



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월10일

(11) 등록번호 10-2683284

(24) 등록일자 2024년07월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4706 (2006.01) *A61K 31/70* (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01) *C12N 9/36* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4706 (2013.01)
A61K 31/70 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7028879
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월10일
 심사청구일자 2021년03월09일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월11일
- (65) 공개번호 10-2017-0132201
- (43) 공개일자 2017년12월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/055076
- (87) 국제공개번호 WO 2016/142445
 국제공개일자 2016년09월15일
- (30) 우선권주장
 15158880.3 2015년03월12일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 57(5),
 pp.883-890(2006)
 JOURNAL OF INFLAMMATION RESEARCH, vol.8,
 pp.29-47(2015)
 NATURE REVIEWS. MICROBIOLOGY, 12(3),
 pp.152-153(2014)
 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,
 45(11), pp.2977-2986(2001)
- (73) 특허권자
 마이크레오스 휴먼 헬스 비.브이.
 네덜란드 2585 이브이 헤이그 뱅카플레인 2
- (72) 발명자
 아이첸스허, 프리츠
 스위스, 8050 취리히, 슈와덴딩겐스트라세 30
- (74) 대리인
 특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 15 항

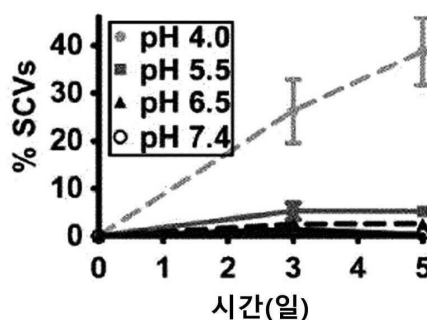
심사관 : 강태현

(54) 발명의 명칭 세균 감염의 치료를 위한 살세균제와 라이소좀항성 알칼리화제와의 조합물

(57) 요약

본 발명은 의약 분야, 특히 세균 감염 및 이의 치료 분야에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 38/16 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 14/195 (2013.01)

C12N 9/2462 (2013.01)

C07K 2319/55 (2013.01)

C07K 2319/74 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

살세균제를 포함하는, 세균 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 세균 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 숙주 세포 및/또는 숙주 세포의 세포 내 구획의 세포 내 pH를 증가시키는 알칼리화제와 조합되어 투여되며, 상기 살세균제는 세균 라이신(lysin) 또는 오토라이신(autolysin), 또는 박테리오파아지 라이신이고, 상기 세균 감염은 세포 내 또는 지속성 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 감염인, 조성물.

청구항 2

숙주 세포 및/또는 숙주 세포의 세포 내 구획의 세포 내 pH를 증가시키는 알칼리화제를 포함하는, 세균 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 세균 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 살세균제와 조합되어 투여되며, 상기 살세균제는 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파아지 라이신이고, 상기 세균 감염은 세포 내 또는 지속성 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 감염인, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 세균 감염이 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 감염인, 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 숙주 세포가 치료를 필요로 하는 대상체 내 진행 숙주 세포이고, 세포 내 구획이 파고라이소좀(phagolysosome)인, 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 알칼리화제가 클로로퀸, 바필로마이신 A1, 염화암모늄의 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 살세균제가 숙주 세포 또는 숙주 세포의 세포 내 구획에 들어갈 수 있는 살세균제인, 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파아지 라이신이 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파아지 라이신이 단백질 형질도입 도메인(protein transduction domain)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파아지 라이신이 항미생물성 펩타이드를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파아지 라이신이 세포 벽 결합 도메인을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 단백질 형질도입 도메인이 서열번호 12 내지 25로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 세포 벽 용해 효소로부터의 상기 작용성 효소 도메인이 서열번호 1 내지 7로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 세포 벽 결합 도메인이 서열번호 8 내지 11로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 항미생물성 펩타이드가 서열번호 70 내지 90로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 15

숙주 세포 및/또는 숙주 세포의 세포 내 구획의 세포 내 pH를 증가시키는 알칼리화제와 살세균제를 포함하는, 세균 감염의 치료를 필요로 하는 대상체에서 세균 감염을 치료하는 데 사용하기 위한 조합물로서, 상기 살세균제는 세균 라이신 또는 오토라이신, 또는 박테리오파지 라이신이고, 상기 세균 감염은 세포 내 또는 지속성 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 감염인, 조합물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야, 특히 세균 감염 및 이의 치료 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사람 병원체 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)는 모든 사람 중 대략 1/3에서 콜로니화(colonize)되며 산업화된 사회에서 균혈증 및 감염성 심내막염의 주요 원인들 중 하나이다(1). 드러나는 항생제 내성 외에도, 지속되는 재발성 감염이 질병률 및 사망율에 지속적으로 가해지고 있다(2,3). 특히 골수염 또는 심장내막염 이후 재발률은 높으며 감염은 확실히 치유한 지 수년 후에도 재발할 수 있다(4). 감염 재발은 몇 가지 이유로 SCV(소 콜로니 변이체) 및/또는 비-복제 소집단(persister)과 관련되어 있다(5-8). 이들의 저지되거나 느린 성장 및 감소된 물질대사는 항생제가 효과적이지 않도록 한다(9-13). 더욱이, 이들은 종기내 및 숙주 세포내에서와 같이 특전이 있는 위치에 우선적으로 숨는다(14-16). 이들 특전이 있는 위치는 숙주 면역계로부터 및 세포외적으로 활성인 항생제로부터 이들을 차폐시킨다. 또한, 항생제는 효과적으로 종기를 침투하지 않으며 낮은 pH로 인하여 거의 활성적이지 않다(17-21). 따라서, '종양이 있는 부위(ubi pus ibi evacua)' - 고대에 제형화된 종기의 외과적 제거의 필수성은 고도로 활성인 항생제에도 불구하고 현재에도 여전히 적용된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 종기와는 대조적으로, 세포내 세균은 기계적으로 제거될 수 없으며 흔히 현재 이용가능한 항생제에 의한 근절을 견딘다. 임상에서 분리된 대부분의 SCV는 아-배양(sub-cultivation)시 거대 콜로니 표현형으로 복귀한다. 이들 불안정한 특성으로 인하여, 전자 전달계에서 결함을 지닌 안정한 유전적으로 변형된 SCV 돌연변이체를 사용하여

SCV를 표적화하기 위한 새로운 전략을 발견하였으며 숙주 세포 라이소자임에 국제화하는 것으로 밝혀져 왔다 (22). 그러나, 안정한 SCV 만이 임상 SCV를 부분적으로 반영한다. 이들은 거의 치명적이지 않으며(23) 매우 치명적이고 빠르게 성장하는 표현형으로 복귀하지 않는다. 결과적으로, 임상 SCV 및 소집단을 연구하기 위한 수단 및 궁극적으로 SCV 및 소집단의 효과적인 치료 방법에 대한 시급한 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

- [0004] 놀랍게도, 본 발명자들은 가역성 소집단 및 가역성 SCV이 낮은 pH에 의해 유도될 수 있으며 낮은 pH 적응된 세균은 구체적으로 라이소좀(낮은 pH 세포기관)내에서 세포내적으로 지속되었음을 확립하였다. 낮은 pH는 SCV를 유도하였으며 소집단은 pH가 상승되면 매우 치명적인 표현형으로 전환하였다. pH를 세포내적으로 상승시키는 것은 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*)에서 낮은 pH 적응된 세균을 전환시켜 SCV 및 소집단이 일반적으로 세포내적으로 효과적이지 않은 항세균제에 대해 민감하도록 한다. 이는 피부, 호흡기 또는 편도 상피(인두편도염)를 포함하나 이에 한정되지 않는 세포내 구획에서 주로 또는 적어도 부분적으로 지속되는 감염, (소)유방염을 예방 및/또는 치료하거나, 임신한 여성에서 질 에스. 아갈락티아에(*S. agalactiae*) 감염(대식구내에서)을 근절하여 신생아 패혈증을 예방하거나, 에스. 뉴모니아에(*S. pneumoniae*)-유발된 단핵구-기원한 대식구 세포자멸사(apoptosis)를 예방/치료하거나, 폐결핵, 나병, 선회병(listeriosis), 장티푸스, 세균성 이질, 전염병, 브루셀라병, 발진티푸스, 로키산홍반열(Rocky Mountains spotted fever), 클라미디아(chlamydia), 트라코마(trachoma)를 치료하는 완전히 신규한 방법을 제공한다. 따라서, 제1 국면에서 본 발명은:
- [0005] - 숙주 세포 및/또는 숙주 세포의 세포내 구획의 세포내 pH를 증가시키는 제제의 유효량을 투여하는 단계, 및
- [0006] - 항세균제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하여, 항미생물성 펩타이드를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본 발명에 따르는 방법으로 본원에서 언급된다.
- [0007] 바람직하게는, 본 발명의 구현예에서, pH에 있어서의 증가는 비-복제성 세포내 세균을 활성화시키고 항세균제는 활성화된 세포내 세균을 사멸시킨다.
- [0008] 본 발명의 구현예에서, 세균 감염은 바람직하게는 지속된 세균 감염이고 피부, 호흡 상피, 편도 조직, 유선을 포함하나, 이에 한정되지 않는 다양한 조직의 지속성인 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 감염과 관련될 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 세균 감염은 바람직하게는 스태필로코쿠스, 스트렙토코쿠스(예를 들면, 에스. 피오게네스(*S. pyogenes*), 에스. 아갈락티아에(*S. agalactiae*) 및 에스. 뉴모니아(*S. pneumoniae*)), 악티노마이세스(*Actinomyces*), 노카르디아(*Nocardia*), 바실러스(*Bacillus*)(예를 들면, 비. 안트라키스(*B. anthracis*)), 콕시엘라(*Coxiella*)(예를 들면, 콕시엘라 부르네티이(*Coxiella burnetii*)), 리케차(*Rickettsia*), 마이코박테리아(*Mycobacteria*)(예를 들면, 엠. 투베르쿨로시스(*M. tuberculosis*) 및 엠. 레프라에(*M. leprae*)), 레지오넬라(*Legionella*)(예를 들면, 엘. 뉴모필라(*L. pneumophila*)), 마이코플라스마(*Mycoplasma*, 살모넬라(*Salmonella*)(예를 들면, 에스. 티피무리움(*S. typhimurium*)), 시겔라(*Shigella*)(예를 들면, 에스. 디센테리아에(*S. dysenteriae*)), 예르시니아(*Yersinia*)(예를 들면, 와이, 페스티스(*Y. pestis*)), 브루셀라(*Brucella*), 리스테리아(*Listeria*)(예를 들면, 엘. 모노사이토게네시스(*L. monocytogenes*)), 악티노바실러스(*Actinobacillus*)(예를 들면, 에이. 악티노마이세테코미탄스(*A. actinomycetemcomitans*)), 가르드넬라(*Gardnerella*)(예를 들면, 지. 바기날리스(*G. vaginalis*)), 클라미디아(*Chlamydia*)(예를 들면, 씨. 트라코마티스(*C. trachomatis*)), 및 클라미도필라(*Chlamidophila*)로 이루어진 세균 그룹으로부터 선택된 종에 의한 감염이고; 보다 바람직한 세균은 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*)의 종이며; 스태필로코쿠스의 바람직한 종은 에스. 아우레우스이다.
- [0009] 본 발명의 구현예에서, 세균 감염을 유발하는 세균은 바람직하게는 세포질에서와 같이, 숙주 세포내에서 세포내에 존재하며; 세균 감염을 유발하는 보다 바람직한 세균은 바람직하게는 에스. 아우레우스의 세포내 구획내에 존재한다. 바람직하게는, 세균 감염은 MRSA를 포함하나, 이에 한정되지 않는 살세균제(예를 들면, 항생제)에 대해 내성인 세균의 적어도 하나의 소집단을 포함하는 세균의 집단을 포함한다. 본 발명의 구현예에서, 세포내 구획은 어떠한 세포내 구획일 수 있으며, 여기서 세균이 지속적으로 존재할 수 있고/있거나 지속적으로 존재하고; 바람직하게는 세포내 구획은 낮은 pH를 갖는 구획이다. 바람직한 세포내 구획은 엔도솜, 라이소좀, 파고솜, 파고라이소좀, 오토파고솜 및 오토라이소좀으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구획이고, 보다 바람직한 세포내 구획은 파고솜, 파고라이소좀의 라이소좀이며; 심지어 보다 바람직한 세포내 구획은 파고라이소좀이다.
- [0010] 치료가 요구되는 대상체내 본 발명의 구현예에서, 감염된 숙주 세포는 바람직하게는 진핵세포 숙주 세포이고; 진핵세포 숙주 세포는 바람직하게는 전문적 및 비-전문적 대식세포, 림프구 세포, 편도 조직 세포, 호흡기 상피 세포, 볼 상피 세포, 골수 세포, 골아 세포, 각질형성 세포, 근육 세포, 단핵구, 대식구, 수지 세포, 내피

세포, 상피 세포, 섬유아세포, 별아교세포, 및 미세아교 세포로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 보다 바람직한 진행 숙주 세포는 전문적 또는 비-전문적 대식세포이다. 대상체는 사람 또는 동물을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 지속성 세균 감염에 민감하거나 이로 고생하는 어떠한 대상체일 수 있다. 동물은 애완 동물일 수 있거나 사육 동물, 애견, 고양이, 가금류 등일 수 있다. 바람직한 대상체는 사람이고 신생아, 청소년, 성인 또는 노인 대상체일 수 있다.

- [0011] 본 발명의 구현예에서, 세포내 pH 및 또는 세포내 구획의 pH를 증가시키는 제제는 세포내 pH 및 또는 세포내 구획의 pH를 효과적으로 증가시키는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 제제일 수 있다.
- [0012] 바람직하게는, 본 발명의 구현예에서, pH 및 또는 세포내 구획의 pH를 증가시키는 제제는 알칼리화제, 바람직하게는 라이소좀항성 알칼리화제(lysosomotropic alkalizing agent)이며, 바람직하게는 클로로퀸, 바필로마이신 A1, 염화암모늄의 그룹으로부터 선택되고; 보다 바람직한 알칼리화제는 클로로퀸이다. 바람직한 알칼리화제는 숙주 세포로 도입할 수 있고 보다 바람직하게는 세포내 구획을 표적화하는 제제이며, 여기서 감염성 세균이 존재한다. 알칼리화제는 세포에 수동적으로 도입될 수 있거나 비히클(vehicle)이 사용될 수 있다. 비히클은 숙주 세포내로의 전달을 가능하도록 하는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 비히클일 수 있다.
- [0013] 본 발명의 구현예에서, 용어 "낮은 pH"는 pH 7.4보다 낮은 pH; 바람직하게는 낮은 pH는 약 pH 7.0, 6.8, 6.6, 6.4, 6.2, 6.0, 5.8, 5.6, 5.4, 5.2, 5.0, 4.8, 4.6, 4.4, 4.2, 4.0, 3.8, 3.6, 3.4, 3.2, 3.0 또는 약 2.8이다. 낮은 pH는 바람직하게는 약 pH 6.5보다 낮은 pH이다. 보다 바람직한 낮은 pH는 약 5.0이다.
- [0014] 본 발명의 구현예에서, 용어 pH를 상승시키는 및 pH를 증가시키는 것은 상호교환적으로 사용되며 pH를 약 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6 또는 약 4.8로 상승시키는 것으로 정의된다. 바람직하게는, pH는 약 pH 6 내지 약 7의 범위내로 상승되며; 바람직하게는 약 6.5 내지 약 7의 범위내로 상승된다.
- [0015] pH 및 또는 세포내 구획의 pH를 증가시키는 제제의 내용에서 본 발명의 구현예에서 용어 "유효량"은 세포내 pH 및/또는 세포내 구획의 pH를 적어도 약 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0으로 증가시켜 상기 본원에 기재한 바와 같은 범위에 도달하기에 충분한 어떠한 양으로 정의된다. 사용된 정확한 양은 사용된 제제 및 대상체의 체중에 특히 의존할 것이다.
- [0016] 살세균제의 내용에서 본 발명의 구현예에서 용어 "유효량"은 세포내적으로 및/또는 세포내 구획내에서 살세균 효과를 갖기에 충분한 어떠한 양으로 정의된다. 사용된 정확한 양은 사용된 제제 및 대상체의 체중에 특히 의존할 것이다.
- [0017] 세포내 pH 및 또는 세포내 구획의 pH는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 수단으로도 평가할 수 있다. 본 발명의 구현예에서, 살세균 제제는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 살세균 제제일 수 있으며 바람직하게는 숙주 세포 및/또는 숙주 세포의 세포내 구획에 도입할 수 있는 살세균제이다. 바람직한 살세균제는 키메릭 살세균제이다. 바람직한 살세균제는 박테리옌 또는 이의 작용성 부분, 세균 라이신 또는 오토라이신 또는 이의 작용성 부분, 박테리오파지 라이신 또는 이의 작용성 부분, 바이러스 라이신 또는 이의 부분, 항미생물성 펩타이드 및 항생제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 추가로 바람직한 살세균제는 박테리오파지 기원한 용해 구조 단백질(예를 들면, 테일 라이신 및 비리온 관련 용해 단백질) 또는 이러한 용해 구조 단백질 또는 박테리오파지 라이신으로부터의 분리된 용해 도메인이다. 본 발명의 살세균제는 단독으로 사용될 수 있거나 본 발명의 2개 또는 3개 이상의 살세균제와 함께 사용될 수 있다. 바람직한 살세균제는 숙주 세포로 도입될 수 있는 것이며 보다 바람직하게는 세포내 구획에 표적화되고 여기서 감염 세균이 존재한다. 살세균제는 세포에 수동적으로 도입될 수 있거나 비히클이 사용될 수 있다. 비히클은 숙주 세포내로 전달할 수 있는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 비히클일 수 있다.
- [0018] 항생제는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 항생제일 수 있다. 바람직한 항생제는 페니실린 유도체, 세팔로스포린, 모노박탐, 카르바페넴, 반코마이신, 다프토마이신, 플루오로퀴놀론, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 공-트리목사졸, 텔리트로마이신, 아미노글리코시드성 항생제와 같은 베타-락탐 항생제로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 보다 바람직한 항생제는 플루플록사실린이다.
- [0019] 박테리옌은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 박테리옌, 바람직하게는 어떠한 I 내지 IV 부류의 박테리옌일 수 있다.
- [0020] 본원의 제I 부류 박테리옌은 작은 펩타이드 억제제이며 니신 및 다른 란티바이오틱을 포함한다.

- [0021] 본원의 제II 부류 박테리오신은 작은(<10 kDa) 열-안정성 단백질이다. 당해 부류는 5개의 소부류로 세분된다. 제IIa 부류 박테리오신(페디오신-유사 박테리오신)은 가장 큰 소그룹이고 당해 그룹에 걸쳐 N-말단 컨센수스(consensus) 서열 -Tyr-Gly-Asn-Gly-Val-Xaa-Cys를 함유한다. C-말단은 중-특이적인 활성에 관여하여, 표적 세포벽을 투과함으로써 세포-누출을 유발한다. 제IIb 부류 박테리오신(2개-펩타이드 박테리오신)은 활성을 위해 2개의 상이한 펩타이드를 필요로 한다. 하나의 이러한 예는 락토코신 G이며, 이는 2가 이온이 아닌, Na 및 K와 같은 1가 이온에 대해 세포 막을 투과시킨다. 이들 박테리오신 중 거의 모두는 GxxxG 모티프를 갖는다. 당해 모티프는 또한 전이막 단백질에서 발견되며, 여기서 이들은 나선-나선 상호작용에 관여한다. 박테리오신의 GxxxG 모티프는 세균 세포의 막내에서 모티프와 상호작용하여 이를 수행함으로써 세균을 사멸시킬 수 있다. 제IIc 부류는 사이클릭 펩타이드를 포함하며, 이는 공유결합으로 연결된 N-말단 및 C-말단 영역을 지닌다. 엔테로신 AS-48이 이러한 그룹의 표현형이다. 제IId 부류는 단일-펩타이드 박테리오신을 포함하며, 이는 해독후 변형되지 않고 페디오신-유사 신호를 나타내지 않는다. 이러한 그룹의 가장 우수한 예는 매우 안정한 아우레오신 A53이다. 당해 박테리오신은 고 산성 환경(HCl 6N) 하에서 안정하며, 프로테아제 및 열내성에 영향받지 않는다. 가장 최근에 제안된 소부류는 제IIe 부류이며, 이는 3개 또는 4개의 비-페디오신 유사 펩타이드로 구성된 박테리오신을 포함한다. 가장 우수한 예는 잠재적인 생물공학 적용을 지닌 엘. 모노사이토게네스(*L. monocytogenes*)에 대해 고도로 활성인, 4개의 펩타이드 박테리오신아우레오신인 아우레오신 A70이다.
- [0022] 제III 부류 박테리오신은 크고, 열-불안정성(>10 kDa)인 단백질 박테리오신이다. 당해 부류는 2개의 소부류로 세분된다: 제IIIa 소부류 또는 박테리오신 및 제IIIb 소부류. 제IIIa 소부류는 세포-벽 분해에 의해 세균 세포를 사멸시키는 펩타이드를 포함하므로, 세포 용해를 유발한다. 가장 잘 연구된 박테리올라이신은 수개의 스탕필로코쿠스 아종(*Staphylococcus* spp.) 세포 벽, 주로 에스. 아우레우스(*S. aureus*)를 가수분해하는 27kDa 펩타이드인, 라이소스타핀이다. 대조적으로 제IIIb 소부류는 세포 용해를 유발하지 않고 막 전위를 파괴하여, ATP 유출을 유발함으로써 표적 세포를 사멸시키는 펩타이드를 포함한다.
- [0023] 제IV 부류 박테리오신은 지질 또는 탄수화물 잔기를 함유하는 복합 박테리오신으로 정의된다. 확인 실험 데이터는 2개의 독립된 그룹에 의해 서브란신 및 글리코신 F(GccF)의 특성화로 단지 최근에 확립되었다.
- [0024] 바람직한 박테리오신은 악시도신, 악타가르딘, 아그로신, 알베이신, 아우레오신, 아우레오신 A53, 아우레오신 A70, 카르노신, 카르노사이클린 시르쿨라린 A, 콜리신, 쿠르바티신, 디베르신, 두라마이신, 엔테로신, 엔테롤라이신, 에피테르민/갈리테르민, 에르위니오신, 가제리신 A, 글리시네신, 할로신, 할로두라신, 락토신 S, 락토코신, 락티신, 류코친, 라이소스타핀 마세도신, 메르사시딘, 메센테리신, 마이크로비스포리신, 마이크로신 S, 무타신, 니신, 파에니박실린, 플라노스포리신, 페디오신, 펜토신, 플란타리신, 피오신, 류테리신 6, 사카신, 살리바리신, 수브틸린, 설펠로비신, 투리신 17, 트리폴리톡신, 바리아신, 와르네리신 및 와르네린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0025] 박테리오신은 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 바람직하게는 피오신 SA189로부터의 피오신을 포함하나, 이에 한정되지 않는 세균 자체(24)로부터 기원할 수 있다(25).
- [0026] 항미생물성 펩타이드는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 항미생물성 펩타이드일 수 있다. 때때로 당해 분야에서, 항미생물성 펩타이드는 상기에서 본원에 나열된 바와 같이 박테리오신으로 고려된다. 바람직한 항미생물성 펩타이드는 양이온성 또는 다가양이온성 펩타이드, 양쪽성 펩타이드, 스시 펩타이드(sushi peptide), 데펜신 및 소수성 펩타이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0027] 세균 오토라이신은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 세균 오토라이신일 수 있다. 바람직한 세균 오토라이신은 LytM이다.
- [0028] 박테리오파아지 라이신은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 박테리오파아지 라이신일 수 있다. 본원에서, 용어 박테리오파아지 라이신, 박테리오파아지 엔도라이신 및 엔도라이신은 상호교환적으로 사용된다. 바람직한 엔도라이신은 제W02012/150858호, 제W02013/169104호, 제W02011/023702호, 및 제W02012146738호에 정의된 그룹으로부터 선택되며, 이는 본원에서 이들의 전체 내용과 함께 참고로 포함된다.
- [0029] 살세균제는 상기 본원에 기술된 어떠한 제제일 수 있거나 이의 작용성 단편일 수 있다. 여기서, 용어 작용성 단편은 용어 작용성 도메인과 상호교환적으로 사용된다. 작용성 단편은 본원에서 동일한 조건에서 검정하는 경우 작용성 단편이 기원하는 모 단편과 비교하여 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 또는 99, 또는 적어도 99.9%의 살세균 활성을 갖는 단편으로 정의된다. 살세균제의 바람직한 작용성 단편은 제W02012/150858호 및 제W02013/169104호에 기술되어 있다.

- [0030] 살세균제는 살세균제 및 살세균제의 작용성 단편의 융합체일 수 있거나 상이하거나, 유사하거나 동일한 살세균제 또는 살세균제의 작용성 단편의 융합체일 수 있다.
- [0031] 본 발명자들은, 본 발명에 따른 치료 방법의 효능이 살세균제를 숙주 세포내로 표적화하는 경우 현저히 향상된다는 놀라운 발견을 달성하였다. 이러한 표적화는 상기 본원에서 이미 기재한 바와 같이, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 어떠한 수단으로도 달성할 수 있다. 바람직한 수단은 살세균제에 작동적으로 연결된 단백질 형질도입(transduction) 도메인이며; 추가로 본원에서 본 발명에 따른 단백질 형질도입 도메인으로 언급된다. 용어 "단백질 형질도입 도메인"은 본원에서 용어 "세포 투과성 단백질(CPP)" 및 용어 "막 전좌 서열"과 사용교환적으로 사용된다. 작동적으로 연결된 본원에서 살세균제가 세포내로 표적화된 살세균제와 단백질 형질도입 도메인의 이러한 연합으로 정의된다. 바람직한 작동 연결은 살세균제에 대한 단백질 형질도입 도메인의 공유결합성 결합의 수단에 의한 융합체이다.
- [0032] 본 발명의 구현예에서, 살세균제는 바람직하게는 세포 벽 용해 효소의 작용성 효소 도메인을 포함한다. 세포 벽 용해 효소는 본원에서 이것이 효과적인 세균의 세포 벽에 작용하는 어떠한 살세균제로서 정의된다.
- [0033] 바람직하게는 본 발명의 구현예에서, 살세균제는 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 도메인을 포함하며 본 발명에 따른 단백질 형질도입 도메인을 추가로 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 구현예에서, 살세균제는 항미생물성 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 융합 살세균제는 바람직하게는 양이온성 또는 다가양이온성 펩타이드, 양쪽성 펩타이드, 스시 펩타이드, 테펜신 및 소수성 펩타이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항미생물성 펩타이드에 융합된 세포벽 용해 효소, 보다 바람직하게는 본원에 이의 전문이 참고로 포함된 제US8,383,102호에 기재된 융합 단백질이다. 항미생물성 펩타이드에 융합된 이러한 살세균제는 본 발명에 따른 단백질 형질도입 도메인을 추가로 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 구현예에서, 본원에서 상기 기술된 바와 같이 세포 벽 용해 효소의 작용성 효소 도메인을 포함하고/하거나 단백질 형질도입 도메인을 포함하고/하거나 항미생물성 펩타이드를 포함하는 살세균제는 추가로 바람직하게는 세포 벽 결합 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 상기 세포벽 결합 도메인은 바람직하게는 치료될 세균 감염을 유발하는 세균의 펩티도글리칸 세포 벽에 결합하는 세포 벽 결합 도메인이다.
- [0035] 본 발명의 구현예에서, 단백질 형질도입 도메인은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 이러한 도메인 중 어느 것일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 살세균제에서, 단백질 형질도입 도메인은 서열번호 12 내지 25로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 변이체는 작용성 단백질 형질도입 도메인이고 서열번호 12 내지 25로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.
- [0036] 바람직하게는, 본 발명에 따른 살세균제에서, 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인은 서열번호 1 내지 7, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 변이체는 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인이고 서열번호 1 내지 7로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.
- [0037] 바람직하게는, 본 발명에 따른 살세균제에서, 세포 벽 결합 도메인은 서열 번호; 8 내지 11, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 상기 변이체는 서열번호 8 내지 11로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.
- [0038] 바람직하게는, 본 발명에 따른 살세균제에서, 항미생물성 펩타이드는 서열번호 70 내지 90, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 여기서 상기 변이체는 작용성 세포 벽 결합 도메인이고 서열번호 70 내지 90으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.
- [0039] 본 발명에 따른 바람직한 살세균제는 서열번호 27, 28, 29, 30 내지 47로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌 살세균제이거나 서열번호 50 내지 67로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 살세균제이다.
- [0040] 본 발명에 따른 바람직한 살세균제는 서열번호 91 내지 108로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도

40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌 서열을 지닌 벡터로부터의 발현 생성물이다.

[0041] 본 발명에 따른 추가로 바람직한 살세균제는 서열번호 12 내지 25, 또는 이의 변이체, 서열번호 1 내지 7, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인 및, 임의로 서열번호; 8 내지 11, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 벽 결합 도메인 및/또는 서열번호 70 내지 90으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항미생물성 펩타이드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질 형질 도입 도메인을 포함하는 살세균제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것이며; 여기서 변이체는 각각의 원래의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.

[0042] 치료 방법에 더하여, 당해 국면은 이를 필요로 하는 대상체에서 세균 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 당해 국면의 구현예에 관한 것이다. 치료 방법에 더하여, 당해 국면은 이를 필요로 하는 대상체에서 세균 감염의 치료시 사용하기 위한 당해 국면의 구현예에 관한 것이다.

[0043] 제2 국면에서, 본 발명은 서열번호 1 내지 7, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 작용성 효소 도메인(여기서, 상기 변이체는 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인이고 각각 서열번호 1 내지 7로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌다); 및 서열번호 12 내지 25, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질 형질도입 도메인(여기서, 상기 변이체는 각각 서열번호 12 내지 25로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌다)을 포함하고; 임의로 서열번호 8 내지 11, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 벽 결합 도메인(여기서, 상기 변이체는 작용성 세포 벽 결합 도메인이고 서열번호 8 내지 11로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다); 및/또는 서열 번호; 70 내지 90, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항미생물성 펩타이드(여기서, 상기 변이체는 작용성 세포 벽 결합 도메인이고 서열번호 70 내지 90으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열 각각과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다)를 포함하는 키메라 살세균 폴리펩타이드를 제공한다.

[0044] 본 발명은 또한 서열번호 27, 28, 29, 30 내지 47로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌 키메라 살세균 폴리펩타이드, 또는 서열번호 50 내지 67로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 지닌 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 키메라 살세균제를 제공한다.

[0045] 본 발명은 또한 서열번호 12 내지 25, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단백질 형질도입 도메인, 서열번호 1 내지 7, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인 및, 임의로, 서열번호 8 내지 11, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 세포 벽 결합 도메인, 및/또는 서열번호 70 내지 90, 또는 이의 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항미생물성 펩타이드를 포함하는 살세균제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 키메라 살세균 폴리펩타이드를 제공하며; 여기서 상기 변이체는 각각의 원래의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다.

[0046] 본 발명은 또한 본 발명의 당해 국면에 따른 키메라 살세균 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 제공한다.

[0047] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 키메라 살세균 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 폴리뉴클레오타이드 작제물을 제공한다.

[0048] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 키메라 살세균 폴리펩타이드의 발현 및 생산용 벡터를 제공한다. 본 발명에 따른 벡터는 바람직하게는 본 발명에 따른 키메라 살세균 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 본 발명에 따른 바람직한 벡터는 서열번호 91 내지 108로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 서열 동일성의 서열을 지닌 벡터이다.

- [0049] 본 발명은 또한 본 발명에 다른 폴리뉴클레오타이드 작제물 또는 벡터를 포함하는, 본 발명에 따른 키메라릭 살세균 폴리펩타이드의 생산용 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 원핵 및 진핵 숙주 세포와 같이 본 발명에 따른 키메라릭 살세균 폴리펩타이드의 생산에 적합한 어떠한 숙주 세포일 수 있다.
- [0050] 본 발명은 또한 본 발명에 다른 폴리뉴클레오타이드 작제물 또는 벡터를 포함하는, 본 발명에 따른 숙주 세포를 본 발명에 따른 키메라릭 살세균 폴리펩타이드의 생산을 수행하는 조건 하에서 배양하고, 임의로, 생산된 키메라릭 살세균 폴리펩타이드를 분리 및/또는 정제함을 포함하여, 본 발명에 따른 키메라릭 살세균 폴리펩타이드를 생산하는 방법을 제공한다.
- [0051] 어떠한 적합한 투여 경로도 사용하여 본 발명에 따른 알칼리화제 및 본 발명에 따른 살세균제를 투여할 수 있으며, 이는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 경구, 에어로졸 또는 폐로 전달하기 위한 다른 장치, 비강 스프레이, 정맥내, 근육내, 복강내, 수막내, 질, 직장, 국소, 요추 천공, 척추강내, 및 뇌 및/또는 뇌척수막에 직접적인 적용. 본 발명에 따른 알칼리화제 및 본 발명에 따른 살세균제는 이를 필요로 하는 대상체 또는 상기 대상체의 세포, 조직 또는 기관에 1일에 적어도 1회, 1주당 1회, 1개월당 1회, 6개월마다 1회, 1년마다 1회 또는 요법이 치료에 적합한 경우에 투여될 수 있다.
- [0052] 당해 서류 및 이의 청구범위에서, 동사 "포함하는" 및 이의 접합부는 당해 단어를 수반하는 항목이 포함됨을 의미하는 이의 비-제한적인 의미로 사용되지만 구체적으로 언급되지 않는 상기 항목을 제외하지 않는다. 또한, 부정 관사("a" 또는 "an")에 의한 성분에 대한 참고는 내용이 성분들 중 하나 및 단지 하나가 존재함을 명확하게 요구하지 않는 한, 하나 이상의 성분이 존재할 가능성을 배제하지 않는다. 부정 관사("a" 또는 "an")는 따라서 일반적으로 "적어도 하나"를 의미한다. 수치(예를 들면, 약 10)와 관련하여 사용된 경우 용어 "약" 또는 "대략"은 바람직하게는 당해 값이 주어진 값(10의) 이상 또는 상기 값의 0.1% 미만일 수 있음을 의미한다.
- [0053] 본원에서 인용된 모든 특허 및 문헌 참고는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0054] 본원에서, 특수한 서열과의 서열 동일성은 바람직하게는 상기 특수한 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸친 서열 동일성을 의미한다. 본원에 제공된 바와 같은 서열 정보는 잘못 확인된 염기의 포함을 포함하는 것으로 협의적으로 구성되지 않아야 한다. 숙련가는 이러한 잘못 정의된 염기를 확인할 수 있으며 이러한 오류를 정정하는 방법을 알고 있다.
- [0055] 2개의 아미노산 서열 사이의 "유사성"은 하나의 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 아미노산 서열 및 이의 보존된 아미노산 치환체를 제2의 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 서열과 비교함으로써 측정된다. 바람직하게는, 동일성 또는 유사성은 본원에 정의된 바와 같은 전체 서열 번호에 걸쳐 계산된다. "동일성" 및 "유사성"은 Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heine, G., Academic Press, 1987; and Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; and Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48:1073 (1988)을 포함하나, 이에 한정되지 않는 공지된 방법에 의해 용이하게 계산될 수 있다.
- [0056] 동일성을 측정하기 위한 바람직한 방법은 시험한 서열 사이의 최대 일치율을 제공하도록 설계된다. 동일성 및 유사성을 측정하기 위한 방법은 공공으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에서 암호화되어 있다. 2개의 서열 사이의 동일성 및 유사성을 측정하기에 바람직한 컴퓨터 프로그램 방법은 예를 들면, GCG 프로그램 패키지(Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)), BestFit, BLASTP, BLASTN, 및 FASTA(Altschul, S. F. et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))를 포함한다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원(BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, MD 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))으로부터 공공 이용가능하다. 잘 공지된 스미쓰 워터만 알고리즘(Smith Waterman algorithm) 또한 동일성을 측정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0057] 폴리펩타이드 서열 비교를 위한 바람직한 매개변수는 다음을 포함한다: 알고리즘: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); 비교 매트릭스: Hentikoff and Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:10915-10919 (1992)로부터의 BLOSSUM62; 갭 패널티(Gap Penalty): 12; 및 갭 길이 패널티(Gap Length Penalty): 4. 이들 매개변수를 사용한 유용한 프로그램은 위스콘신주 매디슨에 소재하는 Genetics Computer Group으로부터의 "Ogap" 프로그램으로서 공공 이용가능하다. 상술한 매개변수는 아미노산 비교용 디폴트 매개변

수(default parameter; 말단 갭에 대한 패널티는 없다)이다.

[0058] 핵산 비교를 위한 바람직한 매개변수는 다음을 포함한다: 알고리즘: Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); 비교 매트릭스: 일치 = +10, 불일치 = 0; 갭 패널티: 50; 갭 길이 패널티: 3. 위스콘신주 매디슨에 소재하는 Genetics Computer Group으로부터의 갭 프로그램으로 이용가능하다. 상기 제공된 것은 핵산 비교용의 디폴트 매개변수이다.

[0059] 임의로, 아미노산 유사성 정도를 측정하는데 있어서, 숙련가는 또한 숙련가에게 명백하게 될 것으로서, 소위 "보존적" 아미노산 치환을 고려할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 유사한 측쇄를 갖는 잔기의 상호교환가능성을 말한다. 예를 들면, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 및 이소루이신이 고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌이며; 아미노-함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루탐산이고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신, 및 트립토판이며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘이고; 황-함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌이다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은: 발린-루이신-이소루이신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 및 아스파라긴-글루타민이다. 본원에 개시된 아미노산 서열의 치환 변이체는 개시된 서열내 적어도 하나의 잔기가 제거되고 상이한 잔기가 이의 위치에 삽입된 것들이다. 바람직하게는, 아미노산 변화는 보존적이다. 천연적으로 존재하는 아미노산 각각에 대한 바람직한 보존적 치환은 다음과 같다: Ala에서 ser으로; Arg에서 lys으로; Asn에서 gln 또는 his으로; Asp에서 glu로; Cys에서 ser 또는 ala으로; Gln에서 asn으로; Glu에서 asp으로; Gly에서 pro으로; His에서 asn 또는 gln으로; Ile에서 leu 또는 val으로; Leu에서 ile 또는 val으로; Lys에서 arg으로; gln에서 glu으로; Met에서 leu 또는 ile으로; Phe에서 met, leu 또는 tyr으로; Ser에서 thr으로; Thr에서 ser으로; Trp에서 tyr으로; Tyr에서 trp 또는 phe으로; 및, Val에서 ile 또는 leu으로.

[0060] 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 서열에 의해 나타낸다. 폴리펩타이드는 아미노산 서열로 나타낸다.

