA  | GGCGGACGCG | TCGGGCTGAA | CGGGGGGTTC | GTGCACACAG |
| 1501 | ATGGGCTATT  | CGCGCTGGCG | AGCCGCACTT | CGCCGCCAAG | CAGCTGTGTC |
| 1551 | CCCAAGCTTGG | AGCGAGACAG | CTACACAGAA | CTGAGATACC | TACAGCGTGA |
| 1601 | GGTGTGGAAC  | TGCTCTGCTT | GATGTGCTTT | GACTGTATGG | ATGTGGCATC |
| 1651 | CTCATAGAAA  | AGCGGACGCG | TCGCGGAAAG | GAGAAAGGCG | GACAGGTATC |
| 1701 | CGATCTCTCT  | TGCGGCTGGG | AAGGCTTCCG | CTCTCTCGCG | CTGCGCATAG |
| 1751 | CGGCTTCCCG  | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 1801 | GGAAACGCTT  | GGATCTTTTA | TAGTCTGCTC | GGTCTTCCCG | ACCTGTGACT |
| 1851 | CCCTTTGGGGA | CCATAGAAAT | ATCAGGACAG | CCCAAGCGCG | TGGAGACTGA |
| 1901 | TGAGGCTGGA  | TTTTTGTGAT | GCTGCTCAGG | GGGGCGGAGC | CTATGAAAAA |
| 1951 | ACCTCGAGCT  | AAAAACACTA | CGAGAGCTCG | CCCGGCTCCG | GATACCTTTT |
| 2001 | ACCGGACGAA  | CGCGGCTCTT | TTACGCTTCC | TGGGCTTTTG | CTGGCTTTT  |
| 2051 | CTCATAGAAA  | AGCGGACGCG | TCGCGGAAAG | GAGAAAGGCG | GACAGGTATC |
| 2101 | CGATCTCTCT  | TGCGGCTGGG | AAGGCTTCCG | CTCTCTCGCG | CTGCGCATAG |
| 2151 | CGGCTTCCCG  | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 2201 | GGAAACGCTT  | GGATCTTTTA | TAGTCTGCTC | GGTCTTCCCG | ACCTGTGACT |
| 2251 | CCCTTTGGGGA | CCATAGAAAT | ATCAGGACAG | CCCAAGCGCG | TGGAGACTGA |
| 2301 | TGAGGCTGGA  | TTTTTGTGAT | GCTGCTCAGG | GGGGCGGAGC | CTATGAAAAA |
| 2351 | ACCTCGAGCT  | AAAAACACTA | CGAGAGCTCG | CCCGGCTCCG | GATACCTTTT |
| 2401 | ACCGGACGAA  | CGCGGCTCTT | TTACGCTTCC | TGGGCTTTTG | CTGGCTTTT  |
| 2451 | CTCATAGAAA  | AGCGGACGCG | TCGCGGAAAG | GAGAAAGGCG | GACAGGTATC |
| 2501 | CGATCTCTCT  | TGCGGCTGGG | AAGGCTTCCG | CTCTCTCGCG | CTGCGCATAG |
| 2551 | CGGCTTCCCG  | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 2601 | GGAAACGCTT  | GGATCTTTTA | TAGTCTGCTC | GGTCTTCCCG | ACCTGTGACT |
| 2651 | CCCTTTGGGGA | CCATAGAAAT | ATCAGGACAG | CCCAAGCGCG | TGGAGACTGA |
| 2701 | TGAGGCTGGA  | TTTTTGTGAT | GCTGCTCAGG | GGGGCGGAGC | CTATGAAAAA |
| 2751 | ACCTCGAGCT  | AAAAACACTA | CGAGAGCTCG | CCCGGCTCCG | GATACCTTTT |

【図 1 2 - 3】

FIG. 12( 続き )

|      |            |            |            |            |            |
|------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 2801 | TGCTTATATT | ATTATCACAT | TGACATATAA | TTTTTACTTC | TATATCCGAG |
| 2851 | ACGAATATAA | TAATAGTGA  | AGCTGTATT  | AAAAATGAG  | ATATAGGGTC |
| 2901 | GGGAGACACC | TTCTGGTAAG | ATTAAGATTC | ACAGCAATAT | AAATATAAAG |
| 2951 | AAATAGATTC | CTTGTCTATT | TAGTCTCAAC | TACACACCCA | CCACAAATAT |
| 3001 | TTACGAATAA | GAACAGTAA  | ATCAAGTTTG | ATATGTTGGT | GGTGTTTTAA |
| 3051 | AAATCAATAA | AAAAACACTA | CTGGAAGTCA | GTATTTTTTT | TCCAGTCTTT |
| 3101 | TTATGTTTAT | TTTTTGTGAT | AGACCTTTGT | CGATAAAAAA | AGGTCAGAAA |
| 3151 | TTTTTTGAGA | CAGGGCTCTA | CACCTCTTTC | CGCCAGGCTG | GAGTCTCAAT |
| 3201 | AAAAAACTCT | GTCCCGAGAT | GTGGAAGACG | CGGGTCCGAG | CTCAGCTTAC |
| 3251 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3301 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3351 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3401 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3451 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3501 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3551 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3601 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3651 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3701 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3751 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3801 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3851 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3901 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 3951 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 4001 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 4051 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 4101 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 4151 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |
| 4201 | CGGCTGCTGC | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG | AGCGGACGCG |

【図 12-4】

FIG. 12( 続き )

4251 CATTGCACTC TAGCTCTGAC AACAAGAGAA AACTCTGTGC TCAAAAAAAC  
 4301 GFAACGAGAG ATCGGAGGAG TTGTCTCTCT TTGAGAGAC AGTTTTTTTG  
 4351 TGTTTGTGTT TGTGGGTTT TACTATTAAT AAAAGATAAA CCTTAATTCG  
 4351 TCAATCATTA AGGCGATCCC AGAAGTAAAG CAGCAAGCAG AAAAAAGTTA  
 4401 AGTTAGTAAT TTCCGATGAG TGTCATCTC GTCTGTCTGC TTTTTCAT  
 4401 AGAACACCTC AAGGCTACAG AAGGACATT CAACCTATGC AGGCATATGA  
 4451 TCTTGTGGAG TTCCGATGTC TTCCGATGTC TCGTATACG TCGTATACG  
 4451 AGTGGGAGCA CAGATATGTA AAAAAAGGCT CAGAGCTGCA AAGGAGCATT  
 4501 TCACACGCTC GTCTATACAT TCTTCTCGGA GTCTCTGACT TTTCATATAA  
 4501 TCAAGCTATG CAGAGATATA GTTAACAGCT ACACACACAC AAAATAAATA  
 4551 AGTCTGATC GTCTGTGAG OCATGTGTA TGTGTGTGTG TTTTATTTTA  
 4551 CGGGAGCTTA AAAAAACAT GCAGGAAACA CTGACCTTT TTGGATACCA  
 4601 TGCTCAAGTC AGGTGTATG ATCTCATTA GTCAAGATAC TTGAGTACAG  
 4651 AAGAGTTCAG TCCACATATC TAAGAGTAAT CAGTCTATG AACTCATGAC  
 4651 GCGCCAAACA GCTCTCTGCC ACTGTACAGT ACAAGAGGT AGCAATAATG  
 4701 CCGGCTTTGT CAAAGAGAGC TGACATGICA TGTGTGTGCA TCGTATATG  
 4701 CTGGGAGGAG CAAAGACAAA TGATTAATAG CAGAGATGTA TGAAGATATG  
 4751 ACATCATAG GTTAATGTT GCATTAATG GTCTCTGACT AACTCATGAC  
 4801 TATGATGAG TTGTGTTTGT GTCCAGTGAG GTCTCTGACT AACTCATGAC  
 4801 AAAATAAAGT CAACATATAA TACAGAAAT GAAGAAGGATA CACACTAAGG  
 4851 TTTTATTTCG GTTGTATAT TACTGTTTAC GTATGTGATA AGTAAGTATG  
 4851 TTTTACAAAA AAAAAAGGCA GACAAAAATG CATACAGTAT CATTCATGAT  
 4901 AAATGTTTTT TTTTTCCTCT TTTTTCCTCT TTTTTCCTCT TTTTTCCTCT  
 4901 CATAGGCTAT CATAGGCTAT TTTCAAAATG TCATCATTTT CTTTCAATG  
 4951 ATATGATGTA GTATTCGATC AAGTTTACG AGTATATAA GAAATATATG  
 5001 TAAATTTTCC ATATTTTGTG TGAATTAAGT AGGACACATA TCTCATGATA  
 5051 ATTTAAAGGT TAAATAATG TAAATAATG TCTGTGTAT AGAGTGTGT  
 5051 CTAAATGAAT TTTAAATATG TTTAAATATG TGAATAATG TGAATAATG  
 5101 GATGATCTTA AATTTTAAAC TTTCAATCTT TGAATAATG TGAATAATG  
 5151 CTGATCTCTC AAAAAAAGCA CTAATATATA TGAAGAGGT AGTAAGTATG  
 5151 CACTAGGAGT TGTGTTTATG GATTCATGTT ATGTCTGTG GTTCTGATA  
 5201 CATTGCGCTA CAAAGACAC TCTGTTTGTG CAGTATATG AGATCTATAT  
 5201 CCGAGATCTA ATGAGAGGTA AACAAGATTA TGAAGAGGT AGTAAGTATG  
 5251 CGCTTATGAT TACGCTCCAT TGTCTGAT TACGCTTATG TACGCTTATG  
 5251 ACRAATTAAT AACTCATGAC TGTGCTTTT TGTGCTGATA CCGAGAGGTA  
 5301 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT  
 5351 GCACATACAA GCGCAAAACA AATGCTTTAT TTTACCTAGG AGACATTAAC  
 5351 CGTGATATGT CGTGTTTGTG TTTACGATAA AATGCTTTAT TGTGTTAAAT  
 5401 TATGTTGATA TGTGTTTGTG GTTAAATGTA ATGTCTTATG TGTGTTAAAT  
 5401 TTTTAAAGGT TAAATAATG TAAATAATG TCTGTGTAT AGAGTGTGT  
 5451 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT  
 5501 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT  
 5551 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT  
 5601 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT  
 5651 TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT TGTGTTAAAT

【図 12-5】

FIG. 12( 続き )

5701 AAAATACITC TCCAGATTC TGGGGATTGA AGAAAAATTA TCCCAACCAA  
 5751 TTTTATGAG AGGCTCTTAA AGGCTCTTAA TCTTTTAAAT ACGGCTGTGT  
 5751 CAGAGGCTTT ACATTTTAT ACATTTTAT TCAAGGCTGT AAAAAATG  
 5801 GTTCCCGAAA TGGTAAATTA CATTTTAAAT AGTTGCGAGC TTTTACACA  
 5801 GTATTCTTAT TTGAAGATAA AATTCCTCAT CAATATTCAG ATTCGCTGT  
 5851 CATAAAGATA AACTCTTAT TTGAAGATA TGAAGCTGT TGAAGCTGT  
 5851 GSAAGTTTCA TTAGCTTCT TGAAGATAA TGAAGCTGT TGAAGCTGT  
 5901 CCAATATCTC CCGTAAATGA ATTCGTTTCT CCGTAAATGA TCCGCTGT  
 5901 GGTCTATAGG GGACATTTAT TGAAGATAA GAGATATAA AGGAGCATT  
 5951 TTTACATGAG GAGAGGCTGG AATATGTTG TTTATACAC TACTATTAAT  
 6001 AATATGAGC TCTGAGGCT TTTATACAC TACTATTAAT TACTATTAAT  
 6051 GAGATGCAAA GTTATATCT TGGGAAAAA AACTTATGAT AACTTATGAT  
 6051 CCGTATGTTT CAATATGATA CCGCTTTTCT TACTATTAAT TACTATTAAT  
 6101 TTTTAAATG CAGATTTGAA GAGCTATGAT TGAAGATAA TGAAGATAA  
 6151 AAAAAATAC GTTGTGACT CCGGATAATG AACTTATGAT AACTTATGAT  
 6201 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6251 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6301 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6351 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6401 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6451 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6501 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6551 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6601 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6651 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6701 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6751 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6801 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6851 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6901 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 6951 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 7001 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 7051 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT  
 7101 TTTTAAATG TGCATGAC TTTTGTCTT TTTTGTCTT TTTTGTCTT

【図 12-6】

FIG. 12( 続き )

7151 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7201 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7251 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7301 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7351 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7401 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7451 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7501 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7551 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7601 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7651 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7701 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7751 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7801 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7851 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7901 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 7951 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8001 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8051 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8101 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8151 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8201 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8251 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8301 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8351 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8401 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8451 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8501 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8551 CCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG

【図 12-7】

FIG. 12( 続き )

8601 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8651 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8701 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8751 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8801 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8851 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8901 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 8951 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9001 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9051 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9101 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9151 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9201 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9251 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9301 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9351 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9401 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9451 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9501 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9551 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9601 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9651 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9701 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9751 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9801 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9851 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9901 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 9951 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG  
 10001 TCGGCGGGG TCGGCGGGA AGGCGGAGG AGGCGGAGG AGGCGGAGG

【図 12 - 8】

FIG. 12( 続き )

```

10051 ACAAGTAACC ATTTCAAAAG ACTGCTTTGT GCTCATAGG AGCTAGTTTC
TGTTCATTGG TAAAGTTTTC TGAGGAAACA CAGATATCC TCGATCAAAC
10101 ATCATTTACG TAATATTTTC GTTAATTTTC TACGAGTCAT GAAGAATACA
TAGTAAAGTC AATTAATAAA GAATATAAAA ATGCTCAGTA CTTTGTAGTG
10151 GGAATAAATA AGCTAGCTGG GTTTTACCAC TACTTTTATG GAGTTGGGAG
CCTTTTTTT AGCTTTGACC CAATAAGTGT ATGAATAATC CTCACCCCTC
10201 CATGCGAATG GAGGGAGAGC TCCGTAGAAC TGGGATGAGH CGAGCAATTA
GTACGCTTAC CTCCTCTCG AGGCATCTTG ACCCTACTCT CTTCTTAAT
10251 ATGCTGCTTG CATGGAACAA AAAATTAATG ATTGAAAAT ACCTGTGACT
TACGACGAAC GTTAATGCTG TTTTACGACT TGGTCTTGA TGCACACTGA
10301 TTTAGTTTGG CATTAATGCT TTTTATTAAC TATCTTTTGA TATCACTTTC
AAAAACAAGC GTTAATGCTG AATCATCTGA ACGAGGACCT ATAGTGAAG
10351 TCTGCTTGA GTTATTGCTA CCTAGTTAAC TTTTAAGACA GGTTCCTTAA
AGAGCAAACT CCAAAAATAT GATCAATG AGAATTCCTG CCAAAAGAT
10401 ACATTTCATA TGCCGACGAA TACAGCTGAG TATGACAGUA TATAAGAT
TGTAAATAT CAGGGTCTCT ATGTCGACAC ATCATGTCTG ATATTTCTAA
10451 TCAGCTCTGA GGTTTTCTCT ATCGACTTGG AAAATTTGTT TGTGCTGTG
AGTCGAGACT CCAAAAAGTA TACTGAACT TTTTAACTAA ACAGGAGACG
10501 GCTTGCACGA TGGCCAAATCA AGTAAGCTTG ATTAACTAA ACAGGAGACG
CGAACCGTGT ACCGTAATG TCAATTCGAC TAATATCAT TAGTAAATG
10551 GGGTCATTAG TGCATAGCTC ATATATGAGG TTCGCGTTA CATATATAC
CCGCTAATAT AACTATCGGG TAATATGAGG AAGGCGCAAT GTATTGAATG
10601 GCTAATATGG CCGCTTGGCT GAGCGGCGAA CGACCCCGCG CCAATGAGCT
CCATTATACG GGGGAGACCG CTGCGGGTGT GCTGGGGGCG GGTAACTGCA
10651 CMAATATGAC GTATGTTGCC ATAGTAACCG TATCATTTGG TTTGCAATTA
GTTATTACTG CATACAAGGG TATCATTTGG GGTATGCTG AAGAGTAACT
10701 CGTCAATGGG TGGAGTATTT ACGGTAACTG TATCATTTGG TTTGCAATTA
GCAGTTACCC ACCTCATAAA TGGCAATTTG TTTGCAATTA AAGAGTAACT
10751 AGTGTATCAT TGCATAGCTC ATATATGAGG TTCGCGTTA CATATATAC
TGCATATGAT TACGCTTCTC CCGGGGAGTA ACTGCAGTTA CTGCTATTA
10801 GCGCCGCTCG GCATTTCTAT CCGGGGAGTA ACTGCAGTTA CTGCTATTA
CGCGCGGAGC CGTATATACG GTCATGTACT GCAATACCTT GAAAGGATGA
10851 TGGCAGTACA AGATGCTATG TCGATTCGCT ATTACGATGG TGAATGCTG
ACCGTCTATG AGATGCTATG TCGATTCGCT ATTACGATGG TGAATGCTG
10901 TGGCAGTACA AGATGCTATG TCGATTCGCT ATTACGATGG TGAATGCTG
AACCGCTATG TCGATTCGCT ATTACGATGG TGAATGCTG TGAATGCTG
10951 CAAGTCTCCA CCGCATATAC GTCATATGAG TTTGCAATTA AAGAGTAACT
GTTCAGAGCT GGGTATACCT CAGTATACCT CAAACAACAA CCGTGTTTTA
11001 CAGCGGACT GTTCCAATAA TCGGTAACAA CCGCGCCCAT TGCAGCAAT
GTTGCGCTGA AAGGTATTAC AGGATTTGTT AAGGCGGCTA TATAAGCAGA
11051 GCGCGGTAGG CGTCTACGCT GGGAGTCTTA TATAAGCAGA CTGCTTTAG
CCCGCATATC GGCATGCGCA CCTCCAGAT ATATGCTGCT GAGCCAAATC
11101 TGAACCGTCA GATCCGCTAG CGTTCGAGAT TAAAGCGCTG CAGTACTCT
ACTTGGCAGT CTAGGCGATG CCAAGCTTTC AATTTGCTG GGGTGTAGGA
11151 AGATATTAAT CAGCGCATAT ACATTTGAGT AATTTGCTG GGGTGTAGGA
TCTAGTATTA GTGATGCTG CAGTATACCT CAAACAACAA CCGTGTTTTA
11201 AACCTGCTCA ACTCTGCTCT GAGTATACCT CAAACAACAA CCGTGTTTTA
TTCGAGGCTG TGGAGGCGGA CTGCTATGCT GATATTTACT TACGTAAACA
11251 TGTTGTTTGA TGTTTATTTG AGGATTTGTT AAGGCGGCTA TATAAGCAGA
ACACACATTT ACACAAATAC GTGCTATATG ACCAATGCTT ATTTGCTAT
11301 GCACTCACAA TTTCCACAAAT GTGCTATATG ACCAATGCTT ATTTGCTAT
GCTAGTCTTT AAAGTGTGTA TTTGCTATTA AAGGCGGCTA TATAAGCAGA
11351 GTTTTGTGCA AACTATACAA GTGATGCTG ATGCTATGTA TGGCGGCTG
CCAAACAGCT TTTCCAAAGC AGTCTGGAGC ATGCGCTTTA GCAAGCCCGC
11401 TTTCTGCTCG CCGGATTCGG CAGACCTGCG TACGCGAAAT GCTCGGCGC
CCTCCGCGAA AAGGCTTTCC GTGCTGAGC ATGCTGAGC ACATTCCACA
11451 TGGGCACTTG CGCTACACA AGTGCCTCTT GSCCTCGAC ATATTCCACA
ACCGGTGAAC CGCGATGCTT CCGGAGGAGA CCGGAGCGTG TGTAAAGTGT

```

【図 12 - 9】

FIG. 12( 続き )

```

11501 TCCACCGGTA GCGGCAACCC GGCTCCGTTT TTTGGTGGCC CTTTGGGCGC
AGGTGGCAT CCGCGGTGCG CCGAGGCAAG AAGCACCG GGAAGCGCG
11551 ACCTTCTACT CTTCCCTTAG CTGAGAGTGT CCGCCCGCG CCGCGAGCTCG
TGGAAAGTGA GAGGCGATTC AGTCTCTCAA GCGGGCGCG GCGGTGAGC
11601 CCGGTCGAG GAGCTACAAA ATGGAAGTAG CAGCTTCTAC TAGTCTGTG
GACGACGCTC CTGCACTGTT TACTTCTATC TGTGAGAGT ATCAGAGCAC
11651 CAGATGAGCA GCACCGGTGA GCAATGGAAG CCGGTAGGCC TTTGGGCGAC
GCTACCTGTT CTTGGCGACT GCTTACCTTC CCGCATCGG AAACCGGCTC
11701 GCGGCAATAG CAGCTTGTCT CTTTCCGTTT CTGGGCTCAG AGGCTGGGA
GCGGTTATC GTGGAACGGA GGAAGCGAAA GACCGAGTT TCGAGCTTT
11751 GCGGTGGGCT CCGGGCGGAG GAGTCCCGCG CCGAGTCCCG GCGCCGCGCG
CCGACCGGAG GCGCCCGCGG GAGTCCCGCG CCGAGGCTTC AAAAGCGCAC
11801 CCGGAAAGT CTTCCGAGAG CCGCGGATTC TCGAGGCTTC AAAAGCGCAC
CGGCTTCCA GAGGCGCTCC GCGCGGTAG AGTGGCGAAG TTTTGGGCTG
11851 GCTGCGCGG CTGTTCTGCT CTTCCTCAT CCGGCGCTT TCGACGCTT
CAGAGCGGCG GACAGAGGGA GAGAGGATAG AGCGCGGAA AGCTGCTGA
11901 TACCATGAGC GAGTACAAGC CACAGGTGCG CCGCGCACG CCGGAGCACG
ATGCTACTGG CTGATTTGCG GGTGCTATCG GAGCGAGCT GCGTCTGAG
11951 TCCGAGGAGC GGTACGACCC CTGCGGCGG GAGCGCGGCG GCGTCTGAG
AGGGGTCCCG GATGCTGCTG GAGCGCGGCG GAGCGCGGCG GCGTCTGAG
12001 TCGCGGTGT GCGAGCTAG GCGTCCGCTG TCGAGGCTTC TCGAGGCTTC
12051 GCAAGAACTC TTTCTCAGC GCGTGGGCTG CAGCTGCGG CAGCTGCGG
CCTTCTTAG AAGAGTGGG CCGAGCGGCG CCGTGAAGCG CTTGAGCGC
12101 TCGCGGAGCA GCGCGCGGCG GTGCGGCTCT GAGCAGCGCT GAGAGGCTC
AGCGCTCTCT GCGCGCGGCG CCGCGCGGCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12151 GAGCGCGGCG GCGTGTCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CTTCCGCGCG GCGTGTCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12201 GCGTGTCTCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12251 ACGCGCGGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
TGGCGGCTCT CCGCGGCGCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12301 GAGCAGGCTC GCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CTGCTGTCTC CCGTCTGAG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12351 GCGCGGCGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CGCGCGGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12401 GCGAGCTCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
GAGCTGCGCG AAGGAGGCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12451 CTTCAGGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CTGAGCGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12501 GAGTGTGCG GCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CCGATGCTC GAGTGTGCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12551 GAGTGTGCG GAGTGTGCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CGAGGCTCT CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12601 GCGAGGCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
GCGAGGCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12651 GCGAGGCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
CAGGCTGAG GCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12701 TGTCTGAGT GCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
ACAGAGTCT CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12751 CAGAGGCGCG GAGTGTGCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
GCTTCCCGCG CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12801 GCGAGGCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
GCGAGGCTC CCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12851 AGTCTGAGC TCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
TCAAGTGGG AGTCTGAGC CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
12901 CCGGCTATG TCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGCGCGGCG CCGTCTGAG
GCGGATATC ACTCAGGATA TCGAGGCTCG CCGAGGCTCG CCGTCTGAG

```

【図 12 - 10】

```

12951 CCGTGTGACT GGAAGAACCC TGGCTTTAGC CAACITTAAT GCGTGGCAGC
GCAGCAGTGA CCGCTTTGGG AGCGCAATG GTTGAATTAG CCGAACCTCG
13001 ACATTCGCTC TCGCGCAGCT CGCGTAATAG CGAAGAGGCC CGAACCGATC
TGTAGCGGGA AAGCGTCCCA CGCATATATC GCTTCTCCGG CCGTGGCTAG
13051 GCGCTTCCCA AAGCTTGGCG AGCCTGAATG SCGAATGGAH ATTGTAAGCG
CGGGAAGGCT TGTCAACCGG TCGGACITAC CGCTTACCTT TACATTTGCG
13101 TTAATATTTT GTTAAATATC CCGTTAAAT TTTGTTAAAT CAGCTCATTT
AATATATAAA CAATTTTAAG CGCAATTTAA AAACAATTTA GTGATGTA
13151 TTTAACCAAT AGGCGTAATG CGGTTAAAT TTTGTTAAAT GTGATGTA
AAATTTGTTA TCGGGCTTTA CGGCTTTAG CGCAATTTAA GTGATGTA
13201 GACCGAGATA CGGTTTGAAT GCGCTTCCG TCGGACAAAG AGTCCACTAT
CTGCTCTAT CCGAATCTAC ACAGAGGTC AACCITTTG TCGAGTGATA
13251 TAAAGAACGT GAGCTCCACG GCAAGAGGCC GAAACCCGT CTATCAGGCG
ATTTCTTGCA CCGTGGGTTG CGCTTCCCG CTTTTTGGCA GATAGTCCCG
13301 GATGCGCCAC TACGTGAAC ATGACCTTAA TCAAGTTTT TGGGTCGAG
CTACCGGGTG ATGCACTTGG TATGGGAT AGTTCARAAA ACCCGAGTCT
13351 GTGCGGTAAA GCACTAAAT GGAACCTTAA AGGAGAGGCC GATTTATAG
CACGGCATTT CGTGAATTAG CTTTGGCAT TTTGCGATG GATTAATCTC
13401 CTTGACGGGG AAAGCGGCGG AACGTGGGCA GAAAGAGGCC GATTAATCTC
GAAGTGGGCC TTTGCGGCGG TCGTCCGCT GATGCGGCT GATTAATCTC
13451 AAAGGAGGCG GCGTGGGCGG GCGTGGGCT GATGCGGCT GATTAATCTC
TTTCTGCGCG CCGGATTCGG CAGCGCTTCA CATGCGGCT GATTAATCTC
13501 AAACACACCA CCGCGGCGCG TTAATGCGCG CATGCGGCT GATTAATCTC
TTGCTGTGCT GCGGCGGCGG AATACGCGG CGATGCTCGG GATTAATCTC

```

FIG. 12( 続き )

【図 13】

FIG. 13

*S. alboniger* デューロマイシン N - アセチルトランスフェラーゼの  
スクレオチド配列

```

1 ATGACCGAGT ACAAGCCAC GGTGCGGCTC GCCACCGCG ACGAGTCTCC
TACTTGGCTCA TGTTCGGGTG CCAAGCGGAG CCGTGGGCG TGTGCAAGG
51 CAGGGCGGTA CGCACTCTCG CCGCGCGGTT CCGCGACTAC CCGCGCACG
GTCCCGGCTA GCGTGGGAG CCGCGGCTCA CCGCGGCTAT CCGCGGCTG
101 GCCACACGCT CGATCGGAG CCGCGACTCG AGCGGGTCA CAGAGTGCAC
CGGTGTGGCA GCTAGGCGGT GCGGTGTAGC TCGCGGAGT GCTGAGGCT
151 GCGCTCTTCC TCAAGCGGCT CCGCGGCTCG ATCGCAAGG TGTGGGTCCG
CTTGAGAGAG AGTGGCGGCA GCGCGGCTCG TACGCGTTC ACAGCGAGG
201 GCGAGCAGCG CCGCGGCTCG CCGTCTGAG CAGCGCGGAG AGCGTGAAG
CGTCTGCTCG CCGCGGCTCG CCGCGGCTCG CCGCGGCTCG CCGCGGCTC
251 CCGGGGCGGT GTTCCGCGAG ATCGCGCGCG GATTTGGCG GGTGAGCGGT
GCGCGCGGCA CAGCGGCTCG TCGCGGCGCG CCGTACCGGT CAATTCGCA
301 TCGCGGCTCG CCGCGGAGCA ACAGATGGAH GCGCTCTCG CCGCGGCTCG
AGGGCGGAGC GCGCGGCTCG TGTCTACTTT CCGGAGGAGC GCGGGTGGC
351 GCGCAAGGAG CCGCGGCTCG TCGTGGGCT CCGTGGGCT TCGCGGAGC
CGGCTTCTCG GCGCGGAGCA ACAGATGGAH GCGCTCTCG CCGCGGCTCG
401 ACCAGGGCAA GGTCTGGGCG ACGCGGCTCG TGTCTCTCG AGTGGAGCG
TGTCTCGGT CCGAGAGCG CCGCGGAGC ACGAGGAGC TCACTCTCG
451 CCGGAGCGCG CCGGGGTTGG CCGCTCTCT GAGAGCTCG CCGCGGAGC
CGCTCTCG CCGCGGAGC CCGGAGGAG CCGTGGAGC CCGGGGCGTT
501 CCGCGGCTCG TACAGCGGCG TCGGTCTTAC GGTACCGCG GAGCTCTCG
GAGGGGAGG ATGCTCTCG CCGCGGAGC GCGAGGCTCG CCGCGGCTCG
551 TCGCGGAGG ACGCGGAGC TCGGTCTCT CCGCGGAGC CCGGTCTCG
ACGGGCTTCC TCGCGGCTCG ACCAGTACT GCGGCTCTCG CCGAGGAGT

```

【図 14】

FIG. 14

改変された *S. alboniger* ビューロマイシン N-アセチル  
トランスフェラーゼのヌクレオチド配列

```

1  ATGACTGAAT ACAACCAAC TGTTGCGCTG GCAACTGCTG ATGATGTTCC
   TACTGACTTA TGTTGGTGTG ACAAGCGGAC CGTTGAGCAC TACTACAAGG
51  ACGTGCAATT CGCACCTGG CTGCTGCATT TGCTGACTAC CCGCAACCC
   TGCACGTCAA GCGTGGGACC GACGACGTAA ACGACTGATG GGAAGTTGGG
101  GTACACATGT GGACCCAGAC CGCCACATTT AACGTGTGAC TGAAGTGCAG
   CAGTGTGACA CCGTGGTCTG GCGGTGTAACT TTGCACACTG ACTTGACGTC
151  GAGCTGTTCC TGACCGGTGT GGGCCTGGAC ATTGGCAAGG TGTGGTGGG
   CTGACAAAGG ACTGGGCACA CCGGACCTTG TAACCGTTTC ACACCCACCG
201  AGATGATGCT CTGCTGTGGT CAGTGTGGAC CACCCCTGAA TCTGTTAAG
   TCTACTACCA CGACGACACC GTACACCTGT GTGGGCACTT AGACAACCTT
251  CTGGTGCAGT GTTGTGTGAG ATTGGGCCAC GCATGGCAGA ACTGTCTGGC
   GACCACTGTA CAACGACTCT TAACCGGGTG GGTACCGTCT TGACAGACCG
301  AGCGCGCTGG CAGCACAACA GCAGATGGAA GGTCTGCTGG CACCACACCG
   TCGGCGGACC GTGCTGTTGT CGTCTACCTT CCAGACGACC GTGGTGTGGC
351  CCGCAAAAGA CCGTCTTGGT TCCTGGCAAC TGTTGGTGTG AGCCCTGACC
   GGGTTTTCTT CAGTGACACA AGGACCGTTG ACACCCACAC TCGGGACTGG
401  ACGAGGGTAA GCGCGTGGGC TCTGCAGTGG TCGTGGCTGG TGTGGAAACA
   TGGTCCCATT CCGGACCGCC AGACGTCAAC ACGACGGACC ACACCTTGCT
451  GCTGAAGCTG CAGGTGTGGC TGTCTTCTGG GAGACCTCAG CTCACGCAAA
   CGACTTGCAC GTCCACACCGG ACGAAGGACG CTCTGGAGTC GAGGTGCGTT
501  CCGTCCCTTC TATGAACGCG TGGGCTTCAC TGTGACTGCT GATGTGGAAAG
   GGACGGAAAG ATACTTGGCC ACCCGAAGTG ACACGTACGA CTACACCTTC
551  TGCCAGAAAG CCGACGCACT TGGTGCATGA CTCGCAAAAC AGGTGCTTAA
   ACGGTCTTCC GGGTGGCTGA ACCACGTACT GAGCGTTTGG TCCACGAATT

```

【図 16】

FIG. 16 *S. hygroscopicus* ハイグロマイシン  
ホストトランスフェラーゼのヌクレオチド配列

```

1  ATGACACAAG AATCCCTGTT ACTTCTGACG CGTATTGATT CCGATGATTC
   TACTGTGTTT TTAGGGACAA TGAAGAGCTG GCATTAACTA GCTTACTAAG
51  CTACGCGAGC CTGCGGAAGC ACCAGGAATT CTGGGAGCGC CTGCGCCGCG
   GATGCGCTCG GAOGCCTTGC TGGTCCCTAA GACCCCTGCG GACCGGGGCG
101  GAGCGCTGGA GGAGCTCGGG CTGCGCGTGC CCGCGGTGCT GCGGGTGGCC
   CTGCGGACCT CCGTGGAGCC GAGCGGACCG GCGGCAACGA CCGCCACCGG
151  GCGGAGAGCA CCAACCCCGT ACTGGTGGCG GAGCCCGACC CGTGTATCAA
   CCGCTCTCGT GGTGGGGCA TGACAGCGCG CTGCGGCTGG GCACTAGTTT
201  CCGTCTGGCG GAGCACTGCT CCGCTCGGGA GAGCCTCGCG TCGGAGTGGC
   GCACAAGCGC GTGCTGACCA CGCGGAGGCT CTGCGGAGCG AGCCTCAGCC
251  AGCGCTACGC GGTCTCTGGC GAGCGCCCGG TGCGGCTGCG CCGCTCCCTC
   TCGCGATCGG CCAGGACCGC CTGCGGGGCG ACGGCGACCG GCGGGAGAGT
301  GCGCGCGGGG AGCTGCGGCT CGGCAACCGA GCGTGGCGGT GCGCTACTGT
   CCGCGCGCGC TGACGCGCGG GCGCTGGGCT CCGGACCGGA CCGGGATGGA
351  GGTGATGAGC CGGATGACCG GCACCACTGT GCGGTCCGCG ATTGACGGCA
   CCACTACTCG GCGTACTGCG CCGTGGTGGC CCGCAGGCGC TACCTGCCGT
401  CGACCGAGCG GAACGCGCTG CTGCGCTGGG CCGCGGAATC GCGCGGGTGG
   GCGTGGCTGG CTGCGCGGAC GAGCGGGACC GCGGCGTTGA GCGCGCCGAC
451  CTGCGCGGCG TGACACAGGT CCGCGTGAAC GCGAACACCG TGCTCACCCC
   GAGCGCGCGG ACGTGTGCCA CCGCGCACTG CCGTGTGTGG ACGAGTGGGG
501  CCAATTCGAG GTCTTTCGCG AACTGTCTGC GGAACGCGCG GCGGCGGACG
   GGTAAAGCTC CAGAAAGGCG TTGACGACGC CTTTGGCGCG GCGCGTGGC
551  TCGAGGACCA CCGCGGCTGG GCGTACTCTT CCGCGCGGCT GCTGACCGCG
   AGCTCTGCTT GCGCGCCACC CCGATGGAGA GCGGGGCGGA CGACCTGGCG
601  CTGGAGGACT GCGTGGCGGA CCGTGGACCG CTGCTGGCGG CCGCGGAACG
   GACCTCTGTA CCGAGCGGCT GCACCTGTGC GACGACCGCG GCGGCTTGG
651  CCGGTGTGTC CAGCGCGTAC TGACCGGGAC CACACTCTTC GTGGACCTGG
   GCGCAAGCGG GTGCGGCTGC ACGTGGCGCT TCAACGAGCT CTATGCGGGA
701  CCGCGACCGA GGTACACCGG ATCTGTGACT TCAACGAGCT CTATGCGGGA
   GCGCGTGGCT CAGTGTGGCG TAGCAGCTGA AGTGGCTGCA GATACGCGCT
751  GACTCCGCGT ACAGCTGTGT GCAACTGCAAT CTCACGCGCT TCGCGGGCGA
   CTGAGGGGGA TGTGGGACCA CCGTGAACGA GAGTTCGCGA AGCGCCCGCT
801  CCGCGAGATC CCGCGCGGCG TGCTGACCGG GCGCGAGTGG AAGCGGACCG
   GCGGCTCTAG CAGCGCGCGG ACGAGCTGUC CCGCGTCAAC TTGCGCTGGC
851  AGGACTTCGC CCGCGAATCT CCGCGCTTCA CCGTCTGCGA CCGACTTCCAG
   TCGTGAAGCG GCGCGTGTAC GAGCGGAATC GGAAGGAGCT GCTGAAGCTG
901  GGTGTGAGG AGACCCCGCT GATCTCTGCT GCGCTCAACC ATCGGAGGGA
   CACAAGCTCC TCTGGGGCGA CCGTGAAGAG CCGAAGTGGC TAGGCGCTCT
951  ACTGGCGGAG TTCTCTTGGG GCGCGCGCGA CACCGCGCCC GCGCGCTGTA
   TGACCGCGTC AAGGAGACCC CCGCGCGGCT GTGGCGGCGG CCGCGGAGT

```

【図 15】

FIG. 15 *S. fradiae* アミノグリコシド

ホストトランスフェラーゼのヌクレオチド配列

```

1  ATGGACGACA GCACGTTGGG CCGGAAGTAC CGGACCCAGC AGTGGCACCG
   TACCTGCTGT CGTGCAACGC GCGCTTCATG GCGGTGGTGC TCACCTGCGG
51  AGTGAACGAA GGAGACTCGG GCGCTTCGCT CTACGAGCTC ACCGGCGGCG
   TCACCTGCTT CCTCTGAGCC CCGGGAAGCA GATGGTCGAG TGGCGCGCGG
101  CCGAGCGCCA GCGCGAGCTC TACGCGAAGA TCGCCCGCCG CCGCCCGGAG
   GCGTGGGGGT CCGGCTGAGG ATGCGCTTCT AGCGGGGGCG GCGGGGGGCT
151  AACTCGGCTT TCGACCTGTC GCGCGAGGCC GACCGGCTGG AGTGGCTCCA
   TTGAGGCGGA AGCTGGACAG GCGGCTCGCG CTGGCGGACC TCACCGAGGT
201  CCGCACGCGG ATCCCGCTCC CCGCGCTCGT CGAGCGCGGT GCGGACGACA
   GCGGCTGCCC TAGGGGCGAG GCGGCGACGA GCTCGCGCCA CCGCTCTGCT
251  CCGCGCGGCG GCTCGTACAG GAGCGCGTCC CCGCGCTCGC GCGGCGCGAG
   GCGGCGCGAC CGAGCAAGTC CTCGCGAGAG GCGCGGAGCG CCGCGCGGCT
301  GAGTGGCCCG AGCACCAGCG GTTCGCGGTG GTGCGAGCGA TGGCGGAGCT
   CTCACCGGCG TCGTGTGTGC CAGGCGGACG CAGCTCGGCT ACCGCTCGGA
351  GCGCGCGGCG CTCACGAGCG TCGCGGTGGA GGACTGCCCG TCGGACCGCG
   CCGGCGCGCG GAGGTGCTCG ACGGCGACCT CCGTACGCGG AGGCTGGCGG
401  GCGTGGAGCG GCGGCTGCGC GAGCGCGCGG GGAAGCTGCG CGAGGCGTGG
   CGGAGCTGCG CCGCGAGCGG CTCGCGGCGG CCGCGGAGCG CCGCGGAGCG
451  GTGGACCTCG ACGAAGTACA GGAAGAGCGG CCGCGGTGGA CCGCGGAGCA
   CACTCGGAGC TGCTGGAGCT CCTCTTCGCG CCGCGCACTT GCGCGTGGT
501  GCTCTGCGCG GAGCTCGAGC GACACCGTCC CAGAGAAGAG CACTGTGTGC
   CGAGGACCGC CTCGAGCTGG CCGTGGGAGG GCTCTTCCTC CTGAGCGAGC
551  TCTGCTATGG CGACCTGTGC CCCAACAACG TCGTGTCTGA CCGCGGAGCG
   AGACGGTACC GCTGGACAGG GCGTGTGTTC AGGACGAGCT GCGGCGCTGG
601  TCGCGGCTCA CCGCGCTGAT CGACGTGCGG CCGCTCGGGG TCGCGGAGCG
   ACGGCGGAGT GCGCGCACTA GCTCGAGCGG GCGGAGCGCC AGCGGCTGGC
651  CCGACCGCGA ATCGGCTTGG CCGCGCGCGA CACTGTGCGC CAGCGAGGAC
   GGTGCGGCTG TAGCGGAACC GCGGCGGCGT CCGCTCTGAG CTGCTCTGGG
701  CCGGTTCGCG CCGCGCTTAC GCGGAGCGGT TCGTGGAGCG GTACGCGGCG
   GGACCAAGCG GCGGCGGATG CCGCTCGCGA AGGACTCGCG CATGCGCGCG
751  CACCGCGTCC ACAAGGAGAA GCTGGCTTTC TACGAGCTTC TCGACGAGTT
   GTGCGCGAGC TGTCTCTCTT CGACCGGAAG ATGGTCCAAG AGCTGCTCAA
801  CTTCTAG
   GAAGATC

```

【図 17】

FIG. 17 *E. coli* アミノシクリトール

ホストトランスフェラーゼ (hygro<sup>+</sup>) のヌクレオチド配列

```

1  ATGAAAAAGC CTGAAGTAC CCGGAGCTGT GTGCGGAAGT TTCTGATCGA
   TACTTTTTCG GACTTGAAGT GCGCTGCGAG CAGCGCTTCA AAGACTAGCT
51  AAAAGTTCGAG AGCGTCTCCG ACCTGATGCA GCTCTCGGAG GCGGAAGAAT
   TTTCAGAGCTG TCGCAGAGCG TGAAGTACGT CAGAGACCTC CCGCTTCTTA
101  CTGCTGCTTT CAGCTTGATG GTAGGAGGCG GTGAGATGCT CTGCGGCTGA
   GAGCAGGAAA GTGGAAGCTA CTCTCTCCCG CACTATATCA GAGCGCGCAT
151  AATAGCTGCG CCGATGGTGT TTACAAAGAT GTTATGTTT CTGCGGACTT
   TTATCGAGCG GCGTACCAAA GATGTTCTTA GCAATACAAA TAGCGTGA
201  TGCACTCGCG GCGCTCCGCA TTCCGGAAGT GCGTATGATT GCGGAATTGA
   ACGTAGCCCG CCGGAGGCGT AAGGCGCTCA CCACTGTAA CCCTTAAGT
251  CGGAGAGCGT GACCTATTGC ATCTCCCGCG GTGACAGGCG TGTCAAGTGT
   CCGCTCTCGA CTGATTAACG TAGAGGCGCG CAGCTGTGCC ACAGTGCAGT
301  CAGGAGCTGC CTGAACCGA ACTGCGCGCT GTTCTGCAAC CCGTCCCGA
   TCTCTGAGCG GACTTTGGCT TGAAGCGCGA CAAGACGTGT GCGACGCGCT
351  GCTCATGATG GCGATCGGCT CCGCGGATCT TAGCGAGAGC AGCGGGTTG
   CGAGTACCTA CCGTAGCGAC GCGGCTAGA CTGCGTCTG TCGCGCAAGC
401  GCGCATTCGG ACCGCAAGGA ATCGGCTCAT CCACTATATG CCGTGAATT
   CCGGTAAAGC TCGCGTCTCT TAGCGGTTTA TGTGATGTAC GCGCTAAGG
451  ATATGCGCGA TTGCTGATCC CCGTGTGAT CACTGGCAAA CTGTGATGGA
   TATACCGGCT AACGACTAGG GATACACATA GGAGCGTTT GACACTACTT
501  CGACACCGTC AGTGGCTCGG TCGCGGAGCG TCTGATGAG CTGATGCTTT
   GCTGTGGGAG TCACCGAGCG AGCGCGTCCG AGAGTACTCT GACTACGAAA
551  GCGCGGAGGA CTGCGCGGAA TTCGCGACCT TGTGACCG GATTTTCGCG
   CCGCGCTCCT GAGCGGGCTT CAGCGCGTGG AGCAGGTGGG CCGTAAAGCG
601  TCGAACAATG TCGTAGCGGA CAATGCGCGG ATAAACAGCG TCAATTGACT
   AGGTGTGATC AGGACTGCGT GTTACCGGCG TATTTGTGCG AGTAAGTAC
651  GCGGAGGCGC AGTGTGCGGG ATTCGCAATA CAGGTGTGCG AACACTTCT
   CTGCGTCCCG TACAAGCGCC TAGAGGTATG GTCGACAGCG TTGTAGAAGA
701  TCTGAGGCGC GTGGTTGGCT TGTATGAGAG AGCAGAGCGC CTACTTCGAG
   AGACCTCGCG CACCAACCGA ACATACCTCG TCGTCTCGCG GATGAGGCTC
751  CCGAGGCGATC CCGAGCTTGC AGGATCGCGG CCGCTCGCGG GGTATATGCT
   CCGTCCGTAG CCGTTCGAGC TCGTACGAGG CCGCGGCGCG GCAATATAGA
801  CCGCAITGCT CTGACCAAC TCTATCAGAG CTTGTTAGCG GCGAATTTG
   AGGCTAACCA GAACTGGTGT GAGTATCTC AGGATGTGCT CCGTTAAAGC
851  ATGATGAGCG TTGGGCGGAG GTGCGATGCG ACCGAACTGT CCGATTCGGA
   TACTACGTGC AACCGCGCTC CCGTCTGCGA CCGACTTCCAG CCGTGGGCTG
901  CCGGAGACTG TCGCGGCTAC ACAATGTGCG CCGCAAGCGC GCGCGCTGCT
   CCGCGCTGAC AGCGCGCATC TGTTTAGCGG CCGTCTTCGCG GCGGCGAGC
951  GAGCGATGGC TGTGTAGAAG TACTGCGCGA TACTGGAAAC GAGCGCGGCA
   CTGGGTACCG ACACATCTTC ATGAGCGGCT ATCACCTTTG CCGTGGGGGT
1001 GCACCTGCTC GAGGCGAAG GAATGA
   CCGGAGCAGG CTCGCGTTTC CTACTT

```

【図 18】

FIG. 18 Tn5 (*Klebsiella*

*pneumoniae*) ノボマイシンホストトランスフェラーゼの  
ヌクレオチド配列

```

1  ATGATTGAAC AAGATGGATT GCACGCAGT TCTCCGCCG CTTGGGTGGA
   TACTAATCTT TCTACCTTAA CTTGGGTCCA AGAGCCGCCG GAACCCACCT
51  GAGGCTATTC GGCTATGACT GGGCACAACA GACAATCGCG TGCTCTGATG
   CTCCGATAAG CCGTACTCTG CCGCTGTTGT CTGTAGCGCG ACGAGACTAC
101  CCGCGGTGTT CCGGCTGTCA GCGCAGGGCG GCGCGGTCTT TTTTGTCAAG
   GCGCGCACAA GCGCGCAGCT CCGCTCCCGC GCGCGCAAGA AAAACAGTTC
151  ACCGAGCTGT CCGGTGCCCT GAATGAACCT CAAGACGAGG CAGCGCGGCT
   TGGCTGGACA GCGCAGCGGA CTTACTGTAC GTTCTGCTCC GTGCGCGCGA
201  ATGCTGGCTG GCGCAGCGCG GCGTTCCTTG CCGAGCTGTG CTGCGAGTTG
   TAGCACCGAC CCGTGTCTGC CGCAAGGAAC GCGTGCACAC GAGGTGCAAC
251  TCACTGAAGC GGGAGGGGAC TGGCTGCTAT TGGCGGAAGT CGCGGGCGAC
   AGTGACTTGC CCGTTCCTGT ACCGAGGATA ACCCGCTTCA CCGCGCGGTC
301  GATCTCTCTG CATCTCACTT TGCTCTGCGC GAGAAAGTAT CCATCATGGC
   CTAGAGGACA GTAGAGTGGA AGCAGGACGG CTCCTTCTAT GTGTAGTACG
351  TGATGCAATG CCGCGGCTGC ATACGCTTGA TCGCGCTACC TGCCCATTTG
   ACTACCTTAC GCGCGCGGCG TATGCGAATC AGCGCGATGG ACGGGTAAGC
401  ACCACCAAGC GAAACATCGC ATCGAGCGAG CAGCTACTCG GTAGGAGGCC
   TGGTGTCTGC CTTTGTGATG TAGCTGCGTC GTGCATGAGC CTACCTTCGG
451  GGTCTTGTGC ATCAGAGTGA TCTGGACGAA GAGCATCAGG GCGTGGCGCC
   CCAGAACAGC TATGCTTACT AGACCTGCTT CTGTAGTCC CCGAGCGCGC
501  AGCGGAGCTG TTGCGCAGCG TACGAGCGAG CATGCCCGAG GCGGAGGATG
   TCGGCTTGAC AAGCGGTCCG AGTTCGCTTC GTACGGGCTG CCGCTCTCTG
551  TCGTGTGAC CCATGGCGAT GCGTGTCTGC CGAATATCAT GGTGAGAAAT
   AGCAGCACTG GGTACCGCTA CCGAGCGAAG GCATATAGTA CCACCTTTTA
601  GCGCGCTTTT CTGGATTCAT CGACTGTGCG CCGCTGGGTG TGGCGGACCG
   CCGCGGAGAA GACCTAAGTA CTGTGACACG GCGGACCCAC ACCGCTCTGC
651  CTATCAGGAC ATAGCGCTTG GTACGCGGCT ATACGACTTT CTCGACCGCG
   GATAGTCTCT TATCGCAACC GATGGGCACT ATACGACTTT CTCGACCGCG
701  GCGAATGGGC TGACCGCTTC CTGCTGCTTT ACGGTATCGC GCGTCCCGAT
   CGCTTACCGC ACTGGCGAAG GAGCAGGAAA TGCCATAGCG GCGAGGGGTA
751  TGCGACGCGC TGCCCTTCTA TGCCCTTCTT GACGAGTTCT TCGTGA
   AGCGTCCGCT AGCGGAAGAT AGCGGAAGAA CTGCTCAGAA AGACT

```

【図 19-1】

FIG. 19

マウス hnRNP *Hind*III フラグメントの  
ヌクレオチド配列

```

1  AAGCTTTTAA CCGCTCTATCC CTTTAAACCTT CCGTGTATCGA GTGTAGGACG
   TCGGAAAATG GAGACTTGAAG GAGACTTGAAG AATTAACAGA AGCTCTCTCT
51  GAGGATCTTT CAGTCACTCTG TATATTTGTT TCCAGAGCGA AGTGCGCTAA
   ACATTTTATA CCAATAACCC TTCCACATAA CAATAAALAA ACAAAACAC
151  TGTAAATATT GGTTTATGGG AAGTGGTATG GTTATTTTTC TGTTTGTGTG
   AAAAAAACCC ACCCATCTGA GAAATTAATC TCTCTTTTCC CAGCTTTATC
201  TTTTITGGGG TTGGTAGACT CTTTATTAGA AGAGGGAAGG GTGGAATAAA
   CCCAGGATTC TACATGACCA AATTAACAGA GTACCACTTC ATTTTATATC
251  GCGTCTAAGG ATGTACTGGT TTAATGGTCT CAGTGTGTAG TAAATTTAGT
   CACATAGTGA TCAATAAATC AGCAACACAT AGCAACACAT GAGAGAGCTG
301  GTGTATCACG AGTTTATGTA TCTTTGTGTA TCTTTGTGTA CTTCTGACTC
   CATTTGATAA CATCATCATG AATGGTCTCT TACCGGAGA TATCCGAGTG
351  ATGTAGCAAT GGTGTGTGCC CAGGTGTGAG GTAGAGCTGT TTAGGAGATA
   TACATCTTTA CCAACACAGG GTCCACCATC CATCTGACA AACTCTTAAT
401  CCGTGGCTTC TTGGATGGGG GGTGGGGTGT GGTGGGGAGG GTTGGGTGCT
   GCACCGAAGC AACCTACCCC CACCCCTTCC CACCCCTTCC CAACCCACCA
451  GCGTACTTAA GAGGTTCGAA AAGTCAATAT TGTTTGCAT TTAGCTCTCC
   CCGATGAAT TCCGAAAGTT TCCAGATATA ACAACGTTAA TCCAGAGATA
501  TTGTACTTGT GATCAAAACA CAGCTCTGCA GTACTCTCT CAAATGTCTAT
   AACATGAACA CCAATGTTGT GTTGGAGAGT CAAATGAGTA GTTTTACATA
351  GCGTGTCTGC ATCTTCTCAG CAGATGTGCT TACCGCTCAC CTTCTCTCAC
601  TGTAAATCTT TCTTTCTTTT TTTTGGTTTC TACCGAGGTT GAGAGAGGTT
   ACATTTAGAA AGAAAGAAAA GAGAAAGAAA AAAAAAGAG CTTCTGCCCA
651  TTCTCTGTAT AGTCTGGGCT GTCTGGAGCT TACCTTGTGA GACCGAGCTG
   AAGAGACATA TCGAGGACCA CAGGACCTGT AGTGAACAT CTGGTCCGAC
701  GCGTGTGACT CAGAAATCGC CCGTGGCTCT CCGTGGCTCT CCGTGGCTCT
   CCGGAGCTGA GTCTTTAGCG GAGGCTCTCA CCGGAGCTCA CCGGAGCTCA
751  AAGCGCTGCG GCGCAGCGCG CAGCTCTCAG CCGTGGAGCT CCGTGGAGCT
   TCGCGCAGCG GCGTGTGCCG CTGGAAGCTG CCGTGGAGCT CCGTGGAGCT
801  TCGTGAAGCT GCGCTTGGTT ATGGGAGCTG ATCAGACGAA TAGAACAGCA
   AGGATCTTCA CCGGAACCAA TACCGTGGTA TACGTGTGTT ATCTTGTCTG
851  ATATGAGCTG GAGTATGATA TCAATAAACA AGCAAGCAAG CAAAGCAACA
   TAATACTGAC CTGACTACTAT CAAATTTTGT TCGTGTCTTC GTCTCTTGTG
901  CACACACCAA AACACAAAAA CCGCAGACA GAGTCAATGT TAGCCGAGCG
   GTGTGTGGTT TGTGTGTTT GGGGTTCTGT AGCTGTGTA ATCGGTCTCG
951  TAGGCTCCAA ATTCACATAA TACCTGAGGA AGACCCCTAA TCCGACTTCC
   ATCGAGAGTT TAGGCTCTGT ATGAGCTCTT ATGAGCTCTT ATGAGCTCTT
1001  TCTAAATCTT TACTCTCAG TACTGAGTGT TACTGAGTGT TACTGAGTGT
   AGATCTTAGA TATGAGTCT ATGAGTCTAC GAGCAGAGTT TTAGGGGTTG
1051  TAAATGATTT GCTTACTTAA GTGCAACAG GTGCAACAG AACTCTGAGC
   ATTTACTAAC CAGAAATGAT CAGCTGTGTC CATTTGGATT TTAGAGTCTG
1101  CTGAGACATC CTTTITCCAG TATCAATATA TAAATATAGA TCCCAAGGAT
   GAGTCTGTAG GAAAGAGTCT ATAGTTAAAT ATTTTAACTT AGGTCTCTTA
1151  AAAAAATTA TGTAAAGTAA AATCAGAGTT CTAGATCAAA CTACAGGCTC
   TTTTAAATTA ACATTTTATT TTAGTCTGTA GATCTGATG GATCTGATG
1201  AACATGAGG GATGAGAGG GATGAGAGG GATGAGAGG GATGAGAGG
   TGTGAGTCTT TGTGTTTAT TGTGTTTAT TGTGTTTAT TGTGTTTAT
1251  AATTAATACA TTAGATAAT TTAGCTCTGT ACCTACACAA GTTAAATAT
   TTAATTAATG AATCTAATTA AATGCTGACT TTAGCTCTGT GATTTTATA
1301  CACCACTGCT TATTTTCTCT CTTCTAGGCT TTAGCTCTGT CTTAGGAGG
   GTGTGAGCA AATAAAGAG GAGATGCGA AATCTGAGTT AGACTCTCTC

```

【図 19-2】

FIG. 19( 続き )

```

1351  GCGATCGCGG ACAGACTCAT ACCATCCAGG AAATAGAAAT ATGCTGACTA
   CCGTACCGCG TCGTGTGAGTA TCGTGTGCTC TTTATCTTTA TACCACTGAT
1401  CATCGGCTTC AGGCGCGGCT TAGCCTTTAG AGAAAAACCT TGTCCCAACA
   AGTACCCGAG TCCCGGCTGG ACCCGGAATC TCTTTTGGGA AAGAGGTGTT
1451  ACCAAATAAG TCTCTTTTAT ATTCTATCAG GGTGGGATGG TTTTGTAAA
   TGGTCTTTAC AGAGAAAAAA TAAGTAGTCT CCGACCTACC TAACAAATTT
1501  GAAGTGTCTT TAAAAACCTT GGAAGGTGTA TTTAGAGTCT CCGTGTGAGG
   TCTCACGAAA ATTGTGAAA CTTACCAATC AATCTCTCAG GCGTACCTTA
1551  ACCCAATAA CCGCTATTTA ATAGCGGCAA GCGTTTCCAC TCCACACAGG
   TCTCTTATTT GCGTGATAAA TATACGGGTT CATAAAGTGT AGGTGTGTC
1601  TCTATGCTAC CTTTATACAT TTTTATGACA GTAGCCGAGT CCGCTCTTTA
   ACCATACCTG GGAATATGTA AATACCTCTG CATCGGCTGT CAGTGAAGAT
1651  ACTTGCAGTG ATTTTTCCTG ATACAGCTTC TOCCAGTGTG GAAATATAG
   TGAATCTCAC ATTTTTCCTG ATACAGCTTC TOCCAGTGTG GAAATATAG
1701  GTATCGACCA CCAATGTGTA TACAGAGTGT TACTTAAATA TTTTAAAG
   CATACGCTGT GGTGACATG GATGTCTCAG ATCAATTTCT AAAAAATTT
1751  ACCCAATAA CCGCTATTTA ATAGCGGCAA GCGTTTCCAC TCCACACAGG
   CTATGCTGTT TTTATCGGCG ATATCTATAG GATCAGGAGG CAGCTCAGAA
1801  CAACTGAAGG ATACCGCGAG AAAAAAATAA TCCACAGCAG CAGCTCAGAA
   GTTCACTCTC TAGTGGCTGT TTTTCTTTT AGTGGTCTCT GTGGAGTCTT
1851  CCGAGTATGT CAGTGGCTGT CAGTGGCTGT CAGTGGCTGT CAGTGGCTGT
   GGTCTATGAT GTCAGGTGAT GTCAGGTGAT GTCAGGTGAT GTCAGGTGAT
1901  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
1951  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2001  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2051  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2101  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2151  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2201  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2251  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2301  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2351  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2401  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2451  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2501  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2551  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2601  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2651  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2701  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT
2751  TGTCCACAGT TTACGAGTGT ATCTACCTCT TACTTAAATA TTTTAAAG
   AGAGCTGACC AATGCTCTAC TACTGTCTAC ATCAATTTCT AAAAAATTT

```

【図 19-3】

FIG. 19( 続き )

```

2801  AGAAACTTGT TTTTCTTCT CACTTTCTCT TGGGCTGTGA AGATTGAGCT
   TCTTTGACAA AAAAAAGAGG GTGAAAGAGA ACCCGAGACT TCGTCTCGA
2851  GTTTTATAGC CCAACAACAT GCGATTTTITA CCGTCAAAAGC ATGACAGCAA
   CAAAATAATT GCGTGTGTTA GCGTGTGTTA GCGTGTGTTA GCGTGTGTT
2901  TCTGATACAA CCGTCTTTTCA AAAAAAGTGA TGTGATGCTT CCGTGAAGAA
   TTGACAGTGT GCGAAAAAGT TTTTITACAT AACACTAGGA GGAATCTTIT
2951  AGCGTACTCT AGTGTAAAT CTTTITACAT AACACTAGGA GGAATCTTIT
   TCGGAAATGA TCAACAATTA CTTTITACAT AACACTAGGA GGAATCTTIT
3001  GCGTGTGTTA AGCGTGTGTT TCTGATTTTC CTGATTTTTC CCGTGTGTT
   CCGTGTGTTA TCGCAGCGAA GATGTGTTGT AGTGGGTGA ATACATACCT
3051  TTAAGGAGAG GCAACAACAT GTCCACAGAT GGTCTAGCT CCGCCACCCA
   AATTTCTCTG CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTT
3101  CACCGCCAGA GAGGGTTTTT CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTT
   CCGCGGCTCT CCGCCAGAAA GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG
3151  ACTGAGAGAC AGCGTGTGTT CCGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG
   TCGAGTCTGT TCGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG
3201  CTTTATTTAT TTTTAAAGG AAAAAAATAA TCTTCTAGT TTTTAAAGG
   GAATTAACAT TAAATTTTCT TTTTITTTT AGGAATGATA TTTTAAAGG
3251  TTTTCTAGT TTTTAAAGG TTTTCTAGT TTTTCTAGT TTTTCTAGT
   ACAAGATCTA AAGGTTTTG AATGTTTGA TCAAAATTA CCGCGGTTTT
3301  TTTTAAATTA ATCGAGACTA TTAAGAGCTA TTAAGAGCTA TTAAGAGCTA
   AATTTTAAAT TACGCTCTGA ACTTCTGAT ACCTTCTGAT TTTTCTGAT
3351  GAGCAGTAAA ATTTCTGAT CAGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG
   ATTTCAATAT TAAATGACT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3401  TAAAGTCTA TAAATGACT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTT
3451  CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTTA CCGTGTGTT
   GCGCAATTAAT CATACATTA TTTTAAAGT TTTTAAAGT TTTTAAAGT
3501  TTTTAAAGT CATACATTA TTTTAAAGT TTTTAAAGT TTTTAAAGT
   AATGATTTG TCGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG GAGCAGTCTG
3551  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   AAGGAGTGA TTAATGACT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3601  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3651  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3701  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3751  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3801  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3851  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3901  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
3951  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
4001  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
4051  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
4101  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
4151  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
4201  TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT
   TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT TTTTCTGAT

```



【図 2 1 - 2】

FIG. 21( 続き )

1351 TCAAAAGCAT CAATGATACAG GAGAAAAGAT AAATGCAGAA TGAAAACATG  
 1401 AGTITTCGUA GTTACTATGT CTCCTTTCTA TTACGTCTCT ACTTTTGATC  
 1451 GGTCAAAATC GTGATACCAA AACTATAGAG ACCACTAGGA  
 1501 CAAGTTTITAG GAGTATGGTT GACCTCCGAG TTGATATCTG TGGGTATCTC  
 1551 GGTCAATTA TACGACAGGA TTATTTTCTC ATATCTCTCG TAGATAATAT  
 1601 TCCCTACCAT TAGAGACAA ACTATAAGC TATCATCTCA AGAGACACAC  
 1651 ATTACAAAT TTATTTAAT CCGTATGGG AAAAATAATC TCCCTCTCTG  
 1701 TATCTTTAA AATAAATTTT GATATTTTCC TATCTATATA AGAGACACAC  
 1751 GTTCTCCAG AGAAAGCTTA TACGTGTAA CAAATTCAC TTAACACAGC  
 1801 CAAAGAGTTC TCTTACAGAT ATGACCATTC GTTAAOTGA AATTGTCTCG  
 1851 ATTTCTCTTG GTATGACACT ATTTAGAGAG AGCAGGAAAC CAACTGTAAC  
 1901 TAAAAGAAC CATACTGTGA TAAATCTCT TCGTCTCTTG ACTTACCTCT  
 1951 CAGCTCTCTT CAGTGTCTGA AGATTTCTTA TGAGAGACT AAAATGCGG  
 2001 GTGGAAGAG GTTACCGAGT TGTAAAGAT ACTCTCTGA TTTTACCCG  
 2051 AAAATTTTAA TGAGAGGAT AAAAATGGG GAAAATAAC CTTGAAATGG  
 2101 TTTTAAATAT ACTCTCTGA TTTTACCCG GTTTTCTTG GACTTTTAC  
 2151 TTAATCAGAA GTCTCTATG GCTGAGAGG AATCCATCT ACATTTTCT  
 2201 AATTAGTCTT CTAGGATTC CAGCTCTCT TTAGTAGAA TTTGAAAGTA  
 2251 CTALAGGAA GTACTATTC CGGCGGAGT GGTCTATGCG TGTAAATGCA  
 2301 GAATTTGGT TAGGATTAAG GCGGCTCTCA TCTGATCTG AATTAAGGG  
 2351 GACATTTTGG AGCGCGAGT GGCAGATCA TCTGATCTG GAGTTTGG  
 2401 GTGGAAGAG GTTACCGAGT TGTAAAGAT ACTCTCTGA TTTTACCCG  
 2451 ACCAGCTTGA CCACTATGGA GAAACCCCT TCTTACTTAA AATAAATAT  
 2501 TGGTGGAGT GGTGTACTT TTTTGGGGA AAGATGATT TTATGTTTAA  
 2551 TAGCGAGGTA TAGTGTGTA TGGCTGTAAT CCGAGCTACT TGGGAGGCTG  
 2601 ATCGGTCTGT ATCCAGCTG ATCGACATTA GGTCTGATGA ACCCTCCAG  
 2651 AGCGAGGATA ACTGCTTGA CCGAGAGGCG TTAAGTTGCG GTGAGCTTAA  
 2701 TCGGCTCTG TACGAGACT GGTCTCTCG AATTAACCG CACTTACCTG  
 2751 ATCAGGCTAT TCGACTCTG CCGTCTCTG AGAGAAATA CTCCTCTTCA  
 2801 TACATCTTAA CCGCTGAGT GAGCTCTG TCTCTCTT GAGACAGAGT  
 2851 AAAAACAATA AAAACAATAC AGCAAAATC TATTTAAAA AGATAAGT  
 2901 TTTTGTGT TTTTGTGT TGTGTGTATG AATAATTTT TCTATTTGGA  
 2951 TAAATGCTCA ATCATTAAG TCGGCTTGA CAGTAAACAG CAAAGCAAAA  
 3001 ATTAACGAGT TAGTAATTC GTTAGGGTGT CATCTCTG TTTCTCTCTG  
 3051 AAAGTAAAGT AGACCTTGA GCTGACAGG GACATTTGCA CCAATGCGG  
 3101 TTTCAATTTT TGTGAGTTC CAGTCTCTG ATATTAAGG GAGCTCTTAA  
 3151 CATTAAGT CCACTCTG TCTCTCTG TATACATCT TCCGAGAGT CCGAGCTTAA  
 3201 GCGCATTTCA CCGATCTGGA CCGATATAGT AACACATGA CACACAGAAA  
 3251 CCGGTAAGT TCGATAGCT CCGATATGGA TGTGTATG GTGTGTGTG  
 3301 ATAAATCCG CTGAAATGA AAAACATGCA GCAACACCT GACTTTTTG  
 3351 TATTTTGGG GACTTTTGT TTTTGAAGT CGTTTGAAG CTGCAAAAAC  
 3401 GATACCATTT CTAGGAGG TGTATGAT CCGATTAAGT AGATATGAG  
 3451 TCTGTTTAA GATCTCTG TCTCTCTG TCTCTCTG ATAGAGTGG  
 3501 TCTATGCTG GGTGTGCTGA AGACAGGCT GATCTCTG TCTCTCTG  
 3551 AATAATGCT CTGAGGAGTGA AGCAAACTG TAAATAGAGT AAGTATATCA  
 3601 TTAATACCA CTCTCTCTG TCTGTGAG ATTAATCTG TCTCTCTG  
 3651 GATACCTATA CTACATGAA CTACTGCCAC TACTGCCAC AAGAGGACAA  
 3701 CCGTGTATTT GTGTATCTT TGTGTGTG GATGAGGCT TTTCTCTCT  
 3751 AACTATGAA ATAAAGTGA CCAATTAAGT GATCTCTG TCTCTCTG  
 3801 CCGATTTTAA AATAAGTGA CCAATTAAGT GATCTCTG TCTCTCTG  
 3851 GAGCATTTAA TGTGAGCTG TGTGAGCTG TGTGAGCTG TGTGAGCTG  
 3901 AGCCACAGAG ATGCAAGT ATACTGTGG GAAATAAAC TTTGATTTAA  
 3951 TCGGTGTGCT TACGTCTGA TACTGACCTG TTTTGTG TTTTGTG  
 4001 TCTTATATA TTTTGTG TACTATCTG TACTATCTG TACTATCTG  
 4051 AGGAATGAT AAAATGAA AGTAATGAA GTATGAGG CTATGAGG  
 4101 GCGCATTTT TTTTGTG CCAATTAAGT GATCTCTG TCTCTCTG  
 4151 GCGGTTAAAA AATAAGTGA CCAATTAAGT GATCTCTG TCTCTCTG  
 4201 GAGCATTTAA TGTGAGCTG TGTGAGCTG TGTGAGCTG TGTGAGCTG  
 4251 TCTGTGAG TTTTGTG TTTTGTG TTTTGTG TTTTGTG  
 4301 AGACAAATCC AAGGTGTGG GTTCTCTG TCTCTCTG TCTCTCTG  
 4351 ATACAAATCC AAGGTGTGG GTTCTCTG TCTCTCTG TCTCTCTG  
 4401 TATGTTTGG TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4451 CTTAAAGT TGTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4501 GATCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4551 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4601 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4651 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4701 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4751 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4801 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4851 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4901 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 4951 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5001 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5051 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5101 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5151 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5201 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5251 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5301 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5351 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5401 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5451 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5501 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5551 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5601 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG  
 5651 TCTCTCTG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG AAGGTGTGG

【図 2 1 - 3】

FIG. 21( 続き )

2801 TTATAGTATA TATTGCTT AAOCAGCAGC TTTTTCGAA AAGTGGATGA  
 2851 AATATCATAT ATAAAGCGAA TTGGGCTG AGAAAGGTT TCCAGCTACT  
 2901 GTCAAAATAA ATTTCCGAT TTATTAAGTA AATTAACAGC ACACATATCT  
 2951 CAGTTTITAG TAAAGGATTA TAAATCTCAT TTAATGTGCG TGTGTATAGA  
 3001 CACACACACTA AGAATTTTTT AAAATGAGAA GTTAAGAGCT GTTAAAGTGG  
 3051 GTTCTGTGAT TACTTAAAAA AATAAAGTA AATAAAGTA CAGACCCCAA  
 3101 GTTGGACAC TAGGAAGTGT TTAATGTGAT TTAATGTGAT GTCTGGGTT  
 3151 AGGCTATCAA TTGGGTGAAA AAACAACCTC TGTTTTCCAG GTTAAACAGA  
 3201 TCCGATAGAT AACGACGCTT TTTTGTGAG ACATAAGCTC CCAATTTGCT  
 3251 ATCTAATGCA GAATCTAATG CAGGCTTAAC AGACTTAATG CAGATCTTAA  
 3301 TAGATTACGT CTATAGTATC TCCCATTTG TCCCATTTG CTCTTAGATT  
 3351 TGATGGCACA AATTAATAAT CACTATGAGT CCGTTTTCAG TGTGAAACCC  
 3401 ACTACGCTGT TACTTTTAA GTGATTTGAG GTGATTTGAG GTGATTTGAG  
 3451 AGAGAGAGCA CATACAGGCT AAAACAGAA GTTATTTTGT AACTAGAGT  
 3501 TCTCTCTGT GTAGAGCTG TTTTGTGTA CCAATTAATA TGTATCTCT  
 3551 CATTAACAT CACTTTTACG TGTGTAAGT TAATGAGAT TAATGAGAT  
 3601 GTAAATGTA GTGAAATGCT ACATAATCTA TAATGAGAT TAATGAGAT  
 3651 TGAAATCTGT AACTTTGAT TCTATGAT TTAATGAGT TAATGAGAT  
 3701 ACTTTTGACA TGTAACTTAA AAGTATGAT AATACTATA TAAGGTCCCA  
 3751 TTAATAAAGC GTTAACTAGT ACTATGAGT AATACTATA TAAGGTCCCA  
 3801 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 3851 AGCCTTTCT CCGTCTGAG TCTATGAGT TCTATGAGT TCTATGAGT  
 3901 TCGGAAATA GGGAAAGCT AGTAATGAT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 3951 AAAACAAAA CAGTCAAGT AATTAAGT TAATGAGT TAATGAGT  
 4001 TTTTGTGTT GTGAGTATC AGATAATCTA TAATGAGT TAATGAGT  
 4051 AGTAAGTATA AACAAGATA AGTGAACAAA GTAAATTTGA AGATTAATG  
 4101 TCAATTAAT TTTTGTGAT TCTATGAT TCAATTAAT TCAATTAAT  
 4151 ACTTTTCTC CAGCTTGTG CAGTATGAT CCGTCTGAT TAAATTTGGC  
 4201 TGAAGAAGAG GTTGGATCCA CCGTCTGAT CCGTCTGAT CCGTCTGAT  
 4251 TTTAAAGGAA ATATCTTCT CCGTCTGAT CCGTCTGAT CCGTCTGAT  
 4301 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4351 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4401 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4451 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4501 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4551 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4601 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4651 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4701 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4751 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4801 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4851 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4901 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 4951 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5001 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5051 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5101 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5151 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5201 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5251 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5301 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5351 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5401 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5451 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5501 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5551 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5601 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT  
 5651 AATTTTITG ACATTTGATC TGTGAGAGT TGTGAGAGT TGTGAGAGT

【図 2 1 - 4】

FIG. 21( 続き )

4251 TTTCCAACTC AAGTCCCAT TATAATAAG TCGATGTTCC ATTTTAAAG  
 4301 AAAGGTTAGT TCCAGGTAAA AATATATTC AGGTACAAAG TAAATATTC  
 4351 GACAATTTAG TCGGTTTAAA ATTACCCAAA AGCATCACA AACTCACA  
 4401 CTGTTAGGAA AGCAAAATTT TCGCTCTGCT TAATGGGTTT GTTGAAGTGT  
 4451 CGGTAAAGCA CCGTCAATTT GTGCTGTTCT GCAATCCCAA CCGTCTCTG  
 4501 GCGATTTCTG GACATCTATA AGACCAAGA CTTTAGGTTT GACCAAAAGA  
 4551 GCTCAAGAAC CTCTCTCTT TCGAATGGT AATTAATAA GAAAGGAAA  
 4601 CGAGTCTTTG GAGGAGGAAA AGGTTAGCCA TAAATATTTT AAGAAAGAA  
 4651 TTGATATCTT GCGAAGTTGG GCGAAGGAGT ACGTCTTGA AAGAAAGAA  
 4701 CCGTCTGAAA ACTCCCGCTG CCGACCCCGC CCGTGAAGC CCGGCGTGA  
 4751 GAGAAAGGTT TCGAGGCGAG TCGAGGCGAG GCGGACTTGC GCGCGAGG  
 4801 GAGGCGTAAG GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGCTGCTG  
 4851 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 4901 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 4951 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5001 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5051 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5101 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5151 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5201 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5251 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5301 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5351 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5401 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5451 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5501 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5551 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5601 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG  
 5651 TCGGCGATTC GCGGCGAGG CCGGCGAGG GCGGAGGCG GCGGAGGCG

【図 2 1 - 5】

FIG. 21( 続き )

5701 ATATTTTTC TAGAAGTTGA TCCGCGTGT TCCGCGTGT TCCGCGTGT  
 5751 TTTTAAATC TCGGCGTGT TCCGCGTGT TCCGCGTGT TCCGCGTGT  
 5801 AGCCGCGTCA ACCCGTGTG TTTTGTGTT CCGTCTGCTG GATCTTAAAA  
 5851 AGACCGCGCC CAATAGTAA CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 5901 AGGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 5951 TTTCAAATG CCGGCGTGT CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6001 AAGGTTTTC GCGGCGTGT CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6051 CCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6101 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6151 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6201 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6251 TTTCTGAGC AGCGCGTGT CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6301 AAAGAGTGT TCCGCGTGT CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6351 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6401 TTTCTGAGC AGCGCGTGT CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6451 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6501 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6551 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6601 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6651 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6701 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6751 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6801 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6851 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6901 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 6951 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 7001 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 7051 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT  
 7101 GCGGCGTGTG ATCTCCAGG CCGTCTGCTG TCCGCGTGTG AGCGCGTGT

【図 21-6】

FIG. 21( 続き )

```

7151 TAGGCAAAAG AAACGATTTT AGGTTTTCG TGCTTTTTC TTCTTTTTCG
ATCCCTGTTTC TTTCGTAATA TACAAAAAGG ACAGAAAAAG AAGGAACTC
7201 TAAAGGTTT ATCTGGGTTT GCAGTCAGTA AAACCAACAG TGAACCGCG
ATTGCGAAAG TAGACCCAGG CCGCAGTCAT TTGCTGTCT ACTTGGCGCC
7251 CAAATAAAG ATAAATATGA AGCCATCGGC CAGGAGGGGC AGGACAGAG
GTGTTTATTC TATTTAACCT TGGGTAGCCG GTGCTCCCGC TCGCTCTCTT
7301 GAGGTTTCT CGGCGGGGGA GGGATATTCG CGTCAGAAAG CTTTCTCTT
CACAAAAAG CCGCGCGGCT CCGTATAGCG ACTCATTTTA AGTAATGTG
7351 CTTAAGGATT CCGTTTAGCT CCGTATAGCG ACTCATTTTA AGTAATGTG
7401 TTTATGAGAA GTTAAACCTT TACGGGACAG ATCCATGGAC CTTTATAGAT
AATGACTCTT CAATTTGGGA AFGCCCTGTC TAGGTACCTG GAAATATCTA
7451 GATTACGAGG AAGTGAATAT AAGGATTTTG TCTTTAGTTA TACTTGGATT
CTAATGCTGC TTTCATTTTA TTGCTAAAC AGGAATCAAT ATGAAGCTAA
7501 AAAACATGCG TTCAAGAGCT CTTTCTGTTA TACGATATAG ATGATATGCT
TTTTGTAACG AAGTCTCCGA GGAAGGACAT TACGATATAG ATGATATGCT
7551 AAAACGTTT TGGGCTGGG CCGCTCTGTA TTGGAATCTT GTTATCTTTC
TTTTCAGAA ACCCGGACCC GCGGACATAT AAACCTTGAA CAATGAAAG
7601 AGATTTTGT TGCATCTGCT GTTGAACATT ACATTTGATA TGTAACTGAT
TCAATAACAA AGCTTGAAC CAATCTGTAA TGTAACTGAT TGTAACTGAT
7651 TCAAGCGAAG GGGCTTACG TGGTTATTTT TCTTTGACCC TAAGCACTG
AGTTGCTGTC CCGCAGATAG ACCAATAAAA AGAACTGTTG ATTCTGCA
7701 TATAAATAA CMTGTATTA ATCTGATAGT GGGATCTGGS TAGTTTGTG
ATATTTTAT TTACCAAAAT TTAGCTATCA CCGTGTAGCC ATTCAAACT
7751 TAAATGTGTA GGTAAATAT GTTGTCTGCT TTTTCTGAG TGAATGTGTA
ATTTAAGAT CCAATCAAT GTTGTCTGCT TTTTCTGAG TGAATGTGTA
7801 AACTGTGAT AATCTCAAT TATCTGAT TTTGATTTAG AGTAATGAT
TTGAACATA TTACATGTA ATAGGATTA AATGATTA TCTATTTGAT
7851 TGTGCTGAGC AATTAAGAA ATAAATAA GCTGAAATA TGAATAAAT
ACACGAGTGC TGTATTTCT TATTTTGTAT CCACTTTTCT ACTTTTATG
7901 TATGCTGACA AGTAACAT TTCAAAAGCT GCTTTGTGCT TCAATGAGG
ATAGCACTGT CCAATTTGAA AOTTTTCTGA GMAAACAG ATATATCTG
7951 TAGTTTGTAT ATTTGATTA ATTTTCTT TATTTTCTG GATCTATCA
ACCAACATG AATTAAGAA ATAGCAACAT ATTTTCTT TATTTTCTG
8001 AACTACAGG AAAAAATCT GAATCTGCT TTACCACTAT TTTTATGAG
TTGATGTCCT CTTTATGTA CTTGACCCAA AATGCTGAT AATAATCTG
8051 TGGGAGGAT GCGAATGAG GCGAGCTCC GTAGAACTG GATGAGGCA
AAACCTGCTA CCGTTACCT CCGCTGAGG CATCTGAC CTACCTGCT
8101 GCAATTAAT CCGCTGCTA GGAACAAAA ATATTTGAT GAAATTTAG
CGTTAATAT GAGCAAGAT CTTTGTCTT TATTAACATA CTTTAAATG
8151 TGTGATCTTT TAGTTGCTA TATGCTGCT TCTGCTGCT TCTGCTGCT
ACACTGAAA ATCAAGCTA ATAGCAACAT AGCTGAC AGGACATTA
8201 CACTTCTCT CCGTTAGGT TTCTTAACCT ACTTAACCT TAGACAGGT
GTGAAAGAGA CCAACCTCA AAAAATTTGA TCAATTTGAA ATCTGCTCA
8251 TTTCTTAACA CCAATAGTG CCGCAATAC AGCTGCTAG TACAGCATAT
AAGCAATTTG AATGATTCAG GGTCTTATG TCGACATCT ATGCTGCTA
8301 AAAGATTTCA GCGCTGAGT TTTCTTATG GACTTGAATA ATGTTTTG
GCTGTGCTCT CGAGACTCA AAAAGATTA CTGAACATA AGGATATCT
8351 GCGTGTGCT CCGACATGCT CCAATCAAT AGGATATCT AGGATATCT
CGGACAGCA CCGCAATGCT CCAATCAAT AGGATATCT AGGATATCT
8401 CGGCACTCT CCAATTTAG ATTTGCGCCA ATGCGCGCTA GAAATTTCT
GCGCGTTAA CAAATTTAG TAGACCGGT TACCGGCTA CTTTAAAGAA
8451 AGGCTAACGG GTAGGGGAG GCGTTTCCG AAGGCACTT GAGGCACTG
TCCGATGGCG GCACTCTGCT TCCGCTGAG TCCGCTGAG CTTCTGCTG
8501 CTTTAGGAGC CCGCTGGCG ACTTGGCGCT ACACAACTG CCGCTGGCG
GAAATCTGCT GCGGCGCGG AGGCTGCTG CCGGCGCGG CCGCTGGCG
8551 CGCAGATAT CCAATCTGCT GCGGCGCGG CCGGCGCGG CCGCTGGCG
GCGTGTGTA GCGGCGCGG CCGGCGCGG CCGGCGCGG CCGGCGCGG

```

【図 21-7】

FIG. 21( 続き )

```

8601 TTGCTGGCC CTTGCGGCA CTTTCTACT GTCCCTAGT CAGGAGTTG
AAACCAACGG GAGAGCGGCT GGAAGATGAG GAGGAGTCA GTCTTCAAG
8651 CCGCGCGGCC CGCACTGCT GCGAGTCTG AGCTGACAA TCGAATGAG
GGGCGCGGCG GCGTGGAGG GAGAGCTCT TGCATGTTT ACCTTCAAG
8701 AGCTGCTCT ACTCTGCTG AGATGGACAG CAGCGCTGAG CAATGAAAG
TCAGAGTGA TCAGAGACAG CCGATCTGTC GTGGCGACT GTTACCTG
8751 GGTAGGCTT TTGGGCGAG GGCATATGAG AGCTTTGCT GTTCTGTTT
CCCATCGGGA AACCGGTCG CGGTTATCG TCGAAACAG GAGGCGAAG
8801 TGGGCTCAGA GCGTGGGAG GCGTGGGCT GCGGCGGCG TCAGGCGCG
ACCGGAGTCT CCGACCTTTC CCGACCGAG CCGGCGGCG TCAGGCGCG
8851 CCGTGGGCG GCGGCGGCG CCGGCGGCG CCGGCGGCG TCAGGCGCG
CGAGTCTCT CCGGCGGCG CCGGCGGCG CCGGCGGCG TCAGGCGCG
8901 CGAGCTCTA AAGCGGAG CCGGCGGCG CCGGCGGCG TCAGGCGCG
CCTGCGAGT TTCTGCTGCT AGAGCGGCG CAGGAGGAG AAGGATGAG
8951 CCGGCGGCTT CCGGCGGCTT AGGATGAGC AGTAAAGCG CAGGCTGCG
GGCGCGGAAA CCGGCGGAAA TGGTATGCT TCAATTTGCG GTGCGCGCG
9001 CCGGCGGAAA CCGGCGGAAA CCGGCGGAAA CCGGCGGAAA CCGGCGGAAA
GAGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9051 GTTGGCGAG TACCGGCGAG CCGGCGGCG CCGGCGGCG CCGGCGGCG
CAAGCGGCTG ATGAGGCTG CCGGCGGCG CCGGCGGCG CCGGCGGCG
9101 TCGAGCGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
AGCTCGGCG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9151 GATCTCGCG AGGTGTGCT GCGGCGGCG CCGGCGGCG CCGGCGGCG
CTGTAGCGCT TCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9201 GAGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9251 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
GCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9301 GAGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9351 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9401 AGCAGAGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
TGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9451 CTGAGAGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
GAGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9501 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9551 TGAAGCGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
ACTGCGGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9601 ACGAAGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
TGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9651 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9701 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9751 TGAAGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
ACTGCGGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9801 GCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9851 CCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9901 GCGGCGGCT GCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
CTGTGCTGCT CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG CCGGCGGCTG
9951 TAGTGGGCT TAAATTTGAG CCGGCGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT
ATCATCTCA ATTAAGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT
10001 TGTGTAAT TGTATGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT
ACACATTTA ACATAGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT CCGGCGGCT

```

【図 21-8】

FIG. 21( 続き )

```

10051 CCAATAAGT TAAAGGCTG GGTGAGCTA AGGAGCTA ACACATTA
CGTATTTAC ATTTGCGAG CCAAGGATTA CTACCTGAT TGAATGAT
10101 ATTGGGTTG GGTGAGCTG CCGTTTCCG TCGGAAAGC TGTGCGGCA
TAAAGGCTG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10151 GCGTGGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
CGTGGGCTG GCGAAAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
10201 TTTTCTTAA TAAATTTGAA TATGCTGCT TATGCTGCT TATGCTGCT
AAAAAGATTT AGGAGGCTA ATAGCAACAT AGGAGGCT TATGCTGCT
10251 ATAAAGGCT CCAATATAT TAAAGGCTA AGGAGGCT TATGCTGCT
TATTAAGCT CCAATATAT TAAAGGCTA AGGAGGCT TATGCTGCT
10301 TCGTGTGCT CCAATATAT TAAAGGCTA AGGAGGCT TATGCTGCT
AGGAGGCT CCAATATAT TAAAGGCTA AGGAGGCT TATGCTGCT
10351 GCGTGGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10401 TCGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
AGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10451 AGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
TAAAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10501 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
GCGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10551 GCGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10601 TCGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
AGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10651 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10701 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10751 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10801 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10851 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10901 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
10951 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11001 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11051 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11101 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11151 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11201 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11251 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11301 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11351 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11401 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11451 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
CGGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT

```

【図 21-9】

```

11501 TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
ACCTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
11551 ACCTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
11601 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
GCGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11651 TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
ACCTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
11701 TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
GCGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
11751 GCGAGGCT CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT
ACCTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
11801 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
11851 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
11901 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
11951 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG
12001 CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG CAGGAGGCT AGGAGGCT
TGAAGCTCC CCGTGTAGG CCGTGTAGG GCGAAAGGCT AGGCTTTG

```

FIG. 21( 続き )

【図 2 3 - 1】

FIG. 23 CET1020 のヌクレオチド配列

CGTGTAAAC CGAGCGCGAG TGAATGTGAA TAGACTCTAC TATAGGGGGA  
 GCACAGATTT GCGCGCGGCG ACTPACACTT AUCGTCAGTG ATATCCCGGT  
 ATTGGGTTACC GGGCGCCCCC TGGAGGTTTA AACATTAAAC TGTAGAAGCI  
 TAACCCATGTC CCGCGGGGGG AGCTTGCAAT TTGTAAATTT AGATCTTCGA  
 101 TTTTAAACCTC TATCCCTCTT AACCTCTCTT ATCCAGTGTA AGCACTCTCT  
 AAATTTGGGAG ATAGGGGAAAT TTGAAGGAAC TAGCTCAGAT TCGTGGAGGA  
 151 AGAAAGTCAG TAGACATAAA AACAAAAGTT CPGCTTCACG GATTTCACAT  
 TCTTTTCAGTC ATCTGTATAT TTGTTTTCAG GACGAAAGTG CTAATGTAA  
 201 TATAACCAAA TACCCCTCAC CAATACAATA AAAAAACAAA ACACAAAAAA  
 ATATTGGGTTT ATGGGAAGTG GTATATTTAT TTTTTGTGTT TGTGTTT  
 251 ACCCAACCAAG ATCTCTCTCT TTTCACAGCT TTATTCOCAG TATTCOCAG  
 TCGGGTGTGT AGACTCTCTTA TTAGAAGAGG AAAGGGTGGA AATAAGGCTC  
 301 GATTCTACAT GACCAATATA CACAGATCAC CACGATCTCT ATACACAGA  
 CTAAAGGTGTA CTGGTTTAAT GGTCTCAGTG GTAGATGAAA TTATGTGTGT  
 351 TAGTGTCAAA TAAGTAAATA GGTCTCAGTG GTAGATGAAA TTATGTGTGT  
 ATACAGATTT ATGATCTCTT TGTAGATGTA CAGATCTCTT ATACACAGA  
 401 ATAACTATCA TGTGTAAAGT GGTCTCTTAC GGTCTCTTAC GGTCTCTTAC  
 GGAATGTGTG TGTCCAGAGT GGTCTCTTAC GGTCTCTTAC GGTCTCTTAC  
 451 TATTTACCAAG CAGGGGTCGA CCACTCTCTT CCACTCTCTT CCACTCTCTT  
 CTTTCTTGAAG TCGGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG  
 501 GGAAGAGAGT TCGGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG  
 CTTTACCAAGT TCGGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG  
 551 GAAATCTCCA AAGTTTTCAG TTATAACAAA CCACTCTCTT CCACTCTCTT  
 CTTGTGGTGA AAACACACAG TCTGAGCTAC TCTGAGCTAC TCTGAGCTAC  
 601 GAACACCTAG TTGTGGTGGG ACAGTCTGAT ACAGTCTGAT ACAGTCTGAT  
 CCGCATCTTT CCGCATCTTT CCGCATCTTT CCGCATCTTT CCGCATCTTT  
 651 GACGGTCTAG GAGTCTCTCT ACCAGTCTCT ACCAGTCTCT ACCAGTCTCT  
 701 ATCTTCTCTT CTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 TAGAAGAGAA GAAAGAGAGG AAGAGAGAGG AAGAGAGAGG AAGAGAGAGG  
 751 TGTATAGTCC TGAAGAGAGG AAGAGAGAGG AAGAGAGAGG AAGAGAGAGG  
 ACATATAGAG ACCGAGAGAG CCGTCTGAGT CCGTCTGAGT CCGTCTGAGT  
 801 GACATAGAG ACCGAGAGAG CCGTCTGAGT CCGTCTGAGT CCGTCTGAGT  
 CTGAGTCTCT TAGGCGAGAG GAGCGAGAGG GAGCGAGAGG GAGCGAGAGG  
 851 CTGCGGAGAG ACCGAGAGG GAGCGAGAGG GAGCGAGAGG GAGCGAGAGG  
 CAGCGGAGAG TCGCGGAGAG AAGTTGAGCT TGAAGATGAT TGAAGATGAT  
 901 GAGTGGGCTG TGGTATGAGG AGGTTATGAG AGGTTATGAG AGGTTATGAG  
 CTTTACCGAG TCGAATAGCT TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 951 CTGAGGAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 CTGAGGAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1001 ACCAAGAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 TGGTGTGCTG TCGTGTGCTG TCGTGTGCTG TCGTGTGCTG TCGTGTGCTG  
 1051 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 AGGTTATGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1101 ATCTATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 GATTGTGCTG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1151 CTGAGGAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 AGTCTCTCTG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1201 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1251 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 1301 TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG  
 ACCCTGTGTT TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG TCGAATAGAG

【図 2 3 - 2】

FIG. 23( 続き )

TTACATTTAG ATAAATTTTC TGACTACTCA ACAAGCTTAA AATATCAGCA  
 1351 AATGTAAATC TATTAAGAGG AGCTGTGAGT TGTTCGAGT TATATGAGT  
 1401 CTGGTTTATC TGTCTCTCTC AGGCTTTTAA CTGACTCTGA GAGGGGCGAT  
 GACCAATAAA AAGAGAGAGA TCCCAAATC TGTAGAGACT CCGCGCGGTA  
 1451 GCGGACACACA CTGATAGCAT CCGAGGAAATA GAAATATGCT GACTATCAGT  
 CCGCTGTGCT GAGTATCTGA GCTCTTTAT GCTTATACCA CTGATAGTAT  
 1501 GGTTCAGGGC CAACCTAGGC TTATAGAGAA AACCTTGTCC CACAAACCAA  
 CCAAGTCCCG GTTGGATCCG AACTCTCTTT TTGGAACAGG GTGTGTGTT  
 1551 AAATGTCTCT TTTTATCTT ATGCGGGGTC GATGGATTGT TAAAGAGGT  
 TTTACAGAGA AAAAATAAGA TAGGCGCCAC CTACTTAAAC AATTTCTCA  
 1601 GCTTTTAAAA ACCTTGAGAT CCAATAAATC TGTAGAGTAT CCGATACCA  
 GAAATATTTT TGAACCTTCA CCAATGATTT CCACTCTCAC AAGATGCTTA  
 1651 AATAACCCAC TATTTATAG CCAATGATTT CCACTCTCAC AAGATGCTTA  
 1701 TTATGSGTG AATAATATAC GGTCTCTTAA AGTGGAGTGT TTGTCAGAT  
 TCGACCTCTT AACATTTTGT AGACAGTAGC CCACTCTCAC AAGATGCTTA  
 1751 ACGTGGGAAA TTGTAAAAAC TCTGTCTGCG GTTCAGATCA GAAATGAAC  
 CAGTGATTIT TCGTGATACA GCTTCTCCCA GTCGGGATAT TATAGGTATG  
 1801 GTCACTAAAA AGGATTAAGT CCAAGAGGGT CAGACCTCTA ATATCTAAC  
 CACCAACAGT TGTAACTACA GATGCTTAT TTTTAAAA ATTTCTGAT  
 1851 GTGGGTGATC CCGATGATGT CTAGCGATGA CCGCTTAAAC ATCAACCAAT  
 ACAAAAAATA CCGCTCTATC AATCGATGAT CCGCTTAAAC ATCAACCAAT  
 1901 TGTTTTATCT GGGGATATCT TGTAGATGTA CCGCTTAAAC ATCAACCAAT  
 GAGAGATCAC CAGGAAAAAA AAAAATCTCC AGCAGCATCT CAGACCTCTA  
 1951 CTCTCTAGTG CTTCTCTTTT TTTTATGTTG TTTTATGTTG TTTTATGTTG  
 ATACTAGTCT CATCAGCATC CAGGCGCATAT CCGACATCTC CAGCATCTCT  
 2001 TATGAGTCTG GTAGTCTGAT GTAGTCTGAT GTAGTCTGAT GTAGTCTGAT  
 ACAGTCTTAC AGATGATCTA TGTCTTAAAC TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2051 TGTCAAAATG TCTACTAAGT ACAGATGATG ACAGATGATG ACAGATGATG  
 TGACCATCTG CCGTCTGAT CAGAGATCTC AGTCTCTCT CAGAGATCTC  
 2101 TGAAGTCTAC CACTATAGA GTTATGATGA CCGCTTAAAC ATCAACCAAT  
 AGAATTTAA GATTAATAAC CCGTCTGAT TGTAGATGTA CCGCTTAAAC  
 2151 TCTTTAAGTT CCGATTTTGT GGTCAAAAC AATCTGATG TGTATGTTG  
 2201 ATTTGAGATCA ATGCTCTCTA ATTAATGTTG ATTAATGTTG ATTAATGTTG  
 TAATCTGATG TACACAGATG TATCTACTCT TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2251 ACTCTTTTGA CAGATGATG TATCTACTCT TGTATGTTG TGTATGTTG  
 TGAAGAAACT GTACTTAGAA AAGATGATG AAGATGATG AAGATGATG  
 2301 TGAATCCAGA ATTTTGAAT CAGAGATGAT CAGAGATGAT CAGAGATGAT  
 TGTATGTTG TGAAGAAACT AAGATGATG AAGATGATG AAGATGATG  
 2351 CTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG  
 GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG  
 2401 ATTTTGTGTT CCGCTCTGAT TTTTGTGTTG TTTTGTGTTG TTTTGTGTTG  
 TAAAAAAAAG GAGGAGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2451 CCGTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG  
 GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG GAGGAGATG  
 2501 GGTATTTAAG TGTGAGATG CAGATGATG CAGATGATG CAGATGATG  
 CCGTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG GTCTCTGATG  
 2551 TTTAATATAT AAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 AATTAATAT TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2601 AGAAGAACTA CAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 TTTTGTGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2651 CAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 GTCTTAACTA GATGATGATG ATCTAGTCTC GATCTCTGAT CAGATGATG  
 2701 CAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 CAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 2751 TGTCTGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG  
 CAGATGATG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG TGTATGTTG

【図 2 3 - 3】

FIG. 23( 続き )

2801 ACAAGAGCTT TATAGAGCTG TCCAGAGCTC TTCCGCCATT CAGCTCATTA  
 TGTCTGAGAA ATATCTCCAG AGGTCTGAGG AAGGGGGTAA GTCTGATTA  
 2851 ACAATATGAT GAGGTCTCTG TTGGGAATCT AAGGCACACT CTGATAGAAA  
 TGTATACTTA CTCTGAGAGC ACAGCTTTAG TTCCGTCTGA GACATCTTT  
 2901 CTCTGCTTTT CTCTGAGACT TTCTCTGGGG TGTGAAGATT GAGCTGTTT  
 ATACAAAAAA GAAAGGTGAA AAGGAACCCG AGACTCTTAA CTGACAAAA  
 2951 ATAAACCCCA TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT  
 TATTTGGGTT TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT  
 3001 TATGAGCTTT TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT TTTTACCTCT  
 ATCTCTGAAA AAGGTTTCTT TACATACAC TGTGAGGAA TTTTCTGGA  
 3051 TACTTAGTGT TATTTCTCTT TTCTTTAGAA TGTGAGTAA TACAAAGACT  
 ATGAATACCA TAAATAGGAA AAGAAATCTT ACAGCAATTT ATGTTCTGGA  
 3101 TAGGTAGGCT GCGTCTTACG AGCAATCTAC CCACTTAATG TGGATTAATA  
 ATCCATCCGA CGCAAGATCT TGTTAAGTGT GGTGAATAGT ACCCTAATTT  
 3151 GGAAGAGACA ACCATGTCGA CCAAGGTTGT TACGCTCTAG ACCCTAATTT  
 CTTCTGCTGT TGTGACAGGT GGTCTCTAG TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 3201 CCAAGAGAGG TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 GGTCTCTAG TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 3251 AGACAGAGCT GGTCTCTAG TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 TCTGCTCGGA CCAAGAGCTG AGTCTCTAGG TGTGAGTAA CCAAGAGATT  
 3301 TGTAAATTTT AAGAAAGAAA AATAATCTT CAGTAAAGT TTTATGTTT  
 AACATTAAAA TATCTTTTCT TTTTAGGAAA GTCAATATA AGATACAGAA  
 3351 TAGGTTTCA CAACTTTTCT ATTTAGTATT TAITGAGGCT CATTTTTAA  
 ATCCAAAGAT GTTTGAATGG TATACATCAA ATAACTCTG GTAAAGAAA  
 3401 ATTTAATGAG AGCTTGAAG AGCTTGAAG AGCTTGAAG AGCTTGAAG  
 TAAATATGCT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 3451 TAAATATGCT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 AATTTTAAAG TACTGTTGTT TTTCTGTTGA TGTGACAGGT TGTGACAGGT  
 3501 AACATGAAA TTTTGGGTTA AATGTCAGGA AAACAGTTGA GTTCCGTTGT  
 TGTATCATTT AAGGCGCATT TTTTACGCTT TTTTACGCTT TTTTACGCTT  
 3551 TATATGATG TATATATATA TTTCAATATG TATATGATG TATATGATG  
 ATATATATAT AATGATATAT AAGGTCTATG AATGATATAT AATGATATAT  
 3601 AAAACACTGG TATGACAGAG AATCTTACAT GTGAGATAT GTATCTTCT  
 TTTTGTGAGC ATGAGATCTG TTTTAAATTA TTTTAAATTA TTTTAAATTA  
 3651 CAACTCTATG AATATTTTAA CAAATTTTAA CAAATTTTAA CAAATTTTAA  
 GTTATGATG TTTTAAATTA TTTTAAATTA TTTTAAATTA TTTTAAATTA  
 3701 AATGACATAT TTTTGTAGG AATATTTTAA TTTTAAATTA TTTTAAATTA  
 TTTATGATG AATATTTTAA TTTTAAATTA TTTTAAATTA TTTTAAATTA  
 3751 TGTAAATCT CCAAGAGCTT CATATAATCT CCACTCTTAT TTTTCAAGG  
 AGATCTTATG GGTCTCTGGA GTATATTAAG TTTTCAAGG TTTTCAAGG  
 3801 CCGCTCTCTG TGTATCAGG TATAAAAAAA GGAACACAT AGATGTTCTC  
 GGGAGAGAGA AGTATGTTCT ATTTTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 3851 AGTCTATTT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 TGTGATGAAA TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 3901 TGTCTATGCT CCACTCTCTG CTTCAACCGG TGGCAATCTC CAGCTCTGAG  
 AGAGATATCA GTTCTGAGG GAGTCTGAGG AGCTTGAAG GTGAGGTTCT  
 3951 CTCCCAAGTA CTCTCTGAT AAGATGAGAA GAGTCTGAGG AGCTTGAAG  
 GAGGTTCTAT CCAAGAGCTT TTTTCTCTCT CTTCAACCGG TGGCAATCTC  
 4001 TCTCCCTCTG GAGAGGCTCT TTTCCAGGCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 AGGGAGGCTC CTTCCAGGCT AAGGTTCTG TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 4051 GTCCCTCTCT CCAAGAGCTC TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 CAGGAGGCTC CTTCCAGGCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT  
 4101 AACAAAGGCT CCGCGCGGGG CTTCAACCGG TGGCAATCTC CAGCTCTGAG  
 TTTTCTCTCT CCGCGCGGGG GAGTCTGAGG AGCTTGAAG GTGAGGTTCT  
 4151 TCTCCCTCTC CCGCGCGGGG AGTCTCTGAG GAGTCTGAGG AGCTTGAAG  
 CCGCGCGGGG CCGCGCGGGG TGTATGAGG GAGTCTGAGG AGCTTGAAG  
 4201 CCGCGCGGGG CCGCGCGGGG GAGTCTGAGG AGCTTGAAG GTGAGGTTCT  
 GAGAGGCTC CCGCGCGGGG TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT TTTTCTCTCT

【図 2 3 - 4】

FIG. 23( 続き )

4251 GAGGAGAGG TGGGGGAGG GAGGAGAGG GAGGAGAGG GAGGAGAGG  
 CCGTCTCTCT ACCCTCTCTC CTTCCGCGCG CTGAGAGAGG TCGAGAGAGG  
 4301 CCGTCTCTCT GGTCTCTCTC CTTCCGCGCG CTGAGAGAGG TCGAGAGAGG  
 CCGAGTAGG CCGAGAGAGG GAGTCTCTCT TACAGAGGTA GAGGAGAGG  
 4351 CAGCGCGGCG GCGCGCGGCT CAGTAAAGT CAGGAGAGG TCGAGAGAGG  
 GTGCGCGGCG CCGCGCGGCG GTCTCTCTCT GGTGAGGTA AAGGAGAGG  
 4401 CCGCGCGGCG GCGCGCGGCG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 GCGCGCGGCG CCGCGCGGCG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4451 TCTTAAAGCT CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 AGGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4501 CAGGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 CCGTCTCTCT CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4551 GCGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 GCGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4601 GCGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 CCGTCTCTCT CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4651 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4701 GCGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4751 AGGAGAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4801 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4851 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4901 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 4951 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5001 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5051 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5101 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5151 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5201 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5251 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5301 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5351 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5401 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5451 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5501 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5601 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 5651 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC  
 TTTTCAAGG CAGGAGAGG GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC GGTCTCTCTC

【図 2 3 - 5】

FIG. 23( 続き )

