



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월18일
 (11) 등록번호 10-1810257
 (24) 등록일자 2017년12월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 38/16 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
 A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
 A61K 48/00 (2006.01) A61N 5/10 (2006.01)
 C07K 14/705 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7020567
 (22) 출원일자(국제) 2011년01월05일
 심사청구일자 2016년01월04일
 (85) 번역문제출일자 2012년08월03일
 (65) 공개번호 10-2012-0120942
 (43) 공개일자 2012년11월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/IL2011/000009
 (87) 국제공개번호 WO 2011/083466
 국제공개일자 2011년07월14일
 (30) 우선권주장
 61/282,228 2010년01월05일 미국(US)
 61/282,248 2010년01월07일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02008132729 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 바스콜라 바이오제닉스 리미티드
 이스라엘 60376 오 예후다, 요니 네타냐후 스트리트 6
 (72) 발명자
 코헨, 야엘
 이스라엘 키르야트-오노 55602, 스텐 스트리트 100
 방이오, 리브나트
 이스라엘 페타취-티크마 49776, 다니엘 리프쉬츠 스트리트 1
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 손민

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 **아교모세포종 GBM을 치료하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요약

개체에서 악성 신경아교종을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 상기 방법은 개체에게 (i) 서열 번호 2 및 서열 번호 3을 포함하는, Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열; 및 (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 치료학적 유효량의 바이러스 벡터를 투여하는 단계를 포함한다.

(72) 발명자

브레너, 앤드류 제이.

미국 텍사스주 78015, 보에르네, 세틀러스 피크
8355

브레이트바트, 에알

이스라엘 하슈모나임 73127, 하이츠할 스트리트 27

명세서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 바이러스 벡터를 포함하는, 악성 신경아교종을 치료하기 위한 억제학적 조성물로서, 상기 바이러스 벡터는

- (i) Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
- (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하고,

상기 제2 폴리뉴클레오타이드 서열이 상기 제1 폴리뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된, 억제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 폴리뉴클레오타이드가 (i) 서열번호 2에 기재된 서열 및 서열번호 3에 기재된 서열, 또는 (ii) 서열번호 4에 기재된 서열을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 서열 번호 12에 기재된 것인 억제학적 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 서열 번호 13에 기재된 것인 억제학적 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 바이러스 벡터가 아데노바이러스 벡터인 억제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 아데노바이러스 벡터가 복제-불능(non-replicating) 아데노바이러스 벡터인 억제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 아데노바이러스 벡터가 아데노바이러스 혈청형 5 벡터인 억제학적 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 적어도 1개 카피의 서열 번호 6에 기재된 서열 또는 이와 상보적인 서열을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 프로모터가 적어도 2개 카피의 서열 번호 6에 기재된 서열 또는 이와 상보적인 서열을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 서열 번호 8에 기재된 서열 또는 이와 상보적인 서열을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 서열 번호 7에 기재된 서열 또는 이와 상보적인 서열을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 프로모터가 서열 번호 5에 기재된 저산소증 반응 성분(hypoxia response element)(HRE)을 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 바이러스 벡터가 서열 번호 9 또는 서열 번호 10에 기재된 서열로 이루어진 억제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 악성 신경아교종이 아교모세포종, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 뇌실막종, 및 소아 털모양별아교세포종으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 억제학적 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 정맥내 투여를 통해 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 국소 투여를 통해 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 전신 투여를 통해 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 적어도 2회 투여량으로 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 억제학적 조성물이 적어도 3회 투여량으로 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드가 서열번호 4에 기재된 서열을 포함하고, 제2 폴리뉴클레오타이드가 서열번호 7에 기재된 서열을 포함하며, 바이러스 벡터가 복제-불능 아데노바이러스 혈청형 5 벡터이고, 악성 신경아교종이 아교모세포종이며, 바이러스 벡터가 정맥내 투여를 통해 투여되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야 및 배경

[0002] 본 발명은 이의 일부 양태에서, 악성 신경아교종(malignant glioma)을 치료하기 위한 및, 보다 구체적으로, 배타적으로는 아니지만, 다형성 아교모세포종(GBM)을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 가장 일반적인 성인-발병의 신경학적 신생물(adult-onset neurological neoplasm)인, 악성 신경아교종은 소아 털모양별아교세포종과 같은 소아 발병 신생물과 함께, 아교모세포종, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 뇌 실막종을 포함하는 주요 중추 신경계 종양 계열을 포함한다.
- [0004] 악성 신경아교종은 전형적으로 이러한 종양의 점검되지 않은 성장에 유의적으로 기여하는 것으로 여겨지는 성장 인자/종양 관련 항원의 과-발현을 특징으로 한다. 아교모세포종과 같은 각종 악성 신경아교종은 증가된 공격성 및 불량한 예후를 초래하는 상위 성장 인자 수용체(EGFR) 과발현을 나타낸다. 악성 신경아교종은 또한 증가된 악성 및 불량한 예후와 관련되어 있는 현상인, 혈소판-기원한 성장 인자 수용체의 과-발현을 또한 나타낼 수 있다.
- [0005] 가장 일반적인 유형의 주요 뇌 종양인, 악성 신경아교종은 공격성이고, 고도로 침습성(invasive)이며, 모든 인간 암 중 가장 치명적인 신경학적으로 파괴적인 종양이다. 미국에서 매년 진단되는 대략 17,000명의 새로운 뇌 종양 중, 약 1/2이 악성 신경아교종이다. 악성 신경아교종 세포는 백색질 및 회색질의 침윤을 갖는 매우 공격성인 뇌 종양을 생산한다. 진단시, 악성 신경아교종에 의해 많은 신경 축을 통한 현미경적 확대를 원칙으로 한다. 운동 침입성 세포에 의한 이러한 확대는, 이들이 천연적으로 작게 보이고 제한되어 있는 경우에도, 대부분의 신경아교종의 수술에 의해서는 치유할 수 없다.
- [0006] 악성 신경아교종의 가장 심각한 형태인, 다형성 아교모세포종(GBM)은 일반적으로 상부뇌(대뇌)에서 발생하는 극도로 공격성인 뇌 종양이지만, 또한 척수, 소뇌, 뇌간 또는 시각 교차에서와 같은 중추 신경계 다른 곳에서 발생할 수 있다. 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 털모양 별아교세포종을 포함하는 저-등급 신경아교종은, 모든 주요 뇌 종양의 25%를 차지하며, 시간이 경과함에 따라 대부분의 이들 저-등급 종양은 보다 악성인 신경아교종으로 탈분화한다. 광범위 별아교세포종은 주로 성인의 대뇌 반구내에 위치하며 역형성 별아교세포종 및 (제2) 아교모세포종으로 진행되는 고유한 경향을 지닌다. 대부분의 아교모세포종은 확인가능한 덜-악성인 (less-malignant) 전구체 병변 없이 처음부터(원발성 아교모세포종)으로 발달한다.
- [0007] 수술, 방사선치료요법, 및 테모졸로마이드 화학치료요법을 사용한 최적의 치료요법에도 불구하고, 아교모세포종을 지닌 환자의 중간 생존 기간은 단지 12 내지 15개월이다. 이들 종양이 재발하는 경우, 통상적인 구제 치료요법은 환자중 단지 8 내지 15%가 생존하고 6개월째에 진행되지 않는(6M-PFS) 최소의 잇점을 생산한다.
- [0008] 신생혈관증식은 아교모세포종의 주요 특징이다(참조: Maher et al., 2001, Genes Dev. 15:1311-1333). 혈관형성 활성인자는, 신생혈관증식이 고형 종양에서 발생하여 직경이 2 내지 3mm 이상 성장하여야 한다는 사실에 의해 반영되는 바와 같이, 종양 성장에서 매우 중요하다(참조: Goldbrunner et al., 2000, J. Neurooncol. 50:53-62). 이러한 공정을 조절하는 분자들 중 하나는 혈관 내피 성장 인자(VEGF)이다. VEGF mRNA는 고 혈관화된 다형성 아교모세포종에서 과발현된다(참조: Maher et al., 2001, Genes Dev. 15:1311-1333). 안티센스-VEGF-상보성-DNA 및 VEGF 안티센스 RNA를 암호화하는 벡터의 형질감염은 내인성 VEGF의 하향-조절을 생성하고 마우스에서 신경아교종의 성장을 억제함이 입증되어 있다(참조: Sasaki et al., 1999, Int. J. Dev. Neurosci. 17:579-591; Zheng et al., 2000, Acta Pharmacol. Sin. 21:211-214). 유사한 효과가 혈관형성 억제제 엔도스타틴의 국소 전달시 관찰되었다(참조: Read et al., 2001, Nat. Biotechnol. 19:29-34). 그러나, 이러한 전략은 세포증식억제제 효과를 갖는다. 이는 종양 성장을 억제하는데 있어 효과적이지만 이들을 실질적으로 제거하지 않는다.
- [0009] 베바시주맙(Bevacizumab)(Avastin[®])은 VEGF에 결합하여, 이것이 이의 수용체, 특히, VEGFR2를 활성화시키는 것을 방지하고, 후속적인 생물학적 효과를 무효화시키는 인간화된 모노클로날 항체이다. 당해 약물은 결장직장, 비-소세포 폐암 및 유방암에서 유리한 것으로 밝혀져 있으며, 이들 처방에 대해서는 식품 의약국(FDA)에 의해 승인되어 있다. 본 발명에 이르러 몇 가지 연구가 재발성의 악성 신경아교종에서 화학치료요법제 이리노테칸(irinotecan)과 베바시주맙의 조합물을 평가하였으며 그 결과는 보다 고무적이었다.
- [0010] 하나의 제II 상 연구에서, 베바시주맙와 이리노테칸의 조합물은 재발성의 신생물성 신경아교종에서 67%의 반응율 및 56%의 6M-PFS, 및 재발성 아교모세포종에서 57%의 반응율 및 46%의 6M-PFS를 생산하였다.
- [0011] 이런 주요한 발견은 베바시주맙 단독으로 또는 이리노테칸과 함께 치료된 재발성 GBM를 지닌 167명의 환자의 거대 다-중심 무작위처리된(large multi-center randomized) 제II 상 연구에 의해 최근에 확인되었다[참조:

Cloughesy T, Prados M, Wen P, et al. Society for Neuro-Oncology 12th Annual Meeting, 2007].

- [0012] 베바시주맵만을 제공받은 환자는 20%의 반응율 및 35.1%의 6M-PFS를 가진 반면, 베바시주맵과 조합한 이리노테칸의 조합물을 제공받은 환자는 34%의 반응율 및 51%의 6M-PFS를 가졌다. 중간 생존 기간은 베바시주맵(아바스틴) 단독의 경우 9.7개월이었고, 상기 조합물의 경우 8.7개월이었다. 또한, 베바시주맵을 사용한 치료는 또한 중앙주위 부종 및 코르티코스테로이드에 대한 요구도에 있어 유의적인 감소와 관련되었다. 이들 연구의 결과로서, 베바시주맵과 이리노테칸의 조합물은, 재발성의 악성 신경아교종을 지닌 환자의 치료를 위해 사용이 증가되고 있다.
- [0013] 악성 신경아교종의 치료를 위해 제안된 다른 제제는 아플리베르셉트(Aflibercept)(VEGF-Trap)이다. 이는 면역글로불린 G1 Fc 도메인에 융합된 VEGFR-1 및 VEGFR-2의 부분들로 구성된, 가용성 하이브리드 수용체이다. 베바시주맵과 같이, 이는 순환하는 VEGF를 고갈하도록 설계되지만 VEGF에 대해 베바시주맵 자체보다 유의적으로 보다 큰 친화성을 갖는다.
- [0014] 또한, VEGF 수용체의 억제제가 악성 신경아교종의 치료를 위해 제안되어 왔다. 재발성 아교모세포종을 지닌 환자에서 강력한 pan-VEGFR 억제제인, 세디라니브(cediranib)(AZD2171; 레센틴)의 제II 상 임상 연구에서, 50%를 초과하는 반응률이 관찰되었고 6M-PFS는 대략 25%까지 증가하였다. 아교모세포종에서 소라페니브(sorafenib)(넥사바르), 수니티니브(sunitinib)(수텐트), 반데타니브(vandetanib)(ZD6474; 작티마), 파조파니브(pazopanib)(GW786034), 및 바탈라니브(vatalanib)(PTK787)와 같은 VEGFR의 다른 억제제를 사용한 연구가 또한 진행중에 있다.
- [0015] VEGF 또는 VEGFR을 표적화하는 약물과 비교하여, 다른 혈관형성 경로를 억제하는 제제는 거의 성공하지 못해 왔다. 이마티니브 메실레이트(글리백)과 같은 PDGF 수용체를 억제하는 약물은 부분적으로 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 이의 불량한 침투로 인하여, 효과적이지 않았다. $\alpha v \beta 3$ 및 $\alpha v \beta 5$ 인테그린을 억제하는 약물인, 실렌기티드는 아교모세포종에서 중간 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 이를 다른 제제와 조합하는 연구가 진행중에 있다.
- [0016] 유전자 전달제로서 바이러스 벡터의 용도는 악성 신경아교종의 치료용으로 제안되어 왔다. 이러한 바이러스는 가공하여 이의 생성물이 살종양 효과를 발휘하는 삽입유전자를 발현함으로써 항암 활성을 생산할 수 있다.
- [0017] 이러한 시도들 중 몇가지는 실험적 연구에서 항-종양 효능을 나타내었으며, 악성 신경아교종의 치료를 위한 최초의 임상 시험이 1990년대에 수행되었다. HSV-tk 유전자 치료요법은 침단의 가장 일반적으로 사용된 시도였으나, 중앙분해성의 조건적으로 복제하는 아데노바이러스 및 헤르페스 단성 바이러스 돌연변이체 벡터, p53, 인터루킨, 인터페론, 및 안티센스 올리고뉴클레오타이드가 또한 사용되어 왔다.
- [0018] 미국 특허 제5,747,340호는 혈관형성 세포에 대해 선택성을 나타내는 쥐 내피 세포-특이적인 프로모터의 용도를 교시하고 있다.
- [0019] 국제 출원 공개공보 제WO/2008/132729호는 암 치료용 혈관형성 세포에서 삽입유전자의 발현을 지시하는 내피 세포 특이적인 프로모터를 포함하는 바이러스 벡터를 교시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 발명의 요약
- [0021] 본 발명의 일부 양태들 중의 하나의 국면에 따라서, 악성 신경아교종의 치료를 위한 의약의 제조용 바이러스 벡터의 용도가 제공되며, 핵산 작제물은:
 - [0022] (i) 서열 번호 2 및 3을 포함하는, Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
 - [0023] (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위(periendothelial) 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0024] 본 발명의 일부 양태들 중의 하나의 국면에 따르면, 악성 신경아교종의 치료를 위한 바이러스 벡터의 용도가 제공되며, 핵산 작제물은:

- [0025] (i) 서열 번호 2 및 3을 포함하는, Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
- [0026] (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0027] 본 발명의 일부 양태들 중의 하나의 국면에 따르면,
- [0028] (i) 서열 번호 2 및 3을 포함하는, Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
- [0029] (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 바이러스 벡터의 치료학적 유효량을 개체에게 투여함으로써 악성 신경아교종을 치료하는 단계를 포함하는, 이러한 치료를 필요로 하는 개체에서 악성 신경아교종을 치료하는 방법이 제공된다.

과제의 해결 수단

- [0030] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 12에 기재되어 있다.
- [0031] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 13에 기재되어 있다.
- [0032] 본 발명의 일부 양태에 따르면 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터이다.
- [0033] 본 발명의 일부 양태에 따르면 아데노바이러스 벡터는 복제-불능(non-replicating) 아데노바이러스 벡터이다.
- [0034] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 6에 기재된 서열 중 적어도 1개의 카피를 포함한다.
- [0035] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 6에 기재된 서열 중 적어도 2개의 카피를 포함한다.
- [0036] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 7에 기재된 서열을 포함한다.
- [0037] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 8에 기재된 서열을 포함한다.
- [0038] 본 발명의 일부 양태에 따르면 프로모터는 서열 번호 5에 기재된 것으로서 저산소증 반응 성분(HRE)을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 일부 양태에 따르면 바이러스 벡터는 서열 번호 9 또는 서열 번호 10에 기재된 서열로 이루어진다.
- [0040] 본 발명의 일부 양태에 따르면 악성 신경아교종은 아교모세포종, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 뇌실막종, 및 소아 털모양별아교세포종으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- [0041] 본 발명의 일부 양태에 따르면 치료학적 유효량의 핵산 작제물은 약 10^3 내지 약 10^{16} 개의 바이러스 입자이다.
- [0042] 본 발명의 일부 양태에 따르면 치료학적 유효량의 핵산 작제물은 약 10^5 내지 약 10^{13} 개의 바이러스 입자이다.
- [0043] 본 발명의 일부 양태에 따르면 치료학적 유효량의 핵산 작제물은 약 10^7 내지 약 10^{12} 개의 바이러스 입자이다.
- [0044] 본 발명의 일부 양태에 따르면 치료학적 유효량의 핵산 작제물은 약 1×10^{12} 내지 약 5×10^{12} 개의 바이러스 입자이다.
- [0045] 본 발명의 일부 양태에 따르면 치료학적 유효량의 핵산 작제물은 약 1×10^{13} 내지 약 5×10^{13} 개의 바이러스 입자이다.
- [0046] 본 발명의 일부 양태에 따르면 투여는 정맥내 투여를 포함한다.
- [0047] 본 발명의 일부 양태에 따르면 투여는 국소 투여를 포함한다.
- [0048] 본 발명의 일부 양태에 따르면 투여는 적어도 2회, 또는 적어도 3회 이상의 투여량의 상기 바이러스 벡터이다.
- [0049] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및/또는 과학적 용어는, 본 발명이 속한 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 방법 및 물질을 본 발명의 양태의 실시 또는 시험에 사용할 수 있다고 해도, 예시적인 방법 및/또는 물질이 하기 기술되어 있다. 충돌하는 경우, 정의를 포함하는 특허 명세서가 조절할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 실시

예는 단지 예시이며 필수적으로 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0050] 본 발명의 일부 양태는 첨부된 도면 및 영상(image)을 참조하여 본 명세서에 예시적으로 기술된다. 도면 및 영상을 구체적으로 참조하여 특이사항들은 본 발명의 양태들의 예시적 설명을 위한 것임이 나타나고 강조된다. 이와 관련하여, 도면과 관련된 설명은, 본 발명의 양태를 실시할 수 있는 방법을 당해 분야의 숙련자에게 명백하게 한다.

도면에서:

도 1은 U87 종양 세포로 예비-접종한 nude 랫트(nude rat)에서 VB-111의 생체내 효과를 측정하기 위한 예시적인 치료 스케줄을 설명하는 시간 차트이다.

도 2는 U87 종양 세포로 예비-접종한 랫트의 생존에 대한 VB-111의 효과를 설명하는 그래프이다.

도 3은 U87 종양 세포로 예비-접종한 랫트의 종양 크기(루시페라제 활성으로 측정된 것으로서)에 대한 VB-111의 효과를 설명하는 그래프이다.

도 4는 U87 종양 세포로 예비-접종한 랫트의 종양 크기(MRI로 측정된 것으로서)에 대한 VB-111의 효과를 설명하는 그래프이다.

도 5a 내지 5f는 U87 종양 세포로 예비-접종한 랫트의 종양 크기(MRI로 측정된 것으로서)에 대한 VB-111의 효과를 설명하는 뇌 슬라이스(slice)의 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 발명의 구체적인 양태의 설명

[0052] 본 발명은 이의 일부 양태에서, 악성 신경아교종을 치료하고, 보다 특히 배타적으로는 아니지만, 다형성 아교모세포종(GBM)을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0053] 본 발명의 적어도 하나의 양태를 상세히 설명하기 전에, 본 발명은 다음 설명에 나타내거나 실시예에 예시된 세부사항에 대한 이의 적용에 필수적으로 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 본 발명은 다른 양태들일 수 있거나 각종 방법으로 실시하거나 수행할 수 있다.

[0054] 주요 뇌 종양의 가장 일반적인 소유형(subtype)인, 악성 신경아교종은 공격적이고, 고도로 침입성이며, 신경학적으로 파괴적인 종양이다. 이들 종양은 모든 인간 암 중 가장 치명적인 것으로 고려된다. 이의 가장 공격적인 형태인, 아교모세포종(GBM)에서, 중간 생존은 9 내지 12 개월의 범위이다. 신경수술 및 방사선 치료요법에 서의 수십년의 기술적 진보에도 불구하고 전체 통계에 있어 유의적인 변화는 없었다.

[0055] 악성 신경아교종의 치료를 위한 유전자 치료요법 시도가 시도되어 왔다. 그러나, 이들 시도가 시험관내 및 동물 모델에서 성공적인 것으로 입증되어 왔지만, 이들 전략은 임상 시험에서 제한된 성공으로 충족되었다. 바이러스의 생체내 감염 효능에 있어서의 낮은 수준은 아교모세포종의 조직학적 구조와 관련되어 있다. 이들은 바이러스와 같은 큰 입자의 확산에 대해 거의 완전하게 불침투성인, 매우 고형인 종양이다.

[0056] 본 발명자들은, 놀랍게도 동물에서 아교모세포종의 치료가 독성 분자(Fas-키메라(Fas-c))를 암호화하는 바이러스 벡터를 사용하여 내피 세포에서 전사를 지시하는 프로모터의 조절하에 수행될 수 있음을 밝혀냈다.

[0057] 랫트를 U87 종양 세포로 예비-접종한 아교모세포종의 동물 모델을 사용하여, 본 발명자들은 루시페라제 활성(도 3) 및 MRI(도 4 및 5)로 측정된 것으로서 루시페라제-태그된 종양의 크기가 감소하였음을 밝혔다. 본 발명자들은 또한, 이러한 바이러스 벡터의 투여가 랫트의 생존을 증가시켰음을 밝혀냈다(도 2).

[0058] 따라서, 본 발명의 하나의 국면에 따르면:

[0059] (i) Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열; 및

[0060] (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화하는 제2의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는 바이러스 벡터의 치료학적 유효량을 개체에게 투여함으로써 악성 신경아교종을 치료함을

포함하여, 악성 신경아교종의 치료를 필요로 하는 개체에서 악성 신경아교종을 치료하는 방법이 제공된다.

- [0061] 본원에 사용되는, 문구 "악성 신경아교종"은 성장 인자 수용체 및/또는 종양 관련 항원의 과-발현에 의해 전형적으로 특징화되는 주요 중추 신경계 종양을 말한다. 하나의 양태에 따르면, 악성 신경아교종은 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 과발현을 나타낸다. 하나의 양태에 따르면, 악성 신경아교종은 혈소판 유도된 성장 인자 수용체(PDFR) 과발현을 나타낸다. 다른 양태에 따르면, 악성 신경아교종은 혈소판-기원한 성장 인자 수용체(PDFR) 과발현 및 상피 성장 인자 수용체 (EGFR) 과발현 둘다를 나타낸다.
- [0062] 악성 신경아교종의 예는 아교세포종, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막종, 및 소아 털모양별아교세포종과 같은 소아 발병 신생물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0063] 치료하는 것으로 고려된 개체는 포유동물, 예를 들면, 인간을 포함한다. 하나의 양태에 따르면, 개체는 악성 신경아교종(예를 들면, 방사선치료요법 및/또는 화학치료요법)에 대한 사전 치료를 제공받으며 악성 신경아교종이 재발되어 있다. 또 다른 양태에 따르면, 개체는 악성 신경아교종에 대한 사전 치료를 제공받지 않는다.
- [0064] 문구 "바이러스 벡터"는 핵산 분자를 숙주내로 전달할 수 있는 복제-적격성 또는 복제-결핍성 바이러스 입자를 말한다.
- [0065] 본 발명자들은 복제 결핍성 벡터 및 복제 결핍성 벡터를 생산하는 패키징 세포(Replication Defective Vector-Producing Packaging Cell)를 활용한다. 이러한 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, AAV 벡터 및 레트로바이러스 벡터 및 이의 내용이 본원에 참조로 포함된 문헌(참조: Shir et al, Cellular and Molecular Neurobiology, Vol. 21, No. 6, December 2001)에 기술된 기타의 것들이다.
- [0066] 용어 "바이러스"는 단백질을 합성하거나 에너지를 생성하는 메커니즘을 가지지 않은 절대(obligate) 세포내 기생충들 중 임의의 것을 말한다. 바이러스 개념은 지질막의 단백질의 피복된 구조와 함께 함유된 RNA 또는 DNA 일 수 있다. 본 발명의 실시예에 유용한 바이러스의 예는 바쿨로비리디아에(baculoviridae), 파르보비리디아에(parvoviridae), 피코르노비리디아에(picornoviridae), 헤레페스비리디아에(herpesviridae), 포스비리디아에(poxviridae), 아데노비리디아에(adenoviridae), 피코트르나비리디아에(picotrnaviridae)를 포함한다. 용어 재조합체 바이러스는 키메라(또는 심지어 다합체성) 바이러스, 즉, 하나 이상의 바이러스 아형으로부터의 상보성 암호화 서열을 사용하여 작제한 벡터를 포함한다(참조: 예를 들면, Feng, et al. Nature Biotechnology 15:866-870). 용어 "아데노바이러스"는 용어 "아데노바이러스 벡터"와 동의어이며 아데노비리디아에 속의 바이러스를 말한다. 용어 아데노비리디아에는 인간, 소, 양, 말, 개, 돼지, 쥐 및 시미안 아데노바이러스 아속을 포함하나, 이에 한정되지 않는 마스타데노바이러스 속의 동물 아데노바이러스를 총칭적으로 언급한다. 특히, 인간 아데노바이러스는 A 내지 F 아속 및 이의 개개의 혈청형을 포함하며, 개개의 혈청형 및 A 내지 F 아속은 인간 아데노바이러스 유형 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 (Ad11A 및 Ad 11P), 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 19a, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 34a, 35, 35p, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 및 91을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 용어 소 아데노바이러스는 소 아데노바이러스 유형 1, 2, 3, 4, 7, 및 10을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 개 아데노바이러스는 개 유형 1[균주 CLL, 글락소(Glaxo), RI261, 유티렉트(Utrekt), 토론토(Toronto) 26-61] 및 2를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 말 아데노바이러스는 말 유형 1 및 2를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 용어 돼지 아데노바이러스는 돼지 유형 3 및 4를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 하나의 양태에서, 아데노바이러스는 인간 아데노바이러스 혈청형 2 또는 5로부터 기원한다. 본 발명의 목적을 위해, 아데노바이러스 벡터는 표적 세포에서 복제-적격성 또는 복제 결핍성일 수 있다. 일부 양태에서, 아데노바이러스 벡터는 조건적으로 또는 선택적으로 복제하는 아데노바이러스이며, 여기서 바이러스 복제에 필요한 유전자(들)은 세포 및/또는 상황-특이적인(context-specific) 프로모터에 작동적으로 연결된다. 선택적으로 복제하거나 조건적으로 복제하는 바이러스 벡터의 예는 당해 분야에 공지되어 있다(참조: 예를 들면, 미국 특허 제7,691,370호). 하나의 양태에서, 아데노바이러스벡터는 조건적으로 복제하는 아데노바이러스이며, 여기서 E1 유전자는 프레-프로엔도텔린 프로모터(pre-proendothelin promoter) PPE-1(PPE-1, 서열 번호 13)의 전사 조절하에 있다. 또 다른 양태에서, 아데노바이러스 벡터는 조건적으로 복제하거나 선택적으로 복제하는 아데노바이러스이며, 여기서 E1 유전자는 변형된 프레-프로엔도텔린 프로모터 PPE-1-3X(PPE-1-3X, 서열 번호 12)의 전사 조절하에 있다. 일부 양태에서, 본 발명으로 사용하기에 적합한 아데노바이러스 벡터는 핵산 단백질 구조를 갖는 모든 아데노바이러스 혈청형을 포함한다. 치료학적 용도에 적합한 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, AAV, 헤르페스바이러스 벡터 등을 포함한다. 바이러스 벡터의 가공 및 생산은 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제7,732,129호 또는 제6,649,158호에 상세히 기술되어 있는 바와 같이, 당해 분야에

잘 공지되어 있다. 구체적인 양태에서, 아데노바이러스는 C-형 아데노바이러스(Ad5, Ad2), B-형 아데노바이러스(Ad3, Ad16, Ad21, Ad35, Ad50), E-형 아데노바이러스(Ad4) 또는 F-형 아데노바이러스(Ad41)이다.

- [0067] 본원에 사용되는, 문구 "아데노바이러스 벡터"는 바이러스 입자내 핵산 분자 중에서 바이러스 벡터로서 기능하는데 필수적인 서열이 아데노바이러스 계통을 기초로 하는 벡터를 말한다.
- [0068] 하나의 양태에 따르면, 아데노바이러스 벡터는 복제-불능 혈청형 5(Ad5) 아데노바이러스 벡터이다.
- [0069] 또 다른 양태에 따르면, 아데노바이러스 벡터는 서열 번호 1 또는 서열 번호 11인 바와 같은 서열을 포함한다.
- [0070] 본 발명이 또한 암 세포내에서 자체를 재생산하여 후속적으로 초기 감염된 세포를 분해에 의해 사멸시키는 종양 분해성(oncolytic) 바이러스의 용도를 고려함은 명백할 것이다. 이러한 바이러스는 인접한 세포를 감염시키기 위해 진행함으로써 주기를 반복한다. 종양분해성 바이러스의 고려된 예는 헤르페스 단성 바이러스, 조건적으로 복제성인 Ad(CRAds) 및 레오바이러스를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] CRAd 벡터의 개발을 위한 2개의 주요 전략이 개발되었으며, 주로 표적 세포 및 여분의 정상 조직에 대한 바이러스 복제를 제한하기 위한 얼리(early) 1(E1) 유전자의 유전 가공에 초점을 맞추고 있다. 유전적 상보성-유형(제 1형) CRAd, 예를 들어 Ad524는 종양 세포에서 보완되어 있지만 정상 세포에서는 보완되어 있지 않은, 이미 디어틀리 얼리(immediately early: E1A) 또는 얼리(E1B) 아데노바이러스 영역내 돌연변이를 갖는다. 트랜스 상보성-유형(제 2형) CRAd에서, 바이러스 복제는 종양/조직-특이적인 프로모터를 통해 조절된다.
- [0072] 레오바이러스는 이의 복제에 대해 종양 세포의 활성화된 Ras 시그널링 경로를 필요로 하는 천연적으로 존재하는 종양분해성 바이러스이다. Ras 경로는 대부분의 악성 신경아교종에서 수용체 타이로신 키나제에 의한 상부 시그널링을 통해 활성화된다.
- [0073] 언급한 바와 같이, 본 발명의 국면의 바이러스 벡터는:
- [0074] (i) Fas-키메라(Fas-c)를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열; 및
- [0075] (ii) 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터를 암호화함으로써 악성 신경아교종을 치료하는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0076] 전형적으로, 이러한 바이러스 벡터는 유전적 재조합 기술 - 즉, 재조합체 바이러스 벡터를 사용하여 작제한다.
- [0077] Fas-키메라(Fas-c)는 TNFR1(서열 번호 2)의 세포외 영역 및 Fas(서열 번호 3)의 세포내 영역으로부터 작제된 2개의 "사멸 수용체"의 앞서 기술된 융합체이다[참조: Boldin MP et al. J Biol Chem (1995) 270(14):7795-8].
- [0078] 하나의 양태에 따르면, Fas-c는 서열 번호 4에 기재된 바와 같은 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된다.
- [0079] 본 발명이 또한 악성 신경아교종의 치료를 위한 다른 세포독성 폴리펩타이드에 작동적으로 연결된 내피/내피주위 세포-특이적인 프로모터를 포함하는 바이러스 작제물(예를 들면, 아데노바이러스 작제물)의 용도를 고려함을 인식할 것이다.
- [0080] 이러한 폴리펩타이드는 자살 폴리펩타이드, 예를 들면, p53 및 egr-1-TNF-알파, 약물 감수성 치료요법을 위한 세포독성 전구약물/효소, 예를 들면, 간시클로비르/티미딘 키나제 및 5-플루오로사이토신/사이토신 데아미나제, 및 항대사성 폴리펩타이드, 예를 들면, 5 E1A를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0081] 본원에 사용되는 용어 "프로모터"는 구성적 또는 유도성 방식으로 세포내에서 이에 대해 작동적으로 연결된 폴리뉴클레오타이드 서열의 전사를 지시하는 DNA 서열을 말한다. 프로모터는 또한 연결된 프로모터로부터의 전사를 자극하는 인핸서 성분(enhancer element)을 포함할 수 있다.
- [0082] 본원에 사용되는, 문구 "내피 세포-특이적인 프로모터"는 내피 세포내에서 이에 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지시하는 프로모터를 말하며, 여기서, 내피 세포내 발현 수준은 비-내피 세포에서보다 적어도 2배 더 높다. 특별한 양태에 따르면, 내피 세포에서 발현 수준은 비-내피 세포보다 적어도 5배 더 높다.
- [0083] 본원에 사용되는, 문구 "내피주위 세포-특이적인 프로모터"는 내피주위 세포(즉, 소 혈관내 혈관주위세포 또는 보다 큰 혈관내 평활근 세포)에서 이에 작동적으로 연결된 유전자의 발현을 지시하는 프로모터를 말하며, 여기서 내피 세포내 발현 수준은 비-내피주위 세포에서 보다 적어도 2배 더 높다. 특별한 양태에 따르면, 내피주위 세포에서 발현 수준은 비-내피주위 세포에서 보다 적어도 5배 더 높다.
- [0084] 예시적인 내피 세포-특이적인 프로모터 또는 내피주위 세포-특이적인 프로모터는 프레프로엔도텔린-1(PPE-1) 프

로모터, 및 본원에서 하기 기술된 바와 같은 이의 변형, TIE-1 프로모터, TIE-2 프로모터, 엔도글린 프로모터, 폰 빌레밴드(von Willerband) 프로모터, KDR/flk-1 프로모터, FLT-1 프로모터, Egr-1 프로모터, ICAM-1 프로모터, VCAM-1 프로모터, PECAM-1 프로모터 및 대동맥 카복시캡티다제-유사 단백질(ACLP) 프로모터를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

- [0085] 프레프로엔도텔린성 프로모터는 포유동물 기원의 프레프로엔도텔린-1 프로모터를 말한다. 하나의 양태에서, 프레프로엔도텔린 1 프로모터는 서열 번호 13인 바와 같은 쥐 프레프로엔도텔린 1 프로모터이다.
- [0086] 하나의 양태에 따르면, 프로모터는 내피 세포 특이적인 전사 활성을 부여하는 인핸서 성분의 적어도 하나의 카피를 포함한다. 하나의 양태에 따르면, 인핸서 성분은 쥐 PPE-1 프로모터(서열 번호 6에 기재된 바와 같음)의 -364bp 내지 -320bp 사이에 위치하는 것으로 천연적으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 프로모터는 적어도 2개 및 보다 바람직하게는 3개의 위에서 기술한 인핸서 성분을 포함한다. 특수 양태에 따르면, 프로모터는 프로모터 DNA의 하나의 쇠 위에 위에서 기술한 인핸서 성분 중 2개 및 프로모터 DNA의 상보성 쇠(서열 번호 7에 기재된 바와 같음) 위의 위에서 기술한 인핸서 성분 중 하나를 포함한다.
- [0087] 다른 양태에 따르면, 프로모터는 예를 들면, 서열 번호 5에 기재된 바와 같은 서열을 포함하는 적어도 하나의 저산소증 반응 성분을 추가로 포함한다.
- [0088] 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 예시적인 프로모터는 서열 번호 12에 기재된 바와 같은 서열을 포함한다. 이 프로모터는 또한 본원에서 PPE-1-3x 프로모터로 언급된다. 이 서열은 서열 번호 5 및 서열 번호 7(이것 자체는 서열 번호 8의 하나의 카피 중 한쪽에서 서열 번호 6의 2개 카피를 포함한다)을 포함한다.
- [0089] 본 발명의 국면의 특별한 양태에 따르면, 바이러스 벡터는 서열 번호 9 또는 10에 기재된 바와 같은 서열로 이루어진다. 이러한 바이러스 벡터는 또한 본원에서 VB111 및 AD5PPE-1-3X-fas-키메라로 언급된다.
- [0090] 이 서열은 460 내지 1437번 위치에서 안티센스 배향으로 서열 번호 12를 포함한다.
- [0091] 이 서열은 또한 894 내지 1036번 위치에서 안티센스 배향으로 서열 번호 7; 951 내지 997번 위치에서 안티센스 배향으로 서열 번호 8의 단일 카피; 907 내지 950번 위치에서 안티센스 배향으로 서열 번호 6의 제1 카피; 993 내지 1036번 위치에서 안티센스 배향으로 서열 번호 6의 제2 카피; 및 센스 배향으로 823 내지 866번 위치에서 서열 번호 6의 제3 카피를 포함한다.
- [0092] 본 발명의 일부 양태에서, 바이러스 벡터는 내피 특이적인 프로모터의 전사 활성을 향상시키거나 억제할 수 있는 추가의 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 본 발명의 일부 양태들 중의 하나의 국면에 따르면, 추가의 폴리뉴클레오타이드 서열은 프레-프로엔도텔린(PPE-1) 프로모터의 성분 X중 적어도 6개 뉴클레오타이드를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하며, 성분 X는 서열 번호6으로 기재된 야생형 서열을 갖고, 여기서 적어도 6개의 뉴클레오타이드는 서열 번호6으로부터 기원한 적어도 2개의 연속 서열을 포함하고, 적어도 2개의 연속 서열 중 각각은 적어도 3개의 뉴클레오타이드를 포함하고, 적어도 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 서열 번호6내의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치 다음에 위치하며, 서열 번호6내의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는:
 - [0093] (i) 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드;
 - [0094] (ii) 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드;
 - [0095] (iii) 서열 번호 19 (GCTTC)에 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드;
 - [0096] (iv) 서열 번호 17 (GGGTG)에 기재된 야생형 M6 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드;
 - [0097] (v) 서열 번호 18 (ACTTT)에 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드;
 - [0098] (vi) 서열 번호 20 (GTACT)에 기재된 야생형 M1 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드; 및
 - [0099] (v) 서열 번호 21 (CTTTT)에 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;
- [0100] 여기서 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는 서열 번호 6과 비교하여 적어도 하나의 뉴클레오타이드 치환, 적어도 하나의 뉴클레오타이드 결실 및/또는 적어도 하나의 뉴클레오타이드 삽입에 의해 돌연변이되고, 단 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치의 돌연변이는 서열 번호 6의 21 내지 24번 위치에서 뉴클레오타이드 GGTA 및/또는 서열 번호 6의 29 내지 32번 위치에서 뉴클레오타이드 CATG를 생성하지 않음으로써, 분리된 폴리뉴클레오타이드

가 PPE-1 프로모터내로 통합되어 리포터 유전자의 상부(예를 들면, 루시퍼라제 암호화 서열)에 위치하는 경우, 리포터 유전자의 발현 수준이, 서열 번호 6이 PPE-1 프로모터내로 유사하게 통합되고 리포터 유전자 암호화 서열의 상부에 위치하는 경우와 비교하여 상향조절 또는 하향조절된다.

- [0101] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 게놈 또는 유기체의 전체 염색체 서열내에 천연적으로 존재하지 않는다.
- [0102] 본원에 사용되는, "천연적으로 존재하는"은 어떠한 인간-제조의 변형없이, 천연적으로 발견되는 것을 말한다.
- [0103] 위에서 설명한 바와 같이, 성분 X의 적어도 6개의 뉴클레오타이드는 서열 번호 6으로부터 기원한" 적어도 2개의 연속된 서열을 포함한다.
- [0104] 본원에 사용되는 어절 "서열 번호 6으로부터 유래한 연속된 서열"은, 뉴클레오타이드가 이들이 유래한 서열 번호 6의 핵산 서열에서와 동일한 순서로 나타나는 핵산 서열(폴리뉴클레오타이드)를 말한다. 뉴클레오타이드의 순서는 선행의 뉴클레오타이드의 3'-OH와 후행의 뉴클레오타이드의 5'-포스페이트 사이에 형성된 화학적 결합(포스포디에스테르 결합)에 의해 측정된다.
- [0105] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 적어도 2개의 연속된 서열 각각은 서열 번호 6의 적어도 3개의 뉴클레오타이드, 예를 들면, 3개의 뉴클레오타이드, 4개의 뉴클레오타이드, 5개의 뉴클레오타이드, 6개의 뉴클레오타이드, 7개의 뉴클레오타이드, 8개의 뉴클레오타이드, 9개의 뉴클레오타이드, 10개의 뉴클레오타이드, 11개의 뉴클레오타이드, 12개의 뉴클레오타이드, 13개의 뉴클레오타이드, 14개의 뉴클레오타이드, 15개의 뉴클레오타이드, 16개의 뉴클레오타이드, 17개의 뉴클레오타이드, 18개의 뉴클레오타이드, 19개의 뉴클레오타이드, 20개의 뉴클레오타이드, 21개의 뉴클레오타이드, 22개의 뉴클레오타이드, 23개의 뉴클레오타이드, 24개의 뉴클레오타이드, 25개의 뉴클레오타이드, 26개의 뉴클레오타이드, 27개의 뉴클레오타이드, 28개의 뉴클레오타이드, 29개의 뉴클레오타이드, 30개의 뉴클레오타이드, 31개의 뉴클레오타이드, 32개의 뉴클레오타이드, 33개의 뉴클레오타이드, 34개의 뉴클레오타이드, 35개의 뉴클레오타이드, 36개의 뉴클레오타이드, 37개의 뉴클레오타이드, 38개의 뉴클레오타이드, 39개의 뉴클레오타이드, 40개의 뉴클레오타이드, 41개의 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0106] 기술한 바와 같이, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 6으로부터 유래한 적어도 2개의 연속된 서열을 포함한다. 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 6의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 연속된 서열을 포함한다.
- [0107] 본원에 사용되는, 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 어구 "야생형"은 서열 번호 6에 나타난 바와 같은 핵산 서열을 말한다. 예는 야생형 M4 서열(서열 번호 15), 야생형 M5 서열(서열 번호 16), 야생형 M8(서열 번호19), 야생형 M6 서열(서열 번호17), 야생형 M7 서열(서열 번호18), 야생형 M1(서열 번호20) 및 야생형 M3 서열(서열 번호21)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0108] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 돌연변이는 서열 번호 6과 관련하여 뉴클레오타이드 위치내 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 삽입을 포함한다. 본 발명의 일부 양태에 따르면, 삽입은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 개의 뉴클레오타이드, 예를 들면, 적어도 약 15개, 적어도 약 20개, 적어도 약 25개, 적어도 약 30개, 적어도 약 35개, 적어도 약 40개, 적어도 약 45개, 적어도 약 50개, 적어도 약 55개, 적어도 약 60개, 적어도 약 65개, 적어도 약 70개, 적어도 약 75개, 적어도 약 80개, 적어도 약 85개, 적어도 약 90개, 적어도 약 95개, 적어도 약 100개, 적어도 약 200개, 적어도 약 300개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0109] 돌연변이에 의해 삽입되는 서열은 어떠한 공급원(예를 들면, 종, 조직 또는 세포 유형)으로부터도 기원할 수 있으며 성분 X의 서열 공급원에 한정되지 않는다.
- [0110] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 돌연변이는 위에서 기술한 어떠한 돌연변이 유형, 즉, 치환, 삽입 및 결실의 조합이다. 예를 들면, 서열 번호 6에서 하나의 뉴클레오타이드 위치는 치환 돌연변이에 속하는 한편, 서열 번호 6에서 또 다른 뉴클레오타이드 위치는 결실 또는 삽입에 속할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 서열 번호 6에서 하나의 뉴클레오타이드 위치는 결실 돌연변이에 속할 수 있는 한편, 서열 번호 6에서 또 다른 뉴클레오타이드 위치는 삽입 돌연변이에 속할 수 있는 반면, 서열 번호 6에서 또 다른 뉴클레오타이드 위치는 치환 또는 결실에 속할 수 있다. 다양한 다른 조합이 가능함을 주목하여야 한다.
- [0111] 본 발명의 특수 양태에 따르면, 본 발명의 분리된 폴리뉴클레오타이드에서 돌연변이는 서열 번호 6의 21 내지 24번 위치에서 뉴클레오타이드 GGTA 및/또는 서열 번호 6의 29 내지 32번 위치에서 뉴클레오타이드 CATG를 생

성하지 않는다.

- [0112] 본원에 사용되는 문구 "PPE-1 프로모터내로 통합된"은 PPE-1 프로모터 서열내에서 공유결합적으로 접합된 뉴클레오타이드 서열 (분리된 폴리뉴클레오타이드)를 말한다.
- [0113] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는:
- [0114] (i) 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열,
- [0115] (ii) 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열,
- [0116] (iii) 서열 번호 19(GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열,
- [0117] (iv) 서열 번호 17(GGGTG)로 기재된 야생형 M6 서열,
- [0118] (v) 서열 번호 18(ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열,
- [0119] (vi) 서열 번호 20(GTACT)으로 기재된 야생형 M1 서열, 및
- [0120] (vii) 서열 번호 21(CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택된 핵산 서열의 적어도 하나의 카피를 추가로 포함한다.
- [0121] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 어떠한 공지된(또는 공지되지 않은) 프로모터 서열의 하부 또는 상부내로 통합되어 프로모터의 전사 촉진 활성을 조절(예를 들면, 증가, 감소, 조직-특이성 조절, 유도성 또는 구성적 발현을 조절)한다.
- [0122] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 내피 세포에서 이에 작동적으로 연결된 이중 폴리뉴클레오타이드의 발현을 증가시키기 위한 것이다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 성분 X로부터의 추가의 서열의 존재 또는 부재 및/또는 성분 X로부터의 다른 돌연변이된 서열의 존재하에서 M4 및/또는 M5의 야생형 서열을 포함할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0124] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0125] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0126] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 서열 번호 6과 비교하여 돌연변이되는 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드이다. 이러한 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M6 서열(서열 번호17) 및/또는 야생형 M7 서열(서열 번호18)을 추가로 포함할 수 있다.
- [0127] 서열 번호 15(CATTC)에 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19(GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이는 서열 번호 55 내지 62에서 제공된다.
- [0128] 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19(GCTTC)에 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드에서의 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 63 내지 66에 제공된다.
- [0129] 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 67 내지 70에 제공된다.
- [0130] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 20 (GTACT)으로 기재된 야생형 M1 서열의 적어도 하나의 카피를 추가로 포함한다.
- [0131] 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 20(GTACT)으로 기재된 야생형 M1 서열의 적어도 하나의 카피, 및 서열 번호 19(GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 71 내지 105로 제공된다.
- [0132] 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 20(GTACT)으로 기재된 야생

형 M1 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19(GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드이 비제한적인 예는 서열 번호 106 내지 136에서 제공된다.

- [0133] 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 20 (GTACT)으로 기재된 야생형 M1 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적 예는 서열 번호 137 내지 152에서 제공된다.
- [0134] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 내피 세포내에서 이에 작동적으로 연결된 이중 폴리뉴클레오타이드의 발현을 감소시킨다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 성분 X로부터의 추가의 서열의 존재 또는 부재, 및/또는 성분 X로부터의 다른 돌연변이된 서열의 존재하에서 M4 및/또는 M5내 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0135] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 서열 번호 6과 비교하여 돌연변이되는 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드이다.
- [0136] 서열 번호46(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 서열 번호 153 내지 162에서 제공된다.
- [0137] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 서열 번호 6과 비교하여 돌연변이되는 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드이다.
- [0138] 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 163 내지 171에서 제공된다.
- [0139] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 서열 번호 6과 비교하여 돌연변이되는 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치는 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 및 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0140] 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 172 내지 180에 제공된다.
- [0141] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 내피 세포 외의 세포에서 이에 작동적으로 연결된 이중 폴리뉴클레오타이드의 발현을 증가시키기 위한 것이다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 성분 X로부터의 추가의 서열의 존재 또는 부재하에, 및/또는 성분 X로부터의 다른 돌연변이된 서열의 존재하에서, M4 및/또는 M5 내 돌연변이 및 M6 및/또는 M7의 야생형 서열을 포함할 수 있다.
- [0142] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 M4(서열 번호 15) 및/또는 M5(서열 번호 16)내 돌연변이 및 서열 번호 17(GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및/또는 서열 번호18로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0143] 서열 번호 15(CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 17(GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 181 내지 182에서 제공된다.
- [0144] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 183 내지 189에서 제공된다.
- [0145] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 190 내지 191에서 제공된다.
- [0146] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 추가로 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.

- [0147] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 192 내지 195에서 제공된다.
- [0148] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 196 내지 198에서 제공된다.
- [0149] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 199 내지 202에서 제공된다.
- [0150] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 추가로 포함한다.
- [0151] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 203 내지 205에서 제공된다.
- [0152] 서열 번호 16(CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17(GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 206 내지 207에서 제공된다.
- [0153] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 208 내지 209에서 제공된다.
- [0154] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 이에 작동적으로 연결된 이중 폴리뉴클레오타이드의 세포내 발현을 감소시킨다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 성분 X로부터의 추가의 서열의 존재 또는 부재, 및/또는 성분 X로부터의 다른 돌연변이된 서열의 존재하에서 M4, M5, M6 및/또는 M7내 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0155] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M4 (서열 번호 15) 및/또는 야생형 M5 (서열 번호 47) 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6 내 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0156] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 210 내지 213에서 제공된다.
- [0157] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 214 내지 222에서 제공된다.
- [0158] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 및 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 223 내지 231에서 제공된다.
- [0159] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7내 적어도 하나의 돌연변이를 추가로 포함한다.
- [0160] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 232 내지 236에서 제공된다.
- [0161] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 18

(ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 237 내지 240에서 제공된다.

- [0162] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 241 내지 248에서 제공된다.
- [0163] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6내 적어도 하나의 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7내 적어도 하나의 돌연변이를 추가로 포함한다.
- [0164] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 249 내지 258에서 제공된다.
- [0165] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 259 내지 264에서 제공된다.
- [0166] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 265 내지 270에서 제공된다.
- [0167] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 성분 X(서열 번호 6)로부터 유래한 추가의 야생형 또는 돌연변이된 서열을 갖는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0168] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 271 내지 279에서 제공된다.
- [0169] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 280 내지 287에서 제공된다.
- [0170] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 288 내지 291에서 제공된다.
- [0171] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비제한적인 예는 서열 번호 294 내지 298에서 제공된다.
- [0172] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 299 내지 301에서 제공된다.
- [0173] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 302 내지 303에서 제공된다.

- [0185] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 349 내지 354에서 제공된다.
- [0186] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 355 내지 361에서 제공된다.
- [0187] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 362 내지 365에서 제공된다.
- [0188] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 366 내지 369에서 제공된다.
- [0189] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 성분 X(서열 번호 6)로부터 유래한 추가의 야생형 또는 돌연변이된 서열을 갖는 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0190] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 378 내지 384에서 제공된다.
- [0191] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 628 내지 634에서 제공된다.
- [0192] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 370 내지 377에서 제공된다.
- [0193] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 385 내지 390에서 제공된다.
- [0194] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 391 내지 396에서 제공된다.
- [0195] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 397 내지 401에서 제공된다.
- [0196] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 402 내지 409에서 제공

서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 466에서 제공된다.

- [0208] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 467 내지 471에서 제공된다.
- [0209] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 472 내지 477에서 제공된다.
- [0210] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 478 내지 483에서 제공된다.
- [0211] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 성분 X (서열 번호 6)로부터 유래한 추가의 야생형 또는 돌연변이된 서열을 갖는 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 추가로 포함한다.
- [0212] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 484 내지 495에서 제공된다.
- [0213] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 496 내지 507에서 제공된다.
- [0214] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 508 내지 515에서 제공된다.
- [0215] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 516 내지 519에서 제공된다.
- [0216] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 520 내지 523에서 제공된다.
- [0217] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 524 내지 525에서 제공된다.
- [0218] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 18

야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 567 내지 573에서 제공된다.

- [0229] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 574 내지 578에서 제공된다.
- [0230] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 579 내지 583에서 제공된다.
- [0231] 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 584 내지 588에서 제공된다.
- [0232] 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7의 적어도 하나의 뉴클레오타이드 위치내 돌연변이, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 589 내지 592에서 제공된다.
- [0233] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M3 서열 (서열 번호 21)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 서열 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 카피와, 야생형 M6 (서열 번호 17)내 및/또는 야생형 M7 (서열 번호 50)내 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다.
- [0234] 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피와, 야생형 M6 서열 (서열 번호 17)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이, 및/또는 야생형 M7 (서열 번호 18)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 593 내지 600에서 제공된다.
- [0235] 본 발명의 발명자들은, 조직 특이적인 인핸서(예를 들면, 야생형 M4 및/또는 야생형 M5), 및/또는 유도된 인핸서(예를 들면, 발달적으로 관련되거나 스트레스 관련된 인핸서)외에도 야생형 M8 서열 (서열 번호 19) 및/또는 야생형 M3 (서열 번호 21) 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드가 비-표적 세포내에서 또는 비-유도된 조건하에서 발현을 억제함으로써 보다 특이적인 조절 효과를 발휘하는 것으로 예측된다고 예상하였다.
- [0236] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 내피 특이적인 인핸서 서열을 포함한다.
- [0237] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0238] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0239] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0240] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피 및 내피 특이적인 인핸서 서열을 포함한다.