표 1

표 1

서열

서열 번호	유전자/폴리펩 타이드	서열
1	EAD Ami2638	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLENEEATLKVAADVMSYGLFVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYYD
2	EAD M23-LST	AATHEHSAQWLNNYKKGYGYPYPLGINGGMHYGVDFMNIIGTPVKA ISSGKIVEAGWSNYGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVGDYV KAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPLKSAGYG
3	EAD CHAP11	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEKQFNVLDWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAWVIEATLDYIIIVYEQNWLGSGWTDGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFK
4	EAD CHAPT _w	MKTLKQAESYIKSVNTGTDGDFGLYGYQCMDLAVDYIYHVTGDKIRM WGNAKDAINNSFGGTATVYKNYPAFRPKYGDVVVWTTGNFATYGHIA IVTNPDOPYGDLQYVTVLEQNWNGNGIYKTELATIRTHDYTGITHFIR PNFA
5	EAD C118II	MGLPSPKRKPTASEVAAWAKRMI GRRVDVDGYHGAQCWDLPNYIFN RYWHFKTTGNAIAMAWYRYPKGFKFYRNRNRFVPKPGDMAVWGKGSF NNGVGHTAVVIGPSTKSYFTSVDQNWIGANSYTGSPGAKIKHSYNGI SGFVRPPYHA
6	EAD TC187	MALPKTGKPTAKQVVDWAINLIGSGVDVDGYGRQCWDLPNYIFNRY WNFKTPGNARDMAWYRYPEGFKVFRNTSDFVPKPGDIAVWTGGNYNW NTWGHTGIVVGPSTKSYFY SVDQNWNNNSNSYVGSPA KIKHSYFGVT HFVRPA
7	EAD CHAPK/GH15	MAKTQAEINKRLDAYAKGTVDSPYRIKKATSYPDSPFVMEAGADAD GYHYHAQCQDLITDYVLWLTDNKVRTWGNAKDQIKQSYGTGFKIHENK PSTVPKKGWIAVFTSGSYQQWGHIGIVYDGGNTSTFTILEQNWNGYA NKKPTKRVDNYYGLTHFIEIPVKA
8	CBDCBD2638	GGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAE HASFVTAPGEGII TRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK
9	CBDCBD118II	APKSKPSKIKTTWNWGGKFTANSTIKVRKSPGLKGIVVESGSWLYKG NYVFPDQVIKKDGYWWIRFKYVQPGSSNKH F
10	CBD CWT-LST	WKTNKYGTLYKSESASFPTNTDII TRTTGPFRRSMPQSGVLKAGQTIH

[0061]

		YDEVKQDGHVWVGYSNGSGQRIYLPVRTWNKSTNTLGVLWGTHK
11	CBD CWT-Ale-1	YKTNKYGTLYKSESASFTANTDIIITRLTGPFPSMPQSGVLRKGLTHK YDEVKQDGHVWVGYSNTNSGKRVYLPVRTWNSTGELGPLWGTHK
12	CPP 1: Kala Syn	WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALACEA
13	CPP 2: M918	MVTVLFRRLRIRRASGPPRVV
14	CPP 3: MAP	KLALKLALKALKAALKLA
15	CPP 4: MPG	GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRV
16	CPP 5: 페네트라틴 (Penetratin)	RQIKIWFQNRMKWKK
17	CPP 6: Pep-1	KETWETWTEWSQPKKKRV
18	CPP 7: PTD5-Syn	RRQRRTSKLMKR
19	CPP 8: pVEC	LLIILRRRIRKQAHASK
20	CPP 9: R ₆ W ₃	RRWRRWRR
21	CPP10: 폴리아르기닌	(R)n: 6 < n < 15
22	CPP 11: TAT	GRKKRRQRRRPPQ
23	CPP 12: TAT	RKKRRQRRR
24	CPP 13: 트랜스포탄 (Transportan)	GWTLSAGYLLGKINLKALAALAKKIL
25	CPP 14: 트랜스포탄 10	AGYLLGKINLKALAALAKKIL
26	-	
27	M23-CBD	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYPPLGNGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISGKIVEAGWSNYGGGNGIENLGVHRQWYMHLSKYNVKGDIY VKAGQIIGWSSGTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDMPFLKSAGY GGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAE HASFTVTAPEGII TRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK
28	CHAP-CBD	MSIIMEVATMQAKLTKEFIEWLKTSEKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAWVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWDGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFIRPNFKGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQ QIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTAPEGII TRYKGPWTGHPQAG

[0062]

		VLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVG KLWGEIK
29	Ami-CBD	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGGKLEVSK AATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTA PEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFE GETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIK
30	Ami-CBD- 페네트라틴	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGGKLEVSK AATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTA PEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFE GETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELRQIKIWFQNRMRKWKK
31	Ami-CBD-R9	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGGKLEVSK AATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTA PEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFE GETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELRRRRRRRR
32	Ami-CBD-TAT	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGGKLEVSK AATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAEHASFTVTA PEGIITRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFE GETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELGRKKRRQRRRPQ
33	Ami- 페네트라틴	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGE LRQIKI WFQNRMRKWKK
34	Ami-R9	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTPSQYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVGKGEPYTTTNINKMKDYFIKRIKHYDGE LRRRR RRRR

[0063]

35	Ami-TAT	MLKHIYSNHIKGNKITAPKPSIQGVVIHNDYGSMTSPSYLPWLYARE NNGTHVNGWASVYANRNEVLWYHPTDYVEWHCGNQWANANLIGFEVC ESYPGRISDKLFLNEEATLKVAADVMSYGLPVNRNTVRLHNEFFG TSCPHRSWDLHVKGGEPTTTNINKMKDYFIKRIKHYYDGELGRKKR RQRRRPPQ
36	CHAP11-CBD- 페네트라틴	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEA QIVKATDWKQNKDGIWYKAHASFTVTAPEGIIITRYKGPWTGHPQAG VLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVG KLWGEIKELRQIKIWFQNRMRKWK
37	CHAP11-CBD- R9	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEA QIVKATDWKQNKDGIWYKAHASFTVTAPEGIIITRYKGPWTGHPQAG VLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVG KLWGEIKELRRRRRRRR
38	CHAP11-CBD- TAT	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKGGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEA QIVKATDWKQNKDGIWYKAHASFTVTAPEGIIITRYKGPWTGHPQAG VLQKGQTIKYDEVQKFDGHVWVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVG KLWGEIKELGRKKRRQRRRPPQ
39	CHAP11- 페네트라틴	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKELRQIKIWFQNRMRKWK
40	CHAP11-R9	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKELRRRRRRRR
41	CHAP11-TAT	MSIIMEVATMQAKLTKNEFIEWLKTSEGKQFNVDLWYGFQCFDYANA GWKVLFGLLKGLGAKDIPFANNFDGLATVYQNTPDFLAQPGDMVVF GSNYGAGYGHVAVVIEATLDYIIIVYEQNLGGGWTGIEQPGWGWEK VTRRQHAYDFPMWFI RPNFKELGRKKRRQRRRPPQ
42	M23-CBD- 페네트라틴	MAATHEHSAQWLNYYKKGYGYGYPLGNGGMHYGVDFFMNIGTFVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY

[0064]

		VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAE HASFTVTAPEGII TRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELRQIKIWFQNR MKWKK
43	M23-CBD-R9	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAE HASFTVTAPEGII TRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELRRRRRRRR
44	M23-CBD-TAT	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GGKLEVSKAATIKQSDVKQEVKKQEAQIVKATDWKQNKDGIWYKAE HASFTVTAPEGII TRYKGPWTGHPQAGVLQKGQTIKYDEVQKFDGHV WVSWETFEGETVYMPVRTWDAKTGKVGKLWGEIKELGRKKRRQRRRP PQ
45	M23- 페네트라틴	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GELRQIKIWFQNRMMKWK
46	M23-R9	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GELRRRRRRRR
47	M23-TAT	MAATHEHSAQWLNNYKKGYGYGPYPLGINGGMHYGVDFFMNIGTPVK AISSGKIVEAGWSNYGGGNQIGLIENDGVHRQWYMHLSKYNVKVDY VKAGQIIIGWSGSTGYSTAPHLHFQRMVNSFSNSTAQDPMPFLKSAGY GELGRKKRRQRRRPPQ
48	-	
49	-	
50	Ami-CBD- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
51	Ami-CBD-R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
52	Ami-CBD-TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
53	Ami- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고

[0065]

54	Ami-R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
55	Ami-TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
56	CHAP11-CBD- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
57	CHAP11-CBD- R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
58	CHAP11-CBD- TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
59	CHAP11- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
60	CHAP11-R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
61	CHAP11-TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
62	M23-CBD- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
63	M23-CBD-R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
64	M23-CBD-TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
65	M23- 페네트라틴	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
66	M23-R9	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
67	M23-TAT	폴리뉴클레오타이드 서열; 서열 목록 참고
68	-	
69	-	
70	LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES
71	SMAP-29	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRIRIAG
72	인돌리시딘	ILPWKWPWWPWRR
73	프로테그린	RGGRLCYCRRRFCVCVGR
74	세크로핀 p1	SWLSKTAKKLENSAKKRISegIAIAIQGGPR
75	마가이닌	GIGKFLHSAKFGKAFVGEIMNS
76	플레우로시딘	GWGSFFKKAHVGHVGAALTHYL
77	세크로핀 A	GGLKKLGKKLEGAGKRVFNAAEKALPVVAGAKALRK

[0066]

	에이 . 아에킵타에 (A . <i>Aegyptae</i>)	
78	세크롭틴 A 디 . 멜라노가스테 르 (D. <i>melanogaster</i>)	GWLKKIGKKIERVGGHTRDATIQGLGIPQQAANVAATARG
79	부포린 II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK
80	사르코독소 IA	GWLKKIGKKIERVGGHTRDATIQGLGIAQQAANVAATAR
81	아스카핀	GKDWIKGAACKLIKTVASHIANQ
82	아피다에신	ANRPVYIPPPRPPHRL
83	니그로신	GLLSKVLGVGKKVLCGVSGLVC
84	슈딘 1	GLNTLKKVFQGLHEAIKLINNHVQ
85	파라신 1	KGRGKQGGKVRKAKTRSS
86	라이코독소 (L ycotoxin)	IWLTALKFLGKHAACKLAKQQLSKL
87	라날렉신	FLGGIIVPAMICAVTKKC
88	멜리틴	GIGAVLKVLTGTPALISWIKRKRQQ
89	OR-7	KTYYGTVNGVHCTKNSLWGVRLKNMKYDQNTTYMGRLQDILLGWATG AFGKTFH
90	부포린 I	AGRGKQGGKVRKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNV
91	Ami-CBD- 페네트라틴	벡터 작제물: 서열 목록 참고
92	Ami-CBD-R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
93	Ami-CBD-TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고
94	Ami-	벡터 작제물: 서열 목록 참고

[0067]

	페네트라틴	
95	Ami-R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
96	Ami-TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고
97	CHAP11-CBD- 페네트라틴	벡터 작제물: 서열 목록 참고
98	CHAP11-CBD- R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
99	CHAP11-CBD- TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고
100	CHAP11- 페네트라틴	벡터 작제물: 서열 목록 참고
101	CHAP11-R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
102	CHAP11-TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고
103	M23-CBD- 페네트라틴	벡터 작제물: 서열 목록 참고
104	M23-CBD-R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
105	M23-CBD-TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고
106	M23- 페네트라틴	벡터 작제물: 서열 목록 참고
107	M23-R9	벡터 작제물: 서열 목록 참고
108	M23-TAT	벡터 작제물: 서열 목록 참고

[0068]

도면의 간단한 설명

[0069]

도 1.

낮은 pH에 의한 에스. 아우레우스 SCV의 유도 및 pH 증가를 통한 세균 재성장.

MRSA 에스. 아우레우스 균주 6850(a), JE2(b) 및 코완(Cowan)(c)를 나타낸 바와 같은 상이한 pH에서 완충된 배지 속에 접종하였다. 생존성 세균의 콜로니 표현형을 측정하고 SCV의 퍼센트를 시간에 따라 플롯팅(plotting)하였다. 3회 수행된 3개의 독립된 실험을 평균 $\pm$ SEM으로 나타낸다.

낮은 pH-유도된 MRSA 에스. 아우레우스 균주 6850(d), JE2(e) 및 코완(f) 소집단을 나타낸 바와 같은 다양하게 완충된 pH 배지 속에 재-접종하고 성장을 시간에 따라 수행하였다. 3회로 수행된 3개의 독립된 실험을 평균 $\pm$ SEM으로 나타낸다.

도 2

파고라이소좀내에서 에스. 아우레우스의 세포내 지속성

A549 세포를 에스. 아우레우스 코완으로 감염시키고 세포의 세균을 플루클록사실린을 첨가하여 사멸시켰다. 생존하는 세포내 지속성 세균의 수(a) 및 표현형(b)을 나타낸 시점에서 측정하였다. 데이터를 3회 수행된 2개의 실험, 평균 $\pm$ SEM으로부터 수집(pooling)하였다.

도 3

파고라이소좀 알칼리화를 통한 에스. 아우레우스 소집단의 감소.

에스. 아우레우스 코완-감염된 A549 세포를 플루클록사신 단독(대조군) 또는 라이소좀향성 알칼리화제(클로로퀸(a), 바필로마이신 A1(b) 및 염화암모늄(c))가 보충된 플루클록사신으로 처리하였다. 살아있는 세포내 지속성 세균의 콜로니 표현형을 측정하고 나타낸 시점에서 열거하였다. 데이터를 3회 수행된 3개의 독립된 실험, 평균

± SEM으로부터 수집하였다. 이원 변량분석(two-way ANOVA)은 인자들 시간 및 치료가 유의적임을 발견하였다(p -값 < 0.01).

도 4

생체내 감염 모델에서 클로로퀸에 의한 에스. 아우레우스 소집단의 감소.

마우스를 에스. 아우레우스 코완으로 복강내 감염시켰다. 감염시킨지 6시간 및 2일 후 마우스를 1mg의 플루클록사신 및 0.2mg 클로로퀸(+ CQ)으로 치료하였다. 플루클록사신 만으로 치료된 마우스를 대조군(-CQ)으로 제공하였다. ♣, 희생(a). 표적 조직(b), 말초 혈액 및 복강액(c)으로부터 회수된 세균의 콜로니 표현형을 측정하고 열거하였다. 각각의 점은 1마리의 마우스를 나타낸다. 수평 바아는 평균 ± SEM, n은 그룹당 11마리의 마우스를 나타낸다. PL, 복강액. 이원 변량분석은 인자 치료가 유의적임을 발견하였다(p -값 < 0.01).

도 5

가공된 엔도라이신의 혼합물에 의한 골육종 세포내에서 에스. 아우레우스의 세포내 표적화. (A) 에스. 아우레우스 뉴만(MOI 0.1)으로 3시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 1시간 및 4시간 동안 치료하였다. (B) 에스. 아우레우스 뉴만(MOI 0.1)으로 3시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 1시간 및 4시간 동안 20 μ M의 클로로퀸의 존재하에 치료하였다. (C) 에스. 아우레우스 코완(MOI 0.01)으로 3시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 1시간 및 4시간 동안 치료하였다. (D) 에스. 아우레우스 코완(MOI 0.01)으로 3시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 1시간 및 4시간 동안 20 μ M의 클로로퀸의 존재하에 치료하였다.

도 6

가공된 엔도라이신의 혼합물에 의한 골육종 세포(MOI 1.0)에서 에스. 아우레우스의 세포내 표적화. (A) 에스. 아우레우스 뉴만으로 24시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 4시간 동안 치료하였다. (B) 에스. 아우레우스 뉴만으로 24시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 4시간 동안 20 μ M의 클로로퀸의 존재하에 치료하였다. (C) 에스. 아우레우스 코완으로 72시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 4시간 동안 치료하였다. (D) 에스. 아우레우스 코완으로 72시간 동안 감염시킨 세포를 엔도라이신 혼합물로 4시간 동안 20 μ M의 클로로퀸의 존재하에 치료하였다.

도 7

세포벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인을 포함하고 분자의 N-말단 측면의 단백질 형질도입 도메인을 추가로 포함하는 본 발명에 따른 살세균제의 활성: (A) R9-CHAP-CBD, (B) R9-M23-CBD, (C) TAT-Ami-CBD, (D) TAT-CHAP-CBD, 및 (E) TAT-M23-CBD.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

본 발명은 본 발명의 영역을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하는 다음의 실시예에 의해 추가로 설명된다.

달리 기술하지 않는 한, 본 발명의 실시는 분자 생물학, 바이러스학, 미생물학 또는 생화학의 표준 통상의 방법을 사용할 것이다. 이러한 기술은 Sambrook *et al.* (1989) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (2nd edition), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press; in Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY; in Volumes 1 and 2 of Ausubel *et al.* (1994) *Current Protocols in Molecular Biology, Current Protocols*, USA; and in Volumes I and II of Brown (1998) *Molecular Biology LabFax*, Second Edition, Academic Press (UK); *Oligonucleotide Synthesis* (N. Gait editor); *Nucleic Acid Hybridization* (Hames and Higgins, ed s.)에 기술되어 있다.

실시예 1.

낮은 pH에 의한 스타필로코쿠스 아우레우스 소집단의 유도, 파고라이소좀 알칼리화에 의한 자각 및 살세균제와 조합된 파고라이소좀 알칼리화에 의한 효과적인 치료

1.1 에스. 아우레우스 소 콜로니 변이체(SCV)의 pH-의존성 유도

잘-정의된 MSSA 균주 6850 및 코완 및 MRSA 균주 JE2를 라이소좀, 중기 및 혈액과 같은 생리학적 부위에서 발견

된 pH를 모방하는, 4.0, 5.5, 6.5 및 7.4 pH 배지에서 성장시켰다. 에스. 아우레우스의 접종 직후 pH와는 독립적으로 거대 콜로니 표현형을 나타내었다. SCV의 빈도는 시간에 따라 pH 4.0 성장 배지에서 유의적으로 증가하였으며 5일 후 39%(JE2 및 6850) 및 28%(코완)에 이르렀다. 대조적으로 pH 7.4 성장 배지는 시험한 모든 균주에서 SCV를 2% 이하로 지속시켰다(도 1a 내지 도 c). 중간 퍼센트의 SCV는 pH 5.5 및 6.5에서 발견되었다. 따라서, 본 발명자들은 낮은 pH와 SCV 형성 사이에서 명확한 상관관계를 나타내었다. 당해 방법은 다양한 에스. 아우레우스 균주에서 불안정한, 비-유전적으로 변형된 SCV의 용이하고 조절된 형성을 허용하였다.

[0077] 1.2 낮은 pH에 의한 복제하지 않는 에스. 아우레우스의 유도

[0078] 에스. 아우레우스 코완의 pH-의존성 성장은 세균 세포 벽을 형광성 세포 벽 결합 도메인(CBD)으로 표지함으로써 시간에 따라 수행하였다. 염색 직후, 세균 세포 벽을 완전히 표지하였다. pH 4.0 성장 배지에서 3일 후에, 대부분의 세균은 여전히 형광성 세포벽을 나타내었으며 세균 복제의 부재와 일치하였다. 대조적으로, pH 7.4에서 성장한 세균은 강렬하게 증식하였으며, 이는 고도로 단편화되고 89 감소된 형광성 세포 벽 표지에 의해 입증되었다. 낮은 pH 조건하에서 수득된, 작은 콜로니로부터 기원하는 세균의 주사 전자 현미경(SEM)은 정상의 세포 분열을 나타내는 거대한 콜로니 세균과는 대조적으로, 손상된 세포 분열을 나타내어 막대형 에스. 아우레우스를 생성하였다.

[0079] 1.3 낮은 pH-적응된 에스. 아우레우스 소집단의 성장 재개

[0080] 본 발명자들의 발견은, SCV 및 복제하지 않는 소집단 둘 다가 낮은 pH에 의해 유도됨을 나타내었다. 임상에서, 이들 지속되는 세균의 존재는, 세균이 고 독성 및 신속히 성장하는 형태 14로 전환함을 암시하는 감염의 증가된 재발과 상관관계가 있다. 따라서, 본 발명자들은 낮은 pH-유도된 SCV 및/또는 복제하지 않는 소집단이 중성 pH에서 정상 성장을 회복할 수 있는지를 시험관내에서 시험하였다. 복제하지 않는 에스. 아우레우스 소집단을 유도하고 3일 동안 pH 4.0에서 유지시킨 후 pH 4.0, 5.5, 6.5 또는 7.4 성장 배지로 이전시켰다. pH 7.4 및 6.5에서 세균은 대략 12시간 후 성장을 재개(도 1d-f)한 반면 낮은 pH(< 6.5)에서 유지시킨 세균은 비증식 상태로 남았다(도 1d-f). 이들 데이터는, 지속성 표현형이 pH의 중화시 재성장 능력에 의해 뒷받침되는 바와 같이 낮은 pH에 대해 가역성 적응됨을 나타낸다.

[0081] 1.4 에스. 아우레우스 SCV의 세포내 유도

[0082] 본 발명자들은 내부화된 에스. 아우레우스가 SCV 표현형을 나타내는지를 시험하였다. MSSA 균주 코완은 고도로 침입성이지만 세포독성이 아니며 이는 이들 균주를 폐 내피 세포주 A549에서 수일에 걸쳐 세포내적으로 유지되도록 하였다. 세포외 세균을, 고 투여량의 플루클록사실린을 감염된 숙주 세포에 가하여 사멸시켰다. 플루클록사실린을 전형적으로 사용하여 환자에서 에스. 아우레우스 심장내막염을 치료하였다. 세포외 세균의 부재는 배양된 상층액의 멸균성으로 확인하였다. 숙주 세포를 용해하여 세포내 세균을 방출시키고 콜로니 수, 및 또한 콜로니 표현형을 다양한 시점에서 측정하였다. 감염 5시간 후, 0.2%의 모든 생존하는 세포내 세균은 SCV 표현형을 가졌다(도 2a-b). 생존하는 세포내 지속성 세균의 수는 감염의 과정 동안 감소한 반면 SCV의 빈도는 증가하여 7일 후 5.6%에 도달하였다.

[0083] 1.5 지속하는 에스. 아우레우스의 파고라이소좀 국제화

[0084] 본 발명자들의 데이터는 산도가 SCV 형성을 선호함을 나타내었으며, 이는 산성 파고라이소좀 환경이 동일한 효과를 가질 수 있음을 나타낸다. A549 세포를 에스. 아우레우스 코완으로 감염시켰다. 세포내 세균을 LAMP-2 항체 양성 소포 내에 위치시키고, 형광 현미경으로 가시화하였다. LAMP-2(CD 107b)는 파고라이소좀내에서 고도로 발현되었으며, 세포내 지속성 에스. 아우레우스가 파고라이소좀 내에 주로 잔류함을 나타낸다.

[0085] 1.6 파고라이소좀 알칼리화를 통한 에스. 아우레우스 SCV의 감소

[0086] 낮은 pH는 SCV 및/또는 복제하지 않는 에스. 아우레우스를 유도하였으며 배지 pH 중화는 세균 재성장을 생성하였으므로, 본 발명자들은 감염된 숙주 세포를 라이소좀향성 알칼리화제로 처리하였다. 클로로퀸, 바필로마이신 A1 또는 염화암모늄 모두는 파고라이소좀 pH를 중화시켰다. 라이소좀향성 알칼리화제로 처리한 숙주 세포는 감염 7일 후 유의적으로 보다 낮은 퍼센트의 SCV를 나타내었다(도 3). 대조군과 처리한 세포 사이의 총 콜로니 수에 있어서의 차이는 관찰되지 않았다. 라이소좀향성 알칼리화제는 사용된 농도에서 세균 성장을 억제하지 않았다. 숙주 세포 생존능에 있어서의 유의적이지 않은 차이는 알칼리화제로 처리한 후 관찰되었다.

[0087] 1.7 세포 및 마우스에서 SCV 퍼센트의 감소를 생성하는 클로로퀸 처리에 의한 파고라이소좀내 지속성 에스. 아우레우스의 성장 재개

- [0088] 클로로퀸을 사용한 숙주 세포의 처리를 통한 에스. 아우레우스 소집단의 성장 재개를 평가하였다. 형광 현미경은 에스. 아우레우스가 감염 3일째에 대조군 및 클로로퀸-처리된 숙주 세포 둘 다에서 파고라이조솜내에 국제화함을 나타내었다. 본 발명자들은 클로로퀸 처리를 하지 않은 감염된 숙주 세포내에서 분열하는 세균을 관찰하지 못하였다. 그러나, 클로로퀸은 투과 전자 현미경(TEM)에 의해 평가된 것으로서 세균 세포 분열을 촉진시켰다.
- [0089] 에스. 아우레우스 코완으로 감염된 마우스를 플루클록사실린 단독(대조군), 또는 클로로퀸과 함께 치료하였다(도 5a). 클로로퀸 치료는 다양한 기관(도 5b) 및 구획(도 5c)에서 마우스내 SCV의 빈도를 유의적으로 감소시켰다. 절대 세균 수는 클로로퀸 치료와는 독립적으로, 비교가능하였다.
- [0090] 1.8 논의
- [0091] 당해 연구는, 종기 및 라이소솜내에서 발견되는 바와 같은, 낮은 pH가 에스. 아우레우스 소집단 SCV 및 복제하지 않는 소집단을 유도하였음을 나타내었다. 배양물 배지 속에서 또는 파고라이조솜 내에서 알칼리화제를 사용하여 pH를 상승시키는 것은 에스. 아우레우스를 정상 성장으로 전환시켰다. SCV 형성은 항생제 압력에 의해 개시됨을 나타내었다. 또한, 저온에 대한 연장된 노출, 매우 산성이거나 알칼리성인 환경, 또는 삼투압 스트레스는 에스. 아우레우스 및 코아굴라제-음성 스태필로코쿠스에서 SCV 및/또는 소집단 형성을 개시할 수 있다. 본 발명자들의 새로운 발견과 함께, 이들 관찰은, 다수의 자극이 에스. 아우레우스 소집단 형성을 초래하는 방법을 나타낸다. 숙주 세포내에서의 국제화는 불량한 세포 침투를 지닌 세포외적으로 활성인 베타-락탐과 같은 일반적으로 사용된 항생제로부터 에스. 아우레우스를 차폐한다. 또한, 낮은 파고라이조솜 내 pH는 클린다마이신 및 플우로퀴놀론과 같은 세포내 활성을 지닌 항생제가 거의 활성을 지니지 않도록 한다. 본 발명자들은, 라이소솜 형성 알칼리화제를 플루클록사실린과 같은 일반적으로 처방되는 항생제에 첨가하는 것은 시험관내 및 또한 생체내에서 에스. 아우레우스 SCV의 빈도를 감소시켰음을 발견하였다. 따라서, 본 발명자들은 에스. 아우레우스 소집단 형성의 숙주 의존성 성분을 피하는 단순한 전략을 확인하였다. 임상 세팅에서, 골수염 및 장치-관련된 감염에서 SCV의 존재는 항생제의 투여에도 불구하고, 증가된 재발률과 관련되어 왔다. 세균은 SCV 및/또는 소집단 형성에 의해 항생제 스트레스에 적응한다. 본 발명자들은 본 발명에 이르러 에스. 아우레우스 SCV 및 복제하지 않는 소집단이 고 독성 및 신속하게 성장하는 형태로의 전환 능력을 보유하고 있음을 확인하였다. 신속한 성장으로의 전환능(표현형 스위칭(phenotype switching))은 재발 감염을 생성한다. 또한, 이는 SCV의 확인을 어렵게 한다. 또한 임상에서 악화하는 SCV 문제는, 이들이 아주 작아서 이들의 신속히 성장하는 대응부에 의해 용이하게 과성장하는 콜로니를 검출하기 힘들게 하므로, 임상 미생물학 실험실에서 SCV의 과소평가이다. 본 발명자들은 일반적으로 처방된 항생제에 대한 알칼리화제의 첨가가 SCV의 빈도를 감소시킬 것이므로 미래의 재발률을 감소시킬 것으로 추정한다. 지속성 세균은 에스. 아우레우스에 대해 유일하지 않지만 또한 다양한 다른 사람 병원체, 예를 들면, 살모넬라 아종, 슈모도나스 아우레기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 및 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)내에서 발생하는 것으로 기술되어 왔다. 낮은 pH 외에도, 세균 소집단은 독소-항독소 시스템을 포함하는 메카니즘으로 인하여 발생할 수 있다. 따라서, 산화 스트레스로 인한 DNA 손상에 대한 반응시 SOS 반응(ppGpp)의 활성화는 감소된 ATP 수준을 생성한다. 이는 감소된 성장을 생성하는 대사의 셧다운(shutdown)으로 이끈다. 다양한 독소-항독소 모듈이 살모넬라에서 산성화 및/또는 영양소 고갈에 의해 활성화되어, 소집단의 형성을 유발한다. 본 발명자들의 발견에 따라서, 살모넬라 소집단 형성은 바필로마이신 A1 44의 첨가에 의해 가역성이었던 살모넬라-함유 액포(vacuole)의 산성 및 영양학적으로 불량한 환경에 의해 개시된 대식구에서 보고되어 왔다. 바필로마이신 A1과는 대조적으로, 클로로퀸은 말라리아 및 또한 일부 류마티스 질환을 치료하기 위해 환자에서 정규적으로 사용된다. 따라서, 클로로퀸을 사용한 파고라이조솜 pH 중화는 세포내 지속성 스태필로코쿠스 저장기(reservoir)에 대한 신규 치료학적 근절 전략을 제공할 수 있다.
- [0092] 실시예 2.
- [0093] 단백질 형질도입 도메인을 포함하는 살세균제와 조합된 파고라이조솜 알칼리화에 의한 스태필로코쿠스 아우레우스 소집단의 효과적인 치료
- [0094] 서열번호 30 내지 47로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열을 사용한 감염된 숙주 세포내로의 효율적인 전달을 위한 단백질 형질도입 도메인과 함께 본 발명에 따른 살세균제를 시험관내 및 생체내에서 세포내 에스. 아우레우스 감염의 치료를 위한 파고라이조솜 pH 중화와 함께 사용한다. 당해 치료는 사용된 본 발명에 따른 특이적인 살세균제에 따라 효능에 있어서 일부 다양성으로, 세포내 에스. 아우레우스 감염의 효과적인 치료를 생성한다.
- [0095] 실시예 3.

[0096] 스타필로코쿠스 아우레우스를 사용한 세포내 감염의 효과적인 치료

[0097] 서열번호 27 내지 47로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열을 지닌 감염된 숙주 세포내로의 효율적인 전달을 위한 단백질 형질도입 도메인과 본 발명에 따른 살세균제를 과고라이소좀 pH 중화와 함께 또는 이를 사용하지 않고 세포내 에스. 아우레우스 감염의 치료에 사용하였다.

[0098] 세포내 에스. 아우레우스 사멸 검정 방법.

[0099] 에스. 아우레우스를 LB 브로쓰 속에서 37℃에서 220rpm에서 진탕하면서 밤새 성장시켰다. 밤새 배양물을 신선한 LB(1:10) 속에 희석시키고 추가로 2시간 동안 성장시켰다. 이후에, 세균을 원심분리하고, 펠렛(pellet)을 PBS로 세척하고 배양물을 PBS 속에서 OD600을 0.4(약 2×10^8 CFU/mL)로 조절하면서 재-현탁시켰다. 세균 세포를 감염 (SONOPULS HD 2070) 전에 1분 동안 40%의 동력에서 1초 펄스(pulse)로 초음파처리하였다. MG-63 골육종 세포를 12-웰 디쉬(well dish) 속에서 5×10^5 개 세포/웰의 양으로 10% 태아 송아지 혈청(FBS)이 들어있는 1mL의 EMEM 배양 배지 속에서 감염 전 24시간 동안 성장시켰다. 이후에, 세포를 에스. 아우레우스 뉴만 및 코완으로 다음의 조건에서 감염시켰다: (A) 0.1의 MOI로 3시간 동안 에스. 아우레우스 뉴만, (B) 1.0의 MOI로 24시간 동안 에스. 아우레우스 뉴만, 및 (C) 1.0의 MOI로 72시간 동안 에스. 아우레우스 코완. 플레이트를 1200rpm에서 5분 동안 원심분리하고 37℃에서 CO2의 플러쉬(flush)와 함께 항온처리하였다. 침입 후, 진핵 세포를 PBS로 3회 세척하고 나머지 세포와 에스. 아우레우스를 제거하고 플록사실린(1 mg/mL)에 2시간 동안 노출시켜 어떠한 남겨진 비-내부화된 세균도 사멸시켰다. 각각의 실험(A, B, 및 C)을 위해, 샘플 중 1부를 클로로퀸 치료(20 μ M)에 노출시켜 라이소좀 pH를 증가시키고 엔도라이신으로 추가로 처리시 이의 효과를 평가하였다. 항생제-치료된 세포로부터의 상층액을 플레이팅(plating)하여 플록사실린 치료 효능에 대해 점검하였다. 이후에, 진핵 세포를 다시 PBS(3x)로 세척하고 사멸한 세균을 제거하고 엔도라이신 치료에 적용시켰다. 적용된 엔도라이신 제제의 조성물은 표 2에 요약한다. 진핵 세포를 1mL의 1 μ M 엔도라이신 제제(1mg/mL 플록사실린 및 +/- 20 μ M 클로로퀸이 보충된 EMEM 속에 희석됨)로 (A) 1시간 및 4시간, (B 및 C) 4시간 동안 치료하였다. 대조군은 EMEM 중 1mg/mL 플록사실린, +/- 20 μ M 클로로퀸 1mL로 치료하였다. 이후에 배양물을 PBS로 3회 세척하고 현미경 하에서 실험하여 조골 세포 용해가 있었는지를 측정하였다. 다음에, 이들을 트립신처리(트립신-EDTA 0.25%, Gibco®)하고 800 μ L의 0.1% 트리톤 X-100으로 용해하였다. 세포 용해물을 LB에서 일련의 희석 플레이팅에 적용시키고 37℃에서 밤새 항온처리하였다.

표 2

[0100] 에스. 아우레우스의 세포내 근절을 위해 사용된 내독소 혼합물의 조성물

엔도라이신 혼합물의 성분	비	각각의 성분의 농도
CHAP-CBD + M23-CBD	1:1	500nM:500nM
CHAP-CBD-TAT + M23-CBD-TAT	1:1	500nM:500nM
CHAP-CBD-R9 + M23-CBD-R9	1:1	500nM:500nM
CHAP-CBD-페네트라틴 + M23-CBD-페네트라틴	1:1	500nM:500nM
CHAP-TAT + M23-TAT + Ami-TAT	1:1:1	333nM:333nM:333nM
CHAP-R9 + M23-R9 + Ami-R9	1:1:1	333nM:333nM:333nM
CHAP-페네트라틴 + M23-페네트라틴 + Ami-페네트라틴	1:1:1	333nM:333nM:333nM

[0101] 결과

[0102] 모든 단백질 작제물의 성공적인 발현 및 정제를 달성하였다. 상응하는 분자량 및 농도를 지닌 모든 발현된 엔도라이신의 요약은 표 3에 나타난다. 비교적 고 농도가 대부분의 엔도라이신 작제물에 대해 수득되었으며, 이는 정확한 단백질 발현 및 정제 전략이 사용되었음을 암시한다.

표 3

[0103] 상응하는 분자량 및 농도를 지닌 모든 발현된 엔도라이신 작제물의 요약

서열번호	단백질	몰 분자량 (KDa)	농도(mg/ml)	농도(μ M)
27	M23-CBD	29.973	3.82	127.4
28	CHAP-CBD	33.088	2.36	71.33

29	Ami-CBD	35.385	3.30	93.26
44	M23-CBD-TAT	31.916	1.13	34.30
38	CHAP-CBD-TAT	35.031	1.85	52.81
32	Ami-CBD-TAT	37.328	0.40	10.71
43	M23-CBD-R9	31.620	0.45	14.23
37	CHAP-CBD-R9	34.736	1.05	30.20
31	Ami-CBD-R9	37.033	0.30	8.10
42	M23-CBD-페네폰트라틴	32.444	0.56	17.26
36	CHAP-CBD-페네폰트라틴	35.559	2.03	57.08
30	Ami-CBD-페네폰트라틴	37.856	0.41	10.82
47	M23-TAT	17.485	1.26	72.00
41	CHAP-TAT	20.600	1.44	69.90
35	Ami-TAT	22.897	0.83	36.25
46	M23-R9	17.189	2.51	146.00
40	CHAP-R9	20.305	0.83	40.88
34	Ami-R9	22.601	0.76	33.63
45	M23-페네폰트라틴	18.012	0.80	44.41
39	CHAP-페네폰트라틴	21.128	0.73	34.55
33	Ami-페네폰트라틴	23.424	0.96	41.00

[0104] 모든 발현된 엔도라이신은 플레이트 검정 및 타임-사멸 검정(time-killing assay)에서 에스. 아우레우스 코완을 사멸시키는데 효과적이었다.

[0105] 세포내 에스. 아우레우스 사멸 검정

[0106] 표 2에 나열된 바와 같은 엔도라이신 작제물의 혼합물을 세포 조직 배양물 속에서 이들의 세균 사멸 효능에 대해 추가로 시험하였다.

[0107] 본 발명자들의 모델 MG-63에서 골육종 세포를 사용하여 골수염의 상태를 모사하였다. 세포를 우선 특정 시간 동안 병원체 에스. 아우레우스 뉴만 또는 코완으로 감염시킨 후 클로로퀸의 존재 또는 부재하에서 엔도라이신 혼합물로 치료하였다. 본 발명자들은, 클로로퀸의 적용에 의한 세포내 pH의 증가가 엔도라이신 활성화에 대한 보다 양호한 조건을 생성할 수 있다고 예측하였다.

[0108] 골육종 세포를 에스. 아우레우스 뉴만 및 코완에 3시간 동안에 이어 2시간 플록사실린 치료에 노출시켜 어떠한 내재화되지 않은 세균도 불활성화시켰다. 이후에, 조직 세포를 1시간 및 4시간 동안 1 μ M의 엔도라이신 혼합물과 클로로퀸의 존재 및 부재하에서 치료하였다. 결과는 도 5에 나타낸다. 도 5a는 엔도라이신 혼합물에 의한 에스. 아우레우스 뉴만의 치료 결과를 독점적으로 나타내며 도 5b는 클로로퀸과의 조합 치료의 결과를 나타낸다. 명확하게, 4시간 치료는 실험적 셋팅 둘 다에서 보다 효과적이었다. 더욱이, 클로로퀸의 존재하에서 엔도라이신 치료는 세균 수에 있어서 보다 큰 감소를 생성하였다. 흥미롭게도, CPP가 없는 엔도라이신의 혼합물은 매우 우수한 사멸 효능을 나타내었으며, 이는 예측되지 않았던 것이었다. 그러나, CBD와 관련된 다량의 양의 전하는 효소를 음으로 하전된 세포 막으로 이끌며 이의 세포내 전하를 유도한다. CPP가 없는 엔도라이신 전하에 대한 이러한 추정의 메카니즘은 CPP의 전하의 핵심이다. 모든 엔도라이신 혼합물은, 이들의 활성이 CBD의 존재 및 CPP 태그의 유형에 따라 실질적으로 상이하다고 해도, 당해 검정에서 유사한 사멸 특성을 나타내었다. 이는 상이한 작제물이 CPP, EAD 및 CBD 존재에 의존하여, 상이한 침투 특성을 가지는 경향이 있다. 예를 들면, EAD-CBD 혼합물은 매우 고 활성을 가지지만 어떠한 CPP-함유 변이체와 같이 효율적으로 세포 막을 통해 수송되지 않을 수 있다. 반면, EAD-CPP 작제물은 고 활성을 가지지 않지만 보다 작고 형질도입 도메인을 함유하며, 이는 이들의 세포내 수송을 보다 효율적이 되도록 하고 CBD 결합에 의해 매개된 세포 표면에서 효소의 고정화의 결여로 인하여 이들의 분산성을 보다 우수하도록 한다. 그 결과, 상이한 특성을 지닌 효소들은 궁극적으로 유사한 결과를 제공할 수 있다.

[0109] 도 5c 및 도 5d는 상이한 병원체 균주: 에스.아우레우스 코완으로 실시된 동일한 실험의 결과를 나타낸다. 이 경우에, 상기 치료는 효과적인 것으로 보이지 않았다. 샘플 둘 다의 경우, 클로로퀸의 부재(도 5c) 및 클로로퀸의 존재(도 5d)시, 생존 수에 있어서의 감소는 무시할 정도이다. 클로로퀸의 존재하에서 CHAP-CBD-R9 + M23-CBD-R9의 혼합물을 사용한 치료만이 병원체의 유의적인 근절을 생성하였다. 에스. 아우레우스 코완이 라이소솜 내에 세포내적으로 존재함은 알려져 있다. 에스. 아우레우스 뉴만의 세포내 국제화는 상이한 경향이 매우 크며

- 이는 세포질에만 존재할 수 있으므로, 2개 실험의 결과는 상이하다. 더욱이, CPP-태그된 엔도라이신 작제물의 세포내 운명은 당해 시점에서 알려져 있지 않으므로, R9 태그와 함께 융합된 엔도라이신 작제물이 라이소솜내에 축적되는 유일한 것이므로, 이들은 에스. 아우레우스 코완에 대해 우수한 사멸 특성을 나타내었음을 유일하게 추정할 수 있다.

[0110] 실제 감염을 모사하기 위하여, 골육종 조직 세포를 치료 전 에스. 아우레우스로 24시간 및 72시간 동안 감염시켰다. 이러한 장기간 감염 시간은 세균이 이들의 최종 도착지에 세포내적으로 정착하도록 하였다. 다시, 세포를 엔도라이신 작제물의 혼합물과 클로로퀸의 존재 및 부재하에서 치료하였다. 도 6a 및 도 6b는 클로로퀸의 존재 및 부재하에서 각각 에스. 아우레우스 뉴만으로 24시간 동안 감염된 골육종 세포의 치료의 결과를 나타낸다. 도 6c 및 도 6d는 에스. 아우레우스 코완으로 72시간 동안 감염된 치료된 세포의 결과에 상응한다. 둘 다의 경우에서 엔도라이신 혼합물을 사용한 치료는 특히 클로로퀸을 첨가할 때 효과적인 것으로 여겨진다. 가장 우수한 결과는 에스. 아우레우스 뉴만과 EAD-CBD-R9 혼합물을 클로로퀸의 존재하에 치료하는 경우 수득되었으며, 여기서 병원체의 약 60%가 근절되었다(도 6b). 동일하게 우수한 결과가 EAD-CBD, EAD-CBD-TAT, EAD-CBD-R9 및 EAD-CBD-페네티트라틴의 혼합물로 치료한 에스. 아우레우스 코완의 경우 달성되었으며, 여기서 병원체의 약 50%가 사멸되었다. 일반적으로, EAD-CBD 혼합물을 포함하나, 형질도입 도메인과 융합되지 않은, CBD-함유 엔도라이신 작제물이 보다 우수한 사멸 효능을 나타내었다.

[0111] 모두 함께 클로로퀸과 함께 가공된 엔도라이신에 의한 세포내 에스. 아우레우스의 치료는 클로로퀸의 부재하에서의 것보다 더 효과적이었음이 입증되었다. 이러한 알칼리화제의 적용은 용해 효소의 활성을 세포내적으로 향상시키는 경향이 있으며 엔도라이신과 클로로퀸의 조합 치료는 통상의 항생제 치료요법에 대한 우수한 대안일 수 있었다.

[0112] 결론적으로, 당해 연구는, 세포내 및 세포외 에스. 아우레우스의 치료시 CPP-융합된 엔도라이신의 효능을 나타내었다. 이러한 전략 방법을 사용하여 예를 들면, 골수염, 심내막염, 균혈증 또는 패혈증, 및 젖소에서 소 유방염과 같은 상태를 지닌 환자를 치료할 수 있었다.

[0113] 실시예 4.

[0114] 세포 벽 용해 효소로부터의 작용성 효소 도메인을 포함하고 분자의 N-말단 측면에 단백질 형질도입 도메인을 추가로 포함하는 본 발명에 따른 수개의 살세균제를 제조하고 본원의 어딘가에 기술된 바와 같은 방법에 따라 분석하였다(R9-CHAP-CBD, R9-M23-CBD, TAT-Ami-CBD, TAT-CHAP-CBD, 및 TAT-M23-CBD). 모든 데이터를 에스. 아우레우스 SA113 기질 세포에서 및 100nM의 단백질 농도(1μM이 사용된 Ami-CBD 작제물은 제외함)에서 제 W02013/169104호에 앞서 기술된 바에 따라 혼탁도 감소 검정에서 수집하였다. 도 7은 작제물의 수행능을 나타낸다. 도 7로부터 관찰될 수 있는 바와 같이, 일반적으로, N-말단 CPP 태그된 단백질은 활성이지만, 에스. 아우레우스 세포에서 분석한 경우 태그되지 않거나 C-말단 태그된 변이체에 비해 덜 수행한다. 세포내 사멸 효능을 분석하기 위하여, 작제물을 실시예 3에서와 같은 세포내 에스. 아우레우스 사멸 검정에서 시험할 수 있었다.

[0115]

참고 목록

1. Dantes, R., et al. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA internal medicine* 173, 1970-1978 (2013).
2. Fowler, V.G., Jr., et al. Persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is associated with agr dysfunction and low-level in vitro resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein. *The Journal of infectious diseases* 190, 1140- 1149 (2004).
3. Welsh, K.J., et al. Predictors of relapse of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia after treatment with vancomycin. *Journal of clinical microbiology* 49, 3669-3672 (2011).
4. Libraty, D.H., Patkar, C. & Torres, B. *Staphylococcus aureus* reactivation osteomyelitis after 75 years. *The New England journal of medicine* 366, 481-482 (2012).
5. Proctor, R.A., et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol* 4, 295-305 (2006).
6. Proctor, R.A., van Langevelde, P., Kristjansson, M., Maslow, J.N. & Arbeit, R.D. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 20, 95-102 (1995).
7. Conlon, B.P. *Staphylococcus aureus* chronic and relapsing infections: Evidence of a role for persister cells: An investigation of persister cells, their formation and their role in *S. aureus* disease. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 36, 991-996 (2014).
8. Fauvart, M., De Groote, V.N. & Michiels, J. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. *Journal of medical microbiology* 60, 699-709 (2011).

[0116]

9. Conlon, B.P., et al. Activated ClpP kills persisters and eradicates a chronic biofilm infection. *Nature* 503, 365-370 (2013).
10. Lechner, S., Lewis, K. & Bertram, R. *Staphylococcus aureus* persisters tolerant to bactericidal antibiotics. *Journal of molecular microbiology and biotechnology* 22, 235-244 (2012).
11. Kaiser, P., et al. Cecum lymph node dendritic cells harbor slow-growing bacteria phenotypically tolerant to antibiotic treatment. *PLoS biology* 12, e1001793 (2014).
12. Singh, R., Ray, P., Das, A. & Sharma, M. Role of persisters and small-colony variants in antibiotic resistance of planktonic and biofilm-associated *Staphylococcus aureus*: an in vitro study. *Journal of medical microbiology* 58, 1067-1073 (2009).
13. Garcia, L.G., et al. Antibiotic activity against small-colony variants of *Staphylococcus aureus*: review of in vitro, animal and clinical data. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68, 1455-1464 (2013).
14. Tuchscher, L., et al. *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. *Embo Molecular Medicine* 3, 129-141 (2011).
15. Vesga, O., et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants are induced by the endothelial cell intracellular milieu. *J Infect Dis* 173, 739-742 (1996).
16. Tuchscher, L., et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *The Journal of infectious diseases* 202, 1031-1040 (2010).
17. Baudoux, P., et al. Combined effect of pH and concentration on the activities of gentamicin 326 and oxacillin against *Staphylococcus aureus* in pharmacodynamic models of extracellular and intracellular infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 59, 246-253 (2007).
18. Lam, C. & Mathison, G.E. Effect of low intraphagolysosomal pH on antimicrobial activity of antibiotics against ingested staphylococci. *Journal of medical microbiology* 16, 309-316 (1983).
19. Nguyen, H.A., et al. Factors influencing the intracellular activity of fluoroquinolones: a study using levofloxacin in a *Staphylococcus aureus* THP-1 monocyte model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 57, 883-890 (2006).

