



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124973  
(43) 공개일자 2023년08월28일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A01K 67/027 (2006.01) C07K 14/54 (2006.01)<br/>C07K 14/715 (2006.01) C12N 15/85 (2006.01)<br/>C12N 15/89 (2017.01) G01N 33/50 (2017.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A01K 67/0278 (2013.01)<br/>C07K 14/54 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7024353<br/>(22) 출원일자(국제) 2021년12월20일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2023년07월17일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/064270<br/>(87) 국제공개번호 WO 2022/140221<br/>국제공개일자 2022년06월30일<br/>(30) 우선권주장<br/>63/128,258 2020년12월21일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드<br/>미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777</p> <p>(72) 발명자<br/>탕 야준<br/>미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내<br/>브릿지스 수잔나<br/>미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내<br/>(뒷면에 계속)<br/>(74) 대리인<br/>특허법인와이에스장</p> |
|---|---|

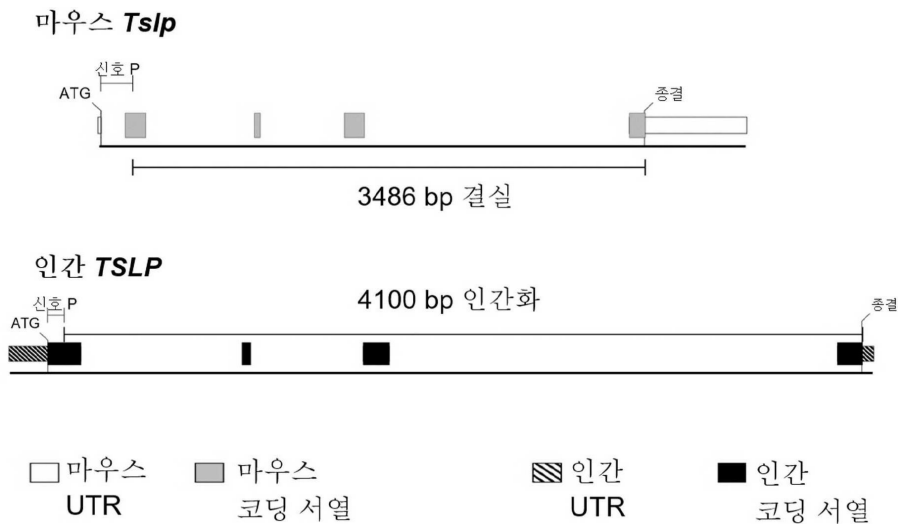
전체 청구항 수 : 총 137 항

(54) 발명의 명칭 **인간화 TSLP 유전자, 인간화 TSLP 수용체 유전자, 및/또는인간화 IL7RA 유전자를 갖는 비인간 동물**

**(57) 요약**

인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 Il7ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하도록 유전적으로 변형된 설치류(예를 들어 마우스 및 랫트, 이에 한정되지는 않음)가 본원에 개시된다. 이러한 유전적으로 변형된 설치류를 제조하기 위한 조성물 및 방법뿐만 아니라, 이러한 유전적으로 변형된 설치류를 알레르기성 질환 및 암과 같은 질환의 동물 모델로서 사용하는 방법도 제공된다.

**대표도**



(52) CPC특허분류

*C07K 14/7155* (2013.01)  
*C12N 15/8509* (2013.01)  
*C12N 15/89* (2013.01)  
*G01N 33/5088* (2013.01)  
*A01K 2207/15* (2013.01)  
*A01K 2217/052* (2013.01)  
*A01K 2217/072* (2013.01)  
*A01K 2227/105* (2013.01)  
*A01K 2267/0331* (2013.01)

(72) 발명자

**스리밋산 수바시니**

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

**프리에타 데이버**

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

**규레르 케이건**

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

**머피 앤드류 제이.**

미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소우 밀 리버  
로드 777리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유전적으로 변형된 설치류 동물로서,

설치류 Tslp 핵산 서열, 및

인간 TSLP 핵산 서열을 포함하는 인간화 Tslp 유전자를 그의 게놈에 포함하되,

상기 인간화 Tslp 유전자는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 적어도 95% 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Tslp 단백질은 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 인간화 Tslp 단백질은 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 6

제4항에 있어서, 인간화 Tslp 단백질은 내인성 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 동일한 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산에 대한 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류 Tslp 핵산 서열은 설치류 Tslp 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 Tslp 유전자의 엑손 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 설치류 핵산 서열은 마우스 Tslp 유전자의 엑손 1, 및 신호 펩티드 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 2의 5' 부분을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류 Tslp 핵산 서열은 설치류 Tslp 유전자의 3' UTR을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 13**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류 Tslp 유전자는 내인성 Tslp 유전자인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 인간화 Tslp 유전자는 (i) 마우스 Tslp 유전자의 엑손 1, 및 신호 펩티드 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 2의 5' 부분; 및 (ii) 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 1에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 마우스 Tslp 유전자의 3' UTR을 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 설치류 Tslp 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 설치류 Tslp 프로모터는 내인성 설치류 Tslp 프로모터인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 위치하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 게놈 DNA를 인간 TSLP 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 단백질의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는 인간 TSLP 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 설치류 동물은 마우스이고, 치환되는 마우스 게놈 DNA는 성숙한 내인성 마우스 Tslp 유전자의

성숙한 마우스 Tslp 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 2의 코돈에서부터 엑손 5의 종결 코돈까지 포함하고, 인간 게놈 DNA는 인간 TSLP 유전자의 성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산에 대한 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 인간화 Tslp 유전자에 대해 동형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 24**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 인간화 Tslp 유전자에 대해 이형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 발현하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 인간화 Tslpr 유전자, 내인성 설치류 Il7ra 유전자좌에 인간화 Il7ra 유전자, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 게놈을 가진, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 마우스 또는 랫트인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 28**

단리된 설치류 조직 또는 세포로서, 설치류 Tslp 핵산 서열 및 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하는 인간화 Tslp 유전자를 포함하는 게놈을 갖고, 인간화 Tslp 유전자는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 암호화하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 성숙한 단백질 서열을 포함하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 30**

제28항 또는 제29항에 있어서, 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 31**

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 마우스 또는 랫트인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 32**

제30항의 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배아.

**청구항 33**

유전적으로 변형된 설치류를 제조하는 방법으로서,

설치류 게놈이 인간화 Tslp 유전자를 포함하도록 변형시키는 단계(여기서 인간화 Tslp 유전자는 설치류 Tslp 핵산 서열 및 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하고, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 암호화함); 및

변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 성숙한 단백질 서열을 포함하는, 방법.

**청구항 35**

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 변형시키는 단계는

인간 TSLP 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈에 도입하는 단계,

인간 TSLP 핵산 서열이 내인성 Tslp 유전자좌에 통합되어 설치류 Tslp 게놈 DNA를 치환함으로써 인간화 Tslp 유전자가 형성된 설치류 ES 세포를 수득하는 단계, 및

수득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 핵산 분자는 인간 TSLP 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하고, 5' 및 3' 상동 아암은 내인성 설치류 유전자좌에서 치환될 설치류 Tslp 게놈 DNA의 측면에 위치하는 있는 핵산 서열에 대해 상동인, 방법.

**청구항 37**

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslp 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 방법.

**청구항 38**

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 방법.

**청구항 39**

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 설치류는 마우스 또는 랫트인, 방법.

**청구항 40**

표적화 핵산 작제물로서,

내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 유전자에 통합될 인간 TSLP 핵산을 포함하되, 상기 핵산의 측면에는 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열 및 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하고,

상기 인간 TSLP 핵산 서열을 설치류 Tslp 유전자 내로 통합하면 설치류 Tslp 게놈 DNA가 인간 TSLP 핵산 서열과 치환되어 인간화 Tslp 유전자가 형성되고,

상기 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 표적화 핵산 작제물.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 표적화 핵산.

**청구항 42**

유전적으로 변형된 설치류 동물로서,

설치류 Tslpr 핵산 서열, 및

인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하는 인간화 Tslpr 유전자를 그의 게놈에 포함하되,

상기 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간

화 Tslpr 폴리펩티드를 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 단백질은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 엑토도메인을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 44**

제42항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 동일한 엑토도메인을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 45**

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류.

**청구항 48**

제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 인간화 Tslpr 단백질은 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 51**

제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 52**

제51항에 있어서, 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 마지막 엑토도메인 아미노산에 대한 엑손 6의 코돈까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 53**

제40항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 Tslpr 핵산 서열은 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 설치류 Tslpr 유전자의 엑손 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 설치류 Tslpr 핵산 서열은 마우스 Tslpr 유전자의 막관

통 도메인의 제1 아미노산에 대한 엑손 6의 코돈에서부터 엑손 8까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 55**

제40항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 Tslpr 핵산 서열은 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 유전자의 엑손 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 설치류 핵산 서열은 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 1을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 57**

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 Tslpr 유전자는 내인성 Tslpr 유전자인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 58**

제40항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 (i) 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 1, (ii) 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산에 대한 엑손 6의 코돈까지; 및 (iii) 마우스 Tslpr 유전자의 막관통 도메인의 제1 아미노산에 대한 엑손 6의 코돈에서부터 엑손 8까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 59**

제40항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 설치류 Tslpr 프로모터는 내인성 설치류 Tslpr 프로모터인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 61**

제40항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 위치하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 인간 TSLPR 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLPR 핵산으로 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 치환되는 상기 마우스 게놈 DNA는 내인성 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈까지 포함하고, 상기 인간 게놈 DNA는 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산에 대한 엑손 6의 코돈까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 65**

제40항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 상기 인간화 Tslpr 유전자에 대해 동형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 66**

제40항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 상기 인간화 Tslpr 유전자에 대해 이형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 67**

제40항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 인간화 Tslpr 폴리펩티드를 발현하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 68**

제40항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 인간화 Tslp 유전자, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 게놈을 가진, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 69**

제40항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 70**

단리된 설치류 조직 또는 세포로서, 설치류 Tslpr 핵산 서열 및 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하는 인간화 Tslpr 유전자를 그의 게놈에 포함하되, 상기 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 Tslpr 폴리펩티드를 암호화하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 폴리펩티드는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 엑토도메인을 포함하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 72**

제70항 또는 제71항에 있어서, 상기 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 73**

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 74**

제72항의 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배아.

**청구항 75**

유전적으로 변형된 설치류를 제조하는 방법으로서,

인간화 Tslpr 유전자를 포함하도록 설치류 게놈을 변형시키는 단계(여기서 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 핵산 서열 및 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하고, 인간 TSLP 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 Tslpr 폴리펩티드를 암호화함); 및

변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 상기 인간화 Tslpr 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을

갖는 엑토도메인을 포함하는, 방법.

**청구항 77**

제75항 또는 제76항에 있어서, 상기 변형시키는 단계는

인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈에 도입하는 단계,

인간 TSLPR 핵산 서열이 내인성 Tslpr 유전자좌에 통합되어 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 치환함으로써 인간화 Tslpr 유전자가 형성된 설치류 ES 세포를 수득하는 단계, 및

수득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 78**

제75항에 있어서, 상기 핵산 분자는 인간 TSLPR 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하고, 상기 5' 및 3' 상동 아암은 내인성 설치류 유전자좌에서 치환될 설치류 Tslpr 게놈 DNA의 측면에 위치하는 있는 핵산 서열에 대해 상동인, 방법.

**청구항 79**

제77항 또는 제78항에 있어서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslpr 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 방법.

**청구항 80**

제75항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 TSLPR 핵산 서열은 상기 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 81**

제75항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 방법.

**청구항 82**

표적화 핵산 작제물로서,

내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 유전자에 통합될 인간 TSLPR 핵산을 포함하되, 상기 핵산의 측면에는 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열 및 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하고,

인간 TSLPR 핵산 서열을 설치류 Tslpr 유전자 내로 통합하면 설치류 Tslpr 게놈 DNA가 인간 TSLPR 핵산 서열과 치환되어 인간화 Tslpr 유전자가 형성되고,

인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 표적화 핵산 작제물.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 표적화 핵산.

**청구항 84**

유전적으로 변형된 설치류 동물로서,

설치류 I17ra 핵산 서열, 및

인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 인간화 I17ra 유전자를 그의 게놈에 포함하되,

상기 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 I17ra 폴리펩티드를 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 엑토도메인을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 86**

제84항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 동일한 엑토도메인을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 87**

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 89**

제87항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 단백질은 내인성 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 90**

제84항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 91**

제90항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 92**

제90항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 단백질은 내인성 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드를 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 93**

제84항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 94**

제93항에 있어서, 상기 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 유전자의 성숙한 인간 IL7RA 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 2의 코돈에서부터 엑손 5까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 95**

제84항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 I17ra 핵산 서열은 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 엑손 서열을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 96**

제95항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 설치류 I17ra 핵산 서열은 마우스 I17ra 유전자의 엑손 6에서부터 엑손 8까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 97**

제84항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 I17ra 핵산 서열은 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 엑손 1의 부분을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 98**

제97항에 있어서, 상기 설치류 I17ra 핵산 서열은 상기 설치류 I17ra 유전자의 엑손 1의 5' UTR 부분을 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 99**

제95항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류 I17ra 유전자는 내인성 I17ra 유전자인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 100**

제84항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 상기 인간화 I17ra 유전자는 (i) 마우스 I17ra의 신호 펩티드를 암호화하는 서열 및 5' UTR을 포함하는 마우스 I17ra 유전자의 엑손 1의 일부, (ii) 상기 성숙한 인간 IL7RA 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 인간 IL7RA 유전자의 엑손 1의 코돈에서부터 인간 IL7RA의 엑손 5까지; 및 (iii) 마우스 I17ra 유전자의 엑손 6에서부터 엑손 8까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 101**

제84항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 102**

제101항에 있어서, 상기 설치류 I17ra 프로모터는 내인성 설치류 I17ra 프로모터인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 103**

제84항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 위치하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 104**

제103항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 게놈 DNA를 인간 IL7RA 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 105**

제104항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 핵산과 치환한 결과로서 형성되는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 106**

제105항에 있어서, 상기 설치류 동물은 마우스이고, 치환되는 마우스 게놈 DNA는 내인성 마우스 I17ra 유전자의 성숙한 마우스 I17ra 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 5까지 포함하고, 상기 인간 게놈 DNA는 인간 IL7RA 유전자의 성숙한 인간 IL7RA 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 5까지 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 107**

제84항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 상기 인간화 I17ra 유전자에 대해 동형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 108**

제84항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 상기 인간화 Ts1pr 유전자에 대해 이형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 109**

제84항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 상기 인간화 I17ra 폴리펩티드를 발현하는, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 110**

제84항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 내인성 설치류 Ts1p 유전자좌에 있는 인간화 Ts1p 유전자, 내인성 설치류 Ts1pr 유전자좌에 인간화 Ts1pr 유전자, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 게놈을 가진, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 111**

제84항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 유전적으로 변형된 설치류 동물.

**청구항 112**

단리된 설치류 조직 또는 세포로서, 설치류 I17ra 핵산 서열 및 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 인간화 I17ra 유전자를 포함하는 게놈을 갖고, 상기 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 I17ra 폴리펩티드를 암호화하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 113**

제112항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 엑토도메인을 포함하는, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 114**

제112항 또는 제113항에 있어서, 상기 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 115**

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 단리된 설치류 조직 또는 세포.

**청구항 116**

제114항의 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배아.

**청구항 117**

유전적으로 변형된 설치류를 제조하는 방법으로서,

인간화 I17ra 유전자를 포함하도록 설치류 게놈을 변형시키는 단계(여기서 상기 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 핵산 서열 및 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하고, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 I17ra 폴리펩티드를 암호화함); 및

변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 118**

제117항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 엑토도메인을 포함하는, 방법.

**청구항 119**

제117항 또는 제118항에 있어서, 상기 변형시키는 단계는

인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈에 도입하는 단계,

인간 IL7RA 핵산 서열이 내인성 I17ra 유전자좌에 통합되어 설치류 I17ra 게놈 DNA를 치환함으로써 인간화 I17ra 유전자가 형성된 설치류 ES 세포를 수득하는 단계, 및

수득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 120**

제119항에 있어서, 상기 핵산 분자는 인간 IL7RA 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하고, 상기 5' 및 3' 상동 아암은 내인성 설치류 유전자좌에서 치환될 설치류 I17ra 게놈 DNA의 측면에 위치하는 있는 핵산 서열에 대해 상동인, 방법.

**청구항 121**

제119항 또는 제120항에 있어서, 상기 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 내인성 설치류 I17ra 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 방법.

**청구항 122**

제117항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 IL7RA 핵산 서열은 상기 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 방법.

**청구항 123**

제117항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 방법.

**청구항 124**

표적화 핵산 작제물로서,

내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 유전자에 통합될 인간 IL7RA 핵산을 포함하되, 상기 핵산의 측면에는 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열 및 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하고,

인간 IL7RA 핵산 서열을 설치류 I17ra 유전자 내로 통합하면 설치류 I17ra 게놈 DNA가 인간 IL7RA 핵산 서열과 치환되어 인간화 I17ra 유전자가 형성되고,

인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는, 표적화 핵산 작제물.

**청구항 125**

제124항에 있어서, 상기 설치류는 마우스 또는 랫트인, 표적화 핵산.

**청구항 126**

제1항 내지 제27항, 제42항 내지 제69항, 또는 제84항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 인간화 Sirpa 유전자를 추가로 포함하되, RAG2<sup>-/-</sup> 및 IL2RG<sup>-/-</sup>에 대해 동형접합체인, 유전적으로 변형된 설치류.

**청구항 127**

제126항에 있어서, 상기 설치류는 인간화 Tpo 유전자, 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 추가로 포함하는, 유전적으로 변형된 설치류.

**청구항 128**

알레르기성 질환(예를 들어 천식 또는 피부염) 또는 암의 설치류 동물 모델을 제조하는 데 있어서, 제1항 내지 제27항, 제42항 내지 제69항, 제84항 내지 제110항, 또는 제126항 내지 제127항 중 어느 한 항에 의해 정의된 바와 같은 유전적으로 변형된 설치류 동물의 용도.

**청구항 129**

알레르기성 병태를 치료하기 위한 후보 제제를 시험하는 방법으로서,

제1항 내지 제27항, 제42항 내지 제69항, 제84항 내지 제110항, 또는 제126항 내지 제127항 중 어느 한 항에 의해 정의된 바와 같은 유전적으로 변형된 설치류 동물에서 알레르기성 병태를 유발하는 단계;

유전적으로 변형된 설치류 동물에게 후보 제제를 투여하는 단계; 및

상기 후보 제제가 상기 유전적으로 변형된 설치류 동물에서 알레르기성 병태를 억제하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 130**

암을 치료하기 위한 후보 제제를 시험하는 방법으로서,

제1항 내지 제27항, 제42항 내지 제69항, 제84항 내지 제110항, 또는 제126항 내지 제127항 중 어느 한 항에 의해 정의된 바와 같은 유전적으로 변형된 설치류 동물에서 인간 암세포를 생착시키는 단계;

유전적으로 변형된 설치류 동물에게 후보 제제를 투여하는 단계; 및

상기 후보 제제가 상기 유전적으로 변형된 설치류 동물에서 암세포의 성장을 억제하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 131**

제129항 또는 제130항에 있어서, 후보 제제는 소분자 화합물, 핵산, 또는 항체인, 방법.

**청구항 132**

유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법으로서,

제40항 또는 제41항의 표적화 핵산 작제물을 설치류 세포 내로 도입하여 인간 TSLP 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslp 유전자에 통합함으로써 설치류 Tslp 게놈 DNA를 인간 TSLP 핵산 서열과 치환하여 인간화 Tslp 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 133**

제132항에 있어서, 상기 설치류 세포는 설치류 ES 세포인, 방법.

**청구항 134**

유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법으로서,

제82항 또는 제83항의 표적화 핵산 작제물을 설치류 세포 내로 도입하여 인간 TSLPR 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslpr 유전자에 통합함으로써 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 인간 TSLPR 핵산 서열과 치환하여 인간화 Tslpr 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 135**

제134항에 있어서, 상기 설치류 세포는 설치류 ES 세포인, 방법.

**청구항 136**

유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법으로서,

제124항 또는 제125항의 표적화 핵산 작제물을 설치류 세포 내로 도입하여 인간 IL7RA 핵산 서열을 내인성 설치류 I17ra 유전자에 통합함으로써 설치류 I17ra 게놈 DNA를 인간 IL7RA 핵산 서열과 치환하여 인간화 I17ra 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 137**

제136항에 있어서, 상기 설치류 세포는 설치류 ES 세포인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 12월 21일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/128,258호의 우선권의 이익을 주장하며, 그 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 참조에 의한 서열 목록의 통합

[0004] 2021년 12월 2일에 생성되어 EFS-Web을 통해 미국 특허 상표청에 제출된 37301\_10589W001\_SequenceListing으로 명명된 192 KB의 ASCII 텍스트 파일 내 서열 목록이 참조로써 본원에 포함된다.

**배경 기술**

[0005] 흉선 기질 림포포이에틴(TSLP)은 TSLP에 특이적인 사슬("TSLPR" 또는 "Tslpr"로 지칭됨) 및 IL7 수용체 a 사슬로 구성된 이종이량체 수용체를 통해 작용하며, 알레르기 질환 및 특정 암에 관여한다. 알레르기성 질환 및 암의 발병기전을 더 잘 이해하고 치료제를 개발하기 위한 효과적인 생체내 시스템이 요구된다.

**발명의 내용**

[0006] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자를 게놈에 포함하는 유전적으로 변형된 설치류 동물이 본원에 개시되며, 여기서 인간화 Tslp 유전자는 설치류 Tslp 핵산 서열 및 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하고, 인간화 Tslp 유전자는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 암호화한다.

[0007] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함한다.

[0008] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 단백질은 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 단백질은 설치류 Tslp 단백질, 예를 들어 내인성 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 동일한 신호 펩티드를 포함한다.

[0009] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열, 예를 들어 인간 TSLP 단백질(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 인간 TSLP 단백질)의 아미노산 29~159를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함한다.

[0010] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslp 핵산 서열은 설치류 Tslp 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 Tslp 유전자(예: 내인성 설치류 Tslp 유전자)의 엑손 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 핵산 서열은 마우스 Tslp 유전자의 엑손 1, 및 신호 펩티드 아미노산을 암호화하는 엑손 2의 5' 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslp 핵산 서열은 설치류 Tslp 유전자(예: 내인성 설치류 Tslp 유전자)의 3' UTR을 또한 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 인간화 Tslp 유전자는 (i) 마우스 Tslp 유전자의 엑손 1, 및 신호 펩티드 아미노산을 코딩하는 엑손 2의 5' 부분; 및 (ii) 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 마우스 Tslp 유전자의 3' UTR을 추가로 포함한다. 다양한 구현예에서, 마우스 Tslp 유전자는 내인성 마우스 Tslp 유전자이다.

[0012] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 프로모터와 같은 설치류 Tslp 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0013] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌 이외의 유전자좌에 위치한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 위치한다.

[0014] 인간화 Tslp 유전자가 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 위치하는 구현예 중 일부에서, 인간화 Tslp 유전자는 내

인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 게놈 DNA를 인간 TSLP 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 단백질의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는 인간 TSLP 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 치환되는 마우스 게놈 DNA는 성숙한 마우스 Tslp 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 2 내 코돈에서부터 내인성 마우스 Tslp 유전자의 엑손 5 내 종결 코돈까지 포함하고, 인간 게놈 DNA는 성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1 내 코돈에서부터 인간 TSLP 유전자의 엑손 4 내 종결 코돈까지 포함한다.

- [0015] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslp 유전자에 대해 동형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslp 유전자에 대해 이형접합체이다.
- [0016] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 폴리펩티드는 설치류 동물에서 인간화 Tslp 유전자로부터 발현된다.
- [0017] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 Il17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 그의 게놈에 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0019] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 Tslp 유전자를 포함하는 게놈을 가진 단리된 설치류 조직 또는 세포가 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 난자 또는 정자이다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 조직 또는 세포는 마우스 조직 또는 세포이거나 랫트 조직 또는 세포이다.
- [0020] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 Tslp 유전자를 포함하는 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배아가 본원에 개시된다.
- [0021] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류를 만드는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 설치류 게놈이 인간화 Tslp 유전자를 포함하도록 변형시키는 단계(여기서 인간화 Tslp 유전자는 설치류 Tslp 핵산 서열 및 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하고, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 폴리펩티드를 암호화함); 및 변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 설치류 게놈을 변형시키는 단계는 다음 단계를 포함한다: 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈 내로 도입하는 단계; 설치류 Tslp 게놈 DNA와 치환할 인간 TSLP 핵산 서열이 내인성 Tslp 유전자좌에 통합된 설치류 ES 세포를 획득하여 인간화 Tslp 유전자를 형성하는 단계; 및 획득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, ES 세포 내로 도입된 핵산 분자는 인간 TSLP 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하며, 여기서 5' 및 3' 상동 아암은 치환될 설치류 Tslp 게놈 DNA의 측면에 위치하는 내인성 설치류 유전자좌에 있는 핵산 서열과 상동이다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 프로모터, 예를 들어 내인성 설치류 Tslp 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.
- [0023] 상기 방법의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0024] 일부 구현예에서, 표적화 핵산 작제물이 본원에 개시되며, 상기 작제물은 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 유전자에 통합될 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하고, 상기 내인성 설치류 Tslp 유전자좌의 측면에는 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열과 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하며, 여기서 인간 TSLP 핵산 서열을 설치류 Tslp 유전자에 통합하면 설치류 Tslp 게놈 DNA가 인간 TSLP 핵산 서열과 치환되어 인간화 Tslp 유전자가 형성되고, 인간 TSLP 핵산 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 표적화 핵산의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0025] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 TSLP 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 핵산 서

열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 Tslp 게놈 DNA를 인간 TSLP 핵산 서열과 치환하여 본원에 기술된 것과 같은 인간화 Tslp 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.

- [0026] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자를 게놈에 포함하는 유전적으로 변형된 설치류 동물이 본원에 개시되며, 여기서 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 핵산 서열 및 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하고, 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 Tslpr 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0027] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질(예: 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질(예: 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 동일한 막관통-세포질 서열을 포함한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질(예: 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 동일한 신호 펩티드를 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자 내 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자 내 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR(예를 들어 서열번호 23에 제시된 것과 같은 인간 TSLPR)의 아미노산 29~231을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질의 엑손 2에서부터 엑토도메인 아미노산을 암호화하는 엑손 6 내 마지막 코돈까지 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자 내 설치류 Tslpr 핵산 서열은 설치류 Tslpr 단백질(예를 들어 내인성 설치류 Il17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 설치류 Tslpr 유전자의 엑손 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 설치류 Tslpr 핵산 서열은 마우스 Tslpr 유전자(예를 들어 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 막관통 도메인의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 6 내 코돈에서부터 엑손 8까지 포함한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslpr 핵산 서열은 설치류 Tslpr 단백질(예를 들어 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 Tslp 유전자의 엑손 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 설치류 핵산 서열은 마우스 Tslpr 유전자(예를 들어 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 엑손 1을 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 인간화 Tslpr 유전자는 (i) 마우스 Tslpr 유전자(예: 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 엑손 1, (ii) 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈까지; 및 (iii) 마우스 Tslpr 유전자의 막관통 도메인의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈에서부터 엑손 8까지 포함한다.
- [0033] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 프로모터와 같은 설치류 Tslpr 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌 이외의 유전자좌에 위치한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 위치한다.
- [0035] 인간화 Tslpr 유전자가 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 위치하는 구현예 중 일부에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 인간 TSLPR 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLPR 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 치환되는 마우스 게놈 DNA는 내인성 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈까지 포함하고, 인간 게놈 DNA는 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈까지 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslpr 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은

인간화 Tslpr 유전자에 대해 동형접합체이다.

- [0037] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 폴리펩티드는 설치류 동물에서 인간화 Tslpr 유전자로부터 발현된다.
- [0038] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslp 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 그의 게놈에 포함한다.
- [0039] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0040] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 Tslpr 유전자를 포함하는 게놈을 가진 단리된 설치류 조직 또는 세포가 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 난자 또는 정자이다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 조직 또는 세포는 마우스 조직 또는 세포이거나 랫트 조직 또는 세포이다.
- [0041] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 Tslpr 유전자를 포함하는 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배아가 본원에 개시된다.
- [0042] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류를 만드는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 설치류 게놈이 인간화 Tslpr 유전자를 포함하도록 변형시키는 단계(여기서 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 핵산 서열 및 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하고, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 Tslpr 폴리펩티드를 암호화함); 및 변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함한다.
- [0043] 일부 구현예에서, 설치류 게놈을 변형시키는 단계는 다음 단계를 포함한다: TSLPR 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈 내로 도입하는 단계; 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 치환할 인간 TSLPR 핵산 서열이 내인성 Tslpr 유전자좌에 통합된 설치류 ES 세포를 획득하여 인간화 Tslpr 유전자를 형성하는 단계; 및 획득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, ES 세포 내로 도입된 핵산 분자는 인간 TSLPR 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하며, 여기서 5' 및 3' 상동 아암은 치환될 설치류 Tslpr 게놈 DNA의 측면에 위치하는 내인성 설치류 유전자좌에 있는 핵산 서열과 상동이다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 프로모터, 예를 들어 내인성 설치류 Tslp 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.
- [0044] 상기 방법의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0045] 일부 구현예에서, 표적화 핵산 작제물이 본원에 개시되며, 상기 작제물은 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 유전자에 통합될 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하고, 상기 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌의 측면에는 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열과 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하며, 여기서 인간 TSLPR 핵산 서열을 설치류 Tslpr 유전자에 통합하면 설치류 Tslpr 게놈 DNA가 인간 TSLPR 핵산 서열과 치환되어 인간화 Tslp 유전자가 형성되고, 인간 TSLPR 핵산 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 표적화 핵산의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0046] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 TSLPR 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslpr 유전자에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 TSLP 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 인간 TSLPR 핵산 서열과 치환하여 본원에 기술된 것과 같은 인간화 Tslpr 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.
- [0047] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자를 게놈에 포함하는 유전적으로 변형된 설치류 동물이 본원에 개시되며, 여기서 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 핵산 서열 및 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하고, 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 I17ra 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0048] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질(예: 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 설치류

I17ra 단백질(예: 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열과 동일한 막관통-세포질 서열을 포함한다.