- [0241] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0242] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0243] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0244] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 내피 특이적인 인핸서 서열을 포함한다.
- [0245] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0246] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0247] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 15로 기재된 야생형 M4 서열의 적어도 하나의 카피 및 서열 번호 16으로 기재된 야생형 M5 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0248] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 21 (CTTT)로 기재된 야생형 M3 서열의 적어도 하나의 카피, 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M6 (서열 번호 17) 및/또는 야생형 M7 서열 (서열 번호18)과 같은 적어도 하나의 인핸서 성분을 포함한다.
- [0249] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M8 서열 (서열 번호19)의 적어도 하나의 카피, 야생형 M7 (서열 번호 18) 및/또는 야생형 M9 서열 (서열 번호 14, CTGGA)의 적어도 하나의 카피와 같은 추가의 플랭킹 서열(flanking sequence)을 갖는 야생형 M8의 적어도 하나의 카피를 포함하고/하거나 분리된 폴리뉴클레오타이드는 M9(서열 번호 22)의 존재 또는 부재하에 야생형 M8의 적어도 하나의 카피 및 M7내 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 비-특이적인 리프레서(repressor)로서 사용될 수 있다.
- [0250] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 세포/조직내에서 이에 작동적으로 연결된 이중 폴리뉴클레오타이드의 발현을 증가시키기 위한 것이다.
- [0251] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6 서열의 적어도 하나의 카피 및/또는 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열의 적어도 하나의 카피를 포함한다.
- [0252] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M6 (서열 번호 17)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함한다.
- [0253] 야생형 M6 (서열 번호 17)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)내 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 23 내지 26에서 제공된다.
- [0254] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M7 (서열 번호 18)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함한다.
- [0255] 야생형 M7 (서열 번호 18)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 27 내지 28에서 제공된다.
- [0256] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M6 (서열 번호 17)의 적어도 하나의 카피, 야생형 M7 (서열 번호 18)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함한다.

- [0257] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M1 (서열 번호 20)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함한다.
- [0258] 야생형 M1 (서열 번호 20)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 43 내지 54 및 601 내지 632 에서 제공된다.
- [0259] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 야생형 M1 (서열 번호 20)의 적어도 하나의 카피, 야생형 M6 (서열 번호 17)의 적어도 하나의 카피 및/또는 야생형 M7 (서열 번호 18)의 적어도 하나의 카피 및 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이를 포함한다.
- [0260] 야생형 M8 (서열 번호 19)의 적어도 하나의 뉴클레오타이드내 돌연변이 및 야생형 M1 (서열 번호 20)의 적어도 하나의 카피, 야생형 M6 (서열 번호 17) 및/또는 야생형 M7 (서열 번호 18)을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적 예는 서열 번호 29 내지 42에서 제공된다.
- [0261] 본 발명의 일부 양태에 따르면 사용될 수 있는 조절성의 분리된 폴리뉴클레오타이드의 추가의 예(서열 번호 633 내지 644)는 다음 실시예 단락에서 제공된다.
- [0262] 본 발명의 일부 양태의 하나의 국면에 따르면, 서열 번호 13으로 기재된 프레-프로엔도텔린(PPE-1)을 포함하는 제1의 폴리뉴클레오타이드 및 다음으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 핵산 서열의 적어도 하나의 카피를 포함하는 제2의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드가 제공되며, 단, 제2의 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 6(성분 X)가 아니고, 여기서 분리된 폴리뉴클레오타이드는 서열 번호 12(PPE-1-3X)가 아니다:
- [0263] (i) 서열 번호 15 (CATTC)로 기재된 야생형 M4 서열,
- [0264] (ii) 서열 번호 16 (CAATG)으로 기재된 야생형 M5 서열,
- [0265] (iii) 서열 번호 19 (GCTTC)로 기재된 야생형 M8 서열,
- [0266] (iv) 서열 번호 17 (GGGTG)로 기재된 야생형 M6 서열,
- [0267] (v) 서열 번호 18 (ACTTT)로 기재된 야생형 M7 서열;
- [0268] (vi) 서열 번호 20 (GTACT)으로 기재된 야생형 M1 서열, 및
- [0269] (vii) 서열 번호 21 (CTTTT)로 기재된 야생형 M3 서열.
- [0270] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 야생형 M4, M5, M8, M6, M7 및/또는 M1 서열 각각은 서열 번호 13으로 기재된 PPE-1 프로모터와 관련하여 헤드 투 테일(head to tail: 5'→3') 배향으로 위치한다.
- [0271] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 야생형 M4, M5, M8, M6, M7 및/또는 M1 서열 각각은 서열 번호 13으로 기재된 PPE-1 프로모터와 관련하여 테일 투 헤드(3'→5') 배향으로 위치한다.
- [0272] 본 발명의 일부 양태에 따르면, 야생형 M4, M5, M8, M6, M7 및/또는 M1 서열은 다른 야생형 M4, M5, M8, M6, M7 및/또는 M1 서열, 및/또는 서열 번호 13의 배향과 관련하여 다양한 배향(헤드 투 테일 또는 테일 투 헤드) 및/또는 순차적인 순서로 위치한다.
- [0273] 이러한 바이러스 벡터의 작제는 문헌[참조: Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Laboratory, New York (1989, 1992), in Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, Md. (1989), Chang et al., Somatic Gene Therapy, CRC Press, Ann Arbor, Mich. (1995), Vega et al., Gene Targeting, CRC Press, Ann Arbor Mich. (1995), Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses, Butterworths, Boston Mass. (1988) and Gilboa et al. [Biotechniques 4 (6): 504-512, 1986]에 기술된 것들과 같은 공지된 분자 생물학 기술을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0274] 서열 번호 9의 바이러스 벡터의 작제는, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 공개공보 제 WO/2008/132729호에 기술되어 있다.
- [0275] 본 발명의 당해 국면의 바이러스 벡터는 생리학적으로 허용되는 담체를 또한 포함하는 약제학적 조성물 자체 또는 일부로서 투여될 수 있다. 약제학적 조성물의 목적은 유기체에게 활성 성분을 투여하는 것을 용이하게 하는

것이다.

- [0276] 본원에 사용되는, "약제학적 조성물"은 본원에 기술된 활성 성분 하나 이상과 생리학적으로 적합한 담체 및 부형제와 같은 다른 화학적 성분의 제제를 말한다. 약제학적 조성물의 목적은 유기체에게 화합물을 투여하는 것을 용이하게 하는 것이다.
- [0277] 본원에서 용어 "활성 성분"은 생물학적 효과를 위해 책임있는 본 발명의 바이러스 벡터를 말한다.
- [0278] 이후에, 문구 "생리학적으로 허용되는 담체" 및 "약제학적으로 허용되는 담체"는 유기체에게 유의적인 자극을 유발하지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특징을 없애지 않는 담체 또는 희석제를 말하기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0279] 본원에서 용어 "부형제"는 활성 성분의 투여를 추가로 용이하게 하기 위해 약제학적 조성물에 첨가된 비활성 물질을 말한다. 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 각종 당 및 전분의 유형, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0280] 약물의 제형 및 투여를 위한 기술은 본원에 참조로 포함된 문헌(참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 최신판)에서 찾을 수 있다.
- [0281] 적합한 투여 경로는 예를 들면, 경구, 직장, 경점막, 특히 경비강, 장 또는, 근육내, 피하 및 심실내 주사 및 또한 경막내, 직접적인 심실내, 심장내, 예를 들면, 우측 또는 좌측 심실강내로, 일반적인 관상 동맥, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안구내 주사를 포함하는, 비경구 전달을 포함할 수 있다. 바이러스 벡터의 척수액내로의 주사를 또한 투여 유형으로 사용할 수 있다.
- [0282] 바이러스의 중추 신경계(CNS)내로의 전달을 향상시키기 위해, 다양한 시도를 취할 수 있다. 이들은 신경외과 전략(예를 들면, 뇌내 주사 또는 대뇌심실내 주입) 및 바이러스의 분자 조작을 포함한다. 따르면, 예를 들면, 문헌[참조: Tang et al., Gene Therapy (2007) 14, 523-532]은 완전한 길이의 멜라노트랜스페린(sCAR-MTf) 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 바이러스를 조작함으로써 BBB를 통과하기 위하여 MTf 트랜스사이토시스 경로(transcytosis pathway)에 대해 Ad5 벡터를 재-지시(re-directing)함을 교시하고 있다.
- [0283] CNS로의 바이러스의 전달을 향상시키기 위한 다른 시도는 제제의 지질 가용성(예를 들면, 지질 또는 콜레스테롤 담체에 대한 수용성 제제의 접합); 및 고삼투압성 파괴에 의한 BBB의 통합성의 일시적인 파괴(목 동맥내로 만니톨 용액의 주입 또는 안지오텐신 펩타이드와 같은 생물학적으로 활성인 제제의 사용으로부터 생성됨)를 증가시키도록 설계된 약리학적 전략을 포함한다.
- [0284] 본 발명은 또한 면역 반응을 피하거나, 억제하거나 조작함으로써, 이상적으로 삼입유전자 생성물에 대한 지속된 발현 및 면역 내성을 생성하기 위하여 바이러스 벡터를 가공하는 것을 포함하며 - 이러한 방법은 본원에 참조로 포함된 문헌[참조: Nayak et al., Gene Therapy (12 November 2009)]에 기술되어 있다.
- [0285] 대안적으로, 전신적 방식이라기 보다는 국소적 방식으로, 예를 들면, 약제학적 조성물의 환자의 뇌내로의 직접 주사 및 심지어 보다 직접적으로 종양 세포 자체내로의 주사를 통해 약제학적 조성물을 투여할 수 있다.
- [0286] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 분야에 잘 공지된 공정, 예를 들면, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조(dragee-making), 가루화(levigating), 유화, 캡셀화, 엔트래핑(entraping) 또는 동결건조 공정을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0287] 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은, 약제학적으로 사용될 수 있는 제제내로 활성 성분의 가공을 용이하게 하는, 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화할 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.
- [0288] 주사의 경우, 약제학적 조성물의 활성 성분을 수용액, 바람직하게는 행크스 용액(Hank's solution), 링거액(Ringer's solution), 또는 생리학적인 염 완충액과 같은 생리학적으로 허용되는 완충액 속에서 제형화할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 침투시킬 장벽에 적절한 침투제를 제형 속에 사용한다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다.
- [0289] 볼내 투여(buccal administration)의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지제의 형태를 취할 수 있다.
- [0290] 비강 흡입에 의한 투여를 위해, 본 발명에 따라 사용하기 위한 활성 성분은 가압된 팩(pack) 또는 분무기

(nebulizer)로부터 적합한 추진제, 예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로-테트라플루오로에탄 또는 이산화탄소의 사용과 함께 에어로졸 분무 제시의 형태로 편리하게 전달된다. 가압된 에어로졸제의 경우, 용량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정할 수 있다. 화합물의 분말 혼합물 및 락토즈 또는 전분과 같은 적합한 분말 기제를 함유하는, 예를 들면, 분배기에서 사용하기 위한 젤라틴의 카트릿지 및 캡셀제를 제형화할 수 있다.

- [0291] 본원에 기술된 약제학적 조성물은 예를 들면, 불내 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화할 수 있다. 주사용 제형은 단위 용량형, 예를 들면, 선택적으로 첨가된 방부제와 함께 다중투여량 용기 또는 앰플로 제공될 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클내 현탁제, 액제 또는 유제일 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다.
- [0292] 비경구 투여용 약제학적 조성물은 수용성 형태의 활성 제제의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 성분의 현탁제는 적절한 오일 또는 수계 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 함께 오일과 같은 지방 오일, 또는 에틸 올레이트, 트리글리세라이드 또는 리포솜과 같은 합성 지방산 에스테르를 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 또는 텍스트란을 포함할 수 있다. 선택적으로, 현탁제는 또한 활성 성분의 가용성을 증가시켜 고 농축 용액의 제조를 허용하는 제제 또는 적합한 안정화제를 함유할 수 있다.
- [0293] 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균, 발열원이 없는 수계 용액과 함께 구성하기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0294] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 통상의 좌제 기제를 사용하여 좌제 또는 정제 관장(retention enema)과 같은 직장 조성물로 제형화할 수 있다.
- [0295] 본 발명과 관련하여 사용하기에 적합한 약제학적 조성물은, 활성 성분이 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량은 치료하는 개체의 생존을 연장시키거나 질병(예를 들면, 아교모세포종)의 증상을 예방 또는, 경감시키거나 완화시키기에 효과적인 활성 성분(즉, 바이러스 입자)의 양을 의미한다.
- [0296] 치료학적 유효량의 측정은 특히 본원에 제공된 상세한 기재내용의 측면에서, 당해 분야의 숙련가의 능력내에 있다.
- [0297] 본 발명의 방법에서 사용된 임의의 제제의 경우에도, 치료학적 유효량 또는 투여량은 시험관내 및 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정할 수 있다. 예를 들어, 투여량은 동물 모델내에서 제형화되어 목적하는 농도 또는 역가(titer)를 달성할 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 투여량을 보다 정밀하게 측정하는데 사용할 수 있다.
- [0298] 본원에 기술된 활성 성분의 독성 및 치료 효능은 시험관내, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 과정에 의해 측정할 수 있다. 시험관내 및 세포 배양 검정 및 동물 연구에서 이로부터 획득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 용량의 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다. 용량은 사용된 용량형 및 이용된 투여 경로에 따라 변할 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 용량은 환자의 상태의 측면에서 개개 주치위에 의해 선택될 수 있다(참조: 예를 들면, Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. 1 p.1).
- [0299] 투여량 및 간격을 개별적으로 조절하여 생물학적 효과(최소 유효 농도, MEC)를 유도하거나 억제하는데 충분한 활성 성분의 뇌 수준을 제공할 수 있다. MEC는 각각의 제제의 경우 변할 것이지만 시험관내 데이터로부터 추정할 수 있다. MEC를 달성하는데 필요한 용량은 개개 특성 및 투여 경로에 의존할 것이다. 검출 검정을 사용하여 혈장 농도를 측정할 수 있다.
- [0300] 치료될 상태의 중증도 및 반응성에 따라서, 투여량은 수일 내지 수주간 지속되는 치료 기간 또는 치유가 이루어지거나 질병 상태의 축소가 달성될 때까지 단일 또는 다수의 투여일 수 있다.
- [0301] 투여될 조성물의 양은 물론 치료되는 개체, 고통의 중증도, 투여 방식, 처방하는 주치의의 판단 등에 의존할 것이다.
- [0302] 활성 성분의 치료학적 유효량은 단위 투여량으로 제형화될 수 있다. 본원에 사용되는 "단위 투여량"은 항-암 효과와 같이 목적하는 효과를 개별적으로 또는 총괄적으로 생산하기 위해 계산된 활성 물질의 예정된 양을 함유하는 물리적으로 별개의 단위를 말한다. 단일의 단위 투여량 또는 다수의 단위 투여량을 사용하여 항-암 치료

효과와 같은 목적하는 효과를 제공할 수 있다.

- [0303] 하나의 양태에 따르면, 약 10^3 내지 약 10^{16} 개의 바이러스 입자를 개체에게 투여한다.
- [0304] 다른 양태에 따르면, 약 10^5 내지 약 10^{13} 개의 바이러스 입자를 개체에게 투여한다.
- [0305] 하나의 양태에 따르면, 약 10^7 내지 약 10^{12} 개의 바이러스 입자를 개체에게 투여한다.
- [0306] 하나의 양태에 따르면, 약 1×10^{12} 내지 약 5×10^{12} 개의 바이러스 입자를 개체에게 투여한다.
- [0307] 하나의 양태에 따르면, 약 1×10^{13} 내지 약 5×10^{13} 개의 바이러스 입자를 개체에게 투여한다.
- [0308] 여전히 다른 양태에 따르면, 개체에게 1×10^{12} 내지 1×10^{13} 개의 서열 번호 9 또는 서열 번호 10의 바이러스 입자를 정맥내 투여한다.
- [0309] 여전히 다른 양태에 따르면, 개체에게 적어도 2회 투여량의 1×10^{12} 내지 1×10^{13} 개의 서열 번호 9 또는 서열 번호 10의 바이러스 입자를 정맥내 투여한다. 여전히 다른 양태에 따르면, 개체에게 적어도 3회 이상의 투여량의 1×10^{12} 내지 1×10^{13} 개의 서열 번호 9 또는 서열 번호 10의 바이러스 입자를 정맥내 투여한다. 특별한 양태에서, 적어도 2회의 투여량은 적어도 약 1일, 적어도 약 3일, 적어도 약 5일, 적어도 약 7일, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 2개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 1.25년, 적어도 약 1.5년, 적어도 약 1.75년, 적어도 약 2년, 적어도 약 2.5년, 적어도 약 3년 또는 그 이상 떨어져서 투여한다.
- [0310] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 팩(pack) 또는 분배기 장치(dispenser device), 예를 들면, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 용량형을 함유할 수 있는 FDA 승인된 키트로 제공할 수 있다. 팩은 예를 들면, 블리스터 팩(blister pack)과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배기는, 또한 조성물 또는 인간 또는 가축 투여형의 단체에 의한 승인을 반영하는, 약제의 제조, 사용 또는 판매를 조절하는 정부 단체에 의해 처방된 형태로 용기와 함께 포함된 안내서가 첨부될 수 있다. 이러한 안내서는 예를 들면, 처방된 약물에 대한 미국 식품 의약국에 의해 승인된 표지 또는 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 혼화성 약제학적 담체 속에 제형화된 본 발명의 제제를 함유하는 조성물은 또한 적절한 용기 내에 제조되고 담겨, 위에서 추가로 상세히 설명한 바와 같이, 나타낸 조건의 치료를 위해 표지될 수 있다.
- [0311] 본 발명의 벡터는 세포에 의한 핵산 작제물의 흡수, 세포내에서 핵산 작제물에 의한 키메라 폴리펩타이드의 발현, 또는 발현된 키메라 폴리펩타이드의 활성을 개선시킬 수 있는 추가의 성분과 함께 투여될 수 있다.
- [0312] 예를 들면, 아데노바이러스 벡터의 EC 세포내로의 흡수는 벡터를 가공된 항체 또는 소 펩타이드로 처리함으로써 향상될 수 있다. 이러한 "아데노바디(adenobody)" 치료는 세포 위에서 EGF 수용체에 아데노바이러스 작제물을 지시하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다(참조: Watkins et al 1997, Gene Therapy 4:1004-1012). 또한, 니클린(Nicklin) 등은, 파아지 디스플레이를 통해 분리된 소 펩타이드가 내피 세포에서 벡터의 특이성 및 효율을 증가시켰고, 배양물내 간 세포에서의 발현을 감소시켰음을 밝혀내었다(참조: Nicklin et al 2000, Circulation 102:231-237). 최근의 연구에서, 아데노바이러스 벡터 재표적화된 FGF는 마우스에서 tk의 독성을 감소시켰다(참조: Printz et al 2000, Human Gene Therapy 11:191-204).
- [0313] 저 투여량 방사선은 G2/M 상(phase)내에서 주로 DNA 쇠에 있어서의 파괴, 방관자 효과(bystander effect)를 향상시키는 세포 막 손상을 유발하는 것으로 밝혀져 있으므로, 조합하여 투여하는 경우, 다른 세포독성 및 항-신생물 치료요법을 효능화시킬 수 있다. 저 투여량 방사선이 미세혈관 내피 세포의 세포자멸사 시스템을 특이적으로 표적함이 입증되어 있으므로(참조: Kolesnick et al., Oncogene 2003; 22:5897-906), 혈관 내피 세포가 이러한 조합, 또는 보조제, 치료요법에 특히 적합할 수 있다. 안지오테틴은 저 투여량 방사선의 치료학적 효과를 효능화시키는 것으로 밝혀졌다(참조: Gorski et al. Can Res 1998;58:5686-89). 그러나, 조사(irradiation)는 또한 프로-혈관형성 "조직 복구 인자"를 증가시킨 것으로 입증되어 있으므로, 방사선의 효과는 여전히 불량하게 이해되어 있다(참조: Itasaka et al., Am Assoc Canc Res, 2003; abstract 115). 유사하게, 특정의 화학치료요법제는 특이적인 세포독성 및 세포자멸사 경로를 활성화시키는 것으로 밝혀졌다[독소루비신, 시스플라틴 및 미토마이신 C는 Fas 수용체, FADD, 및 FADD/MORT-1 경로에서 다른 프로세포자멸사 시그널을 유도한다(참조: Micheau et al., BBRC 1999 256:603-07)].

[0314] 예를 들면, 국제 출원 공개공보 제W0/2008/132729호는 내피 세포(baec)에서 조합된 독소루비신 및 AdPPE-1(3x)-Fas-c 키메라 작제물 투여를 고시하고 있다. 따라서, 바이러스 벡터 및 본 발명의 바이러스 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 단독으로 또는 이러한 질환용의 하나 이상의 다른 확립되거나 실험적인 치료학적 요법과 함께 사용하여 악성 신경아교종을 치료할 수 있다. 본 발명의 바이러스 벡터와 조합하기에 적합한 악성 신경아교종의 치료용 치료학적 요법은 화학치료요법, 방사선치료요법, 광치료요법 및 광역학적 치료요법, 수술, 영양 치료요법, 절제술 치료요법, 조합된 방사선치료요법 및 화학치료요법, 아가미치료요법(branchiotherapy), 양성자 빔 치료요법, 면역치료요법, 세포 치료요법 및 광자 빔 방사선수술 치료요법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0315] 본 발명의 화합물과 함께 동시-투여될 수 있는 항-암 약물은 아키비신; 아클라루비신; 아코다졸 하이드로클로라이드; 아크로닌; 아드리아마이신; 아도젤레신; 알테슬레우킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비산트렌 하이드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부셀판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 하이드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 사이클로포스파미드; 사이타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 하이드로클로라이드, 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 독세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 하이드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 하이드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 하이드로클로라이드; 에르블로졸; 예소루비신 하이드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 하이드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 소듐; 겐시타빈; 겐시타빈 하이드로클로라이드; 하이드록시우레아; 이다루비신 하이드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸 하이드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤라이드 아세테이트; 리아로졸 하이드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 하이드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 하이드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토티렉세이트; 메토티렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 하이드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 폐가스파라가제; 켈리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 설페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포설펜; 피록산트론 하이드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 하이드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 하이드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 로글레티미드; 사핀골; 사핀골 하이드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 하이드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 숄로페누르; 탈리소마이신; 탁솔; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔록산트론 하이드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스톨락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸이린; 티라파자민; 토포테칸 하이드로클로라이드; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 테모졸로마이드(TemodarTM); 베바시주맵, 도라피니브, 소라페니브(NexavarTM), 수니티니브(SutentTM); 반데타니브(ZD6474; ZactimaTM), 파조파니브(GW786034), 및 바탈라니브(PTK787), 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프트렐린; 투볼로졸 하이드로클로라이드; 우라실무스타드; 우레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 설페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 빈데피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 조루비신 하이드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가의 항신생물제는 문헌[참조: Chapter 52, Antineoplastic Agents (Paul Calabresi and Bruce A. Chabner), and the introduction thereto, 1202-1263, of Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Eighth Edition, 1990, McGraw-Hill, Inc. (Health Professions Division)]에 기재된 것들을 포함한다.

[0316] 본 발명의 바이러스 벡터는 또한 아데노바이러스-매개된 일시적인 발현에서 삽입유전자의 발현을 향상시키는 제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들면, 국제 출원 공개공보 제W0/2008/132729호는 코르티코스테로이드[예를 들

면, AdPPE-1 (3x)-Fas-c 키메라 작제물 투여 전 텍사메타손 및/또는 N-아세틸 시스테인(NAC)]의 투여를 개시하고 있다.

- [0317] 또한, 본 발명의 바이러스 벡터는 예를 들면, 데옥시시페르구알린(DSG) 또는 사이클로포스파미드[참조: 예를 들면, Smith et al., Gene Ther. 1996 Jun;3(6):496-502]와 같은 일시적인 면역억제를 유발하는 제제와 함께 투여하여 반복된 투여를 허용할 수 있다.
- [0318] 당해 출원으로부터 만기가 되는 특허의 기간 동안 많은 관련 화학치료제가 개발될 것이며 용어 '화학치료제'의 영역은 이러한 모든 신규 기술들을 선형적으로 포함하는 것으로 의도된다.
- [0319] 본원에 사용되는 용어 "약"은 $\pm 10\%$ 를 말한다.
- [0320] 용어 "포함하다(comprises)", "포함하는(comprising)", "포괄하다(includes)", "포괄하는(including)", "갖는" 및 이들의 활용 표현은 "포함하나 이에 한정되지 않는"을 의미한다.
- [0321] 용어 "로 이루어진"은 "를 포함하며 이로 한정된"을 의미한다.
- [0322] 용어 "로 필수적으로 이루어진"은, 조성물, 방법 또는 구조가, 추가의 성분, 단계 및/또는 부분을 포함할 수 있으나, 추가의 성분, 단계 및/또는 부분이 특허청구된 조성물, 방법 또는 구조의 기본적인 및 신규 특징을 실질적으로 변경시키지 않는 경우만을 포함할 수 있다.
- [0323] 본원에 사용되는, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 달리 내용이 명확히 기재하지 않는 한 복수형 언급을 포함한다. 예를 들면, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 이의 혼합물을 포함하는, 다수의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0324] 본 명세서 전체에서, 본 발명의 각종 양태가 광범위한 양식으로 제시될 수 있다. 광범위한 양식의 설명은 단지 편리성 및 간결성을 위한 것이며 본 발명의 영역을 유연성없이 제한하는 것으로 고려되지 않아야 한다. 따라서, 하나의 범위의 설명은 모든 가능한 소범위 및 상기 범위내 개개 수치가 구체적으로 기재된 것으로 고려되어야 한다. 예를 들면, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 소범위, 및 또한 당해 범위내 개개의 수, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 및 6을 구체적으로 기재하는 것으로 고려되어야 한다.
- [0325] 수치 범위가 본원에 나타나 있는 경우에는 언제나, 이는 나타낸 범위내 어떠한 인용된 수치(분수 또는 적분)를 포함함을 의미한다. 첫번째 나타낸 수와 두번째 나타낸 수 "사이의 범위인/범위"라는 문구 및 두번째 나타낸 수에 "대한" 첫번째 나타낸 수 "로부터의 범위인/범위"라는 문구는 본원에서 상호교환적으로 사용되며 첫번째 및 두번째 나타낸 수 및 이들 사이의 분수 및 적분 수 모두를 포함함을 의미한다.
- [0326] 본원에 사용되는, 용어 "방법"은 화학, 약리학, 생물학, 생화학 및 의학 분야의 숙련가에 의해 공지된 방식, 수단, 기술 및 과정으로부터 용이하게 개발되거나 공지된 방식, 수단, 기술 및 과정을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 제공된 업무를 달성하기 위한 방식, 수단, 기술 및 과정을 의미한다.
- [0327] 본원에 사용되는, 용어 "치료하는"은 상태의 진행을 폐기, 실질적으로 억제, 지연 또는 역전시키는 것, 상태의 임상적 또는 심미적 증상을 실질적으로 완화시키거나 또는 상태의 임상적 또는 심미적 증상의 발생을 실질적으로 예방하는 것을 포함한다.
- [0328] 명확성을 위해, 별도의 양태와 관련하여 기술된 본 발명의 특정한 특성이 또한 단일 양태에서 함께 제공될 수 있음이 인식된다. 반대로, 간결하게 나타내기 위해 단일 양태와 관련하여 기술된, 본 발명의 각종 특성이 또한 별도로 또는 임의의 하부조합으로 또는 본 발명의 임의의 다른 기술된 양태에 적합한 것으로서 제공될 수 있다. 각종 양태와 관련하여 기술된 특정 특성들은, 양태가 이들 성분들없이 이용할 수 없지 않는 한, 이들 양태의 필수적인 특성으로 고려되지 않아야 한다.
- [0329] 본원의 상술되고 하기 특허청구의 범위 단락에서 청구된 바와 같은 본 발명의 각종 양태 및 국면은 하기 실시예에서 실험적으로 지지된다.
- [0330] 실시예
- [0331] 이제 상기 설명과 함께 본 발명의 일부 양태를 비제한 방식으로 설명하는 다음 실시예를 참조한다.
- [0332] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본 발명에 이용된 실험실 과정은 분자, 생화학, 미생물학 및 재조합 DNA

기술을 포함한다. 이러한 기술은, 이의 모두가 본원에 완전히 기재된 것과 같이 참조로 혼입되는, 문헌에 충분히 설명되어 있다[참조: 예를 들면, "Molecular Cloning: A laboratory Manual" Sambrook et al., (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988); Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York; Birren et al. (eds) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); 미국 특허 제4,666,828호; 제 4,683,202호; 제4,801,531호; 제5,192,659호 및 제5,272,057호에 기재된 바와 같은 방법론; "Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994); "Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" by Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), Third Edition; "Current Protocols in Immunology" Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites et al. (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (eds), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., New York (1980); 이용가능한 번역검정은 특허 및 과학 문헌에 집중적으로 기술되어 있다; 참조: 예를 들면, 미국 특허 제3,791,932호; 제3,839,153호; 제 3,850,752호; 제3,850,578호; 제3,853,987호; 제3,867,517호; 제3,879,262호; 제3,901,654호; 제3,935,074호; 제3,984,533호; 제3,996,345호; 제4,034,074호; 제4,098,876호; 제4,879,219호; 제5,011,771호 및 제5,281,521호; "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., ed. (1984); Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. I., ed. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) 및 "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996)]. 다른 일반적인 참조 문헌들은 당해 서류 전체에서 제공된다. 본원의 과정들은 당해 분야에 잘 공지된 것으로 여겨지며 독자의 편의를 위해 제공된다. 본원에 포함된 모든 정보는 본원에 참조로 포함된다.

- [0333] **실시예 1**
- [0334] **아교모세포종의 동물 모델에서 VB-111의 효과**
- [0335] 물질 및 방법
- [0336] 바이러스 벡터의 작제 및 클로닝: 벡터를 아데노바이러스 제5형의 게놈의 대부분을 함유하는 골격, 및 또한 재조합이 가능하도록 하는 어댑터 플라스미드(adaptor plasmid)에 대한 부분 상동성을 사용하여 작제하였다.
- [0337] E1 얼리 전사 단위를 골격 플라스미드로부터 제거하고, pWE25 및 Amp 내성 선택 마커 부위를 결실시킴으로써 변형시켰다.
- [0338] Ad5, CMV 프로모터, MCS, 및 SV40 폴리A의 서열들을 함유하는 어댑터 플라스미드를 변형시켜 CMV 프로모터를 결실시키고, PPE-1 프로모터 및 Fas-c 단편을 제한 분해에 의해 삽입하였다.
- [0339] 변형된 PPE-1 프로모터 (PPE-1-3X, 서열 번호 12) 및 Fas-키메라 삽입유전자(Fas-c, 서열 번호 4)를 아데노바이러스 벡터의 작제에 이용하였다. PPE-1-(3X)-Fas-c 성분(2115bp)을 PPE-1-(3X)-luc 성분으로부터 작제하였다. 당해 성분은 1.4kb의 쥐 프레프로엔도텔린 PPE-1-(3X) 프로모터, 루시퍼라제 유전자, SV40 폴리A 부위 및 하라츠(Harats) 등에 의해 사용된 pEL8 플라스미드(8848bp)(참조: Harats D. et al., JCI, 1995)로부터 유래한 쥐 ET-1 유전자의 제1 인트론을 함유한다. PPE-3-Luc 카세트를 pEL8 플라스미드로부터 BamHI 제한 효소를 사용하여 추출하였다. 루시퍼라제 유전자를 Fas-c 유전자[인간 TNF-R1(중양 피사 인자 수용체 1, 서열 번호 2)의 세포외 및 막내 도메인 및 Fas (p55) 세포내 도메인(서열 번호 3) (참조: Boldin et al, JBC, 1995)으로 구성됨]로 치환시켜 PPE-1-3x-Fas-c 카세트를 수득하였다.
- [0340] PPE-1(3x)-Fas-c 플라스미드 - 카세트를 제한 분해에 의해 골격 플라스미드내로 추가로 도입하여 PPE-1(3x)-Fas-c 플라스미드를 수득하였다.
- [0341] 어댑터-PPE-1(3x)-Fas-c 플라스미드 - The PPE-1-3x-Fas-c 성분을 제1 세대 작제물 PPE-1-3x-Fas-c 플라스미드로부터 추출하고, 5'- 및 3'-말단에 각각 SnaB1 및 EcoR1 제한 부위를 도입하는 설계된 PCR 프라이머로 증폭시

켰다. 당해 부위를 사용하여 PPE-Fas-c 단편을 SnaB1 및 EcoR1로 분해한 어댑터 플라스미드내로 클로닝함으로써 숙주 세포(예를 들면, PER.C6 세포)의 형질감염에 사용된 어댑터-PPE-1-3x-Fas-c를 획득하였다.

[0342] 이종이식편: 생형광성/생발광성 단백질(루시페라제)를 발현하는 10^6 개의 U87 인간 신경아교종 종양 세포를 무흉선 누드 랫트(athymic nude rat: 공급원: NxGen BioSciences)의 선조체내에서 두개내 이식하였다. 동물을 이식 전에 이소플루란으로 마취시켰다. 요약하면, 루시페라제를 발현하는 신경아교종 종양 세포를 무흉선 누드 랫트(공급원: NxGen BioSciences)의 선조체내에 두개내 이식하였다. 동물을 이식 전에 이소플루란으로 마취시키고 마우스 정위적(stereotaxic: Stoelting) 장치에 대한 정확성을 보증하도록 위치시켰다. 두피를 1cm 절개하여 정수리점을 확인하였다. 약간의 구멍뚫개 구멍을 확인된 위치(정수리점의 전방 1 mm 및 측방 4 mm)에서 고정된 미세모터 드릴을 사용하여 두개골내에 만들었다. $5 \mu\text{l}$ 의 용적의 1×10^6 세포를, 적절한 위치를 보장하기 위해 정위적 장치에 장착된 $10 \mu\text{l}$ 해밀톤 주사기(Hamilton syringe)를 포함하는 퀸트에센셜 정위적 주입기(Quintessential Stereotaxic Injector)(Stoelting)를 사용하여 5분에 걸쳐 꼬리엽내로 주입하였다. 동물을 IVIS 화학발광성 시스템을 사용하여 다음의 이소플루오란 진정 후 영상화하였다. 이들 종양의 형광성/생발광성은 마커의 신속한 성장 및 고 발현으로 인하여 7 내지 10일내에 전형적으로 검출가능하다. 대안적인 영상양상, 즉, MRI를 또한 이용하여 종양 가시화를 보조하였다. 동물에게 MRI 영상을 위해 화학적 마취를 제공하였다. 종양 확립 및 성장이 검출되면(각각의 계통에 대한 성장률에 의존한 가변성), 랫트를 VB-111로 처리하였다. 총 투여량은 $100 \mu\text{l}$ 의 용적으로 10^{11} vp이었다. 대조군 그룹에는 매개체(vehicle)만을 제공하였다. 동물을 형광성/발광성의 비-침입성 영상을 통해 종양 성장 또는 반응을 모니터링하였다 - 참조: 대표적인 치료 및 모니터링 요법을 위해 도 1 참조.

[0343] 실험 프로토콜: 2개 유형의 종양 성장 실험, 종양 성장 억제(TGI) 및 종양 성장 지연(TGD)을 수행하였다. 동물이 종양 발달의 임상적 징후를 나타내는 경우, 즉, 28일 내지 29일의 중간 생존이 연구 전에 전형적으로 관찰되므로, 일반적으로 이식 후 4주 전에 둔해지거나, 노곤해지거나, 빈사가 되는 경우 TGI 실험을 종결하였다. 종결시, 모든 랫트를 칭량하고, 희생시키고, 이들의 종양을 절개하였다. TGD 실험을 위해, 동물을 개개 기준으로 희생시키고 종양-관련 파라미터(예를 들면, 체격)를 측정하였다. 평균 희생일을 모든 그룹에 대해 측정하고, 대조군 그룹과 비교하여 각각의 처리 그룹에 대한 종양 성장 지연(TGD)을 계산하였다.

[0344] MRI: 자기 공명 영상은 어떠한 침입성 측정없이 종양 혈관화내에서 조기 변화를 입증할 수 있음이 밝혀져 있다. 혈액 용적 및 혈류, 혈관 침투성, 백색질 트랙(track) 및 명백한 확산 계수의 지도를 생성하는 것이 가능하다. 이들 파라미터는 특징화하고, 종양 성장을 단계화하며 치료 효능을 평가하는데 도움을 줄 수 있는 임상적으로 관련된 생리학적 정보를 제공한다. MRI는 브루커 7 테슬라 스캐너(Bruker 7 Tesla scanner)에서 수행하였다. 혈류 및 혈액 용적은 가도펜테테이트-디메글루민(GdDTPA)의 거환 주입 후 동적 콘트라스트 향상된 영상 기술을 사용하여 측정하였다. 백색질 트랙 및 명백한 확산 계수를 확산 텐서 영상(diffusion tensor imaging)을 사용하여 측정하였다. 혈관 침투성은 조영제(Gd-DTPA) 주사 전 과 후에 획득한 T1-칭량된 MRI를 사용하여 측정하였다. 동적 콘트라스트 향상된 MRI를 위해, 단일-샷(single-shot) 구배 에코 평면 영상(echo planar imaging: EPI)을 $0.27 \times 0.27 \times 0.5$ mm의 해상도, 5개의 슬라이스(겉 없음), 매트릭스 = 96×96 , 영상 영역 = 25.6×25.6 mm, 반복시간 TR = 0.5s, 에코 시간(echo time) TE = 20 ms에서 사용하였다. 확산 텐서 영상(diffusion tensor imaging)을 위해, 단일-샷 스핀-에코-평면 영상(single-shot spin-echo echo-planar imaging)을, $0.27 \times 0.27 \times 0.5$ mm의 해상도, 15개 슬라이스(겉 없음), 매트릭스 = 96×96 , 영상 영역 = 25.6×25.6 mm, 반복 시간 TR = 2 s, 에코 시간 TE = 40 ms, b 값 = 0 s/mm^2 , 및 b의 6개의 확산 방향 = 1100 s/mm^2 에서 사용하였다. T1-칭량된 MRI를 위해, 통상의 획득(conventional acquisition)을, $0.27 \times 0.27 \times 0.5$ mm의 해상도, 15개 슬라이스(겉 없음), 매트릭스 = 96×96 , 영상 영역 = 25.6×25.6 mm, 반복 시간 TR = 0.5 s, 에코 시간 TE = 20 ms에서 사용하였다. 분석된 슬라이스의 수는 전체 종양 영역을 적절히 포함하며 전체 뇌를 거의 포함한다.

[0345] 상기 기술된 지도를 표준 소프트웨어를 사용하여 계산하였다. 침투성 지도를 위해, 맵을 마틀랩(Matlab)에서 코드를 사용하여 진행시킴으로써 Ktrans (조영제의 워시-인 레이트(wash-in rate)에 거의 상응함)의 지도를 획득하였다. Ktrans는 유동, 또는 침투성에 의해 또는 이들 둘다에 의해 영향받을 수 있다. 뇌와 같은 고-유동 기관에서, 유동 제한은 일반적으로 문제가 되지 않지만, 혈액-뇌 장벽은, 이것이 질병에 의해 파괴되지 않는 한 침투성을 심각하게 제한한다. 이러한 상태에서도, Ktrans는 침투성에 완전히 상응하지 않으며, 오히려 모세혈관 관계(비유동-제한된 상황에서)의 침투성* 표면 부위 생성물과 관련되어 있다.

[0346] 조직병리학: 현미경 수준에서 변화를 추가로 특성화하기 위해, 동물을 심장 천자 후 심장내 염수 및 포르말린

관류(irrigation)로 희생시켰다. 부검을 수행하였고, 뇌는 표준 H&E 과정으로 처리하였다. 중간 파워장 (medium power field)당 혈관의 수를 계수하였다.

- [0347] 결과
- [0348] 도 2에 설명된 바와 같이, 동물 사망은 대략 32일 쯤에 시작하였다. 대조군 그룹에 대한 중간 생존(기간)은 39.25 (+/-3.8)일이었고 처리 그룹의 경우 45.8일이었다.
- [0349] 루시페라제 활성화: 루시페라제 활성화는 루시페린의 복강내 주사 및 제노겐 시스템(Xenogen system)에서의 광학적 영상에 의해 수반되었다. 목적한 영역은 조작없이 자동적으로 생성되었으며 총 광자를 기록하였다. 도 3에 설명된 바와 같이, 활성화에 있어 명확한 분리가 33일 쯤에 대조군 그룹에서 $9.7 (2.9) \times 10^6$ 에 대해 처리된 그룹에서 $5.3 (6.2) \times 10^5$ 의 평균(SD)으로 관찰되었다.
- [0350] MRI: 도 4에 도시된 바와 같이, VB111 처리된 그룹에서 종양의 최대 직경의 평균은 대조군의 것들보다 더 작았다.
- [0351] **실시예 2**
- [0352] **아교모세포종 환자에서 VB-111의 효과**
- [0353] 치료 계획: VB-111은 1×10^{12} 또는 3×10^{12} 투여량의 단일 정맥내 주입으로 투여될 것이다.
- [0354] 연구는 2개의 집단(cohort)으로 이루어진다.
- [0355] 집단 1a: 3 내지 6명의 개체, 안전성(1×10^{12} VPs);
- [0356] 집단 1b: 3 내지 6명의 개체, 안정성(3×10^{12} VPs);
- [0357] 집단 2 : 23 내지 26명의 개체, 효능 & 안전성 (3×10^{12} VPs)
- [0358] 집단 1a & 집단 1b: 연구 개체들은 연속적으로 등록될 것이다. 각각의 집단의 제1 개체를 처리하고 14일 동안 관찰할 것이며; 투여량-제한 독성(DLT)이 없는 것으로 관찰될 경우, 다른 2명의 개체를 당해 집단에 보충할 것이다. 집단 1의 모든 6명의 개체는 최소 14일 동안 관찰할 필요가 있으며 다음 집단의 출발 동안 DLT를 나타내지 않는다. DLT가 구체적인 투여량 집단의 1명의 환자에서 관찰된 경우, 3명의 추가의 개체를 동일한 투여량 집단에 대해 누적시킬 것이며, 안정성을 재평가할 것이다. DLT가 확인된 경우, 즉, 6명의 개체중 2명이 DLT를 경험한 경우, 연구를 중지할 것이다. 집단 1a 및 1b에서 모든 개체는 집단 2를 개시하기 전 최소 28일 동안 관찰되어야 한다.
- [0359] 연구는 시몬스 2 단계 방법(Simon's 2 step method)에 따라 수행될 것이다. 총 29명의 개체가 3×10^{12} VP 투여량 수준에서 등록되는 것으로 기대된다(집단 2로부터 3 내지 6명 및 집단 3에서 23 내지 26명). 단계 1은 당해 투여량 수준에서 처음 10명의 환자를 포함할 것이다. 개체가 6개월의 진행이 없이 생존하거나 RANO 기준(Rano criteria)에 따라 적어도 부분 종양 반응을 가지는 경우 그/그녀)는 반응을 가지는 것으로 고려할 것이다. 중간 분석은, 집단 2 및 3으로부터의 10명의 환자가 연구를 완료한 후 수행할 것이다. 2개 이상의 반응이 단계 1 개체에서 발생한 경우, 단계 2를 추가의 19명의 개체를 등록하여 개시할 것이다.
- [0360] 연구를 중지하기 위해 다음 연구 중지 규칙을 적용할 것이다:
- [0361] A) 집단 1a & 1b에서 6명의 개체 중 3명(또는 9명의 개체 중 5명 또는 12명의 개체 중 6명)이 약물 관련 DLT를 경험한 경우.
- [0362] B) 집단 1a에서 개체 중 2명이 DLT를 경험한 경우.
- [0363] C) 연구 약물과 명확하게 관련되지 않거나 질병의 진행으로 인한 사망을 제외하고는, 생성물을 제공한 후 2주 내에 임의의 사망이 발생한 경우. 등록이 회복되는 경우, 등록은 즉석(ad hoc), 사례를 검토하고 추천을 하기 위한 응급 IDMC 회의를 위해 일시적으로 중단될 것이다.
- [0364] 안전성 중점이 집단 1a 및 1b(28일)에서 달성된 경우, 적격 개체(eligible subject)를 연구에 등록하고 집단 2

를 개시할 것이다. 26명의 GBM 개체가 추가의 안전성 및 효능 중점에 대해 집단 2로 등록될 것으로 예측된다 (또는 6명이 집단 2에 등록된 경우 23명의 환자).

- [0365] VB 111 (1×10^{12} , 3×10^{12} 또는 1×10^{13} VP)의 1회 투여량을 스크리닝 방문(screening visit) 후 3주 내에 투여하였다. 개체는 4, 7, 14 및 28일째에 후속 방문을 위해 병원을 방문할 것이고 매달 계획에서 방문 전에 질병 진행이 발생하지 않는 경우 56, 84, 112, 140 및 168일 째에 방문할 것이다.
- [0366] 7, 14, 28, 56, 112 및 168일 째에, 개체를 RANO 기준을 기초로 하는 평가와 함께 콘트라스트 및 비-콘트라스트 뇌 자기 공명 영상(MRI)을 사용하여 반응에 대해 평가할 것이다.
- [0367] 연구 후 후속적인 기간은 168일, 조기 종결, 또는 질병 진행(조기 발생 유형에 상관없이) 후 후속적으로 생존시 까지 매 2개월마다 전화 접촉을 포함할 것이다. 후속 조치는, 환자가 사망할 때까지 지속할 것이다. 당해 연구 기간은 7개월(투여 후 6개월)이며, 이후, 개체에게 매 2개월마다 생존 데이터를 위해 전화가 이어질 것이다. 감시 MRI를 1년까지 매 2개월마다 수행하고 투여 후 2년까지(또는 진행까지) 매 3월마다 수행할 것이다.
- [0368] 집단: GBM이 재발된 35명 이하의 적격 개체(집단 1 & 집단 2).
- [0369] 주요 포함 기준:
- [0370] 1. 서면 통지된 동의 서류를 이해하기 위한 능력 및 이에 서명할 의지.
- [0371] 2. 18세 이상의 연령의 개체
- [0372] 3. 개체는 주요 악성 신경아교종(다형성 아교모세포종, 신경아교육종 또는 역형성 별아교세포종, 또는 역형성 희소돌기아교세포종)을 가져야만 한다. 이의 진단 병리학이 악성 신경아교종 (다형성 아교모세포종, 신경아교육종 또는 역형성 별아교세포종, 또는 역형성 희소돌기아교세포종)으로 확인된 재발성 질병을 갖는 개체는 재-생검을 필요로 하지 않을 것이다.
- [0373] 4. 의학적으로 사용금지되지 않은 한, 콘트라스트-향상된 MRI에서 측정가능한 재발성 또는 잔류성의 주요 CNS 신생물의 증거.
- [0374] 5. RANO 기준에 의해 측정가능한 질병.
- [0375] 6. 아바스틴 및 항-혈관형성제(수니티니브 또는 소라페니브와 같은 TKI) 나이브 개체.
- [0376] 7. 질병 진행 또는 재발에 이은 방사선치료요법 및 테모졸로마이드를 사용한 보호 치료의 표준.
- [0377] 8. 외과적 절개 전과 연구 등록 사이의 적어도 4주의 간격.
- [0378] 9. 연구 시작 전의 완전한 방사선치료요법 90일 이상.
- [0379] 10. 방사선치료요법 전 적어도 12주 또는 화학치료요법 전 적어도 4주와 당해 프로토콜에서의 등록 사이의 적어도 12주의 간격.
- [0380] 11. 임의의 조기 개입으로부터의 독성 효과로부터 등급 1 이하로의 회복됨.
- [0381] 12. 카르노프스키 수행능 상태(Karnofsky performance status) $\geq 60\%$.
- [0382] 13. 다음 기준에 따른 적절한 신장, 간, 및 골수 기능:
- [0383] · 절대적인 호중구 수 $\geq 1500/\text{mL}$
- [0384] · 혈소판 $\geq 125,000/\text{mL}$
- [0385] · 정상 상한치(ULN) 이내의 총 빌리루빈
- [0386] · 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) $\leq 2.5 \times$ 제도적 ULN
- [0387] · 정상 한계 초과인 크레아티닌 수준을 지닌 환자에 대해 정상 한계내 크레아티닌 또는 크레아티닌 청소(clearance) $\geq 50 \text{ mL/분}$.
- [0388] · 보다 낮은 정상 한계의 80% 초과인 PT, PTT.
- [0389] 13. 개체는 0일째에 코르티코스테로이드로 치료되어야만 한다. 개체는 도입 전에 1주 동안 안정한 투여량 상태에 있을 것이며 연구 전체에서 스테로이드 투여량에 있어서 증가를 요구하는 것으로 예측되지 않는다.

- [0390] 14. 기본 MRI 또는 CT 스캔에서 출혈의 증거 없음.
- [0391] 15. 출산 가능한 남성 및 여성은 시도 과정 전체에서 표준 피임법을 이용하여야만 한다.
- [0392] 집단 1a 및 1b 추가의 적격성 기준: 종양의 주요 덩어리 효과가 없는 개체.
- [0393] 주요 배제 기준:
- [0394] 1. 임신 또는 모유양육 개체
- [0395] 2. 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 동시-약물치료, 예를 들면, 코르티코스테로이드 이외의 면역-억제제.
- [0396] 3. 활성 감염.
- [0397] 4. 3회 초과와 사전 재발.
- [0398] 5. 기본 MRI 또는 CT 스캔에서 CNS 출혈 CTCAE의 증거.
- [0399] 6. 치료학적 항-응고를 필요로 함.
- [0400] 7. VEGF-봉쇄제(sequestering agent)(예를 들면, 베비키주마브, 아플리베르셉트) 또는 VEGF 억제제(예를 들면, 세디리니브, 파조파니브, 수니티니브, 소라페니브)를 포함하는 이전 항-혈관형성 치료요법.
- [0401] 8. 이전 정위적 방사선치료요법.
- [0402] 9. 공지된 활성의 제2 악성종양.
- [0403] 10. 연구 기간 동안 수술할 것으로 예측됨.
- [0404] 11. 마지막 12개월내에 급성 심장 사건을 겪은 개체.
- [0405] 12. 심근 또는 말초의 활성 혈관병을 가진 개체.
- [0406] 13. 증식성 및/또는 혈관 망막병을 가진 개체.
- [0407] 14. 공지된 간 질병(알콜성, 약물/독성 유도된, 유전적, 또는 자가면역)을 가진 개체.
- [0408] 15. 공지된 CNS 대사 질병(GBM 이외의 질병)을 가진 개체.
- [0409] 16. 공지된 활성의 제2 악성 종양을 가진 개체.
- [0410] 17. 다음 바이러스: HIV, HBV 및 HCV 중 하나에 대해 양성으로 시험된 개체.
- [0411] 18. 등록 전 마지막 4주내에 주요 수술을 겪은 개체.
- [0412] 19. 등록전 4주 내에 임의의 다른 시험체를 제공받지 않을 수 있는 개체.
- [0413] 20. 진행중이거나 활성인 감염, 증후성 울혈성 심부전, 불안정한 협심증, 부정맥, 또는 연구 요건과의 부합을 제한할 수 있는 정신질환/사회적인 상황을 포함하나, 이에 한정되지 않는 조절되지 않는 병발 질병.
- [0414] 시험 약물 및 제형: VB-111 (서열 번호 9 또는 10)을 멸균 벡터 용액으로서 제형화한다. 당해 용액을 단일 용도로 동결시켜(-65°C 이하)로, 플라스틱스crew 뚜껑 바이알로 제공한다. 각각의 바이알은 1.1 mL의 벡터 용액을 1×10^{12} VP/mL의 바이러스 역가에서 함유한다. 벡터 용액은 최대 3시간 동안 희석 및 취급 동안에 빙상에서 해동되고 유지되어야 한다.
- [0415] 용량 및 투여: 주입 전에, 주사용 용액을 실온으로 되도록 하여야 한다. 염수중 약물에 대한 최대 시간은 실온에서 1시간이다. 바이알을 생물학적 안전성 캐비닛내에서 개봉하여 약물 각각 1ml에 대해 주입당 4mL의 정상 염수로, 즉, 1×10^{12} 바이러스 입자(VP) 투여량의 경우 1ml의 약물 + 4ml의 염수, 3×10^{12} VP 투여량의 경우 3ml의 약물 + 12ml의 염수로 주사하여야 한다. 대략 5 mL/15ml의 희석된 VB-111의 단일 주입은 1 mL/분으로 투여하여야 한다.
- [0416] 안전성 평가: 부작용은 발생 기준으로 시험 약물의 투여 후 2개월까지 기록될 것이다. 부작용은 심각성, 연구 약물에 대한 관계성, 및 중증도(CTCAE 4.0에 따른)에 대해 평가될 것이다. 활력 시그널(vital signal)은 투여 전, 투여 후 30분, 60분, 4시간 및 6시간 전에 및 모든 환자가 방문시에 스크리닝시 기록될 것이다. 신체 검사는 스크리닝시, 14, 28, 56, 84, 112, 140, 168일 및 연구 종결시에 수행될 것이다. 12개의 선도(lead) ECG가

스크리닝시, 투여 전 및 28일 및 168일째에 수득될 것이다(또는 ET). 안전성 실험실 평가(혈액 혈액학 및 화학, 뇨 분석)를 스크리닝시, 투여 전, 및 4±1일로부터 시작하여 168±7일까지 모든 환자 방문시 수행될 것이다.

[0417] 분포: 혈액 및 뇨 시료는 투여 전, 주입 말기, 바이러스 DNA(전혈 및 뇨 중) 및 이의 삽입유전자(전혈 중)의 수준의 평가에 대해 4, 7, 14, 28 및 56일 째에 수행될 것이다.