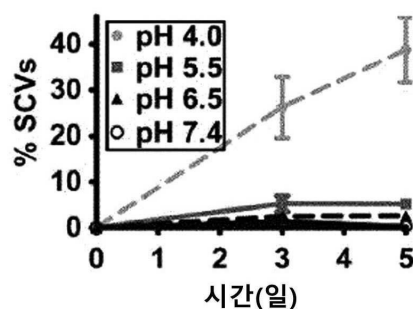
[0117]

20. Barcia-Macay, M., Seral, C., Mingeot-Leclercq, M.P., Tulkens, P.M. & Van Bambeke, F. Pharmacodynamic evaluation of the intracellular activities of antibiotics against *Staphylococcus aureus* in a model of THP-1 macrophages. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50, 841-851 (2006).
21. Lebeaux, D., et al. pH-mediated potentiation of aminoglycosides kills bacterial persisters and eradicates in vivo biofilms. *The Journal of infectious diseases* 210, 1357-1366 (2014).
22. Schroeder, A., Kland, R., Peschel, A., von 340 Eiff, C. & Aepfelbacher, M. Live cell imaging of phagosome maturation in *Staphylococcus aureus* infected human endothelial cells: small colony variants are able to survive in lysosomes. *Medical Microbiology and Immunology* 195, 185-194 (2006).
23. Kahl, B.C., et al. Thymidine-dependent *Staphylococcus aureus* small-colony variants are associated with extensive alterations in regulator and virulence gene expression profiles. *Infect Immun* 73, 4119-4126 (2005).
24. Parret, A.H. et al. Bacteria killing their own kind: novel bacteriocins of *Pseudomonas* and other γ -proteobacteria. *Trends in Microbiology* 10, 107-112 (2002)
25. Naz S.A. et al. Biophysicochemical characterization of Pyocin SA189 produced by *Pseudomonas aeruginosa* SA189. *Brazilian Journal of Microbiology* 46, 1147-1154 (2015).

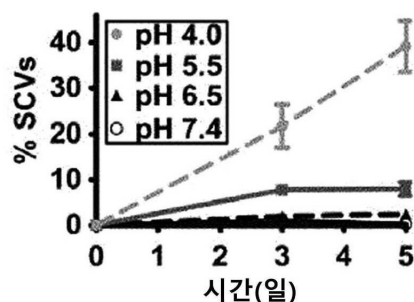
[0118]

도면

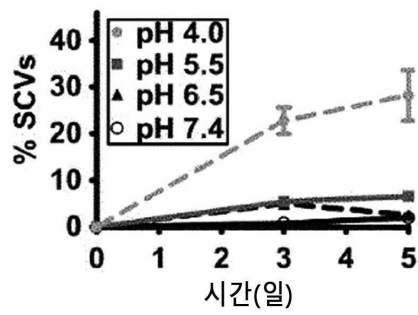
도면1a



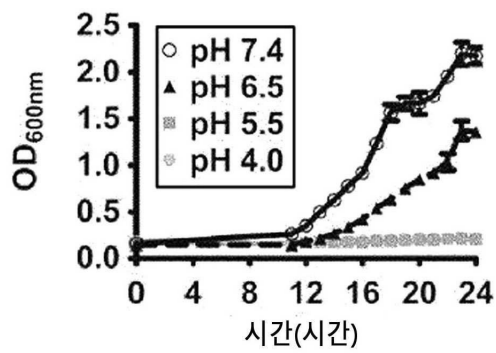
도면1b



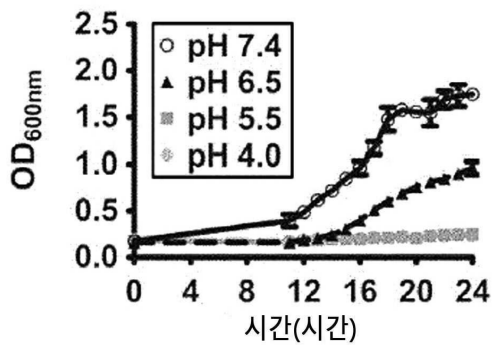
도면1c



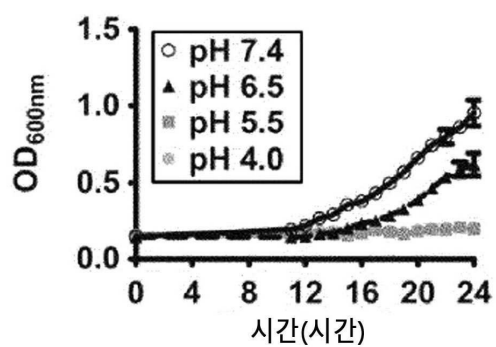
도면1d



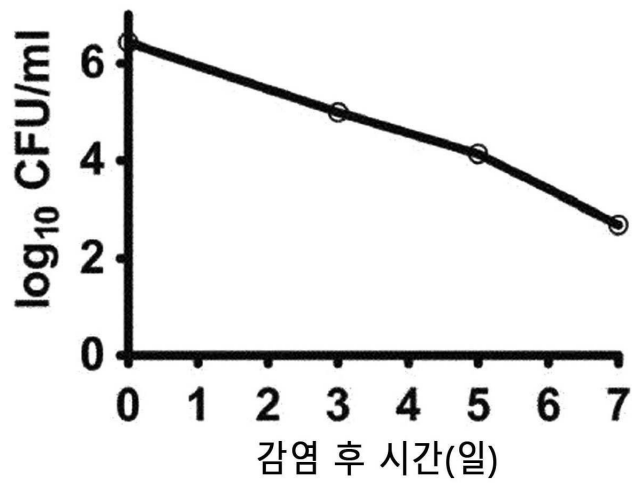
도면1e



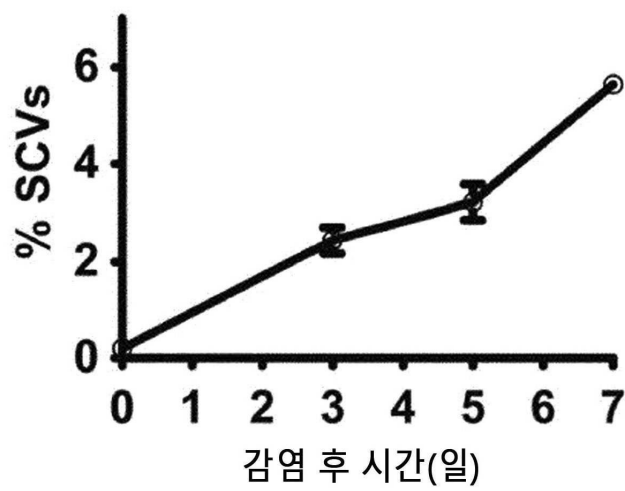
도면1f



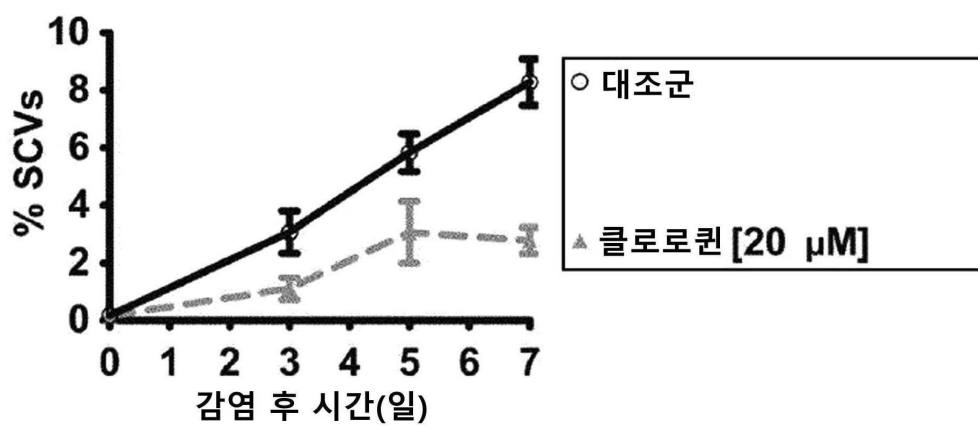
도면2a



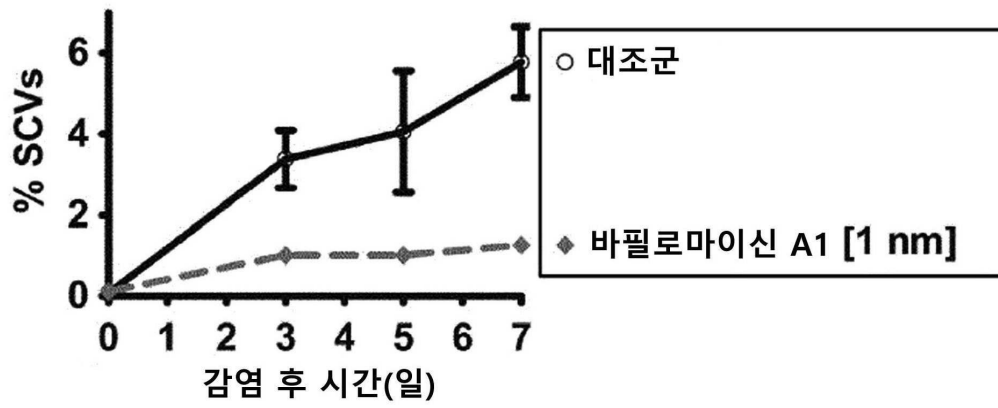
도면2b



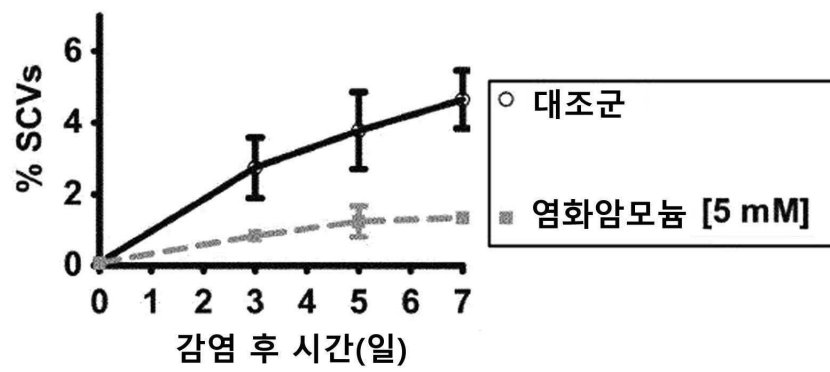
도면3a



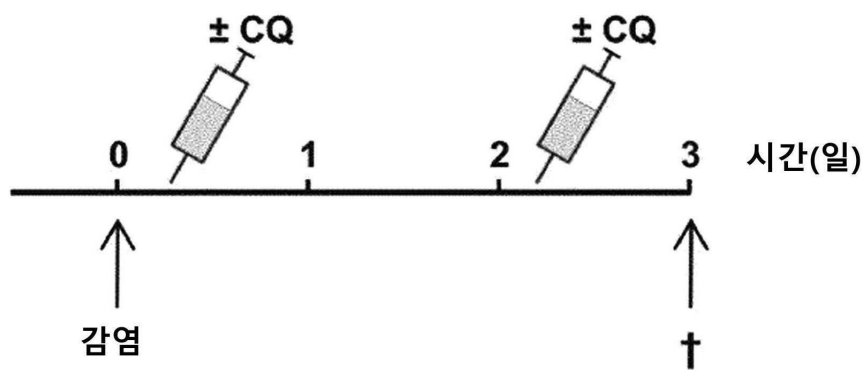
도면3b



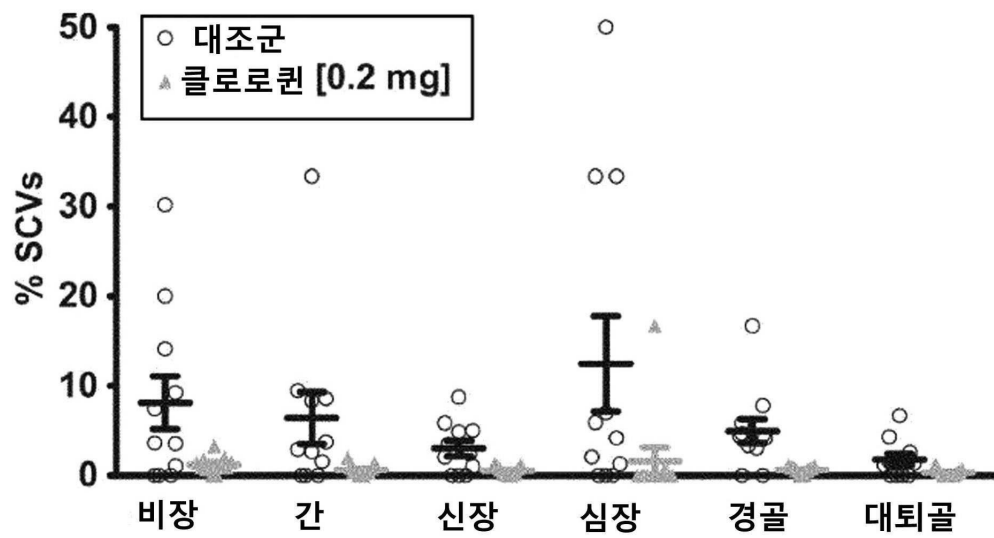
도면3c



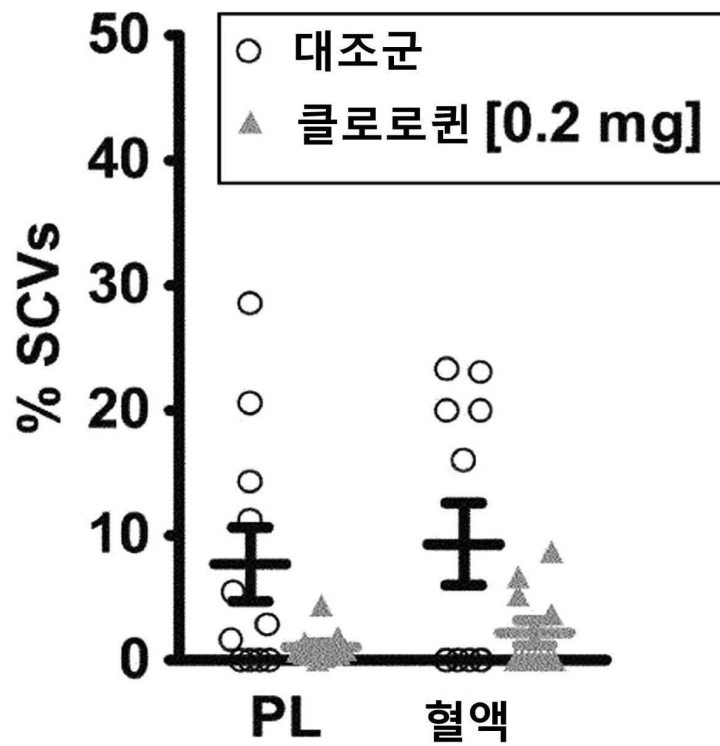
도면4a



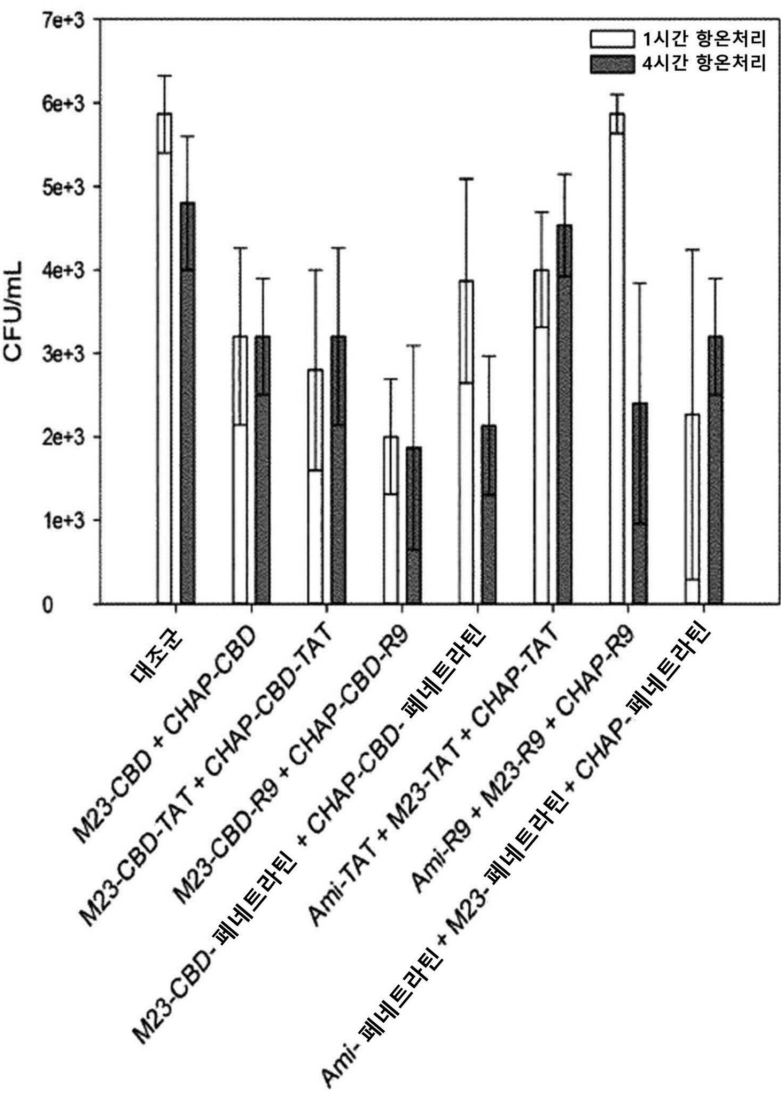
도면4b



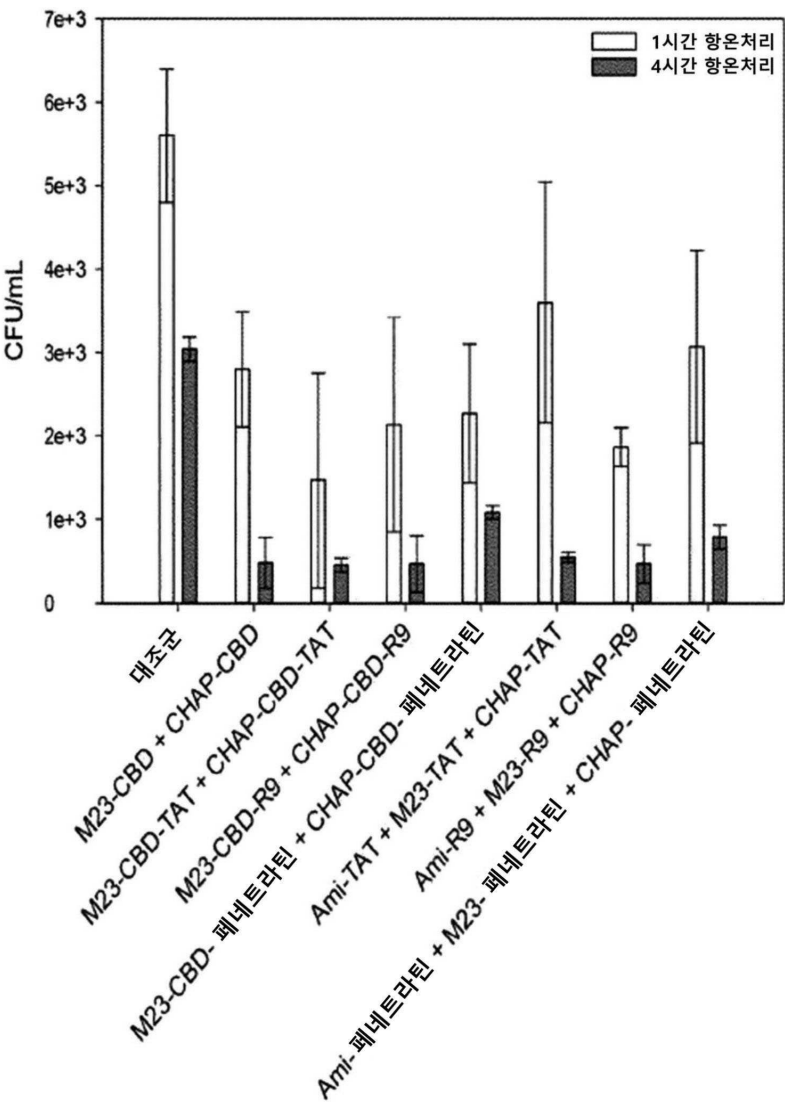
도면4c



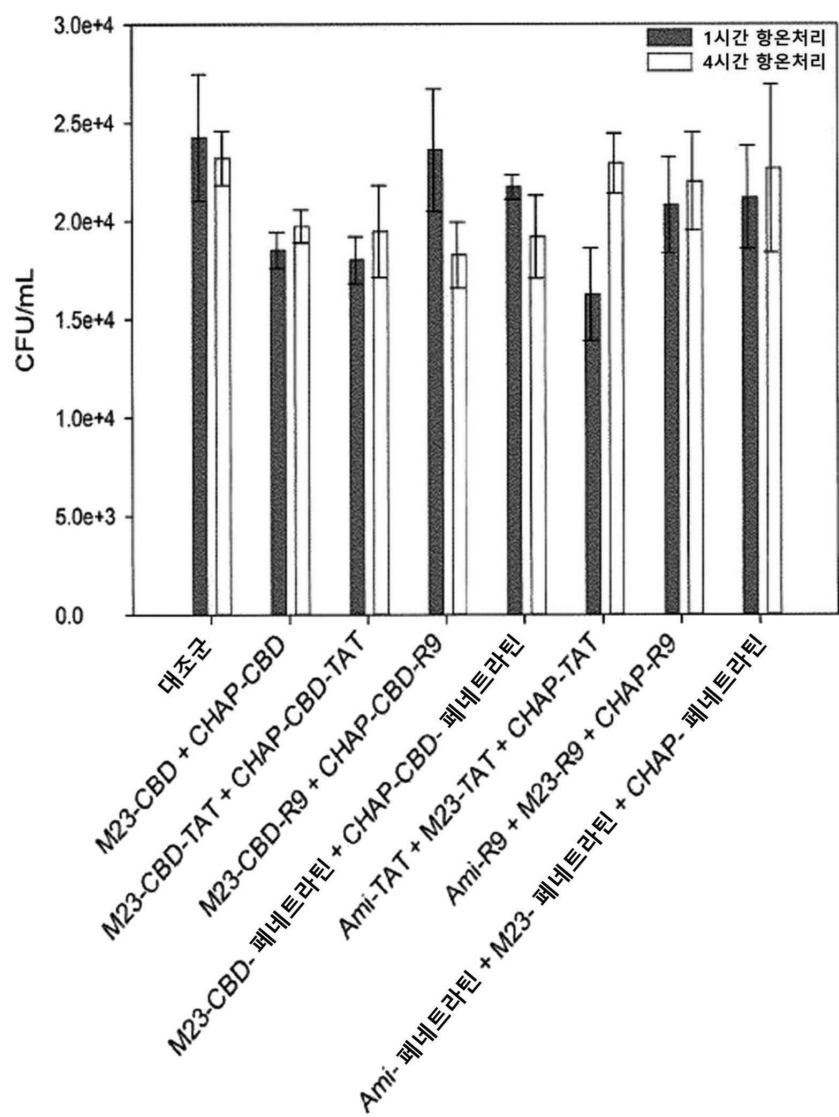
도면5a



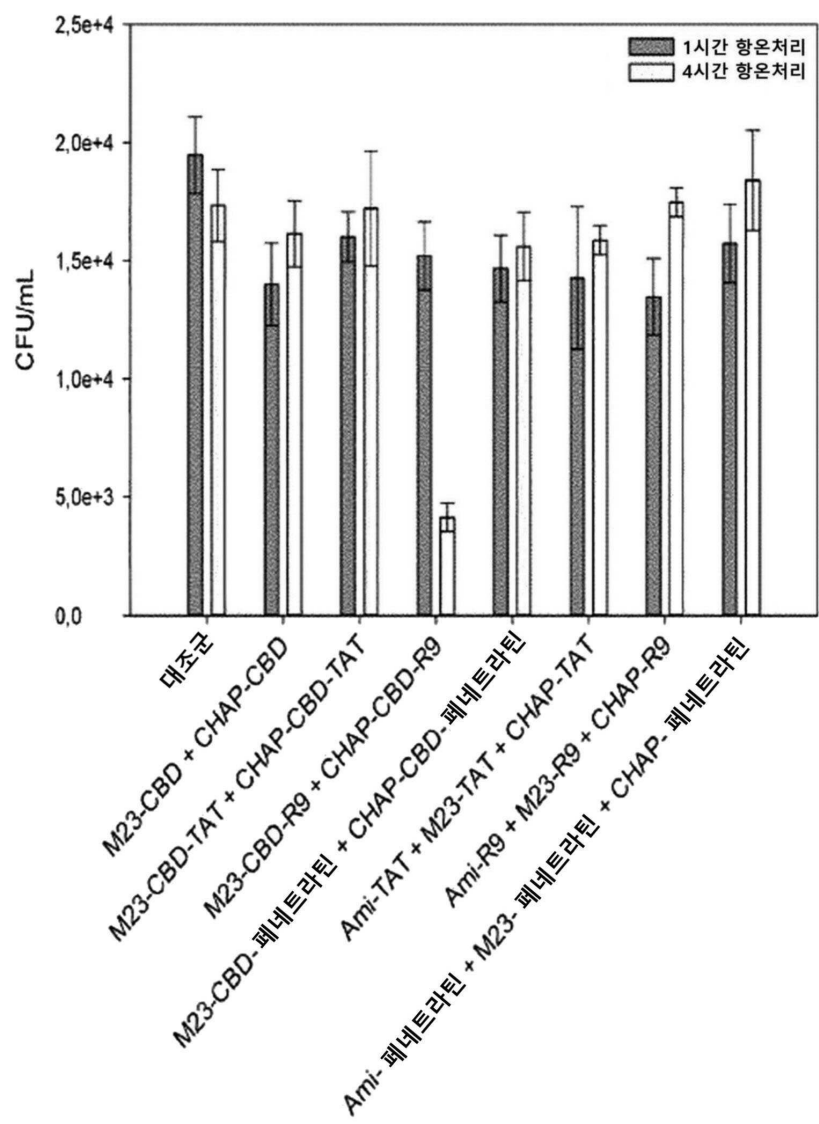
도면5b



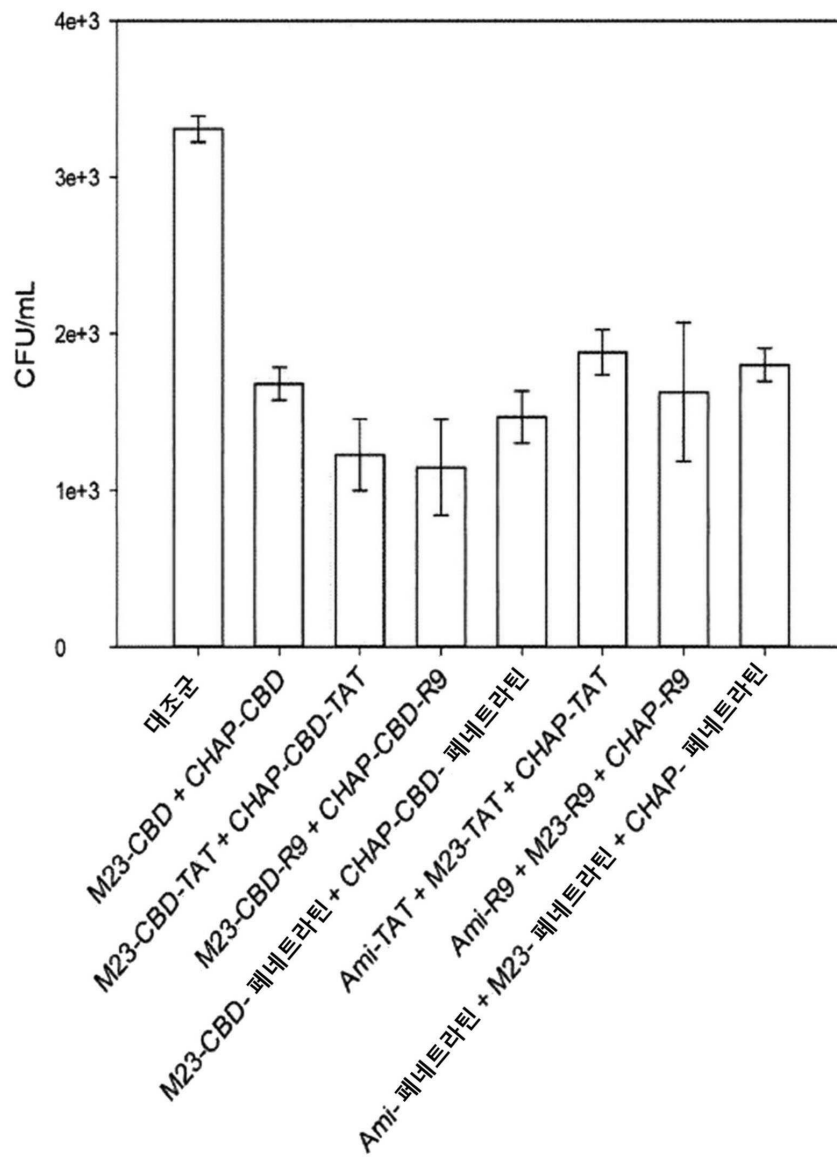
도면5c



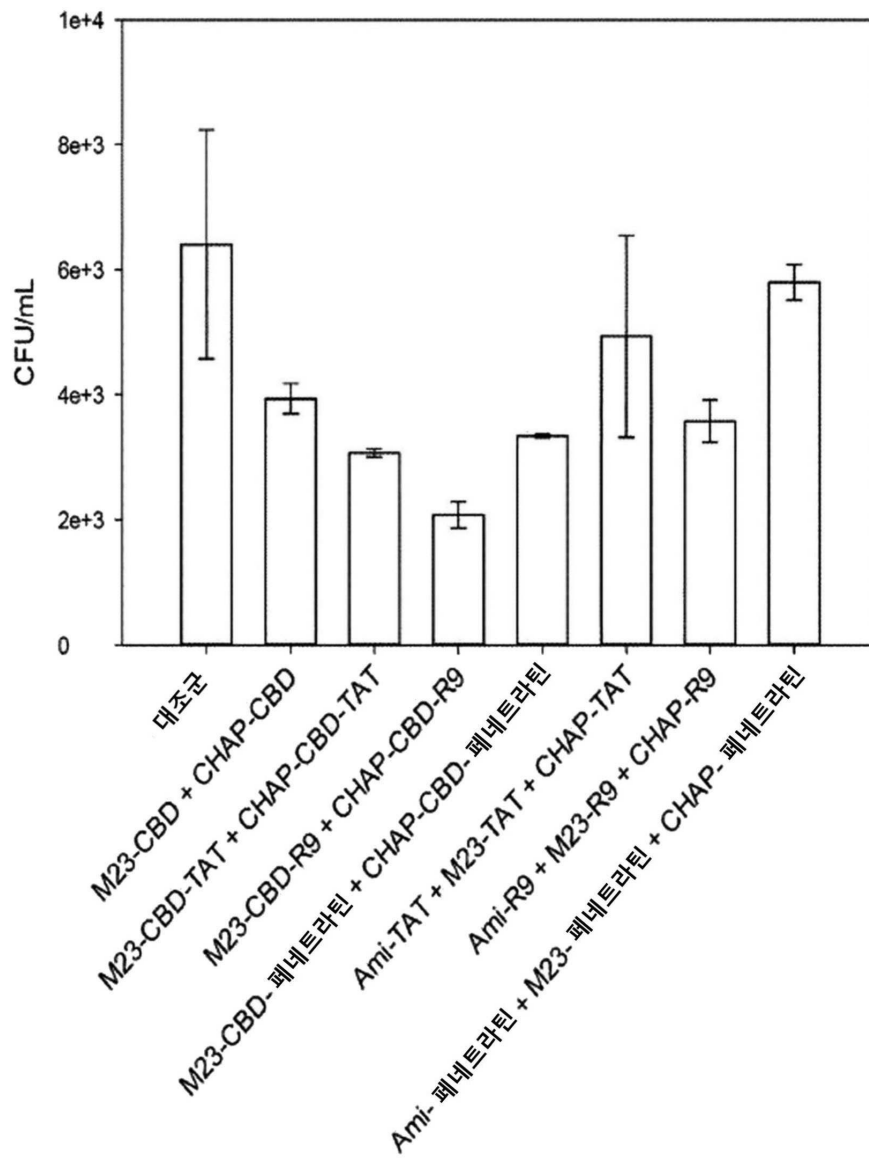
도면5d



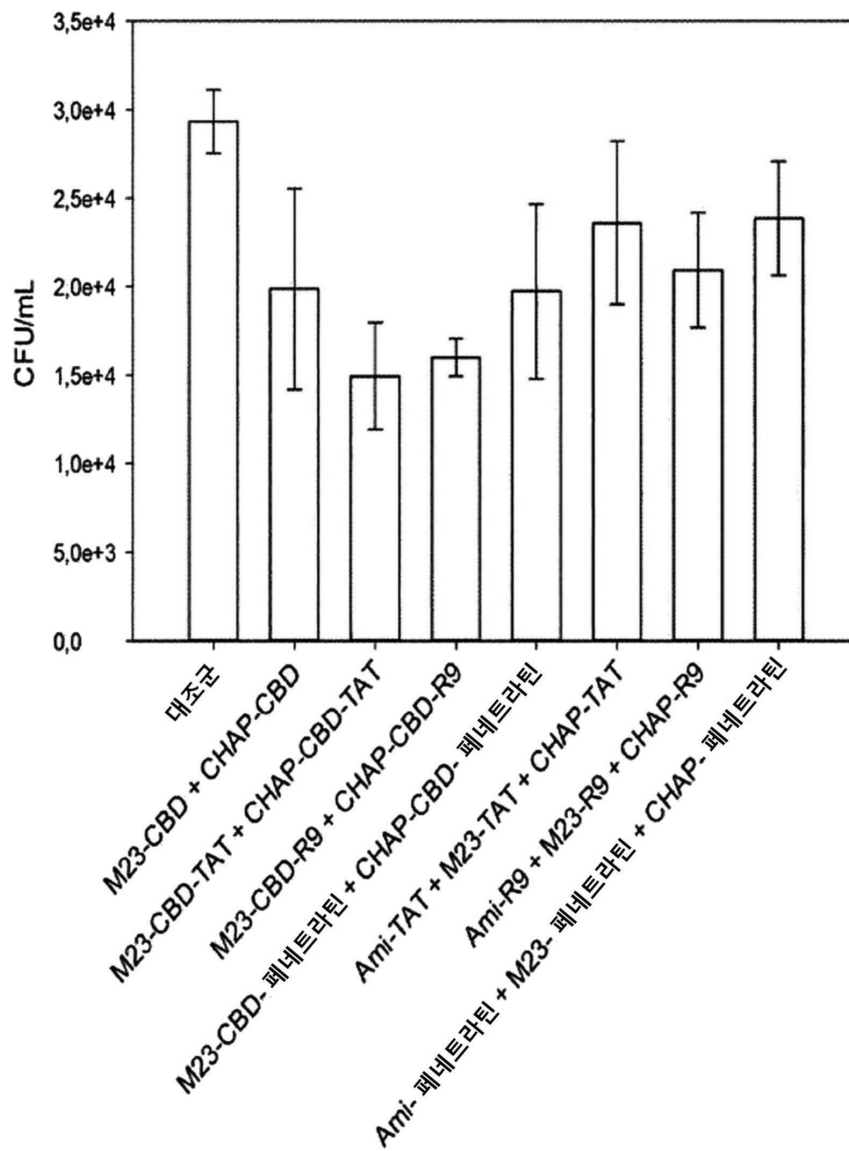
도면6a



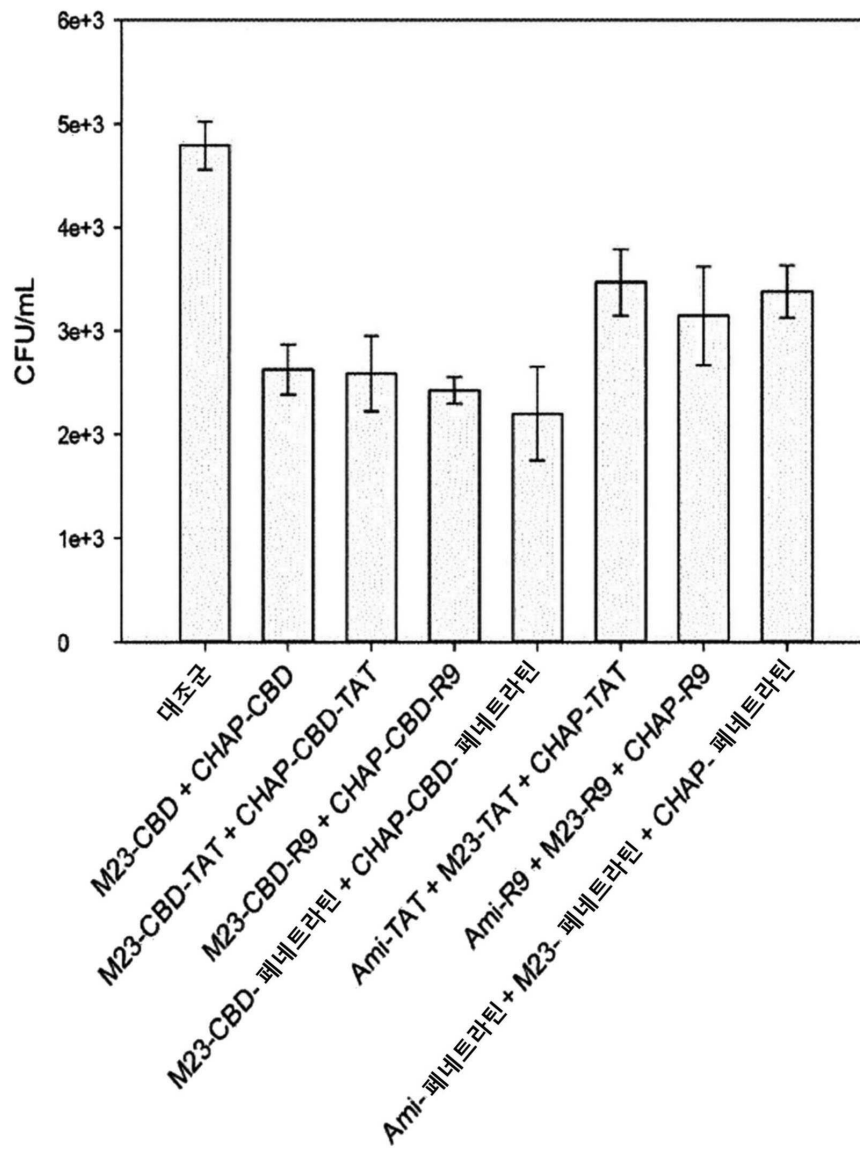
도면6b



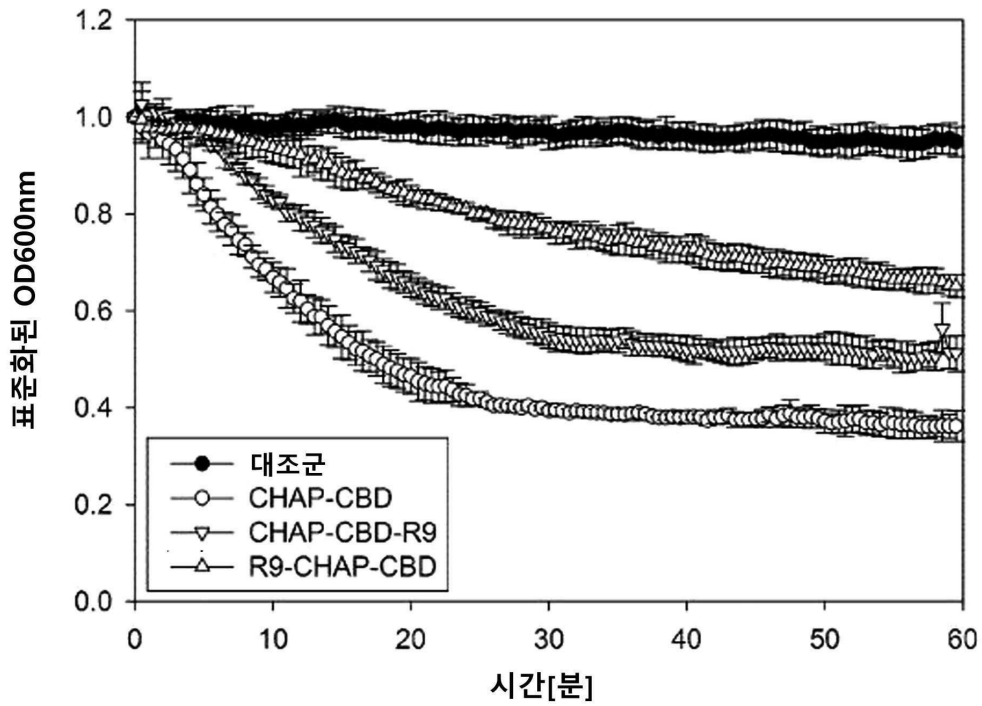
도면6c



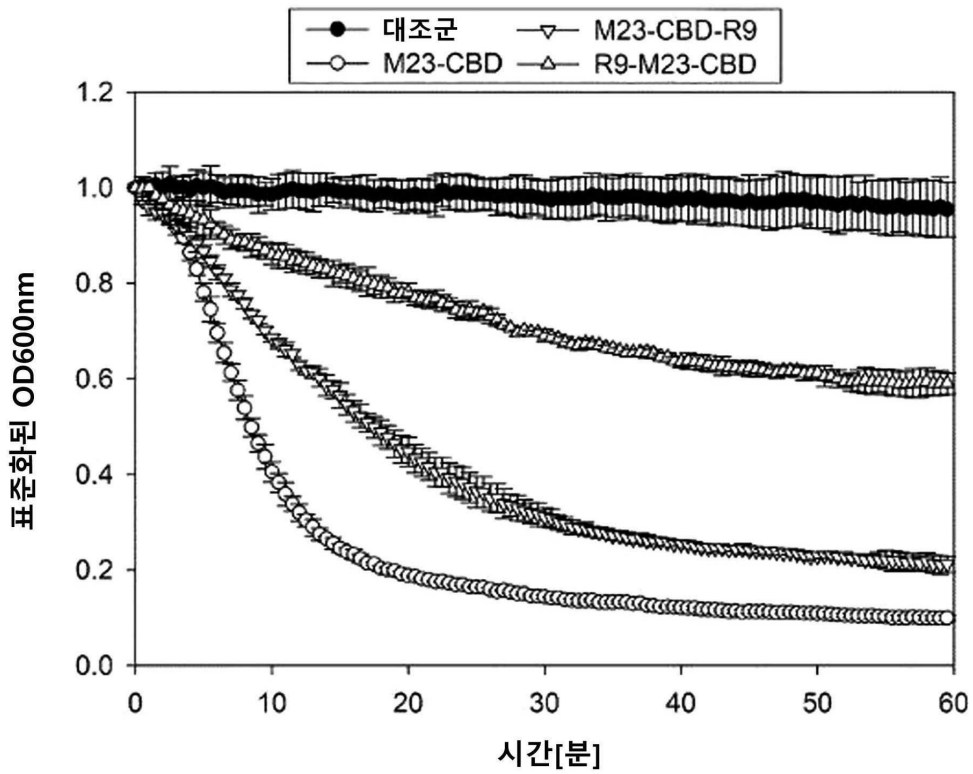
도면6d



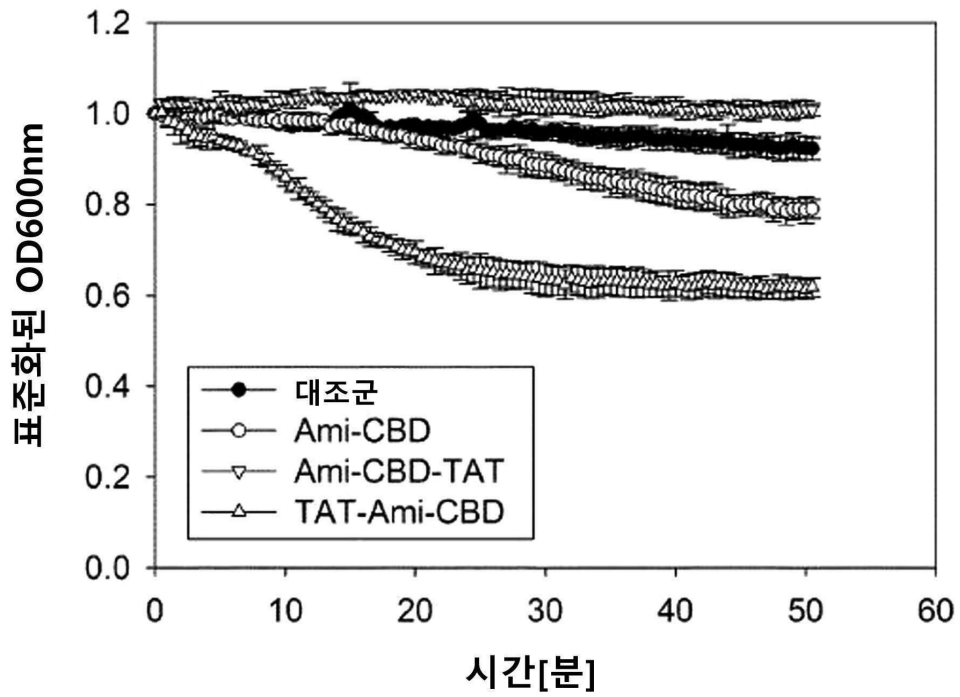
도면7a



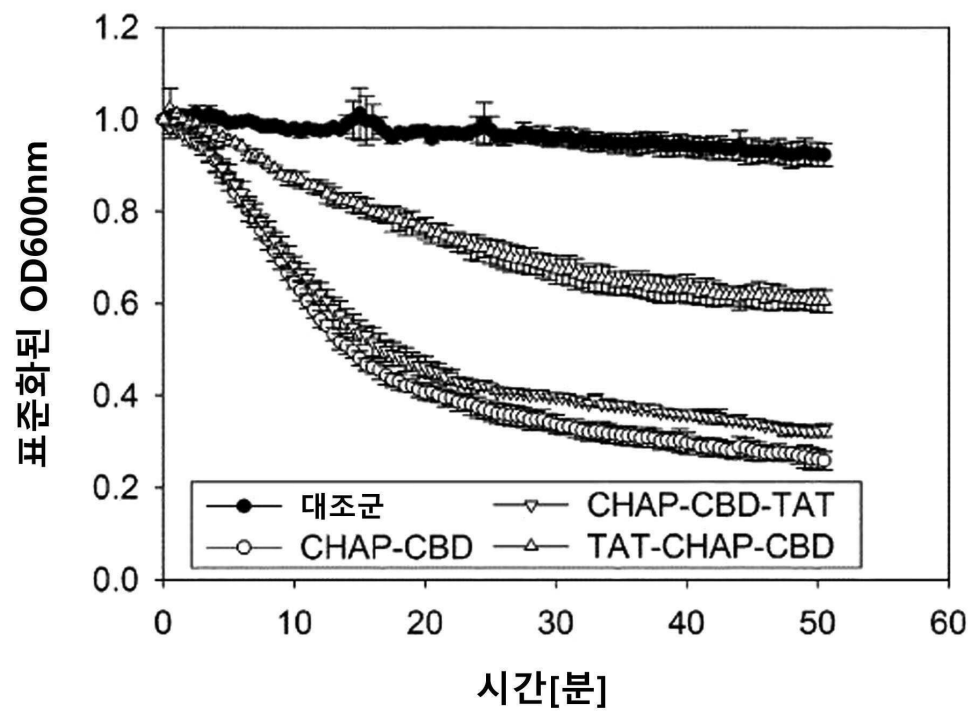
도면7b



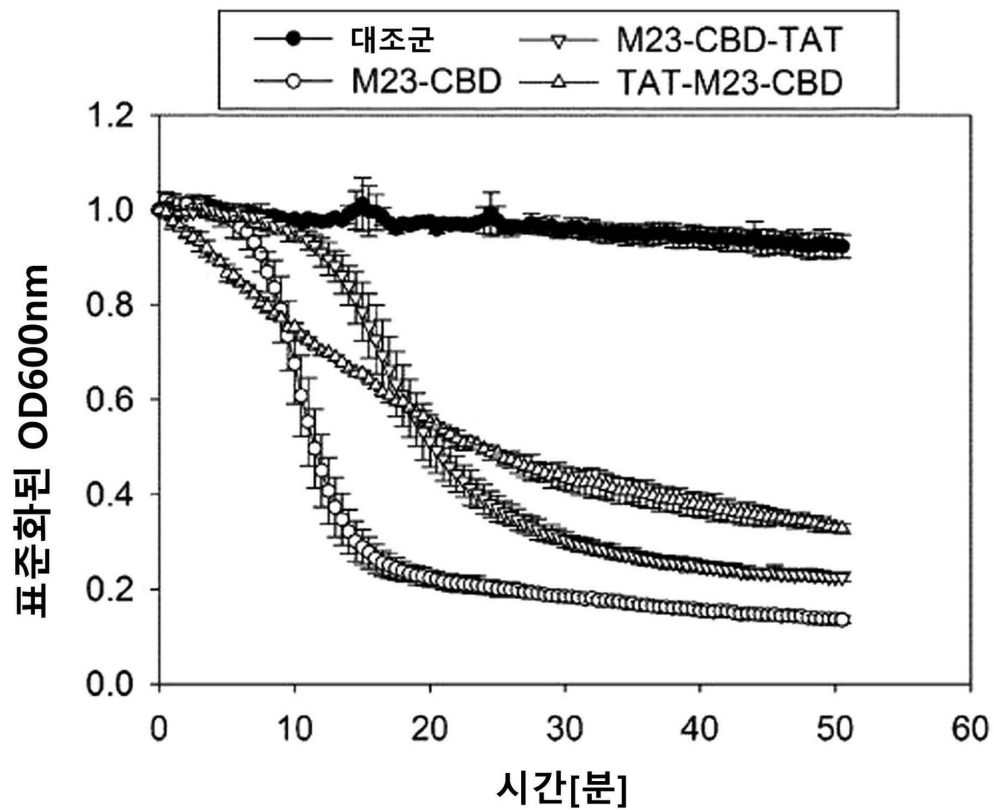
도면7c



도면7d



도면7e



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Microcos Human Health B.V.