- [0049] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 설치류 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 동일한 신호 펩티드를 포함한다.
- [0050] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 내 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자의 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 21~236을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1 내 코돈에서부터 엑손 5까지 포함한다.
- [0051] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 내 설치류 I17ra 핵산 서열은 설치류 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 설치류 I17ra 핵산 서열은 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 6에서부터 엑손 8까지 포함한다.
- [0052] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 내 설치류 I17ra 핵산 서열은 설치류 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 엑손 1의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 설치류 핵산 서열은, 5' UTR을 모두 포함하고 마우스 I17ra의 신호 펩티드를 암호화하는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 1의 일부를 포함한다.
- [0053] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 인간화 I17ra 유전자는 (i) 마우스 I17ra 단백질의 신호 펩티드를 암호화하는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 1의 일부; (ii) 인간 IL7RA 유전자의 성숙한 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 5까지; 및 (iii) 마우스 I17ra 유전자의 엑손 6에서부터 엑손 8까지 포함한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 프로모터와 같은 설치류 I17ra 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.
- [0055] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌 이외의 유전자좌에 위치한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 위치한다.
- [0056] 인간화 I17ra 유전자가 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 위치하는 구현예 중 일부에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 게놈 DNA를 인간 IL7RA 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 설치류 게놈 DNA를 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 핵산으로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 마우스이고, 여기서 치환되는 마우스 게놈 DNA는 성숙한 마우스 단백질 서열의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 내인성 마우스 I17ra 유전자의 엑손 5까지 포함하고, 인간 게놈 DNA는 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 인간 IL7RA 유전자의 엑손 5까지 포함한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 I17ra 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 I17ra 유전자에 대해 동형접합체이다.
- [0058] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 폴리펩티드는 설치류 동물에서 인간화 I17ra 유전자로부터 발현된다.
- [0059] 일부 구현예에서, 설치류 동물은 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 또는 이들의 조합을 그의 게놈에 포함한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0061] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 인간화 I17ra 유전자를 포함하는 게놈을 가진 단리된 설치류 세포 또는 조직이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 난자 또는 정자이다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 조직 또는 세포는 마우스 조직 또는 세포이거나 랫트 조직 또는 세포이다.
- [0062] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 I17ra 유전자를 포함하는 설치류 배아 줄기 세포를 포함하는 설치류 배

아가 본원에 개시된다.

- [0063] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류를 만드는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 설치류 게놈이 인간화 I17ra 유전자를 포함하도록 변형시키는 단계(여기서 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 핵산 서열 및 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하고, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 포함하는 인간화 I17ra 폴리펩티드를 암호화함); 및 변형된 설치류 게놈을 포함하는 설치류를 만드는 단계를 포함한다.
- [0064] 일부 구현예에서, 설치류 게놈을 변형시키는 단계는 다음 단계를 포함한다: 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 핵산 분자를 설치류 배아 줄기(ES) 세포의 게놈 내로 도입하는 단계; 설치류 I17ra 게놈 DNA와 치환할 인간 IL7RA 핵산 서열이 내인성 Tslp 유전자좌에 통합된 설치류 ES 세포를 획득하여 인간화 I17ra 유전자를 형성하는 단계; 및 획득한 설치류 ES 세포로부터 설치류 동물을 생성하는 단계. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, ES 세포 내로 도입된 핵산 분자는 인간 IL7RA 핵산 서열의 측면에 위치하는 5' 상동 아암 및 3' 상동 아암을 추가로 포함하며, 여기서 5' 및 3' 상동 아암은 치환될 설치류 I17ra 게놈 DNA의 측면에 위치하는 내인성 설치류 유전자좌에 있는 핵산 서열과 상동이다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 프로모터, 예를 들어 내인성 설치류 I17ra 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.
- [0065] 상기 방법의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0066] 일부 구현예에서, 표적화 핵산 작제물이 본원에 개시되며, 상기 작제물은 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 유전자에 통합될 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하고, 상기 내인성 설치류 I17ra 유전자좌의 측면에는 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 뉴클레오티드 서열과 상동인 5' 뉴클레오티드 서열과 3' 뉴클레오티드 서열이 위치하며, 여기서 인간 IL7RA 핵산 서열을 설치류 I17ra 유전자에 통합하면 설치류 I17ra 게놈 DNA가 인간 IL7RA 핵산 서열과 치환되어 인간화 I17ra 유전자가 형성되고, 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 표적화 핵산의 일부 구현예에서, 설치류는 마우스 또는 랫트이다.
- [0067] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 IL7RA 핵산 서열을 내인성 설치류 I17ra 유전자에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 I17ra 게놈 DNA를 인간 IL7RA 핵산 서열과 치환하여 본원에 기술된 것과 같은 인간화 I17ra 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.
- [0068] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Sirpa 유전자, 내인성 RAG2 유전자의 파괴, 내인성 IL-2RG 유전자의 파괴, 인간화 Tpo 유전자, 및 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌와 같은 하나 이상의 추가 유전자 변형을 이들의 게놈에 포함한다. 설치류는 이러한 추가 유전자 변형 중 어느 하나에 대해 이형접합체이거나 동형접합체일 수 있다.
- [0069] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 이형접합체이거나 동형접합체일 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자 및 인간화 Tslpr 유전자, 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 동형접합체이거나 이형접합체일 수 있다.
- [0071] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 동형접합체이거나 이형접합체일 수 있다.
- [0072] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 것과 같은 하나 이상의 추가 유전자 변형을 임의로 포함하는, 인간화 Tslp 유

전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하는 유전적으로 변형된 설치류 동물은 알레르기성 질환(예를 들어 기도염 또는 피부염) 또는 암의 설치류 동물 모델을 제조하는 데 사용된다.

[0073] 일부 구현예에서, 알레르기성 병태를 치료하기 위한 후보 제제를 시험하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 유전적으로 변형된 설치류 동물에서 알레르기성 병태를 유발하는 단계, 설치류 동물에게 후보 제제를 투여하는 단계; 및 후보 제제가 설치류 동물에서 알레르기성 병태를 억제하는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다.

[0074] 일부 구현예에서, 암을 치료하기 위한 후보 제제를 시험하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 유전적으로 변형된 설치류 동물에게 인간 암세포를 이식하는 단계, 설치류 동물에게 후보 제제를 투여하는 단계; 및 후보 제제가 설치류 동물에서 암세포의 성장을 억제하는지 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 Th2 유발암이며, 여기에는 예를 들어 유방암, 폐암, 및 췌장암이 포함된다.

**도면의 간단한 설명**

[0075] 본 특허 또는 출원의 파일은 컬러로 작업된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)이 있는 본 특허 사본은 요청 시 필요한 수수료를 납부하면 특허청에서 제공될 것이다.

본 명세서에 포함되고 그 일부를 구성하는 첨부 도면은 여러 가지 구현예를 도시하며, 개시된 조성물 및 방법을 설명과 함께 도시한다.

**도 1a**는 마우스 Tslp 유전자좌를 인간화하기 위한 전략의 예시적인 구현예를 도시한다. 마우스 Tslp 유전자 및 인간 TSLP 유전자는 수평선으로 표시되고, 이들의 엑손은 선 위에 놓인 박스로 표시된다. 내인성 마우스 Tslp 유전자좌에서, 아미노산 20을 암호화하는 엑손 2의 코돈에서 시작하여 엑손 5의 종결 코돈까지의 3486 bp의 연속 마우스 Tslp 게놈 단편은 아미노산 29를 암호화하는 인간 TSLP 엑손 1의 코돈에서 시작하여 엑손 4의 종결 코돈까지의 4100 bp의 인간 TSLP 게놈 단편으로 치환된다. 이러한 치환은 마우스 Tslp 신호 펩티드 및 인간 성숙한 TSLP 폴리펩티드를 포함하는 마우스-인간 하이브리드(“인간화”) Tslp 단백질을 생성한다. 도 1d 및 1f도 참조.

**도 1b**는 마우스 TSLP 유전자좌를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 마우스 Tslp 유전자좌를 포함하는 핵산, 및 인간화 마우스 Tslp 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물의 예시적인 구현예를 도시한 것으로서, 여기서 마우스 Tslp 유전자좌에 있는 3.49 kB의 마우스 게놈 단편은 다음을 포함하는 인간화 단편으로 치환된 것이다: 1.9 kb의 인간 게놈 단편 1(아미노산 29를 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 인간 TSLP의 엑손 3의 3' 단부 이후 257 bp까지); loxP가 측면에 위치한 4.4 kb의 HUb-Puro 카세트(인간 TSLP 인트론 3에 삽입됨); 및 2.2 kb의 인간 게놈 단편 2(엑손 3의 단부 이후 258 bp에서부터 인간 TSLP의 엑손 4의 종결 코돈까지). 표적화 작제물 내 인간화 단편의 측면에는 114.3 kb의 마우스 5' 상동 아암 및 65.3 kb의 마우스 3' 상동 아암이 위치한다. 인간화 마우스 Tslp 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물은 마우스 게놈의 마우스 Tslp 유전자 내로 표적화된 삽입을 위해 마우스 배아 줄기 세포 내로 도입될 수 있다. 정확한 표적화를 확인하기 위한 인간 대립유전자 획득 및 마우스 대립유전자 상실 검정에 사용된 프라이머와 프로브의 위치도 표시되어 있다. 프라이머 및 프로브의 서열은 표 6에 제시되어 있다.

**도 1c**는 마우스 TSLP 대립유전자를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 및 도 1b에 대해 위에 기술된 마우스 Tslp 게놈 단편을 다음을 포함하는 인간화 단편으로 치환함으로써 생성된, MAID #7466으로 명명된 인간화 Tslp 대립유전자의 예시적인 구현예를 도시한 것이다: 인간 게놈 단편 1, loxP가 측면에 위치한 HUb-Puro 카세트, 및 인간 게놈 단편 2. loxP가 측면에 위치한 HUb-Puro 카세트가 제거된 후의 인간화 Tslp 대립유전자는 MAID# 7467로 명명된다.

**도 1d**는 마우스 Tslp의 단백질 서열(서열번호 1), 인간 TSLP 이소형 1의 단백질 서열(서열번호 3)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) Tslp의 단백질 서열(서열번호 5)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)의 예시적인 구현예를 보여준다. 신호 펩티드는 각각의 단백질 서열에서 밑줄이 그어져 있다.

**도 1e**는 마우스 Tslp의 mRNA 서열(서열번호 2), 인간 TSLP 이소형 1의 mRNA 서열(서열번호 4)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) Tslp의 mRNA 서열(서열번호 6)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)의 예시적인 구현예를 보여준다. 신호 펩티드를 암호화하는 부분은 각각의 mRNA에서 밑줄이 그어져 있다.

**도 1f**는 마우스 Tslp 단백질 서열(“mTslp”, 서열번호 1), 인간 TSLP 이소형 1 단백질 서열(“hTSLP”, 서열번호 3), 및 인간화(하이브리드) Tslp 단백질 서열(서열번호 5)의 예시적인 구현예들의 정렬을 보여준다. 단백질

의 신호 펩티드는 박스로 표시되어 있다. 인간화(하이브리드) Tslp 단백질을 형성할 때 마우스 서열과 인간 서열 간의 접합부는 분자의 5' (N-말단) 및 3' (C-말단)에 화살표로 표시되어 있다. 삼각형은, loxP가 옆에 위치한 HUB-Puro 카세트가 삽입되는 인간 인트론 3(2429 bp)의 위치를 나타낸다.

**도 1g**는, 예시적인 구현예에서, 실시예 1에 기술된 것과 같이 Tslp 인간화에 대해 이형접합성인 마우스가, 인간화가 없는 마우스가 음성 대조군이고(좌측) 정상 인간 혈청이 양성 대조군일 때(우측), 마우스 혈청(중간)에서 성숙한 인간 TSLP 단백질을 발현했음을 보여준다. 각각의 점은 하나의 마우스를 나타낸다.

**도 2a**는 마우스 Tslpr 유전자좌를 인간화하기 위한 전략의 예시적인 구현예를 도시한다. 마우스 Tslpr 유전자 및 인간 TSLPR 유전자는 수평선으로 표시되고, 이들의 엑손은 선 위에 놓인 박스로 표시된다. 내인성 마우스 Tslpr 유전자좌에서, 엑손 2 이전 328 bp에 있는 인트론 1에서 시작하여 엑손 6의 47번째 bp에서 끝나는, 2362 bp의 연속 마우스 Tslpr 게놈 단편은 엑손 2 이전 909 bp에 있는 인트론 1에서 시작하여 엑손 6의 47번째 bp에서 끝나는 13743 bp의 인간 TSLPR 게놈 단편으로 치환된다. 이러한 치환은 마우스 Tslpr의 아미노산 27 내지 243을 결실시키지만, 마우스 Tslpr 신호 펩티드(아미노산 1-19), 마우스 Tslpr 성숙한 단백질의 첫 7개의 아미노산, 및 마우스 Tslpr 막관통 도메인(아미노산 244-264)과 세포내 도메인을 보존하며, 인간 TSLPR 엑토도메인의 실질적인 부분(아미노산 27에서 시작하여 아미노산 232~252의 인간 막관통 도메인 직전의 아미노산 231에서 끝남)을 삽입한다. 도 2d를 또한 참조한다.

**도 2b**는 마우스 Tslpr 유전자좌를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 마우스 Tslpr 유전자좌를 포함하는 핵산, 및 인간화 마우스 Tslpr 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물의 예시적인 구현예를 도시한 것으로서, 여기서 마우스 Tslpr 유전자좌에 있는 2.36 kb의 마우스 게놈 단편은 loxP가 측면에 위치한 4.8 kb의 HUB-Neo 카세트 및 13.7 kb의 인간 게놈 단편(인간 TSLPR의 인트론 1의 3' 부분, 엑손 2 내지 엑손 6의 47번째 bp까지 포함함)을 포함하는 인간화 단편으로 치환된 것이다. 표적화 작제물 내 인간화 단편의 측면에는 29.1 kb의 마우스 5' 상동 아암(마우스 Tslpr의 엑손 2 이전 328 bp까지) 및 133.2 kb의 마우스 3' 상동 아암(마우스 Tslpr의 엑손 6의 48번째 bp에서부터 엑손 8까지, 이어서 마우스 3' 게놈 서열)이 위치한다. 인간화 마우스 Tslpr 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물은 마우스 게놈 내로의 표적화된 삽입을 위해 마우스 배아 줄기 세포 내로 도입될 수 있다. 정확한 표적화를 확인하기 위한 인간 대립유전자 획득 및 마우스 대립유전자 상실 검정에 사용된 프라이머와 프로브의 위치도 표시되어 있다. 프라이머 및 프로브의 서열은 표 9에 제시되어 있다.

**도 2c**는 마우스 TSLP 대립유전자를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 및 도 2b에 대해 위에 기술된 마우스 Tslpr 게놈 단편을 4.8 kb의 Floxed HUB-Neo 카세트 및 13743 bp의 인간 TSLPR 게놈 단편을 포함하는 인간화 단편과 치환함으로써 생성된, MAID #7558로 명명된 인간화 Tslpr 대립유전자의 예시적인 구현예를 도시한 것이다. Floxed HUB-Neo 카세트가 제거된 후의 인간화 Tslpr 대립유전자는 MAID# 7559로 명명된다.

**도 2d**는 마우스 Tslpr의 단백질 서열(서열번호 21), 인간 TSLPR의 단백질 서열(서열번호 23)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) Tslpr의 단백질 서열(서열번호 25)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)의 예시적인 구현예를 보여준다. 신호 펩티드(“SP”) 및 막관통 분절(“TM”)은 각각의 단백질 서열에서 밑줄이 그어져 있다.

**도 2e**는 마우스 Tslpr의 mRNA 서열(서열번호 22), 인간 TSLPR의 mRNA 서열(서열번호 24)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) Tslpr의 mRNA 서열(서열번호 26)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)의 예시적인 구현예를 보여준다. 신호 펩티드 및 막관통 분절을 암호화하는 각각의 부분은 각각의 mRNA에서 밑줄이 그어져 있다.

**도 2f**는 마우스 Tslpr(“mTslpr”, 서열번호 21), 인간 TSLP(“hTSLPR”, 서열번호 23), 및 인간화(하이브리드) Tslpr(서열번호 25)의 예시적인 구현예들의 정렬을 보여준다. 단백질의 신호 펩티드는 파선으로 그려진 박스로 표시되어 있다. 막관통 도메인은 실선으로 그려진 박스로 표시되어 있다. 인간화(하이브리드) Tslpr 단백질을 형성할 때 마우스 서열과 인간 서열 간의 접합부는 분자의 5' (인트론 1 내) 및 3' (엑손 6 내)에 삼각형으로 표시되어 있다.

**도 3a**는 마우스 IL7ra 유전자좌를 인간화하기 위한 전략의 예시적인 구현예를 도시한다. 마우스 IL7ra 유전자 및 인간 IL7RA 유전자는 수평선으로 표시되고, 이들의 엑손은 선 위에 놓인 박스로 표시된다. 내인성 마우스 IL7ra 유전자좌에서, 엑손 1의 코딩 서열 내 69번째 bp에서 시작하여 인트론 5의 5' 부분까지, 19235 bp의 연속 마우스 IL7ra 게놈 단편은 엑손 1의 코딩 서열 내 69번째 bp에서부터 인트론 5의 5' 부분까지를 포함하는

17232 bp의 인간 IL7RA 게놈 단편으로 치환된다. 이러한 치환은, 마우스 IL7ra 신호 펩티드, (마지막 2개의 아미노산인 Gly-Trp을 제외하고는) 실질적으로 인간인 엑토도메인, 및 마우스 I17ra의 막관통 및 세포내 도메인을 포함하는 마우스-인간 하이브리드(“인간화”) Tslp 단백질을 생성한다. 도 3d를 또한 참조한다.

**도 3b**는 마우스 IL7ra 유전자좌를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 마우스 IL7ra 유전자좌를 포함하는 핵산, 및 마우스 IL7ra 유전자좌에서 19.2 kb의 마우스 게놈 단편이 다음을 포함하는 인간화 단편으로 치환된 인간화 마우스 IL7ra 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물의 예시적인 구현예를 도시한다: 126 bp의 인간 게놈 단편 1(인간 IL7RA의 엑손 1의 마지막 14 bp 및 인트론 1의 첫 112 bp를 포함함), 5.2 kb의 Floxed HUB-Hyg 카세트(인간 IL7RA 인트론 1에 삽입됨), 및 17106 bp의 인간 게놈 단편 2(인간 IL7RA의 인트론 1의 3' 부분, 엑손 2 내지 엑손 5, 및 인트론 5의 5' 부분을 포함함). 표적화 작제물 내 인간화 단편의 측면에는 48.8 kb의 마우스 5' 상동 아암 및 124.3 kb의 마우스 3' 상동 아암이 위치한다. 인간화 마우스 I17ra 유전자좌를 포함하는 표적화 핵산 작제물은 마우스 게놈 내로의 표적화된 삽입을 위해 마우스 배아 줄기 세포 내로 도입될 수 있다. 정확한 표적화를 확인하기 위한 인간 대립유전자 획득 및 마우스 대립유전자 상실 검정에 사용된 프라이머와 프로브의 위치도 표시되어 있다. 프라이머 및 프로브의 서열은 표 12에 제시되어 있다.

**도 3c**는 마우스 I17ra 대립유전자를 인간화하기 위한 전략(축적에 비례하지는 않음), 및 도 3b에 대해 위에 기술된 마우스 IL7ra 게놈 단편을 다음을 포함하는 인간화 단편으로 치환함으로써 생성된, MAID #7266으로 명명된 인간화 I17ra 대립유전자의 예시적인 구현예를 도시한 것이다: 인간 게놈 단편 1(126 bp), Floxed HUB-Hyg 카세트, 및 인간 게놈 단편 2(17106 bp). Floxed HUB-hyg 카세트가 제거된 후의 인간화 I17ra 대립유전자는 MAID# 7267로 명명된다.

**도 3d**는 마우스 I17ra의 단백질 서열(서열번호 41), 인간 IL7RA의 단백질 서열(서열번호 43)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) I17ra의 단백질 서열(서열번호 45)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)을 보여준다. 신호 펩티드 및 막관통 도메인은 각각의 단백질 서열에서 밑줄이 그어져 있다.

**도 3e**는 마우스 I17ra의 코딩 서열(CDS)(서열번호 42), 인간 IL7RA의 코딩 서열(서열번호 44)(굵은 이탤릭체로 표시됨), 및 인간화(하이브리드) I17ra의 코딩 서열(서열번호 46)(인간 부위는 굵은 이탤릭체로 표시됨)의 예시적인 구현예를 보여준다. 인간화에 사용되는 인간 IL7RA 서열의 부분은 밑줄이 그어져 있다. 인간 기원을 갖는 하이브리드 I17ra 서열의 부분 또한 밑줄이 그어져 있다.

**도 3f**는 마우스 I17ra 단백질 서열(서열 번호 41, 상단) 및 인간 IL7RA 단백질 서열(서열 번호 43, 하단)의 예시적인 구현예들의 정렬을 보여준다. 단백질의 신호 펩티드 및 막관통 분절이 박스로 표시되어 있다. 도 3a~3e에 기술된 인간화(하이브리드) I17ra를 형성할 때 마우스 서열과 인간 서열 간의 접합부는 엑토도메인의 N-말단(“5' 접합부”)에 수직선으로 표시되어 있고 C-말단 근처에 선(“3' 접합부”)으로 표시되어 있다. 인간화에 관여하는 엑토도메인의 아미노산이 강조되어 있다(5' 접합부 직후의 아미노산에서 시작하여 3' 접합부에서 끝남). 삼각형은 코딩 서열에서 엑손의 접합부를 나타낸다.

**도 4a~4e** 0일차 및 14일차에 식염수 및 alum(alum 단독) 또는 오브알부민 및 alum(Ova-alum) 중 하나에 마우스를 i.p. 감염시키고, 이어서 21일차 내지 24일차에 Ova를 4회 연속하여 비강내 접종하였다. 25일차에, 추가 분석을 위해 폐 조직과 혈청을 수집하였다. 4a. 유세포 계측법에 의한 폐 세포 침윤물의 평가. 폐 조직 호산구의 세포 빈도는 총 생존 세포의 빈도로서 도표화되어 있다. 4b. 실시간 qPCR에 의해 측정되고  $\beta 2m$ ( $\beta 2$ -마이크로글로불린) 대조군 mRNA 발현에 대비하여 표현된 *Muc5ac*mRNA 발현 수준의 평가. 혈청 Ova-특이적 IgE (4c) 및 Ova-특이적 IgG1(4d)의 ELISA 분석. 각각의 점은 단일 마우스를 나타낸다. 기호는 염수 대조군과 비교하여 통계적 유의성을 나타낸다(\*). 4e는 실험 계획을 도시한다: 0일차 및 14일차에 식염수 및 alum(alum 단독) 또는 오브알부민 및 alum(Ova-alum) 중 하나에 마우스를 i.p. 감염시키고, 이어서 21일차 내지 24일차에 Ova를 4회 연속하여 비강내 접종하였다. 25일차에, 도 4a~4d에 도시된 파라미터의 추가 분석을 위해 폐 조직 및 혈청을 수집하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0076] 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하도록 유전적으로 변형된 설치류(예를 들어 마우스 및 랫트, 이에 한정되지는 않음)가 본원에 개시된다. 본원에 개시된 설치류는, 예를 들어 Th2-유발성 알레르기성 질환에 대한 모델로서 또는 염증성 Th2-유발성 암에 대한 모델로서 사용될 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 이러한 유전적으로 변형된 설치류를 제조하기 위한 조성물 및 방법 뿐만 아니라 알레르시 또는 암의 치료를 위한 후보 치료제를 시험하기 위해 이러한 유전적으로 변형된 설치류를 사용하는

방법도 제공되며 아래에서 추가로 기술된다.

**[0077] Tslp 인간화 설치류**

**[0078]** 흉선 기질 림포포이에틱(TSLP)은 4-나선 다발 사이토카인 계열의 구성원이며 인터루킨-7(IL-7)의 먼 부수체이다. TSLP는 원래 마우스 흉선 기질 세포주의 배양 상청액에서 발견되었고, T 세포 및 B 세포에 대한 성장 인자로서 작용하는 것으로 나타났다. 예를 들어 Tsilingiri 등의 문헌[Cell Mol. Gastroenterology & Hepatology 2017; 3: 174-182]을 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. TSLP 발현 세포는 상피 세포, 각질 세포, 섬유아 세포, 간질 세포, 수지상 세포, 비만 세포, 및 호염기구를 포함한다. 전술한 Tsilingiri 등의 (2017) 문헌 참조. 인간에는 다음 2개의 TSLP 이소형이 존재한다: 항정 상태에서 낮은 수준/검출 불가 수준으로 발현되고, 여러 조직에서 염증 동안 상향 조절되며, 다수의 Th2-연관 질환(예: 아토피성 피부염, 천식, 알레르기 반응, 및 특정 유형의 암, 이로 한정되지는 않음)에서 악화된 Th2 반응의 특징인 긴 TSLP 이소형(이소형 1); 및 별도의 프로모터로부터 구성적으로 발현되고 장 및 흉선에서 특정 면역 항상성 기능을 매개하는 짧은 TSLP 이소형(이소형 2). 전술한 Tsilingiri 등의 (2017) 문헌 참조. 구체적으로 명시되지 않는 한, 인간 TSLP 유전자의 엑손 넘버링은 긴 이소형(인간 TSLP 단백질 이소형 1)을 암호화하는 엑손을 기준으로 한다.

**[0079]** 인간 TSLP 이소형 1, 마우스 Tslp, 랫트 Tslp, 및 인간화 Tslp에 대한 핵산 및 단백질 서열을 포함하여, 예시적인 서열은 서열목록에 개시되어 있고, 표 1에 요약되어 있다. 마우스 및 랫트 Tslp 유전자는 인간 TSLP 유전자에서와 같이 4개의 엑손이 아니라 총 5개의 엑손과 작은 코딩 엑손 1을 갖는다. 인간 TSLP 이소형 1, 마우스 Tslp, 및 인간화(하이브리드) Tslp 단백질 서열의 정렬은 도 1f에 제공되어 있다.

**표 1**

**[0080]**

서열번호	설명	특징
1	생쥐 Tslp 단백질, NP_067342	길이: 140 aa 신호 펩티드: 1~19 성숙한 단백질: 20~140
2	생쥐 Tslp mRNA (CDS), NM_021367	길이: 423 bp
3	호모 사피엔스 TSLP 단백질 이소형 1, NP_149024	길이: 159 aa 신호 펩티드: aa 1~28 성숙: aa 29~159
4	호모 사피엔스 TSLP mRNA (CDS), 이소형 1, NM_033035	길이: 480 bp
5	인간화 마우스/인간 키메라 Tslp 단백질	길이: 150 aa 신호 펩티드: 1~19 (마우스 유래) 성숙한 단백질: 20~150 (인간 유래)
6	인간화 마우스/인간 키메라 Tslp CDS	길이: 453 bp
7	집쥐 Tslp 단백질, XP_008770274	길이: 136 aa
8	집쥐 Tslp mRNA, XM_008772052	길이: 411 bp

**[0081]** 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자를 생식선에 포함한다.

**[0082]** 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 설치류 Tslp 유전자의 뉴클레오티드 서열 및 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 Tslp 유전자를 게놈에 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, “유전자의 뉴클레오티드 서열”은 유전자의 게놈 서열, mRNA, 또는 cDNA 서열을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 예를 들어, 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열은 전체적으로 또는 부분적으로 인간 TSLP 유전자의 게놈 서열, mRNA 서열, 또는 cDNA 서열일 수 있고; 설치류 Tslp 유전자의 뉴클레오티드 서열은 전체적으로 또는 부분적으로 설치류 Tslp 유전자(예를 들어 내인성 Tslp 유전자)의 게놈 서열, mRNA 서열, 또는 cDNA 서열일 수 있다. 설치류 Tslp 유전자의 뉴클레오티드 서열 및 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열은, 설치류 게놈 내 인간화 Tslp 유전자가, 예를 들어 Tslp 수용체(Tslpr)에 결합하여 Tslp 단백질의 기능을 수행하는 인간화 Tslp 단백질을 암호화하도록, 서로 작동 가능하게 연결된다.

**[0083]** 본원에서 사용된 바와 같이, “인간 TSLP” 유전자 및 단백질은 인간 기원의 TSLP 유전자 및 단백질을 지칭한다.

**[0084]** 일부 구현예에서, 인간 TSLP 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간

TSLP 단백질은 서열번호 3의아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 단백질은 서열번호 3의아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

- [0085] 본원에서 사용되는 바와 같이, “설치류 Tslp” 유전자 및 단백질은 설치류(예를 들어 마우스 또는 랫트) 기원의 Tslp 유전자 및 단백질을 지칭한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 마우스 Tslp 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0087] 일부 구현예에서, 마우스 Tslp 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0088]
- [0089] 일부 구현예에서, 마우스 Tslp 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 마우스 Tslp 단백질은 서열번호 1의아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 7의아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류는 인간화 Tslp 유전자를 그의 게놈에 포함하며, 여기서 인간화 Tslp 유전자는 인간 TSLP 단백질(예컨대 서열번호 3에 제시된 인간 TSLP 단백질)의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 단백질을 암호화한다.
- [0093] “성숙한 단백질” 은 N-말단 신호 펩티드가 절단된 후의 단백질의 부분을 지칭한다.
- [0094] 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열은 (i) 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질과 적어도 95% 동일한 폴리펩티드 서열, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질과 적어도 98% 동일한 폴리펩티드 서열, 또는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질과 적어도 99% 동일한 폴리펩티드 서열일 수 있다. 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 동일한 폴리펩티드 서열일 수 있다. 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열은 대안적으로 또는 추가적으로 (ii) 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열 대비 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드 서열, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열 대비 4개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드 서열, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열 대비 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드 서열, 또는 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열 대비 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드 서열일 수 있다. 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열은 대안적으로 또는 추가적으로 (iii) 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열 대비, 예를 들어 성숙한 단백질의 N-말단 또는 C-말단 부분에서 아미노산(5개 이하의 아미노산)의 추가, 결실, 또는 치환을 가짐으로서, 도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 상이한 폴리펩티드일 수 있으며; 여기서 “성숙한 단백질의 N-말단 또는 C-말단 부분” 이란 성숙한 단백질의 N-말단 또는 C-말단으로부터 5~10개의 아미노산 이내를 의미한다. 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열은 대안적으로 또는 추가적으로 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 하나 이상의 특징을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질과 적어도 95% 동일하고 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드이거나, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질과 적어도 98% 동일하고 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열과 도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다.
- [0095] 일부 구현예에서, 인간 TSLP 단백질은 서열번호 3에 제시된 것과 같은 인간 TSLP 단백질 이소형 1이고, 아미노산 29~159가 성숙한 단백질 서열을 구성한다. 따라서, 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류는, 서열번호 3의 아미노산 29~159로 제시된 것과 같은 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 성숙한 단백질 서열을 포함하는 인간화 Tslp 단백질을 암호화하는 인간화 Tslp 유전자를 그의 게놈에 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화

Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 29~159를 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 30~159를 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 31~159를 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 32~159를 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 29~158을 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 29~157을 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 29~156을 포함하는 성숙한 단백질 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 서열번호 3의 아미노산 29~159에 제시된 것과 같은 성숙한 단백질 서열을 포함한다.