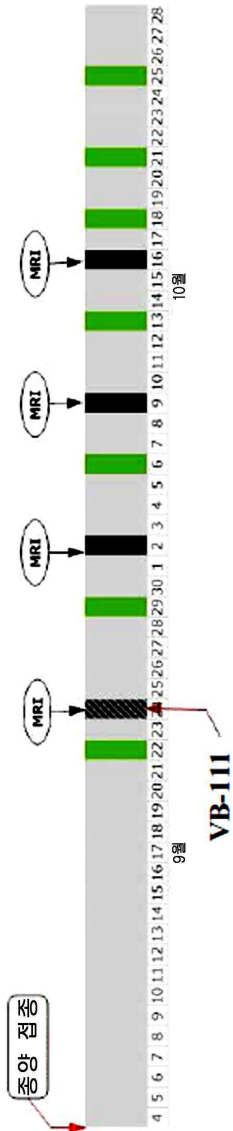
[0418] 종양 반응: 종양 반응은 스크리닝시, 투여 전, 14, 28, 56, 112, 140 및 168일에 이어서, 투여후 1년 동안 매 2개월마다 및 투여 후 2년 동안 매 3개월마다, RANO 기준을 기초로 한 평가와 함께 콘트라스트 및 비-콘트라스트 뇌 자기 공명 영상(MRI)을 사용하여 질병의 진행(국소 및 중심 독립적인 방사선과학 검토)까지 평가될 것이다. 진행하지 않거나 사망하지 않은 환자들의 경우, PFS는 대체 항암 치료요법의 개시시, 최종 방사선 평가일, 또는 마지막 접촉시 검열될 것이다.

[0419] 본 발명은 이의 구체적인 양태들과 함께 기술하였지만, 많은 대안, 변형 및 변화가 당해 분야의 숙련자에게 익숙할 것이다. 따라서, 모든 이러한 대안, 변형 및 변화는 첨부된 특허청구범위의 취지 및 광범위한 영역내에 속하는 모든 이러한 대안, 변형 및 변화를 포함하는 것으로 의도된다.

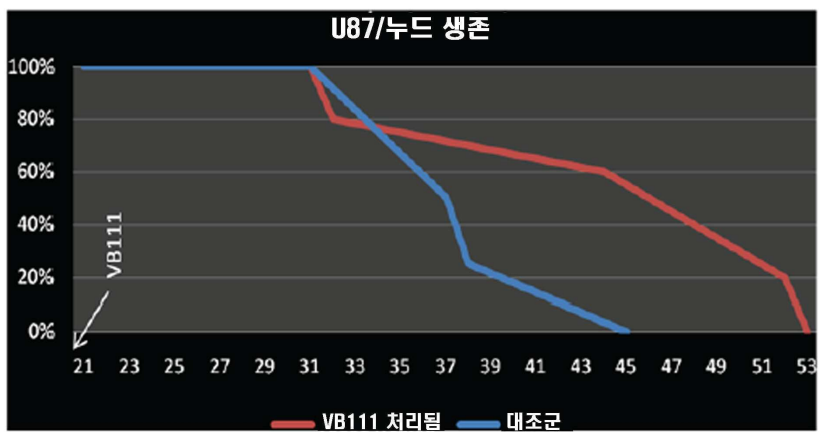
[0420] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허출원은 이의 전문이 명세서내로 참조에 의해 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허출원이 본원에 참조로 혼입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 나타난 바와 동일한 정도로 본원에 포함된다. 또한, 본 명세서에서 어떠한 참조의 인용 또는 확인도, 이러한 참조가 본 발명에 대해 선행 기술로서 이용가능한 것으로 인정되는 것으로 고려되지 않아야 한다. 단락 주제들이 사용되는 정도로, 이들이 필수적으로 한정되는 것으로 고려되지 않아야 한다.

도면

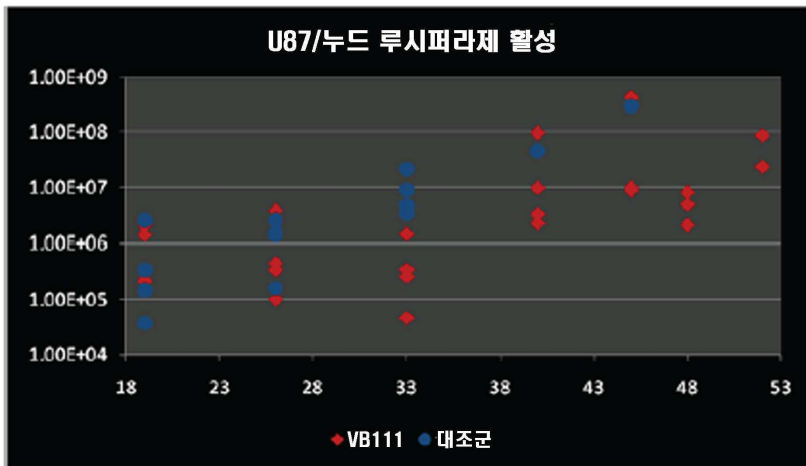
도면1



도면2



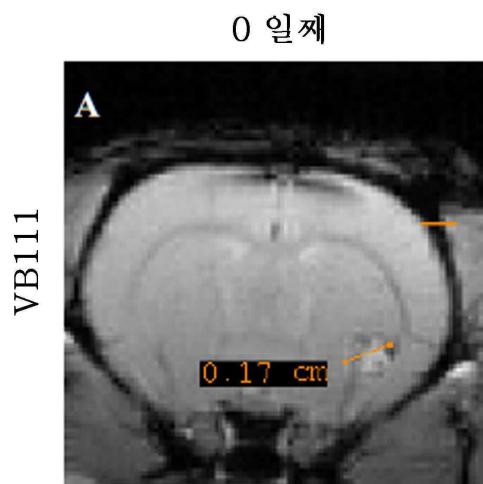
도면3



도면4

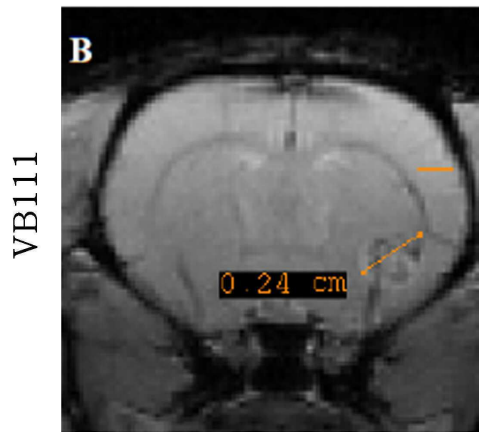


도면5a



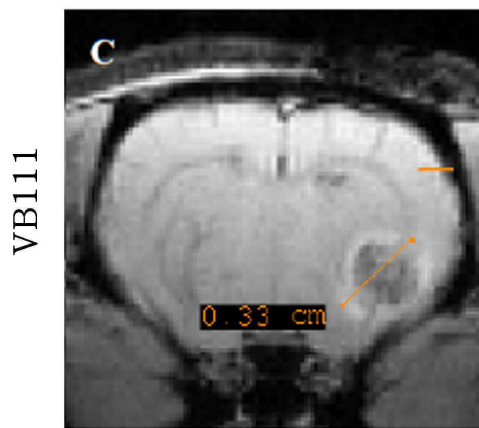
도면5b

7 일째



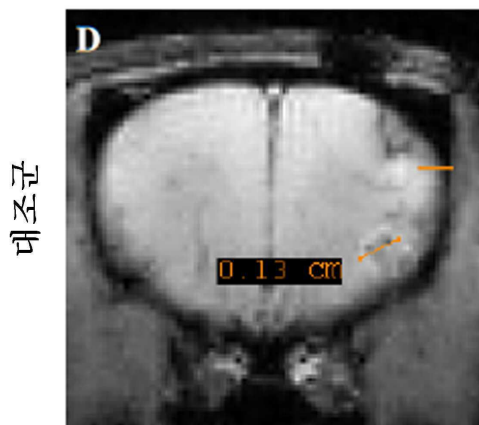
도면5c

14 일째



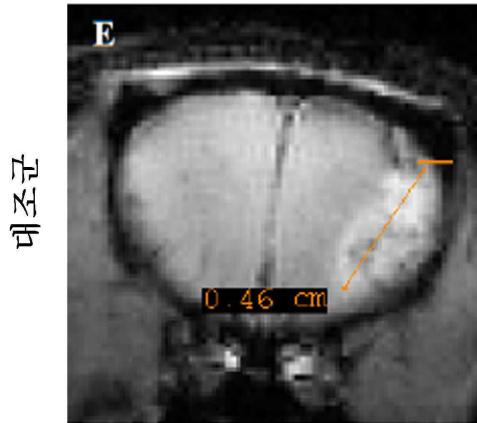
도면5d

0 일째



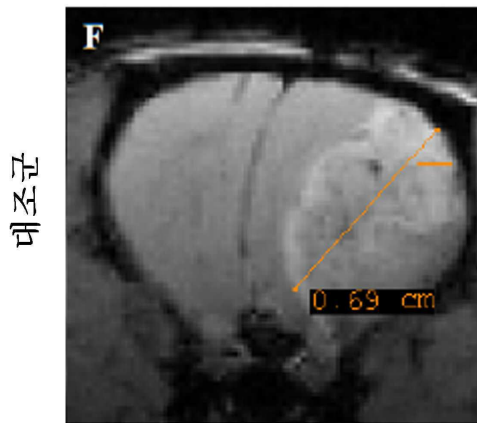
도면5e

7 일째



도면5f

14 일째



서열목록

<110> Vascular Biogenics Ltd.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING GLIOBLASTOMA GBM

<130> IPA120714

<150> US 61/282,228

<151> 2010-01-05

<150> US 61/282,248

<151> 2010-01-07

<160> 644

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 34350

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Empty Ad5 vector sequence without repeats

<400> 1

```

catcatcaat aatatacctt attttgatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt      60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt      120

gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg      180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtttag      240
taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga      300
agtgaaatct gaataatfff gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggcccgggg      360
gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc      420
cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagtacgtc tcgagcatgc atctaggcgg      480
ccgcatggca gaaattcgcg aattcgctag cgtaaacgga tcctctagac gagatccgaa      540

cttgtttatt gcagcttata atggttacia ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa      600
taaagcattt ttttcactgc attctagttag tggtttctcc aaactcatca atgtatctta      660
tcatgtctag atctgtactg aaatgtgtgg gcgtggctta aggggtgggaa agaatatata      720
aggtgggggt cttatgtagt tttgtatctg ttttcagca gccgccgccg ccatgagcac      780
caactcgttt gatggaagca ttgtgagctc atatttgaca acgcatgc ccccatgggc      840
cgggtgctg cagaatgta tgggctccag cattgatggt cgccccgtcc tccccgaaa      900
ctctactacc ttgacctag agaccgtgtc tggaacgccg ttggagactg cagcctccgc      960

cgccgttca gccgctgacg ccaccgcccg cgggattgtg actgactttg ctttctgag      1020
cccgttgca agcagtgacg cttcccgttc atccgccgc gatgacaagt tgacgctct      1080
tttggcacia ttggattctt tgaccggga acttaatgtc gtttctcagc agctgttgg      1140
tctgcgccag caggtttctg ccctgaaggc ttctccct cccaatgagg tttaaaacat      1200
aaataaaaaa ccagactctg tttggatttg gatcaagcaa gtgtcttgct gtctttatt      1260
aggggtttt gcgcgcgggt agggccggga ccagcgtct cggtcgttga gggctctgtg      1320
tatttttcc aggacgtggt aaaggtgact ctggatgttc agatcatgg gcataagccc      1380

gtctctgggg tggaggtagc accactgcag agcttcatgc tgcggggtgg tttttagat      1440
gatccagtcg tagcaggagc gctggcgctg gtgcctaaaa atgtcttca gtagcaagct      1500
gattgccagg ggcagccct tgggtgaagt gtttcaaag cggttaagct gggatgggtg      1560

```

catacgtggg gatatgagat gcatcttggga ctgtatTTTT aggttggcta tgttcccagc 1620
 catatccctc cggggattca tgttgtgcag aaccaccagc acagtgtatc cgggtgcactt 1680
 gggaaatttg tcatgtagct tagaaggaaa tgcgtggaag aacttggaga cgcccttgtg 1740
 acctccaaga ttttccatgc attcgtccat aatgatggca atgggccccac gggcggcggc 1800

 ctgggcgaag atatttctgg gatcactaac gtcatagttg tgttccagga tgagatcgtc 1860
 ataggccatt tttacaaagc gcgggcggag ggtgccagac tgcggtataa tggttccatc 1920
 cggcccaggg gcgtagttac cctcacagat ttaagggtgg gaaagaatat ataaggtggg 1980
 ggtcttatgt agttttgtat ctgttttgca gcagcccgcc ccgcatgag caccaactcg 2040
 tttgatggaa gcattgtgag ctcatatttg acaacgcgca tgccccatg ggccggggtg 2100
 cgtcagaatg tgatgggctc cagcattgat ggtcgccccg tcctgccccg aaactctact 2160
 accttgacct acgagaccgt gtctggaacg ccgttggaga ctgcagcctc cgccgccgct 2220

 tcagccgctg cagccaccgc ccgcgggatt gtgactgact ttgctttcct gagcccgtt 2280
 gcaagcagtg cagcttcccg ttcacccgcc cgcgatgaca agttgacggc tcttttggca 2340
 caattggatt ctttgaccgc ggaacttaat gtcgtttctc agcagctgtt ggatctgcgc 2400
 cagcaggttt ctgccctgaa ggcttctcct cctcccaatg cggtttaaaa cataaataaa 2460
 aaaccagact ctgtttggat ttggatcaag caagtgtctt gctgtcttta tttaggggtt 2520
 ttgcgcgcgc ggtaggcccc ggaccagcgg tctcggtcgt tgagggtcct gtgtatTTTT 2580
 tccaggacgt ggtaaagggtg actctggatg ttcagataca tgggcataag cccgtctctg 2640

 ggggtggaggt agcaccactg cagagcttca tctgcggggg tgggtttgta gatgatccag 2700
 tcgtagcagg agcgtggggc gtgggtgcctt aaaatgtctt tcagtagcaa gctgattgcc 2760
 aggggcagcg ccttgggtgta agtgtttaca aagcggttaa gctgggatgg gtgcatacgt 2820
 ggggatatga gatgcatctt ggactgtatt tttaggttgg ctatgttccc agccataatc 2880
 ctccgggatg tcatgttgtg cagaaccacc agcacagtgt atccggtgca cttgggaaat 2940
 ttgtcatgta gcttagaagg aatgcgtgg aagaacttgg agacgccctt gtgacctcca 3000
 agattttcca tgcattcgtc cataatgatg gcaatgggcc cacgggcggc ggcctgggcg 3060

 aagatatttc tgggatcact aacgtcatag ttgtgtcca ggatgagatc gtcataggcc 3120
 atttttacaa agcgcggggc gagggtgcca gactgcggta taatggttcc atccggccca 3180
 ggggcgtagt tacctcaca gatttgcatt tcccacgctt tgagttcaga tggggggatc 3240
 atgtctacct gcggggcgat gaagaaaacg gtttccgggg taggggagat cagctgggaa 3300
 gaaagcaggt tctgagcag ctgcgactta ccgcagccgg tgggcccgta aatcacacct 3360
 attaccggtc gcaactggta gtttaagagag ctgcagctgc cgtcatcctc gagcaggggg 3420

gccacttcgt taagcatgtc cctgactcgc atgttttccc tgaccaaadc cgccagaagg 3480

cgctcggcgc ccagcgaatg cagtctctgc aaggaagcaa agtttttcaa cggtttgaga 3540

ccgtcggcgc taggcatgct tttgagcgtt tgaccaagca gttccaggcg gtcccacagc 3600

tcggtcacct gctctacggc atctcgatcc agcatactc ctcgtttcgc gggttggggc 3660

ggctttcgt gtacggcagt agtcggtgct cgtccagacg ggccagggtc atgtctttcc 3720

acgggcgcag ggtcctcgtc agcgtagtct gggtcacggt gaagggtgc gctccgggct 3780

gcgcgctggc cagggtgcgc ttgaggctgg tctgtctggt gctgaagcgc tgccggtctt 3840

cgccctcgcg gtcggccagg tagcatttga ccatggtgtc atagtccagc ccctccgagg 3900

cgtaggcctt ggcgcgagc ttgcccttgg aggaggcgcc gcacgagggg cagtgcagac 3960

ttttgagggc gtagagcttg ggcgcgagaa ataccgattc cggggagtag gcatccgagc 4020

cgagggccc gcagacggtc tcgcatcca cgagccagggt gagctctggc cgttcgggggt 4080

caaaaaccag gtttccccca tgcttttga tgcgtttctt acctctggtt tccatgagcc 4140

ggtgtccacg ctccggtgacg aaaaggctgt ccgtgtcccc gtatacagac ttgagaggcc 4200

tgctctcgag cgggtgtccg cggctectct cgtatagaaa ctccgaccac tetgagacaa 4260

aggctcgcgt ccaggccagc acgaaggagg ctaagtggga ggggtagcgg tcgttgtcca 4320

ctagggggtc cactcgtcc aggggtgtgaa gacacatgtc gccctcttcg gcatcaagga 4380

agggtatttg ttigtagggt taggccacgt gaccgggtgt tcctgaaggg gggctataaa 4440

aggggggtgg ggcgcttcg tctcactct ctcccgatc gctgtctcgc agggccagct 4500

gttgggtgga gtactcctc tgaaaagcgg gcatgacttc tgcgctaaga ttgtcagttt 4560

ccaaaaacga ggaggatttg atattcacct ggcccgggt gatgccttg aggggtggccg 4620

catccatctg gtcagaaaaa acaatctttt tgtgtcaag cttgttgga aacgaccgt 4680

agaggcggtt ggacagcaac ttggcgatgg agcgcagggt ttggtttttg tcgcatcgg 4740

cgcgctcctt ggcccgatg tttagctgca cgtattcgcg cgcaacgcac cgccattcgg 4800

gaaagacggg ggtgcgctcg tcgggcacca ggtgcacgcg ccaaccgagg ttgtgcaggg 4860

tgacaaggtc aacgctggtg gctacctctc cgcgtaggcg ctcgttggtc cagcagaggc 4920

ggccgcctt gcgcgagcag aatggcggta ggggtctag ctgcgtctcg tccgggggt 4980

ctgcgtccac ggtaaagacc ccgggcagca ggcgcgctc gaagtgtct atcttgatc 5040

cttgcaagtc tagcgcctgc tgccatgagc gggcggcaag cgcgcgctcg tatgggttga 5100

gtgggggacc ccatggcatg ggggtgggtga gcgcggaggc gtacatgccg caaatgtcgt 5160

aaacgtagag gggctctctg agtattccaa gatatgtagg gtagcatctt ccaccgcgga 5220
 tgctggcgcg cacgtaatcg tatagttcgt gcgagggagc gaggaggtcg ggaccgaggt 5280
 tgctacgggc gggctgctct gctcgggaaga ctatctgcct gaagatggca tgtgagttgg 5340
 atgatatggt tggacgctgg aagacgttga agctggcgctc tgtgagacct accgcgtcac 5400
 gcacgaagga ggcttaggag tcgctcagct tgttgaccag ctcgcggtg acctgcacgt 5460
 ctaggcgca gtagtccagg gtttccttga tgatgtcata cttatcctgt cccctttttt 5520
 tccacagctc gcggttagg acaaaactctt cgcggtcttt ccagtactct tggatcgga 5580

 acccgtcggc ctccgaacgg taagagccta gcatgtagaa ctggttgacg gcctgtagg 5640
 cgcagcatcc cttttctacg ggtagcgcgt atgcctgcgc ggccttccgg agcgaggtgt 5700
 gggtagcgcg aaaggtgtcc ctgaccatga ctttgaggta ctggtatttg aagtcagtgt 5760
 cgtcgcaccc gccctgctcc cagagcaaaa agtccgtgcg ctttttgaa cgcggatttg 5820
 gcaggcgaa ggtgacatcg ttgaagagta tctttccgc gcgaggcata aagttgcgtg 5880
 tgatgcgaa ggtcccggc acctcgaac ggttgttaat tacctggcg gcgagcacga 5940
 tctcgtcaa gccgttagt ttgtggcca caatgtaaag ttccaagaag cgcgggatgc 6000

 cttgatgga aggcaatfff ttaagttcct ctaggtgag ctcttcagg gagctgagcc 6060
 cgtgctctga aaggcccag tctgcaagat gagggttga agcgacgaat gagctccaca 6120
 ggtcacgggc cattagcatt tgcaggtgt cgcgaaaggt cctaaactgg cgacctatgg 6180
 ccatttttc tggggtgatg cagtagaagg taagcgggtc ttgttccag cgggtccatc 6240
 caaggttcgc ggctaggtct cgcgcggcag tcaactagagg ctcatctcc cggaacttca 6300
 tgaccagcat gaagggcacg agctgcttcc caaaggcccc catccaagta taggtctcta 6360
 catcgtaggt gacaaagaga cgctcgggtc gaggatcgca gccgatcggg aagaactgga 6420

 tctcccgcca ccaattggag gagggtctat tgatgtggtg aaagtagaag tccttgcgac 6480
 gggccgaaca ctctgctgg cttttgtaa aacgtgcga gtactggcag cgggtcacgg 6540
 gctgtacatc ctgcacgagg ttgacctgac gaccgcgcac aaggaagcag agtgggaatt 6600
 tgagcccctc gctggcggg tttggctggt ggtctttctac ttcggctgct tgtccttgac 6660
 cgtctggctg ctgagggga gttacggtg atcggaccac cacgccgcg gagcccaaag 6720
 tccagatgct cgcgcggcg ggtcggagct tgatgacaac atcgcgcaga tgggagctgt 6780
 ccatggtctg gagtcccgc ggcgtcaggt caggcgggag ctctgcagg ttacctcgc 6840

 atagacgggt cagggcgcg gctagatcca ggtgatact aatttccagg ggctggttg 6900
 tggcggcgtg gatgcttgc aagaggccgc atccccgcg cgcgactac gtaccgcgcg 6960
 gcgggcgggt ggccgcggg gtgtccttgg atgatgcatc taaaagcgt gacgcggcg 7020

agcccccgga ggtagggggg gctccggacc cgccgggaga gggggcaggg gcacgtcggc 7080
 gccgcgcgcg ggcaggagct ggtgctgcmc gcgtaggttg ctggcgaacg cgacgacgcg 7140
 gcggttgatc tctgaatct ggccctctg cgtgaagacg acgggcccgg tgagcttgaa 7200
 cctgaaagag agttcgacag aatcaatttc ggtgctggtg acggcggcct ggcgcaaaat 7260

 ctctgcacg tctctgagt tgtcttgata ggcgatctcg gccatgaact gctcgatctc 7320
 ttctctctgg agatctccgc gtccggctcg ctccacggtg gcggcagagt cgttggaat 7380
 gcgggccatg agctgcgaga aggcgttgag gcctccctcg ttccagacgc ggctgtagac 7440
 cacgccccct tcggcatcgc gggcgcgcac gaccacctgc gcgagattga gctccacgtg 7500
 ccgggcgaag acggcgtagt ttgcaggcgc ctgaaagagg tagttgaggg tggtagcggg 7560
 gtgttctgcc acgaagaagt acataacca gcgtcgcaac gtggattcgt tgatatcccc 7620
 caaggcctca aggcctcca tggcctcgtg gaagtccacg gcgaagtga aaaactggga 7680

 gttgcgcgc gacacggtta actcctctc cagaagacgg atgagctcgg cgacagtgtc 7740
 gcgcacctcg cgtcaaaagg ctacaggggc ctctctctt tcttcaatct cctcttccat 7800
 aaggcctcc cttctctctt cttctggcgg cgtggggga ggggggacac ggccggcagc 7860
 acggcgcacc gggaggcgtg cgacaaagcg ctcgatcatc tcccgcggc gacggcgcac 7920
 ggtctcggtg acggcgcgc cgttctcgcg ggggcgcagt tggaagacgc cgccctcat 7980
 gtcccggtta tgggttgcg ggggctgcc atcgccagg gatacggcgc taacgatgca 8040
 tctcaacaat tgttgtgtag gtactccgc gccgaggac ctgagcgagt ccgcatcgac 8100

 cggatcgaa aacctctga gaaaggcgtc taaccagtca cagtcgcaag gtaggctgag 8160
 caccgtggcg ggcggcagcg ggcggcggtc ggggttggtt ctggcggagg tgctgctgat 8220
 gatgtaatta aagtaggcgg tcttgagacg gcggatggtc gacagaagca ccatgtcctt 8280
 gggctcggcc tgetgaatgc gcaggcggtc ggccatgccc caggcttctg tttgacatcg 8340
 gcgcaggctt ttgtagtagt cttgcatgag ctttctacc ggcaactctt cttctcttc 8400
 ctcttgctct gcatctcttg catctatcgc tgcggcggcg gcggagtttg gccgtaggtg 8460
 gcgcctctt cctcccatgc gtgtgacccc gaagccctc atcggtgaa gcaggctag 8520

 gtcggcgaca acgcctcgg ctaatatggc ctgctgcacc tgcgtgaggg tagactgaa 8580
 gtcacatg tccacaaagc ggtggtatgc gccctgttg atggtgtaag tgcagttggc 8640
 cataacggac cagttaacgg tctggtgacc cgctgcgag agctcgggt acctgagacg 8700
 cgagtaagcc ctcgagtcaa atacgtagtc gttgcaagtc cgcaccaggt actggtatcc 8760
 caccaaaaag tgcggcggcg gctggcggta gggggccag cgtagggtgg ccggggctcc 8820
 gggggcgaga tctccaaca taaggcgtg atatccgtag atgtacctg acatccaggt 8880

gatgccggcg gcggtggtgg aggcgcgcgg aaagtcgagg acgcggttcc agatgttgcg 8940

cagcggcaaa aagtgtcca tggtcgggac gctctggccg gtcaggcgcg cgcaatcgtt 9000
gacgctctag accgtgcaaa aggagagcct gtaagcgggc actcttccgt ggtctggtgg 9060
ataaattcgc aagggtatca tggcggacga cgggggttcg agccccgtat cggccctcc 9120
gccgtgatcc atcgggttac gcgccgctg tcgaaccag gtgtgcgacg tcagacaacg 9180
ggggagtgtc ctttttggct tccttccagg cgcggcggct gctgcgctag cttttttggc 9240
cactggccgc ggcagcgtg agcggttagg ctggaaagcg aaagcattaa gtggctcgtc 9300
ccctgtagcc ggagggttat tttccaaggg ttgagtcgcg ggacccccgg ttcgagtctc 9360

ggaccggccg gactgcggcg aacgggggtt tgctccccg tcatgcaaga ccccgttgc 9420
aaattcctcc gaaacaggg acgagcccct tttttgcttt tcccagatgc atccgtgct 9480
gcggcagatg cccccctc ctcagcagcg gcaagagcaa gagcagcggc agacatgcag 9540
ggcacctcc ctcctccta ccgctcagg agggcgaca tccgcggtg acgcggcagc 9600
agatggtgat tacgaacccc cgcggcgcg ggccccgcac tacctggact tggaggaggg 9660
cgaggcctg gcgcgctag gagcgcctc tctgagcgg cacccaaggg tgcagctgaa 9720
gcgtgatacg cgtgaggcgt acgtgccgcg gcagaacctg tttcgcgacc gcgagggaga 9780

ggagccccgag gagatgcggg atcgaagtt ccacgcaggg cgcgagctgc ggcattggcct 9840
gaatcgcgag cggttgctgc gcgaggagga ctttgagccc gacgcgcgaa ccgggattag 9900
tccccgcgcg gcacacgtg cggccgccga cctggttaacc gcatacagc agacggtgaa 9960
ccaggagatt aactttcaaa aaagcttta caaccacgtg cgtacgcttg tggcgcgcga 10020
ggaggtggct ataggactga tgcactgtg ggactttgta agcgcgctgg agcaaaacct 10080
aaatagcaag ccgctcatgg cgcagctgtt cttatagtg cagcacagca gggacaacga 10140
ggcattcagg gatgcgctgc taaacatagt agagccccgag ggccgctggc tgctcgattt 10200

gataaacatc ctgcagagca tagtggtgca ggagcgcagc ttgagcctgg ctgacaaggt 10260
ggccgccatc aactattcca tgcttagcct gggcaagttt tacgcccga agatatacca 10320
tacccttac gttccatag acaaggaggt aaagatcgag gggttctaca tgcgcatggc 10380
gctgaaggtg cttacctga gcgacgacct gggcgtttat cgcaacgagc gcattccaaa 10440
ggcctgagc gtgagccggc ggcgcgagct cagcagccgc gagctgatgc acagcctgca 10500
aaggccctg gctggcacgg gcagcggcga tagagaggcc gactcctact ttgacgcggg 10560
cgctgacctg cgctgggccc caagccgacg cgcctggag gcagctgggg ccggacctgg 10620

gctggcgggtg gcacccgcgc gcgctggcaa cgtcggcggc gtggaggaat atgacgagga 10680
cgatgagtac gagccagagg acggcgagta ctaagcggtg atgtttctga tcagatgatg 10740
caagacgcaa cggacccggc ggtgcgggcg gcgctgcaga gccagccgtc cggcctaac 10800
tccacggacg actggcgcca ggtcatggac cgcacatgt cgctgactgc gcgcaatcct 10860
gacgcgttcc ggcagcagcc gcagccaac cggctctccg caattctgga agcggtggtc 10920
ccggcgcgcg caaacccac gcacgagaag gtgctggcga tcgtaaacgc gctggccgaa 10980
aacagggcca tccggcccga cgaggccggc ctggtctacg acgcgctgct tcagcgcgtg 11040

gctcgttaca acagcggcaa cgtgcagacc aacctggacc ggctggtggg ggatgtgcgc 11100
gaggccgtgg cgcagcgtga gcgcgcgag cagcaggga acctgggctc catggttgca 11160
ctaaacgct tctgagtac acagcccgc aacgtgccgc ggggacagga ggactacacc 11220
aactttgtga ggcactgcg gctaattggtg actgagacac cgcaaagtga ggtgtaccag 11280
tctggccag aciattttt ccagaccagt agacaaggcc tgcagaccgt aaacctgagc 11340
caggctttca aaaacttgca ggggctgtgg ggggtgcggg ctcccacagg cgaccgcgcg 11400
accgtgtcta gcttctgac gcccactcg cgcctgttgc tgctgctaata agcgccttc 11460

acggacagtg gcagcgtgc ccgggacaca tacctaggtc acttctgac actgtaccgc 11520
gaggccatag gtcaggcgca tgtggacgag catactttcc aggagattac aagtgtcagc 11580
cgcgcgctgg ggcaggagga cacgggcagc ctggaggcaa ccctaaacta cctgctgacc 11640
aacccggcgc agaagatccc ctgctgac agttaaaca gcgaggagga gcgcatttg 11700
cgctacgtgc agcagagcgt gaccttaac ctgatgcgc acgggtaac gccagcgtg 11760
gcgctggaca tgaccgcgc caacatggaa ccgggcatgt atgcctaaa ccggccgttt 11820
atcaaccgcc taatggacta cttgcatcgc gcggcccg tgaacccga gtatttcacc 11880

aatgccatct tgaacccga ctggetaccg cccctggtt tctacaccg gggattcgag 11940
gtgccgagg gtaacgatgg attcctctgg gacgacatag acgacagcgt gttttccccg 12000
caaccgaga ccctgctaga gttgcaacag cgcgagcagg cagaggcggc gctgcgaaag 12060
gaaagcttc gcaggccaag cagcttctcc gatctaggcg ctgcggcccc gcggtcagat 12120
gctagtagcc cattccaag cttgataggg tctcttacca gcaactgcac caccgccccg 12180
cgctctgtag gcgaggagga gtacctaac aactcgtgc tgcagccgca gcgcaaaaa 12240
aacctgcctc cggcatttcc caacaacggg atagagagcc tagtgacaa gatgagtaga 12300

tggaagacgt acgcgagga gcacaggac gtgccaggcc cgcgcccc caccgtcgt 12360
caaaggcac accgtcagcg gggctctggtg tgggaggacg atgactcggc agacgacagc 12420
agcgtcctgg atttggagg gagtggcaac ccgtttgcgc acctcgccc caggctgggg 12480

agaatgtttt aaaaaaaaaa aaagcatgat gcaaaataaa aaactcacca aggccatggc 12540
 accgagcgtt ggttttcttg tattccctt agtatgcggc gcgcggcgat gtatgaggaa 12600
 ggtcctctc cctcctacga gagtgtggg agcgcggcgc cagtggcggc ggcgctgggt 12660
 tctcccttcg atgctccctt ggaccgccg tttgtgcctc cgcggtacct gcggcctacc 12720

 ggggggagaa acagcatccg ttactctgag ttggcacccc tattcgacac caccctgtg 12780
 tacctggggg acaacaagtc aacggatgtg gcatccctga actaccagaa cgaccacagc 12840
 aactttctga ccacggatc tcaaaacaat gactacagcc cgggggagc aagcacacag 12900
 accatcaatc ttgacgacc gtcgactgg ggcggcgacc tgaaaacat cctgcatacc 12960
 aacatgcaa atgtgaacga gttcatgtt accaataagt ttaaggcgcg ggtgatgggt 13020
 tcgcgcttg ctactaagga caatcaggt gagctgaaat acgagtgggt ggagttcacg 13080
 ctgcccggag gcaactact cgagaccatg accatagacc ttatgaacaa cgcgatcgtg 13140

 gagcactact tgaagtgagg cagacagaac ggggttctgg aaagcgacat cggggtaaag 13200
 ttgacaccc gcaacttcag actgggggtt gacccctca ctggtcttgt catgcctggg 13260
 gtataataca acgaagcctt ccatccagac atcattttgc tgccaggatg cggggtggac 13320
 ttcaccaca gccgcctgag caactgttg ggcacccga agcggcaacc cttccaggag 13380
 ggctttagga tcacctacga tgatctggag ggtggtaaca ttcccact gttggatgtg 13440
 gagcctacc aggcgagctt gaaagatgac accgaacagg gcgggggtgg cgcagcggc 13500
 agcaacagca gtggcagcgg cgcggaagag aactccaacg cgcgagccgc ggcaatgcag 13560

 ccggtggagg acatgaacga tcatgccatt cgcggcgaca cctttgccac acgggctgag 13620
 gagaagcgcg ctgaggcca agcagcggcc gaagctgccg ccccctgc gcaaccgag 13680
 gtcgagaage ctcagaagaa accggtgatc aaaccctga cagaggacag caagaaacgc 13740
 agttacaacc taataagcaa tgacagcacc ttcaccagt accgcagctg gtacctgca 13800
 tacaactacg gcgacctca gaccggaatc cgctcatgga cctgctttg cactcctgac 13860
 gtaacctgcg gctcggagca ggtctactgg tcgttgccag acatgatgca agaccctg 13920
 acctccgct ccacgcgcca gatcagcaac tttccggtgg tggcgccga getgttccc 13980

 gtgactcca agagcttcta caacgaccag gccgtctact cccaactcat ccgccagttt 14040
 acctctctga cccagtggt caatcgctt cccgagaacc agattttggc gcgcccgca 14100
 gccccacca tcaccacctg cagtgaaaac gttcctgctc tcacagatca cgggacgcta 14160
 ccgctgcgca acagcatcgg aggagtccag cgagtgacca ttactgacgc cagacccgc 14220
 acctgccct acgtttaca ggccctgggc atagtctgc cgcgctcct atcgagccgc 14280
 actttttgag caagcatgct catcctata tcgccagca ataacacagg ctggggcctg 14340

cgcttcccaa gcaagatggt tggcggggcc aagaagcgt ccgaccaaca cccagtgcgc 14400

gtgcgcgggc actaccgcgc gccctggggc ggcacaaaac gcggccgcac tgggcgcacc 14460

accgtcgatg acgcatcga cgcggtggtg gaggaggcgc gcaactacac gcccacgceg 14520

ccaccagtgt ccacagtgga cgcggccatt cagaccgtgg tgcgcggagc cggcgctat 14580

gctaaaaatga agagacggcg gaggcgcgta gcacgtcgcc accgccgccc acccggcact 14640

gccgccaac gcgcggcgcc ggccctgctt aaccgcgcac gtcgcaccgg cgcacggcg 14700

gccatgcggg ccgctcgaag gctggccgcg ggtattgtca ctgtgcccc caggtccagg 14760

cgacgagcgg ccgccgcagc agcccgggcc attagtgcta tgactcaggg tcgcaggggc 14820

aacgtgtatt ggggtgcgca ctcggttagc ggctgcgcg tgcccgtgcg caccgcccc 14880

ccgcgcaact agattgcaag aaaaaactac ttagactcgt actgttgtat gtatccagcg 14940

gcggcggcgc gcaacgaagc tatgtccaag cgcaaatca aagaagagat gctccaggtc 15000

atcgcgccgg agatctatgg cccccgaag aaggaagagc aggattaca gccccaaag 15060

ctaaagcggg tcaaaaagaa aaagaaagat gatgatgatg aacttgacga cgaggtggaa 15120

ctgctgcacg ctaccgcgcc cagccgacgg gtacagtgga aaggtcgacg cgtaaaacgt 15180

gttttgcgac ccggcaccac cgtagtcttt acccccgtg agcgtccac ccgcacctac 15240

aagcgcgtgt atgatgaggt gtacggcgac gaggacctgc ttgagcagc caacgagcgc 15300

ctcggggagt ttgcctacgg aaagcggcat aaggacatgc tggcgttgcc gctggacgag 15360

ggcaacccaa cacctagcct aaagccgta aactgcagc aggtgctgcc cgcgcttga 15420

ccgtccgaag aaaagcggcg cctaaagcgc gactctggtg acttggcacc caccgtgcag 15480

ctgatggtac ccaagcgcga gcgactggaa gatgtcttgg aaaaaatgac cgtggaacct 15540

gggctggagc ccgaggtccg cgtgcggcca atcaagcagg tggcggcggg actgggcgtg 15600

cagaccgtgg acgttcagat acccactacc agtagcacca gtattgccac cgccacagag 15660

ggcatggaga cacaaacgtc cccggttgcc tcagcgtgg cggatgccgc ggtgcaggcg 15720

gtcgtcgcg ccgctccaa gacctctac gaggtgcaaa cggaccctg gatgtttcgc 15780

gtttcagccc cccggcgccc gcgcccctcg aggaagiagc gcgcccag cgcgctactg 15840

cccgaatatg ccctacatcc ttccattgcg cctaccccc gctatcgtgg ctacacctac 15900

cgccccagaa gacgagcaac taccgacgc cgaaccacca ctggaaccgg ccgcccgt 15960

cgccgtcgcc agcccgtgct ggccccgatt tccgtgcga gggggctcg cgaaggaggc 16020

aggaccctgg tctgccaac agcgcgctac cccccagca tcgttataaa gccggtcttt 16080

gtggttcttg cagatatggc cctcacctgc cgcctccgtt tcccgggtgcc gggattccga 16140
 ggaagaatgc accgtaggag gggcatggcc ggccacggcc tgacgggcgg catgcgtcgt 16200
 gcgcaccacc ggcggcggcg cgcgtcgcac cgtcgcatgc gcggcggat cctgcccctc 16260
 cttattccac tgatcgccgc ggcgattggc gccgtgcccg gaattgcatc cgtggccttg 16320
 caggcgcaga gacactgatt aaaaacaagt tgcattgtga aaaatcaaaa taaaaagtct 16380
 ggactctcac gctcgcttgg tctgttaact atttttaga atggaagaca tcaactttgc 16440
 gtctctggcc ccgcgacacg gctcgcgcc gttcatggga aactggcaag atatcggcac 16500

 cagcaatatg agcgggtggcg ccttcagctg gggctcgtg tggagcggca ttaaaaattt 16560
 cggttccacc gttaaagaact atggcagcaa ggccctggaac agcagcacag gccagatgct 16620
 gagggataag ttgaaagagc aaaatttcca acaaaagggtg gtagatggcc tggcctctgg 16680
 cattagccgg gtggtggacc tggccaacca ggcagtgcaa aataagatta acagtaagct 16740
 tgatccccgc cctcccctag aggagcctcc accggccgtg gagacagtgt ctccagaggg 16800
 gcgtggcgaa aagcgtccgc gccccgacag ggaagaaact ctggtgacgc aaatagacga 16860
 gcctccctcg tacgaggagg cactaaagca aggcctgccc accaccctc ccacgcgcc 16920

 catggctacc ggagtgctgg gccagcacac acccgtaacg ctggacctgc ctccccccgc 16980
 cgacaccag cagaaacctg tgctgccagg cccgaccgcc gttgtttaa cccgtcctag 17040
 ccgcgcgtcc ctgcgccg cgccagcgg tccgcatcg ttgcggccc tagccagtgg 17100
 caactggcaa agcacactga acagcatcgt gggctctgggg gtgcaatccc tgaagcggc 17160
 acgatcttc tgatagctaa cgtgtcgtat gtgtgtcatg tatgcgtcca tgtcgcgcc 17220
 agaggagctg ctgagccgc gcgcgccgc tttccaagat ggctaccct tcgatgatgc 17280
 cgcagtggtc ttacatgac atctcgggc aggacgctc ggaglacctg agccccggc 17340

 tgggtcagtt tgcccgcgc accgagacgt acttcagcct gaataacaag tttagaaacc 17400
 ccacgggtgc gcctacgcac gacgtgacca cagaccggtc ccagcgtttg acgctgcggt 17460
 tcatccctgt ggaccgtgag gatactgcgt actcgtacaa ggcgcggttc accctagctg 17520
 tgggtgataa ccgtgtgctg gacatggctt ccacgtactt tgacatccgc ggcgtgctgg 17580
 acaggggccc tacttttaag ccctactctg gactgccta caacccctg gctccaagg 17640
 gtccccaaa tcttgcgaa tgggatgaag ctgctactgc tcttgaata aacctagaag 17700
 aagaggacga tgacaacgaa gacgaagtag acgagcaagc tgagcagcaa aaaactcacg 17760

 tatttgggca ggcgccttat tctggtataa atattacaaa ggagggtatt caaataggtg 17820
 tcgaaggtea aacacctaaa tatgccgata aaacatttca acctgaacct caaataggag 17880
 aatctcagtg gtacgaaaca gaaattaatc atgcagctgg gagagtccta aaaaagacta 17940

ccccaatgaa accatgttac ggttcataatg caaaaccac aaatgaaaat ggagggaag 18000
 gcattcttgt aaagcaaca aatggaagc tagaaagtca agtggaaatg caatttttct 18060
 caactactga ggcagccgca ggcaatggtg ataacttgac tcctaaagtg gtattgtaca 18120
 gtgaagatgt agatatagaa accccagaca ctcatatttc ttacatgccc actattaagg 18180

 aaggtaactc acgagaacta atgggccaac aatctatgcc caacaggcct aattacattg 18240
 cttttaggga caattttatt ggtctaattg attacaacag cacgggtaat atgggtgttc 18300
 tggcgggcca agcatcgcag ttgaatgctg ttgtagattt gcaagacaga aacacagagc 18360
 tttcatacca gcttttgctt gattccattg gtgatagaac caggtaactt tctatgtgga 18420
 atcaggctgt tgacagctat gatccagatg ttagaattat tgaaaatcat ggaactgaag 18480
 atgaacttcc aaattactgc tttccactgg gaggtgtgat taatacagag actcttacca 18540
 aggtaaaacc taaaacaggt caggaaaatg gatgggaaaa agatgctaca gaattttcag 18600

 ataaaaatga aataagagtt ggaaataatt ttgcatgga aatcaatcta aatgccaacc 18660
 tgtggagaaa tttcctgtac tccaacatag cgctgtattt gcccgacaag ctaaagtaca 18720
 gtccttccaa cgtaaaaatt tctgataacc caaacaccta cgactacatg aacaagcgag 18780
 tgggtgctcc cgggctagtg gactgctaca ttaaccttgg agcacgctgg tccttgact 18840
 atatggacaa cgtcaacca ttttaaccacc accgcaatgc tggcctgcgc taccgctcaa 18900
 tgttctggg caatggctgc tatgtgacct tccacatcca ggtgcctcag aagttctttg 18960
 ccattaaaaa ctccttctc ctgccgggct catacaccta cgagtggaac ttcaggaagg 19020

 atgttaacat ggttctgcag agctccctag gaaatgacct aagggttgac ggagccagca 19080
 ttaagtttga tagcatttgc ctttacgcca ctttcttccc catggccac aacaccgctt 19140
 ccacgcttga ggcatgctt agaaacgaca ccaacgacca gtcctttaac gactatctct 19200
 ccgccgcaa catgctctac cctataaccg ccaacgetac caactgccc atatecatec 19260
 cctcccgcaa ctgggcggct ttccgcggtt gggccttcc ggccttaag actaaggaaa 19320
 ccccatcact gggctcgggc tacgacctt attacaccta ctctggctct atacctacc 19380
 tagatggaac cttttacctc aaccacacct ttaagaaggt ggccattacc tttgactctt 19440

 ctgtcagctg gcctggcaat gaccgctgc ttaccccaa cgagttttaa attaagcgtt 19500
 cagtttagcg ggagggttac aacgttgccc agtgaacat gaccaaagac tggttcctgg 19560
 tacaatgct agctaactat aacattggct accaggctt ctatatcca gagagctaca 19620
 aggaccgat gtactcttc tttagaaact tccagccat gagccgtcag gtggtgatg 19680
 atactaata caaggactac caacaggtgg gcacctaca ccaacacaac aactctggat 19740
 ttgttgctc cttgcccc accatgcgcg aaggacaggc ctacctgct aacttccct 19800

atccgcttat aggcaagacc gcagttgaca gcattacca gaaaaagttt ctttgcgatc 19860

gcaccctttg gcgcatccca ttctccagta actttatgtc catgggcgca ctcacagacc 19920

tgggccaaaa ctttctctac gccaaactecg cccacgcgct agacatgact tttgaggtgg 19980

atcccatgga cgagcccacc cttctttatg ttttgtttga agtctttgac gtggtccgtg 20040

tgcaccagcc gcaccgcggc gtcacgaaa cegtgtacct gcgcacgccc ttctcggccg 20100

gcaacgccac aacataaaga agcaagcaac atcaacaaca gctgccgcca tgggctccag 20160

tgagcaggaa ctgaaagcca ttgtcaaaga tcttggttgt gggccatatt ttttgggcac 20220

ctatgacaag cgctttccag gctttgtttc tccacacaag ctgcctgcg ccatagtcaa 20280

tacggccggt cgcgagactg ggggcgtaca ctggatggcc tttgcctgga acccgcactc 20340

aaaaacatgc tacctctttg agccctttgg cttttctgac cagcgactca agcaggttta 20400

ccagtttgag tacgagtca cctctgcgcg tagcgccatt gcttcttccc ccgaccgtg 20460

tataacgctg gaaaagtcca cccaagcgt acaggggccc aactcggccg cctgtggact 20520

attctgctgc atgtttctcc acgcctttgc caactggccc caaactcca tggatcacia 20580

ccccaccatg aaccttatta ccggggtagc caactccatg ctaaacagtc cccaggtaca 20640

gcccacctg cgtcgcaacc aggaacagct ctacagcttc ctggagcgcc actcgccta 20700

cttccgcagc cacagtgcgc agattaggag cgcacttct ttttgtcact tgaaaaacat 20760

gtaaaaataa tgiactagag acactttcaa taaaggcaaa tgcttttatt tgtacactct 20820

cgggtgatta tttacccca ccttggcgt ctgcgccgtt taaaaatcaa aggggttctg 20880

ccgcgcacgc ctatgcgcca ctggcaggga cacgttgcga tactggtgtt tagtgetcca 20940

cttaactca ggcacaacca tccgcggcag ctcggtgaag ttttactcc acaggctgcg 21000

caccatcacc aacgcgttta gcaggtcggg cgccgatatc ttgaagtcgc agttggggcc 21060

tccgcectgc gcgcgcgagt tgcgatacac agggttgcag cactggaaca ctatcagcgc 21120

cgggtggtgc acgttgcca gcacgtctt gtcggagatc agatccgct ccaggctctc 21180

cgctttgctc agggcgaacg gactcaactt tggtagctgc cttcccaaaa agggcgcgtg 21240

cccaggcttt gagtgtcact cgcaccgtag tggcatcaaa aggtgaccgt gcccggtctg 21300

ggcgttagga tacagcgct gcataaaagc cttgatctgc ttaaagcca cctgagcctt 21360

tgcgccttea gagaagaaca tgccgaaga cttgccgga aactgattgg cggacaggc 21420

cgctcgtgc acgcagcacc ttgcgtcggg gttggagatc tgcaccacat ttcggccca 21480

ccggttcttc acgatctgg ccttgetaga ctgctcttc agcgcgcgt gcccgtttc 21540

gctcgtcaca tccatttcaa tcacgtgctc cttatttata ataatgcttc cgtgtagaca 21600
cttaagctcg ccttcgatct cagcgcagcg gtgcagccac aacgcgcagc ccgtgggctc 21660
gtgatgcttg taggtcacct ctgcaaacga ctgcaggtac gcctgcagga atcgccccat 21720
catcgtcaca aaggtcttgt tgctggtgaa ggtcagctgc aaccgcgggt gctcctcggt 21780
cagccaggtc ttgcatacgg cgcgccagagc ttccacttgg tcaggcagta gtttgaagtt 21840
cgccittaga tcgttatcca cgtggtactt gtccatcagc gcgcgcgcag cctccatgcc 21900
cttctccac gcagacacga tcggcacact cagcgggttc atcacgtaa tttcactttc 21960

cgcttcgctg ggetcttctt cttctctttg cgtccgcata ccacgcgcca ctgggtcgtc 22020
ttcattcagc cgcgcactg tgcgcttacc tcctttgcca tgcttgatta gcaccggtgg 22080
gttgctgaaa cccaccattt gtagcggccac atcttctctt tcttctcgc tgtccacgat 22140
tacctctggt gatggcgggc gctcgggctt gggagaaggg cgcttctttt tcttcttggg 22200
cgcaatggcc aaatccgccc cagaggtcga tggcccgggg ctgggtgtgc gcggcaccag 22260
cgcgtcttgt gatgagctt cctcgtctc ggactcgata cgccgctca tccgcttttt 22320
tggggcgccc cggggagggc gcggcgacgg ggacggggac gacacgtcct ccattggttg 22380

gggacgtcgc gccgaccgc gtccgcgctc ggggtggtt tcgcgctgct cctcttccc 22440
actggccatt tccttctct atagcagaa aaagatcatg gactcagtc agaagaagga 22500
cagcctaacc gcccctctg agttcgccac caccgctcc accgatgcc ccaacgcgc 22560
taccacctc cccgtcagg caccctcgt tgaggaggag gaagtgatta tcgagcagga 22620
cccaggtttt gtaagcgaag acgacgagga ccgctcagta ccaacagagg ataaaaagca 22680
agaccaggac aacgcagagg caaacgagga acaagtggg cggggggacg aaaggcatgg 22740
cgactaccta gatgtgggag acgacgtgct gttgaagcat ctgcagcgc agtgcgcat 22800

tatctcgac gcgttgcaag agcgcagcga tgtgcccctc gccatagcgg atgtcagct 22860
tgcttacgaa cgccacctat tctcaccgc cgtaccccc aaacccaag aaaacggcac 22920
atgagagccc aaccgcgcc tcaactteta ccccgatatt gccgtgccag aggtgcttgc 22980
cacctatcac atctttttcc aaaactgcaa gataccecta tctgcccgtg ccaaccgag 23040
ccgagcggac aagcagctgg ccttgcggca gggcgtgtc atacctgata tcgctcgtc 23100
caacgaagt ccaaaaatct ttgaggtct tggacgcgac gagaagcgc cgcaaacgc 23160
tctgcaacag gaaaacagc gaaaatgaaag tcaacttggg gtgttggtg aactcgagg 23220

tgacaacgcg gcctagccc tactaaaacg cagcatcgag gtcacccact ttgcctacce 23280
ggcacttaac ctacccccca aggtcatgag cacagtcatg agtgagctga tcgtgcgccc 23340
tgccagccc ctggagagg atgcaattt gcaagaaca acagaggagg gcctaccgc 23400

agttggcgac gagcagctag cgcgctggct tcaaacgcgc gagcctgccg acttgaggga 23460
 gcgacgcaaa ctaatgatgg ccgcagtgct cgttaccgtg gagcttgagt gcatgcagcg 23520
 gttctttgct gacccggaga tgcagcgcaa gctagaggaa acattgcaact acacctttcg 23580
 acagggttac gtacgccagg cctgcaagat ctccaacgtg gagctctgca acctggtctc 23640

 ctaccttga atttgcacg aaaaccgct tgggcaaac gtgcttcatt ccacgtcaa 23700
 gggcgaggcg cgccgcgact acgtccgca ctgcgtttac ttatttctat getacacctg 23760
 gcagacggcc atggcgctt ggcagcagt cttggaggag tgcaacctca aggagctgca 23820
 gaaactgcta aagcaaaact tgaaggacct atggacggcc tcaacgagc gctccgtggc 23880
 cgcgcacctg gcggacatca ttttccccga acgctgctt aaaaccctgc aacagggtct 23940
 gccagacttc accagtcaaa gcatgttgca gaactttagg aactttatcc tagagcgctc 24000
 aggaatcttg cccgccact gctgtgcaact tcctagcgac tttgtgcca ttaagtaccg 24060