<120> Combination of bactericidal agent with a lysosomotropic
alkalinising agent for the treatment of a bacterial infection

<130> IPA171002-NL

<150> EP15158880.3

<151> 2015-03-12

<160> 108

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 180

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 1

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr

1	5	10	15
Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly			
	20	25	30
Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn			
	35	40	45
Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn			
	50	55	60
Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly			
65	70	75	80
Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser			
	85	90	95
Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala			
	100	105	110
Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val			
	115	120	125
Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys			
	130	135	140
Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr			
145	150	155	160
Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys			
	165	170	175
His Tyr Tyr Asp			
	180		
<210> 2			
<211> 141			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Polypeptide fragment			
<400> 2			
Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys Lys			
1	5	10	15

Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met His
 20 25 30
 Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala Ile
 35 40 45
 Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly Gly
 50 55 60
 Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp Tyr
 65 70 75 80

Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys Ala
 85 90 95
 Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala Pro
 100 105 110
 His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr Ala
 115 120 125
 Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly
 130 135 140

<210>

3

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 3

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys
 1 5 10 15
 Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn
 20 25 30
 Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly
 35 40 45
 Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp
 50 55 60
 Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn
 65 70 75 80

Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser
85 90 95
Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr
100 105 110
Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp
115 120 125
Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg
130 135 140
Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe
145 150 155 160
Lys

<210> 4

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 4

Met Lys Thr Leu Lys Gln Ala Glu Ser Tyr Ile Lys Ser Lys Val Asn

1 5 10 15
Thr Gly Thr Asp Phe Asp Gly Leu Tyr Gly Tyr Gln Cys Met Asp Leu
20 25 30
Ala Val Asp Tyr Ile Tyr His Val Thr Asp Gly Lys Ile Arg Met Trp
35 40 45
Gly Asn Ala Lys Asp Ala Ile Asn Asn Ser Phe Gly Gly Thr Ala Thr
50 55 60
Val Tyr Lys Asn Tyr Pro Ala Phe Arg Pro Lys Tyr Gly Asp Val Val
65 70 75 80
Val Trp Thr Thr Gly Asn Phe Ala Thr Tyr Gly His Ile Ala Ile Val
85 90 95
Thr Asn Pro Asp Pro Tyr Gly Asp Leu Gln Tyr Val Thr Val Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Trp Asn Gly Asn Gly Ile Tyr Lys Thr Glu Leu Ala Thr Ile
115 120 125
Arg Thr His Asp Tyr Thr Gly Ile Thr His Phe Ile Arg Pro Asn Phe
130 135 140
Ala
145
<210> 5
<211> 151
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Polypeptide fragement
<400> 5
Met Gly Leu Pro Ser Pro Lys Lys Arg Lys Pro Thr Ala Ser Glu Val
1 5 10 15
Ala Ala Trp Ala Lys Arg Met Ile Gly Arg Arg Val Asp Val Asp Gly
20 25 30
Tyr His Gly Ala Gln Cys Trp Asp Leu Pro Asn Tyr Ile Phe Asn Arg
35 40 45
Tyr Trp His Phe Lys Thr Thr Gly Asn Ala Ile Ala Met Ala Trp Tyr
50 55 60
Arg Tyr Pro Lys Gly Phe Lys Phe Tyr Arg Asn Thr Arg Asn Phe Val
65 70 75 80
Pro Lys Pro Gly Asp Met Ala Val Trp Gly Lys Gly Ser Phe Asn Asn
85 90 95
Gly Val Gly His Thr Ala Val Val Ile Gly Pro Ser Thr Lys Ser Tyr
100 105 110
Phe Thr Ser Val Asp Gln Asn Trp Ile Gly Ala Asn Ser Tyr Thr Gly
115 120 125
Ser Pro Gly Ala Lys Ile Lys His Ser Tyr Asn Gly Ile Ser Gly Phe
130 135 140
Val Arg Pro Pro Tyr His Ala
145 150

<210> 6

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 6

Met Ala Leu Pro Lys Thr Gly Lys Pro Thr Ala Lys Gln Val Val Asp

1 5 10 15
Trp Ala Ile Asn Leu Ile Gly Ser Gly Val Asp Val Asp Gly Tyr Tyr
20 25 30
Gly Arg Gln Cys Trp Asp Leu Pro Asn Tyr Ile Phe Asn Arg Tyr Trp
35 40 45
Asn Phe Lys Thr Pro Gly Asn Ala Arg Asp Met Ala Trp Tyr Arg Tyr
50 55 60
Pro Glu Gly Phe Lys Val Phe Arg Asn Thr Ser Asp Phe Val Pro Lys

65 70 75 80
Pro Gly Asp Ile Ala Val Trp Thr Gly Gly Asn Tyr Asn Trp Asn Thr
85 90 95
Trp Gly His Thr Gly Ile Val Val Gly Pro Ser Thr Lys Ser Tyr Phe
100 105 110
Tyr Ser Val Asp Gln Asn Trp Asn Asn Ser Asn Ser Tyr Val Gly Ser
115 120 125
Pro Ala Ala Lys Ile Lys His Ser Tyr Phe Gly Val Thr His Phe Val

130 135 140
Arg Pro Ala
145

<210> 7

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 7

Met Ala Lys Thr Gln Ala Glu Ile Asn Lys Arg Leu Asp Ala Tyr Ala
1 5 10 15
Lys Gly Thr Val Asp Ser Pro Tyr Arg Ile Lys Lys Ala Thr Ser Tyr
20 25 30
Asp Pro Ser Phe Gly Val Met Glu Ala Gly Ala Ile Asp Ala Asp Gly
35 40 45
Tyr Tyr His Ala Gln Cys Gln Asp Leu Ile Thr Asp Tyr Val Leu Trp
50 55 60
Leu Thr Asp Asn Lys Val Arg Thr Trp Gly Asn Ala Lys Asp Gln Ile
65 70 75 80
Lys Gln Ser Tyr Gly Thr Gly Phe Lys Ile His Glu Asn Lys Pro Ser
85 90 95
Thr Val Pro Lys Lys Gly Trp Ile Ala Val Phe Thr Ser Gly Ser Tyr
100 105 110
Gln Gln Trp Gly His Ile Gly Ile Val Tyr Asp Gly Gly Asn Thr Ser
115 120 125
Thr Phe Thr Ile Leu Glu Gln Asn Trp Asn Gly Tyr Ala Asn Lys Lys
130 135 140
Pro Thr Lys Arg Val Asp Asn Tyr Tyr Gly Leu Thr His Phe Ile Glu
145 150 155 160
Ile Pro Val Lys Ala
165

<210

> 8

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 8

Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp
1 5 10 15
Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala
20 25 30

Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His
35 40 45
Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys
50 55 60
Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln
65 70 75 80
Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val
85 90 95
Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr
100 105 110
Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 9

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 9

Ala Pro Lys Ser Lys Pro Ser Lys Ile Lys Thr Thr Trp Asn Trp Gly
1 5 10 15
Gly Lys Phe Thr Ala Asn Ser Thr Ile Lys Val Arg Lys Ser Pro Gly
20 25 30
Leu Lys Gly Ile Val Val Glu Ser Gly Ser Trp Leu Tyr Lys Gly Asn
35 40 45

Tyr Val Pro Phe Asp Gln Val Ile Lys Lys Asp Gly Tyr Trp Trp Ile
50 55 60
Arg Phe Lys Tyr Val Gln Pro Gly Ser Ser Asn Lys His Phe
65 70 75

<210> 10

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 10

Trp Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Phe Thr Pro Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Thr Thr Gly Pro Phe Arg

20 25 30

Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Lys Ala Gly Gln Thr Ile His Tyr

35 40 45

Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Thr Gly

50 55 60

Asn Ser Gly Gln Arg Ile Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Lys Ser

65 70 75 80

Thr Asn Thr Leu Gly Val Leu Trp Gly Thr Ile Lys

85 90

<210> 11

<211> 92

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 11

Tyr Lys Thr Asn Lys Tyr Gly Thr Leu Tyr Lys Ser Glu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Phe Thr Ala Asn Thr Asp Ile Ile Thr Arg Leu Thr Gly Pro Phe Arg

20 25 30

Ser Met Pro Gln Ser Gly Val Leu Arg Lys Gly Leu Thr Ile Lys Tyr

35 40 45

Asp Glu Val Met Lys Gln Asp Gly His Val Trp Val Gly Tyr Asn Thr

50 55 60

Asn Ser Gly Lys Arg Val Tyr Leu Pro Val Arg Thr Trp Asn Glu Ser

65 70 75 80

Thr Gly Glu Leu Gly Pro Leu Trp Gly Thr Ile Lys

85 90

<210> 12

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 12

Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His

1 5 10 15

Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala

20 25 30

<210> 13

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 13

Met Val Thr Val Leu Phe Arg Arg Leu Arg Ile Arg Arg Ala Ser Gly

1 5 10 15

Pro Pro Arg Val Arg Val

20

<210> 14

<211> 18

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 14

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys

1 5 10 15

Leu Ala

<210> 15

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV

<400> 15

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 16

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 17

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 17

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys

1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val

20

<210> 18

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 18

Arg Arg Gln Arg Arg Thr Ser Lys Leu Met Lys Arg

1 5 10

<210> 19

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 19

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His

1 5 10 15

Ser Lys

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 20

Arg Arg Trp Trp Arg Arg Trp Arg Arg

1 5

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment comprises 6 to 15 R residues

<400> 21

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 22

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 23

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5

<210> 24

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 24

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu

1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu

20 25

<210> 25

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 25

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu

1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu

20

<210> 26

<400> 26

000

<210> 27

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 27

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys

1 5 10 15

Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met

20 25 30

His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala

35 40 45

Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly

50 55 60

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp

65 70 75 80

Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys

85 90 95

Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala

100 105 110

Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr

115 120 125

Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Gly Lys

130 135 140

Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln

145 150 155 160

Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp

165 170 175

Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe

180 185 190

Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp

195 200 205

Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys

210 215 220
Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu
225 230 235 240
Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala
245 250 255
Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys

260 265

<210> 28

<211> 289

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 28

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys

1 5 10 15

Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn

20 25 30

Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly

35 40 45

Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp

50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn

65 70 75 80

Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser

85 90 95

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr

100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp

115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg

130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe

145 150 155 160
 Lys Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser
 165 170 175

 Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys
 180 185 190
 Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu
 195 200 205
 His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr
 210 215 220
 Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly
 225 230 235 240

 Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp
 245 250 255
 Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg
 260 265 270
 Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile
 275 280 285
 Lys

<210> 29

<211> 308

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 29

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr
 1 5 10 15
 Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly
 20 25 30
 Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn
 35 40 45
 Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn

50	55	60
Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly		
65	70	75
Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser		
	85	90
Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala		
	100	105
Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val		
	115	120
		125
Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys		
	130	135
Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr		
	145	150
Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys		
	165	170
His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile		
	180	185
		190
Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln		
	195	200
Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr		
	210	215
Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile		
	225	230
Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu		
	245	250
		255
Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly		
	260	265
His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met		
	275	280
Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp		
	290	295
		300

Gly Glu Ile Lys

305

<210> 30

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 30

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr

1 5 10 15

Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly

20 25 30

Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn

35 40 45

Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn

50 55 60

Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly

65 70 75 80

Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser

85 90 95

Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala

100 105 110

Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val

115 120 125

Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys

130 135 140

Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr

145 150 155 160

Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys

165 170 175

His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile

180 185 190
 Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln
 195 200 205
 Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr
 210 215 220
 Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile
 225 230 235 240
 Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu
 245 250 255

 Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly
 260 265 270
 His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met
 275 280 285
 Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp
 290 295 300
 Gly Glu Ile Lys Glu Leu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg
 305 310 315 320

 Arg Met Lys Trp Lys Lys
 325

 <210> 31
 <211> 319
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Polypeptide construct
 <400> 31
 Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr
 1 5 10 15
 Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly
 20 25 30
 Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn
 35 40 45

Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn
 50 55 60
 Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly
 65 70 75 80
 Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser
 85 90 95
 Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala
 100 105 110

 Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val
 115 120 125
 Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys
 130 135 140
 Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr
 145 150 155 160
 Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys
 165 170 175

 His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile
 180 185 190
 Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln
 195 200 205
 Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr
 210 215 220
 Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile
 225 230 235 240

 Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu
 245 250 255
 Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly
 260 265 270
 His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met
 275 280 285
 Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp

290 295 300

Gly Glu Ile Lys Glu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

305 310 315

<210> 32

<211> 323

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 32

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr

1 5 10 15

Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly

20 25 30

Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn

35 40 45

Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn

50 55 60

Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly

65 70 75 80

Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser

85 90 95

Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala

100 105 110

Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val

115 120 125

Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys

130 135 140

Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr

145 150 155 160

Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys

165 170 175

His Tyr Tyr Asp Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile
180 185 190
Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln
195 200 205
Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr
210 215 220
Lys Ala Glu His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile

225 230 235 240
Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu
245 250 255
Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly
260 265 270
His Val Trp Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met
275 280 285
Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp

290 295 300
Gly Glu Ile Lys Glu Leu Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
305 310 315 320
Pro Pro Gln

<210> 33

<211> 199

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 33

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr
1 5 10 15
Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly

20 25 30
Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn
35 40 45

Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn
50 55 60

Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly
65 70 75 80

Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser

85 90 95
Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala
100 105 110

Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val
115 120 125

Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys
130 135 140

Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr

145 150 155 160
Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys
165 170 175

His Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn
180 185 190

Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

195

<210> 34

<211> 192

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 34

Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr

1 5 10 15
Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly
20 25 30

Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn
35 40 45

Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn
50 55 60
Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly
65 70 75 80
Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser
85 90 95
Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala
100 105 110
Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val
115 120 125
Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys
130 135 140
Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr
145 150 155 160
Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys
165 170 175
His Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
180 185 190
<210> 35
<211> 196
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Polypeptide construct
<400> 35
Met Leu Lys His Ile Tyr Ser Asn His Ile Lys Gly Asn Lys Ile Thr
1 5 10 15
Ala Pro Lys Pro Ser Ile Gln Gly Val Val Ile His Asn Asp Tyr Gly
20 25 30
Ser Met Thr Pro Ser Gln Tyr Leu Pro Trp Leu Tyr Ala Arg Glu Asn
35 40 45
Asn Gly Thr His Val Asn Gly Trp Ala Ser Val Tyr Ala Asn Arg Asn

50 55 60
 Glu Val Leu Trp Tyr His Pro Thr Asp Tyr Val Glu Trp His Cys Gly
 65 70 75 80
 Asn Gln Trp Ala Asn Ala Asn Leu Ile Gly Phe Glu Val Cys Glu Ser
 85 90 95
 Tyr Pro Gly Arg Ile Ser Asp Lys Leu Phe Leu Glu Asn Glu Glu Ala
 100 105 110
 Thr Leu Lys Val Ala Ala Asp Val Met Lys Ser Tyr Gly Leu Pro Val

115 120 125
 Asn Arg Asn Thr Val Arg Leu His Asn Glu Phe Phe Gly Thr Ser Cys
 130 135 140
 Pro His Arg Ser Trp Asp Leu His Val Gly Lys Gly Glu Pro Tyr Thr
 145 150 155 160
 Thr Thr Asn Ile Asn Lys Met Lys Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Ile Lys
 165 170 175
 His Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg

180 185 190
 Arg Pro Pro Gln

195

<210> 36

<211> 307

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 36

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys
 1 5 10 15
 Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn
 20 25 30
 Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly

35 40 45
 Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp

50 55 60
 Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn
 65 70 75 80
 Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser
 85 90 95
 Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr

 100 105 110
 Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp
 115 120 125
 Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg
 130 135 140
 Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe
 145 150 155 160
 Lys Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser

 165 170 175
 Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys
 180 185 190
 Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu
 195 200 205
 His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr
 210 215 220
 Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly

 225 230 235 240
 Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp
 245 250 255
 Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg
 260 265 270
 Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile
 275 280 285
 Lys Glu Leu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys

 290 295 300

Trp Lys Lys

305

<210> 37

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 37

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys

1 5 10 15

Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn

20 25 30

Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly

35 40 45

Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp

50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn

65 70 75 80

Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser

85 90 95

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr

100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp

115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg

130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe

145 150 155 160

Lys Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser

165 170 175

Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys

180 185 190

Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu
195 200 205
His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr
210 215 220
Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly
225 230 235 240
Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp
245 250 255
Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg
260 265 270
Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile
275 280 285
Lys Glu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

290 295 300

<210> 38

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 38

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys
1 5 10 15
Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn
20 25 30
Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly
35 40 45
Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp
50 55 60
Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn
65 70 75 80
Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser
85 90 95

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr
100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp
115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg
130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe
145 150 155 160

Lys Gly Gly Lys Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser
165 170 175

Asp Val Lys Gln Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys
180 185 190

Ala Thr Asp Trp Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu
195 200 205

His Ala Ser Phe Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr
210 215 220

Lys Gly Pro Trp Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly
225 230 235 240

Gln Thr Ile Lys Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp
245 250 255

Val Ser Trp Glu Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg
260 265 270

Thr Trp Asp Ala Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile
275 280 285

Lys Glu Leu Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
290 295 300

<210> 39

<211> 179

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 39

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys

1 5 10 15

Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn

20 25 30

Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly

35 40 45

Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp

50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn

65 70 75 80

Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser

85 90 95

Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr

100 105 110

Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp

115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg

130 135 140

Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe

145 150 155 160

Lys Glu Leu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys

165 170 175

Trp Lys Lys

<210> 40

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 40

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys

1 5 10 15
 Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn
 20 25 30
 Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly
 35 40 45
 Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp

 50 55 60
 Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn
 65 70 75 80
 Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser
 85 90 95
 Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr
 100 105 110
 Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp

 115 120 125
 Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg
 130 135 140
 Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe
 145 150 155 160
 Lys Glu Leu Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 165 170

<210> 41

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 41

Met Ser Ile Ile Met Glu Val Ala Thr Met Gln Ala Lys Leu Thr Lys
 1 5 10 15
 Asn Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Thr Ser Glu Gly Lys Gln Phe Asn
 20 25 30
 Val Asp Leu Trp Tyr Gly Phe Gln Cys Phe Asp Tyr Ala Asn Ala Gly

35 40 45
Trp Lys Val Leu Phe Gly Leu Leu Leu Lys Gly Leu Gly Ala Lys Asp
50 55 60

Ile Pro Phe Ala Asn Asn Phe Asp Gly Leu Ala Thr Val Tyr Gln Asn
65 70 75 80
Thr Pro Asp Phe Leu Ala Gln Pro Gly Asp Met Val Val Phe Gly Ser
85 90 95
Asn Tyr Gly Ala Gly Tyr Gly His Val Ala Trp Val Ile Glu Ala Thr
100 105 110
Leu Asp Tyr Ile Ile Val Tyr Glu Gln Asn Trp Leu Gly Gly Gly Trp
115 120 125

Thr Asp Gly Ile Glu Gln Pro Gly Trp Gly Trp Glu Lys Val Thr Arg
130 135 140
Arg Gln His Ala Tyr Asp Phe Pro Met Trp Phe Ile Arg Pro Asn Phe
145 150 155 160
Lys Glu Leu Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
165 170 175

<210> 42

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 42

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys

1 5 10 15
Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
20 25 30
His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala
35 40 45
Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly
50 55 60

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp

65 70 75 80

Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys

85 90 95

Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala

100 105 110

Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr

115 120 125

Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Gly Lys

130 135 140

Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln

145 150 155 160

Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp

165 170 175

Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe

180 185 190

Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp

195 200 205

Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys

210 215 220

Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu

225 230 235 240

Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala

245 250 255

Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Glu Leu Arg

260 265 270

Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

275 280 285

<210> 43

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 43

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys

1 5 10 15

Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met

20 25 30

His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala

35 40 45

Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly

50 55 60

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp

65 70 75 80

Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys

85 90 95

Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala

100 105 110

Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr

115 120 125

Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Gly Lys

130 135 140

Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln

145 150 155 160

Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp

165 170 175

Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe

180 185 190

Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp

195 200 205

Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys

210 215 220

Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu
 225 230 235 240
 Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala
 245 250 255
 Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Glu Leu Arg
 260 265 270
 Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 275 280
 <210> 44
 <211> 284
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 44

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys
 1 5 10 15
 Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
 20 25 30
 His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala
 35 40 45
 Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly
 50 55 60
 Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp
 65 70 75 80
 Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys
 85 90 95
 Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala
 100 105 110
 Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr
 115 120 125
 Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Gly Lys
 130 135 140

Leu Glu Val Ser Lys Ala Ala Thr Ile Lys Gln Ser Asp Val Lys Gln
 145 150 155 160
 Glu Val Lys Lys Gln Glu Ala Lys Gln Ile Val Lys Ala Thr Asp Trp
 165 170 175
 Lys Gln Asn Lys Asp Gly Ile Trp Tyr Lys Ala Glu His Ala Ser Phe
 180 185 190
 Thr Val Thr Ala Pro Glu Gly Ile Ile Thr Arg Tyr Lys Gly Pro Trp
 195 200 205
 Thr Gly His Pro Gln Ala Gly Val Leu Gln Lys Gly Gln Thr Ile Lys
 210 215 220
 Tyr Asp Glu Val Gln Lys Phe Asp Gly His Val Trp Val Ser Trp Glu
 225 230 235 240
 Thr Phe Glu Gly Glu Thr Val Tyr Met Pro Val Arg Thr Trp Asp Ala
 245 250 255
 Lys Thr Gly Lys Val Gly Lys Leu Trp Gly Glu Ile Lys Glu Leu Gly
 260 265 270
 Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 275 280
 <210> 45
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Polypeptide construct
 <400> 45
 Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys
 1 5 10 15

 Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
 20 25 30
 His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala
 35 40 45
 Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly
 50 55 60

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp
65 70 75 80

Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys

85 90 95

Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala

100 105 110

Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr
115 120 125

Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Glu Leu

130 135 140

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
145 150 155 160

<210> 46

<211> 153

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide construct

<400> 46

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys
1 5 10 15

Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
20 25 30

His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala

Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp
65 70 75 80

Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys

85 90 95

Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala

100 105 110
Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr
115 120 125
Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Glu Leu
130 135 140
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
145 150
<210> 47
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> Polypeptide construct
<400> 47

Met Ala Ala Thr His Glu His Ser Ala Gln Trp Leu Asn Asn Tyr Lys
1 5 10 15
Lys Gly Tyr Gly Tyr Gly Pro Tyr Pro Leu Gly Ile Asn Gly Gly Met
20 25 30
His Tyr Gly Val Asp Phe Phe Met Asn Ile Gly Thr Pro Val Lys Ala
35 40 45
Ile Ser Ser Gly Lys Ile Val Glu Ala Gly Trp Ser Asn Tyr Gly Gly
50 55 60

Gly Asn Gln Ile Gly Leu Ile Glu Asn Asp Gly Val His Arg Gln Trp
65 70 75 80
Tyr Met His Leu Ser Lys Tyr Asn Val Lys Val Gly Asp Tyr Val Lys
85 90 95
Ala Gly Gln Ile Ile Gly Trp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ser Thr Ala
100 105 110
Pro His Leu His Phe Gln Arg Met Val Asn Ser Phe Ser Asn Ser Thr
115 120 125

Ala Gln Asp Pro Met Pro Phe Leu Lys Ser Ala Gly Tyr Gly Glu Leu
130 135 140
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

145	150	155	
<210>	48		
<400>	48		
000			
<210>	49		
<400>	49		
000			
<210>	50		
<211>	981		
<212>	DNA		
<213>	Artificial		
<220><223>	Polynucleotide		
<400>	50		
atgctgaaac	atatttactc	caaccacatt	aaaggtaaca
aatcacagc	ccctaaaccg	60	
tcaattcagg	gcgtgggtgat	ccacaacgat	tatggctcaa
tgacccttc	acagtacctg	120	
ccttggctgt	acgctcgcga	aaacaacggt	acacatgtga
atggctgggc	ctcagtgtat	180	
gccaatcgca	acgagggtgct	gtgggtatcat	cctacagact
acgtggaatg	gcactgcggc	240	
aaccaatggg	ccaacgccaa	cctgatcggc	tttgaagttt
gcgaatcata	tcttggtcgc	300	
atctcagaca	aactgtttct	ggaaaacgag	gaagccacac
tgaaagtagc	tgccgacgtg	360	
atgaaatcgt	atggcctgcc	tgtgaatcgc	aacacagtgc
gcctgcacaa	cgaattttc	420	
ggtacatcat	gccctcatcg	ttcattgggac	ctgcacgtgg
gcaaaggcga	gccttatacc	480	
acaacaaata	tcaataaaat	gaaagattat	ttcattaaac
ggattaaaca	ctactatgac	540	
ggtggcaaac	tggaagttag	caaagcagcc	accattaaac
agagtgatgt	taacaagaa	600	
gtgaaaaaac	aagaggccaa	acaaattgtg	aaagccaccg
atttgaaaca	gaacaaagat	660	
ggcatctggt	ataaagcaga	acatgccagc	tttaccgtga
ccgcaccgga	aggcattatt	720	
accggttata	aaggtccgtg	gaccggtcac	ccgcaggcag
gcgtgctgca	gaaaggtcag	780	
accatcaaat	atgatgaagt	gcagaaatth	gatggccatg
tttgggttag	ctgggaaacc	840	
tttgaaggtg	aaaccgttta	tatgccggtt	cgtacctggg
atgcaaaaac	cggtaaagtt	900	
ggtaaactgt	ggggtgagat	taaagagctc	cgccagatca
aaatttggtt	tcagaatcgt	960	
cgcatgaaat	ggaaaaaata	a	981
<210>	51		
<211>	960		

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 51

atgctgaaac atatttactc caaccacatt aaaggtaaca aaatcacagc ccctaaaccg	60
tcaattcagg gcgtggatgat ccacaacgat tatggctcaa tgaccccttc acagtacctg	120
ccttggctgt acgctcgcga aaacaacggt acacatgtga atggctgggc ctgagtgtat	180
gccaatcgca acgaggtgct gtggtatcat cctacagact acgtggaatg gcaactgcggc	240
aaccaatggg ccaacgcca cctgatcggc tttgaagttt gcgaatcata tcctggtcgc	300
atctcagaca aactgtttct ggaaaacgag gaagccacac tgaaagtagc tgccgacgtg	360
atgaaatcgt atggcctgcc tgtgaatgc aacacagtgc gcctgcacaa cgaatttttc	420
ggtacatcat gccctcatcg ttcatgggac ctgcacgtgg gcaaaggcga gccttatacc	480
acaacaata tcaataaaat gaaagattat ttcattaaac ggattaaaca ctactatgac	540
ggtggcaaac tggaagttag caaagcagcc accattaaac agagtgatgt taaacaagaa	600
gtgaaaaaac aagaggccaa acaaatgtg aaagccaccg attggaaaca gaacaaagat	660
ggcatctggt ataaagcaga acatgccagc ttaccgtga ccgcaccgga aggcattatt	720
accggttata aaggctcgtg gaccggtcat ccgcaggcag gcgtgctgca gaaaggtcag	780
accatcaaat atgatgaagt gcagaaattt gatggccatg tttgggttag ctgggaaacc	840
tttgaaggtg aaaccgttta tatgccggtt cgtacctggg atgcaaaaac cggtaaagtt	900
ggtaaactgt ggggtgagat taaagagctc cgtcgtcgtc gccgtcggcg tcgtcgttaa	960

<210> 52

<211> 972

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 52

atgctgaaac atatttactc caaccacatt aaaggtaaca aaatcacagc ccctaaaccg	60
tcaattcagg gcgtggatgat ccacaacgat tatggctcaa tgaccccttc acagtacctg	120
ccttggctgt acgctcgcga aaacaacggt acacatgtga atggctgggc ctgagtgtat	180
gccaatcgca acgaggtgct gtggtatcat cctacagact acgtggaatg gcaactgcggc	240
aaccaatggg ccaacgcca cctgatcggc tttgaagttt gcgaatcata tcctggtcgc	300
atctcagaca aactgtttct ggaaaacgag gaagccacac tgaaagtagc tgccgacgtg	360

atgaaatcgt atggcctgcc tgtgaatcgc aacacagtgc gcctgcacaa cgaatttttc 420
 ggtacatcat gccctcatcg ttcattgggac ctgcacgtgg gcaaaggcga gccttatacc 480
 acaacaata tcaataaaat gaaagattat ttcattaaac ggattaaaca ctactatgac 540

ggtggcaaac tggaagttag caaagcagcc accattaaac agagtgatgt taaacaagaa 600
 gtgaaaaaac aagaggccaa acaaattgtg aaagccaccg attggaaaca gaacaaagat 660
 ggcatctggt ataaagcaga acatgccagc tttaccgtga ccgcaccgga aggcattatt 720
 acccgttata aaggtccgtg gaccggtcat ccgcaggcag gcgtgctgca gaaaggtcag 780
 accatcaaat atgatgaagt gcagaaatth gatggccatg tttgggttag ctgggaaacc 840
 tttgaaggtg aaaccgttta tatgccggtt cgtacctggg atgcaaaaac cggtaaagtt 900
 ggtaactgt ggggtgagat taaagagctc ggtcgtaaaa aacgtcgtca gcgtcgtcgt 960

ccgcctcagt aa 972

<210> 53

<211> 600

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 53

atgctgaaac atattttactc caaccacatt aaaggttaaca aaatcacagc ccctaaccg 60
 tcaattcagg gcgtgggtgat ccacaacgat tatggctcaa tgacccttc acgtacctg 120
 ccttggctgt acgtcgcga aaacaacggt acacatgtga atggctgggc ctcagtgat 180
 gccaatcgca acgaggtgct gtggtatcat cctacagact acgtggaatg gcaactgcggc 240
 aaccaatggg ccaacgcaa cctgatcggc tttgaagttt gcgaatcata tcctggtcgc 300

atctcagaca aactgtttct ggaaaacgag gaagccacac tgaaagtagc tgccgacgtg 360
 atgaaatcgt atggcctgcc tgtgaatcgc aacacagtgc gcctgcacaa cgaatttttc 420
 ggtacatcat gccctcatcg ttcattgggac ctgcacgtgg gcaaaggcga gccttatacc 480
 acaacaata tcaataaaat gaaagattat ttcattaaac ggattaaaca ctactatgac 540
 ggtgagctcc gccagatcaa aatttggttt cagaatcgtc gcatgaaatg gaaaaataa 600

<210> 54

<211> 579

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 54

atgctgaaac atatttactc caaccacatt aaaggtaaca aaatcacagc ccctaaaccg	60
tcaattcagg gcgtggtgat ccacaacgat tatggctcaa tgacccttc acagtacctg	120
ccttggctgt acgctcgca aaacaacggt acacatgtga atggctgggc ctcagtgat	180
gccaatcgca acgaggtgct gtggtatcat cctacagact acgtggaatg gcactgcggc	240
aaccaatggg ccaacgcca cctgatcggc tttgaagttt gcgaatcata tcctggtcgc	300
atctcagaca aactgtttct ggaaaacgag gaagccacac tgaaagtagc tgccgacgtg	360
atgaaatcgt atggcctgcc tgtgaatcgc aacacagtgc gcctgcacaa cgaatttttc	420
ggtacatcat gccctcatcg ttcatgggac ctgcacgtgg gcaaaggcga gccttatacc	480
acaacaata tcaataaaat gaaagattat ttattaaac ggattaaaca ctactatgac	540
ggtgagctcc gtcgtcgtcg ccgtcggcgt cgtcgttaa	579

<210> 55

<211> 591

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 55

atgctgaaac atatttactc caaccacatt aaaggtaaca aaatcacagc ccctaaaccg	60
tcaattcagg gcgtggtgat ccacaacgat tatggctcaa tgacccttc acagtacctg	120
ccttggctgt acgctcgca aaacaacggt acacatgtga atggctgggc ctcagtgat	180
gccaatcgca acgaggtgct gtggtatcat cctacagact acgtggaatg gcactgcggc	240
aaccaatggg ccaacgcca cctgatcggc tttgaagttt gcgaatcata tcctggtcgc	300
atctcagaca aactgtttct ggaaaacgag gaagccacac tgaaagtagc tgccgacgtg	360
atgaaatcgt atggcctgcc tgtgaatcgc aacacagtgc gcctgcacaa cgaatttttc	420
ggtacatcat gccctcatcg ttcatgggac ctgcacgtgg gcaaaggcga gccttatacc	480
acaacaata tcaataaaat gaaagattat ttattaaac ggattaaaca ctactatgac	540
ggtgagctcg gtcgtaaaaa acgtcgtcag cgtcgtcgtc cgcctcagta a	591

<210> 56

<211> 924

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 56

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaaa tgagttcatt	60
gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtggta cggttttcag	120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaag gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg	180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcgatggcc tggccacagt ttatcaaaac	240
accctgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca	300
ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag	360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcatcgaac agcctggctg gggctgggag	420
aaagtgacac gccgtcaaca tgcctatgac ttccctatgt ggttcacccg tcctaatttc	480
aaagtggtga aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgttaaacia	540
gaagtgaata aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcca ccatgtgga acagaacaaa	600
gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg ttaccgcacc ggaaggcatt	660
attaccgtt ataaaggtc ttggaccgt catccgcagg caggcgtact gcagaaaggt	720
cagaccatta aatagatga agtgcagaaa ttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa	780
acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gttcgtacct gggatgcaaa aaccgtaaa	840
gtgggcaaac tgtgggtga aatcaagag ctccgccaga tcaaaatttg gtttcagaat	900
cgctcgatga aatggaaaa ataa	924

<210> 57

<211> 903

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 57

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaaa tgagttcatt	60
gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtggta cggttttcag	120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaag gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg	180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcgatggcc tggccacagt ttatcaaaac	240
accctgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca	300
ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag	360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcatcgaac agcctggctg gggctgggag	420
aaagtgacac gccgtcaaca tgcctatgac ttccctatgt ggttcacccg tcctaatttc	480

aaaggtggta aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgtaaaca
540
gaagtgaata aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcca ccgattggaa acagaacaaa
600
gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg ttaccgcacc ggaaggcatt
660

attaccgtt ataaagggtc gtggaccggt catccgcagg caggcgtact gcagaaaggt
720
cagaccatta aatacatga agtgcagaaa ttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa
780
acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gtctgtacct gggatgcaaa aaccggtaaa
840
gtgggcaaac tgtgggggtga aatcaaagag ctccgtcgtc gtcgccgtcg gcgtcgtcgt
900
taa
903

<210> 58

<211> 915

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 58

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaaa tgagttcatt
60

gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtgga cggttttcag
120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaaa gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg
180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcatggcc tggccacagt ttatcaaac
240
accttgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca
300
ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag
360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcatcgaac agcctggctg gggctgggag
420
aaagtacac gccgtcaaca tgcctatgac ttccctatgt ggttcacccg tcctaatttc
480

aaaggtggta aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgtaaaca
540
gaagtgaata aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcca ccgattggaa acagaacaaa
600
gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg ttaccgcacc ggaaggcatt
660
attaccgtt ataaagggtc gtggaccggt catccgcagg caggcgtact gcagaaaggt
720
cagaccatta aatacatga agtgcagaaa ttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa
780
acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gtctgtacct gggatgcaaa aaccggtaaa
840
gtgggcaaac tgtgggggtga aatcaaagag ctccgtcgtg aaaaacgtcg tcagcgtcgt
900

cgtcgcctc agtaa
915

<210> 59

<211> 540

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 59

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaa tgagttcatt	60
gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtggta cggttttcag	120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaaa gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg	180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcgatggcc tggccacagt ttatcaaac	240
accctgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca	300

ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag	360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcacgaac agcctggctg gggctgggag	420
aaagtacac gccgtcaaca tgcctatgac ttccctatgt ggttcacccg tcctaatttc	480
aaagagctcc gccagatcaa aatttgggtt cagaatcgtc gcatgaaatg gaaaaataa	540

<210> 60

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 60

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaa tgagttcatt	60
gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtggta cggttttcag	120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaaa gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg	180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcgatggcc tggccacagt ttatcaaac	240
accctgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca	300
ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag	360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcacgaac agcctggctg gggctgggag	420
aaagtacac gccgtcaaca tgcctatgac ttccctatgt ggttcacccg tcctaatttc	480
aaagagctcc gtcgtcgtcg ccgtcggcgt cgtcgtaa	519

<210> 61

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 61

atgtccatta tcatggaagt ggccacaatg caagccaaac tgacaaaaaa tgagttcatt	60
gagtggctga aaacgtccga gggtaaacag ttcaacgtgg acctgtggtg cggttttcag	120
tgtttcgact acgccaacgc tggctggaaa gtgctgttcg gcctgctgct gaaaggcctg	180
ggagccaaag acatcccttt tgcaacaat ttcgatggcc tggccacagt ttatcaaaac	240
acccctgact ttctggccca accaggcgac atggtggtgt ttggttctaa ttatggcgca	300
ggctatggcc acgtagcctg ggtgatcgaa gccacactgg actacattat tgtttatgag	360
caaaactggc tgggaggcgg atggacagac ggcatcgaac agcctggctg gggctgggag	420
aaagtgcac gccgtcaaca tgcctatgac ttcctatgt ggttcacccg tcctaatttc	480
aaagagctcg gtcgtaaaaa acgtcgtcag cgtcgtcgtc cgcctcagta a	531