[0096] 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 유전자는 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함하는 인간화 Ts1p 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 서열이 적어도 95% 동일한 신호 펩티드이다. 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 동일한 신호 펩티드일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드 대비 3개 이하의 아미노산 만큼, 2개 이하의 아미노산 만큼, 또는 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 신호 펩티드일 수 있다. 특정 구현예에서, 인간 TSLP 단백질의 신호 펩티드는 서열번호 3의 아미노산 1~28에 제시된 것과 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 유전자는 설치류 Ts1p 단백질, 예컨대 내인성 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함하는 인간화 Ts1p 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 서열이 적어도 95% 동일한 신호 펩티드이고; 일부 구현예에서, 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 서열이 동일한 신호 펩티드이다. 일부 구현예에서, 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드 대비 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 신호 펩티드이고; 일부 구현예에서, 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드 대비 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 신호 펩티드이고; 일부 구현예에서, 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드는 설치류 Ts1p 단백질의 신호 펩티드 대비 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 신호 펩티드이다. 특정 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 마우스 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드, 예를 들어 서열번호 1의 아미노산 1~19에 제시된 것과 같은 신호 펩티드를 포함한다. 특정 구현예에서, 인간화 Ts1p 단백질은 랫트 Ts1p 단백질, 예를 들어 서열번호 7에 제시된 것과 같은 랫트 Ts1p 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다.

[0098] 전술한 바와 같이, 유전적으로 변형된 설치류의 게놈 내 인간화 Ts1p 유전자는 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열(“인간 TSLP 뉴클레오티드 서열”) 설치류 Ts1p 유전자의 뉴클레오티드 서열(“설치류 Ts1p 뉴클레오티드 서열”, 예를 들어 내인성 설치류 Ts1p 뉴클레오티드 서열)을 포함한다.

[0099] 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 단백질(예: 인간 TSLP 단백질 이소형 1)의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 성숙한 Ts1p 단백질 서열의 “실질적인 부분”은 성숙한 단백질 서열의 전장에 육박하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 전장 성숙한 단백질 서열의 적어도 95%인 폴리펩티드를 지칭하고; 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 전장 성숙한 단백질 서열의 적어도 98%인 폴리펩티드를 지칭하고; 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 전장 성숙한 단백질 서열의 적어도 99%인 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 성숙한 단백질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 5개 이하의 아미노산을 결여함으로써 성숙한 단백질 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭하고; 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 성숙한 단백질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 4개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 성숙한 단백질 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭하고; 일부 구현예에서, 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 성숙한 단백질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 3개 이하의 아미노산을 결여함으로써 성숙한 단백질 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭하고; 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 성숙한 단백질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 2개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 성숙한 단백질 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭하고; 성숙한 단백질 서열의 실질적인 부분은 성숙한 단백질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 1개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 성숙한 단백질 서열과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화 Ts1p 유전자

내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 단백질(예를 들어 인간 TSLP 단백질 이소형 1, 예컨대 서열번호 3에 제시된 것과 같은 인간 TSLP 단백질 이소형 1)의 성숙한 단백질 서열을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 29~159를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 30~159를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 31~159를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 32~159를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 29~158을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 29~157을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 29~156을 암호화한다.

[0100] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 단백질(예를 들어 인간 TSLP 단백질 이소형 1, 예컨대 서열번호 3에 제시된 것과 같은 인간 TSLP 단백질 이소형 1)의 성숙한 단백질 서열을 암호화하는 엑손 서열을 포함하는 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편이며, 상기 단편은 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3의 코딩 부분, 및 엑손 4의 코딩 부분을 (즉, 엑손 4의 종결 코돈까지) 암호화하는 성숙한 단백질 아미노산을 포함한다.

[0101] 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편이며, 상기 단편은 인간 TSLP 유전자의 3' UTR(인간 TSLP 엑손 4의 3' 부분)을 또한 포함한다.

[0102] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslp 단백질(예: 내인성 설치류 Tslp 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드는 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드는 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드는 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드는 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslp 단백질(예: 내인성 설치류 Tslp 단백질, 예: 마우스 또는 랫트 Tslp 단백질)의 신호 펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드를 암호화하는 설치류 Tslp 유전자의 엑손 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslp 뉴클레오티드 서열이고, 일부 이러한 구현예에서, 마우스 Tslp 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslp 유전자(예: 내인성 마우스 Tslp 유전자)의 엑손 1, 및 엑손 2의 신호 펩티드 아미노산 코딩 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자 내 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslp 유전자(예: 마우스 또는 랫트 Tslp 유전자, 예컨대 내인성 마우스 또는 랫트 Tslp 유전자)의 5' UTR을 포함한다.

[0103] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는, 인간화 Tslp 유전자의 발현이 설치류 Tslp 5' 조절 서열(들)에 의해 조절되도록, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 조절 서열, 예를 들어 설치류 Tslp의 프로모터 및/또는 인핸서와 같은 5' 전사 조절 서열(들), 예컨대 내인성 설치류 5' 전사 조절 서열(들)에 작동 가능하게 연결된다.

[0104] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는, 예를 들어 무작위 통합의 결과로서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌 이외의 유전자좌에 있다. 인간화 Tslp 유전자가 내인성 설치류 Tslp 유전자좌 이외의 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 설치류는, 예를 들어 내인성 설치류 Tslp 유전자의 불활성화(예를 들어 전체적 또는 부분적인 결실)의 결과로서, 설치류 Tslp 단백질을 발현할 수 없다.

[0105] 인간화 Tslp 유전자가 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslp 유전자의 뉴클레오티드 서열을 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열과 치환함으로써 생성될 수 있다.

- [0106] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 TSLP 유전자의 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 설치류 Tslp 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 유전자의 엑손을 전체적 또는 부분적으로 포함하는 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 게놈 단편은 인간 TSLP 유전자의 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3의 부분을 암호화하는 성숙한 단백질 아미노산, 및 엑손 4의 코딩 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 게놈 단편은 인간 TSLP 유전자의 엑손 4의 3' UTR 부분을 추가로 포함할 수 있다.
- [0107] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 통합된 인간 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 통합된 인간 뉴클레오티드 서열은 내인성 설치류 Tslp 단백질의 신호 펩티드를 실질적으로 암호화하는 내인성 설치류 Tslp 게놈 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 내인성 마우스 Tslp 유전자좌에 통합된 인간 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslp 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 마우스 Tslp 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결되고; 일부 이러한 구현예에서, 마우스 Tslp 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslp 유전자(예: 내인성 마우스 Tslp 유전자)의 엑손 1, 및 엑손 2의 신호 펩티드 아미노산-코딩 부분을 포함한다.
- [0108] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslp 단백질의 성숙한 단백질 서열에 대해 코딩하는 엑손 서열을 포함하는 게놈 단편(예: 성숙한 마우스 Tslp 단백질의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 2의 코돈에서부터 종결 코돈까지의 마우스 게놈 단편)은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열에 대해 코딩하는 엑손 서열을 포함하는 인간 TSLP 유전자의 게놈 단편(예를 들어 성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 1의 코돈에서 시작해서 엑손 4의 종결 코돈까지의 게놈 단편)으로 치환되었다. 그 결과, 인간화 Tslp 유전자가 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 내인성 마우스 Tslp 유전자좌에 형성되며, 다음을 포함한다: 마우스 Tslp 엑손 1, 마우스 Tslp 엑손 2의 신호 펩티드 아미노산 코딩 부분, 성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 인간 TSLP 엑손 1의 코돈에서 인간 TSLP 엑손 4의 종결 코돈까지, 및 마우스 Tslp 엑손 5의 마우스 3' UTR. 이러한 인간화 Tslp 유전자는 마우스 Tslp 신호 펩티드 및 성숙한 인간 TSLP 폴리펩티드를 포함하는 인간화 Tslp 단백질을 암호화한다.
- [0109] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 설치류는 그의 게놈에 있는 인간화 Tslp 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 설치류는 그의 게놈에 있는 인간화 Tslp 유전자에 대해 동형접합체이다.
- [0110] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자는 설치류에서, 예를 들어 설치류의 혈청에서 암호화된 인간화 Tslp 단백질을 발현시킨다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 단백질은, 대조군 설치류(예를 들어 인간화 Tslp 유전자가 없는 설치류)에서 상대 설치류 Tslp 단백질이 발현되는 세포 및 조직에서, 예를 들어 피부, 장, 폐, 및 안구 조직의 상피 세포 및 각질 세포뿐만 아니라 수지상 세포, 비만 세포, 및 호염기구에서도 발현된다. 예를 들어 전술한 Tsilingiri 등의 (2017) 문헌 참조.
- [0111] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는, 예를 들어, 내인성 설치류 Tslp 유전자의 불활성화(예: 전체적 또는 부분적인 결실) 또는 (전체적 또는 부분적인) 치환의 결과로서 설치류 Tslp 단백질을 발현할 수 없다.
- [0112] **TSLPR 인간화**
- [0113] TSLP는 TSLP에 특이적인 사슬("TSLPR" 또는 "Tslpr"로서 지칭됨) 및 IL7 수용체 α 사슬로 구성된 이종이량체를 통해 작용한다. TSLPR은 신호 펩티드, 세포외 도메인("ECD" 또는 "엑토도메인"), 막관통 도메인, 및 세포내(세포질) 도메인을 함유한다.
- [0114] 인간 TSLPR 이소형 1, 마우스 Tslpr 이소형 1, 랫트 Tslpr 이소형 1, 및 인간화(마우스-인간 하이브리드) Tslpr에 대한 핵산 및 단백질 서열을 포함하여, 예시적인 서열은 서열목록에 개시되어 있고, 표 2에 요약되어 있다. 인간 TSLPR 이소형 1, 마우스 Tslpr 이소형 1, 및 인간화(마우스-인간 하이브리드) Tslp 단백질 서열의 정렬은 도 2f에 제공되어 있다. 구체적으로 명시되지 않는 한, 인간 및 마우스 유전자의 엑손 넘버링은 인간 및 마우스 단백질 이소형 1을 암호화하는 엑손을 기준으로 한다.

표 2

[0115]

서열번호	설명	특징
21	생쥐 Tslpr 이소형 1 단백질, NP_001158207	길이: 370 aa 신호 펩티드: aa 1~19 엑토도메인: aa 20~243 막관통: aa 244~264 세포내: aa 265~370
22	생쥐 Tslpr mRNA (CDS), 이소형 1, NM_001164735	길이: 1113 bp
23	호모 사피엔스 TSLPR 단백질 이소형 1, NP_071431	길이: 371 aa신호 펩티드: aa 1~22 엑토도메인: aa 23~231 막관통: aa 232~252 세포내: aa 253~371
24	호모 사피엔스 TSLPR mRNA (CDS), 이소형 1, NM_022148	길이: 1116 bp
25	인간화 마우스/인간 키메라 Tslpr 단백질	길이: 358 aa신호 펩티드: 1~19 (마우스 유래) 엑토도메인: aa 20~231 (마우스 유래 aa 20~26 및 인간 유래 aa 27~231) 막관통: aa 232~252 (마우스 유래) 세포내: aa 253~358 (마우스 유래)
26	인간화 마우스/인간 키메라 Tslpr mRNA (CDS)	길이: 1077 bp
27	집쥐 Tslpr 단백질, AAL90454.1	길이: 360 aa
28	집쥐 Tslpr mRNA, AF404510.1	길이: 1209 bp

[0116]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslpr 유전자를 생식선에 포함한다.

[0117]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 설치류 Tslpr 유전자(예: 내인성 설치류 Tslpr 유전자)의 뉴클레오티드 서열 및 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 Tslpr 유전자를 그의 게놈에 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, “유전자의 뉴클레오티드 서열”은 유전자의 게놈 서열, mRNA, 또는 cDNA 서열을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 비제한적인 예로서, 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 유전자의 게놈 서열, mRNA, 또는 cDNA 서열을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 설치류 Tslpr 유전자의 뉴클레오티드 서열 및 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열은, 설치류 게놈 내 인간화 Tslpr 유전자가, (엑토도메인, 막관통 도메인, 및 세포질 도메인을 포함하는) Tslpr 단백질 구조를 갖고 Tslpr 기능을 수행하는 (예를 들어 Tslpr 단백질에 결합하여 IL-7 수용체와 이종이량체를 형성하는) 인간화 Tslpr 단백질을 암호화하도록, 서로 작동 가능하게 연결된다.

[0118]

본원에서 사용된 바와 같이, “인간 TSLPR” 유전자 및 단백질은 인간 기원의 TSLPR 유전자 및 단백질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질은 서열번호 23의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0119]

본원에서 사용되는 바와 같이, “설치류 Tslpr” 유전자 및 단백질은 설치류(예를 들어 마우스 또는 랫트) 기원의 Tslpr 유전자 및 단백질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질은 서열번호 21의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslpr 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열과 적

어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 Tslp 단백질은 서열번호 27의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0120]

일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류는 인간화 Tslpr 유전자를 그의 게놈에 함유하며, 여기서 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 함유하는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 동일한 기능(예: 리간드 결합 특성)을 나타낸다. “인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (i) 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 98% 동일한 폴리펩티드, 또는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 99% 동일한 폴리펩티드일 수 있다. “인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (ii) 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 10개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 7개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 4개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (iii) 예를 들어 엑토도메인의 N-말단 및/또는 C-말단 부분(즉, 엑토도메인의 N 또는 C 말단으로부터 5~10개 아미노산 이내)에서 아미노산의 추가, 결실, 및/또는 치환을 가짐으로써, 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 특징 중 하나 이상을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 95% 동일하고 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 10개 이하의 아미노산만큼 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 95% 동일하고 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 5개 이하의 아미노산만큼 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드, 또는 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 98% 동일하고 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 3개 이하의 아미노산만큼 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질은 서열번호 23에 제시된 것과 같은 아미노산 서열을 포함하고, 이의 엑토도메인은 서열번호 23의 아미노산 23~231로 구성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23에 제시된 것과 같은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한, 즉 서열번호 23의 아미노산 23~231과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 가진 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 예를 들어, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 23~231, 24~231, 25~231, 26~231, 27~231, 28~231, 23~230, 23~229, 23~228, 23~227, 또는 23~226을 포함하는 세포외도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 23~231을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 25~231을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 27~231을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 23~228을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 23의 아미노산 23~226을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다.

[0121]

일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr(예를 들어 내인성 설치류 Tslpr)의 엑토도메인의 N-말단에서부터 인간 TSLPR의 엑토도메인 또는 이의 실질적인 부분까지의 아미노산을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 인간 TSLPR(또는 설치류 Tslpr) 단백질의 “엑토도메인의 실질적인 부분”은 단백질의 완전한 엑토도메인에 가까운 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 세포외도메인의 실질적인 부분은 인간 TSLPR 단백질의 전장 엑토도메인의 적어도 95%인 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 세포외도메인의 실질적인 부분은 인간 TSLPR 단백질의 전장 엑토도메인의 적어도 98%인 폴리펩티드를 지칭한다. 서열. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 10개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 전장 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 5개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 전장 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다.

일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 4개 이하의 아미노산을 결여시킴으로써 전장 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 서열번호 23에 제시된 것과 같은 인간 TSLPR의 엑토도메인은 아미노산 23-231에 의해 정의되며, 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 서열번호 23의 아미노산 25-231, 26-231, 27-231, 23-228, 23-227, 또는 23-226을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 25-231을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 27-231을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23-228을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23-226을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질의 엑토도메인은 설치류 Tslpr(예: 내인성 설치류 Tslpr)의 엑토도메인의 N-말단에서부터 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분까지 6-8개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질의 엑토도메인은 설치류 Tslpr(예: 내인성 설치류 Tslpr)의 엑토도메인의 N-말단에서부터 서열번호 23의 아미노산 27-231까지 7개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 서열번호 25의 아미노산 20-231에 제시된 것과 같은 엑토도메인을 함유하는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화하며 - 이러한 엑토도메인은 마우스 Tslpr 엑토도메인의 N-말단에서의 7개의 아미노산을 포함하고, 이어서 서열번호 23의 아미노산 27-231(인간 Tslpr)을 포함하고; 서열번호 23의 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인과 엑토도메인의 N-말단이 상이하지만(서열번호 23의 인간 TSLPR에서는 "QGGA"(서열번호 68)인 반면 서열번호 25의 인간화 TSLPR에서는 "AAAVTSR"(서열번호 67)임), 나머지 205개 아미노산에서는 인간 TSLP 엑토도메인과 동일하다.

[0122]

일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 단백질, 예를 들어 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열(즉, 막관통 도메인과 세포질 도메인 둘 다를 포함하는 서열)을 함유하는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열은 설치류 Tslpr 단백질, 예컨대 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 동일한 기능(예: 신호 전달 및/또는 세포내 분자와의 상호작용)을 나타낸다. "설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한" 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (i) 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드, 또는 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 단백질과 서열이 적어도 98% 동일한 폴리펩티드일 수 있다. "설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한" 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 동일한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, "설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한" 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (ii) 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 4개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 또는 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, "설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한" 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (iii) 일부 구현예에서, 예를 들어 막관통-세포질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 아미노산의 추가, 결실, 또는 치환을 가짐으로써, 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, "설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한" 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는; (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 열거된 하나 이상의 특징을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 적어도 95% 동일하고, 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드; 또는 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 적어도 95% 동일하고, 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. "막관통-세포질 서열의 N-말단 또는 C-말단 부분"이라는 말은, 막관통 도메인의 N-말단에서 5-10개의 아미노산 이내 또는 세포질 도메인의 C-말단에서 5-10개의 아미노산 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 설치류 Tslpr 단백질(예컨대 내인성 마우스 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 랫트 Tslpr 단백질(예컨대 내인성 랫트 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 함유한다.

[0123]

일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 단백질(예를 들어 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 함유하는 인간화 Tslpr 단백질을 암호화한다. "설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한" 신호 펩티드는 (i) 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 서열이 적어

도 95% 동일한 폴리펩티드, 또는 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 서열이 동일한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한” 신호 펩티드는 (ii) 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 또는 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한” 신호 펩티드는, 예를 들어 신호 펩티드의 N-말단 또는 C-말단 부분에서 아미노산의 추가, 결실, 또는 치환을 가짐으로써, 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 N-말단 또는 C-말단에서만 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한” 신호 펩티드는 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 하나 이상의 특징을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 적어도 95% 동일하고, 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 N-말단 또는 C-말단에서만 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. "신호 펩티드의 N-말단 부분 또는 C-말단 부분"이란 신호 펩티드의 N-말단 또는 C-말단으로부터 5~10개의 아미노산 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 마우스 Tslpr 단백질(예를 들어 내인성 마우스 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은 랫트 Tslpr 단백질(예컨대 내인성 랫트 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류의 게놈 내 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열(“인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열”) 및 설치류 Tslpr 유전자의 뉴클레오티드 서열(“설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열”, 예컨대 내인성 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열)을 포함하며, 여기서 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 전술한 바와 같이, 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 서열번호 23의 아미노산 25~231, 26~231, 27~231, 23~228, 23~227, 또는 23~226을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 27~231을 포함한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 25~231을 포함한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23~228을 포함한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23~226을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자 내 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 단백질(예를 들어 서열번호 23에서 정의된 것과 같은 인간 TSLPR 단백질 이소형 1)의 엑토도메인을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 엑손 2에서부터 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 포함하는 인간 TSLPR 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 게놈 단편은 인간 TSLPR 이소형 1의 아미노산 27~231을 암호화하고, 인간 TSLPR 이소형 1의 엑토도메인의 N-말단에서 4개의 아미노산이 없다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 게놈 단편은, 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 엑손 2에서부터 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 작동 가능하게 연결된, 인트론 1의 3' 부분을 추가로 포함한다.

[0125] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 게놈 내 인간화 Tslpr 유전자는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열 및 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslpr 단백질(예: 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자에 존재하는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 내인성 설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자에 존재하는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열이고; 일부 이러한 구현예에서, 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslpr 유전자(예: 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 엑손 6의 부분(마우스 Tslpr 막관통 도메인의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 코돈에서 시작하여)에서 엑손 8까지 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 게놈 내 인간화 Tslpr 유전자는 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열의 상류(5')에 있는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslpr 단백질(예: 내인성 설치류 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열(예를 들어 내인성 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열), 또는 랫트 Tslpr 뉴클레오티드 서열(예를 들어 내인성 랫트 Tslpr 뉴클레오티드 서열)이다. 일부 구현예에서, 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드 서열 및 설치류 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 N-말단으로부터 아미노산(예: 6~8개 아미노산)을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열. 일부 구현예에

서, 설치류 Tslpr 단백질의 신호 펩티드 서열 및 설치류 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 N-말단으로부터 7개의 아미노산을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열. 일부 구현예에서, 설치류 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslpr 유전자(예: 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 엑손 1을 포함하는 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열이고; 일부 이러한 구현예에서, 마우스 Tslpr 뉴클레오티드 서열은 마우스 Tslp 유전자의 인트론 1의 5' 부분을 추가로 포함한다.

- [0127] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는, 인간화 Tslpr 유전자의 발현이 설치류 Tslpr 5' 조절 서열(들)에 의해 조절되도록, 내인성 설치류 Tslpr 조절 서열과 같은 설치류 Tslpr 5' 조절 서열, 예를 들어 프로모터 및/또는 인핸서와 같은 5' 전사 조절 서열(들)에 작동 가능하게 연결된다.
- [0128] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는, 예를 들어 무작위 통합의 결과로서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌 이외의 유전자좌에 있다. 인간화 Tslpr 유전자가 내인성 설치류 Tslpr 유전자 이외의 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 설치류는, 예를 들어 내인성 설치류 Tslpr 유전자의 불활성화(예를 들어 전체적 또는 부분적인 결실)의 결과로서, 설치류 Tslpr 단백질을 발현할 수 없다.
- [0129] 인간화 Tslpr 유전자가 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslpr 유전자의 뉴클레오티드 서열을 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열과 치환함으로써 생성된다.
- [0130] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Tslpr 유전자의 뉴클레오티드 서열로서, 치환되는 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 내인성 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 설치류는 마우스이고, 치환되는 마우스 Tslpr 게놈 단편은 내인성 마우스 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 예를 들어, 서열번호 21의 마우스 Tslpr의 엑토도메인은 아미노산 20~243에 의해 정의되며, 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 서열번호 21의 아미노산 21~243, 22~243, 23~243, 24~243, 25~243, 26~243, 27~243, 20~241, 20~240, 20~239, 및 20~238을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 21의 아미노산 27~243을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 21의 아미노산 25~243을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 21의 아미노산 20~240을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 21의 아미노산 20~238을 포함한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 Tslpr 게놈 단편은 엑손 2에서부터 엑토도메인의 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 포함한다.
- [0131] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 TSLPR 유전자의 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 있는 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 TSLPR 유전자의 게놈 단편은 인간 TSLPR 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLPR 유전자의 엑손을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 위에서 기술되었으며, 예를 들어, 서열번호 23의 아미노산 23~231, 24~231, 25~231, 26~231, 27~231, 28~231, 23~230, 23~229, 23~228, 23~227, 또는 23~22이다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 25~231을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 27~231을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23~228을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 23의 아미노산 23~226을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 게놈 단편은 인간 TSLPR 엑토도메인의 엑손 2에서부터 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 포함한다.
- [0132] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 삽입된 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslpr 단백질(예컨대 내인성 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트 Tslpr 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 서열에 작동 가능하게 연결된다. 설치류가 마우스인 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 유전자의 게놈 서열은, 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 유전자(예를 들어 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 막관통 도메인의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈에서부터 엑손 8까지 포함한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에 삽입된 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 설치류 Tslpr 단백

질(예컨대 내인성 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트 Tslpr 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 Tslpr 유전자의 게놈 서열에 작동 가능하게 연결된다. 설치류가 마우스인 구현예에서, 마우스 Tslpr 유전자의 게놈 서열은, 일부 구현예에서, 마우스 Tslpr 유전자(예를 들어, 내인성 마우스 Tslpr 유전자)의 엑손 1을 포함하고, 임의로 인트론 1을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다.

[0134] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스이고, 마우스 Tslpr 엑토도메인의 엑손 2에서부터 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 포함하고 내인성 마우스 Tslpr 유전자좌에 있는 내인성 마우스 Tslpr 유전자의 게놈 단편은 인간 TSLPR 엑토도메인의 엑손 2에서부터 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지 포함하는 인간 TSLPR 유전자의 게놈 단편과 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌에서 형성되고, 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 1, 엑손 2에서부터 인간 TSLPR 유전자의 마지막 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈까지, 및 마우스 Tslpr 막관통 도메인의 제1 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 6의 코돈에서 시작해서 마우스 Tslpr 유전자의 엑손 8까지 포함한다.

[0135] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 설치류는 그의 게놈에 있는 인간화 Tslp 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 설치류는 그의 게놈에 있는 인간화 Tslpr 유전자에 대해 동형접합체이다.

[0136] 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 유전자는 설치류에서 암호화된 인간화 Tslpr 단백질의 발현을 초래한다. 일부 구현예에서, 인간화 Tslpr 단백질은, 대조군 설치류(예를 들어, 인간화 Tslpr 유전자가 없는 설치류)에서 상대 설치류 Tslpr 단백질이 일반적으로 발현되는 세포 및 조직에서, 예를 들어 수지상 세포, CD4+ T 세포, 및 2군 선천성 림프 세포뿐만 아니라 상피 세포, 내피 세포, 및 평활근 세포와 같은 비-면역 세포 유형에서도 발현된다.

[0137] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는, 예를 들어, 내인성 설치류 Tslpr 유전자의 불활성화(예: 전체적 또는 부분적인 결실) 또는 (전체적 또는 부분적인) 치환의 결과로서 설치류 Tslpr 단백질을 발현할 수 없다.

[0138] **IL7RA 인간화**

[0139] TSLP는 TSLP에 특이적인 사슬("TSLPR" 또는 "Tslpr"로서 지칭됨) 및 IL7 수용체 α 사슬(인간의 경우 "IL7RA" 및 비인간 또는 인간화 분자의 경우 "I17ra")로 구성된 이종이량체를 통해 작용한다. IL7RA는 신호 펩티드, 세포외 도메인("ECD" 또는 "엑토도메인"), 막관통 도메인, 및 세포내(세포질) 도메인을 함유한다.

[0140] 인간 IL7RA, 마우스 I17ra, 랫트 I17ra, 및 인간화(마우스-인간 하이브리드) I17ra에 대한 핵산 및 단백질 서열을 포함하는 예시적인 서열은 서열 목록(Sequence Listing)에 개시되어 있고, 표 3에 요약되어 있다. 인간 IL7RA 및 마우스 I17ra 단백질 서열의 정렬은 도 3f에 제공되어 있다.