 cgaatgccct ccgccgctt ggggccactg ctaccttctg cagctagcca actaccttgc 24120
 ctaccactct gacataatgg aagacgtgag cggtgacggt ctactggagt gtcactgtcg 24180
 ctgcaaccta tgcacccgc accgetccct ggtttgcaat tgcagctgc ttaacgaaag 24240
 tcaaattatc ggiaccttg agctgcaggg tcctcgctt gacgaaaagt ccgcgctcc 24300
 ggggttgaaa ctactccgg ggctgtggac gtcggcttac cttcgcaaat ttgtacctga 24360
 ggactaccac gccacgaga ttaggttcta cgaagaccaa tcccggccgc ctaatcgga 24420
 gcttaccgcc tgcgtcatta cccaggcca cattcttggc caattgcaag ccatcaaca 24480

 agcccgcaa gattttctg tacgaaagg acggggggtt tacttgacc cccagtccgg 24540
 cgaggagctc aaccaatcc cccgccgc gcagccctat cagcagcagc cgcgggccct 24600
 tgcttccag gatggcacc aaaaagaagc tgcagctgcc gccgccacc acggacgagg 24660
 aggaatactg ggacagttag gcagaggagg ttttgacga ggaggaggag gacatgatgg 24720
 aagactggga gagcctagac gaggaagctt ccgaggtcga agaggtgtca gacgaaacac 24780
 cgtcacctc ggtcgattc cctcgccgg cgcgccagaa atcgccaacc ggttcagca 24840
 tggctacaac ctccgtcct cagcgccgc eggcactgcc cgttcgccga cccaaccgta 24900

 gatgggacac cactggaacc agggccggtg agtccaagca gccgccgcc ttagcccaag 24960
 agcaacaaca gcgccaaggc taccgtcat ggcgcgggca caagaagcc atagttgctt 25020
 gcttgaaga ctgtgggggc aacatctcct tcgccgccg ctttcttctc taccatcacg 25080
 gcgtggcctt cccccgtaac atcctgcat actaccgtca tctctacagc ccatactgca 25140
 ccggcggcag cggcagcaac agcagcgcc acacagaagc aaaggcgacc ggatagcaag 25200
 actctgacaa agcccaagaa atccacagcg gcggcagcag caggaggagg agcgtgctg 25260

ctggcgccca acgaaccctg atcgacccgc gagcttagaa acaggatttt tcccactctg 25320

 tatgctatat ttcaacagag caggggccaa gaacaagagc tgaaaataaa aaacaggtct 25380
 ctgcgatccc tcacccgcag ctgcctgtat cacaaaagcg aagatcagct tcggcgcaag 25440
 ctggaagacg cggaggctct cttcagtaaa tactgcgcgc tgactcttaa ggactagttt 25500
 cgcgcccttt ctcaaattha agcgcgaaaa ctacgtcatc tccagcggcc acaccggcg 25560
 ccagcacctg ttgtcagcgc cattatgagc aaggaaattc ccacgcccta catgtggagt 25620
 taccagccac aaatgggact tgcggctgga gctgcccaag actactcaac ccgaataaac 25680
 tacatgagcg cgggacccca catgatatcc cgggtcaacg gaatcgcgc ccaccgaaac 25740

 cgaattctcc tggaacaggc ggctattacc accacacctc gtaataacct taatccccgt 25800
 agttggcccc ctgccctggt gtaccaggaa agtcccgtc ccaccactgt ggtacttccc 25860
 agagacgccc aggccgaagt tcagatgact aactcagggg cgcagcttgc gggcggttt 25920
 cgtcacaggg tgcggctgcc cgggcagggt ataactcacc tgacaatcag agggcgaggt 25980
 attcagctca acgacgagtc ggtgagctcc tcgcttggtc tccgtccgga cgggacattt 26040
 cagatcgcg gcgccggccg ctcttcattc acgcctcgtc aggcaatcct aactctgcag 26100
 acctcgtcct ctgagccgcg ctctggaggc attggaactc tgcaatttat tgaggagttt 26160

 gtgccatcgg tctactttaa ccccttctcg ggacctcccg gccactatcc ggateaattt 26220
 attcctaact ttgacgcggt aaaggactcg gcggacggct acgactgaat gttaagtgga 26280
 gaggcagagc aactgcgctt gaaacacctg gtccactgtc gccgccacaa gtgctttgcc 26340
 cgcgactcgg gtgagttttg ctactttgaa ttgcccaggg atcatatcga gggcccggcg 26400
 cacggcgtcc ggcttaccgc ccagggagag cttgcccgta gcctgattcg ggagtttacc 26460
 cagcgcctcc tgctagttag gcgggacagg ggacctgtg ttctcactgt gatttgcaac 26520
 tgtcctaacc ctggattaca tcaagatctt tgttgccatc tctgtgctga gtataataaa 26580

 tacagaaatt aaaataact ggggtccta tcgccatcct gtaaaccgca ccgtcttcac 26640
 ccgccaagc aaaccaaggc gaaccttacc tggtactttt aacatctctc cctctgtgat 26700
 ttacaacagt ttcaaccagc acggagttag tctacgagag aacctctccg agctcagcta 26760
 ctccatcaga aaaaacacca ccctcttac ctgccgggaa cgtacgagtg cgtcaccgac 26820
 cgctgcacca cacctaccgc ctgaccgtaa accagacttt ttccggacag acctcaataa 26880
 ctctgtttac cagaacagga ggtgagctta gaaaacctt agggatttag gccaaaggcg 26940
 cagctactgt ggggtttatg aacaattcaa gcaactctac gggctattct aattcaggtt 27000

tctctagaat cggggttggg gttatttctt gtcttggat tctctttatt cttataactaa 27060
cgcttctctg cctaaggctc gccgcctgct gtgtgcacat ttgcatttat tgtcagcttt 27120
ttaaacgctg gggctgccac ccaagatgat taggtacata atcctaggtt tactcacct 27180
tgcgtcagcc cacggtacca cccaaaaggt ggattttaag gagccagcct gtaatgttac 27240
attcgcagct gaagctaag agtgcaccac tcttataaaa tgcaccacag aacatgaaaa 27300
gctgcttatt cggcacaaaa acaaaattgg caagtatgct gtttatgcta ttggcagcc 27360
aggtgacact acagagtata atgttacagt ttccagggt aaaagtcata aaactttat 27420

gtatactttt ccattttatg aaatgtgcga cattaccatg tacatgagca aacagtataa 27480
gttgtggccc ccacaaaatt gtgtggaaaa cactggcact ttctgctgca ctgctatgct 27540
aattacagtg ctgctttgg tctgtaccct actctatatt aaatacaaaa gcagacgcag 27600
ctttatgag gaaaagaaaa tgccttaatt tactaagtta caaagctaat gtcaccacta 27660
actgctttac tcgtgcttg caaaacaaat tcaaaaagtt agcattataa ttagaatagg 27720
atttaaacc cccggtcatt tctgtctcaa taccattccc ctgaacaatt gactctatgt 27780
gggatatgct ccagcgtac aaccttgaag tcaggcttcc tggatgtcag catctgactt 27840

tggccagcac ctgtcccgcg gatttgttcc agtccaacta cagcgacca ccctaacaga 27900
gatgaccaac acaaccaacg cggccgccgc taccggactt acatctacca caaatacacc 27960
ccaagtttct gcctttgca ataactggga taacttgggc atgtggtggt tctccatagc 28020
gcttatgttt gtatgcctta ttattatgtg gctcatctgc tgcctaaagc gcaaacgcgc 28080
ccgaccacce atctatagtc ccatcattgt gctacacca aacaatgatg gaatccatag 28140
attggacgga ctgaaacaca tgttcttttc tcttacagta tgattaaatg agacatgatt 28200
cctcagttt ttatattact gaccctgtt gcgctttttt tgtgcgtgct ccacattggc 28260

tgcggtttct cacatcgaag tagactgeat tccagccttc acagtctatt tgctttacgg 28320
atltgtcacc ctacgctca tctgcagcct catcactgtg gtcacgcct ttatccagtg 28380
cattgactgg gtctgtgtgc gctttgcata tctcagacac catccccagt acagggacag 28440
gactatagct gagcttctta gaattcttta attatgaaat ttactgtgac ttttctgctg 28500
attatttga ccctatctgc gttttgttcc cggacctca agcctcaaag acatatatca 28560
tgcagattca ctctatctg gaatattcca agttgctaca atgaaaaag cgatctttcc 28620
gaagcctggt tatatgcaat catctctggt atggtgttct gcagtacat cttageccta 28680

gctatatac cctacctga cattggctgg aacgcaatag atgcatgaa ccaccaact 28740
ttccccgcgc ccctatgct tccaactgca caagttgttg ccggcggtt tgtcccagcc 28800
aatcagcctc gccaccttc tcccacccc actgaaatca gctacttta tctaacagga 28860

ggagatgact gacaccctag atctagaaat ggacggaatt attacagagc agcgcctgct 28920
 agaaagacgc agggcagcgg ccgagcaaca gcgcatgaat caagagctcc aagacatggt 28980
 taacttgac cagtgcaaaa ggggtatctt ttgtctggta aagcaggcca aagtcaccta 29040
 cgacagtaat accaccggac accgccttag ctacaagttg ccaaccaagc gtcagaaatt 29100

 ggtggatcatg gtgggagaaa agcccattac cataactcag cactcggtag aaaccgaagg 29160
 ctgcattcac tcacctgtc aaggacctga ggatctctgc acccttatta agacctgtg 29220
 cggctcaaaa gatcttattc cctttaacta ataaaaaaaa ataataaagc atcacttact 29280
 taaaatcagt tagcaaatTT ctgtccagtt tattcagcag cacctccttg cctcctccc 29340
 agctctggta ttgcagcttc ctctggctg caaaccttct ccacaatcta aatggaatgt 29400
 cagtttctc ctgttctgt ccatccgac ccactatctt catgttgtt gagatgaagc 29460
 gcgcaagacc gtctgaagat accttcaacc cgtgtatcc atatgacacg gaaaccggtc 29520

 ctccaactgt gccttttctt actcctcct ttgtatcccc caatgggttt caagagagtc 29580
 ccctgggggt actctcttg cgctatccg aacctctagt tacctccaat ggcattcttg 29640
 cgctcaaaaT gggcaacggc ctctctctgg acgaggecgg caaccttacc tcccaaatg 29700
 taaccactgt gagcccact ctcaaaaaa ccaagtcaaa cataaacctg gaaatatctg 29760
 caccctcac agttacctca gaagccctaa ctgtggctgc cgccgacct ctaatggtcg 29820
 cgggcaaac actcaccatg caatcacagg ccccgctaac cgtgcacgac tccaaactta 29880
 gcattgccac ccaaggacc ctcacagtgt cagaaggaaa gctagccctg caaacatcag 29940

 gccccctcac caccaccgat agcagtacc ttactatcac tgcctcacc cctctaacta 30000
 ctgccactgg tagcttgggc attgacttga aagagcccat ttatacacia aatggaaaac 30060
 taggactaaa gtacgggct ctttgcattg taacagacga cctaaacact ttgacctag 30120
 caactggctc aggtgtgact attaataata ctctcttga aactaaagt actggagcct 30180
 tgggttttga ttacaaggc aatatgcaac ttaatgtagc aggaggacta aggattgatt 30240
 ctcaaacag acgccttata cttagatgta gttatccgtt tgatgctcaa aaccaactaa 30300
 atctaagact aggacagggc cctcttttta taaactcagc ccacaacttg gatattaact 30360

 acaaaaagg cctttacttg tttacagctt caaacaattc caaaaagctt gaggttaacc 30420
 taagcactgc caaggggttg atgtttgacg ctacagccat agccattaat gcaggagatg 30480
 ggcttgaatt tggttcact aatgcaccaa acacaaatcc cctcaaaaca aaaattggcc 30540
 atggcctaga atttgattca aacaaggcta tggttcctaa actaggaact ggccttagtt 30600
 ttgacagcac aggtgccatt acagtaggaa acaaaaataa tgataagcta actttgtgga 30660
 ccacaccagc tccatctct aactgtagac taaatgcaga gaaagatgct aaactcactt 30720

tggctttaac aaaatgtggc agtcaaatac ttgctacagt ttcagttttg gctgttaaag 30780

 gcagtttggc tccaatatct ggaacagttc aaagtgtca tcttattata agatttgacg 30840
 aaaatggagt gctactaac aattccttcc tggaccaga atattggaac tttagaaatg 30900
 gagatcttac tgaaggcaca gcctatacaa acgctgttgg atttatgcct aacctatcag 30960
 cttatccaaa atctcacggt aaaactgcc aagtaacat tgtcagtcaa gtttacttaa 31020
 acggagacaa aactaaacct gtaacactaa ccattacact aaacggtaca caggaaacag 31080
 gagacacaac tccaagtga tactctatgt cttttcatg ggactggtct ggccacaact 31140
 acattaatga aatatttgcc acatcctctt acactttttc atacattgcc caagaataaa 31200

 gaatcgtttg tgitatgttt caacgtgttt atttttcaat tgcagaaaat tccaagtcat 31260
 ttttcattca gtagtatagc cccaccacca catagcttat acagatcacc gtacctaat 31320
 caaactcaca gaaccttagt attcaacctg ccacctcct cccaacacac agagtacaca 31380
 gtcctttctc cccggctggc cttaaaaagc atcatatcat gggtaacaga catattctta 31440
 ggtgttatat tccacacggt ttctgtcga gccaaacgct catcagtgat attaataaac 31500
 tccccgggca gtcacttaa gttcatgtcg ctgtccagct gctgagccac aggctgctgt 31560
 ccaacttgcg gttgcttaac gggcgcgaa ggagaagtcc acgcctacat gggggtagag 31620

 tcataatcgt gcacaggat agggcggtgg tgctgcagca gcgcgcaat aaactgctgc 31680
 cgcccgct ccgtctgca ggaataaac atggcagtgg tctcctcagc gatgattcgc 31740
 accgcccga gcataaggcg ccttgtctc cgggcacagc agcgcacct gatctcactt 31800
 aatcagcac agtaactgca gcacagcacc acaatatgt tcaaaatccc acagtcaag 31860
 gcgctgtatc caaagctcat ggggggacc acagaacca cgtggccatc ataccacaag 31920
 cgcaggtaga ttaagtggcg acccctcata aacacgctgg acataaacat tacctctttt 31980
 ggcatgttgt aattcaccac ctcccgttac catataaacc tctgattaaa catggcgcca 32040

 tccaccacca tctaaacca gctggccaaa acctgcccgc cggctataca ctgcagggaa 32100
 ccgggactgg aacaatgaca gtggagagcc caggactcgt aacctggat catcatgctc 32160
 gtcattgatat caatgttggc acaacacagg cacacgtgca tacacttctc caggattaca 32220
 agctcctccc gcgttagaac catatcccag ggaacaacc attcctgaat cagcgtaaat 32280
 cccacactgc agggaagacc tcgcacgtaa ctcacgttgt gcattgtcaa agtgttacat 32340
 tcgggcagca gcgatgac ctccagtat gtagcgggg tttctgtctc aaaaggaggt 32400
 agacgatccc tactgtacgg agtgcgccga gacaaccgag atcgtgttgg tcgtagtgtc 32460

atgccaaatg gaacgccgga cgtagtcata tttcctgaag caaaaccagg tgcgggcgtg 32520
 aaaaacagat ctgcgtctcc ggtctcgccg cttagatcgc tctgtgtagt agttgtagta 32580
 tatccactct ctcaaagcat ccaggcgccc cctggcttcg ggttctatgt aaactccttc 32640
 atgcgccgct gccctgataa catccaccac cgcagaataa gccacacca gccaacctac 32700
 acattcgttc tgcgagtcac acacgggagg agcgggaaga gctggaagaa ccatgttttt 32760
 tttttattc caaaagatta tccaaaacct caaaatgaag atctattaag tgaacgcgct 32820
 cccctccggt ggcggtgtca aactctacag ccaaagaaca gataatggca tttgtaagat 32880

 gttgcacaat ggcttccaaa aggcaaacgg ccctcacgtc caagtggacg taaaggctaa 32940
 acccttcagg gtgaatctcc tctataaaca ttccagcacc ttcaacctg cccaaataat 33000
 tctcatctcg ccaccttctc aatatatctc taagcaaatc ccgaatatta agtccggcca 33060
 ttgtaaaaat ctgctccaga gcgcccctca cttcagcct caagcagcga atcatgattg 33120
 caaaaattca ggttcctcac agacctgtat aagattcaaa agcgggaacat taacaaaaat 33180
 accgcgatcc cgtaggtccc ttcgcagggc cagctgaaca taatcgtgca ggtctgcacg 33240
 gaccagcgcg gccacttccc cgccaggaac catgacaaaa gaaccacac tgattatgac 33300

 acgcatactc ggagctatgc taaccagcgt agccccgatg taagcttgtt gcatgggcgg 33360
 cgatataaaa tgcaaggtgc tgcctcaaaa atcaggcaaa gcctcgcgca aaaaagaaag 33420
 cacatcgtag teatgctcat gcagataaag gcaggtaage tccggaacca ccacagaaaa 33480
 agacaccatt tttctctcaa acatgtctgc gggtttctgc ataacacaa aataaaataa 33540
 caaaaaaca tttaaacatt agaagcctgt cttaacaacag gaaaaacaac cttataagc 33600
 ataagacgga ctacggccat gccggcgtga ccgtaaaaaa actggtcacc gtgattaaaa 33660
 agcaccaccg acagctcctc ggtcatgtcc ggagtcaata tgtaagactc ggtaacaca 33720

 tcaggttgat tcacatcggf cagtgctaaa aagcgaccga aatagcccgg gggaatacat 33780
 acccgcaggc gtagagacaa cttacagcc cccataggag gtataacaaa attaatagga 33840
 gagaaaaaca cataaacacc tgaaaaacce tctgcctag gcaaaatagc accctcccgc 33900
 tccagaacaa catacagcgc ttccacagcg gcagccataa cagtacgct taccagttaa 33960
 aaagaaaacc tattaaaaa acaccactcg acacggcacc agctcaatca gtcacagtgt 34020
 aaaaaagggc caagtgcaga gcgagtatat ataggactaa aaaatgacgt aacggttaa 34080
 gtccacaaaa aacaccaga aaaccgcacg cgaacctacg cccagaaacg aaagcaaaaa 34140

 aaccacaac ttctcaaat cgtcacttcc gttttccac gttacgtcac ttcccatttt 34200
 aagaaaacta caattccaa cacatacaag ttactcgcct ctaaaaceta cgtcacccgc 34260
 ccggttccca cgccccgcg cagtcacaa actccacccc ctattatca tattggcttc 34320

aatccaaaat aaggtatatt attgatgatg 34350

<210> 2

<211> 590

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> TNFR portion of the TNFR-Fas chimera (Fas-c)

<400> 2

atgggcctct ccaccgtgcc tgacctgctg ctgccctgg tgctcctgga gctgttggtg 60

ggaatatacc cctcaggggt tattggactg gtcctcacc taggggacag ggagaagaga 120

gatagtgtgt gtccccaagg aaaatatac caccctcaa ataattcgat ttgctgtacc 180

aagtgccaca aaggaacctt cttgtacaat gactgtccag gcccggggca ggatacggac 240

tgcagggagt gtgagagcgg ctccctcacc gcttcagaaa accacctcag aactgcctc 300

agctgtcca aatgccgaaa ggaaatgggt caggtggaga tctcttctg cacagtggac 360

cgggacaccg tgtgtggctg caggaagaac cagtaccggc attattggag tgaaacctt 420

ttccagtgt tcaattgcag cctctgcctc aatgggaccg tgcacctctc ctgccaggag 480

aaacagaaca ccgtgtgcac ctgccatgca ggtttctttc taagagaaaa cgagtgtgtc 540

tcctgtagta actgtaagaa aagcctggag tgcacgaagt tgtgcctacc 590

<210> 3

<211> 511

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Fas portion of the TNFR-Fas chimera (Fas-c)

<400> 3

aagcttagga tccagatcta acttgggggtg gctttgtctt cttcttttgc caattccact 60

aattgtttgg gtgaagagaa aggaagtaca gaaaacatgc agaaagcaca gaaaggaaaa 120

ccaagttct catgaatctc caaccttaaa tctgaaaca gtggcaataa atttatctga 180

tgttgacttg agtaaatata tcaccactat tgctggagtc atgacactaa gtcaagttaa 240

aggctttgtt cgaagaatg gtgtcaatga agccaaaata gatgagatca agaatgacaa 300

tgtccaagac acagcagaac agaaagtcca actgcttcgt aattggcatc aacttcatgg 360

aaagaaagaa gcgtatgaca cattgattaa agatctcaaa aaagccaatc tttgtactct 420

tcagagaaa attcagacta tcatcctcaa ggacattact agtgactcag aaaattcaaa 480

cttcagaaat gaaatccaaa gcttggctca g 511

<210> 4

<211> 1101

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> TNFR1-Fas chimera (Fas-c) coding sequence

<400> 4

```

atgggcctct ccaccgtgcc tgacctgctg ctgccctgg tgctcctgga gctgttgggt      60
ggaatatacc ctcaggggt tattggactg gtcctcacc taggggacag ggagaagaga      120
gatagtgtgt gtccccaagg aaaatatac caccctcaa ataattcgat ttgctgtacc      180
aagtgcaca aaggaacct cttgtacaat gactgtccag gcccggggca ggatacggac      240
tcagggagt gtgagagcgg ctcttcacc gcttcagaaa accacctcag aactgcctc      300
agctgctcca aatgccgaaa ggaaatgggt caggtggaga tctcttctg cacagtggac      360

cgggacaccg tgtgtggctg caggaagaac cagtaccggc attattggag tgaaaacctt      420
ttccagtgct tcaattgcag cctctgcctc aatgggaccg tgcacctctc ctgccaggag      480
aaacagaaca ccgtgtgcac ctgccatgca ggtttctttc taagagaaaa cgagtgtgtc      540
tctttagta actgtaagaa aagcctggag tgcacgaagt tgtgcctacc aagcttagga      600
tccagatcta acttgggggtg gctttgtctt ctcttttgc caattccact aattgtttgg      660
gtgaagagaa aggaagtaca gaaaacatgc agaaagcaca gaaaggaaaa ccaaggttct      720
catgaatctc caaccttaa tctgaaaca gtggcaataa atttatctga tgttgacttg      780

agtaaatata tcaccactat tgctggagtc atgacctaa gtcaagttaa aggctttggt      840
cgaaagaatg gtgtcaatga agccaaaata gatgagatca agaatgaca tgtccaagac      900
acagcagaac agaaagtcca actgcttctg aattggcctc aacttcatgg aaagaaagaa      960
gcgtatgaca cattgattaa agatctcaa aaagccaatc tttgtactct tgcagagaaa     1020
attcagacta tcactctcaa ggacattact agtgactcag aaaattcaa cttcagaaat     1080
gaaatccaaa gcttggctca g                                     1101

```

<210> 5

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Hypoxia responsive element - E-box

<400> 5

gcacgt 6

<210> 6

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine endothelial specific enhancer element

<400> 6

gtacttcata cttttcattc caatgggggtg actttgcttc tgga 44

<210> 7

<211> 143

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> A triplicate copy of a murine enhancer sequence originated from
the PPE-1 promoter

<400> 7

gtacttcata cttttcattc caatgggggtg actttgcttc tggagggtga ctttgcttct 60

ggagccagta cttcatactt ttcatgttac ttcatacttt tcattccaat ggggtgactt 120

tgcttctgga ggctagctgc cag 143

<210> 8

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> EDC fragment

<400> 8

ctggagggtg actttgcttc tggagccagt acttcatact tttcatt 47

<210> 9

<211> 36460

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> PPE-1-3X-FasC virl construct including repeat sequences

<220><221> misc_feature

<222> (460)..(1437)

<223> A modified murine pre-proendothelin-1 promoter (PPE-1-3X)

<220><221> misc_feature
 <222> (1202)..(1207)
 <223> Hypoxia response element
 <220><221> misc_feature
 <222> (1438)..(1468)
 <223> Linker containing Restriction sites (NotI, PstI, BamHI)
 <220><221> misc_feature
 <222> (1469)..(2058)
 <223> TNFR portion of the Fas-TNFR-1 chimera (Fas-c)
 <220><221> misc_feature
 <222> (2059)..(2569)
 <223> FAS portion of the Fas-TNFR-1 chimera (Fas-c)

<220><221> misc_feature
 <222> (2801)..(4062)
 <223> Duplication - copy 1
 <220><221> misc_feature
 <222> (4063)..(5315)
 <223> Duplication - copy 2

<400> 9

```

catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt      60
ttgtgacgtg gcgcgggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt      120
gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg      180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtttag      240
taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga      300

agtgaaatct gaataatfff gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg      360
gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcagggtgtt ttccgcgttc      420
cgggtcaaag ttggcgtttt attattatag tcagtacgta cgtgtacttc tgatcggcga      480
tactagggag ataaggatgt acctgacaaa accacattgt tgttgttacc attattatff      540
agttttcctt ccttgctaac tcctgacgga atctttctca cctcaaatgc gaagtactff      600
agtttagaaa agacttggtg gaaggggtgg tggtaggaaa gtagggatgat cttccaaact      660
aatctggttc cccgcccgcc ccagtagctg ggattcaaga gcgaagagtg gggatcgtec      720

ccttgtttga tcagaaagac ataaaaggaa aatcaagtga acaatgatca gccccacctc      780
    
```

cacccaccc cctgcgcgc gcacaataca atctatttaa ttgiacttca tacttttcat 840
 tccaatgggg tgacttttct tctggagaaa ctcttgattc ttgaactctg gggctggcag 900
 ctagcctcca gaagcaaagt cacccattg gaatgaaaag tatgaagtac aatgaaaagt 960
 atgaagtact ggctccagaa gcaaagtcac cctccagaag caaagtcacc ccattggaat 1020
 gaaaagtatg aagtacgcta gcaaaagggg aagcgggctg ctgctctctg caggttctgc 1080
 agcggctctt gtctagtggg tgttttcttt ttcttagccc tgcccctgga ttgtcagacg 1140

 gcgggcgtct gcctctgaag ttagccgtga tttctctag agccgggtct tatctctggc 1200
 tgcacgttgc ctgtgggtga ctaatcacac aataacattg tttagggctg gaataaagtc 1260
 agagctgttt acccccactc tataggggtt caatataaaa aggcggcgga gaactgtccg 1320
 agtcagaagc gttcctgcac cggcgtgag agcctgacct ggtctgtcc gctgtccttg 1380
 cgcgtgctt cccggctgcc cgcgacgtt tcgccccagt ggaagggcca ctgtctcgg 1440
 ccgctaattc tgcagatcgg gatccggcat gggcctctcc accgtgcctg acctgctgct 1500
 gccgctggtg ctctggagc tgttgggtgg aatatacccc tcaggggtta ttggactggt 1560

 ccctcaccta ggggacaggg agaagagaga tagtgtgtgt cccaaggaa aatatatcca 1620
 ccctcaaat aattcgattt gctgtaccaa gtgccacaaa ggaacctact tgtacaatga 1680
 ctgtccagge cggggcagg ataccgactg cagggagtgt gagagcggct cttcaccgc 1740
 ttcagaaaac cacctcagac actgctcag ctgctccaaa tgccgaaagg aatgggtca 1800
 ggtggagatc tcttcttca cagtgaccg ggacaccgtg tgtggctgca ggaagaacca 1860
 gtaccggcat tattggagtg aaaacctttt ccagtgttc aattgcagcc tctgcctcaa 1920
 tgggaccgtg cacctctct gccaggagaa acagaacacc gtgtgcacct gccatgcagg 1980

 tttctttcta agagaaaacg agtgtgtctc ctgtagtaac tgtaagaaaa gcctggagtg 2040
 cacgaagtgt tgcctaccaa gcttaggatc cagatctaac ttgggggtgc tttgtcttct 2100
 tcttttgcca attccactaa ttgtttgggt gaagagaaag gaaglacaga aaacatgcag 2160
 aaagcacaga aaggaaaacc aaggttctca tgaatctcca accttaaatc ctgaaacagt 2220
 ggcaataaat ttatctgatg ttgacttgag taaatatatc accactattg ctggagtcat 2280
 gacactaagt caagttaaag gctttgttcg aaagaatggt gtcaatgaag ccaaaataga 2340
 tgagatcaag aatgacaatg tccaagacac agcagaacag aaagtcaac tgcttcgtaa 2400

 ttggcatcaa cticatggaa agaaagaagc gtatgacaca ttgattaaag atctcaaaaa 2460
 agccaatctt tgfactcttg cagagaaaat tcagactatc atctcaagg acattactag 2520
 tgactcagaa aattcaaac tcaagaaatga aatccaaagc ttggtctagc tcgagcatgc 2580
 atctagggcg ccgcatggca gaaattcgcg aattcgctag cgtaaacgga tcctctagac 2640

gagatccgaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacia 2700
 atttcacaaa taaagcattt ttttactgc attctagttag tggittgtcc aaactcatca 2760
 atgtatctta tcatgtctag atctgtactg aaatgtgtgg gcgtggctta aggggtgggaa 2820

 agaatatata aggtgggggt cttatgtagt tttgtatctg ttttgcagca gccgccgccg 2880
 ccatgagcac caactcgttt gatggaagca ttgtgagctc atatttgaca acgcgcatgc 2940
 ccccatgggc cgggggtgcgt cagaatgtga tgggctccag cattgatggt cgccccgtcc 3000
 tcccccaaa ctctactacc ttgacctacg agaccgtgtc tggaacgccg ttggagactg 3060
 cagcctccgc cgcgccttca gccctgcag ccaccgccg cgggattgtg actgactttg 3120
 ctttctgag cccgcttca agcagtgcag cttcccgttc atccgccgc gatgacaagt 3180
 tgacggctct ttggcacia ttggattctt tgaccggga acttaatgtc gtttctcagc 3240

 agctgttga tctgcgccag caggtttctg cctgaagcc ttectccct cccaatgcgg 3300
 tttaaaacat aaataaaaa ccagactctg tttggatttg gatcaagcaa gtgtcttgct 3360
 gtctttattt aggggttttg cgcgcgcggt agggccggga ccagcggctc cggtcgttga 3420
 gggctctgtg tatttttcc aggacgtggt aaaggtagct ctggatgttc agatacatgg 3480
 gcataagccc gtctctgggg tggagtagc accactgcag agcttcatgc tgcggggtgg 3540
 tgtttagat gatccagtgc tagcaggagc gctgggcgtg gtgcctaaaa atgtcttca 3600
 gtagcaagct gattgccagg ggcaggccct tgggtgaagt gtttaciaag cggttaagct 3660

 gggatgggtg catacgtggg gatatgagat gcatcttga ctgtatttt aggttggcta 3720
 tgttcccage catatccctc cggggattca tgttgtcag aaccaccagc acagtgtatc 3780
 cgggtgactt gggaaatttg tcatgtagct tagaaggaaa tgcgtggaag aacttggaga 3840
 cgccctgtg acctccaaga ttttccatgc attcgtccat aatgatggca atgggccac 3900
 gggcggcggc ctgggcgaag atatttctgg gatcactaac gteatagttag tgttccagga 3960
 tgagatcgtc ataggccatt tttacaaagc gcgggcggag ggtgccagac tgcggtataa 4020
 tggttccate cggcccaggg gcgtagttac cctcacagat ttaagggtgg gaaagaatat 4080

 ataagggtggg ggicttatgt agttttgtat ctgttttgca gcagccgccg ccgcatgag 4140
 caccaactcg tttgatggaa gcattgtgag ctcatatttg acaacgcgca tgccccatg 4200
 ggccggggtg cgtcagaatg tgatgggctc cagcattgat ggtcgccccg tectgccgc 4260
 aaactctact accttgacct acgagaccgt gtctggaacg ccgttggaga ctgcagcctc 4320
 cgcccccgtc tcagccgctg cagccaccgc ccgcgggatt gtgactgact ttgctttcct 4380
 gagcccgtt gcaagcagtg cagcttcccg ttcacccgc cgcatgaca agttgacggc 4440

tcttttggca caattggatt ctttgaccgc ggaacttaat gtcgtttctc agcagctgtt 4500

ggatctgcgc cagcaggttt ctgccctgaa ggcttctctc cctccaatg cggtttaaaa 4560

cataaataaa aaaccagact ctgtttggat ttggatcaag caagtgtctt getgtcttta 4620

tttaggggtt ttgcgcgcgc ggtaggcccg ggaccagcgg tctcggctgt tgagggtcct 4680

gtgtatTTTT tccaggactg ggtaaagggt actctggatg ttcagataca tgggcataag 4740

cccgtctctg gggtaggagt agcaccactg cagagcttca tgctgcgggg tgggtgttga 4800

gatgatccag tcgtagcagg agcgcctgggc gtggtgccta aaaatgtctt tcagtagcaa 4860

gctgattgcc aggggcaggc ccttgggtga agtgtttaca aagcggttaa gctgggatgg 4920

gtgcatacgt ggggatatga gatgcatctt ggactgtatt tttaggttgg ctatgttccc 4980

agccatatcc ctccggggat tcatgtttgt cagaaccacc agcacagtgt atccggtgca 5040

cttgggaaat ttgtcatgta gcttagaagg aatgcgtgg aagaacttgg agacgcctt 5100

gtgacctcca agattttcca tgcatctgtc cataatgatg gcaatgggcc cacgggcggc 5160

ggcctgggcg aagatatttc tgggatcact aacgtcatag ttgtgttcca ggatgagatc 5220

gtcatagccc atttttacaa agcgcgggcg gaggggtgcca gactgcggta taatgttcc 5280

atccggccca ggggcgtagt taccctcaca gatttgcatt tcccacgctt tgagttcaga 5340

tggggggatc atgtctacct gcggggcgat gaagaaaacg gtttccgggg taggggagat 5400

cagctgggaa gaaagcagg tcttgagcag ctgcgactta ccgcagccgg tgggcccgta 5460

aatcacacct attaccgct gcaactggta gttaagagag ctgcagctgc cgtcatccct 5520

gagcaggggg gccacttctg taagcatgtc cctgactcgc atgttttccc tgaccaaate 5580

cgccagaagg cgctcgccgc ccagcgatag cagttcttgc aaggaagcaa agtttttcaa 5640

cggtttgaga ccgtccgccg taggcatgct tttgagcgtt tgaccaagca gttccaggcg 5700

gtcccacage tcggteacct gctctacggc atctcgatcc agcatatctc ctcttttgc 5760

gggttggggc ggctttctgt gtacggcagt agtcggtgct cgtccagacg gccagggtc 5820

atgtctttcc acgggcgcag ggtctctgtc agcgtagtct gggtcacggt gaaggggtgc 5880

gctccgggct gcgcgctggc cagggtgcgc ttgaggctgg tcttctgtgt gctgaagcgc 5940

tgccggtctt cgcctgtcgc gtcggccagg tagcatttga ccatggtgtc atagtccagc 6000

ccctccggcg cgtggccctt ggcgcgcagc ttgcccttgg aggagcgcgc gcacagggg 6060

cagtgcagac ttttagggc gtagagcttg ggcgcgagaa ataccgattc cggggagtag 6120

gcatccgcgc cgcaggcccc gcagacggtc tcgattcca cgagccaggt gagctctggc 6180

cgttcggggt caaaaaccag gtttcccca tgctttttga tgcgtttctt acctctggtt 6240
 tccatgagcc ggtgtccacg ctccgtgacg aaaaggctgt ccgtgtcccc gtatacagac 6300
 ttgagaggcc tgtcctcgag cgggtttccg cggtcctcct cgtatagaaa ctccgaccac 6360
 tctgagacaa aggctcgcgt ccaggccagc acgaaggagg ctaagtggga ggggtagcgg 6420
 tcgttgtcca ctagggggtc cactcgctcc aggggtgtgaa gacacatgtc gccctttcgg 6480
 gcatcaagga aggtgattgg tttgtagggt taggccacgt gaccgggtgt tcctgaaggg 6540
 gggctataaa aggggggtggg ggcgcttcg tcctcactct cttccgcacg gctgtctgcg 6600

 agggccagct gttgggggtga gtactccctc tgaaaagcgg gcatgacttc tgcgctaaga 6660
 ttgtcagttt caaaaaacga ggaggatttg atattcacct ggcccgcggg gatgcctttg 6720
 aggggtggccg catccatctg gtcagaaaag acaatctttt tgttgtcaag cttgggtggca 6780
 aacgaccctg agagggcggt ggacagcaac ttggcgatgg agcgcagggt ttggtttttg 6840
 tcgcatcggc cgcgctcctt ggcccgatg tttagctgca cgtattcgcg cgcaacgcac 6900
 cgccattcgg gaaagacggg ggtgcgctcg tcgggcacca ggtgcacgcg ccaaccgagg 6960
 ttgtgcaggg tgacaaggtc aacgctgggt gctacctc cgcgtaggcg ctcgttggtc 7020

 cagcagaggc ggcccctctt gcgcgagcag aatggcggta gggggtctag ctgcgtctcg 7080
 tccggggggg ctgcgtccac ggtaaagacc ccgggcagca ggcgcgctc gaagtagtct 7140
 atcttgcatc ctigcaagtc tagcgcctgc tgccatgcgc gggcggcaag cgcgcgctcg 7200
 tatgggttga gtgggggacc ccatggcatg ggggtgggtga gcgcggaggc gtacatgccg 7260
 caaatgtcgt aaacgtagag gggctctctg agtattccaa gatatgtagg gtagcatctt 7320
 ccaccgcgga tgctggcgcg cacgtaatcg tatagtctg gcgagggagc gaggaggtcg 7380
 ggaccgaggt tgctacgggc gggctgctct gctcgggaaga ctatctgcct gaagatggca 7440

 tgtgagttgg atgatatgtt tggacgctgg aagacgttga agctggcgtc tgtgagacct 7500
 accgctcac gcacgaagga ggctaggag tcgcgagct tgttgaccag ctccggcgggtg 7560
 acctgcactg ctagggcgca gtagtccagg gtttccttga tgatgtcata ctatctctgt 7620
 cctttttttt tcacagctc gcggttgagg acaaaactct cgcggtcttt ccagtactct 7680
 tggatcggaa acccgtcggc ctccgaacgg taagagccta gcatgtagaa ctggttgacg 7740
 gcctgtagg cgcagcatcc cttttctac ggtagcgcgt atgcctgcgc ggccttccgg 7800
 agcggaggtg gggtagcgc aaaggtgtcc ctgacatga ctttaggta ctggtatttg 7860

 aagtcagtgt cgtcgcaccc gccctgctcc cagagcaaaa agtccgtgcg ctttttggaa 7920
 cgcgattttg gcagggcgaa ggtgacatcg ttgaagagta tctttcccgc gcgagcata 7980
 aagttgcgtg tgatgcggaa gggctccggc acctcggaac ggttgtaaat tacctgggcg 8040

gcgagcacga tctcgtcaaa gccgttgatg ttgtggccca caatgtaaag ttccaagaag 8100
 cgcgggatgc ccttgatgga aggcaatttt ttaagttcct cgtaggtgag ctcttcaggg 8160
 gagctgagcc cgtgctctga aagggccag tctgcaagat gagggttgga agcgacgaat 8220
 gagctccaca ggtcacgggc cattagcatt tgcaggtggt cgcgaaaggt cctaaactgg 8280

cgacctatgg ccattttttc tggggtgatg cagtagaagg taagcgggtc ttgttcccag 8340
 cggctccate caaggttcgc ggctaggtct cgcgcggcag tcaactagagg ctcatctccg 8400
 ccgaacttca tgaccagcat gaagggcacg agctgcttcc caaaggcccc catccaagta 8460
 taggtctcta catcgtaggt gacaaagaga cgctcggtgc gaggatgcga gccgatcggg 8520
 aagaactgga tctcccga ccaattggag gagtggctat tgatgtggtg aaagtagaag 8580
 tccttgcgac gggccgaaca ctctgtctgg cttttgtaa aacgtgcgca gtactggcag 8640
 cgggtgcacgg gctgtacatc ctgcacgagg ttgacctgac gaccgcgcac aaggaagcag 8700

agtgggaatt tgagcccctc gcctggcggg ttggctggt ggtcttctac ttcggctgct 8760
 tgtccttgac cgtctggctg ctcgagggga gttacggtgg atcggaccac cacgccgcgc 8820
 gagcccaaaag tcagatgctc cgcgcgcggc ggtcggagct tgatgacaac atcgcgcaga 8880
 tgggagctgt ccatggtctg gagctcccgc ggctcaggt caggcgggag ctctgcagg 8940
 ttacctcgc atagacgggt cagggcgcgg gctagatcca ggtgatacct aatttcagg 9000
 ggctggttgg tggcggcgtc gatggcttgc aagaggccgc atccccggc gcgactacg 9060
 glaccgcgcg gcgggcgggt ggccgcgggg gtgtccttgg atgatgcatc taaaagcgg 9120

gacgcgggcg agccccgga ggtagggggg gctccggacc cgccgggaga gggggcaggg 9180
 gcacgtcggc gccgcgcgcg ggcaggagct ggtgctgcgc gcgtaggttg ctggcgaacg 9240
 cgacgacgcg gcggttgatc tctgaaatct ggccctctg cgtgaagacg acgggcccg 9300
 tgagcttgaa cctgaaagag agttcgacag aatcaattc ggtgtcgttg acggcggcct 9360
 ggcgaaaat ctctgcacg tctctgagt tgccttgata ggcatctcg gccatgaact 9420
 gctcgatctc ttctctgg agatctccgc gtcggctcgc ctccaggtg gcggcgaggt 9480
 cgttggaat gcgggccatg agctcgaga aggcgttgag gcctccctcg ttccagacgc 9540

ggctgtagac cacccccct tcggcatcgc gggcgcgat gaccacctgc gcgagattga 9600
 gctccacgtg ccgggcgaag acggcgtagt ttgcaggcg ctgaaagagg tagttgaggg 9660
 tggtagcggg gtgttctgcc acgaagaagt acataacca gcgtcgaac gtggattcgt 9720
 tgatacccc caaggcctca aggcctcca tggcctcgta gaagtcacg gcgaagtga 9780
 aaaactggga gttgcgcgc gacacggtta actcctctc cagaagacgg atgagctcgg 9840
 cgacagtgc gcgcacctcg cgctcaaagg ctacagggc ctcttcttct tcttcaatct 9900

cctcttccat aagggcctcc ctttcttctt cttctggcgg cggtagggga ggggggacac 9960

 ggcggcgacg acggcgcacc gggaggcggg cgacaaagcg ctcgatcatc tccccgcggc 10020
 gacggcgcat ggtctcggtg acggcgcggc cgttctcgcg gggcgcgagt tggagacgc 10080
 cccccgtcat gtcccgggta tgggttggcg gggggctgcc atgcggcagg gatcggcgc 10140
 taacgatgca tctcaacaat tgttgtgtag gtactccgcc gccgagggac ctgagcgagt 10200
 ccgcatcgac cggatcggaa aacctctega gaaaggcgtc taaccagtca cagtcgcaag 10260
 gtaggctgag caccgtggcg ggcggcagcg ggcggcggtc ggggttgttt ctggcggagg 10320
 tgctgctgat gatgtaatta aagtaggcgg tcttgagacg gcggatggtc gacagaagca 10380

 ccatgtcctt gggtagggcc tgctgaatgc gcaggcggtc ggccatgccc caggcttctg 10440
 tttgacatcg gcgcaggctt ttgtagtagt cttgcatgag ctttctacc ggcacttctt 10500
 cttctccttc ctctgtctct gcactctctt catctatcgc tgcggcggcg gcggagtttg 10560
 gccgtagggt gcgcccctt cctcccatgc gtgtgacccc gaagcccctc atcggctgaa 10620
 gcagggctag gtcggcgaca acgcgctcgg ctaatatggc ctgctgcacc tgcgtgaggg 10680
 tagactggaa gtcatccatg tccacaaagc ggtggtagtc gccctgttg atggtgtaag 10740
 tgcagttggc cataacggac cagttaacgg tctggtgacc cggctgcgag agctcggtgt 10800

 acctgagacg cgagtaagcc ctcgagtcaa atacgtagtc gttgcaagtc cgcaccaggt 10860
 actggtatcc caccaaaaag tgcggcggcg gctggcggta gaggggccag cgtagggtgg 10920
 ccggggctcc gggggcgaga tcttccaaca taaggcgatg atatccgtag atgtacctgg 10980
 acatccaggt gatgccggcg gcggtggtgg aggcgcggcg aaagtgcgg acgcggttc 11040
 agatgttgcg cagcggcaaa aagtgtcca tggtcgggac gctctggccg gtcaggcgcg 11100
 cgcaatcgtt gacgctctag accgtcaaaa aggagagcct gtaagcgggc actcttccgt 11160
 ggtctggtgg ataaattcgc aagggtatca tggcggacga ccggggttcg agccccgtat 11220

 ccggccgtcc gccgtgatcc atgcggttac cggccgctg tcgaaccag gtgtgcgacg 11280
 tcagacaacg ggggagtgtc ctttttggct tcttccagg cgcggcggct gctgcgctag 11340
 cttttttggc cactggccgc gcgcagcgta agcggtagg ctggaaagcg aaagcattaa 11400
 gtggctcgtc cctgtagcc ggagggttat tttccaaggg ttgagtcgcg ggacccccgg 11460
 ttcgagtctc ggaccggcgc gactcggcgc aacgggggtt tgccctcccg tcatgcaaga 11520
 ccccgttgc aaattcctcc ggaaacaggg acgagcccct tttttgcttt tcccagatgc 11580
 atccggtgct gcggcagatg cgccccctc ctgagcagcg gcaagagcaa gagcagcggc 11640

agacatgcag ggcaccctcc cctcctccta ccgctcagg aggggcgaca tccgcggttg 11700
 acgcggcagc agatggtgat tacgaacccc cgcggcgccg ggcccggcac tacctggact 11760
 tggaggaggg cgagggcctg gcgcggctag gagcgccctc tcctgagcgg cacccaaggg 11820
 tgcagctgaa gcgtgatagc cgtgaggcgt acgtgccgcg gcagaacctg tttcgcgacc 11880
 gcgagggaga ggagcccagc gagatgcggg atcgaagt ccacgcaggc cgcgagctgc 11940
 ggcatggcct gaatcgcgag cggttgctgc gcgaggagga ctttgagccc gacgcgcgaa 12000
 ccgggattag tcccgcgcgc gcacacgtgg cggcccgcga cctggtaacc gcatacgagc 12060

 agacggtgaa ccaggagatt aactttcaaa aaagctttaa caaccacgtg cgtacgcttg 12120
 tggcgcgcga ggaggtggct ataggactga tgcactctgt ggactttgta agcgcgctgg 12180
 agcaaaacc aaatagcaag ccgctcatgg cgcagctgtt cttatagtg cagcacagca 12240
 gggacaacga ggcatcagg gatgcgctgc taaacatagt agagcccagc ggccgctggc 12300
 tgctcgattt gataaacatc ctgcagagca tagtggtgca ggagcgcagc ttgagcctgg 12360
 ctgacaaggt ggccgccatc aactattcca tgcttagcct gggcaagttt tacgcccga 12420
 agatafacca tacccttac gttcccatag acaaggaggt aaagatcgag gggttctaca 12480

 tgcgcatggc gctgaagtg cttaccttga gcgacgacct gggcgtttat cgcaacgagc 12540
 gcatccacaa ggccgtgagc gtgagccggc ggcgcgagct cagcgaccgc gagctgatgc 12600
 acagcctgca aagggccctg gctggcacgg gcagcggcga tagagaggcc gactectact 12660
 ttgacgcggg cgctgacctg cgctgggccc caagccgacg cgccctggag gcagctgggg 12720
 ccggacctgg gctggcggtg gcaccgcgc gcgctggcaa cgtcggcggc gtggaggaat 12780
 atgacgagga cgatgagtac gagccagagg acggcgagta ctaagcggtg atgtttctga 12840
 tcagatgatg caagacgcaa cggaccggc ggtgcgggcg gcgctgcaga gccagccgtc 12900

 cggcctaac tccacggagc actggcgeca ggtcatggac cgcacatgt cgctgactgc 12960
 gcgcaatcct gacgcgttcc ggacgcagcc gcaggccaac cggctctccg caattctgga 13020
 agcggtggtc ccggcgcgcg caaacccac gcacgagaag gtgctggcga tcgtaaacgc 13080
 gctggccgaa aacagggcca tccggcccga cgaggccggc ctggtctacg acgcgctgct 13140
 tcagcgcgtg gctcgttaca acagcggcaa cgtgcagacc aacctggacc ggctggtggg 13200
 ggatgtgcgc gaggccgtgg cgcagcgtga gcgcgcgag cagcagggca acctgggctc 13260
 catggttgca ctaaagcct tcctgagtac acagcccgc aacgtgccgc ggggacagga 13320

 ggactacacc aactttgiga gcgcaactgc gctaagtgtg actgagacac cgcaaagtga 13380
 ggtgtaccag tctgggccag actatTTTTT ccagaccagt agacaaggcc tgcagaccgt 13440
 aaacctgagc caggctttca aaaacttgca ggggctgtgg ggggtgcggg ctcccacagg 13500

cgaccgcg accgtgtcta gcttgctgac gcccaactcg cgcctgttgc tgctgctaat 13560
 agcgcccttc acggacagtg gcagcgtgtc ccgggacaca tacctaggtc acttgctgac 13620
 actgtaccgc gaggccatag gtcaggcgca tgtggacgag catactttcc aggagattac 13680
 aagtgtcagc cgcgctgg ggcaggagga cacgggcagc ctggaggcaa ccctaaacta 13740

cctgctgacc aaccggcggc agaagatccc ctggttgac agtttaaca gcgaggagga 13800
 gcgcattttg cgctacgtgc agcagagcgt gagccttaac ctgatgcgac acggggtaac 13860
 gccacgctg gcgctggaca tgaccgcgca caacatggaa ccgggcatgt atgcctcaaa 13920
 ccggccgttt atcaaccgcc taatggacta ctgcatcgc gcggccgccc tgaaccccga 13980
 gtatttcacc aatgccatct tgaaccccga ctggctaccg cccctggtt tctacaccgg 14040
 gggattcgag gtgcccagg gtaacgatgg attcctctgg gacgacatag acgacagcgt 14100
 gttttcccc caaccgcaga cctgctaga gttgcaacag cgcgagcagg cagaggcggc 14160

gctgcgaaag gaaagcttcc gcaggccaag cagcttgtcc gatctaggcg ctgcggcccc 14220
 gcggtcagat gctagtagcc cattccaag ctgataggg tctcttacc gactcgcac 14280
 caccgcccc cgctgtgg gcgaggagga gtacctaac aactcgctgc tgcagccgca 14340
 gcgcgaaaaa aacctgcctc cggcatttcc caacaacggg atagagagcc tagtggacaa 14400
 gatgagtaga tggaagacgt acgcgcagga gcacaggac gtgccaggcc cgcgcccgcc 14460
 caccgctcgt caaaggcagc accgtcagcg ggtctggtg tgggaggacg atgactcggc 14520
 agacgacagc agcgtcctgg atttgggagg gaggggcaac ccgtttgcgc accttcgccc 14580

caggctgggg agaatgtttt aaaaaaaaaa aaagcatgat gcaaaataaa aaactacca 14640
 aggccatggc accgagcgtt ggttttcttg tattcccctt agtatgcggc gcgcgcgat 14700
 gtataggaa ggtcctctc cctctacga gagtgtggtg agcgcggcgc cagtggcggc 14760
 ggcgctgggt tctcccctcg atgctcccct ggaccgccc tttgtgcctc cgcggtacct 14820
 gcggcctacc ggggggagaa acagcatccg ttactctgag ttggcacccc tattcgacac 14880
 caccgctgtg tactgtgtg acaacaagtc aacggatgtg gcatccctga actaccagaa 14940
 cgaccacagc aactttctga ccacggteat tcaaaacaat gactacagcc cgggggaggc 15000

aagcacacag accatcaatc ttgacgaccg gtcgactgg ggcggcgacc tgaaaacat 15060
 cctgcatacc aacatgccaa atgtgaacga gttcatgttt accaataagt ttaaggcgcg 15120
 ggtgatggtg tcgctctgac ctactaagga caatcaggtg gagctgaaat acgagtgggt 15180
 ggagttcacg ctgcccagg gcaactactc cgagaccatg accatagacc ttatgaacaa 15240
 cgcgatcgtg gacgactact tgaaagtggg cagacagaac ggggttctgg aaagcgacat 15300
 cggggtaaag ttgacaccc gcaacttcag actggggttt gaccccgca ctggtcttgt 15360

catgcctggg gtatatacaa acgaagcctt ccatccagac atcattttgc tgccaggatg 15420

 cggggtggac ttcaccaca gccgcctgag caacttgttg ggcatccgca agcggcaacc 15480
 ctccaggag ggettttaga tcacctacga tgatctggag ggtgtaaca ttcccgaact 15540
 gttgatgtg gacgcctacc aggcgagctt gaaagatgac accgaacagg gcgggggtgg 15600
 cgcagcggc agcaacagca gtggcagcgg cgcggaagag aactccaac cggcagccgc 15660
 ggcaatgcag ccggtggagg acatgaacga tcatgccatt cgcggcgaca cttttgccac 15720
 acgggctgag gagaagcgcg ctgaggccga agcagcggcc gaagctgccg cccccctgc 15780
 gcaaccgag gtcgagaagc ctcagaagaa accggtgatc aaaccctga cagaggacag 15840