5701 AGTTTCTGAG GGGTGGTGG AGGAGGCGTC TGATTGTCGG ACCGCTTCC  
TCAAGAGATC CCGAGCAACC TCCTTCGGAG ACTAACAGGC TGGGCGAAGG  
5751 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
5801 AAGTCCGCGC GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
TTCACGGGCG GCGTGGGCGC GACCTGGCGA TTCTCATGCG CACTCGCGCC  
5851 CACCTGCTGC CTTCGATGAT GCGGGGCGCT AGGGGCTCGG TTGTGTTCGC  
GTAGCGACGC GAAAGCTTACA GCGCGCGGGA TCCTCGGCGC AACACAAGGC  
5901 GCGGGAAGCT TTCTGGGCGC CCGCGCGGCT CCGGAGGCGA GTCTGCGAAG  
CGCGCTTGA AAGACCCCGG GCGGGCGGAA GCGCTCGCT CAGAGCGCTC  
5951 CTAGCTTCCG CTCGCCGCTC TCCTGGGAGC CGGATTGGCG GCGCGCATTC  
GTAGGAGGAG GAGGGGCGCT AGGGGCGCTG SCCTTAAACG CGCGCGGTAA  
6001 TTCCGCTGCT GTTCTGCGC AGCTTTTTCG TTCTCAACGT TTAGGTTCAC  
AAGCTCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
6051 TAGTTCGGTT TTCTTTTTCG ACCTGCTGCT AGAGCTGTGT AGCTGATTTT  
ATCAAAACCA AAGAAATAAG TGGTGACGCA TCTGCACAAA TCCTTAAAG  
6101 TCTCTTTTTC CAGGCTTTCG AGGTGGGATT AGCTTTTTCG TCTCTTTTTC  
GAAAGGAAAC CTTCAGAGAT ATGCGAAAGC TCACCTTAAG TCGCAAAATC  
6151 GCTTGGGTCT TCAGCTGCTC TCAGGCTCGC CTAAAGGCTC TCCTGCTTCC  
CGAAGCCAGA ATGTCGAGGA TCCTTTCGAG GATTTCGGAG AGAGCGAAGG  
6201 CCTCGAGGA AGTGGGCGAT CGCTTTCGAG AGCCGACGAG CGCGCGGCTG  
GGAGCTGCTT TACCGCGCTA CCGAAGAGCT TGGTGGGCTC CGCGCGGCTC  
6251 GGGGCGGCTC GCGGCGGCTC CAGGAGCTTT CAGGAGCTTT CAGGAGCTTT  
CGCGCGGCTC CCGCGCGGAG GCGCTCGAAA TGACCTTCTC CTCTCTCTCT  
6301 CCGTATACAA CCGAGCGGCG GCGGCGGCTC TGAAGCGAGC GTGCTGTGAA  
CGATCATGTT CGCTCGGCGC CGCGCGGCTC ACTTCTGCTC CAGGAGCTTT  
6351 AGAGACCGTT TTATTTTTCG TAATAGTAA GATTACGCTG GCTGTAGTAA  
TCTCTGGCAA AATAAATAAT TCTTATGCTT CTAAAGGCTC CGATCATGTT  
6401 AGGCTTTCG CATTAGTATA GTAGGAGGAA GTCAAAAGGT AAAAATCGG  
TCTGTGACTC GTAATCATAT CACTCTGCTC AGTTTTCGCT TTCTTTCGCT  
6451 AGCGCTCATC AGGAAGAGCT CAGGCTTTCG TTAGTGTGAG GTTTTTCGCT  
TCTCTGCTC ATATAAAGC TTAGTTTTCG GTCTGATGCT CCGTATGCTC  
6501 CTCTTTCGCT AGACTTTTTC TTCTTTCGCT GATCTGCTGCT CCGTATGCTC  
GAAATTAAGC CTCTGAAATC AGAGGAAATC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6551 TCTCAATTTT AGACTTTTTC TGAAGAAATC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
AAGCTTAATA TCTGAAATC TCTGAAATC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6601 AACGGATCTC TACGAGCTTT GTTCTCATTT AAGAAAGTGA AATAGCTGAC  
TTGCTTAGGA ATCGTTCGAG CCGAGTGAAT TCTCTCATTT TCTCTCATTT  
6651 TTCTCATGTT TACGCTTTCG TAAAGGCTGCT GTTCTCATTT TCTCTCATTT  
AAAAGTATC AAGAAAGGCT CAGGCTTTCG TTAGTGTGAG GTTTTTCGCT  
6701 CCGTCTGCTC ATATAAAGC TTAGTTTTCG GTCTGATGCT CCGTATGCTC  
CGAGGAGGCG TATATTTTTC TATCAAAAGC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6751 TCTATGCTTT TTATTTTTCG TTATTTTTCG GAAATTAATA TCGATCATTA  
ACTTAGGCAA AATAAATAAT TCTTATGCTT CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6801 CAGTATGCTC TATAGCTTTT CCGATTTGAA GGGGCTCTCT TCGTATTTT  
GTGATCATTT GTATGCTTTT CCGTATGCTC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6851 CTTGATCTCT AGGACATCTT TATAAATAAT TAACTCTGCT TATACTGCTC  
GAAATGAGA TCTGCTGCTC TATTTATTTT TATGAAAGCT AATATGCTC  
6901 AGTGGAGCTC TGGTATGCTC GAAAGAAAGC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
TACGATGCTC AGCTTTCGAA CCGTATGCTC CCGTATGCTC CCGTATGCTC  
6951 TCGTCTGCTC AGTATGCTC AAAAAAGG TGTATTTTAT ACTTGCATCT  
ACGAAAGCAA TCGATATGCT TTCTTTCGCT ACATTAATAA TGAAGCTTGA  
7001 TCTTTTATG TACGCTATTT TACGCTATTT TTAGTAGGCT TACGAGAAAC  
ATCAAAATCT TCTGCTGCTC ATGCTGCTC AATCATCTGCT AGTGGCTTTC  
7051 ACTATTTTTC TCTGCTGCTC AATCATCTGCT AATCATCTGCT AATCATCTGCT  
TGTATTAACCT CAGGATCATT TCGGAAAGCA TGTATTAATA TGTATTAATA  
7101 AACTTTTTCG TAACTTTTTC TAACTTTTTC AATTTTTCG TAACTTTTTC  
TGTATTAATA TGTATTAATA TGTATTAATA TGTATTAATA TGTATTAATA

【図 2 3 - 6】

FIG. 23( 続き )

7151 ATTGGCTTTT TGAGCACATT TTGGAGAAAC TTACAAATTT AGGCTATACA  
TAAAGGAAAC ACTGCTGTAA AACCTCTTTG AATGTTTAAA TCGGATATGT  
7201 GTAAATAAAC GGATTGTGTT TATATTTTTC AATATTTTTC TCGGATATGT  
CATTTTATGT CCGTAAACAA AATATTAAC TCGGATATGT TCGGATATGT  
7251 GCGATATGAG GAGTATGAGT AGCTGATATA AATCTGTATG TCGGATATGT  
7301 TTCTATCTTA GTATTTGAGG AGGCGATATT AATGCTGTGA CAAAGCCAGA  
AAACATGAAI CGATAACCTT TCCTGAGCTT TTACGCGACT GTTTTGGCTC  
7351 TTTAAGGTGA TATCTGAGT TTACGATATG TTACGCGACT TGTGTTTGA  
AATTTCCACT ATAGACCTTA AAGTCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7401 GTTCCGAGAT TTTTTTTTCG CATTTTTCG TACTTTTTCG TACTTTTTCG  
CAGCTGCTTA AAAAAAATA GTAGACTCTT ATGATCTTAT TACTTTTTCG  
7451 GCGGCGAGCT CAGGAAAG CAAATGTGCG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
COCCCTTGA GTCCCTTTTC GTTTATACGG TGAAGATGCT TGTGCTTGA  
7501 TCGAAGTGGT GAAATTTGGA ACAGGTTTTCG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
ACCTTACGCA CTTAAACCTT TGTCCAAATA AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7551 AAGAGTAGTA AATTTTCGCT TGGTGTATAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
TTTCTATCTT TAAACCTGTA ACCCAACCTT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7601 AATTTCTTAA TACCTTTTAA ACCCAACCTT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
TTAAGAAATTT AAGGAAATTT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7651 AATTTTTCG AAGGAAATTT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
CGATATGAG TCTTTTTCG TCTTTTTCG TCTTTTTCG TCTTTTTCG  
7701 CGATATGAG TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
CGATATGAG TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7751 ACACAACTAA TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
TGTGTTGATT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7801 TTTTCTCCCG CCGGAAATTT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
AAAAAGAGGG GGGTGTGCTT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7851 GTGATCTTAC CAGGAGCTTA AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
CGATGATGCT TCTGTAATTT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7901 ACAGAAAGAG TGTATTAATA AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
TGTGTTTTCG AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
7951 AAAAGGAGAA GTTCCGAAAG CTTTATTTTC TGTGTTTTCG TGTGTTTTCG  
TTTCTCTTGT CAGGCTTTCG AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
8001 CCGTGTGGCG GCGAATTTTC AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
GGGCGCGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
8051 AATGCTGTAG CAGGCTTTCG TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
TAAAGGAGCT GATGCTGCTC CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG  
8101 CAGTGTGGCG TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
CGTATGCTC TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
8151 CCGTGTGGCG ACACATTTTC TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
CAGGAGGAGC GCGTATGCTT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
8201 CCGTGTGGCG GCGAATTTTC AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
GGGCGCGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
8251 AATGCTGTAG CAGGCTTTCG TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
TAAAGGAGCT GATGCTGCTC CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG  
8301 CAGTGTGGCG TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
TCTATGCTC TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
8351 TGGAGGAGCT TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
ACCTTCTGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
8401 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
GGGAGAGAGC CAGGCTTTCG TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
8451 CCGGAGGAGCT GATGCTGCTC CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG CCGTGTGGCG  
CGGCGCGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
8501 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
CGTATGAGCT GCGAATTTTC TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
8551 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TACTGTAAT AATGCTGTAG AATGCTGTAG  
GAGTAGAGCT CCGGAAAGCT CCGTGTAAAC TACTGTAAT AATGCTGTAG

【図 2 3 - 7】

FIG. 23( 続き )

8601 GGTGGGCTC CCGAGCGGCG AGGAGGCGTC TGATTGTCGG ACCGCTTCC  
CCAGCGGAG CCGTGGGCGC TGCTTTCGAG ACTAACAGGC TGGGCGAAGG  
8651 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8701 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8751 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8801 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8851 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8901 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
8951 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9001 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9051 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9101 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9151 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9201 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9251 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9301 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9351 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9401 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9451 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9501 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9551 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9601 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9651 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9701 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9751 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9801 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9851 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9901 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
9951 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA  
10001 CGCGCTTCAG CGCGCGGGCG CCATTTCGCT CAGTTCGGGT GGGGATTCGG  
GCGGGGAGTC CCGCGCGGCG GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA GTTAAAGGGA

【図 2 3 - 8】

FIG. 23( 続き )

10051 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
GAGTATCTTA AAGGAGGAGC TCTTTCGAGT AGGTTTCTAC TCGTGAATAT  
10101 AAGTTTCTGT GTTGTGGGCG GTTATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
TTCAGAGGGA TACAGCGGCG CATATTTTTC CATATTTTTC CATATTTTTC  
10151 CAGTGTGGCG CCGGAGTATA CATATTTTTC CATATTTTTC CATATTTTTC  
TTTGTAGGCG AGGAGTATGT TATAGAGGCT TATAGAGGCT TATAGAGGCT  
10201 ACCAGTGTGA GAAAGGAGCT TTAGGAGGCT TTAGGAGGCT TTAGGAGGCT  
TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10251 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
CGTGTGGCG GTTATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
10301 ACAGGAGGAG GAGGAGGAGC GAGGAGGAGC GAGGAGGAGC GAGGAGGAGC  
TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10351 GAGTATCTTA TCTGCGCTTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CCTAGTATTA TCGAGGAGAG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10401 TACGAGGAGC GAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10451 TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10501 AATATGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
10551 GCGGCTTTCG GCGTGTGGCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGCGGAGAG CCGAGCGGAG AATATGAGC TATATTTTTC TATATTTTTC  
10601 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
CGTGTGGCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10651 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
CGTGTGGCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10701 GAAATGAGC GAGTGTGAG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CTTATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10751 CCGTGTGGCG CCGTGTAAAC TATATTTTTC TATATTTTTC TATATTTTTC  
CGTGTGGCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10801 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGCGGAGGAG CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10851 GCGGCTTTCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGCGGAGGAG CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10901 TATATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
AATATGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
10951 GCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGTGTGGCG TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11001 GTTGTGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CAAGGAGGAG CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11051 CAGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
GTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11101 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11151 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11201 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11251 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11301 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11351 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11401 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
11451 CCGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC  
CGGAGGAGC CAGGAGGAGC TGTGATGCTC TGTGATGCTC TGTGATGCTC

【図 23-9】

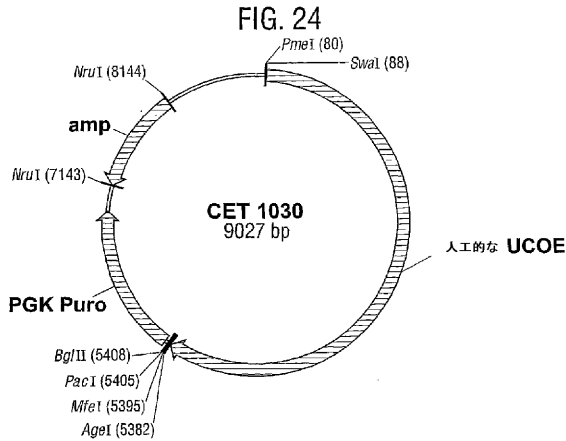
```

11501 GTAGCTCTTG ATCCGCGCAA CAACCCACCG CTGGTAGGGG TGGTITTTTT
CATCGAGAAC TAGGCGCTTT GTTTGGTGGC GACCATCGCC ACCAAAAAAA
11551 GTTTCGACGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAGGATCTCC AAGAAGATCC
CAACCGTTGC TCGTCTAATG CGCGTCTTTT TTCTCTAGAG TTCTTCTAGG
11601 TTTGATCTTT TCTACGCGGT CTGACGCTCA GTGGAACCAA AACTCA
AAACTAGAAA AGATGCCCCA GATCGGAGT CACCTTGTCT TTAGGT

```

FIG. 23( 続き )

【図 24】



【図 25-1】

FIG. 25CET1030のヌクレオチド配列

```

1 CGTTGTAAAA CGAGGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGGGA
GCAACATTTT GCTGCGCGTC ACTTACATCT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51 ATTGGGTACC GCGCGCGCGG TCGAAGTTTA ACATTTTAAA TCTAGAGCTA
TAACCCATGG CCGCGGGGGG AGCTTCAAT TGTAAATATT AGACCTGATA
101 GTGGATCCCG CGCGCTGGAG GAATTCGATA TCGAGCTGAT GCGACTGTGA
CACTAGGGGG CGCGACGCTC CTAAAGCTAT ATATCGAGTA CCGTGACAT
151 TTGTACTCTT ATCGAGCTAT TATACCTGAA ATTGAGGGGG TCTATAATTA
TAACAGAGAA TACTAGCTGA CATAGAGCTG TGAGCATCTG ACCACTGGAG TGTTCGCTCC
201 TGCCCTCTTC CATAGAGCTG GAGCAAGCTC AGGCACAGAG TAAGACTCAA
CGATCTGAC ACTCTAGAC TGGTGACCTC ACACGAGAG
251 CATTAATACC CTGTATCAA GACCAAGCTC AGGCACAGAG TAAGACTCAA
GTAATATAGG GACAATAGTT CGTGTCCAG TCGGTGCTC ATCTGAGT
301 AACATGTTTT GGAATGTATG ACTGGTATGA ACTACAAAC AGTAAGCTGA
TTGTACAAAA CCTTACATAC TGACCATACT TGTGTTTGG TCAATCGACT
351 TGTTTTCTTT TTGAGTCTAT AATCTAATT TTGTGGTGGT TTTGTGATG
ACAAAGTAA AACTCAGATA TTAGATTAA AACACACCA AACACATAC
401 GGTCAAGGCT CAATGTGTA AATTTAATAT TATGTGACCA AAGAAGTTA
CGAGTCCGA GTTAAACATT TTAATATATA ATACACTGGT TTCTTCAAT
451 TACCCAGAAC CTCATTTTCC TCACCTTCAA AATGGGGGAG TTCTCACT
ATGGGTCTTG GAGTAAAGG AGTGAAGTT TTACCCCTTC AAGAGTGG
501 ATTGGTCTGC GTTCAAGATT TTAATGAGCT TATGCTGCTT CAGGCTGATA
TAACAGAGAG ACAGTCTTAA AATTAAGCTA GATGCTGTTT GTCCGGAAAT
551 TATAAGTTAA TGCTCGGATA AATGTTGGT ACTATAATA AATAAGCTC
ATATCTCAAT CACGACCTAT TACACCGGA TGATATTAT TATTTGGAG
601 TAAGATCTT GGTGAGGACA AGTACTACCC AAGAGTATCC ACTGTAGTA
ATCTATGAA CAGGTCTGCT TCGATGAGGG TTCTCATACG TGACATTCAT
651 AACGACAAA ATTGTGATC TAAACCTGGC CAGATGAAAG AGAACTTTT
TTGACTGTTT TAACACATAG ATTTGACCG GTCTACTTTC TCTTTGAAA
701 AAGGGGCGCT TCTGCGTGGC CGACCTGTG CTAGGCACTC ACATATCCC
TTCCCGGGGA AGACGACGG GCTGTGACAC GATCGGTGAG TGTGATAGG
751 GACCCGAGAA ACGATCTGC GACCCGAGAG AACTTACCAA GCTCCAGCA
CTGGGCTCTT TGCTAGAGC CTGGGTCTCC TGAATGGTT CCGAGGCTCT
801 TCTTGTGCG CCGTACTCAT GGGACCTACT GGTATCCAC CTTGTCTTT
AGACACGTC GGGATGAGTA CCGTGTAGA CCTATGGGT GGAACAGAAA
851 ACAGGGAGCA GAACACACT CTATTGTGTC AGAAACAAA GTCCAGGAAA
TGTCCTCTGT CTCTGTGGA GAATACAGAG TCTTTTGTG CAGCTCTTC
901 TATATTTTAT CCGTGGGCAA TATCTGAAA TGTATGCTT CAGCTCTTC
ATATAAAAA GACTCCCTTT ATACATTTT AACATACAT GTCCAGGTTT
951 AGTGAGTCTT CCGTCTGAGT ACTGATGCT AGGCATCTG AGCCTTTCT
TCACTCAGAA GCGATGCAAT GCGACAGAG TCGGTGTACC TCGGGAAGA
1001 TCCAGGATTT AATGATTAAC ACTTAATGAA TGAATCTCT AAATCTCTA
AGGTCGAAA TACAATATG TGAATATCT ACTTGAGGAC TTTGAGGAAT
1051 CCGATGCTCC CTAATATCTC TGAGTATCT TCTTTTCCA CACCTCAGG
GGTACGAGG GATATTAGAG ACTCATGAG AGGAAAGGT GTTGGATCC
1101 CATATCTCA TCTTCTCTT CTATTACAT TTCAATTTCT GGAAAGAGGA
GTATTAGAGT AGAAGACAAA GATATGTTA AGTTTAAAG CCTTTTCTT
1151 AGTTGTGTC TGAATATATA TGCTCGAGT GATCTGAAAC AAAAGGACCA
TCAACACCG ACCTTAATAT ACCAGGTCTA CTAGACTTTC TTTTCTCTG
1201 GCACTATTAG TAATCATTTA GTTTTGAAGA CAGCTTAATA ATTTGCTGTC
CGTGATAATC ATTAGTAATC CAAACTCTG GTGAGATAT TAAACGACAG
1251 TCTAAAGTAC TATATTCCCT ATAGTCTCG CATTTAGAT AAAGGCTAT
AGATTTCAAG ATATAAGGGA TATCAAGACC GTAAATGTA TTCTCTGAT
1301 AAATTAATG CCTATATGCT AGATATGAG ACTTCACAG ACTTCAGCTG
TTAATTTAC GATATATACA CTGAATAG TCACTAAGTC TGAAGTCTG

```

【図 25-2】

FIG. 25( 続き )

```

1351 CTTTTTTTTT TTTTACAAA GGTGTTCCAG GCATGAAAAA TTTTAAAGTA
GAAAAAATAA AAAATGTTT CCACAGGCTC CGTACTTTT AAAATTTCAT
1401 CTATACCTTT CTTAAATTTA CTTTAAAGT TGCTCTGGAA ATATCTGGGT
GATATGGAAA GATTAATAAT GGAATTTTCA ACAGGACCTT TATAGACCCA
1451 TGACAAAGGC GATGAACTG AACTGAGACT TAAAAAAGG ATTAACCCAC
ACTGTTTCCG CTACTGTGAC TTAGCTCTGA ATTTTITTC TATGGGTGG
1501 TGGTCTGCA CAAGCTGCT TATGTTCCAA TGTCCAGTCT AGGGTGTGAT
ACACACAGCT GTTCGGAGCA ATACAGGTTT AAGATCTGTA TCCAGAGCTA
1551 GCTCCTTGCT CAGATATAT GTTTTGTGG GGTCTCTACT CGTCTGAGT
CGAGGAAAGA GTCTATATA GGAACACCG TAGACCTGCT GCAAAACCC
1601 CCTAAGAGC CACAAACCTC GCGAGAGTGA GCGACAGACT TAAGTCTGGG
GGAATTGCTG GTGTTTGGGA GGTCTCTACT CGTCTGAGT AITTCAGACT
1651 ACACACTGAT TCTCTGTTT CTGGGGGAGG ATCTCAGAA GTTGGGTCT
TGTGTGACTA AGAGGACAAA GACCCCTTCC TAAGAGTCTT CCACGAGTA
1701 ATGAGTAAAA ATGCTTTTTC CTGGGTGAT GATTCTTAAA AACTAAAAAA
TACTCATTTT TAGGAAAAAG GACCCACAA CTAAGGATTT TGAATATTT
1751 GAATACAGAG AAAATTTTAA TTTTCAAACT AAGCAGACT TCGATATTT
CTTAATGCTG GTTTCAAAAT AGAAGTTTGA TTGCTCTTAA AGAATGAAA
1801 ATAGGAGCAG TGCATTTTGA GTTTTATGTT TGTGTTTGT TGTATTTT
1851 GTTTTTGTCT TTAGGATATA GTTTTAAAA TCCAGAACT AGATTCTGTC
CAAAAACGAA AGTCTTATT CAAATAATTT AGGCTTTTGA TCTAAAGCAG
1901 CGGTACAGCG AACTGAGTGT CCGCTAGAG GTGGTTTGA TTAACCAAT
GCCATGTCG GTAGCTCAAC GAGGATCTC CACCAAACTC AATGTTTTA
1951 TAATAAGACT GATGTTTAA GAGGACTGC ALAATACGA AAAOCTATG
2001 GGGATCTGAT TTTCTAAGG ATTTCTAAT ATCTGAAT TTTTGGATG
CCTTAGGTAG AAAGTCTCTG TTAAGATATA TAGACTTAAT TGGGTATG
2051 TGCTACCCAC TGATTAAGAG CTGGGGTTA CCAATCGCGG TGGGACAGT
ACCATGGGTC ACTAATTTTC GACCCCAAT GGTTAAGCGG ACCCTGTGA
2101 TAGAAGCTTA TGTAGAAAA ATAGGACAT CCGTGAAGG CCGCGAGAA
ATCTTCTGAT ACMTCTTTT TACTCTGTA GGAACCTTCC GGAACCTCTT
2151 GGTCTCTCTG GGGCAGCGCG GAGAGGAGC TGTGAGGCTG GGGCAGGAC
CCACGAGGAC CCGCTCGGCG CTCTCTCTCC AGACTCGAC CCGCGCTG
2201 GGTCTCTGCG GCGCTCTGCG TGGTCTCTCC CGGAATTAC CCGCGCTG
CCACGAGGCG ACCAGGAGCG GCTTAATAT GCGCGCTGCG
2251 CCGCGAGCG ATGCGCGCTG CCGACCGCG TTTGCGGCT CACCTGTGAG
GCGGCTCCG TACCGGGGCA GCGCTGGGCG AAACCGCGCA CTGAGAGCTG
2301 GCGCGGACAG CCGCGCTGCT GCGCGGAGCA GAAGAGGAG ATGCGCGCTG
CGCGCTGCT CCGCGGCTG GCGCGGCTG TCTCTCTCT TACCTGCGA
2351 GGAAGGCTG CCGCGGCTG GCGCGGCTG CACACCTG CACGAGAGG
CCTTCCGCG GCGCGGCTG CCGCTCGGCG GTATGAGAG CTGCTCTCT
2401 GAGAGCGGCG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
CCTCTCTGCG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2451 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2501 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2551 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2601 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2651 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2701 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
2751 GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG
GCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG CCGCGGCTG

```

【図 25-3】

FIG. 25( 続き )

```

2801 CTCGCGGCTG TCTGGGATGG TCTGTGCTTT TGGGAGAGTG CGAGCTGCTG
GAGGCCACAG AGACCTTACC AAGACAGAAA ACCTCTGAC GTGCGACGAC
2851 ACGGGCGTCC GGTCACTGCT GCAATGAGTG TGCTGTGGGG CTGGCGGCTG
TGCCCGGAGG CCGATGGAGA CTCTGACAGA ACAGACACCG GAGCCGCCAC
2901 CCGCGGAGGA GCGACAGGCG TCCGCAACG CTCTCTCTCT GGTGTCCAC
GGCGGCTCCT CCGTCTCGGG AGGGGCTTTC GAGGAGGAGA CACAGGCTG
2951 TCAGGGTGTG GGAACCTGT GCGCTGGGCG AGCTCTAAGT AAGATGAGG
AGTCCACAC ACTTTGGACA CCGGACCGCG TCAAGATTGG TCTCATCCG
3001 AGTGAAGAAC AATGAAAGGT TGAACAGGTA AAGTAGAGAC CTTACAGGCT
TCACTTTCTG TTTACTTCCA ACTCTGCTG TCGAGAGAGG CTCTGAGGCT
3051 AAACCAAGAA TCTGTTGCT AGGACAGAG GACTCTCAT ACTCTGCTG
TTTGTTCTCT AGGACAGAG GACTCTCAT ACTCTGCTG AGGACGCTTC
3101 AGTCTTTCT GTACGCTTIA AGGCTCTGT TTTAATGTTA GTGCTGGTCT
TCAGAAAGA CAGTCAAGAT TCCAGAGACA AATATACAT CACACCGCAA
3151 GCTGTACCTG AATTCAGAG GAGGATGTTA TAAAGAGGA TCCGCAACCC
GCACATGAC TTAAGTTTCC CTCTCTCAT ATTAATCGT AGCGTTGGG
3201 CCATCTCCCA CTATTGCTG AACTATGTT TCAAGTTTAC TTTCAAGTTC
GCTGAAGGAT AGTAAGGAG TTGATCAAAA TCTGTGCTG CAGCGGCTG
3251 CCTTGTGAC CCGGCGGCG AGACACGAG GTGCGGAGG TAGCGAGGTA
GCGCACACC TGGTACACA CAGTCTCAT TTTCCGGAGG AAGACGAGCC
3301 CCGGCTGCTG ACCCATGCT GTACAGACT AAGGGCTCTG TCTTGGCTG
AGTCTGCTG GGTCTGCTG CTACTCACT GAGCAGAGC AAGGCAAGAA
3351 GACGGTGGG CAGAACACA CAGTCAAGTA CCGTCTGCTG TCTGCTGCT
AGGGGTGACA GAGCAAGGTC TTTCCAGCT GACTTTGAT TCTTACAG
3401 TCCCATGCT CCGTCCGAG AAGGTTCCGA CCGAATCTA AGATCTGCTG
GCGCGGCGCG GTTAAAGAG ACTCTGATCC TCAAGAGGCA CGCTCTGAGC
3451 CCGAGCGGCG TCCAGATGCT CCGGAGGAG AGTTCAGCT TGGCTGCGCA
GCGTCCGCG AGGCTTACGA GACCTCCG CCAAGCTGAC ACCAGCGCT
3501 TAGCAGACAT ACAACGAGC GTGGGCGGAC ACCAGCGCTG TGTAGACCA
ATCGCTCTGA TGTGCTCTG CACCGGCTG TGGCTGAGC ACATCTGAGT
3551 GCGCGGCGCG CCGCGGCTG CTAGCTTACC CACTAACGCG CCGGCGGCTG
GCGCGGCGCG GCGCTGCTG GATCGAGTGC GTGATGCGG GTCGCGGCTG
3601 TCTTCTGCTG GCGTACTCT TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG
3651 AGTCTGCTG GCGTACTCT TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG
3701 AAGTCTGCTG GCGTACTCT TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG
TTCGAGGGA CCGGACATCT CCGGTAAGG AAGGTCGCG ACCCGGAGCC
3751 TGTCTGCTG GCGTACTCT TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG
ATCCAAACAT CCGGTAAGG CCGGTAAGG CCGGTAAGG CCGGTAAGG
3801 CCGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG TGTCTGCTG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
3851 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
3901 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
3951 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
4001 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
4051 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
4101 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
4151 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
4201 CCGTCTGCTG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG
GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG

```

【図 25-4】

FIG. 25( 続き )

4251 AGCCCCGGG CCACAGCAC CCAGGCGGCC AACGCCAAA CTCCTCCCTC  
 4301 TCGGGGGCCCC GGCTCTGGG GTTCGCGGG TTGCGGTTT GAGAGGGAGG  
 TCGCTCTCTCT CAATCTCCGT CTGGCTCTTT TTTTCTTTCG CAAGAAGAGG  
 4351 AGGACAGACA GTTAGAGGGA GAGCGAGAA AAAAAGAGC GTTCTCTCC GAGAGAGAGG  
 GAGAGAGGGA TAAAGAAATG GTGACTGTG GCGCGAAGCG GTTCTCTCC GAGAGAGAGG  
 4401 COTCTCTCCCC ATTTCTTAC GAGCTGACAC GCGGCTTCGG CCACTCACTC  
 CCGCGCGGGG CCAATCAGCG TGGCGCGTTC GGAAGTGTGC CTTTATATGG  
 4451 GCGCGCGGCC GTTAGTGTGC ACCGCGCAAG GCTTTCAACG GAAATACCG  
 TCGAGCGGCC GCGCGCGGCC CCAATAAAGC CAGCGCGGCC GAGCGCGGCC  
 4501 AGCTCGCGGG GCGCGCGGCC GGAATATTTT GCTCGCGGCC GTGCGCGGTG  
 CAGCGCGGCC ACAGCGTCCG CCGCGGAGCA CAGAGCGCTC GTTCTTCCGA  
 4551 TGGCGCGGCT TGGCGCGGCG GGGGCTCTCT GTTCTGAGAG GAAAGCGGCT  
 TCGCGCGGCC GTTCACAGCG CCGCGCGGCT CCGCGCGGCT TCGCGCGGCC  
 4601 GCGCGCGGCC GAGCTCTGCG GCGCGGCTCA TCGCGCGGCC TCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4651 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4701 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4751 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4801 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4851 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4901 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 4951 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5001 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5051 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5101 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5151 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5201 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5251 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5301 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5351 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5401 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5451 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5501 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5551 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5601 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 5651 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC  
 GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC GCGCGCGGCC

【図 25-5】

FIG. 25( 続き )

5701 TCTCGTGCAG ATGGACAGCA CCGCTGAGCA ATGGAAGCGG GTAGGCGCTT  
 AGAGCAGCTC TACCTGTGCT GCGGAGCTCG TACCTGTGCT CATCCGGA  
 5751 GGGGAGCGCG CCAATAGCAG CTTTGTCTCT TCGCTTCTCG GCGTCAAGAG  
 CCGCGTGCCT GGTATCTGTC GAAACAGAGA AGCAAGAGC CCGAGTCTTC  
 5801 GTGGGAAGGG GTGGGTCCGG GCGCGGCTCG AGGGGCGCGG TCGGGGCGCG  
 GAGCTTCTCC GAGCGAGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 5851 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 5901 AGCGCAGCTC TCGCGGCGCG TCTCTCTCTT CCGTCTCTCC GCGCGGCGCG  
 TCGCGTGCAG AGCGGCGCG AAGAGGAGAA GAGGTAGAG CCGCGGAAGC  
 5951 ACCAGCTTAC CATGACCGAG TACAAGCGCA CGGTGCGGCT CCGCGGCGCG  
 TCGTGAATG GTACTGGCTC ATGTTCGGGT GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6001 GAGCAGCTCC CAGCGGCGCG AGCGCAGCTC GCGCGGCGCG TCGCGGCGCG  
 TCGCGTGCAG AGCGGCGCG AAGAGGAGAA GAGGTAGAG CCGCGGAAGC  
 6051 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6101 CCGAGCTGCA AGAAGCTCTC CTACGCGCGG TCGCGGCGCG CATCGGCAAG  
 GCGTGCAGCT TCTTGAAGAG GAGTGGCGCG AGCGGCGCG GTAGCGGCTC  
 6151 TCGTGGTGCAG CCGAGCAGCG CCGCGGCGCG CCGGCTGAGA CCGCGGCGCG  
 CAGACCGAGC CGGTGCTGCC CCGCGGCGCG CCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6201 GAGGCTGAGA GCGCGGCGCG GGTTCAGCGG GCGCGGCGCG CATCGGCGCG  
 CTGCGAGCTC GCGCGGCGCG ACAAGCGGCT CATCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6251 AGTTCGAGCG GTTCCGCGCG ACAGAGGAGA GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 TCAAGCTCCG AAGAGCGCGG CCGCGGCGCG TGTACGCTT CCGCGGCGCG  
 6301 CCGCGCAGCG CCGCGGAGAG CCGCGGCGCG TCGCGGCGCG CCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6351 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6401 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6451 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6501 AGTTCGAGCT GCGCGGAGAA CCGCGGCGCG GGTTCAGCGG CCGCGGCGCG  
 TCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6551 GTGCGCTGAC GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 CCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6601 AGCAGCGCAT GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 TCGTGGGCTC GGTAGCGCTC GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6651 AGTTCGAGCT CATCGGCGCG TCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 TCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6701 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6751 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6801 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6851 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6901 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 6951 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 7001 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 7051 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 7101 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG  
 GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG GCGCGGCGCG

【図 25-6】

FIG. 25( 続き )

7151 TTTGCGGGAA ATGTGCGCGG AAGCGGCTAT TGTATATTT TCTAATATCA  
 7201 AAGCGGCTAT TACAGCGGCG TGGGGGATAA ACAATATATA AGATTATATG  
 TCTCAATATG TATCGGCTCA TGAGAGATAA ACCGTGATAA ATGCTTCAAT  
 7251 AACTTTATAC ATAGCGGAGT ACTGCTTAT TGGGACTATT TACGAGATTA  
 AATATTGAAA AAGGAAGAGT ATGAGTATTC AACATTTCGG TCTCGGCTCT  
 7301 TTATAACTTT TCTCTCTCA TACTCATAG TGTAAAGGC ACAGCGGGAA  
 ATTCCCTTTT TTGCGGCTAT TCGCTTCTCT GTTTTGGCTC ACCGAGAAAG  
 7351 TAAGGAGAAA AAGCGGCTAA AAGGAGAGA CAAGAAGAG TGGGCTTTTG  
 GCTGCTGAAA GTAAAGAGA CTGAAGAGA GTTGGTATCA CAGTATATAT  
 7401 GCGAGCTTAC CATATCATG GACTTCTACT CAACCGAGCT CACTACCCAA  
 ACATGGAATC GATCTCTAC AGCGTAAAG TCGTTGAGAG TTCTGCGGCC  
 7451 TGTAGCTTGA CCGTAGAGTG TGCCCATTTT AGGAAGCTCT AAAAGCGGGG  
 GAAGAACCTT TCCCATGAT GAGCACTTTT AAGTCTCTCG TATGTGGGCG  
 7501 CTCTCTGCAA AAGGTTACTA CTCTGTAATA TTCAAGAGC ATACACCGCG  
 GGTATTATCC CATTATGAG CCGGCGAAGA GCAACTGGGT CCGCGGATAT  
 7551 CCATAATAGC GCATAACCTG GCGCGGCTCT CTTGAGGCGA AGAGAGTATG  
 ACTATTCTCA GATAGCTTGT GTTAGGACTC CAGCACTTCA AGAAGAGAGT  
 7601 TGATAGAGGT GTATAGAGC CAATCATAG GCGGTGAGG TCTTTTCTAT  
 GAGAGCTTAC GATAGCTTGT GATAGATTA TCGAGTCTCG CATTAACCAT  
 7651 GATGCTTAC GATAGCTTGT TCTCTTAAAT AGCTACAGAC GGTATTGATA  
 GATGATAAC ACTGCGGCGA ACTTACTTCT GACAAGGATC GAGGAGCGGA  
 7701 CTCACATTTG TGACGCGGCT TCAATGAAGA CTGTTGCTAG CCGTCTGCTC  
 AAGAGCTAAC CCGCTTTTGT CACACATATG GGGATCATGT AACTGCGCTT  
 7751 TCGTCTGATG GCGAATAAAC GTTGTGTACC CCGTAGTACA TTGAGCGGAA  
 GATGCTTGGG AAGCGGAGCT GAATGAAGCG ATACAAAGCG AGAGGCTTGA  
 7801 CTAGCAACCC TTGGCTTGA CTTACTTCTG CAGCACTTCA AGAAGAGAGT  
 CAGCAAGAGT CCGTAGAGC TCGACATGAG GCGGTGAGG TCTTTTCTAT  
 7851 CCGGACTTAC TACTCTACT TCGCGGCAAC AATTAATAGA CTGGATGAGG  
 GCGTGTATGA ATGAGTATGA AGGCGGCTTG TTAATATCTT GACTTACTC  
 7901 CGGGATAAAG TTGAGAGAGC ACTTCTGCG CCGGCGCTTC CCGCTGGCTC  
 CGCTATTTC AAGCGCTGG TGAAGAGCCG AGCGGAGAG GCGAGCGGAG  
 7951 GTTATTGCTG CATAAATCTG GAGCGGCTGA GCGTGGGTCT CCGGCTATCA  
 CAATAAAGCA CATATTAGAC CTCGCGCACT CCGACCGAGA CGGCTATAT  
 8001 TTGAGAGACT CCGCGGAGAT GGAAGAGCT CCGGATATCT AATTAATAGA  
 AAGCTGAGCA CCGCGGCTCA CATTCTGAGA GCGGATAGCA TCAATAGAT  
 8051 ACCAGCGGGA CTCAGGCAAC TATGAGTGA CCAATAGAGC AGATGCTGTA  
 TCGTGGCCCT CAGTCTGTTG ATACCTACTT CTTTATCTTG TCAAGAGCT  
 8101 TCGTGGTGG TCGCTGATTA AGCATTGGTA ACTGTGAGC TCGGAGACT  
 CTATCCAGCG AGTCACTAAT TCGTAACCAT TGACAGTCTG AGCGCTGTGA  
 8151 GCATTAATGA ATCGGCGAAC CCGCGGAGAG AGCGGTTTG CCGTATGGCG  
 CCGTATTACT TAGCGGTTG CCGCGGCTTC TCGGCAAGC GATAAAGCG  
 8201 GCGCTTCCCG TCGCTGCTC ACTGACTTGC TCGGCTGGGT GGTTCGCTG  
 CCGAGAGGCG AAGGAGCGAG TCGCTGAGC AGGAGAGCA GAGAGAGAG  
 8251 CCGGAGGCG TATGAGTGA CTCAGAGCG GTATAGCGT TATCGAGAG  
 GCGCTGCTC ATAGTCTGAG GATTTCTCG CATTATGCGA AGATGTGCTC  
 8301 ATCAGGGGAT AACCGAGGAA AGACATGCT AGCAAAAGGC CAGCAAAAGC  
 TAGTCCCTTA TTGGGCTCT TCTTGTACAC TCGTTTTCGG GCGCTTTCC  
 8351 CCGAGGAGCC TAAAGAGGCT GCGTGTCTCG CCGTTTTCGA TAGGCTTCGG  
 GCGCTTGGC ATTTTTCGG CCGCAAGAGC GCAAAAGGT ATCGAGGCG  
 8401 CCGCTGAGC AGCATCACAA AATCGAGGCG TCAAGTGAAG GGTGGGAAA  
 GCGGAGCTCT TCGATGCTT TTAGCTGCT AGTCTGCTC CAGAGCTCT  
 8451 CCGGAGAGC CATATAAGAT ACAGAGGCT TCGGCTGGA AGCTCTTCG  
 GCGCTGCTC GTATGCTTGA TGGTCCGCAA AGGCGAGCT TCGAGGAGC  
 8501 TCGCTCTCC TGTTCGAGC CTGCGGCTTA CCGGATATCA CCGGCTCTT  
 ACAGGAGAGC ACAAGGCTCG GAGCGGAGT GCGCTATCGA CAGCGGAAA  
 8551 GCGCTTCGG GAGCGGCTCG GCTTCTCAT AGCTACGCT AGGATATCT  
 GAGGAGAGC CTTGCGAGC GAAAGAGTA TCGAGTGGCA CATCATAGA

【図 25-7】

FIG. 25( 続き )

8501 CAGTTCGGTG TAGGCTGCTC GCTTCAAGCT GCGGTGTGT CAGCAAGCGC  
 GTCAGGCGAC ATCCAGCAG CAGAGTTCGA CCGGAGCAG GTGCTGGG  
 8551 CGCTTACGCG GCGCGGCTCG GCGCTTTCGA GTAACTATCG TCTTGAAGC  
 GCGAGATCG GCTGCGGAGC GCGGATAGCG CATGATAGC AGAATCAGG  
 8701 AAACCGGATA GACAGGACT ATGCGGCTCG CCGGAGCGCA CCGTATAGC  
 TTGGGCGATT CTGTCTGAA TAGCGGTGAC CCGTCTGCT GAGCATATG  
 8751 GATTACCGA GCGAGGTATG TAGGCGGTG TACAGAGTTC TTGAAGTGT  
 CTAATCTCT CCGTCTATC ATCGGCGAG ATCTCTCAAG AACTCTACCA  
 8801 GCGCTAATCA CCGCTACAT AGAAGGAGC TATTCTGAT CCGGCTCTG  
 CCGGATGAT GCGGATGGA CTTCTGCTG ATAAACATA GAGCGGAGC  
 8851 CTGAAGCGAG TACCTTTCG AAAAGAGTGT GTGCTGCTT TTGAAGTGT  
 GACTTCTGCT AATGGAAGC TTTTCTTCA CCGTATAGC CATGAGTAT  
 8901 ACAAGCGAG GCTGTAGCT TAGGCGGTG TATGAGTGT TCGGCTCTG  
 TGTGCTGCT GCGGATGCG CAGCAAGCT CAGCAAGCT TCGGCTCTG  
 8951 CCGGAGAGAA AAAAGAGTCT TTTTCTGAG GTTCTCTG GAGGAGTCT  
 GCGGCTCTT TTTTCTGAG GTTCTCTG GAGGAGTCT TCGGCTCTG  
 9001 TCGGAGGCT AGTGAAGCA AACTCA TCGGCTCTG GAGGAGTCT  
 AGACTCGAG TCGGCTCTG CCGGCTCTG TCGGCTCTG GAGGAGTCT

【図 26】

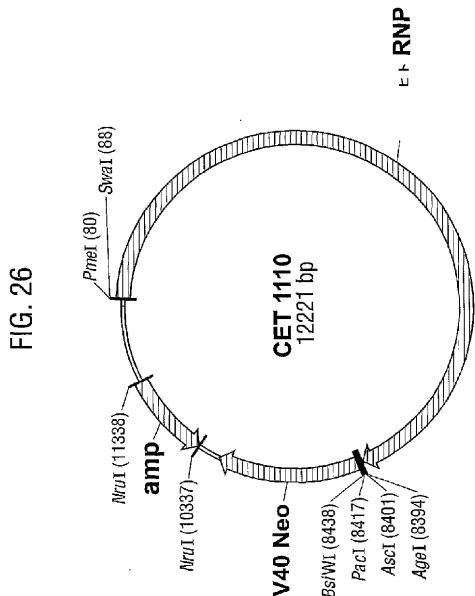


FIG. 26

【図 27-1】

FIG. 27 CET1110 のヌクレオチド配列

```

1  CGTTGTAATA  CGACGGCCAG  TGAATTGTAA  TACGACTCAC  TATAGGGCGA
51  GCACATTTT  GCTGCCGGTC  ACTTAACNTT  ATGCTGAGTG  ATATCCCGCT
    ATTTGGGTAC  GGGCCCCCCC  TCGAAGTTTA  AACATTTAAA  TCTAGAAGCT
    TAACCCATGG  CCGCGGGGGG  AGCTTCAAT  TTGTAAATTT  AGATCTTCGA
101  TCAATGTTT  TAGACCCCTC  TGTGTGGAGG  AAAAATATGC  AGATTATTCT
    AGTTACAAAA  ATCGTGGGAG  ACACACCTCC  TTTTATTAGC  TGTAAATAAG
151  AATTAGCTTA  ATATCTAAC  ACATTAATAT  AATATACATA  AATACCTACA
    TTATGTCAT  TATAGATGTC  TGTAAATTT  TATATCTAT  CATTTGATCT
201  CTCGAATAT  TATATAAAT  GACTCCCGAG  GGTATTAATC  TAGTCTCTAG
    GAGGTATATA  AATATTTAAA  CTGAGGGGTC  CCATTATTGG  ATCAGAGATC
251  TCTGCTCAC  TTCACTGTAT  CATATAAGTC  TTGTTCTTTC  TGAATATAGC
    AGACGAGTGG  AAGTTGACAT  GTTATTTCAG  AACCAAGAAA  ACTTTATCTG
301  CTCAAATGAG  ACACCTAAAA  TCAAAAGTGT  CTTTACATTT  AAGACACCTC
    GAGTTTACTC  TGTGGATTTC  AAGTTTCACA  GAAATGTAAA  TTTCGTGGGA
351  ACAGGAAAGC  AGGTAAAGAA  GCCAGGTAA  AAACAAATTC  TAAACCCACT
    TGTCTTTTCG  TCCATTTCCT  CGTCCCAAT  TTGTTTAAAG  ATTTTGTGTA
401  TAGCTGCAGT  TAAACATATA  GTAAAGATGC  ACTAAAGTTT  CTTACTCTCT
    ATCGACGTCA  ATTTGTATAT  CATTTCTAGC  TGAU'TTCAA  GAATGAGACA
451  AAAACCTTTC  CACTTCAGGA  AATATCTCAC  TTTCCCATTC  ACACACGCTC
    TTTAGGGAAG  TTTAGAGGTG  AAGGGTAAAG  TGTGTGCGAG  TGTGTGCGAG
501  GATCTAGTAC  TTTTCCAGAG  ACATATCTTC  GAGGCTCTGC  CTTTCAACTC
    CTAGATCATG  AAAAAGGTGC  TGTTTAAGAA  GTCCGAGACG  GAGAGGTGTA
551  TTTTACTCTC  TTTCAATCTG  TTTTCTCCCT  ATTTTTCGCT  AAAATAAATC
    AAAATAGAGA  AAGGTAAAGC  AAAAAGAGGG  TAAATAACGA  TTTTATTGTT
601  AAAAGAGAAA  TTAAGAAATA  TTTCTCTTGA  ATTTTGAACA  CATTTTCAAG
    TTTTCTCTTC  AATCTTTTAT  AAGGAGAACT  TAAACTCTGT  GTAAAGAGTT
651  GCTCAATGTC  TTATATTAT  ATCACAATGC  ACATATCTCT  TTACTCTCAT
    CGAGTTAAGC  AATATAATA  TAGTGAAGGC  TGTATTTAAA  AATGAAGATA
701  ATCCACGGGC  AGACACCTTC  TGAAGAGATT  AAAAGTCAAC  AGACAATAAA
    TAGGGTCCCG  TCTGTGGGAG  ACCTTTCTAA  TTTTCACTTG  TCTGTATATT
751  ATAAAGAAAT  GCTTTATTTT  GTCTTTATTA  TCTAACTTAA  CACCCCAACA
    TACTTTCTTA  CAAATTAATC  CAGTTTGAAT  AATTTGAGGT  GTTGTGAGGT
801  CCAAAATAT  ACATATAAAA  AACACTATCT  CGAAACAGAT  ATTTTCTTCC
    GGTTTTATTA  TGTATTTTTC  TGTGTATAGA  CCTTTGTCAA  TAAATAAAGG
851  ACCTTTTTC  TTTGAGACAG  GGTCTCACAC  TCTGTGTCCT  CAGGTCTGAG
    TCAAGAAAAA  AACTCTCTGC  CAGAGGTGTC  AGACAGGGGC  GTCCGACCTC
901  TGCAGTGGCG  TGATCTCAGC  TCACTGCAAC  CTCCGCTCTC  CCAGGTTCAA
    AAGTCAACGC  ACTAGAGTGC  AGTGAAGTTC  GAGGGGAGGG  GGTCCAAAGT
951  GAGTTTCTCA  TGCCTCAGCC  TCCAGAGTAG  CTGGGATGAT  AGGCGATGCG
    CGTCAAGAGT  ACCGAGTGGG  AGCTCTCATC  GACCCATAAT  TCCGCTTAAG
1001  CACCATGCGC  GGTCAATTTT  TTTTGTGTTT  TATATAGAAA  CAGGTTTCTA
    GTGGTAGGGC  CCGATTAAAA  AAACACCAAA  AATATCTTTC  GTCCCAAGGT
1051  CCAATGTGAC  CAGGCTGGTC  TCAAACTGTC  GAGTCAAGGT  GATTCAGAGC
    GGTCAACACT  GTCCAGCGAG  AATTTGAGAG  CTGAGCTCTCA  CTAGGTGGTC
1101  CTTGGCTCTC  CCAAAATGCT  GGCATTACAG  CCGTCAAGCA  CTGCGCCGAG
    GACCCCGGAG  GGTTCACAGA  CCGTAATGTC  CCGACTCGGT  GACCGCGGCC
1151  CCGCTTACTC  TTAAGAGAAC  AAGTTTACTA  ATTTTCACTA  ATTTTCAACA
    GGGACATCAG  AATTTTCTGG  TCAAAATGTA  TAAAGTGAAG  TAAATTTGTT
1201  CACTGCAACA  AACCACTATG  CAGGAAGTAC  CTAAGGSGTG  ATCCAGAGAA
    GTGAGCTTGT  TGTGTGATAC  GTCTTCTCAT  GATTTCCCAAC  TAGGTCTCTT
1251  CCAAGTAGTA  GTGACAGGTC  TAGGTGAAC  CTATGACAGA  CCTTGTATCC
    CGTTTCTCAT  CACTGACAG  AATCCTACTG  GATCTGTCTC  GGACATATAG
1301  ACCCCAGAT  GGTAAAGGCC  CCAGCCGCTT  TCTCAATTCA  AATATTAATG
    TGGGGGTCTA  CCATTTTCGG  GTTGGGGGGA  AGAGTTAAGT  TTATAATTAC

```

【図 27-2】

FIG. 27( 続き )

```

1351  TCAAAAGCAT  CAATGATACA  GAGAAAGAT  AATGCGAGAA  TGAARCATG
    AGTTTTCGTA  GTTACTATGT  CTCCTTTCTA  TTTACGTCCT  ACTTTTGLAC
1401  GTTCAAAATC  CAGATACCAA  CTTCAGGGTC  AACTATAGAG  ACCCATAGCG
    CAGGTTTATG  GACTATGGTT  GACGTCGAG  TTGATATCTC  TGGTGATCCT
1451  GGTTCATATA  AAGGACAGAA  TATTTTTCCT  ATATCTCTCG  TAGATAATAT
    CCAAGTTAAT  TTTCTTCTCT  AATAAAAGG  TATTAGAGAC  ATCTATTATA
1501  TTCTTACCAC  TTAGAACAAA  ACTATAAAGC  TATCACTTCA  AGAGACCAAC
    AAGGATGGTG  AATCTTGTTC  TGTATTTTCG  ATAGTGAAGT  TCTCTGGTTC
1551  ATTACAAAT  TATTTTAMIT  CCGTAAAGGG  AAAAATAATC  TTTCTTCTCT
    TAACTTTTAA  ATAAATATA  GGGATTTCAC  TTTTATTAGG  AAGGAGAGC
1601  GTTCTCTCAG  AGAAGATCTA  TACTGGTAA  CAAATCTACT  TTAACAGAGC
    CAAAGAGTTC  TCTTTCAGAT  ATGACCATGT  GTTAAATGTA  AATTTGTCGG
1651  ATTTTCTTTC  GTATGACACT  ATTTAAGAGA  ACCAGGAAAC  CAACGTGAAC
    TAAAGAGAAC  CATATCTGTA  TAAATTCCT  TGTCTCTTTC  GTTGCACCTG
1701  CAGCTCTTTC  CAATGGCTCA  ACATTTCTTA  TGAGAGGACT  AAAAATGGGG
    GTGAGAGAA  GTTACCGAGT  TCTAAAGAT  ACTCTCTGTA  TTTTACCCCT
1751  AAAATTTTTC  TGAGAGGAT  AAAAATGGGG  GAAAAAATAC  CCGTGAATTCG
    TTTTAAAAAT  ACTCTCTTAA  TTTTACCCCT  GTTTTTCCTG  GAGCTTTTAC
1801  TTAACAGAA  GATCTCTTTC  CCGTGAAGG  AATCTCATCT  AACTTTCTAT
    AATTAATCT  CTAGAAATCC  CAGCTCTTTC  TTAGGATGTA  TTTAAGATA
1851  CTTAAGAGAA  ATCTTATTCG  CCGGGGAGGT  GGTCTCATGC  TGTAACTCCA
    GAATTTCTGT  TACGATGAGT  GCGCCGCTCA  CCGAGTACGG  ACATAGGGTG
1901  GCACITTTGG  AGGCGAGGTT  GGGCAGATCA  TCTGAGTCTA  GAGGTTTGGG
    CGTGAAACCC  TCGGCTCTCA  CCGCTCTAGT  AGACTCTCAT  CCTCAAACTC
1951  ACCAGCCTGA  CCAACATGGA  GAAACCCCTG  TCTCACTAAA  AATACAAANT
    TGGTCCGACT  GGTCTTACT  CTTTGGGCTA  AAGATGATTT  TATATGTTTA
2001  TAGCCAGGCA  TAGTGTGAGT  TCCCTGTAA  CCCAGTACTC  TGGAGGCTTG
    ATCGTCTCCT  ATGACACTCT  CCGTCAATTA  GGTCTGATGA  ACCCTCCGAC
2051  ACGCAGAGA  ACTGCTTCT  CCGAGGAGGC  TTAGGTCTCG  GTAGGCCAAG
    TCCCTCTCTC  TGACGAATCT  GGCTCTCTCG  AATTCACAGC  CACCTGGTTC
2101  ATCACGCCAT  TCGATCTTAG  CCGTCAACAT  AAGAGAAAAA  CTCGTGTCTA
    TAGTTCGGTA  ACGTGAATCT  GGACCTGTTG  TCTCTCTTTC  GAGACAGAGT
2151  AAAAAGACAA  AAAAAAATA  ACCCAATATC  TATTTAAAAA  AGATAAACCT
    TTTTGTGTGT  TTTTGTGTTT  TGGGTTTATG  ATAAATTTTC  TCTATTTTGA
2201  TAAATGTCTA  ATCAATTAAG  CCAATCCACA  AGTAAAGCAG  CAAGCAGAAA
    ATTAACAGAT  TAGTAATTC  GGTAGGGTGT  TCAATTCGTC  GTTGTGCTTT
2251  AAGTTAAGA  ACAGCTCTAG  GCTACAGAGT  GACATCTCAA  CTTTATGAAC
    TTTCAATCT  GTGGGCTTTC  CCAATAGCT  CTGAAAGTGT  CGATAGCTTC
2301  CATATAGCT  GTGAGAGAG  AATCTGAAGA  AAGGCTTCAA  AATGCAAAA
    GTATPACTCT  CAGCTCTCTC  TATACATCT  TTTCCGGAGT  CTGAGCTTTC
2351  GGGCATTTCA  ACATAGGCAA  GGAATAGGTT  AACACATACA  CACACACAAA
    CCGGTAAGT  TCGATACGTT  CGTATATCCA  TGTGTGATGT  CTGTGTGTTT
2401  ATAAATCTCC  GATCTTATGT  TTTTGTACGT  GATGAGAGAG  CAGGTTTTTC
    GATACCATTT  CTAAGTCAAG  TGTATGATTT  TCGATTAGTC  ATGATGATCT
2451  CTATGTGAAA  GATTCAGTCC  ACATACTATA  GATGATGAG  TTTCTATGAC
    AGTACTGGCC  CCAACAGCT  TTTCTGCTCT  CTGAGTACAG  AAGAGTAGG
2501  TCAAGACGG  GCTTTTCTGA  AAGACGGTGA  CAGTCTATGT  TTTTCCATCC
    AATAATGGTG  GAGGAGACAA  AAGCAACCTG  TAATAGACAG  AAGGTATACA
2551  TTTATACCAT  CTTCTCTGTT  TCTTTTTCAG  ATATCTCTCT  TCTCATATGT
    GATACCTATA  CTAGATGAAA  AATAAAGCAG  CTACTGCCAC  AAAGGGAGAA
2601  CTATGGATAT  CTATGATCTT  TATTTTCTGC  GATGAGAGAG  TTTTCCCTCT
    GGGTACAAAA  AATAAGCTCA  CATTAATATC  AAAAAATGAA  AAGGATACAC
2651  CGATTTGTT  TATTTTCACT  GTATTTATGT  TCTTATAGTG  TTTCTATAGG
    ACTAAGGTTT  AAAAAAATA  AAGGCGAGC  TTTTACGCTT  CTGATATGTA
2701  TGTTCGAAA  TCTTTTCTTT  TTTCTCTCTG  TTTTACGCTT  CTGATATGTA
    TGTCTACTTA  TGGCATCTAT  GGCATGTTTC  CAAATGCTCA  CTATTTCTCT
    AAGTGTATAT  ACCGTAASTA  TTGATCAAAA  GTTTACGAGT  GATTAAGAAA

```

【図 27-3】

FIG. 27( 続き )

```

2801  TTATAGTATA  TATATGCGCT  AACCCAGCAC  TTTTTCCTAA  AAGTGGATGA
    AATATCATAT  ATAAAGGGA  TGGGCTCTCT  AAAAAGGTTT  TCTGCTACCT
    GTCAAAATAA  ATTTCCCAT  GTTATAGTGA  AATTAACAGC  ACACATATCT
    CAGTTTATAT  TAAAGGGTAA  TAAATTCATC  TTAATTTCTG  TGTGTATAGA
2901  CACAACACTA  ATGAATTTTC  AAAATGAAAT  TTAATAGACT  TTTTAAAGTG
    GTGTGTGAT  TACTTAAATA  TTTTACCTTT  CAATCTCTGA  AATTTCTCAC
2951  CCAACCTCTG  ATCCTTCAAC  AATAATACCT  CCAATATGAA  CAGACCCGCA
    GTGTGGACAC  TAGGAAGTGT  TTTATTTGAT  TTAATGTAT  TCTGGGGTTC
3001  AGGCTATCAA  TGGGTTGCAA  AAACAACTTC  TGTTTTCCAG  GGTAAACAGA
    TCCGATAGTT  AACGCACTTT  TTTCTGAGG  ACAAAGGCTC  CCAATCTCTC
3051  ACTCTATGCA  ATGATCTAAG  AAGTCAATTA  AAGTCAATTA  CCAAGAGGTA
    TAGATTACGT  CTATAGATTC  GTCCATTTAC  TCCGAAATTC  CTCTTAGATT
3101  TGAATGCCAC  AATTAATAAT  CACTAACCTG  CCGTTTCTAG  TGTGAACCC
    ACTACCGCTG  TTAATTTTTC  GTGATTCGAC  GGGAAATATC  ACATTTTGGG
3151  AGAGAGAGCA  CATACAGGCT  AAAAACAAT  GCTTTATTTT  ACCTAGGAGA
    TCTCTCTCTG  GTATGTTCTG  TTTTGTGTTA  CGAAATAAAA  TGGATCTCTC
3201  CATTAACATT  CACCTTTACG  TGTTTAAGAT  TATATGATTT  TTAATATATT
    GTAAATGATA  TGGGAAATTC  ACAAACTTCT  ATTAGCTTAC  AATTTTAAAC
3251  TGAATACTGT  AACTTTGAT  CTCTGATTTT  TATCTGAAT  ATCTAGGCT
    ACTTATGAT  AAGTCAATTA  AAGTCAATTA  AAGTCAATTA  TAAAGTCTCA
3301  TTAATAAATC  TTTGAAGACT  ACATGCTGTA  ATAGATGATA  AAAAATATCT
    AATTTTCTTG  AACTTTGAT  TGTACCGACT  TATCTATATT  TTTTTTTAGA
3351  AGCTTTTCT  CCGTCTGAG  GATCTTTTTC  TATCTGATC  ATTTTCTTTA
    TGGGAAAGA  GGGAGAGC  AGTATAAGC  CTAAGCTAG  TAAACAACTA
3401  AAAAACAATA  CACTGCAAT  AATTAACCT  AATATCTCT  TATGTTTATG
    TTTTGTGTT  GTGAGCTTAC  TATAATTTGA  TATAAGAG  ATACAAATC
3451  AGTAAATTA  AACAGATTA  AGTAAACAA  GTAAATTTGA  AGATCAATG
    TCAATCAAT  TTTTCTAT  TCACTGTTT  CATTAACAT  TCTAAGTATC
3501  ACTTCTCTC  CACCTTAC  GCAACAGAT  CCGTCTCTCT  TAAATTTGGG
    TGAATAACAG  GTTGTATCCA  CCGTCTCTCT  GAGAACAGAA  AATTAACCCG
3551  TTTAATGAAA  ATCTTTCTCT  AGAATTTCTG  GGAATTTAGA  AAAATATGTC
    AAATTTACTT  TATGAAGAG  TATGCTGTTT  CCGTAAATCT  TTTTATAGC
3601  CAACCAACAA  GGGCTTATC  ATTTTATGTA  ACATTTTCTA  ACGCTGCAAA
    GTTGTGTTT  CCGGAAATG  TAAATATAT  TGTAAAGAT  TCGACGTTT
3651  AATGTGTGTA  TTTCTATTG  AAGATAAATA  TCTTCAGCAA  AATCCACATT
    TTACACACAT  AAGATAAAT  TCTATTTTTC  AAGAGTCTCT  TAGGTGTAA
3701  GCACTCTCT  TGAAGATTA  TCTTCTAT  CCACTGCTT  AACTACTTAA  GACACTTCTA
    CCGTCAAGAA  AGTCTTCT  CCGGAGAAC  TGTGATCAT  CTGTGATAT
3751  ACCCAAGCAA  GTATCTCTCT  GTATGATAT  TGTGATAT  TCTTTCTCT
    TCGGTTCTCT  CATAGAGGGA  ACTTACTTAA  GCAAAAGAG  TAAATAAGG
3801  CCGTGAATTT  ACATCTGGAG  AGCTGGGAGA  TATGCTGATA  TTTTATCTCT
    GGACATATA  TGTACCTCT  TCGACCTCT  ATACACTCAT  ATTTAAGAG
3851  AGCCACAGAG  ATGCAAAAT  ATACTGTGG  GAAAAAATA  TTTGATTAAT
    TCGTCTCTC  TGTCTTCAA  TATGACATC  TTTTCTTTC  AACTCAATTT
3901  TCTTACATA  TTTTACGTT  TTTTACTTCT  ACCAATGAT  TTTTGTGGA
    AGAATGAT  AAAAAATA  TCAATCTTAA  TGTGATGAT  TTTTGTGGA
3951  CCGTCAAGAA  TTTTCTCT  TGTGATGAT  TGTGATGAT  TCTTACTG  TGTGATGAT
    CCGGTAAAA  AATAAAGCT  TGAATCTCT  GATATGATC  AAAATGAT
4001  GAGAGTAA  GATGATGAT  ATGACATA  AAGAGTAT  AATACATA  AATACATA
    CTGTCAATCT  CATCAAGAG  TACTGTGTT  TTTCTATGTA  TTTTGTGTA
4051  TCTGTTTGA  TTTCAACCT  CAGTATGAG  GCGACACT  TCAACAGGTA
    AGACAAACCT  AAGGTTGGG  GTTCTCTCT  CCGTGTGAA  AGTGTGATC
4101  ATACAAATC  AGAGTATGAT  TGGGCTCTCT  CCAATGAT  TATGATGTA
    TATGTTTGA  TCTCACTCT  GAGTCAAGAT  TGTGATGAT  TGTGATGAT
4151  CTATGATG  TTTTCTCT  TACTGATG  TACTGATG  TACTGATG  TACTGATG
    GATTTCTCT  ACAGATGAT  TACTGATG  TACTGATG  TACTGATG
4201  CCGTGTACT  AAAACAGCT  TACTGATG  TACTGATG  TACTGATG  TACTGATG
    GGCATATGTA  TTTTGTGTA  GTGATGAT  TTTTATCTCT  TGTGATGAT

```

【図 27-4】

FIG. 27( 続き )

4251 TTTCATATCT AAGTCCGATT TATAATAAAG TCCATGTTC ATTTTAAAG  
 4301 AAGAGTTAGA TTGAGGTGTA ATATATTTC AGGTACAAGS TAAAAATTC  
 4351 GACATATCTT TGGTTTAA AACCAGGCAG ATACACCAA GAATCACA  
 4401 CTGTATCCGA AGCAAAAT TTGTGATTC TGTGATGTTT GTTGAATGTT  
 4451 GCAATATCTT GACATATAGA AGCAACAAGA CTTAGGGTTT GAACCAAGA  
 4501 GCTCAGAAAC CTTCTCTCTT TCCATATGTT AATTAAATTA CAAAAGGAA  
 4551 CGAGCTTTTG GGAGGGAGAA AGGTATACCA TTAATTTATT GTTTCCTTT  
 4601 AAACCTTAAGA TGCTTCAAC CCCTTCGTG ACATTTTGA AAGAAGATCA  
 4651 TTTGAATCTT ACAGATTTGG GGCAAAAGCA TGTAAACTT TTTTCTTAT  
 4701 CCTCTTGCAA ACACCGCTCT CCAGACCCCG CCCTTGAAGC CCAGGCTGCA  
 4751 CTCCGATTC GTCGAGGCTT GGTGGGCGAG GGTGTGGGG GGCAGACTTG GGCCTGAGT  
 4801 TCACGAGATC CCAGGAGGAG GCGGGGCTGG CCCTTCGTCG CCCTTCGTCG  
 4851 ACTCCGCTAG GCGCCCTCT TGTGTTCCGG GCGCTGCGCC CGAGTTGCC  
 4901 CACTCGGCGA CACCGACCGC GGTATCCGCC GCGCGGCCAC GTTAACGTGG  
 4951 GTGACGGGTT GTGGCTGCG CGAATGGGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5001 GGTGCGCGCA CCGTCGGGAC AGCGCGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5051 CCGAGCGGCT CGAGCGGCTG TCGCGCGGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5101 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5151 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5201 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5251 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5301 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5351 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5401 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5451 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5501 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5551 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5601 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG  
 5651 GCGGACACAC GCGCGGCTG CCGCGGCGCG GCGCGGCGTG CACTTGACCG

【図 27-5】

FIG. 27( 続き )

5701 ATAATTTGAC TAGAAGTTGA TTCCGGGTGT TCCGGAAGGG GCGGATGCAA  
 5751 TATTAAGCTA ATCTCAACT AAGCCGACAA AGCGCTCCG CGGCTCATGT  
 5801 AGCGGGCTCA ACCCGTGGC TTATGCTTTT CCGTTCGAT GTTCTTAA  
 5851 TCTGGCGGGG GTATATCATG GGTATATGCG AGGAGCACCC TCCGCGGTTG  
 5901 AGACCGCGCC CAATAGTAAC GCGATATGCG TCCCTGTGGT AGCGCGAAC  
 5951 AGGGGGCTGG ATCTCCAGCG TCGGATATGA GCCCTCCCG TCGCGGTTAA  
 6001 TCCCGCGACC TAGAGTCCG ACGGCTAATT CCGGGAGGGC AGCGCAATT  
 6051 TTTCACAACTG CCGGAGGCTT CTACGCTGCC TCTCGCAAGS CAGGCGCGCG  
 6101 AAGGTTTGAC GCGGTGCAAA GAGTGGACCG AAGCGGTTCC GCGCTCATGT  
 6151 GACCCCTATC CAAGAGTAGT TAACATGAGC GACTTACGCT TCCGCAATT  
 6201 CATTTAGGCG GTTCTCATG ATTTACGGA GTAACTGCG GTACTGCTCT TCGCGGAG  
 6251 GTAACTGCG GTAACTGCGT CATTCGAGCG CATGACAGAG ACCGCGGTTT  
 6301 GGTGGGAGGA GTACGATTT GCGTATAGGT GCGGCGTAGA GCGCTCCCG  
 6351 CCACGCTCCT CATGCGTAAA CCGCATTCGA CCCCGCATCT CCGGAAGGGC  
 6401 CATTTGGCGCG GGTATAGGCG TTTACGCGAC GCGCTGACCT AGCGGAAGC  
 6451 GTAAACCGCG CTAATCCCGC AATAGCGGTC CCGCATTCGA TCGCGTTCTG  
 6501 CGGTTAGTGG GGGGAGAGGT TCTTGAAGAA CCGCGGACGC GCGCTCATGT  
 6551 CGCAATACAC CCGGCTTCCA AGATCTTTTG GCGCTCATGT CCGCATTCGA  
 6601 GCGATAGGAG GTGCGGCGCG GTGCGGCGCG GTGCGGCGCG GTGCGGCGCG  
 6651 TTTCTCGAGC AGCGGCGAGT CTACATACAG CCGCGGAGAG AGTCCGTTCT  
 6701 AAAGAGCTCG TCGCGGCTGA GCGGTATGTC GCGGCTGCTG TCGGCGAG  
 6751 GTGTTCTGTC GCGGAGATCT GTCTCATCTC CTCTGCTGCT GCGGAATCGG  
 6801 CACAAGCAGG CCGCTTAGA GAGATAGTAG CAGCGCGAGC CCGTTTAGCC  
 6851 GGTGAAGCGA CTGAGTCCCG GATGGAGGTC TCGGCTTGA AATCATAGAG  
 6901 CGACTTGCCT GACTCAGGCG CTACTCCCAT TCGGCAACT TTAGTATGCT  
 6951 TTAITGAAA GGGGATGGCG AGCGGCTTGG CCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7001 AATAACTTCT CCGGTACGCG TCGGCGAGC CCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7051 AGCGGCTCCT GTGGAGAGGA TTTACGCGAC CCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7101 TCGGCGAGCG CCGCTTCTCT CCGCTTCTTA GCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7151 GGGGCTTAA GGTATGAGC GCGGCTTGG CCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7201 CCGGCTTAA CAAATATCTG CCGGCTTGG CCGGCTTGG CCGGCTTGG  
 7251 ACAGCTTCC CACCTCAGC CTCCGCTTGA GAGATAGTAG CAGCTTGGCT  
 7301 TGTGAAAGGG GTGGAGGTC GAGGCGGAGC GTAAAGGAA GTAAAGGAA  
 7351 GGGGATGGG GAGCTTTCAT ATGGCGAGC CTCCGCTCT GGGGATGGG  
 7401 CCGCTTACC CTGGAAGTGT TACGCGCTGG GAGGCGGAGC CCGCTTACC  
 7451 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7501 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7551 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7601 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7651 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7701 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7751 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7801 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7851 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7901 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 7951 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8001 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8051 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8101 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8151 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8201 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8251 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8301 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8351 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8401 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8451 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8501 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT  
 8551 TGGGCGCGCG AGCGCGGAGT TGTATTTCTT TGTATTTCTT TGTATTTCTT

【図 27-6】

FIG. 27( 続き )

7151 TAGGACAAAG AAACCATTTT ATGTTTTCG TGTCTTTTTT TTCTTTGAG  
 7201 ATCTCTTTTC TTGTGTAAGA CCAAGAAAGS ACAGAAAAAA AAGGAAACCT  
 7251 TAACGGTTTT ATCTGGGCTT GAGCAAGTA AAGCAGAGA TGAACCGTCC  
 7301 ATTGCCAAA TTGACCCAGA CGTCAAGTAT TTGCTGTCTT ACTTGGCGCC  
 7351 CAAAATAAAC ATAAATTCGA AGCGATCGCG CACGAGGGCG AGGGAAGAGG  
 7401 GTTTATTTTG TATTAACTCT TCGGTATGCG TGCTGCTCCG TCCGCTGCTC  
 7451 GTGTTTTCTT GGGCGGGGGA GGGATATGCG CGTCAAGACT TTCTACTGTT  
 7501 CACCAAAAGA CCGCGCCCTT CCGTATAGCG GCGGCGGCGG GAATGAGTGA  
 7551 GTTAAAGATC TGAAGAGGCT TGTAGAGTGA AGCGCTTTTA ATGATATGAG  
 7601 GATTTCCGAA GCGAAATGCA ACATCTCGAC TCACTTGAAT TCAATGAGG  
 7651 CCGACCGGCG TTTTGGCTTG AGCGGCTGGA AGGAGCGGGC GCGGACGCTC  
 7701 GGTGTGGAGT CCGTCAAGCG CTGGGAGAG GGGAGTTGGG AGCTTAAATA  
 7751 CCACACCTTA GGGGCTCTCG GACCCCTCTC CCGTCAACCG TCGAATTTCT  
 7801 CTATGATCGG TTTTGGAGCT TTTTCAACAG CCGTCAACCG TCGAATTTCT  
 7851 GATCATGGGG AAACCTCTGT GAAATGCTCT CCGTCAACCG TCGAATTTCT  
 7901 GGGTCAGTTC CACAGAGGCT GGGTCAAGG CCGGTCGCCA CCGATTAAGC  
 7951 CCGAGTCAAG GTGTCTGGCG CCGGTCGCCA CCGATTAAGC CCGATTAAGC

【図 27-7】

FIG. 27( 続き )

8001 AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA TAGTCCCGCC OCTAACTCG  
 8051 TTTCTGAGT AGAGTTATTC AGTCTGTGTT ATCAGCGCGG GGAATGAGCG  
 8101 CCGATCCGCG CCGTAACTCC CGCGAGTTCG GCGCATTCCT GCGGCTTCC  
 8151 GGGTAGGGCG GGGATGAGG CCGGTCAAAG CCGGTAAAGS CCGGCTTCC  
 8201 CTGACTAATT TTTTATTTAT ATGCAAGGCG CAGGCGGAGC TCGGCTTCC  
 8251 GAGTACTTAA AAAAAATAAA TACGTTCCCG GCTCGGCGG AGCGCGGAGC  
 8301 TCGATAAGGT GAGTATGAGT CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 8351 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 8401 ATGATTTGCA CCGAGTTCCT CCGGCGGCTT GGGTGGAGAG GCTATTCGCG  
 8451 TACCTAAGCT GCGTCCAGGA GCGCGGAGGA CCGCATCTCT GAGTAAAGCG  
 8501 TATGACTGGG CACACAGAC ATCTGCTCTG TCTGAGTCCG CCGTGTCCCG  
 8551 ATACTGAGCG GTGTTGTCTG TATCGCGAGC GAGTATCCCG GCGGAGGCG  
 8601 GCTGTAGGCG CAGGCGGCGC GGTCTCTTCT TCTCAAGAGC GAGCTGTCCG  
 8651 GCGAGTTCG GCTCCCGCGC CCGCAAGAAA AGCTATTCG TCTGAGGCG  
 8701 GTGCGCTGAA TGAAGTCAA GAGGAGGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 8751 ATGAGTTCAT ACTTACGTT CCGGCTCTCT GCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 8801 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 8851 ATGATTTGCA CCGAGTTCCT CCGGCGGCTT GGGTGGAGAG GCTATTCGCG  
 8901 TACCTAAGCT GCGTCCAGGA GCGCGGAGGA CCGCATCTCT GAGTAAAGCG  
 8951 TATGACTGGG CACACAGAC ATCTGCTCTG TCTGAGTCCG CCGTGTCCCG  
 9001 ATACTGAGCG GTGTTGTCTG TATCGCGAGC GAGTATCCCG GCGGAGGCG  
 9051 GCTGTAGGCG CAGGCGGCGC GGTCTCTTCT TCTCAAGAGC GAGCTGTCCG  
 9101 GCGAGTTCG GCTCCCGCGC CCGCAAGAAA AGCTATTCG TCTGAGGCG  
 9151 GTGCGCTGAA TGAAGTCAA GAGGAGGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9201 ATGAGTTCAT ACTTACGTT CCGGCTCTCT GCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9251 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9301 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9351 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9401 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9451 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9501 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9551 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9601 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9651 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9701 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9751 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9801 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9851 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9901 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 9951 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG  
 10001 TTTCTAGCTA GTCTCTCTG CTACTCCGAG CCGGAGTTCG TCGGAGTTCG

【図 27-8】

FIG. 27( 続き )

```

10051 GCGGCGCAGC GCTGCCATAG GCTCAAAATC CTGAGGCTCG AGGGCCGCCA
      CGGCGCTGCG GAGCGGTATC GAGCTTAAAG TCCCGCGGTT
10101 CCGCGGTGGA GCTCCAGCTT TTGTTCCCTT TAGTGAGGGT TAATTTCCAG
      CGCGCCACCT CGAGGTCCGA AACAGGGGAA ATCACTCCCA ATTAAAGCTC
10151 CTGGGGGTAA TCAATGGTCA AGCTGTTTCC TGCTGGAAT TGTATCCGCG
      GAACCCGATT AGTACCAGTA TCGACAAAGG ACACACTTIA ACAATAGGCG
10201 TCACAATGCC ACACAACATA CCGAGCGGAA GCATAAAGTG TAAAGCGCTG
      AGTGTAAAGG TGCTGTTGAT GCTCGGCCCT GATATTTCAC ATTTCCGACC
10251 GGTGCTTAAT GAGTGAGTAT ACTGACATTA ATTGGGTTGC GCTCACTGCG
      CCACGGATTA CTCACTCGAT TGAGTGTAAAT TAAOCGACG CGAGTGACCG
10301 CGCTTTCCAG TCGGAAACCT TGCTGTTGCA GCATCGCGAG CACTTTTCGG
      GCGAAAGGTC AGCCCTTTGG ACACGACGCT GGTAGCGGTC GTGAAAGAGC
10351 GGAATGCTCG CGCGAAACCC PATTTGTTTA TTATTCCAAA TACATTCAAA
      OCTTTACACG CGCTTTCCGG ATAAACAAAT AAAAGAGATT ATGTAAAGTT
10401 TATGATTCGG CTGATGAGAC AATAACCTG ATAAATGCTT CAAATAATAT
      ATACATAGGC GAGTACTCTG TTATTGGGAC TATTTAAGAA GTTATATATA
10451 GAAAGAGGAA GAGTATCGAT ATCAACAT TTCCGTGTCG CCTATTCCCG
      CTTTTCCTCT TCATATCTCA TAAGTTGTAA AGGCACACCG GGAATAAGGG
10501 TTTTTCGGGG CATTTTGGCT TCGTGTATT GCTCAGCCAG AAACGCTGGT
      AAAAAAGCCG GTAAAAAGGA AGGCAAAAAA CGAGTAACTC TTTCGACACA
10551 GAAAGTAAAA GATCTGAAAG ATCACTGCGG TCGACGAGTG GGTATGATCG
      CTTCCTATT CTACGACTTC TAGTCAACCC ACCGTCTCAC CCAATGTAGC
10601 AACGTGACTC CAACACGGCT AAGATCCTTG AGAGTTTTCG CCGCGAAGAA
      TTGACCTAGA GTTGTGCGAC TTCTAGGAC TCCTCAAAAG GGGGCTCTTT
10651 CGTTTTCCAA TGAATGAGCG TTCTAAAGTT CTGCTATCTG CGCGGTATAT
      GCATAAGGTT ACTACTCGCT AAAATTTCAA GAGGATACAC CGCGCATATA
10701 ATCCCGTATT GACCGCGGCG AAGAGCAACT CGGTGCGCGC ATACACTATT
      TAGGCGCATAA TCGCGCGCGG TICTGTTGA SCCAGCGGCG TATGTGAATA
10751 CTCAGATGCA CTGTTGTGAG TACTGACCGC TCACAGAAAA GCATCTTAGC
      GAGTCTTACT GAACCAACTC ATGAGTGGTC AGTGTCTTT CTAGTAATCG
10801 GATGCACTGA CAGTAAAGGA ATTAAGAGAT SCTGCCATTA CAGTACTGGA
      CTACCGTACT GGCATCTCTT TAATACGTCA CGACGGTATT GGTACTCAGT
10851 TAACACTGCG CGCAACTTAC TTCTGACAA GCATCGAGGA CGAAGAGGAG
      ATTGTGACCG CGGTGGAATG AAGACTGTTG CTAGCTCTCT GGTCTCTCG
10901 TAACCGGTTT TTGTCACAA ACATGGGATC ATGTAACTCG CTTTGTCTCG
      ATTGGCGAAA AAGCTGTGTT TACCGCTAG TACATTGAGC GGAATCAGCA
10951 TGGGAACCGG AGCGAAATGA AGCCATAACA AACGACGAGC CTGACACAC
      ACCCTTGCCG TCGACTTACT TCGGTATGCT TTGCTGCTCG CACTGTGGT
11001 GATCGCTGTA GCAATGCAAA CAACGTTCG CAACATATA ACTGCGAAG
      CTACGACAT CTTTACCTCT GGTGCAAGCG GTTGTGATAT TGACCGCTTG
11051 TACTTACTCT ACCTTCCCGG CAACATATA TACTGTGAT GAGGCGGAT
      ATGAATGAGA TCGAAGCGCC GTTGTAAATT ATCTGACCTA CCTCGCGCTA
11101 AAAGTTGCGC GACCACTTCT GCGCTCGGCG CTTCGCGCTG GGTGTTTAT
      TTTCAACGTC CTGGTGAAGA CGGAGCGCGG GAAGCGCGAC CGACCAATTA
11151 TGCTGATATA TGTGGAGCGG GTGAGCTGCG GCTCTCGGCT ATCATTGCGC
      ACGACTATT AGACCTCGCG CACTTCGACC CAGAGCGGCA TAGTAACTG
11201 CACTGGGCGC AGATGGTAAG CCGTCCGCTA TCGTAGTAT CTACACGCG
      GTGACCGCGG TCTACATTC GAGAGCGCAT AGCATTAATA GATGCTGCTC
11251 GGGAGTCAGG CAACATATTA TGAACGAAAT AGACAGATCG CTGATATAGG
      CCGTCACTCG GTTGTACTCT ACTTGTCTTA TCTGTCTAGC GACTCTATCC
11301 TGCTCTCAGT ATTAAGCATT GGTACTGCTC AGACTCGGGA CACTGCACTA
      ACCGAGTGAC TAATTCGTAA CCAATTGACG TCTGAGCGCT GTGAGCTAAT
11351 ATGAATCGCG CAACGCGCGG GAGAGCGCGG TTTGCGTATT GGGCGCTCTT
      TACTTAGCGG GTTGGCGGCG CCGTCTCGCG AAACGCAATA CCGCGAGAGA
11401 CGGCTTCTCT SCTCACTGAC GCGTCTCGCT CGGTGCTTGG GGTGCGGCGA
      GCGGAGAGAG CGAGTGACTG AGCAGCGGGA GCGAGCAAGC CGAGCGCGCT
11451 GCGGTATCAG CTCACCTCAA GCGGTAAATA CGGTATACCA CAGATACGG
      CGCATATGTC GGTGTAGTTT CCGCATATAT GCGCATAGGT GTCTTAGTCC

```

【図 27-9】

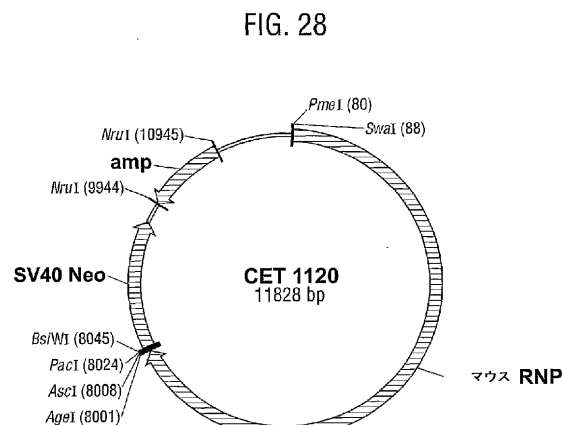
```

11501 GGAATAACCA GGAAGAACA TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA
      CCTATTGCGT CCTTCTTGT ACACCTGTTT TCGGTGCTT TTCCGGTCCCT
11551 ACCGTAAAAA GCGCGCGTGG CTGGGTTT TCATAGGCT CGCGCCCGCT
      TGGCATTTTT CCGCGCGCAC GACCGCAAAA AGGTATCCGA GCGCGCGGGA
11601 GACGAGCATC AAAAAAATCG AGCTCTAAGT CAGAGGTGGC GAAACCGGAC
      CTGCTCGTAG TGTTTTAGTG TCGAGATTCA GTCTCCACCG CTTTGGGCTG
11651 AGGACTATAA AGATACGAGG CGTTTCCCGG TGAAGCTCC CTCTTGGGCT
      TCCTGATATT TCATAGGCTG GAAAGGGGG ACCTTCGAGG GAGCAGCGGA
11701 CTCTGTTTCC GACCTGCGCG CTTACCGGAT ACCGTCTCCG CTTTCTCCCT
      GACGACAAAG CTGGGAGCGG GAATGGCTCA TGAACAGCGG GAAAGAGGGA
11751 TCGGGAAGCG TGGGCGTTTC TCATAGCTCA CGCTGTAGTT ATCTCAGTTC
      AGCCCTTCCG ACCCGGAAAG AGTATCGAGT GCGCATCCCA TAGAGTCAG
11801 GGTGTAGTGC GTTCCGTCOA AGCTCGGCTG TGTGACGAA CCGCGCGTTC
      CCACATCCAG CAAGCGAGGT TCGACCGCAG ACACGTGCTT GGGGGCGAAG
11851 AGCCCGACCG CTGCGGCTTA TCCGTTAAGT ATCTCTTGA GTCCAACCGG
      TCGGGCTGCG GACCGGGAAT AGGCAATGA TAGCAGAACT CAGGTGGGCG
11901 GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGCGAGA GCGCATGGTA ACAGGATTAG
      CATTCGTGCG TGAATAGCGG TGACCGTCTG CGGTGACCAT TGTCTAATC
11951 CACAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTTGAAG TGGTGGCTA
      GTCTCGCTCC ATACATCCCG CACGATGCTT CAGGAACCTC ACCACCGGTA
12001 ACTACGCGTA CACTAGAGAG ACAGATTG GTATCTGCGC TCTGTGAAG
      TGATCGCGAT GTGATCTCC TGTGATTAAC CATAGACCGG AGACGACTTC
12051 CCAGTTACTT TCGGAAAAAG AGTTGTGAGC TCTGTAGTCC GCAACCAACT
      GGTCAATGGA AGCCTTTTTC TCAACCATCG AAGACTAGCG CGTGTGTTG
12101 CACCGCTGGT AGCGGTGGTT TTTTGTGTTG TTTTGTGTTG ATTAACGCGCA
      GTGGCGACCA TCGCCACCAA AAAACCAAC CTTGCTGCTG TAATGGGCTG
12151 GAAAAAAGG ATCTCAAGAA GTCTCTTGA TCTTTCTAC TGGGCTGTAC
      CTTTTCCTCC TAGAGTCTCT CTAAGGAAC AGAAAGAGT CCGCAGATG
12201 GCTCAGTGA AAAAAAATC A CGAGTACCT TGTCTTGAAG T

```

FIG. 27( 続き )

【図 28】



【図 29-1】

FIG. 29 CET1120のスクレオド配列

```

1 CGTGTAAAA CGACGGCCAG TGAATGTGAA TAGACTCAG TATAGGCGGA
      GCAACATTTT GCTGCGCGCT ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCGCGT
51 ATGGGTTACC GGGCGCCCGC TCGAAGTTTA AACATTTAAA TCTAGAAAGT
      TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTCGGA
101 TTAACCCCTC TATCCCTTTA AACTTCCCTG ATCCAGTGTA AGCAGCTCCT
      AAATTTGGAG ATAGGGAAT TTGAAGGAAC TAGTTCACAT TCGTGAGGA
131 AGAAGTTCAG TAGACAATTA AACAAAGATT CTGCTTACCC GATTACATT
      TGTGAGTGC ATCTGTTAT CTATACATTA AAAAACAA AAACAAATAA
201 TATAACGAAA TACCCGAGTG GTTAGTTTAT TTTTGTGTTT TGTGTTT
      ATATTGTTT ATCGGGAAGT CTATCTTCC AAAGCGTGA TTAATCCAGT
251 ACCCCACACA TCTGAGAAAT TTGAGAGAGC TAGTCTCAT CTGTGAGGA
      TGGGTTTGGT AGACTCTTTA TTGAAGAGAG CACTCTATTT CACTGAGTA
301 GATTCTACAT GACCAAAATTA CCAAGTCCAG GTGAGTAAA TTAGCTGTA
      CTAGATGTA CTGGTTTAA GTGCTCAGTG GTGAGTAAA TTAGCTGTA
351 TAGTGTCAA TAACTAGAAA ACATGAGACA ACAATGGAGA GCTGAGTAA
      ATCAGATTT ATGATCTTT TGTACTGTT TGTACTCTCT CACTCTATG
401 TATAGTAGT AGTACTTTAC CAGAGAATGG CCGTATAGT CTCACATGTA
      ATAATCATCA TCATGAAATG GTCTCTTACC GGAGATATCC GAGTGTACAT
451 GGAATGTTG GTCCCGAGGT GGTAGGTAGA GCTGTTGAG GATTAGTGG
      CCTTACCAAC CAGGGGTCCA CCATCCATCT CGACAAACTC CTAATGCAAC
501 CTTCTTTGGA TGGGGGGTGG GGTGGGGTGG GGTGGGGTGG GTGGGGTGA
      GGAAGAACCT ACCCGCCAGC CCGCCCGCAC CCGCCCAACC CAGCCCGCAT
551 CTAAAGAGCT TTCAAAGTGC AATATTGTTT GCAATTAGCT CTCTCTGTA
      GAAATCTCCA AAGTTTTCAG TTCAACAAAA CGTAAATCGA GAAGGAACAT
601 CTGTGGAATC AAGACAAATG TGTACAGTAC AGGATTTTAA CAGTACGTA
      GAACACTTAG TTTGTGTTGG ACATGCTGAG CACTCTGCT CACTCTGCT
651 CTGCTCTCT CTACAGCAGA TGTCTGAGTG AGGATTTTAA CAGTACGTA
      GAGCTTAGAA GAGTCTGCT ACCAGTACCG GAGTGGAGA AGTACGAT
701 ATCTTTCTCT CTTTCTCTCT TTTTCTTGG GTTCTGAGAC AGGGTCTCT
      TAGAAAGAAA GAAAGAGAGA AAAAGAAAAC CAAAGCTCTG TCCCAAGAG
751 TGTATAGTCC TCGCTGCTCT GGAATCTACT TTGTAGACCA GCGTGGGCT
      ACAATACAGG ACCGACAGGA CCTGTAGTGA AACATCTGGT CCGACCGGAA
801 GAATCTAGAA ATCCGCGTGC CTCTGCTCTC CTAGCATGCG GATTAAAGCG
      CTTGAGTCTT TAGGGGAGCG GAGACGGAGG GAGTGTGAGC CTAATTTCOG
851 GTGCGCGACC ACGCGGAGCT TTCACTGGA AATCTTAATA AACTTCTCTA
      CAGCGGTTGG TGGGGTGA AAGTTCACCT TTAGATTTAT TTCAAAGGAT
901 GAGTGGGCTT TGGTATAGG AGCTTTATAC TGTATATCTT GTCTTAAAT
      CTCTACCGGA ACCAATACCC TCGAATAGTG CGTATATCTT GTCTTAAAT
951 GACTGAGTGA TGAATGTGAA AAACAGGAAA GCGAGCAAGC AAACACACAT
      CTGACCTCAT ACTATGTTGG ACAGAGTCT CTACCTGCT CAGGTAGGCG
1001 ACCAAACAAA CAAGAAGGGA ACAGAGTCT ACATGAGGCG TTTGTTGTTG
      TGGTCTTGGT GTTCTGGGCT TCTGTCTAG TGTACTGCG GTCTGCTGCG
1051 TCCAAATCCA TATATAACT GAAGAAGACC CCTAATTCCC ATCTCTCTAG
      AGGTTTAAGT GATATATGTA CTCTCTCTGG GGAATAGGG TAAGGAGATC
1101 AATCTATACC TCAAGTACTG AATGGCTTGG TTCAACATAC CCGCATTAAT
      TTAGATATGG AGTTCATGAC TTACGGAACC AAGTGTATG GGTGATTTA
1151 GATTGCTCTT ACTAAGTGA ACAAGGTAAA CCTAAACTT CAGCCCTCAG
      CTAAACGAAA TGTATCAGT TGTCTCATTT GGAATTTGAA GTGGGAGTC
1201 ACATCCCTTT TCCAGTACA ATTATATAAA TTAGATCCCA AGCATATAAA
      TGTAGGAGAA AGGTCAATGT TAAATATTTT AATCTAGGTT TCTTATTTT
1251 TTAATTGTAA AGTAAATACA GAGTCTAGC ATCAACTACA GGTCAACCA
      AATTAACAT TCAATTTAGT CTACAGTCTG TATTTAGTGT CCGAGTTGCT
1301 TGGGAGCCAC AAATAAACA TTTCCCTATT CTGACCGAAG GGGTATTAA
      ACCCTGCTG TTTATTTGAT TTTCCCTATT CTGACCGAAG GGGTATTAA

```

【図 29-2】

FIG. 29( 続き )

1351 TTACATTTAG ATATATTTTC TGACTACTCA ACAAAGCTAA AATATACCA  
 AATGTAAATC TATTAALAGC ACTGATGAGT TGTTCCTGAT TTATATGTTG  
 1401 CTGGTTTATC TTCTCTCTCT CTCTCTCTGA CTGAGGAGCT GAGGAGGAGT  
 GACCAATATA AAGAGGAGAA TCUUAAATTC GAGTGAGACT CCTCCCTGTA  
 1451 GCGGACACCA CTCAIAGCAT GGGGCTTTAT CTCTTATCCA CTGATAGTAC  
 GCGGCTGTGT GAGCTATGGA CTCTGAGGAA AACCTTTGTC GTCTTTGGTT  
 1501 GCTTATGTTG CACCTATGCG TTGAGAGGAA TTTGGAAGAG GTCTTTGGTT  
 CCAAGGCTCG GTTGGATCGG AATATCTCTT TTGGAAGAGG GTCTTTGGTT  
 1551 AATATGCTCT TTTTATATCT ATCAGGGGTC GATGATTTTG TTAAGAGTAT  
 TTTACAGAGA AAAATAAGA TAGTCCCCAC CTACCTAAAC AATTTCTGTA  
 1601 GCTTTTAAAA ACCTTGAGAT GTTATTTTAG AATGCCCCAT GGGATACCAA  
 CGAAATTTTC TGGAACTCTA CCAATAAATC TTCAAGGGTA CCTATGTT  
 1651 AATAACCCAC TATTTATATG CCGAAGCATT TCACCTCCAC AACACTGCTA  
 TTTATGGGTC ATAAATAIAC GGGTTGAGAA AGTGGAGGTC TTGTACAGAT  
 1701 TGACCTTTTC TGTATAAAC TGTGTGAGC GGTGAGATCA GAGATGAGC  
 TCTGTATCTC TCTGTATCTA GTCTGTGAGT GTCTGTGAGT ATATAGTTG  
 1751 CAGTGTATTC TCTGTATCTA GTCTGTGAGT GTCTGTGAGT ATATAGTTG  
 GTACCTAAAA AGGACTAAGT CGAAGAGGTC CACGACCTTA ATATCAATAC  
 1801 CACCAACCAT GTTAACTACA GATGCTACTT AAAATTTT TAAGAGAAATC  
 GGGTGTGATC ACATTTGATCT TACAGATGAA TTTTAAAAA ATTTCTGATG  
 1851 ACAAAAATTA CCCCCTATCA AATGCTAGAT CCGTCTAAC ATCACCAGAT  
 TGTTTTATAT GGGGATATAT TTACGATACA GGGGATTTGG TAGTGGTTAC  
 1901 GAAGGATCAC CGAGGAAATA AAAATCACCC AGCAGACCTC CAGAACCAGG  
 CTCTCTAGTC GGTCTTTTTC TTTTATGAGG TGTCTGTGGA GTCTGTGTC  
 1951 ATATCTACTC CATGAGATCT CAGGCTCATC CCGACATCTC GAGATCTGCG  
 TATGATCTAG GTAGCTCTAG GGGTGTGAGT GGGTGTGAGT GTCTGTGTC  
 2001 ACAGTTTACC AGATGATTTA TCGTATCTAC TGTATTTGGT CATCTAAGAG  
 TGTCAATGAG TCTACTAAGT TCGATATGTC ACATAACCCA GTAGATTCTC  
 2051 TGACCTAGAG GGGTCTGTAT CAGCAATCTC AGTCCAGCTT CGACAGCATC  
 ACTGGTAGTC CCGAAGATCA GTCTCTTACA TCAAGTGAAA CGTCTGTGTA  
 2101 TGAAGTATCT CACTATATGA GATAGAAATA CCGTCTGTGT GATTTTGGTC  
 ACTTCAGTAC GTGATATACT GTATCTTTAT GGGGAGACGA GTAAAAACAG  
 2151 AGAAATTCAG GGAATAAAC CCAATGTTTG TTAATGACCA CCGTCTATG  
 TCTTAAATTC GTTAACTACT ATATGATCTT AATATGATCT GAGATGATC  
 2201 ATTTGATGTC ATGCTCTCTA ATTAATGATC CCGTCTAAC TGTAAATCTC  
 TAACTCTAGT TACACAGGAT TAATTAATCA TTTGGTGTGA ACATTAAGAG  
 2251 ACTCTTTTGA CATCAATCTT TTTCTAGACA GGGTCTGTGA TGCACCCCGC  
 TGAGAAATCT GTACTTAGAA AAGATCTGTC CCGAGAACCT CCGTGGGGTC  
 2301 ACTACCCAGA ATTTTGGATAT CCGAAGATCT CTAACATCTA AGGCAATCTG  
 TGTATGGTCT TAAACACTTA GGTCTGATCG GAGTGTGATC TCGTATGATC  
 2351 CTCTCTGATC CTCTCTGATC GAGTGTGATC TTTGATGTC GAGTGTGTC  
 GAGGAGATCT GAAGAGTCTC CAGACCTAGT TTTGATGTC GAGTGTGTC  
 2401 ATTTTGTTC CCGTGTGATC TTTTGTGATC CTCTGTGATC GAGTGTGTC  
 TTTAAAAA GAGGAGGAGC AAAACCTAAG GAGGAGGAGC GAGGAGGAGC  
 2451 CCGTGTGATC CCGTGTGATC TGTATCTACC AGCTCTGTCT TGGAGTATC  
 GGGATCTGAG CAGACATCTT AGATAGATGTC TCGAGAGCAG AACCTCATGA  
 2501 GGGATTAAGT TGTGGGCTA CCGTGTGATC CCGTGTGATC TGTATTTATC  
 CCGTATTTAC AACACCCGAT GAGTGTGATC GAGTGTGATC TGTATTTATC  
 2551 TTTAAATATA ATCTGACAAA ATAAATTTTG TCTAACTTAC TAGAAATTCG  
 AATTTTATAT TGAATCTGTT TTTTAAATC AGATTTGAAT ATCTTTAGAG  
 2601 AAGAAATCTA ACATGTGATC TAGCAACATC GAGAAATCTG TGAATGAAA  
 TTTTGTGATC TGTATGATCT TGTATGATCT TGTATGATCT TGTATGATCT  
 2651 CAGATTTGAT TTAACATCTT TAGCACTGTC TGAACATCT TGTATGATCT  
 GTCTTTATCT GATTTGATCT ATCTAGTGA GATCTGTCAA ACATTAAGAA  
 2701 GTCTATGCTA ACCTGATCTC TATCTAACCT ACTCTGTCAA CACTAATGAA  
 CGAGTACCTG TGCATCTGAG ATAGATTTAG TGAGAGACAC GTGATTTACT  
 2751 TGCTCAGTGT CCGAGAACCA GCAACCTCTC CAGGTTAATC ATGCAACACT  
 ACAGTCTACA GAGTCTTGTG CGTGTGAGG GTCCCATTAG TACGTTTGG

【図 29-3】

FIG. 29( 続き )

2801 ACAAGAGCTT TATAGAGCTG TCCACGACTC TCCCCCAATT CAGCTCATTA  
 TGTTCIGAAA ATATCTCGAC AGGTGCTGAG AAGGGGGTAA GTGCAATGAT  
 2851 ACAATATGAT GAGGCTCTGT TCCGGAATTC AAGGCAACAT GAGGCAATTA  
 TGTATTATAC CTCTGAGGAC ACACCTTTAG TTCCGTGTGA GACATCTTCT  
 2901 CTCTGTGCTT CTCTGAGCTT TCCCTTGAAG TTTCTGATTA GACCTGTCTT  
 GAGCAAAAAA GAAAGGTGAA AAGCAACCGC AGACTCTTAA CTGCAAAA  
 2951 ATACCCACCA AACATGCTAT TTTTACCTCA AAGCATCTCA GCAAAAACTG  
 TATTGGTGTG TTTTACGTAA AAAATGAGT TTTCTAGGCT GCTTTTGTAC  
 3001 TACAGCGCTT TTTCAAAAAA ATGTATTTGT ATCCTCTCTA AGAAAGGCTC  
 ATGTTTGGAA AAGATTTTTT TACATAACAC TAGGAGAAAT TCTTTTCGGA  
 3051 TACTTACTCT TATTTCTCTT TTTCTTGAAG TCCCTCTAAA TACAGAGACT  
 ATGATACACA ATTAAGGAAA AAGAAATCTT AGACCAATTT ATGTCTCTGA  
 3101 TAGGATGCTT GCTCTTGAAC AGCAATCTAC CCACTATGTA TGGGATTAAT  
 ATCCATCTGA CCGAGATGTC TGTATAGTGT GTGAAATCT ACCCATATCT  
 3151 GGAAGGCACA ACCATGTCCA CCGAGGCTCT TAGCTCCGCC TACCTCTGAG  
 CCGTCTGCTG TGTATAGGTC GGTGTCCAGC ATCGAGGGGG TGGGTGTGGG  
 3201 CCGAGAGGCT TTTTCTCTCT TAGCTCTGAG TATTTCTGAA TGGCTGTGAG  
 GGTCTCTGCC AAAAGACAC ATCGAGACTC ATAGAGACTT AAGTGTGAGG  
 3251 AGACAGGCTT GGTCTGGAAC TCGAGATCTC ACCACACAT TGTCTCTTAA  
 TCTGTCTGGA CCGAGGCTGT AGTCTCTGAG TGGTGTGTA CCAAGAAATC  
 3301 TGTAAATTTT AAGAAAAAAA AAGAAATCTT TTTCTGAAAT TATTTGTC  
 AACTTAAATA TTTCTTTT TTTTGAAGA GTCAATCTTA AGATATCAAG  
 3351 TACCTCTGAT TACCTTACAC AATGTATCTT TATTTGAGGCT TATTTGAGG  
 ATGCAAAAGT GTTGAATGTC TACATCAAA ATACCTCTCG GTAAAAAT  
 3401 ATTTAAATCG AGACTTGAAG AGCTATGCA AAGAAAAAAA GTTAGACAG  
 TAAATTAGCC TCTGAATCTC TGTATTAAGT TCTTTTGTAT ACATCTGTCT  
 3451 TAAAAATTC ATGACACACA AAGGAGAGCT ACAGATTTTG TGTGATTTAG  
 AATTTTAAAG TACTGTGTGT TCTTGTGAG TCTTCAAAA ACACCTAAG  
 3501 AACATGTAAA TTTGGGTAAA AATTCAGGTA AACAGITGTA GTTCCGTGTG  
 TGTACATTTT AAGGCCATTT TAGCTCTGCT TTTCTGAAAT TATTTGAGG  
 3551 TATTAGTATC TACTATATA TTTCTGAGT TTAGTAAA TATTTGAGG  
 3601 AAAAACTGCT AATGATATAT AAGCTATAC ATACATCTT ATTAGATATC  
 AAAAACTGCT TACCTCAGAC AGCTTATCA GTGAGGATTT GTTACTTCTC  
 3651 TTTTGTGAGC ATGAGGCTGT TTTAAATGTA CCACTCTTAA CAATGAAGG  
 CAATCGAATC AGAATTTTAA CATTTTGTAT CATTTTGTAT GATGAAGAG  
 3701 GTTAGGTATA TTTTAAATTT GTTAAATCTA CAATTAATAA CTACTTTCTC  
 AATGACTATC TTTTGTGAG AATTAACATC AAGATGTCTT TTTTGTATG  
 3751 TGTGAATCTC AAGCAATCTC TTTAAATGTA TTTTAAATGTA AAGAACTCTC  
 TGTGAATCTC TGTGAATGTA TTTTAAATGTA TTTTAAATGTA AAGAACTCTC  
 3801 CCGTCTGCTG TCAATCAGG TATAAAAAA GAGACATCAAT AAGTGTCTCC  
 GGGAGGACA AGTATGTCCT ATATTTTTT GTTGTGTGTA TTTCTAGAGG  
 3851 AGTCTATTTT TCTGCTTTT TTTTTCGGG GTGTGTGTGT GGTATATGAC  
 TCAAGATAAA AGACCGAAAA AAGAGAGGCT CACACACAC GCGATTAAGC  
 3901 TCTCTATGAT CAGCTCTGCT GGTCTGAGG CAGTCTGAG TCGCAATCTC  
 AGAGATATCA GGTCTGAGG CAGTCTGAG CAGTCTGAG TCGCAATCTC  
 3951 CCGCAGATCA CTCTCTGAT AAGATATGTA GAGTCTGAG TCGCAATCTC  
 GAGGTTTAA GAGGAGGCTA TGTATGATCT CAGTCTGAG TCGCAATCTC  
 4001 TCTCTCTGTA GAGGAGGCTC TCTCTCTGTA TCTCTCTGTA TCTCTCTGTA  
 AGGAGGCTC CTCTCTGTA AAGGAGGCTC TCTCTCTGTA TCTCTCTGTA  
 4051 CTCTCTCTC CAGAGAGGCTC GGTCTGAGG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 CAGGAGGCTC GGTCTGAGG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 4101 AACAAAGGCT CCGGAGGCTC CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 TGTCTCTGCT CCGGAGGCTC GAGTCTGAG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 4151 TCTCTCTGCT CCGGAGGCTC GAGTCTGAG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 AGGAGGCTC CCGGAGGCTC GAGTCTGAG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC  
 4201 GAGGAGGCTC CCGGAGGCTC GAGTCTGAG CAGGAGGCTC CAGGAGGCTC

【図 29-4】

FIG. 29( 続き )