**표 3**

서열번호	설명	특징
[0141] 41	생쥐 I17ra 단백질, NP_032398	길이: 459 aa 신호 펩티드: aa 1~20 엑토도메인: aa 21~238 막관통: aa 239~263 세포내: 264~459
42	생쥐 I17ra mRNA (CDS), NM_008372	길이: 1380 bp
43	호모 사피엔스 IL7RA 단백질, NP_002176	길이: 459 aa 신호 펩티드: aa 1~20 엑토도메인: aa 21~238 막관통: aa 239~263 세포내: aa 264~459
44	호모 사피엔스 IL7RA mRNA (CDS), NM_002185	길이: 1380 bp
45	인간화 마우스/인간 키메라 I17ra 단백질	길이: 459 aa 신호 펩티드: 1~20 (마우스 유래) 엑토도메인: aa 21~238 (인간 유래 aa 21~236 및 마우스 유래 237~238) 막관통: aa 239~263 (마우스 유래) 세포내: aa 264~459 (마우스 유래)
46	인간화 마우스/인간 키메라 I17ra mRNA (CDS)	길이: 1380 bp
47	집쥐 I17ra 단백질, NP_001099888	길이: 457 aa

48	집쥐 I17ra mRNA NM_001106418.1	길이: 3124 bp
----	---------------------------------	-------------

- [0142] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 I17ra 유전자를 생식선에 포함한다.
- [0143] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 설치류 I17ra 유전자(예: 내인성 설치류 I17ra 유전자)의 뉴클레오티드 서열 및 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 I17ra 유전자를 그의 게놈에 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, “유전자의 뉴클레오티드 서열”은 유전자의 게놈 서열, mRNA, 또는 cDNA 서열을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 비제한적인 예로서, 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열은 인간 IL7RA 유전자의 게놈 서열, mRNA, 또는 cDNA 서열을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 설치류 I17ra 유전자의 뉴클레오티드 서열 및 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열은, 설치류 게놈 내 인간화 I17ra 유전자가, (엑토도메인, 막관통 도메인, 및 세포질 도메인을 포함하는) I17ra 단백질 구조를 갖고 I17ra 기능을 수행하는 (예를 들어 I17ra 단백질에 결합하여 Tslp에 결합하는 Tslpr과 이종이량체를 형성하는) 인간화 I17ra 단백질을 암호화하도록, 서로 작동 가능하게 연결된다.
- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, “인간 IL7RA” 유전자 및 단백질은 인간 기원의 IL7RA 유전자 및 단백질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질은 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질은 서열번호 43의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질은 서열번호 43의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질은 서열번호 43의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0145] 본원에서 사용되는 바와 같이, “설치류 I17ra” 유전자 및 단백질은 설치류(예를 들어 마우스 또는 랫트) 기원의 I17rar 유전자 및 단백질을 지칭한다. 일부 구현예에서, 마우스 I17ra 단백질은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 I17ra 단백질은 서열번호 41의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 I17rar 단백질은 서열번호 41의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 마우스 I17rar 단백질은 서열번호 41의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 I17ra 단백질은 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 I17ra 단백질은 서열번호 47의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 I17ra 단백질은 서열번호 47의 아미노산 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 랫트 I17ra 단백질은 서열번호 47의 아미노산 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류는 인간화 I17ra 유전자를 그의 게놈에 함유하며, 여기서 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 함유하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한 엑토도메인은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 동일한 기능(예: 리간드 결합 특성)을 나타낸다. “인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드; 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 98% 동일한 폴리펩티드; 또는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 99% 동일한 폴리펩티드일 수 있다. “인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 100% 동일한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (ii) 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 10개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 7개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 4개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 또는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (iii) 예를 들어 엑토도메인의 N-말단 및/또는 C-말단 부분(즉, 엑토도메인의 N 또는 C 말단으로부터 5~10개 아미노산 이내)에서 아미노산의 추가, 결실, 및/또는 치환을 가짐으로써, 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한” 엑토도메인 또는 폴리펩티드는 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 특징 중 하나 이상을 갖는 폴

리펩티드, 예를 들어 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 95% 동일하고 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 5개 이하의 아미노산만큼 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드; 또는 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 서열이 적어도 98% 동일하고 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단 부분에서만 3개 이하의 아미노산만큼 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 단백질은 서열번호 43에 제시된 것과 같은 아미노산 서열을 포함하고, 이의 엑토도메인은 서열번호 43의 아미노산 21~238에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 실질적으로 동일한, 즉 서열번호 43의 아미노산 21~238과 실질적으로 동일한 엑토도메인을 가진 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 서열번호 43의 아미노산 21~238을 포함하는 엑토도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 서열번호 43의 아미노산 21~237을 포함하는 엑토도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 서열번호 43의 아미노산 21~236을 포함하는 엑토도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 서열번호 43의 아미노산 22~238을 포함하는 엑토도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 서열번호 43의 아미노산 24~238을 포함하는 엑토도메인을 포함한다.

[0147] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는, 인간 IL7RA의 엑토도메인 또는 이의 실질적인 부분을 포함하고 이어서 설치류 I17ra(예: 내인성 설치류 I17ra)의 엑토도메인의 C-말단으로부터의 아미노산을 포함하는 엑토도메인을 갖는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 인간 IL7RA (또는 설치류 IL7ra) 단백질의 “엑토도메인의 실질적인 부분”은 인간 IL7RA (또는 설치류 IL7ra) 단백질의 전장 엑토도메인에 가까운 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 전장 엑토도메인 서열의 적어도 95%를 포함한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 전장 엑토도메인 서열의 적어도 98%를 포함한다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 10개 이하의 아미노산을 결여함으로써 엑토도메인과 상이하다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 7개 이하의 아미노산을 결여함으로써 엑토도메인과 상이하다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 5개 이하의 아미노산을 결여함으로써 엑토도메인과 상이하다. 일부 구현예에서, 엑토도메인의 실질적인 비율은 엑토도메인의 N-말단 또는 C-말단에서 3개 이하의 아미노산을 결여함으로써 엑토도메인과 상이하다. 예를 들어, 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 엑토도메인은 아미노산 21~238에 의해 정의되며, 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 서열번호 43의 아미노산 22~238, 23~238, 24~238, 21~237, 21~236, 21~235를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 43의 아미노산 21~236을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 43의 아미노산 21~237을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 43의 아미노산 22~238을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA의 엑토도메인의 실질적인 부분은 서열번호 43의 아미노산 23~238을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질의 엑토도메인은 인간 IL7RA의 엑토도메인의 실질적인 부분에 이어서, 설치류 I17ra(예를 들어, 내인성 설치류 I17ra)의 엑토도메인의 C-말단으로부터 1~3개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질의 엑토도메인은 서열번호 43의 아미노산 21~236에 이어서 설치류 I17ra의 엑토도메인의 C-말단으로부터 2개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 서열번호 45의 아미노산 21~238을 포함하는 엑토도메인을 함유하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화하는데, - 이러한 엑토도메인은 서열번호 43(인간 IL7RA)의 아미노산 21~236 및 마우스 I17ra의 엑토도메인의 C-말단으로부터 마지막 2개의 아미노산(“GW”)을 포함하고, 엑토도메인의 C-말단에 있는 2개의 아미노산이 서열번호 43의 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 상이하며(서열번호 43의 인간 IL7RA에서는 “EM”인 반면, 서열번호 45의 인간화 I17ra에서는 “GW”임), 그렇지 않으면 인간 IL7RA 엑토도메인과 동일하다.

[0148] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 단백질, 예를 들어 내인성 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열(즉, 막관통 도메인과 세포질 도메인 둘 다를 포함하는 서열)을 함유하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열은 설치류 I17ra 단백질, 예컨대 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 동일한 기능(예: 신호 전달 및/또는 세포내 분자와의 상호작용)을 나타낸다. “설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한” 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (i) 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드, 또는 일부 구현예에서는 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 단백질과 서열이 적어도 98% 동일한 폴리펩티드일 수 있다. “설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한” 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 동일한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Tslpr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한” 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (ii) 설치류 I17ra 단

백질의 막관통-세포질 서열과 5개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 4개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 또는 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Ts1pr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한” 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (iii) 예를 들어 막관통-세포질 서열의 N-말단 또는 C-말단에서 아미노산의 추가, 결실, 또는 치환을 가짐으로써, 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, “설치류 Ts1pr 단백질의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한” 막관통-세포질 서열 또는 폴리펩티드는 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 하나 이상의 특징을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 서열이 적어도 95% 동일하고, 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. “막관통-세포질 서열의 N-말단 또는 C-말단 부분”이라는 말은, 막관통 도메인의 N-말단에서 5~10개의 아미노산 이내 또는 세포질 도메인의 C-말단에서 5~10개의 아미노산 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 마우스 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열 또는 랫트 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 랫트 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 막관통-세포질 서열을 함유한다.

[0149] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 단백질(예를 들어 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 함유하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 함유하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 기준 단백질(인간 IL7RA 단백질 또는 설치류 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 “실질적으로 동일한” 신호 펩티드는 (i) 기준 단백질의 신호 펩티드와 서열이 적어도 95% 동일한 폴리펩티드, 또는 기준 단백질의 신호 펩티드와 서열이 동일한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 기준 단백질의 신호 펩티드와 “실질적으로 동일한” 신호 펩티드는 (ii) 기준 단백질의 신호 펩티드와 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드, 기준 단백질의 신호 펩티드와 2개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드; 또는 일부 구현예에서는 기준 단백질의 신호 펩티드와 1개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 기준 단백질의 신호 펩티드와 “실질적으로 동일한” 신호 펩티드는 (iii) 예를 들어 신호 펩티드의 N-말단 또는 C-말단 부분에서 아미노산의 추가, 결실, 또는 치환을 가짐으로써, 기준 단백질의 신호 서열과 N-말단 또는 C-말단에서만 상이한 폴리펩티드; 또는 (iv) 상기 (i) 내지 (iii)에 기술된 하나 이상의 특징을 갖는 폴리펩티드, 예를 들어 기준 단백질의 신호 펩티드와 적어도 95% 동일하고, 기준 단백질의 신호 펩티드와 N-말단 또는 C-말단에서만 3개 이하의 아미노산만큼 상이한 폴리펩티드일 수 있다. “신호 펩티드의 N-말단 부분 또는 C-말단 부분”이란 신호 펩티드의 N-말단 또는 C-말단으로부터 5~10개의 아미노산 이내를 의미한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 마우스 I17ra 단백질(예컨대 내인성 마우스 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 랫트 I17ra 단백질(예컨대 내인성 랫트 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 신호 펩티드를 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류의 게놈 내 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열(“인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열”) 및 설치류 I17ra 유전자의 뉴클레오티드 서열(“설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열”, 예컨대 내인성 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열)을 포함하며, 여기서 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 내 인간 IL7RA 핵산 서열은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43의 인간 IL7RA 단백질)의 엑토도메인을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 인간 IL7RA 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 성숙한 단백질 서열의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 2의 코돈에서부터 엑손 5까지(즉, 인간 IL7RA 단백질의 막관통 분절이 시작되기 전 2개의 아미노산인 아미노산 잔기를 암호화하는 코돈까지) 포함하는 인간 IL7RA 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 21~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 21~237을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에

제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 21~236을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 21~235를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 22~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질(예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA 단백질)의 아미노산 24~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인트론 5의 5' 부분을 추가로 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 게놈 내 인간화 I17ra 유전자는 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열 및 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열은 설치류 I17ra 단백질(예: 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자에 존재하는 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열은 내인성 설치류 I17ra 단백질의 막관통-세포질 서열을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자에 존재하는 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열은 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열이고; 일부 이러한 구현예에서, 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열은 마우스 I17ra 유전자(예: 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 인트론 5의 3' 부분 및 엑손 6 내지 엑손 8을 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 게놈 내 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열의 상류(5')에 있는 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열을 포함하며, 여기서 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열은 설치류 I17ra 단백질(예: 내인성 설치류 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 설치류 I17ra 단백질의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열은 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열), 또는 랫트 I17ra 뉴클레오티드 서열(예를 들어 내인성 랫트 I17ra 뉴클레오티드 서열)이다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 내 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열은 마우스 I17ra의 신호 펩티드에 대해 코딩하는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어, 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 1의 부분을 포함하고; 일부 구현예에서, 마우스 I17ra 뉴클레오티드 서열은 마우스 I17ra 유전자의 엑손 1의 5' UTR을 또한 포함한다.

[0153] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는, 인간화 I17ra 유전자의 발현이 설치류 I17ra 5' 조절 서열(들)에 의해 조절되도록, 내인성 설치류 I17ra 조절 서열과 같은 설치류 I17ra 5' 조절 서열, 예를 들어 프로모터 및/또는 인핸서와 같은 5' 전사 조절 서열(들)에 작동 가능하게 연결된다.

[0154] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는, 예를 들어 무작위 통합의 결과로서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌 이외의 유전자좌에 있다. 인간화 I17ra 유전자가 내인성 설치류 I17ra 유전자좌 이외의 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 설치류는, 예를 들어 내인성 설치류 I17ra 유전자의 불활성화(예를 들어, 전체적 또는 부분적인 결실)의 결과로서, 설치류 I17ra 단백질을 발현할 수 없다.

[0155] 인간화 I17ra 유전자가 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 내인성 설치류 I17ra 유전자의 뉴클레오티드 서열을 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열과 치환함으로써 생성된다.

[0156] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 내인성 설치류 I17ra 유전자의 뉴클레오티드 서열로서, 치환되는 뉴클레오티드 서열은 설치류 I17ra 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 내인성 설치류 I17ra 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 설치류는 마우스이고, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 내인성 마우스 I17ra 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화한다. 내인성 마우스 I17ra 단백질의 엑토도메인의 실질적인 부분의 예는 내인성 마우스 I17ra 단백질(예를 들어 서열번호 41)의 아미노산 22~238, 23~238, 24~238, 21~237, 21~236, 또는 21~235를 포함한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 내인성 마우스 I17ra 단백질(예: 서열번호 41)의 아미노산 21~235를 암호화한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 내인성 마우스 I17ra 단백질(예: 서열번호 41)의 아미노산 21~236을 암호화한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 내인성 마우스 I17ra 단백질(예: 서열번호 41)의 아미노산 22~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 내인성 마우스 I17ra 단백질(예: 서열번호 41)의 아미노산 23~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 치환되는 마우스 I17ra 게놈 단편은 성숙한 I17ra 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의

코돈에서부터 엑손 5까지 포함하며, 일부 구현예에서는 마우스 I17ra 유전자의 인트론 5의 5' 부분까지 포함한다.

[0157] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 IL7RA 유전자의 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 인간 IL7RA 유전자의 게놈 단편이다. 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 있는 설치류 I17ra 유전자의 게놈 단편과 치환되는 인간 IL7RA 유전자의 게놈 단편은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 유전자의 엑손을 전체적으로 또는 부분적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 21~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 21~237을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 21~236을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 21~235를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 22~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 게놈 단편은 인간 IL7RA, 예를 들어 서열번호 43에 제시된 것과 같은 인간 IL7RA의 아미노산 24~238을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 게놈 단편은 성숙한 인간 IL7RA 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 5까지 포함하며, 일부 구현예에서는 인간 IL7RA 유전자의 인트론 5의 5' 부분까지 포함한다.

[0158] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 삽입된 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 설치류 I17ra 단백질(예컨대 내인성 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트 I17ra 단백질)의 막관통-세포질 서열과 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 게놈 서열에 작동 가능하게 연결된다. 설치류가 마우스인 구현예에서, 마우스 I17ra 유전자의 게놈 서열은, 일부 구현예에서, 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 6에서부터 엑손 8까지 포함하고; 일부 구현예에서는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 인트론 5의 3' 부분에서 엑손 8까지 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 삽입된 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 설치류 I17ra 단백질(예컨대 내인성 설치류, 예를 들어 마우스 또는 랫트 I17ra 단백질)의 신호 펩티드와 실질적으로 동일한 폴리펩티드를 암호화하는 설치류 I17ra 유전자의 게놈 서열에 작동 가능하게 연결된다. 설치류가 마우스인 구현예에서, 마우스 I17ra 유전자의 게놈 서열은, 일부 구현예에서, 마우스 I17ra의 신호 펩티드에 대해 코딩하는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 1을 포함하고; 일부 구현예에서는 엑손 1의 5' UTR, 및 마우스 I17ra의 신호 펩티드에 대해 코딩하는 마우스 I17ra 유전자(예를 들어 내인성 마우스 I17ra 유전자)의 엑손 1의 부분을 포함한다.

[0160] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스이고, 내인성 마우스 I17ra 유전자좌에 있는, 성숙한 I17ra 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 1의 제1 코돈에서부터 엑손 5까지(또는 일부 구현예에서는 인트론 5의 5' 부분까지) 포함하는 내인성 마우스 I17ra 유전자의 게놈 단편은 제1 성숙한 IL7RA 아미노산에 대해 코딩하는 엑손 1의 제1 코돈에서부터 엑손 5까지(또는 일부 구현예에서는 인트론 5의 5' 부분까지) 포함하는 인간 IL7RA 유전자의 게놈 단편으로 치환된 것이다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌에 형성되고, 마우스 I17ra 유전자의 5' UTR, 및 엑손 1의 신호-펩티드 코딩 부분; 인간 IL7RA 유전자의 엑손 1의 성숙한 아미노산 코딩 부분에서부터 엑손 5까지; 및 마우스 I17ra 유전자의 엑손 6 내지 엑손 8을 포함하고; 일부 이러한 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자 5는 인간 인트론 5의 5' 부분 및 내인성 마우스 인트론 5의 3' 부분을 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 설치류는 내인성 마우스 I17ra 유전자좌에서 인간화 I17ra 유전자를 포함하는 마우스이며, 여기서 인간화 I17ra 유전자는 인간 IL7RA 단백질의 신호 펩티드와 적어도 실질적으로 동일한 신호 펩티드, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인과 적어도 실질적으로 동일한 엑토도메인, 및 내인성 마우스 I17ra 단백질의 막관통-세포질 도메인을 포함하는 인간화 I17ra 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질의 엑토도메인은 인간 IL7RA 단백질의 전장 엑토도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질의 엑토도메인은 (i) 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 C-말단에 있는 2개의 아미노산을 제외하고는 거의 전장인, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인, 및 (ii) 내인성 마우스 I17ra 단백질의 엑토도메인의 C-말단에 있는 2개의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류는 CN11808882A(전체가 참조로서 본원에 통합됨)에 기술된 것과 같은 내인성 마우스 I17ra 유전자좌에서 인간화 I17ra 유전자를 포함하는 마우스이다.

- [0162] 일부 구현예에서, 본원에서 제공된 설치류는 그의 게놈 내 인간화 I17ra 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공된 설치류는 그의 게놈 내 인간화 I17ra 유전자에 대해 동형접합체이다.
- [0163] 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 유전자는 설치류에서 암호화된 인간화 I17ra 단백질을 발현시킨다. 일부 구현예에서, 인간화 I17ra 단백질은, 대조군 설치류(예를 들어 인간화 I17ra 유전자가 없는 설치류)에서 상대 설치류 I17ra 단백질이 일반적으로 발현되는 세포 및 조직에서, 예를 들어, T 림프구 상에서 발현된다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는, 예를 들어, 내인성 설치류 I17ra 유전자의 불활성화(예: 전체적 또는 부분적인 결실) 또는 (전체적 또는 부분적인) 치환의 결과로서 설치류 I17ra 단백질을 발현할 수 없다.
- [0165] **추가적인 유전적 특징**
- [0166] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Sirpa 유전자를 그의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류 Sirpa 유전자의 인간화는, 예를 들어 WO 2015/042557 A1(Regeneron Pharmaceuticals Inc.) 및 US20190373867A1(Beijing Biocytogen)에 기술되어 있으며, 이들 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0167] 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 인간 SIRPα 단백질의 세포의 도메인을 전체적으로 또는 부분적으로 포함하는 인간화 Sirpa 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 리간드 결합(즉, CD47에 대한 결합)을 담당하는 인간 SIRPα 단백질의 세포의 부분을 포함하는 인간화 Sirpa 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 인간 SIRPα 단백질, 예를 들어 GenBank 수탁 번호 NP\_001035111.1에 제시된 것과 같은 인간 SIRPα 단백질의 아미노산 잔기 28~362를 포함하는 인간화 Sirpa 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 설치류 Sirpa 단백질(예를 들어 내인성 설치류 Sirpa 단백질)의 막관통 및 세포질 도메인을 포함하는 인간화 Sirpa 단백질을 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 인간 SIRPα 유전자의 엑손 2, 3, 및 4를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 내인성 설치류 Sirpa 유전자좌에 위치한다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 내인성 설치류 Sirpa 유전자좌에 있는 내인성 설치류 Sirpa 유전자의 엑손 2~4를 인간 SIRPα 유전자의 엑손 2~4로 치환한 결과로서 형성된다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자는 내인성 설치류 Sirpa 유전자좌에 위치하고, 내인성 설치류 Sirpa 유전자의 엑손 1, 인간 SIRPα 유전자의 엑손 2~4, 및 내인성 설치류 Sirpa 유전자의 엑손 5~8을 포함하되, 인간화 Sirpa 유전자는 내인성 설치류 Sirpa 유전자좌에 있는 설치류 Sirpa 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 Sirpa 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 Sirpa 유전자에 대해 동형접합체이다. 일부 구현예에서, 인간화 Sirpa 유전자를 포함하는 설치류는 인간화 Sirpa 단백질, 예컨대 인간 SIRPα 단백질의 세포의 도메인 및 설치류 Sirpa 단백질의 막관통-세포질 도메인을 포함하는 단백질을 발현한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 (예를 들어 내인성 설치류 Sirpa 유전자의 파괴 또는 치환의 결과로서) 내인성 설치류 Sirpa 단백질을 발현할 수 없다.
- [0168] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tpo(트롬보포이에틴) 유전자를 그의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류 Tpo 유전자의 인간화는, 예를 들어 미국 특허 제8541646호(Regeneron Pharmaceuticals Inc., Yale University, 및 Institute for Research in Biomedicine IRB), 및 Rongvaux 등의 문헌[Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(6): 2378-2383]에 기술되었으며, 이들 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 인간화는 내인성 설치류 Tpo 유전자를 인간 TPO 유전자와 치환하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자로부터 인간 TPO 단백질을 발현한다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자에 대해 동형접합체이다. 일부 구현예에서, 인간화 Top 유전자를 포함하는 설치류는 (예를 들어 내인성 설치류 Tpo 유전자의 파괴 또는 치환의 결과로서) 내인성 설치류 Tpo 단백질을 발현할 수 없다.
- [0169] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는, 내인성 설치류 GM-CSF 유전자가 인간 GM-CSF 유전자로 치환되고 내인성 설치류 IL-3 유전자가 인간 IL-3 유전자로 치환된 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 그의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류 GM-CSF/IL-3 유전자의 인간화는, 예를 들어 미국 특허 제8541646호(Regeneron Pharmaceuticals Inc., Yale University, 및 Institute for Research in Biomedicine IRB), 및 Willinger 등의 문헌(PNAS, 108(6):2390-2395, 2011)에 기술되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 통합된다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자에 대해 동형접합체이다. 일부 구현예에서, 설치류는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌로부터 인간 GM-CSF 및 인간 IL-3을 발현한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 (예를 들어 내인성 설치류 GM-CSF/IL-3 유전자의 파괴 또는 치환의 결과로서) 내인성 설치류 GM-CSF 단백질을 발현할 수 없고 내인성 설치류 IL-3 단백질을

발현할 수 없다.

[0170] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 그의 내인성 RAG2 유전자가 파괴되었고; 일부 구현예에서, 설치류는 파괴에 대해 동형접합체(RAG2-/- 또는 RAG 녹아웃)이고, 내인성 RAG2 단백질을 발현할 수 없다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 그의 내인성 IL-2RG 유전자가 파괴되었고; 일부 구현예에서, 설치류는 파괴에 대해 동형접합체(IL-2RG-/- 또는 IL-2RG 녹아웃)이고, 내인성 IL-2RG 단백질(“nc”로도 알려짐)을 발현할 수 없다. RAG2 및 IL-2RG 이중 녹아웃(DKO) 설치류는 알려진 면역결핍 설치류이며(예를 들어 Traggiai E 등의 문헌 [(2004) Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice, Science 304:104-107]을 참조하고, 동 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨), (예를 들어 Taconic Biosciences, Inc., New York으로부터) 상업적으로 쉽게 이용할 수 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 이형접합체이거나 동형접합체일 수 있다.

[0172] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자 및 인간화 Tslpr 유전자, 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 동형접합체이거나 이형접합체일 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 및 인간화 Sirpa 유전자를 포함하며, RAG2 및 IL-2RG 유전자 둘 다에 대해 동형접합성 낄이다. 일부 이러한 구현예에서, 설치류는 인간화 Tpo 유전자 및/또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌를 이의 게놈에 추가로 포함한다. 설치류는 인간화 유전자에 대해 동형접합체이거나 이형접합체일 수 있다.

[0174] **설치류 종 및 계통**

[0175] 일부 구현예에서, 본 개시의 설치류는 비제한적인 예로서 마우스, 랫트, 및 햄스터를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류는 쥐상과 아목으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 설치류는 칼로미스쿠스과(Calomyscidae)(예를 들어, 마우스 유사 햄스터), 비단털쥐과(Cricetidae)(예를 들어, 햄스터, 미국 랫트 및 마우스, 들쥐), 쥐과(Muridae)(트루 마우스 및 랫트, 사막쥐, 아프리카 가시쥐, 갈기쥐), 네소미스과(Nesomyidae)(클라이밍 마우스, 락 마우스(rock mice), 흰꼬리 랫트, 말라가시 랫트 및 마우스), 가시겨울잠쥐과(Platacanthomyidae)(예를 들어, 가시겨울잠쥐), 및 소경쥐과(Spalacidae)(예를 들어, 두더쥐, 대나무쥐, 및 조코(zokors))로부터 선택된 과로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 설치류는 트루 마우스 또는 랫트(쥐상과), 사막쥐(gerbil), 가시쥐(spiny mouse), 갈기쥐(crested rat)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 마우스는 쥐과의 구성원으로부터 유래한다.

[0176] 일부 구현예에서, 설치류는 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류는 C57BL/A, C57BL/An, C57BL/GrFa, C57BL/KaLwN, C57BL/6, C57BL/6J, C57BL/6ByJ, C57BL/6NJ, C57BL/10, C57BL/10ScSn, C57BL/10Cr, 및 C57BL/01a로부터 선택된 C57BL 계통의 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류는 129P1, 129P2, 129P3, 129X1, 129S1(예를 들어, 129S1/SV, 129S1/SvIm), 129S2, 129S4, 129S5, 129S9/SvEvH, 129/SvJae, 129S6(129/SvEvTac), 129S7, 129S8, 129T1, 129T2 계통으로 이루어진 군으로부터 선택된 129 계통의 마우스이다(예를 들어 Festing 등의 문헌[1999, Mammalian Genome 10:836]; Auerbach 등의 문헌[2000, Biotechniques 29(5):1024-1028, 1030, 1032] 참조). 일부 구현예에서, 설치류는 129 계통과 C57BL/6 계통의 잡종인 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류는 전술한 129 계통의 잡종이거나 전술한 BL/6 계통의 잡종인 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류는 BALB 계통, 예를 들어 BALB/c 계통의 마우스이다. 일부 구현예에서, 설치류는 BALB 계통과 전술한 또 다른 계통의 잡종인 마우스이다.

[0177] 일부 구현예에서, 설치류는 랫트이다. 일부 소정의 구현예에서, 랫트는 위스타 랫트(Wistar rat), LEA 계통, 스프래그 다울리(Sprague Dawley) 계통, 피셔(Fischer) 계통, F344, F6, 및 다크 아구티(Dark Agouti)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 랫트 계통은 위스타, LEA, 스프래그 다울리, 피셔, F344, F6, 및 다크 아구티로 이루어진 군으로부터 선택된 둘 이상의 계통의 잡종이다.

[0178] **유전적으로 변형된 설치류의 조직 및 세포**

[0179] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하

는 게놈을 가진 단리된 설치류 세포 또는 조직이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 세포 또는 조직은 전술한 추가의 유전적 변형(예: 인간화 Sirpa 유전자, RAG2<sup>-/-</sup> 및 IL-2RG<sup>-/-</sup>, 인간화 Tpo 유전자, 또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자좌) 중 하나 이상을 추가로 포함한다.

- [0180] 일부 구현예에서, 조직은 지방, 방광, 뇌, 가슴, 골수, 눈, 심장, 장, 신장, 간, 폐, 림프절, 근육, 위장, 혈장, 혈청, 피부, 비장, 위, 흉선, 고환, 난자, 및 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0181] 일부 구현예에서, 세포는 상피 세포, 각질 세포, 수지상 세포, 림프구(예를 들어 B 또는 T 세포), 대식세포, 비만 세포, 및 호염기구로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 세포는 설치류 배아 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 단리된 설치류 세포는 설치류 난자 또는 설치류 정자이다.
- [0182] **인간화 설치류를 만들기 위한 조성물 및 방법**
- [0183] 표적화 벡터(또는 핵산 작제물)이 본원에 개시되며, 상기 벡터는 본원에 기술된 것과 같은 인간화 유전자를 형성하기 위해 설치류 유전자좌에 통합하고자 하는 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열, 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열, 또는 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0184] 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 본원에서 전술한 것과 같은 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 3의 아미노산 29~159를 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLP 유전자의 성숙한 단백질의 제1 아미노산에 대한 코돈에서 시작하여 엑손 1에서부터 엑손 4의 종결 코돈까지 포함한다.
- [0185] 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 본원에서 전술한 것과 같은 인간 TSLP 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열은 서열번호 23의 아미노산 27~231을 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열은 인간 TSLPR 유전자의 엑손 2에서부터 마지막 엑토도메인 아미노산을 암호화하는 엑손 6의 코돈까지 포함한다.
- [0186] 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 본원에서 전술한 것과 같은 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 서열번호 43의 아미노산 21~236을 포함하는 폴리펩티드를 암호화한다. 일부 구현예에서, 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열은 인간 IL7RA 유전자의 성숙한 IL7RA 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 엑손 1의 코돈에서부터 엑손 5까지(및 일부 구현예에서는 인트론 5의 5' 부분까지) 포함한다.
- [0187] 표적화 벡터는, 본원에서 전술한 것과 같은 인간화 유전자를 형성하기 위해, 통합될 인간 뉴클레오티드 서열의 측면에 위치하고, 상동성 재조합 및 인간 뉴클레오티드 서열의 표적 설치류 유전자좌(예: 내인성 설치류 Tslp 유전자좌, 내인성 설치류 Tslpr 유전자좌, 또는 내인성 설치류 I17ra 유전자좌) 내로의 통합을 매개하는 5' 및 3' 설치류 서열(5' 및 3' 상동 아암으로도 알려짐)을 또한 포함한다. 일반적으로, 5' 및 3' 측면 설치류 서열은, 인간 뉴클레오티드 서열에 의해 치환될 표적 설치류 유전자좌에 있는 상응하는 설치류 뉴클레오티드 서열의 측면에 위치하는 뉴클레오티드 서열이다. 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 전술한 것과 같은 인간화 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 전술한 것과 같은 인간 TSLP 뉴클레오티드 서열 및 설치류 Tslp 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 Tslp 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 전술한 것과 같은 인간 TSLPR 뉴클레오티드 서열 및 설치류 Tslpa 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 Tslpr 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 전술한 것과 같은 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열 및 설치류 I17ra 뉴클레오티드 서열을 포함하는 인간화 I17ra 유전자를 포함한다.
- [0188] 일부 구현예에서, 표적화 벡터는 선택 마커 유전자를 포함한다. 선택 마커 유전자는 통합될 인간 게놈 서열의 인트론에 삽입될 수 있다. 일부 구현예에서, 선택 마커 유전자는 인간 뉴클레오티드 서열의 성공적인 통합 후에 결실될 수 있는 자가 결실 카세트로서 제공된다.
- [0189] 예시적인 구현예에서, 표적화 벡터는 박테리아 상동성 재조합 및 VELOCIGENE® 기술을 사용하여 설치류 Tslp, Tslpr, 또는 I17ra 게놈 DNA를 가진 박테리아 인공 염색체(BAC) 클론으로부터 생성된다(예를 들어, 미국 특허 제6,586,251호 및 Valenzuela 등의 문헌[(2003) *Nature Biotech.* 21(6):652-659]을 참조하고, 이들 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 박테리아 상동성 재조합의 결과로서, 설치류 게놈 서열이 BAC 클론으로부터 결실되고, 인간 뉴클레오티드 서열이 삽입되어, 5' 및 3' 설치류 상동성 아암이 측면에 위치한 인간 뉴클레오티드 서열을 갖는 변형된 BAC 클론이 생성된다. 일부 구현예에서, 인간 뉴클레오티드 서열은 cDNA 서열이거나

인간 게놈 DNA일 수 있다. 변형된 BAC 클론은, 선형화된 후, 설치류 배아 줄기(ES) 내로 도입될 수 있다.