 caagaaacgc agttacaacc taataagcaa tgacagcacc ttcaccagt accgcagctg 15900
 gtacctgca tacaactacg gcgacctca gaccggaatc cgctcatgga cctgctttg 15960
 cactcctgac gtaacctgcg gctcggagca ggtctactgg tcgttgccag acatgatgca 16020
 agaccccgct accttccgct ccacgcgcca gatcagcaac tttccggtgg tgggcgccga 16080
 gctgttgccc gtgcactcca agagcttcta caacgaccag gccgtctact cccaactcat 16140
 ccgccagttt acctctctga cccacgtgtt caatcgettt cccgagaacc agattttggc 16200
 gcgcccgcca gccccacca tcaccaccgt cagtgaaaac gttcctgctc tcacagatca 16260

 cgggacgcta ccgctgcgca acagcatcgg aggagtccag cgagtgacca ttactgacgc 16320
 cagacgccgc acctgccct acgtttacaa ggccctgggc atagtctcgc cgcgctcct 16380
 atcgagccgc actttttgag caagcatgtc catccttata tcgccagca ataacacagg 16440
 ctggggcctg cgttcccaa gcaagatgtt tggcggggcc aagaagcgt cggaccaaca 16500
 cccagtgcgc gtgcgcgggc actaccgcgc gcctggggc gcgcacaaac gcggccgcac 16560
 tgggcgcacc accgtgatg acgccatcga cgcggtggtg gaggagcgc gcaactacac 16620
 gcccacgccc ccaccagtgt ccacagtgga cgcggccatt cagaccgtgg tgcggggagc 16680

 ccggcgtat gctaaaatga agagacggcg gaggcgcgta gcacgtgcc accgccgccc 16740
 accggcaact gcccccac gcgcggcggc ggcctgctt aaccgcgcac gtgcaccgg 16800
 ccgacggcg gccatgcggg ccgctcgaag gctggccgcg ggtattgtca ctgtgcccc 16860
 caggtccagg cgacgagcgg ccgccgagc agcccgggc attagtgcta tgactcaggg 16920
 tcgagggggc aacgtgtatt ggggtcgcga ctcggttagc ggctgcgcg tgcccgtgcg 16980
 caccgcccc ccgcgcaact agattgcaag aaaaaactac ttagactcgt actgttztat 17040
 gtatccagc gcggcggcgc gcaacgaagc tatgtccaag cgcaaatca aagaagagat 17100

gctccaggtc atcgcgccgg agatctatgg cccccgaag aaggaagagc aggattacaa 17160
 gccccgaaag ctaaagcggg tcaaaaagaa aaagaaagat gatgatgatg aacttgacga 17220
 cgagggtgaa ctgctgcacg ctaccgcgcc caggcgacgg gtacagtgga aaggtcgacg 17280
 cgtaaaacgt gttttgcgac ccggcaccac cgtagtcttt acgccccgtg agcgctccac 17340
 ccgcacctac aagcgcgtgt atgatgaggt gtacggcgac gaggacctgc ttgagcaggc 17400
 caacgagcgc ctcggggagt ttgcctacgg aaagcgcat aaggacatgc tggcgttgcc 17460
 gctggacgag ggcaacccaa cacctagcct aaagcccgtg aactgcagc aggtgctgcc 17520

 cgcgcttgca ccgtccgaag aaaagcgcgg cctaaagcgc gagtctggtg acttggcacc 17580
 caccgtgcag ctgatggtag ccaagcgcga gcgactggaa gatgtcttgg aaaaaatgac 17640
 cgtggaacct gggctggagc ccgaggtccg cgtgcgcca atcaagcagg tggcgccggg 17700
 actggcgctg cagaccgtgg acgttcagat acccaactacc agtagcacca gtattgccac 17760
 cgccacagag ggcatggaga cacaacgtc cccggttgcc tcagcgggtg cggatgccgc 17820
 ggtgcaggcg gtcgctgcgg ccgctccaa gacctctac gaggtgcaaa cggaccctg 17880
 gatgtttcgc gtttcagccc cccggcgccc gcgcccgtcg aggaagtacg gcgcccag 17940

 cgcgctactg cccgaatatg ccctacatcc ttccattgcg cctacccccg gctatcgtgg 18000
 ctacacctac cgccccagaa gacgagcaac taccgcagc cgaaccacca ctggaacccg 18060
 ccgccccgt cgccgtcgc agcccgtgct ggccccgatt tccgtgcga ggggtgctcg 18120
 cgaaggaggc aggaccctgg tgctgccaac agcgcgctac caccagca tcgtttaaaa 18180
 gccggtcttt gtggttcttg cagatatggc cctcacctgc cgcctccgtt tcccgtgcc 18240
 gggattccga ggaagaatgc accgtaggag gggcatggcc ggccacggcc tgacggcg 18300
 catgcgtcgt gcgcaccacc ggcggcgcg cgctcgcac cgtcgcacgc gcggcggtat 18360

 cctgccccte cttattccac tgatcgccgc ggcgattggc gccgtgccg gaattgcatc 18420
 cgtggccttg caggcgcaga gacactgatt aaaaacaagt tgcatgtgga aaaatcaaaa 18480
 taaaaagtct ggactctcac gctcgttgg tctgttaact atttttaga atggaagaca 18540
 tcaactttgc gtctctggcc ccgcgacacg gctcgcgcc gttcatggga aactggcaag 18600
 atatcggcac cagcaatatg agcgttggcg cttcagctg gggctcgtg tggagcggca 18660
 ttaaaaattt cggttccacc gttaagaact atggcagcaa ggcctggaac agcagcacag 18720
 gccagatgct gagggataag ttgaaagagc aaaatttcca acaaaagggtg gtagatggcc 18780

 tggcctctgg cattagcggg gtggtggacc tgccaacca ggcagtgcaa aataagatta 18840
 acagtaagct tgatccccgc cctcccgtag aggagcctcc accggcctg gagacagtgt 18900
 ctccagaggg gcgtggcgaa aagcgtccgc gccccacag ggaagaaact ctggtgacgc 18960

aaatagacga gcctccctcg tacgaggagg cactaaagca aggctgccc accaccctc 19020
 ccatcgccc catggctacc ggagtgtg gccagcacac acccgtaacg ctggacctgc 19080
 ctccccccgc cgacaccag cagaaacctg tctgccagg cccgaccgcc gttgtgttaa 19140
 cccgtcctag ccgcgcgtcc ctgcccgcg ccgccagcgg tccgcgatcg ttgcggccc 19200

 tagccagtgg caactggcaa agcacactga acagcatcgt gggctgggg gtgcaatccc 19260
 tgaagcgccg acgatgcttc tgatagctaa cgtgtcgtat gtgtgtcatg tatgcgtcca 19320
 tgtcgccgcc agaggagctg ctgagccgcc gcgcgccgc tttccaagat ggctaccct 19380
 tcgatgatgc cgcagtggc ttacatgcac atctcgggcc aggacgcctc ggagtacctg 19440
 agccccgggc tgggtgcagt ttgccgcgcc accgagacgt acttcagcct gaataacaag 19500
 tttagaacc ccacggtggc gcctacgcac gacgtgacca cagaccggtc ccagcgtttg 19560
 acgtcggtt tcatccctgt ggaccgtgag gatactgcgt actcgtacaa ggcgcggttc 19620

 accctagctg tgggtgataa ccgtgtgctg gacatggctt ccacgtactt tgacatccgc 19680
 ggctgtctgg acaggggccc tacttttaag ccctactctg gcactgccta caacgcctg 19740
 gctcccaagg gtcccccaa tccctgcgaa tgggatgaag ctgctactgc tcttgaata 19800
 aacctagaag aagaggacga tgacaacgaa gacgaagtag acgagcaagc tgagcagcaa 19860
 aaaactcacg tatttggca ggcgccttat tctggtataa atattacaaa ggagggtatt 19920
 caaataggtg tgaaggtca aacacctaaa tatgccgata aaacatttca acctgaacct 19980
 caaataggag aatctcagtg gtacgaaaca gaaattaatc atgcagctgg gagagtcta 20040

 aaaaagacta ccccaatgaa acctgttac ggttcatatg caaaaccac aatgaaaat 20100
 ggagggcaag gcattcttgt aaagcaacaa aatggaaagc tagaaagtca agtggaaatg 20160
 caattttct caactactga ggcagccgca ggcaatggtg ataacttgac tcttaaagt 20220
 gtattgtaca gtgaagatgt agatatagaa accccagaca ctcataattc ttacatgccc 20280
 actattaagg aaggtaactc acgagaacta atggccaac aatctatgcc caacagcct 20340
 aattacattg cttttaggga caattttatt ggtctaattg attacaacag cacgggtaat 20400
 atgggtgttc tggcgggcca agcatcgcag ttgaatgctg ttgtagattt gcaagacaga 20460

 aacacagagc tttcatacca gcttttgcct gattccattg gtgatagaac caggtacttt 20520
 tctatgtgga atcaggctgt tgacagctat gatccagatg ttagaattat tgaaaatcat 20580
 ggaactgaag atgaacttcc aaattactgc tttccactgg gaggtgtgat taatacagag 20640
 actcttacca aggtaaaacc taaaacaggt caggaaaatg gatgggaaaa agatgctaca 20700
 gaattttcag ataaaaatga aataagagtt ggaataaatt ttgcatgga aatcaatcta 20760
 aatgccaacc tgtggagaaa tttctgtac tccaacatag cgctgtattt gcccgacaag 20820

ctaaagtaca gtcccttcaa cgtaaaaatt tctgataacc caaacaccta cgactacatg 20880

 aacaagcgag tggiggctcc cgggctagtg gactgctaca ttaaccttgg agcacgctgg 20940
 tcccttgact atatggacaa cgteaacceca ttaaccacc accgcaatgc tggcctgcgc 21000
 taccgctcaa tgttgctggg caatggtcgc tatgtgcct tccacatcca ggtgcctcag 21060
 aagttctttg ccattaaaaa cctccttctc ctgccgggct catacaccta cgagtggaac 21120
 ttcaggaagg atgttaacat ggtttctgcag agctccctag gaaatgacct aagggttgac 21180
 ggagccagca ttaagtttga tagcatttgc ctttacgcca ctttcttccc catggcccac 21240
 aacaccgctt ccacgcttga ggccatgctt agaaacgaca ccaacgacca gtcctttaac 21300

 gactatctct ccgccgcaa catgctctac cctatacccg ccaacgctac caacgtgccc 21360
 atatccatcc cctcccgcaa ctgggcggct ttccgcggct gggccttac gcgccttaag 21420
 actaaggaaa ccccatcact gggctcgggc tacgacctt attacaccta ctctgctct 21480
 ataccctacc tagatggaac cttttacct aaccacacct ttaagaaggt ggccattacc 21540
 tttgactctt ctgtcagctg gcttggaat gaccgcctgc ttaccccaa cgagtttgaa 21600
 attaagcgtt cagttgacgg ggagggttac aacgttgcce agtgtaacat gaccaaagac 21660
 tggttcctgg tacaatgct agctaactat aacattggct accagggtt ctatatcca 21720

 gagagctaca aggaccgat gtactcttc tttagaaact tccagccat gagccgtcag 21780
 gtggtggatg atactaaata caaggactac caacaggtgg gcatcctaca ccaacacaac 21840
 aactctggat ttgttgcta ctttgcctcc accatgcgcg aaggacaggc ctacctgct 21900
 aacttccctt atccgcttat aggcaagacc gcagttgaca gcattacca gaaaaagttt 21960
 ctttgcgac gcacccttg gcgcatcca ttctccagta actttatgtc catgggcgca 22020
 ctacagacc tgggcaaaa ctttctctac gccaaactcg cccacgcgct agacatgact 22080
 tttgaggtgg atcccatgga cgagccacc cttctttatg tttgtttga agtctttgac 22140

 gtggtccgtg tgcaccagcc gcaccgcgcc gtcacgaaa ccgtgtacct gcgcacgccc 22200
 ttctcggcgg gcaacgccac aacataaaga agcaagcaac atcaacaaca gctgccgcca 22260
 tgggctccag tgagcaggaa ctgaaagcca ttgtcaaaga tcttggttgt gggccatatt 22320
 ttttggcac ctatgacaag cgctttccag gctttgttc tccacacaag ctgcctgcg 22380
 ccatagtcaa tacggccggt cgcgagactg ggggcgtaca ctggatggcc tttgctgga 22440
 acccgactc aaaaacatgc tacctctttg agccctttgg ctttctgac cagcgactca 22500
 agcaggttta ccagtttgag tacgagtcac tctgcgccc tagcgccatt gcttcttccc 22560

ccgaccgctg tataacgctg gaaaagtcca cccaaagcgt acaggggccc aactcggccg 22620
 cctgtggact attctgctgc atgtttctcc agccttttgc caactggccc caaactcca 22680
 tggatcacia ccccaccatg aaccttatta cgggggtacc caactccatg ctcaacagtc 22740
 cccaggtaca gcccacctg cgtcgaacc aggaacagct ctacagcttc ctggagcgcc 22800
 actcgccta ctccgcagc cacagtgcgc agattaggag cgccacttct ttttgcact 22860
 tgaaaaacat gtaaaaaataa tgtactagag acactttcaa taaaggcaaa tgcttttatt 22920
 tgtacactct cgggtgatta tttaccccca cccttgccgt ctgcgccgtt taaaaatcaa 22980

 aggggttctg ccgcgatcg ctatgcgcca ctggcagga cacgttgcga tactggtgtt 23040
 tagtgcctca cttaaaactca ggcacaacca tccgcggcag ctcggtgaag ttttactcc 23100
 acaggctgcg caccatcacc aacgcgttta gcaggtcggg cgccgatac ttgaagtgc 23160
 agttggggcc tccgccctg gcgcgcgagt tgcgatacac agggttgcag cactggaaca 23220
 ctatcagcgc cgggtgggtc acgttggcca gcacgctctt gtcggagatc agatccgct 23280
 ccaggtctc cgcgttgctc agggcgaacg gagtcaactt tggtagctgc cttcccaaaa 23340
 agggcgcgtg cccaggcttt gagttgact cgcaccgtag tggcatcaaa aggtgaccgt 23400

 gcccgtctg ggcgttagga tacagcgcct gcataaaagc cttgatctgc ttaaaagcca 23460
 cctgagcctt tgcgccttca gagaagaaca tgcgcaaga cttgccgga aactgattgg 23520
 ccggacagge cgcgtcgtgc acgcagcacc ttgcgtcggg gttggagatc tgcaccat 23580
 ttcggcccca ccggttcttc acgatcttgg ccttgctaga ctgctcttc agcgcgcgt 23640
 gcccgtttc gctcgtcaca tccatttcaa tcacgtctc cttatttatc ataatgcttc 23700
 cgtgtagaca cttaagctcg ccttcgatct cagcgcagcg gtgcagccac aacgcgcagc 23760
 ccgtgggctc gtgatgctt taggtcacct ctgcaaacga ctgcaggtac gcctgcagga 23820

 atcgccecat catcgtcaca aaggcttgt tgetggtgaa ggtcagctgc aaccgcgggt 23880
 gctcctcgtt cagccaggtc ttgcatacgg ccgccagagc ttccacttgg tcaggcagta 23940
 gtttgaagtt cgcctttaga tcgttatcca cgtggtactt gtccatcagc gcgcgcgag 24000
 cctccatgcc ctctcacc gcagacaaga tcggcacact cagcgggttc atcacgtaa 24060
 tttcacttcc cgttcgctg ggctcttct ctctctcttg cgtccgata ccacgcgcca 24120
 ctgggtcgtc ttattcagc cgccgactg tgcgcttacc tctttgcca tgcttgatta 24180
 gcaccggtgg gttgctgaaa cccaccattt gtagcgcac atcttctctt tcttctcgc 24240

 tgtccacgat tacctctggt gatgcccggc gctcgggctt gggagaaggc cgcttctttt 24300
 tcttcttggg cgcaatggcc aaatccgccg ccgaggtcga tggccgcggg ctgggtgtgc 24360
 gcggcaccag cgcgtcttgt gatgagtctt cctcgtctc ggactcgata cgccgctca 24420

tccgcTTTT tggggcgcc cggggaggcg gcggcgacgg ggacggggac gacacgtcct 24480
 ccatggttgg gggacgtcgc gccgcaccgc gtcgcgctc gggggtggtt tcgcgtgct 24540
 cctcttccc actggccatt tccttctcct ataggcagaa aaagatcatg gagtcagtcg 24600
 agaagaagga cagcctaacc gccccctctg agttcgccac caccgcctcc accgatgccg 24660

 ccaacgcgcc taccacctic cccgtcgagg cacccccgt tgaggaggag gaagtgatta 24720
 tcgagcagga cccaggtttt gtaagcgaag acgacgagga ccgctcagta ccaacagagg 24780
 ataaaaagca agaccaggac aacgcagagg caaacgagga acaagtcggg cggggggacg 24840
 aaagcatgg cgactaccta gatgtgggag acgacgtgct gttgaagcat ctgcagcgc 24900
 agtgcccat taictgcgac gcgttgcaag agcgcagcga tgtgccctc gccatagcgg 24960
 atgtcagcct tgctacgaa cgccacctat tctcaccgcg cgtaccccc aaacccaag 25020
 aaaacggcac atgcgagccc aaccgcgcc tcaacttcta cccgtatit gccgtgccag 25080

 aggtgcttgc cacctatcac atctttttcc aaaactgcaa gataccccta tctgcccgtg 25140
 ccaaccgcag ccgagcggac aagcagctgg ccttgcggca gggcgctgtc atacctgata 25200
 tcgcctgct caacgaagtg ccaaaaatct ttgagggtct tggacgcgac gagaagcgcg 25260
 cggcaaacgc tctgcaacg gaaaacagcg aaaatgaaag tcaactctgga gtgttggtgg 25320
 aactcgaggg tgacaacgcg cgctagccg tactaaaacg cagcatcgag gtcacccact 25380
 ttgcctacc ggcacttaac ctacccccca aggtcatgag cacagtcag agtgagctga 25440
 tcgtgcgccg tgcgcagccc ctggagaggg atgcaaattt gcaagaacaa acagaggagg 25500

 gcctaccgc agttggcgac gagcagctag cgcgtggct tcaaacgcgc gagcctgccg 25560
 acttgaggga gcgacgaaa ctaatgatgg ccgcagtgct cgttaccgtg gagcttgagt 25620
 gcatgcagc gtcttttct gaccgggaga tgcagcga gctagaggaa acattgcact 25680
 acacctttcg acaggetac gtacccagg cctgcaagat ctccaacgtg gagctctgca 25740
 acctggtctc ctaccttga atttgacg aaaaccgct tgggcaaac gtgcttcatt 25800
 ccacgtcaa gggcgagggc gcgccgact acgtccgca ctgcgtttac ttatttctat 25860
 gctacacctg gcagacggcc atggcgctt ggccagcagtg cttggaggag tgcaacctca 25920

 aggagctgca gaaactgcta aagcaaaact tgaaggacct atggacggcc ttcaacgagc 25980
 gctccgtggc cgcgcacctg gcggacatca ttttccccga acgctgctt aaaacctgc 26040
 aacaggtct gccagacttc accagtcaaa gcatgttga gaactttagg aactttatcc 26100
 tagagcgtc aggaatcttg cccgccact gctgtgact tcctagcgac tttgtgcca 26160
 ttaagtagc cgaatgccct ccgcccttt ggggccaactg ctacctctg cagctagcca 26220
 actacctg ctaccactct gacataatgg aagacgtgag cggtagcgt ctactggagt 26280

gtcactgtcg ctgcaaccta tgcaacccgc accgctccct ggtttgcaat tgcagctgc 26340

 ttaacgaaag tcaattatc ggtacctttg agctgcaggg tccctcgct gacgaaaagt 26400
 ccgcgctcc ggggttgaaa ctcactccgg gctgtggac gteggcttac cttcgcaaat 26460
 ttgtacctga ggactaccac gccacgaga ttaggttcta cgaagaccaa tcccgccgc 26520
 ctaatcgga gcttaccgc tgcgtatta ccagggccca cattcttggc caattgcaag 26580
 ccatcaaca agcccgcaa gagtttctgc tacgaaaggg acggggggtt tacttggacc 26640
 cccagtccgg cgaggagctc aaccaatcc cccgcccgc gcagccctat cagcagcagc 26700
 cgcgggccct tgcttccag gatggcacc aaaaagaagc tgcagctgcc gccgccacc 26760

 acggacgagg aggaatactg ggacagttag gcagaggagg ttttggacga ggaggaggag 26820
 gacatgatgg aagactggga gacctagac gaggaagctt ccgaggtcga agaggtgtca 26880
 gacgaaaac cgtcacctc ggtcgcattc cctcgcggg cgcccagaa atcgcaacc 26940
 ggttccagca tggctacaac ctccgctcct caggcggcg cggcactgcc gtttcgcca 27000
 cccaaccgta gatgggacac cactggaacc agggccggtg agtccaagca gccgcccgcg 27060
 ttagcccaag agcaacaaca gcgccaagc taccgctcat ggcgcgggca caagaacgc 27120
 atagttgctt gcttgaaga ctgtgggggc aacatctct tcgcccgcg ctttcttctc 27180

 taccatcacg gcgtggcctt ccccgtaac atcctgcatt actaccgtca tctctacagc 27240
 ccatactgca ccggcggcag cggcagcaac agcagcggcc acacagaagc aaaggcgacc 27300
 ggatagcaag actctgaca agcccagaa atccacagcg gcggcagcag caggaggagg 27360
 agcgtcgtc ctggcgcca acgaaccct atcgaccgc gacttagaa acaggatctt 27420
 tcccactctg tatgctatat ttcaacagag caggggccaa gaacaagagc tgaataaaa 27480
 aaacaggtct ctgcgatcc taccgcag ctgctgtat cacaaaagc aagatcagct 27540
 tcgggcacg ctggaagacg cggaggctct cttcagtaaa tactgcgcgc tgactctaa 27600

 ggactagttt cgcgccctt ctcaattta agcgcgaaa ctacgtcatc tccagcggcc 27660
 acaccggcg ccagcacctg ttgtcagcgc cattatgagc aaggaaatc ccacgccta 27720
 catgtggagt taccagccac aaatgggact tgcggctgga gctgccaag actactcaac 27780
 ccgaataaac tacatgagc cgggaccca catgatatc cgggtcaac gaatacgcgc 27840
 ccaccgaaac cgaattctc tggaacagc ggtattacc accacacct gtaataacct 27900
 taatccccgt agttggccc ctgcccctgt gtaccaggaa agtcccgtc ccaccactgt 27960
 ggtacttccc agagacgcc aggccgaagt tcagatgact aactcaggg gcagcttgc 28020

gggcggcttt cgtcacaggg tgcggtcgcc cgggcagggt ataactcacc tgacaatcag 28080
 agggcgaggt attcagctca acgacagatc ggtgagctcc tcgcttggtc tccgtccgga 28140
 cgggacatth cagatcggcg gcgcccggcg ctcttcattc acgcctcgtc aggcaatcct 28200
 aactctgcag acctcgtcct ctgagccgcg ctctggaggc attggaactc tgcaatttat 28260
 tgaggagttt gtgccaatcg tctactttaa cccttctcgc ggacctccc gccactatcc 28320
 ggatcaatth attcctaact ttgacgcggt aaaggactcg gcggacggct acgactgaat 28380
 gttaagtgga gaggcagagc aactgcgcct gaaacacctg gtccactgic gccgccacaa 28440

 gtgctttgcc cgcgactccg gtgagttttg ctactttgaa ttgcccagg atcatatcga 28500
 gggcccggcg cacggcgtcc ggcttaccgc ccagggagag cttgcccgtc gcctgattcg 28560
 ggagtttacc cagcgcctcc tgctagttag gcgggacagg ggacctgtg ttctcactgt 28620
 gatttgcaac tgcctaacc ctggattaca tcaagatctt tgttgccatc tctgtgctga 28680
 gtataataaa tacagaaatt aaaatatact ggggctccta tcgccatcct gtaaacgcca 28740
 ccgtcttcac ccgccaagc aaaccaaggc gaaccttacc tggactttt aacatctctc 28800
 cctctgtgat ttacaacagt ttcaaccag acggagttag tctacgagag aacctctccg 28860

 agctcagcta ctccatcaga aaaaacacca ccctccttac ctgccgggaa cgtacgagtg 28920
 cgtcaccggc cgtgcacca cacctaccgc ctgaccgtaa accagacttt tccggacag 28980
 acctcaataa ctctgtttac cagaacagga ggtgagctta gaaaacctt agggatttag 29040
 gccaaaggcg cagctactgt ggggtttatg aacaattcaa gcaactctac gggctattct 29100
 aattcaggtt tctctagaat cggggttggg gtatttctct gtcttgtgat tctctttatt 29160
 ctataactaa cgcttctctg cctaaggctc gccgcctgct gtgtgcacat ttgcatttat 29220
 tgtcagcttt ttaaacgctg gggctgccac ccaagatgat taggtacata atcctaggtt 29280

 tactcaccct tgcgtcagcc cacggtacca cccaaaagggt ggattttaag gagccagcct 29340
 gtaatgttac attcgcagct gaagctaag agtgcaccac tcttataaaa tgcaccacag 29400
 aacatgaaaa gctgcttatt cgccacaaaa acaaaattgg caagtatgct gtttatgcta 29460
 tttggcagcc aggtgacact acagagtata atgttacagt tttccagggt aaaagtcata 29520
 aaacttttat gtatactttt ccattttatg aaatgtgcca cattaccatg tacatgagca 29580
 aacagtataa gttgtggccc ccacaaaatt gtgtggaaaa cactggcact ttctgctgca 29640
 ctgctatgct aattacagtg ctgctttgg tctgtaccct actctatatt aaatacaaaa 29700

 gcagacgcag ctttattgag gaaaagaaaa tgccttaatt tactaagtta caaagctaat 29760
 gtcaccacta actgctttac tcgctgcttg caaaacaaat tcaaaaagtt agcattataa 29820
 ttagaatagg atttaaaccc cccggtcatt tctgtctcaa taccattccc ctgaacaatt 29880

gactctatgt gggatatgct ccagcgctac aaccttgaag tcaggcttcc tggatgtcag 29940
catctgactt tggccagcac ctgtcccgcg gatttgttcc agtccaacta cagcgacca 30000
ccctaacaga gatgaccaac acaaccaacg cggccgccgc taccggactt acatctacca 30060
caaatacacc ccaagtttct gcctttgtca ataactggga taacttgggc atgtggtggt 30120

tctccatage gcttatgttt gtatgcctta ttattatgtg gctcatctgc tgcctaaagc 30180
gcaaacgcgc cggaccacce atctatagtc ccatcattgt gctacacca aacaatgatg 30240
gaatccatag atiggacgga ctgaaacaca tgttcttttc tcttacagta tgattaaatg 30300
agacatgatt cctcgagttt ttatattact gacccttgtt gcgctttttt tgtgctgct 30360
ccacattggc tgcggtttct cacatcgaag tagactgcat tccagccttc acagtctatt 30420
tgctttacgg atttgtcacc ctcacgctca tctgcagcct catcactgtg gtcacgcct 30480
ttatccagtg cattgactgg gtctgtgtgc gctttgcata tctcagacac catccccagt 30540

acagggacag gactatagct gagcttctta gaattcttta attatgaaat ttactgtgac 30600
ttttctgctg attatttgca ccctatctgc gttttgttcc cggacctcca agcctcaaag 30660
acatatatca tgcagattca ctcgtatatg gaatattcca agttgctaca atgaaaaaag 30720
cgatctttcc gaagcctggt tatatgcaat catctctgtt atgggtttct gcagtacat 30780
cttagcccta gctatatatc cctaccttga cattggctgg aacgcaatag atgccatgaa 30840
ccaccaact ttcccgcgc ccgctatgct tccactgcaa caagtgttg cggcggcctt 30900
tgtcccagcc aatcagcctc gccaccttc tcccacccc actgaaatca gctacttta 30960

tctaacagga ggagatgact gacaccctag atctagaaat ggacggaatt attacagagc 31020
agcgcctgct agaaagacgc agggcagcgg ccgagcaaca gcgcatgaat caagagctcc 31080
aagacatggt taacttgcac cagtgcaaaa ggggtatctt ttgtctggtta aagcaggcca 31140
aagtcaccta cgacagtaat accaccggac accgccttag ctacaagttg ccaaccaagc 31200
gtcagaaatt ggtggtcatg gtgggagaaa agccattac cataactcag cactcggtag 31260
aaaccgaagg ctgcattcac tcaccttgc aaggacctga ggatctctgc acccttatta 31320
agacctgtg cggctctcaa gatcttattc cctttaacta ataaaaaaaa ataataaagc 31380

atcacttact taaaatcagt tagcaaattt ctgtccagtt tattcagcag cacctccttg 31440
ccctcctccc agctctggta ttgcagcttc ctectggctg caaactttct ccacaatcta 31500
aatggaatgt cagtttctc ctgttctgt ccatccgcac ccaactatct catgttgttg 31560
cagatgaage gcgcaagacc gtctgaagat accttcaacc ccgtgtatcc atatgacacg 31620
gaaaccggte ctccaactgt gccttttctt actcctcctt ttgtatcccc caatgggttt 31680
caagagagtc ccctgggggt actctctttg cgctatccg aacctctagt tacctccaat 31740

ggcatgcttg cgctcaaaat gggcaacggc ctctctctgg acgaggccgg caaccttacc 31800

 tcccaaatg taaccactgt gagcccacct ctcaaaaaa ccaagtcaa cataaacctg 31860
 gaaatatctg caccctcac agttacctca gaagccetaa ctgtggctgc cgccgcacct 31920
 ctaatggtcg cgggcaacac actcacatg caatcacagg ccccgctaac cgtgcacgac 31980
 tccaaactta gcattgccac ccaaggaccc ctcacagtgt cagaaggaaa gctagccctg 32040
 caaacatcag gccccctcac caccaccgat agcagtaccc ttactatcac tgcctcacc 32100
 cctctaacta ctgccactgg tagcttgggc attgacttga aagagcccat ttatacacia 32160
 aatggaaaac taggactaaa gtacggggct cctttgcatg taacagacga cctaaacact 32220

 ttgaccgtag caactggfcc aggtgtgact attaataata cttccttgca aactaaagtt 32280
 actggagcct tgggttttga ttcacaaggc aatatgcaac ttaatgtagc aggaggacta 32340
 aggattgatt ctcaaaacag acgccttata cttgatgtta gttatcgtt tgatgctcaa 32400
 aaccaactaa atctaagact aggacagggc cctcttttta taaactcagc ccacaacttg 32460
 gatattaact acaacaaagg cctttacttg tttacagctt caaacaattc caaaaagctt 32520
 gaggttaacc taagcactgc caaggggttg atgtttgacg ctacagccat agccattaat 32580
 gcaggagatg ggcttgaatt tggttcacct aatgcaccaa acacaaatcc cctcaaaaca 32640

 aaaattggcc atggcctaga atttgattca aacaaggcta tggttcctaa actaggaact 32700
 ggcccttagtt ttgacagcac aggtgccatt acagtaggaa acaaaaataa tgataagcta 32760
 actttgtgga ccacaccagc tccatctcct aactgtagac taaatgcaga gaaagatgct 32820
 aaactcactt tggctttaac aaaatgtggc agtcaaatac ttgctacagt ttcagttttg 32880
 gctgttaaag gcagtttggc tccaatatct ggaacagttc aaagtgtca tcttattata 32940
 agatttgacg aaaaatggagt gctactaaac aattccttcc tggaccaga atattggaac 33000
 tttagaatg gagatcttac tgaaggcaca gcctatacaa acgctgttgg atttatgcct 33060

 aacctatcag cttatccaaa atctcacggt aaaactgcca aaagtaacat tgtcagtcaa 33120
 gtttacttaa acggagacaa aactaaacct gtaacactaa ccattacact aaacggtaca 33180
 caggaaacag gagacacaac tccaagtgca tactctatgt cattttcatg ggactggtct 33240
 ggccacaact acattaafga aatattgcc acatcctctt acactttttc atacattgcc 33300
 caagaataaa gaatcgtttg tgttatgttt caacgtgttt attttcaat tgcagaaaat 33360
 ttcaagtcat ttttcattca gtagtatagc cccaccacca catagcttat acagatcacc 33420
 gtacctaat caaactcaca gaaccctagt attcaacctg ccacctcct cccaacacac 33480

agagtacaca gtctttctc cccgctggc cttaaaaagc atcatatcat gggtaacaga 33540
 catattctta ggtgttatat tccacacggt ttctgtcga gccaaacgct catcagtgat 33600
 attaataaac tccccgggca gctcacttaa gttcatgtcg ctgtccagct gctgagccac 33660
 aggctgctgt ccaacttgcg gttgcttaac gggcggcgaa ggagaagtcc acgcctacat 33720
 ggggtagag tcataatcgt gcatcaggat agggcggtgg tgctgcagca gcgcgcgaat 33780
 aaactgctgc cgcgccgct ccgtcctgca ggaatacaac atggcagtgg tctcctcagc 33840
 gatgattcgc accgcccga gcataaggcg ccttgtctc cgggcacagc agcgcaccct 33900

 gatctcactt aaatcagcac agtaactgca gcacagcacc acaatattgt tcaaaatccc 33960
 acagtcaag gcgctgtatc caaagctcat ggcggggacc acagaacca cgtggccatc 34020
 ataccacaag cgcaggtaga ttaagtggcg acccctcata aacacgctgg acataaacat 34080
 tactctttt ggcatgttgt aattcaccac ctcccgtac catataaacc tctgattaaa 34140
 catggcgcca tccaccacca tcctaaacca gctggccaaa acctgcccgc cggtatata 34200
 ctgcagggaa cgggactgg aacaatgaca gtggagagcc caggactcgt aacctggat 34260
 catcatgctc gtcatgatat caatgttggc acaacacagg cacacgtgca tacacttct 34320

 caggattaca agctcctccc gcgttagaac catatcccag ggaacaacce attcctgaat 34380
 cagcgtaaat cccacactgc agggaagacc tcgcacgtaa ctacagtgt gcattgtcaa 34440
 agtgttacat tegggcagca gcggatgac ctccagtatg gtagcgcggg tttctgtctc 34500
 aaaaggaggt agacgatccc tactgtacgg agtgcgccga gacaaccgag atcgtgttgg 34560
 tcgtagtgtc atgccaaatg gaaccccga cgtagtcata tttcctgaag caaaaccagg 34620
 tcgggctgtg acaaacagat ctgcgtctcc ggtctgccg cttagatcgc tctgtgtagt 34680
 agttgtagta tatccactct ctcaaagcat ccaggcggc cctggcttcg ggttctatgt 34740

 aaactccttc atgcgccgt gccctgataa catccaccac cgcagaataa gccacacca 34800
 gccaacctac acattcgttc tgcgagtcac acacgggagg agcgggaaga gctggaagaa 34860
 ccatgtttt tttttattc caaaagatta tccaaaacct caaaatgaag atctattaag 34920
 tgaacgcgt ccctccggt ggcgtgggtca aactctacag ccaaagaaca gataatggca 34980
 tttgtaagat gttgcacaat ggcttccaaa aggcaaacgg ccctcacgtc caagtggacg 35040
 taaaggctaa acccttcagg gtgaatctcc tctataaaca ttccagcacc ttcaacctg 35100
 cccaaataat tctcatctcg ccacttctc aatatactc taagcaaatc ccgaatatta 35160

 agtccggcca ttgtaaaaat ctgctccaga gcgccctcca ccttcagcct caagcagcga 35220
 atcatgattg caaaaattca ggttctctac agacctgtat aagattcaaa agcggaacat 35280
 taacaaaaat accgcgatcc cgtaggtccc ttcgcagggc cagctgaaca taatcgtgca 35340

ggtctgcacg gaccagcgcg gccacttccc cgccaggaac catgacaaaa gaacccacac 35400
 tgattatgac acgcatactc ggagctatgc taaccagcgt agccccgatg taagcttggt 35460
 gcatgggchg cgatataaaa tgcaaggtgc tgctcaaaaa atcaggcaaa gcctcgcgca 35520
 aaaaagaaag cacatcgtag tcatgctcat gcagataaag gcaggtaagc tccggaacca 35580

 ccacagaaaa agacaccatt tttctctcaa acatgtctgc gggtttctgc ataacacaa 35640
 aataaaataa caaaaaaca tttaacatt agaagcctgt cttacaacag gaaaaacaac 35700
 cttataagc ataagacgga ctacggccat gccggcgtga ccgtaaaaa actggtcacc 35760
 tgattaaaa agcaccaccg acagctctc ggtcatgtcc ggagtcataa tgtaagactc 35820
 ggtaaacaca tcaggttgat tcacatcggc cagtgtctaa aagcgaccga aatagccgg 35880
 gggaatacat acccgcaggc gtagagaca cttacagcc cccataggag gtataacaaa 35940
 attaatagga gagaaaaaca cataaacacc tgaaaaacc tctgcctag gcaaaatagc 36000

 accctcccgc tccagaaca catacagcgc ttccacagcg gcagccataa cagtcagcct 36060
 taccagtaaa aaagaaaacc tattaacaaa acaccactcg acacggcacc agctcaatca 36120
 gtcacagtgt aaaaaaggcg caagtcgaga gcgagtatat ataggactaa aaaatgacgt 36180
 aacggttaa gtccacaaa aacaccaga aaaccgcag cgaacctacg ccagaaacg 36240
 aaagcaaaa aaccacaac ttctcaaat cgtcacttc gtttccac gttacgtcac 36300
 ttccatfff aagaaaacta caattccaa cacatacaag ttactcggc ctaaaccta 36360
 cgtcaccgc cccgttcca cgccccgcg cagtcacaa actccaccc ctattatca 36420

 tattggcttc aatccaaaat aaggatatt attgatgatg 36460
 <210> 10
 <211> 35203
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-3X-FasC vir1 construct (lacking repeats)
 <220><221> misc_feature
 <222> (460)..(1437)
 <223> A modified murine pre-proendothelin-1 promoter (PPE-1-3X)
 <220><221> misc_feature
 <222> (1202)..(1207)
 <223> Hypoxia response element
 <220><221> misc_feature
 <222> (1438)..(1468)

<223> Linker

<220><221> misc_feature

<222> (1469)..(2058)

<223> TNFR portion of the Fas-TNFR-1 chimera (Fas-c)

<220><221> misc_feature

<222> (2059)..(2569)

<223> FAS portion of the Fas-TNFR-1 chimera (Fas-c)

<400> 10

```

catcatcaat aatatacctt attttggatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt      60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt      120
gatgttgcaa gtgtggcgga acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg      180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtttag      240
taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga      300

agtgaaatct gaataatfff gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg      360
gactttgacc gtttacgtgg agactcgcgc aggtgttttt ctcaggtgtt ttcccgcttc      420
cgggtcaaag ttggcgtfff attattatag tcagtacgta cgtgtacttc tgatcggcga      480
tactagggag ataaggatgt acctgacaaa accacattgt tgttgttalc attattatt      540
agttttcctt ccttgctaac tctgacgga atctttctca cctcaaatgc gaagtacttt      600
agtttagaaa agacttgggt gaaggggtgg tggtaggaaa gtagggtgat cttccaaact      660
aatctggttc cccgcccgcc ccagtagctg ggattcaaga gcgaagagtg gggatcgtcc      720

ccttgtttga tcagaaagac ataaaaggaa aatcaagtga acaatgatca gccccacctc      780
cacccacccc cctgcgcgc gcacaataca atctatttaa ttgtacttca tacttttcat      840
tccaatgggg tgactttgct tctggagaaa ctcttgattc ttgaactctg gggctggcag      900
ctagcctcca gaagcaaagt cacccattg gaatgaaaag tatgaagtac aatgaaaagt      960
atgaagtact ggetccagaa gcaaagtcac cctccagaag caaagtcacc ccattggaat      1020
gaaaagtatg aagtlacgta gcaaaagggg aagcgggctg ctgctctctg caggttctgc      1080
agcggctctc gtctagtggg tgttttcttt ttcttagccc tgcccctgga ttgtcagacg      1140

gcgggcgtct gcctctgaag ttagccgtga tttcctctag agccgggtct tatctctggc      1200
tgcacgttgc ctgtgggtga ctaatcacac aataacattg tttagggtct gaataaagtc      1260
agagctgttt acccccactc tataggggtt caatataaaa aggcggcgga gaactgtccg      1320
agtcagaagc gttcctgcac cggcgtgag agcctgacct ggtctgctcc gctgtccttg      1380

```

cgcgctgcct cccggctgcc cgcgacgctt tcgccccagt ggaagggcca cttgctgcgg 1440
 ccgctaattc tgcagatcgg gatccggcat gggcctctcc accgtgcctg acctgctgct 1500
 gccgctggtg ctctggagc tgttggggg aatatacccc tcaggggtta ttggactggt 1560

 ccctcaccta ggggacaggg agaagagaga tagtgtgtgt cccaaggaa aatatacca 1620
 ccctcaaat aattcgattt gctgtaccaa gtgccacaaa ggaacctact tgtacaatga 1680
 ctgtccagge cggggcagg atacggactg cagggagtgt gagagcggct ccttcaccgc 1740
 ttcagaaaac cacctcagac actgcctcag ctgctcaaaa tgccgaaagg aatgggtca 1800
 ggtggagatc tcttcttgca cagtggaccg ggacaccgtg tgtggctgca ggaagaacca 1860
 gtaccggcat tattggagtg aaaacctttt ccagtgcttc aattgcagcc tctgcctcaa 1920
 tgggaccgtg cacctctctt gccaggagaa acagaacacc gtgtgcacct gccatgcagg 1980

 tttctttcta agagaaaacg agtgtgtctc ctgtagtaac tgtaagaaaa gcctggagtg 2040
 cacgaagtig tgctaccaa gcttaggatc cagatctaac ttgggggtggc tttgtcttct 2100
 tcttttgcca attccactaa ttgtttgggt gaagagaaag gaagtacaga aaacatgcag 2160
 aaagcacaga aaggaaaacc aaggttctca tgaatctcca accttaaatc ctgaaacagt 2220
 ggcaataaat ttatctgatg ttgacttgag taaatatatc accactattg ctggagtcac 2280
 gacactaagt caagttaaag gctttgttcg aaagaatggt gtcaatgaag ccaaaataga 2340
 tgagalcaag aatgacaatg tccaagacac agcagaacag aaagttaac tgcttcgtaa 2400

 ttggcatcaa cttcatggaa agaaagaagc gtatgacaca ttgattaaag atctcaaaaa 2460
 agccaatctt tgfactcttg cagagaaaat tcagactatc atctcaagg acattactag 2520
 tgactcagaa aattcaactc tcagaaatga aatccaaagc ttggtctagc tcgagcatgc 2580
 atctaggcgg ccgcatggca gaaatcgcg aattcgctag cgttaacgga tcctctagac 2640
 gagatccgaa cttgtttatt gcagettata atggttacaa ataaagcaat agcatcacia 2700
 atttcaciaa taaagctttt ttttactgc attctagtig tggttgtcc aaactcatca 2760
 atgtatctta tcatgtctag atctgtactg aaatgtgtgg gcgtggctta aggggtgggaa 2820

 agaatatata aggtgggggt cttatgtagt tttgtatctg ttttgagca gccgccgccg 2880
 ccatgagcac caactcgitt gatggaagca ttgtgagctc atattgaca acgcatgc 2940
 cccatgggc cggggtgctg cagaatgtga tgggtccag cattgatggt cgccccgtcc 3000
 tgcccgaaa ctctactacc ttgacctacg agaccgtgtc tggaacgccg ttggagactg 3060
 cagcctccgc cgcgcttca gccctgcag ccaccgccg cgggattgtg actgactttg 3120
 ctttctgag cccgcttgca agcagtgcag ctcccgcttc atccgccgc gatgacaagt 3180

tgacggctct ttggcacia ttggattcct tgacccggga acttaatgic gtttccagc 3240

 agctgttga tctgcgccag caggttctg cctgaagc ttctccct cccaatgagg 3300
 tttaaaacat aaataaaaa ccagactctg ttggatttg gatcaagcaa gtgtcttct 3360
 gtctttattt aggggtttg cgcgcgcggt aggccggga ccagcggctt cggctgttga 3420
 gggctctgtg tatttttcc aggacgtggt aaaggctact ctggatgttc agatacatgg 3480
 gcataagccc gtctctgggg tggaggtagc accactgcag agcttcatgc tgcggggtgg 3540
 tgtttagat gatccagtcg tagcaggagc gctgggcgtg gtgcctaaa atgtcttca 3600
 gtagcaagct gattgccagg ggcaggccct tgggtgaagt gtttacaag cggttaagct 3660

 gggatgggtg catacgtggg gatatgagat gcatcttga ctgtatttt aggttggcta 3720
 tttcccage catatccctc cggggattca tgttgtcag aaccaccagc acagtgtatc 3780
 cgggtgcactt gggaaatttg tcatgtagct tagaaggaaa tgcgtggaag aacttggaga 3840
 cgcccttgtg acctccaaga tttccatgc attcgtccat aatgatggca atgggccac 3900
 gggcgcggc ctgggcgaag atatttctgg gatcactaac gtcatagttg tttccagga 3960
 tgagatcgtc atagccatt tttacaagc gcggcggag ggtgccagac tgcggtataa 4020
 tggttccatc cggcccaggg gcgtagtac cctcacagat ttgcatttc cacgcttga 4080

 gttcagatgg ggggatcatg tctacctgcg gggcagatgaa gaaaacggtt tccgggtag 4140
 gggagatcag ctgggaagaa agcaggttcc tgagcagctg cgacttaccg cagccggtgg 4200
 gcccgtaaat cacacctatt accgctgca actggtagtt aagagagctg cagctgccgt 4260
 catccctgag caggggggcc acttcgttaa gcatgtccct gactcgatg tttccctga 4320
 ccaaaccgc cagaaggcgc tcgcccca gcgatagcag ttcttgcaag gaagcaaagt 4380
 tttcaacgg tttgagacc tccgcgtag gcatgcttt gagcgttga ccaagcagtt 4440
 ccagcggte ccacagctg gtcacctgct ctacggcatc tcgatccagc atatctctc 4500

 gtttcgagg ttggggcggc tttcgtgta cggcagtagt cggctctgt ccagacgggc 4560
 cagggtcatg ttttccacg ggcgcagggt cctcgtcagc gtagctggg tcacggtgaa 4620
 ggggtcgcct ccgggctgcg cgctggccag ggtgcgcttg aggctggtcc tgctggtgct 4680
 gaagcgtgc cgtcttccg cctgcgcgtc ggccagtag catttgacca tgggtcata 4740
 gtccagccc tccgagggt ggccttggc ggcagcttg ccctggagg aggcgccga 4800
 cgagggcag tgcagacttt tgaggcgta gagcttggc gcgagaaata ccgattccgg 4860
 ggagtaggca tccgcgccg aggcccgca gacggtctg cattccacga gccaggtgag 4920

ctctggccgt tcggggtcaa aaaccagggt tccccatgc tttttgatgc gtttcttacc 4980
 tctggtttcc atgagccggt gtccacgctc ggtgacgaaa aggcctgtccg tgtccccgta 5040
 tacagacttg agaggcctgt cctcgagcgg tgttccgagg tectcctcgt atagaaactc 5100
 ggaccactct gagacaaagg ctcgctcca gccagcacg aaggaggcta agtgggaggg 5160
 gtagcggctc ttgtccacta gggggtccac tcgctccagg gtgtgaagac acatgtcgc 5220
 ctcttcggca tcaaggaagg tgattggttt gtaggttag gccacgtgac cgggtgttcc 5280
 tgaagggggg ctataaaagg ggggtggggc gcgttcgtcc tcaactctctt ccgcatcgct 5340

 gtctgcgagg gccagctgtt ggggtgagta ctccctctga aaagcgggca tgacttctgc 5400
 gctaagattg tcagtttcca aaaacgagga ggatttgata ttacactggc ccgcggtgat 5460
 gcctttgagg gtggccgcat ccatctggtc agaaaagaca atctttttgt tgtcaagctt 5520
 ggtggcaaac gaccctaga gggcgttga cagcaacttg gcgatggagc gcagggtttg 5580
 gttttgtcg cgatcggcgc gctccttggc cgcgatgttt agctgcacgt attcgcgcgc 5640
 aacgcaccgc cattcgggaa agacgggtgt gcgctcgtc ggaccagggt gcacgcgcca 5700
 accgcggttg tgcagggtga caaggtcaac gctggtggct acctctccgc gtaggcgctc 5760

 gttggtccag cagaggcggc cgcccttgcg cgagcagaat ggcggtaggg ggtctagctg 5820
 cgtctcgtcc ggggggtctg cgtccacggt aaagaccccg ggcagcaggc gcgctcgaa 5880
 gtagtctatc ttgcatcctt gcaagtctag cgcctcgtgc catgcgcggg cggcaagcgc 5940
 gcgctcgtat ggggtgagtg ggggaccca tggcatgggg tgggtgagcg cggaggcgtg 6000
 catgccgcaa atgtcgtaaa cgtagagggg ctctctgagt attccaagat atgtagggta 6060
 gcatcttcca ccgcggatgc tggcgcgcac gtaatcgtat agttcgtcgc agggagcgag 6120
 gaggtcggga ccgaggttgc tacgggaggc ctgctctgct cggaagacta tctgcctgaa 6180

 gatggcatgt gagttagatg atatggttgg acgctggaag acgttgaagc tggcgtctgt 6240
 gagacctacc gcgtcacgca cgaaggaggc gtaggagtcg cgcagcttgt tgaccagctc 6300
 ggcggtgacc tgcacgtcta gggcgcagta gtccagggtt tctttgatga tgtcatactt 6360
 atcctgtccc tttttttcc acagctcgcg gttgaggaca aactcttcgc ggtctttcca 6420
 gtactcttgg atcggaaacc cgtcggcctc cgaacggtaa gagcctagca tgtagaactg 6480
 gttgacggcc tggtaggcgc agcatccctt ttctacgggt agcgcgtatg cctgcgcggc 6540
 ctccggagc gaggtgtggg tgagcgcaaa ggtgtccctg accatgactt tgaggactg 6600

 gtatttgaag tcagtgtcgt cgcacccgc ctgctcccag agcaaaaagt ccgtgcgctt 6660
 ttggaaacc ggatttgca gggcgaaggt gacatcgttg aagagtatct ttcccgcgcg 6720
 aggcataaag ttgcgtgtga tgcggaaggg tcccggcacc tcggaacggt tgtaattac 6780

ctgggcgcg agcacgatct cgtcaaagcc gttgatgttg tggccccaaa tgtaaagttc 6840
 caagaagcgc gggatgcctt tgatggaagg caatTTTTTA agttcctcgt aggtgagctc 6900
 ttcaggggag ctgagcccgt gctctgaaag ggcccagtct gcaagatgag ggttggaagc 6960
 gacgaatgag ctccacaggt cacgggcat tagcatttgc aggtggtcgc gaaaggtcct 7020

 aaactggcga cctatggcca ttttttctgg ggtgatgcag tagaaggtaa gcgggtcttg 7080
 ttcccagcgg tccatccaa ggttcgcggc taggtctcgc gcggcagtca ctagaggctc 7140
 atctccgccc aacttcatga ccagcatgaa gggcacgagc tgcttccaa aggccccat 7200
 ccaagtatag gtctctacat cgtaggtgac aaagagacgc tcggtgcgag gatgagacc 7260
 gatcgggaag aactggatct cccgccacca attggaggag tggctattga tgtggtgaaa 7320
 gtagaagtcc ctgcgacggg ccgaacactc gtgctggctt ttgtaaaac gtgcgcagta 7380
 ctggcagcgg tgcacgggct gtacatctg cacgaggtg acctgacgac cgcgcacaag 7440

 gaagcagagt ggaatttga gccctcgc tggcgggtt ggctggtggt cttctacttc 7500
 ggctgcttgt ccttgaccgt ctggctgctc gaggggagtt acggtggatc ggaccaccac 7560
 gccgcgag ccacaagtc agatgtccgc gcgcggcggc cggagcttga tgacaacatc 7620
 gcgcagatgg gagctgtcca tggctggag ctcccgcggc gtcaggtcag gcgggagctc 7680
 ctgcaggttt acctgcata gacgggtcag ggcgcgggct agatccaggt gatacctaat 7740
 ttccaggggc tggttggtgg cgcgctgat ggcttgcaag aggcgcgac cccgcgcgcc 7800
 gactacggtt ccgcgcggcg ggcggtgggc cgcgggggtg tccttggatg atgcatctaa 7860

 aagcgtgac gcggcgagc ccccggaggt agggggggct ccggaccgc cgggagaggg 7920
 ggcaggggca cgtcggcgcc gcgcgcgggc aggagctggt gctgcgcgcg taggttgctg 7980
 gcgaacgcga cgacgcggc gttgatctcc tgaatctggc gcctctcgt gaagacgacg 8040
 ggccccgtga gcttgaacct gaaagagagt tcgacagaat caatttcggt gtcgttgacg 8100
 gcggcctggc gcaaaatctc ctgcacgtct cctgagttgt cttgatagc gatctcggcc 8160
 atgaactgct cgatctcttc ctctggaga tctccgcgtc cggtcgtc caccgtggcg 8220
 gcgaggtcgt tggaaatcgc ggccatgagc tgcgagaagg cgtttaggcc tcctcgttc 8280

 cagacgcgc ttagaccac gcccccttcg gcatcgcggg cgcgcatgac cacctgcgcg 8340
 agattgagct ccacgtgccc ggcgaagac gcgtagtctc gcaggcgtg aaagaggtag 8400
 ttgaggtgg tggcgggtg ttctgccacg aagaagtaca taaccagcg tcgcaacgtg 8460
 gattcgttga tatccccaa ggcctcaagg cgtccatgg cctcgtagaa gtccacggcg 8520
 aagttgaaaa actgggagtt gcgcgccgac acggttaact cctcctccag aagacggatg 8580
 agctcggcga cagtgtcgc cacctcgcgc tcaaaggcta caggggcctc ttcttctct 8640