4251 CCGAGAGGCT TGGGGGAGGG GAGGCGGCGC CTTTGTCTGG AGTCTGCGTA  
 CGCTGTCTCG ACCCCCTCCC CTCCGGGCGC GAAACAGACC TCAGAGAGCT  
 4301 GGTGTCTGCT GGTCTCCGAC CTATGCGACA ATTTGCTGAT TCCCTCCGAG  
 CGAGCTAGAG CCGAGGAGGTC GAGTATGCTT TAAAGAGGTA CAGCGGGTGC  
 4351 CACCGGCGCG GCGCGCGGTC CCGAGGAGGTC CCGAGGAGGTC CCGAGGAGGTC  
 GTGGCGGCGC GCGCGGCGGA GTCTCTGCGC GGTCTGCGCA AGGCGGTGCG  
 4401 CCGGCGGCGC GCGCGGCGGA GGTCTCTGCGC GGTCTCTGCGC GGTCTCTGCGC  
 CCGGCGGCGC CCGAGGAGGTC TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 4451 TCTCTGAGG CAGGAGGAGG AAGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 AGGATTTGAG GGTGTGCGTC TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 4501 CACCGGCTCG ATGCTCAGGTC CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 GTGGGAGGCT GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 4551 CCGTCTGCGT CAGGAGGAGG CAGGAGGAGG GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 CGGAGGAGG CAGGAGGAGG CAGGAGGAGG GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 4601 GGTGTGCGTC CAGGAGGAGG CAGGAGGAGG GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 CCGGCTCTCC GTCTGTGCGC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 4651 AACGCTCTCT CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 TTTGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 4701 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 4751 AGGAGGAGG AGGCTCTCT GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 TCTGTGCGTC TCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG  
 4801 ACCAGCTCTC TCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG  
 TGGTGTGAGG AACGCTCTCT GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 4851 TCTTTAAGCA CACCTCTCTA TTAGGAGGCT GGTGTGCGTC GGTGTGCGTC  
 AGAAATTTCT GTTGTGAGGCT TTAGGAGGCT TTAGGAGGCT TTAGGAGGCT  
 4901 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 GCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 4951 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 GCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5001 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5051 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5101 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5151 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5201 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5251 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5301 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5351 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5401 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5451 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5501 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5551 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5601 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 5651 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG TTTGAGGAGG TTTGAGGAGG

【図 29-5】

FIG. 29( 続き )

5701 AGTCTCTGAG GGTGTGCGTC AGGAGGCTCT TGAATTTCTC ACCGCTCTCC  
 TCAAGAGCTC CCGAGGAGCT CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 5751 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 5801 AAGTCTGCGC CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 TTAAGGAGGAG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 5851 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 5901 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 5951 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 6001 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 CCGGAGGAGG CCGGAGGAGG CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC CCGTCTGCGC  
 6051 TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT ACCACTGCTC AGACTGTCTT AGGATTTTCT  
 ATCAAAACCA AAGAAAGAGG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6101 CTTTCTTTTC GAGTCTCTCA TACGTTTCTC AGGATTTTCT AGGATTTTCT  
 GAAAGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6151 GGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6201 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6251 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6301 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6351 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6401 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6451 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6501 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6551 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6601 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6651 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6701 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6751 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6801 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6851 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6901 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 6951 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 7001 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 7051 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 7101 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT  
 CCGAGGAGGAG TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT TGTGTGCTGT

【図 29-6】

FIG. 29( 続き )

```

7151 ATGCGCTTTT TGAAGACMTT TTGGAGAAAC TTACAAATTT AGGCTATACA
TAACCGAAAA ACTCGTGTTA AACCTCTTGG AATGTTTAAA TCGCATATGT
7201 GTAAATAAAC GGATTTGTTT TATAATTTTG CTTTTCATTT TCGTTGTGCA
CATTTTATTT AGTAACAAAA TATAATAAAC GAAAGAGTAA AGCAACACGT
7251 GTCATAGGTC CTGGATAGTA TGACCTAATT TATGAACATC ITGATATAGT
CAGTATCCAG GACCTATCAT ACTGGATTAA ATACTGTGAG AACTATTCAA
7301 TTTGTACTTA GCTATTGGAA AGCCAGTATT AAGTGCCTGA CAAAACGAGA
AAACATGAAT CGATAACCTT TCGCTCATAA TTCACGACCT GTTTCGCTCT
7351 TTTAAGGTGA TATCTGAGGT TTCAGCATTC TCGATGAGC TTTTTCGAGA
AAATTCACAT ATAGACCTCA AGCTCGTAGG AAGTACCTCG AACAAAGTCT
7401 GTTCACAGAT TTTTCTTTT CAATCTGAGA TACTTACAA TACACACGCA
CAACGTCCTA AAAAAAATAA GTAGACCTCT ATGATGTGTA ACTGTGGTCT
7451 GGGGGCAGCT CAGGGAAAGC CAAATATGCC ACTTTTCAGA AACTGAATCT
CCGCCGTGGA GTCCTTTTTC GTTTATACGC TGAAGAGTCT TTGACTTAGA
7501 TGGAGTGGT GAATTTGGAA ACAGGTTTTT TAAATTTT TTAATCTAA
ACCTTCACCA CTTAAACCTT TGTCCGAAAA AITTAATAAA AATTAGATT
7551 AAGATAGTAA ATTTTGGACT TGGGTTGTAG AATTTAATGA ATTACAAAG
TTTCTATCAT TAAACACCTA ACCCAACATC TTAATTTACT TAAAGTTTTC
7601 AATTCCTTAA TAAAGTAAAT ATGACCTTAG ACCTGGGTAT GGTTTTCTCG
TAAAGAAAT TCGGGAATCT TACTGATCTC TCGACCCATA CAAAAGAAC
7651 AATTTTCTTG AAGAAATCTA AAGAAATCTT ACCTGAATTA GAATTAGAT
TAAAAAAAAC TACTATAGTA TTTCTTCTAA TGCATTAAT ACTCAATCTA
7701 CGAATATTAG TGACITTTGA ACTGTGTATG CTCAGGCAAT TTTTGTGTGA
GCTTATAATC ACTGAATCTT TAAACATATC GATTCGCTTA AAAACACAT
7751 ACACACATTA TATGCACTTT AACATATGTT TTAATTTGA TGTAGTTT
TGTGTGATTA ATAGCTCAAA TTGTATACCA AATTTAACT ACATTCAAAA
7801 TTTTCTCCCC CCGAGAAAAA TTTAGAACT GTTCTTTTGG AAGAGAAAAA
AAAAGAGGGG GGTCTTTTGG AATATCTTGA CAGGAAAC TCTCTTTT
7851 GTTACTCTTG CAGCATCTCA CTTCTATTTA AGAATTTT TTTCTGAT
CCATGAGAT GTGCTCAGT GAGATATAAA TTTCTTAAAT AAGAGAGT
7901 ACAAGAAAG TCTAATAAAA AATTGAAATG GTATTTCCT TTGCAGAGAG
TGTCTCTCTT ACATTTATTT TTAACCTTAC CATAAAGGGA AACGTCCTC
7951 AAAAGGAAGA GTTCCGAAAG CTTCTTTATG GTGCTTAA GCTTATCGATA
TTTTCCTTGT CAAGGCTTTC GAGAAATAAC CACCGAATTC GAATAGCTAT
8001 CCGGTGCGCC GTTAAAGTCT TGGCCCAATG GCGCTGACGA
GGCCACCGCG CGGTATACAA TTAATTTCTAG ACCGCTTAC CCGCTGATC
8051 ATTTTGAAGG GAAGAGACCA CTTGTGGAT GTGCTGAT GTAGCTGTGG
TAAACTTCGG CAGTCTGCTT CAGACATCTA ATCCACACCT
8101 AAGATCTGAG GGTCTCCGAG CAGGACAGAA TATGCAAGC ATGCTATCTA
TTTCAGGGGT CCGAGGGGCT GTCCTCTTTC ATGCTTCTG TACGTAGAGT
8151 AITAGTCAGC AACAGGTTGT GGAAGTCCG CAGGCTCCCG AGCAGGACGA
TAACTCAGTC TAACTGACAT CAATTAAGTC GGAACCATAG TCCCGCCCT
8201 AGTATCGAAA GCTATGATCT GAATTAAGTC GGAACCATAG TCCCGCCCT
TCTATCGTTT GCTAGCTAGA GTTAATCAGT CGTGTGATC AGGCGGGGA
8251 AACTCCGCCC ATCCCGCCCG TAACTTCCCG CAGTTCGCC CATCTCCCG
TTTATGAGAG TTGATTTTAA GTTATTTTAA CAGGCGCTGA AGCGGCTGCT
8301 CCGATCTGCT ACTAATTTCT TATTTTAAAT AAAATTAATCT CCGGCGCTG
GGTATCCGAG TGTATTAATA AAAATTAATCT CCGGCGCTG
8351 GCTTGTGAGC TTTTCCAGAA GTAGTGAAGA GGTCTTCTG TACGATAGG
CGAGATCTCG ATAAGCTCTT CATCACTCTC CCGAAAAAAC CTCGGGATCC
8401 CTTTTCGAAA GCTATGATCT GAAGACAGAT GAGGATCTT TCGCATAGT
GAAAAAGTTT CTAGCTAGCT CTTCTGCTTA CTCCTAGCAA AGCTACTATA
8451 GAACAAGATG TAGTACACCG GTGTTCTCCG TCCAGAGAGC CCGGCGCTG
CTTGTCTTAC GATCTGCTCC TCCAGAGAGC CCGGCGCTG
8501 ATTCGCTGAT GATCGGCGAC AACACACAT CCGGCGCTG
TAAGCGGATA CAGACGAGCT GTCTCTCTTA CCGGCGCTG
8551 TGTTCGCGCT CAGACGCGAG GCGCGCGCG TCTCTTCTT CAGACGCGAC
ACAAGCGGGA CAGTCCGCTC CCGCGCGCG TCTCTTCTT

```

【図 29-8】

FIG. 29( 続き )

```

10051 TAAATATGAA AAAGGAAGAG TATGAGTATT CAACATTTCG GTCTCGCCCT
ATTATAAAGT TTTCTTCTC ATACTCATAA GTTGTAAAGG CACAGCGGGA
10101 TATTCCTCTT TTTGCGGCTA TTTGCTCTCC TGTCTTCTC CACCGAGAAA
ATAAGGGAAA AAACCGGCTA AAACCGGAGG ACNAAAACGA TGGGTCTCTT
10151 CCGTGGTGAA AGTAAGAATG GCTGAAGATC AGTGTGAGT ACAGGCTGCT
GAGGACATCT CAGATCTTAG TCAACCGAGG TCGTCAACCA
10201 TACTGAGTAC TGTACTCTTA CAGCGCTPAG ATCTTGAAGA GTTTTCGCC
ATGTAGCTTG ACCTAGAGTT GTGCGCATTC TAGGAACCTC CAAAAGCGGG
10251 CGAAGACGCT TTTCCAATGA TAGGACCTTT TAAAGTCTG CTATGTGGCG
GCTTCTGCA AAAGGTTACT ACTCGTGAAA ATTTCAAGAG GATACACCGC
10301 CGGATATATC CCGATTTCAC TCGGCGGCAAG AGCAACCTCG TCGCGGATA
CGCATTAATG GCGATAACUG CCGCGGCTTC TCGTGTAGC AGCGGCTG
10351 GTGATAGAG TCTTACTGAA CCACTCATG AGTGTGAGT GTCTTTGCT
CTTTCGGGAT GGCATGACAG TAAAGAGATT ATGCACTGCT GCCATAACCA
10401 AGAATGCTTA GCGTACTGCT ATTCCTTAA TACGTACAGA CGGTATTGTT
TGAGTGTATA CACTCGGCTG AACTTACTTC TGACAACGAT CCGAGGACCG
10451 ACTCATATT GTAGCGCCCG TTGAATGAAG ACTGTGTAAG CCGCTCTGCG
10501 AAAGGCTTAA CCGGTTTTT GACACACATG GGGGATACAG TATGAGCGGA
TTCTTCGATT GTGGAATAAA CCGTCTTCTG CCGCTTACTG ATGAGCGGA
10551 TGTGCTGAG ACTAGCAAC CTTGCGCTCG ACITACTCTG GTATGTTTGT CTGCTCGCAC
10601 ACACGACGAT CACTGTAGAG ATGGCAACAA GTTTCGCAA ACTATTAACT
TGTGGTGCTA CCGACATCTT TACGCTGTT GCAACGGGTT TGAATAATGA
10651 GCGGAACTAT TTTACTTACG TTTCCGCGCA CAATTAATAG GTTATGATG
CGGCTTGATG AAGGAGATCG AAGGCGCTTT GTTAATATC TGACTACT
10701 GCGGATATAA TTTCAGAGAG CACTCTTCCG CCGGCTGCTT CCGGCTGCT
CGGCTTATG CAGCTCTCG GTGAGACAG CAGCGCGGGA GAGCGGACCA
10751 GTTATATCT TGAATAATCT GAGGCGGCTG AGGCTGAGCT TCGGCGTATC
CCAATAACAT ACTATTAGA CTTGCGCCAC TCGCACCCAG AGCGCCATAG
10801 ATTGCGACAC TGGGGCCAGA TGGTAAAGCC TCCGCTATCG TAGTTATCTA
TAACTCTGCT ACCCGGCTCT ACCATTCGGG AGGGCATAGC ATGAATAGAT
10851 CAGACCGGG AGTGAAGCAA CTATGAGTA ACAGAAATAG CAGATGAGT
GTGCTCGGCC TCACTCGCTT GATACATCT TCTTATCT GTTATGAGC
10901 AGATATGAG CTACATGAT AAGCATTTGTT AACTGTGAGA CTGCGACAC
GTATCCAGC GAGTACTATA TTGTAACCA ITGACAGTCT GAGCGCTGG
10951 TGAATTAATG AATCGGCCAA CCGCGCGGGA GAGCGGTTT GGTATTGGG
ACGTATTTAC TTAGCGGCTT GCGGCGCCCT CTCGCGCAAA CGCATAAACC
11001 CCGCTCTCGG CTTCTCTGCT CACTGAOTCG CTGCGCTCG TCTTTCGGCT
CGGAGAAAGC GAAGGAGGGA GTGACTGAGC GAGCGAGGCG AGCAGCGGGA
11051 GCGGCGAGCG GTTACAGCTC ACTCAAGAGC GTTATACAGT ACTGATAGC
CGCGCGGCTG GTTATGAGG CCAATATGCT CCAATATGCT AATAGTCTC
11101 TTAAGCGGGA TACCGAGGA AAGACATCT GAGCAAAAG CCGAGCAAA
TTACTCCCTT ATTCGCTCT TCTTGTACA CTCGTTTTTC GGTCTTTTCT
11151 CCGAGGAAAC GTAAAAAGG CCGGTTGCTG GCGTTTTTCC ATAGGCTCCG
CGGCTCTTGG CATTTTCCCG CGGCAACGAC UGCAAAAAG TATCGAGG
11201 CCGGCTGAC GAGCATACAA AAAATCGAGC CTCAGTCTAG AGGTGGGAAA
GGGGGACCTG CTTGATGTGT TTTAGGTGCT GAGTCTAGT TCGGCGGCT
11251 ACCCGACAGG ACTATTAAG CACTCTTCCG CTCGCGCTT AAGCTCCCTC
TGGGCTCTC TGTATTTCT ATGCTCCCA AAGCGGAC TCGAGGGAG
11301 GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CTTGCGGCTT ACCGATAC TGTGCGCTT
CAGCGGAGAG GACAAGGCTG GAGCGCGGAA TGGGCTATG ACAGGCGGAA
11351 TCTCCCTCTG GAAAGGCTGG CCGTTTCTCA TAGCTACAG TGTAGGTATC
AGAGGAGAGC CTTTCCAGCC GGAAGAGAGT ATGAGTCTG ACATCTCATG
11401 TCACTTCGCT GTAGGCTCTT CCGTCCAGC TGGGCTGCT GACAGAGGCT
AGTCAAGCA GCGAGGCTG ACCCGACCA CCGTCTTGG GTTCTTGG
11451 CCGGCTCAGC CCGACCGCTG GCGCTATCC GGTACTACT GTCTTGGTCT
GGGCAAGCTG GCGTGGCAGT CCGGATAGC CCAATGATG CAGACTCAG

```

【図 29-7】

FIG. 29( 続き )

```

8601 CTGTCCGGTG CCTGAATGA ACTGCAAGAC GAGGCGAGCG GGTATCGTG
GACAGGGCAC GGGACTTACT TGAGCTCTTG CTCCGCTCGG CCGATAGCAC
8651 GCTGGCCACG ACGGGGCTTC TCTGCGGAG TGTGCTCGAG GTTCTCAGT
CGACCGGTCG TCGCCGAGAG GAACCGGCTG ACACGAGCTG CAACAATGAC
8701 AAGCGGGAAG GACATGGCTG CTATTTGGCG AAGTGGCGG GAGGATCTC
TTCCGCTCTC CCGGCGGAG TCGCCGAGG GTACAGGCG GTCCTTAGAG
8751 CTGTGATCTC ACCTTGTCTC TCGCGAGAA GTATTCATCA TGGCTGATCG
GACATGAGAG TGGACGAGG ACGGCTCTTT CATGATGAT ACCGACTACG
8801 AATGCGGCGG CTGCTAGCG TTGATCCGCG TACCTGCCA TTGACCCAC
TTACGCGCGC GACGTATGCG AACTAGCGCG ATGGAGCGGT AAGCTGGTGG
8851 AAGCGAAACA TCGCATCGAG CAGACAGCTA CTCGATGGA AGCGGCTCT
TTCGCTTGT AGGCTAGCTC CCGTGTGAT GAGCTTACT TCGCGGAGAA
8901 GTCGATCAAG ATGATCAGA GCATCAGGCG CTCGCGGAG CCGAATCTGT
CAGCTAGTCT TACTAGTCTT CCGTATGCG CAGCGGCTC GCGCTGACAA
8951 CCGCGCTCTC AAGCGGAG TCGCCGAGG GTGCGGAGG GTGCTGAGC
GCGGCTCGAG TCTGCTCTCT ACGGCTGCG CCGCTTAGAG CAGCATCTGG
9001 ATGCGGAGTG CTGCTTGGG AATATCATG TGAATAATGG CCGCTTCTCT
TACCGCTACG GAGGAAACGC TATAGTATCC ACTCTTTACC GCGGAAAGA
9051 GGATTCATCG ACTGTGGCG CTTGAGCTG CTGAGGCTCT ATCAGAGCAT
CCTAAGTACG TGACACCGCG CGACCCACAC CGCTTGGGA TAGCTCTGTA
9101 AGGCTTGGCT ACCCGGATA TTGCTGAAGA GTTGGCGCG GATGCGGCTG
TCCGACCGGA TGGGCACTAT ACGGCTTCTT GAAACCGGCG CTACCCGAC
9151 CAGCTAGTCT TACTAGTCTT CCGTATGCG CAGCGGCTG CAGCGGCTG
CGCTTCTATC GCTTCTTGA CAGCTTCTCT TGAGGCGGAC TCGGCTTCT
9201 CCGAAGATAG CCGAAGAACT GCTCAGAGG CTCTGCCCTG AGACCCGAG
GAAATACGCG ACCAAGCGAC GCGCAACCTG CCAATCAGAG ATTTGGAITC
9251 CTTTACTGGC TGGTTCGCTG CCGCTTGGAC GTATGCTGCT TAAAGTATG
9301 CACCGCGCGC TTTATGAAA GGTGCGGCTT CGAATCTCTT TCCCGGAGC
GTGCGGCGCG AAGATACTTT CCAACCGGCG TCGTAGCAA AAGGCGCTG
9351 CCGGCTGAT GATCTCTGAG CCGGCGGAG TCGGCGGAG ATTCGCTGCT
GCGGAGCTA GTAGGAGGCT GCGGCGGAG ATGACGACT CAGGCGGCG
9401 CACCGTACG GCGGCTTAC TGAAGACAG AAGGCGGAG CCGCGGAGC
GTGCGGATCG CCGGATGCT ACTTGTGCG TCTCTGCT ATGCGCTTCC
9451 AACCGCGCTG ATGACGCGAA TAAAAAGACA CTCTGCCCTG CAGGCTGTTG
9501 TTGCGCGGA TACTCGGCTT ATTTTCTGCT CTATTTTTCG GTGCGCACAC
GCTCTTGT TCAATAAAGC GGGGTTCGCT CCGAGGCTG CTGCTCTGCT
9551 CAGCAACACA GTTATTTGCG CCGGACGCA GGTCTCCGAC CGTGAAGAG
GATACCCAC CAGACCGCCA TTGCGGCGCA TACCGCGGAG TTTCTGCTT
9601 CTATGGGCTG GCTCTGGGAT AACCGGCTT ACGCGGCGG AACAGAGGAA
TTTCCGACC CACCGCCCAA GTTCCGCTGA AGCGCCAGG CTCGCGACCA
9651 AAGGCTGCG GTGCGGCTT CAGGCGCTC TCGGCGCTC GAGGCTGCT
ACGTGCGGCG GCGAGGCGCT GCGATAGCT CAAATTCCTT AGGCTCGAGG
9701 TGCAAGCGCG CCGTCCGGA CCGTATGCGA TTTTAAAGAA TCGAGGCTCC
GCGCGCACCG CCGTGGAGCT CCGAGTTTGG TCGGCTTAG TCGAGGCTAA
9751 CCGCGGTGCG CCGCATCGA GTTCAAAAAC CCGGCGGCTG ACTCCGAATC
TTTCAGGCTT GCGGTAATCA TGGTATAGC TGTTCCTTCT GGAATTTCT
9801 AAAGCTCGAA CCGGATAGG TGGGCGGCA TACCGGCGG ACAGAAATCT
TATCGGCTCA CATTTCGAG CAAATACAGA CCGGAGGAGA TAAAGTGTAA
9851 ATAGGCGAG GTTAAAGTGT GTTGTATCT CCGGCTTCTT ATTTCTCAAT
ACGCTGCGCT CCGTATAGAG TCGATTAAT CATCATTAAT CCGTTCGGGT
9901 TCGGAGCCCA CCGATATCT ACTCGATTA GTGATAGTA CCGACGCGCA
CAGTACCGCT TTTCCAGTGG GAAAGTCTG CCGTCAATCA TCGGAGGAG
9951 GTTACGCGGA AAGGTTCAG CTTTGGAGA CAGCGGCTCT AGCGCTGCTG
TTTTCGGGGA AATGTGCGG CAGCGGCTAT TTGTTTATTT TTCAATATAC
10001 AAAAGCCCC TTACGAGGCG CTTGCGGGA AACAAATTA AAGATTTATG
TAAGTTTATA CATAGCGGAG ATCTCTGTTA TCGGAGCAT TTACGAGCAT

```

【図 29-9】

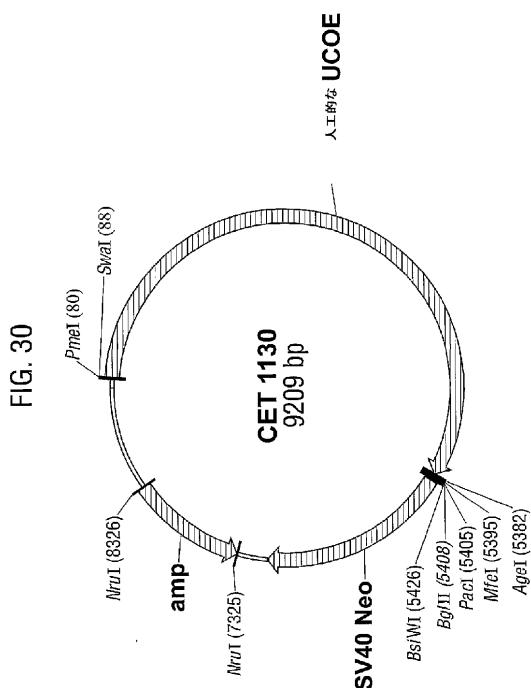
FIG. 29( 続き )

```

11501 CAACCCGGTA AGACAGACT TATCGGCACT GGCAGCAGCC ACTGTAACA
GTTGGGCAAT TCTGTGCTGA ATAGCGGCTA CCGTCTGCG TGAACATTTT
11551 GGATGACGAG AGCGAGGAT TTAGGCGGCTG CTACAGAGTT CTACAGATGG
CCTAATCTCT TCGGTGCTCA CACCGCGGAC GAGTGTGCA GAGCTGAGC
11601 TGGGCTAATC ACGGCTACAC TAGAGAGGCA GATATTTGTA TCGGCTCT
ACCGGATTGA TCGGCTATG ATCTCTGCT TGTATGCT TGAATCTGTA
11651 GCTGAAGGCA CCGGCTGCG GAAAGTCTG CATCATTAAT CCGTTCGGGT
CGACTTCTGT CAGTGTAGC GTTGTCTCA ACTTCGAGA ACTAGGCGCT
11701 AACAAACAC CCGTGTAGC GGTGCTTCT TGTTCGAA CAGCAGATT
TTGTTGCTG GCGAGGCTG CAGCAGGAG CAGCAGGAG CAGCAGGAG
11751 ACCCGCAGAA AAAAGGATC TCAAGAGAT CTTTGTATCT TTCTACGCG
TGGGCTCTCT TTTTCTTGA GTTCTTCTA GAAACTAGA AAGATGCGCC
11801 GTCTGACGCT CAGTGGAGC AAAACTCA CAGACTGCGA GTCACTTCTG TTTTGAAT

```

【図 30】



【図 31-1】

FIG. 31 CET1130のヌクレオチド配列

1 CGTGTGAAAA CGACGGCCAG TGAATGTGTA TAGCACTCAC TATAGGGCGA  
51 GCAACATTTT GCTGCGGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTC ATATCCCGCT  
101 ATTGGGTACC GGGGCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTTAAA TCTTAAGACTA  
151 TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTGAT  
201 GTGGATCCCG CGGGGTCGAG GAATTCGATA TGAAGCTCAT GGCACCTGTA  
251 CAOCTAGGGG GCGCGAAGTC CTTAAGCTAT TAACCTGACTT CCGTGCACAT  
301 TTGTACTCTT ATCAGTCATT ATATGGAGTT TAACCTGACTT CCGTGCACAT  
351 AACATGAGAA TAGTCAGTAA TATAGCTGAA ATTCAGGGG TCTTAATATA  
401 TGGGTCCTTC CATAGAGCTG TGAGCATCTG ACCACTGGAG GGTGTGCTTC  
451 ACCCGAGGAG GTATTCTGAG ACTCGTAGAG TGGTGAAGCT ACACGGAAGG  
501 CATATATACG GACAAATAGT CGGTTCGAG TCCGCTCTCT ATTCTGAGT  
551 AACATGTTTT GGAATGTATG ACTGGAAGA ACTACAAAC AGTAAGCTGA  
601 TTGTACAAAA CATTACATAC TGACCACTAT TGAATGTTGG TCAATCGACT  
651 TGTTTTCATT TTGAGTCTAT AATCTAATT TTGIGGTGGT TTTGTGATG  
701 ACACAAAGTAA AACTCAGATA TTTAGATTAA AACACACCA AACACATAT  
751 GGTCAAGGCT CAATTTGTAA AATTTAATAT TATGTGACCA AAGAAAGTTA  
801 CGAGTTCCGA GTTAAACATT TTAATTTATA ATACACTGGT TCTTCTCAAT  
851 TACCAGAAC CTCGAATTCC TCACTTCAA AATGGGGGAG TTCTCACTC  
901 ATGGGTCTTG GAGTTAAAGG AGTGAAGTT TTACCCGCTC AAGAGITGG  
951 ATTGGTCTGC TGTCAAGATT TTAATGAGT CATGACAAA CAGCCCTTTA  
1001 TAACAGAGAC ACATGCTTAA AATTAACGTA GTACGTGTTT GTGCGAAAT  
1051 TATAAGTAA GTGCTGATA AATTTAGCTT ACTTAATATA AATAGGCTG  
1101 ATATTCCTAT CAGGACCTAT TTACACCGTA TGTATTTATT TTATTCGAG  
1151 TAAGATACCT GGTCAAGCTA ATCTACCGG TATGATAGG TATGATAGG  
1201 ATTCATGAAA CACTCTCTGT TCAATGATGG TATGATAGG TATGATAGG  
1251 TTGACTGTTT TAACACATAG ATTITGAGCG GTCACTCTTC TCTTTGAAA  
1301 AAGGGGCGCT TCTGCGTCCG CAGACCTGTC GTAGGACTTC ACATATATCC  
1351 TTCCCGGGGA AGACCGACCG GGTGTGAGC GATCCGTGAG GTGTATAGG  
1401 GACCCGAGAA ACCGATCTGC GACCCGAGAC AACTTACCAA GCTCCAGCA  
1451 CTGGGCTCTT TGGGTAGAGC GTGCTCTCC TTGAATGGTT CGAGGCTCT  
1501 TCTTGTGAGC CCGTACCTAT GGGACCATCT GGAATCCACC CTTTCTCTT  
1551 AGAACACGTC GGGATGAGTA CCGTGTAGA CCGTGTAGA GGAACAGAA  
1601 ACAGGAGGCA GACACACACT CTATGTGTC AGAAACAAA GTCCAGGAG  
1651 TGTCCCTCGT CTGTGTGGA GAATACACAG TCTTTGTTT CAGTCTCTC  
1701 TATATTTTA CCGTGGGCAA TATCTGAAA TTGTATGCTA CAGCTCTCA  
1751 ATATAAAAT GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
1801 AGCTACGAAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
1851 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
1901 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
1951 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2001 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2051 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2101 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2151 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2201 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2251 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2301 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2351 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2401 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2451 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2501 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2551 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2601 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2651 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2701 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT  
2751 TCGATCAGAA GAGCTCGTAT ATAGACTTTT AACATACGAT CCGGAGGAT

【図 31-2】

FIG. 31( 続き )

1351 CTTTCTTTT TTTTACAAA GGTGTTCAG GCATGAAAA TTTTAAAGTA  
1401 GAAAAAATA AAAAATGTTT CCACAAGTCT CGTACTTTT AAAATTTTAT  
1451 CTATACCTTT CTTAAATTTA CTTTAAAGT TGTCTTGAAA ATATCTGGGT  
1501 GATATGGAAA GATTTAAAT GAAATTTTCA ACAGGACCTT TATAGACCCA  
1551 TGACAAAGGC GATGAAACAT AACGTGAGCT TAAAAAAGG ATTACCCAGC  
1601 ACTGTCTCCG CTAATTTTAC TGAATCTGGA ATTTTCTTTC TATGTTGGTG  
1651 TGTCTGCGCA CAACTCTGCT TATGTCGCGA TCTCCAGCTC AGGGTCTGAT  
1701 ACCAAGCCT GTTCCGAGCA ATACAGGGTT AGAGTCTAGA TCCGAGACTA  
1751 GCCTCTCTCT CAGTAATAT GCTTTGTGGC ATCTGAGACA GCTTTGGGG  
1801 CGAGGGAAGA CAGTAATATA GGAACACCG TAGACCTCGT GGAACACCG  
1851 CTTAAACAGC CAAACACCT GACAGAGTGA GCACAGACT TAACTGGAG  
1901 GGAATTTGCG GTGTTTGGGA CTGCTCTACT GTGGTCTGA ATTGACCTC  
1951 ACACACTGAT TCTCTCTGTT TCGGGGAGG ATCTCAGAA GGTGCTCAT  
2001 TGTGTGACTA AGAGGAGAAA GACCCCTGCG TAAAGCTCTT CACAGAGTA  
2051 ATGAGTAAA ATGCTTTTTC TATGTCGAGT GATCTCTAAA TACTAAAGAA  
2101 TATGCTGTTT TACGAAAGG GAGCCATCAA CTAAGGATTT TGTATTTT  
2151 GAATACAGAG AAAAGTTTFA TCTCAGACA AAACAGCAAT TACATATTT  
2201 CTTATGCTTC TTTTCAAAA AGAAGTTTGT TTTCTGTTA AGTATATAA  
2251 TATCTCTGCG ACCTAAAGT GAAATTAACA ACAACAAAA AGAATGAAA  
2301 ATAGGAGGCG TGCATTTTGA CTTTATTTGT TGTGTTTTT TCTTTACTTC  
2351 GTTTTGTGCT TACGAAATTA GCTTTTAAAA TCCAGAAATC AGATTTACTC  
2401 CAAAAACGAA AGTCTGATTT CAAAAATTT AGGTCTTGA TTTAAGAGG  
2451 CGGTACAGC AACTGAGTTT CCGCTTAGG GTGCTTTGAG TTAATCAAT  
2501 GGTATCTGCG TGAATCTAAC GAGGAGTCTC CACCAAACTC AATAGTTTA  
2551 TAATAAGACT GATCGTTTAA AACGATGCG AAAAACTGA AAAAGTACT  
2601 ATTATCTGTA CTAGCAATTC TTGCTGAGCG TTTTATGCT TTTTGTGAT  
2651 GGGATCTGAT TTTTCAAGAC AATTTCTTMT ATCTGAATTA ACACATACC  
2701 CCGTACGATG AAAGGTTTNG TTAAGATATA TAGACTTAAT TGTGTTTAT  
2751 TGGTACCCAC TGATTTAAAG GCTGGGGTTA CCAATCTGAT TGGGACATG  
2801 ACCATGGGTC ACTAATTTTC GTCCGCGCAA GTTATGAGTA ACCCTGTGCA  
2851 TATGCTGAT TATGCAAAA TACTGAGTGA TCTGAGTGA GAGCTCTGCT  
2901 GGTGCTCTG GGCAGCGCG GAGAGGGAGC TCTGAGCTCT CCGCGGAGC  
2951 CCGAGGAGAC CCGCTGCGCT CTCTGCTGCG AGACTCCGAC CCGCGGTCG  
3001 GGTGCTCTG CCGCTGCGCT TGGTCTGCT CCGAAATTAAC GCGCGGAGC  
3051 CCAAGAACCG CCGCGGAGG ACCAGCGAGG GCTTAAATTC CCGCGGTCG  
3101 CCGCGGAGG ATGGGCGCGT CCGGAGCGCG TTTGGGCGT CAGCTCTGAG  
3151 GACGCTCTG TACCTGAGTA GCTGAGTGA GAGGAGGAGC GTGAGGCTC  
3201 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3251 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3301 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3351 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3401 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3451 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3501 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3551 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3601 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3651 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3701 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3751 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3801 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3851 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3901 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
3951 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
4001 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
4051 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
4101 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
4151 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG  
4201 CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG CCGCGGAGG

【図 31-3】

FIG. 31( 続き )

2801 CTCCGGGTC TCTGGGATG TGGGAGAGT GCAGCTGGTG  
2851 GAGGCTGTC AGCTGCTAC AAGACAGAA ACCCTCTCAC GCGAGGACG  
2901 GACGCTGCT GCTCAGCTCT GCTCAGCTCT GCTCAGCTCT GCTCAGCTCT  
2951 TCGCGGAGG CAGCTGAGGA CCGTACAGA ACACACACCG CCGAGGAGG  
3001 GCGCGGAGG GCGAGGAGG CCGTACAGA ACCCTCTCAC GCGAGGAGG  
3051 GCGCGGAGG CCGCTCTGAG AGGGGCTTTC GAGGAGGAG CCGAGGAGG  
3101 TCGGGGTCG GGAACCTGCT GCGTGGGCT GCGTGGGCT GCGTGGGCT  
3151 AGTCCACAC CCGTGGGCT TGAACAGGT TGAACAGGT TGAACAGGT  
3201 AGTGAAGAG AAATGAAGT TGAACAGGT TGAACAGGT TGAACAGGT  
3251 TCGAGGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG  
3301 AAACAGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG TCGAGGAGG  
3351 TTTGCTCTT AGGACAGG GACTCTCAT ACTCTCTG GAGCTCTCT  
3401 AGCTCTTCT GTCAGCTCTA AGCTCTCAT TTAATGCTA GTGCTGCT  
3451 TCAGAAAGA CAGTCAAGT TCAGAGAGA AAATGACAT CAGGAGGAG  
3501 GCTGTACTG AATTCAGAG GAGGAGGTA TAATGAGGTA TGGCAGGAG  
3551 GCACTGAGC TTAAGGTC CCGTCTCAT ATTACTCGG AGAGTCTG  
3601 CCACTTCCCA TCAATGCTG AACTGTTT TCAAGTTT TCAAGTTT  
3651 GGTGAAGGTT AGTAAGGAG TGAACAGGT TGAACAGGT TGAACAGGT  
3701 CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
3751 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
3801 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
3851 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
3901 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
3951 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
4001 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
4051 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
4101 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
4151 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG  
4201 GCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG CCGGAGGAG

【図 3 1 - 4】

FIG. 31( 続き )

4251 AGCGCCCGGG CCGAGCACCC CAGGCGCGCC AACGCCAAAA CTCTCCCTCC  
 TCGGGGCCCC GAGTCCTGGG GTTCGCGCGG TTGCGGTTTT GAGAGGAGAG  
 4301 TCCTCTCTCT GAGTCCTGGG GTTCGCTCTT TTTTCTTTTG CAAAAGAGAG  
 AGGAGAGAGG GTTAGAGGGA GAGCGAGAAA AAAAAAAGAG GTTTTCTCTC  
 4351 GGAGAGGGGG TAAAAAATG CTGCACTGTG CGCGAGAGCC GTTGAGGTAG  
 CCTCTCTCCC ATTTTCTTAC GAGTCGACAC GCGGCTTCGG CCACTCACTC  
 4401 CGCGCGCGGG CCAATACAGC TGCGCGCTTC CGAAAGTTTG CTTTTAGTGG  
 GCGCGCGCCC GGTAGTCTGC AGCGGCGAAG GCTTTCAACG GAAATACCG  
 4451 TCGAGCGCGC GCGCGCGGG CPTATTAAC CAGCGCGGGG GAGCGCGCC  
 AGCTCGCGGG CGCGCTCGCG GATATTTTG GTTCGCGCGG CTGCGCGGTG  
 4501 CACGCGCGAG ACCGCTCGCG CGCGCGAGCA CAGAGCGCTG CTTTTCGCGA  
 GTGCGCGCTC TGCGCGAGCG GCGCGCTCTG GTCTCGAGAG GAAACCGGCT  
 4551 TCGCGCGCCC GTCCACACCG GCGCGCAGGT AAGCGCGGCC AGCGGAGCGG  
 AGCGCGGGGG CAGGTGTGGG GCGCGGTCCA TCGCGCGCGG TCGCGTGGCG  
 4601 GGCATCGGGC GCGCGCGCTT GCGCGGTCCA GAGCGCGGCT CTGCGCGCGA  
 CCGTAGCGCG GCGCGCGGAA GCGCGGACGT CTGCGCGCGA GAGCGCGGCT  
 4651 GCGCGCGCGC CATAGCTCTG AACCGGAGCG CCTTCGCGCG CGCGGAGAA  
 GCGCGCGCGC CTACGCTCGG TTGCGCTTGG GCGAGCGCGG GCGCGCTCTT  
 4701 GCGCGCGGGC CTGCGGAGAT GCGCGAGACC CACCGCAGT TCGCGGCGCG  
 CGCGGACCGG GAGGCTCTTA CCGCGCTGGG GTTTCGCTCA AGCGTCCGCG  
 4751 GAGGCGCGCG TGCGCGAGCG GCGCGTGGG GTTTCGCTCA TCGCGCGCGG  
 CTTCGCGCGG AGCGCGCGCG GCGAGGCGCG CACCGCGCGG AGCGCGCGCG  
 4801 GGCACACGGG GGGGTCTTTG TCGCGCGCGG GCTCTTGCCA ATGGGATGCG  
 CCGTTGCGCG CCGCAGAAAC AGACTCGCGC CGAGAACGCT TACCGCTAGC  
 4851 CACGCTGGGG CGCGCTAGG CCGCGTAAAG CCGCGTGGG GTTTCGCGCG  
 GTTCGCGCTG CGCGCTCTG GCGCGAGTCC GCGCGAGCGG CAGCGCGCGG  
 4901 CATCGCGCTG CCGCTCTGCT CTTCGCGCGG TACTCGGTG CGCGCTGGGA  
 TACGCGCGAC GCGCGCACG GAAACCGCGG ATTGACGCGC GCGCGAGCGT  
 4951 ATTGCGCGTA ATTGCGCGTG CCGCGTGGG CTCAGTGGG CTAATCGCGG  
 TAACCGCGAT TAACCGCGAG CCGCGACCGT GAGTTACCGG GATTAGCGGG  
 5001 GTGCGTCTG CCGCGCGGGG GCTTCGCGCG CTCTCTCGCG GAGCGCGTGG  
 CACGCAAGAC CCGCGCGCGG GAAAGCGGTT GAGCGAGCGT CTGCGGAGCG  
 5051 CCGCGCGGGG TGTGCGCGCT GCGTCCGCGC GCGCGAGCGG GTTTCGCTGG  
 CGCGGCTCCC ACACGCGCGA CCGCGAGCGG CCGCGTGGG CTACGAGCTA  
 5101 GARAAGCGCG CTACGCGCGG TTGCGCTTGG TCGCGAGCGG GTTTCGCGCT  
 CTTCGCGCGG CTTCGCGCGG AGCGCGCGCG AACCGTCCCC CAACCGCGCG  
 5151 GCGTCTCTCG CCGCGCGCGG CCGCGTGGG GCGCGAGCGG GTTTCGCTGG  
 CCGAGCGCGG GCGCGCGCGG CCGCTGGGA GCGTCTGCGC AAGCGAGAAA  
 5201 ATGGTAATAG CCGCGCGCGG CCGCTCTCTG TTGCTCCGAA TCGCGCGCGG  
 TACCATTTAT CCGCGCGCGG GCGCGAGGGA AACAGGCGTT AGACCGCGCG  
 5251 CCGCGCGCGG CCGTGGCGCG TAAAGACTC GCGCGAGCGG AATTCGCGCG  
 GCGCGCGCGG GCGAGCGCGG GATTCTGAG GCGCGAGCGG GTTTCGCTGG  
 5301 CGCGCGCGCG ACAGCGCGCG CCGCGTGGG GCGTCTGCGC CCGCGAGCGG  
 TGAAGCGCGG GTTTCGCGCGG GCGGATAAG GCGTCTGAGT  
 5351 CATCGCGCTC CCGCAGCGA GCTTACGAT ACCGCTGGG GCGCAATGCT  
 GCGAGCGCGG CCGGTGCTAT CCGAGTACTA TCGCGACCGG CCGTCTGAGC  
 5401 TAATTAAGAT CCGCGCGGAT GCGCGTACG ANTTTGGGCG GAAAGAGCGG  
 ATTAATTTCTA CCGCGGCTAT CCGCGGATCG TAAACCTCGG CTTCTTTGGG  
 5451 AGCTGTGGAA TCGTGTGCGT TAGGCTGTG GAAAGTCCCG AGGCTCCCGA  
 TCGAGCGCGG ACAGCAGCTC AATCCACAC CTTCGAGGCG TCGCGAGGCT  
 5501 CGCGCGCGAA GTATGCAAGG CATGCTATTC CATGCTATTC TCGTCTGAGT  
 CCGCGCGCTC TCGAAAGCTT CCGCGTGGG CATGCTATTC TCGTCTGAGT  
 5551 ACCTTTGAGG GCGTCCGAGG GCGTCTGCGT TCGTCTGAGT TCGTCTGAGT  
 5601 TCAATTAAGT CCGTCTGAGT CAGGCGCGGG ATTGAGCGCG GTAGCGCGGG  
 5651 CTAATCTCGG CCGTCTGAGT CAGGCGCGGG ATTGAGCGCG GTAGCGCGGG  
 GATTGAGCGG GCGTCAAGCGG GTTAGAGGCG GGGGTACCGA CTGATTAAAA

【図 3 1 - 5】

FIG. 31( 続き )

5701 TTTTATTAT TCGAGAGCGG AGCGCGCGCT GCGCTCTGAG CTATTCCAGA  
 AAAATAAATA CCGTCTGCGG TCGCGAGCTG CCGGAGCTG GATAGGCTCT  
 5751 AGTATGAGG AGGCTTTTT GAGGCGCTAG GAGGCGCTAG GATAGGCTCT  
 TCACTCACTCC TCGGAGAGAA CCGTCTGAGT GCGGAGCTAG GATAGGCTCT  
 5801 AGAGACAGGA TCGAGGAGTGT TCGGAGTGT TCGGAGTGT GATAGGCTCT  
 TCGTCTGCTG ACTCTAGCA AAGCGTCTA ACTTGTCTA CCGTCTGAGT  
 5851 CAGGTTCTCC GCGCGCTTGG GTGAGAGGCG TATTCGCTA TCGGAGGCGA  
 GTCCAGAGAG CCGCGGAGCC CAGCTCTCGG ATAAGCGGAT TCGGAGGCGA  
 5901 CAGAGACAA TCGGCTGCTG TCGGCTGCGG GTGTTCTCGG GTTCTGCGG  
 GTTCTCTCTG AGCGAGCGG ACTTCTGAG GCGAGGCGG GATAGGCTCT  
 5951 GCGCGCGCGG GTTCTTTTT TCGAGAGCGA CCGTCTCGG GTTCTGCGG  
 CCGCGCGCGG CAGAGAGAAAG ACTCTGAGT GCGAGGCGA CCGGAGCTAC  
 6001 AACTGCAAGA CAGAGGAGCG CCGCTATGCT GCGTGGCGG GAGGCGGCT  
 TTGAGCTTCT GCGTCTGCG GCGGATAGG CCGGAGCGG TCGCGCGGAA  
 6051 CCGTCTGCGG CCGTCTGCG GCGTCTGCG GCGGAGCGG GCGGAGCTCT  
 GGAAGCGGCT GAGAGAGGCT GCGAGAGGTA CCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6101 CCGTCTGCGG GAGGAGCGG GCGAGAGCT CCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CTGCGAGAA AGTATCTATC ATGCTGAGT GCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6151 GAGGCTCTCT TCACTAGTAT TCGAGGCTCT GCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6201 CCGTCTGCGG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 GAGTATGAGG GAGTATGAGG TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6251 GCGGAGCTCT ACTCGGAGT GCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGTCTGCGG TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6301 AGGATGAGG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6351 ATCGGAGCG GCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6401 GAGTATGAGT GTGAGAAAGT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CTATATGAGT CAGCTTTTTT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6451 GCGTCTGCTG GCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6501 ATTGCTGAG AGGCTTGGG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6551 CCGTCTGCGG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6601 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6651 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6701 AGGCTTGGG TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6751 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6801 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6851 ATAAAGAGC AGAATAAAG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TATTTTCTG TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6901 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 6951 ATGCGGAGC ATAGCGCGG CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 7001 TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 7051 TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 7101 TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG  
 CCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT TCGGAGCTCT CCGTCTGCGG

【図 3 1 - 6】

FIG. 31( 続き )

7151 ATGGCTATAG CTGTTCTCG TCGGAAATG TTATCGGCTC ACAATTCAC  
 TACGAGTATC CAGAAACGAC ACATTTTAA CAGTATGAG TGTAAAGG  
 7201 ACAGAGTATC AGCGTATGAG ATAAAGTAT AGCTCTGAG TGTAAAGG  
 TGTGATATG TCGGCTCTCG TATTTTCAAT TCGGAGCGCG ACGATATATC  
 7251 CTGAGCTAAC TCAATTTAA TCGGTTGCGG TCACTGCGCG CTTTCCAGTC  
 CACTGATGAG AGTGTATTA AGCGAACGCG AGTACGCGCG GAAAGGTGAG  
 7301 GCGGAAACCTG TCGTGGCAGC ATCGGAGGCA CTTTTGGG GAAAGTGGCG  
 CCGTTTGGAG AGCAGCGTCC TAGCGGTCTG GAAAGCGCGG TTAGCAGCGG  
 7351 GGAACCGCTA TTTGTTTAT TTTTAAATA CATTCAATA TGTATCGGCT  
 CCGTGGGAT AAACAATAA AAAATTTAT GAGATTTAT ACATTAAGG  
 7401 CTGAGGAGCA TACCGGATAT AAATGTTCA ATATATGAG AAAGAGAGG  
 GATCGCTCT TTAGGAGAG TTTAGAGAG TATATAAGT TTTTCTCTCT  
 7451 CATGAGTAT TCAATTTCT CCGTCTGCGG TATTTCTCT TTTTCTGCGG  
 CATACTATA AGTGTAAAG GCAACCGCGG AATAAGGGA AAAACCGCGT  
 7501 TTTTCTCTC CTGTTTCTG TCGGAGGAA ACGCTCTGAG AAGTAAAGG  
 AAAAGCGAG GAGCAAAAGC AGTGGCTCT TCGGAGGAGT TCGTCTCTCT  
 7551 TCGTGAAGAT CAGTTGGGTC CAGGAGTGG TCAATGAGG CCGGAGTCTA  
 AGCACTCTA GTCAACCGG CTGCTCACCG AATGAGCTCT GAGTATGAGT  
 7601 CAGCGGTAAG CATCTCTGAG AGTTTTCGCG CCGAGAGAGG TTTTCTCTCT  
 TCGGAGCTCT CATGAGCTCT TCAAGAGG GCGTCTCTG AAAAGTCTCT  
 7651 AAGAGCTCT TTAAGAGTCT CCGTCTGCGG CCGGATATP CCGGATATP  
 TACTCTGAG ANTTTCAAG CCGTCTGCGG CCGGATATP CCGGATATP  
 7701 CGCGGCGGAG GAGCACTCTG GCGCGCGGAT ACATATCTC CAGATGAGT  
 GCGCGCGGCT CTGTTTGGG CAGCGCGGUA TGTGATAGG GTCTACTGA  
 7751 TGGTGTAGTA CTCAACGCTC CAGGAAAGC ATCTTACGGA TUGATAGCA  
 ACCAATCTAT GAGTGGGAG TGTCTTGG TGAATGCGT ACGTACTCTG  
 7801 TGAAGAGAT TATGAGTCT TCGGATTAAC ATGAGTCTA ACATCTGCGG  
 CATTCTCTA AGCAGTCTG AGGTTTTCGCG CCGAGAGAGG TTTTCTCTCT  
 7851 CAGCTACTT CTGAGAGCA TCGGAGGAG CAGGAGGAGT ACGCTCTCTT  
 GTGAAAGGA GAGTCTCTG AGCTCTCTG CTCTCTCTG TCGGAGAGAA  
 7901 TCGAGAGCAT CCGGAGGAT GATCTCTGCG TGTGATCTG GAGAGCGGAG  
 7951 CCGGTTGTA CCGCTCTGTA CAGTGGAGG AACTAGCAAC CCGTCTCTCT  
 CTGAAAGAG CAGTACCAAG CAGGAGGCGT GAGAGAGGAG TCGGTTGAG  
 GAGTACTCT GGTATGTTTT GCTGCTGCGA CTGTTGCTCT AGGAGACTG  
 8001 AATGGCAACA AGTTTGGGCA AACTATTAAC TCGGAGAGTA CTCTCTCTG  
 TTAGCGTTGT TCGAGAGGCT TGTGATTAAG ACGGTTGAG GATAGAGT  
 8051 CTCTCTCTG ACATTAATG CATGCTGAG AGCGGATTA AGTCTGAG  
 GAGGAGGAG CCGTCTCTG CTGAGTCTG CTGAGTCTG TCGAGGCTCT  
 8101 CCGTCTCTG CCGTCTCTG CCGTCTCTG CCGTCTCTG CCGTCTCTG  
 GGTGAGAGG CAGAGCGGGA AGCGGAGCGG ACCAATAAG GAGTATTAAG  
 8151 TGGAGCGGCT GAGGCTGGGT GCGCGGATAT CATTGAGCA CCGGCGGAG  
 ACCCTGGGCA CTGCGAGGCA GAGGCGGATA CAGTCTCTG CCGGCGGAG  
 8201 ATGGTAAGCC CTGCGGATG GAGTATATC ACGAGAGG GAGTCAAGG  
 TACATCTG GAGGCGATAG CATCAATAG CATGCTCTG CCGAGGCTCT  
 8251 CATCTGATG AGCAAAATAG ACAGATCTG CATGCTCTG CCGAGGCTCT  
 TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG  
 8301 TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG TGTGATCTG  
 ATCTGTAAG ATGAGAGCT TCGAGGCTCT GAGTATTAAG CCGGCGGAG  
 8351 ACGGCGGCGG AGAGCGGCT TCGGATTTG GCGCTCTCT CCGTCTCTG  
 TCGGCGGCGG TGTGCGGAA ACGGATTAAG CCGGAGAGG GAGAGGAGG  
 8401 TCGTCTCTG CCGTCTCTG CCGTCTCTG CCGGCGGAG GGTATCTGAG  
 ATGAGTCTG GAGAGGAG CAGGAGAGG ACGGCGGCTG CATGAGTGA  
 8451 CATCAAGG CCGTATTAAG GTTATCTGAG GAGTCAAGG ATAAAGAG  
 GAGTCTCTG CCGTATTAAG GTTATCTGAG GTTATCTGAG GTTATCTGAG  
 8501 AAGAGAGG TCGAGAGAG CCGGAGAGG GCGAGAGG CCGGAGAGG  
 TGTCTGAG ACTGTTTCT CCGTCTCTG CCGGCGGAG GGTATTTCTG  
 8551 CCGGCTCTG GCGTTTTCT CATAGGCTC CCGGCGGAG GCGTCTCTG  
 GCGGAGAG CCGGAGAGG GTTATCTGAG CCGGCGGAG GCGTCTCTG

【図 3 1 - 7】

FIG. 31( 続き )

8601 AAGATGAG CCGTCTGAG GAGTCTGAG ACGGAGAG GAGTATTAAG  
 TTTTCTGAG CCGTCTGAG CCGGAGAG TCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8651 ATAGAGGCG TTTTCTGAG GAGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 TATGTTGCG AAGGAGAG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8701 CCGGAGGCG TACGAGAG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 GAGAGGCG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8751 CCGGAGGCG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 CCGGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8801 CCGGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 CCGGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8851 CCGGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 CCGGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8901 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 8951 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 9001 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 9051 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 9101 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 9151 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 9201 TATGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG  
 ATGAGAGAG ATGCTCTG CCGGAGAG CCGGAGAG CCGTCTGAG

FIG. 31( 続き )

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/081677 A2

(51) International Patent Classification: C12N 15/00

(21) International Application Number: PCT/GB02/01479

(22) International Filing Date: 5 April 2002 (05.04.2002)

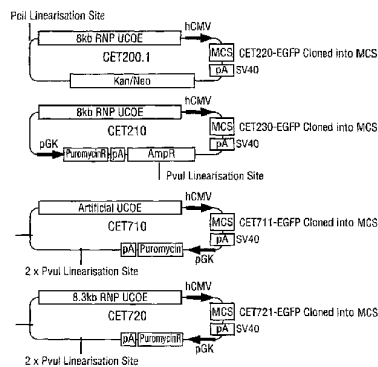
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0108605.7 5 April 2001 (05.04.2001) GB  
60/281,605 5 April 2001 (05.04.2001) US  
0109335.0 17 April 2001 (17.04.2001) GB  
60/298,675 15 June 2001 (15.06.2001) US(71) Applicant: COBRA THERAPEUTICS LIMITED  
[GB/GB]; Stephenson Building, Keele University Science  
Park, Keele, Staffordshire ST5 5SP (GB).(72) Inventors: WILLIAMS, Stephen, Geraint; Cobra  
Therapeutics Limited, Stephenson Building, Keele Uni-  
versity Science Park, Keele, Staffordshire ST5 5SP (GB).(73) CROMBIE, Robert, Lachlan; Cobra Therapeutics Lim-  
ited, Stephenson Building, Keele University Science Park,  
Keele, Staffordshire ST5 5SP (GB).(74) Agents: JONES, Keith, William; Harrison, Goddard  
Footo, Orlando House, 11c Compstall Road, Marple  
Bridge, Stockport SK6 5HH et al. (GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,  
GM, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PT, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

[Continued on next page]

(54) Title: IMPROVED GENE EXPRESSION



(57) Abstract: Polynucleotides and vectors comprising an expressible nucleic acid flanked by a 5' extended methylation-free CpG island and a 3' selectable marker element are disclosed. Such polynucleotides and vectors provide a means for obtaining high levels of expression of the flanked expressible nucleic acid. Preferred embodiments include combinations of 5' extended methylation-free CpG islands and 3' antibiotic resistance genes.

WO 02/081677 A2

---

**WO 02/081677 A2** 

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NL, SN, TD, TG). For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**Published:**

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

**IMPROVED GENE EXPRESSION****FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to a polynucleotide comprising a ubiquitous  
5 chromatin-opening element (UCOE) together with a selectable marker  
element. When operably linked to, and flanking, an expressible nucleic acid  
sequence, the combination of elements provides high and reproducible  
levels of gene expression. The present invention also relates to a vector  
comprising the polynucleotide sequence, a host cell comprising the vector  
10 and use of the polynucleotide, vector or host cell in therapy, or for  
applications involving protein expression in cell culture.

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

The current model of chromatin structure in higher eukaryotes postulates  
15 that genes are organised in "domains" (Dillon, N. & Grosveld, F. *Chromatin  
domains as potential units of eukaryotic gene function. Curr. Opin. Genet.  
Dev.* 4, 260-264 (1994); Higgs, D.R. Do LCRs open chromatin domains? *Cell*  
95, 299-302 (1998)) Chromatin domains are envisaged to exist in either a  
condensed, "closed", transcriptionally silent state, or in a de-condensed,  
20 "open" and transcriptionally competent configuration. The establishment of  
an open chromatin structure characterised by increased DNaseI sensitivity,  
DNA hypomethylation and histone hyperacetylation, is considered a pre-  
requisite to the commencement of gene expression.

25 The open and closed nature of chromatin regions is reflected in the  
behaviour of transgenes that are randomly integrated into the host cell  
genome. Identical constructs give different patterns of tissue-specific and  
development stage-specific expression when integrated at different locations  
in the mouse genome (Palmiter, R.D. & Brinster, R.L. *Ann. Rev. Genet.* 20,  
30 465-499 (1986); Allen, N.D. *et al. Nature* 333, 852-855 (1988); Bonnerot, C.,  
Grimber, G., Briand, P. & Nicolas, J.F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6331-  
6335 (1990)).

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

2

- A variegated expression pattern within a given transgenic mouse tissue, known as position effect variegation (PEV), is also frequently observed (Kioussis, D. & Festenstein, R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 7, 614-619 (1997)).
- 5 When exogenous genes are integrated into the chromosome of mammalian cells cultures *in vitro*, many of the integration events result in rapid silencing of the transgene and the remainder give large variability in expression levels (Pikaart, M.J., Recillas-Targa, F. & Felsenfield, G. *Genes Dev.* 12, 2852-2862 (1998); Fussenegger, M., Bailey, J.E., Hauser, H. & Mueller, P.P
- 10 *Trends Biotech.* 17, 35-42 (1999)). These position effects render transgene expression inefficient, with implication for both basic research and biotechnology applications.

- The chromatin domain model of gene organisation suggests that genetic
- 15 control elements that are able to establish and maintain a transcriptionally competent open chromatin structure should be associated with active regions of the genome.

- Locus Control Regions (LCRs) are a class of transcriptional regulatory
- 20 elements with long-range chromatin remodelling capability. LCRs are functionally defined in transgenic mice by their ability to confer site-of-integration independent, transgene copy number-dependent, physiological levels of expression on a gene linked in *cis*, especially single copy transgenes Fraser, P. & Grosveld, F. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 361-365
- 25 (1998); Li, Q., Harju, S. & Peterson, K.R. *Trends Genet.* 15: 403-408 (1999). Crucially, such expression is tissue-specific. LCRs are able to obstruct the spread of heterochromatin, prevent PEV (Kioussis, D. & Festenstein, R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 7, 614-619 (1997)) and consist of a series of DNase I hypersensitive (HS) sites which can be located either 5' or 3' of the genes
- 30 that they regulate (Li, Q., Harju, S. & Peterson, K.R. *Trends Genet.* 15: 403-408 (1999)).

CONFIRMATION COPY

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

3

LCRs appear to be comprised of two separate, although not necessarily independent components. First, the establishment of an 'open chromatin domain', and second a dominant transcriptional activation capacity to confer transgene copy number dependent expression (Fraser, P. & Grosveld, F. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10, 361-365 (1998). The molecular mechanisms by which LCRs exert their function remain a point of contention (Higgs, D.R. *Cell* 95, 299-302 (1998); Bulger, M. & Groudine, M. *Genes Dev.* 13, 2465-2477 (1999); Grosveld, F. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 9 152-157 (1999); Bender, M.A., Bulger, M., Close, J. & Groudine, M.. *Mol. Cell* 5, 387-393 (2000).

The generation of cultured mammalian cell lines producing high levels of a therapeutic protein product is a major developing industry. Chromatin position effects make it a difficult, time consuming and expensive process. The most commonly used approach to the production of such mammalian "cell factories" relies on gene amplification induced by a combination of a drug resistance gene (e.g., DHFR, glutamine synthetase (Kaufman R.J. *Methods Enzymol* 185, 537-566 (1990)). and the maintenance of stringent selective pressure. The use of vectors containing LCRs from highly expressed gene domains, using cells derived from the appropriate tissue, greatly simplifies the procedure, giving a large proportion of clonal cell lines showing stable high levels of expression (Needham M, Gooding C, Hudson K, Antoniou M, Grosfeld F and Hollis M. *Nucleic Acids Res* 20, 997-1003 (1992); Needham M, Egerton M, Millest A, Evans S, Popplewell M, Cerillo G, McPheat J, Monk A, Jack A, Johnstone D and Hollis M. *Protein Expr Purif* 6, 124-131 (1995).

However, the tissue-specificity of LCRs, although useful in some circumstances, is also a major limitation for many applications, for instance where no LCR is known for the tissue in which expression is required, or where expression in many, or all, tissues is required.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

4

Our co-pending patent applications PCT/GB99/02357 (WO 00/05393), US 09/358082, GB 0022995.5 and US 60/252,048 incorporated by reference herein, describe elements that are responsible, in their natural chromosomal context, for establishing an open chromatin structure across a locus that  
 5 consists exclusively of ubiquitously expressed, housekeeping genes. These elements are not derived from an LCR and comprise extended methylation-free CpG islands. We have used the term Ubiquitous Chromatin Opening Element (UCOE) to describe such elements.

10 In mammalian DNA, the dinucleotide CpG is recognised by a DNA methyltransferase enzyme that methylates cytosine to 5-methylcytosine. However, 5-methylcytosine is unstable and is converted to thymine. As a result, CpG dinucleotides occur far less frequently than one would expect by chance. Some sections of genomic DNA nevertheless do have a frequency  
 15 of CpG that is closer to that expected, and these sequences are known as "CpG islands". As used herein a "CpG island" is defined as a sequence of DNA, of at least 200bp, that has a GC content of at least 50% and an observed / expected CpG content ratio of at least 0.6 (i.e. a CpG dinucleotide content of at least 60% of that which would be expected by  
 20 chance) (Gardiner-Green M and Frommer M. *J Mol Biol* 196, 261-282 (1987); Rice P, Longden I and Bleasby A *Trends Genet* 16, 276-277 (2000).

Methylation-free CpG islands are well-known in the art (Bird *et al* (1985) *Cell* 40: 91-99, Tazi and Bird (1990) *Cell* 60: 909-920) and may be defined as  
 25 CpG islands where a substantial proportion of the cytosine residues are not methylated and which usually extend over the 5' ends of two closely spaced (0.1-3 kb) divergently transcribed genes. These regions of DNA are reported to remain hypomethylated in all tissues throughout development (Wise and Pravtcheva (1999) *Genomics* 60: 258-271). They are often associated with  
 30 the 5' ends of ubiquitously expressed genes, as well as an estimated 40% of genes showing a tissue-restricted expression profile (Antequera, F. & Bird, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1195-11999 (1993); Cross, S.H. & Bird, A.P.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

5

*Curr. Opin. Genet. Dev.* 5, 309-314 (1995) and are known to be localised regions of active chromatin (Tazi, J. & Bird, A. *Cell* 60, 909-920 (1990).

An 'extended' methylation-free CpG island is a methylation-free CpG island that extends across a region encompassing more than one transcriptional start site and/or extends for more than 300bp and preferably more than 500bp. The borders of the extended methylation-free CpG island are functionally defined through the use of PCR over the region in combination with restriction endonuclease enzymes whose ability to digest (cut) DNA at their recognition sequence is sensitive to the methylation status of any CpG residues that are present. One such enzyme is *HpaII*, which recognises and digests at the site CCGG, which is commonly found within CpG islands, but only if the central CG residues are *not* methylated. Therefore, PCR conducted with *HpaII*-digested DNA and over a region harbouring *HpaII* sites, does *not* give an amplification product due to *HpaII* digestion if the DNA is *unmethylated*. The PCR will *only* give an amplified product if the DNA is *methylated*. Therefore, beyond the methylation-free region *HpaII* will not digest the DNA a PCR amplified product will be observed thereby defining the boundaries of the "extended methylation-free CpG island".

We have demonstrated (WO 00/05393) that regions spanning methylation-free CpG islands encompassing dual, divergently transcribed promoters from the human TATA binding protein (*TBP*)/proteasome component-B1 (*PSMB1*) and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 (*hnRNP A2*)/heterochromatin protein 1Hsy (*HP1<sup>Hsy</sup>*) gene loci give reproducible, physiological levels of gene expression and that they are able to prevent a variegated expression pattern and silencing that normally occurs with transgene integration within centromeric heterochromatin.

As used herein, the term "reproducible expression" means that the polynucleotide of the invention will direct expression of the expressible gene at substantially the same level of expression irrespective of its chromatin

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

6

environment and preferably irrespective of the cell type or tissue type in which the polynucleotide of the invention may be. Those of skill in the art will recognize that substantially the same level of expression of the operably-linked expressible gene is achieved, irrespective of the chromatin  
5 environment of the claimed polynucleotide, and preferably irrespective of the cell type, assuming that the cell is capable of active gene expression.

We have shown (WO 00/05393) that methylation-free CpG islands associated with actively transcribing promoters possess the ability to remodel  
10 chromatin and are thus thought to be a prime determinant in establishing and maintaining an open domain at housekeeping gene loci.

UCOEs confer an increased proportion of productive gene delivery events with improvements in the level and stability of transgene expression. This  
15 has important research and biotechnological applications including the generation of transgenic animals and recombinant protein products in cultured cells. We have shown (WO 00/05393) beneficial effects of UCOEs on expression of the CMV-EGFP reporter construct and with the secreted, pharmaceutically valuable protein erythropoietin. The properties of UCOEs  
20 also suggest utility in gene therapy, the effectiveness of which is often limited by a low frequency of productive gene delivery events and an inadequate level and duration of expression (Verma, I.M. & Somia, N. *Nature* 389: 239-242 (1997).

25 Given these significant implications and wide ranging applications, there is a desire to further optimise transgene expression levels. There is a need to further increase the levels of expression obtainable by the use of a UCOE alone, particularly in the fields of *in vivo* gene therapy and for *in vitro* production of recombinant proteins.

30 The expression of a nucleic acid operably linked to a 5' UCOE may surprisingly be further increased by the presence of a selectable element 3'

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

7

to the expressed nucleic acid, so that the expressible nucleic acid sequence is flanked by a 5' UCOE and a 3' selectable marker .

- A selectable element that performs more than one function in a vector, such as providing a selectable marker as well as increasing expression of an operably linked gene, allows construction of more compact and efficient expression vectors.
- Mei, Kothary and Wall (Mei, Q, Kothary R and Wall L. *Exp Cell Research* 260, 304–312 (2000) disclose constructs comprising an expressible gene ( $\beta$ -globin) operably linked to an LCR and a *pgk* / puromycin resistance element. However, this work teaches that it is the combination of an expressible gene, and LCR and a *tk* / neomycin resistance element that is important in imposing position effects on gene expression, with the *pgk* / puromycin resistance element being used as a negative control. This paper teaches away from any beneficial effect being gained from the use of a *pgk* / puromycin resistance element. The paper does not disclose constructs comprising an extended unmethylated CpG island (or UCOE), an expressible gene and a *pgk* / puromycin resistance element, since the constructs comprise LCRs. Similarly, the paper does not disclose an expressible gene operably linked to a promoter with which it is not naturally linked, also operably linked to a *pgk* / puromycin resistance element, since in each case the  $\beta$ -globin gene is expressed under control of its endogenous promoter.
- Artelt *et al* compare the influence of neomycin and puromycin resistance genes on *cis*-linked genes in eukaryotic expression vectors (Artelt P, Grannemann R, Stocking C, Friel J, Bartsch J and Hauser H *Gene* 99, 249–254 (1991). They conclude that neomycin resistance genes may have a silencing effect on linked genes, but that “the gene conferring resistance to puromycin from *Streptomyces alboniger* does not influence adjacent promoters”. Accordingly, there is nothing in this paper that discloses or

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

8

suggests the importance of the position or spacing use of resistance genes as disclosed in the present application.

Our co-pending patent applications PCT/GB99/02357 (WO 00/05393), US  
5 09/358082, GB 0022995.5 and US 60/252,048 disclose polynucleotides and  
vectors comprising extended, methylation-free CpG islands operably linked  
to expressible nucleic acids with antibiotic resistance genes. However, in the  
examples disclosed, the antibiotic gene is not adjacent and 3' to the  
expressible nucleic acid. The surprising contribution of such an adjacent  
10 selectable marker is likewise not disclosed or implied.

#### STATEMENTS OF THE INVENTION

15 The present invention discloses that the influence of extended, unmethylated  
CpG islands (UCOEs) to upregulate expression of operably linked nucleic  
acid sequences may be further increased by the presence of a selectable  
element providing that said selectable marker is situated 3' of the expressible  
nucleic acid sequence and adjacent to it.

20

The terms 5' and 3' are herein used with respect to the sense strand of the  
expressible nucleic acid sequence. Hence the 5' end of said sequence  
corresponds to the start of transcription, which proceeds in a 3' direction.

25 As used herein, the term "operably linked" refers to a relationship of  
operability between elements in the polynucleotides of the invention.  
"Operably linked" is a term, well known to those of skill in the art, that  
describes a functional relationship between *cis*-acting DNA sequences. The  
exact structural relationship may or may not be relevant and differs for  
30 different types of elements. For a promoter, it implies an essentially adjacent  
(usually within less than 100bp) position 5' to the open reading frame that it  
drives. In the case of extended methylation-free CpG islands, it appears that  
a regional effect on chromatin structure is responsible for increasing the level

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

9

and consistency of gene expression. By way of example, the element comprising an extended methylation-free CpG-island is positioned immediately 5' of the expressible gene. However, "operably-linked" embraces the possibility of being positioned elsewhere, as long as a clear  
5 functional effect can be demonstrated.

In particular, the flanking of an expressible gene with a UCOE at the 5' end and a selectable element at the other results in an increase in expression of approximately two-fold. In some cases the increase is greater than five-fold  
10 over that obtained with a single UCOE alone.

According to the present invention, there is provided an isolated polynucleotide that enables increased levels of expression of an operably linked gene to be obtained as compared to those obtainable using an  
15 operably-linked UCOE or extended methylation-free CpG island alone.

The isolated polynucleotide comprises: an extended methylation-free CpG island, an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal and a selectable marker operably linked to a promoter, wherein both the  
20 CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible  
25 nucleic acid is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.

As used herein, "proximal end" means the end of the selectable marker gene (including its promoter) that is closest to the 3' end of the expressible nucleic acid, as marked by its polyadenylation signal. It is envisaged that the  
30 selectable marker might be in either orientation, so that the proximal end relative to the expressible nucleic acid might be at either the 5' promoter end

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

10

of the selectable marker or the 3', termination of transcription end, taking 5' and 3' as being according to the sense strand of the selectable marker.

Preferably, the transcriptional start of the selectable marker is within 1500bp of the 3' end of the expressible nucleic acid sequence, as marked by its polyadenylation signal of the latter. More preferably, it is within 1000bp. Most preferably it is within 500bp.

In one aspect of the invention, the selectable element is an antibiotic resistance gene. Preferably it is an antibiotic resistance gene obtained from a *Streptomyces* species. More preferably, said antibiotic resistance gene is operably linked to a promoter of the phosphoglycerate kinase (*pgk*) gene. Most preferably, it is the promoter of the murine *pgk* gene (Adra, CN, Boer PH and McBurney, MW. *Gene* 60, 65-74 (1987). Alternatively, it may be another mammalian *pgk* promoter.

In a preferred embodiment, the antibiotic resistance gene is the puromycin resistance gene from a *Streptomyces* species. Most preferably, it is the puromycin N-acetyl transferase gene from *Streptomyces alboniger* (Vara JA, Portela A, Ortin J, Jimenez A. *Nucleic Acids Res* 14, 4617-4624 (1986)

Alternatively, the antibiotic resistance gene is a modified form of the puromycin N-acetyl transferase gene from *Streptomyces alboniger*. Preferably this gene has been modified by manipulation of its codon usage, in a manner commonly done to adapt bacterial genes for expression in mammalian host cells. Such codon modification leaves the encoded amino acid sequence unchanged, with the result that the expressed enzyme is unchanged from the wild-type puromycin N-acetyl transferase. Most preferably, the modified gene has the sequence shown in Figure 15.

Alternatively, the antibiotic resistance gene is a neomycin resistance gene derived from a *Streptomyces* species. Preferably it is the aminoglycoside

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

11

phosphotransferase gene from *Streptomyces fradiae* (Thompson CJ and Gray GS. *Proc Natl Acad Sci USA* 80, 5190–5194 (1983).

5 In an alternative embodiment, the antibiotic resistance gene is a hygromycin resistance gene. Preferably, it is the hygromycin phosphotransferase gene from *Streptomyces hygrosopicus*.

10 In a further alternative embodiment, the antibiotic resistance gene is a bleomycin resistance gene. Preferably, it is the bleomycin binding protein from *Streptomyces verticillus*. Alternatively, it is the bleomycin N-acetyltransferase from *Streptomyces verticillus*.

15 In another embodiment, the antibiotic resistance gene is a blasticidin resistance gene. Preferably, it is the blasticidin S-acetyltransferase gene from *Streptomyces verticillum*.

20 In another aspect of the invention, the antibiotic resistance gene is not obtained from a *Streptomyces* species. In one preferred embodiment it is the hygromycin resistance gene encoding aminocyclitol phosphotransferase from *Escherichia coli*.

In another preferred embodiment, it is the neomycin phosphotransferase gene from transposon Tn5, originally derived from *Klebsiella pneumoniae*.

25 In an alternative aspect of the invention, the selectable marker is not an antibiotic resistance gene. Alternative selection mechanisms involve using genes encoding thymidylate synthase, thymidine kinase or dihydrofolate reductase. Such selection mechanisms are well-known to those of appropriate skill in the art. In a medium lacking methionine, a gene encoding  
30 glutamine synthetase may be used as a means of selection either in cells lacking an endogenous glutamine synthetase, or where use of an inhibitor, such as methionine sulfoxamine, has rendered it inactive (Kaufman RJ).

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

12

Selection and coamplification of heterologous genes in mammalian cells.  
*Methods Enzymol* 185, 537-566 (1990).

In a further aspect, a screenable marker can be used. For instance, a gene  
5 encoding a fluorescent protein, such as the *Aequoria victoria* green  
fluorescent protein (GFP), or enhanced variants of it (EGFP), may be used  
as a selectable marker. Transfectants containing a polynucleotide according  
to the current invention, wherein the selectable marker encodes GFP, may  
be sorted by brightness of fluorescence on a FACS, by a process well-known  
10 in the art. Using the polynucleotide of the invention, and comparing with  
expressible constructs with the selectable marker situated either 5' to the  
UCOE, or 3' but remotely from the transgene (expressible nucleic acid),  
higher levels of expression of the transgene will be found for comparable  
levels of brightness. Selection of the brightest cells will, therefore, allow  
15 selection of cells with the highest level of transgene expression.

In one aspect of the invention, the extended methylation-free CpG island  
comprises a 16kb DNA fragment spanning the human hnRNP A2 gene with  
5kb 5' and 1.5kb 3' flanking sequence. Preferably, the extended  
20 methylation-free CpG island comprises an 8kb DNA fragment spanning the  
human hnRNP A2 gene (WO 00/05393).

Alternatively, the extended methylation-free CpG island of the disclosed  
polynucleotide is an 'artificial UCOE' as disclosed in our co-pending  
25 applications GB 0022995.5 and US 60/252,048, comprising the human  $\beta$ -  
actin CpG island/ promoter region or a fragment thereof. Preferably this  
fragment is within the size range of 100bp to 3.0 kb and spans the human  $\beta$ -  
actin CpG island/ promoter region or a fragment thereof. Preferably the  
artificial UCOE also comprises the human PDCD2 CpG island/ promoter  
30 region or a fragment thereof. More preferably the human PDCD2 CpG  
island/ promoter region comprises a fragment within the size range of 100bp  
to 3.0 kb. Further preferably, the extended methylation-free CpG island

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

13

comprises a DNA fragment within the size range of 100bp to 3.0 kb spanning the human  $\beta$ -actin CpG island/ promoter region and a DNA fragment within the size range of 100bp to 3.0 kb spanning the human PDCD2 CpG island/ promoter region.

5

Most preferably the claimed polynucleotide of this embodiment of the invention comprises an artificial UCOE comprising a 2.0 kb DNA fragment spanning the human  $\beta$ -actin CpG island/ promoter region and a 1.8 kb DNA fragment spanning the human PDCD2 CpG island/ promoter region.

10

Also provided is a vector comprising the polynucleotide of any one of the previous embodiments. This vector may alternatively be either an episomal or an integrating vector. Depending on the intended use, episomal vectors may be desirable since they are self-replicating and so persist without the need for integration. Episomal vectors of this type are described in WO98/07876. Also preferred are non-replicating, non-integrating vectors.

15

Also provided is a vector so constructed as to deliver, when linearised and integrated into a chromosome, a polynucleotide comprising an extended methylation-free CpG island, an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal and a selectable marker operably linked to a promoter, wherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.

20

25

Preferably the vector is a plasmid. Alternatively, the vector may be a virus, such as an adenovirus, adeno-associated virus, a herpesvirus, vaccinia virus, lentivirus or other retrovirus.

30

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

14

Preferably said vector is an expression vector adapted for eukaryotic gene expression. Typically said adaptation includes, by example and not by way of limitation, the provision of transcription control sequences (promoter  
5 sequences) which mediate cell/tissue specific expression. Promoter and enhancer are terms well-known in the art and include the following features which are provided by example only, and not by way of limitation. Promoters are 5', *cis*-acting regulatory sequences directly linked to the initiation of transcription. Promoter elements include so-called TATA box and RNA  
10 polymerase initiation selection (RIS) sequences that function to select a site of transcription initiation. These sequences also bind polypeptides that function, *inter alia*, to facilitate transcription initiation selection by RNA polymerase.

15 Enhancer elements are *cis* acting nucleic acid sequences often found 5' to the transcription initiation site of a gene (enhancers can also be found 3' to a gene sequence or even located in intronic sequences and are therefore position independent). Enhancers function to increase the rate of transcription of the gene to which the enhancer is linked. Enhancer activity is  
20 responsive to *trans* acting transcription factors (polypeptides) which have been shown to bind specifically to enhancer elements. The binding/activity of transcription factors is responsive to a number of environmental cues which include, by way of example and not by way of limitation, intermediary metabolites (e.g. glucose), environmental effectors ( e.g. heat,). (See  
25 Eukaryotic Transcription Factors, by David S Latchman, Academic Press Ltd, San Diego)

Adaptations also include the provision of selectable markers and autonomous replication sequences which both facilitate the maintenance of  
30 said vector in either the eukaryotic cell or prokaryotic host. Vectors that are maintained autonomously in eukaryotic cells are referred to as episomal vectors. Other adaptations which facilitate the expression of vector encoded

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

15

genes include the provision of transcription termination/polyadenylation sequences. This also includes the provision of internal ribosome entry sites (IRES) which function to maximise expression of vector encoded genes arranged in bicistronic or multi-cistronic expression cassettes. These adaptations are well-known in the art. There is a significant amount of published literature with respect to expression vector construction and recombinant DNA techniques in general. Please see, Sambrook et al (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, Cold Spring Harbour, NY and references therein; Marston, F (1987) DNA Cloning Techniques: A Practical Approach Vol. III IRL Press, Oxford UK; DNA Cloning: F M Ausubel et al, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc.(1994).

In a preferred method of the invention said vector encodes, and thus said polypeptide is provided with, a secretion signal to facilitate purification of said polypeptide.

Alternatively, other preferred embodiments may include further refinements to facilitate purification of expressed recombinant protein, such as affinity tags or epitopes, or enzymatic cleavage sites.

Preferably the expressible nucleic acid is a therapeutic nucleic acid.

Alternatively, the expressible nucleic acid encodes a recombinant protein for expression in an *in vitro* cell culture system.

Alternatively, the expressible gene encodes a non-polypeptide product, such as RNA. Such RNA may be an antisense RNA capable of inhibiting expression of a particular gene at a post-transcriptional level, or may have an enzymatic (ribozyme) or other function, such as a ribosomal RNA.

One preferred embodiment is a vector comprising: an extended methylation-free CpG island, an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

16

signal and a selectable marker operably linked to a promoter, wherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable  
5 marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker. Preferably, the the polyadenylation signal at the 3' end of  
10 the expressible nucleic acid is within 1500bp of the proximal end of the selectable marker. More preferably it is within 1000bp, most preferably, 500bp.

A preferred embodiment is a vector comprising: an extended methylation-free CpG island, a multiple cloning site, an antibiotic resistance gene  
15 obtained from a *Streptomyces* species, wherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the multiple cloning site, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, multiple cloning site, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with  
20 respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the multiple cloning site is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.

More preferably, the multiple cloning site is further operably linked to a promoter. Further preferably the promoter is selected from CMV, EF-  
1 $\alpha$ , RSV LTR or HIV2 LTR or combinations of sequences derived therefrom.  
25 More preferably the promoter is a CMV immediate/early promoter. Most preferably it is the mouse CMV immediate/early promoter. In a preferred embodiment, the vector comprises a CMV promoter, a multiple cloning site, a polyadenylation sequence and genes encoding selectable markers under  
30 suitable control elements.

A preferred embodiment of the vector comprises nucleotides 1–10551 of the sequence of Figure 9. A most preferred embodiment is vector CET 710.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

17

Alternatively, the vector comprises nucleotides 1–13545 of the sequence of Figure 10, and is preferably vector CET 720.

5 Further preferred embodiment of vectors are:

CET 740 in which the puromycin resistance gene of CET 720 is replaced with the aminoglycoside phosphotransferase gene from *Streptomyces fradiae* (as listed in Figure 15). Also preferred are vectors having expressible  
10 nucleic acid sequences inserted into the multiple cloning site of CET 740, such as CET 741.

CET 760 in which the puromycin resistance gene of CET 720 is replaced with the aminocyclitol phosphotransferase from *Escherichia coli* (as listed in  
15 Figure 17). Also preferred are vectors having expressible nucleic acid sequences inserted into the multiple cloning site of CET 760, such as CET 761.

CET 780 in which the puromycin resistance gene of CET 720 is replaced with the modified form of the puromycin N-acetyl transferase gene from *Streptomyces alboniger* (as listed in Figure 14). Also preferred are vectors  
20 having expressible nucleic acid sequences inserted into the multiple cloning site of CET 780, such as CET 781.

CET 820 in which the human IE CMV promoter, operably linked to the multicloning site in order to drive expression of expressible nucleic acid sequences inserted there, has been replaced with the murine IE CMV promoter. Also preferred are vectors having expressible nucleic acid  
25 sequences inserted into the multiple cloning site of CET 820, such as CET  
30 821.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

18

CET 823 in which the extended methylation-free CpG island comprising an 8kb DNA fragment spanning the human hnRNP A2 gene is replaced with the extended methylation-free CpG island comprising an 8kb fragment spanning the murine hnRNP A2 gene (as shown in the sequence of Figure 19). Also  
5 preferred are vectors having expressible nucleic acid sequences inserted into the multiple cloning site of CET 823, such as CET 824.

Also provided is host cell transfected with any of the embodiments of the disclosed vectors.  
10

Alternatively said polynucleotide, vector or the host cell may be used in a cell culture system to obtain expression of a desired gene product. Suitable cell culture systems are well known in the art and are fully described in the body of literature known to those skilled in the art. There is provided a method for  
15 the production of a polypeptide according to the invention comprising:

- i) providing a cell transformed/transfected with a nucleic acid molecule according to the invention;
- ii) growing said cell in conditions conducive to the manufacture of said polypeptide; and  
20
- iii) purifying said polypeptide from said cell, or its growth environment.

In a preferred embodiment of the invention said nucleic acid molecule is the vector according to the invention.

The present invention also provides the polynucleotide, vector or the host  
25 cell for use in therapy.

The present invention also provides use of the polynucleotide, vector or host cell in the manufacture of a composition for use in gene therapy.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

19

The present invention also provides a method of treatment, comprising administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutically effective amount of the polynucleotide, vector or host cell of the present invention. Preferably the patient is suffering from a disease treatable by gene therapy.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the polynucleotide and/or the vector and/or host cell, optionally in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, for therapy to treat a disease or provide the cells of a particular tissue with an advantageous protein or function.

The polynucleotide, vector or host cell of the invention or the pharmaceutical composition may be administered via a route which includes systemic intramuscular, intravenous, aerosol, oral (solid or liquid form), topical, ocular, rectal, intraperitoneal and/or intrathecal and local direct injection.

The exact dosage regime will, of course, need to be determined by individual clinicians for individual patients and this, in turn, will be controlled by the exact nature of the protein expressed by the gene of interest and the type of tissue that is being targeted for treatment.

The dosage also will depend upon the disease indication and the route of administration. The number of doses will depend upon the disease, and the efficacy data from clinical trials.

The amount of polynucleotide or vector DNA delivered for effective gene therapy according to the invention will preferably be in the range of between 50 ng -1000 µg of vector DNA/kg body weight; and more preferably in the range of between about 1-100 µg vector DNA/kg.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

20

Although it is preferred according to the invention to administer the polynucleotide, vector or host cell to a mammal for *in vivo* cell uptake, an *ex vivo* approach may be utilised whereby cells are removed from an animal, transduced with the polynucleotide or vector, and then re-implanted into the animal. The liver, for example, can be accessed by an *ex vivo* approach by removing hepatocytes from an animal, transducing the hepatocytes *in vitro* and re-implanting the transduced hepatocytes into the animal (e.g., as described for rabbits by Chowdhury *et al.*, *Science* 254:1802-1805, 1991, or in humans by Wilson, *Hum. Gene Ther.* 3:179-222, 1992). Such methods also may be effective for delivery to various populations of cells in the circulatory or lymphatic systems, such as erythrocytes, T cells, B cells and haematopoietic stem cells.

Another aspect of the invention provides an isolated polynucleotide comprising a first promoter operably linked to an expressible gene to which it is not naturally operably linked and a selectable element, also operably linked and 3' to the expressible gene, comprising a *pgk* promoter and a puromycin resistance gene. The use of such a polynucleotide to obtain reproducible expression of said expressible gene in at least two tissue or cell types is also provided.

In another embodiment of the invention there is provided a non-human transgenic animal comprising an artificially introduced extended methylation-free CpG island element and an artificially introduced selectable marker element wherein both elements are operably-linked to an expressible gene situated between them and wherein reproducible expression of said expressible gene occurs in at least two tissue or cell types. Methods of making transgenic mice (Gordon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:7380 (1980); Harbers *et al.*, *Nature* 293:540 (1981); Wagner *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:5016 (1981); and Wagner *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:6376 (1981), sheep pigs, chickens (see Hammer *et al.*, *Nature*

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

21

315:680 (1985)), etc., are well-known in the art and are contemplated for use according to the invention.

Such transgenic animals containing the polynucleotide of the invention also  
5 may be used for long-term production of a protein of interest.

There is also provided a mammalian model for determining the efficacy of gene therapy using the polynucleotide, vector or host cell of the invention. The mammalian model comprises a transgenic animal whose cells contain  
10 the vector of the present invention. Such animals permit testing prior to clinical trials in humans.

The present invention also provides the use of the polynucleotide of the present invention in producing transgenic plants.  
15

The generation of transgenic plants that have increased yield, or increased resistance to disease, pests, drought or salt are well known to those skilled in the art. The present invention also provides for transgenic plant containing cells that contain the polynucleotide of the present invention. Some or all of  
20 the cells comprising the artificial UCOE may originate from plants.

The present invention also relates to the use of polynucleotide of the present invention in functional genomics applications. Functional genomics relates principally to the identification of genes specifically expressed in particular  
25 cell types or disease states and now provides thousands of novel gene sequences of potential interest for drug discovery or gene therapy purposes. The major problem in using this information for the development of novel therapies lies in how to determine the functions of these genes. The polypeptides of the invention can be used in a number of functional genomic  
30 applications in order to determine the function of gene sequences. The functional genomic applications of the present invention include, but are not limited to:

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

22

- (1) Using the polynucleotide of the present invention to achieve sustained expression of anti-sense versions of the gene sequences or ribozyme knockdown libraries, thereby determining the effects of inactivating the gene on cell phenotype.
- (2) Using the polynucleotide of the present invention to prepare expression libraries for the gene sequences, such that delivery into cells will result in reliable, reproducible, sustained expression of the gene sequences. The resulting cells, expressing the gene sequences can be used in a variety of approaches to function determination and drug discovery. For example, raising neutralising antibodies to the gene product; rapid purification of the protein product of the gene itself for use in structural, functional or drug screening studies; or in cell-based drug screening.
- (3) Using the polynucleotide of the present invention in approaches involving mouse embryonic stem (ES) cells and transgenic mice. One of the most powerful functional genomics approaches involves random insertion into genes in mouse ES cells of constructs which only allow drug selection following insertion into expressed genes, and which can readily be rescued for sequencing (G.Hicks *et al.*, Nature Genetics, 16, 338-334). Transgenic mice with knockout mutations in genes with novel sequences can then readily be made to probe their function. At present this technology works well for the 10% of mouse genes which are well expressed in mouse ES cells. Incorporation of the polynucleotides of the present invention into the integrating constructs will enable this technique to be extended to identify all genes expressed in mice.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention will now be described by way of example only and with reference to the accompanying figures wherein;

5

**Figure 1** shows maps of 'empty' vectors CET 200.1, 210, 710 and 720.

Insertion of the Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) gene into the multicloning site results in CET 230, 711 and 721, respectively. All vectors contain a CMV promoter from which inserted genes are expressed.

- 10 However, in the case of CET 210 (and its EGFP-expressing derivative, CET230) although such an inserted gene would be flanked by a UCOE and a *pgk* / puromycin resistance element in the plasmid, the latter is not immediately adjacent. More importantly, it is separated by a *Pvu* I site used to linearise the plasmid before transfection. After integration into the host
- 15 cell chromosome, this results in the gene no longer being flanked, since both the UCOE and the *pgk* / puromycin resistance element will integrate in the same side of the gene. In the case of CET 710 (and its EGFP-expressing derivative, CET 711) and CET 720 (and its EGFP-expressing derivative, CET 721), *Pvu* I linearisation results in the integration of the gene closely flanked
- 20 by the UCOE on one side and the *pgk* / puromycin resistance element on the other. CET 210 (and CET 230) and CET 720 (and CET 721) carry hnRNP-derived UCOEs, while CET 710 (and CET 711) carry an 'artificial'  $\beta$ -actin / PDCD2 -derived UCOE.

- 25 **Figure 2** shows expression of EGFP from various vectors transfected into CHO-K1 cells as measured by median fluorescence on FACS analysis measured on the indicated days post-transfection. 'EGFP' depicts cells transfected with a control (pEGFP) non-UCOE containing plasmid. CET220 shows cells transfected with a plasmid where the EGFP expression unit is
- 30 operably linked to a hnRNP-derived UCOE but not to a *pgk* / puromycin resistance element. Instead a SV40 /neomycin resistance element is used.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

24

The remaining cells are transfected with CET 230, 711 or 721, the structures of which are shown in Figure 1.

5 **Figure 3** shows the proportion of the populations of cells shown in Figure 2 judged to be positive for expression on the indicated days post-transfection.

**Figure 4** shows the expression of EGFP in CHO-K1 cells transfected with vectors CET 220, 230, 721 and 711 as measured by median fluorescence corrected to allow comparison without exceeding the detection capacity of the FACScan. This clearly shows the comparative effect of placing the selectable marker (puro<sup>r</sup>) either 5' (CET230) or 3' (CET721) to the expressible transgene (EGFP).

10 **Figure 5** shows the expression of EGFP in CHO-K1 cells transfected with vectors CET 701, 721, 704, 741, 705, 751, 706, 761, 708 and 781 as measured by median fluorescence corrected to allow comparison without exceeding the detection capacity of the FACScan.

20 **Figure 6** shows the expression levels of EGFP in CHO-K1 cells transfected with vectors comparing 5' human and murine hnRNP UCOEs with a 3' puromycin resistance gene.

**Figure 7** shows the effect of position of the Streptomyces neomycin resistance gene on EGFP expression. CET741 has the selectable marker 3' of the transgene, CET 745 has the marker 5' of the transgene and UCOE. The UCOE is the human RNP UCOE in both cases.

**Figure 8** shows a map of plasmid CET 700

30 **Figure 9** shows a map of plasmid CET 710

**Figure 10** shows the nucleotide sequence of CET710

35 **Figure 11** shows a map of plasmid CET 720

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

25

**Figure 12** shows the nucleotide sequence of CET720

**Figure 13** shows the nucleotide sequence of the wild-type *S. alboniger* puromycin N-acetyl transferase gene.

5

**Figure 14** shows the nucleotide sequence of the modified *S. alboniger* puromycin N-acetyl transferase gene.

**Figure 15** shows the nucleotide sequence of the *S. fradiae* aminoglycoside phosphotransferase gene.

10

**Figure 16** shows the nucleotide sequence of the *S. hygroscopicus* hygromycin phosphotransferase gene.

15

**Figure 17** shows the nucleotide sequence of the *E.coli* aminocyclitol phosphotransferase (*hygro*<sup>s</sup>) gene.

**Figure 18** shows the nucleotide sequence of the transposon Tn5 (*Klebsiella pneumoniae*) neomycin phosphotransferase gene.

20

**Figure 19** shows the nucleotide sequence of the mouse hnRNP A2 *Hind*III fragment.

**Figure 20** shows a map of plasmid CET 1010

25

**Figure 21** shows the nucleotide sequence of CET1010

**Figure 22** shows a map of plasmid CET 1020

30

**Figure 23** shows the nucleotide sequence of CET1020

**Figure 24** shows a map of plasmid CET 1030

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

26

Figure 25 shows the nucleotide sequence of CET1030

Figure 26 shows a map of plasmid CET 1110

5 Figure 27 shows the nucleotide sequence of CET1110

Figure 28 shows a map of plasmid CET 1120

10 Figure 29 shows the nucleotide sequence of CET1120

Figure 30 shows a map of plasmid CET 1130

Figure 31 shows the nucleotide sequence of CET1130

15

## EXAMPLES

**Example 1** Flanking of an expressible gene with UCOEs and selectable elements

20

### Materials and Methods

#### Construction of PGK-Puro CET expression Vectors

25 **CET700**

The CMV-MCS-SV40pA cassette was removed from CET31 (A CMV MCS pA SV40Neo based plasmid) as an *Asel/AflI* fragment, blunt end filled with T4 DNA polymerase and ligated into pPGK-Puro (mPGK promoter, Puromycin resistance gene, bGHpA in pBluescript) that had been digested with *EcoRV*.

30

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

27

**CET 720**

CET20 (8.3kb hnRNP A2 fragment in pBluescript) was digested with *HindIII* to obtain the 8kb RNP UCOE and this was then ligated into CET700 that had also been cut with *HindIII*.

5

**CET710**

The Artificial UCOE was removed from CET 21 (Artificial UCOE in pBluescript) as an *XbaI/ClaI* fragment, blunt end filled with T4 DNA polymerase and ligated into CET700 that had been digested with *HindIII* and again blunt end filled with T4 DNA polymerase.

10

**CET 230**

This vector was constructed by digesting pUC19 with *NarI* and *EcoRI* to remove approximately 160bp, followed by blunting and religation. This removed one of the two *PvuI* and *PvuII* sites in the vector backbone. The CMV-EGFP-SV40pA cassette (with its MCS deleted) was excised from pEGFPN-1 (Clontech), as an *Asel/AflI* digest followed by blunt end filling, and then inserted into the pUC19 vector backbone that had been digested with *NdeI* and *Eco109 I* and again blunt end filled.

15

20

The PGK-Puro-bGpA cassette was then removed from pPGK-Puro as an *EcoRI/XhoI* blunt end filled fragment and inserted into the unique *PvuII* site of the above vector. Finally the 8.3kb hnRNP A2 fragment was inserted into the unique *HindIII* site of this vector as a *HindIII* fragment derived from

25

For clarity:

CET230 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET210

CET711 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET710

30

CET721 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET720

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

28

Vectors based on CET 720 with different antibiotic resistant genes and with alternative promoters or UCOEs can be constructed in the following manner. The PGK promoter (bp11384-11894) and the bghpA (bp 12567-12893) can be removed from CET 720 by restriction digestion. These elements can be  
5 inserted into the pBluescript backbone such that restriction sites are available for the insertion of any resistance gene sequences (derived by PCR or restriction digestion) between the PGK promoter and the bghpA in such a manner as to allow expression of that gene. The CMV-MCS-SV40pA expression cassette can also be removed from CET 720 (bp 10533-11380)  
10 and inserted 5' to the PGK promoter in the above vector; alternatively the mCMV-MCS-SV40pA expression cassette can be placed in the same position (CET 801, 821, 824-EGFP expression versions). The hnRNPA2 UCOE can be removed from CET 720 (bp 2240-10525) by restriction digestion and inserted 5' to the CMV expression cassette in the above  
15 vectors, alternatively other UCOEs (e.g. murine hnRNPA2) can be inserted into the same position (CET 824-EGFP expression version).

For clarity:

CET741 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET740 and  
20 comprises a 5' human RNP UCOE and a 3' *S. fradiae* neo<sup>r</sup> gene.

CET761 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET760 and comprises a 5' human RNP UCOE and a 3' *E. coli* aminocyclitol phosphotransferase (hygro<sup>r</sup>) gene.  
25

CET781 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET780 and comprises a 5' human RNP UCOE and a 3' modified *S. alboniger* puromycin N-acetyl transferase gene.

30 CET821 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET820 and comprises a 5' human RNP UCOE and a 3' wild-type *S. alboniger* puromycin

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

29

N-acetyl transferase gene. Expression of the EGFP transgene is driven by the murine (rather than human) CMV IE promoter.

- 5 CET824 is the EGFP-expressing version of the 'empty' vector CET823 and comprises a 5' murine (rather than human) RNP UCOE and a 3' wild-type *S. alboniger* puromycin N-acetyl transferase gene.

**pCIA vectors**

- 10 This is a series of vectors that easily allow the construction of UCOE expression vectors with the final optimal configuration (UCOE-expression cassette-resistance cassette) when integrated into the chromosome.
- 15 CET 900 is an empty cloning vector in which pairs of rare restriction sites flank the MCS. CET 901 and CET 902 contain the hCMV and mCMV promoters respectively, an MCS and the SV40pA. The same pairs of rare restriction sites also flank these cassettes.
- 20 The CET 1000 series of vectors contain various combinations of UCOEs and resistance expression cassettes. They also contain the same rare restriction sites as the CET 900 series at a position 3' to the UCOE and 5' to the resistance cassette. The vectors also contain linearisation sites 5' to the UCOE and 3' to the resistance cassette.
- 25 Expression cassettes for any transgene can therefore be constructed in the CET 900 series and then easily be transferred into the CET 1000 series such that the ultimate configuration when integrated into the chromosome is the desired UCOE-expression cassette-resistance cassette.
- 30 As described above the antibiotic gene can be exchanged within the CET 1000 series by restriction digestion or PCR.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

30

**Transfection**

CHO K1 cells were transfected and selected according to standard methods and as described in the co-pending applications incorporated by reference.

**5 Results**

With particular reference to Figure 2, comparison of cells transfected with CET 721 and CET 230 shows a consistently higher level of expression obtained with CET 721. These two vectors are similar in that both carry an 8kb hnRNP-derived UCOE operably-linked to the CMV promoter driven EGFP gene and both carry the *pgk/puromycin* resistance gene element. However, following linearisation with *Pvu* I, integration of CET 230 into the host cell chromosome results in the elements being positioned in the order: *pgk/Puro*, hnRNP UCOE, EGFP gene. The same process with CET 721 results in the EGFP gene being flanked by the UCOE and the *pgk/Puro*. The levels of expression obtained with CET 230 are not significantly higher than those obtained with CET 220, a vector carrying no *pgk/Puro* element but with the same UCOE and promoter driving EGFP expression. All UCOE carrying vectors show greatly increased expression compared with the basic EGFP expression plasmid.

Figure 3 shows that increased expression as expressed by median fluorescence is also reflected in an increased proportion of cells within the transfected population judged to be positive, in terms of expression, at all time points following transfection. This is a measure of the lack of position effects, since random integration of the construct would normally result in a range of expression levels within the (non-clonal) population of transfected cells. This is overcome by the combination of 5' UCOE and 3' selectable element, resulting in a homogenous, highly-expressing population.

The levels of expression in some of the pools of cells in Figure 2 are so high that the fluorescence produced has exceeded the capacity of the detector.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

31

In Figure 4, measurements have been corrected to the linear region of the detector's response to allow comparison between constructs. This shows that the combination of UCOE and 3' flanking selectable element used in CET 721 has produced an approximately 7-fold increase in levels of expression of EGFP as compared with that obtained with the UCOE alone (CET220) or that obtained with the selectable element (*puro<sup>r</sup>*) placed 5' to the UCOE. It is clear that flanking the expressed transgene with the UCOE and selectable marker is required to obtain the boost in expression.

This effect is not restricted to a particular selectable marker. Figure 7 compares expression of EGFP operable linked to a 5' human RNP UCOE and either a 5' (CET745) or 3' (CET741) placed *S. fradiae* neomycin resistance gene. There is almost a doubling of the already high expression level.

15

#### **Example 2 Effectiveness of other 3' flanking selectable markers**

##### **Results**

Figure 5 shows the effect of flanking the EGFP transgene with a 5' human RNP UCOE and various 3' flanking antibiotic resistance genes. CET701 is a control containing no UCOE, but with the wild-type *S. alboniger* *puro<sup>r</sup>*. CET 721 has both the 5' UCOE and 3' *puro<sup>r</sup>*. CET704 contains the *S. fradiae* *neo<sup>r</sup>* but no UCOE, CET741 has both. CET705 contains the *S. hygrosopicus* *hygro<sup>r</sup>* but no UCOE, CET751 has both. CET706 has the *E. coli* *hygro<sup>r</sup>* but no UCOE, CET781 has both. CET708 has the codon-modified *puro<sup>r</sup>* but no UCOE, CET781 has both. In all cases the boosting effect of the 3' flanking resistance gene is evident.

25

#### **Example 3 Combination of other UCOEs and Puro selectable element**

30

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

32

**Results**

As shown in Figures 2 and 3, expression from a comparable plasmid carrying an artificially constructed UCOE (CET 711) was comparable to that obtained with the RNP UCOE both in terms of median fluorescence and proportion of positive cells. This demonstrates that the phenomenon of amplification of the effect of a UCOE by a second flanking CpG-rich element is a general one, not confined to a particular combination of the RNP UCOE and the *pgk/Puro* element. The comparison of CET 711 and CET 721 expression in Figure 4 indicates a slightly lower level of expression was obtained with CET 711, but this was still at least 6-fold higher than that obtained with a UCOE alone.

Figure 6 shows the comparable effect obtained with either a human hnRNP UCOE using the murine CMV promoter to drive expression (CET821) and the murine equivalent (CET824). CET721 comprises the human hnRNP UCOE and uses the human CMV promoter.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

33

## CLAIMS

1. An isolated polynucleotide comprising:
  - a. an extended methylation-free CpG island
  - 5 b. an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal
  - c. a selectable marker operably linked to a promoterwherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the  
10 sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.
- 15 2. An isolated polynucleotide comprising:
  - a. an extended methylation-free CpG island
  - b. an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal
  - c. a selectable marker operably linked to a promoterwherein both the CpG island and the selectable marker are operably-  
20 linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 1500bp of the  
25 proximal end of the selectable marker.
3. An isolated polynucleotide comprising:
  - a. an extended methylation-free CpG island
  - b. an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal
  - 30 c. a selectable marker operably linked to a promoterwherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

34

in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 1000bp of the proximal end of the selectable marker.

4. An isolated polynucleotide comprising:
  - a. an extended methylation-free CpG island
  - b. an expressible nucleic acid terminated by a polyadenylation signal
  - c. a selectable marker operably linked to a promoterwherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 500 bp of the proximal end of the selectable marker.
5. The isolated polynucleotide of any one of the above claims, wherein the selectable marker is an antibiotic resistance gene.
6. The isolated polynucleotide of claim 5, wherein the antibiotic resistance gene is obtained from a *Streptomyces* species.
7. The isolated polynucleotide of either of claim 6 wherein the antibiotic resistance gene is a puromycin resistance gene.
8. The isolated polynucleotide of claim 7 wherein the puromycin resistance gene is the puromycin N-acetyl transferase gene from *Streptomyces alboniger*.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

35

9. The isolated polynucleotide of claim 8 wherein the puromycin resistance gene is a modified puromycin N-acetyl transferase gene from *Streptomyces alboniger*.
- 5 10. The isolated polynucleotide of claim 9 comprising the sequence of Fig 14.
11. The isolated polynucleotide of claims 6 wherein the antibiotic resistance gene is a neomycin resistance gene.
- 10 12. The isolated polynucleotide of claim 11 wherein the neomycin resistance gene is the aminoglycoside phosphotransferase gene from *Streptomyces fradiae*.
13. The isolated polynucleotide of claim 6 wherein the antibiotic resistance  
15 gene is a hygromycin resistance gene.
14. The isolated polynucleotide of claim 13 wherein the antibiotic resistance gene is the hygromycin phosphotransferase gene from *Streptomyces hygroscopicus*.
- 20 15. The isolated polynucleotide of claim 6 wherein the antibiotic resistance gene is a bleomycin resistance gene.
16. The isolated polynucleotide of claim 15 wherein the bleomycin resistance  
25 gene is the bleomycin binding protein from *Streptomyces verticillus*.
17. The isolated polynucleotide of claim 15 wherein the bleomycin resistance gene is the bleomycin N-acetyltransferase from *Streptomyces verticillus*.
- 30 18. The isolated polynucleotide of claim 6 wherein the antibiotic resistance gene is a blastidicin resistance gene.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

36

19. The isolated polynucleotide of claim 18 wherein the blasticidin resistance gene is the blasticidin S-acetyltransferase gene from *Streptomyces verticillium*.
- 5 20. The isolated polynucleotide of claim 5, wherein the antibiotic resistance gene is the aminocyclitol phosphotransferase from *Escherichia coli*.
21. The isolated polynucleotide of claim 5, wherein the antibiotic resistance gene is the neomycin phosphotransferase gene from transposon Tn5.
- 10 22. The isolated polynucleotide of any one of the above claims wherein the extended methylation-free CpG island comprises an 8kb DNA fragment spanning the human hnRNP A2 gene.
- 15 23. The isolated polynucleotide of any one of claims 1–21 wherein the extended methylation-free CpG island comprises an 8kb DNA fragment spanning the murine hnRNP A2 gene.
24. The isolated polynucleotide of claim 23 wherein the extended
- 20 methylation-free CpG island comprises nucleotides 1–7898 of the sequence of Figure 19.
25. The isolated polynucleotide of any one of claims 1–21, wherein the extended methylation-free CpG island comprises a 2.0 kb DNA fragment
- 25 spanning the human  $\beta$ -actin CpG island/ promoter region and a 1.8 kb DNA fragment spanning the human PDCD2 CpG island/ promoter region.
26. A vector comprising the polynucleotide of any one of the previous claims.
- 30 27. A vector so constructed as to deliver, when linearised and integrated into a chromosome, the polynucleotide of any one of claims 1–25.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

37

28. The vector of claim 26, wherein the vector is an episomal vector.
29. The vector of claim 26, wherein the vector is an integrating vector.
- 5 30. The vector of claim 26, wherein the vector is a plasmid.
31. The vector of any one of claims 26–30, wherein the expressible nucleic acid is a therapeutic nucleic acid.
- 10 32. The vector of any one of claims 26–30, wherein the expressible nucleic acid encodes a recombinant protein for expression in an *in vitro* cell culture system.
33. A vector comprising:
- 15 a. an extended methylation-free CpG island  
b. a multiple cloning site  
c. an antibiotic resistance gene obtained from a *Streptomyces* species
- wherein both the CpG island and the selectable marker are operably-
- 20 linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free CpG island, multiple cloning site, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the multiple cloning site is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.
- 25 34. The vector of claim 33 wherein the multiple cloning site is further operably linked to a promoter.
35. The vector of claim 34 wherein said promoter is a cytomegalovirus
- 30 immediate/early promoter.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

38

36. The vector of any one of claims 26–31 comprising nucleotides 1–10551 of the sequence of Figure 10.
37. The vector CET 710.
5. 38. The vector of any one of claims 26–31 comprising nucleotides 1–13545 of the sequence of Figure 12.
39. The vector CET 720.
- 10 40. The vector CET 740.
41. The vector CET 760.
- 15 42. The vector CET 780.
43. The vector CET 820.
44. The vector CET 823.
- 20 45. The vector comprising nucleotides 1–12039 of the sequence of Figure 21.
46. The vector CET 1010.
- 25 47. The vector comprising nucleotides 1–11646 of the sequence of Figure 23.
48. The vector CET 1020.
- 30 49. The vector comprising nucleotides 1–9027 of the sequence of Figure 25.