[0190] 일부 구현예에서, 본 발명은 변형된 비인간 배아 줄기(ES) 세포를 만들기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 표적화 벡터의 용도를 제공한다. 표적화 벡터는, 예를 들어 전기천공에 의해 설치류 ES 세포 내로 도입될 수 있다. 마우스 ES 세포와 랫트 ES 세포 모두는 당업계에 기술되어 있다. 예를 들어, 마우스 ES 세포, 및 유전적으로 변형된 마우스를 만들기 위한 VELOCIMOUSE® 방법을 기술하는 US 제7,576,259, US 7,659,442, US 제7,294,754, 및 US 2008-0078000 A1(이들 모두는 본원에 참조로서 통합됨); 변형된 설치류 배아를 만드는 데 사용되어, 궁극적으로 설치류 동물을 만드는 데 사용될 수 있는 랫트 ES 세포 및 유전적으로 변형된 랫트를 만들기 위한 방법을 기술하는 US 2014/0235933 A1(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), US 2014/0310828 A1(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), Tong 등의 (2010) 문헌[*Nature* 467:211-215], 및 Tong 등의 (2011) 문헌[ *Nat Protoc.* 6(6): doi:10.1038/nprot.2011.338](이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로서 통합됨)을 참조한다.

[0191] 일부 구현예에서, 게놈에 통합된 바람직한 인간 뉴클레오티드 서열(예: 인간 TSLP, 인간 TSLPR, 또는 인간 IL7RA 뉴클레오티드 서열)을 갖는 ES 세포가 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, ES 세포는 설치류 대립유전자의 상실 및/또는 인간 대립유전자의 획득 검정에 기초하여 선택된다. 일부 구현예에서, 그런 다음, 선택된 ES 세포는 VELOCIMOUSE® 방법(예: 미국 특허 제7,576,259호, 제7,659,442호, 제7,294,754호, 및 US 2008-0078000 A1 참조, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 통합됨), 또는 US 2014/0235933 A1 및 US 2014/0310828 A1에 기술된 방법을 사용함으로써 상실배 전시기(pre-morula stage)의 배아(예: 8-세포기 배아)에 주입하기 위한 공여자 ES 세포로서 사용된다. 일부 구현예에서, 공여자 ES 세포를 포함하는 배아를 인큐베이션하고 대리모에게 이식하여 FO 설치류를 생산한다. 인간 뉴클레오티드 서열을 가진 설치류 새끼는 설치류 대립유전자 상실 및/또는 인간 대립유전자 획득 검정을 사용해, 꼬리 단편으로부터 단리된 DNA의 유전자형 분석에 의해 확인될 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 인간화 유전자에 대해 이형접합체인 설치류를 교배시켜 동형접합체 설치류를 생성할 수 있다.

[0193] 본원에 기술된 것과 같은 인간화 설치류(즉, 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하는 설치류)를 서로 교배시키거나 다른 설치류와 교배시킬 수 있다. 따라서, 이러한 교배 방법을 비롯하여 이러한 교배로부터 수득된 자손도 본 개시의 구현예이다.

[0194] 일부 구현예에서, 본원에서 전술한 것과 같은 제1 설치류, 예를 들어 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하는 게놈을 가진 설치류를 제2 설치류와 교배시켜 인간화 Tslp, Tslpr, 및/또는 I17ra 유전자(들)을 포함하는 게놈을 가진 자손 설치류를 생성하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 자손은 교배에 사용된 제2 설치류로부터 물려받은 다른 바람직한 표현형 또는 유전자 변형을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 자손 설치류는 제1 설치류 유래의 인간화 유전자(들)에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 자손 설치류는 제1 설치류 유래의 인간화 유전자(들)에 대해 동형접합체이다. 일부 구현예에서, 교배에 사용된 제2 설치류는 추가의 유전적 변형, 예를 들어 인간화 Sirpα 유전자, RAG2-/- 및 IL-2RG-/-, 인간화 Tpo 유전자, 또는 인간화 GM-CSF/IL-3 유전자와 중 하나 이상을 포함한다.

[0195] 일부 구현예에서, 인간화 Tslp 유전자, 인간화 Tslpr 유전자, 인간화 I17ra 유전자, 또는 이들의 조합을 포함하는 게놈을 가진 자손 설치류가 제공되며, 여기서 자손 설치류는, 인간화 Tslp 유전자(들)를 포함하는 게놈을 가진 제1 설치류를 제2 설치류와 교배시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 생산된다. 일부 구현예에서, 자손 설치류는 제1 설치류 유래의 인간화 유전자(들)에 대해 이형접합체이다. 일부 구현예에서, 자손 설치류는 제1 설치류 유래의 인간화 유전자(들)에 대해 동형접합체이다.

[0196] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 TSLP 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslp 유전자좌에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 TSLP 단백질의 성숙한 단백질 서열의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLP 핵산 서열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 Tslp 게놈 DNA를 인간 TSLP 핵산 서열과 치환하여 본원에 기술된 것과 같은 인간화 Tslp 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.

[0197] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 TSLPR 핵산 서열을 내인성 설치류 Tslpr 유전자에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 TSLP 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 TSLPR 핵산 서열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 Tslpr 게놈 DNA를 인간 TSLPR 핵산 서열과 치환하여 본

원에 기술된 것과 같은 인간화 *Tslpr* 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.

[0198] 일부 구현예에서, 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하기 위한 시험관내 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 인간 IL7RA 핵산 서열을 내인성 설치류 *I17ra* 유전자에 통합하는 것을 매개하는 설치류 상동 아암이 측면에 위치하고, 인간 IL7RA 단백질의 엑토도메인의 적어도 실질적인 부분을 암호화하는 인간 IL7RA 핵산 서열을 포함하는 표적화 벡터를 설치류 세포에 도입하여, 설치류 *I17ra* 게놈 DNA를 인간 IL7RA 핵산 서열과 치환하여 본원에 기술된 것과 같은 인간화 *I17ra* 유전자를 형성하고, 이에 의해 유전적으로 변형된 설치류 세포를 생성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 마우스 세포 또는 랫트 세포이다. 일부 구현예에서, 설치류 세포는 설치류 ES 세포이고, 상기 방법은 유전적으로 변형된 설치류 ES 세포를 생성한다.

[0199] **인간화 설치류의 사용 방법**

[0200] 본원에 개시된 설치류는 인간 질환(특히 TSLP 신호전달과 관련된 질환, 예컨대 Th2-유발성 알레르기성 질환, 천식, 및 암 포함)을 치료하는 효능에 대해 화합물을 식별하고 시험하는 데 유용한 생체내 시스템 및 이를 위한 생물학적 물질의 공급원을 제공한다.

[0201] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물은 TSLP 신호전달을 표적으로 하는, 예를 들어 인간 TSLP, 인간 TSLPR, 또는 인간 IL7RA를 표적으로 하는 체제를 개발하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류는 인간 TSLP, 인간 TSLPR, 또는 인간 IL7RA에 특이적으로 결합하는 후보 체제(예: 항체)를 스크리닝하고 개발하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물은 체제(예: 항체)의 결합 프로파일을 결정하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물은 인간 TSLP, TSLPR, 또는 IL7RA 활성을 차단하거나 조절하는 효과를 측정하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물은 인간 TSLP에 결합하여 이를 억제하는 후보 체제에 노출되며, 인간 TSLP-의존적 프로세스에 미치는 효과에 대해 분석된다.

[0202] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 유전적으로 변형된 설치류는 알레르기성 질환의 모델로서 사용된다. 일부 구현예에서, 알레르기성 질환은 기도 염증(예: 천식)을 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 폐 염증의 ova-alum 모델이 *Tslp* 신호전달을 평가하는 데 사용된다. 폐 염증의 ova-alum 모델은 당업계에 잘 문서화되어 있다(A1-Shami 등의 문헌[JEM Vol. 202, No. 6, 829-839, 2005]; Chu 등의 문헌[J.Allergy Clin Immunol 2013;131:187-200], 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 일부 구현예에서, 수산화알루미늄에 유화된 OVA, 또는 (대조군으로서) 수산화알루미늄 단독이 설치류 동물(예를 들어 마우스, 예컨대 본원에 개시된 것과 같이 *Tslp*, *Tslpr*, 및/또는 *I17ra* 중 하나 이상에 대해 인간화된 마우스, 또는 인간화되지 않은 야생형 마우스)에게 복강내 투여된다. 그런 다음, 마우스에게 OVA를 비강내 점종하고, 이어서 예를 들어 혈청 ova-특이적 IgE 및 ova-특이적 -IgG1, 배상 세포 화생, 및/또는 폐 조직 호산구증가증을 포함하여, 폐 염증을 나타내는 파라미터에 대해 분석한다. 일부 구현예에서, 천식 폐의 기도에서 과발현된 대표적인 뮤신 유전자인 *Muc5ac*의 폐 발현을 점종 후에 분석하는데, 이는 배상 세포 화생에 대한 대리 평가변수의 역할을 할 수 있다. 예시적인 프로토콜에서, 2 mg의 수산화알루미늄에 유화된 50 µg의 OVA 또는 2 mg의 수산화알루미늄 단독을 설치류 동물(예를 들어 본원에 개시된 바와 같이 *Tslp* 및 *Tslpr*에 대해 이중 인간화된 마우스, *Tslp*, *Tslpr*, 및 *I17ra*에 대해 삼중 인간화된 마우스, 또는 인간화되지 않은 야생형 마우스)에게 1일차 및 14일차에 복강내 투여한다. 마취시킨 마우스에게 PBS 중 150 µg의 OVA를 21일차부터 4일 동안 비강내 투여한다. 마지막 점종 후 24 시간 시점에 혈청 Ova-특이적 IgE 및 Ova-특이적 -IgG1, 배상 세포 화생, 및/또는 폐 조직 호산구 증가증에 대해 마우스를 분석한다. 일부 구현예에서, 천식 폐의 기도에서 과발현된 대표적인 뮤신 유전자인 *Muc5ac*의 폐 발현을 점종 후에 분석하는데, 이는 배상 세포 화생에 대한 대리 평가변수의 역할을 할 수 있다.

[0204] 일부 구현예에서, 일정 기간 동안 알레르겐(예: 집먼지 진드기 추출물 또는 “HDM” 모델)을 1회 이상의 투여량으로 설치류에게 비강내 투여함으로써 설치류에서 기도 염증을 유도할 수 있고, 점액 축적, 기관지 폐포 세척액 중 호산구 침윤 세포, 총 순환 IgE의 수준, 및/또는 마이크로어레이 발현 분석에 의해 측정할 수 있는 발현 프로파일의 변화에 기초하여 기도 염증을 측정할 수 있다. 후보 치료제의 효과는, ova-alum 모델 또는 HDM 모델 중 어느 하나에서, 기도 염증의 정도가 체제를 투여한 결과로서 감소되는지 여부를 측정함으로써 결정할 수 있다. 시험되는 체제 및 기도 염증을 유도하기 위해 사용되는 알레르겐은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 알레르겐은 1회 이상의 투여량으로 설치류에 제공되고, 시험되는 체제는 적어도 1회 투여량의 알레르겐이 설치류에 투여된 후에 설치류에 투여된다.

[0205] 일부 구현예에서, 알레르기성 질환은 피부 염증 또는 아토피성 피부염을 포함한다. 피부 염증은 피부 손상을 생성하고, 손상된 피부를 일정 시간 동안 1회 이상의 투여량의 알레르겐(예를 들어 박테리아 독소 또는 집먼지 진드기 추출물)에 노출함으로써 설치류에서 유도할 수 있다. 제제의 효과는 (예를 들어 IgE 수준, 소양증, 표피 비후, 및 아토피성 피부염의 다른 전형적인 증상을 평가함으로써 결정했을 때) 피부 염증이 제제의 투여의 결과로서 감소되는지 여부를 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0206] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물은, 예를 들어 인간 암 세포를 표적으로 하는 치료제의 효능을 평가하기 위해, Th2-유발성 암과 같은 암에 대한 동물 모델로서 사용된다. 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 설치류 동물에게 인간 암세포를 생착하고, 이러한 인간 암세포를 표적으로 하는 후보 약물을 설치류 동물에게 투여한다. 그런 다음, 약물의 치료 효능은 약물의 투여 후 설치류 동물에서 인간 암세포를 모니터링함으로써, 예를 들어 약물 투여의 결과로서 설치류 동물에서 인간 암세포의 성장 또는 전이가 억제되는지 여부를 평가함으로써 결정할 수 있다. 설치류 동물에 생착하기에 적합한 인간 암 세포는, 예를 들어 특히 유방암 세포, 폐암 세포, 췌장암 세포, 결장암 세포, 흑색종을 포함한다. 비인간 동물에서 시험할 수 있는 약물은 인간 세포를 표적화(예를 들어, 이에 결합 및/또는 이에 작용) 함으로써 인간 질환 및 병태의 치료를 위한 의도된 치료 효과를 갖는 소분자 화합물, 즉, 분자량이 1500 kD, 1200 kD, 1000 kD, 또는 800 달톤 미만인 화합물, 고분자 화합물(예를 들어, 단백질, 예를 들어, 항체)을 포함한다.

[0207] 본 명세서는 다음의 실시예들에 의해 추가로 예시되며, 이들 실시예는 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다. 모든 인용된 참조 문헌(문헌 참조, 발행된 특허 및 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 공개된 특허 출원을 포함함)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로서 명백하게 포함된다.

[0208] **실시예**

[0209] 다음의 실시예는 당업자에게 본 명세서에 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 실시되고 평가되는지에 관한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되고, 순수하게 예시적인 것으로 의도되며, 본 개시를 한정하도록 의도되지 않는다.

[0210] **실시예 1. 인간화 Tslp 마우스의 생성**

[0211] VELOCIGENE® 기술을 사용해 마우스 Tslp 유전자좌를 인간화하였다(예를 들어, 미국 특허 제6,586,251호 및 Valenzuela 등의 문헌[(2003) High-throughput engineering of the mouse genome couple with high-resolution expression analysis. Nat. Biotech. 21(6): 652-659], 이들 모두는 참조로서 본원에 통합됨). 생성된 인간화 Tslp 유전자좌는 다음을 포함하였다: 마우스 Tslp 프로모터, 마우스 Tslp 엑손 1, 부분적으로 마우스 Tslp 엑손 2(엑손 2의 5' 말단에서부터 마우스 Tslp 신호 펩티드의 마지막 아미노산을 암호화하는 코돈까지), 부분적으로 인간 TSLP 엑손 1(성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 코돈에서부터 엑손 1의 3' 말단까지)에서 인간 TSLP 엑손 4의 종결 코돈까지, 이어서 마우스 Tslp 3' UTR 및 하류 마우스 게놈 서열. 도 1a 내지 1c 참조.

[0212] 마우스 Tslp 유전자좌를 인간화하기 위해, 다음의 마우스 및 인간 서열에 기초하여 표적화 핵산 작제물을 생성하였다:

**표 4**

	NCBI GeneID	RefSeq mRNA ID	UniProt ID	게놈 조립	위치
마우스 Tslp	53603	NM_021367	Q9JIE6	GRCm38/mm10	chr18:32,815,383-32,819,799 (+)
인간 TSLP	85480	NM_033035	Q969D9	GRCh38/hg38	chr5: 111,070,062-111,078,026 (+)

**표 5**

	게놈 빌드	시작	종료	길이(bp)
5' 마우스 아암	GRCm38/mm10	Chr18: 32701299	Chr18: 32815620	114322
인간 게놈 단편 1	GRCh38/hg38	Chr5:111071975	Chr5: 111,073,902	1928

인간 게놈 단편 2	GRCh38/hg38	chr5:111,073,903	Chr5: 111,076,074	2172
3' 마우스 아암	GRCh38/mm10	Chr 18:32819107	Chr 18:32884365	65259

- [0215] 표적화 핵산 작제물은 5' 에서 3' 방향으로 다음을 함유하였다:
- [0216] (i) 성숙한 마우스 Tslp 단백질의 제1 아미노산을 암호화하는 마우스 Tslp 엑손 2의 코돈의 상류에 있는 114.3 kb의 5' 마우스 상동 아암(도 1b 참조);
- [0217] (ii) 성숙한 인간 TSLP 단백질의 제1 아미노산(아미노산 29)을 암호화하는 인간 TSLP 엑손 1의 코돈에서 시작하여 인간 TSLP 엑손 3의 단부 이후 257 bp에서 끝나는, “인간 게놈 단편 1”로서 명명된 1.9 kb의 인간 TSLP 게놈 서열(도 1b 참조);
- [0218] (iii) 인간 TSLP의 인트론 3에 삽입된, “Floxed HUB-Puro” (인간 유비퀴틴 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, LoxP 부위가 측면에 위치한 퓨로마이신 내성 유전자)로 명명된 4.4 kb의 선택 카세트(도 1b 참조);
- [0219] (iv) 인간 TSLP 엑손 3의 단부 이후 258 bp에서 시작하여 인간 TSLP 엑손 4의 종결 코돈에서 끝나는, “인간 게놈 단편 2”로서 명명된 2.2 kb의 인간 TSLP 게놈 서열(도 1b 참조); 및
- [0220] (v) 마우스 Tslp 엑손 5의 3' UTR 서열 및 하류 마우스 게놈 서열을 포함하는 약 65.3 kb의 3' 마우스 상동 아암(도 1b 참조).
- [0221] 표적화 핵산 작제물을 F1H4 마우스 배아 줄기(ES) 세포 내로 전기천공하였다. 성공적인 통합은, 예를 들어 Valenzuela 등의 진술한 문헌에 기술된 바와 같이, 대립유전자 변형(MOA) 검정에 확인하였다. 인간 TSLP 서열의 존재를 검출하고 마우스 Tslp 서열의 상실 및/또는 유지를 확인하기 위한 MOA 검정에 사용된 프라이머 및 프로브는 표 6에 기술되어 있고, 이들의 위치는 도 1b에 도시되어 있다.

**표 6**

[0222]	7466hTU
	순방향 CAGATGCGGACATCCAAAGGAT (서열번호 9)
	프로브(FAM) TACTCACAAGCATAGTGCTATGTGCA (서열번호 10)
	역방향 CCCTTCCCTCAAGCCATAAC (서열번호 11)
	7466hTD
	순방향 GCCCAGTGTACTIONACTCAAAGGTA (서열번호 12)
	프로브(Cal) TACTGCAATCCTCTTTAAAATAAGC (서열번호 13)
	역방향 CCCATTGTCTAGATGTGTCACAGA (서열번호 14)
	7466mTU
	순방향 GGCTGACAACAGATATGGATATTGG (서열번호 15)
	프로브(FAM) ACTGCTTGGTACAGAATGGGAATCC (서열번호 16)
	역방향 CACGGCTTCATGTCTTAGCTG (서열번호 17)
	7466mTD
	순방향 GTGCTGAGAGACAGGCATTC (서열번호 18)
	프로브(Cal) TGGAGAAGCACATGCAATCATACCGT (서열번호 19)
	역방향 GGCTGAGTGGCACTATGTTTC (서열번호 20)

- [0223] 정확하게 표적화된 ES 세포 클론을 선택한 후에는 퓨로마이신 선택 카세트를 절제하였다. 생성된 인간화 Tslp 유전자의 코딩 서열 및 암호화된 아미노산 서열은 서열번호 6 및 서열번호 5에 각각 제시되어 있다. 마우스 Tslp(서열번호 1), 인간 TSLP(서열번호 3), 및 인간화 Tslp(서열번호 5) 단백질 서열의 정렬은 도 1f에 제공되어 있다.
- [0224] 양성으로 표적화된 ES 세포를 공여자 ES 세포로서 사용하여, VELOCIMOUSE® 방법에 의해 상실배 전단계(8 세포) 마우스 배아에 미세주입하였다(예를 들어 미국 특허 제7,576,259호, 제7,659,442호, 제7,294,754호, 및 US 2008-0078000 A1을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 공여자 ES 세포를 포함하는 마우스 배아를 시험관내에서 인큐베이션한 다음, 대리모에게 이식하여 공여자 ES 세포로부터 전적으로 유래된 F0 마우스를 생산하였다. 인간화 Tslp 유전자를 가진 마우스를 진술한 MOA 검정을 사용하여 유전자형 분석에 의해

식별하였다. 인간화 Tslp 유전자에 대해 이형접합체인 마우스를 동형접합체와 교배시켰다.

[0225] Tslp 인간화에 대해 동형접합성인 마우스가 인간화 Tslp 단백질을 발현했는지 여부를 결정하기 위해, 마우스를 안락사시키고 심장 천자를 통해 채혈하였다. 혈액을 혈청 분리 튜브에 채취하여 혈청을 제조하였다. 혈청 내 인간 TSLP 수준은 인간 Quantikine TSLP ELISA(R&D systems; Cat # DTSLP0)를 제조사의 지침에 따라 사용하여 결정하였다. 또한, 1000 pg/mL의 재조합 쥐과 Tslp(R&D systems Cat #555-TS-010)를 음성 대조군으로 사용하여 ELISA의 종 특이성을 검증하고(데이터 미도시), 정상 인간 혈청(NHS)을 양성 대조군으로 사용하였다. 전술한 것과 같이, Tslp 인간화에 대해 이형접합체인 마우스는 혈청에서 성숙한 인간 TSLP를 발현하는 것으로 확인되었다(도 1g).

[0226] **실시예 2. 인간화 Tslpr 마우스의 생성**

[0227] VELOCIGENE® 기술을 사용해 마우스 Tslp 유전자좌를 인간화하였다(예를 들어, 미국 특허 제6,586,251호 및 Valenzuela 등의 문헌[(2003) High-throughput engineering of the mouse genome couple with high-resolution expression analysis. Nat. Biotech. 21(6): 652-659]을 참조하고, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 생성된 인간화 Tslpr 유전자좌는 다음을 포함하였다: 마우스 Tslpr 프로모터, 마우스 Tslpr 엑손 1(5' UTR, 및 마우스 Tslpr 신호 펩티드 및 마우스 Tslpr 성숙한 단백질의 첫 7개의 아미노산을 암호화하는 서열을 포함함), 부분적으로 마우스 Tslpr 인트론 1(엑손 2 이전 최대 328 bp), 부분적으로 인간 TSLPR 인트론 1(엑손 2 이전 909 bp에서 시작함), 인간 TSLPR 엑손 2에서부터 엑손 6의 첫 47 bp까지(인간 TSLPR 엑토도메인, 즉 아미노산 27에서부터 막관통 도메인 직전까지를 실질적으로 암호화함), 48번째 bp에서 시작하여 엑손 8까지의 마우스 Tslpr 엑손 6(마우스 Tslpr 막관통 도메인과 세포내 도메인을 암호화하고, 마우스 Tslpr 3' UTR을 포함함), 이어서 하류 마우스 게놈 서열. 도 2a 내지 2c 참조.

[0228] 마우스 Tslpr 유전자좌를 인간화하기 위해, 다음의 서열 정보에 기초하여 표적화 핵산 작제물을 생성하였다:

**표 7**

	NCBI 유전자 ID:	RefSeq mRNA ID	UniProt ID	게놈 조립	위치
마우스 Tslpr	57914	NM_001164735	Q8CII9	GRCm38/mm10	chr5:109,554,709-109,558,993 (-)
인간 TSLPR	64109	NM_022148	Q9HC73	GRCh38/hg38	Chr X:1,187,549-1,212,750 (-)

**표 8**

	게놈 빌드	시작	종료	길이(bp)
5' 마우스 아암	GRCm38/mm10	Chr5: 109557943	Chr5: 109586999	29057
인간 삽입	GRCh37/hg37	ChrX:1314968	ChrX:1328710	13743
3' 마우스 아암	GRCm38/mm10	Chr5: 109422337	Chr5: 109555580	133244

[0231] 표적화 핵산 작제물은 5' 에서 3' 방향으로 다음을 함유하였다:

[0232] (i) 약 29.1 kb의 5' 마우스 상동 아암 및 마우스 Tslpr 엑손 2 전의 최대 328 bp(도 2b 참조);

[0233] (ii) 인간 유비퀴틴 프로모터에 작동 가능하게 연결된 네오마이신 내성 유전자를 함유하고, LoxP 부위가 측면에 위치하는 자가 결실 선택 카세트(“Floxed Hub-Neo”)(도 2b 참조);

[0234] (iii) 인간 TSLPR의 엑손 2 이전 909 bp에서 시작하여 엑손 6의 첫 47 bp까지 포함하고, 인간 TSLPR 엑토도메인을 실질적으로 암호화하는 13743 bp의 인간 TSLPR 핵산 서열, 즉 아미노산 27 내지 아미노산 231을 포함하는 핵산 서열(인간 TSLPR에서: 아미노산 1~22는 신호 펩티드를 구성하고 아미노산 232~252는 막관통 도메인을 구성함)(도 2b 참조); 및

[0235] (iv) 엑손 6의 48번째 bp에서 시작하여 엑손 8까지를 포함하고, 마우스 Tslpr 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 암호화하고, 마우스 Tslpr 3' UTR에 이어서 하류 마우스 게놈 서열을 포함하는, 약 133.2 kb의 3' 마우스 상동 아암(도. 2b 참조).

[0236] 표적화 핵산 작제물을 마우스 배아 줄기(ES) 세포 내로 전기천공하였다. 성공적인 통합은, 예를 들어 Valenzuela 등의 진술한 문헌에 기술된 바와 같이, 대립유전자 변형(MOA) 검정에 확인하였다. 인간 TSLPR 서열의 존재를 검출하고 마우스 Tslpr 서열의 상실 및/또는 유지를 확인하기 위한 MOA 검정에 사용된 프라이머 및 프로브는 표 9에 기술되어 있고, 이들의 위치는 도 2b에 도시되어 있다. 정확히 표적화된 ES 세포 클론이 선택된 후에는 네오마이신 선택 카세트를 절제할 수 있다. 카세트가 있거나 없는 표적화된 (인간화) Tslpr 대립유전자의 게놈 서열은 서열번호 63 및 64에 각각 제시되어 있다. 생성된 인간화 Tslpr 유전자의 코딩 서열 및 암호화된 아미노산 서열은 서열번호 26 및 서열번호 25에 각각 제시되어 있다. 마우스 Tslpr(서열번호 21), 인간 TSLPR(서열번호 23), 및 인간화 Tslpr(서열번호 25) 단백질 서열의 정렬은 도 2f에 제공되어 있다.

표 9

[0237]

7558hTU	
순방향	TGCCTCACCGTGAACCTCATG (서열번호 29)
프로브(FAM)	CGTCTCTCTGTGCTAGCAGAAGGA (서열번호 30)
역방향	TCACCTGCACGGTTTCTAAATG (서열번호 31)
7558hTD	
순방향	CAGCCGCACGTCATGTTG (서열번호 32)
프로브(Cal)	TGACAGCCGCCTTTTCATTTGTTTCA (서열번호 33)
역방향	GGACAGCTTGGTTTGGGA (서열번호 34)
7558mTU	
순방향	GCTAGCTGCTCATGCATTCG (서열번호 35)
프로브(FAM)	AGAAGCGCTTTCATATTCATGAGCCC (서열번호 36)
역방향	GGGCGACACCTCATTGTCAT (서열번호 37)
7558mTD	
순방향	GGGTCTGGGTAAGATGAACTCA (서열번호 38)
프로브(Cal)	TCGGCTCCTGGATGCTTGACA (서열번호 39)
역방향	CATCCGGGTCACCAATGATG (서열번호 40)

[0238] 양성으로 표적화된 ES 세포를 공여자 ES 세포로서 사용하여, VELOCIMOUSE® 방법에 의해 상실배 전단계(8 세포) 마우스 배아에 미세주입하였다(예를 들어 미국 특허 제7,576,259호, 제7,659,442호, 제7,294,754호, 및 US 2008-0078000 A1 참조, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 공여자 ES 세포를 포함하는 마우스 배아를 시험관내에서 인큐베이션한 다음, 대리모에게 이식하여 공여자 ES 세포로부터 전적으로 유래된 F0 마우스를 생산하였다. 인간화 Tslpr 유전자를 가진 마우스를 진술한 MOA 검정을 사용하여 유전자형 분석에 의해 식별하였다. 인간화 Tslpr 유전자에 대해 이형접합체인 마우스를 동형접합체와 교배시켰다.

[0239] **실시예 3. 인간화 I17ra 마우스의 생성**

[0240] VELOCIGENE® 기술을 사용해 마우스 I17ra 유전자좌를 인간화하였다(예를 들어, 미국 특허 제6,586,251호 및 Valenzuela 등의 문헌[(2003) High-throughput engineering of the mouse genome couple with high-resolution expression analysis, Nat. Biotech. 21(6): 652-659], 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 생성된 인간화 I17ra 유전자좌는 다음을 포함하였다: 마우스 I17ra 프로모터, 부분적으로 마우스 I17ra 엑손 1(5' UTR 및 시작 코돈에서부터 첫 68 bps(마우스 I17ra 신호 펩티드를 암호화함), 및 마우스 I17ra 성숙한 단백질의 첫 3개의 아미노산을 포함함), 부분적으로 인간 IL7RA 엑손 1(엑손 1의 마지막 14 bps), 인간 IL7RA 인트론 1, 인간 IL7RA 엑손 2 내지 엑손 5, 부분적으로 인간 IL7RA 인트론 5, 부분적으로 마우스 I17ra 인트론 5, 마우스 I17ra 엑손 6 내지 엑손 8(마우스 I17ra 엑토도메인의 마지막 2개의 아미노산, 마우스 I17ra의 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 암호화하고, 마우스 I17ra 3' UTR을 포함함). 도 3a 내지 도 3f 참조.