tcaatctcct cticcataag ggcctcccct tcttcttctt ctggcggcgg tgggggaggg 8700

gggacacggc ggcgacgacg gcgcaccggg aggcggtcga caaagcgtc gatcatctcc 8760

ccgcggcgac ggcgcatggt ctcggtgacg gcgcggccgt tctcggggg gcgcagttgg 8820

aagacgccg ccgtcatgtc ccggttatgg gttggcgggg ggctgccatg cggcagggat 8880

acggcgctaa cgatgcatct caacaattgt tgtgtaggta ctccgccgc gagggacctg 8940

agcgagtccg catcgaccgg atcggaaaac ctctcgagaa aggcgtctaa ccagtacag 9000

tcgcaaggta ggctgagcac cgtggcgggc ggcagcgggc ggcggtcggg gttgtttctg 9060

gcggaggtgc tgctgatgat gtaattaaag taggcggtct tgagacggcg gatggtcgac 9120

agaagcacca tgccttggg tccggcctgc tgaatgcga ggcggtcggc catgccccag 9180

gcttcgtttt gacatcggcg caggcttttg tagtagctt gcatgagcct ttctaccgac 9240

acttttctt ctcttctc tigtctgca tctttgcat ctatcgctgc ggcggcggcg 9300

gagtttggcc gtaggtggcg ccctttcct cccatgcgtg tgaccccga gcccctcatc 9360

ggctgaagca ggcctaggtc ggcgacaacg cgctcgcta atatggcctg ctgcacctgc 9420

gtgagggtag actggaagtc atccatgtcc acaaaagggt ggtagcgc cgtgttgatg 9480

gtgtaagtgc agttggccat aacggaccag ttaacggtct ggtgacccgg ctgcgagagc 9540

tcggtgtacc tgagacgca gtaagccctc gagtcaaata cgtagtcgtt gcaagtccgc 9600

accaggtact ggiatccac caaaaagtgc ggcggcggct ggcggtagag gggccagcgt 9660

aggttggccg ggcctcggg ggcgagatct tccaacataa ggcgatgata tccgtagatg 9720

tacctggaca tccaggtgat gccggcggcg gtggtggagg cgcgcgaaa gtcgcgacg 9780

cggttccaga tgttgcgag cggcaaaaag tgctccatgg tcgggacgct ctggccggtc 9840

aggcgcgcgc aatcgttgac gctctagacc gtgcaaaagg agagcctgta agcgggcact 9900

cttccgtggt ctggtggata aattcgcaag ggtatcatgg cggacgaccg ggttccgagc 9960

cccgtatccg gccgtccgc gtgatccatg cggttaccgc ccgctgtcg aaccaggtg 10020

tcgacgtea gacaacgggg gagtgtctct tttggttcc ttccaggcgc ggcggtgct 10080

gcgctagctt ttttggccac tggccgcgcg cagcgtaac ggttaggctg gaaagcga 10140

gcattaagtg gctcgtccc tgtagccgga ggttatttt ccaagggtt agtcgcgga 10200

ccccggttc gagtctcgga ccggccggac tgcggcgaac gggggtttgc ctccccgta 10260

tgcaagacc cgcttgcaa ttctccgga aacagggacg agccccttt ttgctttcc 10320

cagatgcatc cggigtgctg gcagatgcgc cccctctc agcagcggca agagcaagag 10380

cagcggcaga catgcagggc accctcccct cctcctaccg cgtcaggagg ggcgacatcc 10440
 gcggttgacg cggcagcaga tgggtattac gaacccccgc ggcgccgggc ccggcactac 10500
 ctggacttgg aggagggcga gggcctggcg cggctaggag cgcctctcc tgagcggcac 10560
 ccaagggcgc agctgaagcg tgatacgcgt gaggcgtacg tgcccgcgca gaacctgttt 10620
 cgcgaccgcg agggagagga gcccaggag atgcgggatc gaaagtcca cgcagggcgc 10680
 gagctcgggc atggcctgaa tcgcgagcgg ttgctgcgcg aggaggactt tgagcccgcac 10740
 gcgcgaaccg ggattagtc cgcgcgcgca cacgtggcgg ccgcccacct ggtaaccgca 10800

 tacgagcaga cggatgaacca ggagattaac tttcaaaaa gctttaaca ccacgtcgt 10860
 acgcttgagg cgcgcgagga ggtggctata ggactgatgc atctgtggga ctttgaagc 10920
 gcgctggagc aaaacccaaa tagcaagccg ctcattggcg agctgttctc tatagtgcag 10980
 cacagcaggg acaacgagc attcagggat gcgctgctaa acatagtaga gcccaggggc 11040
 cgctggctgc tcgattgat aaacatcctg cagagcatag tggcgcagga gcgcagcttg 11100
 agcctggctg acaaggtggc cgccatcaac tattccatgc ttagcctggg caagtttac 11160
 gcccgaaga tataccatc cccttacgtt cccatagaca aggaggtaaa gatcaggggg 11220

 ttctacatgc gcatggcgt gaaggtgctt acctgagcg acgacctggg cgtttatcg 11280
 aacgagcga tccacaaggc cgtgagcgtg agccggcggc gcgagctcag cgaccgcgag 11340
 ctgatgcaca gectgcaagc ggccctggct ggccacggca gcggcgatag agaggccgag 11400
 tcctactttg acgcgggcgc tgacctgcgc tgggccccaa gccgacgcgc cctggaggca 11460
 gctggggcgc gacctggct ggcggtggca cccgcgcgcg ctggcaactg cggcggcgtg 11520
 gaggaatatg acgaggacga tgagtacgag ccagaggacg gcgagtacta agcgggatg 11580
 tttctgatca gatgatgcaa gacgcaacgg acccggcggg gcggcgcgcg ctgcagagcc 11640

 agcctgccg ccttaactcc acggacgact ggcgccaggt catggaccgc atcatgtcg 11700
 tgactgcgcg caatcctgac gcgttccggc agcagccgca ggccaaccgg ctctccgca 11760
 ttctggaagc ggtggtcccg gcgcgcgcaa accccacgca cgagaaggtg ctggcgatcg 11820
 taaacgcgt gcccgaaaac agggccatcc ggcccacgca ggccggcctg gtctacgacg 11880
 cgctgcttca gcgctggct cgttacaaca gcggcaactg gcagaccaac ctggaccggc 11940
 tgggtgggga tgtgcgcgag gccgtggcgc agcgtgagcg cgcgcagcag cagggaacc 12000
 tgggtccat ggttgacta aacgccttc tgagtacaca gcccgaac gtgcccggg 12060

 gacaggagga ctacaccaac tttgtgagcg cactgcggct aatggtgact gagacaccgc 12120
 aaagtgaggt gtaccagtct gggccagact atttttcca gaccagtaga caaggcctgc 12180
 agaccgtaa cctgagccag gctttcaaaa acttgaggg gctgtggggg gtgcgggctc 12240

ccacaggcga ccgcgcgacc gtgtctagct tctgacgcc caactcgcgc ctgttctgc 12300
 tgctaatagc gcccttcacg gacagtggca gcgtgtcccg ggacacatac ctaggctact 12360
 tgctgacact gtaccgcgag gccataggtc aggcgcatgt ggacgagcat actttccagg 12420
 agattacaag tgcagccgc gcgctggggc aggaggacac gggcagcctg gaggcaacc 12480

 taaactacct gctgaccaac cggcggcaga agatcccctc gttgcacagt ttaacagcg 12540
 aggaggagcg cttttgcg tacgtgcagc agagcgtgag ccttaacctg atgcgcgacg 12600
 gggtaacgcc cagcgtggcg ctggacatga ccgcgcgcaa catggaaccg ggcattgatg 12660
 cctcaaaccg gccgtttatc aaccgcctaa tggactactt gcatcgcgcg gccgccgtga 12720
 accccgagta tttaccaat gccatcttga acccgactg gctaccgcc cctggtttct 12780
 acaccggggg attcgaggtg cccgagggtg acgatggatt cctctgggac gacatagacg 12840
 acagcgtgtt ttccccgcaa ccgcagacc tgctagagtt gcaacagcgc gacgaggcag 12900

 aggcggcgtc gcgaaaggaa agcttccgca ggccaagcag cttgtccgat ctaggcgtc 12960
 cggccccgcg gtcagatgct agtagcccat ttccaagctt gatagggtct cttaccagca 13020
 ctgcaccac ccgccgcgc ctgctggggc aggaggagta cctaaacaac tcgctgctgc 13080
 agccgcagcg cgaaaaaac ctgcctccgg catttccaa caacgggata gagagcctag 13140
 tggacaagat gtagtagtg aagacgtacg cgcaggagca cagggacgtg ccaggccccg 13200
 gccccccac ccgtgtcaa aggcacgacc gtcagcgggg tctggtgtgg gaggacgatg 13260
 actcggcaga cgacagcgc gtccctggatt tgggaggag tggcaaccg tttgcgcacc 13320

 ttcgccccag gctggggaga atgttttaa aaaaaaaaa gcatgatgca aaataaaaa 13380
 ctaccaagg ccatggcacc gagcgttggg tttcttgtat tcccctagt atgcgcgcg 13440
 cggcgatgta tgaggaagt cctctccct cctacgagag tgtggtgagc gcggcggcag 13500
 tggcggcggc gctgggttct cccttcgatg ctccccgga cccgccgttt gtgcctccg 13560
 ggtacctgcg gcctaccggg gggagaaaca gcatccgta ctctgagttg gcaccctat 13620
 tcgacaccac ccgtgtgtac ctggtggaca acaagtcaac ggatgtggca tcctgaact 13680
 accagaacga ccacagcaac tttctgacca cggtcattca aaacaatgac tacagccccg 13740

 gggaggcaag cacacagacc atcaatcttg acgaccggtc gcactggggc ggcgacctga 13800
 aaaccatcct gcataccaac atgccaaatg tgaacgagtt catgtttacc aataagtta 13860
 aggcgcgggt gatggtgtcg cgcttgctta ctaaggacia tcaggtggag ctgaaatcg 13920
 agtgggtgga gttcacgtg cccgagggca actactccga gaccatgacc atagacctta 13980
 tgaacaacgc gatcgtggag cactacttga aagtgggcag acagaacggg gttctggaaa 14040
 gcgacatcgg ggtaaagtgt gacaccgca acttcagact ggggtttgac cccgtcactg 14100

gtcttgtcat gcctggggta tatacaaacg aagccttcca tccagacatc attttgctgc 14160

 caggatgctg ggtggacttc acccacagcc gcctgagcaa cttgttgggc atccgcaage 14220
 ggcaaccctt ccaggagggc tttaggatca cctacgatga tctggagggt ggtaacattc 14280
 ccgcaactgt ggatgtggac gcctaccagg cgagctttaa agatgacacc gaacagggcg 14340
 ggggtggcgc aggcggcagc aacagcagtg gcagcggcgc ggaagagaac tccaacgcgg 14400
 cagccgcggc aatgcagccg gtggaggaca tgaacgatca tgccattcgc ggcgacacct 14460
 ttgccacacg ggctgaggag aagcgcgctg aggccgaagc agcggccgaa gctgccgccc 14520
 ccgctgcgca acccgaggtc gagaagcctc agaagaaacc ggtgatcaaa ccctgacag 14580

 aggacagcaa gaaacgcagt tacaacctaa taagcaatga cagcaccttc acccagtacc 14640
 gcagctggta ccttgcatac aactacggcg accctcagac cggaatccgc tcatggacce 14700
 tgctttgca ccttgacgta acctcggctc cggagcaggt ctaactgctg ttgccagaca 14760
 tgatgaaga ccccgtagc ttcgctcca cgcgccagat cagcaacttt ccggtggtgg 14820
 gcgccgagct gttgccgctg cactccaaga gcttctacaa cgaccaggcc gtctactccc 14880
 aactcatccg ccagtttacc tctctgacc acgtgttcaa tcgctttccc gagaaccaga 14940
 ttttggcgcg cccgccagcc cccaccatca ccaccgtcag tgaaaacgtt cctgctctca 15000

 cagatcacgg gacgctaccg ctgcgcaaca gcatcggagg agtccagcga gtgaccatta 15060
 ctgacccag acgcccagc tgcccctacg tttacaaggc cctgggcata gtctcggcgc 15120
 gcgtcctatc gagccgact ttttgagcaa gcatgtccat ccttatatcg cccagcaata 15180
 acacaggctg gggcctgcgc ttccaagca agatgtttgg cggggccaag aagcgtccg 15240
 accaacacc agtgcgcgtg cgcgggact accgcgcgcc ctggggcgcg cacaaacgcg 15300
 gccgactgg gcgcaccacc gtcgatgacg ccatcgacgc ggtggtggag gaggcgcgca 15360
 actacacgcc cacgcccga ccagtgteca cagtggacgc ggccattcag accgtggtgc 15420

 gcggagcccc gcgctatgct aaaatgaaga gacggcggag gcgcgtagca cgtcgccacc 15480
 gccgcccagc cggcactgcc gcccaacgcg cggcggcggc cctgcttaac cgcgcacgtc 15540
 gcaccggccg acggcggcc atgcgggccc ctcaaggct ggcccggggt attgtcactg 15600
 tgccccccag gtccaggcga cgagcggccg ccgcagcagc cgcggccatt agtgctatga 15660
 ctcagggtcg caggggcaac gtgtattggg tgcgcgactc ggttagcggc ctgcgcgtgc 15720
 ccgtgcgcac ccgcccccg cgcaactaga ttgcaagaaa aaactactta gactcgtact 15780
 gttgtatgta tccagcggcg gcggcgcgca acgaagctat gtccaagcgc aaaatcaaag 15840

aagagatgct ccaggtcatc gcgcccggaga tctatggccc cccgaagaag gaagagcagg 15900
attacaagcc ccgaaagcta aagcgggtca aaaagaaaaa gaaagatgat gatgatgaac 15960
ttgacgacga ggtggaactg ctgcacgcta ccgcccag gcgacgggta cagtggaaag 16020
gtcgcgcgt aaaacgtgtt ttgcgaccg gcaccaccgt agtctttacg cccggtgagc 16080
gctccaccg cacctacaag cgctgtatg atgaggtgta cggcgacgag gacctgcttg 16140
agcaggccaa cgagcgctc ggggagttg cctacgaaa gcggcataag gacatgctgg 16200
cgttgccgct ggacgagggc aaccaaacac ctacgctaaa gcccgtaca ctgcagcagg 16260

tgctgcccgc gcttgaccg tccgaagaaa agcgcggcct aaagcgcgag tctggtgact 16320
tggcaccac cgtgcagctg atggtacca agcgcagcg actggaagat gtcttgaaa 16380
aatgaccgt ggaacctggg ctggagcccg aggtccgct gcgccaatc aagcaggtgg 16440
cgccgggact gggcgtgac accgtggacg ttcagatacc cactaccagt agcaccagta 16500
ttgccaccg cacagagggc atggagacac aaacgtcccc ggttgctca gcggtggcgg 16560
atgcccggt gcaggcggtc gctgcggcg cgtccaagac ctctacggag gtgcaaacgg 16620
accgtggat gtttcgctt tcagccccc ggcccccgg cgttcgagg aagtacggcg 16680

ccgccagcg gctactgcc gaatatgcc tacatcctc cattgcgct accccggct 16740
atcgtggta cacctaccg cccagaagac gagcaactac ccgacgccga accaccactg 16800
gaaccgccc cgccgtcgc cgtgccagc cgtgctggc cccgatttc gtgcgaggg 16860
tggctcgcga aggagcgagg accctggtgc tgccaacagc gcgctaccac cccagcatcg 16920
tttaaaagc ggtctttgtg gttcttgag atatggcct cacctgccg ctcgcttcc 16980
cgggtccggg attccgagga agaatgcacc gtaggagggg catggccggc cacggcctga 17040
cgggcggcat gcgtcgtgc caccaccggc ggccggcgc gcgaccgt cgcagcgcg 17100

gcggtatcct gccctcctt attccactga tcgccgggc gattggcgc gtgcccggaa 17160
ttgcatccgt ggccttgag gcgagagac actgattaaa aacaagttgc atgtgaaaa 17220
atcaaaataa aaagtctgga ctctcacgct cgcttggtcc tgtaactatt ttgtagaatg 17280
gaagacatca actttgcgtc tctggccccg cgacacggct cgcgccgtt catgggaaac 17340
tggcaagata tcggcaccg caatatgagc ggtggcgcct tcagctgggg ctcgctgtgg 17400
agcggcatta aaaatttcg ttccaccgtt aagaactatg gcagcaaggc ctggaacagc 17460
agcacaggcc agatgctgag ggataagttg aaagagcaaa attccaaca aaaggtggtg 17520

gatggcctgg cctctggcat tagcgggggtg gtggacctgg ccaaccaggc agtgcaaaat 17580
aagattaaca gtaagcttga tccccccct cccgtagagg agcctccacc ggccgtggag 17640
acagtgtctc cagaggggcg tggcggaaaag cgtccgcgcc ccgacagga agaaactctg 17700

gtgacgcaaa tagacgagcc tccctcgtac gaggaggcac taaagcaagg cctgcccacc 17760
 acccgtccca tcgcgccat ggctaccgga gtgctgggcc agcacacacc cgtaacgctg 17820
 gacctgcctc cccccccga caccagcag aaacctgtgc tgccaggccc gaccgccgtt 17880
 gttgtaacce gtctagccg cgcgtccctg cgccgcgccg ccagcggctc gcgatcgttg 17940

cggcccgtag ccagtggcaa ctggcaaagc aactgaaca gcatcgtggg tctgggggtg 18000
 caatccctga agcgcgcagc atgcttctga tagctaactg gtcgtatgtg tgtcatgtat 18060
 gcgtccatgt cgccgccaga ggagctgctg agccgccgcg cgcccgttt ccaagatggc 18120
 tacccttcg atgatgccg agtggcttta catgcacatc tcgggccagg acgcctcgga 18180
 gtacctgagc cccgggctgg tgcagtttgc ccgcgccacc gagacgtact tcagcctgaa 18240
 taacaagttt agaaaccca cggtaggcgc tacgcacgac gtgaccacag accggtccca 18300
 gcgtttgacg ctgcggttca tccctgtgga ccgtgaggat actgcgtact cgtacaaggc 18360

gcggttcacc ctactgtgg gtgataaccg tgtgctggac atggcttcca cgtactttga 18420
 catccgcggc gtgctggaca ggggccttac ttttaagccc tactctggca ctgcctaaa 18480
 cgccctggct cccaagggtg ccccaaatcc ttgcgaatgg gatgaagctg ctactgctct 18540
 tgaataaac ctagaagaag aggacatga caacgaagac gaagtagacg agcaagctga 18600
 gcagcaaaaa actcacgtat ttggcaggc gccttattct ggtataaata ttacaaagga 18660
 gggtattcaa ataggtgtcg aaggtaaac acctaatat gccgataaaa catttcaacc 18720
 tgaacctcaa ataggagaat ctactgtgta cgaacagaa attaatcatg cagctgggag 18780

agtctaaaa aagactacc caatgaaacc atgttacggt tcatatgcaa aaccacaaa 18840
 tgaatatgga gggcaaggca ttcttgtaa gcaacaaaat ggaaagctag aaagtcaagt 18900
 ggaaatgcaa tttttctca ctactgagc agccgcagc aatggtgata acttgactcc 18960
 taaagtggta ttgtacagt aagatgtaga tatagaaacc ccagacactc atatttctta 19020
 catgccactc attaaggaag gtaactcac agaactaatg ggccaacaat ctatgccca 19080
 caggccta atacattgct ttagggacaa ttttattggt ctaatgtatt acaacagcac 19140
 gggtaatatg ggtgttctgg cgggccaaagc atcgcagttg aatgctgttg tagatttga 19200

agacagaaac acagagcttt cataccagct ttgcttgat tccattggtg atagaaccag 19260
 gfactttct atgtggaatc aggtggttga cagctatgat ccagatgtta gaattattga 19320
 aatcatgga actgaagatg aacttccaaa ttactgcttt cactgggag gtgtgattaa 19380
 tacagagact cttaccaagg taaaacctaa aacaggtcag gaaaatgat gggaaaaaga 19440
 tgctacagaa ttttcagata aaaatgaaat aagagttgga aataattttg ccatggaaat 19500
 caatctaaat gccaacctgt ggagaaattt cctgtactcc aacatagcgc tgtatttgc 19560

cgacaagcta aagtacagtc cttccaacgt aaaaatttct gataacccaa acacctacga 19620

ctacatgaac aagcgagtgg tggctcccgg gctagtggac tgctacatta accttggagc 19680

acgctgggtcc cttgactata tggacaacgt caaccatttt aaccaccacc gcaatgctgg 19740

cctgcgctac cgctcaatgt tgctgggcaa tggtcgctat gtgcccttcc acatccaggt 19800

gcctcagaag ttctttgcca ttaaaaacct ctttctctg ccgggctcat acacctacga 19860

gtggaacttc aggaaggatg ttaacatggt tctgcagagc tccctaggaa atgacctaa 19920

ggttgacgga gccagcatta agtttgatag catttgctt tacgccacct tcttcccat 19980

ggcccacaac accgcctcca cgcttgaggc catgcttaga aacgacacca acgaccagtc 20040

ctttaacgac tatctctccg ccgccaacat gctctacct ataccgcca acgctaccaa 20100

cgtgcccata tccatccct cccgcaactg ggcggtttc cgcggctggg ccttcacgcg 20160

ccttaagact aaggaaacc catcactggg ctgggctac gacccttatt acacctactc 20220

tggctctata ccctacctag atggaacctt ttacctcaac cacacctta agaaggtggc 20280

cattaccttt gactcttctg tcagctggcc tggcaatgac cgcttctta ccccaacga 20340

gtttgaatt aagcgctcag ttgacgggga gggttacaac gttgccaggt gtaacatgac 20400

caaagactgg ttcttgtagc aatgctagc taactataac attggctacc agggcttcta 20460

tatcccagag agctacaagg accgcatgta ctcttcttt agaaacttcc agcccatgag 20520

ccgtcaggtg gtggatgata ctaaatacaa ggactaccaa caggtgggca tcctacacca 20580

acacaacaac tctgatttg ttggctacct tgccccacc atgcgcaag gacaggccta 20640

ccctgctaac ttcccctatc cgcttatagg caagaccgca gttgacagca ttaccagaa 20700

aaagtttctt tgcgatcgca cctttggcg catccattc tccagtaact ttatgtccat 20760

gggcgactc acagacctgg gccaaaacct tctctacgcc aactccgcc acgcgctaga 20820

catgactttt gaggtggatc ccatggacga gccaccctt ctttatgttt tgtttgaagt 20880

ctttgacgtg gtccgtgtgc accagccgca ccgcgcgctc atcgaaccg tgtacctgcg 20940

cacgcccctc tggccggca acgccacaac ataaagaagc aagcaacatc aacaacagct 21000

gccgcatgg gctccagtga gcaggaactg aaagccattg tcaaagatct tggttgtggg 21060

ccatatttt tgggcaccta tgacaagcgc tttccaggct ttgtttctcc acacaagctc 21120

gcctgcgcca tagtcaatc ggccggtcgc gagactgggg gcgtacctg gatggccttt 21180

gcctggaacc cgcactcaa aacatgctac ctctttgagc cctttggctt ttctgaccag 21240

cgactcaage aggtttacca gtttgagtac gagtactcc tgcgccgtag cgccattgct 21300

tcttccccg accgctgat aacgctggaa aagtccaccc aaagcgtaca ggggccaac 21360
 tcggccgct gtggactatt ctgtgcatg tttctccacg cctttgcaa ctggcccaa 21420
 actccatgg atcacaaccc caccatgaac ctattaccg gggtaccaa ctccatgctc 21480
 aacagtcccc aggtacagcc caccctgcgt cgcaaccagg aacagctcta cagcttcctg 21540
 gagcgccact cgcctactt ccgagccac agtgcgcaga ttaggagcgc cacttctttt 21600
 tgtcacttga aaaacatgta aaaataatgt actagagaca ctttcaataa aggcaaatgc 21660
 ttttatttgt aactctcgg gtgattattt acccccaccc ttgccgtctg cgccgtttaa 21720

 aatcaaagg ggttctgccc cgcacgcta tgcgccactg gcagggacac gttgcatgac 21780
 tgggtgttag tgetccactt aaactcaggc acaacctcc gcggcagctc ggtgaagttt 21840
 tcaactcaca ggctgcgcac catcaccaac gcgtttagca ggtcgggccc cgatatcttg 21900
 aagtgcagct tggggcctcc gccctgcgcg cgcgagtgc gatacacagg gttgcagcac 21960
 tggaaacta tcagcgcgg gtggcgcacg ctggccagca cgctcttgc ggagatcaga 22020
 tccgctcca ggtcctccgc gttgctcagg gcgaacggag tcaactttgg tagctgcctt 22080
 cccaaaagg gcgctgccc aggtttgag ttgcaactgc accgtagtgg catcaaaagg 22140

 tgaccgtgcc cggctcggc gtttagatac agcgcctgca taaaagcctt gatctgctta 22200
 aaagccacct gagcctttgc gccttcagag aagaacatgc cgcaagactt gccgaaaac 22260
 tgattggcgg gacagggcgc gtcgtgcacg cagcaccttg cgtcgggtgt ggagatctgc 22320
 accacatttc ggccccaccg gttcttcacg atcttggcct tgctagactg ctcttcagc 22380
 gcgctgccc cgttttcgct cgtcacatcc atttcaatca cgtgctcctt atttatcata 22440
 atgcttccgt gtagacactt aagctgcct tcgatctcag cgcagcgggtg cagccacaac 22500
 gcgcagccc tgggctcgtg atgctttag gtcacctctg caaacgactg caggtacgcc 22560

 tgcaggaate gcccacat catcacaag gtcttgttgc tgggaaggt cagctgcaac 22620
 ccgcggtgct cctcgttcag ccaggtcttg catacggccg ccagagcttc cacttggca 22680
 ggtagtagt tgaagttcgc ctttagatcg ttatccactg ggtacttgc catcagcgcg 22740
 cgcgcagcct ceatgcctt ctcccacgca gacacgatcg gcacactcag cgggttcac 22800
 accgtaattt cactttccgc ttcgctgggc tcttctctt cctcttgcgt ccgcatacca 22860
 cgcgccactg ggtcgtcttc attcagccgc cgcactgtgc gcttacctc tttgccatgc 22920
 ttgattagca ccggtgggtt gctgaaacc accatttga gcgccacatc ttctctttct 22980

 tcctcgtgt ccacgattac ctctggtgat ggcgggctc cgggcttggg agaagggcgc 23040
 ttctttttct tcttgggcgc aatggccaaa tccgccgccc aggtcgtatg ccgctggctg 23100
 ggtgtgcgcg gcaccagcgc gtcttgtgat gactcttct cgtcctcgga ctcgatagc 23160

cgctcatcc gcTTTTTgg gggcgcccgg ggaggcggcg gcgacgggga cggggacgac 23220
 acgtcctcca tggttggggg acgtcgcgcc gcaccgcgtc cgcgctcggg ggtggtttcg 23280
 cgctgctcct cttcccact ggccatttcc ttctcctata ggcaaaaaa gatcatggag 23340
 tcagtcgaga agaaggacag cctaaccgcc cctctgagt tcgccaccac gcctccacc 23400

 gatgcccca acgcgctac caccttccc gtcgaggcac ccccgcttga ggaggaggaa 23460
 gtgattatcg agcaggacc aggttttgta agcgaagacg acgaggaccg ctcagtacca 23520
 acagaggata aaaagcaaga ccaggacaac gcagaggcaa acgaggaaca agtcgggcgg 23580
 ggggacgaaa ggcatggcga ctacctagat gtgggagacg acgtgctgtt gaagcatctg 23640
 cagcgccagt gcgccattat ctgcgacgcg ttgcaagagc gcagcgatgt gccctcggc 23700
 atagcggatg tcagccttgc ctacgaacgc cacctattct caccgcgctg acccccaaa 23760
 cgccaagaaa acggcacatg cgagcccaac ccgcgctca acttctacc cgtatttggc 23820

 gtgccagagg tgcttgccac ctatcacatc tttttcaaa actgcaagat acccctatcc 23880
 tgccgtgcca accgcagccg agcggacaag cagctggcct tgcggcaggg cgctgtcata 23940
 cctgatatcg cctcgtcaaa cgaagtgcca aaaatctttg agggctttgg acgcgacgag 24000
 aagcgcgcg caaacgctct gcaacaggaa aacagcgaaa atgaaagtca ctctggagtg 24060
 ttggtggaac tcgagggtga caacgcgcg ctagccgtac taaaacgcag catcgaggtc 24120
 acccactttg cctaccggc acttaacctc cccccaagg tcatgagcac agtcatgagt 24180
 gagctgatcg tgcgccgtgc gcagcccctg gagagggatg caaatttgca agaacaaca 24240

 gaggggggc taccgcagt tggcgacgag cagctagcgc gctggcttca aacgcgcgag 24300
 cctgccgact tggaggagcg acgcaacta atgatggccg cagtgctcgt taccgtggag 24360
 cttgagtga tgcagcggtt ctttctgac ccggagatgc agcgcgaagct agaggaaca 24420
 ttgcaacta ctttgcaca gggctacgta cgccaggcct gcaagatctc caacgtggag 24480
 ctctgaacc tggctccta ccttgaatt ttgcacaaa accgccttgg gcaaacgtg 24540
 cttcattcca cgctcaaggg cgagcgcgcg cgcgactacg tccgcgactg cgtttactta 24600
 tttctatgct acacctggca gacggccatg ggcgtttggc agcagtgctt ggaggagtgc 24660

 aacctcaagg agctgcagaa actgctaaag caaaacttga aggacctatg gacgccttc 24720
 aacgagcgt cctggcccgc gcacctggcg gacatcattt tccccgaac cctgcttaa 24780
 acctgcaac aggtctgcc agacttacc agtcaaagca tgttcagaa ctttagaac 24840
 tttatcctag agcgctcagg aatcttccc gccacctgct gtgcaacttc tagcgacttt 24900
 gtgcccatta agtaccgca atgcccctcg ccgctttggg gccactgcta cttctgcag 24960
 ctagccaact accttgcta ccactctgac ataatggaag acgtgagcgg tgacgtcta 25020

ctggagtgtc actgtcgtcg caacctatgc accccgcacc gctccctggg ttgcaattcg 25080

cagctgctta acgaaagtca aattatcggg acctttgagc tgcagggtcc ctgcctgac 25140

gaaaagtccg cggctccggg gttgaaactc actccggggc tgtggacgtc ggcttacctt 25200

cgcaaatttg tacctgagga ctaccacgcc cacgagatta ggttctacga agaccaatcc 25260

cgcccccta atgcggagct taccgcctgc gtcattacc agggccacat tcttgccaa 25320

ttgcaagcca tcaacaaagc ccgccaagag tttctgctac gaaagggacg gggggtttac 25380

ttggaccccc agtccggcga ggagctcaac ccaatcccc cgccgccgca gcctatcag 25440

cagcagccgc gggcccttgc ttcccaggat ggcacccaaa aagaagctgc agctgccgcc 25500

gccacccacg gacgaggagg aatactggga cagtccaggc gaggaggttt tggacgagga 25560

ggaggaggac atgatggaag actgggagag cctagacgag gaagcttccg aggtcgaaga 25620

ggtgtcagac gaaacaccgt caccctcggg cgcattcccc tcgccggcgc cccagaaatc 25680

ggcaaccggt tccagcatgg ctacaacctc cgctcctcag gcgccgccgg cactgccctg 25740

tcgccgacce aaccgtagat gggacaccac tggaaaccagg gccgtaagt ccaagcagcc 25800

gccgccgtta gcccaagagc aacaacagcg ccaaggetac cgctcatggc gcgggcacaa 25860

gaacgccata gttgcttctg tgcaagactg tgggggcaac atctccttcg cccgccctt 25920

tcttctctac catcacggcg tggccttccc ccgtaacatc ctgcattact accgtcatct 25980

ctacagccca tactgcaccg gcggcagcgg cagcaacagc agcggccaca cagaagcaaa 26040

ggcgaccgga tagcaagact ctgacaaagc ccaagaaatc cacagcggcg gcagcagcag 26100

gaggaggagc gctgcgtctg gcgcccacg aaccctatc gaccgcgag cttagaaaca 26160

ggatttttcc cactctgtat gctatattc aacagagcag gggccaagaa caagagctga 26220

aaataaaaaa caggctctctg cgatccctca cccgcagctg cctgtatcac aaaagcgaag 26280

atcagcttgc gcgcacgctg gaagacgcgg aggctctctt cagtaatac tgcgcgctga 26340

ctcttaagga ctagtctgc gccctttctc aaatttaagc gcgaaaacta cgtcatctcc 26400

agcggccaca cccggcgcca gcacctgttg tcagcgcctat tatgagcaag gaaattccca 26460

cgccctacat gtggagtac cagccacaaa tgggacttgc ggctggagct gcccaagact 26520

actcaaccg aataaactac atgagcgcgg gacccacat gatacccgg gtcaacggaa 26580

tacgcgcccc ccgaaaccga attctcctgg aacagggcgc tattaccacc acacctcgta 26640

ataaccttaa tccccgtagt tggccccgtg ccctgggtga ccaggaaagt cccgctccca 26700

ccactgtggt acttcccaga gacgccagc ccgaagtca gatgactaac tcaggggcgc 26760

agcttgcggg cggctttcgt cacaggggtgc ggtcgcccgg gcaggggtata actcacctga 26820
 caatcagagg gcgaggtatt cagctcaacg acgagtcggt gagctcctcg cttgggtctcc 26880
 gtccggacgg gacatttcag atcggcggcg ccggccgctc ttcattcacg cctcgtcagg 26940
 caatcctaac tcigcagacc tcgtcctctg agcccgctc tggaggcatt ggaactctgc 27000
 aatttattga ggagtttggt ccatcggctc actttaacc cttctcggga cctcccggcc 27060
 actatccgga tcaatttatt cctaactttg acgcggtaaa ggactcggcg gacggctacg 27120
 actgaatggt aagtggagag gcagagcaac tgcgcctgaa acacctggtc cactgtcgcc 27180

 gccacaagtg ctttgcccgc gactccgggtg agttttgcta ctttgaattg cccgaggatc 27240
 atatcgaggg cccggcgcac ggcgtccggc ttaccgcca gggagagctt gcccgtagcc 27300
 tgattcggga gtttaccag cgcccctgc tagttgagcg ggacagggga cctgtgttc 27360
 tcactgtgat ttgcaactgt cctaacctg gattacatca agatctttgt tgccatctct 27420
 gtgctgagta taataaatac agaaattaa atatactggg gctcctatcg ccatcctgta 27480
 aacgccaccg tcttcaccg cccaagcaaa ccaaggcga ccttacctgg tacttttaac 27540
 atctctccct ctgtgattta caacagtttc aaccagacg gagtgagtct acgagagaac 27600

 ctctccgagc tcagctactc catcagaaaa aacaccacc tccttacctg ccgggaacgt 27660
 acgagtgcgt caccggccgc tgcaccacac ctaccgctg accgtaaacc agactttttc 27720
 cggacagacc teaataactc tgtttaccag aacaggaggt gagcttagaa aacccttagg 27780
 gtattaggcc aaaggcgcag ctactgtggg gtttatgaac aattcaagca actctacggg 27840
 ctatttctaat tcaggtttct ctagaatcgg ggttgggggtt attctctgtc ttgtgattct 27900
 ctttattctt ataactaacg ttctctgcct aaggctcgcc gcctgctgtg tgcacatttg 27960
 catttattgt cagcttttta aacgctgggg tcgccacca agatgattag gtacataatc 28020

 ctaggtttac tcacccttgc gtcagcccac ggtaccacc aaaaggtgga ttttaaggag 28080
 ccagcctgta atgttacatt cgcagctgaa gctaagtgt gcaccactct tataaaatgc 28140
 accacagaac atgaaaagct gcttattcgc cacaaaaaca aaattggcaa gtatgctgtt 28200
 tatgctattt ggcagccagg tgacactaca gagtataatg ttacagtttt ccagggtaaa 28260
 agtcataaaa cttttatgta tacttttcca ttttatgaaa tgtgcgacat taccatgtac 28320
 atgagcaaac agtataagt gtggcccca caaaattgtg tggaaaacac tggcactttc 28380
 tgctgcactg ctatgctaata tacagtgtc gctttggtct gtacctact ctatattaaa 28440

 taaaaagca gacgcagctt tattgaggaa aagaaaatgc ctttaattac taagttacaa 28500
 agctaagtgc accactaact gctttactcg ctgcttgcaa aacaaattca aaaagttagc 28560
 attataatta gaataggatt taaaccccc ggtcatttcc tgctcaatac cattccctg 28620

aacaattgac tctatgtggg atatgctcca gcgctacaac cttgaagtca ggcttctctgg 28680
atgtcagcat ctgactttgg ccagcacctg tcccgcgat ttgttccagt ccaactacag 28740
cgaccaccc taacagagat gaccaacaca accaacgcgg ccgccgctac cggacttaca 28800
tctaccacaa atacacccca agtttctgcc tttgtcaata actgggataa cttgggcatg 28860

tggtggttct ccatagcgt tatgtttgta tgccttatta ttatgtggct catctgctgc 28920
ctaaagcga aacgcgccc accacccatc tatagtecca tcattgtgct acacceaaac 28980
aatgatgaa tccatagatt ggacggactg aaacacatgt tcttttctct tacagtatga 29040
ttaaagaga catgattcct cgagttttta tattactgac ccttgttgcg cttttttgt 29100
gctgctcca cattggctgc ggtttctcac atcgaagtag actgcattcc agccttcaca 29160
gtctatttg tttacggatt tgtcacctc acgctcatct gcagcctcat cactgtggtc 29220
atcgcttta tccagtgcatt gactgggtc tgtgtgcgct ttgcatact cagacacat 29280

ccccagtaca gggacaggac tatagctgag cttcttagaa ttcittaatt atgaaattta 29340
ctgtgacttt tctgctgatt atttgcacc tatctgcgtt ttgttcccc acctccaage 29400
ctcaaagaca tatatcatgc agattcactc gtatatggaa tattccaagt tgctacaatg 29460
aaaaaagca tctttccgaa gcctggttat atgcaatcat ctctgttatg gtgttctgca 29520
gtaccatctt agccctagct atatatcct accttgacat tggctggaac gcaatagatg 29580
ccatgaacca cccaacttc cccgcgccc ctatgcttcc actgcaacaa gttgttgccg 29640
gcggctttgt cccagccaat cagcctcgcc caccttctcc caccctcact gaaatcagct 29700

actttaatct aacaggagga gatgactgac acctagatc tagaaatgga cggaaattatt 29760
acagagcagc gcctgctaga aagacgcagg gcagcgccc agcaacagcg catgaatcaa 29820
gagctccaag acatggttaa cttgcaccag tgcaaaaggg gtatcttttg tctggtaaag 29880
caggccaaag tcacctaga cagtaatacc accggacacc gccttagcta caagttgcca 29940
accaagcgtc agaaattggt ggtcatggtg ggagaaaagc ccattacat aactcagcac 30000
tcggtagaaa ccgaaggctg cattactca cttgtcaag gacctgagga tctctgcacc 30060
cttattaaga cctgtgctg tctcaagat ctatttcct ttaactaata aaaaaaata 30120

ataaagcacc acttacttaa aatcagttag caaatttctg tccagtttat tcagcagcac 30180
ctcttgccc tctcccagc tctggtattg cagcttctc ctggtgcaa actttctcca 30240
caatctaaat ggaatgtcag tttctcctg ttctgtcca tccgaccca ctatctcat 30300
gttgttcag atgaagcgc caagaccgtc tgaagatacc ttcaacccc tgtatccata 30360
tgacacggaa accggtctc caactgtgcc ttttcttact cctcccttg tatccccaa 30420
tgggtttcaa gagagtcccc ctgggtact ctctttgcg ctatccgaac ctctagttac 30480

ctccaatggc atgcttgcgc tcaaaatggg caacggcctc tctctggacg aggccggcaa 30540

ccttacctcc caaaatgtaa ccaactgtgag cccacctctc aaaaaacca agtcaaacat 30600

aaacctggaa atatctgcac ccctcacagt tacctcagaa gccetaactg tggctgccgc 30660

cgcacctcta atggtcgcgg gcaacacact caccatgcaa tcacaggccc cgtaaccgt 30720

gcacgactcc aaacttagca ttgccacca aggaccctc acagtgtcag aaggaaagct 30780

agccctgcaa acatcaggcc ccctcaccac caccgatagc agtaccctta ctateactgc 30840

ctcaccctct ctaactactg ccactggtag cttgggcatt gacttgaaag agccattta 30900

tacacaaaat ggaaaactag gactaaagta cggggctcct ttgcatgtaa cagacgacct 30960

aaacactttg accgtagcaa ctgggccagg tgtgactatt aataaactt ccttgcaaac 31020

taaagttact ggagccttgg gttttgattc acaaggcaat atgcaactta atgtagcagg 31080

aggactaagg attgattctc aaaacagacg ccttataactt gatgttagtt atccgtttga 31140

tgctcaaac caactaaatc taagactagg acagggcctt cttttataa actcagccca 31200

caacttggat attaactaca acaaaggcct ttacttgttt acagcttcaa acaattcaa 31260

aaagctttag gttaacctaa gcactgccaa ggggtttagt tttgacgta cagccatagc 31320

cattaatgca ggagatgggc ttgaatttgg ttcacctaat gcaccaaaca caaatccct 31380

caaaacaaaa attggccatg gcctagaatt tgattcaaac aagctatgg ttccctaaact 31440

aggaactggc ctiagttttg acagcacagg tgccattaca gtaggaaaca aaaataatga 31500

taagctaact ttgtggacca caccagctcc atctcctaac tgtagactaa atgcagagaa 31560

agatgctaaa ctcactttgg tcttaacaaa atgtggcagt caaatacttg ctacagttc 31620

agttttggct gttaaaggca gtttgctcc aatatctgga acagttcaa gtgctcatct 31680

tattataaga tttgacgaaa atggagtgt actaaacaat tccttctgg acccagaata 31740

ttggaacttt agaaatggag atcttactga aggcacagcc tatacaaagc ctgttggatt 31800

tatgcctaac ctatcagctt atccaaaatc tcacggtaaa actgccaaaa gtaacattgt 31860

cagtcaagtt tacttaaac gagacaaaac taaacctgta aactaacca ttactactaa 31920

cggtacacag gaaacaggag acacaactcc aagtgcatac tctatgtcat tttcatggga 31980

ctggtctggc cacaactaca ttaatgaaat atttgccaca tcctcttaca cttttcata 32040

cattgcecaa gaataaagaa tcgtttgtgt tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc 32100

agaaaatttc aagtcatttt tcattcagta gtatagcccc accaccacat agcttataca 32160

gatcacgta ccttaatcaa actcacagaa ccctagtatt caacctgcca cctccctccc 32220

aacacacaga gtacacagtc ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcatc atatcatggg 32280
taacagacat attcttaggt gttatattcc acacggtttc ctgtcgagcc aaacgctcat 32340
cagtgatatt aataaactcc ccgggcagct cacttaagtt catgtcgctg tccagctgct 32400
gagccacagg ctgctgtcca acttgccggt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg 32460
cctacatggg ggtagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg 32520
cggaataaa ctgctgccgc cgccgctccg tcttcgagga atacaacatg gcagtggctc 32580
cctcagcgat gattcgcacc gcccgcagca taaggcgctt tgtcctccgg gcacagcagc 32640

gcacctgat ctacttaaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca 32700
aaatcccaca gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaacccacgt 32760
ggccatcata ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca 32820
taaacattac ctcttttggc atgttgtaat tcaccacctc ccggtacat ataaacctct 32880
gattaacat ggcgcatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgccgg 32940
ctataactg caggaaccg ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac 33000
catggatcat catgctcgtc atgatataa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac 33060

acttctcag gattacaagc tctcccgcg ttagaacat atcccagga acaaccatt 33120
cctgaatcag cgtaaatccc aactgcagg gaagacctc cacgtaactc acgttgtgca 33180
ttgtcaaagt gttacattcg ggcagcagcg gatgatctc cagtatggta gcgcggttt 33240
ctgtctcaa aggaggtaga cgatccctac tgtacggagt gcgccgagac aaccgagatc 33300
gtgttggtcg tagtgtcatg ccaaatggaa cgccggacgt agtcataatt cctgaagcaa 33360
aaccaggtgc ggcggtgaca aacagatctg cgtctccggt ctgcccgtt agatcgtctc 33420
gtgtagtagt ttagtatat ccactctctc aaagcatcca ggcgcccctt ggcttcgggt 33480

tctatgtaaa ctcttcatg cgccgctgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc 33540
acaccagcc aacctacaca ttcgttctgc gagtcacaca cgggaggagc gggaagagct 33600
ggaagaacca tgttttttt tttattccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc 33660
tattaagtga acgcgctccc ctccggtggc gtggtaaac tctacagcca aagaacagat 33720
aatggcattt gtaagatgtt gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa 33780
gtggacgtaa aggctaaacc cttcaggtg aatctctct ataaacatc cagcaccttc 33840
aacatgccc aaataattct catctcgcca ctttctcaat atatctctaa gcaaatcccg 33900

aatattaagt ccggccattg taaaaatctg ctccagagcg cctccacct tcagcctcaa 33960
gcagcgaate atgattgcaa aaattcaggt tctcacaga cctgtataag attcaaaagc 34020
ggaacattaa caaaaatacc gcgatcccgt aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa 34080

tcgtgcaggt ctgcacggac cagcgcggcc acttccccgc caggaacat gacaaaagaa 34140
cccacactga ttatgacacg catactcgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa 34200
gcttgttgca tgggcggcga tataaaatgc aaggtgctgc tcaaaaaatc aggcaaagcc 34260
tcgcgcaaaa aagaaagcac atcgtagtca tgctcatgca gataaaggca ggtaagctcc 34320

ggaaccacca cagaaaaaga caccattttt ctctcaaaca tgtctgctggg tttctgcata 34380
aacacaaaat aaaataacaa aaaaacattt aaacattaga agcctgtctt acaacaggaa 34440
aaacaacctt tataagcata agacggacta cggccatgcc ggcgtgaccg taaaaaact 34500
ggtcaccgtg attaaaaagc accaccgaca gctcctcggg catgtccgga gtcataatgt 34560
aagactcggg aaacacatca ggttgattca catcggtcag tgctaaaaag cgaccgaaat 34620
agccccgggg aatacatacc cgcagggcgt gagacaacat tacagcccc ataggaggta 34680
taacaaaatt aataggagag aaaaacacat aaacacctga aaaacctcc tgcttaggca 34740

aaatagcacc ctcccgtcc agaacaacat acagcgcttc cacagcggca gccataacag 34800
tcagccttac cagtaaaaaa gaaaacctat taaaaaaca ccaactgaca cggcaccagc 34860
tcaatcagtc acagtgtaaa aaagggccaa gtgcagagcg agtatatata ggactaaaaa 34920
atgacgtaac ggttaaagtc cacaaaaaac acccagaaaa ccgcacgcga acctagccc 34980
agaaacgaaa gccaaaaaac ccacaacttc ctcaaactgt cacttccgtt ttcccacgtt 35040
acgtcacttc ceattttaag aaaactacaa ttcccacac atacaagtta ctccgccta 35100
aaacctagct caccgcccc gttcccacgc cccgcgccac gtcacaaact ccaccctc 35160

attatcatat tggettcaat caaaaataag gtatattatt gat 35203

<210> 11
<211> 33093
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Empty Ad5 vector sequence (repeats included)
<400> 11

catcatcaat aatatacctt attttgatt gaagccaata tgataatgag ggggtggagt 60
ttgtgacgtg gcgcggggcg tgggaacggg gcgggtgacg tagtagtgtg gcggaagtgt 120
gatgttgcaa gtgtggcggg acacatgtaa gcgacggatg tggcaaaagt gacgtttttg 180
gtgtgcgccg gtgtacacag gaagtgacaa ttttcgcgcg gtttaggcg gatgtttag 240

taaatttggg cgtaaccgag taagatttgg ccattttcgc gggaaaactg aataagagga 300
agtgaatct gaataatfff gtgttactca tagcgcgtaa tatttgtcta gggccgcggg 360

gactttgacc gtttacgtgg agactcgccc aggtgttttt ctcaggtgtt ttccgcgttc 420
cgggtcaaag ttggcgTTTT attattatag tcagtacgtc tcgagcatgc atctaggcgg 480
ccgcatggca gaaattcgcg aattcgctag cgttaacgga tcctctagac gagatccgaa 540
cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacia atttcacaaa 600
taaagcattt tttcactgc attctagtTg tggtttTgcc aaactcatca atgtatctta 660

tcatgtctag atctgtactg aaatgtgtgg gcgtggctta agggTgggaa agaatatata 720
aggtgggggt cttatgtagt tttgtatctg ttttcagca gccgccgccg ccatgagcac 780
caactcgttt gatggaagca ttgtgagctc atatttgaca acgcgcatgc ccccatgggc 840
cggggtgcgt cagaatgtga tgggctccag cattgatggt cgccccgtcc tgcccgcaaa 900
ctctactacc ttgacctacg agaccgtgtc tggaacgccg ttggagactg cagcctccgc 960
cgccgttca gccgctgacg ccaccgccg cgggattgtg actgactttg ctttctgag 1020
cccgttgca agcagtgcag cttcccgTtc atccgccgc gatgacaagt tgacggctct 1080

tttggcacia ttggattctt tgaccggga acttaatgtc gtttctcagc agctgttTga 1140
tctgcgccag caggTttctg ccctgaagc ttctccct cccaatgcgg tttaaaacat 1200
aaataaaaa ccagactctg tttggattTg gatcaagca gtgtcttgct gtctttattt 1260
aggggtttt cgcgcgcggt agggccggga ccagcggtct cggTcgttga gggTctgtg 1320
tatttttcc aggacgtggt aaaggtgact ctggatgttc agatacatgg gcataagccc 1380
gtctctgggg tggaggtagc accactgcag agcttcatgc tgcggggtgg tgtttagat 1440
gatccagtcg tagcaggagc gctggcggtg gtgcctaaaa atgtctttca gtagcaagct 1500

gattgccagg ggcaggccct tggTgtaagt gttacaaaag cggTtaagct gggatgggtg 1560
catacgtggg gatatgagat gcatctTgga ctgtattttt aggtTggcta tgttccagc 1620
catatccctc cggggattca tgtTgtgcag aaccaccagc acagtgtatc cggTgcactt 1680
gggaaattt tcatgtagct tagaagaaa tgcgtggaag aactTggaga cgccctTgtg 1740
acctcaaga ttttccatgc attcgtccat aatgatggca atgggccac gggcgcggcg 1800
ctgggcgaag atatttctgg gatcactaac gtcatagtTg tgttccagga tgagatcgtc 1860
ataggccatt tttacaaagc gcggcgggag ggtgccagac tgcggtataa tggTtccatc 1920

cgcccaggg gcgtagtTac cctcacagat ttgcatttcc cacgctTtga gttcagatgg 1980
gggatcatg tctacctgcg gggcgatgaa gaaaacggtt tccgggtag gggagatcag 2040
ctgggaagaa agcaggttcc tgagcagctg cgacttaccg cagccggtgg gcccgtaaat 2100
cacacctatt accggctgca actggtagtT aagagagctg cagctgccgt catccctgag 2160
caggggggcc actcgttaa gcatgtccct gactcgcatg ttttccctga ccaaatccgc 2220

cagaaggcgc tcgccgccca gcgatagcag ttcttgcaag gaagcaaagt ttttcaacgg 2280
 tttgagaccg tccgccgtag gcatgctttt gagcgtttga ccaagcagtt ccaggcggtc 2340

 ccacagctcg gtcacctgct ctacggcatc tcgatccagc atatctctc gtttcgcggg 2400
 ttggggcggc tttcgctgta cggcagtagt cggtgctcgt ccagacgggc cagggtcatg 2460
 tctttccacg ggcgagggt cctcgtcagc gtagtctggg tcacggtgaa ggggtgcgct 2520
 ccgggctgcg cgtggccag ggtgcgcttg aggctggtcc tgcctggtgct gaagcgtgc 2580
 cggctcttcg cctgcgcgtc ggccaggtag catttgacca tgggtgcata gtccagcccc 2640
 tccgcggcgt ggcccttggc gcgcagcttg cccttggagg aggcgccgca cgaggggcag 2700
 tgcagacttt tgagggcgta gagcttgggc gcgagaaata ccgattccgg ggagtaggca 2760

 tccgcgccgc agggcccgca gacggtctcg cattccacga gccaggtgag ctctggccgt 2820
 tcggggtcaa aaaccaggtt tccccatgc tttttgatgc gtttcttacc tetggtttcc 2880
 atgagccggt gtccacgctc ggtgacgaaa aggctgtccg tgtccccgta tacagacttg 2940
 agaggcctgt cctcgagcgg tgttccgcgg tcctcctcgt atagaaactc ggaccactct 3000
 gagacaaagg ctcgctcca ggccagcacg aaggaggcta agtgggaggg gtagcggtcg 3060
 ttgtccacta gggggtccac tcgctccagg gtgtgaagac acatgtcgcc ctcttcggca 3120
 tcaaggaagg tgattggtt gtaggtgtag gccacgtgac cgggtgttcc tgaagggggg 3180