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

39

50. The vector CET 1030
51. The vector comprising nucleotides 1–12221 of the sequence of Figure 27.
- 5 52. The vector CET 1110
53. The vector comprising nucleotides 1–11828 of the sequence of Figure 29.
- 10 54. The vector CET 1120
55. The vector comprising nucleotides 1–9209 of the sequence of Figure 31.
56. The vector CET 1130
- 15 57. A host cell transfected with the vector of any of claims 26–56.
58. Use of the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–56, or the host cell of claim 57 to obtain expression of an expressible nucleic acid.
- 20 59. Use of the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–56, or the host cell of claim 57 in cell culture system to obtain expression of a desired gene product.
- 25 60. Use of the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–56, or the host cell of claim 57 for therapy
61. Use of the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–567, or the host cell of claim 57 for the manufacture of a composition for use in gene therapy.
- 30

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

40

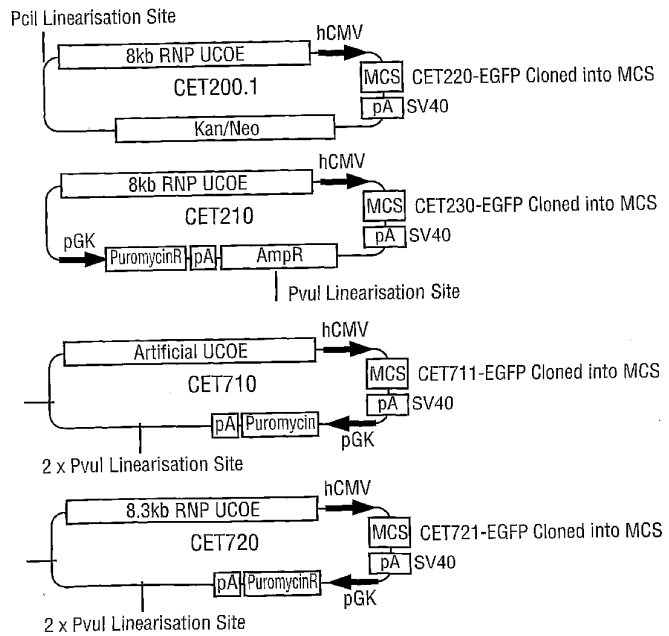
62. A method of treatment, comprising the administering to a patient in need of such treatment a pharmaceutically effective amount of the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–56, or the host cell of claim 57.
- 5
63. A pharmaceutical composition comprising the polynucleotide of any of claims 1–25, the vector of claims 26–56, or the host cell of claim 57 in combination with a pharmaceutically acceptable excipient.
- 10
64. A non-human transgenic animal comprising an artificially introduced extended methylation-free CpG island element and an artificially introduced selectable marker, wherein both the CpG island and the selectable marker are operably-linked to the expressible nucleic acid, and the components are positioned in the order: extended methylation-free
- 15
- CpG island, expressible nucleic acid, selectable marker, in the 5' to 3' orientation with respect to the sense strand of the expressible nucleic acid, and the polyadenylation signal at the 3' end of the expressible nucleic acid is within 2000bp of the proximal end of the selectable marker.
- 20

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

1/93

FIG. 1



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

2/93

FIG. 2

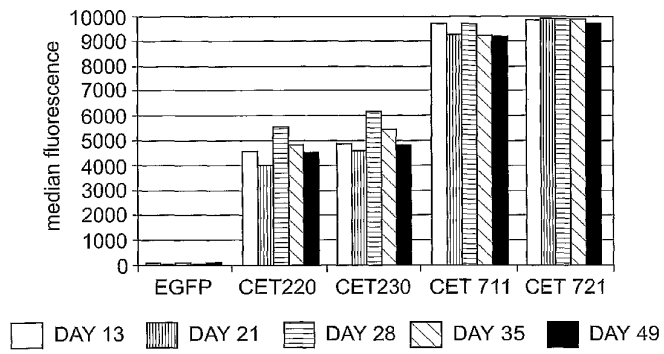
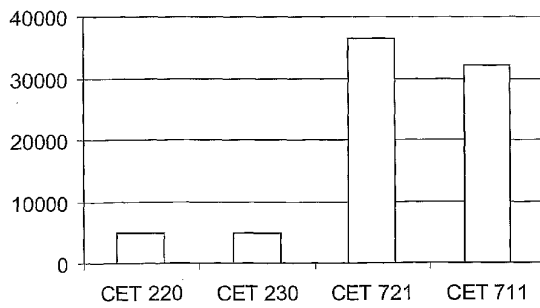


FIG. 4

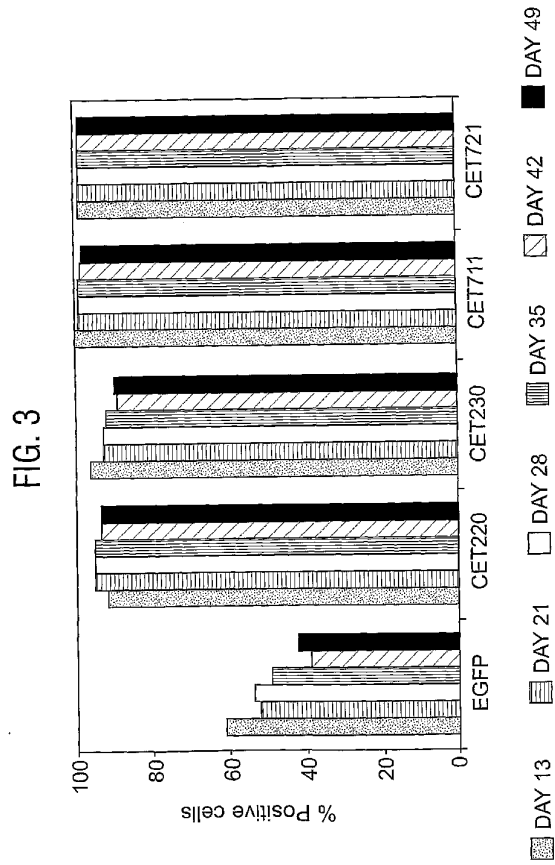


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

3/93

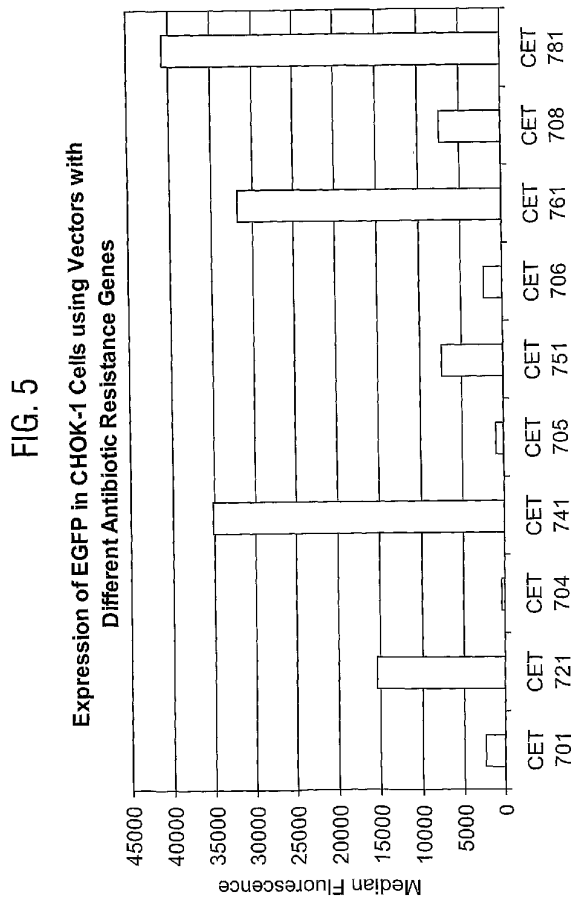


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

4/93

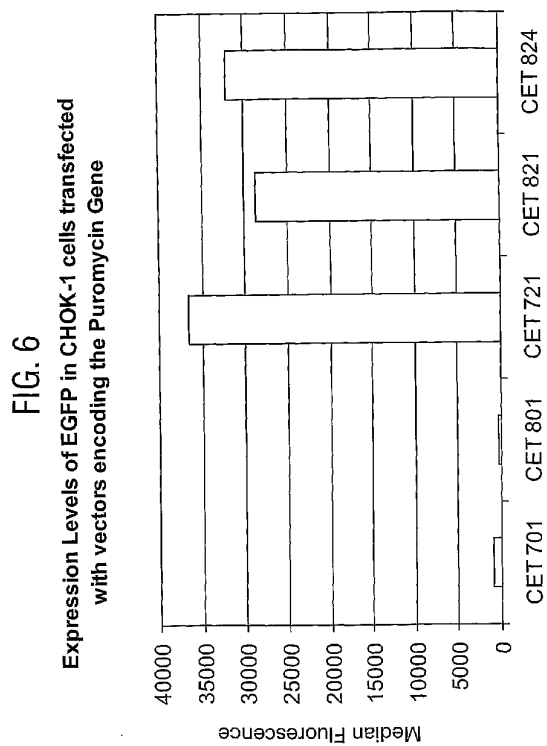


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

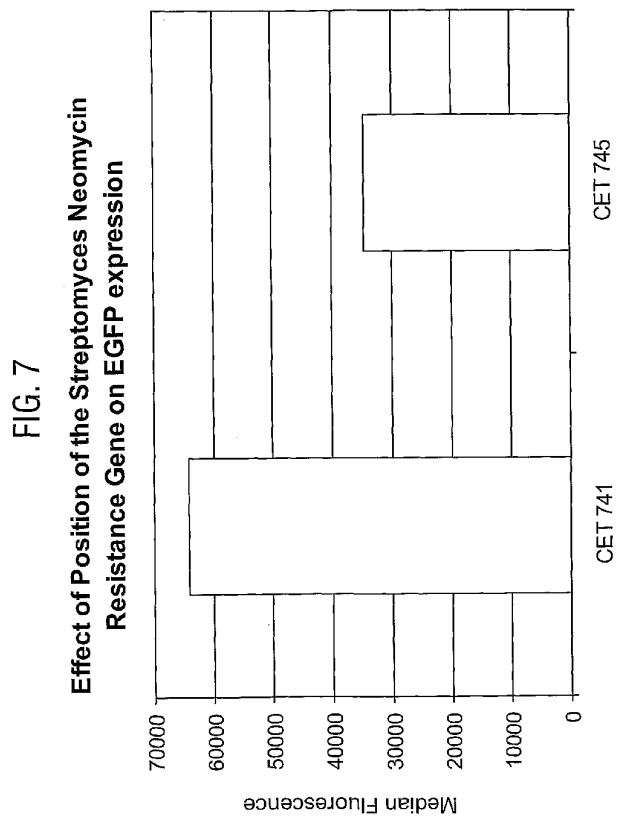
5/93



WO 02/081677

PCT/GB02/01479

6/93



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

7/93

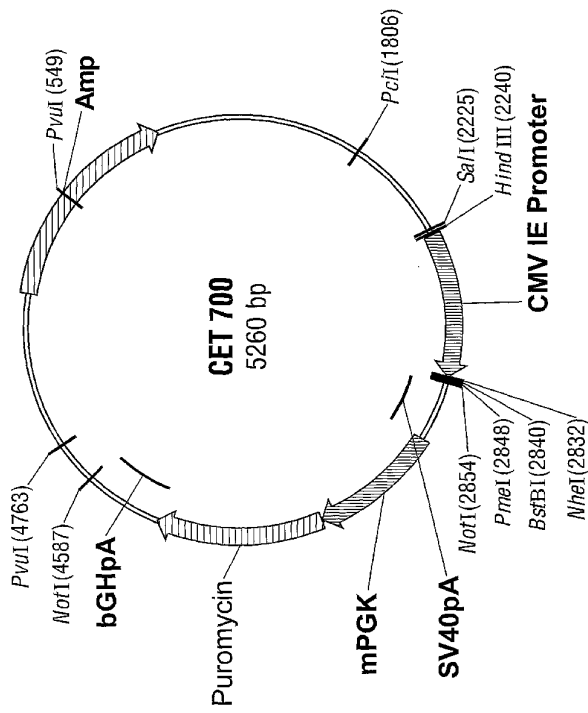


FIG. 8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

8/93

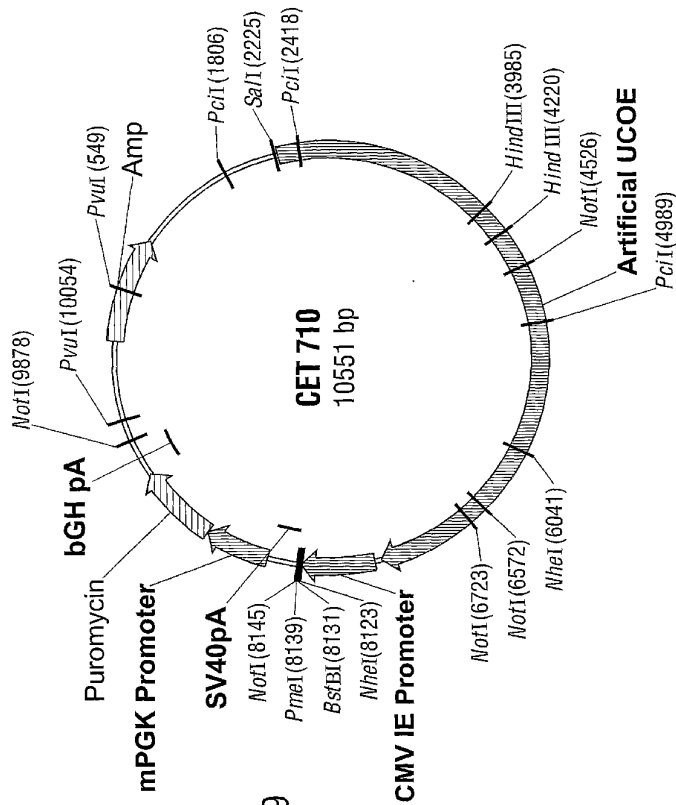


FIG. 9

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

9/93

## FIG. 10 CET710 nucleotide sequence

```

1  GGTGGCACTT TTCGGGGAAG TGTGCGCGGA ACCCCTATTT GTTTATTTTT
CCACCGTGAA AAGCCCCCTT ACACGCGCCT TGGGGATAAA CAAATAAAAA
51  CTAAATACAT TCAAAATATG ATCCGCTCAT GAGACAATAA CCCTGATAAA
GATTATGTA AGTTTATACA TAGGCGAGTA CTCTGTTATT GGGACTATTT
101  TGCTTCAATA ATATTGAAAA AGGAAGAGTA TGAGTATTC AATTTCCGCT
ACGAAGTTAT TATAACTTTT TCCTTCTCAT ACTCATAAGT TGTAAAGGCA
151  GTCGCCCTTA TTCCTTTTTT TGCGGCATTT TGCCCTCCCTG TTTTTCGTC A
CAGCGGGAAT AAGGGAAAAA ACGCCGTAAA ACGGAAGGAC AAAAAGGAGT
201  CCCAGAAACG CTGGTGAAAG TAAAGATGCG TGAAGATCAG TTGGGTGCAC
GGGTCTTTGC GACCACTTTC ATTTCTACG ACTTCTAGTC AACCCAGCTG
251  GAGTGGGTTA CATCGAAGTC GATCTCAACA GCGGTAGAT CCTTCAGAGT
CTCACCCCAAT GTAGCTTGAC CTAGAGTTGT CGGCATTTTA GGAACCTCA
301  TTTGCCCCCG AAGAACGTTT TCCAATGATG AGCAGTTTAA AAGTTCTGCT
AAACCGGGCG TTCTTGCAAA AGGTACTAC TCGTAAAAAT TTCAAGACGA
351  ATGTGGCGCG GTATTATCCC GTATTGACCG CGGGCAAGAG CAACTCGGTC
TACACCGCGC CATATAGGG CATACCTCGG GCCCTTCTC GTTGAGCCAG
401  CGCGCATACA CTATTCTCAG AATGACTTGG TTGAGTACTC ACCAGTCACA
CGGCGTATGT GATAAGAGTC TTAAGTGAAC AACTCATGAG TGGTCAGTGT
451  GAAAAGCATC TTACGGATGG CATGACAGTA AGAGAATTAT GCACTGCTGC
CTTTTCGTAG AATGCTTACC GTACTGTCTC TCTCTTAATA CGTCACGAGC
501  CATAACCATG AGTGATAACA CTGCGGCCAA CTACTTCTG ACAACGATCG
GTATTGGTAC TCACTATTGT GACGCCGGTT GAATGAAGAC TGTTCGTAGC
551  GAGGACCGAA GGAGCTAACG GCTTTTTTGC ACAACATGGG GGATCATGTA
CTCTGGCTTT CCTCGATTGG CGAAAAACG TGTGTACCC CCTAGTACAT
601  ACTCGCCTTG ATCGTTGGA ACGGAGCTG AATGAAGCCA TACCAACGA
TGAACGGAAC TAGCAACCTT TGGCTTCGAC TTACTTCTGT ATGCTTTGCT
651  CGAGCGTGAC ACCAGGATGC CTGTAGCAAT GGCACAACG TTGCGCAAC
GCTCGCACTG TGGTGCTACG GACATCGTTA CCGTTGTTGC AACGCGTTG
701  TATTAACTGG CGAAGTACTT ACTCTAGCTT CCGGCAACA ATTAATAGAC
ATAATTGACC GCTTGATGAA TGAGATCGAA GGGCCGTTGT TAATTATCTG
751  TGGATGGAGG CGGATAAAGT TGCAGGACCA CTTCTGCGCT CGGCCCTTCC
ACCTACCTCC GCCTATTTC ACGTCTGCTT GAAGACGCGA GCCGGGAAGG
801  GGCTGGCTGG TTTATTGCTG ATAAATCTGG AGCCGGTGAG CGTGGGTCTC
CCGACCGACC AAATAACGAC TATTAGACG TCGGCCACTC GCACCCAGAG
851  GCGGTATCAT TGCAGCACTG GGGCCAGATG GTAAGCCCTC CCGTATCGTA
CGCATAGTA ACGTCTGAC CCGGCTCTAC CATTCGGGAG GGCATAGCAT
901  GTTATCTACA CGACGGGAG TCAAGCAACT ATGGATGAAC GAAATAGACA
CAATAGATGT GCTGCCCTTC AGTCCGTTGA TACCTACTTG CTTTATCTGT
951  GATCGCTGAG ATAGTTCCTT CACTGATTAA GCATTGCTAA CTGTCAGACC
CTACGCACTC TATCCACGGA GTGACTAATT CGTAACCAT GACAGTCTGG
1001  AAGTTTACTC ATATATACTT TAGATTGATT TAAACTTCA TTTTAAATTT
TTCAAATGAG TATATATGAA ATCTAACTAA ATTTGAAAT AAAAATTA
1051  AAAAGGATCT AGGTGAAGAT CCTTTTGAT AATCTCATGA CCAAAATCCC
TTTTCCTAGA TCCACTTCTA GGAAAACTA TTAGATGACT GGTTTTAGGG
1101  TTAACGTGAG TTTTCGTTC ACTGAGCGTC AGACCCGTA GAAAAGATCA
AATTCGACTC AAAAGCAAGG TGACTCGCAG TCTGGGGCAT CTTTCTAGT
1151  AAGGATCTTC TTGAGATCCT TTTTCTGCG GCGTAATCTG CTGCTTGCAA
TTCCTAGAAG AACTCTAGGA AAAAAAGAG CGCATTAGAC GACGAACGTT
1201  ACAAAAAAAC CACCGCTACC AGCGGTGGTT TGTTCGCGG ATCAAGAGCT
TGTTTTTTTG GTGGCGATGG TCGCCACCAA ACAACGGCC TAGTTCTCGA
1251  ACCAACTCTT TTTCCGAAGG TAACTGGCTT CAGCAGAGCG CAGATACCAA
TGGTTGAGAA AAAGGCTTCC ATTGACCGAA GTCGTCCTCG GTCTATGGTT
1301  ATACTGTCTT TCTAGTGTAG CCGTAGTTAG GCCACCACTT CAAGAACTCT
TATGACAGGA AGATCACATC GGCATCAATC CGTGGTGAA GTTCTTGAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

10/93  
FIG. 10(contd.)

1351 GTAGCACC GC CTACATACCT CGCTCTGCTA ATCCTGTAC CAGTGGCTGC  
CATCGTGGCG GATGTATGGA GCGAGACGAT TAGGACAATG GTCACCGACG  
1401 TGCCAGTGGC GATAAGTCGT GTCTTACC GG GTTGGACTCA AGACGATAGT  
ACGGTCACCG CTATTACGCA CAGAATGGCC CAACCTGAGT TCTGCTATCA  
TACCGCATAA GCGCGAGCGG TCGGGCTGAA CGGGGGGTTC GTGCACACAG  
1451 ATGGCCCTATT CCGCGTCGCC AGCCCGACTT GCCGCCCAAG CACGTGTGTC  
CCCAGCTTGG AGCGAACGAC CTACACCGAA CTGAGATACC TACAGCGTGA  
1501 GGGTGAACCC TCGCTTGCTG GATGTGGCTT GACTCTAIGG ATGTGGCACT  
1551 GGTATGAGAA AGCGCCACCG TTCCCGAAGG GAGAAAGGCG GACAGGTATC  
CGATACTCTT TCGCGGTGCG AAGGGCTTCC CTCTTTCCGC CTGTCCATAG  
1601 CGGTAAAGCG CAGGGTCGGA ACAGGAGAGC GCACGAGGGA GCTTCCAGGG  
GCCATTGCCG GTCCAGCCT TGTCTCTCG CGTGCTCCTC CGAAGGTCCC  
1651 GGAAACGCCCT GGTATCTTTA TAGTCCTGTC GGGTTTCGCC ACCTCTGACT  
CCTTTGCGGA CCATAGAAAT ATCAGGACAG CCCAAAGCGG TGGAGACTGA  
1701 TGAGCGTCGA TTTTGTGTAT GCTCGTCAGG GGGGCGGAGC CTATGGA AAA  
ACTCGCAGCT AAAAACACTA CGAGCAGTCC CCCCCTTCG GATACCTTTT  
1751 AGCGCAGCAA CGCGGCCCTT TTACGCTTCC TGGCCTTTTG CTGGCCTTTT  
TCCGCTCGCT GCGCCGGA AAATGCCAAG ACCGGA AAAC GACCGGA AAA  
1801 GCTCACATGT TCTTCTCTGC GTTATCCCTT GATTCGTG TG ATAACTGAT  
GGAGGTGTA AGAAAGGACG CAATAGGGGA CTAAGACACC TATTTGGCATA  
1851 TACCGCTTTT GAGTGAGCTG ATACCGCTCG CCGCAGCCGA ACAGCCGAGC  
ATGGCGGAAA CTCACCTCGAC TATGGCGAGC GCGGTTCGGCT TGTGTGGCTG  
1901 GCAGCGAGTC AGTGAGCGAG GAAGCGGAAG AGCGCCCAAT ACGCAAAACCG  
CGTCGCTCAG TCACTCGCTC CTTCGCTTTC TCGCGGGTTA TCGCTTTGGC  
1951 CCTCTCCCGC CGCGTGGGCC GATTCATTA TCGAGCTGGC ACAGCAGGTT  
GGAGAGGGGC GCGCAACCGG CTAAGTAATT ACGTCGACCG TGTGTCCAA  
2001 TCCCGACTGG AAAGCGGGCA GTGAGCGCAA CGCAATTAAT GTGAGTTAGC  
AGGGCTGACC TTTCGCGCGT CACTCGCGTT GCGTTAATTA CACTCAATCG  
2051 TCACCTCATTA GGCACCCCGA GCTTTACACT TTATGCTTCC GGTCTGATG  
AGTGACTAAT CCGTGGGGTC CGAAATGTGA AATACGAGG CCGAGCATAC  
2101 TTGTGTGGAA TTGTGAGCGC ATACCAATTT CACACAGGAA ACAGCTATGA  
AACACAGCTT AACACTCGCC TATTGTAAA GTGTCTCCTT TGTGATACT  
2151 CCATGATTAC GCCAAGCGCC CAATTAACCC TCACTAAAGG GAACAAAAGC  
GGTACTAATG CCGTTCGCGC GTTAATTGGG AGTGATTTCC CTGTGTTTCG  
2201 TGGGTACCGG GCGCCCGCTC GAGGTCGACG GTATCGATAA GCTCGATAAG  
ACCCATGGCC CGGGGGGGAG CTCACGCTGC CATAGCTATT CGAGCTATTC  
2251 CTCATGGCAC CTGTATTGTA CTCTTATCAG TCATTATATG GACTTTAACT  
GAGTACCGTG GACATAACAT GAGAATAGTC AGTAATATAC CTGAAATTGA  
2301 TCCCCAGATA TTATTGGGC TCCTCCATAA GACTGTGAGC ATCTGACCAC  
AGGGGTCTAT AATAAACCCG AGGAGGTATT CTGACACTCG TAGACTGGTG  
2351 TGGAGTGTG CTTCCTTTA TATCCCTGTT ATCAAGCACA AGGTGAGGCA  
ACCTCACAAC GAAGGGTAAT ATAGGGACAA TAGTTCGTGT TCCAGTCCGT  
2401 CAGAGTAAGA CTCAAAACAT GTTTTGGAAAT GTATGACTGG TATGAACCTAC  
GTCTCATCTT GAGTTTGTGA CAAAACCTTA CATACGTACC ATACTTGATG  
2451 AAACCACTAA GCTGATGTTT TCATTTGAG TCTATAAATC TAATTTGTG  
TTTGGTCTAT CGACTACAAA AGTAAAACCT AGATATTAG ATTAACACAC  
2501 GTGGTTTGT GTATGGCTCA AGGCTCAAAT TGTAAAATTT AATATTAATG  
CACCAAAACA CATACCGAGT TCCGAGTTTA ACATTTTAAA TTATAATACA  
2551 GACCAAGGAA AGTATACCC AGAACCTCAA TTTCTCACC TTCAAAATGG  
CTGGTTTCTT TCAATATGGG TCTGGAGTT AAAGGAGTGG AAGTTTACC  
2601 GGCAGTTTCT CACTCATGG TCTGCTGTC GATTTTAAAT GAGCTCATGC  
CCGTCAAAGA GTGAGTAACC AGACGACAGT GCTAAAATTA CTGAGTACG  
2651 ACAAACAGCC CTTTATATAA GGTAACTGCT GGATAAATGT TGGCTACTAT  
TGTGTGTCG GAAATATAT CCATTCACGA CCTATTTACA ACCGATGATA  
2701 AATAAAATAA GCTCTAAGA TACTTGGTCA GCACAAGTAC TACCAAGAG  
TTATTTTAT CCAGATTTCT ATGAACAGT CGTGTCATG ATGGGTCTC

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

11/93  
FIG. 10(contd.)

```

2751 TATGCACGTGT AAGTAAACTG ACAAATTTGT GTATCTAAAA CTGGCCAGAT
ATACGTGACA TTCATTTGAC TGTTTTAAACA CATAGATTTT GACCGGTCTA
2801 GAAAGAGAAA CTTTAAAGGG GCCCTTCTGC GTGCCCGACA CTGTGCTAGG
CTTCTCTTTT GAAAAATCCC CGGGAAGACG CACGGGCTGT GACACGATCC
2851 CACTCACACT ATCCCGACCC GAGAAACCGA TCTGCGACCC AGAGGAACTT
GTGAGTGTGA TAGGGCTGGG CTCTTTGGCT AGACGCTGGG ICTCTTGAA
2901 ACCAAGCCTC CAGCATCTTG TGCAGCCCTA CTCATGGGAC CATCTGGATA
TGGTTCGGAG GTCTAGAAC ACGTCGGGAT GAGTACCTTG GTAGACCTAT
2951 CCCACCCCTT TCTTTACAGG GAGCAGAACA CACCTCTTAT GTGTCAAGAA
GGTGGGAAAC AGAAATGTCC CTCTCTCTGT GTGGAGATAA CACACTCTTT
3001 ACAAACTCCA GGAAGTATAT TTTTACCTGA GCAATATCTT GAAAAATGTA
TCTTTTCACT CTTTATATAA AAAATGGACT CCGTTATAGA CTTTAAACAT
3051 TGCTACAGCC TCCAAAGTGA GTCTTCTCTT CAGTACCTCT CTTTAGGCA
ACGATGTCCG AGGTTTCACT CAGAAGGAGA GTCATGGAGA GAAATCCGT
3101 CATGGAGCCC TTTCTTCCAA GTATTATGTT TAACCACTTA ATGAATGAAG
GTACTCTGGG AAAGAAGGTT CATATACAA ATTGGTGAAT TACTTACTTC
3151 TCCTGAAACT GCTTACCCAT GCTCCCTATA ATCTCTGAGT AATCTTCTTC
AGGACTTTGA CGAATGGGTA CGAGGGATAT TAGAGACTCA TTGAAGGAA
3201 TTCACAACC TCAGGCATAA TCTCATCTTC TGTTCCTATT ACAATTTCAA
AAGGTGTTGG AGTCCGTATT AGAGTAGAAG ACAAAGATAA TGTAAAGTT
3251 ATTCTGGAAA AAGGAAGTTG TGGTCTGAAA TTATATGGTC CAGATGATCT
TAAGACCTTT TCCCTCAAC ACCAGACCTT AATATACCAG GTCTACTAGA
3301 GAAACAAAAA GGACAGCACT ATTAGTAATC ATTTAGTTTT GAAGACAGTC
CTTTGTTTTT CTGTCTCTGA TAATCATTAG TAAATCAAAA CTTCTGTCTG
3351 TAATAATTTG CTGTCTCTAA AGTACTATAT TCCCTATAGT TCTGGCATTT
ATTATTAAC GACAGAGATT TCATGATATA AGGGATATCA AGACCGTAAA
3401 TAGATAAAGG GTCATAAATT AAATGCCAT ATGGTGACAT TATTCAGTGA
ATCTATTTCC CAGTATTTAA TTTACGGATA TACCAGTGA ATAAGTCACT
3451 TTCAGACTTC ACAGCCTTTT TTTTTTTTT ACAAAGGTGT TCCAGGCATG
AAGTCTGAAG TGTGGGAAAA AAAAAAATAA TGTTCACACA AGGTCCGTAC
3501 AAAAAATTTA AAGTACTATA CCTTCTCTAA TTTTACCTTT AAGTTGCTCC
TTTTTAAAAA TCCATGATAT GGAAAGGATT AAAATGGAAA TTTCAACAGG
3551 TGGAAATATC TGGGTGACA AAGCGATGA AACTGAACTG AGACTTAAAA
ACCTTTATAG ACCCACTGTT TCCGCTACT TTGACTTGAC TCTGAATTTT
3601 AAAAGATTAC CCACTGGTT GTGCAACAGC CTGCTTATGT CCCAATCTCC
TTTTCTAATG GGTGGACCAA CACGTGTTCC GACGAATACA GGCTTAGAGG
3651 AGCTAGGGT CTGATGCTCC TTGCTGCAGT AATATGCTTT GTGGCATCTG
TCAGATCCCA GACTAGGAGG AACGACGTCA TTATACGAAA CACCGTAGAC
3701 GAGCACCTTT TGGGGCTTAA ACAGCCACAA ACCCTGCAGA GATGAGCAAC
CTCCGTGAAA ACCCGGATTT TGTGGGTGTT TGGGACGTCT CTACTCGTGG
3751 AGACTTAAAG TGGAGACACA CTGATTCTCC TGTTCCTGGG GGAGGATTTCT
TCTGAATTCG ACCTCTGTGT GACTAAGAGG ACAAAGACCC CCTCCTAAGA
3801 CAGAAGGTGG CTCATATGAG TAAAAATCGT TTTTCTGGG TAGTTGATTC
GTCTCCACC GAGTATACTC ATTTTATAGA AAAAGGACCC ATCAACTAAG
3851 CTAAAAACTA AAAAAGAATA CAGAGAAAAG TTTTATCTTC AAACAAAAACA
GATTTTGTAT TTTTCTTAT GTCTCTTTTC AAAATAGAAG TTTGTTTTGT
3901 GCAATTCACA TATTTTATCC TCTGCACGTA AAAGTAAAAA TAACAACAAC
CGTTAAGTGT AAAAAATAGG AGACGTGCAT TTTGACTTTT ATTGTTGTTG
3951 AAAAAAGAAA TGAAGTTT TGCTTTCAGG AATAAGCTTT TAAAAATCCAG
TTTTTCTTT ACTTCAAAA ACGAAAGTCC TTATTCGAAA ATTTTAGGTC
4001 AAAGTATGTT TCGTCCGTA CACGCAACTG AGTTGCCCTC TAGAGGTGGT
TTTGATCTAA AGCAGGCCAT GTGCGTTGAC TCAACGGAGG ATCTCCACCA
4051 TTGAGTTAAT CAAATTAATA AGACTGATCG TTAAGAACGA CTGCCAAAAA
AACTCAATTA GTTTAATAT TCTGACTAGC AATCTTGTCT GACGGTTTTT
4101 TACGAAAAAG CTACTGGGAT CCACTCTTCC AAGACAATTT CTATTATCTG
ATGCTTTTTT GATGACCTTA GGTAGAAAG TTCTGTAAA GATAATAGAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

12/93  
FIG. 10(contd.)

```

4151 AATTAACACC ATACCTGGTA CCCACTGATT AAAAGCTGGG GGTACCAAT
      TTAATTGTGG TATGGACCAAT GGGTGACTAA TTTTCGACCC CCAATGGTTA
4201 GCGCGTGGGC ACAGTTAGAA GCTTATGTAG CAAAAATGAG CACATCCTGG
      CGCGCACCCG TGTCAATCTT CGAATACATC GTTTTATCTC GTGTAGGACC
4251 AAGGGCCCGG GAGAAGGTGC TCCTGGGGCA CGCGGGAGAG GGAGCTCTGA
      TTCCCGGGCC CTCITCCACG AGGACCCCGT CGCGCCTCTC CTTCTGAGACT
4301 GGCTGGGGCG GCAGCGGTGC TTGCCGCGGT CCCCCTGGTC GCTCCCGGAA
      CCGACCCCGC COTCCGACG AACGGCGGCA GGGGAGCCAG CGAGGGCCTT
4351 TTAACGCGCG GCACGCGTCG GAGGCATGSC CCGGTCCCGA CCCCCTTGG
      AATTGGCGCG CGTCCGACG CTCGGTACCG CGGCAGGCT GGGGCAAAAC
4401 CGGCTCACCT CGCAGGCGCG CACAGCACGG CTGCTCGCGG CAGCAGAAGA
      GCCGAGTGGG GCGTCCGGCC GTGTCTGTGC GACGAGCGCC GTCTCTTCT
4451 GGAAGATGCA GCGGTGGAAG GCGTCCGGCC GGCAGGCGAG CGCGCATATC
      CTTCTACCTT CGCCACCTTC CGCAGGCGCG CCGGTCCGTC GCGCGTATG
4501 ACCTGCAGCA GGAAGGAGAG GCGGCGGGCG CACAGCTCGC AGGCCAGGGC
      TGGACGTCTG CTTCTCTCTC GCGCGCGGCG GTGTCTGAGC TCCGGTCCCG
4551 CTGGGGCCCC GGCAGCGCGG CCGCGGCCAG CCATGCGCGC CCGCGGCCCA
      GACCGCGGGG CCGTCCGGCC GCGCGGGGTC GGTACGGCGG GCGGGCGGGT
4601 CCTTGCTGGG GAACTGCTCG CTCGCGAGTC GCCACGCCCG CCGCGTACCG
      GGAACGACCC CTTGACGAGC GACCGCTCAG CCGGTGCGGC GCGGCTGAGC
4651 GCGAAGCCCA GCTCCACAGG CCTGGCCCGC GCGGCAGCCA TCGGGGGCGC
      CGCTTGGGGT CGAGGTGTCC GGAACGCGGC CCGCTCGGT ACGCCCGCG
4701 GGGCTGGCGT GGGCGCGCAG CCACAGCTGG GTCTGAGACC CAGCCTTCCG CTTTACGCC
      CCGGACCGCA CCGCGCTCG GTGTCTGACC CAGCCTTCCG CTTTACGCC
4751 CGCGGGCGCG GAAAGCAAGA GCGGGGACCC TTTCCGAGGG ACAGGAGGCG
      GCGGCGCGCG CTTCCGTTCT CCGCGCGTGG AAAGGCTTCC TGTCCTCCGC
4801 GAAACGCGTC TGACGGGAGC GGTTCGAGGA CCAATCGGAG GGAACGGGGC
      CTTTGGCGAG ACTGCCCTCG CCAACGTCTT GGTACGCTC CTTTGGCGCG
4851 AGACGAAGAC TCTCGGCATC AGCCCGCGCC CTGGCGCTCT TGCTCCCGAG
      TCTCCTTTGG AGAGCCGTAG TCGGGGCGGG GACCGCGGAG ACGGAGGCTC
4901 CCGCTTTCTT GGTGCCCTCG GGTGCTCTGG GATGGTCTG GTCTTTGGGA
      GGCAGAAAGG CACCGGAGGC CCACGAGACC CTACCAAGAC CAGAAACCCCT
4951 GAGTGGCAGC TGGTGACGGC GCTCCGCTCA CCTCTGCACA TGCTTGCTG
      CTCACCGTGG ACCACTGCGG CGAAGCGAGT GAGACCTCT ACAGAACGAC
5001 TGGGCTTGGG GGTGGCGCGC AGGGAGGCGAG AGCCCTCCCG CAAACCTTCC
      ACCCGGACGC CCACCGCGCG TCCCTCCGTC TCGGGAGGGC GTTGGAAAG
5051 CTGCTGGTGT CCACCTCAGG GTGTGGGAAA CCTGTGCGCT GGCCTGAGTC
      GACGACCAACA GGTGGAGTCC CACACCTTTT GGACAGCCGA CCGGCTCAGC
5101 TAACCAAGAG TAGGCAGTGA AAGACAAATG AAGGTTGAAC AGTAAAGTG
      ATTGGTTCTC ATCGGTCACT TTCTGTTTAC TTCCAACCTG TCATTTCAC
5151 AGGACCCCTA AGCGGAAACC AAGAACTCTG TGTGCCCTGAG AGTAAATGAAG
      TCCTGGGATG TCGCCTTTGG TTCTTAGGAC ACACGGACTC TCATTACTTC
5201 AAGCCCTCTG AGAAGAGTCT TTTCTGTGAG TCTTAAGGTC TCTGTTTAA
      TTCGGAGACG TCTTCTCAGA AAAGACAATC AGAATTCCAG AGACAAAATT
5251 TGTTAGTGCT GGCTTGCTGT ACCTGAATTC CAAGGGAGGA GTGTATAATG
      ACAATCACGA CCGAACGACA TGGACTTAAG GTTCCCTCCT CACATATTAC
5301 AGGCATGGCC AACCCCACT TCCCATCAAT GCCTGAACAT GTTTTTCAGG
      TCCGTACCGG TTGGGGGTGA AGGGTAGTAA CGGACTTGAT CAAAAAGTCC
5351 TTAACCTCAG AATGCCCTTG GTACCGCGGG CCCCCTCTGT GGTCCACGCG
      AATTGAAGTC TTACGGGAAC CATGGCGGCC GGGGGAGACA CCAGGGTGCG
5401 CACTGATCCG TGCATGCCCA CCACCTGGGT ACACACAGTC TGTGATTCCC
      GTGACTACCG ACCTACGGGT GGTGGACCCA TGTGTGCTAC AACTAAGGG
5451 GGAGCAGAAC GGACCCCTGC CACCCGGTCT TGTGTGCTAC TCACTGGACA
      CCTCGTCTTG CCTGGGACGG GTGGGCCAGA ACACACGATG AGTCACCTGT
5501 GACCCAAGGC AAGAAAGGT GACAAGGACA GGGTCTTCCC AGGCTGGCTT
      CTGGGTTCGG TTTCTTCCCA CTGTTCTGT CCCAGAAGGG TCCGACCGAA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

13/93  
FIG. 10(contd.)

```

5551  TGAGTTCCTA  GCACCGCCCC  GCCCCCAATC  CTCTGTGGCA  CATGGAGTCT
      ACTCAAGGAT  CGTGGCGGGG  CGGGGGTTAG  GAGACACCGT  GTACCTCAGA
5601  TGGTCCCCAG  AGTCCCCCAG  CGGCCTCCAG  ATGGTCTGGG  AGGGCAGTTC
      ACCAGGGGTC  TCAGGGGGTC  GCGGAGGTC  TACCAGACCC  TCCCGTCAAG
5651  AGCTGTGGCT  GCGCATAGCA  GACATACAAC  GGACGGTGGG  CCCAGACCCA
      TCGACACCGA  CCGSTATCGT  CTGTATGTTG  CCGCCACCC  GGGTCTGGGT
5701  GGTGTGTAG  ACCACGCCCC  CCGCCCGCG  AGTGCTTAGG  TCACCCACTA
      CCGACACATC  TGGGTGCGGG  GGGCGGGGCG  TCACGGATCC  AGTGGGIGAT
5751  ACGCCCGAGG  CCTGGTCTTG  GCTGGGCGTG  ACTGTTACCC  TCAAAAGCAG
      TCGGGGGTCC  GGACCAAGAC  CGACCCGCAC  TGACAAATGG  AGTTTTCGTC
5801  CGAGCTCCAG  GGTAAAGGT  GCGCTGCCCT  GTAGAGCCCA  CTCTCTCC
      CGTCGAGGTC  CCATTTTCCA  CCGGACGGGA  CATCTCGGT  GAAGGAAGGG
5851  AGGGCTGCGG  CTGGGTAGGT  TTGTAGCCTT  CATCACGGGC  CACCTCCAGC
      TCCCGACGCC  GACCCATCCA  AACATCGGAA  GTAGTGCCCG  GTGGAGGTGG
5901  CACTGGACCG  CTGGCCCTCG  CCCTGTCCTG  GGGAGTGTGG  TCCTCGCACT
      GTGACCTGGC  GACCGGGGAC  GGGACAGGAC  CCTCACACC  AGGACGCTGA
5951  CTAATGGCG  CAAGCCACCT  GACTCCCCCA  ACACCACT  CTACCTCTCA
      GATTACCGGC  GTTCGGTGA  CTGAGGGGGT  TGTGTTGTGA  GATGGAGAGT
6001  AGCCACGGTC  TCTCCCTAGT  GACCCACCCA  GCACATTTAG  CTAGCTGAGC
      TCGGTCAGAG  AGAGGGATCA  CTGGTGGGT  CGGTAAATC  GATCGACTCG
6051  CCGACAGCCA  GAGGTCTCTA  GCGCTGCTT  TCAGGGCAGT  TGCTCTGAAG
      GGTGTTCGGT  CTCCAGGAGT  CCGGACGAA  AGTCCGCTCA  ACGAGACTCC
6101  TCGGCAAGGG  GGAGTGACTG  CTTGGCCACT  CCATGCCCTC  CAAGAGCTCC
      AGCCCTTCCC  CCTCACTGAC  GGACCGGTGA  GGTACGGGAG  GTTCTCGAGG
6151  TTCTGCAGGA  GCTACAGAA  CCCAGGGCCC  TGGCACCCGT  GCAGACCTTG
      AAGACTCTCT  CGCATCTCTT  GGTCCCGGG  ACCGTGGGCA  CGTCTGGGAC
6201  GCGGTCGGGT  GACCCCGCGA  GTACGSGGTT  CTCTACAGGT  GTGGATCCTA
      GTCCCGGGT  GGTGGGGGG  CCGGAGGAC  GGGCAGGCG  GGGCGAGGCC
6251  CAGGGCGCCA  CCCACCCGCC  GGGCTCTTG  CCGTCCGGC  CCGCTCCGG
      TGGCCATGCG  GGGCCGAACC  GGGCACTGCC  CAGCTGCGGG  CCGCGGGGCC
6301  ACCGCTACGC  CCGGCTTGG  CCGTGACGG  GTCCGACCCC  GCGCCCCCG
      ACGGCGCGCG  CCGCCAGCCC  CCGGGCCAG  CACCCCAAGG  CCGCCAAACG
6351  TGGCGCGCG  GGGGGTCGGG  GCGCCGGTC  GTGGGGTCC  GCGGGTTGCG
      CAAAACCTC  CCTCCTCTC  TTCTCAATC  TCGCTCTCG  TCTTTTCTT
6401  GTTTTGAAG  GAGGAGGAG  AAGGAGTTAG  AGCGAGAGCG  AGAAAAAAA
      TTTGCAAAA  GAGGGGAGA  GGGGTAATA  AAATGCTGCA  CTGTGCGGCG
6451  AAAGCGTTT  CCTCCCTCT  CCCCCATTT  TTTACGACGT  GACACGCGCG
      AAGCGGTGA  GTGAGCGGCG  CGGGGCCAAT  CAGCGTGCGC  GCTTCCGAAA
6501  TTTGCGCACT  CACTCGCCGC  GCGCGGTTA  GTCGACGCG  GCAAGGCTTT
      GTTGGCTTT  ATGGCTCGAG  CGGCGCGGC  GGGGCCCTAT  AAAACCCAGC
6551  CAACGAAAA  TACCGAGCTC  CCGCGCGCG  CCGCGGGATA  TTTTGGGTGG
      GGGCGAGCG  GCAACCAACG  CCGAGACGCG  GTCCGCGCGC  GAGCACAGAG
6601  CCGCGTGGC  CGGTGGTGGC  GGTCTGGCG  CAGCGGGCG  CTGGTGTCTC
      CCTCGCTTT  GCGATCGCG  CCGCGTCCA  CACCGCGCG  CAGGTAAGCC
6651  GAGCGGAAA  CGGCTAGGCG  GCGGCGAGG  GTGGCGGCG  GTCCATTCGG
      CGGCGAGCG  ACCGGGGCAT  GCGGCGCGG  CCTTCGCCC  GTGCAGAGCC
6701  GCGGCTCGG  TGGCCCGTA  CCGCGCGCC  GGGAGCGGG  CACGTCTCGG
      GCGCTCTGG  CCGCAGCGGG  GCGCGCATGG  GCGGAACCG  GACCGCGTG
6751  GCGCAGACC  GCGCTCGCC  CCGCGTACC  CCGCTTGGC  CTGGCGGAC
      GGGGCGCGG  GAGAAACCC  TGGGCTCCG  GAGATGGGG  ACACCCACG
6801  CCGCGCGCG  CTCTTGGGG  ACCCGAGGG  CTCTACCCC  TGTGGGTGG
      CCACTTCGA  GCGCGAGGC  CCGCTCGGG  CCGGCGCGCT  CCGGGGTGG
6851  GGTCAAGCGT  CCGCGCTCG  CCGCGAGCC  GCGCGCGCA  GCGCCCACT
      CGCTCTCGG  GCGGGGCAA  CCGCGGGGT  CTTTGTCTGA  GCGGGCTCT
6901  GCGAGAGCCC  CCGCCCGTT  GCGCGCCCA  GAAACAGACT  CCGCCGAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

14/93  
FIG. 10(contd.)

```

6951  TGCCAATGGG  GATCGCAGG  TGGGCGCGG  GTAGCCCCG  TCAGGCCCGG
      ACGGTTACCC  CTAGCGTGCC  ACCCGCGCG  CATCGGGGG  AGTCCGGGC
7001  TGGGGGCTGG  GGGGCCATGC  GCGTGCGCG  TGGTCTTTG  GGGCGTAAC
      ACCCCGAGCC  CCGCGGTACG  CGCACGCGG  ACCAGGAAAC  CCGCGATTGA
7051  GCGTGCGCGG  TGGGAATTGG  CGCTAATTGC  GCGTGCGCG  TGGGACTCAA
      CGCACGCGG  ACCCTTAACC  GCGATTAAAG  CGCACGCGG  ACCCTGAGTT
7101  TGGCGCTAAT  CGCGCGTGCG  TTCTGGGGCC  CGGCGCGCT  CGCCACTTCC
      ACCCGGATTA  GCGCGCACGC  AAGACCCCG  GCGCGCGAAC  GCGGTGAAGG
7151  TGCCCGAGCC  GCTGGCGGCC  GAGGGTGTGG  CGCGTGCGTG  CGCGCGCGCG
      ACGGGCTCGG  CGACCGCGGG  CTCCACACCC  GCGCAOGCAC  GCGCGCGCGC
7201  ACCCGTCCGC  TGTTTGAACC  GGGCGGAGGC  GCGCGTGCGG  CCGGTTGGG
      TGGGCCAGCG  ACAAACTTGG  CCGCGCTCCG  CCGCGACCG  GGGCCAAACC
7251  AGGGGTTTGG  GCGCTGGCTT  CCGCGCGCG  GCGCGGGGA  CCGCTCCGAC
      TCCCCCAACC  CCGGACCGAA  GGACGGCGG  GCGCGCCCT  GCGGAGGCTG
7301  CAGTGTTTGG  CTTTATAGGT  AATAACGCG  CCGCGCCCG  TTCTTTGTC
      GTACACAAAC  GAAATAACCA  TTATTGCGCC  GCGCGGGCG  AAGGAAACAG
7351  CCGCAATCTG  GCGCGCGCG  GCGCGCCCT  GCGCGCTAAG  GACTCGGCG
      GCGTTAGACC  CGCGCGCGG  CGCGGGGAC  CGCGGATTC  CTGAGCCGCG
7401  GCGCGAAGTG  GCGCGGGCG  GCGCGACTTC  GCGTCAACG  GCGCGCGCT
      CCGCGCTTAC  CGGTCCCGCC  CCGCGTGAAG  CGGATGTTC  GCGCGCGCGA
7451  ATTCTCGCAG  CTACCATGCG  CGGTGCGCAC  CATGAGCTTG  ATATCGAATT
      TAAGAGCTTC  GAGTGGTACG  GCGCGCGTG  GTACTCGAAC  TATAGCTTAA
7501  CCTGCGAGCC  GGGGGATCCA  CTAGTTCFAG  AGCTTGATTA  ATAGTAATCA
      GCGAGCTCGG  CCGCTTAGGT  GATCAAGATC  TCGAACTAAT  TATCATTAGT
7551  ATTACGGGGT  CATTTAGTTCA  TAGCCCATAT  ATGGAGTTCC  GCGTTACATA
      TAATGCCCCA  GTAATCAAGT  ATCGGTATA  TACCTCAAGG  CGCAATGTAT
7601  ACTTACGGTA  AATGGCCGCG  CTGGCTGACC  GCGCAACGAC  CCGCGCCCAT
      TGAACTCCAT  TTACCGCGCG  GACCGACTGG  CGGGTTGCTG  GGGCGCGGTA
7651  TGACGTCAAT  AATGACGTAT  GTTCCCATAG  TAACGCCAAT  AGGGACTTTC
      ACTGCACTTA  TTAAGTCAAT  CAAGGGTATC  ATTGCGGTTA  TCCCTGAAAG
7701  CATTTGACGT  AATGGGTGGA  GTATTACCG  TAAACTGCC  ACTTGGCAGT
      GTAACGTCAG  TTACCCACCT  CATAAATGCC  ATTGACGGG  TGAACCGTCA
7751  ACATCAAGTG  TATCATATGC  CAAGTACGCC  CCTATTGAC  GTCAATGACG
      TGTAGTTTAC  ATAGTATACG  GTTCATGCG  GGGATAACTG  CAGTTACTGC
7801  GTAAATGGCC  CGCGTGGCAT  TATGCCAGT  ACATGACCTT  ATGGGACTTT
      CATTTACCGG  GCGGACCGTA  ATACGGGTCA  TGTACTGAA  TACCTGAAA
7851  CCTACTTGGC  AGTACATCTA  CGTATTAGTC  ATCGCTATTA  CCATGGTGAT
      GCGATGAACG  TCGATGATAG  GCATAATCAG  TAGCGATAAT  GGTACCACTA
7901  CGGGTTTTGG  CAGTACATCA  ATGGCGTGG  ATAGCGGTT  GACTCACGGG
      CGCCAAACCC  GTCATGTAGT  TACCCGACCC  TATCGCCAAA  CTGAGTGGCC
7951  GATTTCCAAG  TCTCCACCCC  ATTGACGTCA  ATGGGAGTTT  GTTTTGGCAC
      CTAAGGTTTC  AGAGGTGGGG  TAACTGCAGT  TACCTCAAA  CAAACCGGTG
8001  CAAATCAAC  GGGACTTTCC  AAAATGTGT  AACAACTCC  CCGCATTGAC
      GTTTTAGTTG  CCTGAAAGG  TTTTACAGCA  TTGTTGAGGC  GGGGTAACTG
8051  GCAATGGGCG  GGTAGGCGTG  TACGGTGGGA  GGTCTATATA  AGCAGAGCTG
      CGTTTACCGG  CCATCGGCAC  ATGCCACCT  CCAGATATAT  TCGTCTCGAC
8101  GTTTAGTGAA  CCGTCAGATC  CGCTAGCGTT  CGAAGTTTAA  ACGGCGCGC
      CAAATCACTT  GCGAGTCTAG  GCGATCGCAA  GCTTCAAAAT  TGCGCGCGG
8151  GACTCTAGAT  CATATCAGC  CATACCACAT  TTGTAGAGGT  TTTACTTGCT
      CTGAGATCTA  GTATTAGTGG  GTATGGTGTA  AACATCTCCA  AAATGAACGA
8201  TTAATAAAC  TCCACACCT  CCGCTGAA  CTGAACATA  AAATGAATGC
      AATTTTTTGG  AGGGGTGGGA  GGGGGACTTG  GACTTTGTAT  TTTACTTACG
8251  AATTTGTGTT  GTTAAGTGT  TTATTGAGC  TTATATGTT  TACAAATAAA
      TTAACAACAA  CAATTGAACA  AATAACGTGG  AATATTACCA  ATGTTTATTT
8301  GCAATAGCAT  CACAAATTC  ACAATAAAG  CATTTTTTTC  ACTGCATCT
      CGTTATCGTA  GTGTTAAAG  TGTTTATTT  GTAAAAAAG  TGACGTAAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

15/93

## FIG. 10(contd.)

```

8351 AGTTGTGGTT TGTCCAACT CATCAATGTA TCTTAAATCG AATTCCTACCG
TCAACACCAA ACAGGTTTGA GTAGTTACAT AGAATTAGC TTAAGATGGC
8401 GGTAGGGGAG GCGCTTTTCC CAAGGCAGTC TGGAGCATGC GCTTTAGCAG
CCATCCCTCC CGCGAAAAGG GTTCCGTAG ACCTCGTAGC CGAAATCGTC
8451 CCCCCTGGG CACTTGGCGC TACACAAGTG GCCTCTGGCC TCGCACACAT
GGGGCGACCC GTGAACCGCG ATGTGTTAC CGAGACCCGG AGCGTGTGTA
8501 TCCACATCCA CCGGTAGGCG CCAACCGGCT CCGTTCTTTG GTGGCCCTTT
AGGTGTAGGT GGCATCCGC GGTGGCCGA GGCAGAAAC CACCGGGGAA
8551 CCGCCACACT TCTACTCCTC CCCTAGTCAG GAAGTTCCCC CCGCCCCCGC
GCGCGGTGGA AGATAGGAG GGGATCAGTC CTTCAGGGG GGGCGGGCGG
8601 AGCTCGCGTC GTGACGACG TGACAAATGG AAGTAGCAGC TCTCACTAGT
TCCAGCGCAG CACGTCCGCG ACTGTTTACC TTCTACGTGC AGAGTGATCA
8651 CTCTGTCAGA TGGACAGCAC CGCTGAGCAA TGGAGCCGGG TAGGCCCTTTG
GAGCAGCTCT ACCTGTCGTG GCGACTCGTT ACCTTCGCCC ATCCGGAAC
8701 GGGCAGCGCG CAATAGCAGC TTTGCTCCTT CCGTTCTCTG GCTCAGAGGC
CCCTTCGCCG GTTATCGTCG AAACGAGGAA GCGAAAGACC CGAGTCTCCG
8751 TGGGAAGCGG TGGGTCCGGG GCGGGCTCA GGGCGGGCT CAGGGCGCGG
ACCTTCCCC ACCACGGCCC CCGCCGAGT CCGCGCCGA GTCCCCGCC
8801 GCGGGCGCCC GAAAGTCCCT CCGAGGCCCG GCATTCTGCA CGCTCAAAA
CGCCCGCGGG CTTCAGGAG GCTCCGGCG CTAAGACGT GCGAGTTT
8851 GCGCAGCTCT GCGCGCTGT TCTCCTCTTC CTCTCTCCG GGCCTTTGGA
CGCGTGCAGA CCGCGCGACA AGAGGAGAAG GAGTAGAGGC CCGAAAGCT
8901 CCAGCTTACC ATGACCGAGT ACAAGCCAC GGTGCGCTC GCCACCCCGG
GGTCGAATGG TACTGGCTCA TGTTCGGTG CCAQCQAGG CGGTGGGCGC
8951 ACGACCTCCC CAGGCGCGTA CCGACCTCG CCGCGCGGT CCGCGACTAC
TGCTGCAAGG GTCCCGGAT GCGTGGGAGC GCGCGCGCAA GCGGCTGATG
9001 CCGCCACCGC GCCACACCGT CGATCCGGAC CCGCACATCG AGCGGCTAC
GGGCGGTGCG CCGTGTGGCA GCTAGGCTG CCGGTGTAGC TCGCCAGTG
9051 CGAGCTGCAA GAACTCTTCC TCACGCGCT CCGGTTCGAC ATCGGCAAGG
GCTCGACCTT CTTGAGAAGG AGTGCAGCA GCGCGAGCTG TAGCGTTC
9101 TGTGGGTGCG GAGCAGCGC GCGCGGTGG CCGTCTGGAC CAGCGCGGAG
ACAACCAGCG CCTGCTGCC GCGCGCCACC GCGAGACCTG GTGCGGCTC
9151 AGCTCGAAG CCGGGCGGT GTTCGCGAG ATCGGCGCG GCATGGCGGA
TCGCGCTTC GCCCGCGCA CAAGCGGCTC TAGCGCGCG CGTACCGGT
9201 GTTAGCGGT TCCCGGTGG CCGCGCAGCA ACAGATGGA GGCCTCCTGG
CAACTCGCA AGGCGCGACC GCGCGCTGT TGTCTACCT CCGGAGGACC
9251 CCGCGCACCG GCCCAAGGAG CCGCGGTGT TCTTGGCCAC CGTCGGCGTC
GCGCGGTGCG GGGTTTCTC GCGCGCACCA AGGACCGGTG GCAGCCGAG
9301 TCGCCGAC ACCAGGCAA GGTCTGGGC AGCGCGCTG TGCTCCCGG
AGCGGGTGG TGGTCCGTT CCGAGCCCG TCGCGGAGC ACAGGGGCG
9351 AGTGAGGCG GCGGAGCGC CCGGGTGGC CGCTTCTCTG GAGACCTCG
TCACCTCCGC CCGCTCGCG GCGCCACCG GCGGAAGGAC CTCTGGAGGC
9401 CCGCCGCAA CCTCCCTTC TACGAGCGGC TCGGCTTAC CGTACCGCC
CGCGGCGGT GAGGGGAAG ATGCTCGCG AGCGGAAGTG GCACTGGCGG
9451 GAGTGGAGG TGGCGAAG ACCGCGACC TGGTGCATGA CCGCAAGCC
CTGCAGCTCC ACGGCTTCC TGGCGGTGG ACCACGACT GGGCGTTCG
9501 CGGTGCTGA CCGCGGCC CCGACCCGCA CCGCGGACC GAAAGGAGCG
GCCACGACT GCGCGCGCG TCGTGGCGT CCGCGGCTGG CTTCCTCGC
9551 CACGACCCA TGCATCGTAG AGCTGCTGA TCAGCTCGA CTGTGCTTC
GTGCTGGGT ACCTAGCATC TCGAGCACT AGTGGAGCT GACACGGAAG
9601 TAGTTGCCAG CCACTGTTG TTTGCCCTC CCGGTGGCT TCCTTGACCC
ATCAACGTC GGTAGACAAC AAACGGGAG GGGGCAAGGA AGGAACTGG
9651 TGGAAAGTGC CACTCCCACT GTCTTTCCT AATAAATGA GGAATTGCA
ACCTTCCACG GTGAGGGTGA CAGGAAAGGA TTATTTTACT CCTTTAAGT
9701 TCGCATGTG TAGTAGGTG TCATTCTATT CTGGGGGTG GGTGGGCA
AGCGTAACAG ACTCATCCAC AGTAAGATAA GACCCGCCAC CCGACCGGT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

16/93

9751 GGACAGCAAG GGGGGGGATT GGGAGACAA TAGCAGGCAT GCTGGGGGGG  
CCTGTCGTTT CCCCCCTTAA CCGTCTGTTC ATCGTCCGTA CGACCCCCCC  
9801 CGGTGGGGGC TATGGCTTCT GAGGCGGAAA GAACCAGCTG GGGCTCGAGA  
GCCACCCCGG ATACCGAAGA CTCGCCCTTT CTGGGTGAC CCCGAGCTCT  
9851 TCCACTAGTT CTAGCTCGA GGCTAGAGCG GCGGCCACCG CGGTGGAGCT  
ACGTGATCAA GATCGGAGCT CCGATCTCGC CGCGGTGGC GCCACCTCGA  
9901 CCAATTGCGC CTATAGTGAG TCGTATTACG CCGCTCACT GCGCTCGTT  
GGTTAAGCGG GATATCACTC AGCATAATGC GCGCGAGTGA CCGGCAGCAA  
9951 TTACAACTC GTGACTGGGA AAACCTGGC GTTACCCAAC TTAATCGCT  
AATGTTGCAG CACTGACCTT TTGGGACCG CAATGGGTTG AATTAGCGGA  
10001 TGCAGCACAT CCCCCCTTCG CCAGCTGCG TAATAGCGAA GAGGCCCGCA  
ACGTCTGTGA GGGGGAAGC GGTGACCGC ATTATCGCTT CTCCGGCGCT  
10051 CCGATCGCCC TTCCCAACAG TTGCGCAGCC TGAATGGCGA ATGGAAATTG  
GGCTAGCGGG AAGGGTTGTC AACCGCTCG ACTTACCGCT TACCTTAAC  
10101 TAAGCGTTAA TATTTTGTTA AAATTCGCGT TAAATTTTG TTAATCAGC  
ATTGCAATT ATAAACAAT TTAAAGCGCA ATTTAAAAAC AATTAGTCG  
10151 TCATTTTATA ACCAATAGGC CGAAATCGGC AAAATCCCTT ATAAATCAAA  
AGTAAAAAAT TGGTTATCCG GCTTTAGCGG TTTTAGGGAA TATTTAGTTT  
10201 AGAATAGACC GAGATAGGCT TGAGTGTGTG TCCAGTTGG AACAGAGTC  
TCTTATCTGG CTCTATCCCA ACTCACAACA AGGTCAAACC TTGTTCTCAG  
10251 CACTATTAAA GAACGTGGAC TCCAACGTCA AAGGCGGAAA AACCGCTAT  
GTGATAATTT CTGCACTG AGGTGCGAGT TTCCCGCTTT TTGCGAGATA  
10301 CAGGGCGATG GCCCACTACG TGAACCATCA CCTAATCAA GTTTTTTGGG  
GTCCCGCTAC CGGTGATGC ACTTGGTAGT GGGATTAGTT CAAAAAACC  
10351 GTCGAGGTGC CGTAAAGCAC TAAATCGGAA CCTAAAGGG AGCCCCCGAT  
CAGCTCCACG GCATTTCTGT ATTTAGCCTT GGGATTTCCC TCGGGGGCTA  
10401 TTAGACCTTG ACGGGGAAAG CCGCGAAGC TGGCGAGAAA GGAAGGGAAG  
AATCTCGAAC TGCCCTTTC GCGCGCTGC ACCGCTCTT CTTCCCTTC  
10451 AAAGCGAAG GAGCGGGCGC TAGGGCGCTG GCAAGTGTAG CCGTCACGCT  
TTTCGCTTTC CTCGCCCCG ATCCGCGAC CGTTACATC GCCACTGCGA  
10501 GCGGTAACC ACCACACCG CCGGCTTAA TGCGCCGTA CAGGGCGCGT  
CGCGCATGG TGGTGTGGG GCGCGAATT ACGCGCGAT GTCCCGCGCA  
10551 CAG  
GTC

FIG. 10(contd.)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

17/93

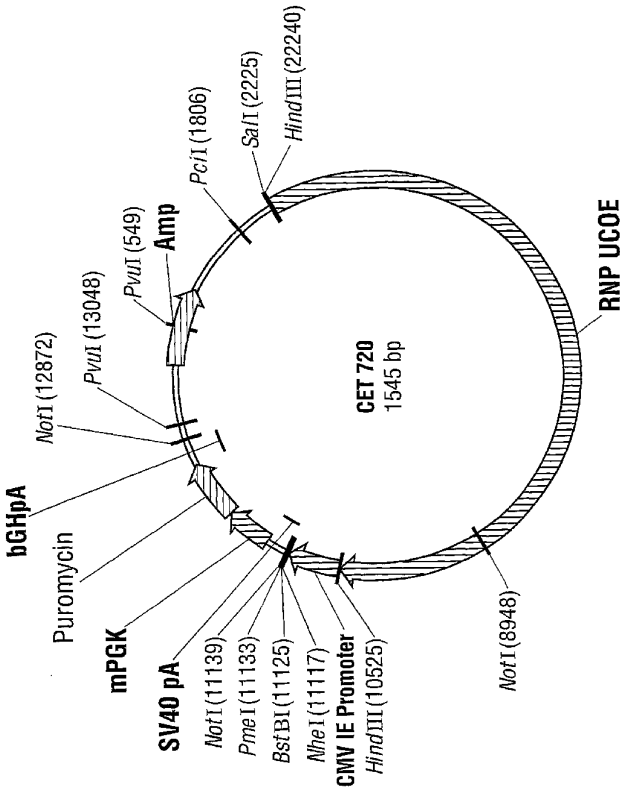


FIG. 11

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

18/93

FIG. 12 CET720 nucleotide sequence

```

1  GGTGGCACTT  TTCGGGGAAA  TGTGCGCGGA  ACCCCTATTT  GTTTATTTT
CCACCGTGAA  AAGCCCTTTT  ACACGCGCCT  TGGGGATAAA  CAAATAAAAA
51  CTAATAACAT  TCAAAATATG  ATCCGCTCAT  GAGACAATAA  CCCTGATAAA
GATTTATGTA  AGTTTATACA  TAGGCGAGTA  CTCTGTTATT  GGGACTATTT
101  TGCCTCAATA  ATATTGAAA  AGGAAGAGTA  TGAGTATCA  ACATTCCCGT
ACGAAGTTAT  TATAACTTTT  TCCTTCTCAT  ACTCATAAGT  TGTAAAGGCA
151  GTGCGCCCTA  TTCCTTTT  TGGCGCATTT  TGCTTCCTG  TTTTGGCTCA
CAGCGGGAAT  AAGGGA AAA  ACGCGTAAA  ACGGAAGGAC  AAAACGAGT
201  CCCAGAAAAC  CTGGTCAAG  TAAAGATGCG  TGAAGATCAG  TTGGGTGCAC
GGGTCTTTGC  GACCACTTTC  ATTTTCTACG  ACTTCTAGTC  AACCCACGTG
251  GAGTGGGTTA  CATCGAACGT  GATCTCAACA  CGCGTAAGAT  CCTTGAGAGT
CTCACCCAAT  GTAGCTTGAC  CTAGAGTTGT  CGCCATTCTA  GGAAGTCTCA
301  TTTCCGCCCC  AAGAAGCTTT  TCCAATGATG  AGCACTTTTA  AAGTCTGCTT
AAAGCGGGCG  TTCTTGCAAA  AGGTTACTAC  TCGTGAAAA  TTCAAGACGA
351  ATGTGGCGCG  GTATTATCCC  GTATTGACGC  CGGCAAGAG  CAACCTCGTC
TACACGCGCG  CATATAGGG  CATAACTGCG  GCGCGTCTC  GTTGAGCCAG
401  CGCGCATACA  CTATTCTCAG  AATGACTTGG  TTGAGTACTC  ACCAGTCACA
CGCGGTATGT  GATAAGAGTC  TTAAGTGAAC  AACTCATGAG  TGGTCAGTGT
451  GAAAAACATC  TTACGGGATG  CATGACAGTA  AGAGAATTAT  GCAGTGCTGC
CTTTTCGTAG  AATGCCATCC  GTACTGTCAT  TCTCTTAATA  CGTCACGACG
501  CATACCATAG  AGTGATAACA  CTGCGGCCAA  CTTACTTCTG  ACAACGATCG
GTATTGGTAC  TCACTATTGT  GACGCGGTT  GAATGAAGAC  TGTGCTAGC
551  GAGGACCGAA  GGAGCTAAC  GCTTTTTCG  ACAACATGGG  GGATCATGTA
CTCTGGCTT  CCTCGATTGG  CGAAAAACG  TGTGTATCCC  CCTAGTACAT
601  ACTCGGCTTG  ATCGTGGGGA  ACCGAGCTG  AATGAAGCCA  TACCAAACGA
TGAGCGGAAC  TAGCAACCT  TGGCCTCGAC  TTACTTCCGT  ATGTTTGTCT
651  CGAGCGTGAC  ACCACGATGC  CTGTAGCAAT  GGCACAACG  TTGGCMAAC
GCTCGCACTG  TGGTGCTACG  GACATCGTTA  CGTTGTGTC  AACGCTTTG
701  TATTAAGTGG  CGAACTACTT  ACTCTAGCTT  CCGGCAACA  ATTAATAGAC
ATAATTGACC  GCTTGATGAA  TGAGATCGAA  GGGCGTTGT  TAATTATCTG
751  TGGATGGAGG  CGGATAAAGT  TGCAAGGACA  CTCTCGGCT  CGGCCCTTCC
ACCTACCTCC  GCCTATTTC  ACCTCTGCT  GAAGACGCGA  CGCGGGAAGG
801  GCGTGGCTGG  TTTATTGCTG  ATAAATCTGG  AGCGGCTGAG  CGTGGGTCTC
CCGACCGACC  AAATAACGAC  TATTTAGACC  TCGGCCACTC  GCACCCAGAG
851  GCGGTATCAT  TGCAAGACTG  GGGCCAGATG  GTAAGCCCTC  CGGTATCGTA
CGCCATAGTA  ACGTCTGAC  CCGGCTTAC  CATTCGGGAG  GGCATAGCAT
901  GTTATCTACA  CGACGGGGAG  TCAGGCAACT  ATGGATGAAC  GAAATAGACA
CAATAGATGT  GCTGCCCTC  AGTCGGTTGA  TACCTACTTG  CTTTATCTGT
951  GATCCCTGAG  ATAGGTGCTT  CACTGATTA  GCATTGGTAA  CTGTGAGACC
CTAGCGACTC  TATCCACGGA  GTGACTAATT  CGTAACCAT  GACAGTCTGG
1001  AAGTTTACTC  ATATATAGTA  TAGATTGATT  TAAACTTCA  TTTTAAATTT
TTCAATAGAG  TATATATGAA  ATCTAACTAA  ATTTGAAGT  AAAAATTAAA
1051  AAAAGGATCT  AGGTGAAGAT  CCTTTTGTAT  AATCTCATGA  CCAAAATCCC
TTTTCCTAGA  TCCACTTCTA  GGAATAACTA  TTAGAGTACT  GGTTTTAGGG
1101  TTAACGTGAG  TTTTCGTTC  ACTGAGCGTC  AGACCCCGTA  GAAAAGATCA
AATTGCACTC  AAAAGCAAGG  TGACTCGCAG  TCTGGGGCAT  CTTTCTAGT
1151  AAGGATCTTC  TTGAGATCCT  TTTTTCCTGC  GCGTAATCTG  CTGCTTGCAA
TTCTAGAGAG  AACTCTAGGA  AAAAAGACG  CGCATAGAC  GACGACGTT
1201  ACAAAAAAAC  CACCGCTACC  AGCGGTGGTT  TGTTCGCGG  ATCAAGAGCT
TGTTTTTTTG  GTGGCGATGG  TCGCCACCAA  ACAACGCGC  TAGTCTCGA
1251  ACCAACCTTT  TTTCCGAAGG  TAACTGGCTT  CAGCAGAGCG  CAGATACCAA
TGCTTGAGAA  AAAGGCTTCC  ATGACCGGAA  GTCGTCTCG  GTCTATGCTT
1301  ATACTGTCTT  TCTAGTGTAG  CCGTAGTTAG  GCCACCACTT  CAAGAACTCT
TATGACAGGA  AGATCACATC  GGCATCAATC  CGGTGGTGAA  GTTCTTGAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 19/93

```

1351 GTAGGACCGC CTACATACCT CGCTCTGCTA ATCCTGTTCAC CAGTGGCTGC
CATCGTGGCG GATGTATGGA GCGAGACGAT TAGGACAATG GTCACCGACG
1401 TGCCAGTGGC GATAAGTCGT GTCTTACCGG GTTGGACTCA AGACGATAGT
ACGGTACCGG CTATTCAGCA CAGAAATGCC CAACCTGAGT TGTGCTATCA
1451 TACCGGATAA GCGCGAGCGG TCGGGCTGAA CGGGGGGTTT GTGCACACAG
ATGGCTATT CCGCGTCGCC AGCCGCACTT GCOCGCCAAG CACGTGTGTC
1501 CCCAGCTTGG AGGGAACGAC CTACACCGAA CTGAGATACC TACAGCGTGA
GGTTCGAACC TCGCTTGCTG GATGTGGGTT GACTCTATGG ATGTGCGACT
1551 GCTATGAGAA AGCGCCACGC TTCCCGAAGG GAGAAAAGCG GACAGGTATC
CGATACTCTT TCGCGTCGCG AAGGGCTTCC CTCTTTCGCG CTGTCCATAG
1601 CGCTAAGCGG CAGGGTCGGA ACAGGAGAGC GCACGAGGGA GCTTCCAGGG
GCCATTCGCC GTCCAGCCTT TGTCTCTCG CGTGTCCCTT CGAAGGTCCC
1651 GGAACCGCCT GGTATCTTTA TAGTCTGTG GGTTTCCGCC ACCTCTGACT
CTTTTCGGGA CCATAGAAAT ATCAGGACAG CCCAAGCGG TGGAGACTGA
1701 TGAGCGTCGA TTTTGTGAT GCTCGTCAGG GGGCGGAGC GTATGGAAAA
ACTCGCAGCT AAAAACACTA CGAGCAGTCC CCCCCTCGG GATACCTTTT
1751 ACCCGAGCAA CCGCGCCTTT TTACGGTTC TGGCCTTTTG CTGGCCTTTT
TCGGTTCGTT GCGCGGAAA AATGCCAAGG ACCGAAAAC GACCGGAAAA
1801 GCTCAGTCGT TCTTTCCTGC GTTATCCCTT GATTCGTGG ATAACCGTAT
CGAGTGTACA AGAAAAGGAC CAATAGGGGA CTAAGACACC TATTGGCATA
1851 TACCGCCTTT GAGTGAGCTG ATACCGCTCG CGCAGCCGA ACGACCGAGC
ATGGCGGAAA CTCACTCGAC TATGGCGAGC GGCCTCGGCT TGCTGGCTCG
1901 GCACCGAGTC AGTGAGCGAG GAAGCGGAAG AGCGCCCAAT ACGCAACCGC
CGTCGCTCAG TCACTCGCTC CTTCGCTTTC TCGCGGTTA TGCCTTTGGC
1951 CCTCTCCCG CCGCTTGGCC GATTCATTAA TGCAGCTGCG ACGACAGGTT
GGAGAGGGGC GCGCAACCGG CTAAGTAATT ACGTCGACCG TGCTGTCCAA
2001 TCCCGCTGG AAAGCGGGCA GTGAGCGCAA CGCAATTAA GTGAGTTAGC
AGGGCTGACC TTTCCGCCGT CACTCGCGTT GCGTTAATA CACTCAATCG
2051 TCACTCATTA GGCACCCAG GCTTACACT TTATGCTTCC GGCTCGTATG
AGTGAGTAAT CCGTGGGGTC CGAAATGTGA AATACGAAAG CCGAGCATAC
2101 TTGTGTGGAA TTGTGAGGGG ATAACAATT CACACAGGAA ACAGCTATGA
AACACACCTT AACACTCGCC TATTGTTAAA GTGTCTCCTT TGTGATACT
2151 CCTATGATTAC GCCAAGCGCG CAATTAAACC TCACTAAAGG GAACAAAAGC
GGTACTAATG CGGTTCGCGC GTTAATTGGG AGTGATTTC CTGTGTTTCG
2201 TGGGTACCGG GCGCCGCCCT CAGGTCGACG GTATCGATAA GCTTCAATGT
ACCATGGCC CGGGGGGAG CTCGAGCTGC CATAGCTATT CGAAGTTACA
2251 TTTTACCAAC CTCTGTGTGG AGGAAAATAA TGCAGATTAT TCTAATTAGT
AAAATCCTGG GAGACACACC TCCTTTTATT ACGTCTAATA AGATTAATCA
2301 GTAATATCTA ACCACATTAA AATATATTAC ATAGTAAACT ACATCCATA
CATTATAGAT TGGTGTAAAT TTATATAATG TATCATTTGA TGTGAGGTAT
2351 ATTTTATAAA TTTGACTCCC CAGGCTAATA AACTAGTCTC TAGTCTGCTC
TAAAATATTT AAACGTAGGG GTCCCATTTT TTGATCAGAG ATCAGACGAG
2401 ACCTTCAACT GTACAATAAA GTCTTGCTTC TTTTGAAATA GACCTCAAT
TGGAAGTTGA CATGTTATTT CAGAACCAAG AAAACTTTAT CTGGAGTTTA
2451 GAGACACCTA AATTCAAAG TGTCTTTACA TTAAAGACA CCTACAGGAA
CTCTGTGGAT TTTAAGTTTC ACAGAAATCT AATTTCCTGT GGATGTCTTT
2501 AGCAGGTAAA AGAGCCAGGT TAAAAACAAA TTCTTACTTC TGAATCGACG
TCGTCCATTT TCTCGGTCCA ATTTTGTGTT AAGATTTTGG TGAATCGACG
2551 AGTTAAACAT ATAGTAAAGA TGCACATAAG TTCTTACTTC TGAATCGACG
TCAATTTGTA TATCATTTCT ACGTGATTTT AAAGAATGAG ACATTTAGGG
2601 TTCCACTTCA GGAATATTC CACTTTCCCA TTCACTACAC CACGATCTAG
AAGGTGAAGT CCTTTATAAG GTGAAAGGCT TGCCTCTTCA ACTTTTTCAC
2651 TACTTTTTC ACGACAAATT CTTACAGGCT TGCCTCTTCA ACTTTTTCAC
ATGAAAAAGG TGCTGTTTAA GAAGTCCGAG ACGGAGAAGT TGAAAAAATG
2701 TCTTCCATT CTGTTTTTTT CCGATTTTTC GCTAAAAATA AACAAAAGAG
AGAAAGGTAA GACAAAAAAA GGGTAAAAAA CGATTTTATT TTGTTTTCTC
2751 AAATTAAGAA ATATTCCTCT TGAATTTTGA GCACATTTTC AAGGCTCAAT
TTTAATTCCT TATAAGGAGA ACTTAAAGT CGTGTAAGAG TTCCGAGTTA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 20/93

```

2801  TGCTTATATT ATTATCACAT TCGACATAAA TTTTACTTTC TATATCCCAG
      ACGAATATAA TAATAGTGTG AGCTGTATTT AAAAATGAAG ATATAGGGTC
2851  GGCAGACACC TTCTGGAAAG ATTAAGAGTC AACAGACAAT AAAATAAAAG
      CCGTCTGTGG AAGACCTTTC TAATTTTCAG TTGTCTGTGA TTTTATTTTC
2901  AATGCTTTAT CTGTTCATT TAGTCAAAAC TTACAACCCA CCACCAAAAT
      TTACGAATAA GAACAAGTAA ATCAAGTTTG AATGTTGGGT GGTGGTTTTA
2951  AATACAATAA AAAAACACTA TCTGAAACA GTTATTTTTT TCCAGTCTTT
      TTATGTTATTT TTTTGTGAT AGACCTTTGT CAATAAAAAA AGGTCAGAAA
3001  TTTTGTGAGA CAGGGTCTCA CACTCTTGTG CCCCAGGCTG GAGTCCAGTG
      AAAAAGCTCT GTCCAGAGT GTGAGAACAG CGGGTCCGAC CTCACGTCAC
3051  GCGTGATCTC AGCTCACTGC AACCTCCGCC TCCCAGGTT CAAGCAGTTC
      CGCACTAGAG TCGAGTGACG TTGGAGGGGG AGGGGTCCAA GTTCGTCAAG
3101  TCATGCCCTCA GCGTCCAGAG TAGCTGGGAT TATAGGCGGA TGCCACCAATG
      AGTACGGAGT CCGAGGTCCT ATCGACCCTA ATATCCGCC TACGCTGGTAC
3151  CCGGGCTAAT TTTTFTTGTG TTTTATTAG AAACAGGGTT TCACCATGTT
      GGGCCGATTA AAAAACAAC AAAAATAATC TTTGTCCCAA AGTGGTACAA
3201  GCAAGAGCTG GTCTCAAACT CCTGACCTGA AGTGATTAC CAGCTGGGGC
      CTGGTCCGAC CAGAGTTTGA GGACTGGACT TCACTAAGTG GTCCGACCCG
3251  TCCCAAAAGT GCTGGCATT CAGGCGTGAG CCACTGCGCC CGGCCCTGTA
      GAGGTTTCA CGACCGTAAT GTCCGCACTC GGTGACCGCG GCGGGACAT
3301  TCTTTAAAG ACCAAGTTTA CTAATTTTCA CTCATTTTAA CAACACTGCA
      CAGAATTTTC TGGTTCAAAT GATTAAAGT GAGTAAATTT GTTGACGCT
3351  ACAAACAACAT ATGCAGGAAG TACCTAAAGG GTGATCCAGA GAAGCAAGTA
      TGTTTGTGTA TACGTCTCTC ATGGATTTC CACTAGGTCT CTTCGTTCAT
3401  GTAGTGACAG GTCTTAGGTG AACCTATGAC AGACCTTGTA TCCACCCCA
      CATGCTATCT CAGAATCCAC TTGATACTGT TCTGGAACAT AGGTGGGGGT
3451  GATGGTAAAA GCCCCAGCCC CCTTCTCAAT TCAATATTA ATGTCAAAAG
      CTACCATTTT CCGGGTGGGG GGAAGAGTTA AGTTTATAAT TACAGTTTTC
3501  CATCAATGAT ACAGAGAAAA GATTAATGCA GAATGAAAA ATGGTTCAAA
      GTAGTTACTA TGTCTCTTTT CTATTTAGGT CTTACTTTTG TACCAAGTTT
3551  ATCCTGATAC CAACTGCGAG GTCAACTATA GAGACCACTA GAGGTTCAA
      TAGGACTATG GTTGACGTCC CAGTTGATAI CTCTGGTGAT CCTCCAAGTT
3601  TTAAAGGACA AGATTATTTT TCCATAATCI CTGTAGATAA TATTTCTTAC
      AATTTCCTGT TCTAATAAAA AGGTATTAGA GACATCTATT ATAAAGGATG
3651  CACTTAGAAC AAAACTATAA AGCTATCACT TCAAGAGACC AACATTACAA
      GTGAATCTTG TTTTGATATT TCGATAGTGA AGTTCTCTGG TTGTAATGTT
3701  ATTTATTTTA ATTCCTAAG GTGAAAAAAA TCCTTCTCTC CTGGTTTCTC
      TAAATAAAAT TAAGGGATT CACTTTTTTT AGGAAGGAAG GACCAAGAG
3751  AAGAGAAAGT CTATACTGGT AACCAAAATC ACTTTAAACA GGCATTTTCT
      TTCTCTTTCA GATATGACCA TTGGTTTAAG TGAATTTTGT CCGTAAAGAA
3801  TTGGTATGAC ACTATTTAAG AGAAGCAGGA AACCAACGTG AACCAAGTCT
      AACCAACTG TGATAAAATC TCTTCGTCTT TTGGTTGCAC TTGGTGCAGA
3851  TTCCAATGGG TCAAGATTTC CTATGAGAGG ACTAAAAATG GGGAAAAATTT
      AAGGTTACCG AGTTCTAAAG GATACTCTCC TGATTTTAC CCGTTTAAA
3901  TTATGAGAGG ATTAATAAATG GGGGAAAAA AACCTGAAA TGGTTAATCA
      AATACTCTCC TAATTTTAC CCGCTTTT TTGGGACTTT ACCAATTAGT
3951  GAGATCCTA TGGGCTGAGA AGGAATCCAT CTTAACATTT CATCTTAAAG
      CTCTAGGAT ACCCGACTCT TCCTTAGGTA GAATTGTAAA GTAGAATTTT
4001  CAAATGCTAT TGCCGGGGGG AGTGGCTCAT GCCTGTAATC CCAGCACTTT
      GTTTACGATA ACGGCCCCCG TCACCGAGTA CGGACATTAG GGTGCTGAAA
4051  GGGAGGCCGA GGTGGGCGA TCACTGTAGG TCAGGAGTTT GAGACAGCC
      CCGTCCGGCT CCACCGCTCT AGTAGACTCC AGTCCTCAA CTCTGGTCCG
4101  TGACCAACAT GGAGAAACCC CGTTTCTACT AAAATACAA AATTAGCCAG
      ACTGGTTGTA CCTCTTTGGG GCAAAGATGA TTTTATGTT TTAATCGGTC
4151  GCATAGTGGT GCATGCTGT AATCCAGCT ACTTGGGAGG CTGAGGCGAG
      CGTATACCA CGTACGGACA TTAGGTCGA TGAACCCCTC GACTCCGTCC
4201  AGAAGTCTCT GAACCCAGGA GGCCTAAGTT GCGGTGAGCC AAGATCACGC
      TCTTGACGAA CTGGGTCTT CCGAATTCAA GCGCACTCGG TTCTAGTGCG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 21/93

```

4251  CATTGCACTC TAGCCTGGAC AACAAAGAGAA AACTCTCTGC TCAAAAAAAC
      GTAACGTGAG ATCGGACCTG TTGTTCTCTT TTTGAGACAG AGTTTTTTTG
4301  AAAAAAACAA AAAACCCAAA TACTATTTAA AAAAGATAAA CCTTAATTGC
      TGTTTTTGTT TTTGGGTTT ATGATAAAT TTTCTATT TTTTAAACG
4351  TCAATCATTA AAGCCATCCC ACAAGTAAAG CAGCAAGCAG AAAAAAGTTA
      AGTTAGTAAT TTGGGTAGGG TGTTCATTTC TCGTTCGTC TTTTTCAT
4401  AGAACCCCTC AAGGCTACAG AAGGACATT CAAAGCTATGC AGGCATATGA
      TCTTGTGGAG TTCCGATGTC TTCTGTAAA GTTCGATACG TCCGTATACT
4451  AGTGTGCAGA CAGATATGTA AGAAGGCCCT CAAAGCTGCA AAAGGGCATT
      TCACACGCTCT GTCTATACAT TCTTCCGGA GTTCGACGT TTTCCCGTAA
4501  TCAAGCTATG CAAGCATATA GGTAAACACAT ACACACACAC AAAATAAAAT
      AGTTCGATAC GTTCGTATAT CCATTGTGTA TGTGTGTGTG TTTATTTT
4551  CCCCTGAAT AAAAAACAT GCAGCAACCA CCTGACGTTT TGGATACCA
      GGGGACTTTA TGTTTTTCTA CGTCGTTTGT GGAAGTCAA AACCTATGGT
4601  TTCTAAGTC AGTGTATTATG ATTCTCATTA GTCAAGATAC TTGAGTACTG
      AAAGATTGAG TCCACAATAC TAAGAGTAAT CAGTTCTATG AACTCATGAC
4651  GGCCCAACAA GCCTTCTGCG CCTGTACAGT ACAGAAGGT AGGAATAATG
      CCGGGTTTGT CGAAGAGCGG TGACATGTCA TGTCTTCCA TCCTATTATC
4701  TTGGGAGGAG CAAAGACAAA CTGTAATAGA CAGAAGTGA TCACATACCT
      CACCCCTCCT GTTCTGTGTT GACATTATCT CACAAGGGA GAAGGCTAAC
4751  ATACTACATG AAAAAACAAA CAGCTACTGC GCTTTCCCT CTTCCGATTG
      TATGATGTAC TTTTGTGTT GTCGATGACG GTGTTTCCCT CTTCCGATTG
4801  AAAATAAAGT CAACAATAAA TACAGAAAAT GAAAAGGATA CACACTAAGG
      TTTTATTTCA GTTGTATTT ATGTCCTTTA CTTTCTCTAT GTGTATTTCC
4851  TTTACAAAAA AAAAAAGGCA GACAAAATGC CATACAGTAT TCATTACCTA
      AAATGTTTTT TTTTTCCTGT CTGTTTACG GTATGTCATA AGTAAGTGAT
4901  CTATGGCATT CATAAGCTAG TTTCAATGTC TCACATTTT CTTTATAGT
      GATACCGTAA GTATTGCTAG AAAGTTTACG AGTGATAAAA GAAAAATATC
4951  ATATATTTGC CTTAACCAG CACTTTTTC CAAAAGTGA TGAGTCAAAA
      TATATAAACG GAATTGGGTC GTGAAAAAAG GTTTTCACT ACTCAGTTTT
5001  TAAATTTCCC ATTATTAAAG TGAAATTAAC AGCACACATA TCTCACACAA
      ATTTAAAGGG TAATAAATTC ACTTAATGTC TCGTGTGTAT AGAGTGTGT
5051  CTAATGAATT TTTAAATGG AAAGTTAAGA ACTTTTAAAG TGGCCAACT
      GATTACTTAA AAATTTTACC TTTCAATCTC TGAAATTTT ACCGGTTGGA
5101  GTGATCCTTC AAAAAATAAA CTAATAACAA TAACAGACCC CAAAGGCTAT
      CACTAGGAAG TGTTTTATTT GATTTATGTT ATTGTCTGGG GTTCCGATA
5151  CAATTGCGTG CAAAAACAAC TTCTGTTTTC CAGGGTAAAC AGAATCTAAT
      GTTAACGCAC GTTTTGTGTT AAGACAAAAG GTCCCATTTG TCTTAGATTA
5201  GCAGAACTCA ATGCAGGGA AACAGACTTA ATGCAGATC TAATGATGGC
      CGCTTAGAT TACGTCCCAT TTGTCGTAAT TACGTCTTAG ATTACTACCG
5251  ACAATAAATA AATCACTAAC GTGCCCTTT TAGTGTGAAA CCCAGAGAGA
      TGTTTAATTT TTAGTGATTG CACGGGAAA ATCACACTTT GGGTCTCTCT
5301  GCACATAACAA CCAAAAAACA AATGCTTTAT TTTACCTAGG AGCATTTAAC
      CGTGTATGTT CGGTTTTGTT TTACGAAATA AATGGATCC TCTGTAATG
5351  ATTCACTCTT ACGTGTTFAA GATTAATGCA ATGTAAATA TTGTGAAAAC
      TAAGTGGAAA TGCACAAAAT CTAATTACGT TACAATTTAT AACACTTTTG
5401  TGTAACTTTG AATTTCATGA TTTTATGTG AATATCCAG GGTTTAAAAA
      ACATTTGAAAC TTAAGTACT AAAAATACAC TTATAAGGTC CCAATTTTTT
5451  AACTTTGTAAC ATGACATGGC TGAATAAGAT AAAAAAATA TCTAGCCTTT
      TTGAACATTG TACGTATCCG ACTTATCTTA TTTTTTTTT AGATCGGAAA
5501  TCTCCCTCTT GGCATATATT TGCGATTTCG ATCATTTTTT TAAAAAACA
      AGAGGGGAAGA CCGAGTATAA ACGCTAAAGC TAGTAAACA AATTTTGT
5551  AAACACTGCA ATGAATTAAA CTAAATATC TTTATGTTT TAGAGTAAGT
      TTTGTGACGT TACTTAATT GAATTATAAG AAGATACAAA ATCTCATCTA
5601  TAAAAACAAG TAAAGTGACC AAAGTAATT GAAAGATTCA ATGACTTTTG
      ATTTGTCTCT ATTTCACTGG TTTCAATAAA CTTTCTAAGT TACTGAAAAA
5651  CTCCAACTTA GGTGCACAAG GTACCTTGT CTTTAAATG GGCCTTAATG
      GAGGTTGGAT CCACGTGTT CATGGAACAA GAAATTAAC CCGAAATTAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 22/93

```

5701 AAAAATACTTC TCCAGAATTC TGGGGATTTA AGAAAAATTA TGCCAACCAA
TTTATGAAG AGGTCTTAAG ACCCCTAAAT TCTTTTAAAT ACGGTTGGTT
5751 CAAGGGCTTT ACCATTTTAT GTAACATTTT TCAACGCTGC AAAAATGTTT
GTTCCCGAAA TGGTAAATA CATTTGTAATA AGTTGCGACG TTTTACACA
5801 GTATTTCTAT TTGAAGATAA AAATCCTCAG CAAAAATCCAC ATTGCACGTG
CATAAAGATA AACTTCTATT TTAGGAGTIC GTTTTAGGTG TAACGTGACA
5851 CCTTCAAGA TTAGCCTTCT TTGAAGTAGT TAAGACACTA TTAAGCCAAG
GGAAGTTTCT AATCGGAAGA AACTTGATCA ATTCTGTGAT AATTCGGTTC
5901 CCAGTATCTC CCTGTAATGA ATTCGTTTTT CTCTTAATTT TCCCTGTAA
GGTCATAGAG GGACATTACT TAAGCAAAAA GAGAAATAAA AGGGGACATT
5951 TTTACACTGG GAGAGCTGGG AAATATGTGG ATGTAATTTT CTCAGCCACA
AAATGTGACC CTCGACACC TTTATACACC TACATTTAAA GATCGGTGT
6001 GAGATGCAAA GTTATACTGT GGGGAAAAAA AACTTGAGTT AAATCCTTAC
CTCATCGTTT CAATATGACA CCCCTTTT TTGAATCAA TTAGGAATG
6051 ATATTTTAGG TTTTCATTA CTTACCAATG TAGTTTTGTT GGAGGCCATT
TATAAATCC AAAAGTAAT GAATGGTTAC ATCAAAACAA CCTCGGTAA
6101 TTTTATATG CAGACTGAA GAGCTATTAC TAGAAAAATG CATGACAGTT
AAAAATAAC GTCTGAACCT CTCGATAATG ATCTTTTAC GACTGTCAA
6151 AAGGTAGT TTGCATGAC AAAAAAGTA ACTAAATACA AATTCGTGTT
TTCCATTCAA ACGTACTGT TTTTTCAT TGAATTTATG TTAAGACAAA
6201 GGATTCACAC CCCCAAGTAG AGAGCGCACA CTTTCAACG TGAATACAAA
CCTAAGGTTG GGGGTTTCTC TCTCGCGTGT GAAAGTTTGC ACTTATGTTT
6251 TCCAGAGTAG ATCTGCGCTC CTACCTACAT TGCTTATGAT GTACTTAAGT
AGGTCCTCAT TAGACGCGAG GATGGATGTA ACGAATACTA CATGAATCA
6301 ACGTGTCCCA ACCATGTGAG TCTAGAAAGA CTTTACTGGG GATCCTGGTA
TGACACGGAT TGGTACACTC AGATCTTCTT GAAATGACC CTAGGACCAT
6351 CCTAAACAG CTTACATGG CTAAATAG GGGACCAATG TCTTTTCCAA
GGATTTTGTG GAAGTGTACC GAATTTTATC CCTGGTTAC AGAAAAGGTT
6401 TCTAAGTCCC ATTTATAATA AAGTCCATGT TCCATTTTA AAGGACATC
AATTCGAGG TAAATATAT TTCAAGTACA AGGTAAAAAT TTCTGTGTTAG
6451 CTTTCGCTTT AAAACCAAGC ACGATTACCC AAACAACCTCA CAACGGTAAA
GAAAGCCAAA TTTTGGTCCG TGCTAATGGG TTTGTTGAGT GTTGCCATTT
6501 GCACCTGTGA TCTCTCTCT TCTGCAATCC CAATTTGGTT TCTGCTCAGA
CGTGACACTT AGAAGAGACA AGACGTTAGG GTTGAACCAA AGACGAGTCT
6551 AACCTCCCTT CTTCCCAATC GGTAAATTA TAACAAAAGG AAAAATCTTA
TTGGGAGGGA GAAAGGTTAG CCAATTAATTT ATTTGTTTCC TTTTGTGAAT
6601 AGATGCTTCA ACCCGTTTC CTGACACTTT GAAAAAGAA TCACCTCTTG
TCTACGAAAT TGGGSCAAAG CACTGTGAAA CTTTTTCTT AGTGAGAGAC
6651 CAAACACCGG CTCGCAACC CCGCCGCTGA AGCCCGCGT CAGAGGCCCT
GTTTGTGGGC GAGGGCTGGG AGCGGCGACT TCGGCGCGCA GGTCTCGGGA
6701 AAGCGCGGTT GCCCGCCCCC ACCCGGCGAG TCGGCGCGAG CCGCTCGGGA
TTCCGCGCCA CGGGCGGGGG TGGGCGCTCG GCGGCGCTCA GGGCACTGGG
6751 ATCCGCGGGG AGAAACAAAG GCGCGGCGAC TGGGCGCTCG CCGCTGACCG
TAGGCGCCCC TCTTTGTTTC CGGCGCGCTG CCGCGCTGCT GCGGCTGCGC
6801 CCACACCGCA CGCGCTACC CCGCGCGCG CACGTTAACT GCGGCTGCGC
GGTGTGGCGT GCGCGGATGG GGGCGCGCG GTGCAATTGA CCGCGCGCG
6851 GCAGCCTCGG GACAGCGCG CCGCGCGCG CAGGCTCGCG GACCGCGGAC
CGTGGAGGCC CTGTCGCGCG CCGCGCGCG GTCCGAGCGC CTGCGCGCTG
6901 CACGCGCGCG CCTCCGGGAG GCCCAAGTCT CGAACCAGCC CCGCGTGGCG
GTGCGCGGCG GAGGCGCCTC CGGTTTCAGA GCTGGGTGCG GCGCACCGCG
6951 CTGGGGGAGG GGGCGCCTCC GCGGGAACGC GGGTGGGGGA GGGGAGGGGG
GACCCCTTCC CCGCGGAGG CGGCTTTCG CCGCGCTGCG CCGCGCTGCG
7001 AAATCGGCTT TGCTCGAAA TGGGGCAACC GTCCGACAG CTCCTTACCC
TTTACCGGAA ACAGAGCTTT ACCCGTTGG CAGCGGTGTC GAGGGATGGG
7051 CCTCGAGGGC AGAGCAGTCC CCGCACTAAC TACCGGGCTG GCGCGCGCGC
AGGCTCCCG TCTCGTCAAG GGGGTGATTG ATGGCGCGAC CCGCGCGCGC
7101 AGGCCAGCGC CGAGGCCACC GCGCGACCT CCACTCCTTC CCGCAGCTCC
TCCGTCGCG GGTCCGTTGG CGGCTGGGA GGTGAGGAAG GCGCTCGAGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 12(contd.) 23/93