[0241] 마우스 I17ra 유전자좌를 인간화하기 위해, 다음의 서열 정보에 기초하여 표적화 핵산 작제물을 생성하였다:

표 10

[0242]

	NCBI 유전자 ID:	RefSeq mRNA ID	UniProt ID	게놈 조립	위치
마우스 I17ra	16197	NM_008372	P16872	GRCm38/mm10	chr15: 9,505,788-9,530,176 (-)

인간 IL7RA	3575	NM_002185	P16871	GRCh38/hg38	chr5: 35,852,695-35,879,603 (+)
----------	------	-----------	--------	-------------	---------------------------------

**표 11**

[0243]

	게놈 빌드	시작	종료	길이(bp)
5' 마우스 아암	GRCm38/mm10	Chr 15: 9529675	Chr 15: 9578484	48810
인간 삽입	GRCh38/hg38	Chr 5: 35857046	Chr 5: 35874277	17232
3' 마우스 아암	GRCm38/mm10	Chr 15: 9386119	Chr 15: 9510439	124321

[0244]

표적화 핵산 작제물은 5' 에서 3' 방향으로 다음을 함유하였다:

[0245]

(i) 약 48.8 kb 이상의 5' 마우스 상동 아암(마우스 I17ra 5' 서열 내지 엑손 1의 일부, 즉 5' UTR 및 시작 코돈에서부터 첫 68 bps)(도 3b 및 도 3e 참조);

[0246]

(ii) 126 bp의 인간 게놈 단편 1(서열 번호 69) (인간 IL7RA의 엑손 1의 마지막 14 bps 및 인트론 1의 첫 112 bps를 포함함)(도 3b 및 도 3e 참조);

[0247]

(iii) LoxP 부위가 측면에 위치하는 인간 유비퀴틴 프로모터에 작동가능하게 연결된 하이그로마이신 내성 유전자를 함유하는 약 5.2 kb의 자가 결실 선택 카세트(“Floxed Hub-Hyg”)(도 3b 참조);

[0248]

(iv) 인간 IL7RA의 인트론 1의 3' 부분, 엑손 2 내지 엑손 5, 및 인트론 5의 5' 부분을 포함하는, 17106 bp의 인간 게놈 단편 2(도 3b 참조); 및

[0249]

(v) 마우스 I17ra(마우스 I17ra 3' UTR을 포함함)의 인트론 5의 3' 부분, 엑손 6 내지 엑손 8, 이어서 하류의 마우스 게놈 서열을 포함하는, 약 124.3 kb의 3' 마우스 상동(도 3b 및 3f 참조). 마우스 I17ra의 엑손 6 내지 엑손 8은 마우스 I17ra의 엑토도메인의 마지막 2개의 아미노산(Gly-Trp), 마우스 I17ra의 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 암호화한다.

[0250]

표적화 핵산 작제물을 F1H4 마우스 배아 줄기(ES) 세포 내로 전기천공하였다. 성공적인 통합은, 예를 들어 Valenzuela 등의 진술한 문헌에 기술된 바와 같이, 대립유전자 변형(MOA) 검정에 확인하였다. 인간 IL7RA 서열의 존재를 검출하고, 마우스 I17ra 서열의 상실 및/또는 잔류를 확인하기 위한 MOA 검정에 사용한 프라이머 및 프로브는 표 12에 기술되어 있고, 이들의 위치는 도 3b에 도시되어 있다. 정확하게 표적화된 ES 세포 클론을 선택한 후에는, 하이그로마이신 선택 카세트를 절제할 수 있다. 카세트가 있거나 없는 표적화된 (인간화) I17ra 대립유전자의 게놈 서열은 서열번호 65 및 66에 각각 제시되어 있다. 인간화 I17ra 유전자의 코딩 서열 및 암호화된 아미노산 서열은 서열번호 46 및 서열번호 45에 각각 제시되어 있다. 마우스 I17ra(서열번호 41) 단백질 서열 및 인간 IL7RA(서열번호 43) 단백질 서열의 정렬은 도 3f에 제공되어 있다.

**표 12**

[0251]

7266hTU2	
순방향	GGGATCAATACTATGGGTGGTTATAA (서열번호 49)
프로브(FAM)	ACCTCAGTATTCTCAAGAAG (서열번호 50)
역방향	CTACACTTGGGAGTGAAATGCATT (서열번호 51)
7266hTD	
순방향	GGAGGGCACTCTTACACTTTC (서열번호 52)
프로브(Cal)	TGGAGAATGACTTGCCCTGCTGTC (서열번호 53)
역방향	CCTCTGCTTCCTTGTTCTTCACA (서열번호 54)
7266mTU	
순방향	CAGGGCAAGCAAGAAATTTAGCA (서열번호 55)
프로브(FAM)	TGTGGGTATTAATCACCAGGACAGAGGG (서열번호 56)
역방향	ACAAGCCATTGTCAGTATTGTC (서열번호 57)
7266mTD2	
순방향	TGGGTCAGTTGGCTATCCAT (서열번호 58)
프로브(Cal)	TCTTTCCAGAACAATGAAGATGCTATGG (서열번호 59)
역방향	TGCTTGGGTACTGTCTGAAG (서열번호 60)

- [0252] 양성으로 표적화된 ES 세포를 공여자 ES 세포로서 사용하여, VELOCIMOUSE® 방법에 의해 상실배 전단계(8 세포) 마우스 배아에 미세주입하였다(예를 들어 미국 특허 제7,576,259호, 제7,659,442호, 제7,294,754호, 및 US 2008-0078000 A1 참조, 이들 모두는 그 전체가 참조로서 본원에 통합됨). 공여자 ES 세포를 포함하는 마우스 배아를 시험관내에서 인큐베이션한 다음, 대리모에게 이식하여 공여자 ES 세포로부터 전적으로 유래된 F0 마우스를 생산하였다. 인간화 I17ra 유전자를 가진 마우스를 전술한 MOA 검정을 사용하여 유전자형 분석에 의해 식별하였다. 인간화 I17ra 유전자에 대해 이형접합체인 마우스를 동형접합체와 교배시켰다.
- [0253] **실시예 4. 야생형, 이중 인간화 마우스( $Tslp^{hu/hu}/Tslpr^{hu/hu}$ ) 및 삼중 인간화 마우스( $Tslp^{hu/hu}/Tslpr^{hu/hu}/I17ra^{hu/hu}$ )에서 Ova-alum 유도성 2형으로 유발한 염증**
- [0254] 다양한 인간화 마우스 계통이 2형 유발 염증 모델에서 비슷한 병리를 갖는다는 것을 확인하기 위해, 오브알부민(OVA)/alum-유도성 폐 염증 모델을 사용하였는데, 여기서 TSLP에 대한 역할은 이전에 보고된 적이 있다(Chu 등의 문헌[J Allergy Clin Immunol 2013; 131:187-200.e1-8]을 참조, 그 전체 내용은 참조로서 본원에 통합됨). 전통적인 2형 염증 평가변수, 예컨대 항원 특이적 IgE 및 IgG1의 순환 수준, *Muc5ac*의 폐 조직 호산구 침윤 및 폐 발현, 천식성 폐의 기도에서 과발현되는 대표적인 뮤신 유전자, 및 배상 세포 화생(GCM)에 대한 대리 평가변수(Wills-Karp 등의 문헌[Science 1998; 282:2258-61], 그 전체 내용은 참조로서 본원에 통합됨)를 다음 3가지 마우스 계통을 대상으로 평가하였다: 야생형 마우스(WT), 이중 인간화 마우스( $Tslp^{hu/hu}/Tslpr^{hu/hu}$ ), 및 삼중 인간화 마우스( $Tslp^{hu/hu}/Tslpr^{hu/hu}/IL7R^{hu/hu}$ ). *Tslp*, *Tslpr*, 및 *IL7R* 분자 각각에 대한 인간화는 실시예 1, 2, 및 3에 각각 기술된 바와 같다.
- [0255] 폐는 혈관이 고도로 분포된 기관이므로, 폐 혈관구조(폐 순환)에서 순환하는 세포들로부터 폐(폐 조직)를 침윤하는 세포는, 호산구 상에서 케이팅하기 전에 CD45-기반 혈관 내 표지화 기술(Anderson 등의 문헌[Nat Protoc 2014; 9:209-22], 그 전체 내용은 참조로서 본원에 통합됨)을 사용하여 구별하였다. 예상대로, TSLP/OVA 투여는 전체 마우스 계통에서 유사한 수준으로 폐 조직 호산구의 증가를 유도하였다(도 4a). 또한, TSLP/OVA는 유사한 수준의 *Muc5ac*의 폐 발현(도 4b)을 유도했을 뿐 아니라 유사한 수준의 Ova 특이적 IgE의 순환 수준(도 4c) 및 Ova 특이적 IgG1의 순환 수준(도 4d)도 유도하였다.
- [0256] **방법**
- [0257] *Ova-alum*-유도 폐 염증. 2 mg의 수산화알루미늄(Sigma Aldrich)에 유화시킨 50 µg의 OVA(V 등급; Sigma Aldrich) 또는 2 mg의 수산화알루미늄 단독을 1일차 및 14일차에 WT Balb/c 마우스에게 복강내 투여하였다. 마취시킨 마우스에게 20 µL의 PBS 중 150 µg의 OVA(III 등급; Sigma Aldrich)를 21일차부터 4일 동안 비강내 투여하였다. 마지막 접종 후 24시간 시점에 마우스를 분석하였다.
- [0258] 임상시험 종료 후, 폐 조직에서의 호산구 침윤물, 실시간 qPCR에 의한 폐 유전자 발현, 및 순환하는 혈청 면역 글로불린 수준의 분석을 위해 마우스를 희생시키고 혈액 및 폐를 채취하였다.
- [0259] **유세포 분석.** 폐에서 순환하는 면역 세포 대 조직 침윤 면역 세포의 유세포 분석을 가능하게 하기 위해, 마우스를 희생시키기 5분 전에 항-CD45 BV650 항체(BD Biosciences)를 마우스에게 정맥 내 주입하여, 혈관구조에 여전히 존재하는 면역 세포를 선택적으로 표지하고, 폐 실질을 침윤시킨 이탈 세포는 표지하지 않았다. 마우스의 꼬리쪽 폐엽을 분해하고, Liberase TH(Roche) 및 DNase I(Roche)의 용액을 사용해 단세포 현탁액을 제조한 다음, 기계적으로 해리시켰다. 그런 다음, 세포를 LIVE/DEAD 고정 세포 염색(BD Biosciences)으로 염색하여 죽은 세포를 배제시키고, 이어서 다음에 대해 항체로 염색하였다: CD45, CD26, Siglec-F, Ly6G, Ly6C, CD11b, CD19, SIRP α, CD23, CD127, Sca-1, CD44, CD4, CD8, TCRβ, CD69 CD62L (BD Biosciences); CD64, XCR1, I-A/I-E, CD11c, CD301b (Biolegend); MerTK, ST2 (eBioscience). HTS 부착물(BD)을 사용해 LSR Fortessa X-20 또는 FACSymphony 세포 분석기를 이용해 샘플을 확보하였다. 데이터 분석은 FlowJo v10 소프트웨어(BD)를 사용하여 수행하였다.
- [0260] **혈청 IgE 및 항원 특이적 IgE 또는 IgG1의 측정.** 마이크로테이너 SST 혈청 튜브에 전혈을 수집하고, 4°C에서 15,000g로 10분 동안 원심분리하여 펠릿화하였다. 혈청 샘플을 사용해 다음 농도를 결정하였다: IgE 샌드위치 ELISA OptEIA 키트(BD Biosciences)에 의한 총 IgE 농도; 간접 ELISA(Chondrex)에 의한 총 항-Ova IgE 및 항-Ova IgG1 농도; 샌드위치 ELISA(Chondrex)에 의한 총 항-HDM IgE; 및 인하우스 샌드위치 ELISA에 의한 총 항-HDM IgG1역가. 모든 ELISA 키트에 대해 제조사의 지침을 따랐다.

[0261] *Muc5ac*의 측정. 수확된 폐 조직에서 폐 *Muc5ac* 유전자 발현을 실시간 qPCR에 의해 검출하고 하우스키핑 유전자에 대해 정규화하였다. 요약하자면, 연구 종료 후, 마우스를 방혈시키고, 각 마우스의 우측 폐의 부엽을 제거하여, 400  $\mu$ L의 RNA Later가 담긴 튜브에 넣고, -20°C에서 보관하였다. 모든 샘플을 TRIzol에서 균질화하고, 상분리를 위해 클로로포름을 사용하였다. 총 RNA를 함유하는 수성상을, 제조사의 사양에 따라 마이크로어레이 총 RNA 단리 키트(Ambion by Life Technologies)용 MagMAX™-96을 사용하여 정제하였다. RNase-무함유 DNase 세트(Qiagen)을 사용해 게놈 DNA를 제거하였다. SuperScript® VILO™ Master Mix(Invitrogen by Life Technologies)를 사용해 mRNA를 cDNA로 역전사하였다. cDNA를 2ng/uL로 희석하고, ABI 7900HT 서열 검출 시스템(Applied Biosystems)을 사용해 SensiFAST 프로브 Hi-ROX(Meridian)로 10ng cDNA를 증폭시켰다. 내부 대조군 유전자를 사용해 임의의 cDNA 입력 차이를 정규화하였다. 대조군 마우스 대비 폐 조직 mRNA 발현 수준의 배수 변화를 측정하고, 하우스키핑 mRNA 발현과 대비하여 표현하였다.

표 13

[0262]

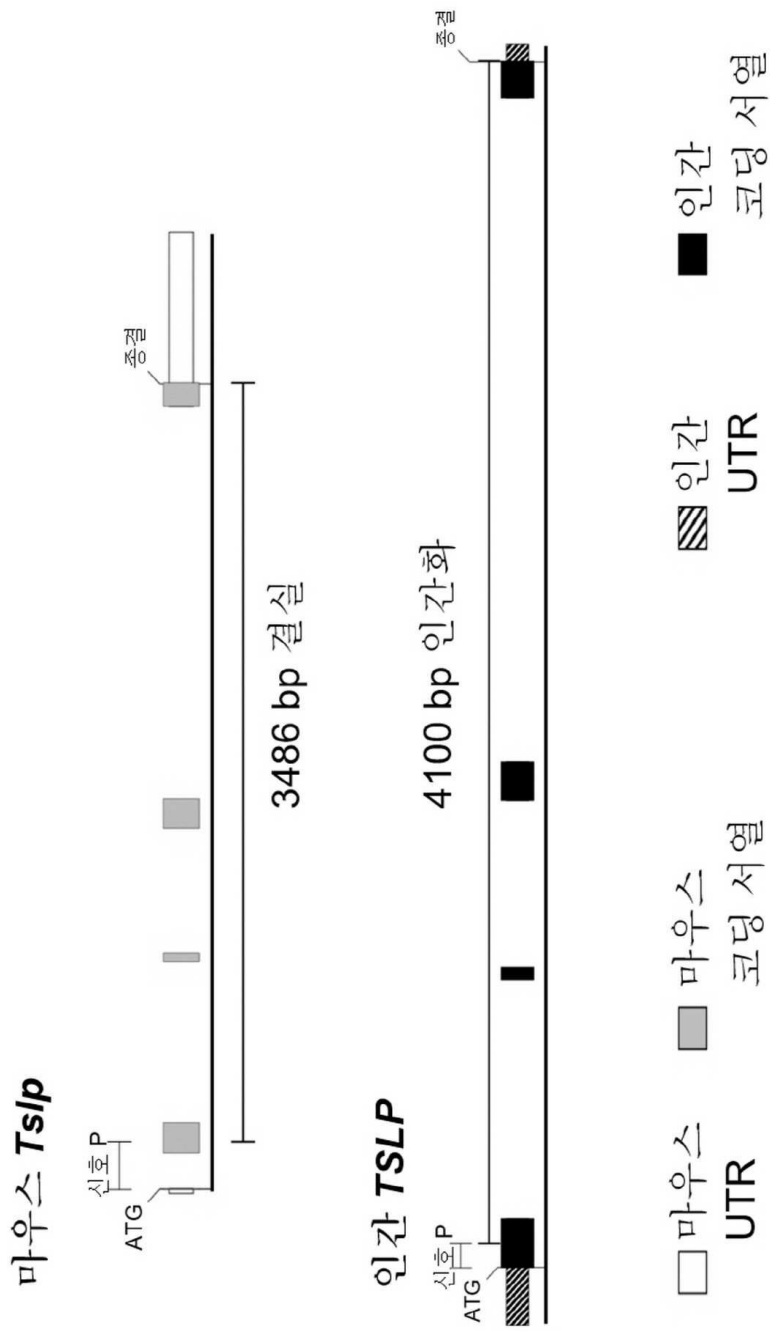
군	MAID	유전자형	감작 i.p.	접종, i.n.	마우스의 수 (초기/수확)
A	50500	야생형 (C57BL/6NTac(75%)/129S6SvEvTac(25%))	염수 + alum	염수	7/7
B	50500	야생형 (C57BL/6NTac(75%)/129S6SvEvTac(25%))	Ova(gV) + alum	Ova (gIII), 150 $\mu$ g	8/8
C	7467/7559	$Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu}$	염수 + alum	염수	7/7
D	7467/7559	$Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu}$	Ova(gV) + alum	Ova (gIII), 150 $\mu$ g	8/8
E	7267/7467/7559	$Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu} / I17ra^{hu/hu}$	염수 + alum	염수	8/8
F	7267/7467/7559	$Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu} / I17ra^{hu/hu}$	Ova(gV) + alum	Ova (gIII), 150 $\mu$ g	7/7

[0263] 결론

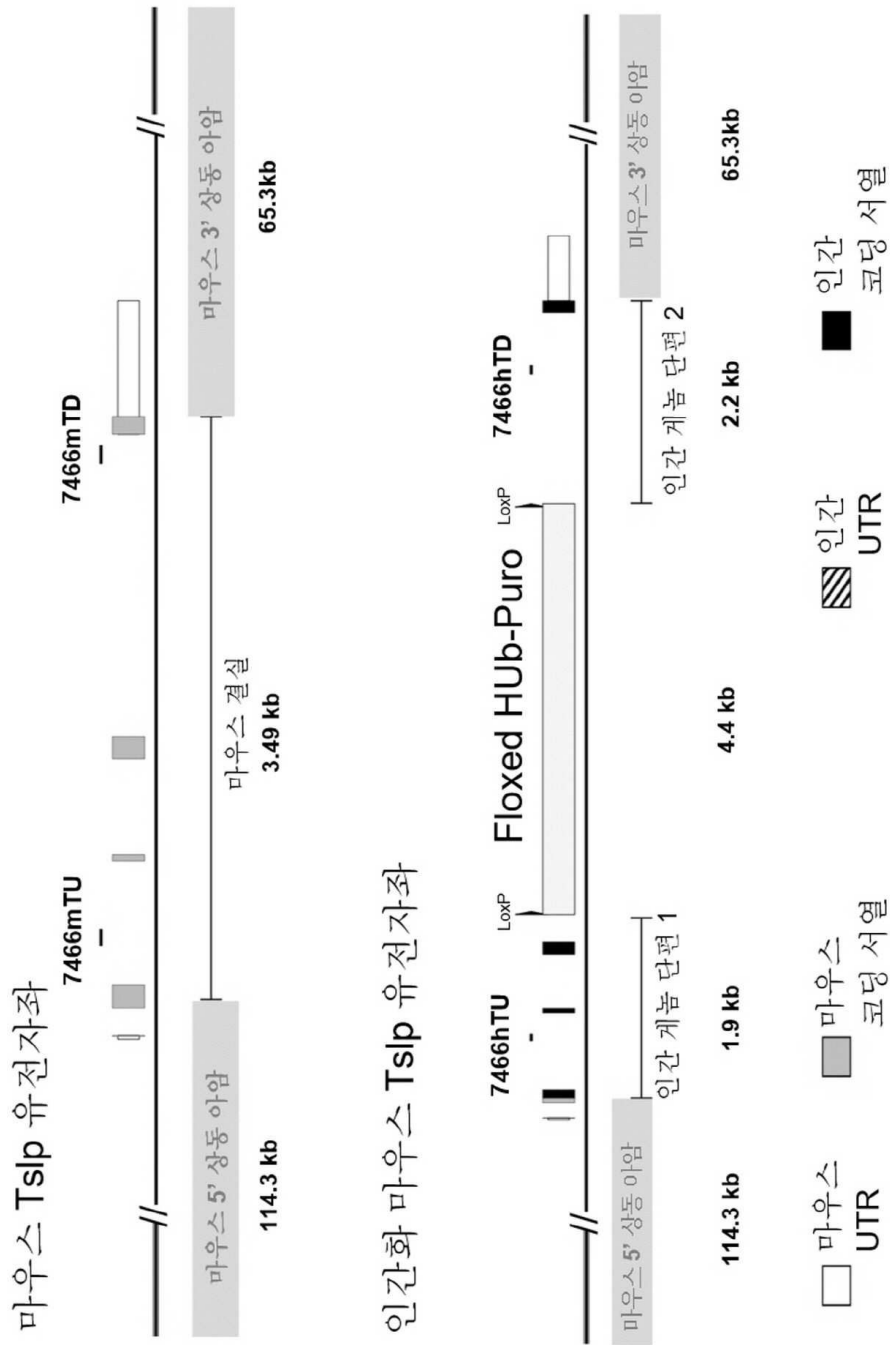
[0264] 폐 호산구 침윤, 폐 유전자 발현 분석, 및 순환 항체 수준의 분석에 기초하여, Ova-alum 모델은 이중 인간화 ( $Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu}$ ) 및 삼중 인간화 ( $Tslp^{hu/hu} / Tslpr^{hu/hu} / I17ra^{hu/hu}$ ) 마우스에서 유사한 수준의 2형 유발성 염증을 유도하였다.

도면

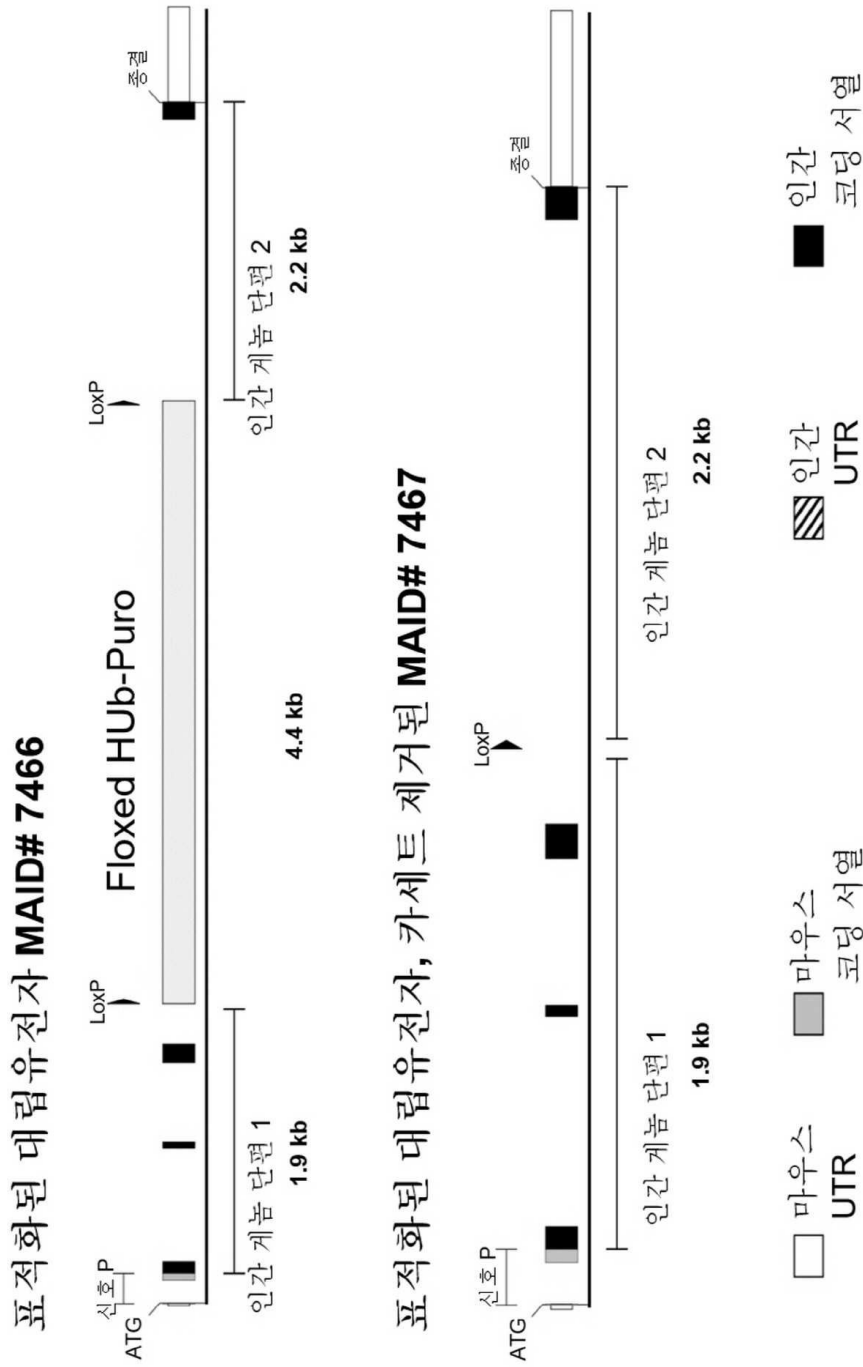
도면1a



도면1b



도면1c



도면1d

마우스 Tslp 단백질(NP\_067342):

신호 펩티드: 1-19

MVLLRSLFILQVLVLRMGLTYNFSNCNFTSITKIYCNIIHFHDLTGDLKGAKFEQIEDCESKPACLLKIEYYTLNPIPGCPSLPDKTFARRTRE  
ALNDHCPGYPETERNDGTQEMAQEVQNICLNQTSQILRLWYSFMQSPE (서열번호 1)

인간 TSLP 단백질(NP\_149024):

신호 펩티드: 1-28

MEPEALLYLVSYSERKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIKAAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGC  
ASLAKEMFAMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKRRKRKVTTNKCLEQVSQQLGLWRRFRNRPLLKQQ (서열번호 3)

마우스/인간 하이브리드 단백질:

신호 펩티드: 1-19

MVLLRSLFILQVLVLRMGLTYDFTNCDFEKIKAAAYLSTISKDLITYMSGTKSTEFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEMF  
AMKTKAALAIWCPGYSETQINATQAMKKRRKRKVTTNKCLEQVSQQLGLWRRFRNRPLLKQQ (서열번호 5)

도면 1e

마우스 **Tslp** mRNA (NM\_021367) (CDS):

신호 펩티드: 1-57

ATGGTTCCTCAGGAGCCCTTCATCCTGCAAGTACTAGTACGGATGGGGCTAACTACAACATTTTCTAACTGCAACTTCACGGTCAAT  
TACGAAAATATATTGTAACATAATTTTCATGACCTGACCTGGAGATTTGAAGGGGTAAAGTTCGAGCAAATCGAGGACTGTGAGAGCA  
AGCCAGCTTGCTCCTGAAAATCGAGTACTATCTCAATCCTATCCCTGGCTCCCTTCACTCCCGGACAAAACATTTGCCCGGAG  
AACAAAGAGAAGCCCTCAATGACCACCTGCCAGGCTACCCCTGAAACTGAGAGAAATGACGGTACTCAGGAAATGGCACAAAGAAGTCCA  
AAACATCTGCCTGAATCAAACCTCACAAAATCTAAGATTGTGGTATTCCCTCATGCAATCTCCAGAATAA (서열번호 2)

인간 **TSLP** mRNA (NM\_033035) (CDS):

신호 펩티드: 1-84

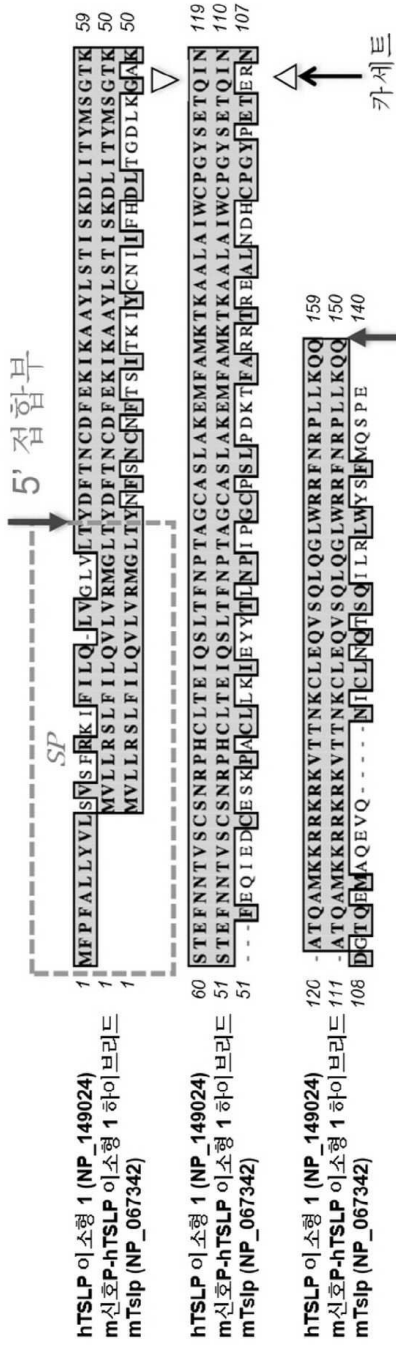
AIGTCCCTTTGGCCITACIATAIATGTTICIGICAGITTTICAGGAAAICITCAITCTIACAACITGIAGGGCIGGIGITAACTTACCGA  
CTTCACATACTGTGACTTGGAGAAGATTAAGCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCCAA  
AAGTACCGAGTTCAACAACACCCGCTCTTTGTAGCAATCGGCCACATTCGCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCG  
CCGGCTGCGCGTGGCTCGCCAAAGAAATGTTCCGCAATGAAAACATAAGGCTGGCTTAGCTATCTGGTGGCCAGGCTATTTCGGAAAC  
TCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAGGAAAGTCAACAACCAATAAAATGCTGGAAACAAGTGTCAACAATTA  
CAAGGATTGTGGCGTGGCTTCAATCGACCTTACTGAAAACAACAGTAA (서열번호 4)