<210> 62

<211> 864

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 62

atggcagcca cacatgaaca ctctgccccaa tggtgaaca actacaaaaa aggtacggt	60
tatggccctt acctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg	120
aacatcggca ccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtca	180
aactatggcg gtggcaacca gatcggctctg atcgagaacg atggtgtgca ccgccaatgg	240
tacatgcacc tgcctaaata caacgttaaa gttggtgact acgtgaaagc aggccagatt	300
atcggctggt caggttcaac cggttattca acagccctc atctgcactt ccaacgcatg	360
gtgaatagtt ttagtaattc taccgtcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt	420
tatggtggca aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgtaaacaa	480
gaagtgaata aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcga ccgattggaa acagaacaaa	540
gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg tgaccgcacc ggaaggcatt	600
attaccggtt ataaagggtc gtggaccggt catccgcagg caggcgtgct gcagaaaggt	660
cagaccatca aatatgatga ggtgcagaaa tttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa	720
acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gttcgtacct gggatgcaaa aaccggtaaa	780
gtgggtaaac tgtgggtgta aatcaaagag ctccgccaga tcaaaatttg gtttcagaat	840

cgtcgcatga aatggaaaaa ataa 864

<210> 63

<211> 843

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 63

atggcagcca cacatgaaca ctctgcccaa tggctgaaca actacaaaaa aggctacggt 60

tatggccctt accctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg 120

aacatcggca cccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtca 180

aactatggcg gtggcaacca gatcggctctg atcgagaacg atggtgtgca ccgccaatgg 240

tacatgcacc tgcctaaata caacgttaaa gttggtgact acgtgaaagc aggccagatt 300

atcggctggt caggttcaac cggttattca acagccctc atctgcactt ccaacgcatg 360

gtgaatagtt ttagtaattc taccgctcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt 420

tatggtggca aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgtaaacaa 480

gaagtgaaaa aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcga ccgattggaa acagaacaaa 540

gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg tgaccgcacc ggaaggcatt 600

attaccggtt ataaaggctc gtggaccggt catccgcagg caggcgtgct gcagaaaggt 660

cagaccatca aatatgatga ggtgcagaaa ttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa 720

acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gttcgtacct gggatgcaaa aaccggtaaa 780

gtgggtaaac tgtggggtga aatcaaagag ctccgtcgtc gtcgccgtcg gcgtcgtcgt 840

taa 843

<210> 64

<211> 855

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 64

atggcagcca cacatgaaca ctctgcccaa tggctgaaca actacaaaaa aggctacggt 60

tatggccctt accctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg 120

aacatcggca cccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtca 180

aactatggcg gtggcaacca gatcggctctg atcgagaacg atggtgtgca ccgccaatgg 240

tacatgcacc tgcctcaata caacgttaaa gttggtgact acgtgaaagc aggccagatt 300
atcggtcgtt cagggttcaac cgggttattca acagcccttc atctgcactt ccaacgcatg 360

gtgaatagtt ttagtaattc taccgctcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt 420
tatggtggca aactggaagt tagcaaagca gcaaccatta aacagtccga tgttaacaa 480
gaagtgaata aacaagaggc caaacaatt gtgaaagcga ccgattggaa acagaacaaa 540
gatggcattt ggtataaagc agaacatgcc agctttaccg tgaccgcacc ggaaggcatt 600
attaccggtt ataaagggtc gtggaccggt catccgcagg caggcgtgct gcagaaaggt 660
cagaccatca aatatgatga ggtgcagaaa ttgatggcc atgtttgggt tagctgggaa 720
acctttgaag gtgaaaccgt ttatatgccg gttcgtacct gggatgcaaa aaccggtaaa 780

gtgggttaaac tgtggggiga aatcaaagag ctccgtcgta aaaaacgtcg tcagcgtcgt 840
cgccgccttc agtaa 855

<210> 65
<211> 483
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Polynucleotide
<400> 65

atggcagcca cacatgaaca ctctgcccaa tggctgaaca actacaaaa aggctacggt 60
tatggccctt accctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg 120
aacatcggca cccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtca 180
aactatggcg gtggcaacca gatcggctctg atcgagaacg atggtgtgca ccgccaatgg 240

tacatgcacc tgcctcaata caacgttaaa gttggtgact acgtgaaagc aggccagatt 300
atcggtcgtt cagggttcaac cgggttattca acagcccttc atctgcactt ccaacgcatg 360
gtgaatagtt ttagtaattc taccgctcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt 420
tatggtgagc tccgccagat caaaatttgg tttcagaatc gtcgcatgaa atggaaaaaa 480
taa 483

<210> 66
<211> 462
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Polynucleotide
<400> 66

atggcagcca cacatgaaca ctctgccc aa tggctgaaca actacaaaaa aggctacggt 60

tatggccctt accctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg 120

aacatcgga cccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtea 180

aactatggcg gtggcaacca gatcggctcg atcgagaacg atggltgtgca cgcceaatgg 240

tacatgcacc tgtccaaata caacgttaaa gttgggtgact acgtgaaagc aggccagatt 300

atcggtcgtt caggttcaac cggttattca acagcccctc atctgcactt ccaacgcatg 360

gtgaatagtt ttagtaattc taccgtcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt 420

tatggtgagc tccgtcgtcg tcgccgtcgg cgtcgtcgtt aa 462

<210> 67

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Polynucleotide

<400> 67

atggcagcca cacatgaaca ctctgccc aa tggctgaaca actacaaaaa aggctacggt 60

tatggccctt accctctggg cattaacggt ggcatgcact acggcgttga cttttttatg 120

aacatcgga cccctgtgaa agccattagc tcaggcaaaa tcgtggaagc cggttggtea 180

aactatggcg gtggcaacca gatcggctcg atcgagaacg atggltgtgca cgcceaatgg 240

tacatgcacc tgtccaaata caacgttaaa gttgggtgact acgtgaaagc aggccagatt 300

atcggtcgtt caggttcaac cggttattca acagcccctc atctgcactt ccaacgcatg 360

gtgaatagtt ttagtaattc taccgtcaa gatccgatgc cattcctgaa atctgccggt 420

tatggtgagc tcggtcgtaa aaaacgtcgt cagcgtcgtc gtcgcctca gtaa 474

<210> 68

<400> 68

000

<210> 69

<400> 69

000

<210> 70

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 70

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu

1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val

20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser

35

<210> 71

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 71

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly

20 25

<210> 72

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 72

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg

1 5 10

<210> 73

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 73

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val

1 5 10 15

Gly Arg

<210> 74

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 74

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys

1 5 10 15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg

20 25 30

<210> 75

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 75

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe

1 5 10 15

Val Gly Glu Ile Met Asn Ser

20

<210> 76

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 76

Gly Trp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Ala Ala His Val Gly Lys His Val

1 5 10 15

Gly Lys Ala Ala Leu Thr His Tyr Leu

20 25

<210> 77

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 77

Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys Arg

1	5	10	15
Val	Phe Asn Ala Ala	Glu Lys Ala Leu	Pro Val Val Ala Gly Ala Lys
	20	25	30
	Ala Leu Arg Lys		
	35		

<210> 78

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 78

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His

1	5	10	15
Thr	Arg Asp Ala Thr	Ile Gln Gly Leu Gly	Ile Pro Gln Gln Ala Ala
	20	25	30
	Asn Val Ala Ala Thr	Ala Arg Gly	
	35	40	

<210> 79

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 79

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His

1	5	10	15
Arg	Leu Leu Arg Lys		

20

<210> 80

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400

> 80

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His

1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala

20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg

35

<210> 81

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 81

Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr

1 5 10 15

Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln

20

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragement

<400> 82

Ala Asn Arg Pro Val Tyr Ile Pro Pro Pro Arg Pro Pro His Pro Arg

1 5 10 15

Leu

<210> 83

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 83

Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly

1 5 10 15

Val Ser Gly Leu Val Cys

20

<210> 84

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 84

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile

1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln

20

<210> 85

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 85

Lys Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr

1 5 10 15

Arg Ser Ser

<210> 86

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 86

Ile Trp Leu Thr Ala Leu Lys Phe Leu Gly Lys His Ala Ala Lys Lys

1 5 10 15

Leu Ala Lys Gln Gln Leu Ser Lys Leu

20 25

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 87

Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr Lys

1 5 10 15

Lys Cys

<210> 88

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 88

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu

1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln

20 25

<210> 89

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 89

Lys Thr Tyr Tyr Gly Thr Asn Gly Val His Cys Thr Lys Asn Ser Leu
 1 5 10 15
 Trp Gly Lys Val Arg Leu Lys Asn Met Lys Tyr Asp Gln Asn Thr Thr
 20 25 30
 Tyr Met Gly Arg Leu Gln Asp Ile Leu Leu Gly Trp Ala Thr Gly Ala
 35 40 45
 Phe Gly Lys Thr Phe His
 50

<210> 90

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Polypeptide fragment

<400> 90

Ala Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr
 1 5 10 15
 Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg
 20 25 30
 Leu Leu Arg Lys Gly Asn Tyr
 35

<210> 91

<211> 6628

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 91

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tccccctctag aaataatttt gtttaaacctt taagaaggag atatacatat gctgaaacat	120
atttactcca accacattaa aggttaacaaa atcacagccc ctaaaccgtc aattcagggc	180
gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg acccccttcac agtacctgcc ttggtgttac	240
gctcgcgaaa acaacggtac acatgtgaat ggtcgggcct cagtgtatgc caatcgcaac	300
gaggtgctgt ggtatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc	360

aacgccaacc tgatcggtt tgaagtttgc gaatcatatc ctggtcgcat ctgagacaaa 420

 ctgtttcttg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480
 ggctgcctg tgaatcgcaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540
 cctcatcggt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatc 600
 aataaaatga aagattattt cattaacagg attaaacact actatgacgg tggcaactg 660
 gaagttagca aagcagccac cattaacag agtgatgtta aacaagaagt gaaaaaaca 720
 gaggccaaac aaattgtgaa agccaccgat tggaaacaga acaaagatgg catctggtat 780
 aaagcagaac atgccagctt taccgtgacc gcaccggaag gcattattac ccgttataaa 840

 ggtccgtgga ccggtcatcc gcaggcaggc gtgctgcaga aaggtcagac catcaaatat 900
 gatgaagtgc agaaatttga tggccatgtt tgggttagct gggaaacctt tgaagtgaa 960
 accgtttata tgccggttcg tacctgggat gcaaaaaccg gtaaagttgg taaactgtgg 1020
 ggtgagatta aagagctccg ccagatcaaa atttggttc agaatcgtcg catgaaatgg 1080
 aaaaaataag gatccggtcg ctaacaaagc ccgaaaggaa gctgagttgg ctgctgccac 1140
 cgctgagcaa taactagcat aacccttgg ggctctaaa cgggtcttga ggggtttttt 1200
 gctgaaagga ggaactatat ccgatatcc cgcaagaggc ccggcagtac cggcataacc 1260

 aagcctatgc ctacagcatc cagggtgacg gtgccgagga tgacgatgag cgcattgtta 1320
 gatttcatac acggtgcctg actgcgttag caatttaact gtgataaact accgcattaa 1380
 agctagctta tcgatgataa gctgtcaaac atgagaatta attcttgaag acgaaagggc 1440
 ctctgatac gccatTTTT ataggttaat gtcatgataa taatggttc ttagacgtca 1500
 ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaaatacat 1560
 tcaaataatgt atccgctcat gagacaataa cctgataaa tgcttcaata atattgaaaa 1620
 aggaagagta tgagtattca acatttcctg gtgcacctta ttcctttttt tgcggcattt 1680

 tgccttctg tttttgctca ccagaaacg ctggtgaaag taaaagatgc tgaagatcag 1740
 ttgggtgcac gagtgggtta catgcaactg gatctcaaca gcggtagat ccttgagagt 1800
 ttctgccccg aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctgct atgtggcgcg 1860
 gtattatccc gtgttgacgc cgggcaagag caactcggtc gccgcataca ctattctcag 1920
 aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta 1980
 agagaattat gcagtgtgc cataacatg agtgataaca ctgcggccaa cttacttctg 2040
 acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg ggatcatgta 2100

actcgcttg atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac 2160
accacgatgc ctgcagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg cgaactactt 2220
actctagctt cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaagt tgcaggacca 2280
cttctgcgtc cggcccttcc ggctggctgg ttatttctg ataatctgg agccggtgag 2340
cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta 2400
gttatctaca cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca gatcgtgag 2460
ataggcgcct cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc atataactt 2520

tagattgatt taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat cctttttgat 2580
aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta 2640
gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa 2700
acaaaaaac caccgctacc agcgttggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt 2760
tttccgaagg taactggctt cagcagagcg cagatacaca atactgtcct tctagttag 2820
ccgtagttag gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta 2880
atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gtggactca 2940

agacgatagt taccggataa ggcgagcgg tcgggctgaa cgggggggtc gtgcacacag 3000
cccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa 3060
agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga 3120
acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc 3180
gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc 3240
ctatggaaaa acgccagcaa cgcgcccttt ttacgggttc tggccttttg ctggcctttt 3300
gctcacatgt tctttcctgc gttatccctt gattctgtgg ataaccgtat taccgccttt 3360

gagtgagctg ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcagatc agtgagcgag 3420
gaagcggaag agcgctgat gcggtatatt ctccttacgc atctgtgcgg tatttcacac 3480
cgcaatggtg cactctcagt acaatctgct ctgatgccgc atagttaagc cagtatacac 3540
tccgctatcg ctacgtgact gggtcattgg tgcgccccga caccgcgcaa caccgctga 3600
cgcgccctga cgggcttctc tgctcccggc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc 3660
cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcacaccg aaacgcgcga ggcagctgcg 3720
gtaaagctca tcagcgtggt cgtgaagcga ttcacagatg tctgcctgtt catccgcgtc 3780

cagctcgttg agtttctcca gaagcgtaa tgtctgctt ctgataaagc gggccatgtt 3840
aaggcggtt ttttctgtt tggtcactga tgcctccgtg taagggggat ttctgttcat 3900
gggggtaatg ataccgatga aacgagagag gatgctcacg atacgggtta ctgatgatga 3960

acatgcccgg ttactggaac gttgtgaggg taaacaactg gcggtatgga tgcggcggga 4020
 ccagagaaaa atcactcagg gtcaatgcca gcgcttcgtt aatacagatg taggtgttcc 4080
 acagggtagc cagcagcatc ctgcgatgca gatccggaac ataatggtgc agggcgctga 4140
 ctcccgctt tccagacttt acgaaacacg gaaaccgaag accattcatg ttgttgctca 4200

 ggtcgcagac gttttgcagc agcagtcgct tcacgttcgc tcgctatcg gtgattcatt 4260
 ctgctaacca gtaaggcaac cccgccagcc tagccgggtc ctcaacgaca ggagcacgat 4320
 catgcgacc cgtggccagg acccaacgct gcccagatg cgccgcgtgc ggctgctgga 4380
 gatggcggac gcgatggata tgtttcgcca agggttggtt tgcgcattca cagttctccg 4440
 caagaattga ttggctccaa ttcttggagt ggtgaatccg ttagcgaggt gccgccggct 4500
 tccattcagg tcgaggtggc ccggctccat gcaccgcgac gcaacgcggg gaggcagaca 4560
 aggtataggc cggcgcctac aatccatgcc aacccttcc atgtgctcgc cgaggcgga 4620

 taaatcgccg tgacgatcag cggccaatg atcgaagtta ggctggaag agccgcgagc 4680
 gatccttgaa gctgtccctg atggtcgtca tctacctgcc tggacagcat ggcctgcaac 4740
 gcgggcatcc cgatgccgc ggaagcgaga agaatacataa tggggaaggc catccagcct 4800
 cgctgcga acgccagcaa gacgtagccc agcgcgtcgg ccgccatgcc ggcgataatg 4860
 gcctgcttct cgccgaaacg tttggtggcg ggaccagtga cgaaggcttg agcgagggcg 4920
 tgcaagattc cgaataccgc aagcgacagg ccgatcatcg tcgctcca gcgaaagcgg 4980
 tcctcgcca aaatgaccca gagcgtgcc ggcacctgtc ctacgagttg catgataaag 5040

 aagacagtca taagtgcggc gacgatagtc atgccccgcg cccaccgga ggagctgact 5100
 gggttgaagg ctctcaagg catcggtcga gatcccggtg cctaatagt gagctaactt 5160
 acattaattg cgttgcgtc actgcccgtt tccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg 5220
 cattaatgaa tcggccaacg cgccgggaga ggcggtttgc gtattggcg ccagggtggt 5280
 ttttctttt accagtgaga cgggcaacag ctgattgccc ttcaccgct ggccctgaga 5340
 gaggtcagc aagcgggtcca cgctggtttg cccagcagg cgaatacct gtttgatggt 5400
 ggttaacggc gggatataac atgagctgtc ttcggtatcg tcgtatcca ctaccgagat 5460

 atccgcacca acgcgcagcc cggactcgtt aatggcgcgc attgcgcca gcgccatctg 5520
 atcgttgga accagcatcg cagtgggaac gatgccctca ttcagcattt gcatggtttg 5580
 ttgaaaaccg gacatggcac tccagtcgcc ttcctgtcc gctatcggt gaatttgatt 5640
 gcgagtgaga tatttatgcc agccagccag acgcagacgc gccgagacag aacttaatgg 5700
 gcccgtaac agcgcgattt gctggtgacc caatgcgacc agatgctcca cggcagtcg 5760
 cgtaccgtct tcatgggaga aaataatact gttgatgggt gtcgtgtcag agacatcaag 5820

aaataacgcc ggaacattag tgcaggcagc ttccacagca atggcatcct ggtcatccag 5880

cggatagtta atgacagcc cactgacgcg ttgcgcgaga agattgtgca ccgccgttt 5940

acaggettgc acgccgttc gttctacat cgacaccacc acgtggcac ccagttgatc 6000

ggcgcgagat ttaatcgccg cgacaatttg cgacggcgcg tgcaggcca gactggaggt 6060

ggcaacgcca atcagcaacg actgtttgcc cgccagtgt tgtgccacgc ggttgggaat 6120

gtaattcagc tccgcatcg ccgtttccac tttttccgc gttttcgag aaacgtggt 6180

ggcctggttc accacgcggg aaacggctcg ataagagaca ccggcactact ctgcgacatc 6240

gtataacgtt actggtttca cattcaccac cctgaattga ctctcttcg ggcgctatca 6300

tgccataccg cgaaagggtt tgcgccattc gatggtgtcc gggatctcga cgctctccct 6360

tatgcgactc ctgcattagg aagcagccca gtagtaggtt gaggccgttg agcaccgccg 6420

ccgaaggaa tgggtgatgc aaggagatgg cgccaacag tccccggcc acggggcctg 6480

ccaccatacc cagccgaaa caagcgtca tgagcccgaa gtggcgagcc cgatcttccc 6540

catcggtgat gtcggcgata taggcgccag caaccgcacc tgtggcgccg gtgatgccgg 6600

ccacgatgcg tccggcgtag aggatcga 6628

<210> 92

<211> 6607

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 92

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60

tccctctag aaataatttt gtttaaacct taagaaggag atatacatat gctgaaacat 120

atttactcca accacattaa aggttaacaaa atcacagccc ctaaaccgtc aattcagggc 180

gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg accccttcac agtacctgcc ttggtgttac 240

gctcgcgaaa acaacggtac acatgtgaat ggctgggcct cagtgtatgc caatcgcaac 300

gaggtgctgt ggtatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc 360

aacgccaacc tgatcggtt tgaagtttgc gaatcatatc ctggtcgcat ctgagacaaa 420

ctgtttctgg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480

ggcctgcctg tgaatcgaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540

cctcatcggt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatc 600

aataaaatga aagattatct cattaaacgg attaaacact actatgacgg tggcaactg 660

gaagttagca aagcagccac cattaacag agt gatgta aacaagaagt gaaaaaaca	720
gaggccaaac aaattgtgaa agccaccgat tggaaacaga acaaatgg catctggtat	780
aaagcagaac atgccagctt taccgtgacc gcaccggaag gcattattac ccgttataaa	840
ggtccgtgga ccggtcatcc gcaggcaggc gtgctgcaga aaggtcagac catcaaatat	900
gatgaagtgc agaaatttga tggccatgtt tgggttagct gggaaacctt tgaagtgaa	960
accgtttata tgcgggttcg tacctgggat gcaaaaaccg gtaaatgttg taaactgtgg	1020
ggtgagatta aagagctccg tcgtcgtcgc cgtcggcgtc gtcgttaagg atccggctgc	1080
taacaaagcc cgaaggaag ctgagttggc tgcgtccacc gctgagcaat aactagcata	1140
accccttggg gcctctaac gggctttgag gggttttttg ctgaaaggag gaactatc	1200
cggatatccc gcaagaggcc cggcagtacc ggcataacca agcctatgcc tacagcatcc	1260
agggtgacgg tgccgaggat gacgatgagc gcattgttag atttcataca cggcgcctga	1320
ctgcgttagc aatttaactg tgataaacta ccgcattaaa gctagcttat cgatgataag	1380
ctgtcaaaca tgagaattaa ttcttgaaga cgaagggcc tcgtgatacg cctattttta	1440
taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat	1500
gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg	1560
agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa	1620
catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt gccttctgt ttttctcac	1680
ccagaaacgc tggtagaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac	1740
atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaactttt	1800
ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccg tgttgacgcc	1860
gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggg tgagtactca	1920
ccagtacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc	1980
ataacctga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag	2040
gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa	2100
ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgcagcaatg	2160
gcaacaacgt tgcgcaaac attactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa	2220
ttaatagact ggaatggaggc ggataaagt gtgaggaccac ttctgcgtc gcccttccg	2280
gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggatcatt	2340
gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt	2400
caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga taggtgcctc actgattaag	2460

cattggtaac tgcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat 2520

ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 2580

taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct 2640

tgagatcctt ttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgttacca 2700

gcggtgggtt gtttgccga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc 2760

agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc 2820

aagaactctg tagcaccgcc tacatacttc gctctgctaa tcctgttacc agtggctgct 2880

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag 2940

gcgagcgggt cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 3000

tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg 3060

agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggctcggaa caggagagcg cagcagggag 3120

cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtctgtcgc gggttcgcca cctctgactt 3180

gagcgtcgat ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 3240

gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg ctacatggt ctttctgcg 3300

ttatccctg attctgtgga taacctatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc 3360

cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcggaaga gcgcctgatg 3420

cggtattttc tccttacgca tctgtgcggt atttcacacc gcaatggtgc actctcagta 3480

caatctgctc tgatgccga tagttaagcc agtatacact ccgctatcgc tacgtgactg 3540

ggtcattggt gcgccccgac acccgccaac acccgctgac gcgcctgac gggcttgtct 3600

gtcccgga tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag 3660

gttttcaccg tcatcaccga aacgcgcgag gcagctgcgg taaagctcat cagcgtggtc 3720

gtgaagcgtat tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agtcgttga gtttctccag 3780

aagcgttaat gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta agggcgggtt tttcctgttt 3840

ggtcactgat gcctccgtgt aagggggatt tctgttcattg ggggtaatga taccgatgaa 3900

acgagagagg atgctcacga tacgggttac tgatgatgaa catgcccgtt tactggaacg 3960

ttgtgagggg aaacaactgg cggatatgat gcggcgggac cagagaaaaa tactcaggg 4020

tcaatgccag cgcttcgtta atacagatgt agtggttcca cagggtagcc agcagcatcc 4080

tgcatgcag atccggaaca taatggtgca gggcgtgac ttccgcgttt ccagacttta 4140

cgaaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt tgttgctcag gtcgcagacg ttttcagca 4200

gcagtcgctt cacgttcgct cgcgtatcgg tgattcattc tgctaaccag taaggcaacc 4260
ccgccagcct agccgggtcc tcaacgacag gacgacgac atgcgcaccc gtggccagga 4320
cccaacgctg cccgagatgc gccgcgtgcg gctgctggag atggcggacg cgatggatat 4380
gttctgccaa ggggttggtt gcgcattcac agttctccgc aagaattgat tggctccaat 4440
tcttgagtg gtgaatccgt tagcgagggt cgcggcgtt ccattcaggt cgaggtggcc 4500
cggtccatg caccgcgacg caacgcgggg aggcagacaa ggtatagggc ggcgcctaca 4560
atccatgcca acccgttcca tgtgctcgcc gaggcggcat aaatcgccgt gacgatcagc 4620

ggccaatga tcgaagttag gctggtgaaga gccgcgagcg atccttgaag ctgtccctga 4680
tggtcgtcat ctacctgctt ggacagcatg gctgcaacg cgggcatccc gatgccgccg 4740
gaagcgagaa gaatcataat ggggaaggcc atccagcctc gcgtcgcgaa cgccagcaag 4800
acgtagccca gcgcgtcgcc gcccatgccg gcgataatgg cctgcttctc gccgaaacgt 4860
ttggtggcgg gaccagtgc gaaggcttga gcgagggcgt gcaagattcc gaataccgca 4920
agcgacagcg cgatcatcgt cgcgtccag cgaaagcggc cctcgccgaa aatgaccag 4980
agcgtgccc gcacctgtcc tacgagttgc atgataaaga agacagtcac aagtgcggcg 5040

acgatagtca tgccccgcgc ccaccggaag gagctgactg ggttgaaggc tctcaagggc 5100
atcggtcgag atcccgtgct ctaatgagtg agctaactta cattaattgc gttgcgtca 5160
ctgccgctt tcagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc attaatgaat cggccaacgc 5220
gcggggagag gcggtttgct tattgggcgc cagggtggtt tttcttttca ccagtgcagc 5280
gggcaacagc tgattgccct tcaccgctg gccctgagag agttgcagca agcggccac 5340
gtggtttgc cccagcagcg gaaaatcctg ttgatggtg gttaacggcg ggatataaca 5400
tgagctgtct tcggtatcgt cgtatccac taccgagata tccgcaccaa cgcgcagccc 5460

ggactcggta atggcgcgca ttgcgccag cgccatctga tcgttgcaa ccagcatcgc 5520
agtgggaacg atcccctcat tcagcatttg catggtttgt tgaaaaccgg acatggcact 5580
ccagtcgctt tccggttccg ctatcggtg aatttgattg cgagtgcgat atttatgcca 5640
gccagccaga cgcagacgag ccgagacaga acttaatggg cccgctaaca gcgcgatttg 5700
ctggtgacct aatgcgacca gatgtccac gccagtcgc gtaccgtctt catgggagaa 5760
aataatactg ttgatgggtg tctggtcaga gacatcaaga aataacgccg gaacattagt 5820
gcaggcagct tccacagcaa tggcatcctg gtcattccagc ggatagttaa tgatcagccc 5880

actgacgcgt tgccgcgagaa gattgtgcac cgcgccttta caggcttcga cgcgccttcg 5940
ttctaccatc gacaccacca cgctggcacc cagttgatcg gcgcgagatt taatcggcg 6000
gacaatttgc gacggcgctg gcagggccag actggagggtg gcaacgcaa tcagcaacga 6060

ctgtttgcc gccagttgtt gtgccacgcg gttgggaatg taattcagct cgcctatcgc 6120
cgcttccact ttttcccgcg ttttcgcaga aacgtggctg gcctgggtca ccacgcggga 6180
aacggctcga taagagacac cggcatactc tgcgacatcg tataacgtta ctggtttcac 6240
attcaccacc ctgaattgac tctcttcgg gcgctatcat gccataccgc gaaaggtttt 6300

gcgccattcg atggtgtccg ggatctcgac gctctccctt atgcgactcc tgcattagga 6360
agcagcccag tagtaggttg aggccgttga gcaccgccgc cgcaaggaat ggtgcatgca 6420
aggagatggc gcccaacagt ccccgccga cggggcctgc caccataccc acgccgaaac 6480
aagcgtcat gagccccgaag tggcgagccc gatcttcccc atcggtgatg tcggcgatat 6540
aggcgccagc aaccgcacct gtggcgccgg tgatgccggc cacgatgcgt ccggcgtaga 6600
ggatcga 6607

<210> 93

<211> 6619

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 93

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccccttag aaataatttt gtttaacctt taagaaggag atatacatat gctgaaacat 120
atttactcca accacattaa aggttaacaaa atcacagccc ctaaaccgtc aattcagggc 180
gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg accccttcac agtacctgcc ttggctgtac 240
gctcgcaaaa acaacggtag acatgtgaat ggctgggcct cagtgtatgc caatcgcaac 300
gagggtcgtg ggtatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc 360
aacgccaacc tgatcggttt tgaagtttgc gaatcatatc ctggtcgcat ctgagacaaa 420

ctgtttctgg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480
ggcctgcctg tgaatcgcaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540
cctcatcggt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatac 600
aataaaaatga aagattattt cattaacagg attaaacact actatgacgg tggcaactg 660
gaagtttagca aagcagccac cattaacag agtgatgtta aacaagaagt gaaaaaaca 720
gaggccaaac aaattgtgaa agccaccgat tggaaacaga acaaagatgg catctggtat 780
aaagcagaac atgccagctt taccgtgacc gcaccggaag gcattattac ccgttataaa 840

ggtccgtgga ccggtcatcc gcaggcaggc gtgctgcaga aaggtcagac catcaaatat 900

gatgaagtgc agaaatttga tggccatggt tgggttagct gggaacctt tgaagtgaa	960
accgtttata tgccggttcg tacctgggat gcaaaaaccg gtaaagttgg taaactgtgg	1020
ggtgagatta aagagctcgg tcgtaaaaaa cgtcgtcagc gtcgtcgtcc gcctcagtaa	1080
ggatccggct gctaacaaa cccgaaagga agctgagttg gctgctgcca ccgctgagca	1140
ataactagca taacccttg gggcctctaa acgggtcttg aggggttttt tgctgaaagg	1200
aggaactata tccggatata ccgcaagagg cccggcagta ccggcataac caagcctatg	1260
cctacagcat ccagggtgac ggtgccgagg atgacgatga gcgcattggt agatttcata	1320
cacggtgcct gactgcgtta gcaatttaac tgtataaac taccgatta aagctagctt	1380
atcgatgata agctgtcaaa catgagaatt aattcttgaa gacgaaaggg cctcgtgata	1440
cgctatttt tataggttaa tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact	1500
tttcggggaa atgtgcgcgg aacctctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg	1560
tatccgctca tgagacaata acctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt	1620
atgagtattc aacatttccg tgctgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttctt	1680
gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca	1740
cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc	1800
gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagtctctg tatgtggcgc ggtattatcc	1860
cgtgttgacg ccgggcaaga gcaactcggg cggcgcatat actattctca gaatgacttg	1920
gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta	1980
tgcaagtctg ccataaccat gagtataac actgcggcca acttacttct gacaacgatac	2040
ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt	2100
gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc acgagcgtga caccacgatg	2160
cctgcagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct	2220
tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc	2280
tcggcccttc cggttggtg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct	2340
cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac	2400
acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc	2460
tcactgatta agcattggta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat	2520
ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg	2580
acaaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccggt agaaaagatc	2640
aaaggatctt cttgagatcc tttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa	2700
ccaccgctac cagcgggtggg ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttcgaag	2760

gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtgtt gccgtagtta 2820
 ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgtta 2880
 ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg ggttggactc aagacgatag 2940

 ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acgggggggtt cgtgcacaca gccagccttg 3000
 gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg 3060
 ctccccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggttaagcg gcagggtcgg aacaggagag 3120
 cgcacgaggg agcttcagg gggaaacgcc tggatatctt atagtcctgt cgggtttcgc 3180
 cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa 3240
 aacgccagca acgcggcctt ttacaggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 3300
 ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct 3360

 gataccgctc gccgcagccg aacgaccgag cgcagcaggt cagttagcga ggaagcgga 3420
 gagcgctga tgcggtatct tctccttacg catctgtcgc gtatttcaca ccgaatggt 3480
 gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag ccagtataca ctccgctatc 3540
 gctacgtgac tgggtcatgg ctgcgccccg acaccgccca acaccgctg acgcgccttg 3600
 acgggcttgt ctgtccccg catccgctta cagacaagct gtgaccgtct cggggagctg 3660
 catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc gaaacgcgcg aggcagctgc ggtaaagctc 3720
 atcagcgtgg tcgtgaagcg attcacagat gtctgcctgt tcatccgctt ccagctcgtt 3780

 gagtttctcc agaagcgcta atgtctggct tctgataaag cgggccatgt taaggcggt 3840
 tttttcctgt ttggtcactg atgcctccgt gtaaggggga tttctgttca tgggggtaat 3900
 gataccgatg aaacgagaga ggatgctcac gatacgggtt actgatgatg aacatgcccg 3960
 gttactggaa cgttgtgagg gtaaacact ggcggtatgg atgcggcggg accagagaaa 4020
 aatcactcag ggtcaatgcc agcgttctgt taatacagat gtaggtgttc cacagggtag 4080
 ccagcagcat cctgcgatgc agatccggaa cataatggtg cagggcgctg acttccgct 4140
 ttccagactt tacgaaacac ggaaaccgaa gaccattcat gttgttgctc aggtcgcaga 4200

 cgttttgcag cagcagtcgc ttcacgttcg ctgcgctatc ggtgattcat tctgctaacc 4260
 agtaaggcaa ccccgccagc ctagccgggt cctcaacgac aggagcacga tcatgcgcac 4320
 ccgtggccag gacccaacgc tgcccagat gcgcgcgtg cggctgctgg agatggcgga 4380
 cgcgatggat atgttctgcc aagggttgggt ttgcgcattc acagttctcc gcaagaattg 4440
 attggtcca attcttgag tggtgaatcc gttagcgagg tgccgccgac ttccattcag 4500
 gtcgaggtgg cccggtcca tgcaccgca cgcaacgcgg ggaggcagac aaggtatagg 4560

gcggcgccta caatccatgc caaccggttc catgtgctcg ccgaggcggc ataaatcgcc 4620

gtgacgatca gcggtccaat gatcgaagtt aggctggtaa gagccgcgag cgatccttga 4680

agctgtccct gatggtcgtc atctacctgc ctggacagca tggcctgcaa cgcgggcatc 4740

ccgatgccgc cggaagcgag aagaatcata atggggaagg ccatccagcc tcgctgcgcg 4800

aacgccagca agacgtagcc cagcgcgtcg gccgccatgc cggcgataat ggcttgcctt 4860

tcgccgaaac gtttgggtgc gggaccagtgc acgaaggctt gagcgagggc gtgcaagatt 4920

ccgaataccg caagcgacag gccgatcatc gtcgcgtccc agcgaagcg gtcctcgccg 4980

aaaatgacct agagcgctgc cggcacctgt cctacgagtt gcatgataaa gaagacagtc 5040

ataagtgcgg cgacgatagt catgccccgc gccaccgga aggagctgac tgggttgaag 5100

gtcttcaagg gcatcggtcg agatcccgtt gcctaagag tgagctaact tacattaatt 5160

gcgttgcgt cactgccgcg ttccagtcg ggaacctgt cgtgccagct gcattaatga 5220

atcgccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gccagggtgg tttttctttt 5280

caccagttag acgggcaaca gctgattgcc cttaccgcc tggcctgag agagttgcag 5340

caagcgttcc acgttggttt gcccagcag gcgaaaatcc tgtttgatgg tggttaacgg 5400

cgggatataa catgagctgt cttcggtatc gtcgtatccc actaccgaga tatccgcacc 5460

aacgcgcagc cgggactcgg taatggcgcg cattgcgcc agcgccatct gatcgttggc 5520

aaccagcatc gcagtgggaa cgatgccctc attcagcatt tgcatggttt gttgaaaacc 5580

ggacatggca ctccagtcg cttcccggtc cgctatcggc tgaatttgat tgcgagttag 5640

atatttatgc cagccagcca gacgcagacg cgccgagaca gaacttaatg ggcccgttaa 5700

cagcgcgatt tgctggtgac ccaatgcgac cagatgctcc acgcccagtc gcgtaccgtc 5760

ttcatgggag aaaataatc tgttgatggg tgtctggtca gagacatcaa gaaataacgc 5820

cggaacatta gtgcaggcag cttccacagc aatggcatcc tggatcatca gcggatagtt 5880

aatgatcagc cactgacgc gttgcgcgag aagattgtgc accgccgctt tacaggcttc 5940

gagccgctt cgttctacca tcgacaccac cacgtggca ccagttgat cggcgcgaga 6000

tttaatcgcc gcgacaattt gcgacggcgc gtgcagggcc agactggagg tggcaacgcc 6060

aatcagcaac gactgtttgc ccgccagttg ttgtgccacg cggttgggaa tgtaattcag 6120

ctccgccatc gccgttcca ctttttccg cgttttcgca gaaacgtggc tggcctggtt 6180

caccacggg gaaacggtct gataagagac accggcatac tctgcgacat cgtataacgt 6240

tactggtttc acattacca cctgaattg actctcttc gggcgctatc atgccatacc 6300

gcgaaagggtt ttgcgccatt cgatgggtgtc cgggatctcg acgctctccc ttatgcgact 6360
cctgcatttag gaagcagccc agtagtaggt tgaggccgtt gagcacccgc gccgcaagga 6420
atggtgcatg caaggagatg gcgccaaca gtccccggc cacggggcct gccaccatac 6480
ccacgccgaa acaagcgctc atgagcccga agtggcgagc ccgatcttcc ccatcgggtga 6540
tgtcggcgat ataggcgcca gcaaccgcac ctgtggcgcc ggtgatgccg gccacgatgc 6600
gtccggcgta gaggatcga 6619

<210> 94

<211> 6247

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 94

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccctctag aaataatttt gttaaactt taagaaggag atatacatat gctgaaacat 120
atttactcca accacattaa aggtaacaaa atcacagccc ctaaacgctc aattcagggc 180
gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg accccttcac agtacctgcc ttggctgtac 240
gctcgcgaaa acaacggfac acatgtgaat ggctgggcct cagtgtatgc caatcgcaac 300
gagggtctgt ggtatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc 360
aacgccaacc tgatcggctt tgaagtttgc gaatcatatc ctggctcgcac ctcagacaaa 420

ctgtttctgg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480
ggcctgcctg tgaatcgcaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540
cctcatcggt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatatac 600
aataaaatga aagattatit cattaaacgg attaaacact actatgacgg tgagctccgc 660
cagatcaaaa ttgtgttca gaatcgtcgc atgaaatgga aaaaataagg atccggtcgc 720
taacaaagcc cgaaggaag ctgagttggc tctgccacc gctgagcaat aactagcata 780
acccttggg gcctctaac gggctttgag gggttttttg ctgaaaggag gaactatatc 840

cggatatccc gcaagaggcc cggcagtagc ggcatatacca agcctatgcc tacagcatcc 900
agggtgacgg tgccgaggat gacgatgagc gcattgttag attcataca cggtagcctga 960
ctgcgttagc aatttaactg tgataaacta ccgcattaaa gctagcttat cgatgataag 1020
ctgtcaaaca tgagaattaa ttcttgaaga cgaaggggcc tctgatacgc cctattttta 1080
taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat 1140
gtgcgcggaa ccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 1200

agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa 1260

catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatitt gccttctgt ttttgctcac 1320

ccagaaacgc tgggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac 1380

atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc ctgagagtt ttcgccccga agaactttt 1440

ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcggt tattatcccg tgttgacgcc 1500

gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggt tgagtactca 1560

ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc 1620

ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag 1680

gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa 1740

ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgcagcaatg 1800

gcaacaacgt tgcgcaact attaaactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa 1860

ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttcg 1920

gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt 1980

gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt 2040

caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga taggtgcctc actgattaag 2100

catttgtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat 2160

ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 2220

taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct 2280

tgagatcctt ttttctgcg cgtaactctgc tgcctgcaaa caaaaaaacc accgtacca 2340

gcggtgggtt gtttgccgga tcaagagctc ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc 2400

agcagagcgc agatacaaaa tactgtcctt ctagttagc cgtagttagg ccaccacttc 2460

aagaactctg tagcaccgcc tacatactc gctctgctaa tctgttacc agtggctgct 2520

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag 2580

gcgcagcggg cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 2640

tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgt tcccgaaggg 2700

agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggctcggaa caggagagcg cacgaggag 2760

cttcagggg gaaacgcctg gtatctttat agtctgtcg ggtttcgcca cctctgactt 2820

gagcgtcgat ttttgtgatg ctgctcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 2880

gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg ctcatatgtt ctttctgcg 2940

ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctcgc	3000
cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg aagcggaaga ggcctgatg	3060
cggatatttc tccttacgca tctgtgcggt atttacacc gcaatggtgc actctcagta	3120
caatctgctc tgatgccga tagttaagcc agtatacact ccgctatcgc tacgtgactg	3180
ggatcatggct gcgccccgac acccgccaac acccgctgac gcgcctgac gggttgtct	3240
gtccccgca tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag	3300
gttttcaccg tcatcacga aacgcgcgag gcagctgcgg taaagctcat cagcgtggtc	3360
gtgaagcgat tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agctcgttga gtttctccag	3420
aagcgtaat gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta agggcggttt tttctgttt	3480
ggctactgat gcctccgtgt aagggggatt tctgttcatt ggggtaatga taccgatgaa	3540
acgagagagg atgtcacga tacgggttac tgatgatgaa catgcccggt tactggaacg	3600
ttgtgagggt aaacaactgg cggtatggat gcggcgggac cagagaaaaa tctctcaggg	3660
tcaatgccag cgcttcgtta atacagatgt aggtgttcca cagggtagcc agcagcatcc	3720
tgcatgcag atccggaaca taatggtgca gggcgtgac ttccgcgttt ccagacttta	3780
cgaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt tgttgctcag gtcgcagacg ttttcagca	3840
gcagtgcgtt cagttcgtt cgcgtatcgg tgattcattc tgctaaccag taaggcaacc	3900
ccgccagcct agccgggttc tcaacgacag gacacgac atgcgcaccc gtggccagga	3960
cccaacgctg cccgagatgc gccgcgtgcg gctgctggag atggcggacg cgatggatat	4020
gttctgcaa gggttggttt gcgcattcac agttctccgc aagaattgat tggtccaat	4080
tcttgagtg gtgaatccgt tagcgagggt ccgccggtt ccattcaggt cgaggaggcc	4140
cggctccatg caccgcgacg caacgcgggg aggcagacaa ggtatagggc ggcgcctaca	4200
atccatgcca accggttcca tgtgtctgcc gaggcggcat aaatcgccgt gacgatcagc	4260
ggtccaatga tcgaagttag gctggttaaga gccgcgagcg atccttgaag ctgtccctga	4320
tggtcgtcat ctacctgctt ggacagcatg gcctgcaacg cgggcatccc gatgccgccc	4380
gaagcgagaa gaatcataat ggggaaggcc atccagcctc gcgtcgcgaa cgccagcaag	4440
acgtagccca gcgcgtcggc cgccatgccg gcgataatgg cctgcttctc gccgaaacgt	4500
ttggtggcgg gaccagtgcg gaaggcttga gcgaggcgt gcaagattcc gaataccgca	4560
agcgacaggc cgatcatcgt cgcgtccag cgaaagcggc cctcgccgaa aatgaccag	4620
agcgtgccg gcacctgtcc tacgagttgc atgataaaga agacagtcatt aagtgcggcg	4680
acgatagtcg tgccccgcgc ccaccggaag gagctgactg ggttgaaggc tctcaagggc	4740
atcggtcgag atcccggtgc ctaatgagt agctaactta cattaattgc gttgcgtca	4800

ctgcccgttt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc attaatgaat cggccaacgc 4860
 gcggggagag gcggtttgcg tattgggcgc cagggtggtt tttcttttca ccagtgcagc 4920
 gggcaacagc tgattgccct tcaccgcctg gccctgagag agttgcagca agcgggtccac 4980
 gctggtttgc cccagcaggc gaaaatcctg tttgatggtg gttaacggcg ggatataaca 5040

tgagctgtct tcggtatcgt cgtatccac taccgagata tccgcaccaa cgcgcagccc 5100
 ggactcggta atggcgcgca ttgcgcccag cgccatctga tcgttgcaa ccagcatcgc 5160
 agtgggaacg atgccctcat tcagcatttg catggtttgt tgaaaaccgg acatggcact 5220
 ccagtgcct tcccgttccg ctatcggtg aatttgattg cgagtgcgat atttatgcca 5280
 gccagccaga cgcagacgcg ccgagacaga acttaatggg cccgctaaca gcgcgatttg 5340
 ctggtgacct aatgcgacca gatgtccac gccagtcgc gtaccgtctt catgggagaa 5400
 aataatactg ttgatgggtg tctggtcaga gacatcaaga aataacgccg gaacattagt 5460

gcaggcagct tccacagcaa tggcatcctg gtcattccagc ggatagttaa tgatcagccc 5520
 actgacgcgt tgcgcgagaa gattgtgcac cgccgcttta caggcttcga cgccgcttcg 5580
 ttctaccatc gacaccacca cgctggcacc cagttgatcg gcgcgagatt taatcggcg 5640
 gacaatttgc gacggcgctg gcagggccag actggagggtg gcaacgcaa tcagcaacga 5700
 ctgtttgccc gccagttgtt gtgccacgcg gttgggaatg taattcagct ccgccatcgc 5760
 cgcttccact ttttcccgcg ttttcgcaga aacgtggctg gcctggttca ccacgcggga 5820
 aacggtctga taagagacac cggcatactc tgcgacatcg tataacgtta ctggtttcac 5880

attcaccacc ctgaattgac tctcttccgg gcgctatcat gccataccgc gaaaggtttt 5940
 gcgccattcg atggtgtccg ggatctcgac gctctccctt atgcgactcc tgcattagga 6000
 agcagcccag tagtaggttg aggccgttga gcaccgccgc cgcaaggaat ggtgcatgca 6060
 aggagatggc gcccacagct ccccggcca cggggcctgc caccataccc acgccgaaac 6120
 aagcgctcat gagcccgaag tggcgagccc gatcttcccc atcggtgatg tcggcgatat 6180
 aggcgccagc aaccgcacct gtggcgccgg tgatgccggc cacgatgcgt ccggcgtaga 6240
 ggatcga 6247