```

7151  CCGCGCGGGG  TCCGGCGAGA  AGGGGAGGGG  AGGGGAGCGG  AGAACCGGGC
GCCGCGCGCC  AGGCGCGCTT  TCCCTCCCT  TCCCTCGCC  TCTTGCCCG
7201  CCCCAGGACG  CGTGTGGCAT  CTGAAGCACC  ACCAGCGAGC  GAGAGCTAGA
GGGCGCTTGC  GCACACCGTA  GACTTCGTGG  TGGTCGCTCG  CTCTCGATCT
7251  GAGAAAGGAAA  GCCACCGACT  TCACCGCCTC  CGAGCTGCTC  CGGTCGCGGG
CTCTTCCTTT  CGGTGGCTGA  ACTGGCGGAG  GCTCGACGAG  GCGCAGCGCC
7301  GTCTCGACGG  TCTCCGGCCC  TCCGCGCCTA  CAGCTCAAGC  CACATCCGAA
CAGACCTCGC  AGAGGCGGG  AGGCGCGGAT  GTCGAGTTCG  GTGTAGGCTT
7351  GGGGAGGGA  GCGGGAGCT  GCGCGCGGG  CCGCGCGGG  GAGGGGTGGC
CCCCCTCCCT  CCGGCTCGA  GCGCGCGCC  GCGCGCGCC  CTCCCAACCG
7401  ACCGCGCAG  CCGGCGCGC  ACGAGGCGG  GCGCGCGGG  CCGCGCGCG
TGGCGGGTGC  GCGCGCGCG  TGCTTCGCG  CCGTCGCGC  GCGCGCGCG
7451  CGGGGGGAG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
CGCGCGCGCT  CCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
7501  GCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG
CTCCGCGCTC  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG
7551  CCGGTGGTCC  CCAAGGGGAG  CCGGTGGTCC  CCGGTGGTCC  CCGGTGGTCC
GCGCAACAGG  GGTTCGCTC  GGTTCGCTC  GGTTCGCTC  GGTTCGCTC
7601  CGGAGTCTCC  TCAGCGGGG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
GCCTCAGAGG  AGTCCGCGC  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
7651  GCCAAACCG  GACTCCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
CGGTTCGCG  CTGAGGCGG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
7701  AATCCTCCAG  ACGCTGGGG  AGGGGAGGT  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
TTAGGAGGTC  TCGCGCGCG  TCGCGCGCG  TCGCGCGCG  TCGCGCGCG
7751  CCCTTTGGGA  CCCTTTGGGA  CCCTTTGGGA  CCCTTTGGGA  CCCTTTGGGA
GGGAAACCT  GGTGAAAGT  GGTGAAAGT  GGTGAAAGT  GGTGAAAGT
7801  TTCCACAGAC  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG  GCGCGCGCG
AAGGTGTCTG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG  CCGCGCGCG
7851  GACTAGAAAT  TGATTCGGT  GGTTCGCGA  GGTTCGCGA  GGTTCGCGA
CTGATCTTCA  ACTAAGCGA  AAGGGGAGG  AAGGGGAGG  AAGGGGAGG
7901  AGTGGGGCA  CGGAAACAA  AAGGGGAGG  AAGGGGAGG  AAGGGGAGG
TCAACCCGT  GCCTTTGTT  TTTCCCTCC  TTTCCCTCC  TTTCCCTCC
7951  GGGTTATCA  TTGGCGTAAC  TGCAGGACC  TGCAGGACC  TGCAGGACC
CCCCAATAGT  AACCGCATG  ACGTCCCTG  ACGTCCCTG  ACGTCCCTG
8001  TGGATCTCCA  GGCTGCGGAT  TAAGCCCTC  TAAGCCCTC  TAAGCCCTC
ACCTAGAGGT  CCGACGCGA  ATTCGGGAG  ATTCGGGAG  ATTCGGGAG
8051  CTGCGCGACG  TTTCTCACCT  GCCTTCGCA  GCCTTCGCA  GCCTTCGCA
GACGCGGTGC  AAAGAGTGA  CGGAAAGCG  CGGAAAGCG  CGGAAAGCG
8101  TTCCAAGAGG  TAGTAACTAG  CAGGACTCTA  CAGGACTCTA  CAGGACTCTA
AAGGTCTCTC  ATCATTTGAT  GTCTGAGAT  GTCTGAGAT  GTCTGAGAT
8151  CGCATTTACG  GAAGTAACT  CCGGTACTGT  CCGGTACTGT  CCGGTACTGT
CGCATTTACG  CTTTCTGCA  GCGCATGCA  GCGCATGCA  GCGCATGCA
8201  GAGTACGCA  TTTGGCGTAA  GGTGGGCGT  AGAGCCTTC  AGAGCCTTC
CCTCATGCGT  AAACCGCAT  CCACCCGCA  TCTCGGAGG  TCTCGGAGG
8251  GCGGATAGG  GCGTTTACG  GACGCGCTGA  GATAGCGGAA  GACGCGTTAG
CGGCTATCC  CGCAATGCG  CTGCGGACT  GCATCGGCT  CTGCGGACT
8301  TGGGGGGAA  GGTTCAGAA  AAGCGGCGC  AGCGGCTCT  AGCGGCTCT
ACCCCCCTT  CCAAGATCT  TTTCCGCGC  TCGCGGAGT  TCGCGGAGT
8351  CAGCAGCGCC  GGTTCGCGT  CGGAGGTGT  CCGCGGAGT  CCGCGGAGT
GTCGTCGCG  CCGAGGCGC  GCCTCCACG  GCGGCTCTC  AACAAAGAGC
8401  AGCAGCGGCA  GTTCTCACTA  CAGCGCCAG  ACGAGTCCG  ACGAGTCCG
TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT
8451  TCCGCGGAG  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT  TCTCTCTCAT
AGGCGGCTCT  AGGCGGCTCT  AGGCGGCTCT  AGGCGGCTCT  AGGCGGCTCT
8501  CGACTGAGT  CGGATGCGG  GTAACGGGT  TGAATCAAT  GAGTTATTGA
GCTGACTCAG  GCGTACCTC  CATTTGCCAA  ACTTTAGTTA  CTCATTAAGT
8551  AAAGGCGAT  GCGGCGCGT  TGGCGGCTC  GTGGAAGTC  GCGAGCGCG
TTTCCGCTAC  CGCTCCGCA  ACCCGGAGT  CACCTTCAG  CGGTGCGGCG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 24/93

```

8601  TCCCTGGGAG AGAGGCAGGA AATCGGACCA ATTCACTAGC AGTGGGGCTT
      AGGCACCCCTC TCTCCCTCCT TTAGCCTGGT TAAGTCATCG TCACCCCGAA
8651  AAGGTTTATG AACGGGTCTT TGAGCGGAGG CCTGAGCCGTA CAACACAGCTT
      TTCCAAATAC TTGGCCCGAG ACTCGCCTCC GGAATCGCAT GTTGTGCGAA
8701  CCGCAACCTC AGCCTCCCGC CGCATTTTCC CTTCACCTGGG GGTGGGGGAT
      GGGGTGGGAG TCGGAGGGCC GCGGTAAAGG GAAGTGACCC CCACCCCTTA
8751  GGGAGGCTTT CACATGGCGG AGCCTCCCGC GCTGGGGTGA AAGTGGGGCG
      CCCTCGAAA GTGTACCGCC TCGGACCGGG CGACCCCACT TTCACCCCGC
8801  CGGAGCGGGG AATTCTTATT CCCTTTCTAA AGCAGCGTCC TTCGGGGGCC
      GCCTCCGCCCT TTAAGATAAA GGGAAAGATT TCGTGGGAGC AACCCCGCGG
8851  ACGGCGTCTC CTGGCGAGC GTTTCGGGGG GCAGCAGGTC CTCTGAGCG
      TGCCGCGAGG GAGCGGCTCG CAAAGCCGCC CGTCGTCCAG GAGCACTCCG
8901  AGGCTCGGGA GCTTCCCTC CCCCTCTCTC CCGGGAACCG ATTTGGCGGC
      TCGGACGCCCT CGAAGGGGAG GGGGAGAGAG GGGCTTTGGC TAAACCGCGG
8951  CGCCATTTTC ATGGCTCGCC TTCTCTCAG CGTTTTCTTT ATAACTCTTT
      GCGGTAAAAG TACCGAGCGG AAGGAGAGTC GCAAAAGGAA TATTGAGAAA
9001  TATTTTCTTA GTGTGCTTTC TCTATCAAGA AGTAGAAGTG GTTAACATAT
      ATAAAAGAAT CACACGAAAG AGATAGTTCT TCATCTTAC CAATTGATAA
9051  TTTTCTTTCT TCTCGGGCTG TTTTCATATC GTTTCGAGGT GGATTGGAG
      AAAAAAAGA AGAGCCCGAC AAAAGTATAG CAAAGCTCCA CCTAAACCTC
9101  TGTTTTGTGA GCTTGGATCT TTAGATCCT GCGCACCTCA TTAAGGGCGC
      ACAAACACT CGAACCTAGA AATCTCAGGA CGCGTGGAGT AATTTCCGGG
9151  TCAGCCCTTC CCTCGATGAA ATGGCGCCAT TCGGTTCGGA AGCCACACCG
      AGTCGGAAGG GAGGCTACTT TACCGCGGTA ACGCAAGCCT TCGGTGTGGC
9201  AAGAGCGGGG AGGGGGGGT CTCCGGGTTC GCGGGCCCGG TTTCAGAGAA
      TTCTCGCCCC TCCGCCCCAC GAGGCCCAA CGCCCGGGCC AAAGTCTCTT
9251  GATATACCCA CCCAGGGCGT CGGGCCGGGT TCAATGCGAG CCGTAGGACA
      CTATAGTGGT GGTTCGCGC GCGCGGCCCA AGTTACGCTC GGCATCCTGT
9301  AAGAAACCAT TTATGTTTT TCCTGTCTTT TTTTCTCTTT GAGTAACGCT
      TCTTTTGGTA AAATACAAA AGGACAGAAA AAAAAAGAAA CTGATTGCCA
9351  TTATCTGGG TCTGCAGTCA GTAAACGAC AGATGAACCG CGGCAAAATA
      AAATAGACCC AGACGTCAGT CATTTTGCTG TCTACTTGGC GCGTTTTAT
9401  AACATAAATT GGAAGCCATC GGCACGAGG GGCAGGGACG AAGGTGGTTT
      TTGTATTTAA CCTTCGGTAG CCGGTGCTCC CCGTCCCTGC TTCACCAAAA
9451  TCTGGGGCGG GAGCGGATAT TCGGTCAGA ATCCTTACT GTTCTTAAGG
      AGACCCGCCC CCTCCCTATA AGCGCAGTCT TAGGAAATGA CAAGAATTCC
9501  ATTCCGTTTA AGTTGTAGAG CTGACTCAT TTAAGTAATG TTGTACTGA
      TAAGGCAAAAT TCAACATCTC GACTGAGTAA AATTCATTAC AACAATGACT
9551  GAAGTTTAAC CCTTACGGGA CAGATCCATG GACCTTTATA GATGATTACG
      CTTCAAAATTG GGAATGCCCT GTCTAGGTAC CTGGAATAT CTACTAATGC
9601  AGGAAAGTGA AATAAGGATT TTGTCTTAG TTAATCTTCG ATTAAGCAT
      TCCCTTCACT TTATTGCTAA AACAGGAATC AATATGAAG TAATTTTGTA
9651  GGCTTCAGAG GCTCCTTCTT STAATGCGTA TGGATTGATG TCGAAACCTG
      CCGAAGTCTC CGAGGAAGGA CATTACGCT ACCTAATCTC ACCTTTTGAC
9701  TTTTGGGCTT GGGCGGCTCT GTATTGAAAC TTTGTACTTT TTCTCATTTT
      AAAACCCGGA CCCGGCGAGA CATAACTTG AAACAATGAA AAGAGTAAAA
9751  GTTTGCAATC TTGGTTGAAC ATTACATTGA TAAGCATAAG GTCTCAAGCG
      CAAACGTTAG AACCAACTTG TAATGTAATC ATTCGTATTC CAGAGTTCGC
9801  AAGGGGGTCT ACCTGGTTAT TTTTCTTTGA CCTAAGCAC GTTTATAAAA
      TTCCCCCGAG TGGACCAATA AAAAGAAACT GGGATTCTGT CAAATATTTT
9851  TAACATTTGT TAAATCGAT AGTGGACATC GGGTAGGTTT GGAATAAATTG
      ATTGTAAACA ATTTAGCTA TCACCTGTAG CCGATTCAAA CCTATTAAAC
9901  TGAGGTAAGT AATGAGTTT TGCTTTTGT TAGTGATTGT TAAACTTGT
      ACTCCATTCA TTAATCAAAA ACGAAAAACA ATCACTAAAC ATTTGAACA
9951  TATAAATGTA CATATCCGT AATTCAGTT TAGAGATAAC CTATGTGCTG
      ATATTTACAT GTAATAGGCA TTAAGTCAA ATCTCTAATTG GATACACGAC
10001 ACGACAAFTA AGAATAAAAA CTAGCTGAAA AAATGAAAAA AACTATCGTG
      TGCTGTTAAT TCTTATTTT GATCGACTTT TTTACTTTTA TTGATAGCAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 25/93

```

10051  ACAAGTAACC  ATTTCAAAG  ACTGCTTGT  GFTCATAGG  AGCTAGTTG
      TGTTCATTGG  TAAAGTTTC  TGACGAAACA  CAGAGTATCC  TCGATCAAAC
10101  ATCATTTCAG  TTAATTTTT  CTTAAATTT  TACGAGTCAT  GAAAACATCA
      TAGTAAAGTC  AATTAAGAAA  GAAATTAATA  ATGCTCAGTA  CTTTGTATGT
10151  GGAAGAAAAA  TCTGAACCTG  GTTTTACCAC  TACTTTTATG  GAGTTGGGAG
      CCTTTTCTTT  AGACTTGACC  CRAAATGGTG  ATGAAAAATC  CTCACCCCTC
10201  CATGGCAATG  GAGGGAGAGC  TCCGTAGAAC  TGGGATGAGA  GCAGCAATTA
      GTACGCTTAC  CTCCCTCTCG  AGGCTCTCTG  ACCCTACTCT  CGTCGTAAAT
10251  ATGCGCTTGT  CTAGGAACAA  AAAATAATTG  ATTGAATAAT  ACGTGTGACT
      TACGACGAAC  GATCCTTGT  TTTTATTAAC  TAACTTTTAA  TGCACACTGA
10301  TTTTAGTTTG  CATTATCGGT  TTGTAGCAGT  TGGTCTCGGA  TATCACTTTC
      AAAATCBAAC  GTAAATACGA  AACATCGTCA  ACCAGGACCT  ATAGTGAAG
10351  TCTCGTTTGA  GGTTTTATA  CCTAGTTAAC  TTTTAAGACA  GGTTCCTTA
      AGAGCAAACT  CCAAAAAAT  GGATCAATTG  AAAATTCCT  CCAAGGAAT
10401  ACATTATATA  GTGCCCAGAA  TACAGCTGTG  TAGTACAGCA  TATAAGATT
      TGTAGTATT  CACGGGTCTT  ATGTCGACAC  ATCATGCTGT  ATATTTCTAA
10451  TCAGCTCTGA  GGTCTTCTGT  ATTCAGTGG  AAAATTTGTT  TGTCTCTGTC
      AGTCGAGACT  CCAAAAAAG  AGTAAGCTTG  ATTAATAGTA  ATCAATTACG
10501  GCTTGCACCA  TGGCCCAAT  TCATTGGAAC  TAATATCAT  TAGTTAATGC
      CGAACGGTGT  ACCGGTAGT  TATTCGAACT  TCCCGCTTCA  CATAACTTAC
10551  GGGTCATTAG  TTTATAGCCC  ATATATGSA  TACGCGCAAT  GTATTGAATG
      CCGAGTAATC  AAGTATCGGG  TATATACCTC  AAGCGCAAT  GTATTGAATG
10601  GGTAAATGGC  CCGCTGGCT  GACCGCCCA  CGACCCCGC  CCAATGACGT
      CCATTTACCG  GCGGACCGCA  CTGGCGGTT  CAATAGGGAC  TTTCCATTGA
10651  CAATAATGAC  GTATGTTCC  ATAGTAACGC  GTTATCCCTG  AAAGGTAAT
      GTTATTACTG  CATACAAGG  TATCATGCG  GTTATCCCTG  CAGTACATCA
10701  GCCTCAATGG  TGGAGTATT  ACGTAAACT  TGCCTTTGA  CGGGTGAAC  GTCATGTAGT
      GCAGTTACCC  ACCTCATATA  TGCCTTTGA  CGGGTGAAC  GTCATGTAGT
10751  AGTGTATCAT  ATGCCAAGTA  CGCCCTCTAT  TGACGTCAT  TGACGTCAT
      TCACATAGTA  TACGGTTTAT  CGCGGGGATA  ACTGCACTTA  CTGCTATTTA
10801  GGCCCGCTG  GCATTTATGC  CAGTACATGA  CCTTATGGGA  CTTTCTACT
      CCGCGCGGAC  CGTAATACGG  GTCATGTACT  GGAATACCT  GAAAGGATGA
10851  TGGCAGTACA  TCTACGTATT  AGTCATGCT  ATTACCATGG  TGAAGCGGT
      ACCGTATGAT  AGATGCATAA  TCAGTAGCGA  TAATGGTACC  ACTACGCCAA
10901  TTGGCAGTAC  ATCAATGGG  GTGGATAGCG  GTTGTACTCA  CGGGGATTT
      AACCGTCATG  TAGTTACCG  CACCTATCG  CAAACTGAGT  GCGCCTAAAG
10951  CAAGTCTCCA  CCGCATGAC  GTCAATGGGA  GTTGTCTTTG  GCACCAAAAT
      GTTCAGAGGT  GGGGTAAGT  CAGTTACCT  CAAACAAAC  CGTGGTTTTA
11001  CAACGGGACT  TTCCAAAATG  TCGTAACAAC  TCCGCCCAT  TGACGCAAA
      GTTCCCTGTA  AAGGTTTAC  AGCATTTGT  AGCGGGGTA  ACTGCGTTTA
11051  GGGCGGTAGG  CGGTACGGT  GGGAGGTCTA  TATAAGCAGA  GCTGGTTTAG
      CCGCCATCC  GCACATGCC  CCGTCCAGAT  ATATTCGTCT  CGACCAAAAT
11101  TGAACCGTCA  GATCCGCTAG  CGTTCGAAGT  TTAACCGCG  CCGCGACTCT
      ACTTGGCAGT  CTAGGCGATC  GCAAGCTTCA  AATTTCGCC  GCGCTGAGA
11151  AGATCATAA  CAGCCATACC  ACATTTGTAG  AGGTTTACT  TGCTTTAAA
      TCTAGTATTA  GTCCGTATGG  TGTAAACATC  TCCAAAATGA  ACGAAATTT
11201  AACCTCCAC  ACCTCCCT  GAACCTGAAA  CATAAAATGA  ATGCAATTGT
      TTGAGGGTG  TGGAGGGGA  CTGGACTTT  GTATTTTACT  TACGTTAACA
11251  TGTGTATAAC  TTGTTTATTG  CAGCTTATA  TGGTTACAAA  TAAAGCAATA
      ACAACAATTG  AACAAATAAC  GTCGAATATT  ACCAATGTTT  ATTTCGTAT
11301  GCATCACAAA  TTTCAAAAT  AAAGCATTTT  TTTCACTGCA  TTCTAGTTGT
      CGTAGTGT  AAAGTGT  TTTCTATAA  AAAGTGACCT  AAGATCAACA
11351  GGTGTGTTCA  AACTCATCAA  TGTATCTTAA  ATCGAATPCT  ACCGGGTAGG
      CCAAAACGGT  TTGAGTAGTT  ACATAGAATT  TAGCTTAAGA  TGGCCCATCC
11401  GGAGGCGCTT  TTCCCAAGGC  AGTCTGGAGC  ATGCGCTTTA  GCAGCCCGC
      CCTCCGCGAA  AAGGTTCCG  TCAGACCTCG  TACGCGAAAT  CGTCGGGGC
11451  TGGGCATTG  CGCTACACA  AGTGGCTCT  GGCTCGCAC  ACATTCACA
      ACCGTGAAC  CGCGATGTGT  TCACCGAGA  CCGGAGCTG  TGTAAAGTGT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 12(contd.) 26/93

```

11501 TCCACCGGTA GGCGCCAAC GGCTCCGTTC TTGGTGGCC CTTTCGCGCC
      AGGTGGCCAT CCGCGGTTGG CCGAGGCAAG AAACCAACCG GGAAGCGCGG
11551 ACCTTCTACT CCTCCCTAG TCAGGAAGTT CCCCCCGCC CCGCAGCTCG
      TCGAAGATGA GGAGGGATC AGTCCTTCAA GGCGGGCGG GCGGTCGAGC
11601 CGTCGTCGAG GACGTGACAA ATGGAAGTAG CACGTCTCAC TAGTCTCGTG
      SCAGCACCTC CTGCACTGTT TACCTTCATC GTGCAGAGTG ATCAGAGCAC
11651 CAGATGCACA GCACCGCTGA GCAATGGAAG CGGCTAGGCC TTGGGGGCG
      GTCTACCTGT CGTGGCGACT CGTTACCTTC GCCATCCGG AAACCCCGTC
11701 CGGCCAATAG CAGCTTTGCT CTTTCGCTTT CTGGGCTCAG AGGCTGGGAA
      GCGCGTTATC GTCGAAACGA GGAAGCGAAA GACCCGAGTC TCCGACCCCT
11751 GCGGTGGGTC CGGGGCGGG CTGAGGGGCG GGCTCAGGGG CCGGGCGGGC
      CCCCACCCAG GCCCGCGCCC GAGTCGCCGC CCGAGTCCCC GCCCGCGCCG
11801 GCGGCTTCCA GAGGCGCTCC GCGCGCTTTC TGCAAGCTTC AAAAGCGCAC
      GCGGCTTCCA GAGGCGCTCC GCGCGCTTTC TGCAAGCTTC AAAAGCGCAC
11851 GCGGCTTCCA GAGGCGCTCC GCGCGCTTTC TGCAAGCTTC AAAAGCGCAC
      GCGGCTTCCA GAGGCGCTCC GCGCGCTTTC TGCAAGCTTC AAAAGCGCAC
11901 TACCATGACC GAGTACAAAG CCACGCTGCG CCTCCGCCAC CCGCAGCAGC
      ATGCTACTGG CTGATGTTCC GTGCCACGCG GGAGCGGTGG GCGCTGCTGC
11951 TCCOCAGGGC CGTACGCAAC CTGCGCGCGG CGTCCCGGA CTACCCCGCC
      AGGCGTCCCG GCATGCGTGG GAGCGCGCGC CCAAGCGGCT GATGGGCGG
12001 ACAGCGCCACA CCGTCGATCC GACCGCGCAC ATCGAGCGGG TCACCGAGGT
      TGCGCGGTGT GCGAGCTAGG CCTGGCGGTG TAGCTCGCCC AGTGGCTGGA
12051 GCAAGAACTC TTCTCAGCG CCGTCCCGGT CGACTCGCC AAGGTGTGGG
      CGTCTCTGAG AAGAGTGGG CCGAGCGCGA GGAGCGGTGG GCGCTGCTGC
12101 TCAGCGACGA CCGCGCGCGG GTGGCGGTCT GGAGCGGTGG GCGCTGCTGC
      AGCGCTGTGT CCGCGCGCGG CACCGCGCAG CCGCGGTGG CCGAGTGTGA
12151 GAAAGCGGGG CGGTGTTCGC CGAGATCGGC CCGCGGTACC GGTCAACTC
      CTTCCGCCCC CCAACAAGCG GCTCTAGCGG GCGCGGTACC GGTCAACTC
12201 CCGTTCGCGG CTGGCGCGCG AGCAACAGAT GGAAGGCTTC CTGGCGCGG
      GCCAAGGCGG GACCGCGCGG TCGTGTCTTA CCTCCCGGAG GACCGCGCGG
12251 ACCGCGCCAA GGAGCGCGCG TGGTTCCTGG CCACCGTGG CCGTCTCGCC
      TGGCGCGGT CTCTCGCGCG ACCAAGGACC GGTGGCAGCC GCAGAGCGGG
12301 GACCACGAGG GCAAGGCTCT GGGCAGCGCC GTGCTGCTCC CCGAGTGTGA
      CTGGTGTGTC CGTTCGCGA CCGCTCGCGG CAGCAAGAGG GCGCTCACCT
12351 GCGGCGCGAG CGCGCGCGGG TGCCCGCTT CCGGAGAGCC TCGCGCGCGG
      CCGCGCGGTC CCGCGCGCGG ACCGCGCGGA GGACCTCTGG AGCGCGCGGG
12401 GCAACCTCCC CTCTACGAG CCGCTCGGCT TCACCGTCC CCGCGAGCTC
      CGTTGGAGGG GAAGATGCTC CCGGAGCGGA AGTGGCAGTG GCGGCTGCG
12451 GAGGTGCCCC AAGGACCGCG CACCTGGTGC ATGACCGGCA AGCCCGGTGC
      CTCCACGGGG TTCTGGGCG GTGGACACAG TACTGGGCGT TCGGGCCACG
12501 CTGACGCGCG CCGCAGGACC CGCAGCGGCC GACGAAAGG AGCGCACGAC
      GACTCGCGGG GGGGTGCTGG GCGTCCGCGG CTGGCTTTCC TCGGCTGCTG
12551 CCCATGCAATC GTAGAGCTCG CTGATCAGCC TCGACTGTGC CTCTAGTTG
      GGGTACGATG CATCTCGAGC GACTAGTCGG AGCTGACACG GAAGATCAAC
12601 CCAGCCATCT GTTGTGTTGCC CCTCCCGCT GCGTCTCTG ACCCTGGAAG
      GGTGCGTAGA CAACAAACGG GGAAGGGGCA CGGAAGGAAC TGGGACCTTC
12651 GTGCCACTCC CACTGTCTTT TCCTAATAAA ATGAGGAAAT TGCACTGCAT
      CACGCTGAGG GTGACAGGAA AGGATATTT TACTCTTTTA ACGTAGCGTA
12701 TGCTGAGTA GGTGTATTTC TATTCTGGGG GGTGGGTGG GGCAGGACAG
      ACAGACTCAT CCACAGTAA ATAAAGCCCC CCACCCACCC CCGTCTCTGC
12751 CAAGGGGGGG GATTGGGAG ACAATAGCAG GCATGCTGGG GGGCGGTGG
      GTTCCCGCCC CTAACCCYTC TGTATCTGTC GGTACGACCC CCGCGCACCC
12801 GCGGTATGGC TTCTGAGGCG GAAAGAACCA GGTGGGCTC GAGATCCACT
      CCGGATACCG AAGACTCCGC CTTTCTTGGT GACCCCGAG CTCAGGTGA
12851 AGTCTAGGCC TCGAGGCTAG AGCGCGCGCC ACCCGGTGG AGCTCCAATT
      TCAAGATCGG AGCTCCGATC TCGCGCGCGG TGGCGGCCAC TCGAGGTAA
12901 CCGCTATAG TGAGTCTGAT TACGCGCGCT CACTGGCGGT CGTTTACAA
      GCGGATATC ACTCAGCATA ATCGCGCGCA GTGACCGGCA GCAAAATGTT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

27/93

12951 CGTCGTGACT GGGAAAACCC TGGCGTTACC CAACTTAATC GCCTTGCAGC  
GCAGCACTGA CCGTTTTGGG ACCGCAATGG GTTGAATTAG CGGAACGTGG  
13001 ACATCCCCCT TTCGCCAGCT GCGCTAATAG CGAAGAGGCC CGCACCGATC  
TGTAGGGGGA AAGCGGTGGA CCGCATTATC GCTTCTCCGG GCGTGGCTAG  
13051 GCGCTTCCCA ACAGTTGGCG AGCCTGAATG CGGAATCGAA ATTGTAAGCG  
CGGGAAGGGT TGTCAACGCG TCGGACTTAC CGCTTACCTT TAACATTCCG  
13101 TTAATATTTT GTTAAAATTC GCGTTAAATT TTTGTTAAAT CAGCTCATTT  
AATTATAAAA CAATTTTAAG CGCAATTTAA AAACAATTTA CTCGAGTAAA  
13151 TTTAACCAGT AGGCCGAAAT CGGCARAATC CCTTATAAAT CAAAAGAATA  
AAATTGGTTA TCCGGCTTTA GCGGTTTTAG GGAATATTTA GTTTCTTAT  
13201 GACCGAGATA GGGTTGAGTG TTGTTCAGT TTGGAACAAG AGTCCACTAT  
CTGGCTCTAT CCAACTCAC AACAAAGTCA AACCTTGTTC TCAGGTGATA  
13251 TAAAGAACGT GGAATCCAAC GTCAAAGGGC GAAAACCCGT CTATCAGGGC  
ATTTCCTGCA CCTGAGGTTG CAGTTTCCCG CTTTTTGGCA GATAGTCCCG  
13301 GATGGCCAC TACGTGAACC ATCAACCCTAA TCAAGTTTTT TGGGTCGAG  
CTACCGGGTG ATGCACTTGG TAGTGGGATT AGTTCAAAAA ACCCCAGCTC  
13351 GTCCCGTAAA GCACATAATC GGAACCCCTAA AGGGAGCCCC CGATTTAGAG  
CAGCGCTTTT CGTGATTTAG CCTTGGGATT TCCCTCGGGG GCTAAATCTC  
13401 CTTGACGGGG AAAGCCGGCG AACGTGGCGA GAAAGGAAGG GAAGAAAGCG  
GAACGCCCC TTTCCGGCGC TTGCACCGCT CTTTCCCTCC CTCTTTTCGC  
13451 AAAGGAGCGG GCGCTAGGGC GCTGGCAAGT GTAGCGGTCA CGCTGCGCGT  
TTTCTCGCC CCGCATCCCG CGACCGTTCA CATCGCAGT CGGACGCGCA  
13501 AACCACCACA CCGCGCGCGC TTAATGCGCC GCTACAGGGC GCGTCAG  
TTGGTGTGT GGGCGGCGG AATTACGCGG CGATGTCCCG CGCAGTC

FIG. 12(contd.)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

28/93

## FIG. 13

*S. alboniger* puromycin N-acetyl transferase  
nucleotide sequence

```
1  ATGACCGAGT ACAAGCCAC GGTGCGCCTC GCCACCCGCG ACGACGTCCC
   TACTGGCTCA TGTTCGGGTG CCACGCGGAG CGGTGGGCGC TGCTGCAGGG
51  CAGGGCCGTA CGCACCTCG CGCGCGCGTT CGCCGACTAC CCGCCACGCG
   GTCCCGCAT GCGTGGGAGC GCGGCGCAA GCGGCTGATG GGGCGGTGCG
101  GCCACACCGT CGATCCGGAC CGCCACATCG AGCGGGTCAC CGAGCTGCAA
   CGGTGTGGCA GCTAGGCCTG GCGGTGTAGC TCGCCAGTG GCTCGACGTT
151  GAACCTCTTC TCACGCGCGT CGGGCTCGAC ATCGGCAAGG TGTGGGTGCG
   CTTGAGAAGG AGTGCGCGCA GCCCGAGCTG TAGCCGTTCC ACACCCAGCG
201  GGACGACGGC GCCGCGGTGG CGGTCTGGAC CACGCCGGAG AGCGTCGAAG
   CCTGTGCCG CGGCGCCACC GCCAGACTG GTGCGGCTC TCGCAGCTTC
251  CCGGGGGCGT GTTCGCCGAG ATCGGCCCGC GCATGGCCGA GTTGAGCGGT
   GCGCCCGCCA CAAGCGGCTC TAGCCGGGCG CGTACCGGCT CAACTCGCCA
301  TCCCGGCTGG CCGCGCAGCA ACAGATGGAA GGCCTCCTGG CGCCGCACCG
   AGGGCCGACC GCGCGCTCGT TGTCTACCTT CCGGAGGACC GCGGCGTGGC
351  GCGCAAGGAG CCGCGCTGGT TCCTGGCCAC CGTCGGCGTC TCGCCGACC
   CGGGTTCCTC GGGCGCACC AGGACCGGTG GCAGCCGAG AGCGGGCTGG
401  ACCAGGGCAA GGGTCTGGGC AGCGCGTGG TGCTCCCGG AGTGGAGGCG
   TGGTCCCGTT CCGAGACCG TCGCGGCAGC ACGAGGGGCC TCACCTCCGC
451  GCGGAGCGCG CCGGGGTGCC CGCCTTCCTG GAGACCTCG CGCCCGCAA
   CGGCTCGCGC GCGCCACCG GCGGAAGGAC CTCTGGAGG GCGGGCGGTT
501  CCTCCCTTC TACGAGCGGC TCGGCTTCAC CGTCACCGCC GACGTCGAGG
   GGAGGGGAAG ATGCTCGCG AGCCGAAGTG GCAGTGGCGG CTGCAGCTCC
551  TGCCCGAAGG ACCGCGCACC TGGTGCATGA CCCGAAGCC CGGTGCCTGA
   ACGGGCTTCC TGGCGGTGG ACCACGTACT GGGCGTTCGG GCCACGGACT
```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

29/93

## FIG. 14

Modified *S. alboniger* puromycin N-acetyl  
transferase nucleotide sequence

```
1  ATGACTGAAT  ACAAACCAAC  TGTTCGCCTG  GCAACTCGTG  ATGATGTTCC
   TACTGACTTA  TGTTTGGTTG  ACAAGCGGAC  CGTTGAGCAC  TACTACAAGG
51  ACGTGCAAGT  CGCACCCCTG  CTGCTGCATT  TGCTGACTAC  CCTGCAACCC
   TGCACGTCAA  GCGTGGGACC  GACGACGTAA  ACGACTGATG  GGACGTTGGG
101  GTCACACTGT  GGACCCAGAC  CGCCACATTG  AACGTGTGAC  TGAACGTGAG
   CAGTGTGACA  CCTGGGTCTG  GCGGTGTAAC  TTGCACACTG  ACTTGACGTC
151  GAGCTGTTCC  TGACCCGTTG  GGGCCTGGAC  ATTGGCAAAG  TGTGGGTGGC
   CTCGACAAGG  ACTGGGCACA  CCCGGACCTG  TAACCGTTTC  ACACCCACCG
201  AGATGATGGT  GCTGCTGTGG  CAGTGTGGAC  CACCCCTGAA  TCTGTTGAAG
   TCTACTACCA  CGACGACACC  GTCACACCTG  GTGGGGACTT  AGACAACITC
251  CTGGTGCAAT  GTTTCCTGAG  ATTGGCCAC  GCATGGCAGA  ACTGTCCTGG
   GACCACTCA  CAAACGACTC  TAACCGGGTG  CGTACCGTCT  TGACAGACCG
301  AGCCGCCCTG  CAGCACAACA  GCAGATGGAA  GGTCTGCTGG  CACCACACCG
   TCGGCCGACC  GTCGTGTTGT  CGTCTACCTT  CCAGACGACC  GTGGTGTTGG
351  CCCAAAAGAA  CCTGCTTGGT  TCCTGGCAAC  TGTGGGTGTG  AGCCCTGACC
   GGGTTTTCTT  GGACGAACCA  AGGACCGTTG  ACACCCACAC  TCGGGAATGG
401  ACCAGGGTAA  GGGCCTGGGC  TCTGCACTGG  TGCTGCCCTG  TGTGGAAGCA
   TGGTCCCAT  CCCGGACCCG  AGACGTCACC  ACGACGGACC  ACACCTTCGT
451  GCTGAACGTG  CAGGTGTGCC  TGCTTTCCTG  GAGACCTCAG  CTCACGCAA
   CGACTTGCAC  GTCCACACGG  ACGAAAGGAC  CTCTGGAGTC  GAGGTGCGTT
501  CCTGCCTTTC  TATGAACGCC  TGGGCTTCAC  TGTGACTGCT  GATGTGGAAG
   GGACGGAAAG  ATACTTGCGG  ACCCGAAGTG  ACACTGACGA  CTACACCTTC
551  TGCCAGAAGG  CCCACGCACT  TGGTGCATGA  CTCGCAAACC  AGGTGCTTAA
   ACGGTCTTCC  GGGTGGTGA  ACCACGTACT  GAGCGTTTGG  TCCACGAATT
```

30/93

**FIG. 15** *S. fradiae* aminoglycoside  
phosphotransferase nucleotide sequence

```

1  ATGGACGACA GCACGTTGCG CCGGAAGTAC CCGCACCACG AGTGGCAGCG
   TACCTGCTGT CGTGCAACGC GGCCTTCATG GCGGTGGTGC TCACCGTGCG
51  AGTGAACGAA GGAGACTCGG GCGCCTTCGT CTACCAGCTC ACCGGCGGCC
   TCACCTGCTT CCTCTGAGCC CCGGAAGCA GATGGTCGAG TGCCCGCCCG
101  CCGAGCCCCA GCGCGAGCTC TACGGAAGA TCSCCCCGG CCGCCCGAG
   GGCTCGGGT CCGGCTCGAG ATGCGCTTCT AGCGGGGGC GCGGGGGCTC
151  AACTCCGCCT TCGACCTGTC CCGCGAGGCC GACCGGCTGG AGTGGCTCCA
   TTGAGGCGGA AGCTGGACAG GCGCTCCGG CTGGCCGACC TCACCGAGGT
201  CCGCCACGGG ATCCCGGTCC CCGCGTCGT CGAGCGCGGT GCCACGACA
   GCGCGTGCCC TAGGGGCAGG GGGCGCAGCA GCTCGGCCCA CCGCTGCTGT
251  CCGCCCGCTG GCTCGTCACG GAGGCCGTCC CCGCGCTCGC GCGGGCCGAG
   GCGCGCGCAC CGAGCAGTGC CTCGCGCAGG GCGCGCAGC CCGCCGCTC
301  GAGTGGCCCG AGCACCAGCG GTTCGCCGTG GTCAGGCGA TGGCGGAGCT
   CTCACCGGGC TCGTGGTCGC CAAGCGGCAC CAGCTCCGCT ACCGCTCGA
351  GGCCCGCGCC CTCACGAGC TGCCCGTGA GACTGCCCC TCCGACCGGC
   CCGGGCGCGG GAGGTGCTCG ACGGGCACCT CTGACGGGG AGGCTGGCCG
401  GCCTCGACGC GCGGTCGCC GAGGCCCGG GGAACGTGCG CGAGGGCTTG
   CGGAGCTGCG CCGCCAGCGG CTCGGGGCG CCTTGACGCG GCTCCGAAAC
451  GTGGACCTCG ACGACCTGCA GGAGGAGCGG GCGGGTGA CCGCGACCA
   CACCTGGAGC TGCTGGACGT CCTCCTCGCC CCGCCACCT GCGCGTGGT
501  GCTCCTGGCG GAGCTCGACC GCACCCGTCC CGAGAAGGAG GACCTGGTCG
   CGAGGACCGC CTGAGCTGG CGTGGGAGG GCTCTTCCTC CTGGACAGC
551  TCTGCCATGG CGACCTGTGC CCAACAACG TCCTGCTCGA CCGGGGACC
   AGACGGTACC GCTGGACAG GGGTTGTTG AGGACGAGCT GGGGCCCTGG
601  TGCCGGGTCA CCGGCGTGAT CGACGTCGGC CGCCTCGGG TCGCCGACCG
   ACGGCCAGT GCGCCGACTA GTCGAGCCG GCGGAGCCCC AGCGGCTGGC
651  CCACGCCGAC ATCGCCTTGG CCGCCCGCA GCTGGAGATC GACGAGGACC
   GGTGCGGCTG TAGCGGAACC GCGGGCGCT CGACCTCTAG CTGCTCCTGG
701  CCTGGTTCGG CCGCGCTAC GCGAGCGGT TCCTGGAGCG GTACGGCGCC
   GGACCAAGCC GGGGCGGATG CCGCTCCCA AGGACCTCGC CATGCCCGCG
751  CACCGCTCG ACAAGGAGAA GCTGGCTTC TACCAGCTTC TCGACGAGTT
   GTGGCGCAGC TGTTCTCTT CGACCGAAG ATGTCGAAG AGCTGCTCAA
801  CTTCTAG
   GAAGATC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

31/93

**FIG. 16** *S. hygroscopicus* hygromycin  
phosphotransferase nucleotide sequence

```

1  ATGACACAAG AATCCCTGTT ACTTCTCGAC CGTATTGATT CGGATGATTG
   TACTGTGTTC TTAGGGACAA TGAAGAGCTG GCATAACTAA GCCTACTAAG
51  CTACGCGAGC CTGCGGAACG ACCAGGAATT CTGGGAGCCG CTGGCCCGCC
   GATGCGCTCG GACGCTTGC TGGTCTTAA GACCTCGGC GACCGGGCGG
101  GAGCCCTGGA GGAGCTCGGG CTGCCGCTGC CGCGGTGCT GCGGTGCCC
   CTCGGGACCT CCTCGAGCCC GACGCCACG GCGGCCAGA CGCCACGGG
151  GGCGAGAGCA CCAACCCCGT ACTGGTCGGC GAGCCCGACC CGGTGATCAA
   CGCTCTCGT GGTGGGGCA TGACCAGCCG CTCGGGCTGG GCCACTAGTT
201  GCTGTTCCGC GAGCACTGGT GCGTCCGGA GAGCCTCCG CTCGAGTCGG
   CGACAAGCCG CTCGTGACCA CGCCAGGCTT CTCGGAGCGC AGCCTCAGCC
251  AGGCGTAGCG GGTCTGGCG GACGCCCGG TGCCGGTGC CCCTCTCTC
   TCCGCATGCG CCAGACCGC CTCGGGGGCC ACGGCCACG GCGGAGGAG
301  GGCCGCGCGG AGCTGCGGCC CGGCACCGGA GCGTGGCGT GGCCCTACCT
   CGCGCGCCGC TCGACGCCG GCCGTGGCTT CGGACCGCA CGGGATGGA
351  GTGATGAGC CGGATGACCG GCAACCACTG CGGTCCGCG ATGGACGGCA
   CCCTACTCG GCCTACTGGC CGTGGTGGAC CGCCAGGCGT TACCTGCCGT
401  CGACCGACCG GAACGCGCTG CTCGCCCTGG CCCCGAACT CGGC CGGTG
   GCTGGCTGGC CTTGCGCGAC GAGCGGGACC GGGCGCTTGA CGCGGCCAC
451  CTCGGCCGCG TGACAGGGT GCCGCTGACC GGAACACCG TGCTCACCCC
   GAGCCGCGCG AGCTGTCCCA CGGCGACTGG CCTTGTGGC ACGACTGGGG
501  CCATTCCGAG GTCTTCCCGG AACTGCTGCG GGAACGCGC GCGCGACCG
   GGTAAAGGCTC CAGAAGGGCC TTGACGACCG CCTTGGCGCG CGCGCTGGC
551  TCGAGGACCA CGCGGGTGG GGCTACCTCT CGCCCCGCT GCTGGACCGC
   AGCTCCTGGT GGCGCCACC CGGATGGAGA GCGGGGCGA CGACCTGGCG
601  CTGGAGGACT GGCTGCCGA CGTGACACG CTGCTGGCGG GCGCGAAC
   GACCTCCTGA CGACGGCTT GCACCTGTGC GACGACCGGC CGCGCTTGG
651  CGGTTCGTC CACGCGACC TGCACGGGAC CAACATCTC GTGGACCTGG
   GGCACAGCAG GTCCGCTGG ACCTGCCCTG GTTGTAGAAG CACCTGGACC
701  CCGCGACCGA GGTCAACGGG ATCTGCGACT TCACCGACGT CTATGCGGA
   GCGCTGGCT CCACTGGGCC TAGCAGCTGA AGTGGCTGCA GATACGCCCT
751  GACTCCCGCT ACAGCTGCT GCAACTGCAT CTCAACGCT TCCGGGGCGA
   CTGAGGCGGA TGTGGACCA CGTTGACGTA GAGTTGCGGA AGGCCCGCT
801  CCGCGAGATC CTGGCCGCGC TGCTCGACCG GCGCGAGTGG AAGCGGACCG
   GCGCTCTAG GACCGGCGG ACGAGCTGCC CGCGCTACC TTCGCTGGC
851  AGGACTTCGC CGCGAACTG CTCGCCCTCA CCTTCTGCA CGACTTCGAG
   TCCTGAAGCG GCGCTTGAC GAGCGGAAGT GGAAGGACGT GCTGAAGCTC
901  GTGTCGAGG AGACCCCGCT GGATCTCTCC GGCTTACCG ATCCGGAGGA
   CACAAGCTCC TCTGGGGCGA CCTAGAGAGG CGAAAGTGG TAGGCTCCT
951  ACTGGCGCAG TTCTCTGGG GGCGCGCGA CACCGCCCC GCGCGCTGA
   TGACCGCGTC AAGGAGACCC CGCGCGGCTT GTGGCGGGG CCGCGGACT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

32/93

**FIG. 17** *E coli* aminocyclitol  
phosphotransferase(hygro<sup>r</sup>) nucleotide  
sequence

```

1  ATGAAAAAGC CTGAATCAC CGCGACGCTCT GTGCGGAAGT TTCTGATCGA
   TACTTTTTCG GACTTGAGTG GCGCTGCAGA CAGGCGTTCA AAGACTAGCT
51  AAAGTTCGAC AGCGTCTCCG ACCTGATGCA GCTCTCGGAG GCGGAAGAAT
   TTTCAGGCTG TCGCAGAGGC TGGACTACGT CGAGAGCCTC CCGCTTCTTA
101 CTGCTGCTTT CAGCTTCGAT GTAGGAGGCG GTGGATATGT CCTGCGGGTA
   GAGCACGAAA GTCGAAGCTA CATCCTCCCG CACCTATACA GGACGCCCAT
151 AATAGCTGCG CCGATGGTTT CTACAAAGAT CGTTATGTTT ATCGGCACCT
   TTATCGACGC GGCTACCAA GATGTTTCTA GCAATACAAA TAGCGTGAA
201 TGCATCGGCC GCGCTCCCGA TTCCGGAAGT GCTTGACATT GGGGAATTCA
   ACGTAGCCGG CCGGAGGGCT AAGGCCTTCA CGAACTGTAA CCGCTTAAGT
251 GCGAGAGCCT GACCTATTGC ATCTCCCGCC GTGCACAGGG TGTACGTTG
   CGCTCTCGGA CTGGATAACG TAGAGGGCGG CACGTGTCCC ACAGTCAAC
301 CAAGACCTGC CTGAAACCGA ACTGCCCGCT GTTCTGCAAC CCGTCGCGGA
   GTTCTGGACG GACTTTGGCT TGACGGGCGA CAAGACGTTG GGCAGCGCCT
351 GCTCATGGAT GCGATCGCTG CCGCCGATCT TAGCCAGACG AGCGGGTTCG
   CGAGTACCTA CGCTAGCGAC GCGGGCTAGA ATCGGTCGTC TCGCCCAAGC
401 GCCCATTCGG ACCGCAAGGA ATCGGTCAAT AACTACATG GCGTGATTTC
   CGGGTAAGCC TGGCGTTCCG TAGCCAGTTA TGTGATGTAC CGCACTAAAG
451 ATATGCGCGA TTGCTGATCC CCATGTGTAT CACTGGCAAA CTGTGATGGA
   TATACGCGCT AACGACTAGG GTACACATA GTGACCGTTT GACACTACCT
501 CGACACCGTC AGTGCGTCCG TCGCGCAGGC TCTCGATGAG CTGATGCTTT
   GCTGTGGCAG TCACGCAGGC AGCGCGTCCG AGAGCTACTC GACTACGAAA
551 GGGCCGAGGA CTGCCCGAA GTCCGGCACC TCGTGACGCG GGATTTCCGGC
   CCCGGCTCCT GACGGGGCTT CAGGCCGTGG AGCACGTGCG CCTAAGCCG
601 TCCAACAATG TCCTGACGGA CAATGGCGGC ATAACAGCGG TCATTGACTG
   AGGTTGTAC AGGACTGCGT GTTACCGCGG TATTGTGCGC AGTAACTGAC
651 GAGCGAGGCG ATGTTGCGGG ATTCCCAATA CGAGGTGCGC AACATCTTCT
   CTCGCTCCGC TACAAGCCCC TAAGGGTTAT GCTCCAGCGG TTGTAGAAGA
701 TCTGGAGGCC GTGGTTGGCT TGTATGGAGC AGCAGACGCG CTAATTCGAG
   AGACCTCCGG CACCAACCGA ACATACCTCG TCGTCTGCGC GATGAAGCTC
751 CGGAGGCATC CGGAGCTTGC AGGATCGCCG CCGCTCCGGG CGTATATGCT
   GCCTCCGTA GCGTCGAACG TCCTAGCGGC GCGAGGGCCC GCATATACGA
801 CCGCATTTGGT CTTGACCAAC TCTATCAGAG CTTGGTTGAC GGCAATTTCTG
   GCGGTAAACCA GAACTGGTTG AGATAGTCTC GAACCAACTG CCGTTAAAGC
851 ATGATGCAGC TTGGGCGCAG GGTGATGCG ACGCAATCGT CCGATCCGGA
   TACTACGTCG AACCGCGTC CCAGCTACGC TGGTTAGCA GGCTAGGCCT
901 GCGGGGACTG TCGGGCGTAC ACAAATCGCC CGCAGAAAGC GGGCCGCTG
   CGCCCTGAC AGCCCGCATG TGTTTAGCGG GCGTCTTCGC GCGGCGAGAC
951 GACCGATGGC TGTGTAGAAG TACTCGCCGA TAGTGGAAAC CGACGCCCCA
   CTGGCTACCG ACACATCTTC ATGAGCGGCT ATCACTTTTG GCTGCGGGGT
1001 GCACTCGTCC GAGGGCAAAG GAATGA
   CGTGAGCAGG CTCCGTTTC CTTACT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

33/93

**FIG. 18** Tn5 (*Klebsiella pneumoniae*) neomycin phosphotransferase nucleotide sequence

```

1  ATGATTGAAC AAGATGGATT GCACGCAGGT TCTCCGGCCG CTGGGGTGA
   TACTAACTTG TTCTACCTAA CGTGCGTCCA AGAGGCCGGC GAACCCACCT
51  GAGGGTATTC GGCTATGACT GGGCACAACA GACAAATCGG TGCTCTGATG
   CTCCGATAAG CCGATACTGA CCCGTGTTGT CTGTTAGCCG ACGAGACTAC
101  CCGCCGTGTT CCGGCTGTCA GCGCAGGGGC GCCCGGTTCT TTTTGTCAAG
   GGCGGCACAA GGCCGACAGT CCGTCCCCG CGGCCAAGA AAAACAGTTC
151  ACCGACCTGT CCGGTGCCCT GAATGAACTG CAAGACGAGG CAGCGCGCT
   TGGCTGGACA GGCCACGGGA CTACTTGAC GTTCTGCTCC GTCGCGCGA
201  ATCGTGGCTG GCCACGACGG GCGTTCCTTG CGCAGCTGTG CTCGACGTTG
   TAGCACCGAC CGGTGCTGCC CGCAAGGAAC GCGTCGACAC GAGCTGCAAC
251  TCACTGAAGC GGAAGGGAC TGGTGCTAT TGGGCGAAGT GCCGGGCGAG
   AGTGACTTCG CCTTCCCTG ACCGACGATA ACCCGCTTCA CGGCCCGCTC
301  GATCTCCTGT CATCTCACCT TGCTCTGCC GAGAAAGTAT CCATCATGGC
   CTAGAGGACA GTAGAGTGA ACGAGGACGG CTCCTTCATA GGTAGTACCG
351  TGATGCAATG CGCGGCTGC ATACGCTGA TCCGGTACC TGCCCATTCG
   ACTACGTAC GCCCGGACG TATGCGAAGT AGGCGATGG ACGGTAAGC
401  ACCACCAAGC GAAACATCGC ATCGAGCGAG CACGTACTCG GATGGAAGCC
   TGGTGGTTCG CTTTGTAGCG TAGCTCGCTC GTGCATGAGC CTACCTTCGG
451  GGTCTTGTG ATCAGGATGA TCTGGACGAA GAGCATCAGG GGCTCGCGCC
   CCAGAACAGC TAGTCTACT AGACCTGCTT CTCGTAGTCC CCGAGCGCGG
501  AGCCGAAC TGCGCCAGGC TCAAGGCGAG CATGCCCGAC GCGGAGGATC
   TCGGCTTGAC AAGCGGTCCG AGTTCGCTC GTACGGGCTG CCGCTCCTAG
551  TCGTGTGAC CCATGGCGAT GCCTGCTTG CGAATATCAT GGTGGAAAAT
   AGCAGCACTG GGTACCGCTA CGGACGAACG GCTTATAGTA CCACCTTTTA
601  GGCCGCTTTT CTGGATTCAT CGACTGTGGC CGGCTGGGTG TGGCGGACCG
   CCGGCGAAAA GACCTAAGTA GCTGACACCG GCCGACCCAC ACCGCTGGC
651  CTATCAGGAC ATAGCGTTGG CTACCCGTGA TATTGCTGAA GAGCTTGGCG
   GATAGTCTTG TATCGCAACC GATGGGCACT ATAACGACTT CTCGAACCGC
701  GCGAATGGGC TGACCGCTTC CTCGTGCTTT ACGGTATCGC CGCTCCCGAT
   CGCTTACCCG ACTGGCGAAG GAGCACGAAA TGCCATAGCG GCGAGGGCTA
751  TCGCAGCGCA TCGCCTTCTA TCGCCTTCT GACGAGTTCT TCTGA
   AGCGTCGCGT AGCGGAAGAT AGCGGAAGAA CTGCTCAAGA AACT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

34/93  
**FIG. 19** Mouse hnRNP *Hind*III fragment  
 nucleotide sequence

```

1  AAGCTTTTAA CCTCTATCC CTTTAACTT CCTTGATCCA GTGTAAACAC
   TTCGAAAATT GGGAGATAGG GAAATTTGAA GGAAC TAGGT CACATTCGTG
51  CTCCTAGAAA GTCAGTAGAC AATAAAACAA AAGTCTCTGT TCACCGATTT
   GAGGATCTTT CAGTCATCTG TTATTTTGTT TTCAAGACGA AGTGGCTAAA
101 ACATTATATA CCAATACCC TTCACCAATA CAATAAAAAA ACAAACCAAC
   TGTAAATATT GGTATATGGG AAGTGGTAT GTTATTTT TTGTTTGTG
151 AAAAAACCC ACCTATCTGA GAAATAATCT TCTCTTTCC CAGCTTTATT
   TTTTGTGGG TTGGTAGACT CTTATTAGA AGAGGAAAGG GTCGAAATAA
201 CCCAGGATTC TACATGACCA AATTACCAGA GTCACCACTC ATTTAATCA
   GGGTCTTAAG ATGACTCGT TTAATGGTCT CAGTGGTGAG TAAAATTAGT
251 CAACATAGTG TCAATAACT AGAAACATG AGACAACAAT GGAGAGCTGA
   GTTGATCAC AGTTTATGA TCTTTGTAC TCTGTTGTTA CCTCTCGACT
301 GTAACATATA GTAGTAGTAC TTACCAAGAG AATGGCTCT ATAGGCTCAC
   CATTGATAAT CATCATCATG AAATGGTCTC TTACCGGAGA TATCCGAGTG
351 ATGTAGGAAT GGTGGTCCC CAGGTGGTAG GTAGAGCTGT TTGAGGATTA
   TACATCCTTA CCAACCAAGG GTCCACCATC CATCTCGACA AACTCCTAAT
401 CGTGGCTTC TTGGATGGG GGTGGGGTG GGTGGGAGG GTTGGGTGGT
   CGACCGGAAG AACCTACCCC CCACCCAC CCACCCCTCC CAACCCACCA
451 GGGTACTTAA GAGGTTTCAA AAGTCAATAT TGTGTGCATT TAGCTCTTCC
   TTGATGAATT CTCCAAAGTT TTCAGTTATA ACAAACGTAA ATCGAGAAGG
501 TTGCTACTGT GGTCAAAACA CAACCTGTCA GCTACTGCTT CAAATGTCTAT
   AACATGAACA CTAAGTTTGT GTTGGACAGT CGATGACGTT GTTTACAGTA
551 GCCTGCTGCC ATCTCTCAG CAGGATGGTC ATGGCTCAC CCTCTTCAAC
   CGGACGACGG TAGAAGAGTC GTCTTACCAG TACCGGAGTG GGAGAAGTTG
601 TGTAAATCTT TCTTCTTTT CTTCTTTTC TTTTGGTTTC GAGACAGGGT
   ACATTTAGAA AGAAAGAAAA GAAGAAAAAG AAAACCAAG CTCCTGTCCA
651 TTCTCTGTAT AGTCTGGCT GTCCCTGGAAC TCACTTTGTG GACCAAGCTG
   AAGAGACATA TCAGAGCCGA CAGGACCTTG AGTGAACAT CTGGTCCGAC
701 GCCTTGAAC CAGAAATCCG CTGCTCTG CTCCCTAGC ACITGGGATTA
   CGGAACCTGA GTCTTAGGC GGACGGAGAC GGAGGGATCG TGACCCTAAT
751 AAGGCGTGG CCACCAGCC CAGCTTCAA CTGGAATCT TAATAAACTT
   TTCCGCACGC GGTGGTGGG GTCGAAAGTT GACCTTAGA ATTATTTGAA
801 TCCTAGAACT GGCCTTGGT ATGGGAGCTT ATCACAGCAA TAGAACAGCA
   AGGATCTTCA CCGGAACCAA TACCTCGAA TAGTGTCTT ATCTTGTCTG
851 ATTATGACTG GAGTATGATA GTTAAAACA AGCAAGCAAG CAAGCAAAACA
   TAATACTGAC CTCATACAT CAATTTTGT TCGTTCGTC GTCTGTTTGT
901 CACACACCAA AACACAAAA CCCCAGACA GAGTCACATG TAGCCCAAGC
   GTGTGTGGT TTGTTGTTT GGGGTCTGT CTCAGTGTAC ATCGGCTCCG
951 TAGCCTCCAA ATTCATATA TAACTGAAGA AGACCCCTAA TTCCCATTC
   ATCGGAGGTT TAAGTGTAT ATTGACTTCT TCTGGGGATT AAGGGTAAGG
1001 TCTAGAACT ATACCTCAAG TACTGAATGG CTGTTTAC AATACCCAC
   AGATCTTAGA TATGGAGTTC ATGACTTACC GAACCAAGTG TTATGGGGTG
1051 TAAATGATTG GTCTTACTAA GTGCAACAAG GTAAACCTAA AACTTCAGCC
   ATTTACTAAC CAGATGATT CAGCTGTTC CATTGGATT TTGAAGTCGG
1101 CTCAGACATC CCTTTCCAG TATCAATTTA TAAATTAGA TCCCAAGGAT
   GAGTCTGTAG GGAAGAGTC ATAGTAAAT ATTTAATCT AGGGTTCCTA
1151 AAAAAATTAAT TGTAAAGTAA AATCAGAGTT CTAGCATCAA CTACAGGCTC
   TTTTAAATTA ACATTTCTAT TTAGTCTCAA GATCGTAGT GATGTCCGAG
1201 AACCATGGGG ACCACAAATA AACTAAAGG GATAAGACTG GCTTCCCAT
   TTGGTACCCC TGGTGTAT TTAGTTTCC CTATCTGAC CGAAGGGGTA
1251 AATTAATACA TTAGATAAT TTCTCTGACT ACTCAACAAA GCTAAATAT
   TTAATAATGT AATCTATTA AAAGGACTGA TGAGTGTGT CGATTTTATA
1301 CACCACCTGT TTATTTCTC CTCTAGGGT TTAAGCTCAC TCTGAGGAGG
   GTGGTGAQCA AATAAAGAG GAAGATCCCA AATTCGAGTG AGACTCTCTC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 19(contd.)

35/93

```

1351 GGCATGCCGC ACACACTCAT AGCATCCAGG AAATAGAAAT ATGGTGACTA
      CCGTACGCCG TGTGTGAGTA TCGTAGGTCC TTTATCTTTA TACCACCTGAT
1401 TCATGGGTTC AGSGCCCAACC TAGGCTTTAG AGAAAAACCT TGTCCACAA
      AGTACCCAAAG TCCCGGTGG ATCCGAAATC TCTTTTGGG ACAGGGTGT
1451 ACCAAAAATG TCTCTTTTIT TAAGTAGTCC CCCACCTACC TAAACAATTT
      TGGTTTTATC AGAGAAAAAA GAGATGGTTA TTTAGAAATC CCCATGGGAT
1501 GAAGTGCTTT TAAAAACCTT GAGATGGTTA TTTAGAAATC CCCATGGGAT
      CTTACAGAAA ATTTTGGGAA CTCTACCAAT AATCTTTCAG GGGTACCCCTA
1551 ACCAAAAATA CCCACTATTT ATATGCCCAA GCATTTCACC TCCACAACAG
      TGGTTTTATT GGGTGATAAA TATACGGCTT CGTAAAGTGG AGGTGTGTGC
1601 TGCTATGCAC CTTTAAACAT TTTTGAGACA GTAGCCAGT CTAGTCTTTA
      ACGATACGTG GGAATTTGTA AAACTCTGT CATCGGGTCA GATCAGAAAT
1651 ACTTGACGTG ATTTTTCCTG ATTTCAGCTC TCCAGTGTCT GGAATTATAG
      TGAACGTCAC TAAAAAGGAC TAAGTCCGAA AGSGTCCAGG CTTTAAATATC
1701 GTATGCACCA CCATGTGTAA CTACAGATGC TACTTAAAAA TTTTAAAG
      CATACGTGGT GGTACACATT GATGTCTACG ATCAATTTT AAATAATTTT
1751 GAATCACAAA AATAACCCCTC TATCAATGCT CTAGTCCCTC TAACCATCAC
      CTTTATGTTT TTATTGGGGG ATAGTTTACG GATCAGGGAG ATTGGTAGTG
1801 CAAAGTGAGG ATCAGCGAGG AAAAAAAGG TCACCAGCAG CACCTCAGAA
      GTTCACCTCC TAGTGGCTCC TTITTTTTTT TGTGTCTGCT GTGGAGTCTT
1851 CCAGGATACT CAGTCCATCA GCATCCAGGG CCATACCCAC ACTCACAGCA
      GGTCCCTATGA GTCAGGTAGT CGTAGGTCCC GGTATGGGGT TGAAGTGTCT
1901 TCTCCACAGT TTACCAGATG ATTCATGCTT ATCACTGTAT TGGGTCTATC
      AGAGGTGTCA AATGGTCTAC TAAGTACGAA TAGTGTATCC ACTTGTGAGA
1951 AAGAGTGACC ATCAGGGCTT CTGATCAGAG AATCTAGTCC ACTTGTGAGA
      TTCTCACTGG TAGTCCGAA GACTAGTGTG TTAGATCAGG TGAACGTCTT
2001 CCAATGAAAG TCATGCACTA TATGAGTAG AAATACCCCTC TTGCTCATTT
      GGTCAACTTC AGTACGTGAT ATACTCTATC TTTATGGGAG AACGAGTAAA
2051 TGGTCAGAAA TTCAAGGATA AAAACCCATG TTTTGTAAAT GCACACCTCC
      ACCAGTCTTT AAGTCTCTAT TTTTGGGTAC AAAACAATTA CGTGTGGAGG
2101 ATATGATGTA GATCAATGTG TCCTAATTAA TGTAGAAACC ACCTAGTAAA
      TATACTAACCT CTAGTTACAC AGGATTAAAT ACATCTTTGG TGTGATGAG
2151 ATTCACTCTT TTTGACATGA ATCTTTTCT AGACAGGGCT TTGGATGAG
      TAAAGTGAGA AAACGTGACT TAGAAAAAGA TCTGTCCAG AACCTACGTC
2201 CCCCAGCTAC CCAGAAATTT GGAATCCAGG CTAGCTCAA ACTCAAGGCA
      GGGGCTGATG GGTCTTAAAA CCTTAGGTCC GATCGGAGTT TGAGTTCCGT
2251 ATCTGCTTGC TTCAGCTTCT CACAGGCTGG ATCACAACA TACACCTTCA
      TAGACGAACG AAGTCGAAGA GTGTCCGACC TAGTGTITGT ATGTGGAAGT
2301 GACCCATTTT TTTTCTCTCC CTCGGITTTT GGTTCCTCTG TGTAGCCCTG
      CTGGGTAAAA AAAAAAGGAGG GAGGCAAAAA CCAAAGAGAC ACATCGGGAC
2351 GGTGTCCGTG GACTCGCTGT CTAGATCTAT CTACCAGCT CTGTCTTGG
      CCACAGGCAC CTGAGCGACA CATCTAGATA GATGGTCCGA GACAGAACT
2401 GTACTGGGAT TAAAGTTGTG GGCTACCACT GCCTGGCTGA CCCAGTTTAA
      CATGACCTTA ATTTCAACAC CCGATGGTGA CGGACCGACT GGTCAAAAT
2451 TTTATTTTAA ATATAACTTG ACAAATAATA ATTTGTCTAA CTACTAGAA
      AAATAAAAT TATATTGAAC TGTTTTAT TAAACAGATT GAATGATCTT
2501 ATCCCAAGAA AACTAACACT GGATTTAGCA ACAGTCAGAA ATCGTGA
      TAGGGTCTTT TTGATTGTA CCTAAATCGT TGTCACTCT TAGCGACTTT
2551 AGAAACAGAA TTGATCTAAC AGCTCTAGAT CACTCCTAGA CAGTTTGF
      TCTTTGTCTT AACTAGATG TCAGAACTA GTGAGGATCT GTCAACAT
2601 TCTTTGTCTA TGGCAACGTG AGCTCTATCT AACTCACTCT CTGTGCAC
      AAGAACGAGT ACCGTTCAC TCGAGATAGA TTGAGTGAGA GACACGTG
2651 ATGAATGCTC AGTGTCTCCA GACAGCACA GCTTCCAGGG TAATCATGCC
      TACTTACGAG TCACAGAGGT CTTGTCTGT CGAAGGTCCC ATTAGTACGG
2701 AACCCACAAG ACTTTTATAG AGCTGTCCAC GACTCTTCCC CCAATTCAG
      TTGGGTGTTT TGAATAATC TCGACAGGTG CTGAGAAGGG GGTAAAGTCA
2751 CATTAACAA ATGATGGAGC TCTGTGTGG AAATCAAGG ACCTCTGGT
      GTAATTGTTA TACTACCTCG AGGACACACC TTTAGTCCG TGTGAGACCA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 19(contd.)

36/93

```

2801 AGAAACTTGT TTTTCTTTC CACTTTTCCT TGGGCTCTGA AGATTGAGCT
TCTTTTGACA AAAAAGAAAG GTGAAAAGGA ACCCGAGACT TCTAACTCGA
2851 GTTTTATAAC CCACAAACAT GCATTTTTTA COTCAAAGC ATCCAGCAAA
CAAAATATTG GGTGTTTCTA CGTAAAAAAT GGAGTTTTCG TAGGTCGTTT
AACTGTACAA CGCTTTTTC AAAAAATGTA TTGTGATCCT CCTTAAGAAA
2901 TTGACAGOTT CGGAAAAAGT TTTTTCAT AACACTAGGA GGAATTCCTT
AGCCTTACTT ACTGTTAATT COTTTTCTT TAGAATGCTG GTAAATACAA
2951 TCGGAATGAA AGGCTGGGCT CTAAACAGCA TTCACCCACT TATGATGGGA
GGACTTAGGT TCCGACCGAA GATTGTCGT AAGTGGGTGA ATACTACCCCT
3001 CCGTAATCCA TCCGACCGAA GTCCACCACA GGTCTAGCT CCCCACCCGA
TTAAAGGAAG GCACAACCAT CAGGTGGTGT CCAAGATCGA GGGGGTGGGT
3051 AATTTCTTTC CGTGTGGTA CTGTCTAGCT CTGACTATTC TCGAATTCAC
CACGCCGAGA GAGGGTTTTT GACACATCGA GACTGATAAG ACCTTAAGTG
3101 GTGGGGTCT CTCCCAAAA GAACTCAGA GATCCACCAC CACATGGTTT
3151 ACTGCGAGCC AGGCTGGTCT CGAACTCAGA GCTTGAGTCT CTAGGTGGTG GTGTACCAA
CTTAATTGTA ATTTTAAAGA AAAAAAATAA TCCTTCAGTT AAGATTCTTA
3201 GAATTACAT TAAATTTCT TTTTTTTTT AGGAAGTCAA TTCTAAGAA
TGTCTAGGT TTTCACAAAC TTACCAATT AGTTTTATTG GAGGCCATTT
3251 ACAAGATCCA AAAGTGTG AATGGTTACA TCAAAATAAC CTCGCTAAA
TTTAAATTTA ATCGGAGACT TGAAGAGCTA TTGCAAGAAA AAAATGTAG
3301 AAATTTAAAT TAGCCTCTGA ACTTCTCGAT AACCTTCTT TTTTACATC
3351 GACAGTTAAA ATTTTCATGAC ACACAAAAGG CAGCTACAAG TTTTCTGTTG
CTGTCAATTT TAAAGTACTG TGTGTTTTCC GTCCGATAAC AAAACACAC
3401 ATTTCAACAT GTAAATTTTC GGTAAAAATG CAGGAAACAA GTTGAGTCC
TAAAGTTGTA CATTTAAAGC CCATTTTAC GTCTTTTGT CAACTCAAGG
3451 CGTGTATTAT GTATGTTACT AATAATTTCA GTATGTTAGT GAAATAATC
GCACAATAAT CATACATGA TTATTAAAGT CATACATCA CTTTATATAG
3501 TTACTAAAAC ACTGGTACCT CAGACAACTT TACATGGTGA GSATTGTTAC
AATGATTTTG TGACCATGGA GTCTGTTGAA ATGTACCACCT COTAAACATG
3551 TTTCCCAATC CATATAGAAT TTTAACAATT TTAGTGTGTTA TTTTGGATGA
AAAGGGTTAG GTATATCTTA AAATTGTTAA AATCACAAAT AAAACCTACT
3601 AAAGGAATGA CTATCTTTTG TTAGCAATAT ACCATAAGAT CTTTCTCTTT
TTCTTTTACT GATAGAAAAC AATCGTTTAA TGGTATTCTA GAAAAAGAAA
3651 AGATTTCTGA ATACTCCAGG GAGCTCATAT AATTCATCC TTATTTTTTC
TCTAAGAGCT TATGAGGTTC CTCGAGTATA TTAAGGTAGG AATAAAAAAG
3701 AGAGGCCCTC CCGTCTCAAT CACGATATAA AAAAAGGAAC ACATTAAGAT
TGTCCGGGAG GGACAAAGTA GTCCCATATT TTTTCTCTG TGTAAATCTA
3751 GTCCAGTCC TATTTCTGCG CTTTTTTTTT CCGGGGGTGG TGGTGGGTA
CAGGGTCAGG ATAAAAGACC GAAAAAATAA GGCCCCCACC ACCACGCCAT
3801 ATCACTCTCT ATAGTCCAGT CTGGGCTTCA ACGCCGTGCA ATCCCCAGCC
TAGTGAGAGA TATCAGGTCA GACCCGAAGT TGCGGACCGT TAGGGGTCCG
3851 TCAAGCTCCC AAGTACTGTC CTGATAAGGA TAGAAGGAGT CGACCTCCTT
AGTTCCAGGG TTCAATGACAG GACTATTCCT ATCTTCCTCA GCTGGAGGAA
3901 CACGCTCCCC TCCAGGAGGG GCTCCTTCCC AGCTCCATTC CCGGTCGGG
TGTCCGAGGG AGGCTCCTCC CGAGGAAGGG TCGAGGTAAG GGGCCAGCCC
3951 AGCCGTCCTC CCACCCGAGA GCGGGGCTCT CGTGGTCAGC GCCTCCGCGG
TGGGGCAGGG GGTGGGCTCT CCGCCCGGGA GCACCACTCG CCGAGGCGCC
4001 GGAGAAACAA AGCGGGCGGC GGGGGCTCAA GGGCACTGCG CCACGGGCCC
CCTCTTGTGTT TCCGCGCGCG CCCCAGAGT CCGTGACGC GGTGCCCGGG
4051 GCGCCTCCCC CATCCGCGCG CGGCCACGTA GCGGGAGCG CCGCGTCCG
CGCGAGGGGG GTAGGCGCGC GCGGTGAT GCGCCTCGC CCGCGTCCG
4101 CGGAGCTCG GCGCTCGAG CTGAGAGGCC TGAACCGCTC TCTCCCTCGC
GCTCGGAGC CCGGAGCGTC GACGTCCTCG ACTTGGCGAG AGAGGGACGC
4151 GCGCTCGGAC GAGGCTGGGG GAGGGGAGGC CCGGCTTTG TCTGGAGTCT
CCGACGCTG CTCGACCCCT CTCCCTCCG GCGCGAAAAC AGACCTCAGA
4201 CGGTAGCTGT CATCGGCTC CCACCTCAT GCACAAATGT CCACTCTCCC
GCCATCGACA GTAGCCGAG GGTGGAGTA CGTGTAAACA GGTAGAGGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 19(contd.)

37/93

```

4251 CACGCGACCG GCGCGGCGCC GCGCTCAGCG AGGCCCCAGC CGGTTCCTCG
    GGTGCGTGGC CGCGCGCGCG GCGGAGTCGC TCGGGGTTCG GCCAAAGGGC
4301 CAGCGCGCGC CCGCGGCGCC TCGCAGCTC CCGCAAGCT CGGACGCAAG
    GTCGCGCGCC GGTGCGCGCG AGCGTCGGAG GGGCGTTTGA GCCTGCGTGC
4351 GAGCATCTTA AACCCACCA CACGCAAGAT CGAAAAAAG CAAAGGCACG
    CTCGTAGGAT TTGGGTGGT GTCCGTCTTA GCTTTTTC GTTTCGTTCG
4401 AACTTCACCG CTCGATGCT CAGGCGCGCG GATCCTGCAG AGTCTCCGCG
    TTGAAGTGGC GAGGCTACGA GTCCCGCGCG CTAGGAGTTC TCAGAGGGCG
4451 CTGCGCGCTT CGGTTCAGCC ACATCCGAGG GGAGGGGCG CGGGCAGCTC
    GACGCGCGAA GCCAAGTGGG TGTAGGCTCC CCTCCCGCG GCCCTCGAG
4501 CGCGGGGGGG GAGGGGAGC ACCGCCACG CCTGCGCGC CGGGGGCGCG
    CGGGCGCGCC CTCCTCTCG TGGCGGCGCG CGCAATGCT ACCGTCCGCG
4551 CGGGGAACGC GTCTGCGGG GGGCGGCGCG GCTTACGAG TGGCAGGGCG
    GCGCTTGGC CAGGACGCGC CCGCGCGCG GCGAGGGGG GGAAGGCGGG
4601 GCGTGGCGCC CAGGGGTCT CTTGCTGGG GCGAGGGGG GGAAGGCGGG
    CGCACCGCGG GTCCCGCAGA GGACCGACCC CCTCCCGCG CCTTCCGCGC
4651 CAGGAAGGAC CGGGGAGGCC TCTCTGCGTC TCGAGCGCG CCAAGCGGG
    GTCTTCTCG GCGCTCCGG AGAGACGCG AGCTCGCGC GGTTCGCGCC
4701 GCTCCACCCA CCTCCTGGC CGGATCTGA AGGCGGGGA GATAAACAGC
    CGAGGTGGGT GGAGGAACGG GCTAGAACT TCCGGGCCCT CTATTTCGCG
4751 GGGGTCTTTT AAGCAGCAC TCTCACTAGG CGCGGATCC CAAGGCTTGT
    CCCCAGAAAA TTCGTGGTGG AGAGTGATCC GCGGCTTAGG GTTCCGAACA
4801 GGCATCCGGG GTGGTACTTG GACTAAAAGT CCTCTGCGA GGAAGCGAGT
    CGGTAGCGCC CACCAAGAAC CTGATTTTCA GGAAGACCT CCTGGCTCA
4851 GAGAACCCTT TTGGGACGTG TAGAATATT TGTGTGGTC GAGAATATT
    GCTTGGGGGA AACCTGCGC ATCTTTATA ACACACCAAG CTCTTATAAA
4901 GTGCGGACGG GCTTGGCAA GCGGTAGCTG CAGAGAGCAC GCTTGGGTGG
    CAGCGCTGCC CGAACCGTTT CCGCATCGAC GTCTCTCTG CGAAGCCACC
4951 AGAGGGCGCG ACCGCCAGC GCGGCGCTAA GCGCTCCCG ACAGCGTTAT
    TCTCCCGCGG TCGGGGTTCG CGGCGGATT CCGGGAGGG TCGGGCGCGG
5001 TTCAAACCTG CGGACCGTTT CTCGCTCCC TACGCGSAG TCGGGCGCGG
    AAGTTTGACG CGCTGGCAAA GAGGCGAGGG ATGCGCTCC CCGCAATTCA
5051 ACCTAGTTCG GACCGTAGTA ACACGCGGAG CGCGAGCCT CCGCAATTCA
    TGGATCAAGG CCGCATCAT TGTGCGGCTC GCGCTCGAA GCGTTAAGT
5101 CGGAACACAG TTGCGCAAGT GATGTAAAG AGTCCCGCTG TACCTAAAGT
    GCGTTGTGTC AACCGCTTCA CTACATTTG TCAGGGCGAC ATGGATTTC
5151 GGGAGTGTCA GCTACTTGGC GTAAGGAGAG TGTAGGCGCT TCCGCGCAT
    CCTCACAGT GCATGAACCG CATTCCTCT ACATCCGGGA AGGGCGGTAA
5201 GCGGGCGGTT AGGGCGTTTA CGTAACGGCG TGACGTAAAG GGAGACGCGT
    CCGCGCGCAA TCCCGCAAT GCATTGCGCG ACTGCATTG CCGCTGCGCA
5251 TAGTGGGGGG AAGTTCTAG AAAAGCGCG GTCTCGGCTC CAGCGGAGT
    ATCACCCGCC TTCCAAGAT TTTTGGCGCG CAGAGCGGAG GTCGCGTCA
5301 AGCAGCGCGG CCGGTCCCGT GTGCAGGAG TCCTTTGCGG CCCAGTTTCT
    TCGTCGCGCG GCGCAGGGCA CAGTCTCTG AGGAAACGCG GGTCAAGA
5351 TGGCCATGCG CTGCTCTCCC CACAGCGCCA GGACGAGTCC CGTGGCGGTC
    ACCGGTAGCG GACGAGAGGG GTGTGCGGT CCGTCTCAG GCACGCGCAG
5401 CGTCCGCGGA GGTCTTTCT ATCTCGCTCG GCTGCGGGAA ATCGGCTGA
    GCAGGCGCCT CCAGAAAGAG TAGAGCGAGC CGACGCGCTT TAGCCGACT
5451 AGCGACTGAG TCCGCGATAG AGGTAACGGG TTTGAAATCA ATGAGTTATT
    TCCTGACTC AGGCGCTACC TCCATTGCC AAACCTTAGT TACTCAATAA
5501 AAAAATGGCA TGGCGAGGCC GTAGGCACCG CAATGGAAAC CGGCCACCGG
    TTTTACCGT ACCGCTCCGG CATCCGTGGC GTTACCTTTG GCGGTGGGC
5551 CCTCCGTGGT CCGCGGAGG GGAATCGGCG ACTCGAGTGG CGGTGGCCT
    GGAAGCACCA GCGCGCTCC CTTACGCGG TGAGCTCACC GCCAACCGGA
5601 TGGCGAGTTT CTGAGGGGTC GTTGGAGGAG GCTCTGATT GTCCGACGCG
    ACCGCTCAA GACTCCCGAG CAACCTCCTC CGGAGACTAA CAGGCTGGCG
5651 CTTCCCGCG CTCAGCGCG CCGCGGCTAT TCCCTCAGTT GGGGTGGGG
    GAAGGGGCGG GAGTCGGCG GCGCGGTAA AGGAGTCAA CCCCACCCC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 19(contd.)

38/93

```

5701  ATGGGAAGTG  CCGCCGCGCA  CCGGCTGGA  CCGCTAAAGT  AGCGCGTGAG
      TACCCTTCAC  GGGCGCGGCT  GGGCCGACCT  GCGGATTCCA  TCSCGCACTC
5751  CCGGCCATCG  CTGGCCTTTC  GATGTCCGCG  GCGCTAGGGG  CTCGGTTCTG
      GCCCGGTAGC  GACCGGAAAG  CTACACGCGC  CCGGATCCCC  GAGCCAACAC
5801  TTCGCGGCGG  AAGCTTTCTG  GGGCCGCCCC  GGCTTCCCGG  AGCGAGTCTG
      AAGCGCGCGC  TTGCAAAAGC  CCGCGGCGGG  GGAACCGGAT  TTGGCGGCGG
5851  CGAAGCTAGC  TTCCCTCCCC  CCTCTCCCG  GCGAGAGGCG  CCTTGGCCTA  AACCGCGGCG
      GCTTCGATCG  AAGGGGAGGG  GCGAGACGAT  TTTGCTTTCA  ACGCTTTAGG
5901  CCATTTTCCC  GTCTCCTTCC  TCSCCAGGAT  AAACGAAAGT  TCGGAAATCC
      GGTAAAAGGG  CAGAGGAAGG  AGCGGTGCTA  TCGGTAGACG  TGTTTAGCGA
5951  TTTACTAGTT  TGGTTTTCTT  TTTTCACCAC  ACGCATCTCC  ACAAAATCGT
      AATGATCAA  ACCAAAAGAA  AAAAGTGGTG  TTTGAGGCTG  GATTTAGCGT
6001  TTTTCTTTC  TTTTGGAGT  CTTCATACCG  AAAGCTCCAC  CTAATTCGCA
      AAAAGGAAAG  AAAACCTTCA  GAAGTATGGC  TATGCTTAAA  GCTCTCTGCG
6051  TTTGAGCTTG  GGTCTTCAGC  GTCTTCCGCA  CCTCGCTAAA  GCGCTCTGCG
      AAATCGAAC  CAGGAAGTCG  CAGGACGCGT  GCGAGCGATT  CCGAGAGACG
6101  CTTCCCTCG  ACGAAATGCG  GCCATTGCTT  TCTGAAAGCA  CCGAGGCGCG
      GAGGGGAGC  TGCTTTACCG  CGGTAACGAA  AGACTTCCGT  GCGTCCGCGC
6151  GGGTGGGGCG  GGGGTGGCGG  CGCTCCACGA  GCTTTTACTG  AACAGGACGA
      CCGACCCCGC  CCGCACCGCC  GCGAGGTGCT  CGAAATTCAC  TTGTCGCTCT
6201  GAGAACGTAG  TACAACCGAG  GCGTGGGCGG  GTGGCTGAA  GCGAGGCGCG
      CTCTTGATC  ATGTTGGCTC  CGGACCGCGC  CACCGACTTC  CCGTCCAGCG
6251  TGCAAAAGAG  CCGTTTTATT  TTTCAATAAT  CGTAAGATT  CCGGTGCTGT
      ACGTTTCTCT  GGCAAAATAA  AAAGTATTAT  GCATTCIAT  GCGCCAGACA
6301  AGTAAAGCAC  TTGAGCATTA  GTATAGTAGG  AGGAAGTCAA  ACTGGAAAAA
      TCATTTCTG  AACTCGTAAT  CATATCATCC  TCGTTCAAGT  TCACCTTTT
6351  ATGGGAGCGC  TCATCAGGAA  GCTAGGGAGG  CTATGTTGAG  TCGAGGGTTA
      TACCTCCCGC  AGTAGTCCCT  CGATCCCTCC  GATACAACT  ACGGATCGA
6401  CTTTCTTTT  ATTGCGAAG  TTTTATCTGC  TTAAGGATC  CTCGGATCGA
      GAAAGGAAAA  TAACGTCTTG  AAAATAGACG  AATTCTCTAG  GAGCCTAGCT
6451  AATAATCAA  ATTATAAGCA  TTTTAAAGGG  AATCTTCGAA  TTTGTTGGTA
      TATATAAGTT  TAATATTCTG  AAAAAATCCC  TTAGAAGCTT  AAACAACCAT
6501  AAGTCAACGG  ATCCTTAGCA  CGTGGTGTTC  ACTTTAAGGA  AGTGAATATG
      TTCAGTTGCC  TAGGAATCGT  GCACCACAAG  TGAATTCCT  TCACCTTATC
6551  CTGACTTTC  ATAGTTAGCC  TTCGCTAAA  GCGTGGTCA  GTGGACGAAA
      GACTGAAAAG  TATCAATCGG  AAGCGAATT  CGGACCAAGT  CAGCTGCTTT
6601  ATCCACGTCC  TGGCTATATA  AAACTTAGT  TTTGGGTCAC  AGTCTTGGAG
      TAGTGCAGG  ACCGATATAT  TTTTGAATCA  AACCCAGTG  TCACAACTC
6651  CGTGGTCATT  CGGTTTTTT  ATTTTTTAT  TGTTTGAAAT  TATGATGCGT
      GCACCAATA  GCGAAAAAAA  TAAAAAATA  ACAAACTTTA  ATACTACGTA
6701  CATTAACACT  ATAAGCATTA  GCTTTCGAAT  TGAAGGGGGT  CTCTTGGTT
      GATAATGTAC  TATTCGTAAT  CGAAAGCTTA  ACITTCOCCA  GAGGAACCAA
6751  ATTTTCTTT  ACTCTAAGCA  CACTTATAAA  TAAAAAACC  TGTGTTATAA
      TAAAGAAAC  TGAGATTCGT  GTGAATATT  ATTTTATGG  AACAATATT
6801  TCGATAGTGG  ACGTCTGGTA  AGTTTGGAAA  AAACCCGAGG  TAAATAAAGA
      AGCTATCACC  TGCAGACCAT  TCAACCTTT  TTTGGGCTCG  ATTCATTCT
6851  GCTTTTGCTT  TCGTTAGTGA  TATGAAAAA  CAAGGTGTAT  TTAATACTTG
      CGAAAAAGAA  AGCAATCACT  ATACTTTTT  GTTCCACATA  AATTATGAAC
6901  CAACTTAGTT  TAAGGAAAGC  CAATTTACTG  ACATTTTAGT  AGAGCTACCA
      GTTGAATCAA  ATTCCTTTCG  GTTAAATGAC  TGTAAATCA  TCTCGATGGT
6951  GAAACACTAT  TTGGAGTCC  GATTAAAGGT  TTTGTAATA  TTTTGACTAT
      CTTTGTGATA  AACCTCAGGA  CTAATTCCGA  AAACATTGAT  AAAACTGATA
7001  TTAATAACAT  TTTGGTCGTT  TTTATTAAC  ATTTCAAAC  CTAATAATTG
      AATTTTGTTA  AAACAGCAA  AAATAATTT  TAAAGTTTG  GATTTTAAC
7051  TAAACATTTG  CTTTGTGAGC  ACATTTTGA  GAAACTTACA  AATTTAGGCT
      ATTTCTAACC  GAAAAACTCG  TGTAAACCT  CTTTGAATGT  TTAATCCGA
7101  ATACAGTAAA  ATAACGGATT  TGTTTTATA  TTTTGCTTT  TCATTCCTT
      TATGTCATTT  TATTGCCTAA  AAAAAATATT  AAAACGAAA  AGTAAAGCAA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

39/93

7151 GTGCAGTCAT AGGTCCTGGA TAGTATGACC TAATTTATGA ACATCTTGAT  
CACGTCAGTA TCCAGGACCT ATCATACTGG ATTAAATACT TGTAGAACTA  
7201 AAGTTTTTGT ACTTAGCTAT TGGAAAGCCA GTATTAAGTG CCTGACAAAA  
TTCAAAAACA TGAATCGATA ACCTTTCGGT CATAATTCAC GGACTGTTTT  
7251 CCAGATTAA GGTGATATCT GGAGTTTCAG CATTCTTCAT GGAGCTTGTT  
GGTCTAAATT CCACTATAGA CCTCAAAGTC GTAAGAAGTA CCTCGAACAA  
7301 TCAGAGTTGC AGGATTTTTT TTTTTCATCT TGAGATACCT ACAATTAACA  
AGTCTCAACG TCCTAAAAAA AAAAGTAGA ACTCTATGAA TGTAAATTGT  
7351 CCAGAGGGGG CAGCTCAGGG AAAAGCAAAT ATGCCACCTT TCAGAAACTG  
GGTCTCCCC GTCGAGTCCC TTTTCCTTTA TACGGTGAAA AGTCTTTGAC  
7401 AATCTTGGAA GTGGTGAATT TGGAAACAGG TTTTAAAT TT TTTTAA  
TTAGAACCTT CACCACTTAA ACCTTTGTCC AAAAAATTAA AAAAAATTT  
7451 TCTAAAAAGT AGTAAATTTT GGACTTGGGT TGTAGAATT ATGAATTAC  
AGATTTTTCA TCATTTAAAA CCTGAACCCA ACATCTTAAA TTACTTAATG  
7501 AAAAGAAATC TTTAATAACC TTTAAATGAC CTAAGAGCTG GGTATGGTTT  
TTTTCTTAAG AAATTATGGG AAATTTACTG GATTCTCGAC CCATACCAAA  
7551 TTCTGAAATTT TTTTGAAGAA AATCTAAGAA AGTTTACGTG AATTAGAAAT  
AAGACTTAAA AAAACTTCTT TTGAACTCTT TCAATGCGAC TTAATCTTCA  
7601 TAGATCGAAT ATTAGTGACT TTGAAACTTG TATAGCTCAG GCAATTTTGT  
ATCTAGCTTA TAATCACTGA AACTTTGAAC ATATCGAGTC CGTTAAAAAC  
7651 GTGTAACACA ACTAATATGC AGTTTAACAT ATGGTTTAAA TTTGATGTAA  
CACATTGTGT TGATTATACG TCAAAATTGTA TACCAAAATT AAACATACAT  
7701 GTTTTTTTTC TCCCCCCCAG AAAACTTTAG AAACCTCTCC TTTGAGAGG  
CAAAAAAAG AGGGGGGGTC TTTTGAAATC TTTGACAAGG AAACCTCTCC  
7751 AAAAAAGGTAC TCTACCAGCA GGTACCTCA TATTTAAGAA TTTAATTTCC  
TTTTTCCATG AGATGGTCTT CCAGTGGAGT ATAAATCTT AAATTAAGG  
7801 TGCATACAAA GAAAGTGTAA ATAAAAATTG AAATGGTATT TCCCTTGCA  
ACGTATCTTT CTTCACATT TATTTTAAAC TTTACCATAA AGGGAACGT  
7851 GAGAGAAAAG GAACAGTTCC GAAAGCTCTT TATTGGTGGC TTAAGCTT  
CTCTCTTTTC CTGTCAAGG CTTTCGAGAA ATAACCACCG AATTCGAA

FIG. 19(contd.)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

40/93

FIG. 20

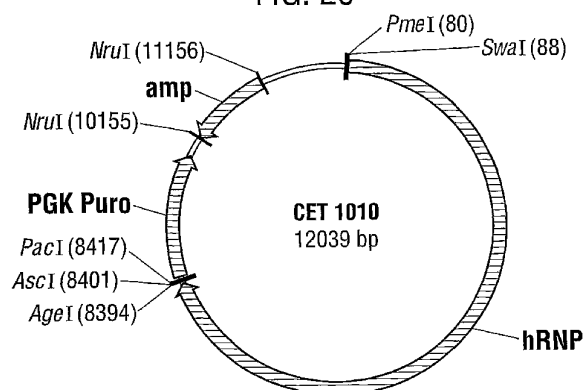
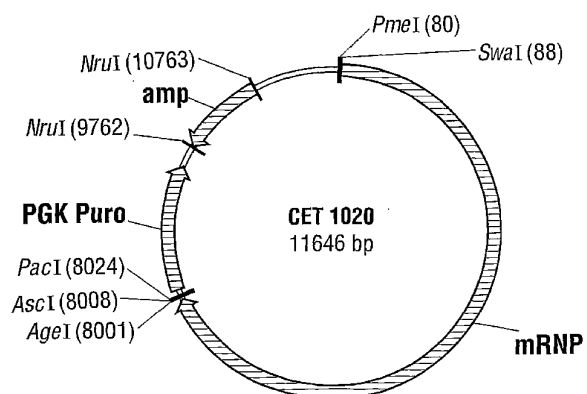


FIG. 22



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

41/93

## FIG. 21 CER1010 nucleotide sequence

```

1  CGTTGTAAAA CGACGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGA
   GCAACATTTT GCTGCCGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCCTC
51  ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTAAAA TCTAGAAGCT
   TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTCGA
101 TCBAATGTTTT TAGCACCCCTC TGTGTGGAGG AAAATAATGC AGATTATTCT
   AGTTACAAAA ATCGTGGGAG ACACACCTCC TTTTATTACG TCTAATAAGA
151 AATTAGTGTA ATATCTAACC ACATTAAAAA ATATTACATA GTAACTACA
   TTAATCACAT TATAGATTGG TGTAAATTTA TATAATGTAT CATTTGATGT
201 CTCCATAATT TTATAAATTT GACTCCCCAG GGTAAATAAC TAGTCTCTAG
   GAGGTATTAA AATATTTAAA CTGAGGGGTC CCATTATTTG ATCAGAGATC
251 TCTGCTCACC TTCAACTGTA CAATAAAGTC TTGGTTCTTT TGAATAGAC
   AGACGAGTGG AAGTTGACAT GTTATTTTCA AACCAGAAA ACITTTATCTG
301 CTCAATGAG ACACCTAAAA TTCAAAGTGT CTTTACATTT AAAGACACCT
   GAGTTTACTC TGTGGATTTT AAGTTTCACA GAAATGTAAA TTTCTGTGGA
351 ACAGGAAGGC AGGTAAAGA GCCAGGTAA AAACAAATTC TAAACCACCT
   GAGCTTTTCG TCCATTTTCT CGTCCCAATT TTTGTTTAAG ATTTTGGTGA
401 TAGCTGCAGT TAAACATATA GTAAAGATGC ACTAAAGTTT CTTACTCTGT
   ATCGACGTCA ATTTGTATAT CATTTCTACG TGATTTCAAA GAATGAGACA
451 AAATCCCTTC CACTTCAGGA AATATTCCAC TTTCCCATTC ACTACAGTTC
   TTTAGGGAAG GTGAAGTCCT TTATAAGGTG AAAGGGTAAG TGATGTGAG
501 GATCTAGTAC TTTTCCACG ACAAATTCCT CAGGCTCTGC CTCTCAACT
   CTAGATCATG AAAAAGGTGC TGTTTAAGAG GTCCGAGAGC GAGAAGTTGA
551 TTTTACTCTT TTCCATTCTG TTTTTCCTCC ATTTTTCGCT AAAATAAAC
   AAAAATGAGA AAGGTAAAGC AAAAAGAGG TAAAAACGA TTTTATTTTG
601 AAAAGAGAAA TTAAGAAATA TTCCTCTGA ATTTGAGCA CATTTCAAG
   TTTTCTCTTT AATCTTTAT AAGGAGAACT TAAACTCGT GTAAAGTTC
651 GGTCAATTGC TTATATTATT ATCAGATTGC ACATAAATTT TTAATCTAT
   CGAGTTAAGC AATATAATA TAGTGTAGC TGTATTAAA AATGAAGATA
701 ATCCAGCGGC AGACACCTTC TGGAAAGATT AAAAGTCAAC AGACAATAAA
   TAGGGTCCCG TCTGTGGAAG ACCTTTCTAA TTTTCAGTTG TCTGTTATTT
751 ATAAAGAAT GCTTTATCTT GTTCATTAG TTCAACTTA CAACCCAGCA
   TATTTTCTTA CGAAATAGAA CAAGTAAATC AAGTTTGAA GTTGGGTGGT
801 CCAAAATAAT ACAATAAAAA AACACTATCT GGAACAGATT ATTTTTCCTC
   GGTTTTATTA TGTATTTTTT TTGTGATAGA CCTTTGTCAA TAAAAAAGG
851 AGTCTTTTTT TTTGAGACAG GGTCTCACAC TCTTGTGCGC CAGGCTGGAG
   TCAGAAAAAA AACTCTGTC CCAGAGTGTG AGAACAGCGG GTCCGACCTC
901 TGCAGTGGCG TGATCTCAGC TCAGTGCAC CTCCGCTCC CCAGGTTCAC
   ACGTCACCGC ACTAGAGTCG AGTCACGTTG GAGGCGGAGG GGTCCAAGTT
951 CGAGTTCTCA TGCCCTCAGC TCCAGAGTAG CTGGGATTAT AGGCGGATGC
   CCTCAAGACT ACGGAGTCGG AGGTCTCATC GACCCATAA TCCGCTACG
1001 CACCATGCCC GGCTAATTTT TTTTGTGTTT TTATTAGAAA CAGGTTTCA
   GTGGTACGCC CCGATTAAAA AAAACACAAA AATAATCTTT GTCCCAAAGT
1051 CCATGTTGAC CAGGCTGCTC TCAAACTCCT GACCTGAAGT GATTACACAG
   GGTACAACCTG GTCCGACCAG AGTTTGAGGA CTGGACTTCA CTAAAGTGTG
1101 CCTGGGCGCT CCAAGTGTCT GGCATTACAG GCGTGAGCCA CTGCGCGCGG
   GGACCGCGAG GGTTCACGA CCGTAATGTC CGCACTCGGT GACGCGCGCC
1151 CCCTGTAGTC TTAAAGACC AAGTTTACTA ATTTTCACTC ATTTTAACAA
   GGGACATCAG AATTTTCTGG TTCAAATGAT TAAAGTGAG TAAATTTGTT
1201 CACTGCAACA AACAACTATG CAGGAAGTAC CTAAAGGGTG ATCCAGAGAA
   GTGACGTTGT TTGTTGATAC GTCCCTCATG GATTTCCTCC TAGGTCTCTT
1251 GCAAGTAGTA GTGACAGGTC TTAGTGAAC CTATGACAGA CCTTGATACC
   CGTTCATCAT CACTGTCCAG AATCCACTTG GATACTGTCT GGAACATAGG
1301 ACCCCAGAT GGTAAAGCC CCAGCCCCCT TCTCAATTCA AATATTAATG
   TGGGGTCTA CCATTTTCGG GTTCGGGGGA AGAGTTAAGT TTATAATTAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 42/93

```

1351 TCAAAAGCAT CAATGATACA GAGAAAAGAT AAATGCAGAA TGAAAACATG
AGTTTTCGTA GTTACTATGT CTCTTTTCTA TTTACGTCCT ACTTTTGTAC
1401 GTTCAAAATC CTGATACCAA CTGCAGGGTC AACTATAGAG ACCACTAGGA
CAAGTTTATG GACTATGGTT GACGTCCCAG TTGATATCTC TGGTGATCCT
1451 GGTTCAAATTA AAGGACAAGA TTATTTTCC ATAACTCTCTG TAGATAATAT
CCAAAGTTAAT TTCTGTGTCT AATAAAAAGG TATTAGAGAC ATCTATATATA
1501 TTCTTACCAC TTAGAACAAA ACTATAAAGC TATCACTTCA AGAGACCAAC
AAGGATGGTG AATCTGTGTT TGATATTTCG ATAGTGAAGT TCTCTGGTTG
1551 ATTACAAATT TATTTTAATT CCCTAAGGTG AAAAAATCC TTCTTCTCTG
TAATGTTTAA ATAAAAATTA GGGATTCAC TTTTTTAGG AAGGAAGGAC
1601 GTTCTCAAG AGAAAGTCTA TACTGGTAAC CAAATTCAC TTAACAGGC
CAAAGAGTTC TCTTCAGAT ATGACCATG GTTTAAGTGA AATTTGTCCG
1651 ATTTTCTTTG GTATGACACT ATTTAAGAGA AGCAGGAAAC CAACGTGAAC
TAAAAAGAAC CATACTGTGA TAAATCTCT TCGTCCCTTG GTTGCACTTG
1701 CAGCTCTTTC CAATGGCTCA AGATTTCCTA TGAGAGGACT AAAAAAGGG
TTCGAGAAAG GTTACCGAGT TCTAAAGGAT ACTCTCCTGA TTTTACCC
1751 AAAAAATTTTA TGAGAGGATT AAAAAAGGG GAAAAAAAC CCTGAATGG
TTTTAAAAAT ACTCTCTAA TTTTACCCC CTTTTTTTG GGACTTTACC
1801 TTAATCAGAA GATCCTATGG GCTGAGAAG AATCCATCTT AACATTTCAT
AATTAGTCTT CTAGGATACC CGACTCTTCC TTAGGTAGAA TTGTAAGATA
1851 ATTAAGCAA ATGCTATTGC CGGGGGCAGT GGCTCATGCC TGTAAATCCA
GAATTTCCGT TACGATAACG GCGCCCGTCA CCGAGTACGG ACATTAGGGT
1901 GCACCTTGGG AGGCGGAGGT GGGCAGATCA TCTGAGGTCA GGAGTTTGG
CGTGAACCC TCCGGCTCCA CCGTCTAGT AGACTCCAGT CCTCAAACTC
1951 ACCAGCTTGA CCAACATGGA GAAACCCCGT TTCTACTAAA AATACAAAAT
TGGTCGGACT GGTGTGCTCT CTTTGGGGCA AAGATGATTT TTATGTTTAA
2001 TAGCCAGGCA TAGTGGTGCA TGCTGTAAAT CCGAGTACT TGGGAGGGTG
ATCGTCCGT ATCACCACGT ACGACATTA GGTTCGATGA ACCCTCCGAC
2051 AGCCAGGAGA ACTGCTTGA CCAGGAGGC TTAAGTTGCG GTGAGCCAG
TCCGTCTCT TGAAGAACTT GGTGCTCCG AATCAACGC CACTCGGTTC
2101 TCCGCGCAT TGCATCTAG CCGGACAAAC AAGAGAAAAA CTCTGTCTCA
TAGTGGCGTA ACGTGAATC GGACCTGTG TTCTCTTTT GAGACAGAGT
2151 AAAAAACACA AAAAAAATA ACCCAAATAC TATTTAAAAA AGATAAACCT
TTTTTTGTGT TTTTGTTTT TGGGTTTATG ATAAATTTT TCTATTTGGA
2201 TAATTGCTCA ATCATTAAG CCATCCACA AGTAAAGCAG CAAGCAGAAA
ATTAACGAGT TAGTAATTTT GGTAGGTGT TCATTTCGCT GTTCGTCTTT
2251 AAGTTAAGA ACACCTCAAG GCTACAGAAG GACATTTCAG GCTATGCAGG
TTTCAATCTT TGTGGAGTTC CGATGCTTTC CTGTAAAGTT CGATACGTCC
2301 CATATGAAGT GTCCAGACAG ATATGTAAGA AAGGCTCAA GACTGCAAAA
GTATACCTCA CACGTCTGTC TATACATTTT TTCCGGGTT CTGACGTTT
2351 GGGCAATTTCA AGCTATGCAA GCATATAGGT AACACATACA CACACACAAA
CCGGTAAAT TCGATACGTT CGTATATCCA TTGTATATGT GTGTGTGTTT
2401 ATAAAAATCCC CTGAAATACA AAAACATGCA GCAACACCT GACGTTTTTG
TATTTTAGGG GACTTTATGT TTTGTACGT CGTTTGTGGA CTGCAAAAC
2451 GATACCATTT CTAACTCAGG TGTATGATT CTCATTAGTC AAGTACTTTG
CTATGTTAAA CATTCAGTCC ACAAATACTA GAGTAATCAG TTCTATGAAC
2501 AGTACTGGGC CCAACAGCT TTCTGCCACT GTACAGTACA AGAAGGTAGG
TCATGACCCG GGTTTGTGGA AAGACGTTGA CATGTCATGT TCTTCCATCC
2551 AATAATGGTG GAGGAGCAA AGACAACTG TAATAGACAG AAGTGTATCA
TTATTACCAC CCGCTCTCTT TCTGTTTGA ATATCTGTC TTCAATAGT
2601 GATACCTATA CTACATGAAA AACAAAACAG CTACTGCCAC AAAGGGAGAA
CTATGGATAT GATGTACTTT TTGTTTGTG CATGACGGTG TTTCCCTCTT
2651 GGCTAACAAA ATAAAGTCAA CAATAAATAC AGAAATGAA AAGGATACAC
CCGATGTGTT TATTCAGTT GTTATTTATG TCTTTTACTT TTCTATGTG
2701 ACTAAGGTTT ACATAAAAAA AAGGCGAGAC AAAATCCCAT ACAGTATTC
TGATTCCAAA TGTTTTCTT TTTCCGCTG TTTTACGTTA TGTCTAAGT
2751 TTCACFACFA TGGCATTCAT AAGCTAGTTT CAAATGCTCA CTATTTCTT
AAGTGATGAT ACCGTAAGTA TTGGATCAAA GTTTACGAGT GATAAAGAA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 43/93

```

2801 TTATAGTATA TATTTGCCCTT AACCCAGCAC TTTTTCCTCAA AAGTGGATGA
    AATATCATAT ATAAACGGAA TTGGGTCGFG AAAAAAGGTT TTCACCTACT
2851 GTCAAAATAA ATTTCCCATTT ATTTAAGTGA AATTAACAGC ACACATATCT
    CAGTTTATAT TAAAGGGTAA TAAATTCACCT TTAATTCGCG TGTGTATAGA
2901 CACAACACCTA ATGAATTTTT AAAATGGAAA GTTAAGAACT TTTAAAGTGG
    GTGTGTGTAT TACTTAAAAA TTTTACCTTT CAATTCTTGA AATTTTCACC
2951 CCAACCTGCG ATCCTTCACA AAATAAACTA AATACAATAA CAGACCCCAA
    CGTTGGACAC TAGGAAGTGT TTTATTTGAT TTATGTTATT GTCTGGGGTT
3001 AGGCTATCAA TTGCGTGCAG AAACAACCTC TGTTCCTCAG GGTAAACAGA
    TCCGATAGTT AACGCACGTT TTTGTTGAAG AAAAAAGGTC CCAATTTGCT
3051 ATCTAATGCA GAATCTAATG CAGGGTAAC AGACTTAATG CAGAATCTAA
    TAGATTACGT CTAGATTAC GTCCCATTTG TCTGAATTAC GTCTTAGATT
3101 TGATGGCACA AATTAAAAAT CACTAACCTG CCCTTTTCTAG TGTGAAACCC
    ACTACCGTGT TTAATTTTTA GTGATTGCAC GGGAAAAATC ACCTTTGGG
3151 AGAGAGAGCA CATACAAGCC AAAAACAAT GCTTTATTTT ACCTAGGAGA
    TCTCTCTCGT GTATGTCGCG TTTTGTGTTA CGAAATAAAA TGGATCCTCT
3201 CATTAAACATT CACCTTTACG TGTTTAAGAT TAATGCAATG TTAATAATG
    GTAATTGTAA GTGAAATGC ACAAATCTTA ATTACGTTAC AATTTATAC
3251 TGAAACTGT AACTTTGAAT TTCATGATTT TTATGTGAAT ATTCCAGGGT
    ACTTTTGACA TTGAAACTTA AAGTACTAAA AATACACTTA TAAGTCCCA
3301 TTAATAAAAC TTGTAACTG ACATGGCTGA ATAGATAAA AAAAAAATCT
    AATTTTCTG AACATTGTAT GTTACCGACT TATCTATTT TTTTCTTGA
3351 AGCCTTTCTT CCCTCTGCGT TCATATTTGC GATTTCGATC ATTTCTTGA
    TCGGAAAGAA GGGAAAGCCG AGTATAAAGC CTAAGCTAG TAAACAAAT
3401 AAAAACAATA CACTGCAATG AATTAACCTT AATATCTTTC TATGTTTATG
    TTTTGTGTT GTGACGTTAC TTAATTGAA TTAAGAAAG ATACAAAAATC
3451 AGTAAGTTAA AACAAATAA AGTGACCAA GTAATTGAA AGATTCAATG
    TCATTCATTT TGTTCATTT TCACTGGTTT CATTAACCTT TCTAAGTTAC
3501 ACTTTTCTCT CAACCTAGGT GCACAAGGTA CCTTGTCTT TAAATTTGGC
    TGAATAACGAG GTTGGATCCA CGTGTTCCTT GGAACAAGAA ATTTAACCCG
3551 TTTAATGAAA ATACTTCTCC AGAATTCCTG GGAATTTAGA AAAATATGTC
    AATTTACTTT TATGAAGAGG TCTTAAGACC CCTAAATCT TTTAATACG
3601 CAACCAACAA GGGCTTTACC ATTTTATGTA ACATTTTCTA ACGCTGCAA
    GTTGGTGTGT CCCGAAATG TAAATACAT TGTAAAAGT TGGCAGCTTT
3651 AATCTGTGTA TTTCTATTG AAGATAAAAA TCCTCAGCAA AATCCACAT
    TTACACACAT AAAGATAAAC TTCTATTTT AGGAGTCGTT TTAGGTGTAA
3701 GCACTGTTCCT TCAAAGATTA CCCTTCTTTG AACTAGTTAA GACACTATTA
    CGTGACAGGA AGTTTCTAAT CGGAAGAAAC TTGATCAATT CTGTGATAAT
3751 AGCCAAAGCA GTATCTCCCT GTAAATGAAT CGTTTCTCT TTAATTTTCC
    TCGGTTCCGT CATAGAGGGA AGCTGGGAAA TATGTGATG TAAATTTCTC
3801 CCTGTAATTT AACTGGSAG AGCTGGGAAA TATGTGATG TAAATTTCTC
    GGCATTAATA TGTGACCTTC TCGACCTTT ATACACCTAT ATTAAAGAG
3851 AGCCACAGAG ATGCAAGAT ATACTGTGG GAAAAAAAC TTGAGTTAAA
    TCGGTGTCTC TACGTTTCAA TATGACACCC CTTTTCTTGT AACTCAATTT
3901 TCCTTACATA TTTTAGGTTT TCATTAACCT ACCAATGTAG TTTTGTGGA
    AGGAATGTAT AAAATCCAAA AGTAATGAA TGGTTACATC AAAACAACCT
3951 GGCCATTTTT TTTATTGAG ACTTGAAGAG CTATTACTAG AAAAATGCAAT
    CCGGTAAAAA AATAACGTC TGAACCTCTC GATAATGATC TTTTACGTA
4001 GACAGTTAAG GTAAGTTGCT ATGACACAAA AAAGGTAAC TTAATACAAAT
    CTGTCAATTC CATTCAAACG TACTGTGTTT TTTCCATTGA TTTATGTTTA
4051 TCTGTTTGA TTCCAAACCC CAAGTAGAGA GCGCACACT TCAACGTTGA
    AGACAAACCT AAGGTTGGGG GTTCATCTCT GCGGTGTGAA AGTTTGCATC
4101 ATACAAATCC AGAGTAGATC TGGCCTCCTA CCTACATTGC TTATGATGTA
    TATGTTTAGG TCTCATCTAG ACGCGAGGAT GGAATGTAAC AATPACTACAT
4151 CTTAAGTACG TGTCTAACCT ATGTGAGTCT AGAAAGACTT TACTGGGGAT
    GAATTCATGC ACAGGATTTG TACACTCAGA TCTTCTGAA ATGACCCCTA
4201 CCTGGTACCT AAAACAGCTT CACATGGCTT AAAATAGGGG ACCAATGTCT
    GGACCATGGA TTTTGTGAA GTGTACCGAA TTTTATCCCC TGGTTACAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 44/93

4251 TTCCAAATCT AAGTCCCATT TATAATAAAG TCCATGTTC ATTTTAAAG  
 AAAGTTTAGA TTCAGGGTAA ATATTATTTC AGGTACAAGG TAAAAATTC  
 4301 GACAAATCCTT TCGGTTTAAA ACCAGGCACG ATTACCCAAA CAACTCACAA  
 CTGTAGGAA AGCCAAATTT TGGTCCGTGC TAATGGGTTT GTTGAGTGT  
 4351 CGGTAAGCA CTGTGAATCT TCTCTGTCT GCAATCCCAA CTGGTTTCT  
 GCCATTTCTGT GACACTTAGA AGAGACAAGA CGTTAGGTTT GAACCAAGA  
 4401 GCTCAGAAAC CCTCCTCTT TCCATCGGT AATTAAATAA CAAAGAGAA  
 CGAGCTTTTG GAGGGAGAA AGGTAGCCA TTAATTTATT GTTTCCTTT  
 4451 AAACCTAAGA TGCTCAACC CGGTTCTGT ACACCTTGAA AAAAGATCA  
 TTGGAATCTT ACGAAGTTGG GGCAGGAC TGTGAAACTT TTTTCTTAGT  
 4501 CTTCTTGCAA ACACCCGCTC CGACCCCGG CGGCTGAAGC CGGGCTCCA  
 GGAGAACGTT TGTGGGCGAG GGTGGGGG GCGACTTCG GCGCGAGGT  
 4551 GAGGCTAAG CGGGGTGCC CGCCCCACC CGGAGCGCG GCGCTCGTG  
 CTCGGATTC GCGCCACGG GCGGGGTGG GCGCTCGCG CGGAGCAC  
 4601 TCAGCGCATC CGGGGGAGA AACAAAGGCC GCGGACGGG GGTCAAGGG  
 AGTCGGTAG GCGCCCTCT TGTTCCTCG GCGCGGCCAC GTTAATGGC  
 4651 CACTGCGCCA CACGCGACGC GCTACCCCG GCGCGGCCAC GTTAATGGC  
 GTGACCGGT GTGGCTGGG CGGATGGGG GCGCGCGGT GCTTACGGC  
 4701 GTTCGCGCCA GCTCGGGAC AGCGGGCGC GCGCGCGGT GCTTACGGC  
 CCAGCGCGT CGGAGCGCT TCGCGCGCG GCGCGCGGT GCTTACGGC  
 4751 CGGGGACAC GCGCGCGCT CGGGAGGCG CAGTCTCGA CCGCGCGGT  
 CGGCTCGGT CGCGCGCGG GCGCTCGCG GTTCAGAGT GGTTCGGGG  
 4801 GTGGGCGCT GGGGAGGGG GCGCTCGCG GGAACGCGG TGGGGAGGG  
 GACCGCGAC CCGCTCGCG GCGGAGGCG CCGTGGCGG ACCCGCTCG  
 4851 GAGGGGAAA TGGCTTTGT CTGAAATGG GGAACGCTC GCGCGCGGT  
 CTCCCGCTT ACAGGAAACA GAGCTTTAC CCGTGGCGG CCGTGGCGG  
 4901 CTTACCCCTT CAGGGGAGA GCACTCCCG CACTAACTAC GCGCGCGGT  
 GATGGGGGA GCTCCGCTT CTGAGGGGG GTGATTGAT GCGCGCGGT  
 4951 GCGCGCGAG CCAGCGCGA GCGCACGCG CGACCTCCA CTCCTTCGG  
 CAGCGCGTC GGTGGCGCT CCGGTGGCG GCTGGGAGT GAGGAGGGG  
 5001 CAGCTCCCG GCGGGGCTC GCGGAGAGG GAGGGGAGG GAGGCGGGA  
 CTCGAGGGC GCGCGCGAG CGGCTCTTC CCGCGCGT CCGCGCGT  
 5051 ACCGGGCGC CGGACCGCT GTGGCATCT AAGCACACC AGCGAGCGG  
 TGCGCGGGG GCGCTCGCA CACCGTAGA TCGTGTGGT TCGCTCGCT  
 5101 AGCTAGAGAG AAGGAAAGC ACCGACTTA CCGCTCCGA GCTGCTCGG  
 TCGATCTCT TCGCTTGGG TGGCTGAAG GCGGAGGCT CCGAGGGCG  
 5151 CTCGCGGTC TCGAGCGCT CCGCGCTCC GCGCTACAG CTCAGCGAC  
 CAGCGCGCA ACCTCGAGA GCGCGGAGG CCGGATGTC GAGTTCGGT  
 5201 ATCCGAGGG GAGGGAGCC GCGAGTGG CCGGGGGCG CCGGGGGAG  
 TAGGCTTCC CCGCTCGCA CCGCGAGC GCGCGCGCG GCGCGCGCG  
 5251 GGTGGGACC CCGCAGCGG GCGCGCACG AAGGGCGGG CAGCGGGCG  
 CCGACCGTG CCGGTGCGC CCGCGGTC TCGCGCTCG GCGCGCGCG  
 5301 GCGCGCGCG CCGGGAGGG CCGCGCGCG GCGCGCTCG AATTGGGGC  
 CCGCGCGCG CCGCTTCCC GCGCGCGCG GCGCGCTCG TTAACCGCG  
 5351 CTAGGGGGG GCGGGAGGG CCGACGAGC GCGCTTAC CCGCGCGCG  
 GATCCCGCT CCGCTTCCC GCGCTTCCC GCGCTTAC CCGCGCGCG  
 5401 GTGGCGCGG GTGGTCCCA AGGGAGGGA AGGGGAGG GGGCGAGGA  
 CACCGCGGG CACGAGGGT TCGCTTCCC TCGCTTCCC CCGCGCTCG  
 5451 CAGTACCGG AGTCTCTCA GCGGTGGCT TCTGCTTGG CAGCTTACG  
 GTCACTGGC TCAGAGGAG CCGACCGAA AAGACGAAC GTCGGATCG  
 5501 GGTGGCGCG AAAACCGAG TCGCGCACT TCGTGGCG CCGCTTACG  
 CCGACCGCG TTTTGGGCT AGGGGGTGA AGGAGCGGG GCGCGCGCG  
 5551 GGTGTGAAT CCGCAGAGC CTGGGGAGG GGGAGTGGG AGCTTAAAA  
 CCACACCTTA GGAGGTCTG GACCCCTCC CCGTCAACC TCGAATTTT  
 5601 CTAGTACCG TTTGGGACA CTTTCAGAG CGAACTTCT TGTACACCG  
 GATCATGGG AAAACCTGT GAAAGTCGT GCTGAGAGG ACATGTGGT  
 5651 GGTTCAGTT CACAGACCG GCGGAGGGT GGTCAATTG GCGGTGAACA  
 CCGAGTCAAG GTGCTGCGC CCGTCCCA CCGAGTAAAG CCGCACTGT

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 21(contd.) 45/93