마우스/인간 하이브리드 mRNA(CDS):

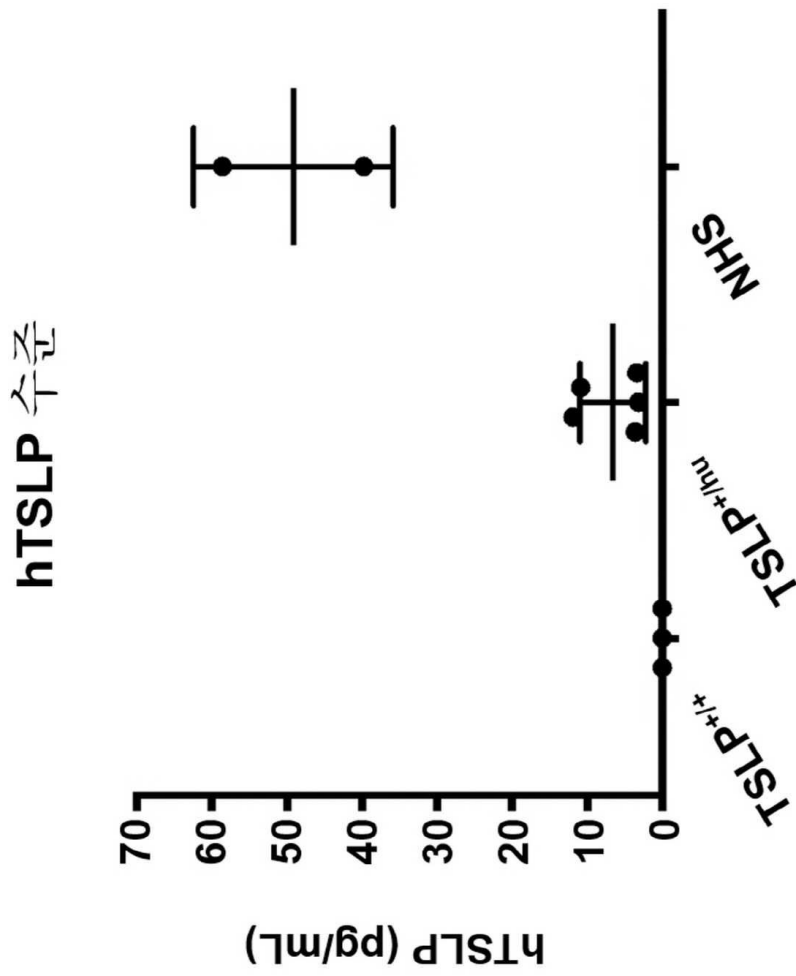
ATGGTTCCTCAGGAGCCCTTCATCCTGCAAGTACTAGTACGGATGGGGCTAACTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTGAGAAGA  
TTAAAGCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACCCAAAAGTACCGAGTTCAAACAACACCGTCT  
CTTGTAGCAATCGGCCACATTGCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTTCAATCCCAACCGCCGGCTGCGCTCGCCAAAAGAA  
ATGTTCCGCAATGAAAACATAAGGCTGGCTTAGCTATCTGGTGGCCAGGCTATTTCGGAAAATCAGATAAATGCTCAGGCAATGAA  
GAAGAGGAAAAAGGAAAAGTCAACAACCAATAAAATGCTGGAAACAAGTGTCAACAATTTACAAGGATTTGTGGCGTGGCTTCAATCGA  
CCTTTACTGAAAACAACAGTAA (서열번호 6)

도면1f

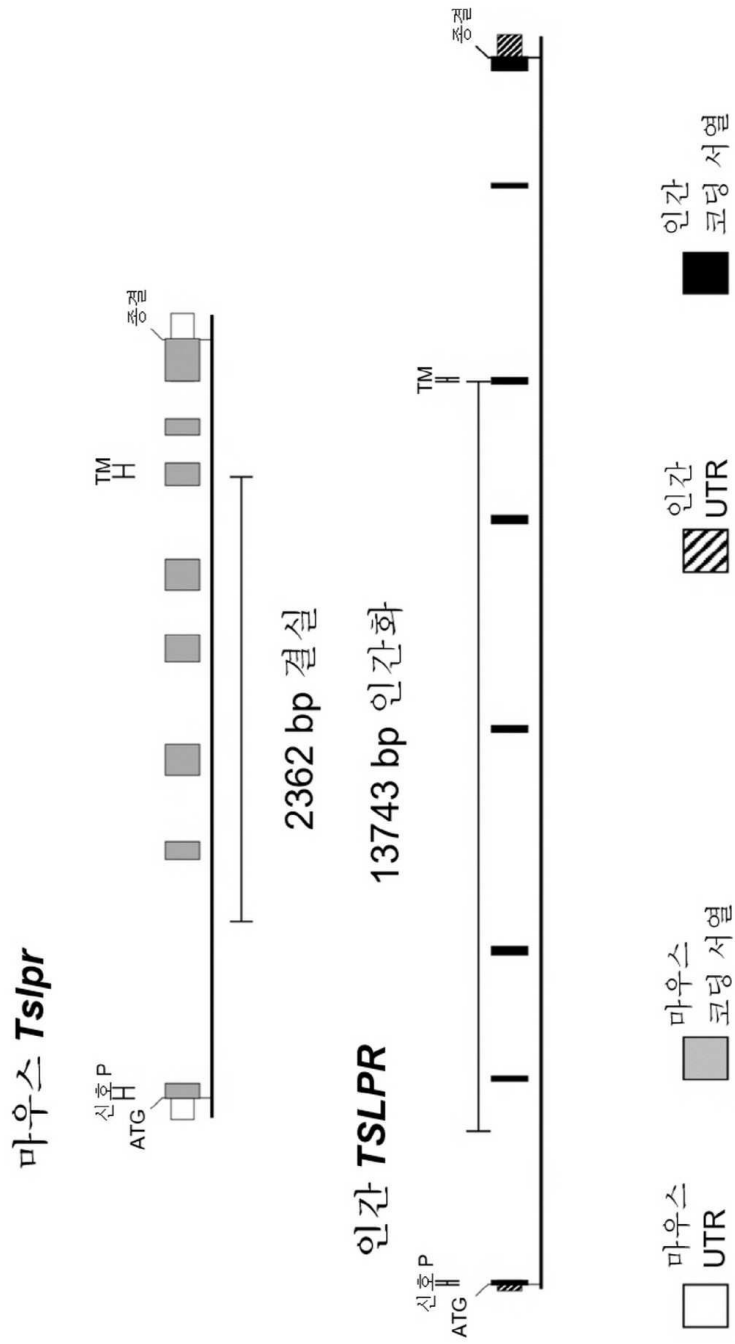
인간하이브리드마우스 Tslp 단백질 정렬



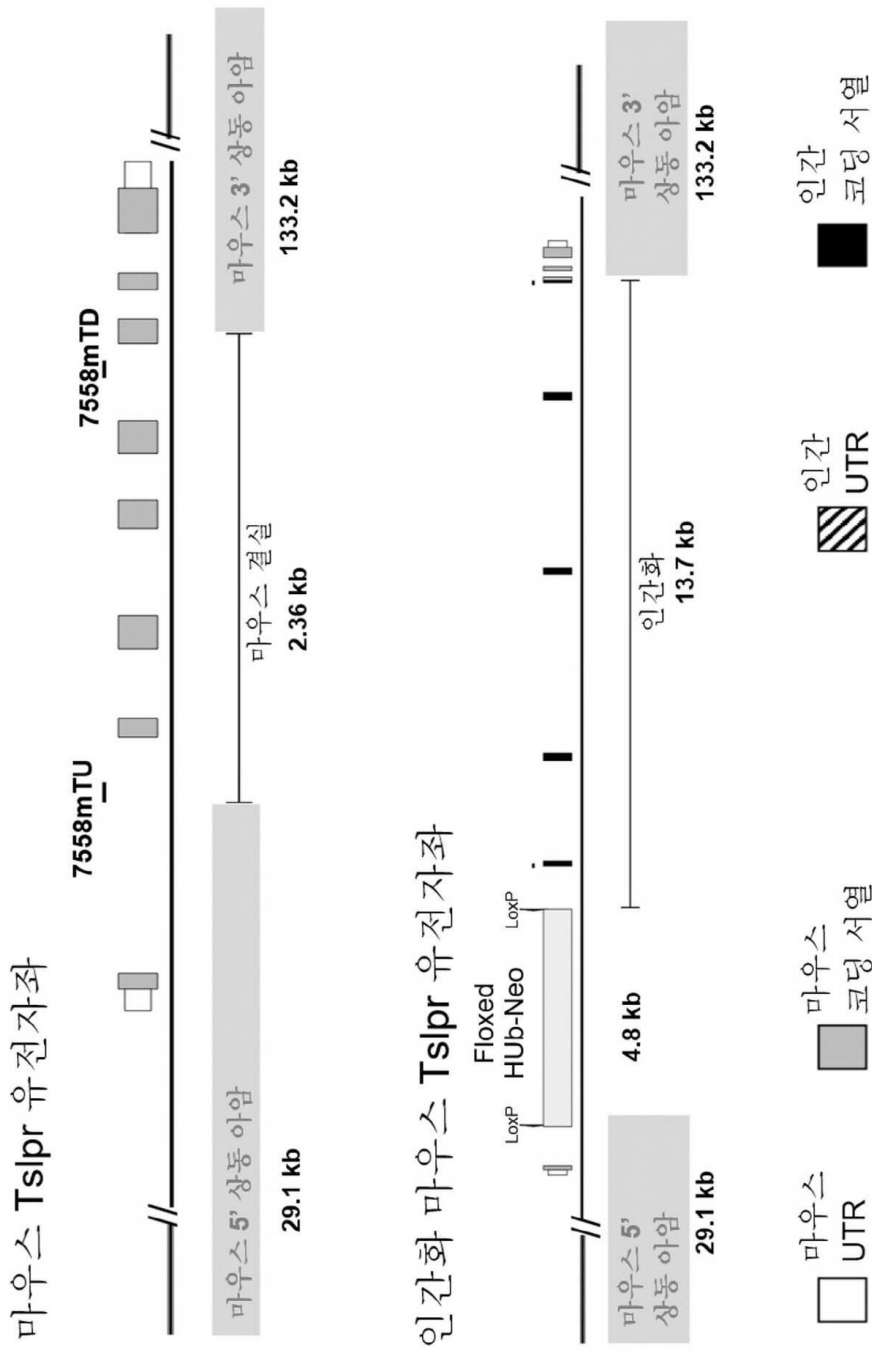
도면1g



도면2a

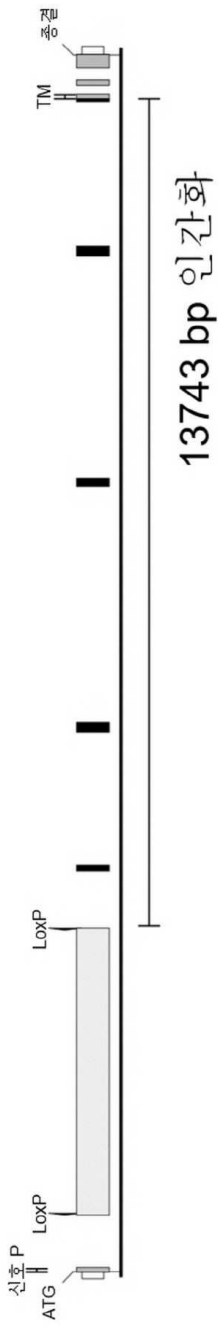


도면2b

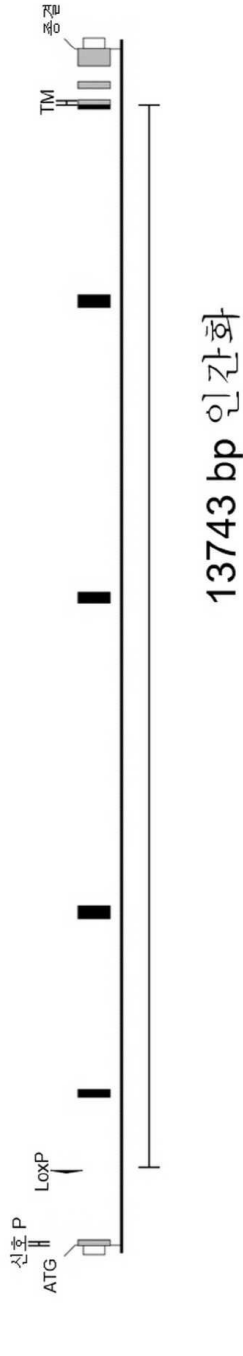


도면2c

표적화된 대립유전자 MAID# 7558



표적화된 대립유전자, 카세트 제거된 MAID# 7559



도면2d

마우스 **Tslpr** 단백질 (NP\_001158207):

신호 펩티드: 1-19

TM 244-264

MAWALAVILLPRLLAAAAAATSRGDVTVCHDLETVEVTWGSGPDHGHANLSLEFRYGTGALQPCPRYFLSGAGVTSGCILPAAR  
AGLLEALRDGGGAMVFKARQASAWLKRPPVNWVTLWTPDGDVTVSWPAHSYGLDYEYVQHRESNDDDEDAWQTTSGPCCDLTV  
GGLDPVRCYDFRVRASPRAAHYGLEAQPSEWTAVRLSGAASAGDPCAHLPLASCTASAPSPALAPLPLGCGLAALLTSLLL  
AALRLRRVKDALLPCVPDPSPGSPGLFEKHGNGFQAWIADAQATAPPARTEEEDDLIHTKAKRVEPEDGTSLCTVPRPPSFEPRGPGG  
GAMVSVGGATFMVGDGYMTL (서열번호 21)

인간 **TSLPR** 단백질 (NP\_071431):

신호 펩티드: 1-22

TM 232-252

**MGRLVLLWGAAVELLGGWMLGGGAAEGVQIIFYNLETVQVTWNASKYSRTNLTFFHYRFNGDEAYDQCINYLQEGHTSGCL**  
**LDAEQRDDILYFSIRNGTHPVFTASRWIMVYLLKSSPKHVRFSWHQDAVTVTCSDSL SYGDLLEYVQYRSPFDTEWQSKQENTCNVTI**  
**EGLDAEKCYSFWRVKAMEDVYGPDTYPSDWSEVTCWQRGEIRDACAETPTPKPKLSKELISSLAILLMVSLLLSLWKLWRVKK**  
**FLIPSPDKSIFPGLFEIHQGNFQEWITDQNVVAHLHKMAGAEQESGPEEPLVWQLAKTEAESRMLDPQTEEKEASGGSLQLPHQ**  
**PLQGGDVWTIGGFTFVMNDRSYVAL (서열번호 23)**

마우스 **인간** 하이브리드 단백질:

신호 펩티드: 1-19

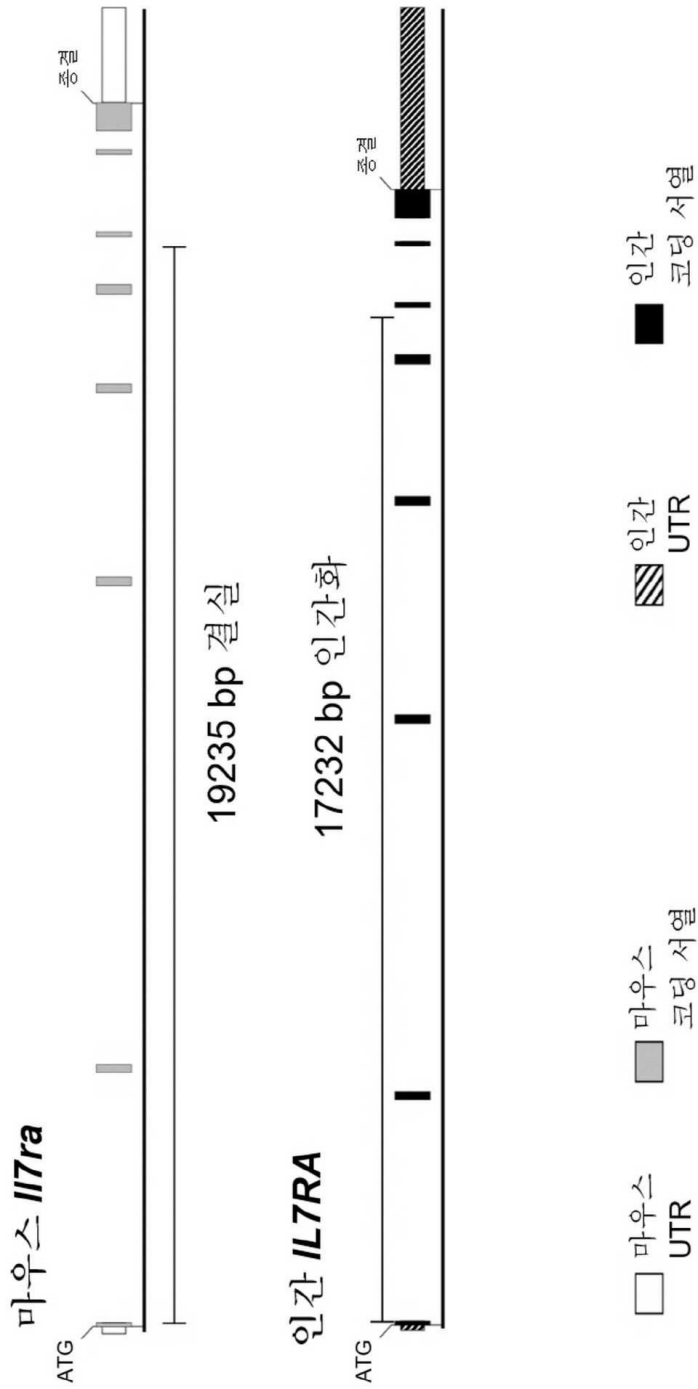
TM 232-252

MAWALAVILLPRLLAAAAAATSRAGVQIIFYNLETVQVTWNASKYSRTNLTFFHYRFNGDEAYDQCINYLQEGHTSGCLLDA  
**EQRDDILYFSIRNGTHPVFTASRWIMVYLLKSSPKHVRFSWHQDAVTVTCSDSL SYGDLLEYVQYRSPFDTEWQSKQENTCNVTIEGL**  
**DAEKCYSFWRVKAMEDVYGPDTYPSDWSEVTCWQRGEIRDACAETPTPKPKLSKLLPLGCGLAALLTSLLLAALRLRRVKDALL**  
PCVPDPSPGSPGLFEKHGNGFQAWIADAQATAPPARTEEEDDLIHTKAKRVEPEDGTSLCTVPRPPSFEPRGPGGAMVSVGGATFM  
VGDGYMTL (서열번호 25)

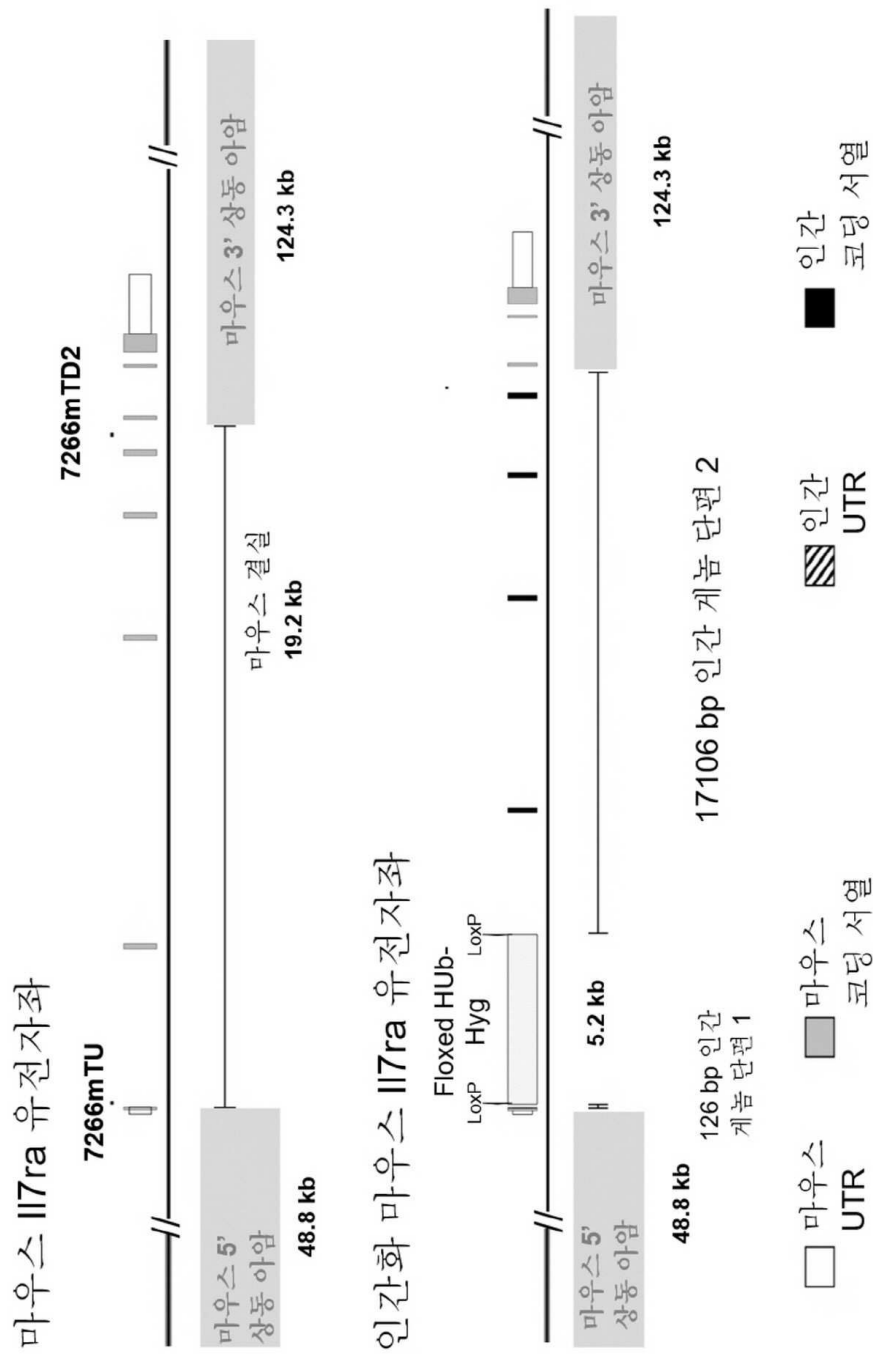




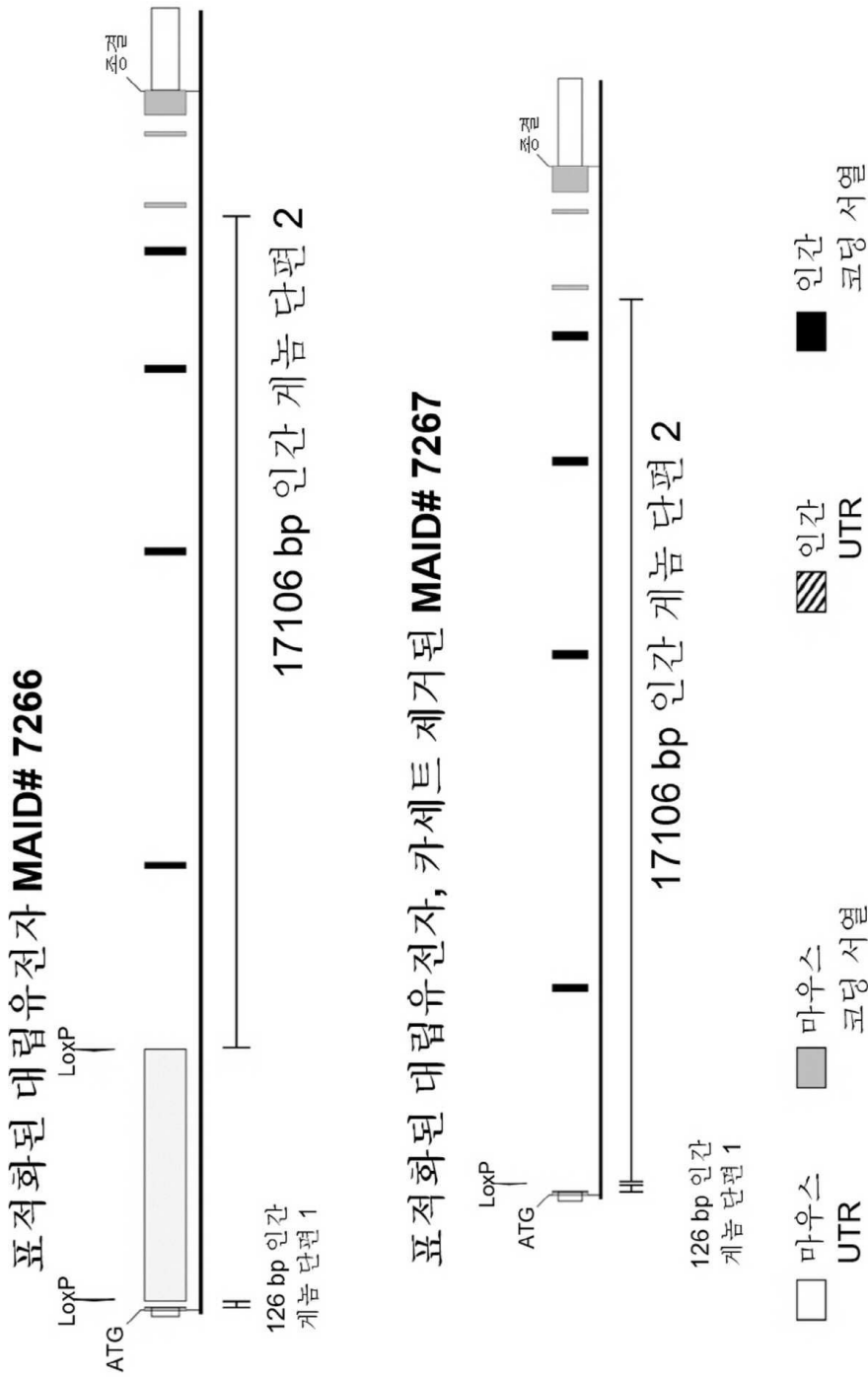
도면3a



도면3b



도면3c



도면3d

마우스 I17ra 단백질(NP\_032398):

MMALGRAFAIVFCLIQAVSGESGNAQDGDLEADADDDHSFWCHSQLEVDGSHLLTCAFNDSDINTANLEFQICGALLRVKCLTLNKLQD  
IYFIKTSEFLIGSSNICVKLGQKNLTKNMAINTVKAEPSDLKVYRKEANDFLVTNAPHILKKYKLVKVKHDVAYRPARGESNWTHTVSL  
FHTRTIPQRKLRPKAMYKRSIPHNDYKGFVSEWSPSSTFETPEKNGGWDVLPVSVTILSLFSVFLLVILAHVLWKKRIKPVVWP  
SLPDHKKTLQLEQCKPKTSLNVSNFESFLDCQIHEVKGVEARDEVEFLPNDLPAQPEELETQGHRAAVHSANRSPETSVPSPETVRRR  
SPRLCLARNLSTCNAPPLLSRRSPDYRDGDRNRPPVYQDLLPNSGNTNVPVPPVQPLPFQSGILIPVSRQPISTSSVLNQEAYVTMSS  
FYQNK (서열번호 41)

인간 IL7RA 단백질(NP\_002176):

MTILGITEGMVESLLQWVSGESGYAQNGDLEDAELDDYFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALVEVKCLNFRKLQ  
EYFIETKFLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSWYREGANDFVVTFTNTSHLQKYYKVLMDHVAVRQEKDENKMWTH  
VNLSSTKLTLQQRKLPAAAMYKRSIPDHYFKGFVSEWSPSYFRTPEINSSGEMDPILLTISLSEFSVALLVILACVLWKKRIKPIV  
WPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSNFESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTPPQLEESEKQRLGGDVQSPNCPSSEWVITPES  
FGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSRSRLDCRESGKNGPHVYQDLLLLSGTTNSTLPPFSLQSGILTLNPVAQGGPILTSLGSNQEEAY  
VTMSSFYQNK (서열번호 43)

마우스/인간 하이브리드 단백질:

MMALGRAFAIVFCLIQAVSGESGYAQNGDLEDAELDDYFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALVEVKCLNFRKLQ  
EYFIETKFLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSWYREGANDFVVTFTNTSHLQKYYKVLMDHVAVRQEKDENKMWTH  
VNLSSTKLTLQQRKLPAAAMYKRSIPDHYFKGFVSEWSPSYFRTPEINSSGEMDPILLTISLSEFSVALLVILAHVLWKKRIKPIV  
WPSLPDHKKTLEHLCKKPKTSLNVSNFESFLDCQIHEVKGVEARDEVEFLPNDLPAQPEELETQGHRAAVHSANRSPETSVPSPET  
VRRESPLRLARNLSTCNAPPLLSRRSPDYRDGDRNRPPVYQDLLPNSGNTNVPVPPVQPLPFQSGILIPVSRQPISTSSVLNQEAYV  
TMSSFYQNK (서열번호 45)

도면3e

마우스 *Il7ra* mRNA (NM\_008372) (CDS):