<210> 95

<211> 6226

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 95

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccccttag aaataatttt gtttaactt taagaaggag atatacatat gctgaaacat 120
atttactcca accacattaa aggttaacaaa atcacagccc ctaaaccgtc aattcagggc 180
gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg accccttcac agtacctgcc ttggctgtac 240
gctcgcgaaa acaacggtac acatgtgaat ggctgggcct cagtgtatgc caatcgcaac 300
gaggtgctgt ggtatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc 360

aacgccaacc tgatcggctt tgaagtttgc gaatcatatc ctggtcgcat ctcagacaaa 420
ctgtttctgg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480
ggcctgcctg tgaatcgcaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540
cctcatcggt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatatc 600
aataaaatga aagattattt cattaacagg attaaacact actatgacgg tgagctccgt 660
cgtcgtcgcc gtcggcgctg tcgttaagga tccggctgct aacaaagccc gaaaggaagc 720
tgagttggct gctgccaccg ctgagcaata actagcataa ccccttgggg cctctaacg 780

ggtcttgagg ggttttttgc tgaaaggagg aactatatcc ggatatcccg caagaggccc 840
ggcagtlaccg gcataaccaa gcctatgcct acagcatcca gggtagcggt gccgaggatg 900
acgatgagcg cattgttaga ttccatacac ggtgcctgac tgcgttagca atttaactgt 960
gataaactac cgcattaaag ctagcttacc gatgataagc tgtcaaacat gagaattaat 1020
tcttgaagac gaaagggcct cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata 1080
atggtttctt agacgtcagg tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt 1140
ttatttttct aaatacatc aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg 1200

cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgeccattatt 1260
cccttttttg cggcattttg ccttctgtt tttgtcacc cagaaacgt ggtgaaagta 1320
aaagatgctg aagatcagtt ggggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc 1380
ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa 1440
gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt gttgacgccg ggcaagagca actcggtcgc 1500
cgcatacact attctcagaa tgacttggtt gactactcac cagtcacaga aaagcatctt 1560
acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtctgcca taaccatgag tgataaact 1620

gcggccaact tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc tttttgcac 1680
aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata 1740
ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gcagcaatgg caacaacgtt gcgcaacta 1800
ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg 1860

gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg ctggctgggt tattgctgat	1920
aatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt	1980
aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga	2040
aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggttaact gtcagaccaa	2100
gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatTTaa aaggatctag	2160
gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac	2220
tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt tttctgcgc	2280
gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca ccgtaccag cgggtggttg tttgccggat	2340
caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat	2400
actgtccttc tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct	2460
acatacctcg ctctgctaata cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgt	2520
cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggtgaacg	2580
gggggttcgt gcacacagcc cagcttgag cgaacgacct acaccgaact gagataccta	2640
cagcgtgagc tatgagaaaag cgccacgctt ccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg	2700
glaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg	2760
tatctttata gtctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc	2820
tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttctg	2880
gccttttgcT ggccttttgc tcacatgttc tttctgcgt tatccctga ttctgtggat	2940
aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc	3000
agcaggtcag tgagcgagga agcgggaagag cgctgatgc ggtatTTTct cttacgcat	3060
ctgtgcggta tttcacaccg caatggtgca ctctcagtac aatctgctct gatgccgat	3120
agttaagcca gtataactc cgctatcgt acgtgactgg gtcattggctg cccccgaca	3180
cccgccaaca ccgctgacg cgccctgacg ggcttgctg ctcccgcat ccgttacag	3240
acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttaccgt cataccgaa	3300
acgcgcgagg cagctgcggt aaagctcatc agcgtggctg tgaagcgatt cacagatgtc	3360
tgctgttca tccgcgtcca gctcgttag tttctccaga agcgttaatg tctggcttct	3420
gataaagcgg gccatgttaa gggcggTTTT ttcctgtttg gtcactgatg cctccgtgta	3480
agggggattt ctgttcatgg gggtaatgat accgatgaaa cgagagagga tgctcacgat	3540
acgggttact gatgatgaac atgcccgtt actggaacgt tgtgagggt aacaactggc	3600
ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt caatgccagc gcttcgttaa	3660

tacagatgta gggtttccac agggtagcca gcagatcct gcgatgcaga tccggaacat	3720
aatggtgcag ggcgctgact tccgcgtttc cagactttac gaaacacgga aaccgaagac	3780
cattcatgtt gttgctcagg tcgcagacgt ttgacagcag cagtcgcttc acgttcgctc	3840
gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaaccc cgccagccta gccgggtcct	3900
caacgacagg agcagcatca tgcgcacccg tggccaggac ccaacgtgc ccgagatgcg	3960
ccgcgtgcgg ctgctggaga tggcggacgc gatggatatg ttctgccaag ggttggtttg	4020
cgcattcaca gtctccgca agaattgatt ggctccaatt cttggagtgg tgaatccgtt	4080
agcaggtgc cgccggcttc cattcaggtc gaggtggccc ggctccatgc accgcgacgc	4140
aacgcgggga ggcagacaag gtataggcg gcgcctacaa tccatgcaa cccgttccat	4200
gtgctgcgg aggcggcata aatcgccgtg acgatcagcg gtccaatgat cgaagttagg	4260
ctggtaagag ccgcgagcga tccttgaagc tgtccctgat ggtcgtcatc tacctgcctg	4320
gacagcatgg cctgcaacgc gggcatcccg atgccgccgg aagcgagaag aatcataatg	4380
gggaaggcca tccagcctcg cgtcgcgaac gccagcaaga cgtagcccag cgcgtcggcc	4440
gccatgccgg cgataatggc ctgcttctcg ccgaaacgtt tggtaggggg accagtgacg	4500
aaggcttag cgagggcgtg caagattccg aataccgaa gcgacaggcc gatcatcgtc	4560
gcgtccagc gaaagcggtc ctgccgaaa atgaccaga gcgtgccgg cacctgtcct	4620
acgagttgca tgataaagaa gacagtcata agtgcggcga cgatagtcac gccccgcgc	4680
caccggaagg agctgactgg gttgaaggct ctcaagggca tcggtcgaga tcccgtgccc	4740
taatgagtga gctaacttac attaatgctg ttgcgtcac tgcccgttt ccagtgggga	4800
aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg cggtttgcgt	4860
attggcgccc aggttggttt ttcttttcac cagtgcagc ggcaacagct gattgccctt	4920
caccgcctgg cctgagaga gttgcagcaa gcggtccacg ctggtttgcc ccagcaggcg	4980
aaaatcctgt ttgatggtag ttaacggcgg gatataacat gagctgtctt cggatcgtc	5040
gtatcccact accgagatat ccgcaccaac gcgcagcccg gactcggtaa tggcgcgcat	5100
tgcgcccagc gccatctgat cgttggcaac cagcatcgca gtgggaacga tgccctcatt	5160
cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc cagtcgcctt cccgttccgc	5220
tatcggtga atttgattgc gactgagata ttatgccag ccagccagac gcagacgcgc	5280
cgagacagaa cttaatgggc ccgctaacag cgcgatttgc tggtagacca atgcgaccag	5340
atgtccacg cccagtcgcg taccgtcttc atgggagaaa ataatactgt tgatgggtgt	5400

ctggtcagag acatcaagaa ataacgccgg aacattagtg caggcagctt ccacagcaat 5460
ggcatcctgg tcatccagcg gatagttaat gatcagccca ctgacgcgtt gcgcgagaag 5520
attgtgcacc gccgctttac aggccttcgac gccgcttcgt tctaccatcg acaccaccac 5580
gtcggcacc agttgatcgg cgcgagattt aatcgccgcg acaatttgcg acggcgcgtg 5640
cagggccaga ctggagggtg caacgccaat cagcaacgac tgtttgccg ccagtgttg 5700
tgccacgagg ttgggaatgt aattcagctc cgccatcgcc gcttccactt ttcccgct 5760
tttcgagaa acgtggctgg cctgggttcac cagcgaggaa acggtctgat aagagacacc 5820

ggcatactct gcgacatcgt ataacgttac tggtttcaca ttcaccaccc tgaattgact 5880
ctcttcggg cgetatcatg ccataccgcg aaaggttttg cgccattcga tgggtgccg 5940
gatctcgacg ctctccctta tgcgactcct gcattaggaa gcagcccagt agtaggttga 6000
ggcgttgag caccgccgc gcaaggaatg gtgcatgcaa ggagatggcg cccaacagtc 6060
ccccggccac ggggcctgcc accataccca cgccgaaaca agcgtcatg agcccgaagt 6120
ggcgagcccg atcttccca tcggtgatgt cggcgatata ggcgccagca accgcacctg 6180
tggcgccggt gatgccggcc acgatgcgtc cggcgtagag gatcga 6226

<210> 96

<211> 6238

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 96

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccctctag aaataatttt gtttaaaactt taagaaggag atatacatat gctgaaacat 120
atttactcca accacattaa aggttaacaaa atcacagccc ctaaacgcgtc aattcagggc 180
gtggtgatcc acaacgatta tggctcaatg accccttcac agtacctgcc ttggtgttac 240
gtcgcgaaa acaacggtac acatgtgaat ggctgggcct cagtgtatgc caatcgcaac 300
gaggtgctgt ggiatcatcc tacagactac gtggaatggc actgcggcaa ccaatgggcc 360

aacgccaacc tgatcggtt tgaagtttgc gaatcatatc ctggtcgcat ctcagacaaa 420
ctgtttctgg aaaacgagga agccacactg aaagtagctg ccgacgtgat gaaatcgtat 480
ggcctgcctg tgaatcgcaa cacagtgcgc ctgcacaacg aatttttcgg tacatcatgc 540
cctcatcgtt catgggacct gcacgtgggc aaaggcgagc cttataccac aacaaatc 600
aataaaatga aagattatct cattaaacgg attaaacact actatgacgg tgagctcgg 660
cgtaaaaaac gtcgtcagcg tcgtcgtccg cctcagtaag gatccggctg ctaacaaagc 720

ccgaaaggaa gctgagttgg ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg 780

ggcctctaaa cgggtcttga ggggtttttt gctgaaagga ggaactatat ccggatatcc 840

cgcaagaggc cgggcagtac cggcataacc aagcctatgc ctacagcatc cagggtgacg 900

gtgccgagga tgacgatgag cgcatgttta gatttcatac acggtgcctg actgcgttag 960

caatttaact gtgataaact accgcattaa agctagctta tcgatgataa gctgtcaaac 1020

atgagaatta attcttgaag acgaaagggc ctcgtgatac gcctatTTTT ataggttaat 1080

gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga 1140

accctatatt gtttattttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa 1200

ccctgataaa tgcttcaata atatigaaaa aggaagagta tgagtattca acatttcgt 1260

gtcgccctta ttcccttttt tgcggcattt tgccttcctg tttttgtca ccagaaacg 1320

ctggtgaaag taaaagatgc tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg 1380

gatctcaaca gcggtgaagt ccttgagagt tttcgccccg aagaacgttt tccaatgatg 1440

agcactttta aagtcttctg atgtggcgcg gtattatccc gtgttgacgc cgggcaagag 1500

caactcggtc gccgcataca ctattctcag aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca 1560

gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta agagaattat gcagtgctgc cataaccatg 1620

agtataaca ctgcggccaa cttacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc 1680

gcttttttgc acaacatggg ggatcatgta actcgccttg atcgttggga accggagctg 1740

aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac accacgatgc ctgcagcaat ggcaacaacg 1800

ttgcgcaaac tattaaactgg cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac 1860

tggatggagg cggataaagt tgcaggacca ctctgcgct cggcccttcc ggctggctgg 1920

tttattgctg ataaatctgg agccggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg 1980

gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact 2040

atggatgaac gaaatagaca gatcgtgag ataggcct cactgattaa gcattggtaa 2100

ctgtcagacc aagtttactc atatatactt tagattgatt taaaacttca tttttaattt 2160

aaaaggatct aggtgaagat ctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag 2220

ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct 2280

ttttttctgc gcgtaactctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcgggtggtt 2340

tgtttgccgg atcaagagct accaactctt tttccgaagg taactggctt cagcagagcg 2400

cagataccaa atactgtcct tctagtgtag ccgtagttag gccaccactt caagaactct 2460

gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc 2520
 gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgcagcgg 2580
 tcgggctgaa cgggggggttc gtgcacacag ccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa 2640
 ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg 2700
 gacaggtatc cggtaaagcg cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttcagggg 2760
 ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga 2820
 tttttgtgat gctcgtcagg ggggcgggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt 2880

 ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt tctttctgc gttatccct 2940
 gattctgtgg ataaccgtat taccgccttt gattgagctg ataccgctcg ccgcagccga 3000
 acgaccgagc gcagcgagtc agtgagcgag gaagcggaag agcgctgat gcggtatatt 3060
 ctcttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcaatggtg cactctcagt acaatctgct 3120
 ctgatgccgc atagttaagc cagtatacac tccgctatcg ctacgtgact gggtcatggc 3180
 tgcgccccga caccgcca caccgctga cgcgccctga cgggcttgct tgctcccggc 3240
 atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc 3300

 gtcacaccg aaacgcgcga ggcagctgcg gtaaagctca tcagcgtggt cgtgaagcga 3360
 ttcacagatg tctgcctgtt catccgcgtc cagctcgttg agtttctcca gaagcgttaa 3420
 tgtctggctt ctgataaagc gggccatgtt aaggcggtt ttttctgtt tggctactga 3480
 tgcctccgtg taagggggat ttctgttcat gggggtaatg ataccgatga aacgagagag 3540
 gatgctcacg atacgggtta ctgatgatga acatgcccgg ttactggaac gttgtgaggg 3600
 taaacaactg gcggtatgga tgcggcggga ccagagaaaa atcactcagg gtcaatgcca 3660
 gcgcttcgtt aatacagatg taggtgttcc acagggtagc cagcagcatc ctgcgatgca 3720

 gatccggaac ataatggtgc agggcgctga cttccgctt tccagacttt acgaaacacg 3780
 gaaaccgaag accattcatg ttgttgctca ggtcgagac gttttgcagc agcagtcgct 3840
 tcacgttcgc tcgcgtatcg gtgattcatt ctgctaacca gtaaggcaac cccgccagcc 3900
 tagccgggtc ctcaacgaca ggagcacgat catgcgcacc cgtggccagg acccaacgt 3960
 gcccagatg cgcgcgtgc ggctgctgga gatggcggac gcgatggata tgttctgcca 4020
 agggttggtt tgcgcattca cagttctccg caagaattga ttggctccaa ttcttgaggt 4080
 ggtgaatccg ttagcgaggt gccgcgggt tccattcagg tcgaggtggc ccggctccat 4140

 gcaccgcgac gcaacgcggg gaggcagaca aggtataggg cggcgcttac aatccatgcc 4200
 aaccgttcc atgtgctcg caggcgggca taaatcgccg tgacgatcag cgggtccaatg 4260
 atcgaagtta ggctggtaag agccgcgagc gatccttga gctgtccctg atggtcgtca 4320

tctacctgcc tggacagcat ggcctgcaac gcgggcatcc cgatgccgcc ggaagcgaga	4380
agaatcataa tggggaaggc catccagcct cgcgtcgcga acgccagcaa gacgtagccc	4440
agcgcgtcgg ccgccatgcc ggcgataatg gcctgcttct cgccgaaacg tttggtggcg	4500
ggaccagtga cgaaggcttg agcgagggcg tgcaagattc cgaataccgc aagcgacagg	4560
ccgatcatcg tcgcgtcca gcgaaagcgg tcctcgccga aatgaccca gagcgtgcc	4620
ggcacctgtc ctacgagttg catgataaag aagacagtca taagtgcggc gacgatagtc	4680
atgccccgcg ccaccggaa ggagctgact gggttgaagg ctctcaaggc catcggtcga	4740
gatcccggtg cctaagtgtg gagctaactt acattaattg cgttcgctc actgcccgt	4800
ttccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa tcggccaacg cgcggggaga	4860
ggcggtttgc gtattgggcg ccagggtggt ttttctttc accagtgaga cgggcaacag	4920
ctgattgccc ttcaccgctt ggccctgaga gatttcagc aagcgggtcca cgctggtttg	4980
ccccagcagg cgaaaatcct gtttgatggt ggtaacggc gggatataac atgagctgtc	5040
ttcggtatcg tcgtatccca ctaccgagat atccgcacca acgcgcagcc cggactcgg	5100
aatggcgcg atttgcgcca gcgccatctg atcgttggca accagcatcg cagtgggaac	5160
gatgccctca ttcagcattt gcatggtttg ttgaaaaccg gacatggcac tccagtcgcc	5220
ttcccgttcc gctatcggt gaatttgatt gcgagtgaga tatttatgcc agccagccag	5280
acgcagacgc gccgagacag aacttaatgg gcccgctaac agcgcgattt gctggtgacc	5340
caatgcgacc agatgtcca cgcccagtcg cgtaccgtct tcatgggaga aaataatact	5400
gttgatgggt gtctggtcag agacatcaag aaataacgcc ggaacattag tgcaggcagc	5460
ttccacagca atggcatcct ggtcatccag cggatagtta atgacagcc cactgacgcg	5520
ttgcgcgaga agattgtgca ccgccgcttt acaggcttcg acgccgttc gttctacat	5580
cgacaccacc acgttggcac ccagttgatc ggcgcgagat ttaatcgccg cgacaatttg	5640
cgacggcgcg tgcagggccg gactggaggt ggcaacgcca atcagcaacg actgtttgcc	5700
cgccagttgt tgtgccacgc ggttgggaat gtaattcagc tccgccatcg ccgcttcac	5760
ttttcccg cgtttcgag aaactgtggt ggccgtgttc accacgcggg aaacggtctg	5820
ataagagaca ccggcatact ctgcgacatc gtataacgtt actggtttca cattcaccac	5880
cctgaattga ctctcttcg ggcgtatca tgccataccg cgaaagggtt tgcgccattc	5940
gatggtgtcc gggatctcga cgctctccct tatgcgactc ctgcattagg aagcagccca	6000
gtagtaggtt gaggccgttg agcaccgccg ccgcaaggaa tggatcatgc aaggagatgg	6060
cgcccaacag tccccggcc acggggcctg ccaccatacc cacgccgaaa caagcgctca	6120
tgagcccgaa gtggcgagcc cgatcttccc catcggtgat gtcggcgata taggcgccag	6180

caaccgcacc tgtggcgccg gtgatgccgg ccacgatgcg tccggcgtag aggatcga 6238

<210> 97

<211> 6571

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 97

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tccccctctag aaataatttt gtttaaactt taagaaggag atatacatat gtccattatc	120
atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa	180
acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg tttcgactac	240
gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac	300
atcccttttg caaacaattt cgatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccctgacttt	360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgcagg ctatggccac	420
glagcctggg tgatcgaagc cactctggac tacattattg tttatgagca aaactggctg	480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc	540
cgtcaacatg cctatgactt ccctatgtgg ttcacccgtc ctaatttcaa aggtggtaaa	600
ctggaagtta gcaaacgagc aaccattaaa cagtccgatg ttaacaaga agtgaaaaaa	660
caagaggcca acaaatgtt gaaagccacc gattggaaac agaacaaga tggcatttgg	720
tataaagcag aacatgccag ctttaccgtt accgcaccgg aaggcattat taccggttat	780
aaaggtccgt ggaccggica tccgcaggca ggcgtactgc agaaaggtca gaccattaaa	840
tacgatgaag tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt	900
gaaaccgttt atatgccgtt tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtlaagt gggcaactg	960
tggggtgaaa tcaaagagct ccgccagatc aaaatttggg ttcagaatcg tcgcatgaaa	1020
tggaaaaaat aaggatccgg ctgctaacaa agcccgaag gaagctgagt tggctgctgc	1080
caccgctgag caataactag cataaccctt tggggcctct aaacgggtct tgagggtttt	1140
tttgcctgaaa ggaggaacta tatccggata tcccgaaga ggccggcgag taccggcata	1200
accaagccta tgcctacagc atccagggtg acggtgccga ggatgacgat gagcgattg	1260
ttagatttca tacacggctg ctgactgcgt tagcaattta actgtgataa actaccgcat	1320
taaagctagc ttatcgatga taagctgtca aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag	1380
ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg	1440

tcagggtggca cttttcgggg aaatgtgcmc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata	1500
cattcaaata tgtatccgt catgagacaa taacctgat aaatgcttca ataatatga	1560
aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattccctt ttttgcggca	1620
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggtga aagtaaaaga tgctgaagat	1680
cagttgggtg cagcagtggt ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag	1740
agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc	1800
gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat acactattct	1860
cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca	1920
gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtata acactgcggc caacttactt	1980
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat	2040
gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt	2100
gacaccacga tgctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta	2160
cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga	2220
ccacttctgc gtcggccctt tccggctggc tggttttattg ctgataaatc tggagccggt	2280
gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc	2340
gtagtattct acacgacggg gagtccagca actatggatg aacgaaatag acagatcgt	2400
gagatagggt cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata	2460
ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt	2520
gataatctca tgacaaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc	2580
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat ctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg	2640
caaacaaaaa aaccaccgt accagcgggt gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact	2700
ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga ggcagatac caaatactgt ctttctagt	2760
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata ctcgctctg	2820
ctaactctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttgac	2880
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cgtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca	2940
cagcccagct tggagcgaac gacctacac gaactgagat acctacagcg tgagctatga	3000
gaaagcgcca cgtttccga agggagaaaag gcggacaggt atccggtgaag cggcagggtc	3060
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaacg cctggtatct ttatagtcct	3120
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc aggggggcgg	3180
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcttggcctt ttgctggcct	3240

tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc	3300
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgagcga gtcagtgagc	3360
gaggaagcgg aagagcgccct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg cggatattca	3420
caccgcaatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagtata	3480
cactccgcta tcgctacgtg actgggtcat ggctgcgccc cgacaccgc caacaccgc	3540
tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt	3600
ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgc cgaggcagct	3660
gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag atgtctgcct gttcatccgc	3720
gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg cttctgataa agcgggccat	3780
gttaaggcgc gttttttcct gtttggtcac tgatgcctcc gtgtaaggcg gatttctgtt	3840
catgggggta atgataccga tgaaacgaga gaggatgctc acgatacggg ttactgatga	3900
tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaacaa ctggcggtat ggatgcggcg	3960
ggaccagaga aaaatcactc agggtaaatg ccagcgcttc gttatacag atgtagggtg	4020
tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg aacataatgg tgcaggcg	4080
tgacttccgc gtttccagac tttacgaaac acggaaaccg aagaccattc atgttgttgc	4140
tcaggtcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacgtt cgctcgcgta tcggtgattc	4200
attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg gtcctcaacg acaggagcac	4260
gatcatgcgc acccgtggcc aggaccaac gctgcccgag atgcgccgcg tcgcgctgct	4320
ggagatggcg gacgcgatgg atatgttctg ccaagggttg gtttgcgcat tcacagtict	4380
ccgcaagaat tgattggctc caattcttgg agtgggtgaat ccgttagcga ggtgccgccg	4440
gcttccattc aggtcaggtt ggcccggctc catgcaccgc gacgcaacgc ggggaggcag	4500
acaaggtata gggcgcgccc tacaatccat gccaacccgt tccatgtgct cgccgaggcg	4560
gcataaatcg ccgtgacgat cagcgggtcca atgatcgaag ttaggctggt aagagccgcg	4620
agcgatcctt gaagctgtcc ctgatggctg tcattctacct gcctggacag catggcctgc	4680
aacgcgggca tcccgatgcc gccggaagcg agaagaatca taatggggaa ggccatccag	4740
cctcgcgtcg cgaacgccag caagacgtag ccagcgcgt cgcccgccat gccggcgata	4800
atggcctgct tctgccgaa acgttttggtg gcgggaccag tgacgaaggc ttgagcgagg	4860
gcgtgcaaga ttccgaatac cgcaagcgac agcccgatca tcgtcgcgt ccagcgaag	4920
cggctcctcg cgaatatgac ccagagcgt gccggcacct gtcctacgag ttgcatgata	4980

aagaagacag tcataagtgc ggcgacgata gtcattgcccc gcgcccaccg gaaggagctg 5040
 actgggttga aggtctctcaa gggcatcggt cgagatcccg gtgcctaattg agtgagctaa 5100
 cttaacattaa ttgcgttgcg ctactgccc gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag 5160
 ctgcattaat gaatcggcc aacgcggggg agaggcgggt tgcgtattgg gcgccagggt 5220
 ggtttttctt ttcaccagtg agacgggcaa cagctgattg cctttaccg cctggccctg 5280
 agagagtgc agcaagcggg ccacgtggt ttgccccagc aggcgaaaat cctgtttgat 5340
 ggtggttaac ggcgggatat aacatgagct gtcttcggta tcgtcgtatc ccactaccga 5400

gatatccga ccaacgcga gcccgactc ggtaattggc cgcatcgcc ccagcgcct 5460
 ctgacgttg gcaaccagca tcgcagtggg aacgatcccc tcattcagca ttgcatggt 5520
 ttgttga aaa ccgacatgg cactccagtc gccttcccgt tccgctatcg gctgaattg 5580
 attgcgagt agatatttat gccagccagc cagacgcaga cgcgccgaga cagaacttaa 5640
 tgggcccgt aacagcgca tttgctggtg acccaatgcg accagatgct ccagcccag 5700
 tcgcgtaccg tcttcattgg agaaaataat actgttgatg ggtgtctggt cagagacatc 5760
 aagaaataac gccggaacat tagtgcaggc agcttcaca gcaatggcat cctggtcac 5820

cagcgatag ttaatgatca gccactgac gcgttgcgc agaagattgt gcaccgccg 5880
 ttacaggct tcgacgccg ttcgttctac catcgacacc accacgttg caccagttg 5940
 atcgcgcca gatttaatcg ccgcgacaat ttgcgacggc gcgtgcaggg ccagactgga 6000
 ggtggcaac ccaatcagca acgactgtt gcccgccagt tgttgcca cgcggttggg 6060
 aatgtaattc agctccgcca tcgccgttc cactttttcc cgcgttttcg cagaaacgtg 6120
 gctggcctgg ttcaccagc gggaacggg ctgataagag acaccggcat actctgcgac 6180
 atcgtataac gttactggtt tcacattcac caccctgaat tgactctctt ccgggcgcta 6240

tcattgcata ccgcgaaagg ttttcgcca ttcatgggtg tccgggatct cgacgtctc 6300
 cttatgcga ctctgcatt aggaagcagc ccagtagtag gttgaggccg ttgagcaccg 6360
 ccgccgaag gaatggtgca tgcaaggaga tggcgcccaa cagtccccg gccacggggc 6420
 ctgccacat accacgccg aaacaagcgc tcattgagccc gaagtggcga gccgatctt 6480
 cccatcggt gatgtcggc atataggcgc cagcaaccgc acctgtggcg ccggtgatgc 6540
 cggccacgat gcgtccggcg tagaggatcg a 6571

<210> 98

<211> 6550

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 98

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tcccctctag aaataatttt gtttaaactt taagaaggag atatacatat gtccattatc	120
atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa	180
acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg tticgactac	240
gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac	300
atcccttttg caaacaattt cgatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccctgacttt	360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgcagg ctatggccac	420
glagcctggg tgatcgaagc cacttggtac tacattattg tttatgagca aaactggctg	480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc	540
cgtcaacatg cctatgactt ccctatgttg ttcacccgtc ctaatttcaa aggtggtaaa	600
ctggaagtta gcaaagcagc aaccattaaa cagtcgatg ttaacaaga agtgaaaaaa	660
caagaggcca acaaatgtg gaaagccacc gatgggaaac agaacaaaga tggcatttgg	720
tataaagcag aacatgccag ctttaccgtt accgcaccgg aaggcattat tacccttat	780
aaaggtccgt ggaccggtca tccgcaggca ggcgtactgc agaaaggtca gaccattaaa	840
tacgatgaag tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt	900
gaaaccgttt atatgccgtt tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtaaagt gggcaaacgt	960
tggggtgaaa tcaaagagct ccgtcgtcgt cgcctcggc gtcgtcgtta aggatccggc	1020
tgctaacaaa gcccgaaagg aagctgagtt ggctgctgcc accgtgagc aataactagc	1080
ataacccttt ggggcctcta aacgggtctt gaggggtttt ttgctgaaag gaggaactat	1140
atccggatat cccgcaagag gcccggcagt accggcataa ccaagcctat gcctacagca	1200
tccagggtga cggtgccgag gatgacgatg agcgcattgt tagatttcat acacggtgcc	1260
tgactgcgtt agcaatttaa ctgtgataaa ctaccgcatt aaagctagct tatcgatgat	1320
aagctgtcaa acatgagaat taattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctat	1380
ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtagcac ttttcgggga	1440
aatgtgcgag gaacccctat ttgtttat	1500
atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt	1560
caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcggcct tttgccttcc tgtttttgct	1620
caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt	1680
tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt	1740

tttccaatga tgagcacttt taaagtcttg ctatgtggcg cggtattatc cegtgttgac	1800
gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttagtac	1860
tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt	1920
gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg	1980
aaggagctaa ccgtttttt gcacaacatg ggggatcatg taactgcct tgatcgttg	2040
gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca	2100
atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttccccgcaa	2160
caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac cacttctgcg ctccggcctt	2220
ccggctggct gggtttatgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc	2280
attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta caccagggg	2340
agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgtg agataggtgc ctactgatt	2400
aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt	2460
catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataactcat gacccaaatc	2520
ctttaacgtg agttttcgtt ccaactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct	2580
tcttgagatc cttttttct gcgcgtaatc tgcgtcttgc aaacaaaaa accaccgcta	2640
ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc	2700
ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac	2760
ttcaagaact ctglagcacc gcctacatac ctgcgtctgc taatcctgtt accagtggct	2820
gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat	2880
aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg	2940
acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gtttcccga	3000
gggagaaagg cggacaggta tccgtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg	3060
gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctg tcgggtttcg ccaccttga	3120
cttgagcgtc gatttttctg atgctcgtca ggggggcgga gcctatgaa aaacgccagc	3180
aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgcctggcctt ttgctcacat gttctttcct	3240
gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgct ttgagtgagc tgataccgt	3300
cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagttagcg aggaagcgga agagcgctg	3360
atgcggtatt ttctccttac gcactgtgtc ggtatttcac accgcaatgg tgcactctca	3420
gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat cgctacgtga	3480
ctgggtcatg gctgcgcccc gacacccgcc aacaccgct gacgcgcct gacgggcttg	3540
tctgctcccc gcactcgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca	3600

gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagctg cggtaaagct catcagcgtg 3660
 gtcgtgaagc gattcacaga tgtctgcctg ttcattccgcg tccagctcgt tgagtttctc 3720
 cagaagcgtt aatgtctggc ttctgataaa gcgggccatg ttaagggcgg ttttttcctg 3780

tttggtcact gatgcctccg tgtaaggggg atttctgttc atgggggtaa tgataccgat 3840
 gaaacgagag aggatgtca cgatacgggt tactgatgat gaacatgccc ggttactgga 3900
 acgttgtgag ggtaaacaac tggcgggatg gatgcggcgg gaccagagaa aaatcactca 3960
 ggggtcaatgc cagcgcttcg ttaatacaga ttaggtgtt ccacagggtg gccagcagca 4020
 tcctgcgatg cagatccgga acataatggt gcagggcgct gacttccgcg tttccagact 4080
 ttacgaaaca cgaaaccga agaccattca tgttgttgcg caggtcgcag acgttttgca 4140
 gcagcagtcg cttcacgttc gctcgcgtat cggtgattca ttctgctaac cagtaaggca 4200

accccgccag cctagccggg tcctcaacga caggagcacg atcatgcgca cccgtggcca 4260
 ggaccaacg ctgcccgaga tgcgcgcgt gcggctgctg gagatggcgg acgcgatgga 4320
 tatgttctgc caagggttgg ttgcgcatc cacagtctc cgcaagaatt gattggtccc 4380
 aattcttggg gtggtgaatc cgtttagcgag gtgccgcgg cttccattca ggtcgaggtg 4440
 gcccggctcc atgcaccgcg acgcaacgcg gggaggcaga caaggtatag ggccggcctt 4500
 acaatccatg ccaaccgtt ccatgtgtc gccgagcgg cataaatcgc cgtgacgac 4560
 agcgggtcaa tgatcgaagt taggctggta agagccgca gcgaccttg aagctgtccc 4620

tgatggtcgt catctacctg cctggacagc atggcctgca acgcgggcat cccgatgccg 4680
 ccggaagcga gaagaatcat aatggggaag gccatccagc ctgcgctgc gaacgccagc 4740
 aagacgtagc ccagcgcgtc ggccgcatg ccggcgataa tggcctgctt ctgcgcgaaa 4800
 cgtttggtgg cgggaccagt gacgaaggct tgagcgaggg cgtgcaagat tccgaatacc 4860
 gcaagcgaca ggccgatcat cgtcgcgtc cagcgaaagc ggtcctcgcc gaaaatgacc 4920
 cagagcgctg ccggcacctg tcctacgagt tgcatgataa agaagacagt cataagtgcg 4980
 gcgacgatag tcattgcccc cgcccaccgg aaggagctga ctgggttgaa ggctctcaag 5040

ggcatcggtc gagatcccg tgcctaatga gtgagctaac ttacattaat tgcgttgcgc 5100
 tcaactgccc ctttccagtc gggaacctg tcgtgccagc tgcattaatg aatcgccaa 5160
 cgcgcgggga gaggcgttt gcgtattggg cgccagggtg gtttttctt tcaccagtga 5220
 gacgggcaac agctgattgc ctttaccgc ctggccctga gagagttgca gcaagcggtc 5280
 cacgttggtt tgccccagca ggcgaaaatc ctgtttgatg gtggttaacg gcgggatata 5340
 acatgagctg ttctcggtat cgtcgtatcc cactaccgag atatccgcac caacgcgcag 5400

cccggactcg gtaatggcgc gcattgcgcc cagcgccatc tgatcgttgg caaccagcat 5460

 cgcatgggga acgatgccct cattcagcat ttgcatgggt tgttgaaaac cggacatggc 5520
 actccagtcg ctttcccggt ccgctatcgg ctgaatttga ttgcgagtga gatatttatg 5580
 ccagccagcc agacgcagac gcgccgagac agaacttaat gggcccgcga acagcgcgat 5640
 ttgctggtga cccaatgcga ccagatgctc cagccccagt cgcgtaccgt cttcatggga 5700
 gaaaataata ctgttgatgg gtgtctggtc agagacatca agaaataacg ccggaacatt 5760
 agtgcaggca gcttccacag caatggcatc ctggtcatcc agcggatagt taatgatcag 5820
 cccactgacg cgttgcgcga gaagattgtg caccgccgct ttacaggctt cgacgccgct 5880

 tcgttctacc atcgacacca ccacgtggc acccagtga tcggcgcgag atttaatcgc 5940
 cgcgacaatt tgcgacggcg cgtgcagggc cagactggag gtggcaacgc caatcagcaa 6000
 cgactgtttg cccgccagtt gttgtgccac gcggttggga atgtaattca gtcgcccat 6060
 cgccgcttcc actttttccc gcgttttcgc agaaacgtgg ctggcctggt tcaccacgcg 6120
 ggaaacggtc tgataagaga caccggcata ctctgcgaca tcgtataacg ttactggttt 6180
 cacattcacc accctgaatt gactctcttc cgggcgtat catgccatac cgcgaaaggt 6240
 ttgcgccat tcgatgggtg ccgggatctc gacgctctcc cttatgcgac tcctgcatta 6300

 ggaagcagcc cagtagtagg ttgaggccgt tgagcacgc gccgcaagg aatggtgcat 6360
 gcaaggagat ggcgcccaac agtcccccg ccacggggcc tgccaccata cccacgccga 6420
 aacaagcgt catgagcccc aagtggcgag ccgcatcttc cccatcggtg atgtcggcga 6480
 tatagcgcc agcaaccgca cctgtggcgc cgtgatgcc ggccacgatg cgtccggcgt 6540
 agaggatcga 6550

 <210> 99
 <211> 6562
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Vector construct
 <400> 99

 gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60

 tcccctctag aaataatttt gtttaaacct taagaaggag atatacatat gtccattatc 120
 atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa 180
 acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg ttctgactac 240
 gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac 300

atcccttttg caaacaattt cgatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccctgacttt	360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgagg ctatggccac	420
gtagcctggg tgatcgaagc cacactggac tacattattg tttatgagca aaactggctg	480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc	540
cgtaacatg cctatgactt ccctatgttg ttcacccgtc ctaatttcaa aggtggtaaa	600
ctggaagtta gcaaagcagc aaccattaaa cagtccgatg ttaacaaga agtgaaaaaa	660
caagaggcca acaaatgtt gaaagccacc gattggaaac agaacaaga tggcatttgg	720
tataaagcag aacatgccag ctttaccgtt accgcaccgg aaggcattat tacccttat	780
aaaggctcgt ggaccggta tccgcaggca ggcgtactgc agaaaggta gaccattaaa	840
tacgatgaag tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt	900
gaaaccgttt atatgccgtt tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtaaagt gggcaaacgt	960
tgggtgaaa tcaagagct cggtcgtaaa aaacgtcgtc agcgtcgtcg tccgcctcag	1020
taaggatccg gctgctaaca aagcccgaaa ggaagctgag ttggctgctg ccaccgtga	1080
gcaataacta gcataacccc ttggggcctc taaacgggtc ttgaggggtt ttttgcgtga	1140
aggaggaact atatccgat atcccgaag agggccggca gtaccggcat aaccaagcct	1200
atgcctacag catccagggt gacgtgccc aggatgacga tgagcgatt gttagatttc	1260
atacacggtg cctgactcgg ttagcaattt aactgtgata aactaccga ttaaagctag	1320
cttatcgatg ataagctgtc aaacatgaga attaatctt gaagacgaaa gggcctcgtg	1380
ataccctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc	1440
acttttcggg gaaatgtcg cggaaccctc atttgtttat ttttctaat acattcaaat	1500
atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgctc aataatattg aaaaaggaag	1560
agtatgagta ttcaacattt ccgtgtgcc cttattccct ttttgcggc attttgcctt	1620
cctgtttttg ctcaccaga aacgtggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt	1680
gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc	1740
cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta	1800
tcccgtgttg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac	1860
ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa	1920
ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg	1980
atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc	2040
cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa gccatacaa acgacgagcg tgacaccacg	2100

atgcctgcag caatggcaac aacgttgcgc aaactattaa ctggcgaact acttactcta	2160
gcttccccgc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg	2220
cgctcggccc ttccggetgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg	2280
tctcgcggta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc	2340
tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt	2400
gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt	2460
gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc	2520
atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag	2580
atcaaaggat ctctttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa	2640
aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg	2700
aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaataactg tccttctagt gtagccgtag	2760
ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaattctg	2820
ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga	2880
tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc	2940
ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc	3000
acgcttcccc aaggggagaaa ggccgacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga	3060
gagcgcacga gggagcttcc aggggggaaac gcctgggtatc tttatagtcc tgtcgggttt	3120
cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gaggcctatgg	3180
aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttccctggcct tttgctggcc ttttgcacac	3240
atgttctttc ctgcgttacc ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga	3300
gctgataccg ctgcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagttag cgaggaaagcg	3360
gaagagcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcaat	3420
ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat acactccgct	3480
atcgctacgt gactgggtca tggctgcgcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc	3540
ctgacgggct tgctgtctcc cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag	3600
ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgaggcagc tgcggtaaag	3660
ctcatcagcg tggtcgtgaa gcgattcaca gatgtctgcc tgttcatccg cgtccagctc	3720
gttgagtttc tccagaagcg ttaatgtctg gcttctgata aagcgggcca tgtaagggc	3780
ggttttttcc tgtttggta ctgatgcctc cgtgtaaggg ggatttctgt tcatgggggt	3840

aatgataccg atgaaacgag agaggatgct cacgatacgg gttactgatg atgaacatgc 3900
ccggttactg gaacgttgtg agggtaaaca actggcggtg tggatgcggc gggaccagag 3960
aaaaatcact cagggtcaat gccagcgctt cgtaataca gatgtagggtg ttccacaggg 4020
tagccagcag catcctgcga tgcagatccg gaacataatg gtgcaggcg ctagcttccg 4080
cgtttccaga ctttacgaaa cacggaaacc gaagaccatt catgttgtg ctcaggctgc 4140
agacgttttg cagcagcagt cgcttcacgt tcgctcgcgt atcggtgatt cattctgcta 4200
accagtaagg caaccccgcc agcctagccg ggtcctcaac gacaggagca cgatcatgcg 4260

cacccgtggc caggacccaa cgctgccga gatgcgccg gtgcggctgc tggagatggc 4320
ggacgcgatg gatatgttct gccaaagggtt ggtttgcga ttcacagttc tccgcaagaa 4380
ttgattggct ccaattcttg gagtggtaga tccgttagcg aggtgccgc ggcttccatt 4440
caggctcagg tggcccggt ccatgcaccg cgacgcaacg cggggaggca gacaaggat 4500
agggcggcg ctacaatcca tgcaacccg ttccatgtgc tcgccgaggc ggcataaatc 4560
gccgtgacga tcagcggctc aatgatcga gttaggctgg taagagccg gagcgatcct 4620
tgaagctgtc cctgatggc gtcctctacc tgctggaca gcatggcctg caacgcgggc 4680

atcccgatgc cgccggaagc gagaagaatc ataatgggga aggccatcca gcctcgcgtc 4740
gcgaacgcca gcaagacgta gccagcgcg tcggccgcca tgccggcgat aatggcctgc 4800
ttctcgcca aacgtttgtt ggccgggacca gtgacgaagg cttgagcgag ggcgtgcaag 4860
attccgaata ccgaagcga caggccgatc atcgctcgcg tccagcgaaa gcggtcctcg 4920
ccgaaaatga ccagagcgc tgccggcacc tgcctacga gttgcatgat aaagaagaca 4980
gtcataagtg cggcgacgat agtcatgcc cgcgcccacc ggaaggagct gactgggttg 5040
aaggctctca agggcatcgg tcgagatccc ggtgcctaag gattgagcta acttacatta 5100

attgcgttgc gtcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgcgtgcca gctgcattaa 5160
tgaatcgcc aacgcgcggg gagaggcggt ttgcgtattg ggcccgagg tggttttct 5220
tttaccagt gagacgggca acagctgatt gcccttcacc gcctggcct gagagagttg 5280
cagcaagcgg tcacgctgg tttgccccag caggcgaaaa tctgtttga tgggtggttaa 5340
cggcgggata taacatgagc tgccttcggt atcgctgtat ccactaccg agatatccgc 5400
accaacgcgc agcccgact cggtaatggc gcgcattgcg ccagcgcca tctgatcgtt 5460
ggcaaccagc atcgcatgg gaacgatgcc ctcatcagc atttgcattg tttgttga 5520

accggacatg gcactccagt cgccttccg ttccgctatc ggctgaattt gattgcgagt 5580
gagatattta tgccagccag ccagacgcag acgcgccgag acagaactta atgggcccgc 5640
taacagcgcg atttgctggt gaccaatgc gaccagatgc tccagccca gtcgctacc 5700

gtcttcatgg gagaaaataa tactgttgat ggggtgtctgg tcagagacat caagaaataa 5760
cgccggaaca ttagtgcagg cagcttccac agcaatggca tcctggatcat ccagcggata 5820
gttaatgatac agcccactga cgcgttgccg gagaagattg tgcaccgccg ctttacaggc 5880
ttcgacgccg cticgttcta ccatcgacac caccacgctg gcacccagtt gatcggcgcg 5940

agatttaatc gccgcgacaa ttgcgacagg cgcgtgcagg gccagactgg aggtggcaac 6000
gccaatcagc aacgactgtt tgcccgcag ttgttggcc acgcggttgg gaatgtaatt 6060
cagctccgcc atcgccgctt ccactttttc ccgcgttttc gcagaaacgt ggctggcctg 6120
gttcaccacg cgggaaacgg tctgataaga gacaccggca tactctgcga catcgtataa 6180
cgttactggt ttacattca ccacctgaa ttgactctct tccgggcgct atcatgcat 6240
accgcgaaag gttttgcgcc attcgatggt gtccgggatac tcgacgctct cccttatgcg 6300
actctgcat taggaagcag cccagtagta ggttgaggcc gttgagcacc gccgccgcaa 6360

ggaatggtgc atgcaaggag atggcgccca acagtcccc ggccacgggg cctgccacca 6420
taccacgcc gaaacaagcg ctcatgagcc cgaagtggcg agcccgatct tccccatcg 6480
tgatgtggcg gatataggcg ccagcaaccg cacctgtggc gccggtgatg ccggccacga 6540
tgcgtccggc gtagaggatc ga 6562