```

5701   ATAAATTGAC TAGAAGTTGA TTCGGGTGTT TCCGGAAGGG GCCGAGTCAA
      TATTAACATG ATCTTCAACT AAGCCACAAA AGGCCTTCCC CGGCTCAGTT
5751   TCGGCGGAGT TGGGGCACGG AAAACAAAAA GGGGAAGGCTA CTAAGATTTT
      AGGCGGCTCA ACCCGGTGCC TTTTGTTTT CCCTTCCGAT GATTTCTAAA
5801   TCTGGCGGGG GTTATCAATTG GGTAACTGC AGGACCCACC TCCCGGCTTG
      AGACCGCCCC CAATAGTAAAC CGCATTTGAC TCCCTGGTGG AGGGCCCAAC
5851   AGGGGGCTGG ATCTCCAGGC TCGGATTAAC SCCTCTCCC TCGCGTTTAA
      TCCCCGACC TAGAGGTCCG ACCTCTAATT CGGGGAGGGC AGCCGCAATT
5901   TTTCAAACTG CGCGACGTTT CTCACCTGCC TCCGCCAAGG CAGGGCCCGG
      AAAGTTTGAC GCGCTGCAAA GAGTGGACGG AAGCGGTTCC GTCCCGGCC
5951   GACCCATATC CAAGAGGTAG TAACTAGCAG GACTCTAGCC TTCCGCAATT
      CTGGGATAAG GTTCTCCATC ATGATCGTC CTGAGATCGG AAGCGGTTAA
6001   CATTTAGCGC ATTTACGGAA GTAACTGCGG GTACTGTCTC TGGCCGCAAG
      GTAATCTGCG TAAATGCCCTT CATTCGAGCC CATGACAGAG ACCGGCGTTC
6051   GGTGGGAGGA GTACGCATTT GCGGTAAAGT GGGGCGTAGA GCGTTCGCG
      CCACCTTCCT CATGCGTAAA CCGCATTTCA CCGCGCATCT CGGAAGGGCG
6101   CATTTGCGGC GGATAGGGCG TTTACGCGAC GCGCTGACGT AGCGGAAGAC
      GTAACCGCCG CCTATCCCGC AAATGCGCTG CCGGACTGCA TCGCTTCTG
6151   GCGTTAGTGG GGGGGAAGGT TCTAGAAAAG CCGCGGACAG GCGTCTAGCG
      CGCAATCACC CCGCTTCCA AGATCTTTTC GCGCGCTCG CCGAGATCGC
6201   CGAGTAGCAG CAGCGCCGGG TCCCTGCGG AGGTGCTCCT GCGAGATTG
      CGTCATCGTC GTCCGCGCCC AGGGCACGCC TCCACGAGGA GCGCTCAAC
6251   TTTCTCGAGC AGCGGAGTTT CTCACACAG CGCCAGGACG AGTCCGGTTC
      AAAGAGCTCG TCGCGTCAA GAGTGATGTC GCGCTCTGCG TCAGGCCAAG
6301   CTGTCTCGCC GCGGAGATCT CTCTCATCTC GCTCGGCTGC GGGAAATCGG
      CACAAGCAGG CGCTCTAGA GAGAGTAGAG CGAGCCGACG CCTTTAGCC
6351   GCTGAAGCGA CTGAGTCCGC GATGGAGGTA ACGGGTTTGA AATCAATGAG
      CGACTTCGCT GACTCAGGCG CTACCTCCAT TCGCCAACT TTAGTTACTC
6401   TTAATTGAAA GGGCATGGCG AGGCCGTTGG CGCTCAGTG GAAGTCGGCC
      AATAACTTTT CCGGTACCGC TCCGCAACCC GCGAGTCAC CTTCAGCCGG
6451   AGCCCGCTCC GTCGGAGAGA GGCAGGAAAT CGGACCAATT CAGTAGCAGT
      TCGCGCTAAG GTTATGAAC GGGGTCTTGA GCGAGGCCCT GAGCTACAA
6501   CCGCGAATTC CAAATACCTG CCGCAGAACT CGCTCCGGA CTGCGATGTT
      ACAGCTTCCC CACCTCAGC CTCCCGCGC CATTTCCCTT CACTGGGGT
6551   TGTGGAAGGG GAGCTTTCAC ATGGCGGACG CTCCCGGCT GGGGTGAAAG
      CCGCTACCC CTGGAAGTG TACCGCTGCG GACCGGCGA CCGCACTTTC
6601   TGGGGCGCGG AGCGGGGAA TCTTATTCCC TTTCATAAGC ACGCTGCTTC
      ACCCGCGGCC TCCGCCCTTA AGAATAAGGG AAAGATTTCC TCGACGAAG
6651   GGGGGCGACG GCGTCTCCTC GCGGAGCGTT TCGCGGGGCA GCAGGTCTTC
      CCGCGGTGCG CGCAGAGGAG CCGCTCGCAA AGCCCGCGCT CCGCAGGAG
6701   GTGAGCGAGG CTGCGGAGCT TCCCTTCCCC CTCTCTCCCG GGAACCGATT
      CACTCGCTCC GACGCTCGA AGGGGAGGGG GAGAGAGGGC CCTTGGCTAA
6801   TGGCGGCGCG CATTTTCATG GCTCGCTTC CTCTCAGCT TTTCCTTATA
      ACCCGCGCGG GTAAAGTAC CGAGCGGAAG GAGAGTCGCA AAAGGAATAT
6851   ACTCTTTTAT TTTCTTAGTG TGCTTCTCT ATCAAGAAGT AGAAGTGGTT
      TGAGAAAATA AAAGAATCAC ACGAAAGAGA TAGTTCTTCA TCTTCACCAA
6901   AACTATTTTT TTTTCTTCTT CCGGCTGTTT TCATATCGTT TCGAGGTGGA
      TTGATAAAAA AAAAGAAGA GCCCGACAAA AGTATAGCAA AGCTCCACCT
6951   TTTGGAGTGT TTTGTGAGTG TGATCTTTTA GAGTCTGCG CACCTCAITA
      AAACCTCACA AAACACTCGA ACCTAGAAAT CTCAGGACGC GTGGAGTAAT
7001   AAGGCGTCA GCCTTCCCC CTGATGAAATG GCGCATTCG GTTCGGAAGC
      TTCCGCGAGT CGGAAGGGGA GCTACTTTAC CCGGTAACG CAAGCCTTCG
7051   CACACCGAAG AGCGGGGAGG GGGGTGCTC CCGGTTGCG GGGCGGTTT
      GTGTGGCTTC TCGCCCTCC CCGCACGAG GCCCAAACGC CCGGGCCAAA
7101   CAGAGAAGAT ATCACCACCC AGGCGTCCG GCGGGTTCA ATGCGAGCCG
      GTCTCTTCTA TAGTGGTGGG TCCCGCAGCC CGGCCAAGT TACGCTCGCG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 46/93

```

7151 TAGGACAAAG AAACCATTTT ATGTTTTTTC TGTCTTTTTT TTCCTTTGAG
ATCCTGTTTC TTTGGTAAAA TACAAAAAGG ACAGAAAAAA AAGGAAACTC
7201 TAACGGTTTT ATCTGGGTCT GCAGTCAGTA AAACGCACAGA TGAACCGCGG
ATTGCCAAAA TAGACCCAGA CGTCAGTCAT TTTGCTGTCT ACTTGGCGCC
7251 CAAAAATAAC ATAAATTGGA AGCCATCGGC CACGAGGGGC AGGGACGAAG
GTTTTATTGG TATTTAACCT TCGGTAGCCG GTGCTCCCGC TCCCTGCTTC
7301 GTGGTTTTCT GGGCGGGGGA GGGATATTCG CGTCAGAAATC CTTTACTGTT
CACCAAAAGA CCGCGCCCTT CCTATAAGC GCAGTCTTAG GAAATGACAA
7351 CTTAAGGATT CCGTTAAAGT TGTAGAGCTG ACTCATTTTA AGTAATGTTG
GAATTCCTAA GGCAAATTCG ACATCTCGAC TGAGTAAAAA TCATTACAAC
7401 TTAAGGAGAA GTTTAAACCT TACGGGACAG ATCCATGGAC CTTTATAGAT
AATGACTCTT CAAATGGGA ATGCCCTGTC TAGGTACCTG GAAATATCTA
7451 GATTACGAGG AAAGTGAAT AACGATTTTG TCCTTAGTTA TACTTCGATT
CTAATGCTCC TTTCACTTTA TTGCTAAAAC AGGAATCAAT ATGAAGCTAA
7501 AAACATGGC TTCAGAGGCT CCTTCTGTA ATGCCTATGG ATTGATGTGC
AGTTGCTACG AAGTCTCCGA GGAAGGACAT TACGCATACC TAACACACG
7551 AAACTGTTTT TGGGCTGGG CCGCTCTGTA TTTGAACCTT GTTACTTTTC
TTTGTACAAA ACCCGGACCC GCGGAGACAT AAACCTGAAA CAATGAAAAG
7601 TCATTTTGTG TGCAATCTTG GTTGAACATT ACATTGATAA GCATGAAGTC
AGTAAACAAA ACGTTAGAAC CAACTGTGTA TGTAACTATT CGTATTCCAG
7651 TCAAGCGAAG GGGGTCTACC TGGTTATTTT TCTTGACCC TAAGCACGTT
AGTTCCCTTC CCCCAGATGG ACCAATAAAA AGAAACTGGG ATTCTGCAA
7701 TATAAATAAA CATTTGTTAA ATCGATAGT GGACATCGGG TAAGTTTGGG
ATATTTTATT GTAACAAAAT TTAGCTATCA CCTGTAGCCC ATTCAAACCT
7751 TAAATGTGTA GGTAAATAT GAGTTTGTGC TTTTGTGTAG TGATTGTGTA
ATTAACACT CCATTCATTA CTCAAAAACG AAAAACAAATC ACTAAACATF
7801 AACTGTTTAT AAATGTACAT TATCCGTAAAT TTCAGTTTAG AGATAACCTA
TTGAACAATA TTACATGTA ATAGGCATTA AAGTCAAAATC TCTATTGGAT
7851 TGTCTGACG ACAATTAAGA ATAAAACTA GCTGAAAAAA TGAATAAAC
ACACGAGTGC TGTTAATCT TATTTTGTAT CGACTTTTTC ACTTTTATTG
7901 TATCGTACGA AGTAACCAT TCAAAAGACT GCTTTGTGTC TCATAGGAGC
ATAGCACTGT TCATTTGTTA AGTTTCTGA CGAAACACAG AGTATCCCTG
7951 TAGTTTGATC ATTTCACTTA ATTTTCTCT TAATTTTAC GAGTCATGAA
ATCAAACTAG TAAAGTCAAT TAAAAAGAA ATTAATAATG CTCAGTACTF
8001 AACTACAGGA AAAAAATCT GAACCTGGGT TTAACCATAC TTTTAGGAG
TTGATGTCCT TTTTTTGA CTTGACCCAA ATGCTGATG AAAAACTCTC
8051 TTGGGAGCAT GCGAATGGAG GAGAGGCTCC GTAGAACTCG GATGAGAGCA
AACCTTCGTA CGCTTACCTC CTTCTCGAGG CATCTTGAAC CTACTCTCGT
8101 GCAATTAATG CTGCTTGCTA GGAACAAAAA ATAATTGATT GAAATATACG
CGTTAATAC GACGAACGAT CCTGTTTTTT TATTAACATA CTTTAAATGC
8151 TGTGACTTTT TAGTTTGCTA TATGCGTTTG TAGCAGTTGG TCCGAGATAT
ACACTGAAAA ATCAACGTA ATACGCAAAAC ATCGTCAACC AGGACCTATA
8201 CACTTTCTCT CGTTTGAGGT TTTTAACTT AGTTAACTTT TAAGACAGST
GTGAAAGAGA GCAAACTCCA AAAAATTGGA TCAATTGAAA ATCTGTCCA
8251 TTCTTAACA TTCAATAAGTG CCCAGAATAC AGCTGTGTAG TACAGCATAT
AAGGAATGAT AAGTATTCAC GGTCTTATG TCGACACATC ATGTCGTATA
8301 AAAGATTCCA CTTCTGAGGT TTTTCTATT GACTTGGAAA ATTTGTTTGT
TTTCTAAAGT CGAGACTCCA AAAAGGATAA CTGAACCTTT TAACAAAAA
8351 GCCTGTCTCT TGCACATGG CCAATCAAGT AAGCTTATCG ATACCGGTGG
CGGACAGCGA ACGGTATACC GGTATAGTTCA TTCGAATAGC TATGGCCACC
8401 CGCGCAATTT GTTAATTAAG ATCTGGCCCA ATGGGCCGTA CGAATTCCTT
GCCTGCTTAA CAATTAATTC TAGACCGGGT TACCGCGCAT GCTTAAGGAA
8451 AGGCTACCGG GTAGGGGAGG CGCTTTCCC AAGGCAGTCT GGAGCATGCG
TCCGATGGCC CATCCCTCC GCGAAAAGGG TTCCGTCAGA CCTGTACGC
8501 CTTTAGCAGC CCGCTGGGC ACTTGGCGCT ACACAAGTGG CCTCTGGCCT
GAAATCGTGG GGGCGACCGG TGAACCGCGA TGTGTTACCC GGAACCGGGA
8551 CGCACACATT CCACATCCAC CGGCCGCTAG GCGCCAACCG GCTCGTTCT
CGGTGTGTAA GGTGTAGGTG GCGGCCATC CCGGTGTGGC CGAGGCAAGA

```

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 47/93

```

8601 TTGGTGGCCC CTTCGGCCCA CCTTCTACT CTCCCTAGT CAGGAAGTTC
AACCAACCGG GAAGCGCGGT GGAAGATGAG GAGGGGATCA GTCCCTCAAG
8651 CCCCCCGCCC CGCAGCTCGC GTCGTGCAGG ACGTGACAAA TGGAGTAGC
GGGGGGCGGG GCGTCGAGCG CAGCACGTCC TGCATGTTT ACCTTCATCG
8701 ACCTCTCACT AGTCTCGTGC AGATGGACAG CACCGCTGAG CAATGGAAAG
TGCAGAGTGA TCAGAGCAGC TCTACCTGTC GTGGCGACTC GTTACCTTCG
8751 GGGTAGGCTT TTGGGCGAGC GGCCAATAGC AGCTTGTCTC CTTGCTTTC
CCCATCCCGA AACCCGCTCG CCGGTTATCG TCGAAACGAG GAAGCGAAAG
8801 TGGGCTCAGA GGTGGGAAG GGTGGGTCC GGGGCGGGC TCAGGGGGGG
ACCGGAGTCT CCGACCTTC CCAACGAGG CCGCGCGGG AGTCCCGGC
8851 GCTCAGGGGC GGGGCGGGC CCGAAGGTC CTCCGAGGG CCGGCATTCT
CGAGTCCCG CCGCGCGGC GGGCTTCCAG GAGGCTCCG GCGCGTAAGA
8901 GCAGCTTCA AAGCCGACG TCTGCCGCG TGTCTCTCT TTCCTCATCT
CGTGGGAAGT TTTCGCTGC AGACGGCGCG ACAAGAGGAG AAGGAGTAGA
8951 CCGGGCTTT CAGCCAGCTT ACCATGACCG AGTACAAGCC CACGGTGCAG
GGCCCGGAAA GCTGGTCGAA TGGTACTGGC TCATGTTCCG GTGCCAGCG
9001 CTCCGACCC GCGACGACGT CCGCAGGGCC GTACGACCCC TCGCCGCGCG
GAGCGGTGGC GCTGCTGCA GGGGTCCCG CATGCTGGG AGCGGCGGG
9051 GTTCGCGAC TACCGCGCA CCGCGCACAC CGTCTGCTCG GACCGCCACA
CAAGCGGCTG ATGGGGCGGT GCGCGGTGTG CGAGCTAGGC CTGCGGTGT
9101 TCGAGCGGGT CACGAGCTG CAGAACTCT TCCTCACGCG CGTGGGCTC
AGCTCGCCCA GTGGCTCGAG GTTCTTGAGA AGGAGTGGC GCAGCCCGAG
9151 GACATCGGCA AGGTGTGGGT CCGGACGAC GCGCGCGCG TGGCGGTCTG
CTGTAGCGCT TCCACACCCA GCGCTCTGT GCGCGCGCG ACCGCCAGC
9201 GACCACGCG GAGAGCGTC AAGCGGGGC GGTGTTCGCC GAGATCGGCC
CTGTGCGGC CTCTCGGAG TTGCGCCCG CCACAAGCG CTCTAGCCG
9251 CCGCATGGC CGAGTTGAG GGTTCGCGG ACCCGCGCGT GGTGTCTAC
GCGGCTACG GCTCAACTC CCAAGGGCG ACCCGCGCGT GGTTCCTGGC
9301 GAAGGCTTCC TGGCGCGCA CCGGCCAAG GAGCCCGGT GGTTCCTGGC
CTTCCGAGG ACCCGCGGT GCGCGGCTC CTCGGCGCA CCAAGGACG
9351 CACCGTCGGC GTCTCGCGC ACCACGAGG CAAGGGCTG GCGCAGCGCG
GTGGCAGCG CAGAGCGGG TGGTGGTCCC GTTCCGAGC CCGTCCGCGC
9401 TCGTGTCTCC CGAGTGGAG GCGCGGAGC GCGCGGGGT GCGCGGCTC
AGCAGGAGG GCTCACTC CCGCGGCTC CCGCGCGCA CCGCGGAGG
9451 CTGGAGACT CCGCGCGCG CAACCTCCC TTCTACGAG GGTCTGGCTT
GACCTCTGA GCGCGGGGC GTTGGAGGG AAGATGCTCG CCGAGCGGA
9501 CACCGTCACC GCGGAGCTG AGGTGCCGA AGGACCGGC ACCTGCTGA
GTGGCAGTG CCGCTGAGC TCCAAGGCT TCCTGGCGC TGGACACGT
9551 TGACCGCAA GCGCGGTGC TGACCGCGC CCGACGACC CCGCGCGCG
ACTGGGCGT CCGGCCACG ACTCGCGCG GGTGTGTGG CCGCGCGCG
9601 ACCGAAAGGA GCGCACGAC CCGTGCATC TAGAGTGC CCGTGTGCA
TGGCTTTCT CCGCTGCTG GGTACGTAG ATCTCGAGG ACTAGTCGA
9651 CGACTGTGCT TTCTAGTTG CAGCCATCT TGTTTGCGC CTCGCCGTG
GCTGACACG AAGATCAAC GTCGCTAGC AACAAACGG GAGGGGCGC
9701 CCTTCTTGA CCTGGAAGG TGCCACTCC ACTGTCTTT CCAATAAAA
GGAAGGAAT GGGACCTCC ACGGTGAGG TGACAGGAA GGATATTTT
9751 TGAGGAAAT GCATCGCAT GTCTAGTAG GTGTATTCT ATTCTGGGG
ACTCCTTAA CAGTACGTA CAGACTCAT CACAGTAAGA TAAGACCCC
9801 GTGGGTTGG GCGAGCAGC AAGGGGGGG ATTGGGAGA CAATAGCAGG
CACCCACCC CGTCTGTCG TCCCCCCCC TAACCCYCT GTTATCGTCC
9851 CATGCTGGGG GGGCGTGGG GGCTATGGT TCTGAGGCG AAAGAACCAG
GTACGACCCC CCGCCACCC CCGATCCGA AGACTCCGC TTCTTGTGC
9901 CTGGGGCTCG AGGGCGGCA CCGCGGTGA GCTCCAGCT TTGTTCCTT
GACCCGAGC TCCCGCGGT GCGCCACCT CGAGGTGAA AACAGGGAA
9951 TAGTGAGGGT TAATTTCGAG CTTGGGTAA TCATGCTCAT AGCTGTTTCC
ATCACTCCCA ATTAAGCTC GAACCGCAT AGTACAGTA TCGACAAAG
10001 TGTGTGAAAT TGTATCCG TCACAATTCC ACACAACATA CGAGCCGGAA
ACACACTTTA ACAATAGCG AGTGTAAAG TGTGTGTAT GCTCGGCTT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 21(contd.) 48/93

```

10051 GCATAAAGTG TAAAGCCTGG GGTGCCCTAAT GAGTGAGCTA ACTCACAATTA
CGTATTTCAC ATTTCGGACC CCACGGATTA CTCACCTCGAT TGAGTGTAAAT
10101 ATTGCGTTGC GCTCACTGCC CGCTTCCAG TCGGGAACCC TGTCGTGCCA
TAACGCCAACG CGAGTGACGG GCGAAAGGTC AGCCCTTTGG ACAGCACGGT
10151 GCATCGCGAG CACTTTTCGG GGAATATGTC GCGGAACCCC TATTGTGTTA
CGTAGCGCTC GTGAAAAGCC CTTTACACG CGCCTTGGGG ATAAACAAAT
10201 TTTTCTAAA TACATTCAAA TATGTATCCG CTCATGAGAC AATAACCCCTG
AAAAAGATT ATGTAAGTTT ATACATAGGC GAGTACTCTG TTATTGGGAC
10251 ATAAATCCCT CAATAATATT GAAAAGGAA GAGTATGAGT ATTCAACATT
TATTACGAA GTATATATAA CTTTTCCTT CTCATCTCA TAAGTTGTAA
10301 TCCGTGTGCG CTTTATTCCT TTTTTCGGG CATTTTGCCT TCCTGTGTTT
AGGCACAGCG GGAATAAGGG AAAAAACCC GTAAACCGA AGGACAAAAA
10351 GCTCACCCAG AAACGCTGGT GAAAGTAAA GATGCTGAAG ATCAGTTGGG
CGAGTGGGTC TTTGCGACCA CTTTCATTTT CACGACTTC TAGTCAACCC
10401 TGCAAGAGTG GGTACATCG AACTGATCTT CAACAGCGGT AAGATCCTTG
ACGTGCTCAC CCAATGTAGC TTGACCTAGA GTTGTGCGCA TTCTAGGAAC
10451 AGAGTTTTCG CCGCGAAGAA CGTTTTCCTA TCATGAGCAC TTTTAAAGTT
TCTCAAAGC GGGGCTCTT GCAAAAGGTT ACTACTCGTG AAAATTCTAA
10501 CTGCTATGTG CCGCGGTATT ATCCCGTATT GACCGCGGGC AAGAGCAACT
GACGATACAC CGCGCCATAA TAGGGCATAA CTGCGGCGCC TTCTCGTTGA
10551 CGGTGCGCGC ATACACTATT CTCAGAAATGA CTTGGTTGAG TACTCACCAG
GCCAGCGGCG TATGTGATAA GAGTCTTACT GAACCAACTC ATGAGTGGTC
10601 TCACAGAAAA GCATCTTACG GATGGCATGA CAGTAAGAGA ATTTATGCAGT
AGTGTCTTTT CGTAGAATGC CTACCGTACT GTCACTTCT TAATACGTCA
10651 GCTGCCATAA CCATGAGTGA TAACACTGCG GCCAATTAC TTCTGACAAC
CGACGCTATT GGTACTCACT ATTGTGACGC CGGTGAATG AAGACTGTGT
10701 GATCGGAGGA CCGAAGGAGC TAACCGCTTT TTTGCACAAC ATGGGGGATC
CTAGCCTCCT GGTTCCTCG ATTGGCGAAA AAACGTGTGT TACCCCTTAG
10751 ATGTAACTCG CTTGATCGT TGGGAACCGG AGCTGAATGA AGCCATACCA
TACATGAGC GGAACTAGCA ACCCTGGGCC TCGACTTACT TCGGTATGGT
10801 AACGACGAGC GTGACACCAC GATGCCGTGA GCAATGGCAA CAACGTTGCG
TTGCTGCTCG CACTGTGGTG CTACGGACAT CGTTACCGTT GTTGCACCGC
10851 CAAACTATTA ACTGGCGAAC TACTTACTCT AGCTTCCCGG CAACAATTAA
GTTTGTAAAT TGACCGCTTG ATGAATGAGA TCGAAGGCC GTTGTAAAT
10901 TAGACTGGAT GGAGCGGAT AAAGTTGCAG GACCACTTCT GCGCTCGGCC
ATCTGACCTA CTTCCGCCTA TTCTAACGTC CTGGTGAAGA CGCGAGCGCG
10951 CTCTCGGCTG GCTGGTTTAT TGCTGATAAA TCTGGAGCCG GTGAGCGTGG
GAAGGCCGAC CGACCAATAA ACGACTATTT AGACCTCGGC CACTCGCAC
11001 CTCCTCGGCT ATCATTGCA GACTGGGGCC AGATGGTAAG CCTCCCGTA
CAGAGCCCA TAGATAACGTC GTGACCCCGG TCTACCATC GGGAGGGCAT
11051 TCGTAGTTAT CTACACGACG GGGAGTCAGG CAACATGGA TGAACGAAAT
AGCATCAATA GATGTGCTGC CCTCAGTCC GTTGATACCT ACTTGCTTTA
11101 AGACGATACG CTGAGATAGG TGCTCACTG ATTAAGCATT GGTAACTGTC
TCTGTCTAGC GACTCTATCC ACAGAGTGAC TAATTCGTAA CCATGACAG
11151 AGACTCGCGA CACTGCATTA ATGAATCGGC CAACGCGCGG GGAGAGGCGG
TCTGAGCGCT GTGACCTAAT TACTTAGCCG GTTGGCGGCC CCTCTCCGCC
11201 TTTGCGTATT GGGCGCTCTT CCGCTTCTC GCTCACTGAC TCGCTGCGCT
AAACGCATAA CCGCGAGAA GCGAAGGAG CAGTGAAGT AGCGAGCGCA
11251 CCGTCTGTCG GCTGCGGCA GCGGTATCAG CTCACTCAA GCGGTAATA
GCCAGCAAGC CGACGCGGCT CGCCATAGTC GAGTGAGTTT CCGCATTTAT
11301 CCGTTATCCA CAGAAATCAGG GGATAACGCA GGAAGAACA TGTGAGCAAA
GCCAATAGGT GTCTTAGTCC CCTATTGCGT CCTTCTTGT ACCTCGTTT
11351 AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA ACCGTAAAA GCGCGCGTTG CTGCGGTTT
TCCGTCGCTT TCCGCTCCT TGCAATTTT CCGCGCGAAC GACCGCAAAA
11401 TCCATAGGCT CCGCCCCCT GACGAGCATC ACAAAAATCG ACGCTCAAGT
AGGTATCCGA GCGGGGGGGA CTGCTCGTAG TGTTTTAGC TGCAGTTCA
11451 CAGAGGTGCG GAAACCCGAC AGGACTATAA AGATACCAGG GGTTCCTCCC
GTCTCCACCG CTTTGGGCTG TCTGATATT TCTATGGTCC GCAAAGGGGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

49/93

```
11501  TGGAAAGCTCC CTCGTGGGCT CTCCTGTTC GACCCCTGCC CTTACCGGAT
      ACCTTCGAGG GAGCAGCGCA GAGGACAAGG CTGGGACGGC GAATGGCCTA
11551  ACCTGTCCGC CTTTCCTCCT TCGGGAAAGG TGCGCTTTC TCATAGCTCA
      TGGACAGCGG GAAAGAGGGA AGCCCTTCGC ACCCGGAAAG AGTATCGAGT
11601  CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC GGTGTAGGTC GTTCGCTCCA AGCTGGGCTG
      GCGACATCCA TAGAGTCAAG CCACATCCAG CAAGCGAGGT TCGACCCGAC
11651  TGTGCACGAA CCCCCCGTTC AGCCCGACCG CTGCGCCTTA TCCGGTAACT
      ACACCTGCTT GGGGGGCAAG TCGGGCTGGC GACGCGGAAT AGGCCATTGA
11701  ATCGTCTTGA GTCCAAACCG GTAAGACAGG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA
      TAGCAGAACT CAGGTTGGGC CATTCGTGTC TGAATAGCGG TGACCGTCGT
11751  GCCACTGGTA ACAGGATTAG CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA
      CGGTGACCAT TGTCCTAATC GTCTCGCTCC ATACATCCGC CACGATGTCT
11801  GTTCTTGAAG TGGTGGCCTA ACTACGGCTA CACTAGAAGG ACAGTATTG
      CAAGAAGCTT ACCACCGGAT TGATGCCGAT GTGATCTTCC TGTCAATAAC
11851  GTATCTGGCG TCTGCTGAAG CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC
      CATAGACGGC AGACGACTTC GGTCAATGGA AGCCTTTTTC TCAACCATCG
11901  TCTTGATCCG GCAACAAAC CACCGCTGGT AGCGGTGGT TTTTGTGTTG
      AGAACTAGGC CGTTTGTGTT CTGGCGACCA TCGCCACCAA AAAAACAAC
11951  CAAGCAGCAG ATTACGCGCA GAAAAAAGG ATCTCAAGAA GATCCTTTGA
      CTTCCTGCTC TAATGCGGCT TTTTCTTTC TAGAGTTCTT CTAGGAAACT
12001  TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC CCTCAGTGA ACGAAAACTC A
      AGAAAAGATG CCCCAGACTG CGAGTCACCT TGCTTTTGAG T
```

FIG. 21(contd.)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

50/93

## FIG. 23 CET1020 nucleotide sequence

```

1  CGTTTAAAA CGACGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGA
   GCAACATTTT GGTGCGCGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51  ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTAAAA TCTAGAAGCT
   TAAACCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTCGA
101 TTTAACCCCTC TATCCCTTTA AACTTCCTTG ATCCAGTGTA AGCACCTCCT
   AAATTGGGAG ATAGGGAAT TTGAAGGAAC TAGGTCACAT TCGTGGAGGA
151 AGAAAGTCAG TACACAATAA AACAAAAGTT CTGCTTCACC GATTACATT
   TCTTTCAGTC ATCTGTTATT TTGTTTTCAA GACGAAGTGG CTAAATGTAA
201 TATAACCAAA TACCTTTCAC CAATACAATA AAAAAACAAA ACACCAAAAA
   ATATTGGTTT ATGGGAAGTG GTTATGTTAT TTTTTGTTT TGTGTTTTTT
251 ACCCAACCA TCTGAGAAAT AATCTTCCTC TTCCCGAGCT TTATCCCGAG
   TGGGGTTGGT AGACTCTTTA TTAGAAGAGG AAAGGTCGA AATAAGGTC
301 GATTCTACAT GACCAAAATTA CCAGAGTCAC CACTCATTTT AATCACAACA
   CTAGATGTA CTGTTTAAAT GGTCTCAGTG GTGAGTAAAA TTAGTGTGT
351 TAGTGTCAAA TAACAGAAA ACATGAGACA ACAATGGAGA GCTGAGTAAC
   ATCAGAGTTT ATTGATCTTT TGTACTCTGT TGTACCTCT CCACTCATTT
401 TATTAGTAGT AGTACTTTAC CAGAGATGG CCTCTATAGG CTCACATGTA
   ATAAATCATCA TCATGAAATG GTCTCTTACC GGAGATATCC GAGTGTACAT
451 GGAATGGTTG GTCCCCAGGT GGTAGGTAGA GCTGTTTCAG GATACGTTGG
   CCTTACCAC CAGGGGTCCA CCATCCATCT CGACAACTC CTAAATGCACC
501 CCTTCTTGGG TGGGGGGTGG GGTGGGGTGG GGAGGGTTGG GTGGTGGGT
   GGAAGAAGCT ACCCCCCAOC CCCACCCAC CCTCCCAACC CACCACCCAT
551 CTTAAGAGGT TTTCAAAAGTC AATATTGTTT GCATTAGCT CTTCCTTGTA
   GAATTCCTCA AAGTTTTCAG TTATAACAAA CGTAAATCGA GAAGGAACAT
601 CTTGTGGATC AAACACAACC TGTGAGCTAC TGCTTCAAAT GTCATGCCCTG
   GAACACCTAG TTTGTGTTGG ACAGTCGATG ACGAAGTTTA CAGTACGGAC
651 CTGCCCTCTT CTCAGCAGGA TGGTCATGGC CTCACCTCTT TCAACTGTAA
   GACGGTAGAA GAGTCGTCTT ACCAGTACCG GAGTGGGAGA AGTTGACATT
701 ATCCTTCTTT CTTTCTTCTT TTTCTTTTG GTTTCGAGAC AGGGTTTCTC
   TAGAAAGAAA GAAAGAGAA AAAAGAAAAC CAAAGCTCTG TCCCAAGAG
751 TGTATAGTCC TGGCTGTCTT GGAACCTCACT TTGTACACCA GGCTGGCCTT
   ACATATCAGG ACCGACAGGA CCTTGAGTGA AACATCTGCT CCGACCCGAA
801 GAACCTAGAA ATCCGCCCTG CTCTGCCTCC CTAGCACTGG GATTAAAGCC
   CTTGAGTCTT TAGGCGGACG GAGACGGAGG GATCGTGACC CTAATTTCCG
851 GTGCGCCACC ACGCCAGCTT TTCAACTGGA AATCTTAATA AACTTTCCCTA
   CACGCGGTGG TGGGGGTGGA AAGTTGACCT TTAGAATTAT TTGAAAGGAT
901 GAAGTGGCCT TGGTTATCGG AGCTTATCAC AGCAATAGAA CAGCAATTAT
   CTTACCCGGA ACCAATACCC TCGAATAGTG TCGTTATCTT GTCGTTAATA
951 GACTGGAGTA TCAAGTTAA AAACAGCAA GCAAGCAAGC AAACACACAC
   CTGACCTCAT ACTATCAATT TTTGTTCTGT CTTCTGTTCC TTTGTGTGTG
1001 ACCAAAACAA CAAACCCCA AGACAGAGTC ACATGATGCC CAGGCTAGCC
   TGGTTTTGTT GTTTTGGGT TCTGTCTCAG TGTACATCGG GTCCGATCGG
1051 TCCAAATTCA CTATATAACT GAAGAAGACC CCTAATCCC ATTCCTCTAG
   AGGTTTAAAGT GATATATTGA CTCTCTCTGG GGATTAAGGG TAAGGAGATC
1101 AATCTATACC TCAAGTACTG AATGGCTTGG TTCACAATAC CCCACTAAAT
   TTAGATATGG AGTTCAATGAC TTACCGAAC AAGTGTATG GGGTGATTTA
1151 GATTGGTCTT ACTAAGTGCA ACAAGTAAA CCTAAAACCT CAGCCCTCAG
   CTAACAGAAA TGATTCACTG TGTCCATTT GGATTTTGAA GTCCGGAGTC
1201 ACATCCCTTT TCCAGTATCA ATTTATAAAA TTAGATCCCA AGGATAAAAA
   TGTAGGGAAG AGGTCAATAG TAAATATTTT AATCTAGGGT TCCTATTTTT
1251 TTATTTGTAA AGTAAATCA GAGTCTAGC ATCAACTACA GGCTCAACCA
   AATTAAACAT TCATTTTAGT CTCAAGATCG TAGTTGATGT CCGAGTTGGT
1301 TGGGGACCAAC AAATAAACTA AAAGGGATAA GACTGGCTTC CCCATAATTA
   ACCCCTGGTG TTTATTTGAT TTCCCTATT CTGACCGAAG GGATATTAAT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 23(contd.) 51/93

```

1351 TTACATTTAG ATAATTTTCC TGACTACTCA ACAAAGCTAA AATATCACCA
    AATGTAAATC TATTAAAAGG ACTGATGAGT TGTTCGATT TTATAGTGGT
1401 CTGGTTTATC TTCTCCTTCT AGGGTTTAAAG CTCACCTCTGA GGAGGGGCGAT
    GACCAAAATAA AAGAGGAAGA TCCCAAAATC GAGTGAGACT CCTCCCGTA
1451 CGCCGCACACA CTCTAGCAT CCAGGAAATA GAAATATGGT GACTATCCATG
    CGCCGTGTGT GAGTATCGTA GGTCTTTTAT CTTTATACCA CTGATAGTAC
1501 GGTTCAGGGC CAACCTAGGC TTTAGAGAAA AACCTTGTC CACAACCAA
    CCAAGTCCCG GTTGGATCCG AATCTCTTT TTGGAACAGG GTGTTGGTT
1551 AAAAGTCTCT TTTTATTTCT ATCAGGGGTG GATGGATTG TTAAGAAGT
    TTTACAGAGA AAAATAAGA TAGTCCCCAC CTACCTAAAC AATTCTTCA
1601 GCTTTTAAAA ACCTTGAGAT GGTATTTTAG AAGTCCCAT GSGATACCA
    CGAAAAATTT TGGAACTCTA CCAATAAATC TTCAGGGGTA CCTATGGTT
1651 AATAACCCAC TATTTATATG CCAAGCATT TCACCTCCAC AACAGTGCTA
    TTATTTGGGT ATAAATATAC GGTTCCTAA AGTGGAGGTG TTGTCACGAT
1701 TGCACCCCTT AACATTTTGG AGACAGTAGC CCAGTCTAGT CTTTAACCTG
    ACGTGGGAAA TTGTAAAAAC TCTGTCTCG GTTCAGATCA GAAATGAAAC
1751 CAGTGATTTT TCCTGATTCA GCTTCTCCCA GTGCTGGAAT TATAGGTG
    GTCACTAAAA AGGACTAGT CGAAGAGGGT CACGACCTTA AATCCATAC
1801 CACCACCATG TGTAACTACA GATGCTACTT AAAAAATTTT TAAAGGAATC
    GTGGTGGTAC ACATTTGATG CTACGATGAA TTTTAAAAA ATTTCCCTAG
1851 ACAAATAATA CCCCCATCA AATGCCTAGT CCCTCTAAC CCTTACCAAGT
    TGTTTTATTT GGGGGATAGT TTACGGATCA GGGAGATTGG TAGTGGTTCA
1901 GAAGGATCAC GCAGGAAAAA AAAAAATCAC AGCAGCACCT CAGAACCCAGG
    ATCTCTAGTG GGTCTTTT TTTTATGTTG TCGTCTGGGA GTCTTGGTCC
1951 ATACTCAGTC CATCAGCATC CAGGGCCATA CCCACACTCA CAGCATCTCC
    TATAGTCAAG TAGTCTGTAG GTCCCGGTAT GGGTGTGAGT GTCTAGAGG
2001 ACAGTTTACC AGATGATTCA TGCTTATCAC TGTATTGGGT CATCTAAGAG
    TGTCAAAATG TCTACTAAGT ACGAATAGT ACATAACCCA GTAGATTCTC
2051 TGACCATCAG GGTCTCTGAT CACAGAATCT AGTCCACTTT GCAGACCACT
    ACTGGTAGTC CCGAAGACTA GTGTCTTAGA TCAGGTGAAA CGTCTGGTCA
2101 TGAAGTCATG CACTATATGA GATAGAAAA CCCTCTTGCT CATTTTGGTC
    ACTTCAGTAC GTGATATACT CTATCTTTAT GGGAGAACGA GTAAAACCCAG
2151 ACAAATTCAC GGATAAAAAC CCATGTTTTG TTAATGCACA CCTCCATATG
    TCTTTAAGTT CCTATTTTGG GTTACAAAAC AATACGTGT GAGGTATATC
2201 ATTGAGATCA ATGTGTCCTA ATTAATGTAG AAACCAACA TGTAAATTC
    TAACTCTACT TACACAGGAT TAATTACATC TTTGGTGTG ACATTTAAAG
2251 ACTCTTTTGA CATGAATCTT TTTCTAGACA GGTCTTGA TGCAGCCCG
    TGAGAAAACT GTACTAGAA AAGATCTGT CCCAGAACCT ACGTCGGGGC
2301 ACTACCCAGA ATTTTGCAAT CCAGGCTAGC CTCAAACTCA AGGCAATCTG
    TGATGGGTCT TAAACCTTA GGTCCGATCG GAGTTTGA TCCGTAGAC
2351 CTGTCTCAG CTCTCAGAG GCTGGATCAC AAACATACAC CTTCAGACCC
    GAACGAAGTC GAAGAGTGTG CGACCTAGTG TTTCTATGTG GAAGTCTGGG
2401 ATTTTTTTTT CCTCCCTCCG TTTTGGSTTT CTCTGTGTAG CCCTGGGTGT
    TAAAAAATAA GGAGGGAGGC AAAAACCAA AGCCTCTGTC TTGAGTACT
2451 CCGTGGACTC GCTGTGTAGA TCTATCTACC AGCCTCTGTC TTGAGTACT
    GGCACCTGAG CGACACATCT AGATAGATGG TCGGAGACAG AACCTCATGA
2501 GGGATTAAG TTGTGGGCTA CCACCTCGCT GCTGACCCAG TTTTATTTAT
    CCTTAATTTC AACACCGAT GGTGACGGAC CGACTGGGTC AAAATAATA
2551 TTTAAATATA ACTTGACAAA AATAAATTTG TCTAATTAC TAGAAATCCC
    AAATTTATAT TGAATGTTT TTTTAAAC AGATTGAATG ATCTTAGGG
2601 AAGAAAACTA ACATGGAT TACCAACAGT CAGAAATCGC TGAAAAAGAA
    TTCTTTTGTG TGTGACCTAA ATCGTTGTCA GTCTTAGCG ACTTTCTTT
2651 CAGAAATGAT CTAACAGTCT TAGATCACTC CTAGACAGTT TGTAAATCTT
    GTCTTAACCTA GATTGTGAGA ATCTAGTGAG GATCTGTCAA ACATTAAGAA
2701 GCTCATGGCA ACGTGAGCTC TATCTAATCT ACTCTCTGTC CACTAATGAA
    CGAGTACCGT TGCACCTGAG ATAGATTGAG TGAGAGACAC GTGATTACTT
2751 TGCTCAGTGT CTCCAGAAC GCACAGCTTC CAGGGTAATC ATGCCAACCC
    ACGAGTCACA GAGGTCTGT CGTCTGAAAG GTCCATTAG TACGGTTGGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 23(contd.) 52/93

```

2801 ACAAGACTTT TATAGAGCTG TCCACGACTC TCCCCCATTT CAGCTCATTAA
TGTTCCTGAAA ATATCTCGAC AGGTGCTGAG AAGGGGGTAA GTCGAGTAAT
2851 ACAATATGAT GGAGCTCCTG TGTGGAAATC AAGGCACACT CTGGTAGAAA
TGTATACTTA CCTCGAGGAC ACACCTTTAG TCCGTGTGA GACCATCTTT
2901 CTGTGTTTTT CTTCCACTT TTCCTGGGG TCTGAAGATT GAGCTGTTTT
GAACAAAAAA GAAAGGTGAA AAGGAACCG AGACTTCTAA CTCGACAAAA
2951 ATAACCCACA AACATGCAAT TTTTACCTCA AAAGCATCCA GCAAAAACTG
TATTGGGTGT TTGTACGTAA AAAATGGAGT TTTCTAGGT CGTTTTGAC
3001 TACAACGCTT TTTCAAAAA ATGTATGTGT ATCCTCCTTA AGAAAGCCT
ATGTTGGGAA AAAGTTTTTT TACATAACAC TAGGAGGAAT TCTTTTCGGA
3051 TACTTAGTGT TAATCCCTTT TTCCTTAGAA TGCTGGTAAA TACAAGGACT
ATGAATCACA ATTAAGGAAA AAGAAATCTT ACGACCATTT ATGTTCTGA
3101 TAGGTAGGCT GCCTCTTAAC AGCAATTCAC CCACTTATGA TGGGATTAAT
ATCCATCCGA CCGAAGATTG TCGTTAAGTG GGTGAATACT ACCCTAATTT
3151 GGAAGGCACA ACCATGTCCA CCACAGGCTC TAGCTCCCCC ACCACACCGC
CCTTCCGTGT TGGTACAGGT GGTCTCCAAG ATCGAGGGGG TGGGTGTGCG
3201 CCAGAGAGGG TTTTCTGTG TAGCTCTGAC TATTCTGGAA TTCACACTGC
GGTCTCTCCC AAAAAGACAC ATCGAGACTG ATAAGACCTT AACTGTGAGC
3251 AGACCAAGCT GGTCTCGAAC TCAGAGATCC ACCACCATAT GGTTCCTTAA
TCTGGTCCGA CCGAGGCTTG AGTCTCTAGG TGGTGGTGA CCAAGAATT
3301 TTGTAAATTT AAAGAAAAAA AAAAATCCTT CAGTTAAGAT TCCTATGCTT
AACATTAATA TTTCTTTTTT TTTTIAGGAA TCAATTTCTA AGATTTTAA
3351 TAGGTTTTCA CAAACTTACC AATGTAGTTT TATTGGAGGC KXTTTTTTAA
ATCCAAAAGT GATTGAATGG TTACATCAAA ATAACTCCG GTAAAAAAT
3401 ATTTAATCGG AGACTTGAAG AGCTATTGCA AGAAAAAAA TGTAGGACAG
TAAATTAGCC TCTGAACCTC TCGATAACGT TCTTTTTTTT ACATCCTGTC
3451 TTAAATTTTC ATGACACACA AAAGGCAGCT ACAGTTTGT TGTGGATTTT
AATTTTAAAG TACTGTGTGT TTTCCGTCCA TGTTCAAAAC ACACCTAAAG
3501 AACATGTAAA TTTCGGGTAA AAATGCAGGA AAACAGTTGA GTTCCCGTGT
TTGTACATTT AAAGCCCATT TTTACGTCCT TTTGTCAACT CAAGGGCACA
3551 TATTAGTATG TTAATAATAA TTTCAGTATG TTAGTGAAAA TAATCTTACT
ATAATCATAC AATGATTATT AAAGTCATAC AATCACTTTT ATTAGAATGA
3601 AAAACACTGG TACCTCAGAC AACTTTACAT GGTGAGGATT GTTACTTTCC
TTTTGTGACC ATGGAGTCTG TTGAAATGTA CCACTCCTAA CAATGAAAAG
3651 CRATCCATAT AGAATTTTAA CAATTTTAGT GTTTATTTTG GATGAAAGGA
GTAGGTATA TCTAAAATT GTTAAATCA CAAATAAAC CTACTTTCTT
3701 AATGACTATC TTTTGTAGC AAATTAACAT AAGATCTTTT TCTTTAGATT
TTACTGATAG AAAACAATCG TTTAATGGTA TTCTAGAAAA AGAAATCTAA
3751 TCTGAATACT CCAAGGAGCT CATATAATTC CATCCTTATT TTTTCAGAGG
AGACTTATGA GGTTCCTCGA GTATATTAAG GTAGGAATAA AAAAGTCTCC
3801 CCTCCTCGT TCAATCACGG TATAAAAAAA GGAACACATT AAGATGTCCC
CGGAGGGA CAATTAGTCC ATATTTTTTT CTTGTGTGTA TTCTACAGGG
3851 AGTCTTATTT TCTGGCTTTT TTTTCCGGG GGTGGTGGT CGGTAATCAC
TCAGGATAAA AGACCGAAAA AAAAAGGCCC CCACCCACAC GCCATTAGTG
3901 TCTCTATAGT CCACTCTGGG CTTCACGCG TGGCAATCCC CAGCCTCAAG
AGAGATATCA GGTGAGACCC GAAGTTGCGG ACCGTTAGGG GTCGGAGTTC
3951 CTCCCAAGTA CTGTCTCAT AAGGATAGAA GAGTCGACC TCTTCAAGC
TCCCTCCGA GGAGGGCTCC TTCCAGCTC CATTCGCCG TCGGAGGCC
4001 AGGGGAGGCT CTTCCGAGG AAGGTCCAG CTAAGGGGCC AGCCTTCCGG
GTCCGCCACC CGAGAGGCG GGCCTCTGTG TCAGCGCTC CGCGGGAGA
4051 CAGGGGGTGG GCTCTCGCG CCGGAGCAC AGTCGCGAG GCGCCCTCT
AACAAGGCG GCGGGGGGG CTCAGGCA CTGCGCCAG GCGCCGCGC
4101 TTGTTTCCGC CGCGGCCCG GAGTTCCCGT GACCGCGTG CCGCGCGCG
4151 TCCCTCATCC GCGCGCGCG AGGTAGCCCG GAGCGCGCG CAGCGCGAG
AGGGGGTAGG CCGCGCGCG TGCATCGGCC CTCGCGCGG GTCGGGCCT
4201 CCTCGGCGCT CGCAGCTGCA GAGCCTGAAC CGCTCTCTCC CTGCGGGCT
GGAGCCCGGA GCCTCGAGCT CTCGAGCTG GCGAGAGAG GACGCCCGGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 23(contd.) 53/93

```

4251 GCGACGAGGC TGGGGGAGGG GAGGCCCGCG CTTTGTCTGG AGTCTCGGTA
CGCTGCTCCG ACCCCTCTCC CTCCGGGCGC GAAACAGACC TCAGAGCCAT
4301 GCTGTCATCC GGCTCCACCC CTCATGCACA ATTGTCCCAT CTCCCCACG
CGACAGTAGG CCGAGGGTGG GAGTACGTGT TAACAGGGTA GAGGGGGTGC
4351 CACCCGCGCG GCGCCCGCCT CAGCGAGGCC CCAGCCGGTT TCCCGCAGCC
GTGGCCGCGC CCGGGGGGGA GTCCCTCCGG GGTCCGCCAA AGGGCGTCGG
4401 CGCGGCCCAC GGGCTCCGCA GCTCCCGCG AAGCTCGGAC GCACGGAGCA
GGCGCGGGTG CCCCAGCGT CCGAGGGGCG TCCGAGCCTG CGTGCTCGT
4451 TCCTAAACCC CACCACACGC AAGATCGAAA AAAAGCAAAG GCACGAACTT
AGGATTTGGG GTGGTGTGGG TTCTAGCTTT TTTTGGTTTC CGTGCTGAA
4501 CACCCCTCCG ATGCTCAGGG CCGCGATCC TCGCAGATCT CCGCCTGCG
GTGGCGAGGC TACGAGTCCC GGCGCCTAGG ACGTCTCAGA GGGCGGACGC
4551 CGCTTCGGTT CAGCCACATC GGTCCCTCC CCGCGCGGCG AGCTCCCGCG
GCAAGCCCAA GTCGGTGTAG GCTCCCTCC CCGCGCGGCG GCGCGCGGCG
4601 GGGGGGAGGG GGAGCACGCG CCACGCCCTG GCGCGCGGCG GCGCGCGGCG
CCCCCTCCC CCTCGTGGCG GGTCCGGGAC CCGCGCGGCG GCGCGCGGCG
4651 AACCGGTCTT GCGGGGGGCG CCGCGCGGTT TCGTACCCGT CCGCGCGGCG
TTCCGCAAGG CCGCCCCCGC CCGCGCGGTT ACGAGTGGCA GCGCGCGGCG
4701 GCGCCCAAGG GGTCTCTTGG CTGGGGGAG GTGGGGGAA GCGGGCAGGA
CGCGGGTCCC CCGAGGAGCC GACCCCGCTC CCGCGCGGTT CCGCGCGGCG
4751 AGGACCGCGG AGGCCTCTCT GCGTCTCGGA GCGCGGCAAA GCGGGGCTCC
TCTTGGCGCC TCCGAGAGA CGCAGAGCTT CCGCGGGTTT CCGCGCGGCG
4801 ACCACCTCCC TTGCGCGGAT CTTGAAGGCC GGGGAGATAA ACAGCGGGGT
TGCGTGGAGG AACGGGCTCA GAACCTCCGG CCGCTCTATT TGTCCGCCCA
4851 TCCTTAAGCA CCACCTCTCA CTAGGCGGCG GATCCCAAGG CTGTGGCAT
AGAAATTCGT GGTGGAGAGT GATCCGCGCC CTAGGGTCC GAACACCGTA
4901 CCGGGGTGGT ACTTGGACTA AAAGTCCCTT TGGGAGGGAC CGAGTGAGAA
GGGCCACCCA TGAACCTGAT TTTCAAGGAG ACCCTCCCTG GCTCACTCTT
4951 CCCCTTTGGG ACGTAGAGAA ATATTGTGT GTTTCGAGAA TATTGTGCG
GGGGAACCC TGACATCTT TATAAACACA CCAAGCTCTT ATAAACACGC
5001 GACGGGCTTG GCAAGGCGT AGCTGAGAG AGCACGCTTG GGTGGAGAGG
CTCCCGAAC CGTTCCGCA TCGAGCTCTC TCGTGGCAAC CCACCTCTCC
5051 CCGCGCACGC CAGCGCGCG CTAAGCCCC TCCCGACGCG GTTATTTCAA
CGCGCTCGCG GGTCCGCGCC GATTCGCGG AGGGCTGCC CAATAAAGTT
5101 ACBCCCGGAC CATTCTCCG CTCCCTACGC GGAGGTGGG GCGGACCTA
TGACCGCTG GCAAGAGGC GAGGGATGCG CCTCCACCC CCGCCTGGAT
5151 GTTCCGAGCG TAGTAACACG CCGAGCGGGA GCCTCCGCA ATTCAAGGAA
CAAGGCTTGC ATCATCTGTC GGTCCGCGCT CCGAAGCGGT TAAGTGCTT
5201 CACAGTTGGC CAAGTGATGT AAAGCAGTCC CGCTGTACCT AAAGGGGGAG
GTGTCAACGC GTTCACTACA TTCTCTCAGG GCGACATGGA TTTCCCGCTC
5251 TGTCAAGTAC TTGGCGTAAG GAGATGTAG GCGCTTCCG CCAATGGCGG
ACAGTGCATG AACCGCATTC CTCTCAGATC CCGGAAGCGG GGTAAACCGC
5301 CGGTTAGGGC GTTTACGTAA CCGCGTGAAG TAAGCGGAGA CCGGTAGTG
GCCAATCCCG CAAATGCAT TCGGCACTGC ATTGGCTCT CCGCAATCAC
5351 GGGGGGAGGT TCTAGAAAAA CCGCGGTCTC GGTCCAGCG GCACTAGCAG
CCCCCTTCCA AGATCTTTTC CCGCGCAGAG CCGAGGTCCG CCGCTCTGCG
5401 CCGCGCGGCT CCGCTGTGCA GGAGCTCCTT TCGGCGCAG TTTCTTGGC
GCGCGCGCCA GGGCACACGT CCTCGAGGAA ACGCCGGGTC AAAGAACCGG
5451 ATCGCTGTCT CTCCCAAG CCGCAGGACG AGTCCCGTGC GCGTCCGTCC
TAGCGGACGA GAGGGGTGTC GCGGTCTGTC TCAGGGCAGG CCGAGGCAGG
5501 GCGGAGGTCT TTCTCATCTC GCTCGGCTGC GGGAAATCGG GCTGAAGCGA
GCTCTCCAGA AAGAGTAGAG CGAGCCGACG CCTTTAGCC CGACTTCGT
5551 CTGAGTCCGC GATGGAGGTA ACGGGTTTGA AATCAATGAG TTATTAATAA
GACTCAGGCG CTACCTCCAT TGCCCAAACT TTAGTTACTC AATAATTTT
5601 TGGCATGGCG AGGCGTAGG CACCGCAATG GAAACCGGCC ACCCGCTCC
ACCGTACCGC TCCGGCATCC GTGGCGTTAC CTTTGGCGCG TGGCGGAGG
5651 GTGGTCCGCG GAGGGGATG CGGCCACTCG AGTGGCGGTT GGCCTTGGCG
CACAGGCGC CTTCCCTTAC GCGGTGAGC TCACCGCCAA CCGGAACCGC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 23(contd.) 54/93

```

5701 AGTTTCTGAG GGGTCGTGG AGGAGGCCTC TGATTGTCCG ACCGCCTTCC
TCAAAGACTC CCCAGCAACC TCCTCCGGAG ACTAACAGGC TGGCGGAAGG
5751 CCCCTTCAAG CCCCGCCGCG CCATTTCCTT CAGTTGGGGT GGGGGATGGG
GGCGGGAOTC GCGCGCCGCG GTTAAAGGGA GTCAACCCCA CCCCTTACCC
5801 AACTGCCCTC CCGCAACCGG CTGGACCGCT AAAGTAGCGC GTGAGCGGGC
TTCACGGGCG GCGCTCGGCC GACCTGGCGA TTTCTTCGCG CACTCGCCCG
5851 CATCGCTGGC CTTTGGATGT CCGCGGGCCT AGGGCTCGCG TTTGTTCGCG
GTAGCGACCG GAAAGCTACA CCGCGCCGGA TCCCGAGGCC AAGACAAGCG
5901 GGGGGAACGT TTCTGGGGCC CCCCCTGGTT CCGGAGCGCA GTCCTGCGAAG
CCGCCTTGCA AAGACCCCGG GGGGGCCGAA GGGCTTCGCT CAGACGCTTC
5951 CTAGCTTCCC CTCCCCCTC TCCCGGGAAC CGGATTTGGC GCGCGCATTT
GATCGAAGGG GAGGGGGGAG AGGGCCCTTG GCCTAAACCG CCGCGGTAA
6001 TTCCCGTCTC CTTCCTCGCC ACGATTTTGC TTTCAACGCT TTAGGTTTAC
AAGGGCAGAG GAAGGAGCGG TGCTAAAACG AAAGTTGCGA AATCCAAATG
6051 TAGTTTGGTT TTCTTTTTC ACCACTGCGT AGACGTGTTT AGCGATTTTC
ATCAAAACAA AAGAAAAAAG TGGTGACGCA TCTGCACAAA TCGCTAAAAG
6101 CTTTCTTTTG GAAAGCTTCA TACCGTTTGC AGGTGGATTT AGCGTTTGA
GAAAGAAAAC CTTGAGAAAT ATGGCAAAGC TCCACCTAAA TCGCAAAACT
6151 GCTTGGGTCT TCAGCGTCCT GCGCACCTCG CTAAAGGCTC TCTGCTTCC
CGAACCCAGA AGTCGACGGA CCGCTGCGAG GATTTCGCGA AGACGGAAGG
6201 CTTGACGAA ATGGCGCCAT TGCTTTCTGA AGCCACCGAG CCGCGGGGTG
GGAGCTGCTT TACCGCGGTA ACGAAAGACT TCGCTGGCTC CCGCGCCAC
6251 GGGCGGGGT GCGCGCGCTC CACGAGCTTT ACTGGAACAG CAGAGAGAGAA
CCCGCCCCA CCGCGCGGAG GTGCTCGAAA TGACCTTGTC CGTCTCTCTT
6301 CGATGATCAA CCGAGGCGTG GCGGGTTGGC TGAAGGCAGC GTGCTGCAA
GCATCATGTT GGTCCCGGAC CCGCCACCG ACTTCGCTCG CAGCGACGTT
6351 AGAGACCGTT TTATTTTCA TAATACGTAA GATTACGGGT GCTGTAGTAA
TCTCTGGCAA AATAAAAGT ATTATGCATT CTAATGCCCA CGACATCATT
6401 AGCACTGAG CATTAATATA GTAGGAGGAA GTCAAGTGG AAAAAATGGG
TCCGTGAATC GTAATCATAT CATCTCTCTT CAGTTTACCC TTTTITACCC
6451 AGCCCTCATC AGGAAGCTAG GGAGGCTATG TTGAGTGCAG GGTACTTTC
TCCGAGTAG TCCTTCGATC CTTCCGATAC AACTCACGTC CCAATGAAAG
6501 CTTTATATGC AGAAGCTTTA TCTGCTTAAA GGATCCTCGG ATCGAAATAA
GAAATTAAGC TCTTGAAAT AGACGAATTT CCTAGGAGCC TAGCTTTATTT
6551 TTCAAATAT AAGCATTTT AAGGGAATCT TCGAATTTGT TGGTAAAGTC
AAGTTTAAAT TTCGTAAAAA TTCCCTTAGA AGCTTAAACA ACCATTTCAG
6601 AACGGATCCT TAGCACGTGG TCTTCACTTT AAGGAAGTGA AATAGCTGAC
TTGCCTAGGA ATCGTGCACC ACAAGTGAAA TTCCCTTCACT TTAGCGACTG
6651 TTTTCATAGT TAGCCTTCGC TTAAGGCTG GTTCAGTGGG CGAAATCCCA
AAAAGTATCA ATCGGAAGCG AATTTCGGAC CAAGTCACCT GCTTTTAGGT
6701 CGTCCGTGGT ATATAAAAC TTAGTTTGGG GTCACAGTGT TTGAGCGTGG
GCAGGACCGA TATATTTTGG AATCAAAACC CAGTGTACAA AACTCGCACC
6751 TCATTGCGTT TTTTATTTT TTATTTGTTT GAAATTAAGA TGCATCATT
AGTAAGCCAA AAAAAATAAA AATAAACAAA CTTTAATACT ACGTAGTAAT
6801 CACTGATAAG CATTAGCTTT CGAATTGAAA GGGGTCTCCT TGGTTATTTT
GTGACTATTG GTAATCGAAA GCTTAACCTT CCCCAGAGGA ACCAATAAAA
6851 CTTTGACTCT AAGCACACT ATAAATAAAA TAACCTTGT TATAATCGAT
GAAACTGAGA TTCGTGTGAA TATTTATTTT ATTGGAACAA ATATTAGCTA
6901 AGTGGACGTC TCGTAAGTTT GGAAAAACC CGAGGTAAAT AAAGAGCTTT
TCACCTGCAG ACCATTCAAA CCTTTTGTGG GCTCCATTCA TTTCTCGAAA
6951 TGCTTTCGTT AGTGATATGA AAAAAACGAG TGTATTTAAT ACTTGCAACT
ACGAAAGCAA TCACTATACT TTTTGTGTTT ACATAAATTA TGAACGTGTA
7001 TAGTTTAAGG AAAGCCAAT TACTGACATT TTAGTAGAGC TACCAGAAAC
ATCAAAATCC TTTTCGGTTAA ATGACTGTAA AATCATCTCG ATGGTCTTTG
7051 ACTATTGGA GTCCGTGATA AGGCTTTTGT AACTATTTG ACTATTAAA
TGATAAACCT CAGGACTAAT TCCGAAAACA TTGATAAAC TGATAAATTT
7101 ACAATTTTGG TCGTTTTTAT TAAACATTTT AAAACCTAAA AATTGTAAAC
TGTTAAACC AGCAAAAAATA ATTTGTAAG TTTTGGATTT TTAACATTTG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 23(contd.) 55/93

```

7151 ATTGGCTTTT TGAGCACATT TTGGAGAAAC TTACAAATTT AGGCTATACA
TAACCGAAAA ACTCGTGTA AACTCTTTTG AATGTTTAAA TCCGATATGT
7201 GTAAAAATAAC GGATTTTGTT TATAATTTTG CTTTTCATT TCGTGTGCGA
CATTTTATTG OCTAAACAAA ATATTTAAAC GAAAAAGTAA AGCAACACGT
7251 GTCATAGGTC CTGGATAGTA TGACCTAATT TATGAACATC TTGATAAGTT
CAGTATCCAG GACCPATCAT ACTGGATTAA ATACTGTAG AACTATTCAA
TTTGTACTTA GCTATTGGAA AGCCAGTATT AAGTCCCTGA CAAAACCGA
7301 AAACATGAAT CGATAACCTT TCCTCATAA TTCACGGACT GTTTTGGTCT
TTTAAGGTGA TATCTGGAGT TTCAGCATTC TTCATGGAGC TTGTTTCGAA
7351 AAATTCACCT ATAGACCTCA AAGTCCTAAG AAGTACCTCG AACAAGTCT
GTTGCAGGAT TTTTTTTTTT CATCTTGAGA TACTTACCAAT TAACACCAGA
7401 CAACCTCCCTA AAAAAAATAA GTAGAACTCT ATGAATGTTA ATTGTGOTCT
GGGGGCGAGT CAGGGAAAAA CAAATATGCC ACTTTTCAGA AACPGAATCT
7451 CCCCCGCTGA GTCCCTTTTC GTTTATACGG TGAAGAGTCT TTGACTTAGA
TGGAAGTGGT GAATTTGGAA ACAGGTTTTT TAAATTTTTT TTAATCTAA
7501 ACCTTCACCA CTTAACCTTT TGTCCAAAAA ATTTAAAAAA AATTAGATT
AAAGTAGTAA ATTTTGGACT TGGGTGTAG ATTTAATGA ATTACAAAAG
7551 TTTTCATCAT TAAACCTGA ACCCAACATC TTAATTAAT TAAATTAAT
AATTCCTTAA TACCCTTAA ATGACCTAAG AGCTGGGTAT GGTTTTTCG
7601 TTAAGAAAT ATGGGAAAT TACTGGAATC TCGACCCATA CCAAAAAGAC
7651 AATTTTTTTG AAGAAAAAT AAGAAAGTT ACGTGAATTA GAAGTAGAT
TTAAAAAATC TTCTTTTGA TTCTTTCAA TGCACTTAAT CTTCATCTA
7701 CGAATATTAG TGACTTTGAA ACTTGATAG CTCAGGCAAT TTTTGGTGA
GCTTATAATC ACTGAACTT TGAACATATC GAGTCCGTTA AAAACCAAT
7751 ACACAACATA TATGCACTT AACATATGT TTAATTTGA TGAATTTGA
TGTGTGAT ATACGTCAA TTGTATACCA AATTTAACT ACATTCAAAA
7801 TTTCTCTCCC CCCAGAAAA CTTAGAAACT GTTCTTTGG AGAGGAAAAA
AAAAGAGGGG GGTCTTTTG AAATCTTTGA CAGGAAACC TCTCTTTT
7851 GGTACTCTAC CAGCAGGTCA CCTCATATT AAGAATTTA TTTCTGAT
CCATGAGATG GTCGTCCAGT GGAGTATAAA TTCTTAAAT AAAGGACGTA
7901 ACAAAGAAAG TGTAAATAA AATTGAAATG GTATTTCCCT TFGCAGAGAG
TGTTCCTTC ACATTTATT TTAACCTTAC CATAAAGGGA AACGTCTCTC
7951 AAAAGGAACA GTTCCGAAAG CTCTTTATTG GTGGCTTAAG CTTATCGATA
TTTTCCTTGT CAAGGCTTTC GAGAAATAAC CACCGAATC GAATAGCTAT
8001 CCGTGGCGC GCCAATTGTT AATTAAGATC TGGCCCAATG GCGGTACGA
GGCCACCGCG CGGTAAACAA TTAATCTAG ACCGGGTAC CCGCATGCT
8051 ATTCTTAGG CTACCGGGTA GGGAGGCGC TTTTCCCAAG GCAGTCTGGA
TAAGGAATCC GATGCGCCAT CCCCTCCGCG AAAAGGGTTC CGTCAGACCT
8101 GCATGCGCTT TAGCAGCCOC GCTGGGCACT TGGCGCTACA CAAGTGGCCT
CGTACCGGAA ATCGTGGGG CGACCCGTGA ACCGCGATGT GTTACCGGA
8151 CTGGCCTCGC ACACATTCCA CATCCACCGG CCGGTAGGCG CCAACCGGCT
GACCGGAGCG TGTGTAAGGT GTAGGTGGCC GGCCTACCGG GGTGGCGGA
8201 CCGTCTTTG GTGGCCCTT CGGCCCACT TCTACTCCTC CCTAGTCAG
GGCAAGAAAC CACCGGGGAA GCGCGGTGGA AGATGAGGAG GGGATCAGTC
8251 GAAGTCCCC CCGCCCGGC AGCTCGCGTC GTGAGGACG TGACAAATGG
CTTCAAGGGG GGGCGGGCG TCGAGCGCAG CAGTCCCTGC ACTGTTTACC
8301 AAGTAGCAGC TCTCACTAGT CTGTCGAGA TGGACAGCAC GCTGAGCAA
TTCAATCGTC AGAGTGATCA GAGCAGCTCT ACCTGTCGTG GCGACTCGTT
8351 TCGAAGCGGG TAGGCTTTG GGGCAGCGGC CAATAGCAGC TTTGCTCCTT
ACCTTCGCCC ATCCGGAAC CCGTCCGCG GTTATCGTCG AAACGAGGAA
8401 CGCTTCTCGG GCTCAGAGGC TGGGAAGGGG TGGTCCGCG GCGCGGCTCA
GCGAAGACCC CAGTCTCCG ACCCTTCGCC ACCAGGCCC CCGCCGAGT
8451 GGGCGGGGCT CAGGGCGGG GCGGGCGCCC GAAGGTCTTC CGAGGCGCG
CCCCGCCGGA GTCCCCGCC CCGCGCGGG CTTCAGGAG GCCTCCGGGC
GCATTTTGA CCTTCAAAA GCGCAGTCT GCGCGCTGT TCTCCTCTTC
8501 CGTAAGACGT CGGAAGTTT CCGTGCAGA CCGCGGACA AGAGGAGAAG
CTCATCTCCG GGCCTTTCGA CCAGCTTACC ATGACCGAGT ACAAGCCAC
8551 GAGTAGAGGC CCGAAAGCT GGTGAAATGG TACTGGCTCA TGTTCGGGTG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 23(contd.) 56/93

```

8601  GGTGGCCCTC  GCCACCCGCG  ACGACGTCCC  CAGGGCCGTA  CGCACCCCTG
      CCACCCGGAG  CGGTGGGCGC  TGGTGCAGGG  GTCCCGGCAT  GCGTGGGAGC
8651  CCGCCGCGTT  CCGCGACTAC  CCCGCCACGC  GCCACACCGT  CGATCCGGAC
      GCGGGCGCAA  GCGGCTGATG  GGGCGGTGCG  CGGTGTGGCA  GGTAGGCGTG
8701  CGCCACATCG  AGCGGGTCAG  CGAGCTGCAA  GAACCTCTCC  TCACGCGCGT
      GCGGTGTAGC  TCGCCCACTG  GCTCGACGTT  CTTGAGAAGG  AGTGGCGGCA
8751  CGGGCTCGAC  ATCGGCCAAG  TGTGGGTGCG  GGACGACGGC  GCGCGGTTGG
      GCGCGAGCTG  TAGCCGTTCG  ACACCCAGCG  CCTGCTGCGG  GCGCGCCACC
8801  CGGTCTGAC  CACGCCGGAG  AGCGTCGAAG  CGGGGGCGGT  GTTCGCCGAG
      GCGAGACCTG  GTCCGGCCTC  TCGCAGCTTC  GCCCGGCCCA  CAGCGCGCTC
8851  ATCGCCCGCG  GCATGGCCGA  GTTGAGCGGT  TCCCGGCTGG  CCGCGCAGAA
      TAGCCGGGCG  GGTACCGGCT  CAACTCGCCA  AGGGCCGACC  GCGCGTCTTT
8901  CAGATGGAA  GCGTCCCTGC  GCGCCACCGG  CCGAAGGAGC  CCGCGTGGTT
      GTCTACCTTC  CGGAGGACCG  GCGGCTGGCT  CAGGGCAAGG  GTCTGGGCGG
8951  CCTGGCCACC  GTCCGGTCTC  GCGCGACCGC  CAGGGCAAGG  GTCTGGGCGG
      GGACCGGTGG  CAGGCGAGAG  GCGGCTGGCT  CAGGGCAAGG  GTCTGGGCGG
9001  CGCGCTCGTG  CTCCCGGAG  TGGAGGCGGC  CGAGCGCGCC  GCGGTGGCGG
      GCGGCGAGAC  GAGGGGCTCT  ACCTCGCGCG  GCTCGCGGCG  CCGCGCGGCG
9051  CCTTCTGGG  GACCTCCGCG  CCGCGCAAGC  TCCCGTCTTA  CGAGCGGCTC
      GGAAGGACCT  CTGAGGCGCG  GGGGCGTTGG  AGGGGAAGAT  GCTCGCGGAG
9101  GCGTTACCG  TCACCGCGGA  CGTCGAGGTG  CCGGAAGGAC  CGCGCACCTG
      CCGAAGTGGC  AGTGGCGGCT  GCAGCTCCAC  GCGGCTTCCT  GCGCGTGGAC
9151  GTGCATGACC  CGCAAGCCCG  GTGCTTGAGC  CCGCGCGCAC  GACCGCGAGC
      CACGTACTGG  GCGTTCGGGC  CACGACTGCG  GGGCGGGGTG  CTGGCGGCTG
9201  GCGCGACCGA  AAGGAGCGCA  CGACCCCATG  CATCGTAGAG  CTCGCTGATC
      CGGGCTGGCT  TTCTCGCGCT  GCTGGGTATG  GTAGCATCTC  GAGCGACTAG
9251  AGCCTCGACT  GTGCTTCTTA  GTTGCAGCG  ATCTGTTGTT  TGCGCTCCCG
      TCGGAGCTGA  CACCGAAGAT  CAACGTCGG  TAGACAACAA  ACGGGGAGGG
9301  CCGTCCCTTC  CTTGACCCCT  GAAGGTGCCA  CTCCCACTGT  CCTTCTCTAA
      GGCACGGAAG  GAACTGGGAC  CTTCCACGGT  GAGGCTGACA  GGAAGGATTT
9351  TAAATGAGG  AAATTGCAAT  GCATTGTCTG  AGTAGGTGTC  ATTCTATTCT
      ATTTTACTCC  TTTAACCTAG  CGTAACAGAC  TCATCCACAG  TAAAGATAAG
9401  GGGGGTGGG  GTGGGGCAGG  ACAGCAAGGG  GGGGGATTGG  GRAGACAATA
      CCGCCACCC  CACCCCGTCC  TGTCTGTCCC  CCGCTTAAAC  CYTCTGTAT
9451  GCAGGCATGC  TGGGGGGGCG  GTGGGGGCTA  TGGCTTCTGA  GCGGGAAGA
      CCGTCCGTAC  ACCCGCCGCG  CACCCCGGAT  ACCGAGAGCT  CCGCTTTCT
9501  ACCAGCTGGG  GCTCGAGGGC  CGCCACCGCG  GTGGAGCTCC  AGCTTTTGT
      TGGTCGACCC  CGAGCTCCCG  GCGGTGGCGC  CACCTCGAGG  TCGAAAACAA
9551  CCCTTAGTGG  AGGGTTAATT  TCGAGCTTGG  CGTAATCATG  GTCATAGCTG
      GGGAAATCAC  TCCGAATTA  AGCTCGAACC  GCATTAGTAC  CAGTATCGAC
9601  TTTCTGTGT  GAAATGTTA  TCCGCTCACA  ATTCCACACA  ACATACGAGC
      AAGGACACAC  CTTTAACAA  AGCGGAGTGT  TAAGGTGTGT  TGTATGCTCG
9651  CGGAAGCATA  AAGTGTAAAG  CCTGGGTGCG  CTAATGAGTG  AGCTAACTCA
      GCTTCTGTAT  TTCACATTT  GGACCCACCG  GATTACTCAC  TCGATTGAGT
9701  CATTAATTGC  GTTGCCTCA  CTGCCCGCTT  TCCAGTCGGG  AAACCTGTGG
      GTAATTAAAC  CACCGCGAGT  GACGGGCGAA  AGGTCAGCCC  TTTGGACAGC
9751  TGCCAGCATC  GCGAGCACTT  TTCGGGGAAA  TGTGCGCGGA  ACCCTTATTT
      ACGGTCTGTG  CGCTCGTGAA  AAGCCCTTT  ACACGCGGCT  TGGGATAAAA
9801  GTTATTTTT  CTAATATCAT  TCAATATGT  ATCCGCTCAT  GAGACAATAA
      CAAATAAAAA  GATTTATGTA  AGTTATACA  TAGGCGAGTA  CTCTGTTATT
9851  CCTGATAAAA  TGCTTCAATA  ATATTGAAAA  AGGAAGAGTA  TGAGTATTCA
      GGGACTATTT  ACGAAGTTAT  TATAACTTTT  TCCCTTCAT  ACTCATAGT
9901  ACATTTCCGT  GTCCGCCCTA  TTCCCTTTT  TGGGCAATTT  TGCTTTCCTG
      TGTAAAGGCA  CAGCGGGAAT  AAGGAAAAA  ACCCGGTAAG  ACGAAGGAGC
9951  TTTTGTCTCA  CCGAGAAACG  CTGGTGAAG  TAAAAGATGC  TGAAGTACG
      AAAAACGAGT  GGGTCTTTGC  GACCACTTC  ATTTCTACG  ACTTCTAGTC
10001  TTGGGTGCAC  GAGTGGGTTA  CATCGAAGTG  GATCTCAACA  GCGGTAAGAT
      AACCACCTG  CTCACCAAT  GTAGCTTGAC  CTAGAGTTGT  CCGCATTTCTA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 23(contd.) 57/93

```

10051 CCTTGAGAGT TTTGCGCCCG AAGAAGCTTT TCCAATGATG AGCACTTTTA
      GGAACCTCTCA AAGCGGGGCG TTCTTGCAAA AGGTACTAC TCGTGAAAAT
10101 AAGTCTCTGCT ATGTGGCGCG GTATTATCCC GTATTGACGC CGGSCAAGAG
      TTCAGACGCA TACACCGGCG CATATATAGGG CATAACTGCG GCCCGTTCTC
10151 CAATCGGTC GCGGCATACA CTATTCTCAG AATGACTTGG TTGAGTACTC
      GTTGAGCCAG CCGCGTATGT GATAAGAGTC TTAAGTAAAC AACTCATGAG
10201 ACCAGTCACA GAAAAGCATC TTACGGATGG CATGACAGTA AGAGATTAT
      TGGTCAGTGT CTTTTCGTAG AATGCTTACC GTACTGTCTT TCTCTTAATA
10251 GCAGTCGTGC CATTAACCATG AGTGATAACA CTGCGGCCAA CTTACTTCTG
      CGTCACGACG GTATTGGTAC TCACATTGTG GACGCGGTTT GAATGAAGAC
10301 ACAACGATCG GAGGACCGAA GGAGCTAACC GCTTTTTTGC ACAACATGGG
      TGTTCCTAGC CTCTCGGCTT CCTCGATTGG CGAAAAAAGG TGTGTACCC
10351 GGATCATGTA ACTCGCCTTG ATCGTTGGGA ACCGGAGCTG AATGAAGCCA
      CCTAGTACAT TGAGCGGAAC TAGCAACCTT TGGCCTCGAC TTAATTCGCT
10401 TACCAAAACGA CGAGCGTGAC ACCACGATGC CTGTAGCAAT GGCACAAACG
      ATGGTTTGGT GCTCGCACTG TGGTGGTACG ACTCTAGCTT CCCGGCAACA
10451 TTGCGCAAAAC TATTAACTGG CGAACTACTT ACTCTAGCTT CCCGGCAACA
      AACGCGTTTG ATAATTGACC GCTTGATGAA TGAGATCGAA GGGCGGTTGT
10501 ATTAATAGAC TGGATGGAGG CGGATAAAGT TGCAGGACCA CTCTCGGCT
      TAATTAICTG AACTACCTCC GCCTATTTC ACGTCTGCTG GAAGACGCGA
10551 CGGCGCTTCC GGCTGGCTGG TTTATTGCTG ATAAATCTGG AGCGCGTGAG
      GCGCGGAAGG CCGACCGACC AAATAACGAC TATTAGACC TCGGCCACTC
10601 CGTGGGICTC GCGGTATCAT TGCAGCACTG GGGCCAGATG TGAAGCCCTC
      GCACCCAGTA CGCCATAGTA ACGTCGTGAC CCGGCTCTAC CATTCGGGAG
10651 CCGTATCGTA GTTATCTACA CGACGGGGAG TCAGGCAACT ATGGATGAAC
      GGCATAGCAT CAATAGATGT GCTGCCCCCT AGTCCGTTGA TACCTACTTG
10701 GAAATAGACA GATCGCTGAG ATAGGTGCTT CACTGATTAA GCATTGGTAA
      CTTTATCTGT CTAGCGACTC TATCCACGGA GTGACTAATT CGTAACCAAT
10751 CTGTCAAGCT CGCGACACTG CATTAATGAA TCGGCCAACG CGCGGGGAGA
      GACAGTCTGA GCGCTGTGAC GTAAATACTT AGCGGTTTGC GCGCCCTCT
10801 CGCGGTTTGC GTATTGGGCG CTCTTCCGCT TCTCTCGTCA CTGACTCGCT
      CCGCCAAACG CATAAACCAG GAGAAAGCGA AGGAGCGAGT GACTGAGCGA
10851 GCGCTCGGTC GTTCGGCTGC GCGAGCGGCT ATCAGCTCAC TCAAAGGCGG
      CCGAGCCAG CAAGCCGACG CCGCTCGCCA TAGTCGAGTG AGTTTCCGCC
10901 TAATACGGTT ATCCACAGAA TCAGGGGATA ACGCAGGAAA GAACATGTGA
      ATTAATGCCAA TAGGTGCTTT AGTCCCTTAT TCGCTCCTTT CTGTACACT
10951 GCAAAAGGCC AGCAAAAAGG CAGGAACCGT AAAAAAGGCC GCTGCTGGC
      CGTTTTCGGG TCGTTTTCGG GTCTTGGGCA TTTTTCGGCG GCAACGACCG
11001 GTTTTTCCTT AGGCTCCGCC CCCCTGACGA GCATCACAAC AATCGACGCT
      CAAAAGGTA TCCGAGGCGG GGGGACTGCT CGTAGTGTTP TTAGCTCGCA
11051 CAAGTCAGAG GTGGCGAAAC CCGACAGGAC TATAAGATA CCAGCGCTTT
      GTTCACTCTC CACCGCTTGT GCGTGTCTCT ATATTCTAT GGTCCGCAAA
11101 CCGCCTGGA A GCTCCCTCGT GCGTCTCTCT GTTCCGACCC TCGCGCTTAC
      GCGGACCTT CGAGGAGACA CCGGAGGGA CAAGGCTGGG ACGGCGAATG
11151 CCGATACCTG TCCGCTTTC TCCCTTCGGG AAGCGTGGCG CTTTCTCATA
      GCCATAGGAC AGGCGGAAAG AGGGAAGCCC TTCCGACCGG GAAAGAGTAT
11201 GCTCACGCTG TAGGTATCTC AGTTCGGTGT AGGTCTGTCG CTCCAAGCTG
      CGAGTCGACG ATCCATAGAG TCAAGCCACA TCCAGCAAGC GAGGTTCGCG
11251 GCGTGTGTGC ACGAACCCCG GGTTCAGCCC GACCGCTGCG CTTATCCGG
      CCGACACAGC TGCTTGGGGG CCAAGTCCGG CTGGCGACCG GGAATAGGCC
11301 TAACATACCT CTTGAGTCCA ACCCGGTAAG ACACGACTTA TCGCCACTGG
      ATTGATAGCA GAACTCAGGT TGGGCCATTC TGTGCTGAAT AGCGGTGACC
11351 CAGCAGCCAC TGGTAACAGG ATTAGCAGAG CGAGGTATGT AGCGGTGCT
      GTCTCGGTS ACCATTGTCC TAATGCTCTC GCTCCATACA TCCGCCACGA
11401 ACAGAGTTCT TGAAGTGGTG GCCTAACTAC GGCTACACTA GAAGGACAGT
      GTCTCAGA AACTCACAC CCGATTGATG CCGATTGAT CTCTCTGCTA
11451 ATTTGGTATC TGGGCTCTGC TGAAGCCAGT TACCTTCGGA AAAAGAGTTG
      TAAACCATAG ACGGAGACG ACTTCGGTCA ATGGAAGCCT TTTCTCAAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

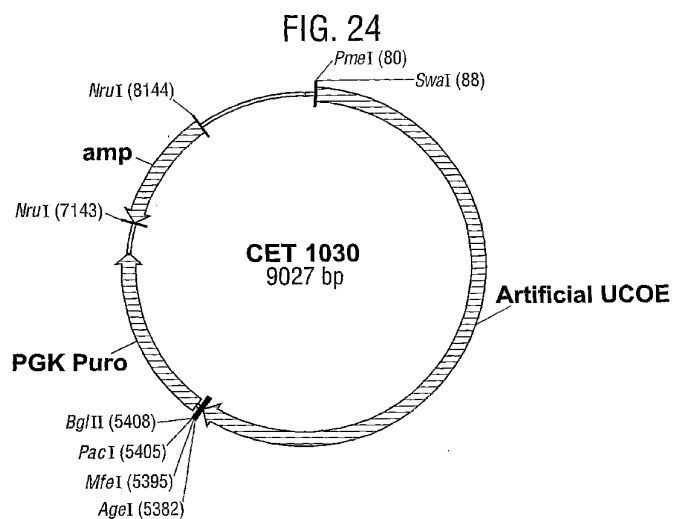
58/93

```

11501 GTAGCTCTTG ATCCGGCAAA CAAACCACCG CTGGTAGCGG TGGTTTTTTT
      CATCGAGAAC TAGGCGGTTT GTTTGGTGGC GACCATCGCC ACCAAAAAAA
11551 GTTTGCAAGC AGCAGATTAC GCGCAGAAAA AAAGGATCTC AAGAAGATCC
      CAAACGTTCC TCGTCTAATG CCGGTCTTTT TTTCCTAGAG TTCTTCTAGG
11601 TTTGATCTTT TCTACGGGGT CTGACGCTCA GTGGAACGAA AACTCA
      AACTAGAAA AGATGCCCCA GACTGCGAGT CACCTTGCTT TTGAGT

```

FIG. 23(contd.)