 ctataaaagg ggggtggggc gcgttcgtcc tcaactcttt ccgcatcgct gctcgcgagg 3240
 gccagctgtt ggggtgagta ctccctctga aaagcgggca tgacttctgc gctaagattg 3300
 tcagtttcca aaaacgagga ggatttgata ttcacctggc ccgcggtgat gcctttgagg 3360
 gtggccgcat ccatctggtc agaaaagaca atctttttgt tgtcaagctt ggtggcaaac 3420
 gaccctaga gggcgttggc cagcaacttg gcgatggagc gcagggtttg gtttttgcg 3480
 cgatcggcgc gtccttggc cgcgatgttt agctgcacgt attcgcgcgc aacgcaccgc 3540
 cattcgggaa agacggtggt gcgctcgtcg ggcaccaggt gcacgcgca accgcggttg 3600

 tgcagggtga caaggtcaac gctggtggct acctctccgc gtaggcgctc gttggtccag 3660
 cagaggcggc cgccttgcg cgagcagaat ggcggtaggg ggtctagctg cgtctcgtcc 3720
 ggggggtctg cgtccacggt aaagaccccg ggcagcaggc gcgcgtcgaa gtagtctatc 3780
 ttgcatcctt gcaagtctag gcctgctgc catgcgctggc cggcaagcgc gcgctcgtat 3840
 gggttgagtg ggggacccca tggcatgggg tgggtgagcg cggaggcgta catgccgcaa 3900
 atgtcgtaaa cgtagagggg ctctctgagt attccaagat atgtaggta gcatcttcca 3960

ccgcggatgc tggcgcgcac gtaatcgtat agttcgtgcg agggagcgag gaggtcggga 4020

 ccgaggttgc tacgggcggg ctgctctgct cggaagacta tctgcctgaa gatggcatgt 4080
 gagttggatg atatggttgg acgctggaag acgttgaagc tggcgtctgt gagacctacc 4140
 gcgtcacgca cgaaggaggc gtaggagtcg cgcagcttgt tgaccagctc ggcggtgacc 4200
 tgcacgtcta gggcgcagta gtccagggtt tccttgatga tgtcatactt atcctgtccc 4260
 ttttttttcc acagctcggg gttgaggaca aactcttcgc ggtctttcca gtactcttgg 4320
 atcgaaacc cgtcggcctc cgaacggtaa gacccatgca tgtagaactg gttgacggcc 4380
 tggtaggcgc agcatccctt ttctacgggt agcgcgtatg cctgcgcggc ctccgggagc 4440

 gaggtgtggg tgagcgcaaa ggtgtccctg accatgactt tgaggactg gtatttgaag 4500
 tcagtgtcgt cgcattccgc ctgctcccag agcaaaaagt ccgtgcgctt tttggaacgc 4560
 ggatttggca gggcgaaggt gacatcgttg aagagtatct ttcccgcgcg aggcataaag 4620
 ttgcgtgtga tgcggaaggg tcccggcacc tcggaacggt tgttaattac ctggcgggcg 4680
 agcacgatct cgtcaaagcc gttgatgttg tggcccacaa tgtaaagttc caagaagcgc 4740
 gggatgccct tgatggaagg caatttttta agttcctcgt aggtgagctc ttcaggggag 4800
 ctgagcccgt gctctgaaag ggcccagtct gcaagatgag ggttggaaagc gacgaatgag 4860

 ctccacaggt cacgggccaat tagcatttgc aggtggtcgc gaaaggtcct aaactggcga 4920
 cctatggcca ttttttctgg ggtgatgcag tagaaggtaa gcgggtcttg ttcccagcgg 4980
 tcccaccaa ggttcgcgcc taggtctcgc gcggcagtca ctagggtcct atctccgccg 5040
 aacttcatga ccagcatgaa gggcagcagc tgcctcccaa aggcceccat ccaagtatag 5100
 gtctctacat cgtaggtagc aaagagacgc tcggtgcgag gatgcgagcc gatcggaag 5160
 aactggatct cccgccacca attggaggag tggctattga tgtggtgaaa gtagaagtcc 5220
 ctgcgacggg ccgaacactc gtgctggctt ttgtaaaaac gtgcgcagta ctggcagcgg 5280

 tgcacgggct gtacatcctg cacgaggttg acctgacgac cgcgcacaag gaagcagagt 5340
 gggaatttga gccctcgcg tggcgggttt ggctggtggt cttctacttc ggctgcttgt 5400
 ccttgaccgt ctggctgctc gaggggagtt acggtggatc ggaccaccac gccgcgcgag 5460
 cccaaagtcc agatgtccgc gcgcggcggc cggagcttga tgacaacatc gcgcagatgg 5520
 gagctgtcca tggcttggag ctcccggggt gtccaggtcag gcgggagctc ctgcaggttt 5580
 acctgcata gacgggtcag ggcgcgggct agatccaggt gatacctaata ttccaggggc 5640
 tggttggtgg cggcgtcgtat ggcttgaag agcccgcctc cccgcggcgc gactacggtg 5700

ccgcgcggcg ggcggtgggc cgcgggggtg tccttggatg atgcatctaa aagcggtgac 5760
 gcgggcgagc ccccgagggt agggggggct ccggaccgc cgggagaggg ggcaggggca 5820
 cgtcggcgcc gcgcgsgggc aggagctggt gctgcgcgcg taggttgctg gcgaacgcga 5880
 cgacgcggcg gttgatctcc tgaatctggc gcctctgctg gaagacgacg gccccggtga 5940
 gcttgaacct gaaagagagt tgcacagaat caatttcggt gtcgttgacg gcggcctggc 6000
 gcaaaatctc ctgcacgtct cctgagttgt cttgatagge gatctcgcc atgaactgct 6060
 cgatctcttc ctctggaga tctccgcgtc cggtctgctc cacggtggcg gcgaggtcgt 6120

 tggaaatgcg ggccatgagc tgcgagaagg cgttgaggcc tcctctgttc cagacgcggc 6180
 tntagaccac gcccccttcg gcatcgcggg cgcgcatgac cacctgcgcg agattgagct 6240
 ccacgtgccg ggcgaagacg gcgtagtctc gcaggcctg aaagaggtag ttgagggtgg 6300
 tggcgggtgt tctgccacg aagaagtaca taaccagcg tcgcaacgtg gattcgttga 6360
 tatccccaa ggcctcaagg cgctccatgg cctcgtagaa gtccacggcg aagttgaaaa 6420
 actgggagtt gcgcgccgac acggttaact cctcctccag aagacggatg agctcggcga 6480
 cagtgtcgcg cacctcgcgc tcaaaggcta caggggctc tctctctct tcaatctct 6540

 ctccataag ggcctccct tctctctct ctggcggcgg tgggggaggg gggacacggc 6600
 ggcgacgacg gcgcaccggg aggcggtcga caaagcctc gatcatctcc ccgcggcgac 6660
 ggcgcatggt ctcggtgacg gcgcggcctg tctcggggg gcgcagttgg aagaccccgc 6720
 ccgtcatgtc ccggttatgg gttggcgggg ggctgcatg cggcagggat acggcgctaa 6780
 cgatgcactc caacaattgt tgtgtaggta ctcccccgc gagggacctg agcgagtccg 6840
 catcgaccgg atcggaaaac ctctcgagaa aggcgtctaa ccagtcacag tcgcaaggtg 6900
 ggctgagcac cgtggcgggc ggcagcgggc ggcggtcggg gttgtttctg gcggaggtgc 6960

 tgctgatgat gtaattaaag taggcggtct tgagacggcg gatggtcgac agaagcacca 7020
 tgccttggg tccggcctgc tgaatgcgca ggcggtcggc catgcccag gcttcgtttt 7080
 gacatcgcg caggtctttg tagtagctt gcatgacct tctaccgce acttctctt 7140
 ctcttctc tttctctgca tctcttgeat ctatcgtgc ggcggcggcg gagtttgccc 7200
 gtaggtggcg ccctcttct cccatgcgtg tgaccccgaa gccctcctc ggctgaagca 7260
 gggctaggtc ggcgacaacg cgctcggtta atatggctg ctgcacctgc gtgagggtag 7320
 actggaagtc atccatgtcc aaaaagcggg ggtatgcgcc cgtgttgatg gtgtaagtgc 7380

 agttggccat aacggaccag ttaacggtct ggtgaccgg ctgcgagagc tcggtgtacc 7440
 tgagacgca gtaagcctc gactcaata cgtagtcgtt gcaagtccgc accaggtact 7500
 ggtatcccac caaaaagtgc ggcggcggct ggcggtagag gggccagcgt aggggtggccg 7560

gggctccggg ggcgagatct tccaacataa ggcgatgata tccgtagatg tacctggaca 7620
 tccaggtgat gccggcggcg gtggtggagg cgcgcgaaaa gtcgcgagc cggttccaga 7680
 tgttgccag cggcaaaaag tgctccatgg tcgggacgct ctggccggctc aggcgcgcgc 7740
 aatcgttgac gctctagacc gtgcaaaaag agagcctgta agcgggact cttccgtggt 7800

 ctggtggata aattcgcaag ggtatcatgg cggacgaccg gggttcgagc cccgtatccg 7860
 gccgtccgcc gtgatecatg cggttaccgc ccgcgtgtcg aaccagggtg tgcgacgtca 7920
 gacaacgggg gagtgctcct tttggcttcc ttccaggcgc ggcggctgct gcgctagctt 7980
 ttttgccac tggccgcgcg cagcgtaacg ggttaggctg gaaagcгаа gcattaagtg 8040
 gctcgtccc tgiagccgga gggttatitt ccaagggttg agtcgcggga cccccggtt 8100
 gagtctcgga ccggccggac tgcggcgaac gggggtttgc ctccccgtca tgcaagacc 8160
 cgcttgcaaa ttctccgga aacagggacg agcccccttt ttgcttttcc cagatgcatc 8220

 cgggtgctgcg gcagatgccc cccctctctc agcagcggca agagcaagag cagcggcaga 8280
 catgcagggc accctcccct cctctaccg cgtcaggagg ggcgacatcc gcggttgacg 8340
 cggcagcaga tgggtattac gaacccccgc ggcgcggggc ccggcactac ctggacttgg 8400
 aggaggcga gggcctggcg cggctaggag cgcctctcc tgagcggcac ccaagggtgc 8460
 agctgaagcg tgatacgcgt gaggcgtacg tgcccgggca gaacctgttt cgcgaccgcg 8520
 agggagagga gcccgaggag atgcgggatc gaaagtcca cgcagggcgc gagctgcggc 8580
 atggcctgaa tcgcgagcgg ttgctgcgcg aggaggactt tgagccccgac gcgcgaaccg 8640

 ggattagtcc cgcgcgcgca cacgtggcgg ccgccgacct ggtaaccgca tacgagcaga 8700
 cggatgaacca ggagattaac tttcaaaaaa gctttaacaa ccacgtgcgt acgcttgg 8760
 cgcgcgagga ggtggctata ggactgatgc atctgtggga ctttgaagc gcgctggagc 8820
 aaaaccctaaa tagcaagccg ctcatggcgc agctgttctt tatagtgcag cacagcaggg 8880
 acaacagggc attcagggat gcgctgctaa acatagtaga gcccagggc cgctggctgc 8940
 tcgatttgat aaacatcctg cagagcatag tggcgcagga gcgcagcttg agcctggctg 9000
 acaaggtgga cgccatcaac tattecatgc ttagcctggg caagttttac gcccgaaga 9060

 tataccatac cccttacgtt cccatagaca aggaggtaaa gatcagggg ttctacatgc 9120
 gcatggcgt gaaggtgctt accttgagcg acgacctggg cgtttatcgc aacgagcga 9180
 tcacaaggc cgtgagcgtg agccggcggc gcgagctcag cgaccgcgag ctgatgcaca 9240
 gcctgcaaaag ggcctggct ggcacgggca gcggcgatag agaggccgag tcctactttg 9300
 acgccccgcg tgacctgcg tggccccca gccgacgcgc cctggaggca gctggggcgcg 9360
 gacctgggct ggcggtggca cccgcgcgcg ctggcaactg cggcggcgtg gaggaatag 9420

acgaggacga tgagtacgag ccagaggacg gcgagtacta agcggatgatg tttctgatca 9480

 gatgatgcaa gacgcaacgg acccggcggg gcgggcggcg ctgcagagcc agccgtccgg 9540
 ccttaactcc acggacgact ggcgccaggt catggaccgc atcatgtcgc tgactgcgcg 9600
 caatcctgac gcgttccggc agcagccgca ggccaaccgg ctctccgcaa ttctggaagc 9660
 ggtggtcccg gcgcgcgcaa accccacgca cgagaagtg ctggcgatcg taaacgcgt 9720
 ggccgaaaaac agggccatcc ggcccagcga ggccggcctg gtctacgacg cgctgcttca 9780
 gcgcgtggct cgttacaaca gcggcaacgt gcagaccaac ctggaccggc tgggtggggga 9840
 tgtgcgcgag gccgtggcgc agcgtgagcg cgcgcagcag cagggcaacc tgggctccat 9900

 ggttgacta aacgccttcc tgagtacaca gcccgccaac gtgccgcggg gacaggagga 9960
 ctacaccaac tttgtgagcg cactgcggct aatggtgact gagacaccgc aaagtgaggt 10020
 gtaccagtct gggccagact attttttcca gaccagtaga caaggcctgc agaccgtaaa 10080
 cctgagccag gctttcaaaa acttgcaggg gctgtggggg gtgcgggctc ccacaggcga 10140
 ccgcgcgacc gtgtctagct tgctgacgcc caactcgcgc ctgttgctgc tgctaatagc 10200
 gcccttcacg gacagtggca gcgtgtcccg ggacacatac ctaggtcact tgctgacact 10260
 glaccgcgag gccataggtc aggcgcatgt ggacgagcat actttccagg agattacaag 10320

 tgtcagccgc gcgtggggc aggaggacac gggcagcctg gaggcaacc taaactacct 10380
 gctgaccaac cggcggcaga agatcccctc gttgcacagt ttaaacagcg aggaggagcg 10440
 cattttgcgc tacgtgcagc agagcgtgag ccttaacctg atgcgcgacg gggtaacgcc 10500
 cagcgtggcg ctggacatga ccgcgcgcaa catggaaccg ggcatgtatg cctcaaaccg 10560
 gccgtttatc aaccgcctaa tggactactt gcatcgcgcg gccgccgtga accccgagta 10620
 tttaccaat gccatcttga accgcactg gctaccgcc cctggtttct acaccggggg 10680
 attcaggtg cccgagggta acgatggatt cctctgggac gacatagacg acagcgtgtt 10740

 ttccccgcaa ccgcagacc tgctagagt gcaacagcgc gagcaggcag aggcggcgct 10800
 gcgaaaggaa agcttccgca ggccaagcag ctgttccgat ctaggcgtg cgcccccg 10860
 gtcagatgct agtagccat ttccaagctt gatagggtct cttaccagca ctgcaccac 10920
 ccgcccgcg ctgctggcg aggaggagta cctaaacaac tcgtgctgc agccgcagcg 10980
 cgaaaaaac ctgctccgg catttccaa caacgggata gagagcctag tggacaagat 11040
 gagtagatgg aagacgtacg cgcaggagca cagggacgtg ccaggcccc gcccccac 11100
 ccgtcgtcaa aggcacgacc gtcagcgggg tctggtgtgg gaggacgatg actcggcaga 11160

cgacagcagc gtcttgatt tgggagggag tggcaaccg tttgcgcacc ttcgccccag 11220
gctggggaga atgttttaaa aaaaaaaaaa gcatgatgca aaataaaaaa ctaccaagg 11280
ccatggcacc gagcgttgg tttcttgtat tccccttagt atgcggcgcg cggcgatgta 11340
tgaggaaggt cctcctcct cctacgagag tgtggtgagc gcggcgccag tggcggcggc 11400
gctgggttct cccttcgat ctcccctgga cccgccgttt gtgcctccgc ggtacctgcg 11460
gcctaccggg gggagaaaca gcatccgtta ctctgagttg gcaccctat tcgacaccac 11520
ccgtgtgtac ctggtggaca acaagtcaac ggatgtggca tccctgaact accagaacga 11580

ccacagcaac tttctgacca cggtcattca aaacaatgac tacagcccgg gggaggcaag 11640
cacacagacc atcaatcttg acgaccggtc gcaactggggc ggcgacctga aaacctcct 11700
gcataccaac atgccaaatg tgaacgagtt catgtttacc aataagtta aggcgcggtt 11760
gatggtgtcg cgttgccta ctaaggacaa tcaggtggag ctgaaatacg agtgggtgga 11820
gttcacgctg cccgagggca actactccga gaccatgacc atagacctta tgaacaacgc 11880
gatcgtggag cactacttga aagtgggcag acagaacggg gtctctgaaa gcgacatcgg 11940
ggtaaagttt gacacccgca acttcagact ggggtttgac cccgtcactg gtcttgtcat 12000

gcctggggta tatacaaac aagccttcca tccagacatc attttctgc caggatgcgg 12060
ggtggacttc acccacagcc gcctgagcaa ctgtttgggc atccgcaagc ggcaaccctt 12120
ccaggagggc tttaggatca cctacgatga tctggagggt ggtaacattc ccgcaactgt 12180
ggatgtggac gcctaccagg cgagcttga agatgacacc gaacagggcg ggggtggcg 12240
aggcggcagc aacagcagtg gcagcggcg ggaagagaac tccaacgcgg cagcccggc 12300
aatgcagccg gtggaggaca tgaacgatca tgccattcgc ggcgacacct ttgccacag 12360
ggctgaggag aagcgcgctg aggccgaagc agcggccgaa gctgccgccc ccgctgcgca 12420

accgaggte gagaagcctc agaagaaacc ggtgatcaaa cccctgacag aggacagcaa 12480
gaaacgcagt tacaacctaa taagcaatga cagcacctc acccagttacc gcagctggta 12540
ccttgatac aactacggcg accctcagac cggaatccgc tcatggacce tgctttgcac 12600
tcctgacgta acctgcggct cggagcaggt ctactggtcg ttgccagaca tgatgcaaga 12660
ccccgtgacc ttccgctcca cgcgccagat cagcaacttt ccggtgggtg gcgccgagct 12720
gttccccgtg cactccaaga gttcttacia cgaccaggcc gtctactccc aactcatccg 12780
ccagtttacc tcctgaccc acgtgttcaa tcgctttccc gagaaccaga ttttggcgcg 12840

cccgcagcc cccacctca ccaccgtcag tgaaacggt cctgctctca cagatcacgg 12900
gacgtaccg ctgcgcaaca gcatcggagg agtccagcga gtgaccatta ctgacgccag 12960
acgccgacc tgcccctacg tttacaaggc cctgggcata gtctcgccgc gcgtcctatc 13020

gagccgcaact ttttgagcaa gcatgtccat ccttatatcg cccagcaata acacaggctg 13080
 gggcctgctgc ttccaagca agatgtttgg cggggccaag aagcgtccg accaacaccc 13140
 agtgcgctg cgcgggcaact accgcgcgc ctggggcgcg cacaaacgcg gccgcaactgg 13200
 gcgcaccacc gtcgatgacg ccatcgacgc ggtggtggag gaggcgcgca actacacgcc 13260

 cacgccgcca ccagtgtcca cagtggacgc ggccattcag accgtggtgc gcggagcccc 13320
 gcgctatgct aaaatgaaga gacggcggag gcgcgtagca cgtcgccacc gccgcccacc 13380
 cggcaactgcc gcccaacgcg cggcggcggc cctgcttaac cgcgcacgtc gcaccggccc 13440
 acggggcgcc atcggggcgc ctgcaaggct ggccgcgggt attgtcactg tgccccccag 13500
 gtccaggcga cgagcggccg ccgcagcagc cgcggccatt agtgcctatga ctcagggtcg 13560
 caggggcaac gtgtattggg tgcgcgactc ggttagcggc ctgcgcgtgc ccgtgcgcac 13620
 ccgcccccg cgcaactaga ttgcaagaaa aaactactta gactcgtact gttgtatgta 13680

 tccagcggcg gcggcgcgca acgaagctat gtccaagcgc aaaatcaaag aagagatgct 13740
 ccaggtcacc gcgccggaga tctatggccc cccgaagaag gaagagcagg attacaagcc 13800
 ccgaaagcta aagcgggtca aaaagaaaaa gaaagatgat gatgatgaac ttgacgacga 13860
 ggtggaactg ctgcacgcta ccgcgcccag gcgacgggta cagtggaaag gtcgacgcgt 13920
 aaaacgtgtt ttgcgaccg gcaccaccgt agtctttacg cccggtgagc gctccaccg 13980
 cacctacaag cgcgtgtatg atgaggtgta cggcgcagag gacctgcttg agcaggccaa 14040
 cgagcgcctc ggggagtttg cctacggaaa gcggcataag gacatgctgg cgttgccgct 14100

 ggacgagggc aaccaaacac ctagecctaaa gcccgtaaca ctgcagcagg tgctgcccgc 14160
 gcttgaccg tccgaagaaa agcgcggcct aaagcgcgag tctggtgact tggcaccac 14220
 cgtgcagctg atggtaccac agcgcacgcg actggaagat gctctggaaa aatgaccgt 14280
 ggaacctggg ctggagcccc aggtccgcgt gcggccaatc aagcaggtgg ccccgggact 14340
 gggcgtgcag accgtggacg ttcagatacc cactaccagt agcaccagta ttgccaccgc 14400
 cacagagggc atggagacac aaacgtcccc ggttgectca gcggtggcgg atgcccggt 14460
 gcaggcggtc gctgcccgcg cgtccaagac ctctacggag gtgcaaacgg acccgtggat 14520

 gtttcgctt tcagcccccc ggcccccgcg ccgttcgagg aagtacggcg ccgccagcgc 14580
 gctactgccc gaatatgccc tacatcttc cattgcct acccccggt atcgtggcta 14640
 cacctaccgc cccagaagac gagcaactac ccgacccga accaccactg gaaccgccg 14700
 ccgccgtcgc cgtgccagc ccgtgctggc cccgatttcc gtgcgcaggg tggctcgcga 14760
 aggaggcagg acctgtgtc tgccaacagc gcgctaccac cccagcatcg tttaaaagcc 14820
 ggtctttgtg gttcttgacg atatggcct cacctgccgc ctccgtttcc cggtgccggg 14880

attccgagga agaatgcacc gtaggagggg catggccggc cacggcctga cgggcggcat 14940

 gcgtcgtgcg caccaccggc ggcggcgcgc gtcgcaccgt cgcatgcgcg gcggtatcct 15000
 gccctcctt attccaactga tcgcccgggc gattggcgcc gtgcccgga ttcgatccgt 15060
 gcccttgtag gcgcagagac actgattaaa aacaagtgc atgtggaaaa atcaaaataa 15120
 aaagtctgga ctctcacgct cgcttggctc tctaactatt ttgtagaatg gaagacatca 15180
 actttgcgtc tctggccccg cgacacggct cgcgccgctt catgggaaac tggcaagata 15240
 tcggcaccag caatatgagc ggtggcgcct tcagctgggg ctcgctgtgg agcggcatta 15300
 aaaatttcgg ttccaccgtt aagaactatg gcagcaaggc ctggaacagc agcacaggcc 15360

 agatgctgag ggataagttg aaagagcaaa attccaaca aaaggtggta gatggcctgg 15420
 cctctggcat tagcggggtg gtggacctgg ccaaccaggc agtgcaaaat aagattaaca 15480
 gtaagcttga tccccgccct cccgtagagg agcctccacc ggccgtggag acagtgtctc 15540
 cagaggggcg tggcgaaaag cgtccgcgcc ccgacaggga agaaactctg gtgacgcaaa 15600
 tagacgagcc tcctcgtac gaggaggcac taaagcaagg cctgccacc acccgtcca 15660
 tcgcgccat ggctaccgga gtgctgggcc agcacacacc cgtaacgctg gacctgctc 15720
 ccccccca caccagcag aaacctgtgc tgccaggccc gaccgccgtt gttgtaacc 15780

 gtcttagccg cgcgtccctg cgccgcgcc ccagcggtcc gcgatcgttg cggcccgtag 15840
 ccagtggcaa ctggcaaagc acactgaaca gcatcgtggg tctgggggtg caatccctga 15900
 agcggcagc atgcttctga tagctaacgt gtcgtatgtg tgcctatgat gcgtccatgt 15960
 cgccgccaga ggagctgctg agccgccgcg cgcccgttt ccaagatggc tacccttcg 16020
 atgatgccg agtggcttta catgcacatc tcgggccagg acgcctcgga gtacctgagc 16080
 cccggcttg tgcagtttgc ccgcgccacc gagacgtact tcagcctgaa taacaagttt 16140
 agaaaccca cggtaggcgc tacgcacgac gtgaccacag accggtcca gcgtttgacg 16200

 ctgcggttca tcctgtgga ccgtgaggat actgcgtact cgtacaaggc gcggttcacc 16260
 ctactgtgg gtgataaccg tgtgtggac atggcttcca cgtactttga catccgcgcc 16320
 gtgctggaca ggggccctac ttttaagccc tactctggca ctgcctaaa cgccctggct 16380
 cccaagggtg ccccaaatcc ttgcgaatgg gatgaagctg ctactgctct tgaaataaac 16440
 ctagaagaag aggacatga caacgaagac gaagtagacg agcaagctga gcagcaaaaa 16500
 actcacgtat ttggcaggc gccttattct ggtataaata ttacaaagga ggtattcaa 16560
 ataggtgctg aaggtaaac acctaaatat gccgataaaa catttcaacc tgaacctcaa 16620

ataggagaat ctcagtggta cgaaacagaa attaatcatg cagctgggag agtcctaaaa 16680
aagactacce caatgaaacc atgttacggt tcatatgcaa aaccacaaa tgaaatgga 16740
gggcaaggca ttcttgtaaa gcaacaaaat ggaaagctag aaagtcaagt ggaaatgcaa 16800
tttttctcaa ctactgaggc agccgcaggc aatggtgata acttgactcc taaagtggta 16860
ttgtacagtg aagatgtaga tatagaaacc ccagacactc atatttctta catgcccact 16920
attaaggaag gtaactcacg agaactaatg ggccaacaat ctatgcccaa caggcctaat 16980
tacattgctt ttagggacaa ttttattggt ctaatgtatt acaacagcac ggtaatatg 17040

gggtgtctgg cgggccaagc atcgcagttg aatgctgttg tagatttgca agacagaaac 17100
acagagcttt cataccagct tttgcttgat tccattggtg atagaaccag gtacttttct 17160
atgtggaatc aggctgttga cagctatgat ccagatgtta gaattattga aatcatgga 17220
actgaagatg aacttccaaa ttaactgctt cactgggag gtgtgattaa tacagagact 17280
cttaccaagg taaaacctaa aacaggtcag gaaaatgat gggaaaaaga tgctacagaa 17340
ttttcagata aaaatgaaat aagagttgga aataattttg ccatggaaat caatctaat 17400
gccaacctgt ggagaaatit cctgtactcc aacatagcgc tgtatttgcc cgacaagcta 17460

aagtacagtc ctccaactg aaaaatttct gataaccaa acacctacga ctacatgaac 17520
aagcgagtgg tggctcccgg gctagtggac tgctacatta acctgggagc acgctggtec 17580
cttgactata tggacaactg caaccattt aaccaccacc gcaatgctgg cctgcgctac 17640
cgctcaatgt tgctgggcaa tggctgctat gtgcccttcc acatccaggt gcctcagaag 17700
ttctttgcca ttaaaaacct ccttctctg cgggctcat acacctacga gtggaacttc 17760
aggaaggatg ttaacatggt tctgcagagc tcctaggaa atgacctaaag ggttgacgga 17820
gccagcatta agttgatag catttgctt tacgccact tcttcccat gggccacaac 17880

accgctcca cgettgaggc catgettaga aacgacacca acgaccagtc cttaacgac 17940
tatctctccg ccgccaacat gctctacct ataccgcca acgctaccaa cgtgcccata 18000
tccatccct cccgcaactg ggcgctttc cgcgctggg ccttcacgcg ccttaagact 18060
aaggaaacce catcactggg ctccggctac gacccttatt acacctactc tggctctata 18120
ccctacctag atggaacctt ttacctcaac cacacctta agaaggtagc cattacctt 18180
gactctctg tcagctggcc tggcaatgac cgcctgctta ccccaacga gtttgaatt 18240
aagcgtcag ttgacgggga gggttacaac gttgccagt gtaacatgac caaagactgg 18300

ttcctggtac aaatgctagc taactataac attggtacc agggcttcta tatcccagag 18360
agctacaagg accgcatgta ctcttcttt agaaacttcc ageccatgag ccgtcaggtg 18420
gtggatgata ctaatacaa ggactacaa caggtgggca tcctacacca acacaacaac 18480

tctggatttg ttggctacct tgccccacc atgcgcgaag gacaggccta ccttgctaac 18540
 ttcccctatc cgcttatagg caagaccgca gttgacagca ttaccagaa aaagtttctt 18600
 tgcgatcgca ccctttggcg catcccattc tccagtaact ttatgtccat gggcgcactc 18660
 acagacctgg gccaaaaact tctctacgcc aactccgccc acgcgctaga catgactttt 18720

gaggtggatc ccatggacga gcccaccctt ctttatgttt tgtttgaagt ctttgacgtg 18780
 gtccgtgtgc accagccgca ccgcggcgtc atcgaaaccg tgtacctgcg cacgccttc 18840
 tcggccggca acgccacaac ataaagaagc aagcaacatc aacaacagct gccgcatgg 18900
 gctccagtga gcaggaactg aaagccattg tcaaagatct tggttgtggg ccatattttt 18960
 tgggcaccta tgacaagcgc tttccaggct ttgtttctcc acacaagctc gcctgcgcca 19020
 tagtcaatac ggccggtcgc gagactgggg gcgtacctg gatggccttt gcctggaacc 19080
 cgcaactcaa aacatgctac ctctttgagc cctttggctt tctgaccag cgactcaagc 19140

aggtttacca gtttgaglac gagtcactcc tgcgccgtag cgccattgct tcttccccg 19200
 accgctgtat aacgctggaa aagtccacc aaagcgtaca ggggcccaac tcggccgctt 19260
 gtggactatt ctgctgcatg tttctccagc cctttgceaa ctggcccaaa actcccatgg 19320
 atcacaacce caccatgaac cttattaccg ggttaccaa ctccatgctc aacagtcccc 19380
 aggtacagcc cacctgctg cgcaaccagg aacagctcta cagcttctg gagcgccact 19440
 cgccctactt ccgcagccac agtgcgcaga ttaggagcgc cacttctttt tgtcaactga 19500
 aaaacatgta aaaataatgt actagagaca cttcaataa aggcaaatgc ttttatttgt 19560

acactctcgg gtgattatit acccccacc ttgccgtctg cgccgtttaa aaatcaaagg 19620
 ggttctgccg cgcatcgcta tgcgccactg gcagggacac gttgcgatac tgggttttag 19680
 tgctccactt aaactcagc acaaccatcc gcggcagctc ggtgaagttt tcaactcaca 19740
 ggctgcgcac catcaccaac gcgtttagca ggtcgggcgc cgatatcttg aagtcgcagt 19800
 tggggcctcc gcctgcgcg cgcgagttgc gatacacagg gttgcagcac tggaaacta 19860
 tcagcggcgg gtggtgcacg ctggccagca cgctcttctc ggagatcaga tccgcgtcca 19920
 ggtcctccgc gttgctcagg gcgaaccggag tcaactttgg tagctgcctt cccaaaaagg 19980

gcgcgtgccc aggctttgag ttgcactcgc accgtagtgg catcaaaagg tgaccgtgcc 20040
 cggctctggg gttaggatac agcgcctgca taaaagcctt gatctgctta aaagccacct 20100
 gagcctttgc gccttcagag aagaacatgc cgcaagactt gccggaaaac tgattggccg 20160
 gacaggccgc gtcgtgcacg cagcaccttg cgtcgggtgt ggagatctgc accacatttc 20220
 ggccccaccg gttcttcacg atctttggct tctagactg ctcttcagc gcgcgctgcc 20280
 cgttttcgct cgtcacatcc atttcaatca cgtgctcctt atttatcata atgcttccgt 20340

gtagacactt aagctcgect tcgatctcag cgcagcgggtg cagccacaac ggcagccccg 20400

 tgggctcgtg atgctttag gtcacctctg caaacgactg caggtacgcc tgcaggaatc 20460
 gccccatcat cgtcacaag gtcttgttgc tggatgaaggt cagctgcaac ccgcggtgct 20520
 cctcgttcag ccaggtcttg catacggccg ccagagcttc cacttgggtca ggcagtagtt 20580
 tgaagtgcg ctttagatcg ttatccacgt ggtacttgtc catcagcgcg cgcgcagcct 20640
 ccatgccctt ctcccacgca gacacgatcg gcacactcag cgggttcac accgtaattt 20700
 cactttccgc ttcgctgggc tcttctctt cctcttgcgt ccgcatacca cgcgccactg 20760
 ggtcgtcttc atcagccgc cgcactgtgc gcttacctcc ttgccatgc ttgattagca 20820

 ccggtgggtt gctgaaacce accatttgta gcgccacatc ttcttttct tctcgtctgt 20880
 ccacgattac ctctggtgat ggcgggcgct cgggcttggg agaagggcgc ttcttttct 20940
 tcttgggcgc aatggccaaa tccgccccg aggtcagatgg ccgcggtggtg ggtgtgcgcg 21000
 gcaccagcgc gtcttgtgat gagtcttctt cgtcctcggg ctcgatacgc gcctcatcc 21060
 gcttttttgg gggcgcccgg ggagcggcg gcgacgggga cggggacgac acgtcctcca 21120
 tggttggggg acgtcgcgc gcaccgcgtc cgcgctcggg ggtggtttcg cgctgctct 21180
 ctcccgact ggccatttcc ttctctata ggcagaaaaa gatcatggag tcagtcgaga 21240

 agaaggacag cctaaccgcc ccctctgagt tcgccaccac cgcctccacc gatgccgcca 21300
 acgcgcctac caccttcccc gtcgaggcac ccccgttga ggaggaggaa gtgattatcg 21360
 agcaggacce aggttttcta agcgaagacg acgaggaccg ctcagtagca acagaggata 21420
 aaaagcaaga ccaggacaac gcagaggcaa acgaggaaca agtcgggcgg ggggacgaaa 21480
 ggcatggcga ctacctagat gtgggagacg acgtgctggt gaagcatctg cagcgcctgt 21540
 gcgccattat ctgcgacgcg ttgcaagagc gcagcagatg gccctcgc atagcggatg 21600
 tcagccttgc ctacgaacgc cacctattct caccgcgctg acccccataa cgccaagaaa 21660

 acggcacatg cgagcccaac ccgcccctca acttctacc cgtatttgcc gtgccagagg 21720
 tgcttgccac ctatcacatc tttttccaaa actgcaagat acccctatcc tgccgtgcca 21780
 accgcagccg agcggacaag cagctggcct tgcggcaggg cgctgtcata cctgatatcg 21840
 cctcgtcaa cgaagtgcca aaaatctttg agggcttgg acgcgacgag aagcgcgagg 21900
 caaacgctct gcaacaggaa aacagcgaat atgaaagtca ctctggagtg ttggtggaac 21960
 tcgaggtgta caacgcgccc ctagccgtac taaaacgcag catcagagtc acccactttg 22020
 cctaccggc acttaaccta ccccccaagg tcatgagcac agtcatgagt gagctgatcg 22080

tgcgccgtgc gcagcccctg gagagggatg caaatttgca agaacaaaca gaggagggcc 22140
 taccgcagtg tggcgacgag cagctagcgc gctggcttca aacgcgcgag cctgccgact 22200
 tggaggagcg acgcaaacta atgatggccg cagtgctcgt taccgtggag cttgagtgca 22260
 tgcagcgggt ctttctgac ccggagatgc agcgaagct agaggaaaca ttgactaca 22320
 cctttcgaca gggctacgta cgccaggcct gcaagatctc caactggag ctctgcaacc 22380
 tggctccta ccttgaatt ttgcacgaaa accgccttgg gcaaacgtg cttcattcca 22440
 cgctcaaggc cgaggcgcgc cgcgactacg tccgcgactg cgtttactta tttctatgct 22500

 acacctggca gacggccatg ggcgtttggc agcagtgctt ggaggagtgc aacctcaagg 22560
 agctgcagaa actgctaag caaaacttga aggacctatg gacggccttc aacgagcgt 22620
 ccgtggccgc gcacctggcg gacatcattt tccccgaacg cctgcttaa accctgcaac 22680
 aggtctgcc agacttcacc agtcaaagca tgttcagaa ctttaggaac tttatcctag 22740
 agcgtcagg aatcttggcc gccactgct gtgcacttcc tagcgacttt gtgccatta 22800
 agtaccgca atgccctccg ccgctttggg gccactgcta ccttctgag ctagecaact 22860
 accttgcta ccaactctgac ataatggaag acgtgagcgg tgacggtcta ctggagtgtc 22920

 actgtcgtg caacctatgc accccgcacc gctccctggt ttgcaattcg cagctgctta 22980
 acgaaagtca aattatcggc acctttgagc tgcagggtcc ctgcctgac gaaaagtccg 23040
 cggtccggg gtigaaactc actccggggc tgtggacgtc ggcttacctt cgcaaatgtg 23100
 tactgagga ctaccacgcc cagagatta gtttctacga agaccaatcc ccccccta 23160
 atgaggagct taccgctgc gtcatcacc agggccacat tcttgccaa ttgcaagcca 23220
 tcaacaaagc ccgccaagag tttctgctac gaaagggacg gggggtttac ttggaccccc 23280
 agtccggcga ggagctcaac ccaatcccc cgccgccga gccctatcag cagcagccgc 23340

 gggcccttgc ttcccaggat ggcaacccaaa aagaagetgc agctgccgc gccacccaag 23400
 gacgaggagg aactctggga cagtacggca gaggaggttt tggacgagga ggaggaggac 23460
 atgatggaag actgggagag cctagacgag gaagcttccg aggtcgaaga ggtgtcagac 23520
 gaaacaccgt caccctcggc cgcatcctcc tcgccggcgc cccagaaatc ggcaaccggt 23580
 tccagatgg ctacaacctc cgctcctcag gcgcccgcg cactgcccgt tcgccgacc 23640
 aaccgtatg gggacaccac tggaccagg gccggttaagt ccaagcagcc gccgccgtta 23700
 gcccaagagc aacaacagcg ccaaggctac cgtcatggc gcgggcacaa gaacgcata 23760

 gttgcttgt tgcaagactg tgggggcaac atctccttgc cccgccgtt tcttctctac 23820
 catcacggcg tggccttccc ccgtaacatc ctgcattact accgtcatct ctacagccca 23880
 tactgcaccg gcggcagcgg cagcaacagc agcggccaca cagaagcaaa ggcgaccgga 23940

tagcaagact ctgacaaagc ccaagaaatc cacagcggcg gcagcagcag gaggaggagc 24000
gctgcgtctg gcgccaacg aaccggtatc gacccgcgag cttagaaaca ggatttttcc 24060
cactctgtat gctatatttc aacagagcag gggccaagaa caagagctga aaataaaaaa 24120
caggtctctg cgatccctca cccgcagctg cctgtatcac aaaagcgaag atcagcttcg 24180

gcgcacgctg gaagacgcgg aggtctctctt cagtaaatac tgcgcgctga ctcttaagga 24240
ctagtttgcg gccctttctc aaatttaagc gcgaaaacta cgtcatctcc agcggccaca 24300
cccggcgcca gcacctgttg tcagcgccat tatgagcaag gaaattcca cgcctacat 24360
gtggagtac cagccacaaa tgggacttgc ggctggagct gccaagact actcaaccg 24420
aataaactac atgagcgcgg gacccacat gatatcccgg gtcaacggaa tacgcgcca 24480
ccgaaaccga attctcctgg aacaggcggc tattaccacc acacctcgta ataacctta 24540
tccccgtagt tggccccgctg ccttgggtga ccaggaagt cccgctcca ccaactgtgt 24600

acttcccaga gacgcccagg ccgaagtca gatgactaac tcaggggccc agcttgcggg 24660
cggctttcgt cacagggtgc ggtcggcccgg gcagggtata actcacctga caatcagagg 24720
gcgaggtatt cagctcaacg acgagtcggt gagctcctcg cttggtctcc gtccggacgg 24780
gacatttcag atcgggcggc ccggcgcctc ttcatcagc cctcgtcagg caatcctaac 24840
tctgcagacc tcgtcctctg agcccgcctc tggaggcatt ggaactctgc aatttattga 24900
ggagtttgtg ccateggtct actttaacc cttctcggga cctcccggcc actatccgga 24960
tcaatttatt ctaactttg acgcggtaaa ggactcggcg gacggctacg actgaatgtt 25020

aagtggagag gcagagcaac tgcgcctgaa acacctggtc cactgtcgcc gccacaagtg 25080
ctttgccgcg gactccggtg agttttgcta ctttgaattg cccgaggatc atatcagagg 25140
cccggcgcac ggcgtccggc ttaccgcca gggagagctt gcccgtagcc tgattcggga 25200
gtttaccag cgccccctgc tagttgagcg ggacagggga ccttgtgttc tcaactgtgat 25260
ttgcaactgt ctaaacctg gattacatca agatctttgt tgccatctct gtgctgagta 25320
taataaatac agaaattaaa atatactggg gctcctatcg ccatcctgta aacgccaccg 25380
tcttaccgg cccaagcaaa ccaaggcgaa ccttacctgg tacttttaac atctctcct 25440

ctgtgattta caacagtttc aaccagacg gactgagctc acgagagaac ctctccgagc 25500
tcagctactc catcagaaaa aacaccacce tccttacctg ccgggaacgt acgagtcggt 25560
cacggcccgc tgcaccacac ctaccgcctg accgtaaac agacttttcc cggacagacc 25620
tcaataacte tgttaccag aacaggaggt gagcttagaa aacccttagg gtattaggcc 25680
aaaggcgcag ctactgtggg gtttatgaac aattcaagca actctacggg ctattctaat 25740
tcaggtttct ctagaatcgg ggttgggggtt attctctgtc ttgtgattct ctttattctt 25800

atactaacgc ttctctgect aaggctcgcc gcctgctgtg tgcacatttg catttattgt 25860

 cagcttttta aacgctgggg tgcgccacca agatgattag gtacataatc ctaggtttac 25920
 tcaccettgc gtcagcccac ggtaccaccc aaaagggtgga ttttaaggag ccagcctgta 25980
 atgttacatt cgcagctgaa gctaattgagt gcaccactct tataaaatgc accacagaac 26040
 atgaaaagct gcttattcgc cacaaaaaca aaattggcaa gtatgctgtt tatgctattt 26100
 ggcagccagg tgacactaca gagtataatg ttacagtitt ccagggtaaa agtcataaaa 26160
 cttttatgta tacttttcca ttttatgaaa tgtgcgacat taccatgtac atgagcaaac 26220
 agtataagtt gtggccccc caaaattgtg tggaaaacac tggcactttc tgctgcactg 26280

 ctatgctaat tacagtgtc gctttggctt gtaccctact ctatattaaa tacaaaagca 26340
 gacgcagctt tattgaggaa aagaaaatgc cttaatttac taagttaca agctaagtgc 26400
 accactaact gctttaactg ctgcttgcaa aacaaattca aaaagttagc attataatta 26460
 gaataggatt taaaccccc ggtcatttcc tgctcaatac cattcccctg aacaattgac 26520
 tctatgtggg atatgtcca gcgctacaac cttgaagtca ggcttctctg atgtcagcat 26580
 ctgactttgg ccagcacctg tcccgcggat ttgttccagt ccaactacag cgaccacccc 26640
 taacagagat gaccaacaca accaacgcgg ccgccgctac cggacttaca tctaccaca 26700

 atacacccc agtttctgcc tttgtcaata actgggataa cttgggcatg tgggtgttct 26760
 ccatagcgct taigtgtgta tgccttatta ttatgtggct catctgctgc ctaaagcgca 26820
 aacgcgcccc accaccatc tatagtcca tcattgtgct acacccaac aatgatggaa 26880
 tccatagatt ggacggactg aaacacatgt tcttttctct tacagtatga ttaaatgaga 26940
 catgattcct cgagttttta tattactgac ccttgttgcg ctttttttgt gcgtgctcca 27000
 cattggctgc ggtttctcac atcgaagtag actgcattcc agccttcaca gtctatttgc 27060
 tttacggatt tgtcacctc acgctcatct gcagcctcat cactgtggtc atgccttta 27120

 tccagtgcac tgactgggtc tgtgtgcgct ttgcatatct cagacaccat cccagtaca 27180
 gggacaggac tatagctgag cttcttagaa ttctttaatt atgaaattta ctgtgacttt 27240
 tctgctgatt atttgcacc tatctgcgtt ttgttccccg acctccaagc ctcaaagaca 27300
 tataatcatgc agattcactc gtatatggaa tattccaagt tgctacaatg aaaaaagcga 27360
 tctttccgaa gcttggttat atgcaatcat ctctgttatg gtgttctgca gtaccatctt 27420
 agccctagct atatatcctt accttgacat tggctggaac gcaatagatg ccatgaacca 27480
 cccaacttcc cccgcgcccc ctatgettcc actgcaacaa gttgttgccg gcggctttgt 27540

cccagccaat cagcctcgcc caccttctcc caccceccact gaaatcagct actttaatct 27600
 aacaggagga gatgactgac accctagatc tagaaatgga cggaattatt acagagcagc 27660
 gcctgctaga aagacgcagg gcagcggccg agcaacagcg catgaatcaa gagctccaag 27720
 acatggttaa ctfgcaccag tgcaaaaagg gttatctttg tctggtaaag caggccaaag 27780
 tcacctacga cagtaatacc accggacacc gccttagcta caagttgcca accaagcgtc 27840
 agaaattggt ggtcatggtg ggagaaaagc ccattacat aactcagcac tcggtagaaa 27900
 ccgaaggctg cattcaactca ccttgtcaag gacctgagga tctctgcacc cttattaaga 27960

 ccctgtgccc tctcaaagat cttattccct ttaactaata aaaaaaata ataaagcatc 28020
 acttacttaa aatcagttag caaatttctg tccagtttat tcagcagcac ctccctgccc 28080
 tcctcccagc tctggattg cagcttctc ctggctgcaa actttctca caatctaat 28140
 ggaatgtcag tttcctcctg ttctgtcca tccgcacca ctatcttcat gttgttcag 28200
 atgaagcgcg caagaccgtc tgaagatac ttcaaccccg tgtatccata tgacacggaa 28260
 accggtctc caactgtgcc ttttcttact cctcccttg tatccccaa tgggttcaa 28320
 gagagtccc ctgggtact ctctttgcgc ctatccgaac ctctagttac ctccaatggc 28380

 atgcttgcc tcaaaatggg caacggcctc tctctggacg aggccggcaa ccttacctcc 28440
 caaatgtaa ccaactgtgag cccacctctc aaaaaacca agtcaaact aaacctggaa 28500
 atatctgac cctcacagt tacctcagaa gcctaactg tggtgccgc cgcacctca 28560
 atggtcgcgg gcaacacact caccatgcaa tcacaggccc cgtaaccgt gcacgactcc 28620
 aaacttagca ttgccacca aggaccctc acagtgtcag aaggaaagct agccctgcaa 28680
 acatcaggcc cctcaccac caccgatagc agtaccctta ctatcactgc ctccccct 28740
 ctaactactg ccaactgtag cttgggcatt gacttgaag agccattta tacacaaat 28800

 ggaaaactag gactaaagta cggggctcct ttgcatgtaa cagacgacct aaacactttg 28860
 accgtagcaa ctggtccagg tgtgactatt aataactt ccttgcaaac taaagtact 28920
 ggagccttg gttttgattc acaaggcaat atgcaactta atgtagcagg aggactaagg 28980
 attgattctc aaaacagacg cttatactt gatgttagtt atccgttga tgctcaaac 29040
 caactaaatc taagactagg acagggcct cttttataa actcagcca caacttggat 29100
 attaactaca acaaggcct ttaactgttt acagcttcaa acaattcaa aaagcttgag 29160
 gttaacctaa gcaactgcaa ggggttgatg tttgacgcta cagccatagc cattaatgca 29220

 ggagatgggc ttgaatttgg ttcaccta atgcaccaaca caaatccct caaaacaaaa 29280
 attggccatg gcctagaatt tgattcaaac aaggctatgg ttctaaact aggaactggc 29340
 cttagttttg acagcacagg tgccattaca gtaggaaca aaaataatga taagctaact 29400

ttgtggacca caccagctcc atctcctaac tglagactaa atgcagagaa agatgctaaa 29460
 ctcactttgg tcttaacaaa atgtggcagt caaatacttg ctacagtttc agttttggct 29520
 gttaaaggca gtttggctcc aatatctgga acagttcaaa gtgctcatct tattataaga 29580
 tttgacgaaa atggagtgct actaacaat tccttcctgg acccagaata ttggaacttt 29640

 agaaatggag atcttactga aggcacagcc tatacaaacg ctgttggatt tatgcctaac 29700
 ctatcagctt atccaaaatc tcacggtaaa actgccaaaa gtaacattgt cagtcaagtt 29760
 tacttaaacg gagacaaaac taaacctgta acactaacca ttactataaa cggtagacag 29820
 gaaacaggag acacaactcc aagtgcatac tctatgtcat tttcatggga ctggtctggc 29880
 cacaactaca ttaatgaaat atttgccaca tcctcttaca cttttcata cattgcccaa 29940
 gaataaagaa tcgttttgtt tatgtttcaa cgtgtttatt tttcaattgc agaaaatttc 30000
 aagtcatttt tcattcagta gtatagcccc accaccacat agcttataca gatcaccgta 30060

 ccttaatcaa actcacagaa ccctagtatt caacctgcca cctccctccc aacacacaga 30120
 gtacacagtc ctttctcccc ggctggcctt aaaaagcadc atatcatggg taacagacat 30180
 attcttaggt gttatattcc acacggtttc ctgtcgagcc aaacgctcat cagtgatatt 30240
 aataaactcc ccgggcagct cacttaagtt catgtcgtg tccagctgct gagccacagg 30300
 ctgctgtcca acttgcggtt gcttaacggg cggcgaagga gaagtccacg cctacatggg 30360
 ggtagagtca taatcgtgca tcaggatagg gcggtggtgc tgcagcagcg cgccaataaa 30420
 ctgctgccgc cgccgctccg tctgcagga atacaacatg gcagtggtct cctcagcgat 30480

 gattcgcacc gccgcagca taaggcgct tgtcctccgg gcacagcagc gcacctgat 30540
 ctcacttaa tcagcacagt aactgcagca cagcaccaca atattgttca aaatcccaca 30600
 gtgcaaggcg ctgtatccaa agctcatggc ggggaccaca gaaccacgt ggccatcata 30660
 ccacaagcgc aggtagatta agtggcgacc cctcataaac acgctggaca taaacattac 30720
 ctcttttggc atgttgaat tcaccacctc ccggtaccat ataaacctct gattaacat 30780
 ggcgccatcc accaccatcc taaaccagct ggccaaaacc tgcccgccgg ctataactg 30840
 caggaaccg ggactggaac aatgacagtg gagagcccag gactcgtaac catggatcat 30900

 catgctcgtc atgatalcaa tgttggcaca acacaggcac acgtgcatac acttctcag 30960
 gattacaagc tctcccggg ttagaacat atcccaggga acaaccatt cctgaatcag 31020
 cgtaaatccc aactgcagg gaagacctcg cacgtaactc acgttgtgca ttgtcaaagt 31080
 gttacattcg ggcagcagcg gatgatctc cagtatggta gcgcgggttt ctgtctcaaa 31140
 aggagtaga cgatccctac tgtacggagt gcgccgagac aaccgagatc gtgttggtcg 31200
 tagtgcctg ccaaatggaa cgccggacgt agtcatattt cctgaagcaa aaccaggtgc 31260

gggcgtgaca aacagatctg cgtctccggt ctccgctt agatcgctct gtgtagtagt 31320

 tgtagtatat ccaactcttc aaagcatcca ggcgccccct ggcttcgggt tctatgtaaa 31380
 ctccctcatg cgcgctgcc ctgataacat ccaccaccgc agaataagcc acaccaccgc 31440
 aacctacaca ttcttctgc gaggcacaca cgggaggagc gggaagagct ggaagaacca 31500
 tgttttttt tttattccaa aagattatcc aaaacctcaa aatgaagatc tattaagtga 31560
 acgcgctccc ctccggggc gtggcacaac tctacagcca aagaacagat aatggcattt 31620
 gtaagatgtt gcacaatggc ttccaaaagg caaacggccc tcacgtccaa gtggacgtaa 31680
 aggctaaacc cttcagggtg aatctctctc ataacattc cagcaccttc aacctgccc 31740

 aaataattct catctcgcca cttctcaat atatctctaa gcaaatcccg aatattaagt 31800
 ccggccattg taaaaatctg ctccagagcg cctccacct tcagcctcaa gcagcgaatc 31860
 atgattgcaa aaattcagg tcttcacaga cctgtataag attcaaaagc ggaacattaa 31920
 caaaaatacc gcgatcccg aggtcccttc gcagggccag ctgaacataa tcgtgcaggc 31980
 ctgcacggac cagcggggc acttccccgc caggaacct gacaaaagaa cccacactga 32040
 ttatgacacg catactcgga gctatgctaa ccagcgtagc cccgatgtaa gettgttga 32100
 tggcggcgga tataaatgc aagggtctgc taaaaaatc aggcaaagcc tcgcgcaaaa 32160

 aagaaagcac atcgtagtca tgctcatgca gataaaggca ggtaagctcc ggaaccacca 32220
 cagaaaaaga caccattttt ctctcaaaca tgcctcggg tttctgcata aacacaaaat 32280
 aaaataacaa aaaaacattt aaacattaga agcctgtctt acaacaggaa aaacaacct 32340
 tataagcata agacggacta cggccatgcc ggcgtgaccg taaaaaaact ggtcacctgt 32400
 attaaaaagc accaccgaca gctcctcggg catgtccgga gtcataatgt aagactcggg 32460
 aaacacatca ggttgattca catcggtcag tgctaaaaag cgaccgaaat agccccgggg 32520
 aatacatacc cgcaggcgta gagacaacat tacagccccc ataggaggta taacaaaatt 32580

 aataggagag aaaaacacat aaacacctga aaaacctcc tgcctaggca aatagcacc 32640
 ctcccgtcc agaacaacat acagcgttc cacagcggca gccataacag tcagccttac 32700
 cagtaaaaaa gaaaacctat taaaaaaca ccaactgaca cggcaccagc tcaatcagtc 32760
 acagtgtaaa aaaggccaa gtgcagagcg agtatatata ggactaaaaa atgacgtaac 32820
 ggttaaagtc cacaaaaaac acccagaaaa ccgcacgcga acctacgcc agaaaacgaaa 32880
 gccaaaaaac ccacaacttc ctcaaatcgt cacttccgtt ttcccagtt acgtcacttc 32940
 ccattttaag aaaactacaa ttccaacac atacaagtta ctccgccta aaacctacgt 33000

cacccgcccc gttcccacgc cccgcgccac gtcacaaact ccaccccctc attatcatat 33060
 tggcttcaat ccaaataag gtatattatt gat 33093
 <210> 12
 <211> 978
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-3X promoter
 <400> 12
 acgtgtactt ctgatcggcg atactaggga gataaggatg tacctgacaa aaccacattg 60
 ttgttgttat cattattatt tagttttcct tccttgctaa ctctgacgg aatctttctc 120
 acctcaaatg cgaagtactt tagtttagaa aagacttggg ggaaggggtg gtggtggaaa 180
 agtagggatg tcttccaaac taatctgggt ccccgcccgc cccagtagct gggattcaag 240

 agcgaagagt ggggatcgtc cccttgtttg atcagaaaga cataaaagga aatcaagtg 300
 aacaatgac agccccacct ccaccccacc ccctgcgcg cgcacaatac aatctattta 360
 attgtacttc atacttttca ttccaatggg gtgactttgc ttctggagaa actcttgatt 420
 ctggaactct ggggctggca gctagcctcc agaagcaaag tcacccatt ggaatgaaaa 480
 gtatgaagta caatgaaaag tatgaagtac tggctccaga agcaaagtca cctccagaa 540
 gcaaagtcac cccattggaa tgaaaagtat gaagtacgct agcaaaaggg gaagcgggct 600
 gctgctctct gcaggttctg cagcggcttc tgtctagtgg gtgttttctt tttcttagcc 660

 ctgcccttgg attgtcagac ggcgggctgc tgcctctgaa gttagccgtg atttctctca 720
 gagccgggtc ttatctctgg ctgcacgttg cctgtgggtg actaatcaca caataacatt 780
 gtttagggct ggaataaagt cagagctgtt tacccccact ctataggggt tcaatataaa 840
 aaggcggcgg agaactgtcc gagtcagaag cgttcctgca ccggcgtga gacctgacc 900
 cggctctctc cgtctcctt gcgcgtgcc tcccggctgc ccgcgacgt ttcgccccag 960
 tggaagggcc acttgctg 978
 <210> 13
 <211> 1334
 <212> DNA
 <213> Mus musculus