<210> 100
<211> 6187
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Vector construct
<400> 100

gatctgatac ccgcgaaatt aatacactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tccccctag aaataatttt gtttaaactt taagaaggag atatacatat gtccattatc 120

atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa 180
acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg ttctgactac 240
gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac 300
atcccttttg caaacaattt cgtatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccctgacttt 360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgagg ctatggccac 420
gtagcctggg tgatcgaagc cactgtggac tacattattg tttatgagca aaactggctg 480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc 540

cgtaacatg cctatgactt ccctatgtgg ttcacccgct ctaatttcaa agagctccgc 600

cagatcaaaa ttiggtttca gaatcgtcgc atgaaatgga aaaaataagg atccggctgc	660
taacaaagcc cgaaggaag ctgagttggc tgctgccacc gctgagcaat aactagcata	720
acccttggg gcctctaac gggctttgag gggttttttg ctgaaaggag gaactatatic	780
cggatatccc gcaagaggcc cggcagtacc ggcataacca agcctatgcc tacagcatcc	840
agggtgacgg tgccgaggat gacgatgagc gcattgttag atttcataca cggcgcctga	900
ctgcgttagc aatttaactg tgataaacta ccgcattaaa gctagcttat cgatgataag	960
ctgtcaaaca tgagaattaa ttcttgaaga cgaaagggcc tcgtgatacg cctattttta	1020
taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat	1080
gtgcgcggaa ccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg	1140
agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa	1200
catttcctgt tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt gccttctgt ttttgctcac	1260
ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac	1320
atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaactttt	1380
ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccg tgttgacgcc	1440
gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggg tgagtactca	1500
ccagtacagc aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc	1560
ataaccatga gtgataaac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag	1620
gagctaaccg cttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa	1680
ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgcagcaatg	1740
gcaacaacgt tgcgcaact attaaactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa	1800
ttaatagact ggatggaggc ggataaagt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg	1860
gctggtcgtt ttattgtga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggatcatt	1920
gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt	1980
caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgtgaga taggtgcctc actgattaag	2040
cattggtaac tgcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat	2100
ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaatccct	2160
taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct	2220
tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca	2280
gcggtgggtt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc	2340
agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc	2400
aagaactctg tagcaccgcc tacatacttc gctctgctaa tctgttacc agtggctgct	2460

gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatatgt accggataag 2520
gcgacagcgt cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttgga gcgaacgacc 2580
tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa gcgccacgct tcccgaaggg 2640

agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa caggagagcg cacgaggag 2700
cttcagggg gaaacgcctg gtatctttat agtctgtcg ggtttcgcca cctctgactt 2760
gagcgtcgat ttttgtgatg ctgctcaggg gggcggagcc tatggaaaaa cgccagcaac 2820
gcggcctttt tacggttcct ggcccttttg tggccttttg ctacatgtt ctttctgcg 2880
ttatccctg attctgtgga taacctatt accgccttg agtgagctga taccgtcgc 2940
cgacccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcagg aagcggaaga gcgcctgatg 3000
cggtattttc tcttacgca tctgtcggg atttcacacc gcaatggtgc actctcagta 3060

caatctgctc tgatgccga tagttaagcc agtatacact ccgtatcgc tacgtgactg 3120
ggtcatggct gcgccccgac acccgccaac acccgctgac gcgcctgac gggttgtct 3180
gtcccgga tccgcttaca gacaagctgt gaccgtctcc gggagctgca tgtgtcagag 3240
gttttaccg tcatcacga aacgcgcgag gcagctcggg taaagctcat cagcgtggtc 3300
gtgaagcgt tccagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agctcgttga gtttctccag 3360
aagcgttaat gtctggcttc tgataaagcg ggccatgtta agggcggttt tttctgttt 3420
ggtcactgat gctccgtgt aagggggatt tctgttcatt ggggtaatga taccgatgaa 3480

acgagagagg atgtcacga tacgggttac tgatgatgaa catgcccgtt tactggaacg 3540
ttgtgagggt aaacaactgg cggtaaggat gcggcgggac cagagaaaaa tcaactcagg 3600
tcaatgccag cgcttcgtta atacagatgt aggtgttcca cagggtagcc agcagcatcc 3660
tgcatgagc atccggaaca taatgggtgca gggcgtgac ttccgcttt ccagacttta 3720
cgaaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt tgttgctcag gtcgcagacg ttttgcagca 3780
gcagtcgctt cacgttcgct cgcgtatcgg tgattcattc tgctaaccag taaggcaacc 3840
ccgccagcct agccgggtcc tcaacgacag gagcacgac atgcgcaccc gtggccagga 3900

cccaacgctg cccgagatgc gccgcgtgcg gctgctggag atggcggacg cgatggatat 3960
gttctgcaa gggttggttt gcgcattcac agttctccgc aagaattgat tggtccaat 4020
tcttgagtg gtgaatccgt tagcgagggt ccgcggctt ccattcaggt cgaggtggcc 4080
cggtccatg caccgcgacg caacgcgggg aggcagacaa ggtatagggc ggcgcctaca 4140
atccatgcca accggttcca tgtgtcgcg gaggcggcat aaatcgccgt gacgatcagc 4200
ggtccaatga tcgaagttag gctggttaaga gccgcgagcg atccttgaag ctgtccctga 4260

tggtcgtcat ctacctgcct ggacagcatg gcctgcaacg cgggcatccc gatgccgccg	4320
gaagcgagaa gaatcataat ggggaaggcc atccagcctc gcgtcgcgaa cgccagcaag	4380
acgtagccca gcgcgtcggc cgccatgccg gcgataatgg cctgtttctc gccgaaacgt	4440
ttggtggcgg gaccagtgcac gaaggcttga gcgagggcgt gcaagattcc gaataaccga	4500
agcgacaggc cgatcatcgt cgcgtccag cgaaagcggc cctcgccgaa aatgaccag	4560
agcgctgccg gcacctgtcc tacgagttgc atgataaaga agacagtcac aagtgcggcg	4620
acgatagtca tgccccgcgc ccaccggaag gagctgactg ggttgaaggc tctcaagggc	4680
atcggtcgag atcccggtgc ctaatgagtg agctaactta cattaattgc gttgcgctca	4740
ctgcccgttt tccagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc attaatgaat cggccaacgc	4800
gcggggagag gcggtttcgc tattgggcgc cagggtggtt tttcttttca ccagtgcgac	4860
gggcaacagc tgattgccct tcaccgcctg gccctgagag agttgcagca agcggctccac	4920
gctggtttgc cccagcaggc gaaaatcctg tttgatggtg gttaacggcg ggataaaca	4980
tgagctgtct tcggtatcgt cgtatccac taccgagata tccgcaccaa cgcgcagccc	5040
ggactcggta atggcgcgca ttgcgcccag cgccatctga tcgttgcaaa ccagcatcgc	5100
agtgggaacg atgccctcat tcagcatttg catggtttgt tgaaaaccgg acatggcact	5160
ccagtcgcct tcccgttccg ctatcggtcg aatttgattg cgagtgcgat atttatgcca	5220
gccagccaga cgcagacgcg ccgagacaga acttaatggg cccgctaaca gcgcgatttg	5280
ctggtgaccc aatgcgacca gatgtccac gccagtcgc gtaccgtctt catgggagaa	5340
aataaactg ttgatgggtg tctggtcaga gacatcaaga aataacgccg gaacattagt	5400
gcaggcagct tccacagcaa tggcatcctg gtcattccagc ggatagttaa tgatcagccc	5460
actgacgcgt tcgcgagaaa gattgtgcac cgcgccttta caggcttcga cgcgccttcg	5520
ttctaccatc gacaccacca cgctggcacc cagttgatcg gcgcgagatt taatcggcgc	5580
gacaatttgc gacggcgctg gcagggccag actggaggtg gcaacgcaa tcagcaacga	5640
ctgtttgccg gccagttgtt gtgccacgcg gttgggaatg taattcagct ccgccatcgc	5700
cgcttccact ttttcccgcg ttttcgcaga aacgtggctg gcctgggtta ccacgcggga	5760
aacggtctga taagagacac cggcactatc tgcgacatcg tataacgtta ctggtttcac	5820
attcaccacc ctgaattgac tctcttcggc gcgctatcat gccataccgc gaaaggtttt	5880
gcgccattcg atggtgtccg ggatctcgac gctctccctt atgcgactcc tgcattagga	5940
agcagcccag tagtaggttg aggccgttga gcaccgccgc cgcaaggaat ggtgcatgca	6000

aggagatggc gcccaacagt ccccgccga cggggcctgc caccataccc acgccgaaac 6060
aagcgctcat gagccgaag tggcgagccc gatcttcccc atcggtgatg tcggcgatat 6120
aggcgccagc aaccgcacct gtggcgccgg tgatgccggc cacgatgcgt ccggcgtaga 6180
ggatcga 6187

<210> 101
<211> 6166
<212> DNA
<213> Artificial
<220><223> Vector construct

<400> 101

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tccccctctag aaataatttt gtttaaacctt taagaaggag atatacatat gtccattatc 120

atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa 180
acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg tticgactac 240
gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac 300
atcccttttg caaacaattt cgatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccctgacttt 360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgagg ctatggccac 420
gtagcctggg tgatcgaagc cactctggac tacattattg tttatgagca aaactggctg 480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc 540

cgtaacatg cctatgactt ccctatgttg ttcacccgtc ctaatttcaa agagctccgt 600
cgctcgcc gtcggcgctg tcgttaagga tccggctgct aacaaagccc gaaaggaagc 660
tgagtggct gctgccaccg ctgagcaata actagcataa ccccttgggg cctctaaacg 720
ggtcttgagg ggttttttgc tgaaaggagg aactatatcc ggatatcccg caagaggccc 780
ggcagtaccg gcataaccaa gcctatgcct acagcatcca gggtgacggt gccgaggatg 840
acgatgagcg cattgttaga ttccatacac ggtgcctgac tgcgttagca atttaactgt 900
gataaactac cgcattaaag ctacgttatc gatgataagc tgtcaaacaat gagaattaat 960

tcttgaagac gaaagggcct cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata 1020
atggtttctt agacgtcagg tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt 1080
ttatttttct aaatacatc aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg 1140
cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttcctgt cgcccttatt 1200
cccttttttg cggcattttg ccttctgtt tttgctcacc cagaaacgt ggtgaaagta 1260
aaagatgctg aagatcagtt ggggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc 1320

ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cactttttaa 1380

gttctgctat gtggcgcggt attatcccggt gttgacgccg ggcaagagca actcggtcgc 1440

cgcatacact attctcagaa tgacttgggt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt 1500

acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca taaccatgag tgataacact 1560

gcggccaact tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgac 1620

aacatggggg atcatgtaac tcgcttggat cgttggaac cggagctgaa tgaagccata 1680

ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gcagcaatgg caacaacgtt gcgcaacta 1740

ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg 1800

gataaagtgg caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg ctggctgggt tattgctgat 1860

aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt 1920

aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga 1980

aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggttaact gtcagaccaa 2040

gtttactcat atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag 2100

gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac 2160

tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt tttctgcgc 2220

glaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca ccgtaccag cggtggtttg ttgcccgat 2280

caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat 2340

actgtccttc tagttagacc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct 2400

acatacctcg ctctgctaatt cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtctgt 2460

cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggtgaacg 2520

gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag cgaacacct acaccgaact gagataccta 2580

cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg 2640

glaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg 2700

tatctttata gtctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt ttgtgatgc 2760

tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg 2820

gccttttgct ggccttttgc tcacatgttc tttctgcgt tatccctga ttctgtggat 2880

aaccgtatta ccgccttga gtgagctgat accgctcgcc gcagccgaac gaccgagcgc 2940

agcagctcag tgagcgagga agcgaagag cgcctgatgc ggtatcttct ccttacgcat 3000

ctgtgcggta tttcacaccg caatggtgca ctctcagtac aatctgctct gatgccgcat 3060

agttaagcca gtatacactc cgctatcgct acgtgactgg gtcattggctg cgcgccgaca 3120
 cccgccaaca cccgctgacg cgccctgacg ggcttgctctg ctcccggcat ccgcttacag 3180
 acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa 3240
 acgcgcgagg cagctgcggt aaagctcatc agcgtggctg tgaagcgatt cacagatgtc 3300
 tgcctgttca tccgcgtcca gctcgttag tttctccaga agcgttaatg tctggcttct 3360
 gataaagcgg gccatgttaa gggcggtttt ttctgtttg gtcactgatg cctccgtgta 3420
 agggggattt ctgttcatgg gggtaatgat accgatgaaa cgagagagga tgctcacgat 3480

 acgggttact gatgatgaac atgcccgtt actggaacgt tgtgagggt aacaactggc 3540
 ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt caatgccagc gcttcgttaa 3600
 tacagatgta ggtgttcac agggtagcca gcagatcct gcgatgcaga tccggaacat 3660
 aatgtgctgagg ggcgtgact tccgcgtttc cagactttac gaaacacgga aaccgaagac 3720
 cattcatgtt gttgctcagg tgcgacagct tttgcagcag cagtcgcttc acgttcgctc 3780
 gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaacc cgcacgcta gccgggtcct 3840
 caacgacagg agcacgatca tgcgcaccgg tggccaggac ccaacgctgc ccgagatgag 3900

 ccgctgctgg ctgctggaga tggcggacgc gatggatatg ttctgccaag ggttggtttg 3960
 cgcattcaca gttctccga agaattgatt ggctccaatt cttggagtgg tgaatccgtt 4020
 agcagaggtg cgcgggcttc cattcaggct gaggtggccc ggctccatgc accgcgacgc 4080
 aacgcgggga ggcagacaag gtatagggcg ggcctacaa tccatgcaa cccgttccat 4140
 gtgctcgccg aggcggcata aatcgccgtg acgatcagcg gtccaatgat cgaagttagg 4200
 ctggtaagag ccgcgagcga tccttgaagc tgtccctgat ggtcgtcatc tacctgcctg 4260
 gacagcatgg cctgcaacgc gggcatcccg atgccgccg aagcgagaag aatcataatg 4320

 gggaaggcca tccagcctcg cgtcgcgaac gccagcaaga cgtagcccag cgcgtcgcc 4380
 gccatgccgg cgataatggc ctgcttctcg ccgaaacgtt tggaggcggg accagtacg 4440
 aaggcttgag cgagggcgtg caagattccg aataccgaa gcgacaggcc gatcatcgtc 4500
 gcgtccagc gaaagcggc ctcgccgaaa atgaccaga gcgtgccgg cacctgtcct 4560
 acgagttgca tgataaagaa gacagtcata agtgcggcga cgatagtcac gccccgcgc 4620
 caccggaagg agctgactgg gttgaaggct ctcaaggcga tcggtcgaga tcccgtgcc 4680
 taatgagtga gctaacctac attaatgctg ttgcgtcac tgcccgttt ccagtggga 4740

 aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg cggtttgcgt 4800
 attggcgcc aggggtgttt ttcttttcac cagtgcagc ggcaacagct gattgccctt 4860
 caccgcctgg ccctgagaga gttgcagca gcggtccacg ctggtttgcc ccagcaggcg 4920

aaaatcctgt ttgatgggtg ttaacggcgg gatataacat gagctgtctt cggtatcgtc 4980
 giatcccact accgagatat ccgcaccaac gcgcagcccg gactcggtaa tggcgcgcat 5040
 tgcgcccagc gccatctgat cgttggcaac cagcatcgca gtgggaacga tgcctcatt 5100
 cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc cagtgcctt cccgttccgc 5160

 tatcggtga atttgattgc gagtgaata tttatgccag ccagccagac gcagacgcgc 5220
 cgagacagaa cttaatgggc ccgtaacag cgcgatttgc tggtagacca atgcgaccag 5280
 atgtccacg ccagtcgag taccgtcttc atgggagaaa ataatactgt tgatgggtgt 5340
 ctggtcagag acatcaagaa ataacgccg aacattagt caggcagctt ccacagcaat 5400
 ggcatcctgg tcatccagcg gatagttaat gatcagcca ctgacgcgtt gcgcgagaag 5460
 attgtgcacc gccgtttac aggcctcgac gccgttcgt tctaccatcg acaccaccac 5520
 gctggcacc agttgatcgg cgcgagattt aatgcccgcg acaatttgcg acggcgcggtg 5580

 cagggccaga ctggagggtg caacccaat cagcaacgac tgtttgccg ccagtgttg 5640
 tgccacgcgg ttgggaatgt aattcagctc cgccatgcc gcttccactt tttccgcgt 5700
 tttcgagaa acgtggctgg cctggttcac cagcgaggaa acggtctgat aagagacacc 5760
 ggcatactct gcgacatctg ataacgttac tggtttcaca ttcaccaccc tgaattgact 5820
 ctcttcggg cgtatcatg ccataccgag aaaggttttg cgccattcga tgggtgccg 5880
 gatctcgag ctctccctta tgcgactcct gcattaggaa gcagcccagt agtaggttga 5940
 ggccgttag caccgccgc gcaaggaatg gtgcatgcaa ggagatggcg cccaacagtc 6000

 ccccgccac ggggcctgcc accatacca cgccgaaaca agcgtcatg agcccgaagt 6060
 ggcgagcccg atcttccca tcggtgatgt cggcgatata ggcgccagca accgcacctg 6120
 tggcgccggt gatccggcc acgatgcgtc cggcgtagag gatcga 6166

 <210> 102
 <211> 6178
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Vector construct
 <400> 102

 gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
 tcccctctag aaataatttt gtttaacctt taagaaggag atatacatat gtccattatc 120
 atggaagtgg ccacaatgca agccaaactg acaaaaaatg agttcattga gtggctgaaa 180

 acgtccgagg gtaaacagtt caacgtggac ctgtggtacg gttttcagtg tttcgactac 240

gccaacgctg gctggaaagt gctgttcggc ctgctgctga aaggcctggg agccaaagac 300
atcccttttg caaacaattt cgatggcctg gccacagttt atcaaaacac ccttgacttt 360
ctggcccaac caggcgacat ggtggtgttt ggttctaatt atggcgcagg ctatggccac 420
gtagcctggg tgatcgaagc cactctggac tacattattg tttatgagca aaactggctg 480
ggaggcggat ggacagacgg catcgaacag cctggctggg gctgggagaa agtgacacgc 540
cgtcaacatg cctatgactt ccctatgtgg ttcattccgtc ctaatttcaa agagctcgg 600

cgtaaaaaac gtcgtcagcg tcgtcgtccg cctcagtaag gatccggctg ctaaaaaagc 660
ccgaaaggaa gctgagttgg ctgctgccac cgctgagcaa taactagcat aacccttgg 720
ggcctctaaa cgggtcttga ggggtttttt gctgaaagga ggaactatat ccgatatcc 780
cgcaagaggc ccggcagtac cggcataacc aagcctatgc ctacagcatc cagggtgacg 840
gtgccgagga tgacgatgag cgcatgttta gatttcatac acggtgcctg actgcgttag 900
caatttaact gtgataaact accgcattaa agctagctta tcgatgataa gctgtcaaac 960
atgagaatta attcttgaag acgaaagggc ctctgtgatac gcctattttt ataggttaat 1020

gtcatgataa taatggtttc ttagacgtca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga 1080
acccctatth gtttatthtt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa 1140
ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa aggaagagta tgagtattca acatttcctg 1200
gtgcctctta ttcctthttt tgccgcatth tgcttctctg tttttgtca ccagaaaacg 1260
ctggtgaaag taaaagatgc tgaagatcag ttgggtgcac gagtgggtta catcgaactg 1320
gatctcaaca gcggtaatat ccttgagagt tttcgtcccg aagaacttt tccaatgatg 1380
agcactthta aagtctctgt atgtggcgcg gtattatccc gtgttgacgc cgggcaagag 1440

caactcggtc gccgcataca ctattctcag aatgacttgg ttgagtactc accagtcaca 1500
gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta agagaattat gcagtgtctc cataaccatg 1560
agtgataaca ctgcggccaa ctacttctg acaacgatcg gaggaccgaa ggagctaacc 1620
gctthtttgc acaacatggg ggatcatgta actgccttg atcgttggga accggagctg 1680
aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac accacgatgc ctgcagcaat ggcaacaacg 1740
ttgcgcaaac tattaactgg cgaactactt actctagctt cccggcaaca attaatagac 1800
tggatggagg cggataaagt tgcaggacca ctctgcgtc cggcccttcc ggctggctgg 1860

tttattgctg ataaatctgg agccggtgag cgtgggtctc gcggtatcat tgcagcactg 1920
gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta gttatctaca cgacggggag tcaggcaact 1980
atggatgaac gaaatagaca gatcgtgag ataggtgcct cactgattaa gcattggtaa 2040
ctgtcagacc aagtttactc atatatactt tagattgatt taaaacttca tthttatth 2100

aaaaggatct aggtgaagat cctttttgat aatctcatga ccaaaatccc ttaacgtgag	2160
ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca aaggatcttc ttgagatcct	2220
ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac caccgctacc agcgggtggtt	2280
tgtttgccgg atcaagagct accaactctt ttccgaagg taactggctt cagcagagcg	2340
cagataccaa atactgtcct tctagttag ccgtagttag gccaccactt caagaactct	2400
gtagcacgcg ctacatacct cgctctgcta atcctgttac cagtggctgc tgccagtggc	2460
gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca agacgatagt taccggataa ggcgagcgg	2520
tcgggctgaa cgggggggtc gtgcacacag ccagcttgg agcgaacgac ctacaccgaa	2580
ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc ttcccgaagg gagaaaggcg	2640
gacaggtatc cggtaaagcg cagggtcgga acaggagagc gcacgaggga gcttccaggg	2700
ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc acctctgact tgagcgtcga	2760
tttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa acgccagcaa cgcggccttt	2820
ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt tctttctgc gttatccct	2880
gattctgtgg ataaccgat taccgccttt gattgagctg ataccgctcg ccgcagccga	2940
acgaccgagc gcagcgagtc agtgagcgag gaagcggaag agcgctgat gcggtatctt	3000
ctccttacgc atctgtcggg tatttcacac cgcaatgggt cactctcagt acaatctgct	3060
ctgatgccgc atagttaagc cagtatacac tccgtatcg ctacgtgact gggtcatggc	3120
tgcccccgca caccgcca caccgctga cgcgccctga cgggcttgct tgctcccggc	3180
atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc	3240
gtcatcaccg aaacgcgcga ggcagctgcg gtaaagctca tcagcgtggt cgtgaagcga	3300
ttcacagatg tctgcctgtt catccgcgtc cagctcgttg agtttctcca gaagcgttaa	3360
tgtctggctt ctgataaagc gggccatgtt aaggcggtt ttttctgtt tggctactga	3420
tgctccgtg taagggggat ttctgttcat gggggtaatg ataccgatga aacgagagag	3480
gatgctcacg atacgggtta ctgatgatga acatgcccg ttactggaac gttgtgaggg	3540
taaacaactg gcggtatgga tgcggcggga ccagagaaaa atcactcagg gtcaatgcca	3600
gcgcttcgtt aatacagatg taggtgttcc acagggtagc cagcagcatc ctgcgatgca	3660
gatccggaac ataattgtgc agggcgctga ctccgcgtt tccagacttt acgaaacacg	3720
gaaaccgaag accattcatg ttgttgctca ggtcgcagac gttttgcagc agcagtcgct	3780
tcacgttcgc tcgcgtatcg gtgattcatt ctgctaacca gtaaggcaac cccgccagcc	3840
tagccgggtc ctcaacgaca ggagcacgat catgcgcacc cgtggccagg acccaacgt	3900

gcccagatg cgccgcgtgc ggctgctgga gatggcggac gcgatggata tgttctgcca 3960

agggttgggt tgcgcattca cagtctccg caagaattga ttggctcaa ttcttgaggt 4020

ggtgaatccg ttagcgaggt gccgccggt tccattcagg tcgaggtggc ccggtccat 4080

gcaccgcgac gcaacgcggg gaggcagaca aggtataggg cggcgctac aatccatgcc 4140

aaccgttcc atgtgctcgc cgaggcggca taaatcgccg tgacgatcag cgtccaatg 4200

atcgaagtta ggctggtaag agccgcgagc gatccttga gctgtccctg atggtcgtca 4260

tctacctgcc tggacagcat ggctgcaac ggggcatcc cgatgccgc ggaagcgaga 4320

agaatcataa tggggaaggc catccagcct cgcgtcgca acgccagca gacgtagccc 4380

agcgcgtcgg ccgccaatgcc ggcgataatg gcctgcttct cgccgaaacg tttggggcg 4440

ggaccagtga cgaaggcttg agcgaggcg tgcaagattc cgaataccgc aagcgacagg 4500

ccgatcatcg tcgctcca gcgaaagcg tctcgccga aatgaccca gagcgtgcc 4560

ggcacctgtc ctacgagttg catgataaag aagacagtca taagtgcggc gacgatagtc 4620

atgccccgcg ccaccggaa ggagctgact gggttgaagg ctctcaagg catcggtcga 4680

gatccgggtg ctaaatgagt gagctaactt acattaattg cgttgcgtc actgcccgct 4740

ttccagtcgg gaaacctgtc gtgccagctg cattaatgaa tcggccaacg cgcggggaga 4800

ggcggtttgc gtattggcg ccagggtggt tttcttttc accagtgaga cgggcaacag 4860

ctgattgcc ttaccgcct ggccctgaga gattgcagc aagcggcca cgctggtttg 4920

ccccagcagg cgaatcct gtttgatggt ggttaacggc gggatataac atgagctgtc 4980

ttcggtatcg tcgtatcca ctaccgagat atccgcacca acgcgcagcc cggactcgg 5040

aatggcgcgc attgcgcca gcgccatctg atcgttgga accagcatcg cagtgggaac 5100

gatgccctca ttacgattt gcatggtttg ttgaaaaccg gacatggcac tccagtcgc 5160

ttcccgttcc gctatcggt gaatttgatt gcgagtgaga tatttatgcc agccagccag 5220

acgcagacgc gccgagacag aacttaatgg gccgctaac agcgcgattt gctggtgacc 5280

caatgcgacc agatgtcca cgccagtcg cgtaccgtct tcatgggaga aaataatact 5340

gttgatgggt gtctggtcag agacatcaag aaataacgcc ggaacattag tgcaggcagc 5400

ttccacagca atggcatcct ggtcatccag cggatagtta atgatcagcc cactgacgcg 5460

ttgcgcgaga agattgtga ccgccgttt acaggcttc acgccgttc gttctaccat 5520

cgacaccacc acgtggcac ccagttgatc ggcgcgagat ttaatcgcc cgacaatttg 5580

cgacggcgcg tgcaggcca gactggaggt ggcaacgcca atcagcaacg actgtttgcc 5640

cgccagttgt tgtgccacgc ggttggaat gtaattcagc tccgccatcg cgccttcac 5700
 tttttccgc gttttcgag aaacgtggct ggcctggttc accacgcggg aaacggtctg 5760
 ataagagaca cggcatact ctgcgacatc gtataacgtt actggtttca cattcaccac 5820
 cctgaattga ctctcttcg ggcgtatca tgccataccg cgaaaggttt tgcgccattc 5880
 gatggtgtcc gggatctcga cgctctccct tatgcgactc ctgcattagg aagcagccca 5940
 gtagtaggtt gaggccgttg agcaccgccg ccgcaaggaa tggatcatgc aaggagatgg 6000
 cgcccaacag tccccggcc acggggcctg ccaccatacc cagccgaaa caagcgtca 6060

tgagcccgaa gtggcgagcc cgatcttccc catcggtgat gtcggcgata taggcgccag 6120
 caaccgcacc tgtggcgccg gtgatgccgg ccacgatgcg tccggcgtag aggatcga 6178

<210> 103
 <211> 6511
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Vector construct
 <400> 103

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
 tccccctag aaataatttt gtttaaacct taagaaggag atatacatat ggcagccaca 120
 catgaacact ctgccaatg gctgaacaac tacaanaag gctacggtta tggcccttac 180
 cctctgggca ttaacggtgg catgcactac ggcgttgact tttttatgaa catcggcacc 240

cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcgg 300
 ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatgta catgcacctg 360
 tccaaataca acgttaagt tggtagctac gtgaaagcag gccagattat cggttggtca 420
 ggttcaaccg gttattcaac agccccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt 480
 agtaattcta ccgtcaaga tccgatgcca ttctgaaat ctgccggtta tggtagcaaa 540
 ctggaagtta gcaagcagc aaccattaaa cagtccgatg ttaacaaga agtgaaaaaa 600
 caagaggcca acaaatgtt gaaagcgacc gattggaaac agaacaaga tggcatttgg 660

tataaagcag aacatgccag ctttaccgtg accgcaccgg aaggcattat taccgttat 720
 aaaggctcgt ggaccggtca tccgcaggca ggcgtgctgc agaaaggta gaccatcaaa 780
 tatgatgagg tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt 840
 gaaaccgttt atatgccgtg tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtaaaagt gggtaaactg 900
 tggggtgaaa tcaaagagct ccgccagatc aaaatttggg ttcagaatcg tcgatgaaa 960
 tggaaaaaat aaggatccgg ctgctaaca agcccgaag gaagctgagt tggctgctgc 1020

caccgctgag caataactag cataaccctt tggggcctct aaacgggtct tgaggggttt	1080
tttgctgaaa ggaggaacta tatccggata tcccgcaaga ggcccggcag taccggcata	1140
accaagccta tgcctacagc atccaggggtg acggtgccga ggatgacgat gagcgcatg	1200
ttagatttca tacacgggtgc ctgactgcgt tagcaattta actgtgataa actaccgcat	1260
taaagctagc ttatcgatga taagctgtca aacatgagaa ttaattcttg aagacgaaag	1320
ggcctcgtga tacgcctatt tttatagggt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg	1380
tcagggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaacccta tttgtttatt tttctaaata	1440
cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatatga	1500
aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgcctt ttattccctt ttttgcggca	1560
ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat	1620
cagttgggtg cagcagtggtg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag	1680
agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagtctt gctatgtggc	1740
gcggtattat cccgtgttga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgat acactattct	1800
cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca	1860
glaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt	1920
ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat	1980
gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaa cgacgagcgt	2040
gacaccacga tgcctgcagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta	2100
cttactctag cttcccggca acaattata gactggatgg aggcggataa agttgcagga	2160
ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggttttatt ctgataaatc tggagccggt	2220
gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtgaagc ctcccgtatc	2280
gtagtattct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct	2340
gagatagggt cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagtta ctcatatata	2400
ctttagattg atttaaaact tcatTTTTaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt	2460
gataatctca tgacaaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc	2520
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cttttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg	2580
caaacaaaaa aaccaccgt accagcgggt gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact	2640
ctttttccga aggttaactgg cttcagcaga gcgagatac caaatactgt ctttctagt	2700
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgtctg	2760

ctaactctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac	2820
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacggggggg ttcgtgcaca	2880
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga	2940
gaaagcgcca cgcttccga agggagaaaag gcgacaggt atccggtaag cggcagggtc	3000
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg cctggtatct ttatagtcct	3060
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgtctgtc agggggcg	3120
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tccggcctt ttgctggcct	3180
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc	3240
tttgagttag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagttagc	3300
gaggaagcgg aagagcgct gatgcggtat tttctcctta cgcactctgt cggtatttca	3360
caccgcaatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagtata	3420
cactccgcta tcgtactgt actgggtcat ggctgcgcc cgacaccgc caacaccgc	3480
tgacgcgcc tgacgggctt gtctgtccc ggcatccgt tacagacaag ctgtgaccgt	3540
ctcggggagc tgcatgtgtc agaggttttc accgtcatca ccgaaacgc cgaggcagct	3600
gcggtaaagc tcatcagcgt ggtcgtgaag cgattcacag atgtctgcct gttcatccgc	3660
gtccagctcg ttgagtttct ccagaagcgt taatgtctgg cttctgataa agcgggcat	3720
gttaaggcg gtttttctt gtttggtcac tgatgcctcc gtgtaagggg gatttctgtt	3780
catgggggta atgataccga tgaacgaga gaggatgtc acgatacggg ttactgatga	3840
tgaacatgcc cggttactgg aacgttgtga gggtaaacaa ctggcggtat ggatgcggcg	3900
ggaccagaga aaaatcactc agggtaaatg ccagcgcttc gttataacag atgtaggtgt	3960
tccacagggt agccagcagc atcctgcgat gcagatccgg aacataatgg tgcaggcg	4020
tgacttccgc gtttccagac tttaacgaaac acggaaccg aagaccattc atgttgttgc	4080
tcaggtcgca gacgttttgc agcagcagtc gcttcacgtt cgctcgcgta tcggtgattc	4140
attctgctaa ccagtaaggc aaccccgcca gcctagccgg gtcctcaacg acaggagcac	4200
gatcatgcgc acccgtggcc aggacccaac gctgcccgag atgcgccg cggtgctgct	4260
ggagatggcg gacgcgatgg atatgttctg ccaagggttg gtttgcgcat tcacagttct	4320
ccgcaagaat tgattggctc caattcttgg agtgggtgaat ccgttagcga ggtgccgcg	4380
gcttccattc aggtcgaggt ggcccggctc catgcaccgc gacgcaacgc ggggaggcag	4440
acaaggtata gggcgccgcc tacaatccat gccaacccgt tccatgtgct cgccaggcg	4500
gcataaatcg ccgtgacgat cagcggtcca atgatcgaag ttaggctggt aagagccgcg	4560
agcgatcctt gaagctgtcc ctgatggtcg tcactacct gcctggacag catggcctgc	4620

aacgcgggca tcccgatgcc gccggaagcg agaagaatca taatggggaa ggccatccag	4680
cctcgcgtcg cgaacgccag caagacgtag ccagcgcgt cggccgccat gccggcgata	4740
atggcctgct tctcgccgaa acgtttgttg gcgggaccag tgacgaaggc ttgagcgagg	4800
gcgtgcaaga ttccgaatac cgcaagcgac aggccgatca tcgtcgcgt ccagcgaaag	4860
cggctctcgc cgaatatgac ccagagcgt gccggcacct gtctacgag ttgcatgata	4920
aagaagacag tcataagtgc ggcgacgata gtcatgcccc gcgcccaccg gaaggagctg	4980
actgggttga aggcctctca gggcatcggt cgagatcccg gtgcctaatg agtgagctaa	5040
cttacattaa ttgcgttcg ctcactgccc gctttccagt cgggaaacct gtcgtgccag	5100
ctgcattaat gaatcgcca acgcgcgggg agaggcgggt tgctatttg gcgccagggt	5160
ggtttttctt ttaccagtg agacgggcaa cagctgattg ccttcaccg cctggccctg	5220
agagagtgc agcaagcggc ccacgtggt ttgccccagc aggcgaaaat cctgtttgat	5280
ggtggtaac ggcgggatat aacatgagct gtcttcggta tcgtcgtatc ccactaccga	5340
gatatccga ccaacgcga gcccgactc ggtaatggcg cgcatcgc ccagcgccat	5400
ctgatcgttg gcaaccagca tcgcagtggg aacgatgccc tcattcagca ttgcatggt	5460
ttgttga aaa ccggacatgg cactccagtc gccttccgt tccgtatcg gctgaatttg	5520
attgcgagt agatatttat gccagccagc cagacgcaga cgcgccgaga cagaactta	5580
tgggcccgt aacagcgca tttgctggtg accaatgcg accagatgct ccagcccag	5640
tcgctaccg tctcatggg agaaaataat actgttgatg ggtgtctggt cagagacatc	5700
aagaaataac gccggaacat tagtgcaggc agcttcaca gcaatggcat cctggtcac	5760
cagcgatag ttaatgatca gccactgac gcgttcgcg agaagattgt gcaccgccg	5820
tttacaggct tcgacgccg ttcgttctac catcgacacc accacgtgg caccagttg	5880
atcgcgcgga gatttaacg ccgcgacaat ttgcgacggc gcgtgcagg ccagactgga	5940
ggtggcaac ccaatcagca acgactgtt gcccgccagt tgttgtcca cgcggttggg	6000
aatgtaattc agtcgcga tcgccgttc cacttttcc cgcgtttcg cagaaacgtg	6060
gctggcctgg ttaccacgc gggaaacggt ctgataagag acaccggcat actctcgac	6120
atcgtataac gttactggtt tcacattcac caccctgaat tgactctctt ccgggcgcta	6180
tcatgccata ccgcgaaagg ttttcgcca ttcatggtg tccgggatct cgacgtctc	6240
ccttatcgga ctctgcatt aggaagcagc ccagtagtag gttgaggccg ttgagcaccg	6300
ccgccgaag gaatggtgca tgcaaggaga tggcgcccaa cagtccccg gccacggggc	6360
ctgccacat acccagccg aaacaagcg tcatgagccc gaagtggcg gcccgatctt	6420
ccccatcgg gatgtcggcg atataggcg cagcaaccgc acctgtggcg cgggtgatgc	6480

cggccacgat gcgtccggcg tagaggatcg a 6511

<210> 104

<211> 6490

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 104

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tccccctctag aaataatttt gtttaaacit taagaaggag atatacatat ggcagccaca	120
catgaacact ctgccaatg gctgaacaac tacaaaaag gctacggta tggcccttac	180
cctctgggca ttaacggtag catgcactac ggcggtgact ttttatgaa catcggcacc	240
cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcggg	300
ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatgta catgcacctg	360
tccaaataca acgttaaagt tggtagctac gtgaaagcag gccagattat cggctggtea	420
ggttcaaccg gttattcaac agccccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt	480
agtaattcta ccgctcaaga tccgatgcca ttcctgaaat ctgccggtta tggtagcaaa	540
ctggaagtta gcaaagcagc aaccattaaa cagtccgatg ttaacaaga agtgaaaaaa	600
caagaggcca acaaatgtt gaaagcgacc gattggaaac agaacaaga tggcatttgg	660
tataaagcag aacatgccag ctttaccgtg accgcaccgg aaggcattat taccgttat	720
aaaggtccgt ggaccggta tccgcaggca ggctgtctgc agaaaggtca gaccatcaaa	780
tatgatgagg tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt	840
gaaaccgttt atatgccgtt tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtaaagt gggtaaaactg	900
tgggttgaaa tcaaagagct ccgtcgtcgt cgccgtcggc gtcgtcgtta aggatccggc	960
tgctaacaaa gcccgaagg aagctgagtt ggctgtctgcc accgtgagc aataactagc	1020
ataaccctt ggggcctcta aacgggtctt gaggggtttt ttgctgaaag gaggaactat	1080
atccggatat cccgaagag gcccggcagc accggcataa ccaagcctat gcctacagca	1140
tccagggtga cggtgccgag gatgacgatg agcgattgt tagatttcat acacggtgcc	1200
tgactgcgtt agcaatttaa ctgtgataaa ctaccgcatt aaagctagct tatcgatgat	1260
aagctgtcaa acatgagaat taattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctat	1320
ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga	1380
aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttat	1440

atgagacaat aacctgata aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt	1500
caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgccat ttgccttcc tgtttttgct	1560
caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt	1620
tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt	1680
tttccaatga tgagcacttt taaagtcttg ctatgtggcg cggtattatc ccgtgttgac	1740
gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc agaatgactt ggttgagtac	1800
tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt	1860
gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg	1920
aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg	1980
gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca	2040
atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa	2100
caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcgccctt	2160
ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccgggtg agcgtgggtc tcgcggtatc	2220
attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgatcgc tagttatcta cacgacgggg	2280
agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcatgatt	2340
aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt	2400
catttttaat ttaaaaggat ctaggagaag atcctttttg ataactcat gaccaaatac	2460
ccttaacgtg agttttcgtt ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct	2520
tcttgagatc cttttttctt gcgcgtaatc tgcgtcttgc aaacaaaaaa accaccgcta	2580
ccagcgggtg ttgttttgc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc	2640
ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc ctcttagtgt agccgtagtt aggccaccac	2700
ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctgcgtctgc taatcctgtt accagtggct	2760
gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat	2820
aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg	2880
acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gtttcccgaa	2940
gggagaaagg cggacaggta tccgtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg	3000
gagcttccag ggggaaacgc ctggatatct tatagtcttg tcgggtttcg ccacctctga	3060
cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc	3120
aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct	3180
gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct	3240

cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagttagcg aggaagcgga agagcgccctg 3300

atgcggtatt ttctccttac gcattctgtgc ggtatttcac accgcaatgg tgcactctca 3360

gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat cgctacgtga 3420

ctgggtcatg gctgcgcccc gacacccgcc aacacccgct gacgcgcctt gacgggcttg 3480

tctgtcccc gcattccgtt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca 3540

gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagctg cggtaaagct catcagcgtg 3600

gtcgtgaagc gattcacaga tgtctgcctg ttcattccgcg tccagctcgt tgagtttctc 3660

cagaagcgtt aatgtctggc ttctgataaa gcgggccatg ttaagggcgg ttttttctg 3720

tttggctact gatgcctccg tgtaaggggg atttctgttc atgggggtaa tgataccgat 3780

gaaacgagag aggatgtctc cgatacgggt tactgatgat gaacatgccg ggttactgga 3840

acgttgtgag ggtaacaac tggcgggtatg gatgcggcgg gaccagagaa aaatcactca 3900

gggtcaatgc cagcgccttcg ttaatacaga ttaggtgtt ccacagggtg gccagcagca 3960

tcctgcgatg cagatccgga acataatggt gcagggcgct gacttccgcg tttccagact 4020

ttacgaaaca cggaaccga agaccattca tgttgtgtc caggtcgcag acgttttgca 4080

gcagcagtcg cttcacgttc gctcgcgtat cggtgattca ttctgctaac cagtaaggca 4140

accccgccag cctagccggg tcttcaacga caggagcacg atcatgcgca cccgtggcca 4200

ggaccaacg ctgcccgaga tgcgccgctg gcggctgtg gagatggcgg acgcgatgga 4260

tatgttctgc caaggttgg tttgcgcatt cacagtctc cgcaagaatt gattggtcc 4320

aattcttgga gtggtgaatc cgttagcgag gtgccgccgg cttccattca ggtcaggtg 4380

gcccggctcc atgcaccgcg acgcaacgcg gggaggcaga caaggtatag ggccggcctt 4440

acaatccatg ccaaccggtt ccatgtgtc gccgaggcgg cataaatgcg cgtgacgatc 4500

agcgggtcaa tgatcgaagt taggttggtg agagccgga gcgatcctg aagctgtccc 4560

tgatggtcgt catctacctg cctggacagc atggcctgca acgcgggcat cccgatgccg 4620

ccggaagcga gaagaatcat aatggggaag gccatccagc ctgcgctgc gaacgccagc 4680

aagacgtagc ccagcgcgtc ggccccatg ccggcgataa tggcctgctt ctgcggaaa 4740

cgtttggtgg cgggaccagt gacgaaggct tgagcgaggg cgtgcaagat tccgaatacc 4800

gcaagcgaca ggccgatcat cgtcgcgtc cagcgaaagc ggtcctcgcc gaaaatgacc 4860

cagagcgtg ccggcacctg tcctacgagt tgcatgataa agaagacagt cataagtgcg 4920

gcgacgatag tcatgccccg cgcccaccgg aaggagctga ctgggttgaa ggctctcaag 4980

ggcatcggtc gagatcccgg tgcctaata gtagagctaac ttacattaat tgcgttgcg 5040
 tcaactgcccc ctttccagtc gggaaacctg tctgtccagc tgcattaatg aatcggccaa 5100
 cgcgcgggga gaggcggttt gcgtattggg cgccagggtg gtttttcttt tcaccagtga 5160
 gacgggcaac agctgattgc ctttcaccgc ctggccctga gagagttagc gcaagcggtc 5220
 cacgtcgttt tgccccagca ggcgaaaatc ctgtttgatg gtggttaacg gcgggatata 5280
 acatgagctg tcttcggtat cgtcgtatcc cactaccgag atatccgcac caacgcgcag 5340
 cccggactcg gtaatggcgc gcattgcgcc cagcgccatc tgatcgttgg caaccagcat 5400

cgcagtgga acgatgccct cattcagcat ttgcatggtt tgttgaaaac cggacatggc 5460
 actccagtcg ctttccggtt ccgctatcgg ctgaatttga ttgcgagtga gatatttatg 5520
 ccagccagcc agacgcagac gcgccgagac agaacttaat gggcccgcga acagcgcat 5580
 ttgctggtga cccaatgcga ccagatgctc cagccccagt cgcgtaccgt cttcatggga 5640
 gaaaataata ctgttgatgg gtgtctggtc agagacatca agaaataacg ccggaacatt 5700
 agtgcaggca gcttccacag caatggcatc ctggtcatcc agcggatagt taatgatcag 5760
 cccactgacg cgttgcgcga gaagattgtg caccgccgct ttacaggctt cgacgccgct 5820

tcgtttacc atcgacacca ccacgtggc acccagttga tcggcgcgag atttaatcg 5880
 cgcgacaatt tgcgacggcg cgtgcaggc cagactggag gtggcaacgc caatcagcaa 5940
 cgactgtttg cccgccagtt gttgtgccac gcggttggga atgtaattca gtcgcccat 6000
 cgccgcttcc actttttccc gcgttttcgc agaaacgtgg ctggcctggt tcaccacgcg 6060
 ggaaacggtc tgataagaga caccggcata ctctgcgaca tcgtataacg ttactggttt 6120
 cacattcacc acctgaatt gactctcttc cgggcgctat catgccatac cgcgaaagg 6180
 tttgcgcat tcgatgggt cgggatctc gacgtctcc cttatgcgac tctgcatta 6240

ggaagcagcc cagtagtagg ttgaggccgt tgagcaccgc cgccgaagg aatggtgcat 6300
 gcaaggagat ggcgccaac agtcccccg ccacggggcc tgccaccata cccacgccga 6360
 aacaagcgt catgagcccg aagtggcgag ccgatcttc cccatcggtg atgtcgcgca 6420
 tataggcgcc agcaaccgca cctgtggcgc cgtgatgcc ggccacgatg cgtccggcgt 6480
 agaggatcga 6490