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

59/93

FIG. 25 **cet1030** nucleotide sequence

```

1  CGTTGTAAAA CGACGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGA
   GCAACATTTT GCTGCCGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51  ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTTAAA TCTAGAACTA
   TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTGAT
101  GTGGATCCCC CGGGCTGCAG GAATTGCGATA TCAAGCTCAT GGCACCTGTA
   CACCTAGGGG GCCCGACGTC CTTAAGCTAT AGTTCGAGTA CCGTGGACAT
151  TTGTACTCTT ATCAGTCATT ATATGGACTT TAACTTCCCC AGATATTAAT
   AACATGAGAA TAGTCAGTAA TATACCTGAA ATTGAAGGGG TCTATAATAA
201  TGGGCTCCTC CATAAGACTG TGAGCATCTG ACCACTGGAG TGTATGCTCC
   ACCCGAGGAG GTATTCTGAC ACTCGTAGAC TGGTGACCTC ACAACGAAGG
251  CATTATAICC CTCTTATCAA GCACAAGGTC AGGCACAGAG TAAGACTCAA
   GTAATATAGG GACAATAGTT CGTGTCCAG TCCGTGTCTC ATTCTGAGTT
301  AACATGTTTT GGAATGTATG ACTGGTATGA ACTACAAACC AGTAAGCTGA
   TTGTACAAAA CCTTACATAC TGACCATACT TGATGTTTTG TCATTGCACT
351  TCTTTTCATT TTGAGTCTAT AAATCTAATT TTGTGGTGGT TTTGTGTATG
   ACAAAAGTAA AACTCAGATA TTTAGATTAA AACACCACCA AAACACATAC
401  GCTCAAGGCT CAAATTTGTA AATTTAATAT TATGTGACCA AAGAAAGTTA
   CGAGTTCGGA GTTTAACATT TTAATATATA ATACACTGGT TCTTTCAAT
451  TACCCAGAAC CTCAATTTCC TCACCTCAA AATGGGGCAG TTTCTCACTC
   ATGGGCTCTG GAGTAAAGG AGTGGAAAGT TTACCCCGTC AAAGAGTGAG
501  ATTGGTCTGC TGTACGATT TTAATGAGCT CATGCACAAA CAGCCCTTTA
   TAACCAGACG ACAGTCTTAA AATTACTCGA GTACGTGTTT GTCGGGAAAT
551  TATAAGGTAA GTGCTGGATA AATCTTGGCT ACTATAATAA AATAAGCCTC
   ATATTCCATT CACGACCTAT TTACAACCGA TGATATTATT TTATTGCGAG
601  TAAGATACCT GGTACGACCA AGTACTACCC AAGAGTATGC ACTGTAAGTA
   ATTCTATGAA CCACTCGTGT TCATGATGGG TTCTCATAGC TGACATTCAAT
651  AACTGACAAA ATTGTGTATC TAAACTGGC CAGATGAAAG AGAAACTTTT
   TTGACTGTTT TAACACATAG ATTTTGACCG GTCTACTTTC TCTTTGAAAA
701  AAGGGGCCCT TCTGCGTGCC CGACACTGTG CTAGGCACCTC ACCTATATCC
   TTCCCGGGGA AGACGCACGG GCTGTGACAC GATCCGTGAG TGTGATAGGG
751  GACCCGAGAA ACCGATCTGC GACCCGAGAG AACTTACCAA GCCTCCAGCA
   CTGGGCTCTT TGGCTAGACG CTGGGTCTCC TTGAATGGTT CGGAGGTCTG
801  TCTTGTGCGA CCCTACTCAT GGGACCATCT GGATACCCAC CCTTGTCTTT
   AGAACACGTC GGGATGAGTA CCCTGGTAGA CCTATGGGTG GGAACAGAAA
851  ACAGGGAGCA GAACACACCT CTTATGTGTC AGAAAACAAA GTCCAGGAAG
   TGTCCCTCGT CTGTGTGGA GAATACACAG TCTTTTGTCT CAGCTCTCTC
901  TATATTTTTA CCTGAGGCAA TATCTGAAAA TTGTATGCTA CAGCCTCCAA
   ATATAAAAAA GGACTCCGTT ATAGACTTTT AACATACGAT GTCCGAGGTT
951  AGTGAAGTCTT CCTCTCAGTA CCTCTCTTCT AGGCACATGG AGCCCTTTCT
   TCACTCAGAA GGAGAGTCAT GGAGAGAAGA TCCGTGTACC TCGGGAAAAG
1001  TCCAAGTATT ATGTTTAACC ACTTAATGAA TGAAGTCCTG AAACCTGCTTA
   AGGTTCATAA TACAAATTGG TGAATTACTT ACTTCAGGAC TTTGACGAAT
1051  CCATACCTCC CTATAATCTC TGAGTAATCT TCCTTTTCCA CAACCTCAGG
   GGTACACAGG GATATTAGAG ACTCATTAGA AGGAAAAGGT GTTGGAGTCC
1101  CATAATCTCA TCTCTGTTT CTATTACAAT TTCAAATTCT GGA AAAAGGA
   GTATTAGAGT AGAAGACAAA GATAATGTTA AAGTTTAAGA CCTTTTCCCT
1151  AGTTGTGGTC TGGAAATATA TGGTCCAGAT GATCTGAAAC AAAAAGGACA
   TCAACACCCG ACCTTAATAT ACCAGGTCTA CTAGACTTTG TTTTCTCTGT
1201  GCACATTTAG TAATCATTTA GTTTTGAAGA CAGTCTAATA ATTGCTGTCT
   CGTGATAATC ATTAGTAAAT CAAAACCTCT GTCAGATTAT TAAACGACAG
1251  TCTAAAGTAC TATATCCCTT ATAGTTCTGG CATTTTAGAT AAAGGGTCAT
   AGATTTCAATG ATATAAGGGA TATCAAGACC GTAAAATCTA TTTCCAGTA
1301  AAATTAATG CCTATATGGT GACATTATTC AGTGATTCAG ACTTCACAGC
   TTTAATTTAC GGATATACCA CTGTAATAAG TCACTAAGTC TGAAGTGTGC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 25(contd.) 60/93

```

1351 CTTTTTT TTTTACAAA GGTGTCCAG GCATGAAAA TTTTAAAGTA
      GAAAAA AAAATGTTT CCACAGGTC CGTACTTTT AAAATTTCAT
1401 CTATACCTT CCTAATTTTA CCTTTAAAGT TGTCTGGAA ATATCTGGGT
      GATATGGAAA GGATTA AAAATTTCA ACAGGACCTT TATAGACCCA
1451 TGACAAAGGC GATGAACTG AACTGAGACT TAAAAAAG ATTACCCACC
      ACTGTTPCCG CTACTTTGAC TTGACTCTGA ATTTTTC TAAATGGGTGG
1501 TGGTGTGCA CAAGCCTGCT TATGTCCCAA TCTCCAGTCT AGGGTCTGAT
      ACCAACACGT GTTCGGACGA ATACAGGGTT AGAGGTGAGA TCCCGAGCTA
1551 GCTCCTTGCT GCAGTAATAT GCTTTGTGGC ATCTGGAGCA CGTTTGGGG
      CGAGGAACGA CGTCATTATA CGAACACCG TAGACCTGCT GCAAAACCCG
1601 CCTAACACAGC CACAAACCTT GCAGAGATGA GCACAGACT TAAGCTGGAG
      GGAATGTGCG GTGTTGGGA CGTCTCTACT CGTGGTCTGA ATTCGACCTC
1651 ACACACTGAT TCTCTGTTT CTGGGGGAGG ATTCTCAGAA GGTGGCTCAT
      TGTGTGACTA AGAGGACAAA GACCCCTCC TAAAGTCTT CCACCGAGTA
1701 ATGAGTAAAA ATCGTTTTT CTGGGTAGTT GATTCCTAAA AACTAAAAAA
      TACTCATTTT TAGCAAAAAG GACCCATCAA CTAAGGATTT TTGATTTT
1751 GATACAGAG AAAAGTTT TCTTCAACA AAACAGCAAT TCACATATTT
      CTATGTCTC TTTTCAAAAT AGAAGTTTGT TTTTGTGTTA AGTGATATAA
1801 TATCCTCTGC ACGTAAACT GAAAATAACA ACAACAAAA AGAATGAAA
      ATAGGAGAGC TGCATTTTGA CTTTATTGT TGTGTGTTT TCCTTACTTT
1851 GTTTTTCCTT TCAGGAATAA GCTTTTAAAA TCCAGAACT AGATTTCGTC
      CAAAAACGAA AGTCTTAT TCGAAATTT AGGTCTTTGA TCTAAAGCAG
1901 CGGTACACGC AACTGAGTTG CCTCCTAGAG GTGGTTGAG TTAATCAAT
      GCCATGTGCG TTGACTCAAC GGAGGATCTC CACCAAACTC AATTAGTTTA
1951 TAATAAGACT GATCGTTAAG AACGACTGCC AAAAAACGA AAAAGCTACT
      ATTATTCCTG CTAGCAATTC TTGCTGACGG TTTTATGCT TTTTCGATGA
2001 GGGATCCATC TTTCCAGAC AATTCTTATT ATCTGAATTA ACACCATACC
      CCCTAGGTAG AAAGGTCTG TTAAGATATA TAGACTTAAT TGTGGTATGG
2051 TGGTACCCAC TGATTA AAAAG CTGGGGTTA CCAATGCGCG TGGGCACAGT
      ACCATGGGTG ACTAATTTTC GACCCCAAT GGTACGCGC ACCCGTGTCA
2101 TAGAAGCTTA TGTAGCAAAA ATGAGCACAT CCTGGAAGGG CCCGGGAGAA
      ATCTCTGAA ACATCGTTT TACTCGTGA GACCTTCCG GGGCCCTCTT
2151 GGTGCTCCTG GGGCAGCGCG GAGAGGGAGC TCTGAGGCTG GGGCGCAGC
      CCACGAGGAC CCCCTCGCG CTCTCCCTCG AGACTCCGAC CCCCGCGTCG
2201 GGTGCTTGGC GCGCTCCCC TGGTCCCTCC CGGAATTAC GCCCGCACG
      CCACGAACGG CGGCGGGGG ACCAGCGAGG GCCTTAATTG CGGCGCGTGC
2251 CGTCSGAGGC ATGGCCCGT CCCGACCCG TTTGGCGGCT CACCTCGCAG
      GCACCTCCG TACCGGGCA GGGCTGGGG AAACCGCGGA GTGGAGCGTC
2301 GCCGGCACAG CACGGTGCT CGCGCGAGCA GAAGGGAAG ATGCAGCGGT
      CGCCCGTCTC GTGCGGACGA CGCGCTCTCT CTCTCCTTC TACGTGCGCA
2351 GGAAGCGCTC CGCGCGGCA GGCAGCGCG CATACACCTG CAGCAGGAAG
      CCTTCCGAG GCCCGCGGT CCGTCCGCG GTATGTGGAC GTCGTCTTC
2401 GAGAGCGGCG GCCCGCACAG CTGCGAGCG AGGGCTGGG GCCCGGCGAG
      CTCTCGCCCG CGCGGTGTC GAGCGTCCG TCCCGGACCC CGGGCGCGTC
2451 CCCGGCGCG CCCAGCCTG CGCGCGCGG GCCACCTTG CTGGGGAAC
      GGGCGCGCG GGTCTGCTAC GCGCGCGCG CGGTGGAAC GACCCCTTGA
2501 GCTCGTGGC CAGTCCGAC GCGCGCGCG ACTCGCGAA GCCAGCTCC
      CGAGCGACGC GTCAGCGGTG CGCGCGCGG TGAGCGGCTT CGGTCCAGG
2551 ACAGGCGTGG CCCCGCGCG AGCATGCGG GGGCGGGCT GCGTGGGGC
      TGTCCGAGC GGGCGCGCG TCGGTACGCC CGCGCGCGG GCCGCAAGG
2601 GCAGCCACA GCTGGGTGG AAGGCGGAAA TCGGGCGCG GCGCGGAGG
      CGTCCGGTGT CGACCCAGC TCTCGCTTT AGCCCGCGG CCGCTCTGAC
2651 CAAGAGCGG GCACCTTCC GGAGGACAGG AGGCGGAAAC CGGAGACTGC
      GTTCTCCGCG CGTGGAAAGG CTTCTGTCT TCCGCTTTG AACCTCTCTG
2701 GGAGCGGTTG CAGGACCAAT CGGAGGGAAC GGGCGAGAG AAACCTCTCTG
      CCTCGGCAAC GTCTGTTTA CGCTCCCTG CCGCTCTCT TTTGGAGAGC
2751 GCATCAGCCC CGCCCTGGC GCCTCTGCT CCGAGCGGT TTCTGCTGTG
      CGTAGTCGG GCGGGGACC CGGAGACGA GGTCTGGCA AAGGACACG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 25(contd.) 61/93

```

2801 CTCCGGGTGC TCTGGGATGG TTCTGGTCTT TGGGAGAGTG GCAGCTGGTG
GAGGCCACAG AGACCCCTACC AAGACCAGAA ACCCTCTCAC CGTCGACAC
2851 ACGGCGCTCC GCTCACTCTT GCACATGTCT TGTGTGGGCG CTGCGGGTGG
TGCCCGAGAG CGAGTGGAGA CGTGTACAGA ACGACACCGG GACGCCACCC
2901 CCGCCAGGGA GGCAGAGCCC TCCCGCAAACT CTCCCCTGCT GGTGTCCACC
GGCGGTCCCT CCGTCTCGGG AGGGCGTTTG GAAGGGACGA CCACAGGTGG
2951 TCAGGGTGTG GGAACCTGT GCGCTGGCG AGTGCTAAC ATCGTACCG
AGTCCACACG CCTTTGGAOA CCGGACCGCG TCACGATTGG TTCTCATCCG
3001 AGTGAAAGAC AATGGAAGGT TGAACAGGTA AAGTGAGGAC CCTACAGCGG
TCACTTCTGT TTTACTTCCA ACTTGTCCAT TTCACTCCCT GGTGTCCGCC
3051 AAACCAAGAA TCCTGTGTGC CTGAGAGTAA TGAAGAAGCC TCTGCAGAAG
TTTGGTCTCT AGGACACACG GACTCTCATT ACTTCTTCGG AGACGTCTTC
3101 AGTCTTTTCT GTCACTCTTA AGGTCTCTGT TTTAATGTTA GTGCTGGCTT
TCAGAAAAGA CAGTCAGAT TCCAGAGACA AATATACAT CACGACCGAA
3151 GCTGTACCTG AATCCAAGG GAGGAGTGA TAATGAGGCA TGGCCAAACC
CGACTTGGAC TTAAGGTTCC CTCTCTACAT ATTACTCCGT ACCGGTTGGG
3201 CCACCTCCCA TCATTGCCTG AACTAGTTTT TCAGGTTAAC TTCAAGATGC
GGTGAAGGGT AGTAACGGAC TTGATCAAAA AGTCCAATG AAGTCTTACG
3251 CCGTGGTACC GCGGGCCCCC TCTGTGGTCC CACGCCACTG ATCGCTGCAT
GGAACCATGG CCGCGGGGGG AGACACCAGG GTGCGGTGAC TAGCGACGTA
3301 GCGCCACACG TGGGTACACA CAGTCTGTGA TTCCCGGAGC AGAACGGAGC
CGGGTGGTGG ACCCATGTGT GTCAAGACAT AAGGGCCTCG TCTTGCCTGG
3351 CTGCGCACCC GGTCTTGTGT GCTACTCAGT GGACAGACCC AAGGCAAGAA
GACGGGTGGG CCAGAACACA CGATGAGTCA CCGTCTGGG TTCCGTCTCT
3401 AGGTGTACAA GGACAGGGTC TTCCAGGGCT GGCTTTGAGT TCCTAGCACC
TCCCATCTGT CTTGTCCCAG AAGGGTCCGA CCGAAACTCA AGGATCGTGG
3451 GCGCCGCCCC CAATCTCTG TGGCACATGG AGTCTTGGTC CCCAGAGTCC
CGGGCGGGGG GTTAGGAGAC ACCGTGTACC TCAGAACCCAG GGTCTCTCAG
3501 CCCAGCGGCC TCCAGATGGT CTGGGAGGGG AGTTCAGCTG TGGCTGCGCA
GGGTCCGCGG AGGTCTACCA GACCTCTCCG TCAAGTCGAC ACCGACCGGT
3551 TAGCAGACAT ACAACGGACG GTGGGCCGAG ACCCAGGCTG TGTAGACCCA
ATCCTCTGTA TGTTCCTTGC CACCGGGGTC TGGGTCCGAC ACATCTGGGT
3601 GCGCCGCCCG CCGGCTGTGC CTAGGTCAAC CACTAACGCC CCAGGCCTGG
CGGGGGGGCG GGGGCTCAGG GATCCAGTGG GTGATTCGGG GGTCCGGACC
3651 TCTTGGCTGG GCGTGACTGT TACCTCAAA AGCAGGCAGC TCCAGGGTAA
AGAACCGACC CGCACTGACA ATGGGAGTTT TCGTCCGTCG AGGTCCCATT
3701 AAGGTGCCCT GCGCTGTAGA GCGCACTTCC TTCCAGGGG TGGGCTGGG
TTCCAGCGGA CCGGACATCT CCGGTGAAGG AAGGGTCCCG ACGCGGACCC
3751 TAGGTCTGTA GCCTTCATCA CCGGCCACCT CCAGGCACTG GACCGCTGGC
ATCCAAACAT CGGAAGTAGT GCGCGGTGGA GGTCCGTGAC CTGGCGACCG
3801 CCCGTGCCCT TCCGTGGGAG TGTGGTCCTG CGACTCTAAT GCGCGCAAGC
GGGACGCGAG AGGACCCCTC ACACAGGAC GCTGAGATTA CCGCGCTTCC
3851 CACCTGACTC CCGCAACACC ACACCTTACC TCTCAAGCCC AGGTCTCTCC
GTGGACTGAG GGGGTCTGG TGTGAGATGG AGAGTTCGGG TCCAGAGAGG
3901 CTAGTGACCC ACCAGCACA TTTAGCTAGC TGAGCCCCAC AGCCAGAGGT
GATCACTGGG TGGTCTGTGT AATCGATCG ACTCGGGGTG TCGGTCTCCA
3951 CCTCAGGCCC TCGTTTCAGG GCAGTTGCTC TGAAGTCGGC AAGGGGAGT
GGAFTCCGGG ACGAAAGTCC CGTCAACGAG ACTTCAGCGG TTCCCCCTCA
4001 GACTGCCCTG CCACTCCATG CCGTCCAAGA GCTCCTTCTG CAGGAGCGTA
CTGACGGACC GGTGAGTAC GGGAGGTCTT CGAGGAAGAC GTCTCTCGAT
4051 CAGAACCCAG GCGCTGSCA CCGGTGCAGA CCGTGGCCCA CCGCACCTGG
GTCTTGGGTC CCGGGACCGT GCGCACCTCT GGGACCGGGT GGGTGGACC
4101 GCGGTCACTG CCGAAGAGAT GTCCACACCT AGGATGTCCC GCGGTGGGTG
GCGGAGTCAC GGGTCTCTTA CAGGTGTGGA TCCTACAGGG CCGCACCCAC
4151 GGGGGCCCGA GAGACGCGCA GCGCGGGGCG AGGCTGGGCC ATGGCGGGCC
CCCCTGGGCT CTCTGCCCTT CCGGCCCGCG TCCGACCGG TACGCCCGCG
4201 GAACCGGGCA CTGCCAGCG TCGGGCGCGG GGGCCACGGC GCGCGCCCCC
CTTGGCCCTG ACCCGCGGCC CCGGTGCCG CCGCGGGGGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 25(contd.) 62/93

```

4251 AGCCCCCGGG CCCAGCACCC CAAGGCGGCG AACGCCAAAA CTCTCCCTCC
TCGGGGGGCCC GGGTCGTGGG GTTCCGCGGG TTGCGGTTT GAGAGGGAGG
4301 TCCCTCTCCT CAATCTCGCT CTCGCTCTTT TTTTTFCTCG CAAAGGGAGG
AGGAGAAGGA GTTAGAGCGA GAGCGAGAAA AAAAAAAGC GTTTCTCTCC
4351 GGAGAGGGGG TAAAAAATG CTGCACCTGT CGCGGAAGCC GGTGAGTGAG
CCTCTCCCCC ATTTTTFAC GACGFGACAC CCGCTTCGG CCACTCACTC
4401 CGCGCGGGGG CCAATCAGCG TCGCGCTTTC CGAAAGTTGC CTTTATAGGC
GCGCGGCCCC GGTAGTCGC ACGGCGCAAG CTTTCAACG GAAATACCG
4451 TCGAGCGGGC GCGGCGGGC CCTATAAAGC CGAGCGCGCC CACCGCCAC
AGCTCGCGGG CCGCGCGGG GATATTTTG GGTGCGCGG CTGCGGGTG
4501 CACCGCGGAG ACCGCGTCCG CCGCGAGCA CAGAGCTCG CCTTTGCCGA
GTGCGGCTC TGGCGCAGG GGGCGCTCGT GTCTCGAGC GGAACGGGT
4551 TCCGCGGCCC GTCCACACC GCGCGCAGT AAGCCGGCC AGCCGACGG
AGGCGCGGG CAGGTGTGG GCGCGTCCA TTCGGCGGG TCGGCTGGC
4601 GCGATGCGGC GCGGCGCTT CCGCGTGA GAGCGCGCT CTGGGCGCA
CGTACGCGC GCGCGGGA GCGGACAGT CTCGCGGCA GACCGGGCT
4651 GCGGCGGGCG CATGGGCGG AACCGGACG CCGTGGGGG CCGGGAGAA
CGCGCGCGC GTACCGCGC TTGGCTTGG GGCACCGCC CGCGCTCTT
4701 GCGGCGGGC CTCCGAGAT GCGGACACC CCACCGCAG TCGCAGGCG
CGGGGACCGC GAGGCTCTA CCGCTGTGG GGTGCGGTA AGCGTCCCG
4751 GCGGCGGGC TCGGCGGGC GCGCTCGGG GGTGCGGTC TCGGGCGGG
CTCGGCGGG AGCGCGCGC GCGGAGCGC CCACGCGAG AGCCCGGCC
4801 GCGCAACGGC GGGGTCTTG TCTGAGCGG GCTCTTGCA ATGGGATCG
CCGTGGCGG CCGCAGAAC AGACTCGGG CGAGAACGG TACCCCTAGC
4851 CCGCTGGGC GCGCGTAGC CCGCTCAG CCGGTGGGG GCTGGGGCG
GTGCGACCGC GCGCGCATC GGGGCACTC GGGCCACCC CGACCCCGC
4901 CATGCGCGTG GCGCTGCTC CTTTGGGCG TAACTGCGT CCGCTGGGA
GTACCGCAC GCGGACACG GAAACCGCG ATTGACGAC GCGGACCGT
4951 ATTGCGGCTA ATTGCGGCTG GCGCTGGG CTCATGCGC CTAATGCGC
TAACCGGAT TAACGCGAC GCGCGACCT GAGTTACCG GATTAGCGG
5001 GTGCGTCTG GGGCGGGCG GCTTGGCGA CTTCTGCGG GAGCGGCTG
CACGCAAGC CCGGGCGCG GAAACCGGT GAGGACGGG CTCGGCGAC
5051 CCGCGGAGG TGTGCGGCT GCGTGGCGC GCGGACCGG GTCGCTGTT
GCGGCGTCC ACACCGCGA GCGACGCGC CCGCTGGG CAGCGACAA
5101 GAACCGGGG GAGGCGGGC TCGCGCGCG TTGGGAGGG GTTGGGGCT
CTTGGCGCGC CTCGCGCGC ACCGCGCGC AACCTCCC CAACCCGGA
5151 GGCTTCTGCG CCGCGCGCG GCGGAGCGCT CCGACAGTG TTTCCCTTT
CGAAGGACG GCGCGGGCG CCGGCTTCT TTGTCCTCA AAACGAAA
5201 ATGGTAATAA CCGCGCGCG GCGGCTTCT TTGTCCTCA TCTGGCGCG
TACCATTATT GCGCGGGCG CTAAGGACT GCGCGCGCG AAGTGGCGC
5251 CCGCGCGCG CCGTGGGCG CTAAGGACT GCGCGCGCG AAGTGGCGC
GCGCGCGCG GCGGCGCGG GATTCTGAG CCGCGCGCG TTACCGGTC
5301 GCGGCGGGC ACTTCGGCT ACAGCGCGC CCGCTATTCT CCGAGCTAC
CGCGCGCGC TGAAGCGAG TGTGCGCGG GCGGATAAGA GCGTCGAGT
5351 CATCGCGCTC GCGACCATG GCTTATCGT ACCGTTGGG GCGCAATTG
GTACGCGCAG CGGTGCTACT CGAATAGCT TGGCACCGC GCGTTAACA
5401 TAATTAAGAT CTGGCCCAAT GCGCGCTAC AATTCCTTAG GCTACCGGT
ATTAATTCTA GACCGGTTA CCGGCTATC TTAAGGAAT CGATGGCCA
5451 AGGGAGGCG CTTTCCCAA GCGAGTCTG AGCATGCGT TTAGAGGCC
TCCCTCCGC GAAAAGGTT CCGTCAAGC TCGTACGCG AATCGTCGG
5501 CGCTGGGAC TTGGCGCTAC ACAAGTGCC TCTGGCTCG CACACATCC
GCGACCGGTG AACCGGATG TGTTCACCG AGACCGGAG GTGTGTAAG
5551 ACATCCACCG GCGGTAGGC GCGAACCGC TCGGTTCTT GGTGGCCCT
TGTAAGTGGC GCGCATCCG CGGTGGCGG AGGCAAGAA CCACGGGGA
5601 TCGCGCACCT TCTACTCCT CCGCTAGTC GGAAGTCCC CCGCGCGCG
AGCGCGGTG AAGATGAGGA GGGGATCAG CTTCAAGGG GGGGCGGGC
5651 CAGCTCGCTG GTGCGAGGAC GTGACAAAT GAAAGTAGC GTCTCAGTAC
GTCGAGCGCA GCAGTCTG CACTGTTAC CTTCATGCT CAGAGTATC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 25(contd.) 63/93

```

5701 TCTCGTGCAG ATGGACAGCA CCGCTGAGCA ATGGAAGCGG GTAGGCCTTT
AGAGCACGTC TACCTGTCTT GCGGACTCGT TACCTTCGCC CATCCGAAAA
5751 GGGGCAGCGG CCAATAGCAG CTTTGCTCCT TCGCTTCTTG GGTTCAGAGG
CCCGCTCGCC GGTATCTGTC GAAACGAGGA AGGGAAGAC CCGAGTCTCC
5801 CTGGGAAGGG GTGGGTCCGG GGGCGGGCTC AGGGGGGGGC TCAGGGGGGG
GACCTTCCCC CACCCAGGCC CCGGCCCGAG TCCCGCGCCG AGTCCCGCCC
5851 GGGGGGCGCC GGAAGGTCCT CCGGAGGCCC GGCATTCTGC ACCTTCAAAA
CCGCCGCGGG GCTTCCAGGA GGCCTCCGGG CCGTAAGACG TCGGAAGTTT
5901 AGCGCAGGTC TCGCGCGCTG TTCTCCTCTT CCFCATCTCC GGGCCTTTGG
TCGCGTGCAG ACGCCGCGAC AAGAGGAGAA GGAGTAGAGG CCGGGAAGGC
5951 ACCAGCTTAC CATGACCGAG TACAAGCCCA CGGTGCGCCT CGCCACCCGC
TGGTCGAATG GTACTGGCTC ATGTTGCGGT GCCACGCGGA GCGGTGGGCG
6001 GACGAGCTCC CAGGGGCGT ACGCACCTC GCGCGCGGT TCGCCGACTA
CTGCTGCAGG GGTCCCGGCA TCGTGGGAG CCGCGCGGCA AGCGCTGAT
6051 CCCGCCACAG CGCCACACCG TCGATCCGGA CGCCACATC GAGCGGGTCA
GGGGCGGTGC GCGGTGTGGC AGCTAGGCCT GCGGCTGTAG CTCGCCCAAG
6101 CCGAGCTGCA AGAACTCTTC CTCACGCGCG TCGGGCTCGA CATCGGCAAG
GGCTCGACGT TCTTGAGAA GAGTGCAGCG AGCCCGAGCT GTAGCGGTTC
6151 GTGTGGGTTC GGAACGAGCG CGCGCGGGTG GCGGTCTGGA CACGCGCGGA
CACACCCAGC GCTTGTGTCG GCGGCGCCAC CGCCAGACCT GGTGCGGCCT
6201 GAGCGTCGAA GCGGGGGCGG TGTTCGCCGA GATCGGCCCG GCGATGGCCG
TTCGCGAGCTT CGCCCCCGCC ACAAGCGGCT CTAGCCGGGC GCGTACCGGC
6251 AGTTGAGCGG TTCCCGGCTG GCGCGCGAGA ACAGATGGAA GGCCTCCTGG
TCAACTCGCC AAGGCGCGAC CCGCGCGTCT TGTCTACCTT CCGGAGGACC
6301 CCCCGCACCG GCCAAGGAG CCGCGCTGGT TCGTGGCCAC GGTGCGGTCT
GCGCGGTGGC GCGGTTCCTC GGGCGCACCA AGGACCGGTG CAGCGCGAGA
6351 CGCCCGAACCA CAGGGGCAAG GGTCTGGCA GCGCGCTCGT GCTCCCGGGA
GCGGGCTGGT GGTCCCGTTC CAGACCCGT CCGCGGAGCA CAGGGGGCCT
6401 GTGGAGGCGG CCGAGCGGCG CGGGGTGCCC GCTTCTCTGG AGACCTCCGC
CAGCTCCGCC GGTTCGCGCG GCGCCACGGG CGGAAGGACC TGTGAGGGCG
6451 CCCCCGAAAC CTCCTCTTCT ACGAGCGGCT CCGCTTCACC GTACCCGCGG
CGGGCGGTTC GAGGGGAAGA TCGTCCCGGA GCGGAAGTGG CAGTGGCGGC
6501 ACGTCGAGGT GCGCGAAGGA CCGCGCACCT GGTGCATGAC CCGCAAGCCC
TGCACTCCCA CCGGCTTCCT GCGCGGTGGA CCACGTACTG GCGGTTCGGG
6551 GGTCCCTGAC CCGCGCCCCA CGACCCGCGAG CGCCGAGCGG AAGGAGCGGC
CCACGCACTG CCGGCGGGGT GCTGGCGGTC GCGGCTGGC TTTCTTCGGG
6601 ACCGACCCAT GCATCTAGA GCTCGCTGAT CAGCCTCGAC TGTGCTTCTT
TGCTGGGCTA CGTAGCATCT CAGCGACTTA GTCGGAGCTG ACACGGAAGA
6651 AGTTGCCAGC CATCTGTTGT TTGCGCCTCC CCGTTCGCTT CTTGACCCCT
TCAACGGTCC GTAGACAACA AACGGGGAAG GGGCACGGA GAACTGGGA
6701 GGAAGGTGCC ACTCCACATG TCGTTTCCTA ATAAATGAG GAAATTCAT
CCTTCCACGG TGAGGGTGAC AGGAAAGGAT TATTTTACTC CTTTAACTTA
6751 CGCATTTGCT GAGTAGGTGT CATTCATTTC TGGGGGGTGG GGTGGGGCAG
GCGTAACAGA CTCATCCACA GTAAGATAAG ACCCCCGACC CCACCCGCTC
6801 GACAGCAAGG GGGGGGATTG GGRAGACAAT AGCAGGCATG CTGGGGGGGC
CTGTCTTTCC CCCCCCTAAC CCYCTGTTA TCGTCCGTAC GACCCCGCGG
6851 GGTGGGGGCT ATGGCTTCG AGGCGGAAAG AACAGCTGG GGTCCGAGGG
CCACCCCGGA TACCGAAGAC TCGGCTTTTC TTGGTCGACC CCGAGCTCCC
6901 CCGCCACCGG GGTGGAGCTC CAGCTTTTGT TCCCTTAGT GAGGGTTAAT
GGCGGTGGCG CCACCTCGAG GTCGAAAACA AGGGAATCA CTCCTAATTA
6951 TTCGAGCTTG GCGTAATCAT GGTCAATGCT GTTCTCTGTG TGAATTTGTT
AAGCTCGAAC CGCATTAGTA CCAGTATCGA CAAAGGACAC ACTTTAACAA
7001 ATCCGCTCAC AATTCCACAC AACATACGAG CCGGAAGCAT AAAGTGTAAA
TAGGCGAGTG TTAAGGTGTG TTGTATGCTC GGCCTTCGTA TTTACATTT
7051 GCTTGGGGTG CCTAATGAGT GAGCTAATCT ACATTAATTG CGTTCGCTC
CGGACCCCGC GGATTAATCA CTCGATTGAG TGTAAATTAAC GCAACGCGAG
7101 ACTGCCCGCT TCCAGTCGG GAAACCTGTC GTGCCAGCAT CCGGAGCAT
TGACGGGCGA AAGGTCAGCC CTTGGACAG CAGGTTCGTA GCGCTCGTGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 25(contd.) 64/93

```

7151 TTTCCGGGGAA ATGTGCGCGG AACCCCTATT TGTTTATTTT TCTAAATACA
    AAAGCCCCCTT TACACGCGCC TTGGGGATAA ACAAATAAAA AGATTTATGT
7201 TTTCAAATATG TATCCGCTCA TGAGACAATA ACCCTGATAA ATGCTTCAAT
    AACTTTTATAC ATAGCGAGT ACTCTGTAT TGGGACTATT TACGAAGTTA
7251 AATATTGAAA AAGGAAGAGT ATGAGTATTC AACATTTCCG TGTCCGCCCTT
    TTATAACTTT TTCTTCTCA TACTCATAAG TTGTAAAGGC ACAGCGGGAA
7301 ATTCCCTTTT TTGCGGCAT TCGCTTCCT GTTTTGTCTC ACCCAGAAAC
    TAAGGGAAAA AACGCCGTA AACGGAAGGA CAAAACGAG TGGTCTTTT
7351 GCTGGTGAAA GTAAAAGATG CTCAAGATCA GTTGGGTGCA CGAGTGGGT
    CGACCACTTT CATTTTCTAC GACTTCTAGT CAACCCACGT GCTCACCCAA
7401 ACATCGAACT GGATCTCAAC AGCGGTAGA TCCTTGAGAG TTTCCGCCCC
    TGTAGCTTGA CCTAGAGTTG TCGCCATTCT AGGAACCTCT AAAACCGGGG
7451 GAAGAACGTT TTCCAATGAT GAGCACTTTT AAAGTTCTGC TATGTGGCGC
    CTTCCTTGCAA AAGGTTACTA CTCGTGAAAA TTTCAAGACG ATACACCGCG
7501 GGTATTATACC CGTATTGACG CCGGGCAAGA GCAACTCGGT CGCGCATAC
    CCAZAAATAGG GCATAACTGC GGCCCGTTCT CGTTGAGCCA GCGCGGTATG
7551 ACTATTCTCA GAATGACTTG GTTGAGTACT CACCAGTCA AGAAAAGCAT
    TGATAAGAGT CTACTGTAAC CAACTCATGA GTGGTCAGTG TCTTTTCGTA
7601 CTTACGGATG GCATGACAGT AAGAGAATTA TGCAGTGTG CCATAACCAT
    GAATGCCCTAC CGTACTGTCA TTCTCTTAAT ACGTCACGAC GGTATTGGTA
7651 GAGTGATAAC ACTGCGGCCA ACTTACTTCT GACAACGATC GGAGGACCGA
    CTCACATATG TGACGCGCGT TGAATGAAGA CTGTTGCTAG CCTCTGGCT
7701 AGGAGCTAAC CGCTTTTGTG CACAACATGG GGGATCATGT AACTCGCCTT
    TCCTCGATTG GCGAAAAAAC GTGTTGTACC CCTAGTACA TTGAGCGGAA
7751 GCGCTTGGG AACCGGAGCT GAATGAAGCC ATACCAAACG ACGAGCGTGA
    CTAGCAACCC TTGGCTCGA CTACTTCGG TATGGTTTG TGCTCGCACT
7801 CACCAAGATG CCGTAGCAA TGGCAACAAC GTTGGCAAA CTATTAAGT
    CTGGTGCTAC GGACATCGT ACCGTGTTG CAACGCGTT GATTAATTGAC
7851 GCGAAGTACT TACTCTAGT TCCCGGCAAC AATTAATAGA CTGGATGGAG
    CGCTTGATGA ATGAGATCGA AGGCGCGTG TTAATTAATCT GACCTACCTC
7901 GCGGATAAAG TTGAGGAGC ACTTCTGCGC TCGGCCCTTC CCGCTGGCTG
    CGCCTATTTT AACGTCCTTG TGAAGACGCG AGCGGGGAG GCGGACCGAC
7951 GTTTATTTGCT GATAAATCTG GAGCCGTTGA GCGTGGGPTCT GCGGTATCA
    CAATAAACGA CTATTTAGAC CTCGGCCACT CGCAACCGA GCGCCATAGT
8001 TTCCAGCACT GGGGCCAGAT GGTAAAGCCCT CCGTATCGT AGTTATCTAC
    AACGTCCTGA CCCCGGCTA CATTTCGGGA GGGCATAGCA TCAATAGATG
8051 ACCAGCGGGA GTCAAGCAAC TATGGATGAA CGAAATAGAC AGATCGCTGA
    TGCTGCCCTT CAGTCCGTTG ATACCTACTT GOTTATCTG TCTAGCACT
8101 SAIAAGTGCC TCACTGATTA AGCATTTGTA ACTGTCAGAC TCGGACACT
    CTATCCACGG AGTGACTAAT TCCTAACCTT TGACAGTCTG AGCGTGTGA
8151 GCATTAAATGA ATCGGCCAAC GCGCGGCGAG AGCGGTTTG CGTATTGGGC
    CGTAATTAAT TAGCGGTTG CCGCGCCCTC TCCGCCAAAC CATAAACCCG
8201 GCTCTTCCGC TTCTCGCTC ACTGACTCGC TCGCTCGGT CTTTCGGCTG
    CGAGAAGGCG AAGGAGCGAG TGACTGAGCG ACGGAGGCA GCAAGCGAC
8251 CCGCGAGCGG TATCAGTCA CTCAAAGCGG GTAATACGCT TATCCACAGA
    GCGCTTCGCC ATAGTCGAGT GAGTTTCGCG CATTTATGCA ATAGGTCTCT
8301 ATCAGGGGAT AACGCAGAA AGAACATGTG AGCAAAAGGC CAGCAAAAGG
    TAGTCCCTPA TTGCGTCTTT TCTGTAGAC TCGTTTTCGG GTCGTTTTC
8351 CCAGGAACCG TAAAAAGGCC GCCTTGCTGG CGTTTTCCTA TAGGCTCCGC
    GGTCCCTGGC ATTTTTCGG CGCAACGACC GCAAAAAGGT ATCCGAGGCG
8401 CCCCCGACG AGCATCACAA AAATCGACGC TCAAGTCAGA GGTGCGGAAA
    GGGGGACTGC TCGTAGTGT TTTAGCTCG AGTTCACTCT CCACCGCTTT
8451 CCGGACAGGA CTATAAAGAT ACCAGGCGTT TCCTCTGGA AGCTCCCTCG
    GGGCTGTCTT GATATTCTA TGCTCCGCA AGGGGGACCT TCGAGGGAGC
8501 TGCGCTCTCC TGTCCGACC CTGCCGCTA CCGGATACCT GTCCGCTTT
    ACGCGAGAGG ACAAGGCTGG GACGGCGAAT GGCCTATGGA CAGGCGGAAA
8551 CTCCCTTCGG GAAGCGTGGC GCTTCTCAT AGCTCAGCT GTAGGTATCT
    GAGGGAAGCC CTTCCGACCG CGAAAGATA TCGAGTGGCA CATCCATAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

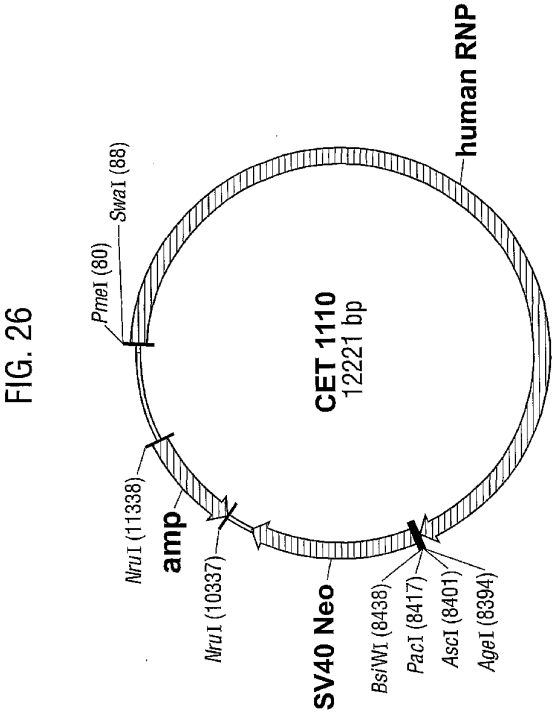
PCT/GB02/01479

65/93

8601 CAGTTGCGTG TAGGTCGTTT GCTCCAAGCT GGGCTGTGTG CACGAACCCC  
GTCAAGCCAC ATCCAGCAAG CGAGGTTCTGA CCCGACACAC GTGCTTGGGG  
8651 CCGTTCAGCC CGACCGCTGC GCCTTATCCG GTAACATATCG TCTTGAGTCC  
GGCAAGTCGG GCTGGCGACG CGGAATAGGC CATTGATAGC AGAACTCAGG  
8701 AACCCGGTAA GACACGACTT ATCGCCACTG GCAGCAGCCA CTGGTAACAG  
TTGGGCCATT CTGTGCTGAA TAGCGGTGAC CGTCGTCGGT GACCATTGTC  
8751 GATTAGCAGA GCGAGGTATG TAGCGGTGTC TACAGAGTTC TTGAAGTGGT  
CTAATCGTCT CGCTCCATAC ATCCGCCACG ATGTCTCAAG AACTTCACCA  
8801 GGCTTAACCTA CGGCTACACT AGAAGGACAG TATTTGGTAT CTGCGCTCTG  
COGGATTGAT GCGGATGTGA TCTTCTGTTC ATAAACCATA GACGCGAGAC  
8851 CTGAAGCCAG TTACCTTCGG AAAAAGAGTT GGTAGCTCTT GATCCGGCAA  
GACTTCGGTC AATGGAAGCC TTTTCTCAA CCATCGAGAA CTAGGCCGTT  
8901 ACAAACCACC GCTGGTAGCG GTGGTTTTTT TGTTCGAAG CAGCAGATTA  
TGTTTGGTGG CGACCATCGC CACCAAAAAA ACAACGTTT GTCTCTAAT  
8951 CGCGCAGAAA AAAAGGATCT CAAGAAGATC CTTTGATCTT TTCTACGGGG  
GCGGTCCTTT TTTTCTAGA GTTCTTCTAG GAAACTAGAA AAGATGCCCC  
9001 TCTGACGCTC AGTGGAACGA AAACCTCA  
AGACTGCGAG TCACCTTGCT TTTGAGT

FIG. 25(contd.)

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



WO 02/081677

PCT/GB02/01479

67/93

## FIG. 27 CET1110 nucleotide sequence

```

1   CGTTGTAAAA CGACGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGA
   GCAACATTTT GCTGCCGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51  ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTAAAA TCTAGAAGCT
   TAACCCATGG CCCGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTCGA
101 TCAATGTTTT TAGCACCCCTC TGTGTGGAGG AAAATAATGC AGATTATTCG
   AGTTACAAAA ATCGTGGGAG ACACACCTCC TTTTATTACG TCTAATAAGA
151 AATTAGTGTA ATATCTAACC ACATTAAAAAT ATATTACATA GTAAACTACA
   TTAATCACAT TATAGATTGG TGTAAATTTA TATAATGTAT CATTTGATGF
201 CTCCATAAAT TTATAAATTT GACTCCCCAG GGTAAATAAC TAGTCTCTAG
   GAGGTATTAA AATATTTAAA CTGAGGGGTC CCAATATTTG ATCAGAGATC
251 TCTGCTCACC TTCAACTGTA CAATAAAGTC TTGGTTCTTT TGAATAGAC
   AGACGAGTGG AAGTTGACAT GTTATTTTCT AACCAAGAAA ACTTTATCTG
301 CTCAAATGAG ACACCTAAAA TTCAAAGTGT CTTTACATTT AAAGACACCT
   GAGTTTACTC TGTGGATTTT AAGTTTCACA GAAATGTAAA TTTCTGTGGA
351 ACAGGAAAGC AGGTAAAAAG GCCAGGTTAA AAACAAATTC TAAACCCACT
   TGTCTTTTCG TCCATTTTCT CGGTCCAATT TTTGTTTAAG ATTTTGGTGA
401 TAGCTCGAGT TAAACATATA GTAAAGATGC ACTAAGGTTT CTTACTCTGT
   ATCGACGTCA ATTTGTATAT CATTTCTACG TGATTTCAAA GAATGAGACA
451 AAATCCCTTC CACTTCAGGA AATATTCAC TTTCCCATTC ACTACACGTC
   TTTAGGGAAG GTGAAGTCCG TTATAAGGTG AAAGGGTAAG TGATGTGAGC
501 GATCTAGTAC TTTTTCACAG ACAATTTCTT CAGGCTCTGC CTCCTCAACT
   CTAGATCATG AAAAAGGTGC TGTTAAGAA GTCCGAGACG GAGAAAGTGA
551 TTTTACTCTT TTCCATCTCT TTTTTCCTCC ATTTTGTGCT AAATAAAAC
   AAAAATGAGA AAGGTAAGAC AAAAAAAGGG TAAAAACGA TTTTATTTTG
601 AAAAGAGAAA TTAAGAAATA TTCCTCTTGA ATTTTGTGCA CATTTTCAAG
   TTTTCTCTTT AATTTCTTAT AAGGAGAAT TAAACTCGT CTAAAGTTTC
651 GCTCAATTGC TTATATTATT ATCACAATCG ACATAAATTT TACTTCTAT
   CGAGTTAAGC AATATATAAA TAGTGTAAAG TGTATTTAAA AATGAAGATA
701 ATCCAGGGGC AGACACCTTC TGGAAAGATT AAAAGTCAAC AGACAATAAA
   TAGGTCCTCG TCTGTGGAAG ACCTTTCTAA TTTTCAGTTG TCTGTATTTT
751 ATAAAAGAAAT GCTTTATCTT GTTCATTTAG TTCAAACTTA CAACCCACCA
   TATTTTCTTA CGAAATAGAA CAAGTAAATC AAGTTTGAAT GTTGGGTGGT
801 CCAAAATAAT ACAATAAAAA AACACTATCT GGAAACAGTT ATTTTTCCTC
   GGTTTTATTA TGTTATTTTT TTGTGATAGA CCTTTGTCAA TAAAAAAGG
851 AGTCTTTTTT TTTGAGACAG GGTCTCACAC TCTTGTGCGC CAGGCTGGAG
   TCAGAAAAAA AAACCTCTGC CCAGAGTGTG AGAACAGCGG GTCCGACCTC
901 TGCAGTGGCG TGATCTCAGC TCACTGCAAC CTCGCGCTCC CCAGGTTCAA
   ACGTCACCGC ACTAGAGTCG AGTGACGTTG GAGGCGGAGG GGTCCAAGTT
951 GCAGTTCTCA TGCCCTCAGC TCCAGAGTAG CTGGGATTAT AGGCGGATGC
   CGTCAAGACT ACGGAGTCCG AGGTCTCATC GACCCTAATA TCCGCTACG
1001 CACCATGCCG GGTAAATTTT TTTTGTGTTT TTATTAGAAA CAGGCTTTCA
   GTGGTACGGC CCGATTAAAA AAAACACAAA AATAATCTTT GTCCCAAGT
1051 CCATGTTGAC CAGGCTGGTC TCAAACTCCT GACCTGAAGT GATTACCCAG
   GGTACAACTG GTCCGACCAAG AGTTTGAGGA CTGGACTTCA CTAAGTGGTC
1101 CCTGGGCTTC CCAAGTGCTT GGCATTACAG GCGTGAGCCA CTGGCCCGGG
   GGACCCGGAG GGTTCACGA CCGTAATGTC CGCACTCGGT GACGCGGGCC
1151 CCCTGTAGTC TTAAAGACCC AAGTTTACTA ATTTTCACTC ATTTTAACAA
   GGGACATCAG AATTTTCTGG TTCAATGAT TAAAGTGAG TAAATTTGTT
1201 CACTGCAACA AACAACTATG CAGGAAGTAC CTAAAGGGTG ATCCAGAGAA
   GTGACGTTGT TTGTTGATAC GTCCCTCATG GATTTCCAC TAGGTCTCTT
1251 GCAAGTAGTA GTGACAGGTC TTAGGTGAAC CTATGACAGA CCTTGTATCC
   CTTTCATCAT CACTGTCCAG AATCCACTTG GATACTGTCT GGAACATAGG
1301 ACCCCAGAT GGTAAAAGCC CCAGCCCTCT TCTCAATTCA AATATTAATG
   TGGGGTCTA CCATTTTCGG GSTCGGGGA AGAGTTAAGT TTATAATTAC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

68/93

```

1351 TCAAAAGCAT CAATGATACA GAGAAAAGAT AAATGCAGAA TGAACACATG
    AGTTTTCGTA GTTACTATGT CTCTTTTCTA TTTACGTCCT ACTTTTGTAC
1401 GTTCAAAATC CTGATACCAA CTGCAGGGTC AACTATAGAG ACCACTAGGA
    CAAGTTTTAG GACTATGGTT GACGTCOCAG TTGATATCTC TGGTGATCCT
1451 GGTTCATTA AAGGACAAGA TTTATTTTCC ATAATCTCTG TAGTAATAT
    CCAAGTTAAT TTCTGTCTCT AATAAAAAGG TATTAGAGAC ATCTATTATA
1501 TTCTTACCAC TTAGAACAAA ACTATAAAGC TATCAGTTCA ACAGACCAAC
    AAGGATGGTG AATCTTGTTT TGATATTTCT ATAGTGAAGT TCTCTGGTTG
1551 ATTACAAATT TATTTAATT CCTAAGGTG AAAAAATCC TTCTTCCCTG
    TAATGTTTAA ATAAAATTAA GGGATTCAC TTTTTTTAGG AAGGAAGGAC
1601 GTTCTCAAG AGAAAGTCTA TACTGGTAAC CAAATTCAGT TTAAACAGGC
    CAAAGAGTTC TCTTTCAGAT ATGACCATG GTTTAAGTGA AATTGTCCG
1651 ATTTCTCTTG GTATGACACT ATTTAAGAGA AGCAGGAAC CAACGTGAAC
    TAAAGAAAC CATACTGTGA TAAATTCCT TCGTCCTTG GTTGACATG
1701 CAGCTCTTTC CAATGGCTCA AGATTTCCTA TGAGAGGACT AAAAAAGGG
    GTCCGAAAG GTTACCGAGT TCTAAAGGAT ACTCTCTCGA TTTTACCC
1751 AAAAAATTTT TGAGAGGATT AAAAAAGGG GAAAAAAGC CCTGAATAG
    TTTTAAAAAT ACTCTCTTAA TTTTACCCCT TTTTCTTTTG GGACTTTACC
1801 TTAATCAGAA GATCCTATGG GCTGAGAAGG AATCCATCTT AACATTTTCA
    AATTAGTCTT CTAGGATACC CGACTCTTCC TTAGGTAGAA TTGTAAAGTA
1851 CTAAAGCAA ATGCTATTGC CGGGGGCAGT GGTCTCATGC TGTAAATCCA
    GAATTCGTGT TACGATAACG GCCCCCTCA CCGAGTACGG ACATTAGGGT
1901 GCACCTTTGG AGGCCGAGGT GGGCAGATCA TCTGAGGTCA GGAGTTTGG
    CGTGAACCC TCCGGCTCCA CCGCTCTAGT AGACTCCAGT CCTCAAACT
1951 ACCAGCCTGA CCAACATGGA GAAACCCCGT TTCTACTAAA AATACAAAAT
    TGGTCGGACT GGTGTACCT CTTTGGGGCA AAGATGATT TTATGTTTAA
2001 TAGCCAGGCA TAGTGGTACA TGCTGTAAAT CCCAGTACT TGGGAGGCTG
    ATCGTCCGT ATCACCACGT ACGGACATTA GGGTCGATGA ACCCTCCGAC
2051 AGCCAGGAGA CTGCTTGAA CCGAGGAGGC TTAAAGTTGCG GTGAGCCAG
    TCCCTCTCT TGACCAACTT GGTGCTCCG AATTCACGC CACTCGGTTC
2101 ATCAGCCCAT TGCCTCTAG CCTGGACAAC AAGAGAAAAA CTCTGTCTCA
    TAGTCCGGTA ACGTGAGATC GGACCTGTG TTCTCTTTT GAGACAGAGT
2151 AAAAAACACA AAAAAAATA ACCCAATAC TATTTAAAAA AGATAAACCT
    TTTTGTGTGT TTTTGTTTT TGGGTTTATG ATAAATTTT TCTATTGTGA
2201 TAATGTCTCA ATCAATAAAG CCATCCCAACA AGTAAAGCAG CAAGCAGAAA
    ATTAACGAGT TAGTAATTC GTTAGGGTGT TCATTTCGTC GTTCTGCTTT
2251 AAGTTAAGA ACACCTCAAG GCTACAGAG GACATTTCAA GCTATGCAGG
    TTTCAATCTT TGTGGAGTTC CGATGCTTCT CTGTAAAGTT CGATACGTCC
2301 CATATGAAGT GTGCAGACAG ATATGTAAGA AAGGCTCAA GACTGCAAAA
    GTATACCTCA CACGCTGTTC TATACATTCT TTCCGGAGTT CTGACGTTTT
2351 GGGCATTTCA AGCTATGCAA GCATATAGGT AACACATACA CACACACAAA
    CCGTAAAGT TCGATACGTT CGTATATCCA TTGTGTATGT GTGTGTGTTT
2401 ATAAATCCC CTGAAATACA AAAACATGCA GCAAACACCT GACGTTTTTG
    TATTTTAGGG GACTTTATGT TTTTGTACGT CGTTGTGGA CTGCAAAAAC
2451 GATACCATTT CTAAGTCAGG TGTATGATT CTCATTAGTC AAGATACTTG
    CTATGGTAAA GATTCAGTCC ACAATACTAA GAGTAATCAG TTCTATGAAC
2501 AGTACGGCC CCAACAGCT TTCTGCCACT GTACAGTACA AGAAGGTAGG
    TCATGACCCG GGTTTGTGCA AAGACGGTGA CATGTCTAT TCTTCCATCC
2551 AATAATGGTG GGAGGAGCAA AGACAAACTG TAATAGACAG AAGTGTATCA
    TTATTACCAC CCTCCTCGTT TCTGTTTGAC ATTATCTGTC TTCACATAGT
2601 GATACCTATA CTACATGAAA AAAAAACAG CTACTGCCAC AAAGGGAGAA
    CTATGGATAT GATGTACTTT TTGTTTGTG GATGACGGTG TTTCCCTCTT
2651 GGCTAACAAA ATAAAGTCAA CAATAAATAC AGAAATGAA AAGGATACAC
    CCGATTGTTT TATTTAGTT GTTATTTATG TCTTTTACTT TTCCTATGTG
2701 ACTAAGGTTT AAAAAAATAA AAGGCAGAC AAAATGCCAT ACAGTATTCA
    TGATCCAAA TGTTTTTTTT TTCCGCTCTG TTTTACGGTA TGTATTAAGT
2751 TTCCTACTA TGGCATTCTA AAGCTAGTTT CAAATGCTCA CTATTTCTTT
    AAGTGATGAT ACCGTAACTA TTCGATCAA GTTTACGAGT GATAAAGAA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

69/93

```

2801 TTTATAGTATA TATTTGCCCTT AACCCAGCAC TTTTTCCTCAA AAGTGGATGA
    AATATCATAT ATAAACGGAA TTGGGTCTGT AAAAAAGGTT TTCACCTACT
2851 GTCAAAATAA ATTTCCCATTT ATTTAAGTGA AATTAACAGC ACACATATCT
    CAGTTTTATTT TAAAGGCTAA TAAATTCAC TTAATTGTCT TGTGTATAGA
2901 CACAACACTA ATGAATTTTT AAAATGGAAA GTTAAGAACT TTTAAAGTGG
    GTGTTGTGAT TACTTAAAAA TTTTACCTTT CAATTCTTGA AAATTTCCACC
2951 CCAACCTGTG ATCCTTCACA AAATAAACTA AATACAATAA CAGACCCCAA
    GGTGGAGCAC TAGGAAGTGT TTTATTTGAT TTTATTTATTT GTCTGGGGTT
3001 AGGCTATCAA TTGCGTGCAG AAACAACCTC TGTTTTCCAG GGTAAACAGA
    TCCGATAGCT AACGCACGTT TTTGTTGAAG ACAAAAGGTC CCATTTGTCT
3051 ATCTAATGCA GAATCTAATG CAGGGTAAAC AGACTTAATG CAGAATCTAA
    TAGATTACGT CTTAGATTAC GTCCCATTTG TCTGAATTAC GTCTTAGATT
3101 TGATGGCACA AATTAAAAAT CACTAACCTG CCTTTTATAG TGTGAAACCC
    ACTACCGTGT TTAATTTTIA GTGATGCGAC GGGAAAAATC ACACCTTTGGG
3151 AGAGAGAGCA CATACAAGCC AAAAACAAAT GCTTTATTTT ACCTAGGAGA
    TCTCTCTCGT GTATGTTCCG TTTTGTGTTA CGAAATAAAA TGGATCCTCT
3201 CATTAACATT CACCTTTACG TGTTTAAGAT TAATGCAATG TTAATATATG
    GTAATTGTAA GTGGAAATGC ACAAATCTTA ATTACGTTAC AATTTATAAC
3251 TGAAAACTGT AACTTTGAAT TTCATGATTT TTATGTGAAT ATTCACGGGT
    ACTTTTGACA TTGAAACTTA AGTACTAAA AATACACTTA TAAGTCCCA
3301 TGAATAAAAC TTGTAACATG ACATGGCTGA ATAAGATAAA AAAAAATCT
    AATTTTCTTG AACATGTGAC TGTACCGACT TATCTATTTT TTTTCTTAGA
3351 AGCCCTTTCT CCTTCTGGC TCATATTTGC GATTTGATC ATTTGTTTAA
    TCGGAAAGAA GGAAGACCG AGTATAAAGC CTAAGCTAG TAAACAAAT
3401 AAAAACAATA CACTGCAATG AATTAACCTT AATATCTCTC TATGTTTATG
    TTTTGTGTTT GTGACGTTAC TTAATTTGAA TTAATAAGAG ATACAAATATG
3451 AGTAAGTTAA AACAAGATAA AGTGACCAAA GTAATTTGAA AGATTCAATG
    TCATTCAAAT TTGTTCTATT TCACCTGGTT CATTAACCTT TCTAAGTTAC
3501 ACTTTTGCTC CAACCTAGGT GCACAAGGTA CCTGTTCTTT TAAATTTGGC
    TGAATAACGAG GTTGGATCCA CGTGTTCCTT GGAACAAGAA ATTTAACCCG
3551 TTTAATGAAA ATACTTCTCC AGAATCTCTG GGATTTAAGA AAAATTATGC
    AAATACCTTT TATCAAGAGC TCTTAAGACC CCTAAATCTT TTTAATACG
3601 CAACCAACAA GGCCTTTACC ATTTTATGTA ACATTTTCCA ACGCTGCAAA
    GTTGGTTGTT CCGCAATAGG TAAATACAT TGTAAAGT TGCGACGTTT
3651 AATCTGTGTA TTTCTATTTG AAGATAAAAA TCCTCAGCAA AATCCACATT
    TTACACACAT AAAGATAAAC TTCTATTTT AGGACTCGTT TTAGCTCTAA
3701 GCACTGTCTT TCAAAAGATA GCTTCTTTT AACTAGTTAA GACACTATTA
    CGTGACAGGA AGTTTCTAAT CGGAAGAAAC TTGATCAATT CTGTGATAAT
3751 AGCCAAAGCA GTATCTCCCT GTAATGAATT CTTTTTCTC TTAATTTTCC
    TCGGTTCCGT CATAGAGGGA CATTACTTAA GCAAAAAGAG AATTAAAGG
3801 CCTGTAATTT ACACGGGAG AGCTGGGAAA TATGTGGATG TAAATTTCTC
    GGACATTAATA TGTGACCTC TCGACCTTT ATACACCTAC ATTTAAAGAG
3851 AGCCACAGAG ATGCAAAAGT ATACTGTGGG GAAAAAAGAG TTGAGTTAAA
    TCGGTGTCTC TACGTTTCAA TATGACACCC CTTTTTTTG AACTCAATTT
3901 TCCTTACATA TTTTAGGTTT TCATTAACCT ACCAATGTAG TTTTGTGGA
    AGGAATGTAT AAAATCCAAA AGTAATTGAA TGGTTACATC AAAACAACCT
3951 GGCCATTTT TTTATGTCAG ACTTGAAGAG CTATTACTAG AAAAATGCAT
    CCGGTAAAAA AAATAACGTC TGAACCTCTC GATAATGATC TTTTACGTA
4001 GACAGTTAAG GTAAGTTGTC ATGACACAAA AAAGGTAAC TTAATACAAAT
    CTGTCAATTC CATTCAAACG TACTGTGTTT TTTCCATTGA TTTATGTTTA
4051 TCTGTTTGA TTCCAAACCC CAAGTAGAGA GCGCACACT TCAACGTTGA
    AGACAAACCT AAGGTTGGGG GTTCATCTCT GCGGTGTGAA AGTTTGCACT
4101 ATACAAATCC AGAGTAGATC TCGCTCCTA CCTACATGCT TATGATGTA
    TATGTTTAGG TCTCATCTAG ACGCGAGGAT GGATGTAACG AATACTACAT
4151 CTTAAGTACG TGTCTTAACC ATGTGAGTCT AGAAAGACT TACTGGGGAT
    GAATTCATGC ACAGGATTGG TACACTCAGA TCTTCTGAA ATGACCCCTA
4201 CTTGGTACCT AAAACAGCTT CACATGGCTT AAAATAGGG ACCAATGTCT
    GGACCATGGA TTTTGTGAA GTGTACCGAA TTTTATCCCC TGGTTACAGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.) 70/93

```

4251 TTTCGAATCT AAGTCCCAT TATAATAAAG TCCATGTTCC ATTTTAAAG
AAAGGTTAGA TTCAGGGTAA ATATTATTTT AGGTACAAGG TAAAAATTTC
4301 GACAATCCCT TCGGTTTAAA ACCAGGCACG ATTACCCAAA CAACTCACAA
CTGTTAGGAA AGCCAAATT TGGTCCGTGC TAATGGGTTT GTTGAGTGT
4351 CGGTAAAGCA CTGTGAATCT TCTCTGTTCT GCAATCCCAA CTGGGTTTCT
GCCATTTCTGT GACACTTAGA AGAGACAAGA CGTTAGGGTT GAACCAAAGA
4401 GCTCAGAAAC CCTCCCTCTT TCCAATCCGT AATTAAATAA CAAAGGAAA
CGAGTCTTTG GGAGGGAGAA AGGTTAGCCA TTAATTTATT GTTTCCCTTT
4451 AAAGTTAAGA TGCTTCAACC CCGTTTCGTG ACATTTTGRA AARAGATCA
TTTGAATTTCT ACGAAGTTGG GGCAAAGCAC TGTGAAACTT TTTCTTAGT
4501 CCTCTTGCAA ACACCCGCTC CCGACCCCGG CCGCTGAAGC CCGCGCTCCA
GGAGAACGTT TGTGGCGAG GGTGGGGGCG GCGACTTCG GCGCGCAGGT
4551 GAGGCCTAAG CGCGGGTGGC CGCCCCACCC CGGGAGCGCG GGCCTCGTGG
CTCCGGATTG GCGCCACCGG CGCGGGGTGG GCCTTCGCGC CCGGAGCACC
4601 TCACGCGATC CGCGGGGAGA AACAAAGGCC GCGGCACGGG GGCCTAAGGG
AGTCGCGTAG GCGCCCTCT TGTTTCCCGG CGCGGTGCCC CCGAGTTCCT
4651 CACTGCGCCA CACCGCACGC GCCTACCCCC CGCGGGGACC GTTAACCTGGC
GTGACGCGGT GTGGCGTGG CCGATGGGGG CGCGCGCGTG CAATTGACCG
4701 GGTGCGCGCA GCCTCGGAC AGCCGGCGCG CGCGCCCGAG GCTCGGGGAC
CCAGCGGCGT CGGAGCCCTG TCGGCGCGCG CGCGCGCGTG CGAGCGCGTG
4751 CGCGGACCCAC GCGCGCGCCT CGCGGAGGCC CAGTCTCGA CCCAGCCCCG
CGCCCTGGTG CGCGGCGGGA GGCCTCCCGG GTTCAGAGCT GGTTCGGGGC
4801 CGTGGCGCTG GGGGAGGGGG CGCCTCCGCG GGAACCGGGG TGGGGGAGGG
GCACGCGCAC CCGCTCCCGG CGCGAGGCGG CTTGCGCCCC ACCCCCTCCC
4851 GAGGGGGAAA TGGCTTTGTT CTCGAAATGG GGCAACCGTC GCCACAGCTC
CTCCCCCTTT ACGGAAACA GAGCTTTACC CCGTTGGCAG CGGTGTCGAG
4901 CCTACCCCTT CGAGGGCAGA GCAGTCCCC CACTAATAC CGGGCTGGCC
GGATGGGGGA GCTCCGCTCT CGTCAGGGGG GTGATTGATG GCCCGACCGG
4951 CGCGCCGAGG CCGCGCGGGA GGCACCGGCC CGACCTCCA CTCTTCCCG
CGCGCGTCC GGTGGGCGCT CCGGTGGCGG GCTGGGAGGT GAGGAAGGGC
5001 CAGCTCCCGG CGCGGGTCC GCGGAGAAGG GAGGGGAGG GAGCGGAGA
GTGAGAGGCG GCGCCCGAGG CCGCTCTCC CCTCCCTCC CCTCGCCTCT
5051 ACCGGGGCCC CGGAGCGGT GTGGCATCTC AAGCACACC AGCGAGCGAG
TGGCCCGGGG GCGCTGCGCA CACCTAGAC TTGCTGCTGG TGGCTGCTC
5101 AGCTAGAGAG AAGGAAAGCC ACCGACTTCA CCGCTCCGA GCTGCTCGCG
TGGATCTCTC TTCTTTTGG TGGCTGAAGT GCGGAGGCT CGACGAGGCC
5151 GTGCGGGGTC TGCGAGCTCT CCGGCGCTCC GCGCTACAG CTCAGCCAC
CAGCGCCAG ACGTCCGAGA GGCCTGGAGG CGCGGATGTC GACTTCGCTC
5201 ATCCGAGGGG GAGGGGAGCC GGGAGCTGCG CGCGGGGCGG CCGGGGGAG
TAGGCTTCCC CTTCCCTCGG CCGTGAAGCG GCGCCCGGCG GCGCCCTCTC
5251 GGGTGGCACC GCGCACCGCG GCGGCGCAGG AAGGGCGGGG CAGCGGGGCG
CCACCGCTGG CGGTGCGGC CCGCGGTGCG TTCCCGCGCC GTGCGCGCGG
5301 GCGCGCGGCG GGGGAGGGG CCGCGCGCGG GCGCGCTGG AATTGGGGCC
CGCGCGCGCG CCGCTCTCCC GCGCGCGCGG GGGGCGACCC TTAACCCCGG
5351 CTAGGGGGAG GCGGAGGCG CCGACGACCG CGGCACTTAC CGTTCGCGGC
GATCCCGCTC CCGCTCCGCG GGTGCTGGC GCGTGAATG GCAAGCGCGG
5401 GTGGCGCGCG GTGCTCCCA AGGGGAGGGA AGGGGAGGCG GGGGCGAGGA
CAGCGCGGGC CACGAGGGGT TCCCTCCCT TCCCGCTCCG CCGCGCTCCT
5451 CAGTGACCGG AGTCTCTCA CGCGTGGCTT TCTGCTTGG CAGCCTCAGC
GTCACCTGGC TCAGAGGAGT CGCCACCGAA AAGACGAAAC GTCGGAGTCG
5501 GGCTGGCGCC AAAACCGGAC TCCGCCCCCT TCCTCGCGCG CCGGTGCGAG
CCGACCGCGG TTTTGGGCTG AGGCGGGTGA AGGAGCGGGC GGCACGCTC
5551 GGTGTGGAAT CTTCCAGACG CTGGGGGAGG GGGAGTTGGG AGCTTAAAAA
CCACACCTTA GAGGTCTGCG GACCCCTCC CCGTCAACCC TCGAATTTTT
5601 CTAGTACCCC TTTGGGACCA CTTTCAGCAG CGAAGTCTCC TGTACACGAG
GATCATGGGG AAACCTGGT GAAAGTCGTC GCTTGAAGAG ACATGTGGTC
5651 GGGTCAGTTC CACAGACCGG GCGGAGGGGT GGTTCATTGC GCGGTGAACA
CCAGTCAAG GTGCTCGCG CCGGTCCCA CCGAGTAACG CCGCACTTGT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

71/93

```

5701 ATAAATTGAC TAGAAGTGA TTCGGGTGTT TCCGGAAGGG GCCGAGTCAA
TATTAAACTG ATCTTCAACT AAGCCACAAA AGGCCTTCCC CGGCTCAGTT
5751 TCCGCCGACT TGGGGCAGCG AAAACAAAAA GGGGAAGGCTA CTAAGATTTT
AGGCGGCTCA ACCCGTGCC TTTGTGTTT CCTTCCGAT GATTTCTAAAA
5801 TCTGGCGGGG GTATCATTG GCGTAAGTGC AGGGAACACC TCCCGGGTTG
AGACCGCCCC CAATAGTAAC GCGATTGACG TCCCTGGTGG AGGGCCCAAC
5851 AGGGGGCTGG ATCTCCAGGC TCGGATTAAG GCCCTCCCC TCGGCGTTAA
TCCCCGACC TAGAGGTCCG ACGCTAATT CGGGGAGGGC AGCCGCAATT
5901 TTTCAAACTG CGCGAGCTT CTCACCTGCC TTCCGCAAGG CAGGGGCGGG
AAGGTTTGAC GCGCTGCAAA GAGTGGACGG AAGCGTTCCT GTCCCGGGC
5951 GACCTTATTC CAAGAGGTAG TAACTAGCAG GACTCTAGCC TTCCGCAATT
CTGGGATAAG GTTCTCCATC ATTGATCGTC CTGAGATCGG AAGGCGTTAA
6001 CATTGAGCGC ATTTACGAA GTAACGTCCG GTACTGTCTC TGGCCGCAAG
GTAACTCGCG TAAATGCCTT CATTGCAGCC CATGACAGAG ACCCGGCTTC
6051 GGTGGGAGGA GTACGCAATT GCGCTAAGGT GGGCGTAGA GCCTTCCCGC
CCACCTCCT CATGCGTAAA CCGCATTCOA CCCCACATCT CGGAAGGGC
6101 CATTGGCGGC GGATAGGGCG TTTACGGCGC GCGCTGACGT AGCCGAAGAC
GTAACCGCGC CCAATCCCGC AAATGCGCTG CCGGACTGCA TCGCTCTCTG
6151 GCGTTAGTGG GGGGGAAGGT TCTAGAAAAA CGCGGCGAGC GGCCTTAGCG
CGCAATCACC CCCCCTTCCA AGATCTTTTC GCGCGCTCG CCGAGATCGC
6201 GCAGTAGCAG CAGCGCGGG TCCGTCGCG AGGTGCTCCT CGCAGAGTTG
CGTCTATGTC GTCCGCGGCC AGGGCACGCC TCCACGAGGA GCGTCTCAAC
6251 TTTCTCGAGC AGCGCGAGTT CTCACACAG CGCCAGGACG AGTCCGGTTC
AAGAGCTCG TCGCCGTCAA GAGTATGTC GCGGTCTGTC TCAGGCCAAG
6301 GTGTTCTGCC GCGGAGATCT CTCTCATCTC GCTCGCTGTC GGGAAATCGG
CACAAGCAGG CGCCTCTAGA GAGACTAGAG CGAGCCGACG CCGTTTAGCC
6351 GCTGAAGCGA CTGAGTCCGC GATGGAGGTA ACGGTTTGA AATCAATGAG
CGACTTCGCT GACTCAGGCG CTACCTCCAT TGCCCAAACT TTAGTTACTC
6401 TTATTGAAAA GGGCATGGCG AGGCCGTTGG CGCCTCAGTG GAAAGTCGGC
AATAACTTTT CCGGTACCGC TCCGGCAACC GCGGAGTCA CTTAGCCGG
6451 AGCCGCCCTCC GTGGGAGAGA GCGAGGAAAT CAGTAGCAGT
TCGGCGGAGG CACCTCTCT CCGTCTCTTA GCGTGGTTAA GTCATCGTCA
6501 GGGGCTTAAG GTTATGAAC GGGGTCTTGA GCGGAGGCT GAGCGTACAA
CCCCGAATTC CAAATACTTG CCCCAGAACT CGCTCCGGA CTTCGATGTT
6551 ACAGCTTCCC CACCTCAGC CTCCCGGCGC CATTTCCTT CACTGGGGT
TGTCTAAGGG GTGGGATCG GAGGGCGCGG GTAAAGGAA GTGACCCCA
6601 GGGGATCGG GAGCTTTTAC ATGGCGGACG CTGCCCGCT GGGGTGAAAG
CCCCTACCC CTCGAAAGTG TACCGCTGCG GACGGGGCGA CCGCACTTTC
6651 TGGGGCGCGG AGCGGGGAAT TCTTATTCCT TTTCTAAAGC ACGCTGCTTC
ACCCGCGGCC TCCGCCCTTA AGAATAAGGG AAGATTTCC TGCGACGAAG
6701 GGGGGCCACG GCGTCTCCTC GCGAGCGTTC TCGCGGGCA GCACTCCTC
CCCCGCTGC CGCAGAGGAG CCGCTCGCAA AGCCGCCCTG CCGCAGGAG
6751 GTGAGCGAGG CTGCGGAGCT TCCCTCCCC CTCTCTCCCG GGAACCGATT
CACTCGCTCC GACGCTCGA AGGGGAGGGG GAGAGAGGGC CTTTGGCTAA
6801 TGGCGGCGCG CATTTTCATG GCTCGCTTC CTCTCAGCGT TTTCTTATA
ACCGCGGCG GTAAAAAGTAC CGAGCGGAAG GAGAGTCGCA AAAGGAATAT
6851 ACTCTTTTAT TTTCTTAGTG TGCTTCTCT ATCAAGAGT AGAAGTGGTT
TGAGAAAAATA AAAGAATCAC ACGAAAGAGA TAGTTCTTCA TCTTACCAA
6901 AACTATTTTT TTTTCTTCT CGGGCTGTT TCAATATCGTT TCGAGGTGGA
TTGATAAAAA AAAAAGAAGA GCGCGACAAA AGTATAGCAA AGCTCCACCT
6951 TTTGGAGTGT TTTGTGAGCT TGGATCTTAA GAGTCTCTGCG CACCTCATTA
AAACCTCACA AAACACTCGA ACCTAGAAAT CTCAGGACCG GTGGAGTAAT
7001 AAGGCGCTCA GCCTTCCCTC CGATGAAATG GCGCCATTGC GTTCGGAAGC
TTCGCGAGT CGGAAGGGGA GCTACTTTAC GCGGTAACG CAAGCCTTCG
7051 CACACCGAAG AGCGGGGAGG GGGGGTCTC CCGGTTTGGC GGGCCGGTTT
GTGTGGCTTC TCGCCCTCC CCCCACGAG GCCCAACCG CCGGGCCAAA
7101 CAGAGAAGAT ATCAACACC AGGGCGTCGG GCGGGTTCA ATCGAGCCG
GTCTCTTCTA TAGTGGTGGG TCCGCGAGCC CGGCCAAGT TACGCTCGCG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

72/93

```

7151 TAGGACAAAG AAACCATTTT ATGTTTTC TGTCTTTT TCCCTTGAG
ATCCTGTTTC TTTGGTAAAA TACAAAAAGG ACAGAAAAA AAGGAACTC
7201 TAACGGTTT ATCTGGGTCT GCAGTCAGTA AACGACAGA TGAACCGCG
ATTGCCAAAA TAGACCCAGA CGTCAGTCAT TTTGCTGTCT ACTGGCGCC
7251 CAAAATAAAC ATAAATTGGA AGCCATCGGC CACGAGGGG AGGGACGAAG
GTTTATTGTT TATTTAACCT TCGGTAGCCG GTGCTCCCG TCCCTGCTTC
7301 GTGGTTTTCT GGGCGGGGA GGGATATTCG CGTCAGATC CTCTACTGTT
CACCAAAAGA CCGCCCCCT CCGATAAGC GCAGCTTAG GAAATGACAA
7351 CTTAAGGAT CCCTTTAAGT TGTAGAGCTG ACTCMTTTA AGTAATGTTG
GAATTCCTAA GGCATAATCA ACATCTCGAC TGACTAAAAT TCATTACAAC
7401 TTACTGAGAA GTTTAACCCG TACGGGACAG ATCCATGGAC CTTTATAGAT
AATGACTCTT CAAATGGGA ATGCCCTGTC TAGCTACCTG GAAATATCTA
7451 GATTACGAGG AAGTGAAAT AACGATTTG TCCCTAGCTA TACTTCAAT
CTAATGCTCC TTTCATTTA TTGCTAAAAC AGGAATCAAT ATGAAGCTAA
7501 AAAACATGGC TTCAGAGGCT TCGGTAGCCG GTGCTCCCG TCCCTGCTTC
TTTGTATCCG AAGTCTCGA GGAAGGACAT TACGCATACC TAACATCACG
7551 AAAATCTGTT TGGGCTGGG CCGCTCTGTA TTTGAACCTT GTTACTTTTC
TTTGTACAAA ACCCGGACCC GGGGAGACAT AAACCTGAAA CAATGAAAA
7601 TCATTTTGTG TGCAATCTTG GTTGACATTT ACATTGATA GCATAAGGTC
AGTAAAAACA ACCTTAGAAC CAATCTGTA TGTAACTAT CGTATTCAG
7651 TCAAGCGAAG GGGGTCTACC TGGTATTTT TCTTTGACCC TAAGCACGTT
AGTTGCGCTC CCCAGATGG ACCAATAAAA AGAACTGGG ATTCTGCAA
7701 TATAAATAAA CATGTTTAA AATCGATAGT GGACATCGGG TAAGTTTGA
ATATTTTATG GTAAATAAT TTAGCTATCA CCTGTAGCCC ATTCAAACCT
7751 TAAATTTGTA GGTAAAGTAT GAGTTTTCG TTTTGTGTAG TGATTTGTA
ATTAAACACT CCATTCATTA CTCAAAAACG AAAAACAAT ACTAAACAT
7801 AACCTGTTAT AAATGTACAT TATCCGTAAT TTCAGTTTAG AGATAACCTA
TTGACAAATA TTACATGTA ATAGGCATTA AAGTCAATC TCTATTGGAT
7851 TGTGCTGACG ACAATTAAGA ATAAAACTA GCTGAAAAA TGAATAAAC
ACACGACTGC TGTAAATCT TATTTTGTAT CGACTTTTCT ACTTTTATG
7901 TATCGTGACA AGTAACCAT TCATAAGACT GCTTTGTGTC TCATAGGAGC
ATAGCACTGT TCATGTGTA AGTTTCTGA CGAAACACAG AGTATCCTCG
7951 TAGTTTGTAT ATTTCACTTA ATTTTTCCT TAAATTTTAC GAGTCATGAA
ATCAAACTAG TAAAGTCAAT TAAAAAGAA ATTAATAATG CTCAGTACTT
8001 AACTACAGGA AAAAAATCT GAACCTGGGT TTACCACTAC TTTTATGGAG
TTGATGTCCT TTTTATAGA CTTGACCAA AATGGTATG AAAATCCTC
8051 TTGGGAGCAT GCGAATGAG CGCTTACCTC GAGAGAGCTC GTAGAACTG GATGAGAGCA
AACCTCGTA CGCTTACCTC GGAACAAAA ATAAATGAT GAAATATACG
8101 GCAATTAATG CTGCTTCTA GACGAACGAT CCTGTATTT TATTAACTAA CTTTAAATGC
CGTTAATTAC GACGAACGAT CCTGTATTT TATTAACTAA CTTTAAATGC
8151 TGTGACTTTT TAGTTTGCAT TATGCGTTG TAGCAGTTGG TCCTGGATAT
ACACTGAAAA ATCAAACGTA ATACGCAAAC ATCCTCAACC AGGACCTATA
8201 CACTTCTCTC CGTTGAGGT TTTTAAACCT AGTTAACTTT TAAGACAGGT
GTGAAAGAGA GCAAACTCCA AAAAAATGGA TCAATTGAAA ATTCTGTCCA
8251 TTCCTTAACA TTCATAAGTG CCCAGAAATC AGCTGTGTAG TACAGCATAT
AAGGAATTGT AAGTATTCAC GGGTCTTATG TCGACACATC ATGTCTGATA
8301 AAAGATTTC GCTCTGAGGT TTTTCTTAT GACTTGAAA ATTGTTTGT
TTTCTAAAGT CGAGACTCCA AAAAGGATAA CTGAACCTTT TAACAAAACA
8351 GCCTGTGCTG TGCCACATGG CCAATCAAGT AAGCTTATCG ATACCGGTGG
CGGACAGCGA ACGGTCTACC GGTAGTTCA TTCGAATAGC TATGGCCACC
8401 CGCGCCAAAT GTTAATTAAG ATCTGGCCCA ATGGGCCGTG CGAATTTGAG
CGCGCGTTAA CAATTAATTC TAGACCGGGT TACCGGCGAT GCTTAAACTC
8451 CGCGAAAGAA CCAGCTGTGG AATGTGTGT AGTTAGGGTG TGGAAAGTCC
CGCCTTTCTT GGTGACACCC TTACACACAG TCAATCCAC ACCTTTCAGG
8501 CCAGGCTCCC CAGCAGGCG AAGTATGCAA AGCATGCAT TCAATTAGTC
GGTCCGAGGG GTCTCCGTC TTCTACGCT TCGTACGTAG AGTTAATCAG
8551 AGCAACGAGG TGTGAAAGT CCCAGGCTC CCCAGCAGG AGAAGTATGC
TCGTTGTGTC ACACCTTCA GGGGTCCGAG GSGTCTCGG TCCTCATACG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

73/93

```

8601 AAAGCATGCA TCTCAATTAG TCAGCAACCA TAGTCCCGCC CCTAACTCCG
TTTCGTACGT AGAGTTAATC AGTCGTGGT ATCAGGGCGG GGATTGAGGC
8651 CCGATCCCGC CCGTAACTCC GCCCAGTCC GCCCATTCCTC CGCCCCATGG
GGGTAGGGCG GGGATTGAGG CGGTCAGAG CGGGTAAGAG CGGGGTACC
8701 CTGACTAATT TTTTATTATTT ATGCAGAGGC CGAGGGCCGC TCGGCCTCTG
GACTGATTAA AAAAAATAAA TACGTCCTCG GTCGCGCGG AGCCGGAGAC
8751 AGCTATTCCA GAAGTAGTGA GAGGGCTTTT TTGGAGGCCT AGGCTTTTGC
TCGATAAGGT CTTCATCACT CCTCCGAAAA AACCTCCGGA TCCGAAAAACG
8801 AAAGATCGAT CAAGAGACAG GATGAGGATC GTTTCGCTAG ATTGAACAAG
TTTCTAGCTA GTTCTCTGTC CTACTCCTAG CAAAGCGTAC TAACCTGTTC
8851 ATGGATTCCA CGCAGGTTCT CCGGCGCGCT GGTGGAGAG GCTATTCCGC
TACCTAACGT GCGTCCAGA GCGCGCGGA CCGACCTCTC CGATAAGCCG
8901 TATGACTGGG CACAACAGAC AATCGCTCG TCTGATGCCG CCGTGTTCGG
ATACTGACCC GTGTTGTCTG TTAGCCGACG AGACTACGGC GGCACAAGGC
8951 GCTGTACGCG CAGGGGCGCC CGGTTCTTTT TOTCAAGACC GACCTGTCCG
CGACAGTCGC GTCCCCGGG GCCAAGAAAA ACAGTTCTGG CTGGACAGGC
9001 GTGCCCTGAA TGAACITGAA GACGAGGCAG CGCGGCTATC GTGGCTGGCC
CACGGGACTT ACTTGACGTT CTGCTCCGTC GCGCGTAGG CACCGACCGG
9051 ACGACGGGCG TTCCCTTGGC AGCTGTGCTC GACGTTGTCA CTGAAGCGGG
TGCTGCCCGC AAGGAACGCG TCGACACGAG CTGCAACAGT GACTTCGCCC
9101 AAGGGACTGG CTGCTATTGG GCGAAGTGCC GGGGACGAT CTCCTGTATC
TTCCCTGACC GACGATAACC CGCTTCAAGC CCGCTTCTTA GAGGACAGTA
9151 CTACCTTTCG TCCTGCCGAG AAAGTATCCA TCATGGCTGA TCGAATGCGG
GAGTGGACG AGGACGGCTC TTTTATAGTT AGTACCGACT ACGTACGCC
9201 CGGCTGCATA CGCTTGATCC GGCTACCTGC CCATTGACCC ACCAAGCGAA
GCCACGCTAT GCGAACTAGG CCGATGGACG GGTAAAGCTGG TGGTTCGGCT
9251 ACATCGCATC GAGCGAGCAC GTACTCGGAT GGAAGCCGCT CTTGTGATC
TGTAAGCTAG CTGCTCTGTG CATGAGCCTA CCTCGGCCA GAACAGCTAG
9301 AGGATGATCA AGAGCATCAG GGGCTCGCGC CAGCCGAAC GTTCGCCAGG
TCTTACTAGT TCTCGTAGTC CCGGAGCGCG GTCGGCTTGA CAAGCGGTCC
9351 CTCGAAGCGA GCATGCCCGA CCGCGAGGAT CTCGCTGTGA CCGATGGCGA
GAGTTCCGCT CGTACGGGCT CCGCTCCTTA GAGCAGCACT GGTATCCGCT
9401 TCCTTGCTTG CCGAATATCA TGGTGGAAAA TGGCGGCTTT TCTGGATTCA
ACGACGAAAC GGCCTTATAGT ACCACCTTTT ACCGGCGAAA AGACCTAAGT
9451 TCGACTCTCG CCGGCTGGT GTGGCGGACC GCTATCAGGA CATAGCGTTG
AGCTGACACC GCGCGACCA CACCGCTGG CGATAGTCTT GTATCGCAAC
9501 GCTACCGGTG ATATTGCTGA AGAGCTTGGC GCGAATGGG CTGACCGCTT
CGATCGGCAC TATAACGACT TCTCGAACCG CCGCTTACCC GACTGGCGAA
9551 CCGTGTGCTT TACGGTATCG CCGCTCCCGA TTCCGAGCGC ATCGCTTCT
GGAGCAGGAA ATGCCATAGC GCGGAGGCT AAGCGTCGCG TACCGGAAGA
9601 ATCGCCTTCT TGACGAGTTC TTCTGAGCGG GACTCTGGGG TTGAAATGA
TAGCGGAAGA ACTGCTCAAG AAGACTCGCC CTGAGACCCC AAGCTTTACT
9651 CCGACCAAGC GACGCCAAC CTGCCATCAC GAGATTTCGA TTCCACCGCC
GGCTGGGTCG CTGCGGTTG GACGGTAGTG CTCTAAAGCT AAGGTGGCGG
9701 GCCTTCTATG AAAGGTGGG CTTGGAATC GTTTTCCGGG ACGCCGCTG
CGGAAGATAC TTCCAAACCC GAAGCCTTAG CAAAAGGCC TCGGCGCGAC
9751 GATGATCCTC CAGCGCGGGG ATCTCATGCT GAGTTCTTTC GCCACCCCTA
CTACTAGGAG GTCCGCCCCC TAGAGTACGA CCTCAAGAAG CCGGTGGGAT
9801 GGGGAGGGCT AACTGAAACA CGGAAGGAGA CAATACCGGA AGGAACCCGC
CCCCCTCGA TTGACTTTGT GCTTCTCTCT GTTATGGCTT TCCTTGGGCG
9851 GCTATGACGG CAATAAAAA ACAGAATAAA ACGCAGGCTG TTGGTCTGTT
CGATACTGCC GTTATTTTTC TGTCTTATTT TCGTGCCAC AACCCAGCAA
9901 TGTTCATAAA CGCGGGGTTT GGTCCAGGG CTGGCCTCTT GTCGATACCC
ACAAGTATTT GCGCCCCAAG CAGGGGTCCC GACCGTGAGA CAGCTATGGG
9951 CACCGAGACC CCAATTGGGG CAATACGCC CCGTTTCTTC CTTTCCCCA
GTGGCTCTGG GGTAAACCCG GTTATGCGGG CGCAAAGAAG GAAAAGGGGT
10001 CCCCACCCCC CAAGTTCGGG TGAAGGCCCA GGGCTCGCAG CCAACGTTCG
GGGTGGGGG GTTCAAGCCC ACTTCGGGT CCGAGCGCTC GGTTCAGGCC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 27(contd.)

74/93

```

10051 GGGCGCAGGC CCTGCCATAG CCTCAAATTC CTTAGGCTCG AGGGCCGCCA
      CGCCCGTCCG GGACGGTATC GGACTTIAAG GAATCCGAGC TCCCGCGGGT
10101 CGCCCGTCCG GCTCCAGCTT TGTTCCTCTT TAGTGAGGGT TAATTTCGAG
      GCGGCCACCT CGAGGTCGAA AACAAAGGAA ATCACTCCCA ATTAAGCTC
10151 CTGGCGTAA TCATGGTCAT AGCTGTTCCT TGTGTGAAAT TGTATCCGC
      GAACCGCATT AGTACCATTA TCGACAAAGG ACACACTTTA ACAATAGCGG
10201 TCACAATTC ACACAACATA CGAGCCGGA GCATAAAGT TAAAGCCTGG
      AGTGTAAAG TGTGTGTAT GCTCGGCTT CGTATTTCAC ATTCGGGACC
10251 GGTGCTTAAT GAGTGAGCTA ACTCACATTA ATTGCGTTGC GCTCACTGCC
      CCACGGATTA CTCACCTCGAT TGAGTGTAAT TAACGCAACG CGAGTGACGG
10301 CGCTTTCAG TCGGAAACG TGTCTGTCCA GCATCGCGAG CACTTTTCGG
      GCGAAAGGTC AGCCCTTTGG ACAGCACGGT CGTAGCGCTC GTGAAAGGCC
10351 GGAATGTGTC GCGGAACCCC TATTTGTTTA TTTTCTAAA TACATTCAAA
      CCTTTACACG CGCCCTTGGG ATAAACAAAT AAAAGATTT ATGTAGTTT
10401 TATGTATCCG CTCATGAGAC AATAACCTCT ATAAATGCTT CAATAATATT
      ATACATAGGC GAGTACTCTG TTATTGGGAC TATTTACGAA GTTACTATAA
10451 GAAAAGGAA GAGTATGAGT ATTCACATT TCCGTGTCGC CCTTATCCG
      CTTTTCCTT CTCATCTCA TAAAGTTTAA AGGCACAGCG GGAATAAGGG
10501 TTTTTCGCGG CATTTTGCTT TCCTGTTTT CCTCACCCAG AAACGCTGGT
      AAAAACGCC GTAAACGGA AGGACAAAA CGAGTGGGTG TTTGCCACCA
10551 GAAAGTAAAA GATGCTGAAG ATCAGTTGGG TGCACGAGTG GTTACATCG
      CTTTCATTT CTCAGACTTC TAGTCAACCC ACGTGCTCAG CCAATGTAGC
10601 AACTGGATCT CAACAGCGGT AAGATCCTTG AGAGTTTTCG CCCCAGAGAA
      TTGACCTAGA GTTGTGCGCA TTCAGGAAC TCTCAAAGC GGGGCTTCTT
10651 CGTTTTCCAA TGATGAGCAC TTTTAAAGTT CTGCTATGTG GCGCGGTATT
      GCAAAGGTT ACTACTCTG AATAATTTCA GACGATACAC CGCGCCATAA
10701 ATCCGCTATT GACGCCGGGC AAGAGCAACT CGGTGCGCGC ATACACTATT
      TAGGGCATAA CTGGGCGCG TTCTCGTTGA GCCAGCGCGG TATGTGATAA
10751 CTCGAATGA CTTGGTTGAG TACTCACCAG TCACAGAAAA GCATCTTACG
      GAGTCTTACT GAACCAATC ATGAGTGGTG AGTGTCTTT COTAGAATGC
10801 GATGGCATGA CAGTAAGAGA ATTATGCAGT GCTGCCATAA CCATGAGTGA
      CTACGCTACT GTCAATCTCT TAATACGTCA CGACGGTATT GGTACTCACT
10851 TAACCTGCG GCCAATTTAC TTCTGACAA C GATCGGAGGA CCGAAGGAGC
      ATTGTGACGC CGGTGAATG AAGACTGTTG CTAGCTCTCT GGGTCTCTCG
10901 TAACCGCTTT TTTGCAACAC ATGGGGGATC ATGTAACTCG CTTGATCGT
      ATTGCGGAAA AACGCTGTTG TACCCCTAG TACATTGAGC GGAACTAGCA
10951 TGGGAACCGG AGCTGAATGA AGCCATACCA AAGCAGGAGC GTGACACCAAC
      ACCCTTGGCC TCGACTTACT TCGGTATCGT TTGCTGCTCG CACTGTGGTG
11001 GATGCTGTA GCAATGSCAA CAACGTTCCG CAAACTATTA ACTGGCGAAC
      CTACGGACAT CGTTACCGTT GTTGCAACGC GTTGTGTAAT TGACCGCTTG
11051 TACTTACTCT AGCTTCCCGG CAACAATTAA TAGACTCGAT CGAGGCGGAT
      ATGAATGAGA TCGAAGGGCC GTTGTAAAT ATCTGACCTA CTTCCGCTTA
11101 AAGTTGCGAG GACCACTTCT GCGCTCGGCC CTTCCGCTG GCTGGTTTAT
      TTTCAACGTC CTGGTGAAGA CGCGAGCGCG GAAGGCGGAC CGACCAATA
11151 TGCTGATAAA TCTGGAGCCG GTGAGCGTGG GTCTCGCGGT ATCATTCGAG
      ACGACTATTT AGACCTCGGC CACTCGCACG CAGAGCGCCA TAGTAACGTC
11201 CACTGGGGCC AGATGGTAAG CCGTCCCGTA TCGTAGTTAT CTACACGACG
      GTGACCCCGG TCTACCATTC GGGAGGGCAT AGCATCAATA GATGTCTGTC
11251 GGGAGTCAGG CAACTATGGA TGAACGAAAT AGACAGATCG CTGAGATAGG
      CCTCAGTCC GTTGATACCT ACTTGCTTTA TCTGTCTAGC GACTCTATCC
11301 TGCCCTCACTG ATTAAGCATT GGTAACCTGT AGACTCGCGA CACTGCATTA
      ACGGAGTGAC TAATTGCTAA CCATTGACAG TCTGAGCGCT GTGACGTAAT
11351 ATGAATCGGC CAACCGCGCG GAGAGGCGCG TTTGCGTATT GGGCGCTCTT
      TACTTAGCCG GTTGCGCGCC CCTCTCCGCC AAACGCATAA CCGCGGAGAA
11401 CGCTTTCCTC GCTCACTGAC TCGCTGCGCT CGGTGTTTCG GCTGCGCGGA
      GCGCAAGGAG CGAGTGACTG AGCGACGCGA GCCAGCAAGC CGACGCGGCT
11451 GCGGTATCAG CTCACTCAA GCGGTAAATA CGGTATCCA CAGAATCAGG
      CGCCATAGTC GAGTGAGTTT CCGCCATTAT GCCAATAGGT GTCTTAGTCC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

75/93

11501 GGATAACGCA GGAAAGAACA TGTGAGCAAA AGGCCAGCAA AAGGCCAGGA  
CCTATTGCGT CCTTTCCTGT ACACTCGTTT FCCGTCGTT TTCGGTCCCT  
11551 ACCGTAAAAA GGCGCGGTG CTGGCGTTT FCCATAGGCT CCGCCCCCT  
TGCCATTTTT CCGGCGCAAC GACCGCAAAA AGGTATCCGA GCGGGGGGA  
11601 GACGAGCATC ACAAATCG ACGCTCAAGT CAGAGGTGGC GAAACCCGAC  
CTGCTCGTAG TGTTTTAGC TGGGAGTCA GTCTCCACCG CTTTGGGCTG  
11651 AGGACTATAA AGATACCAAG CGTTCCCCC TGGAGCTCC CTCGTGCGCT  
TCCTGATATT TCTATGGTCC GCAAGGGGG ACCTTCGAGG GAGCACGCGA  
11701 CTCCTGTTC GACCTGCGG CTTACCGGAT ACCTGTCCGC CTTTCTCCCT  
GAGGACAAGG CTGGGACGGC GAATGGCCTA TGGACAGCG GAAAGAGGGA  
11751 TCGGGGAAGCG TGGCGCTTTC TCATAGCTCA CGCTGTAGGT ATCTCAGTTC  
AGCCCTTCGC ACCGCGAAG AGTATCGAGT GCGACATCCA TAGAGTCAAG  
11801 GGTGTAGGTC GTTCGCTCA AGCTGGGCTG TGTGCACGAA CCCCCGTTT  
CCACATCCAG CAAGCGAGGT TCGACCGGAC ACACGTGCTT GGGGGCAAG  
11851 AGCCCGACCG CTGCGCCITA TCCGGTAAC ATCGTCTTGA GTCCAACCG  
TCGGGCTGGC GACGCGGAAT AGGCCATTGA TAGCAGAACT CAGGTGGGC  
11901 GTAAGACACG ACTTATCGCC ACTGGCAGCA GCCACTGGTA ACAGGATTAG  
CATCTGTGC TGAATAGCGG TGACCGTCTG CGGTGACCAT TGTCCTAATC  
11951 CAGAGCGAGG TATGTAGGCG GTGCTACAGA GTTCTGAAG TGGTGGCCTA  
GTCTCGCTCC ATACATCCGC CACGATGCT CAAGAACTTC ACCACCGGAT  
12001 ACTACGGCTA CACTAGAAGG ACAGTATTG GTATCTGCGC TCTGCTGAAG  
TGATGCCGAT GTGATCTTCC TGTGATAAAC CATAGACGCG AGACGACTTC  
12051 CCAGTTACCT TCGGAAAAAG AGTTGGTAGC TCTTGATCCG GCAAACAAAC  
GGTCAATGGA AGCCTTTTTC TCAACCATCG AGAACTAGGC CGTTTGTGTTG  
12101 CACCGCTGGT AGCGGTGGT TTTTGTGTTG CAAGCAGCAG ATTACGCGCA  
GTGGCGACCA TCGCCACCAA AAAACAAAC GTTCGTGCTC TAATGCGCGT  
12151 GAAAAAAGG ATCTCAAGAA GATCCTTTGA TCTTTTCTAC GGGGTCTGAC  
CTTTTTTTC TAGAGTTCTT CTAGGAAACT AGAAAAGATG CCCCAGACTG  
12201 GCTCAGTGA ACGAAAACTC A  
CGAGTCACCT TGCTTTTGAG T

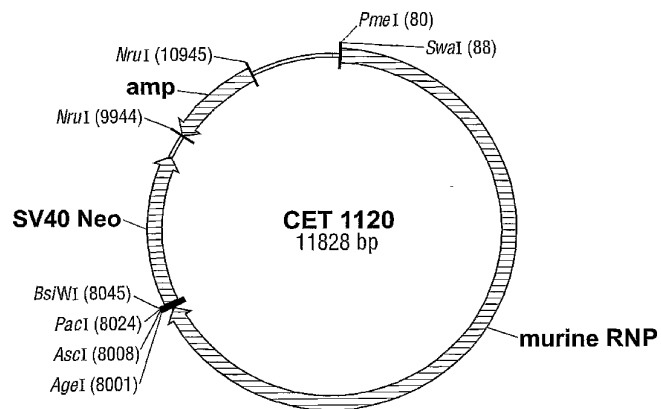
FIG. 27(contd.)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

76/93

FIG. 28



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 29 <sup>77/93</sup> CET1120 nucleotide sequence

```

1  CGTGTGTA AAA CGACGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGGA
   GCAACATTTT GCTGCCGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51  ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTTAAA TCTAGAAGCT
   TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTCGA
101  TTTAACCCTC TATCCCTTTA AACTTCCTTG ATCCAGTGTA AGCACCTCCT
   AAATTGGGAG ATAGGGAAT TTCAAGGAAC TAGGTCACAT TCGTGGAGGA
151  AGAAAGTCAG TAGACAATA AACAAAGTT CTGCTTCACC GATTACATT
   TCTTTTCAGT ATCTGTTATT TTGTTTTCAA GACGAAGTGG CTAAATGTAA
201  TATAACCAAA TACCCTTCAC CAATACAATA AAAAAACAAA ACAACAAAAA
   ATATTGGTTT ATGGGAAGTG GTTATGTTAT TTTTGTGTTT TGTGTTTTTT
251  ACCCCAACCA TCTGAGAAAT AATCTTCTCC TTTCCTCAGT TTATCCCAG
   TGGGGTGGT AGACTCTTTA TTAGAAGAGG AAAGGGTCGA AATAAGGGTC
301  GATTCTACAT GACCAAATTA CCAGAGTCAC CACTCATTTT AATCACAACA
   CTAAGATGTA CTGGTTTAAT GGTCTCAGTG GTGAGTAAA TTAGTGTGTC
351  TAGTGTCAAA TAACTAGAAA ACATGAGACA ACAATGGAGA GCTGAGTAAC
   ATCAGAGTTT ATTGATCTTT TGTACTCTGT TGTACCTCT CGACTCATTG
401  TATTAGTAGT AGTACTTTAC CAGAGAATGG CCTCTATAGG CTCACATGTA
   ATAATCATCA TCATGAAATG GTCTCTTACC GGAGATATCC GAGTGTACAT
451  GGAATGGTTG GTCCCCAGGT GGTAGGTAGA GCTGTTTGG GATTACGTGG
   CCTTACCAAC CAGGGGTCCA CCATCCATCT CGACAAATC CTAAATGCACC
501  CCTTCTTGGA TGGGGGGTGG GGGTGGGGTG GGAGGGTGG GTGGTGGGTA
   GGAAGAACCT ACCCCCCACC CCCACCCACC CCTCCCAACC CACCACCCAT
551  CTTAAGAGGT TTCAAAAGTC AATATTGTTT GCATTAGCT CTTCCTTGTA
   GAATTCTCCA AGTTTTCAG TTATAACAAA CGTAAATCGA GAAGGAACAT
601  CTTGTGGATC AAACACAACC TGTGAGTAC TGCTTCAAAT GTCATGCCCTG
   GAACACCTAG TTTGTGTTGG ACAGTCGATG ACGAAGTTTA CAGTACGGAC
651  CTCCCATCTT CTCAGCAGGA TGGTCTATGG CTCACCTCT TCAACTGTAA
   GACGGTAGAA GAGTCGTCT ACCAGTACCG GAGTGGGAGA AGTTGACATT
701  ATCTTCTCTT CTTTCTCTCT TTTCTCTTG GTTTCGAGAC AGGGTTCTC
   TAGAAGAAA GAAAGAAGA AAAAGAAAAC CAAAGCTCTG TCCCAAAGAG
751  TGTATAGTCC TGGCTGTCCT GGAACCTCA TGTAGACCA GGCTGGCTTT
   ACATATCAGG ACCGACAGGA CCTTGAGTGA AACATCTGGT CCGACCGGAA
801  GAACCTCAGG ATCCGCCTGC CTCTGCCCTC CTAGCACTGG GATTAAAGGC
   CTTGAGTCTT TAGGCGGACG GAGACGGAGG GATCGTGACC CTAATTTCCG
851  GTGCGCCACC ACGCCAGCT TTCAACTGGA AATCTTAATA AACTTTCCTA
   CACCGGCTGG TCGGGGTGCA AAGTTGACCT TTAGAATTAT TTGAAAGGAT
901  GAAGTGGCCT TGGTTATGGG AGCTTATCAC AGCAATAGAA CAGCAATTAT
   CTTACCCGGA ACCAATACCC TCGAATAGTG TCGTTATCTT GTCGTTAATA
951  GACTGGAGTA TGATAGTTAA AAACAAGCAA CCAAGCAAGC AAACACACAC
   CTGACCTCAT ACTATCAATT TTTGTTCGTT GGTTCGTTCT TTTGTGTGTG
1001  ACCAAACAAA CAAACCCCA AGACAGAGTC ACATGTAGCC CAGGCTAGCC
   TGGTTTGTGT GTTTTGGGT TCTGTCTCAG TGTACATCGG GTCCGATCGG
1051  TCCAAATTCA CTATATAACT GAAGAAGACC CTAATTTCCC ATTCTCTAG
   AGGTTAAGT GATATATTGA CTTCTTCTGG GATTAAGGG TAAGGAGATC
1101  AATCTATACC TCAAGTACTG AATGGCTTGG TTCACAATAC CCCACTAAAT
   TTAGATATGG AGTTCATGAC TTACCGAACC AAGTGTATG GGGTGATTTA
1151  GATTGGTCTT ACTAAGTGCA ACAAGGTAAA CCTAAAACCT CAGCCCTCAG
   CTAACCGAAA TGATTACAGT TGTCCATT TTGATTTGAA GTCGGGAGTC
1201  ACATCCCTTT TCCAGTATCA ATTTATAAAA TTAGATCCCA AGGATAAAAA
   TGTAGGGAAA AGGTATAGT TAAATATTTT AATCTAGGGT TCTTATTTT
1251  TTAATGTAA AGTAAATCA GAGTTCTAGC ATCAACTACA GGCTCAACCA
   AATTAACATT TCATTTTAGT CTCAGATCG TAGTGATGT CCGAGTTGGT
1301  TGGGGACCAC AAATAAACA AAAGGGATA GACTGGCTTC CCCAATTTA
   ACCCTGGTG TTTATTTGAT TTTCCCTATT CTGACCGAAG GGGTATTAAT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 29(contd.) 78/93

```

1351 TTACATTAG ATAATTTTCC TGACTACTCA ACAAAGCTAA AATATCACCA
    AATGTAAATC TATTAAAAGG ACTGATGAGT TGTTCGATT TTATAGTGGT
1401 CIGGTTTATT TTCTCCTTCT AGGGTTTAAG CTCACCTCTGA GGAGGGGCAT
    GACCAATATA AAGAGGAAGA TCCCAAAATC GAGTGAGACT CCTCCCCGTA
1451 GCGGCACACA CTCATAGCAT CCAGGAAATA GAAATATGGT GACTATCATG
    CGCCGTGTGT GAGTATCGTA GGTCTTTAT CTTTATACCA CTGATAGTAC
1501 GGTTCAGGGC CAACCTAGGC TTTAGAGAAA AACCTTGTCC CACAAACCAA
    CCAAGTCCCG GTTGGATCCG AAATCTCTTT TTGGAACAGG GTGTTTGGTT
1551 AAAAGTCTCT TTTTATTCT ATCAGGGGTG GATGGATTGG TTAAGAAAGT
    TTTACAGAGA AAAAATAAGA TAGTCCCCAC CTACCTAAAC AATTTCCTCA
1601 GCCTTTAAAA ACCTTGAGAT GGTATTATTAG AAGTCCCOAT GGGATACCAA
    CGAAATTTT TGGAACTCTA CCAATAAATC TTCAGGGGTA CCTATGGTT
1651 AATAACCCAC TATTATATG CCCAAGCAAT TCACCTCCAC AACAGTGCTA
    TTATTGGGTG ATAAATATAC GGGTTCGTAA AGTGGAGGTG TTGTCACGAT
1701 TGCACCCCTT AACATTTTG AGACAGTAGC CCAGTCTAGT CTTTAACTTG
    ACGTGGGAAA TTGTAAAAAC TCTGTCATCG GGTGAGATCA GAAATTGAAC
1751 CAGTGATTTT TCCTGATTCA GCTTCTCCA GTGCTGGAAT TATAGGTATG
    GTCACTAAAA AGGACTAAGT CGAAGAGGGT CACGACCTTA ATATCCATAC
1801 CACCACCATG TGTAACTACA GATGCTACTT AAAAAATTTT TAAAGGAATC
    GTGGTGGTAC ACATTGATCT CTACGATGAA TTTTAAAAAA ATTTCCCTTAG
1851 ACAAATAATA CCCCCTATCA AATGCCCTAGT CCCTCTAACC ATCACCAGT
    TGTTTTATAT GGGGGATAGT TTACGGATCA GGGAGATTGG TAGTGGTTCA
1901 GAAGGAATCAC GCAGGAAAAA AAAAATCACC AGCAGCACCT CAGAACCAGG
    CTTCCTAGTG CGTCTTTT TTTTATAGTG TCGTCGTGGA GTCTTGTCTC
1951 ATACTCAGTC CATCAGCATC CAGGGCCATA CCACTCTCA CAGCACTCTC
    TATGAGTCAG GTAGTCGTAG GTCCCGGTAT GGGTGTGAGT GTCTAGAGG
2001 ACAGTTTACC AGATGATTCA TGCTTATCAC TGATTTGGGT CAICTAAGAG
    TGTCAAATGG TCTACTAAGT ACGAATAGTG ACATAACCCA GTAGATTCTC
2051 TGACCATCAG GGTCTCTGAT CACAGAACTC AGTCCCTTTT GCAGACGAGT
    ACTGGTAGTC CCGAAGACTA GTGTCTTAGA TCAGGTGAAA CGTCTGGTCA
2101 TGAAGTCATG CACTATATGA GATAGAAATA CCCTCTTGCT CATTTTGGTC
    ACTTCAGTAC GTGATATACT CTATCTTTAT GGGAGAACGA GTAAACCCAG
2151 AGAAATTCAA GGATAAAAA CCATGTTTTG TTAATGCACA CCTCCATATG
    TCTTTAAGTT CCTATTTTGG GTTACAAAAA AATTACGTGT GGAGGTATAC
2201 ATTGAGATCA ATGTGCTCTA ATTAATGTAG AAACCACAAC TGTAAATTTT
    TAACTCTAGT TACACAGGAT TAATTACATC TTTGGTGTGG ACATTTAAAG
2251 ACTCTTTTGA CATGAATCTT TTTCTAGACA GGGTCTTGGA TGCAGCCCCG
    TGAGAAAACT GTACTTAGAA AAAGATCTGT CCCAGAACCT ACGTCGGGGC
2301 ACTACCCAGA ATTTTGGAAT CCAGGCTAGC CTCAAATCA AGGCAATCTG
    TGATGGGTCT TAAAACCTTA GGTCCGATCG GAGTTTGAGT TCCGTAGAC
2351 CTTGCTTCAG CTCTCTCACG GCTGGATCAC AAACATACAC CTTCAGACCC
    GAACGAAGTC GAAGAGTGTG CGACCTAGTG TTTGTATGTG GAAGTCTGGG
2401 ATTTTTTTTT CCTCCCTCCG TTTTGGPTT CTCTGTGTAG CCCTGGGTGT
    TAAAAAAAAG GGAGGGAGGC AAAAACCAA GAGACACATC GGGACCCACA
2451 CCGTGGACTC GCTGTGTAGA TCTATCTACC AGCCTCTGTC TTGGAGTACT
    GGCACCTGAG CGACACATCT AGATAGATGG TCGGAGACAG AACCTCATGA
2501 GGGATTAAAG TTGTGGGCTA CCACTGCTG GCTGACCCAG TTTTATTTAT
    CCTAATTTT AACACCCGAT GGTGACGGAC CGACTGGGTC AAAATAAATA
2551 TTTAAATATA ACTTGACAAA AATAAATTTG TCTAACTTAC TAGAAATCCC
    AAATTTATAT TGAAGTGT TTATTTAAAC AGATTGAATG ATCTTTAGGG
2601 AAGAAACTA ACACCTGGAT TAGCAACAGT CAGAAATCGT TGAAGAGAAA
    TTCTTTGAT TGTGACCTAA ATCGTGTGCA GTCTTTAGCG ACTTTCTTTT
2651 CAGAATTGAT CTAACAGTCT TAGTCACTC CTAGACAGTT TGTAAATCTT
    GTCTTAACTA GATTGTGAGA ATCTAGTGAG GATCTGTCAA ACATTAAGAA
2701 GCTCATGGCA ACGTAGCTC TATCTAATC ACTCTCTGTG CACTAATGAA
    CGAGTACCGT TGCACCTGAG ATAGATTGAG TGAGAGACAC GTGATTACTT
2751 TGCTCAGTGT CTCCAGAAC GCACAGCTC CAGGTAATC ATGCCAACCC
    ACGAGTCACA GAGGTCTTGT CGTGTGGAAG GTCCCATAG TACGGTTGGG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 29(contd.) 79/93

```

2801 ACAACACTTT TATAGAGCTG TCCACGACTC TTCCCCCATT CAGCTCATTAA
    TCTTCTGAAA ATATCTCOAC AGGTGCTGAG AAGGGGGTAA STCGAGTAAT
2851 ACAATATGAT GGAGCTCCTG TGTGGAAATC AAGGCACACT CTGGTAGAAA
    TCTTATACCTA CCTCGAGGAC ACACCTTTAG TTCGGTGTGA GACCATCTTT
2901 CTGTGTTTTT CTTTCCACTT TTCCTTGGGC TCTGAAGATT GAGCTGTGTT
    GAACAAAAAA GAAAGGTGAA AAGGAACCCG AGACTTCTAA CTCGACAAAA
2951 ATAACCCACA AACATGCATT TTTTACCTCA AAAGCATCCA GCAAAAACTG
    TATTGGGTGT TTGTACGTAA AAAATGGAGT TTTCTGTAGT CGTTTTTCGAC
3001 TACAACGCTT TTTCAAAAAA AIGTATTGTG ATCCTCCTTA AGAAAAAGCT
    ATGTTGGGAA AAAGTTTTTT TACATAACAC TAGGAGGAAT TCTTTTCGGA
3051 TACTTAGTGT TAATTCCCTT TCTTTAGAA TGCTGGTAAA TACAAGGACT
    ATGAATCACA ATTAAGGAAA AAGAAATCTT ACGACCATTT ATGTTCTCTGA
3101 TAGGTAGGCT GGCCTCTAAC AGCAATTAC CCACCTATGA TGGGATTAAA
    ATCCATCCGA CCGAAGATTG TCGTTAAGTG GGTGAATACT ACCCTAATTT
3151 GGAAGGCACA ACCATGTCCA CCACAGGTTT TAGCTCCCCC ACCCACACGC
    CCTTCCGTCT TGGTACAGGT GGTCTCCAAG ATCGAGGGGG TGGTGTGTCG
3201 CCAGAGAGGG TTTTCTGTG TAGCTCTGAC TATTCTGAA TTCACACTGC
    GGTCTCTCCC AAAAAGACAC ATCGAGACTG ATAAGACCTT AAGTGTGACG
3251 AGACAGGCTT GGTCTCGAAC TCAGAGATCC ACCACCACAT GGTTCCTTAA
    TCTGGTCCGA CCAGAGCTTG AGTCTCTAGG TGGTGGTGTA CCAAGAATTT
3301 TTGTAATTTT AAAGAAAAAA AAAAATCCTT CAGTTAAGAT TCTTATGTTT
    AACATTAATA TTTCTTTTTT TTTTTAGGAA GTCATTTCTA AGAATACAAG
3351 TAGGTTTTCA CAAACTTACC AATGTAGTTT TATTGGAGGC CATTTTCTAA
    ATCCAAAAGT GTTTGAATGG TTACATCAAA ATAACCTCCG GTAAAAAATT
3401 ATTTAATCGG AGACTTGAAG AGCTATTGCA AGAAAAAATA TGTAGGACAG
    TAAATAGGCC TCTGAACCTC TCGATAACGT TCTTTTTTTT ACATCCTGTC
3451 CCAATGTTTC ATGACACACA AAAGGCAGCT ACAAGTTTTG TGTGGATTTC
    AATTTTAAGT TACTGTGTGT TTTCCGTCGA TGTTCAAAAC ACACCTAAAG
3501 AACATGTAAA TTTCCGGTAA AAATGCAGGA AACACAGTGA GTTCCCGTGT
    TTGTACATTT AAAGCCCATT TTTACGTCTT TTAGTCAACT CAAGGGCACA
3551 TTATTAGTAT TTAATAATAA TTTCAGTATG TTAGTGAATA TAATCTTACT
    AATAATCATC AATGATTATT AAATCATAC AATCACTTTT ATTAGAATGA
3601 AAAACACTGG TACCTCAGAC AACTTTACAT GGTGAGGATT GTTACTTTCC
    TTTTGTGACC ATGGAGCTCG TTGAAATGTA CCATCTCTAA CAATGAAGG
3651 CAATCCATAT AGAATTTTAA CAATTTTAGT GTTTATTTTG GATGAAAGGA
    GTTAGCTATA TCTTAAATTT GTTAAATCA CAAATAAAAC CTACTTTCCCT
3701 AATGACTATC TTTTGTTAGC AAATTACCAT AAGATCTTTT TCTTTAGATT
    TTACTGATAG AAAACATCCG TTTAATGGTA TCTAGAAAAA AGAAATCTAA
3751 TCTGAATACT CCAAGAGGCT CATATAATC CATCTTTATT TTTTACAGAG
    AGACTTATGA GGTTCCTCGA GTATATTAAG GTAGGAATAA AAAAGTCTCC
3801 CCCTCCCTGT TCAATCACGG TATAAAAAAA GGAACACATT AGATGTCCC
    GGGAGGGACA AGTTAGTGCC ATATTTTTTT COTGTCTAA TTCTACAGGG
3851 AGTCCATTTT TCTGGCTTTT TTTTCCGGG GGTGTCGTG CGGTAATCAC
    TCAGGATAAA AGACCGAAAA AAAAAGGCCC CCACCACCAC GCCATTAGTG
3901 TCTCTATAGT CCAGTCTGGG CTTCACCGCC TCGCAATCCC CAGCCTCAAG
    AGAGATATCA GGTGAGACCC GAAGTTGCGG ACCGTTAGGG GTCCGAGTTC
3951 CTCCCAAGTA CTGTCCGTAT AAGGATAGAA GGAGTCGACC CTTCCCTGCG
    GAGGGTTTCA TACAGGACTA TTCTATCTTT CCTCAGCTGG AGGAAGTCCG
4001 TCCCTCCGA GAGGGGCTCC TTCCAGCTC CATTCCTCCG TCGGGAGGCC
    AGGGGAGGCT CCTCCGAGG AAGGGTCGAG GTAAGGGGCC AGCCCTCGGG
4051 GTCCCCCACC CGAGAGCGCG GGCCTCGTG TCAGCGGCTC GCGGGGAGA
    CAGGGGGTGG GCTCTCGCGC CCGGAGCACC AGTCGCGGAG GCGCCCTCTT
4101 AACAAAGGCG GCGCGGGGGG CTCAAGGCA CTGCGCCACG GCGCCGCGCC
    TTGTTTCCGC GCGCGCCCCC GAGTTCCCGT GACGCGGTGC CCGGGCGCGG
4151 TCCCCCATCC GCGCGCGGCC ACGTAGCCGG GAGCGCGCGG CAGCCCGGAG
    AGGGGGTAGG CCGCGCGCGG TGCATCGGCC CTCGCGCGGC GTCGGGGCTC
4201 CCTCGGGCCT CGCAGCTGCA GAGCCTGAAC CGCTCTCTCC CTGCGGGCTT
    GGAGCCCGGA GCGTCGACGT CTCGGACTTG GCGAGAGAGG GACGCCCGGA

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 29(contd.) 80/93