 <400> 13
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtagtga cttctgatcg 60
 gcgatactag ggagataagg atgtacctga caaaccaca ttgttgtgt tatcattatt 120

atttagtttt ccttccttgc taactcctga cggaatcttt ctcacctcaa atgcgaagta 180
 ctttagttta gaaaagactt ggtggaaggg gtggtggtgg aaaagtaggg tgatcttcca 240
 aactaatctg gttccccgcc cgccccagta gctgggattc aagagcgaag agtggggatc 300
 gtccccctgt ttgatcagaa agacataaaa ggaaaatcaa gtgaacaatg atcagcccca 360
 cctccacccc acccccctgc gcgcgcacaa tacaatctat ttaattgtac ttcatacttt 420

 tcattccaat ggggtgactt tgcttctgga gaaactcttg attcttgaac tctggggctg 480
 gcagctagca aaaggggaag cgggctgctg ctctctgcag gttctgcagc ggtctctgtc 540
 tagtgggtgt tttcttttcc ttagecctgc ccttgattg tcagacggcg ggcgtctgcc 600
 tctgaagtta gccgtgattt cctctagagc cgggtcttat ctctggctgc acgttgctctg 660
 tgggtgacta atcacacaat aacattgttt agggctggaa taaagtcaga gctgtttacc 720
 cccactctat aggggttcaa tataaaaagg cggcggagaa ctgtccgagt cagacgcgtt 780
 cctgcaccgg cgctgagagc ctgaccgggt ctgctccgct gtccttgccg gctgcctccc 840

 ggctgccccg gacgctttcg cccagtgga agggccactt gctgaggacc gcgctgagat 900
 ctaaaaaaaaa acaaaaaaac aaaaaaacia aaaaccaga ggcgatcaga gcgaccagac 960
 accgtcctct tcgttttgca ttgagttcca tttgcaaccg agttttcttt ttttcctttt 1020
 tccccactct tetgaccctt ttgcagaatg gattattttc ccgtgatctt ctctctgctg 1080
 ttctgtgactt tecaaggagc tccagaaaca ggtagggccc acttgcaat ctttctactt 1140
 cagcgcagca gttatcgctt ctgttttcca cttttcttcc tttcttttct ttcattcttt 1200
 cctttttatt tttttttta attactgaag ctccagcagc aagtgcctta caattaatta 1260

 acttctgtgt gaagcgaag aaataaaacc cctgtttgaa tacagctgac tacaaccgag 1320
 tatcgcatag cttc 1334

 <210> 14
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> wild type element M9
 <400> 14
 ctgga 5
 <210> 15
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> wild type element M4
 <400> 15
 cattc 5

<210> 16
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> wild type element M5
 <400> 16
 caatg 5

<210> 17
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> wild type element M6
 <400> 17
 gggtg 5

<210> 18
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> wild type element M7
 <400> 18
 acttt 5

<210> 19
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> wild type element M8
 <400> 19
 gcttc 5

<210> 20
 <211> 5

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> wild type element M1
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 20
 gtact 5
 <210> 21
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> wild type element M3
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(6)
 <223> n is a, c, g, or t
 <400> 21
 ctttt 5
 <210> 22
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 22
 gggtgacttt gcttctgga 19
 <210> 23
 <211> 19
 <
 212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 23
 gggtgacttt gcttctgga 19
 <210> 24
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 24
 ggggtgactt tgcttctgg 19

 <210> 25
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 25
 caatggggtg gcttctgga 19
 <210> 26
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 26

ccaatggggt ggcttctgg 19

<210> 27

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 27

gggtgacttt gcttctgga 19

<210> 28

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 28

ggggtgactt tgcttctgg 19

<210> 29

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(40)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 29

gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgettc tgga 44

<210> 30

<211> 39

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 30
 gtactctttt cattccaatg gggtgacttt gcttctgga 39

<210> 31
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 31
 gtacttcata cattccaatg gggtgacttt gcttctgga 39

<210> 32
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 32
 gtacttcata cttttcaatg gggtgacttt gcttctgga 39

<210> 33
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 33
 gtacttcata cttttcattc gggtgacttt gcttctgga 39
 <210> 34
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 34
 gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgga 34

 <210> 35
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 35
 gtactcaatg gggtgacttt gcttctgga 29
 <210> 36
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 36

gtactgggtg actttgcttc tgga 24

<210> 37
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 37

gtacttcata caatggggtg actttgcttc tgga 34

<210> 38
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 38

gtacttcata gggtgacttt gcttctgga 29

<210> 39
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 39

gtacttcata cttttgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 40
 <211> 34

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 40
 gtactctttt caatggggtg actttgcttc tgga 34

<210> 41
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 41
 gtacttcata cattcgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 42
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 42
 gtactctttt cattcgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 43
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 43
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgcttc tgga 44
 <210> 44
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 44
 gtactctttt cattccaatg gggtgacttt gcttctgga 39

 <210> 45
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 45
 gtacttcata cattccaatg gggtgacttt gcttctgga 39
 <210> 46
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 46

gtacttcata cttttcaatg ggggtgacttt gcttctgga 39

<210> 47

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 47

gtacttcata cttttcattc ggggtgacttt gcttctgga 39

<210> 48

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 48

gtacttcata cttttcattc caatgacttt gcttctgga 39

<210> 49

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 49

gtacttcata cttttcattc caatgggggtg gcttctgga 39

<210> 50

<211> 34

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 50
 gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgga 34

<210> 51
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 51
 gtactcaatg gggtagcttt gcttctgga 29

<210> 52
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 52
 gtactgggtg actttgcttc tgga 24

<210> 53
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 53
 gtactacttt gcttctgga 19
 <210> 54
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 54
 gtacttcata caatggggtg actttgcttc tgga 34

 <210> 55
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 55
 cattccaatg gggtgacttt gcttctgg 28
 <210> 56
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 56

cattcgggtg actttgcttc tgg 23

<210> 57
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 57

cattcacttt gcttctgga 19

<210> 58
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 58

cttttcattc gcttctgga 19

<210> 59
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 59

cattccaatg actttgcttc tgg 23

<210> 60
 <211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 60
 cattccaatg gcttctgga 19

<210> 61
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 61
 cattccaatg gggtaggcttc tgg 23

<210> 62
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 62
 cattcgggtg gcttctgga 19

<210> 63
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 63
 caatggggtg actttgcttc tgg 23
 <210> 64
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 64
 caatggggtg gcttctgga 19

 <210> 65
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 65
 caatgacttt gcttctgga 19
 <210> 66
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 66

cattccaatg gcttctgga 19

<210> 67

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 67

cattccaatg gggtagcttt gcttctgg 28

<210> 68

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 68

cattccaatg actttgcttc tgg 23

<210> 69

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 69

cattccaatg gcttctgga 19

<210> 70

<211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 70
 cattccaatg ggggtggcttc tgg 23

<210> 71
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 71
 gtacttcata cttttcattc caatgggggtg actttgcttc tgg 43

<210> 72
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 72

gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgcttc tgg 43

<210> 73

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 73

gtactctttt cattccaatg ggggtacttt gcttctgg 38

<210> 74

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 74

gtacttcata cattccaatg ggggtacttt gcttctgg 38

<210> 75

<211> 33

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 75
 gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgg 33
 <210> 76
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 76
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgcttc tgg 43
 <210> 77
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 77
 gtacttcata cttttcattc gggtgacttt gcttctgg 38

<210> 78
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 78
 gacttcata cttttcattc caatgacttt gcttctgg 38

<210> 79
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 79
 gacttcata cttttcattc caatggggtg gcttctgg 38

<210> 80
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 80
 gtacttcata cttttcattc actttgcttc tgg 33

<210> 81
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 81
 gtacttcata cttttcattc ggggtggcttc tgg 33

<210> 82
 <211> 28
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 82
 gtacttcata cttttcattc gcttctgg 28

<210> 83
 <211> 33

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 83

gtacttcata cttttcattc caatggcttc tgg 33

<210> 84
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 84

gtacttcata cattcgggtg actttgcttc tgg 33

<210> 85
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 85
 gtacttcata cattccaatg actttgcttc tgg 33
 <210> 86
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 86
 gtacttcata cattccaatg ggggtggcttc tgg 33
 <210> 87
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 87
 gtacttcata cattcacttt gcttctgg 28
 <210> 88
 <211> 28
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 88

gtacttcata cattcgggtg gcttctgg

28

<210> 89

<211> 23

<212> DNA

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 89

gtacttcata cattcgcttc tgg

23

<210> 90

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 90
 gtacttcata cattccaatg gcttctgg 28
 <210> 91
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 91
 gtactctttt cattccaatg ggggtgacttt gcttctgg 38

 <210> 92
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 92
 gtactctttt cattcgggtg actttgcttc tgg 33
 <210> 93
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 93

gtactctttt cattccaatg actttgcttc tgg

33

<210> 94

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 94

gtactctttt cattccaatg ggggtggcttc tgg

33

<210> 95

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 95

gtactctttt cattcacttt gcttctgg 28

<210> 96

<211> 28

<212> DNA

<213

> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 96

gtactctttt cattcgggtg gcttctgg 28

<210> 97

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 97

gtactctttt cattcgcttc tgg 23

<210> 98

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 98
 gtactctttt cattccaatg gcttctgg 28

<210> 99
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 99
 gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgg 33

<210> 100
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 100
 gtactcattc gggtgacttt gcttctgg 28

<210> 101
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 101
 gtactcattc caatgacttt gcttctgg 28

<210> 102
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 102
 gtactcattc caatggggtg gcttctgg 28

<210> 103
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 103
 gtactcattc actttgcttc tgg 23
 <210> 104
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 104
 gtactcattc gggiggcttc tgg 23
 <210> 105
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 105
 gtactcattc caatggcttc tgg 23

 <210> 106

<211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 106

gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgettc tgg 43

<210> 107
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 107

gtactctttt cattccaatg gggtgacttt gcttctgg 38

<210> 108
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 108
 gtacttcata cattccaatg gggtgacttt gcttctgg 38

<210> 109
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 109
 gtacttcata cttttcaatg gggtgacttt gcttctgg 38

<210> 110
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 110
 gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgg 33

<210> 111
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 111

gtacttcata caatggggtg actttgcttc tgg

33

<210> 112

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 112

gtactctttt caatggggtg actttgcttc tgg

33

<210> 113

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 113
 gtactcaatg gggtgacttt gcttctgg 28
 <210> 114
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 114
 gtacttcata cttttcattc caatgacttt gcttctgg 38
 <210> 115
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <400> 115
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg gcttctgg 38
 <210> 116
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 116

gtacttcata cttttcattc caatggcttc tgg

33

<210> 117
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 117

gtactctttt cattccaatg actttgcttc tgg

33

<210> 118
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 118
 gtacttcata cattccaatg actttgcttc tgg 33

<210> 119
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 119
 gtacttcata cttttcaatg actttgcttc tgg 33

<210> 120
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 120
 gtactcattc caatgacttt gcttctgg 28

<210> 121
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 121

gtacttcata caatgacttt gcttctgg

28

<210> 122

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 122

gtactctttt caatgacttt gcttctgg

28

<210> 123

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 123

gtactcaatg actttgcttc tgg 23

<210> 124

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 124

gtactctttt cattccaatg gggtggcttc tgg 33

<210> 125

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 125

gtacttcata cattccaatg gggtggcttc tgg 33

<210> 126

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 126
 gtacttcata cttttcaatg ggggtggcttc tgg 33

<210> 127
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 127
 gtactcattc caatgggggtg gcttctgg 28

<210> 128
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 128
 gtacttcata caatgggggtg gcttctgg 28

<210> 129
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 129
 gtactctttt caatggggtg gcttctgg 28

<210> 130
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 130
 gtactcaatg ggggtgcttc tgg 23

<210> 131
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 131
 gtactctttt cattccaatg gcttctgg 28
 <210> 132
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 132
 gtacttcata cattccaatg gcttctgg 28
 <210> 133
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 133
 gtacttcata ctttccaatg gcttctgg 28

 <210> 134

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 134
 gtactcattc caatggcttc tgg 23
 <210> 135
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 135
 gtacttcata caatggcttc tgg 23
 <210> 136
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 136
 gtactctttt caatggcttc tgg 23

<210> 137
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 137
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg actttgcttc tgg 43

<210> 138
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 138
 gtactctttt cattccaatg ggggtgacttt gcttctgg 38

<210> 139
 <211> 38
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 139

gtacttcata cattccaatg ggggtgacttt gcttctgg

38

<210> 140

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 140

gtactcattc caatggggtg actttgcttc tgg

33

<210> 141

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(35)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 141
 gtacttcata cttttcattc caatgacttt gcttctgg 38
 <210> 142
 <211> 38
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (31)..(35)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 142
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg gcttctgg 38
 <210> 143
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <400> 143
 gtacttcata cttttcattc caatggcttc tgg 33
 <210> 144
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 144

gtactctttt cattccaatg actttgcttc tgg 33

<210> 145
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 145

gtacttcata cattccaatg actttgcttc tgg 33

<210> 146
 <211> 28
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 146
 gtactcattc caatgacttt gcttctgg 28

<210> 147
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 147
 gtactctttt cattccaatg ggggtggcttc tgg 33

<210> 148
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 148
 gtacttcata cattccaatg ggggtggcttc tgg 33

<210> 149
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 149

gtactcattc caatggggtg gcttctgg

28

<210> 150

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 150

gtactctttt cattccaatg gcttctgg

28

<210> 151

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 151

gtacttcata cattccaatg gctttctgg 28

<210> 152

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(5)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 152

gtactcattc caatggcttc tgg 23

<210> 153

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 153

gtacttcata cttttcattc caatgggggtg actttgcttc tgg 43

<210> 154

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(11)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 154

acttttcatt ccaatgggg 19

<210> 155

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 155

cttttcattc caatgggg 19

<210> 156

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 156

ttttcattcc aatgggggtg 19

<210> 157

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 157

tttcattcca atgggggtga 19

<210> 158

<211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 158
 tacttttcat tccaatgg 19

<210> 159
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 159
 atacttttca ttccaatgg 19

<210> 160
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 160
 catacttttc attccaatg 19

<210> 161
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 161
 tcatactttt cattccaat 19
 <210> 162
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 162
 ttcatactttt tcattccaa 19
 <210> 163
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 163
 ttccaatggg gtgactttg 19
 <210> 164
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 164

attccaatgg ggtgacttt 19

<210> 165
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 165

cattccaatg gggtagactt 19

<210> 166
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 166

tcattccaat gggtagactt 19

<210> 167
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 167

ttcattccaa tggtagactt 19

<210> 168
 <211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 168
 tttcattcca atggggtga 19

<210> 169
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 169
 ttttcattcc aatggggtg 19

<210> 170
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 170
 cttttcattc caatggggt 19

<210> 171
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 171
 acttttcatt ccaatgggg 19
 <210> 172
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 172
 tttcattcca atggggtgac ttg 24
 <210> 173
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 173
 ttttcattcc aatggggtga cttt 24
 <210> 174
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 174

cttttcattc caatggggtg actt 24

<210> 175
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 175

acttttcatt ccaatggggt gact 24

<210> 176
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 176

tacttttcat tccaatgggg tgac 24

<210> 177
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 177

atacttttca ttccaatggg gtga 24

<210> 178
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 178
 catacttttc attccaatgg ggtg 24

<210> 179
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 179
 tcatactttt cattccaatg gggg 24

<210> 180
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 180
 ttcatacttt tcattccaat gggg 24

<210> 181
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 181
 ttttcattcc aatggggtg 19
 <210> 182
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 182
 tttcattcca atggggtga 19

 <210> 183
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 183
 attccaatgg ggtgacttt 19
 <210> 184
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 184

ttccaatggg gtgactttg 19

<210> 185

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 185

cattccaatg gggtgactt 19

<210> 186

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(11)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 186

tcattccaat ggggtgact 19

<210> 187

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(12)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 187

ttcattccaa tgggtgac 19

<210> 188

<211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 188
 tttcattcca atggggtga 19

<210> 189
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 189
 ttttcattcc aatggggtg 19

<210> 190
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 190
 ttttcattcc aatggggtga cttt 24

<210> 191
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 191
 tcatactttt cattccaatg ggggtg 25
 <210> 192
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 192
 tttcattcca atggggtgac ttt 23

 <210> 193
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 193
 ttttcattcg ggtgacttt 19
 <210> 194
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 194

ttttcattcc aatgactttg cttc	24
<210> 195	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Exemplary element X variant	
<220><221> misc_feature	
<222> (5)..(9)	
<223> At least one residue mutated or absent	
<400> 195	
ttttcattca ctttgcttc	19
<210> 196	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Exemplary element X variant	
<220><221> misc_feature	
<222> (5)..(9)	
<223> At least one residue mutated or absent	
<400> 196	
attccaatgg ggtgacttt	19
<210> 197	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial sequence	
<220><223> Exemplary element X variant	
<220><221> misc_feature	
<222> (5)..(9)	
<223> At least one residue mutated or absent	
<400> 197	
attccaatga ctttgcttc	19
<210> 198	
<211> 19	

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 198
 ttccaatgac tttgcttct 19

<210> 199
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 199
 tttcattcca atggggtgac tttg 24

<210> 200
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 200
 ttttcattcc aatgggggtga cttt 24

<210> 201
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 201
 cttttcattc caatggggtg acttt 25
 <210> 202
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 202
 ttttcattcc aatgactttg cttc 24

 <210> 203
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 203
 tttcattcca atggggtgac ttt 23
 <210> 204
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 204

ttttcattcg ggtgacttt 19

<210> 205

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 205

tttcattcgg gtgactttg 19

<210> 206

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 206

attccaatgg ggtgacttt 19

<210> 207

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 207

ttccaatggg gtgactttg 19

<210> 208

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 208
 ttttcattcc aatggggtga cttt 24

<210> 209
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 209
 tttcattcca atggggtgac tttg 24

<210> 210
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (14)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 210
 tttcattcca atggggtgac tttg 24
 <210> 211
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 211
 ttttcattcc aatggggtga cttt

24

<210> 212
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 212
 cttttcattc caatggggtg actt

24

<210> 213
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (17)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 213
 acttttcatt ccaatggggg gact 24
 <210> 214
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 214
 ttccaatggg gtgactttgc ttct 24

 <210> 215
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 215
 attccaatgg ggtgactttg cttc 24
 <210> 216
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 216

cattccaatg ggggtgacttt gctt 24

<210> 217

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(16)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 217

tcattccaat ggggtgactt tgct 24

<210> 218

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(17)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 218

ttcattccaa tgggggtgact ttgc 24

<210> 219

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(18)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 219

tttcattcca atgggggtgac ttg 24

<210> 220

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 220
 ttttcattcc aatggggtga cttt 24

<210> 221
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 221
 cttttcattc caatggggtg actt 24

<210> 222
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 222
 acttttcatt ccaatggggt gact 24

<210> 223
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (4)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 223
 ttccattcca atggggtgac ttgcttct 29
 <210> 224
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 224
 ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29
 <210> 225
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 225
 cttttcattc caatggggtg actttgctt 29
 <210> 226
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 226

acttttcatt ccaatgggg gactttgct 29

<210> 227
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 227

tacttttcat tccaatgggg tgactttgc 29

<210> 228
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 228

atacttttca ttccaatggg gtgactttg 29

<210> 229
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 229

catacttttc attccaatgg ggtgacttt 29

<210> 230
 <211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 230
 tcatactttt cattccaatg ggggtgactt 29

<210> 231
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 231
 ttcatacttt tcattccaat ggggtgact 29

<210> 232
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 232
 tttcattcca atggggtgac tttgct 26

<210> 233
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 233
 cttttcattc caatgacttt gctt

24

<210> 234
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 234
 cttttcattc gggtgacttt gctt

24

<210> 235
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 235
 ttttcattcc aatgactttg cttc 24
 <210> 236
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <400> 236
 ttttcattcg ggtgactttg cttc 24
 <210> 237
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 237
 attccaatgg ggtgactttg cttc 24
 <210> 238
 <211> 24
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 238

ttccaatggg gtgactttgc ttct

24

<210> 239

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 239

cattccaatg gggtagcttt gctt

24

<210> 240

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(11)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 240
 tcattccaat ggggtgactt tgct 24

<210> 241
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (19)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 241

tttcattcca atggggtgac ttgcttct 29

<210> 242
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 242

ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29

<210> 243
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <400> 243
 cttttcattc caatggggtg actttgctt 29
 <210> 244
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 244
 tcatactttt cattccaatg actttgctt 29
 <210> 245
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 245
 catacttttc attccaatga ctttgcttc 29
 <210> 246
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 246
 atacttttca ttccaatgac ttgcttct 29
 <210> 247
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 247
 tacttttcat tccaatgact ttgcttctg 29
 <210> 248
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 248
 acttttcatt ccaatgactt tgcttctgg 29

 <210> 249
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (14)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 249
 ttccattcca atggggtgac ttgcttct 29
 <210> 250
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 250
 ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29
 <210> 251
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent

 <400> 251
 cttttcattc caatggggtg actttgctt 29
 <210> 252
 <211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 252
 acttttcatt ccaatgggt gactttgct 29
 <210> 253
 <211> 29
 <212> DNA

 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 253
 ttcatacttt tcattcgggt gactttgct 29
 <210> 254
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 254
 tcatactttt cattcgggtg actttgctt 29

 <210> 255
 <211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 255
 catacttttc attcgggtga ctttgcctc 29
 <210> 256
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 256
 atacttttca ttcgggtgac tttgcctct 29
 <210> 257
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 257
 tacttttcat tcgggtgact ttgcttctg 29
 <210> 258
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 258
 acttttcatt cgggtgactt tgcttctgg 29

<210> 259
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 259
 acttttcatt ccaatggggt gactttgct 29

<210> 260
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 260
 cttttcattc caatggggtg actttgctt 29

<210> 261
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 261

ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29

<210> 262

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(23)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 262

tttcattcca atggggtgac tttgcttct 29

<210> 263

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(22)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 263

ttcattccaa tggggtgact ttgcttctg 29

<210> 264

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 264

tcattccaat ggggtgactt tgcttctgg 29

<210> 265

<211> 34

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(31)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 265
 ttcatacttt tcattccaat ggggtgactt tgct 34
 <210> 266
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 266
 tcatactttt cattccaatg ggggtgacttt gctt 34
 <210> 267
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(29)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 267
 catacttttc attccaatgg ggtgactttg cttc 34
 <210> 268
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (9)..(28)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 268
 atacttttca ttccaatggg gtgactttgc ttct 34

<210> 269
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(27)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 269
 tacttttcat tccaatgggg tgactttgct tctg 34

<210> 270
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 270
 acttttcatt ccaatggggt gactttgctt ctgg 34

<210> 271
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 271

tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 272

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 272

ttttcattcg ggtgacttg cttc 24

<210> 273

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 273

ttttcattcc aatgacttg cttc 24

<210> 274

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 274

ttttcattcc aatggggtgg cttc 24

<210> 275

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 275
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25
 <210> 276
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 276
 catacttttc attcgggtgg cttc 24
 <210> 277
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 277
 catacttttc attcactttg cttc 24
 <210> 278
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 278
 catacttttc attccaatgg cttc 24

<210> 279
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 279
 tacttcatac ttttcattcg cttc 24

<210> 280
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 280
 ttccaatggg gtgactttgc ttc 23

<210> 281
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 281

ttccaatgac ttgcttct 19

<210> 282

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 282

ttccaatggg gtggcttct 19

<210> 283

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 283

tttcattcca atggcttct 19

<210> 284

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(14)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 284

ttttcattcc aatggcttc 19

<210> 285

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 285
 attccaatgg ggtgactttg cttc 24
 <210> 286
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 286
 attccaatga ctttgcttct 20
 <210> 287
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 287
 attccaatgg ggtggcttct 20
 <210> 288
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 288
 ttccattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 289
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 289
 ttttcattcc aatgactttg cttc 24

<210> 290
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 290
 ttttcattcc aatggggtgg cttc 24

<210> 291
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 291

catacttttc attccaatgg cttc 24

<210> 292

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 292

tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 293

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(14)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 293

ttttcattcc aatgactttg cttc 24

<210> 294

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 294

tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 295

<211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 295
 tttcattcca atgggtggc ttc 23
 <210> 296
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 296
 tttcattcgg gtgacttgc ttc 23
 <210> 297
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 297
 tttcattcgg gtggcttct 19
 <210> 298
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 298
 ttttcattcg ggtggcttc 19

<210> 299
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 299
 ttccaatggg gtgactttgc ttc 23

<210> 300
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 300
 attccaatgg ggtggcttc 19

<210> 301
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 301

attcaatggg gtggcttct 19

<210> 302

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 302

tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 303

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(14)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 303

ttttcattcc aatggggtgg cttc 24

<210> 304

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 304

tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 305

<211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 305
 ttccattcgg gtagctttgc ttc 23
 <210> 306
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 306
 ttccattcca atgactttgc ttc 23
 <210> 307
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 307
 ttttcattca ctttgcttc 19
 <210> 308
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 308
 tttcattcac ttgcttct 19

<210> 309
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 309
 ttccaatggg gtgactttgc ttc 23

<210> 310
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 310
 ttccaatgac ttgcttct 19

<210> 311
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 311

attccaatga ctttgcttc 19

<210> 312

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 312

tttcattcca atggggtgac tttgcttc 28

<210> 313

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(14)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 313

ttttcattcc aatgactttg cttc 24

<210> 314

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 314

tttcattcca atgactttgc ttct 24

<210> 315

<211> 28

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 315
 ttccattcca atggggtgac ttgcttc 28
 <210> 316
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 316
 ttccattcgg gtgactttgc ttc 23
 <210> 317
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 317
 ttccaatggg gtgactttgc ttc 23
 <210> 318
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 318
 tttcattcca atggggtgac tttgcttc 28

<210> 319
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 319
 tttcattcca atggggtgac tttgcttc 28

<210> 320
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 320
 ttttcattcg ggtgacttg cttc 24
 <210> 321
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 321
 ttttcattcc aatgggtgg cttc 24

<210> 322
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 322
 cataacttttc attcgggtgg cttc 24

<210> 323
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 323
 tttcattcgg gtgactttgc ttct 24

<210> 324
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 324
 ttccattcca atggggtggc ttct 24
 <210> 325
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 325
 atacttttca ttcgggtggc ttct 24
 <210> 326
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 326
 tacttttcat tcgggtggct tctg 24
 <210> 327
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 327
 acttttcatt cgggtggctt ctgg 24
 <210> 328
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 328
 ttccaatggg gtgactttgc ttct 24

 <210> 329
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 329
 attccaatgg ggtgactttg cttc 24
 <210> 330
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 330

ttttcattcc aatgggtggg cttc 24

<210> 331
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 331

tttcattcca atgggtggc ttct 24

<210> 332
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 332

ttcattccaa tgggtggct tctg 24

<210> 333
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 333

tcattccaat ggggtgactt tgcttctgg 29

<210> 334
 <211> 28

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 334
 ttccattcca atggggtgac ttgcttc 28

<210> 335
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 335
 ttttcattcc aatggggtga ctttcttct 30

<210> 336
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 336
 atacttttca ttccaatggg gtggcttct 29

<210> 337
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 337
 catacttttc attccaatgg ggtggcttc 29
 <210> 338
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(8)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

 <222> (19)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 338
 tttcattcca atggggtgac ttgcttc 28
 <210> 339
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 339
 ttttcattcc aatgactttg cttc 24
 <210> 340
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 340
 ttttcattcg ggtgactttg cttc 24
 <210> 341
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 341
 catacttttc attcactttg cttc 24
 <210> 342
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 342
 atacttttca ttcactttgc ttct 24
 <210> 343
 <211> 24
 <212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(17)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 343

tacttttcat tcactttgct tctg

24

<210> 344

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(16)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 344

acttttcatt cactttgctt ctgg

24

<210> 345

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(8)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(18)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 345

ttccaatggg gtgactttgc ttct

24

<210> 346

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 346
 attccaatgg ggtgactttg cttc 24
 <210> 347
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 347
 tttcattcca atgactttgc ttct 24

 <210> 348
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 348
 ttttcattcc aatgactttg cttc 24
 <210> 349
 <211> 29
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (20)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 349

ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29

<210> 350

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (19)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 350

tttcattcca atggggtgac tttgcttc 29

<210> 351

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 351

catacttttc attccaatga ctttgcttc 29

<210> 352
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 352
 atacttttca ttccaatgac ttgcttct 29

<210> 353
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 353
 tacttttcat tccaatgact ttgcttctg 29

<210> 354
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 354
 acttttcatt ccaatgactt tgcttctgg 29

<210> 355
 <211> 29
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 355

ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29

<210> 356
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 356

ttttcattcc aatggggtga ctttgcttc 29

<210> 357
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (4)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 357

tttcattcgg gtgactttgc ttct 24

<210> 358
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 358
 catacttttc attcgggtga ctttgcttc 29
 <210> 359
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 359
 atacttttca ttcgggtgac tttgcttct 29
 <210> 360
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 360
 tacttttcat tcgggtgact ttgcttctg 29
 <210> 361
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 361
 acttttcatt cgggtgactt tgcttctgg 29

<210> 362
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 362
 ttttcattcc aatggggatga ctttgcttc 29

<210> 363
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 363
 tttcattcca atggggatgac tttgcttct 29

<210> 364
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 364
 ttcatcca tggggtgact ttgcttctg 29
 <210> 365
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 365
 tcattccaat ggggtgactt tgcttctgg 29

 <210> 366
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 366
 acttttcatt ccaatggggg gactttgctt ctgg 34
 <210> 367
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(27)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 367
 tacttttcat tccaatgggg tgactttgct tctg 34

<210> 368
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(28)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 368
 atacttttca ttccaatggg gtgactttgc ttct 34
 <210> 369
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(29)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 369
 catacttttc attccaatgg ggtgactttg cttc 34

 <210> 370
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 370
 cttttcattc caatggggtg acttt 25
 <210> 371
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 371
 acttttcatt ccaatggggt gactt 25

<210> 372
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 372
 tacttttcat tccaatgggg tgact 25

<210> 373
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 373
 atacttttca ttccaatggg gtgac 25

<210> 374
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 374
 catacttttc attccaatgg ggtga 25
 <210> 375
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 375
 tcatactttt cattccaatg ggggtg 25
 <210> 376
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 376
 ttcatacttt tcattccaat ggggt 25
 <210> 377
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 377
 cttcatactt ttattccaa tgggg 25

<210> 378
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 378
 ttcatacttt tcattccaa 19
 <210> 379
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 379
 tcatactttt cattccaat 19

 <210> 380
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 380
 catacttttc attccaatg 19
 <210> 381
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 381
 atacttttca ttccaatgg 19

<210> 382
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 382
 tacttttcat tccaatggg 19

<210> 383
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 383
 acttttcatt ccaatgggg 19

<210> 384
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 384
 cttttcattc caatggggt 19
 <210> 385
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 385
 cttttcattc caatggggtg 20

 <210> 386
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 386
 catacttttc attcgggtga 20
 <210> 387
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 387
 atacttttca ttcgggtgac 20

<210> 388
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 388
 tacttttcat tcgggtgact 20
 <210> 389
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 389
 acttttcatt cgggtgactt 20

 <210> 390
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 390
 cttttcattc gggtgacttt 20
 <210> 391
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 391
 cttttcattc caatggggtg 20

<210> 392
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 392
 catacttttc aatggggtg 19

<210> 393
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 393
 atacttttca atggggtga 19

<210> 394
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 394
 tacttttcaa tggggtgac 19
 <210> 395
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 395
 acttttcaat ggggtgact 19

 <210> 396
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 396
 cttttcaatg ggggtgactt 19
 <210> 397
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 397
 catacttttc attccaatgg ggtg 24

<210> 398
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 398
 atacttttca ttccaatggg gtga 24
 <210> 399
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 399
 tacttttcat tccaatgggg tgac 24

 <210> 400
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 400
 acttttcatt ccaatggggg gact 24
 <210> 401
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 401
 cttttcattc caatggggtg actt 24

<210> 402
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 402
 cttttcattc caatggggtg acttt 25

<210> 403
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 403
 cttttcattc caatgacttt 20

<210> 404
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 404
 cttttcattc gggtgacttt 20
 <210> 405
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 405
 catacttttc attcacttt 19

 <210> 406
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 406
 atacttttca ttcactttg 19
 <210> 407
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 407
 tacttttcat tcactttgc 19

<210> 408
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 408
 acttttcatt cactttgct 19
 <210> 409
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 409
 cttttcattc acttttgctt 19

 <210> 410
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 410
 cttttcattc caatggggtg acttt 25
 <210> 411
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 411
 cttttcattc caatgacttt 20

<210> 412
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 412
 cttttcaatg gggtgacttt 20

<210> 413
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 413
 catacttttc aatgacttt 19

<210> 414
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 414
 atacttttca atgactttg 19
 <210> 415
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 415
 tacttttcaa tgactttgc 19

 <210> 416
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 416
 acttttcaat gactttgct 19
 <210> 417
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 417
 cttttcaatg actttgctt 19

<210> 418
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 418
 cttttcattc caatgggtg acttt 25
 <210> 419
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 419
 catacttttc attccaatga cttt 24

 <210> 420
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 420
 atacttttca ttccaatgac ttg 24
 <210> 421
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 421
 tacttttcat tccaatgact ttgc 24

<210> 422
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 422
 acttttcatt ccaatgactt tgct 24

<210> 423
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 423
 cttttcattc caatgacttt gctt 24

<210> 424
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 424
 cttttcattc caatggggtg acttt 25
 <210> 425
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 425
 cttttcattc ggggtgacttt 20

 <210> 426
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 426
 cttttcattc caatggggtg acttt 25
 <210> 427
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

 <222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 427
 cttttcattc caatggggtg actt 24
 <210> 428
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 428
 acttttcatt ccaatggggt gact 24

 <210> 429
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 429
 ttcatacttt tcattcgggt gact 24
 <210> 430
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 430
tcatactttt cattcgggtg actt 24

<210> 431
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (10)..(19)
<223> At least one residue mutated or absent
<400> 431

catacttttc attcgggtga cttt 24

<210> 432
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(18)
<223> At least one residue mutated or absent
<400> 432

atacttttca ttcgggtgac ttg 24

<210> 433
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(17)
<223> At least one residue mutated or absent
<400> 433

tacttttcat tcgggtgact ttgc 24

<210> 434

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 434
 acttttcatt cgggtgactt tgct 24

<210> 435
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 435
 cttttcattc gggtgacttt gctt 24

<210> 436
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 436
 cttttcattc caatggggtg actt 24

<210> 437
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 437
 acttttcatt ccaatggggt gact 24
 <210> 438
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 438
 ttcatacttt tcaatggggt gact 24

 <210> 439
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 439
 tcatactttt caatggggtg actt 24
 <210> 440
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 440
 catacttttc aatggggtga cttt 24

<210> 441
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 441

atacttttca atggggtgac ttg 24

<210> 442
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 442

tacttttcaa tggggtgact ttgc 24

<210> 443
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 443

acttttcaat ggggtgactt tgct 24

<210> 444

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 444
 cttttcaatg gggtgacttt gctt 24

<210> 445
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 445
 ttcatacttt tcattccaat ggggtgact 29

<210> 446
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 446
 tcatactttt cattccaatg gggtgactt 29

<210> 447
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(24)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 447
 catacttttc attccaatgg ggtgacttt 29
 <210> 448
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 448
 atacttttca ttccaatggg gtgactttg 29

 <210> 449
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 449
 tacttttcat tccaatgggg tgactttgc 29
 <210> 450
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent

<400> 450
 acttttcatt ccaatgggggt gactttgct 29

<210> 451
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 451

cttttcattc caatgggggtg actttgctt 29

<210> 452
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 452

cttttcattc caatgggggtg actttgct 28

<210> 453
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 453
 cttttcattc gggtgacttt gctt 24

<210> 454
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 454
 cttttcattc caatgacttt gctt 24

<210> 455
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 455
 tcatactttt cattcacttt gctt 24

<210> 456
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 456
 acttttcatt cgggtgactt tgct 24

<210> 457
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (17)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 457
 acttttcatt ccaatgactt tgct 24

<210> 458
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 458
 ttcatacttt tcattcactt tgct 24
 <210> 459
 <211> 28

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 459
 cttttcattc caatggggtg actttgct

28

<210> 460
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 460
 cttttcaatg gggtgacttt gctt

24

<210> 461
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 461

cttttcattc caatgacttt gctt 24

<210> 462

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 462

tcatactttt caatgacttt gctt 24

<210> 463

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(11)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (17)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 463

acttttcaat ggggtgactt tgct 24

<210> 464

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 464

acttttcatt ccaatgactt tgct 24

<210> 465

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 465

ttcatacttt tcaatgactt tgct 24

<210> 466

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 466

cttttcattc caatggggtg actttgctt 29

<210> 467

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(16)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (22)..(26)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 467
acttttcatt ccaatggggt gactttgct 29

<210> 468
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(21)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 468
acttttcatt ccaatgactt tgcttctgg 29

<210> 469
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature

<222> (6)..(20)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 469
cttttcattc caatgacttt gcttctgga 29

<210> 470
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (11)..(25)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 470
tcatactttt cattccaatg actttgctt 29

<210> 471

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(26)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 471

ttcatacttt tcattccaat gactttgct

29

<210> 472

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 472

cttttcattc caatggggtg actttgctt

29

<210> 473

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(26)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 473

acttttcatt ccaatggggt gactttgct

29

<210> 474

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 474
 acttttcaat ggggtgactt tgcttctgg 29

<210> 475
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 475
 cttttcaatg ggggtgacttt gcttctgga 29

<210> 476
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 476
 tcatactttt caatggggtg actttgctt 29

<210> 477
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (12)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 477
 ttcatacttt tcaatggggg gactttgct 29
 <210> 478
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 478
 acttttcatt ccaatggggg gactttgctt ctgg 34
 <210> 479
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(27)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 479
 tacttttcat tccaatggggg tgactttgct tctg 34
 <210> 480
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(28)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 480

atacttttca ttccaatggg gtgactttgc ttct 34

<210> 481

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(29)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 481

catacttttc attccaatgg ggtgactttg ctct 34

<210> 482

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 482

tcatactttt cattccaatg ggggtgacttt gctt 34

<210> 483

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(31)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 483

ttcatacttt tcattccaat ggggtgactt tgct 34

<210> 484

<211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 484
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 485
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 485
 cttttcattc ggggtacttt gcttc 25

<210> 486
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 486
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25

<210> 487
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 487
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25
 <210> 488
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 488
 cttttcattc actttgcttc 20

 <210> 489
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 489
 cttttcattc caatggcttc 20
 <210> 490
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 490

cttttcattc gggtagcttc 20

<210> 491
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 491

cttttcattc gcttctgga 19

<210> 492
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 492

acttttcatt cgcttctgg 19

<210> 493
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 493

tacttttcat tcgcttctg 19

<210> 494
 <211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 494
 atacttttca ttcgcttct 19

<210> 495
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 495
 catacttttc attcgcttc 19

<210> 496
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 496
 cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25

<210> 497
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 497
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25
 <210> 498
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 498
 cttttcattc caatgggtg gcttc 25

 <210> 499
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 499
 cttttcaatg actttgcttc 20
 <210> 500
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 500

cttttcaatg ggggtggcttc 20

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 501

cttttcattc caatggcttc 20

<210> 502

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 502

cttttcattc caatgggtg actttgcttc 30

<210> 503

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 503

cttttcaatg gcttctgga 19

<210> 504

<211> 19

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (67)..(11)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 504
 acttttcaat ggcttctgg 19

<210> 505
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 505
 tacttttcaa tggcttctg 19

<210> 506
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(13)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 506
 atacttttca atggcttct 19

<210> 507
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (10)..(14)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 507
 catacttttc aatggcttc 19
 <210> 508
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 508
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

 <210> 509
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 509
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25
 <210> 510
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 510

cttttcattc caatggggtg gcttc 25

<210> 511
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 511

cttttcattc caatggcttc tgga 24

<210> 512
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 512

acttttcatt ccaatggctt ctgg 24

<210> 513
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 513

tacttttcat tccaatggct tctg 24

<210> 514
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 514
 atacttttca ttccaatggc ttct 24

<210> 515
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(19)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 515
 catacttttc attccaatgg cttc 24

<210> 516
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 516
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 517
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 517
 cttttcattc gggtgacttt gcttc 25
 <210> 518
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 518
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25

 <210> 519
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 519
 cttttcattc gggtggttc 20
 <210> 520
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 520

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 521
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 521

cttttcaatg gggtagcttt gcttc 25

<210> 522
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 522

cttttcattc caatggggtg gcttc 25

<210> 523
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 523

cttttcaatg gggtagcttc 20

<210> 524
 <211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 524
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 525
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 525
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25

<210> 526
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 526
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 527
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 527
 cttttcattc gggtgacttt gcttc 25
 <210> 528
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 528
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25

 <210> 529
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 529
 cttttcattc actttgcttc 20
 <210> 530
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 530

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 531

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 531

cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25

<210> 532

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 532

cttttcattc caatgacttt gcttc 25

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 533

cttttcaatg actttgcttc 20

<210> 534

<211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 534
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 535
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 535
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25

<210> 536
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 536
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 537
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 537
 cttttcattc gggtgacttt gcttc 25
 <210> 538
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 538
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

 <210> 539
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 539
 cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25
 <210> 540
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 540

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 541
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 541

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 542
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 542

cttttcattc ggtgacttt gcttc 25

<210> 543
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 543
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25

<210> 544
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 544
 atacttttca ttcgggtggc ttct 24

<210> 545
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 545
 tacttttcat tcgggtggct tctg 24

<210> 546
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 546

acttttcatt cgggtggctt ctgg 24

<210> 547

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 547

cttttcattc ggggtggcttc tgga 24

<210> 548

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 548

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 549

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 549

cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25

<210> 550

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 550
 cttttcattc caatggggtg gcttc 25
 <210> 551
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 551
 atacttttca atggggtggc ttct 24
 <210> 552
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 552
 tacttttcaa tggggtggct tctg 24
 <210> 553
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 553
 acttttcaat ggggtggctt ctgg 24

<210> 554
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 554
 cttttcaatg ggggtggcttc tgga 24

<210> 555
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 555
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 556
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 556

atacttttca ttccaatggg gtggcttct 29

<210> 557

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(22)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 557

tacttttcat tccaatgggg tggcttctg 29

<210> 558

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 558

acttttcatt ccaatggggg ggcttctgg 29

<210> 559

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 559

cttttcattc caatgggggtg gcttctgga 29

<210> 560

<211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 560

cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 561
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 561

cttttcattc gggtgacttt gcttc 25

<210> 562
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 562
cttttcattc caatgacttt gcttc 25

<210> 563
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(18)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 563
atacttttca ttcactttgc ttct 24

<210> 564
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature

<222> (8)..(17)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 564
tacttttcat tcaactttgct tctg 24

<210> 565
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Exemplary element X variant
<220><221> misc_feature
<222> (7)..(16)
<223> At least one residue mutated or absent

<400> 565
acttttcatt cactttgctt ctgg 24

<210> 566

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 566

cttttcattc actttgcttc tgga

24

<210> 567

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(15)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 567

cttttcattc caatggggtg actttgcttc

30

<210> 568

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> At least one residue mutated or absent

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent
 <400> 568
 cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25
 <210> 569
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 569
 cttttcattc caatgacttt gcttc 25
 <210> 570
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(18)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 570
 atacttttca atgactttgc ttct 24
 <210> 571
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 571
 tacttttcaa tgactttgct tctg 24

<210> 572
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 572
 acttttcaat gactttgctt ctgg 24

<210> 573
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 573
 cttttcaatg actttgcttc tgga 24

<210> 574
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 574
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 575
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 575
 atacttttca ttccaatgac ttgcttct 29
 <210> 576
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 576
 tacttttcat tccaatgact ttgcttctg 29
 <210> 577
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 577
 acttttcatt ccaatgactt tgcttctgg 29
 <210> 578
 <211> 29
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 578
 cttttcattc caatgacttt gcttctgga 29
 <210> 579
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature

 <222> (16)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 579
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30
 <210> 580
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 580
 atactttca ttcgggtgac ttgcttct 29
 <210> 581
 <211> 29
 <212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(22)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 581

tacttttcat tcgggtgact ttgcttctg 29

<210> 582

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(21)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 582

acttttcatt cgggtgactt tgcttctgg 29

<210> 583

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 583

cttttcattc gggtgacttt gcttctgga 29

<210> 584

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 584
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30

<210> 585
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(23)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 585
 atacttttca atggggtgac ttgcttct 29

<210> 586
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(22)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 586
 tacttttcaa tggggtgact ttgcttctg 29

<210> 587
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(21)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 587

acttttcaat ggggtgactt tgcttctgg 29

<210> 588

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 588

cttttcaatg ggggtgacttt gcttctgga 29

<210> 589

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(28)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 589

atacttttca ttccaatggg gtgactttgc ttct 34

<210> 590

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(27)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 590

tacttttcat tccaatgggg tgactttgct tctg 34

<210> 591

<211> 34

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(26)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 591
 acttttcatt ccaatggggt gactttgctt ctgg 34
 <210> 592
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 592
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc tgga 34
 <210> 593
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 593
 cttttcattc caatggggtg actttgcttc 30
 <210> 594
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 594
 cttttcaatg gggtgacttt gcttc 25

<210> 595
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 595
 cttttcattc gggtgacttt gcttc 25

<210> 596
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 596
 cttttgggtg actttgcttc tgga 24

<210> 597
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(16)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 597

acttttgggt gactttgctt ctgg 24

<210> 598

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(17)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 598

tacttttggg tgactttgct tctg 24

<210> 599

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(18)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 599

atacttttgg gtgactttgc ttct 24

<210> 600

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(19)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 600

catacttttg ggtgactttg cttc 24

<210> 601

<211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 601
 gtacttcata gggtgacttt gcttctgga 29

<210> 602
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 602
 gtacttcata actttgcttc tgga 24

<210> 603
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 603
 gtacttcata gcttctgga 19

<210> 604
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 604
 gtacttcata cttttgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 605
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 605
 gtacttcata cttttacttt gcttctgga 29

<210> 606
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 606
 gtacttcata cttttgcttc tgga 24

<210> 607
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 607

gtacttcata cttttcattc actttgcttc tgga 34

<210> 608

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 608

gtacttcata cttttcattc gcttctgga 29

<210> 609

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 609

gtacttcata cttttcattc caatggcttc tgga 34

<210> 610

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 610

gtactctttt caatggggtg actttgcttc tgga 34

<210> 611

<211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 611
 gtactctttt gggtgacttt gcttctgga 29
 <210> 612
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 612
 gtactctttt actttgcttc tgga 24
 <210> 613
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 613
 gtactctttt gcttctgga 19
 <210> 614
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 614
 gtactctttt cattcgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 615
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 615
 gtactctttt cattcacttt gcttctgga 29

<210> 616
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 616
 gtactctttt cattcgcttc tgga 24

<210> 617
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 617

gtactctttt cattccaatg actttgcttc tgga 34

<210> 618

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 618

gtactctttt cattccaatg gcttctgga 29

<210> 619

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 619

gtactctttt cattccaatg ggggtggcttc tgga 34

<210> 620

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 620

gtacttcata cattcgggtg actttgcttc tgga 34

<210> 621

<211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 621
 gtacttcata cattcacttt gcttctgga 29

<210> 622
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(20)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 622
 gtacttcata cattcgcttc tgga 24

<210> 623
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 623
 gtacttcata cattccaatg actttgcttc tgga 34

<210> 624
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 624
 gtacttcata cattccaatg gcttctgga 29

<210> 625
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 625
 gtacttcata cattccaatg gggtggcttc tgga 34

<210> 626
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (26)..(30)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 626
 gtacttcata cttttcaatg actttgcttc tgga 34

<210> 627
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 627

gtacttcata cttttcaatg gcttctgga 29

<210> 628

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 628

gtacttcata cttttcattc ggggtggcttc tgga 34

<210> 629

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(20)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 629

gtactctttt caatggcttc tgga 24

<210> 630

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Exemplary element X variant

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(25)

<223> At least one residue mutated or absent

<400> 630

gtactctttt caatggggtg gcttctgga 29

<210> 631

<211> 29

<212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 631
 gtactctttt cattcacttt gcttctgga 29

<210> 632
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Exemplary element X variant
 <220><221> misc_feature
 <222> (21)..(25)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 632
 gtacttcata cattcgggtg gcttctgga 29

<210> 633
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (36)..(40)
 <223> Mutated fragment (or variation of) can appear in multiple copies
 <400> 633
 gtacttcata cttttcattc caatgggggtg actttgcttc tgga 44

<210> 634
 <211> 35
 <212> DNA

<213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

<400> 634
 gtacttcata cttttcattc caatggggtg acttt 35

<210> 635
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

<400> 635
 cattccaatg gggtgacttt gcttc 25

<210> 636
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

<400> 636
 cattccaatg gggtgacttt gcttctgga 29

<

210> 637
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

<400> 637
 cattccaatg gggtgacttt 20

<210> 638
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

<400> 638
 actttgcttc tgga 14

<210> 639

<211> 10
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

 <400> 639
 actttgcttc 10
 <210> 640
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(9)
 <223> One or more residues can be mutated or absent
 <400> 640
 gcttctgga 9
 <210> 641
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme

 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(14)
 <223> One or more residues can be mutated or absent
 <400> 641
 actttgcttc tgga 14
 <210> 642
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence

<220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(10)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <400> 642

actttgcttc 10

<210> 643
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(5)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(9)
 <223> One or more residues can be mutated or absent
 <400> 643

gcttctgga 9

<210> 644
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial sequence
 <220><223> PPE-1-derived regulatory element scheme
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> At least one residue mutated or absent
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(15)
 <223> Mutated fragment (or variation of) can appear in multiple copies
 <400> 644

cattccaatg gcttc 15