<210> 105
 <211> 6502
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> Vector construct
 <400> 105

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tcccctctag aaataatttt gtttaaactt taagaaggag atatacatat ggcagccaca	120
catgaacact ctgcccaatg gctgaacaac tacaaaaaag gctacggtta tggcccttac	180
cctctgggca ttaacgggtg catgcactac ggcgttgact tttttatgaa catcggcacc	240
cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcgggt	300
ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatggta catgcacctg	360
tccaaatata acgttaaagt tgggtactac gtgaaagcag gccagattat cggctggtca	420
ggttcaaccg gttattcaac agccccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt	480
agtaattcta ccgctcaaga tccgatgcca ttcctgaaat ctgccggtta tgggtggcaaa	540
ctggaagtta gcaaagcagc aaccattaaa cagtccgatg ttaacaaga agtgaaaaaa	600
caagaggcca aacaattgt gaaagcgacc gattggaaac agaacaaaga tggcatttgg	660
tataaagcag aacatgccag ctttaccgtg accgcaccgg aaggcattat tacccttat	720
aaaggtccgt ggaccggica tccgcaggca ggcgtgctgc agaaaggtca gaccatcaaa	780
tatgatgagg tgcagaaatt tgatggccat gtttgggtta gctgggaaac ctttgaaggt	840
gaaaccgttt atatgccggt tcgtacctgg gatgcaaaaa ccggtlaaagt gggtaaactg	900
tggggtgaaa tcaaagagct cggctgtaaa aaacgtcgtc agcgtcgctg tccgcctcag	960
taaggatccg gctgctaaca aagcccgaag ggaagctgag ttggctgctg ccaccgtga	1020
gcaataacta gcataacccc ttggggcctc taaacgggtc ttgaggggtt ttttgcctgaa	1080
aggaggaact atatccggat atcccgaag agggccggca gtaccggcat aaccaagcct	1140
atgcctacag catccagggt gacggtgccg aggatgacga tgagcgcat gttagatttc	1200
atacaggtg cctgactgcg ttagcaattt aactgtgata aactaccgca ttaaagctag	1260
cttatcgatg ataagctgtc aaacatgaga attaatctt gaagacgaaa gggcctcgtg	1320
atacgcttat tttataggt taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc	1380
acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctt atttgtttat ttttctaat acattcaaat	1440
atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgctt aataatattg aaaaaggaag	1500
agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct tttttcggc attttgcctt	1560
cctgtttttg ctaccacaga aacgttggtg aaagtaaaag atgtgaaga tcagtgggt	1620
gcacgagtgg gtiacatga actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc	1680
cccgaagaac gttttcaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta	1740

tcccgtgttg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac	1800
ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa	1860
ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacctgcgg ccaacttact tctgacaacg	1920
atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc	1980
cttgatcggt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg	2040
atgcctgcag caatggcaac aacgttgccg aaactattaa ctggcgaaact acttactcta	2100
gcttccccgc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg	2160
cgctcgcccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg	2220
tctcgcggtg tcattgcagc actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagtatc	2280
tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt	2340
gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat acttttagatt	2400
gatttaaaac ttcatTTTTt atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc	2460
atgacaaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag	2520
atcaaaggat cttcttgaga tctttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa	2580
aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg	2640
aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg tctttctagt gtagccgtag	2700
ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatctg	2760
ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga	2820
tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc	2880
ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc	2940
acgtttcccg aaggggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga	3000
gagcgcacga gggagcttcc aggggggaaac gcctggatc tttatagtcc tgtcgggttt	3060
cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gacacctatg	3120
aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgccct tttgctggcc ttttctcac	3180
atgtttcttc ctgcgttacc ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga	3240
gctgataccg ctgcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagttag cgaggaagcg	3300
gaagagcgcc tgatgcggta ttttctctt acgcatctgt gcggtatttc acaccgcaat	3360
ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt aagccagtat acactccgct	3420
atcgctacgt gactgggtca tggctgcgcc ccgacaccg ccaacaccg ctgacgcgcc	3480
ctgacgggct tgtctgtccc cggcacccgc ttacagacaa gctgtgacgg tctccgggag	3540
ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc accgaaacgc gcgaggcagc tgcggtaaag	3600

ctcatcagcg tggtcgtgaa gcgattcaca gatgtctgcc tgttcatccg cgtccagctc 3660
gttgagtttc tccagaagcg ttaatgtctg gcttctgata aagcgggcca tgttaagggc 3720
ggttttttcc tgtttggta ctgatgcctc cgtgtaaggg ggatttctgt tcatgggggt 3780
aatgataccg atgaaacgag agaggatgct cagatacgg gttactgatg atgaacatgc 3840

ccggttactg gaacgttgtg agggtaaaca actggcggta tggatgcggc gggaccagag 3900
aaaaatcact cagggtcaat gccagcgctt cgttaataca gatgtaggtg ttccacaggg 3960
tagccagcag catcctgcga tgcagatccg gaacataatg gtgcagggcg ctgacttccg 4020
cgtttccaga ctttacgaaa caggaaacc gaagaccatt catgttgtg ctgaggtcgc 4080
agacgttttg cagcagcagt cgcttcacgt tcgctcgcgt atcggtgatt cattctgcta 4140
accagtaagg caaccccgcc agcctagccg ggtcctcaac gacaggagca cgatcatgcg 4200
caccctggc caggacccaa cgctgcccga gatgcgccgc gtgcggctgc tggagatggc 4260

ggacgcgatg gatatgttct gccaaagggt ggtttgcga ttcacagt cccgaagaa 4320
ttgattggct ccaattcttg gagggtgaa tccgttagcg aggtgccgc ggcttccatt 4380
caggtcgagg tggcccggt ccatgcaccg cgacgcaacg cggggaggca gacaaggtat 4440
agggcggcgc ctacaatcca tgccaacccg ttccatgtgc tcgccgaggc ggcataaatc 4500
gccgtgacga tcagcgggcc aatgatcga gttaggctgg taagagccgc gagcgatcct 4560
tgaagctgtc ctgatggtc gtcactacc tgcctggaca gcatggcctg caacgcgggc 4620
atcccgatgc cgccggaagc gagaagaatc ataatgggga aggccatcca gcctcgcgtc 4680

gcgaacgcca gcaagacgta gcccagcgcg tcggccgcca tgccggcgat aatggcctgc 4740
ttctcgcga aacgttttgt ggccggacca gtgacgaagg cttagcgag ggcgtgcaag 4800
attccgaata ccgaagcga caggccgatc atcgtcgcgc tccagcgaaa gcggtcctcg 4860
ccgaaaatga ccagagcgc tgccggcacc tgtctacga gttgcatgat aaagaagaca 4920
gtcataagtg cggcgacgat agtcatgcc cgcccccacc ggaaggagct gactgggttg 4980
aaggctctca agggcatcgg tcgagatccc ggtgcctaata gattgagcta acttacatta 5040
attgcgttgc gtcactgcc cgctttccag tcgggaaacc tgcgtgcca gctgcattaa 5100

tgaatcgcc aacgcgcggg gagaggcgg ttcgtattg ggcgccaggg tggttttct 5160
tttaccagt gagacggga acagctgatt gcccttcacc gcctggccct gagagagttg 5220
cagcaagcgg tccacgttg tttgccccag caggcgaaaa tccgtttga tgggtgttaa 5280
cggcgggata taacatgagc tgtcttcggt atcgtcgtat cccactaccg agatatccgc 5340
accaacgcgc agcccgact cggtaatggc gcgcattgcg cccagcgcca tctgatcgtt 5400
ggcaaccagc atcgcatgg gaacgatgcc ctcatcagc atttgcattg tttgtgaaa 5460

accggacatg gcactccagt cgccttcccg ttccgctatc ggctgaattt gattgcgagt 5520

gagatattta tgccagccag ccagacgcag acgcgccgag acagaactta atgggcccg 5580

taacagcgcg atttgcgtgt gacccaatgc gaccagatgc tccacgccca gtcgcgtacc 5640

gtcttcatgg gagaaaataa tactgttgat ggggtgtctgg tcagagacat caagaaataa 5700

cgccggaaca ttagtgcagg cagcttccac agcaatggca tcctggatcat ccagcggata 5760

gttaatgata agccactga cgcgttgccg gagaagattg tgcaccgccg ctttacaggc 5820

ttcgacgccg ctctgttcta ccatcgacac caccacgctg gcaccagtt gatcggcgcg 5880

agatttaatc gccgcgacaa ttgctgcagg cgcgtgcagg gccagactgg aggtggcaac 5940

gccaatcagc aacgactgtt tgcccgccag ttgttgtgcc acgcggttgg gaatgtaatt 6000

cagctccgcc atcgccgctt ccactttttc ccgcgttttc gcagaaacgt ggctggcctg 6060

gttcaccacg cgggaaacgg tctgataaga gacaccggca tactctgcga catcgtataa 6120

cgttactggt ttacattca ccacctgaa ttgactctct tccgggcgct atcatgcat 6180

accgcgaaag gttttgcgcc attcgatggt gtccgggata tcgacgtctt cccttatgcg 6240

actctgcat taggaagcag ccagtagta ggttgaggcc gttgagcacc gccgccgcaa 6300

ggaatggtgc atgcaaggag atggcgccca acagtcctcc ggccacgggg cctgccacca 6360

taccacgcc gaaacaagcg ctcatgagcc cgaagtggcg agcccgatct tccccatcg 6420

tgatgtcggc gatataggcg ccagcaaccg cacctgtggc gccggtgatg ccggccacga 6480

tcggtccggc gtagaggatc ga 6502

<210> 106

<211> 6130

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Vector construct

<400> 106

gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60

tcccctctag aaataatttt gtttaactt taagaaggag atatacatat ggcagccaca 120

catgaacact ctgcccgaat gctgaacaac tacaaaaaag gctacggtta tggcccttac 180

cctctgggca ttaacggtgg catgcactac ggcttgact ttttatgaa catcggcacc 240

cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcgg 300

ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatggta catgcacctg 360

tccaaatata acgttaaagt tggtagctac gtgaaagcag gccagattat cggtggtca 420

ggttcaaccg gttattcaac agccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt	480
agtaattcta ccgctcaaga tccgatgcca ttctgaaat ctgccggtta tggtagctc	540
cgccagatca aaatttggtt tcagaatcgt cgcatagaat ggaaaaaata aggatccggc	600
tgctaacaaa gcccgaaagg aagctgagtt ggctgctgcc accgctgagc aataactagc	660
ataaccctt ggggcctcta aacgggtctt gaggggtttt ttgctgaaag gaggaactat	720
atccggatat cccgcaagag gcccggcagt accggcataa ccaagcctat gcctacagca	780
tccaggtga cggcgccgag gatgacgatg agcgattgt tagatttcat acacgtgccc	840
tgactgcgtt agcaatttaa ctgtgataaa ctaccgatt aaagctagct tatcgatgat	900
aagctgtcaa acatgagaat taattcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt	960
ttataggtta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt caggtaggcac ttttcgggga	1020
aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc	1080
atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatatgaa aaaggaagag tatgagtatt	1140
caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt ttgcgcat tttgccttcc tgtttttgct	1200
caccagaaa cgttggtgaa agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt	1260
tacatcgaa tggatctcaa cagcggtgag atccttgaga gtttctgccc cgaagaacgt	1320
tttccaatga tgagcacttt taaagtctg ctatgtggcg cggattatc ccgtgttgac	1380
gccgggcaag agcaactcgg tcgcccata cactattctc agaatgactt ggttgagtac	1440
tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgt	1500
gccataacca tgagtataa cactcgggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg	1560
aaggagctaa ccgtttttt gcacaacatg ggggatcatg taactcgctt tgatcgttgg	1620
gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca	1680
atggcaacaa cgttgcgcaa actattaact ggcgaaactac ttactctagc ttcccggcaa	1740
caattaatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcgccctt	1800
ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc	1860
attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cagcagggg	1920
agtcaggcaa ctatgatga acgaaataga cagatcgtg agataggtgc ctactgatt	1980
aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt	2040
catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataattctcat gaccaaatac	2100
ccttaacgtg agttttcgtt cactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct	2160
tcttgagatc cttttttct gcgcgtaac tctgcttgc aaacaaaaa accaccgcta	2220

ccagcgggtgg ttgttttgcc ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc 2280

ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac 2340

ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct 2400

gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat 2460

aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg 2520

acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa 2580

gggagaaaagg cggacaggtg tccggttaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg 2640

gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtcttg tcgggtttcg ccacctctga 2700

cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc 2760

aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct 2820

gcgttatccc ctgattctgt ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct 2880

cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcgag tcagttagcg aggaagcgga agagcgctg 2940

atgcggtatt ttctcttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcaatgg tgcactctca 3000

gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagtatac actccgctat cgctacgtga 3060

ctgggtcatg gctgcgcccc gacaccgcgc aacaccgct gacgcgcctt gacgggcttg 3120

tctgtcccc gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca 3180

gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gaggcagctg cggtaaagct catcagcgtg 3240

gtcgtgaagc gattcacaga tgtctgcctg ttcattccgcg tccagctcgt tgagtttctc 3300

cagaagcgtt aatgtctggc ttctgataaa gcggggccatg ttaagggcgg ttttttctg 3360

tttggtcact gatgcctccg tgtaaggggg atttctgttc atgggggtaa tgataccgat 3420

gaaacgagag aggatgtctc cgatacgggt tactgatgat gaacatgccc ggttactgga 3480

acgttgtgag ggtaaacaac tggcgggtatg gatgcggcgg gaccagagaa aaatcactca 3540

gggtcaatgc cagcgcttcg ttaatacaga ttaggtgtt ccacagggtg gccagcagca 3600

tcctgcgatg catatccgga acataatggt gcagggcgct gacttccgcg tttccagact 3660

ttacgaaaca cgaaaccga agaccattca tgttgttgct caggtcgcag acgttttgca 3720

gcagcagtcg cttcacgttc gctcgcgtat cggtgattca ttctgctaac cagtaaggca 3780

accccgccag cctagccggg tctcaacga caggagcacg atcatgcgca cccgtggcca 3840

ggaccaaacg ctgcccgaga tgcgccgct gcggctgctg gagatggcgg acgcgatgga 3900

tatgttctgc caagggttgg tttgcgcatt cacagttctc cgcaagaatt gattggtccc 3960

aattcttggg gtggtgaatc cgtttagcgag gtgccgccgg cttccattca ggtcgaggtg	4020
gccccgctcc atgcaccgcg acgcaacgcg gggaggcaga caaggtatag ggcggcgcct	4080
acaatccatg ccaaccggtt ccatgtgtc gccgaggcgg cataaatcgc cgtgacgac	4140
agcggtcgaa tgatcgaagt taggctggta agagccgcga gcgaccttg aagctgtccc	4200
tgatggctgt catctacctg cctggacagc atggcctgca acgcgggcat cccgatgccg	4260
ccggaagcga gaagaatcat aatggggaag gccatccagc ctgcgctgc gaacgccagc	4320
aagacgtagc ccagcgcgtc ggccgccatg ccggcgataa tggcctgctt ctgcgcgaaa	4380
cgtttgggtg cgggaccagt gacgaaggct tgagcgaggg cgtgcaagat tccgaatacc	4440
gcaagcgaca ggccgatcat cgtcgcgtc cagcgaaagc ggtcctcgcc gaaaatgacc	4500
cagagcgctg ccggcacctg tctacgagt tgcatgataa agaagacagt cataagtgcg	4560
gcgacgatag tcatgccccg gcgccaccgg aaggagctga ctgggttgaa ggctctcaag	4620
ggcatcggtc gagatcccg tgcctaatga gtgagctaac ttacattaat tgcgttgcgc	4680
tactgcccc cttccagtc gggaacctg tctgccagc tgcattaatg aatcgccaa	4740
cgcgcgggga gaggcggtt gcgtattggg cgcaggggtg gttttcttt tcaccagtga	4800
gacgggcaac agctgattgc cttcaccgc ctggccctga gagagtgcg gcaagcggtc	4860
cacgtggtt tgccccagca ggcgaaaatc ctgtttgatg gtggttaacg gcgggatata	4920
acatgagctg tcttcggtat cgtcgtatcc cactaccgag atatccgcac caacgcgcag	4980
cccggactcg gtaatggcg gcattgcgc cagcgccatc tgatcgttgg caaccagcat	5040
cgcagtggga acgatgccct cattcagcat ttgcatggtt tgttgaaaac cggacatggc	5100
actccagtgc cttcccggt ccgctatcgg ctgaattga ttgcgagtga gatatttatg	5160
ccagccagcc agacgcagac gcgccgagac agaacttaat gggcccgcta acagcgcgat	5220
ttgctggtga ccaatgcga ccagatgtc cagccccagt cgcgtaccgt cttcatggga	5280
gaaaataata ctgttgatgg gtgtctggtc agagacatca agaaataacg ccggaacatt	5340
agtgcaggca gttccacag caatggcatc ctggatcatc agcgatagt taatgatcag	5400
cccactgacg cgttgcgcga gaagatttg caccgccgt ttacaggctt cgacgccgt	5460
tcgttctacc atcgacacca ccacgtggc acccagttga tcggcgcgag atttaatcgc	5520
cgcgacaatt tgcgacggcg cgtgcaggc cagactggag gtggcaacgc caatcagcaa	5580
cgactgtttg cccgccagtt gttgtgccac gcggttggga atgtaattca gctccgcat	5640
cgccgcttc actttttccc gcgttttcgc agaaacgtgg ctggcctggt tcaccacgcg	5700
ggaaacggtc tgataagaga caccggcata ctctgcgaca tcgtataacg ttactggttt	5760
cacattcacc acctgaatt gactctcttc cgggcgctat catgccatac cgcgaaaggt	5820

tttgcgcat tcgatgggt cgggatctc gacgtctcc cttatgcgac tcctgcatta	5880
ggaagcagcc cagtagtagg ttgaggccgt tgagcaccgc cgccgcaagg aatgggtcat	5940
gcaaggagat ggcgcccaac agtcccccg ccacggggcc tgccaccata cccacgccga	6000
aacaagcgct catgagcccg aagtggcgag cccgatctc cccatcggtg atgtcggcga	6060
tataggcgcc agcaaccgca cctgtggcgc cggtagtgcc ggccacgatg cgtccggcgt	6120
agaggatcga	6130
<210> 107	
<211> 6114	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Vector construct	
<400> 107	
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tcccctctag aaataatttt gtttaaactt taagaaggag atatacatat ggcagccaca	120
catgaacact ctgcccgaat gctgaacaac tacaaaaaag gctacggtta tggcccttac	180
cctctgggca ttaacgggtg catgcactac ggcgttgact tttttatgaa catcggcacc	240
cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcggg	300
ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatggtg catgcacctg	360
tccaaataca acgttaaagt tggtagctac gtgaaagcag gccagattat cggttggtca	420
ggttcaaccg gttattcaac agccccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt	480
agtaattcta ccgtcaaga tccgatgcca ttctgaaat ctgccggtta tggtagctg	540
agctccgtcg tcgtcgccgt cggcgctgctc gttaaggatc cggctgctaa caaagcccga	600
aaggaagctg agttggctgc tgccaccgct gagcaataac tagcataacc ccttggggcc	660
tctaaacggg tcttgagggg ttttttctg aaaggaggaa ctatatccgg atatcccga	720
agaggcccg cagtagccgc ataaccaagc ctatgcctac agcatccagg gtgacggtgc	780
cgaggatgac gatgagcgca ttgttagatt tcatacacgg tgcctgactg cgtagcaat	840
ttaactgtga taaactaccg cattaagct agcttatcga tgataagctg tcaaactga	900
gaattaattc ttgaagacga aaggccctcg tgatacgctt atttttatag gttaatgtca	960
tgataataat ggtttcttag acgtcagggt gcacttttctc gggaaatgtg cgcggaaccc	1020
ctatttgttt atttttctaa atacattcaa atatgtatcc gtcctatgaga caataaccct	1080
gataaatgct tcaataatat tgaaaaagga agagtatgag tattcaacat ttccgtgtcg	1140

cccttattcc cttttttgcg gcattttgcc ttctgtttt tgctcaccca gaaacgtgg 1200
 tgaaagtaaa agatgctgaa gatcagttgg gtgcacgagt gggttacatc gaactggatc 1260
 tcaacagcgg taagatcctt gagagttttc gccccgaaga acgttttcca atgatgagca 1320
 cttttaaagt tctgctatgt ggcgcggtat tatcccggtg tgacgccggg caagagcaac 1380
 tcggtcgccg catacactat tctcagaatg acttggttga gtactacca gtcacagaaa 1440
 agcatcttac ggatggcatg acagtaagag aattatgcag tgctgccata accatgagtg 1500

ataaactgc ggccaactta cttctgacaa cgatcggagg accgaaggag ctaaccgctt 1560
 ttttgacaaa catgggggat catgtaactc gccttgatcg ttgggaaccg gagctgaatg 1620
 aagccatacc aaacgacgag cgtgacacca cgatgcctgc agcaatggca acaacgttgc 1680
 gcaaactatt aactggcgaa ctactactc tagcttcccg gcaacaatta atagactgga 1740
 tggaggcgga taaagtgtga ggaccacttc tgcgtcggc ccttccggtt ggctggttta 1800
 ttgctgataa atctggagcc ggtgagcgtg ggtctcggg tatcattgca gcactggggc 1860
 cagatggtaa gccctcccgt atcgtagtta tctacacgac ggggagtcag gcaactatgg 1920

atgaacgaaa tagacagatc gctgagatag gtgcctcact gattaagcat tggtaactgt 1980
 cagaccaagt ttactcatat atacittaga ttgatttaaa acttcatttt taatttaaaa 2040
 ggatctaggt gaagatcctt tttgataatc tcatgaccaa aatcccttaa cgtgagtttt 2100
 cgttccactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttga gatccttttt 2160
 ttctgcgctg aatctgtctg ttgcaaaaa aaaaaccacc gctaccagcg gtggtttgtt 2220
 tgccggatca agagctacca actctttttc cgaaggtaac tggcttcagc agagcgcaga 2280
 tacaaaatac tgccttcta gtgtagccgt agttaggcca ccacttcaag aactctgtag 2340

caccgcctac atacctcgtc ctgctaatac tgttaccagt ggctgctgcc agtggcgata 2400
 agtcgtgtct taccgggttg gactcaagac gatagttacc ggataaggcg cagcggtcgg 2460
 gctgaacggg gggttcgtgc acacagccca gcttgagcgc aacgacctac accgaactga 2520
 gatacctaca gcgtgagcta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaagggaga aaggcggaca 2580
 ggtatccggt aagcggcagg gtcggaacag gagagcgcac gagggagctt ccagggggaa 2640
 acgcctggta tctttatagt cctgtcgggt ttcgccacct ctgacttgag cgtcgatttt 2700
 tgtgatgctc gtcagggggg cggagcctat ggaaaaacgc cagcaacgcg gcctttttac 2760

ggttcctggc cttttgctgg ctttttgctc acatgttctt tctcgcgtta tccccgatt 2820
 ctgtggataa ccgtattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc agccgaacga 2880
 ccgagcgcag cgagtcagtg agcgaggaag cggaagagcg cctgatgcgg tattttctcc 2940
 ttacgcactc gtgcggtatt tcacaccgca atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 3000

tgccgcatag ttaagccagt atacactccg ctatcgctac gtgactgggt catggctgcg	3060
ccccgacacc cgccaacacc cgctgacgcg cctgacggg cttgtctgct cccggcatcc	3120
gcttacagac aagctgtgac cgtctccggg agctgcatgt gtcagagggt ttcaccgtca	3180
tcaccgaaac gcgcgaggca gctgcggtaa agctcatcag cgtggtcgtg aagcgattca	3240
cagatgtctg cctgttcacg cgctccagc tcgttgagtt tctccagaag cgtaaagtgc	3300
tggtttctga taaagcgggc catgttaagg gcggtttttt cctgtttggt cactgatgcc	3360
tccgtgtaag ggggatttct gttcatgggg gtaatgatac cgatgaaacg agagaggatg	3420
ctcacgatac gggttactga tgatgaacat gcccggttac tggaacgttg tgagggtaaa	3480
caactggcgg taiggtatgcg gcgggaccag agaaaaatca ctcagggtca atgccagcgc	3540
ttcgtaata cagatgtagg tgtccacag gtagccagc agcatcctgc gatgcagatc	3600
cggaacataa tggtgcaggg cgctgacttc cgcgtttcca gactttacga aacacggaaa	3660
ccgaagacca ttcatgttgt tgctcaggtc gcagacgttt tgcagcagca gtcgcttcac	3720
gttcgctcgc gtatcgggtga ttcatctgc taaccagtaa ggcaaccccg ccagcctagc	3780
cgggtcctca acgacaggag cagcatcatg cgcacccgtg gccaggaccc aacgctgccc	3840
gagatgcgcc gcgtgcggct gctggagatg gcggacgcga tggatatgtt ctgccaaggg	3900
ttggtttgcg cattcacagt tctccgaag aattgattgg ctccaattct tggagtgggtg	3960
aatccgttag cgagggtccc ccggcttcca ttcagggtcga ggtggcccgg ctccatgcac	4020
cgcgacgcaa cgcggggagg cagacaaggt atagggcggc gcctacaatc catgccaacc	4080
cgttccatgt gctcgccgag gcggcataaa tcgccgtgac gatcagcggc ccaatgatcg	4140
aagttaggct ggtaagagcc gcgagcgatc ctgaagctg tccctgatgg tcgtcatcta	4200
cctgcctgga cagcatggcc tgcaacgcgg gcatcccgat gccgccggaa gcgagaagaa	4260
tcataatggg gaaggccatc cagcctcgcg tcgcgaacgc cagcaagacg tagcccagcg	4320
cgtcggccgc catgccggcg ataatggcct gcttctcgcc gaaacgtttg gtggcgggac	4380
cagtgcgaa ggcttgagcg agggcgtgca agattccgaa taccgcaagc gacaggccga	4440
tcatcgtcgc gctccagcga aagcggctct cgccgaaaat gaccagagc gctgccggca	4500
cctgtcctac gagttgcatg ataaagaaga cagtcataag tgcggcgacg atagtcatgc	4560
cccgcgcccc ccggaaggag ctgactgggt tgaaggctct caagggcacg ggtcgagatc	4620
ccggtgccta atgagtgagc taacttacat taattgcgtt gcgctcactg cccgctttcc	4680
agtcgggaaa cctgtcgtgc cagctgcatt aatgaatcgg ccaacgcgcg gggagaggcg	4740
gtttgcgtat tgggcgccag ggtggttttt cttttcacca gtgagacggg caacagctga	4800

ttgcccttca ccgcctggcc ctgagagagt tgcagcaagc ggtccacgt ggtttgcccc	4860
agcaggcgaa aatcctgttt gatggtggtt aacggcggga tataacatga gctgtcttcg	4920
gtatcgtcgt atcccactac cgagatatcc gcaccaacgc gcagcccgga ctcggtaatg	4980
gcgcgcattg cgcccagcgc catctgatcg ttggcaacca gcatcgcagt gggaacgatg	5040
ccctcattca gcatttgcat ggtttgttga aaaccggaca tggcactcca gtgccttcc	5100
cgttcgcta tcggctgaat ttgattgcga gtgagatatt tatgccagcc agccagacgc	5160
agacgcgcg agacagaact taatgggccc gctaacagcg cgatttgctg gtgacccaat	5220
gcgaccagat gtcccacgcc cagtcgcgta ccgtcttcat gggagaaaaat aatactgttg	5280
atgggtgtct ggicagagac atcaagaaat aacgccggaa cattagtga ggcagcttcc	5340
acagcaatgg catcctggtc atccagcgga tagttaatga tcagcccact gacgcgttgc	5400
gcgagaagat tgtgcaccgc cgctttacag gcttcgacgc cgcttcgttc taccatcgac	5460
accaccacgc tggcaccag ttgatcggcg cgagatttaa tcgccgcgac aatttgcgac	5520
ggcgcgtgca gggccagact ggaggtggca acgccaatca gcaacgactg ttgcccgc	5580
agttgttgtg ccacgcggtt gggaatgtaa ttcagctccg ccacgcgcgc ttccactttt	5640
tcccgcgttt tcgcagaaac gtggctggcc tggttacca cgcgggaaac ggtctgataa	5700
gagacaccgg catactctgc gacatcgtat aacgttactg gtttcacatt caccacctg	5760
aattgactct cticcgggcg ctatcatgcc ataccgcgaa aggttttgcg ccattcgatg	5820
gltgccggga tctcgacgt ctcccttatg cgactcctgc attaggaagc agcccagtag	5880
taggttgagg ccgttgagca ccgccgccgc aaggaaatgt gcatgcaagg agatggcgcc	5940
caacagtccc ccggccacgg ggcctgccac cataccacg ccgaaacaag cgctcatgag	6000
cccgaagtgg cgagcccgat cttcccatc ggtgatgtcg gcgatatagg cgccagcaac	6060
cgcacctgtg gcgccgtga tgccggccac gatgcgtccg gcgtagagga tcga	6114
<210> 108	
<211> 6126	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> Vector construct	
<400> 108	
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat	60
tcccctctag aaataatttt gtttaaacct taagaaggag atatacatat ggcagccaca	120
catgaacact ctgcccattg gctgaacaac tacaacaaag gctacggtta tggcccttac	180

cctctgggca ttaacgggtg catgcactac ggcggttgact tttttatgaa catcggcacc	240
cctgtgaaag ccattagctc aggcaaaatc gtggaagccg gttggtcaaa ctatggcggt	300
ggcaaccaga tcggtctgat cgagaacgat ggtgtgcacc gccaatggta catgcacctg	360
tccaaataca acgttaaagt tggtgactac gtgaaagcag gccagattat cggctggtca	420
ggttcaaccg gttattcaac agccccctcat ctgcacttcc aacgcatggt gaatagtttt	480
agtaattcta ccgctcaaga tccgatgcca ttcctgaaat ctgccggtta tggtagctg	540
agctcggctc taaaaaacgt cgtcagcgtc gtcgtccgcc tcagtaagga tccggctgct	600
aacaaagccc gaaaggaagc tgagttggct gctgccaccg ctgagcaata actagcataa	660
ccccctgggg ccctctaaacg ggtcttgagg ggttttttgc tgaaaggagg aactatatcc	720
ggatatcccg caagaggccc ggcagtaccg gcataaccaa gcctatgcct acagcatcca	780
gggtgacggt gccgaggatg acgatgagcg cattgttaga tttcatacac ggtgcctgac	840
tcggttagca atttaactgt gataaactac cgcattaaag ctactttatc gatgataagc	900
tgtcaaacat gagaattaat tcttgaagac gaaagggcct cgtgatacgc ctatttttat	960
aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt cggggaaatg	1020
tcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga	1080
gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac	1140
atttccgtgt cgccttattt cccttttttg cggcattttg ccttctgtt tttgtcacc	1200
cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt gggcgcacga gtgggttaca	1260
tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc	1320
caatgatgag cactttttaa gttctgctat gtggcgcggt attatcccggt gttgacgccg	1380
ggcaagacga actcggctgc cgcatacact attctcagaa tgacttgggt gagtactcac	1440
cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca	1500
taacatgag tgataacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg	1560
agctaaccgc ttttttgac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac	1620
cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct gcagcaatgg	1680
caacaacgtt gcgcaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc cggcaacaat	1740
taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg gcccttcggg	1800
ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg	1860
cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc	1920
aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc	1980

attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta aaatttcatt	2040
ttaaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc aaaatccctt	2100
aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt	2160
gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaacca ccgtaccag	2220
cgggtggtttg tttgccgat caagagctac caactctttt tccgaaggta actggcttca	2280
gcagagcgca gataccaaat actgtccttc tagttagcc gtagttaggc caccacttca	2340
agaactctgt agcacgcct acatacctcg ctctgcta cctgttacca gtggctgctg	2400
ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta ccgataagg	2460
cgcagcggtc gggctgaacg gggggttctg gcacacagcc cagcttgag cgaacgacct	2520
acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga	2580
gaaaggcgga caggatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc acgaggagc	2640
ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg	2700
agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcgagcct atggaaaaac gccagcaacg	2760
cggccttttt acggttctgt gccttttctg ggccctttgc tcacatgttc tttcctgcgt	2820
tatccctga ttctgtggat aaccgtatta ccgcctttga gtgagctgat accgctcgcc	2880
gcagccgaac gaccgagcgc agcgagtcag tgagcgagga agcggaagag cgcctgatgc	2940
ggtattttct ccttacgat ctgtgcggta tttcacaccg caatgggtca ctctcagtac	3000
aatctgctct gatgccgat agttaagca gtataactc cgctatcgct acgtgactgg	3060
gtcatggctg cgccecgaca cccccaaca ccgctgacg cgcctgacg ggcttgtctg	3120
ctcccgcat ccgcttacga acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg	3180
ttttaccgt catcaccgaa acgcgcgagg cagctgcgt aaagctcatc agcgtggtcg	3240
tgaagcgatt cacagatgtc tgctgttca tccgcgtcca gctcgttgag tttctccaga	3300
agcgttaatg tctggcttct gataaagcgg gccatgttaa gggcggtttt ttcctgtttg	3360
gtcactgatg cctccgtgta agggggattt ctgttcattg gggtaatgat accgatgaaa	3420
cgagagagga tgctcacgat acgggttact gatgatgaac atgcccgtt actggaacgt	3480
tgtgagggta aacaactggc ggtatggatg cggcgggacc agagaaaaat cactcagggt	3540
caatgccagc gcttcgttaa tacagatgta ggtgttccac agggtagcca gcagatcct	3600
gcgatgcaga tccggaacat aatggtgcag ggcgctgact tccgcgttc cagactttac	3660
gaaacacgga aaccgaagac cattcatgtt gttgctcagg tcgcagacgt tttgcagcag	3720

cagtcgcttc acgttcgctc gcgtatcggg gattcattct gctaaccagt aaggcaaccc 3780
 cgccagccta gccgggtcct caacgacagg agcacgatca tgcgcacccg tggccaggac 3840
 ccaacgctgc ccgagatgcg ccgcgtgcgg ctgctggaga tggcggacgc gatggatatg 3900
 ttctgccaag gggtgggttg cgcattcaca gttctccgca agaattgatt ggctccaatt 3960
 cttggagtgg tgaatccgtt agcgaggtgc cgcggccttc cattcaggtc gaggtggccc 4020
 ggctccatgc accgcgacgc aacgcgggga ggagacaag gtataggcg gcgcctacaa 4080
 tccatgcaa cccgttccat gtgctcgccg aggcggcata aatcgccgtg acgatcagcg 4140

 gtccaatgat cgaagttagg ctggaagag ccgcgagcga tccttgaagc tgtccctgat 4200
 ggctgctatc tacttgctg gacagcatgg cctgcaacgc gggcatcccg atgccgccgg 4260
 aagcgagaag aatcataatg gggaaggcca tccagcctcg cgtcgcaac gccagcaaga 4320
 cgtagcccag cgcgtcgcc gccatgccgg cgataatggc ctgcttctcg ccgaaacgtt 4380
 tgggtggcggg accagtgcg aaggcttgag cgaggcgctg caagattccg aataccgcaa 4440
 gcgacaggcc gatcatcgtc gcgtccagc gaaagcggtc ctgccgaaa atgaccaga 4500
 gcgtgccgg cacctgtcct acgagttgca tgataaagaa gacagtcata agtgcggcga 4560

 cgatagtcat gccccgcgc caccggaagg agctgactgg gttgaaggct ctcaaggga 4620
 tcggtcgaga tcccggtgcc taatgagtga gctaacttac attaattgcg ttgcgtcac 4680
 tgcccgttt ccagtcggga aacctgtct gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg 4740
 cggggagagg cggtttgcgt attggcgcc aggggtggtt ttcttttcac cagtgcacg 4800
 ggcaacagct gattgccctt caccgcctgg cctgagaga gttgcagcaa gcggtccacg 4860
 ctggtttgcc ccagcaggcg aaaatcctgt ttgatggtgg ttaacggcgg gatataacat 4920
 gagctgtctt cggatcgtc gtatccact accgagatat ccgcaccaac gcgcagcccg 4980

 gactcggtaa tggcgcgat tgcgccagc gccatctgat cgttggaac cagcatcga 5040
 gtgggaacga tgcctcatt cagcatttgc atggtttgtt gaaaaccgga catggcactc 5100
 cagtcgcctt cccgttccg tateggctga atttgattgc gattgagata ttatgccag 5160
 ccagccagac gcagacgcg cgagacagaa cttaatgggc ccgtaacag gcgatttgc 5220
 tggtagacca atgcgaccag atgctccacg ccagtcgag taccgtcttc atgggagaaa 5280
 ataatactgt tgatgggtgt ctggtcagag acatcaagaa ataacgccg aacattagt 5340
 caggcagctt ccacagcaat ggcatcctgg tcattcagcg gatagttaat gatcagcca 5400

 ctgacgcgtt gcgcgagaag attgtgcacc gccgctttac aggccttcgac gccgcttcgt 5460
 tctaccatcg acaccaccac gctggcacc agttgatcgg cgcgagattt aatcgccgag 5520
 acaatttgcg acggcgctg cagggccaga ctggaggtgg caacccaat cagcaacgac 5580

tgtttgcccg ccagttgttg tgccacgcgg ttgggaatgt aattcagctc cgccatcgcc	5640
gcttccactt tttcccgctt tttcgagaa acgtggctgg cctggttcac cacgcgggaa	5700
acggtctgat aagagacacc ggcatactct gcgacatcgt ataacgttac tggtttcaca	5760
ttcaccaccc tgaattgact ctcttcggg cgctatcatg ccataccgcg aaaggttttg	5820
cgccattcga tgggtgccgg gatctcgacg ctctccctta tgcgactcct gcattaggaa	5880
gcagcccagt agtaggttga ggccgttgag caccgcgcgc gcaaggaatg gtgcatgcaa	5940
ggagatggcg cccaacagtc ccccgccac ggggcctgcc accatacca cgccgaaaca	6000
agcgctcatg agcccgaagt ggcgagcccg atcttcccca tcggtgatgt cggcgatata	6060
ggcgccagca accgcacctg tggcgccggt gatgccggcc acgatgcgtc cggcgtagag	6120
gatcga	6126