```

4251 GCGACGAGGC TGGGGGAGGG GAGGCCCGCG CTTTGTCTGG AGTCTCGGTA
CGCTGCTCCG ACCCCCTCCC CTCGGGGGCG GAAACAGACC TCAGAGCCAT
4301 GCTGTATACC GGTCCCAACC CTGATGACAA ATTGTCCCAT CTCCCCACG
CGACAGTAGG CCGAGGGTGG GAGTACGTGT TAACAGGGTA GAGGGGTTGC
4351 CACCGGCGCG GCGCCCGCCT CAGCGAGGCC CAGCGCGGTT TCCCGCAGCC
GTGGCCGCGC CGCGGGCGGA GTCGCTCCGG GGTCCGCCAA AGGGGTCGG
4401 CGCGGCCAC GGGGCTCGCA GCTCCCGCG AAGCTCGGAC GCACGGAGCA
GCCCGGGTGG CCGCGAGCGT CGGAGCGGCG TTCCAGGCTG CGTGGCTCGT
4451 TCCTAAACCC CACCAACGCG AAGATCGAAA AAAAGCAAG CGTGGAACTT
AGGATTTGGG GTGCTGTGCG TTCTAGCTTT TTTTGTGTTT CGTGCTTGA
4501 CACCGCTCCG ATGCTCAGGG CCGCGGATCC TGCAGAGTCT CCGCGCTGCG
GTGGCGAGGC TACGAGTCCC GCGCGCTAGG ACGTCTCAGA GGGCGGAGCG
4551 CGCTTCGGTT CAGCCACATC CGAGGGAGG GGGCGCGGCC AGCTCCGCGG
GCCAAGCCAA GTCGGTGTAG GTCCTCCCTCC CCGCGGCGCG TCAGGGCGCG
4601 GGGGGGAGGG GGAGCACGCG CCACGCCCTG GCGCGCGCGG GCCCGCGCGG
CCGCCCTCCG CTTCTGTGCG GTTGGCGGAC GCGCGCGCCC CGGGCGGCCC
4651 AACCGCTCCT CGCGGGGGCG GCGCGCGCAA TGCTCACCGT CCGCGGCGTG
TTCCGCAAGG CCGCCCCCGC GCGCGCGCTT ACGAGTGGCA GGCGCCGCGC
4701 CGCGCGAGGG GGTCTCCTGG CTGGGGGGAG GGGGGGGAAG GCGGGCAGGA
CGCGGGTCCC CCGAGGAGCC GACCCCCCTC CCCCCCTTC CGCCGCTCCT
4751 AGGACCGCGG AGGCCTCTCT GCGTCTCGGA GCGCGCAAA GCGGGGCTCC
TCCTGGCGCC TCCCGAGAGA CGCAGAGCCT CGCGCGGTTT CGCCCCGAGG
4801 ACCCACTCC TTGCCCCGAT CTTGAAGGCC GGGGAGATAA ACAGCGGGGT
TGGGTGGAGG AACGGGCCCT GAACTTCCGG CCCCCTCTAT TGTGCGCCCA
4851 TCTTTAAGCA CCACCTCTCA CTAGGCGCGG GATCCCAAG CTTGTGGCAT
AGAAATTCGT GGTGGAGAGT GATCCGCGCC CTAGGGTTCC GAACACCGTA
4901 CGGGGGTGGT ACTTGGACTA AAAGTCTTTC TGGGAGGGAC CGAGTGAGAA
GGCCCCACCA TGAACCTGAT TTTCAGGAAG ACCCTCCCTG GCTCACTCTT
4951 CCCCCTTGGG ACGGTAGAAA ATATTGTGT GTTTCGAGAA TATTGTGTCG
GGGGAACCC TGCACATCTT TATAACACA CCAAGCTCTT ATAAACCGC
5001 GACGGGCTTG GCAAAGGCGT AGCTGCAGAG AGCACGCTTG GGTGGAGAGG
CTGCCGGAAC CGTTCCGCA TCGAGCTCTC TCGTCCGAAC CCACTCTCC
5051 CGCGCACGCC CAGCGCGCGG CTAAGCCCC TCCGACGGC GTATTTCAA
CGCGGTGCGG GGTGCGGCGC GGATTCGGGG AGGGCTGCC CAATAAGTT
5101 ACTGCGCGAC CGTTTCTCCG CTCCTACGC GGAGTGGGG GCCCGACCTA
TGACCGCTG GCAAAGAGGC GAGGGATCG CCTCCACCC CGGCTGGAT
5151 GTTCCGACG TACTAACAC CCGAGGCGCA GCTTCGCA ATTCAAGAA
CAAGGCTGCG ATCATTGTGC GGTCCGCGT CGCAAGGCGT TAAGTGCCTT
5201 CACAGTTGCG CAAGTGTGT AAAGCAGTCC CGCTGTACCT AAAGGGGAG
GTGTCAACGC GTTCACTACA TTCTGTCAGG GCGACATGGA TTTCCCTCTC
5251 GTTCACGTAC TTGGCGTAAG GAGAGGTAG GCGCTTCCCG CCATTGGCGG
ACAGTGCAAG AACCGCATTC CTCTCACATC CGGGAAGGGC GGTAAACGCG
5301 CGGTAGGGC GTTTACGTAA CGGCGTACG TAAGCGGAGA CGCGTTAGTG
GCCAATCCCG CAAATGCATT GCGGCACTGC ATTCGCGCTCT GCGCAATCAC
5351 GGGGGAAGGT TCTAGAAAAG CGGCGGTCTC GGTCCAGCG GCAGTAGCAG
CCCCCTTCCA AGATCTTTTC GCGCCAGAG CCGAGGTCCG GTCATCGTC
5401 CGGCGCGGCT CCGGTGTGCA GGAGTCTCT TCGCGCCAG TTTCTTGGCC
GCCCGGGCCA GGGCACACGT CCTCGAGGAA ACGCCGGGTC AAAGAACCAG
5451 ATCGCTGCT CTCCCCACAG CGCCAGGACG AGTCCCGTGC GCGTCCGTCC
TAGCGGACGA GAGGGGTGTC GCGGTCTGTC TCAGGGCACG GCGAGGACAG
5501 GCGGAGGTCT TTCTCATCTC GCTCGGCTGC GGGAAATCG GCTGAAGCGA
CGCCTCCAGA AAGAGTAGAG CGAGCCGACG CCTTTAGCC CCACTTCGCT
5551 CTGAGTCCGC GATGGAGGTA ACGGGTTGA AATCAATGAG TTATTAATAA
GACTCAGGCG CTACCTCCAT TGCCCAACT TTAGTTACTC AATAATTTT
5601 TGGCATGGCG AGGCCGTAGG CACCGCAATG GAAACCGGCC ACCCGCTCC
ACCGTACCGC TCCGGCATCC GTGGCGTTAC CTTTGGCGG TGGGCGGAGG
5651 GTGGTCCGCG GAGGGGATG CGGCACTCG AGTGGCGGTT GGCCTTGGCG
CACAGGCGC CCTCCCCAC GCGGTGAGC TCACCGCAA CCGGAACCGC

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 29(contd.) 81/93

```

5701 AGTTCCTGAG GGGTCGTTGG AGGAGGCCCTC TGATTGTCCG ACCGCTTCC
TCAAAGACTC CCCAGCAACC TCCCTCCGGAG ACTAACAGGC TGGCGGAAGG
5751 CCGCCCTCAG CCGCCCGGC CCAATTCCTT CAGTTGGGGT GGGGGATGGG
GGCGGGAGTC GGGGGCGCG GGTAAAGGGA GTCAACCCCA CCCCCTACCC
5801 AAGTGGCCGC CGCGACCGGG CTGGACCGCT AAAGTAGCGC GTGAGCGGGC
TTCACGGGCG CGCTGGCCG GACCTGGCGA TTTCATCGCG CACTCGCCCG
5851 CATCGCTGGC CTTCGATGT GCGCGGCCCT AGGGGCTCGG TTGTGTTGCG
GTACCGACCG GAAAGCTACA CGCGCCCGGA TCCCGAGGCC AACACAAGCG
5901 GCGGGAACGT TTCTGGGGCC CCCCAGGCTT CCGGAGCGA GTCTGGAAG
CCGCTTGCA AAGACCCCTC GGGGGCGGAA GGGCTTCGT CAGACGCTTC
5951 CTAGCTTCCC CTCCCCCTC TCCCGGGAAC CGGATTGGC GCGCGCATTT
GATCGAAGGG GAGGGGGGAG AGGGCCCTTG GCCTAAACCG CCGCGGTAA
6001 TTCCGTCCTC CTTCCTCGCC ACGATTTTGC TTTCACCGT TTAGGTTTAC
AAGGGCAGAG GAAGGAGCGG TGCTAAACCG AAAGTTGCGA AATCCAAATG
6051 TAGTTTGGTT TTCTTTTTC ACCACTGCGT AGACGTGTTT AGCGATTTTC
ATCAAAACCA AAGAAAAAAG TGGTGACGCA TCTGCACAAA TCGCTAAAGG
6101 CTTTCCTTTG GAAGTCTTCA TACCGTTTCG AGGTGGATTT AGCGTTTGA
GAAAGAAAC CTTCAGAAAT ATGGCAAAGC TCCACTAAA TCGCAAAACT
6151 GCTTGGGTCT CTAGCGTCTT GCGCACTCG CTAAAGGCTC TCTGCTTCC
CGAACCCAGA AGTCGACGGA CGCGTGGAGC GATTTCGAG AGACGGAAGG
6201 CCGCGGCGGT GCGCGCGCTC CACGACCTTT ACTGGAAACG GCAGAGAGAA
GGAGCTGCTT TACCGCGGTA ACGAAAGACT TCGGTGGCTC CCGCGCCCTC
6251 CCGCGGCGGT GCGCGCGCTC CACGACCTTT ACTGGAAACG GCAGAGAGAA
CCCGCGCCCA CCGCGCGGAG GTGCTCGAAA TGACCTTGTC CTTCTCTCTT
6301 CGTAGTACAA CCGAGGCTCG GCGGGGTGGC TGAAGGCAAC GTGCTGCAAA
GCATCATGTT GGTCTCGGAC CCGCCCAACG ACTTCCGTCG CAGCGACGTT
6351 AGAGACCGTT TTATTTTTC TAATACGTAA GATTACGGGT GCTGTAGTAA
TCTCTGCAAA AATAAAAGT ATTATGCATT CTAATGCCCA CGACATCAT
6401 AGCACCTGAG CATTAGTATA GTAGGAGGAA GTCAAAGTGG AAAAAATGGG
TCGTGAAATC GTAATCATAT CATCTCTCTT CAGTTTCACC TTTTTCACC
6451 AGCGCTCATC AGGAAGCTAG GAGGGCTATG TTGAGTGCGA GGTACTCTTC
TCGCGAGTAG TCCTTCGATC CCTCGATAC AACTCACGTC CCAATGAAAG
6501 CTTTTATTGC AGAATCTTTC TCTGCTTAAA GGATCCTCGG ATCGAAATAA
GAAAAATAACG TCTGAAAAAT AGACGAATTT CTAGGAGGCC TAGCTTTATT
6551 TTCAAATTAT AAGCATTTT AAGGGAATCT TCGAATTTGT TGGTAAAGTC
AAGTTTAATA TTGTAATAAA TTCCCTTAGA AGCTTAAACA ACCATTTCAG
6601 AACGGATCCT TAGCACGTGG TGTTCACTTT AAGGAAGTGA AATAGCTGAC
TTGCTTAGGA ATCGTGCAAC ACAAGTGAAA TTCTTCAC TATCGACTG
6651 TTTTCATAGT TAGCCTTCGC TTAAGGCTG GTTCAGTGA CGAAATCCA
AAAAGTATCA ATCGGAAGCG AATTTCGGAC CAAGTCACT GCTTTTAGGT
6701 CGTCCTGGCT ATATAAAAC TTAGTTTGGG GTCACAGTGT TTGAGCGTGG
GCAGGACCGA TATATTTTGG AATCAAACCC CAGTGTGACA AACTCGCAC
6751 TCATTCGGTT TTTTATTTT TTATTTGTTT GAAATATGA TGCATCATTA
AGTAAGCCAA AAAAAATAAA AATAACAAA CTTTAATACT ACGTAGTAAT
6801 CACTGATAAG CATTAGCTTT CGAATTGAAA GGGGTCTCCT TGGTTATTTT
GTGACTATTC GTAATCGAAA GCTTAACCTT CCCCAGAGGA ACCAATAAAA
6851 CTTTGACTCT AAGCACACT ATAAATAAAA TAACCTTGTT TATAATCGAT
GAAACTGAGA TTCGTGTGAA TATTTATTTT ATTGGAACAA ATATTAGCTA
6901 AGTGGACGTC TGGTAAGTTT GGAATAAAC CAGGTAAGT AAAGAGCTTT
TCACCTGCAG ACCATTCAAA CCTTTTGG GCTCCATTCA TTTCTCGAAA
6951 TGCTTTCGTT AGTGATATGA AAAAAAAGG TGTATTTAAT ACTTGCAACT
ACGAAAGCAA TCACTATACT TTTTGTTC ACATAAATTA TGAACGTTGA
7001 TAGTTTAAGG AAAGCCAAAT TACTGACATT TTAGTAGAGC TACCAGAAAC
ATCAAATTC TTTCCGTTAA ATGACTGTAA AATCATCTCG ATGGTCTTTG
7051 ACTATTGGA GTCCGTGATA AGGCTTTTGT AACTATTTG ACTATTTAAA
TGATAAACCT CAGGACTAAT TCCGAAAAA TTGATAAAAC TGATAAATTT
7101 ACAATTTTGG TCGTTTAT TAAACATTTT AAAACCTAAA AATTGTAAC
TGTTAAACCG AGCAAAATA ATTTGTAAAG TTTTGGATTT TTAACATTTG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 29(contd.) 82/93

7151 ATTGGGCTTTT TGAGCACATT TTGGAGAAAC TTACAAATTT AGGCTATACA  
 TAACCGAAAA ACTCGTGTA AACCTCTTTG AATGTTTAAA TCCGATATGT  
 7201 GTAAAAATAAC GGATTGTGTT TATAATTTTG CTTTTTCATT TCGTGTGCA  
 CATTTTATTG CCTAAACAAA ATATTAATAAC GAAAAAGTAA AGCAACACGT  
 7251 GTCATAGGTC CTGGATAGTA TGACCTAATT TATGAACATC TTGATAAGTT  
 CAGTATCCAG GACCTATCAT ACTGGATTAA ATACTGTAG AACTATTCAA  
 7301 TTTGTACTTA GCTATGGGA AGCCAGTATT AAGTGCCGTA CAAAACCGA  
 AAACATGAAT CGATAACCTT TCGGTCATAA TTCACGGACT GTTTGGTCT  
 7351 TTTAAGGTGA TATCTGGAGT TTCAGCATTC TTCATGGAGC TTGTTTCAGA  
 AATTTCCACT ATAGACCTCA AAGTCGTAAG AAGTACCTCG AACAAAGTCT  
 7401 GTTGCAGGAT TTTTCTTTT CATCTTGAGA TACTTACAAAT TAACACCAGA  
 CAAGTCCTTA AAAAAAATAA GTAGAACTCT ATGAATGTTA ATTGTGGTCT  
 7451 GGGGGCAGCT CAGGGAATAA CAAATATGCC ACTTTCAGA AACTGAATCT  
 CCCCCTCGA GTCCCTTTTC GTTATACGG TGAAGTCT TTGACTTGA  
 7501 TGGAGTGGT GAATTTGGAA ACAGGTTTTT TAAATTTTTT TTAATCTAA  
 ACCTTCACCA CTAAACCTT TGTCGAAAAA ATTTAAAAA AATTTAGATT  
 7551 AAAGTAGTAA ATTTTGGACT TGGGTGTAG AATTTAATGA ATTACAAAAG  
 TTTTCATCAT TAAACCTGA ACCCAACATC TTAATTTACT TAATGTTTTC  
 7601 AATTCCTTAA TACCCCTTAA ATGACCTAAG AGCTGGGTAT GGTTTTCTG  
 TTAAGAAATT ATGGGAAAT TACTGGATT CCGACCCATA CCAAAAAGAC  
 7651 AATTTTATTG AAGAAAATCT AAGAAAGTTT ACGTGAATTA GAAGTAGAT  
 TTAATAAATC TTCTTTTGA TTCTTCAAA TGACITTAAT CTTCATCTA  
 7701 CGAATATTAG TGACTTTGAA ACTGTGTAG CTGAGGCAAT TTTTGGTGA  
 GCTTATAATC ACTGAACTTT AACATATGC GAGTCCGTTA AAAACCATC  
 7751 ACACAACATA TATCCAGTTT AACATATGTT TAAATTTGA TGTAAATTTT  
 TGTGTGATT ATACGCTAAA TTGTATACCA AATTTAAACT ACATTCAAAA  
 7801 TTTTCTCCCC CCCAGAAAAC TTAGAAACT GTTCTTTGG AGAGGAAAAA  
 AAAAGAGGGG GGGTCTTTTG AAATCTTTGA CAAGGAAACC TCTCTTTTTT  
 7851 GGTACTCTAC CAGCAGGTCA CCTCATATTT AAGAATTTAA TTTCTGCTAT  
 CCATGAGATG TCGTCCAGT GGAGTATAAA TTCTTAAAT AAAGGACGTA  
 7901 ACAAGGAAAG TGTAAATAAA AATTGAAATG GTATTTCCTT TTGAGAGAG  
 TGTTCCTTC ACATTTATTT TTAACCTTAC CATAAAGGGA AACGTCTCTC  
 7951 AAAAGGAACA GTTCCGAAAG CTCTTTATTG GTGGCTTAAG CTTATCGATA  
 TTTTCTCTGT CAAGGCTTTC GAGAAATAAC CACCGAATTC GAATAGCTAT  
 8001 CCGGTGGCGC GCGAATGTTT AATTAAAGATC TGGCCCAATG GGCCGTACGA  
 GGCCACCGCG CGGTAAACAA TTAATCTTAG ACCGGTTAC CCGCATGCT  
 8051 ATTTGAGGCG GAAAGAACCA GCTGTGGAAT GTGTGTCAAT TAGGGTGTGG  
 TAAACTCCGC CTCTCTGTTG CGACACCTTA CACACAGTCA ATCCACACCC  
 8101 AAAGTCGCCA GCGTCCCGAG CAGGCAGAAAG TATGCAAGC ATGCATCTCA  
 TTTGAGGGGT CCGAGGGGTC GTCCGCTTTC ATAGTTTTC TACGTAGAGT  
 8151 ATTAGTCAAG AACCAAGTGT GAAAGTCCC CAGGCTCCCC AGCAGGAGAG  
 TAATCACTCG TTGGTCCACA CCTTTCAGGG GTCCGAGGGG TCGTCCGCT  
 8201 AGTATGCAAA CCAATGATCT CAATTAGTCA CCAACCATAG TCCCGCCCT  
 TCATACGTTT CGTACGTAGA GTTAATCAGT CGTTGGTATC AGGGCGGGGA  
 8251 AACTCCGCC ATCCCGCCCC TAACTCCGCC CAGTTCCGCC CATTCCTCCG  
 TTGAGGCGGG TAGGGCGGGG ATTCAGGCGG GTCAAGGCGG GTAAGAGGGC  
 8301 CCGATGGCTG ACTAATTTTT TTTATTTATG GTCTCCGGCT CCGGCGGAGC  
 GGGTACCGAC TGAITAAAAA AATAAATAC GTCTCCGGCT GAGGCTAGG  
 8351 GCGTCTGAGC TATTCAGAA GTAGTGAGGA GGTCTTTTTT GAGGCTAGG  
 CCGAGACTCG ATAAAGTCTT CATCACTCCT CCGAAAAAC CTCCGGATCC  
 8401 CTTTTCGAAA GATCGATCAA GAGACAGGAT GAGGATCGTT TCGCATGATT  
 GAAAACGTTT CTAGCTAGTT CTCTGTCTTA CTCTAGCAA AGGTTACTAA  
 8451 GAACAAGATG GATTGCACGC AGGTTCCTCG GCGGCTTGGG TGGAGAGGCT  
 CTTGTCTAC CTAACGTGCG TCCAAGAGGC CGGCGAACCC ACCTCTCCGA  
 8501 ATTGCGCTAT GACTGGGCAC AACAGACAAT CGGCTGCTCT GATGCGCGCG  
 TAAGCCGATA CTGACCGGTG TTGCTGTGTA CCGGACGAGA CTACGGCGCG  
 8551 TGTTCGGGCT GTCAGCGAG GGGCGCCCGG TTCTTTTTGT CAAGACCGAC  
 ACAAGGCCGA CAGTCGCTC CCGCGGGGCC AAGAAAAACA GTTCTGGCTG

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

## FIG. 29(contd.) 83/93

```

8601 CTGTCCGGTC CCTGAATGA ACTGCAAGAC GAGSCAGCGC GGCTATCGTG
      GACAGGCCAC GGGACTTACT TGACGTTCTG CTCCGTCGCG CCGATAGCAC
8651 GCTGGCCACG ACGGGCGTTC CTTGCCGACG TGTGCTCGAC GTTGTCAC TG
      CGACCGGTGC TGGCCGCAAG GAACGGGTGC ACACGAGCTG CAACAGTGAC
8701 AAGCGGGAAG GGA CTGGCTG CTATTGGGG AAGTGGCGGG GCAGGATCTC
      TTGGCCCTTC COTGACCGAC GATAACCCGC TTACCGGCCG CGTCTAGAG
8751 CTGTCACTTC ACCTTGCTCC TGCCGAGAAA GTATCCATCA TGGCTGATGC
      GACAGTAGAG TGGAACGAGG ACGGCTCTTT CATAGTAGT ACCGACTACG
8801 AATGCGGGCG CTGCATACGC TTGATCCGCG TACCTGCCCA TTCGACCAAC
      TTACGCGCGC GACGTATGCG AACTAGGCGG ATGGACGGGT AAGTGCTGG
8851 AAGCGAACA TCGCATCGAG CGAGCACGTA CTCGGATGGA AGCGGCTCTT
      TTGCTTTGT AGCGTAGCTC GCTCGTGCAT GAGGCTACCT TCGGCCAGAA
8901 GTCGATCAGG ATGATCAAGA GCATCAGGGG CTCGCGCCAG CCGAAGTGT
      CAGCTAGTCC TACTAGTTCT CGTAGTCCCG GAGCGCGGTG GGCTTGACAA
8951 GCGCAGGCTC AAGCGGAGCA TGCCCGAAGG CGAGGATCTC GTCTGACCC
      GCGGTCCGAG TTCCGCTCGT ACGGGCTGCC GCTCCTAGAG CAGCACTGGG
9001 ATGGCGATGC CTGCTTGCCG AATATCATGG TGGAAATAG CCGCTTTTCT
      TACCGCTACG GACGAACGGC TTATAGTACC ACCTTTTACC GCGCAAAAGA
9051 GGATTCTATG ACTGTGGCCG GCTGGGTGTG CGGACCGCT ATCAGGACAT
      CCTAAGTAGC TGACACCGGC CGACCCACAC CGCCTGGCGA TAGTCTGTGA
9101 AAGCTTGGCT ACCGTGATA TTGCTGAAGA GCTTGGCGC GAATGGGCTG
      TCGCAACCGA TGGGCACTAT AACGACTTCT CGAACCGCGC CTACCCGAC
9151 ACCGCTTCCCT CGTGCTTAC GTATCGCCG CTCGCGATTC GCAGCGCATC
      TGGCGAAGA GCACGAAATG CCATAGCGGC GAGGGCTAAG CGTCGCTAG
9201 GCCTTCTATC GCCTTCTTGA CGAGTCTTTC TGAGCGGAC TCTGGGTTTC
      CGGAGATAG CGGAAGAACT GCTCAAGAAG ACTCGCCCTG AGACCCCAAG
9251 GAAATGACCG ACCAAGCGAC GCCCAACCTG CCATCAGAG ATTTCGATTC
      CTTTACTGGC TGGTTCGCTC CGGGTTGGAC GGTAGTGCTC TAAAGCTAAG
9301 CACCGCGCGC TTCTATGAAA GGTGGGCTTT CGGAATCGTT TTCGGGAGC
      GTGGCGCGCG AAGATACTTT CCAACCCGAA GCCTTAGCAA AAGGCCCTGC
9351 CCGGCTGGAT GATCCTCCAG CGCGGGGATC TCTAGTGGA GTTCTTCGCC
      GCGCGACCTA CTAGGAGGTC GCGCCCTAG AGTAGCACTC CAAGAGCGG
9401 CACCTTAGCG CGAGGCTAAC TGAACAAGG AAGGAGACAA TACCGGAAG
      GTGGATCCC CCTCGATTG ACTTGTGTC TTCTCTGTIT ATGCCCTTCC
9451 AACCCCGCCT ATGACGGCRA TAAAGACA GAATAAAGC CACGGTGTG
      TTGGCGCGCA TACTGCCCTT ATTTTCTGT CTATTTTTC GTGCCACAAC
9501 GGTCTTTGT TCAATAAGCC GGGGTTCTGT CCCAGGCTG GCACTCTGTC
      CCAGCAACA AGTATTTGCG CCCAAGGCA GGTCCCGAC CGTGAGACAG
9551 GATACCCAC CGAGACCCCA TTGGGGCCAA TACCCCGCG TTCTTCCCTT
      CTATGGGGTG GCTCTGGGGT AACCCCGGT ATGCGGCGC AAGAGGGA
9601 TTCCCAACCC CACCCCCCAA GTTCGGGTGA AGGCCAGGG CTCGACCCA
      AAGGGTGGG GTGGGGGTT CAAGCCACT TCCGGTCCC GAGCGTCGT
9651 ACCTCGGGGC GGCAGGCCCT GCCATAGCCT CAATTCCTT AGCTCGAGG
      TGCAGCCCG CCGTCCGGGA CGGTATCGGA GTTAAAGGA TCCGAGCTCC
9701 GCGGCCACCG CGGTGGAGT CAGCTTTTG TTCCTTTAG TGAGGGTTAA
      CGGCGGTGGC GCCACCTCGA GGTGAAAAC AAGGGAATC ACTCCCAAT
9751 TTTCCGAGCTT GCGTAATCA TGGTCATAG TGTTCCTGT GTGAAATGT
      AAAGCTCGAA CCGCATAGT ACCAGTATCG ACAAAGGACA CACTTTAACA
9801 TATCCGCTCA CAATTCACA CAACATACGA GCCGGAAGCA TAAAGTGTAA
      ATAGGCGAGT GTTAAGGTGT GTTGTATGCT CGGCTTCTGT ATTTACATT
9851 AGCCTGGGT GCCTAATGAG TAGGCTAACT CACATTAAT GCGTTCGCT
      TCGGACCCCA CGGATTAATC ACTCGATTGA GTGTAATTAA CGCAACGCGA
9901 CACTGCCCCG TTTCCAGTGC GGAACCTGT CGTCCAGCA TCGCGAGCAC
      GTGACGGCG AAAGGTCAGC CTTTGGACA GCACGGTCT AGCGCTCGTG
9951 TTTTCGGGGA AATGTGCGCG GAACCCCTAT TTGTTATTT TTCTAATAC
      AAAAGCCCT TTACACGCGC CTTGGGGATA AACAATAAA AAGATTATG
10001 ATTCAAATAT GTATCCGCTC ATGAGACAA AACCTGATA AATGCTTCAA
      TAAGTTTATA CATAGCGAG TACTCTGTTA TTGGACTAT TTACGAAGTT

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

84/93

## FIG. 29(contd.)

```

10051 TAATATTGAA AAAGGAAGAG TATGAGTATT CAACATTTCC GTGTGCCCCCT
ATTATAACTT TTTCCCTTCTC ATACTCATAA GTTGTAAGG CACAGCGGGA
10101 TATTCCCTTT TTTGCGGCAT TTTGCCTTCC TGTTTTGTCT CACCCAGAAA
ATAACGGAAA AAACGCCGTA AAACGGAAGG AAAAAACGA GTGGGTCTTT
10151 CGCTGGTGAA AGTAAAAGAT GCTGAAGATC AGTTGGGTGC ACGAGTGGGT
GCGACCACTT TCATTTCTTA CGACTTCTAG TCAACCCACG TGCTACCCCA
10201 TACATCGAAC TGGATCTCAA CAGCGGTAAG ATCCTTGAGA GTTTTCGCCC
ATGTAGCTTG ACCTAGAGTT GTCGCCATTC TAGGAACCTT CAAAAGCGGG
10251 CGAAGAACGT TTTCCAAATGA TGAGCACTTT TAAAGTCTG CTATGTGGCG
GCTTCTTGCA AAAGGTACT ACTCGTGAAA ATTTCAAGAC GATACACCCG
10301 CGGTATTATC CCGTATTGAC GCCGGGCAAG AGCAACTCGG TCGCCGCATA
GCCATAATAG GGCATAACTG CGGCCCGTTC TCGTTGAGCG AGCGCGGTAT
10351 CACTATTCTC AGAATGACTT GGTGAGTAC TCACCACTCA CAGAAAAGCA
GTGATAAGAG TCTTACTGAA CCAACTCATG AGTGGTCAGT GTCTTTTCGT
10401 TCTTACGGAT GGCATGACAG TAAGAGAATT ATGCAGTGCT GCCATAACCA
AGAATGCCTA CCGTACTGTC ATTCTCTTAA TACGTCACGA CGGTATTGGT
10451 TGTGATATAA CACTGCGGCC AACTTACTTC TGACAACGAT CGGAGGACCG
ACTCACTATT GTGACGCGCG TTGAATGAAG ACTGTTGCTA GCCTCTTGCC
10501 TGTACGCTAA CCGCTTTTTC GCACAACATG GGGGATCATG TAACTCCCT
TTCTCGATT GGGGAAAAA CGTCTGTGAC CCCCTAGTAT ATTGAGCGGA
10551 TGAACGTTGG GAACCGGAGC TGAATGAAGC CATAACCAAC GACGAGCGTG
ACTAGCAACC CTTGGCCTCG ACTTACTTCG GTATGGTTTG CTGCTCGCAC
10601 ACACGCGATC GCGTGTAGCA ATGGCAACAA CGTTGCGCAA ACTATTAACT
TGTGGTGCTA CGGACATCGT TACCGTTGTT GCAACGCGTT TGATAATTGA
10651 GCGGAACCTAC TTAATCTAGC TTCCCGGCAA CAATTAAATAG ACTGGATGGA
CCGCTTGATG AATGAGATCG AAGGGCCGTT GTTAATTATC TGACCTACCT
10701 GCGGGAATAA GTTGCAGGAC CACTCTGCG CTGCGCCCTT CCGGCTGGCT
CCGCTTATTT CAACGTCCCT GTGAAGACGC GAGCGCGGAA GCGCGACCGA
10751 GGTTTATTGC TGATAAATCT GAGGCGCGTG AGCGTGGGTC TCGCGGTATC
CCAAATAACG ACTATTAGA CCTCGGCCAC TCGCACCCAG AGCGCCATAG
10801 ATTCAGACAC TGGGGCCAGA TGGTAAGCCC TCCCGTATCG TAGTTATCTA
TAACGTCTGT ACCCCGCTCT ACCATTCCGG AGGGCATAGC ATCAATAGAT
10851 CACGACGGGG AGTCAGGCAA CTATGGATGA ACGAANTAGA CAGATCGCTG
TGCTGTCGCC TCAGTCCGTT GATACCTACT TGCTTTATCT GTCTAGCGAC
10901 AGATAGGTGC CTCACGTATT AAGCATTGGT AACTGTCAGA CTCGCGACAC
TCTATCCACG GAGTACTTAA TTCCGTAACCA TTGACAGTCT GAGCGCTGTG
10951 TGCATTAATG AATCGGCCAA CGCGCGGGGA GAGCGGTTT GCGTATTGGG
ACGTAAATAC TTAGCCGCTT CGCGCGCCCT CTCCGCCAAA CGCATAACCC
11001 CGCTCTTCCG CTTCCTCGCT CACTGACTCG CTGCGCTCGG TCGTTCGGCT
GCGAGAAAGG GAAGGAGCGA GTGACTGAGC GACGCGAGCC AGCAAGCCGA
11051 GCGCGAGCGG GTATCAGCTC ACTCAAAGGC GGTAAATACG TTATCCACAG
CGCCGCTCGC CATAGTCGAG TGAGTTTCCG CCATTATGCC AATAGGTGTC
11101 AATCAGSGGA TAACGACGGA AAGAACATGT GAGCAAAAGG CCAGCAAAAG
TTAGTCCCTT ATGCGTCTT TTCTTGTAACA CTCGTTTTCG GGTGCTTTTC
11151 GCGAGGAACC GTAAAAAGGC CGCGTTGCTG GCGTTTTCG ATAGGCTCCG
CGGTCTTGG CATTTTCCG GCGCAACGAC CGCAAAAGG TATCCGAGGC
11201 CCCCCCTGAC GAGCATCACA AAAATCGACG CTCAGTCAG AGGTGGCGAA
GGGCGGACTG CTCGTAGTGT TTTTAGCTGC GAGTTCAGTC TCCACCGCTT
11251 ACCCGACAGG ACTATAAGA TACCAGGCGT TTCCCGCTGG AAGCTCCCTC
TGGGCTGTCC TGATATTCT ATGGTCCGCA AAGGGGAGCC TTCGAGGGAG
11301 GTGCGCTCTC CTGTTCCGAC CCTGCCGCTT ACCGGATACC TGTCCGCTT
CACGCGAGAG GACAAGGCTG GACGCGGAA TGGCTATAG ACAGGCGGAA
11351 TCTCCCTTCG GGAAGCGTGG CGCTTCTCA TAGCTCACGC TGTAGGTATC
AGAGGGAAGC CCTTCGCACC GCGAAAAGAT ATCGAGTGGC ACATCCATAG
11401 TCAGTTCGGT GTAGGTCGTT CGCTCCAAGC TGGGTGTGT GCACGAACCC
AGTCAAGCCA CATCCAGCAA GCGAGGTTCC ACCCGACACA CGTGCTTGGG
11451 CCGGTTGAGC CCGACCGCTG CGCCTTATCC GSTAACTATC GTCTTGAGTC
GGGCAAGTCC GCGTGGCGAC GCGGAATAGG CCATTGATAG CAGAACTCAG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

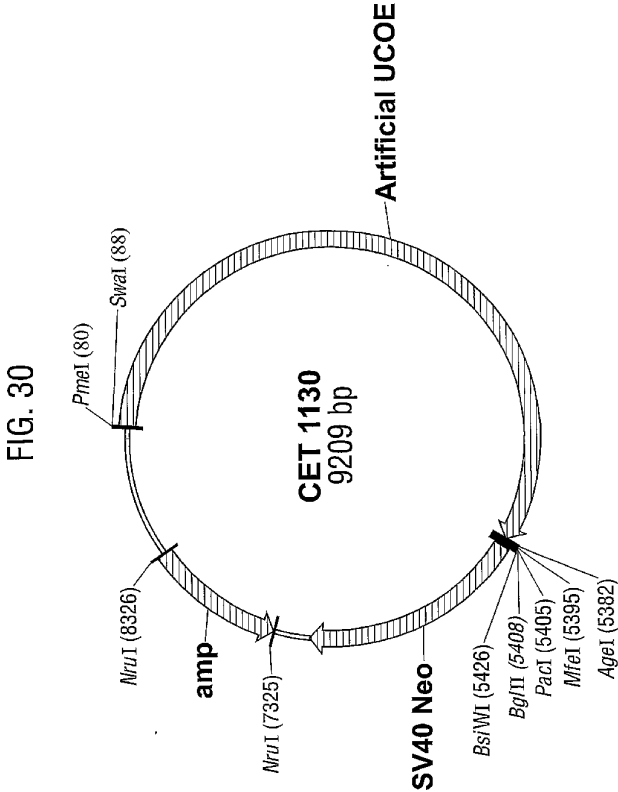
WO 02/081677

PCT/GB02/01479

85/93

```
11501 CAACCCGGTA AGACACGACT TATCGCCACT GGCAGCAGCC ACTGGTAACA
      GTTGGGCCAT TCTGTGCTGA ATAGCGGTGA CCGTCGTGGG TGACCATTGT
11551 GGATTAGCAG AGCGAGGTAT GTAGGCGGTG CTACAGAGTT CTGGAAGTGG
      CCTAATCGTC TCGCTCCATA CATCCGCCAC GATGTCTCAA GAACTTCACC
11601 TGGCCTAACT ACGGCTACAC TAGAAGGACA GTATTGGTA TCTGCGCTCT
      ACCGGATTGA TGGCGATGTG ATCTTCCTGT CATAAACCAT AGACGCGAGA
11651 GCTGAAGCCA GTTACCTTCG GAAAAAGAGT TGGTAGCTCT TGATCCGCCA
      CGACTTCGGT CAATGGAAGC CTTTTTCTCA ACCATCGAGA ACTAGGCCGT
11701 AACAAACCAC CGCTGGTAGC GGTGGTTTTT TTGTTTGCAA GCAGCAGATT
      TTGTTTGGTG GCGACCATCG CCACCAAAAA AACAAACGTT CGTCGTCTAA
11751 ACGCGCAGAA AAAAAGGATC TCAAGAAGAT CCTTTGATCT TTTCTACGGG
      TGCGCGTCTT TTTTCCTAG AGTTCCTCTA GGAAACTAGA AAAGATGCCG
11801 GTCTGACGCT CAGTGGACG AAAACTCA
      CAGACTGCGA GTCACCTTGC TTTTGAGT
```

FIG. 29(contd.)



WO 02/081677

PCT/GB02/01479

87/93

FIG. 31 CET1130 nucleotide sequence

```

1 CGTTGTAAAA CGACGGCCAG TGAATTGTAA TACGACTCAC TATAGGGCGA
GCAACATTTT GCTGCCGGTC ACTTAACATT ATGCTGAGTG ATATCCCGCT
51 ATTGGGTACC GGGCCCCCCC TCGAAGTTTA AACATTTAAA TCTAGAAGTA
TAACCCATGG CCGGGGGGGG AGCTTCAAAAT TTGTAAATTT AGATCTTGAT
101 GTGGATCCCC CGGGCTGCAG GAATTCGATA TCAAGCTCAT GGCACCTGTA
CACCTAGGGG GCCCGACGTC CTTAAGCTAT AGTTCGAGTA CCGTGGACAT
151 TTGTACTCTT ATCAGTCATT ATATGGACTT TAACTTCCCC AGATATTATT
AACATGAGAA TAGTCAGTAA TATACCTGAA ATGGAAGGGG TCTATAATAA
201 TGGCTCCCTC CATAAGACTG TGAACATCTG ACCACTGGAG TGTGCTTCC
ACCCGAGGAG GTATTCTGAC ACTCGTAGAC TGGTGACCTC ACAACGAAGG
251 CATTATATCC CTGTTATCAA GCACAAGGTC AGGCACAGAG TAAAGCTCAA
GTAATATAGG GACAATAGTT CGTGTTCAG TCCGTGCTC ATTCTGAGTT
301 AACATGTTTT GGAATGTATG ACTGGTATGA ACTCAAACC AGTAAGCTGA
TTGTACAAAA CCTTACATAC TGACCATACT TGATGTTTGG TCAATCGACT
351 TGTTTTCATT TTGAGTCTAT AAATCTAATT TTGTGGTGGT TTTGTGTATG
ACAAAAGTAA AAATCAGATA TTTAGATTAA AACACCACCA AAACACATAC
401 CCTCAAGGCT CAAATGTAA AATTTAATAT TATGTGACCA AAGAAAGTTA
CGAGTCCGAG GTTTAATATT TTAATATATA ATACACTGGT TTCTTCAAT
451 TAACCCAGAA CTCAATTTCC TCACCTTCAA AATGGGGCAG TTCTCTCACTC
ATGGGCTCTG CAGTTAAAGG AGTGAAGTT TTAACCCGTC AAAGAGTGAG
501 ATTGGTCTGC TGTACAGATT TTAATGAGCT CATGCACAAA CAGCCCTTTA
TAACCCAGAG ACAGTGCTAA AATTACTCGA GTACGTGTTT GTCCGGAAAT
551 TATAAGGTAA GTGCTGGATA AATGTTGGCT ACTATAATAA AATAAGCTC
ATATTCCATT CACGACCTAT TTACAACCGA TGATATTATT TTAATCCGAG
601 TAAGATACTT GCTCAGCACA AGTACTACCC AAGAGTATGC ACTGTAAGTA
ATTCTATGAA CCACTCGTGT TCAATGATGG TTCTCATACG TGACATTCAT
651 AACTGACAAA ATTGTGTATC TAAAACTGGC CAGATGAAAG AGAAACTTTT
TTGACTGTTT TAACACATAG ATTTTGACCG GTCTACTTTC TCTTTGAAAA
701 AAGGGGCCCT TCTGCGTGCC CGACACTGTG CTAGGCATCT ACACATATCCC
TTCCCGCGGA AGACGCAACG GCTGTGACAC GATCCGTGAG TGTGATAGGG
751 GACCCGAGAA ACCGACTCTG GACCCAGAGG AACTTACCAA GCCTCCAGCA
CTGGGCTCTT TGGCTAGACG CTGGGCTTCC TTGAATGGTT CGGAGGTCTG
801 TCTTGTCGAG CCCTACTCAT GGGACCTCTT GGATACCCAC CCTTGTCTTT
AGAACACGTC GGGATGAGTA CCTTGGTAGA CCTATCGGTC GGAACAGAAA
851 ACAGGGAGCA GAACACACCT CTTATGTGTC AGAAAAACAA GTCACGGAAG
TGTCCCTCGT CTTGTGTGGA GAATACACAG TCTTTTGTFT CAGGTCCTTC
901 TATATTTTTA CCTGAGGCAA TATCTGAAAA TTGTATGCTA CAGCCTCCAA
ATATAAAAAA GGAATCCGTT ATAGACTTTT AACATACGAT GTCCGAGGTT
951 AGTGAATCTT CCTCTCAGTA CCTCTCTTCT AGGCACATGG AGCCCTTTCT
TCACTCAGAA GGAAGAGTAT GGAGAGAAGA TCCGTGTACC TCGGGAAAGA
1001 TCCAAGTATT ATGTTTAACC ACTTAATGAA TGAAGTCTCT AACTGTCTTA
AGGTTCATAA TACAATTTGG TGAATTAATCT ACTTCAGGAC TTTGACGAAT
1051 CCCATGCTCC CTATAATCTC TGAGTAATCT TCCTTTTCCA CAACCTCAGG
GGGTACGAGG GATATTAGAG ACTCATAGA AGGAAAAGGT GTTGGAGTCC
1101 CATAATCTCA TCTTCTGTTT CTATTACAA TTTCAAATCT GGAAGGGA
GTATTAGAGT AGAAGACAAA GATAATGTTA AAGTTTAAGA CTTTTCCTT
1151 AGTTGTGGTC TGGAATTATA TGGTCCAGAT GATCTGAAAC AAAAAGGACA
TCAACACCCG ACCTTAATAT ACCAGGTCTA CTAGACTTTG TTTTCCCTGT
1201 GCACTATTAG TAATCAATTA GTTTTGAAGA CAGTCTAATA ATTTGCTGTC
CGTGATAATC ATTAGTAAAT CAAAACTTCT GTCAGATTAT TAAACGACAG
1251 TCTAAGTAC TATATTTCCC ATAGTCTGG CATTTTAGAT AAAGGGTCAT
AGATTTCAATG ATATAAGGGA TATCAAGACC GTAAATCTA TTTCCAGTA
1301 AAATTAATG CCTATATGGT GACATTATTC AGTGATTGAG ACTTCACAGC
TTTAATTTAC GGTATACCA CTGTAATAAG TCACTAAGTC TGAAGTGTG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 31(contd.) 88/93

```

1351. CTTTTTTTTT TTTTACAAA GGTGTTCAG GCATGAAAAA TTTTAAAGTA
      GAAAAA AAAAATGTTT CCACAAGGTC CGTACTTTTT AAAATTTTCAT
1401. CTATACCTTT CCTAATTTTA CTTTAAAGT TGTCTGGAA ATATCTGGGT
      GATATGGAAA GGATTAATAA GGAATTTCA ACAGGACCTT TATAGACCCA
1451. TGACAAAGGC GATGAAACTG AACTGAGACT TAAAAAAGT ATTACCCACC
      ACTGTTTCCG CTACTTTGAC TTGACTCTGA ATTTTTTTTC TAATGGGTGG
1501. TGGTGTGCA CAAGCCTGCT TATGTCCAA TCTCCAGTCT AGGGTCTGAT
      ACCAACACGT GTTCGGACGA ATACAGGGTT AGAGGTGAGA TCCAGACTA
1551. GCTCCTTGCT GCAGTAATAT GCTTTGTGGC ATCTGGAGCA CGTTTGGGG
      CGAGGAACGA CGTCATTATA CGAACACCG TAGACCTCGT GCAAAACCCC
1601. CCTAAACAGC CACAAACCTT GCAGAGATGA GCACCAGACT TAAGCTGGAG
      GGATTTGTCG GTGTTTGGGA CGTCTCTACT CGTGGTCTGA ATTCGACCTC
1651. ACACACAGAT TCTCCTGTTT CTGGGGGAGG ATTCTCAGAA GGTGGCTCAT
      TGTGTGACTA AGAGACAAA GACCCCTCC TAAGAGTCTT CCACCGAGTA
1701. ATGAGTAAAA ATCGTTTTTC CTGGGTAGTT GATTCTTAAA AACTAAAAAA
      TACACATTIT TAGCAAAAAG GACCCATCAA CTAAGGATTT TTGATTTTTT
1751. GAATAACAGG AAAAGTTTTA TCTTCAAAAC AAACAGCAAT TCACATATTT
      CTATATGCTC TTTTCAAAAT AGAAGTTTGT TTTGTCTTA AGTGTATAAA
1801. TATCCTCTGC ACGTAAAACT GAAAATAACA ACAACAAAAA AGAATGAAA
      GTTATGCTC TCAGCAATAA GCTTTTAAAA TCCGAAACT AGATTCTGTG
1851. GTTTTTGCTT AGTCTTATT CGAAAATTT AGGTCTTTGA TCTAAAGCAG
      CAAAAACGAA AACTGAGTTG CCTCCTAGAG GTGGTTTGA TTAATCAAT
1901. CGGTACACGC TGTACTCAAC GGAGGATCTC CACCAAACTC AATTAAGTTA
      GCCATGTGCG TTGACTCAAC AAAAATACGA AAAAGCTACT
1951. TAATAAGCACT GATCGTAAAG AACGACTGCC AAAAATACGA AAAAGCTACT
      ATTATTCTGA CTAGCAATTC TTGCTGACCG TTTTATGCT TTTTCCATGA
2001. GGGATCCATC TTTCCAGAC AATTTCTATT ATCTGAATTA ACACCAATAC
      CCCTAGGTAG AAAGGTTCTG TTAAGATATA TAGACTTAAT TGTGGTATGG
2051. TGGTACCCAC TGATTAATAA CTGGGGGTTA CCAATGCGCG TGGCCACAGT
      ACCATGGGTG ACTAATTTTC GACCCCAAT GGTACGCGC ACCCTGTCA
2101. TAGAAGCTTA TGTAGCAAAA ATGAGCACAT CCTGSAAGGG CCGCGAGAA
      ATCTTCGAAT ACATCGTTT TACTCGTGA GACTTCCCG GGGCCCTCTT
2151. GGTGCTCCTG GGGCAGCGCG GAGAGGGAGC TCTGAGGCTG GGGCGGACG
      CCACGAGGAC CCGGTGCGCG CTCTCCCTCG AGACTCCGAC CCGCCCTCTG
2201. GGTGCTTCCC GCGTCCCGC TGGTCGCTCC CGGAATTAAC GCGCGCACG
      CCACGAACCG CCGCAGGGGG ACCAGCGAGG GCCTTAATTG CCGCGCTGC
2251. CGTCGGAGGC ATGGCCCGT CCGCAGCGCG TTTGGCGCT CACCTCGAG
      GCAGCCTCCG TACCGGGGCA GGGCTGGGG AAAACCGCGA GTGGAGGCTC
2301. GCGCGCACAG CACGGCTGCT CCGCGCAGCA GAAGAGGAAG ATGAGCGGT
      GCGCGCTGTC GTGCGCAGCA GCGCGCTGCT CTTCTCCTTC TACCTCGCCA
2351. GGAAGGCGTC CCGCGCGCCA GCGAGCGGCG CATAACCTG CAGCAGGAAG
      CTTTCCGAC GCGCGCGGCT CCGTCGCGCG GTATGTGGAC GTGCTCCTTC
2401. GAGAGCGGSC GCGCGCACAG CTCGAGGSC AGGGCTGGG GCGCGGCTG
      CTCTCGCCCG CCGCGCTGTC GAGGCTCGG TCCCGGACCC GCGCGCGCTC
2451. CCGCGCGCG CCGAGCCATG CCGCGCGCG GCGCGCTG GCGCGCTG
      GCGCGCGCG GGTGCGGTAC GCGCGCGCG GCGGTGGAAC GACCCCTTGA
2501. GGTGCTGCG CAOTCGCCAC GCGCGCGCG ACTCGCGAA GCGCGCTG
      CGAGCGACGC GTGAGCGGTG GCGCGCGCG TGAGCGGCTT GCGGTGAGG
2551. ACAGGCTTGG CCGCGCGCG AGCATGCGG GCGCGGCTT GCGGTGAGG
      TGTCCGACG GCGCGCGCG TCGGTACGCC CCGCGCGCG GCGCGGAGG
2601. GCAGCCACA GGTGGGTGCG AAGCGGAAA TCGGCGCGG GCGCGGAGG
      CGTGGGTGCT CGACCCAGCC TTCCGCTTT AGCCGCGCG CCGCGCTTCC
2651. CAAGAGGCGG GCACCTTTCC GGAGGACAG AGCGGGAAC GCGCTGACG
      GTTCTCGCG CGTGAAAGG CCTCCTGTC TCCGCTTTG GCGAGACTGC
2701. GGAGCGGTG CAGGACCAAT GCGAGGGAAC GGGGAGAGG AAACCTCTG
      CCTCGCAAC GTCTGCTGTA CGCTCCTTG CCGCTCTCC TTTGGAGAGC
2751. GCATCAGCCC GCGCCCTGCG GCCTCTGCT CCGAGCGCT TTCCTGGTGC
      CTTAGTCGG GCGGGGACG CGGAGACGGA GGCTCGGCGA AAGGACCAAG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 31(contd.) 89/93

2801 CTCGGGGTGC TCTGGGATGG TTCTGGTCTT TGGGAGAGTG GCAGCTGGTG  
 GAGGCCACAG AGACCCATACC AAGACCAGAA ACCCTCTCAC CGTCGACCAC  
 2851 ACGGCCCTCC GCTCACTCTT GCACATGTCT TGCTGTGGGC CTGCGGGTGG  
 TGCCGCGAGG CGAGTGGAGA CGTGTACAGA ACGACACCCG GACGCCACCC  
 2901 CCGCCAGGGA GGCAGAGGCC TCCCGCAAAC CTTCCTGCT GGTGTCCACC  
 GCGGGTCCCT CCGTCTCGGG AGGGCGTTTG GAAGGGACGA CCACAGGTGG  
 2951 TCAGGGGTGTG GGAACCTGT GCGCTGGCCG AGTGCTAAC AAGAGTAGGC  
 AGTCCACAC CTTTGGACA CCGACCCGGC TCACGATTGG TTCTCATCCG  
 3001 AGTGAAAGAC AATGAAGST TGAACAGGTA AAGTGAGGAC CCTACAGCGG  
 TCACTTCTTG TTTACTTCCA ACTTGTCCAT TTCACTCCTG GGATGTCGCC  
 3051 AAACCAAGAA TCCTGTGTGC CTGAGAGTAA TGAAGAAGCC TCTGCAGAAG  
 TTTGGTTCTT AGGACACACG GACTCTCATT ACTTCTTCGG AGACGTCCTC  
 3101 AGTCTTTTCT GTCACTCTTA AGTCTCTGT TTTAATGTTA GTCGTGGCTT  
 TCAGAAAAGA CAGTCAGAA TCCAGAGACA AAATTACAAT CACGACCGAA  
 3151 GCTGTACCTG AATCCAAGG GAGGAGTSTA TAATGAGGCA TGGCCACCC  
 CGACATGGAC TTAAGGTTC CTCTCACAT ATTACTCCGT ACCGGTTGGG  
 3201 CCACCTCCCA TCATTGCCTG AACTAGTTTT TCAGGTTAAC TTCAGAAATG  
 GGTGAAGGGT AGTAACGGAC TTGATCAAAA AGTCCAAATG AAGTCTTACG  
 3251 CCTTGGTACC GCGGGCCGCC TCTGTGGTCC CACGCCACTG ATCGCTGCAT  
 GGAACCATGG CCGCCGGGGG AGACACCAAG GTGCGGTGAC TAGCGACGTA  
 3301 GCGCCACACC TGGGTACACA CAGTCTGTGA TTCCCGGAGC AGAACGGACC  
 CGGTGGTGG ACCCATGTGT GTCAAGACAT AAGGGCCCTG TCTTGCTGG  
 3351 CTGCCCAACC GGTCTTGTGT GCTACTCAGT GGACAGACCC AAGGCAAGAA  
 GACGGGTGGG CCAGAACACA CGATGAGTCA CCTGTCTGGG TTCCGTCTCT  
 3401 AGGGTGACAA GGACAGGGTC TTCCAGGCT GGTCTTGAAT TCCTAGCAAC  
 TCCCACTGTT CCTGTCCAG AAGGGTCCGA CCGAACTCA AGGATCGTGG  
 3451 GCGCCGCCCC CAATCCTCTG TGGCACATGG AGTCTTGGTC CCGAGATCC  
 CGGGGGGGGG GTTAGGAGAC ACCGTGTACC TCAGAACCAAG GGGTCTCAGG  
 3501 CCCAGCGGCC TCCAGATGGT CTGGGAGGGC AGTTCAGTGT TGGCTGCGCA  
 GGGTCCCGGG AGGTCTACCA GACCCCTCCG TCAGTCCGAC ACCGACGCGT  
 3551 TAGCAGACAT ACAACGGACG GTGGGCCCG ACCCAGGCTG ATAGACCCCA  
 ATCGCTGTGA TGTGCTGTC CACCCGGGTC TGGGTCCGAC ACATCTGGGT  
 3601 GCGCCGCCCG CCGCGAGTGC CTAGGTCAAC CACTAACGCC CAGGCGCTGG  
 CGGGGGGGCG GGGCGTCACG GATCCAGTGG GTGATTGGCG GGTCCGAGCC  
 3651 TCTTGGCTGG GCGTGACTGT TACCCTCAAA AGCAGGCAGC TCCAGGGTAA  
 AGAACCGACC CGCACTGACA ATGGGAGTTT TCGTCCGTGG AGGTCCCATT  
 3701 AAGGTGCCCT GCGCTGTAGA GCGCACTTCC TTCCCGGGC TCGGCTGGG  
 TTCCACGGGA CGGACATCT CCGGTGAAGG AAGGTCCCG ACCCGACCC  
 3751 TAGGTTTGTA GCTTCATCA CCGGCCACCT CCAGCCACTG GACCCCTGGC  
 ATCCAAACAT CGGAAGTAGT GCGCGGTGGA GGTCCGTGAC CTGGCGACCG  
 3801 CCCTGCCCTG TCCTGGGGAG TGTGCTCCTG CGACTCTAAT GCGCGCAAGC  
 GGGACGGGAC AGGACCCCTC ACACAGGAC GCTGAGATTA CCGGCTTCG  
 3851 CACCTGACTC CCGCAACACC ACACCTTACC TCTCAAGCCC AGGTCTCTCC  
 GTGGACTGAG GGGGTTGTGG TGTGAGATGG AGAGTTCCGG TCCAGAGAGG  
 3901 CTAGTGACCC ACCCAGCACA TTTAGCTAGC TGAGCCCCAC AGCCAGAGGT  
 GATCACTGGG TGGGTCGTGT AAATCGATCG ACTCGGGGTG TCGGTCTCCA  
 3951 CCTCAGGCCC TGCTTTCAGG GCAGTTGCTC TGAAGTCGGC AAGGGGGAGT  
 GGAGTCCGGG ACGAAAGTCC CFTCAACGAG ACTTCAGCCG TTCCCTCTCA  
 4001 GACTGCTTGG CCACTCCATG CCTCCAAAGA GCTCCTTCTG CAGGAGCGTA  
 CTGACGGGACC GGTGAGGTAC GGGAGGTTCT CGAGGAAGAC GTCTCTGCAT  
 4051 CAGAACCCAG GGCCTGGCA CCGTGCAGA CCTGGGCCA CCCCACCTGG  
 GTCTTGGGTC CCGGGACCGT GGGCACGTCT GGGACCGGGT GGGGTGGACC  
 4101 GCGCTCAGTG CCCAAGAGAT GTCCACACCT AGGATGTCCC CGGGTGGGTG  
 CGCGAGTCAC GGGTCTCTTA CAGGTGTGGA TCCTACAGGG CCGCACCCAC  
 4151 GGGGGCCCGA GAGACGGGCA GGGCGGGGG AGGCCTGGCC ATGCGGGGCC  
 CCGCGGGGCT CTCTGCCGCT CCGGCCCCCG TCGGGAACGG TACGCCCCGG  
 4201 GAACCGGGCA CTGCCACGCG TGGGGCGCG GGGCCACGGC CGCGCCCCCG  
 CTGCGCCCGT GACGGGTGCG ACCCGCGGCC CCGGTGCCG CGCGCGGGGG

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 31(contd.)<sup>90/93</sup>

4251 AGCCCCCGGG CCCAGCACCC CAAGGCGGCC AACGCCAAAA CTCTCCCTCC  
 TCGGGGGCCC GGGTCGTGGG GTTCGCGCGG TTGCGGTTTT GAGAGGGAGG  
 4301 TCCTCTTCCT CAATCTCGCT CTCGCTCTTT TTTTTCCTCG CAAAAGGAGG  
 AGGAGAAGGA GTTAGAGCGA GAGCGAGAAA AAAAAAAGC GTTTCCTCC  
 4351 GGAGAGGGGG TAAAAAATG CTGCACTGTG CGGCGAAGCC GGTGAGTGAG  
 CCTCTCCCCC ATTTTTCAC GACGTGACAC GCGGCTTCGG CCACTCACTC  
 4401 CGGCGCGGGG CCAATCAGCG TCGGCGGTTC CGAAAGTTGC CTTTATGGC  
 GCGCGCGCCC GGTAGTCGG ACAGCGCAAG GCTTCAACG GAAATACCG  
 4451 TCGAGCGGCC GCGGCGGGG COTATAAAC CCAGCGCGCG GACGCGCCAC  
 AGCTCGCGCG CGCGCGCGG GATATTTTG GGTGCGCGCG CTGCGCGGTG  
 4501 CACCGCGGAG ACCGCGTCCG CCCGCGAGCA CAGAGCCTCG CTTTGCCTGA  
 GTGGCGGCTC TGGCGCAGGC GCGCGCTCGT GTCGCGAGC GGAACCGGT  
 4551 TCGCGCGCCC GTCCACACCC GCGCGCAGGT AAGCCGCGCC AGCCGACCGG  
 AGGCGGCGGG CAGGTGTGGG CGGCGGTCCA TTGCGGCGCG TCGGCTGGCC  
 4601 GGCTATGCGCG CGCGGCCCTT CGCCGTGCA GAGCGCGCGT CTGGGCGGCA  
 CCGTACCGCG GCGCGCGGAA CGGCGCACGT CTCGCGGCGA GACCGCGCGT  
 4651 CGCGGGGGCG CATGGGGCGG AACCGGACCG CCGTGGGGGG CGCGGGAGAA  
 CGCCCCCGCG GTACCCCGCC TTGGCTTGGC GGCACCCCGC CGCGCTCTT  
 4701 CGCGCTGGCG CTCGCGAGAT GGGGGACACC CCACGCGAGT TCGCAGGCGC  
 CGGGACCCCG GAGGCTCTTA CCCCCTGTGG GGTGCGGTCA AGGCTCCGG  
 4751 GAGGCTCGCG TCGGCGGGCG GCGCTCCGGG GGTGCGGCTC TCGGCGCGGG  
 CTCGCGCGCG AGCGCGCGCG CGCGAGGCCC CCACGCGGAG AGCCCCCGCC  
 4801 GGCACCCGCG GGGGTCTTTG AGACTCGGCC CGAGAACGGT TACCCCTAGC  
 CCGTTGGCGG CCCGAGAAAC CCCCCTCAGG CCGGCTGGGG GCTGGGGCGC  
 4851 CACGGTGGCG CGGCGGTAGC CCCCCTCAGG CCGGCTGGGG GCTGGGGCGC  
 GTGGCACCGC CGCGCATCG GGGCGAGTCC GGGCGACCGC CGACCCCGCG  
 4901 CATGCGCGTG CGCGCTGCTC CTTTGGGCGC TAACTGCGTG CGCGCTGGGA  
 GTACGCGCAC GCGGACCCAG GAAACCCGCG ATTGACGCGC GCGCGACCT  
 4951 ATTGCGCTTA ATTGCGCGTG CGCGCTGGGA CTCATGGCGC CTAATCGCGC  
 TAACCGCGAT TAACGCGCAC GCGGACCCCT GAGTTACCGC GATTAGCGCG  
 5001 GTGCGTCTTG GGGCGCGCG GCTTGCGCCA CTTCTCTGCC GAGCGGCTGG  
 CACGCAAGAC CCGCGCGCGG CGAACGCGGT GAAGGACGGG CTCGCGGACC  
 5051 CGCGCGAGGG TGTGGCGCTT GCGTGCAGCG CGCGGACCGG CTCGCTGTCT  
 GCGGGGTCCC ACACCGGCGA CGCACGCGCG CGCGCTGGGG CAGCGACAAA  
 5101 GAACCGGGCG GAGCGCGGGG TGGCGCGCGG TTGGGAGGGG GTTGGGGCCT  
 CTTGGCGCGC CTCGCGCGCG ACCGCGGGCC AACCTCCCCC CAACCCCGGA  
 5151 GGCCTCTCTG CGCGCGCGCG GGGGACGCGT CCGACCACTG TTTGCTTTT  
 CCGAAGGACG GCGCGCGCGC CCCCCTGCGA GGCTGGTCA CAAACGAAAA  
 5201 ATGTAATAAA CGCGCGCGCG CCGGCTTCTT TTGTCCCCAA TCTGGGCGCG  
 TACCATTATT GCGCGCGCGG GCGCGAAGGA AACAGGGGTT AGACCGCGCG  
 5251 CGCGCGCGCG CCGTGGCGCG CTAAGGACTC GCGCGCGCGG AAGTGGCCAG  
 CGCGCGCGCG GGGACCGCGG GATTCTGAG CCGCGCGCGC TTCACCGGTC  
 5301 GCGCGGGCGG ACTTCGGCTC ACAGCGCGCG CGGCTATTCT CGCAGCTCAC  
 CCGCCCCCGC TGAAGCGGAG TGTGCGCGCG CCGGATAAGA CGCTCGAGTG  
 5351 CATGCGGTC GCCACCATGA GCTTATCGAT ACCGCTGGCG CGCCAAATGT  
 GTACGGCCAG CGGTGGTACT CGAATAGCTA TGGCCACCGC GCGGTTAACA  
 5401 TAATAAGAT CTGGCCCAAT GGGCGTACG AATTTGAGGC GGAAGAACC  
 ATTAATTCTA GACCGGGTTA CCGGCGATGC TTAACTCCG CTTTCTTGG  
 5451 AGCTGTGGAA TGTGTGTGAG TTAGGGTGTG GAAAGTCCCC AGGCTCCCCA  
 TCGACACCTT ACACACAGTC AATCCACAC CTTTCAGGGG TCCGAGGGGT  
 5501 GCAGGCAGAA GTATGCAAGC CATGCATCTC AATTAGTCAG CAACGAGGTG  
 CGTCCGTCTT CATACGTTTC GTACGTAGAG TTAATCAGTC GTTGGTCCAC  
 5551 TGGAAAGTCC CAGGCTTCCC CAGCAGGCGA AAGTATGCAA AGCATGCATC  
 ACCTTTACAG GGTCCGAGGG GTGCTCCGTC TTCATACGTT TCGTACGTAG  
 5601 TCAATTAGTC AGCAACCATG GTCGCGCGCC TAACTCCGCG CATCCGCGCC  
 AGTAATACAG TCGTTGCTAT CAGGGCGGGG ATTGAGGCGG GTAGGGCGGG  
 5651 CTAACCTCCG CAGTTCGCG CCAATCTCCG CCCCATGCGT GACTAATTTT  
 GATTGAGGCG GGTCAAGGCG GGTAAAGGCG GGGGTACCGA CTGATTAAAA

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 31(contd.)<sup>91/93</sup>

```

5701 TTTTATTTAT GCAGAGGCGG AGGCGGCGTC GGCTCTGAG CTATFCCAGA
    AAAATAAATA CGTCTCCGGC TCCGGCGGAG CCGGAGACTC GATAAGGTCT
5751 AGTAGTGAGG AGGCTTTTGT GGAGGCGTAG GCTTTTGCAA AGATCGATCA
    TCATCACTCC TCCGAAAAAA CCTCCGGATC CGAAAAAGTT TCTAGCTAGT
5801 AGAGACAGGA TGAGGATCGT TTCGCATGAT TGAACAAGAT GGATTGCAACG
    TCTCTGTCTT ACTCCTAGCA AAGCGTACTA ACTTGTCTTA CTTAAGCTGC
5851 CAGGCTCTCC GGCGGCTTGG GTGGAGAGGC TATTGGGCTA TGACTGGGCA
    GTCCAGAGAG CCGGGCAACC CACCTCTCCG ATAAGCGGAT ACTGACCCGT
5901 CAACAGACAA TCGGCTGCTC TGATGCCGCC GTGTTCGGGC TGTACGCCGA
    GTTGTCTGTT AGCGGACGAG ACTACGGCGG CACAAGCGCG ACAGTCGCGT
5951 GGGGCGGCGG GTTCTTTTGT TCAAGACCGA CCGTCCGGT GCCCTGAATG
    CCGCGCGGGC CAAGAAAAAC AGTCTGGCTT GGACAGGCCA CGGAGCTTAC
6001 AACTGCAAGA CGAGGCAGCG CGGCTATCGT GGCTGGCCAC GACGGGCGTT
    TTGACCTTCT GCTCCGTCCG GCGATAGCA CCGACCGGTG CTGCGCCCAA
6051 CCGTCCGCGC CTGTGCTCGA CGTTGTCACT GAAGCGGGAA GGGACTGGCT
    GGAACGCGTC GACACGAGCT GCAACAGTGA CTTGCGCCCT CCCTGACCTC
6101 GGTATTGGGG GAAGTGCCGG GGCAGGATCT CCGTCACTCT CACCTTGCTC
    CGATAACCCG CTTACCGGCC CCGTCTTAGA GGCAGTAGA GTGGAACGAG
6151 CGCGCGAGAA AGTATCCATC ATGGCTGATG CAATGCGCGG GCTGCATACG
    GACGCGCTCT TCATAGGTAG TACCGACTAC GTTACGCGCG CGACGTATGC
6201 CTTGATCCGG CTACCTGCCC ATTCCAGCAC CAAGCGAAAC ATCGCATCGA
    GAACTAGGCC GATGGACGGG TAAGCTGTGT GTTCGGCTTG TAGCGTAGCT
6251 GCGAGCACGT ACTCGGATGG AAGCGGCTCT TGTGATCAG GATGATCAAG
    CGCTCGTGCA TGAGCCTACC TTCGGCCAGA ACAGCTAGTC CTACTAGTTC
6301 AGCATCAGGG GCTCCGCCCA GCGGAACGTG TCGCCAGGCT CAAGCGGAGC
    TCGTACTGCC CGAGCGCGGT CGGCTGACA AGCGGTCCGA GTTCGGCTCG
6351 ATGCCGACAG GCGAGGATCT CGTGTGACC CATGCGCATG CCGCTTGCC
    TACGGGCTGC CGCTCCTAGA GCAGCACTGG GTACCGCTAC GGACGAACGG
6401 GAATATCATG GTGGAAAAAT GCCGCTTTTC TGGATTCTAT GACTGTGGCC
    CTTATAGTAC CACCTTTTAC CGGCGAAAAA ACCTAAGTAG CTGACACCGG
6451 GGCTGGGTGT GCGCGACCGC TATCAGGACA TAGCGTTGGC TACCGTGAT
    CGACCCACCA CCGCCTGGCG ATAGTCTGT ATCGCAACCG ATGGGCACTA
6501 ATTGTGAAG AGCTTGGCGG CGAATGGGCT GACCGCTTCC TCGTGCTTTA
    TAACGACTTC TCGAACCGCC GCTTACCGGA CTGGCGAAGG AGCACGAAAT
6551 CGGTATCGCC GCTCCCGATT CGCAGCGCAT CGCTTCTAT CGCTTCTTG
    GCCATAGCGG CGAGGGCTAA GCGTCGCGTA GCGGAAGATA GCGGAAGAAC
6601 ACGAGTCTTT CTGAGCGGGA CTCTGGGTT CGAATAGACC GACCAAGCGA
    TGCTCAAGAA GACTCGCCCT GAGACCCCAA GCTTTACTGG CTGTTCTGCT
6651 CCGCCAACTT GCCATCAAGA GATTTCGATT CCACCGCCGC CTCTATGAA
    GCGGTTTGA CGGTAGTGT CTAAAGCTAA GGTGGCGGCG GAAGATACTT
6701 AGGTTGGGCT TCGGAATCGT TTCCGGGAC GCGCGCTGGA TGATCCTCCA
    TCCAAACCGA AGCCTTAGCA AAAGGCCCTG CCGCGCACT ACTAGGAGGT
6751 GCGCGGGGAT CTCATGCTGG AGTTCTTCGC CCACCTTAGG GGGAGGCTAA
    CGCGCCCTTA GAGTACGACC TCAAGAAGCG GGTGGGATCC CCGTCCGATT
6801 CTGAACAACG GAAGGAGACA ATACCGGAAG GAACCCGCGC TATGACGGCA
    GACTTGTGCT CTTCTCTGT TATGGCCTTC CTGGGGCGCG ATACTGCCGT
6851 ATAAAAAGAC AGAATAAAAC GCACGGTGT GGGTCGTTG TTCAATAAACG
    TATTTTCTG TCTTATTTTG CGTGCCACAA CCCAGCAAAC AAGTATTTGC
6901 CCGGGTTCTG TCCAGGGGCT GGCACTCTGT CGATACCCCA CCGAGACCCC
    GCGCCAAAGC AGGGTCCCGA CCGTGAGACA GCTATGGGT GGCTCTGGGG
6951 ATTGGGGCCA ATACGCCCGC GTTCTTCCT TTTCGCCACC CCACCCCCCA
    TAACCCCGGT TATGCGGGCG CAAAGAAGGA AAAGGGGTGG GGTGGGGGT
7001 AGTTCCGGTG AAGGCCAGG GCTCGAGCC AACGTCGGGG CCGCAGGCCC
    TCAAGCCAC TCCGGGTCC CGAGCGTCGG TTGCAAGCCC GCGTCCGGG
7051 TGCCATAGCC TCAATTCCT TAGGCTCGAG GGCGGCCACC GCGGTGGAGC
    ACGGTATCGG AGTTTAAGGA ATCCGAGCTC CCGCGGTGG CGCCACCTCG
7101 TCCAGCTTT GTTCCCTTA GTAGGGTTA ATTTGAGCT TGGCGTAATC
    AGGTCGAAAA CAAGGGAAT CACTCCCAAT TAAAGCTCGA ACCGCATTAG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 02/081677

PCT/GB02/01479

FIG. 31(contd.)<sup>92/93</sup>

```

7151 ATGGTCATAG CTGTTTCCTG TGTGAAATTG TTATCCGCTC ACAATTCCAC
TACGAGTATC GACAAAGGAC ACACCTTTAAG AATAGGCGAG TGTAAAGGTG
7201 ACAACATACG AGCCGGAAGC ATAAAGTGTA AAGCTGGGGG TGGCTAATGA
TGTGTATGAC TCGGCTTCGG TATTTACAT TCCGGACCCC ACGGATTACT
7251 GTGAGCTAAC TCACATTAAAT TCGGTGCGC TCACTGCCCC CTTTCCAGTC
CACTCGATTG AGTGTAAATA ACGCAACGCG AGTGACGGCG GAAAGGTGAG
7301 GGGAAACCTG TCGTGCCAGC ATCGCGAGCA CTTTTCGGGG AAATGTGCGC
CCCTTTCGAC AGCAGGGTCG TAGCGCTCGT GAAAAGCCCC TTACACGCG
7351 GGAACCCCTA TTTGTTTATT TTCTAAATA CATTCAAATA TGTATCCGCT
CCTTGGGGAT AAACAAATAA AAAGATTAT GTAAGTTAT ACATAGGCGA
7401 CATGAGACAA TAACCCCTGAT AAATGCTCA ATAATATTGA AAAAGGAAGA
GTACTCTGTT ATTGGGACTA TTACGAAAT TATTATAACT TTTTCCTTCT
7451 GTATGAGTAT TCAACATTTC CGTGTGCGCC TTATTCCTT TTTTGGCGCA
CATACTCATA AGTTGTAAAG GCACAGCGGG AATAAGGGAA AAAACGCCGT
7501 TTTTGGCTTC CTGTTTTCGC TCACCCAGAA ACGCTGGTGA AAGTAAAGA
AAACCGGAAG GACAAAACG AGTGGGTCTT TCGGACCACT TCATTTTCT
7551 TCGTGAAGAT CAGTTGGGTG CACGAGTGGG TTACATCGAA CTGGATCTCA
ACGACTTCTA GTCAACCCAC GTGCTCACCC AATGTAGCTT GACCTAGAGT
7601 CAGCGGGTAA GATCCTTGAG AGTTTTCGCC CCGAAGAAGC TTTTCCAAATG
TGCGCCCAT CTAGGAACCT TCAAAAGCGG GCGTCTTTCG AAAAGGTAC
7651 ATGAGCACTT TTAAGTTCT GCTATGTGGC GCGGTATTAT CCGTATTGA
TACTCTGAA AATTTCAAGA CGATACACCG CGCCATAATA GGGCATAACT
7701 CCGCGGGCAA GAGCAACTCG GTCCGCCAT ACCTATTTCT CAGAATGACT
CGGGCCGTT CTCGTTGAGC CAGCGCGGTA TGTGATAAGA GTCTACTGA
7751 TGGTTGAGTA CTACCCAGTC ACAGAAAGC ATCTACGGA TGGCATGACA
ACCAACTCAT GAGTGGTCAG TGTCTTTTCG TAGAATGCTT ACCGTACTGT
7801 TTAAGAGAAT TATGAGTGC TGCCATAACC ATGAGTGATA ACCTGCGGCG
CATCTCTTTA ATAGCTCAG ACGGTATTGG TACTCACTAT TGTGACGCGG
7851 CACTTACTTT CTGCAACGTA TCGGAGGACC GAAGGAGCTA ACCGCTTTTT
GTTGAATGAA GACTGTTGCT AGCTTCCTGG CTTCCTCGAT TGGCGAAAAA
7901 TGCACAACAT GGGGATCAT GTAACTCGCC TTGATCGTTG GGAACCGGAG
ACGTGTTGTA CCCCCTAGTA CATTGAGCGG AACTAGCAAC CCTTGGCTTC
7951 CTGAATGAAG CCATACCAA CAGCGAGCGT GACCCACGA TGGCTGTAGC
GACTTACTTC GGTATGTTT GCTGCTCCCA CTGTGGTCTG ACGGACATCG
8001 AATGGCAACA ACGTTGCGCA AACTATTAAC TGGCGAACTA CTTACTCTAG
TTACCGTTGT TGCAACGGGT TTGATAATTG ACCGCTTGAT GATGAGATC
8051 CTTCCCGGCA ACAATTAATA GACTGGATGG AGCGGATAA ACTTGCAGGA
GAAGGGCGGT TGTAAATTAT CTGACCTACC TCGGCCATAT TCAACGTCTC
8101 CCACTTCTGC GCTCGGCCCT TCGGCTGGC TGGTTTATTG CTGATAAATC
GGTGAAGACG CGAGCGGGGA AGGCCGACCG ACCAAATAAC GACTATTTAG
8151 TGAGCGCGGT GAGCGTGGT CTCGCGGTAT CATTGCAGCA CTGGGGCCAG
ACCTCGGCCA CTCGCACCCA GAGCGCCATA GTAACGTCTG GACCCGCTC
8201 ATGGTAAGCC CTCCTGATC GTAGTTATCT ACAAGACGGG GAGTCAGGCA
TACCATTCGG GAGGGCATAG CATCAATAGA TGTGCTGCCC CTCAGTCCGT
8251 ACTATGGATG AACGAAATAG ACAGATCGCT GAGATAGGTG CCTCACTGAT
TGATACCTAC TTGCTTTATC TGTCTAGCGA CTCTATCCAC GGAGTGACTA
8301 TAAGCATTGG TAACGTGTCG ACTCGCGACA CTGCATTAAAT GAATCGGCCA
ATTCTGTAAC ATTGACAGTC TGAGCGCTGT GACGTAATTA CTTAGCCGCT
8351 ACGCGCGGGG AGAGCGCGGT TCGGTATTGG GCGCTCTTCC GCTTCCTCGC
TGCGCGCCCC TCTCGCCAA ACGCATAACC CGCGAGAAGG CGAAGGAGCG
8401 TCACTGACTC GCTGCGCTCG GTCGTTCGGC TCGCGCGAGC GGTATCAGCT
AGTGACTGAG CGACGCGAGC CAGCAAGCCG ACGCCGCTCG CCATAGTCCA
8451 CACTCAAAAG CGGTAAATAG GTTATCCACA GAATCAGGGG ATAACGCAGG
GTGAGTTTCC GCCATTATGC CAATAGGTGT CTTAGTCCCC TATTGCGTCC
8501 AAAGAACATG TGAGCAAAAG GCCAGCAAAA GGCCAGGAAC CGTAAAAAGG
TTTCTGTGAC ACTCGTTTTT CCGTCTTTT CCGGTCCTTG GCATTTTCTC
8551 CCGCGTGTCT GCGTTTTTTC CATAGGCTCC GCCCCCTGA CGAGCATCAC
GGCGCAACGA CCGCAAAAAG GTATCCGAGC CGGGGGGACT GCTCGTAGTG

```

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

93/93

8601 AAAAATCGAC GCTCAAGTCA GAGGTGGCGA AACCOCACAG GACTATAAAG  
TTTTTAGCTG CGAGTTCAGT CTCACCGGCT TTGGGCTGTC CTGATATTTC  
8651 ATACCAGGCG TTTCGCCCTG GAAGCTCCCT CGTGGCTCTC CCTGTCCCGA  
TATGCTCCGC AAAGGGGGAC CTTCGAGGGA GCACCGGAGA GGACAAGGCT  
8701 CCTGCGGCT TACCGGATAC CTGTCCGCT TTCTCCCTTC GGGAAAGGCTG  
GGGACGGCGA ATGGCCTATG GACAGGCGGA AAGAGGGAAG CCTTCGCAC  
8751 CGCTTTCTC ATAGCTCAG CTGTAGGTAT CTCAGTTCGG TGTAGGTCTG  
CGCGAAGAG TATCGAGTGC GACATCCATA GACTCAAGCC ACATCCAGCA  
8801 TCGCTCCAAG CTGGGCTGTG TGCACGAACC CCCGTTTCCG CCGACCGCT  
AGCGAGGTTT GACCCGACAC ACCTGCTTGG GGGGCAAGTC GGGCTGGCGA  
8851 GCGCTTATC CGGTAACTAT CGTCTTGAGT CCAACCCGGT AAGACACGAC  
CGCGGAATAG GCCATTGATA GCAGAACTCA GGTGGGCGCA TTCTGTGCTG  
8901 TTATCGCCAC TGGCAGCAGC CACTGGTAAC AGGATTAGCA GAGCGAGGTA  
AATAGCGGTG ACCGTCCTCG GTGACCATTC TCCTAATCGT CTCGCTCCAT  
8951 TGTAGGCGGT GCTACAGAGT TCTTGAAGTG GTGGCCTAAC TACGGCTACA  
ACATCCGCCA CGATGTCTCA AGAACTTCA CACCGGATTG ATGCGGATGT  
9001 CTAGAAGGAC AGTATTTGGT ATCTGCGCTC TGTGAAGCC AGTTACCTTC  
GATCTTCTG TCATAAACCA TAGACGCGAG ACGACTTCGG TCAATGGAAG  
9051 GGA AAAAGAG TTGGTAGCTC TTGATCCGGC AAACAAACCA CCGCTGCTAG  
CCTTTTCTC AACCATCGAG AACTAGGCGG TTTGTTTGGT GCGACCATC  
9101 CGTGGTTTT TTTGTTTGA AGCAGCAGAT TACGGCGAGA AAAAAGGAT  
GCCACCAAAA AAACAAACGT TCGTCGTCTA ATGGCGCTCT TTTTTCCTA  
9151 CTCAGAAGA TCCTTTGATC TTTTCTACGG GGTCTGAAGC TCAGTGGAAAC  
GACTTCTCT AGGAAACTAG AAAAGATGCC CCAGACTGCG AGTCACCTTG  
9201 GAAAACTCA  
CTTTGAGT

FIG. 31(contd.)

## 【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/081677 A3(51) International Patent Classification: C12N 15/85,  
205/00, 219/00, 217/00, 15/11, 203/00

CROMBIE, Robert, Lachlan; Cobra Therapeutics Limited, Stephenson Building, Keele University Science Park, Keele, Staffordshire ST5 5SP (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB02/01479

(22) International Filing Date: 5 April 2002 (05.04.2002)

(74) Agents: JONES, Keith, William; Harrison Goddard Foote, Orlando House, 11c Compstall Road, Marple Bridge, Stockport SK6 5HH et al. (GB).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0108605.7 5 April 2001 (05.04.2001) GB  
60/281,605 5 April 2001 (05.04.2001) US  
0109335.0 17 April 2001 (17.04.2001) GB  
60/298,675 15 June 2001 (15.06.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GR, GM, GT, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

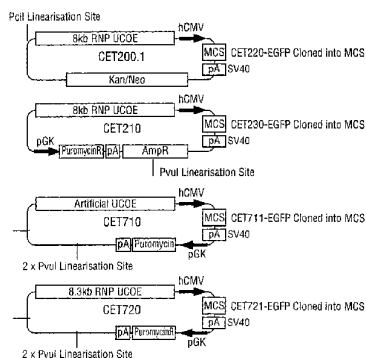
(71) Applicant: ML LABORATORIES PLC [GB/GB]; 17  
Hanover Square, London W1S 1HU (GB).

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent

(72) Inventors: WILLIAMS, Stephen, Geraint; Cobra  
Therapeutics Limited, Stephenson Building, Keele University Science Park, Keele, Staffordshire ST5 5SP (GB).

[Continued on next page]

(54) Title: IMPROVED GENE EXPRESSION



(57) Abstract: Polynucleotides and vectors comprising an expressible nucleic acid flanked by a 5' extended methylation-free CpG island and a 3' selectable marker element are disclosed. Such polynucleotides and vectors provide a means for obtaining high levels of expression of the flanked expressible nucleic acid. Preferred embodiments include combinations of 5' extended methylation-free CpG islands and 3' antibiotic resistance genes.

WO 02/081677 A3

WO 02/081677 A3



(BI), BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG). (88) Date of publication of the international search report:  
19 December 2002

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【手続補正書】

【提出日】平成15年3月18日(2003.3.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

- a. 伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、
- b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、
- c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該CpGアイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して5'～3'の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていないCpGアイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカー、で位置付けられ；該選択マーカーは、Streptomyces種から得られる抗生物質耐性遺伝子であり、そして、該発現可能な核酸の3'末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の2000bp以内である、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項2】

前記発現可能な核酸の3'末端の前記ポリアデニル化シグナルは、前記選択マーカーの近位末端の1500bp以内である、請求項1に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項3】

前記発現可能な核酸の3'末端の前記ポリアデニル化シグナルは、前記選択マーカーの近位末端の1000bp以内である、請求項2に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項4】

前記発現可能な核酸の3'末端の前記ポリアデニル化シグナルは、前記選択マーカーの近位末端の500bp以内である、請求項3に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項5】

前記抗生物質耐性遺伝子が、プロマイシン耐性遺伝子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項6】

前記プロマイシン耐性遺伝子が、Streptomyces alboniger由来のプロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子（配列番号5）である、請求項5に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項7】

前記プロマイシン耐性遺伝子が、Streptomyces alboniger由来の改変プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子（配列番号3）である、請求項6に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項8】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ネオマイシン耐性遺伝子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項9】

前記ネオマイシン耐性遺伝子が、Streptomyces fradiae由来のアミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子（配列番号4）である、請求項8に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項10】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ハイグロマイシン耐性遺伝子である、請求項1～4のいずれか1項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 1】

前記抗生物質耐性遺伝子が、*Streptomyces hygroscopicus* 由来のハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子（配列番号 6）である、請求項 1 0 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 2】

前記抗生物質耐性遺伝子が、ブレオマイシン耐性遺伝子である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 3】

前記ブレオマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillius* 由来のブレオマイシン結合タンパク質である、請求項 1 2 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 4】

前記ブレオマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillius* 由来のブレオマイシン N-アセチルトランスフェラーゼである、請求項 1 3 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 5】

前記抗生物質耐性遺伝子が、プラスチシジン耐性遺伝子である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 6】

前記プラスチシジン耐性遺伝子が、*Streptomyces verticillium* 由来のプラスチシジン S-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である、請求項 1 5 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 7】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、

b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、

c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカーで位置付けられ；該選択マーカーは、*Escherichia coli* 由来の抗生物質耐性遺伝子であるアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ（配列番号 7）であり、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 2000 bp 以内である、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 8】

単離されたポリヌクレオチドであって、以下：

a. 伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、

b. ポリアデニル化シグナルによって終結される発現可能な核酸、

c. プロモーターに作動可能に連結された選択マーカー

を含み、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカーで位置付けられ；該選択マーカーは、トランスポゾン T n 5 由来の抗生物質耐性遺伝子であるネオマイシンホスホトランスフェラーゼ（配列番号 8）であり、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 2000 bp 以内である、単離されたポリヌクレオチド。

## 【請求項 1 9】

前記伸長されたメチル化されていない C p G アイランドが、ヒト h n R N P A 2 遺伝子にわたる 8 kb の D N A フラグメントを含む、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の単

離されたポリヌクレオチド。

【請求項 20】

前記伸長されたメチル化されていない CpG アイランドが、マウス hnRNP A2 遺伝子にわたる 8 kb の DNA フラグメントである、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 21】

前記伸長されたメチル化されていない CpG アイランドが、図 19 の配列（配列番号 15）のヌクレオチド 1 ～ 7898 を含む、請求項 20 に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 22】

前記伸長されたメチル化されていない CpG アイランドが、ヒト  $\beta$ -アクチン CpG アイランド／プロモーター領域にわたる 2.0 kb の DNA フラグメント、およびヒト PDCD2 CpG アイランド／プロモーター領域にわたる 1.8 kb の DNA フラグメントを含む、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。

【請求項 24】

直鎖化され、そして、染色体に組込まれた場合、請求項 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチドを送達するように構築されたベクター。

【請求項 25】

前記ベクターが、エピソードベクターである、請求項 24 に記載のベクター。

【請求項 26】

前記ベクターが、組込みベクターである、請求項 24 に記載のベクター。

【請求項 27】

前記ベクターがプラスミドである、請求項 24 に記載のベクター。

【請求項 28】

前記発現可能な核酸が、治療的核酸配列である、請求項 23 ～ 27 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 29】

前記発現可能な核酸が、インビトロ細胞培養系での発現のための組換えタンパク質をコードする、請求項 23 ～ 請求項 27 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 30】

ベクターであって、

a. 伸長されたメチル化されていない CpG アイランド、

b. マルチクロニングサイト、

c. *Streptomyces* 種から得られた抗生物質耐性遺伝子

を含み、ここで該 CpG および該選択マーカーの両方が、該発現可能な核酸に作動可能に連結され、そして、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5' ～ 3' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない CpG アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカーで位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカーの近位末端の 2000 bp 以内である、ベクター

。

【請求項 31】

前記マルチクロニングサイトが、プロモーターにさらに作動可能に連結される、請求項 30 に記載のベクター。

【請求項 32】

前記プロモーターが、サイトメガロウイルス最初期／初期プロモーターである、請求項 31 に記載のベクター。

【請求項 33】

図 10 の配列（配列番号 1）のヌクレオチド 1 ～ 10551 を含む、請求項 23 ～ 32 の

いずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 34】

ベクター C E T 7 1 0。

【請求項 35】

図 12 の配列（配列番号 2）のヌクレオチド 1～13545 を含む、請求項 23～32 のいずれか 1 項に記載のベクター。

【請求項 36】

ベクター C E T 7 2 0。

【請求項 37】

ベクター C E T 7 4 0。

【請求項 38】

ベクター C E T 7 6 0。

【請求項 39】

ベクター C E T 7 8 0。

【請求項 40】

ベクター C E T 8 2 0。

【請求項 41】

ベクター C E T 8 2 3。

【請求項 42】

図 21 の配列（配列番号 9）のヌクレオチド 1～12039 を含むベクター。

【請求項 43】

ベクター C E T 1 0 1 0。

【請求項 44】

図 23 の配列（配列番号 10）のヌクレオチド 1～11646 を含むベクター。

【請求項 45】

ベクター C E T 1 0 2 0。

【請求項 46】

図 25 の配列（配列番号 11）のヌクレオチド 1～9027 を含むベクター。

【請求項 47】

ベクター C E T 1 0 3 0。

【請求項 48】

図 27 の配列（配列番号 12）のヌクレオチド 1～12221 を含むベクター。

【請求項 49】

ベクター C E T 1 1 1 0。

【請求項 50】

図 29 の配列（配列番号 13）のヌクレオチド 1～11828 を含むベクター。

【請求項 51】

ベクター C E T 1 1 2 0。

【請求項 52】

図 31 の配列（配列番号 14）のヌクレオチド 1～9209 を含むベクター。

【請求項 53】

ベクター C E T 1 1 3 0。

【請求項 54】

請求項 23～53 のいずれか 1 項に記載のベクターでトランスフェクトされた宿主細胞。

【請求項 55】

発現可能な核酸の発現を得るための、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 23～55 に記載のベクター、または請求項 54 に記載の宿主細胞の使用

。

【請求項 56】

所望の遺伝子産物の発現を得るための、細胞培養系における請求項 1～22 のいずれか 1

項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 3～5 3 に記載のベクター、または請求項 5 4 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 5 7】

治療のための、請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 3～5 3 に記載のベクター、または請求項 5 4 に記載の宿主の使用。

【請求項 5 8】

遺伝子治療での使用のための組成物を製造するための、請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 3～5 3 に記載のベクター、または請求項 5 4 に記載の宿主細胞の使用。

【請求項 5 9】

薬学的に有効な量の、請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 3～5 3 に記載のベクター、または請求項 5 4 に記載の宿主細胞を、このような処置を必要とする患者に投与する工程を包含する、処置方法。

【請求項 6 0】

薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせて、請求項 1～2 2 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド、請求項 2 3～5 3 に記載のベクター、または請求項 5 4 に記載の宿主細胞を含む、薬学的組成物。

【請求項 6 1】

人工的に導入された伸長されたメチル化されていない C p G アイランドエレメント、および人工的に導入された選択マーカを含む非ヒトトランスジェニック動物であって、ここで、該 C p G アイランドおよび該選択マーカの両方は、発現可能な核酸に作動可能に連結され、そして、これらの成分は、該発現可能な核酸のセンス鎖に関して 5 '～3 ' の方向で、以下の順序：該伸長されたメチル化されていない C p G アイランド、該発現可能な核酸、該選択マーカ、で位置付けられ、そして、該発現可能な核酸の 3 ' 末端の該ポリアデニル化シグナルは、該選択マーカの近位末端の 2 0 0 0 b p 以内である、非トランスジェニック動物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 3】

好ましい実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、S t r e p t o m y c e s 種由来のプロマイシン耐性遺伝子である。最も好ましくは、これは、S t r e p t o m y c e s a l b o n i g e r 由来のプロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である (V a r a J A, P o r t e l a A, O r t i n J, J i m e n e z A. N u c l e i c A c i d s R e s 1 4, 4 6 1 7～4 6 2 4 (1 9 8 6)) (配列番号 5)。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 4】

あるいは、抗生物質耐性遺伝子は、S t r e p t o m y c e s a l b o n i g e r 由来の改変された形態のプロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子である。好ましくは、この遺伝子は、細菌遺伝子を哺乳動物宿主細胞における発現に適応させるために通常行われる様式で、そのコドン使用頻度を操作することによって改変されている。このようなコドン改変は、発現された酵素が、野生型プロマイシン N-アセチルトランスフェラーゼから変化されていないという結果と共に、コードされたアミノ酸配列を変化されない

ままにする。最も好ましくは、改変された遺伝子は、図 1 4 (配列番号 3) に示される配列を有する。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

あるいは、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces* 種由来のネオマイシン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces fradiae* 由来のアミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子である (Thompson CJ および Gray GS. Proc Natl Acad Sci USA 80, 5190～5194 (1983)) (配列番号 4)。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

代替の実施形態において、抗生物質耐性遺伝子は、ハイグロマイシン耐性遺伝子である。好ましくは、これは、*Streptomyces hygroscopicus* 由来のハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子である (配列番号 6)。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

本発明の別の局面において、抗生物質耐性遺伝子は、*Streptomyces* 種から得られたものではない。1つの好ましい実施形態において、これは、*Escherichia coli* 由来のアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼをコードするハイグロマイシン耐性遺伝子である (配列番号 7)。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

別の好ましい実施形態において、これは、本来、*Klebsiella pneumoniae* に由来する、トランスポゾン Tn5 由来のネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子である (配列番号 8)。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0059】

このベクターの好ましい実施形態は、図 10 (配列番号 1) の配列のヌクレオチド 1～10551 を含む。最も好ましい実施形態は、ベクター CET710 である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0060  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0060】

あるいは、このベクターは図12の配列のヌクレオチド1～13545を含み、そして好ましくはベクターCET720（配列番号2）である。

【手続補正10】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0062  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0062】

CET740；CET720のプロマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces fradiae*由来のアミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子（図15に列挙される、配列番号4）で置換されている。また、CET741のような、CET740のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。

【手続補正11】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0063  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0063】  
CET760；CET720のプロマイシン耐性遺伝子が、*Escherichia coli*由来のアミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ遺伝子（図17に列挙される、配列番号7）で置換されている。また、CET761のような、CET760のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。

【手続補正12】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0064  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0064】  
CET780；CET720のプロマイシン耐性遺伝子が、*Streptomyces alboniger*由来のプロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子（図14に列挙される、配列番号3）の改変形態で置換されている。また、CET781のような、CET780のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有するベクターも好ましい。

【手続補正13】  
【補正対象書類名】明細書  
【補正対象項目名】0066  
【補正方法】変更  
【補正の内容】  
【0066】  
CET823；ヒトhnRNP A2遺伝子にわたる8kbpのDNAフラグメントを含む、伸長されたメチル化されていないCpGアイランドが、マウスhnRNP A2遺伝子にわたる8kbpのフラグメントを含む、伸長されたメチル化されていないCpGアイランド（図19の配列に示される、配列番号15）で置換される。また、CET824のような、CET823のマルチクローニングサイトに挿入された発現可能な核酸配列を有

するベクターも好ましい。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、「空の」ベクターCET200.1、CET210、CET710およびCET720のマップを示す。増強された緑色蛍光タンパク質（EGFP）遺伝子のマルチクロニングサイトへの挿入によって、それぞれCET230、CET711およびCET721を得る。全てのベクターは、挿入された遺伝子が発現されるCMVプロモーターを含む。しかし、CET210（およびそのEGFP発現誘導体であるCET230）の場合、そのような挿入された遺伝子には、プラスミド中でUCOEおよびpgk／プロマイシン耐性要素が隣接するが、後者は、すぐ隣ではない。より重要なことには、ベクターは、トランスフェクションの前にプラスミドを線形化するために使用されるPvuI部位によって切り離される。宿主細胞染色体への組込み後、UCOEおよびpgk／プロマイシン耐性要素の両方が遺伝子の同じ側に組込まれるので、このことによって、もはやどの遺伝子も隣接しなくなる。CET710（およびそのEGFP発現誘導体であるCET711）およびCET720（およびそのEGFP発現誘導体、CET721）の場合、PvuI線形化によって、片側でUCOEに密接に隣接した遺伝子の組込みを生じ、もう片側でpgk／プロマイシン耐性要素に密接に隣接した遺伝子の組込みを生じる。CET210（およびCET230）およびCET720（およびCET721）が、hnRNPNP誘導性UCOEを保持するのに対して、CET710（およびCET711）は、「人工的な」βアクチン／PDCD2誘導性UCOEを保持する。

【図2】図2は、トランスフェクション後、示された日に測定したFACS分析の蛍光の中央値によって測定された、CHO-K1細胞にトランスフェクトされた種々のベクターからのEGFPの発現を示す。「EGFP」は、コントロール（pEGFP）非UCOE含有プラスミドでトランスフェクトした細胞を示す。CET220は、EGFP発現ユニットがhnRNPNP誘導性UCOEに作動可能に結合されるが、pgk／プロマイシン耐性要素には結合されないプラスミドでトランスフェクトした細胞を示す。そのかわりに、SV40／ネオマイシン耐性要素を使用する。残存する細胞を、図1において示される構造物であるCET230、CET711またはCET721でトランスフェクトする。

【図3】図3は、トランスフェクション後、示された日の発現がポジティブであると判断された、図2に示された細胞集団の割合を示す。

【図4】図4は、FACSscanの検出能力を超えずに比較を可能にするように補正された蛍光の中央値によって測定された、ベクターCET220、CET230、CET721およびCET711でトランスフェクトされたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現を示す。このことは、選択マーカー（pur<sup>r</sup>）を、発現可能な導入遺伝子（EGFP）の5'（CET230）または3'（CET721）のいずれかに配置することに匹敵する効果を明らかに示す。

【図5】図5は、FACSscanの検出能力を超えずに比較を可能にするように補正された蛍光の中央値によって測定された、ベクターCET701、ベクターCET721、ベクターCET704、ベクターCET741、ベクターCET705、ベクターCET751、ベクターCET706、ベクターCET761、ベクターCET708およびベクターCET781でトランスフェクトしたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現を示す。

【図6】図6は、5'側のヒトhnRNA UCOEおよびマウスhnRNA UCOEを3'側のプロマイシン耐性遺伝子と比較した、ベクターでトランスフェクトしたCHO-K1細胞におけるEGFPの発現レベルを示す。

【図7】図7は、Streptomycesネオマイシン耐性遺伝子の位置のEGFP発

現に対する効果を示す。CET741は、導入遺伝子の3'側に選択マーカを有し、CET745は、導入遺伝子およびUCOEの5'側にこのマーカを有する。このUCOEは、両方の場合においてヒトRNP UCOEである。

【図8】図8は、プラスミドCET700のマップを示す。

【図9】図9は、プラスミドCET710のマップを示す。

【図10-1】図10は、CET710のヌクレオチド配列を示す(配列番号1)。

【図10-2】図10の続き。

【図10-3】図10の続き。

【図10-4】図10の続き。

【図10-5】図10の続き。

【図10-6】図10の続き。

【図10-7】図10の続き。

【図10-8】図10の続き。

【図11】図11は、プラスミドCET720のマップを示す。

【図12-1】図12は、CET720のヌクレオチド配列を示す(配列番号2)。

【図12-2】図12の続き。

【図12-3】図12の続き。

【図12-4】図12の続き。

【図12-5】図12の続き。

【図12-6】図12の続き。

【図12-7】図12の続き。

【図12-8】図12の続き。

【図12-9】図12の続き。

【図12-10】図12の続き。

【図13】図13は、野生型*S. alboniger*プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号5)。

【図14】図14は、改変された*S. alboniger*プロマイシンN-アセチルトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号3)。

【図15】図15は、*S. fradiae*アミノグリコシドホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号4)。

【図16】図16は、*S. hygroscopicus*ハイグロマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号6)。

【図17】図17は、*E. coli*アミノシクリトールホスホトランスフェラーゼ(*hygro<sup>r</sup>*)遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号7)。

【図18】図18は、トランスポゾンTn5(*Klebsiella pneumoniae*)ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子のヌクレオチド配列を示す(配列番号8)。

【図19-1】図19は、マウスhnRNP A2 HindIIIフラグメントのヌクレオチド配列を示す(配列番号15)。

【図19-2】図19の続き。

【図19-3】図19の続き。

【図19-4】図19の続き。

【図19-5】図19の続き。

【図19-6】図19の続き。

【図20】図20は、プラスミドCET1010のマップを示す。

【図21-1】図21は、CET1010のヌクレオチド配列を示す(配列番号9)。

【図21-2】図21の続き。

【図21-3】図21の続き。

【図21-4】図21の続き。

【図21-5】図21の続き。

- 【図 2 1 - 6】図 2 1 の続き。  
【図 2 1 - 7】図 2 1 の続き。  
【図 2 1 - 8】図 2 1 の続き。  
【図 2 1 - 9】図 2 1 の続き。  
【図 2 2】図 2 2 は、プラスミド C E T 1 0 2 0 のマップを示す。  
【図 2 3 - 1】図 2 3 は、C E T 1 0 2 0 のヌクレオチド配列を示す (配列番号 1 0)。  
【図 2 3 - 2】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 3】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 4】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 5】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 6】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 7】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 8】図 2 3 の続き。  
【図 2 3 - 9】図 2 3 の続き。  
【図 2 4】図 2 4 は、プラスミド C E T 1 0 3 0 のマップを示す。  
【図 2 5 - 1】図 2 5 は、C E T 1 0 3 0 のヌクレオチド配列を示す (配列番号 1 1)。  
【図 2 5 - 2】図 2 5 の続き。  
【図 2 5 - 3】図 2 5 の続き。  
【図 2 5 - 4】図 2 5 の続き。  
【図 2 5 - 5】図 2 5 の続き。  
【図 2 5 - 6】図 2 5 の続き。  
【図 2 5 - 7】図 2 5 の続き。  
【図 2 6】図 2 6 は、プラスミド C E T 1 1 1 0 のマップを示す。  
【図 2 7 - 1】図 2 7 は、C E T 1 1 1 0 のヌクレオチド配列を示す (配列番号 1 2)。  
【図 2 7 - 2】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 3】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 4】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 5】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 6】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 7】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 8】図 2 7 の続き。  
【図 2 7 - 9】図 2 7 の続き。  
【図 2 8】図 2 8 は、プラスミド C E T 1 1 2 0 のマップを示す。  
【図 2 9 - 1】図 2 9 は、C E T 1 1 2 0 のヌクレオチド配列を示す (配列番号 1 3)。  
【図 2 9 - 2】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 3】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 4】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 5】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 6】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 7】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 8】図 2 9 の続き。  
【図 2 9 - 9】図 2 9 の続き。  
【図 3 0】図 3 0 は、プラスミド C E T 1 1 3 0 のマップを示す。  
【図 3 1 - 1】図 3 1 は、C E T 1 1 3 0 のヌクレオチド配列を示す (配列番号 1 4)。  
【図 3 1 - 2】図 3 1 の続き。  
【図 3 1 - 3】図 3 1 の続き。  
【図 3 1 - 4】図 3 1 の続き。  
【図 3 1 - 5】図 3 1 の続き。  
【図 3 1 - 6】図 3 1 の続き。  
【図 3 1 - 7】図 3 1 の続き。

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                       | International Application No.<br><b>PCT/GB 02/01479</b>              |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C12N15/85 C12N205/00 C12N219/00 C12N217/00 C12N15/11<br>C12N203/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C12N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, SEQUENCE SEARCH, WPI Data, PAJ, MEDLINE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No.                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 00 05393 A (CROMBIE ROBERT ;ANTONIOU MICHAEL (GB); COBRA THERAPEUTICS LTD (GB))<br>3 February 2000 (2000-02-03)<br>abstract<br>page 73 -page 74<br>page 76<br>page 83<br>figures 49,50                                                                             | 1-38,45,<br>47,49,<br>51,53,<br>55,57-64                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ORTIZ B D ET AL: "ADJACENT DNA ELEMENTS DOMINANTLY RESTRICT THE UBIQUITOUS ACTIVITY OF A NOVEL CHROMATIN-OPENING REGION TO SPECIFIC TISSUES", EMBO JOURNAL, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, VOL. 16, NR. 16, PAGE(S) 5037-5045<br>XP000867213<br>ISSN: 0261-4189 |                                                                      |
| -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"Z" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>23 October 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report<br><br>04/11/2002 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2200 HV Rijswijk<br>Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-2016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                       | Authorized officer<br><br>Keller, Y                                  |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                          |                                                                                                                                                                                                                         | International Application No.<br>PCT/GB 02/01479 |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                         |                                                  |
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                      | Relevant to claim No.                            |
| A                                                    | ZHUMA T ET AL: "HUMAN HMG BOX<br>TRANSCRIPTION FACTOR HBPI: A ROLE IN HCD2<br>LCR FUNCTION", EMBO JOURNAL, OXFORD<br>UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, VOL. 18, NR.<br>22, PAGE(S) 6396-6406 XP000867214<br>ISSN: 0261-4189 |                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | International application No.<br>PCT/GB 02/01479 |
| <b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |
| This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:                                                                                                                                                                                                            |                                                  |
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.:<br>because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:<br>Although claim 62 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.               |                                                  |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 39-44, 46, 50, 48, 50, 52, 54, 56<br>because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:<br>see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.:<br>because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).                                                                                                                                                                                 |                                                  |
| <b>Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)</b>                                                                                                                                                                                                                                              |                                                  |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:                                                                                                                                                                                                                                     |                                                  |
| 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.                                                                                                                                                                                |                                                  |
| 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.                                                                                                                                                                    |                                                  |
| 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:                                                                                                                    |                                                  |
| 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:                                                                                                        |                                                  |
| <b>Remark on Protest</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.           <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.         </div>                             |                                                  |

International Application No. PCT/GB 02/1479

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 39-44, 46, 50, 48, 50, 52, 54, 56

Present claims 39-44, 46, 50, 48, 52, 54, 56 relate to a vector defined by an internal designation.

The use of these internal designations in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the designations the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT            |                  |                         |                  | International Application No. |  |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------------|--|
| Information on patent family members   |                  |                         |                  | PCT/68 02/01479               |  |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |                               |  |
| WO 0005393                             | A                | 03-02-2000              | AU 5053499 A     | 14-02-2000                    |  |
|                                        |                  |                         | CA 2333852 A1    | 03-02-2000                    |  |
|                                        |                  |                         | CN 1334878 T     | 06-02-2002                    |  |
|                                        |                  |                         | EP 1098986 A2    | 16-05-2001                    |  |
|                                        |                  |                         | WO 0005393 A2    | 03-02-2000                    |  |
|                                        |                  |                         | JP 2002522027 T  | 23-07-2002                    |  |
|                                        |                  |                         | US 2002106789 A1 | 08-08-2002                    |  |

Form PCT/ISUZED (patent family annex) (July 1999)

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I           | テーマコード (参考) |
|--------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 48/00            | A 6 1 K 48/00 | 4 C 0 8 7   |
| A 6 1 P 43/00            | A 6 1 P 43/00 | 1 0 5       |
| C 1 2 N 1/15             | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1       |
| C 1 2 N 1/19             | C 1 2 N 1/15  |             |
| C 1 2 N 1/21             | C 1 2 N 1/19  |             |
| C 1 2 N 5/10             | C 1 2 N 1/21  |             |
| C 1 2 P 21/02            | C 1 2 P 21/02 | C           |
|                          | C 1 2 N 5/00  | A           |

(31)優先権主張番号 60/298,675

(32)優先日 平成13年6月15日(2001.6.15)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ウィリアム, ステファン グレイント  
イギリス国 スタンフォードショア エスティー5 5エスビー, キール, キール ユニバー  
シティ サイエンス パーク, ステファンソン ビルディング, コブラ セラピューティクス  
リミテッド

(72)発明者 クロムビー, ロバート ラハラン  
イギリス国 スタンフォードショア エスティー5 5エスビー, キール, キール ユニバー  
シティ サイエンス パーク, ステファンソン ビルディング, コブラ セラピューティクス  
リミテッド

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA20 CA01 DA02 EA02 EA04 FA02 FA06 FA07 FA08  
FA10 FA18 HA17  
4B064 AG01 CC24 DA01  
4B065 AA50Y AA90X AA95Y AC10 AC14 BA02 BA23 BA25 CA44 CA46  
4C084 AA13 NA14 ZB212 ZC022  
4C086 AA01 AA02 AA04 EA16 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZC02  
4C087 BB63 BC83 NA14 ZB21 ZB33 ZC02