ATGATGGCTGGGTAGAGCTTTCGGTATAGTTTTCTGCTAAATTCAGGCTGTTTTGCGAAGAGTGGMAATGCCCGAGATGGAGACCTAGAAGATGCAGAGCGGACGAT  
CACTCCTTCGTGGCCACAGCCAGTTGGAAGTGGATGGAAGTCAACATTTATGACTGTTGCTTTTATGACTCAGACATCAACACAGCTAATCTGGAAATTCAMATATGTTG  
GGGCTTTTTACGAGTAAATGCCCTTAACAGCTGGAAGATATATATTAAGAGACTGGAATTTCTACAGTGGTAGCCAGCAATATGTTGAAAGCTTGGAGCTTGG  
CAAAAGAAATTAACCTTGCAAAATGGCTTAACAGTAGTAAAGCCGAGGCTCCCTGCACCTGAAAGTCTTTATGCGAAGAGCAAAATGATTTTTTGGTGCACAT  
TAATGGCCCTCACCTTGAAGAAGAAATATTTAAAAAAGTAAAGCATGATGGCCGCGCCAGGGGTGAAGCAACTGGAGCGATGATCTTTATTCACACAAGA  
ACAAATCCCACAGAAACTAGCACCAAAAGCAATGATGAATCAAGTCCGATCCATCCCAATAACGATTAATCCMAAGGCTTCTGGAGCGAGTGGAGTCCAAAGT  
CTACCTTGAAACTCCAGACCAGAAATCAAGGAGGATGGGATCCCTGCTTTCGCAAGGCTCAACCATTTGCTGTTGTTTTGTTGCTGATCTAGCCCATGT  
GCTATGGAAAAAAGGATTAACCTGTCGTAAGGCTTAGCTCCCGATGATGAACACTTGAACAACTATGAAAGCCAAAACGAGCTGMAATGTGAGTTTCAAT  
CCGAAAGTTTCCCTGGACTGCCAGATTCATGAGTGAAGGGCTTGAAGCCAGGAGGTTGCAAAAGTTTCTGCCCAGATGATCTTCCAGCACAGAGGAGTGG  
GACAGGGACACAGACGCGCTGTACACAGTGCAAAACCGCTGCCCTGAGACTTGACGCCCACCAAAACAGTTAGAAGAAAGCTTCAAGATCCCTGGCTGGTGA  
ATCTGAGTACCTGCAATGCCCTCCCTTCCCTAGCTAGCTCCCTACAGAGTGGTACAGAAATAGGCCCTCGTGTATCAAGACTTGGTCCAAACTCTGGAA  
ACAAATGTCCCTGTCCTCAACCATTTGCCCTTCCAGTCCGGATCCCTGATACCAGTTTCTCAGACAGAGGCCCATCTCCACTTCCCTCAGTACTGAATCAAGA  
AGGATGTACAGCTGTCTAGTTTTACCAAAACAAATGA (서열번호 42)

인간 *IL7RA* mRNA (NM\_002185) (CDS):

ATGACAATCTAGGTACAACTTTTGGCATGGTTTTCTTACTTCAAGTCTTTCTGGAGAAGTGGCTATGCTCAAAATGGAGACTTGGAAAGTGCAGAACTGGATGA  
CTACTCATCTCACTGATAGCCAGTTGGAAGTGAATGGATCCGAGCACTCACTGACTGTGCTTTTGGAGCCAGATGTCAGACTCCCAATCTGGAAATTTGAAATAT  
GTGGGGCCCTGGTGGAGTAAAGTGGCTGAATTTTCAGAACTACAGAGATATAATTTCTAGAGACAAGAAATTTCTACTGATGGAAAGCAATATATATGTTGTA  
GGTTGGAAAAAGAGCTAACCTGCAAAAATAGACCTAACCTATAGTTAAACCTGAGGCTCTTTTGGCCCTTATGACCTGGGAGGAGCCCAATGACTT  
GTGGTACATTAATACACTCACCTTGCAAAAGAGTATGTAAGGTTTTAATGGAGATGTTAGCTACCCGAGGAAAAAGATGAAAACAAATGGAGCCATGTGAAT  
TATCCAGCAAAAGCTGACACTCTGCAAGAAAGTCCAAAGGAGCAATGATGAGATTAAGTTCGATCCATCCCTGATCACTATTTAAGGCTTTAAGAGCTGTGGAGTGA  
ATGGAGTCCAAAGTTTACTTCAGAACTCCAGATCAATAATAGCTCAGGGAGATGCTCTTCTTCTTCAACCATCAGCATTTTGGTTTTTCTCTGTCCCTGT  
GGTATCTGGCCGTGTGTTATGAAAAAAGGATTAAGCTATCTGTAAGCCAGTCCCGCATATAAGAGCACTTGGAAACATCTTGTAAAGAAACCAAGAAAA  
AATTAATGTGAGTTCAATCTGAAAGTTCCGACTGCCAGATCAAGGTTGATAGGTTGATGACATCAAGCTAGAGATGAAGTGGAGGTTTTCTGCAAGATACGTTTTCC  
TCACCACTAGAAGATCTGAGAAGCAGAGCTTGGAGGGATGTCAGCCCACTCCCAATCGCTCAGATGATGATCACTCCAGAAAGCTTTGGAAGAGATTC  
ATCCCTCACATGCTGGCTGGAAATGTCAGTGTGACGGCCCTTCTCTCTCTCCAGGCTCAGGGAGAGTGGCAAGAAATGGGCTCATGTGTAC  
CAGGACCTCTGCTTAGCCCTGGACTACAACAGCACGCTGCCCTCCATTTCTCTCCAACTGGAATCCGACATTAACCCAGTTGCTCAGGGTTCAGGGCTCAGCCCATTC  
TTACTTCCCTGGGATCAAAATCAAGAAGAGCATATGTCCACCATGTCCAGCTTCTACCAAAACCCAGTGA (서열번호 44)

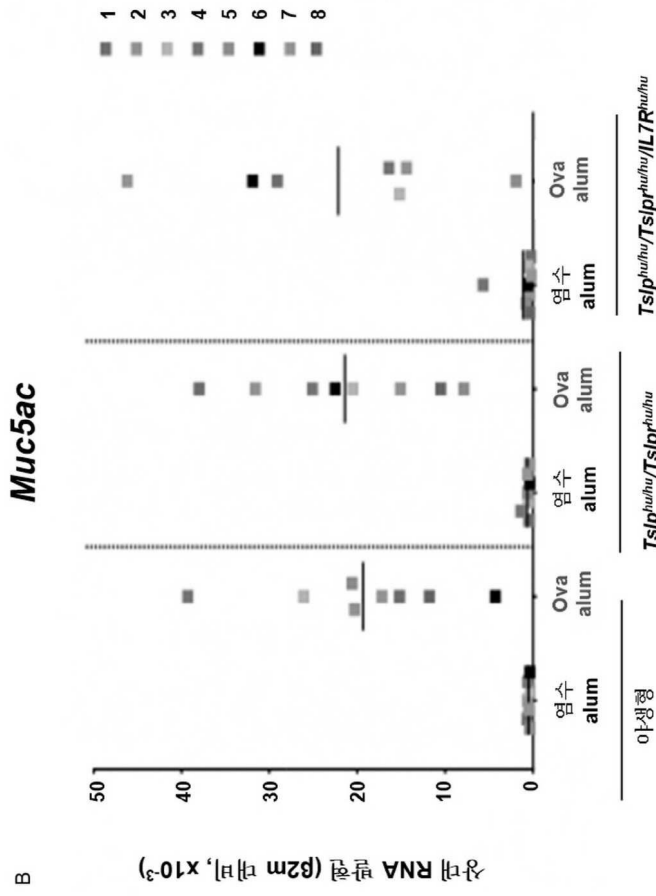
마우스 인간-하이브리드 mRNA

(CDS):ATGATGGCTCTGGGTAGAGCTTTCGGCTATAGTTTTCTGCTAAATTCAGGCTTCTGGAGAAGTGGCTATGCTCAAAATGGAG  
ACTTGGAGATGCAGAACTGGATGACTCATCTACTGCTATGACCAGTGGAAATGGATGGATGCGCAGCACTGACCTGTGCTTTTGA  
GGACCCAGATGTCACATCACCAATCTGGAAATTTGAAATATGTTGGGGCCCTGGTGGAGGTAAGTGGCTTGAATTTTCAGGAAACTACAAGAGAT  
AATTTCTCAGACAAAGAAATTTACTGATTTGAAAGAGCAATATATGTTGAAAGTGGGAAAGAGCTTAACTTGCAAAATAAGATAGA  
CCTAACCACTATAGTTAACTGAGGCTCTTTGACCTGAGTGGCTATGCGGAAAGGAGCCCAATGACATTTGGTGGACATTAATACATCA  
CACTTGCAAAAGAGTATGTAAGGTTTAAATGACAGTGTAGCTTACCAGCAAGAAAGGATGAAACAAATGGAGCCATGTGAATTTATCC  
AGCACAAGCTGACACTCTGAGAGAAAGCTCCAAAGGAGCAATGATGAGATTAAGTTCGATCCCTGATCACTATTTTAAAGGC  
TTCCTGGAGTGAATGGAGTCCAAGTTATCTCAGAACTCCAGAGATCAATAATAGCTCAGGAGGATGGGATCCCTGTCCCAAAGTGTCA  
TTCTGAGTTTTCTCTGTGTTTTGTTGTCATCTTAGCCCATCTAGCCCATGTCATGCAAAAAGGATTAACCTGTCGTATGGCTAGTCTCCCGATCA  
TAAGAAACTCTGGAAACACTATGTAAGAGCCAAAACCGAGTCTGAAATGAGTTTTCAATCCCGAAAGTTCTCGACTGCCAGATTCATGAGGT  
GAAAGGCTTGAAGCCAGGAGCGGAGGTAAGTTTTCTGCCCAATGATCTTCCAGCCAGGAGGATTTGGAGACACAGGACACAGAGC  
CGCTGTACACAGTGCAAAACCGCTCGCTGAGACTTCAAGCCACCAGAAACAGTTAGAAGAGAGTCAACCTTAAAGTGCCTGGCTAGAAAT  
CTGAGTACCTGCAATGCCCTCCCTTCCCTAGGTCCTGACTACAGAGATGAGCAAAATAGGCCCTCCCTGTGTATCAAGACTTGTCT  
GCCAAACTTGGAAACAAAATGTCCTGTCCTGTCCTCAACCATTTGCCCTCCAGTCCGGAACTCTGATACCAGTTTCTCAGAGACAGGCCA  
TCTCCACTTCCCTCAGTACTGAATCAAGAAGAGCCGATGTACCATGCTAGTTTTTACCAAAACAAATGA (서열번호 46)

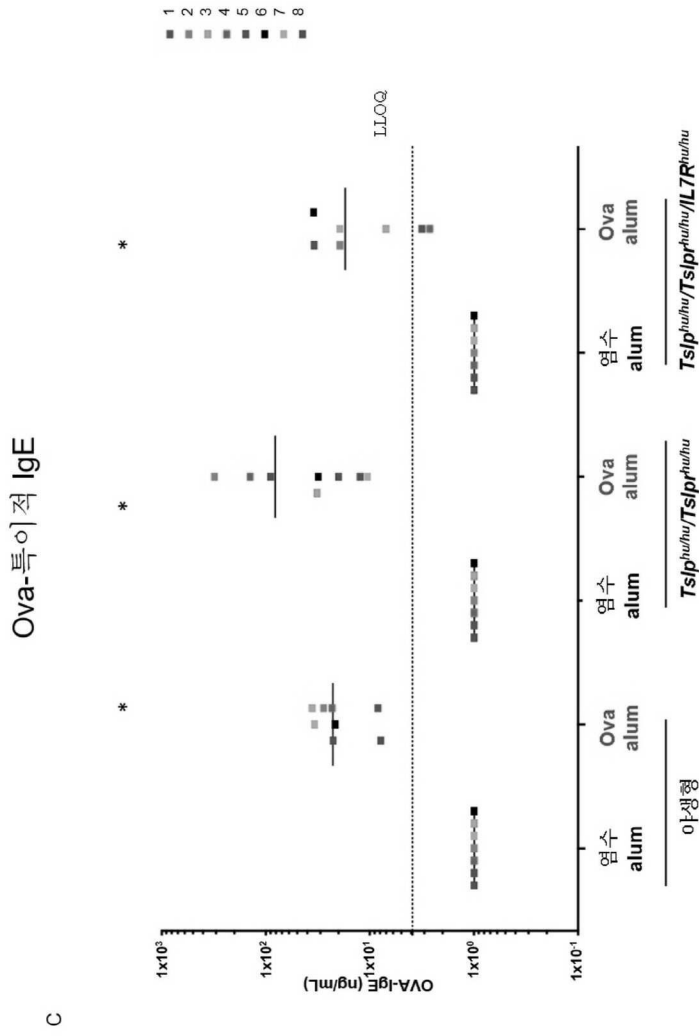




도면4b

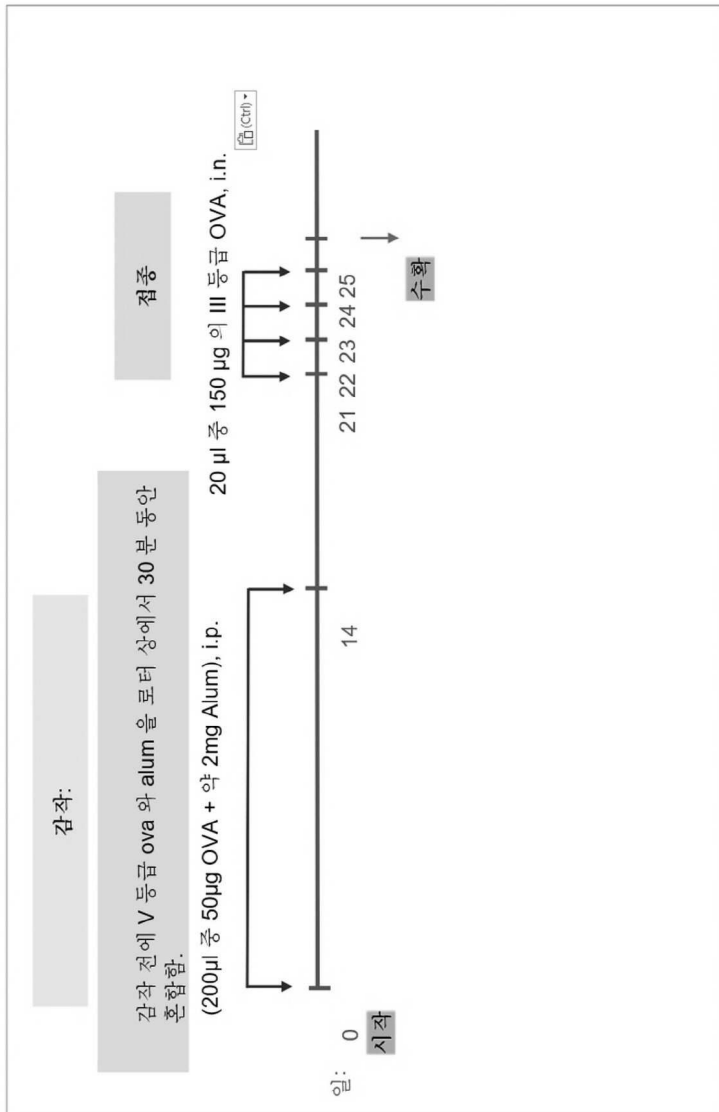


도면4c





도면4e



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- <120> NON-HUMAN ANIMALS HAVING A HUMANIZED TSLP GENE, A HUMANIZED TSLP RECEPTOR GENE, AND/OR A HUMANIZED IL7RA GENE
- <130> 37301 (10589W001)
- <150> 63/128,258
- <151> 2020-12-21
- <160> 69
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1

<211> 140

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Met Val Leu Leu Arg Ser Leu Phe Ile Leu Gln Val Leu Val Arg Met

1                    5                    10                    15

Gly Leu Thr Tyr Asn Phe Ser Asn Cys Asn Phe Thr Ser Ile Thr Lys

20                    25                    30

Ile Tyr Cys Asn Ile Ile Phe His Asp Leu Thr Gly Asp Leu Lys Gly

35                    40                    45

Ala Lys Phe Glu Gln Ile Glu Asp Cys Glu Ser Lys Pro Ala Cys Leu

50                    55                    60

Leu Lys Ile Glu Tyr Tyr Thr Leu Asn Pro Ile Pro Gly Cys Pro Ser

65                    70                    75                    80

Leu Pro Asp Lys Thr Phe Ala Arg Arg Thr Arg Glu Ala Leu Asn Asp

85                    90                    95

His Cys Pro Gly Tyr Pro Glu Thr Glu Arg Asn Asp Gly Thr Gln Glu

100                    105                    110

Met Ala Gln Glu Val Gln Asn Ile Cys Leu Asn Gln Thr Ser Gln Ile

115                    120                    125

Leu Arg Leu Trp Tyr Ser Phe Met Gln Ser Pro Glu

130                    135                    140

<210> 2

<211> 423

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 2

atggttcttc tcaggagcct cttcatcctg caagtactag tacggatggg gctaaacttac 60

aacttttcta actgcaactt cagtcatt acgaaaatat attgtaacat aatttttcat 120

gacctgactg gagatttgaa aggggctaag ttcgagcaaa tcgaggactg tgagagcaag 180

ccagcttgtc tctgaaaat cgagtactat actctcaatc ctatccctgg ctgcccttca 240

ctccccgaca aaacatttgc ccggagaaca agagaagccc tcaatgacca ctgccaggc 300

taccctgaaa ctgagagaaa tgacggctact caggaaatgg cacaagaagt ccaaaacatc 360  
 tgcctgaatc aaacctcaca aattctaaga ttgtggtatt ccttcacgca atctccagaa 420  
 taa 423

<210> 3

<211> 159

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys

1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr

20 25 30

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser

35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn

50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln

65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg

115 120 125

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu

130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln

145 150 155

<210> 4

<211> 480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4  
atgttcctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcaggaaaat cttcatctta 60  
caacttgtag ggctgggtgtt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120  
gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgg gacccaaaagt 180  
accgagtcca acaacaccgt ctcttgtagc aatcggccac attgccttac tgaatccag 240  
agcctaacct tcaateccac cgccggctgc gcgtcgctcg ccaaagaaat gttcgccatg 300  
aaaactaagg ctgccttagc tatctggctgc ccaggctatt cggaaactca gataaatgct 360  
actcaggcaa tgaagaagag gagaanaagg aaagtcaaaa ccaataaatg tctggaacaa 420  
gtgtcacaat tacaaggatt gtggcgctgc ttcaatcgac ctttactgaa acaacagtaa 480

<210> 5

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hybrid Tslp protein: (mouse signal P + human isoform 1 ecto + C-ter)

<400> 5

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





<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 10  
 tactcacaag catagtgcta tgtgca 26

<210> 11  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 11  
 cccttcctc aagccataac 20

<210> 12  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 12  
 gcccagtgtgta ctactcaaag gta 23

<210> 13  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 13  
 tactgcaatc ctctttaaaa taagc 25

<210> 14  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 14  
 cccattgtct agatgtgtca caga 24

<210> 15  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 15  
 ggctgacaac agatatggat attgg 25  
 <210> 16  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 16  
 actgcttggt acagaatggg aatcc 25  
  
 <210> 17  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 17  
 cacggcttca tgtcttagct g 21  
 <210> 18  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 18  
 gtgctgagag acagggcatt c 21  
 <210> 19  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 19

tggagaagca catgcaatca taccgt

26

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 20

ggctgagtgg cactatgttt c

21

<210> 21

<211> 370

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Met Ala Trp Ala Leu Ala Val Ile Leu Leu Pro Arg Leu Leu Ala Ala

1                    5                    10                    15

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ser Arg Gly Asp Val Thr Val Val

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

His His Gly Ala Asn Leu Ser Leu Glu Phe Arg Tyr Gly Thr Gly Ala

                  50                    55                    60

Leu Gln Pro Cys Pro Arg Tyr Phe Leu Ser Gly Ala Gly Val Thr Ser

65                    70                    75                    80

Gly Cys Ile Leu Pro Ala Ala Arg Ala Gly Leu Leu Glu Leu Ala Leu

                  85                    90                    95

Arg Asp Gly Gly Gly Ala Met Val Phe Lys Ala Arg Gln Arg Ala Ser

                  100                    105                    110

Ala Trp Leu Lys Pro Arg Pro Pro Trp Asn Val Thr Leu Leu Trp Thr

                  115                    120                    125

Pro Asp Gly Asp Val Thr Val Ser Trp Pro Ala His Ser Tyr Leu Gly

                  130                    135                    140

Leu Asp Tyr Glu Val Gln His Arg Glu Ser Asn Asp Asp Glu Asp Ala

145                      150                      155                      160  
 Trp Gln Thr Thr Ser Gly Pro Cys Cys Asp Leu Thr Val Gly Gly Leu  
                                  165                      170                      175  
 Asp Pro Val Arg Cys Tyr Asp Phe Arg Val Arg Ala Ser Pro Arg Ala  
                                  180                      185                      190  
 Ala His Tyr Gly Leu Glu Ala Gln Pro Ser Glu Trp Thr Ala Val Thr  
                                  195                      200                      205  
 Arg Leu Ser Gly Ala Ala Ser Ala Gly Asp Pro Cys Ala Ala His Leu  
                                  210                      215                      220  
  
 Pro Pro Leu Ala Ser Cys Thr Ala Ser Pro Ala Pro Ser Pro Ala Leu  
 225                      230                      235                      240  
 Ala Pro Pro Leu Leu Pro Leu Gly Cys Gly Leu Ala Ala Leu Leu Thr  
                                  245                      250                      255  
 Leu Ser Leu Leu Leu Ala Ala Leu Arg Leu Arg Arg Val Lys Asp Ala  
                                  260                      265                      270  
 Leu Leu Pro Cys Val Pro Asp Pro Ser Gly Ser Phe Pro Gly Leu Phe  
                                  275                      280                      285  
  
 Glu Lys His His Gly Asn Phe Gln Ala Trp Ile Ala Asp Ala Gln Ala  
                                  290                      295                      300  
 Thr Ala Pro Pro Ala Arg Thr Glu Glu Glu Asp Asp Leu Ile His Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Lys Ala Lys Arg Val Glu Pro Glu Asp Gly Thr Ser Leu Cys Thr Val  
                                  325                      330                      335  
 Pro Arg Pro Pro Ser Phe Glu Pro Arg Gly Pro Gly Gly Gly Ala Met  
                                  340                      345                      350  
  
 Val Ser Val Gly Gly Ala Thr Phe Met Val Gly Asp Ser Gly Tyr Met  
                                  355                      360                      365  
 Thr Leu  
                                  370  
 <210> 22  
 <211> 1113

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 22

atggcatggg cactcgcggt catcctcctg cctcggctcc ttgcggcggc agcggcggcg 60  
 gcggcgggta cgtcacgggg tgatgtcaca gtcgtctgcc atgacctgga gacggtggag 120  
 gtcacgtggg gctcgggccc cgaccaccac ggcgccaact tgagcctgga gttccgttat 180  
 ggcaactggcg cctgcaacc ctgcccgcga tatttctgt ccggcgtgg tgtcacttcc 240  
  
 ggggtgcatcc tccccgcggc gagggcgggg ctgctggagc tggcactgcg cgacggaggc 300  
 ggggccatgg tgittaaggc taggcagcgc gcgtccgctt ggctgaagcc cgcgccacct 360  
 tggaatgtga cgctgctctg gacaccagac ggggacgtga ctgtctcctg gctgcccac 420  
 tcctacctgg gcctggacta cgaggtgcag caccgggaga gcaatgacga tgaggacgcc 480  
 tggcagacga cctcaggccc ctgctgtgac ttgacagtgg gcgggctcga ccccgtaacg 540  
 tgctatgact tccgggttcg ggcgtcggc ccggccgcgc actatggcct ggaggcgcag 600  
 cctagcaggt ggacagcggg gacaaggctt tccggggcag catccgcggg tgaccctgc 660  
  
 gccgcccacc tccccccct agcctcctgt accgcaagcc ccgcccac cccggccctg 720  
 gcccccccc tctgcccct gggctgcggc ctagcagcgc tgetgacact gtccctgctc 780  
 ctggccgccc tgaggttcg cagggtgaaa gatgcgtgc tgcctgcgt ccctgacccc 840  
 agcggctcct tcctggact ctttgagaag catcacggga acttccaggc ctggattgcg 900  
 gacgcccagg ccacagcccc gccagccagg accgaggagg aagatgacct catccacacc 960  
 aaggctaaga ggggtggagc cgaggacggc acctccctct gcaccgtgcc aaggccacc 1020  
 agcttcgagc caagggggcc gggaggcggg gccatggtgt cagtgggcgg ggccacgttc 1080  
  
 atggtgggcg acagcgcta catgacctg tga 1113

<210> 23

<211> 371

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

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



Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln  
 290 295 300

Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu  
 305 310 315 320

Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala  
 325 330 335

Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp  
 340 345 350

Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr  
 355 360 365

Val Ala Leu  
 370

<210> 24

<211> 1116

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

atggggcggc tggttctgct gtggggagct gccgtctttc tgctgggagg ctggatggct 60  
 ttggggcaag gaggagcagc agaaggagta cagattcaga tcatctactt caatttagaa 120  
 accgtgcagg tgacatggaa tgccagcaaa tactccagga ccaacctgac tttccactac 180  
 agattcaacg gtgatgaggc ctatgaccag tgcaccaact accttctcca ggaaggtcac 240  
 acttcgggggt gcctcctaga cgagagcag cgagacgaca ttctctatft ctccatcagg 300  
 aatgggacgc accccgtttt caccgcaagt cgctggatgg tttattacct gaaaccagtt 360  
  
 tccccgaagc acgtgagatt ttcgtggcat caggatgcag tgacggtgac gtgttctgac 420  
 ctgtcctacg gggatctcct ctatgaggtt cagtaccgga gcccttcga caccgagttg 480  
 cagtccaaac aggaaaatac ctgcaacgtc accatagaag gcttggatgc cgagaagtgt 540  
 tactctttct gggtcagggt gaaggctatg gaggatgtat atgggccaga cacataccca 600  
 agcgactggt cagaggtgac atgctggcag agaggcgaga ttcgggatgc ctgtgcagag 660  
 acaccaacgc ctcccaaac aaagctgtcc aaatttattt taatttcag cctggccatc 720  
 cttctgatgg tgtctctcct ctttctgtct ttatggaaat tatggagagt gaagaagttt 780  
  
 ctcattecca gcgtgccaga cccgaaatcc atcttccccg ggctctttga gatacaccaa 840

gggaacttcc aggagtggat cacagacacc cagaacgtgg cccacctcca caagatggca 900  
 ggtgcagagc aagaaagtgg ccccgaggag ccctggttag tccagttggc caagactgaa 960  
 gccgagtctc ccaggatgct ggaccacacag accgaggaga aagaggcctc tgggggatcc 1020  
 ctccagcttc cccaccagcc cctccaaggc ggtgatgtgg tcacaatcgg ggcttcacc 1080  
 tttgtgatga atgaccgctc ctacgtggcg ttgtga 1116

<210> 25

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hybrid Tslpr protein: (mouse signal P + most human ecto +mouse  
 TM+mouse C-ter)

<400> 25

Met Ala Trp Ala Leu Ala Val Ile Leu Leu Pro Arg Leu Leu Ala Ala

1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ala Val Thr Ser Arg Ala Glu Gly Val Gln Ile

20 25 30

Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala

35 40 45

Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly

50 55 60

Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His

65 70 75 80

Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr

85 90 95

Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp

100 105 110

Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser

115 120 125

Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly

130 135 140

Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp

145 150 155 160

Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp  
 165 170 175

Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp  
 180 185 190

Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys  
 195 200 205

Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro  
 210 215 220

Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Leu Leu Pro Leu Gly Cys Gly Leu Ala  
 225 230 235 240

Ala Leu Leu Thr Leu Ser Leu Leu Leu Ala Ala Leu Arg Leu Arg Arg  
 245 250 255

Val Lys Asp Ala Leu Leu Pro Cys Val Pro Asp Pro Ser Gly Ser Phe  
 260 265 270

Pro Gly Leu Phe Glu Lys His His Gly Asn Phe Gln Ala Trp Ile Ala  
 275 280 285

Asp Ala Gln Ala Thr Ala Pro Pro Ala Arg Thr Glu Glu Glu Asp Asp  
 290 295 300

Leu Ile His Thr Lys Ala Lys Arg Val Glu Pro Glu Asp Gly Thr Ser  
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Val Pro Arg Pro Pro Ser Phe Glu Pro Arg Gly Pro Gly  
 325 330 335

Gly Gly Ala Met Val Ser Val Gly Gly Ala Thr Phe Met Val Gly Asp  
 340 345 350

Ser Gly Tyr Met Thr Leu  
 355

<210> 26

<211> 1077

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hybrid Tslpr mRNA

<400> 26

atggcatggg cactcgcggt catcctcctg cctcggctcc ttgcggcggc agcggcggcg 60  
 gcggcgggtga cgtcacgggc agaaggagta cagattcaga tcactactt caatttagaa 120  
 accgtgcagg tgacatggaa tgccagcaaa tactccagga ccaacctgac ttccactac 180  
 agattcaacg gtgatgaggc ctatgaccag tgcaccaact accttctcca ggaaggtcac 240  
 acttcggggt gcctcctaga cgcagagcag cgagacgaca ttctctatit ctccatcagg 300  
 aatgggacgc accccgtttt caccgcaagt cgctggatgg tttattacct gaaaccagtt 360  
 tccccgaagc acgtgagatt ttctggcat caggatgcag tgacggtgac gtgttctgac 420

ctgtcctacg gggatctcct ctatgaggtt cagtaccgga gcccttcga caccgagtgg 480  
 cagtccaaac aggaaaatac ctgcaacgtc accatagaag gcttggatgc cgagaagtgt 540  
 tactctttct gggtcagggt gaaggctatg gaggatgtat atgggccaga cacatacca 600  
 agcgactggt cagaggtgac atgctggcag agaggcgaga ttcgggatgc ctgtgcagag 660  
 acaccaacgc ctcccaaacc aaagctgtcc aaactcctgc ccctgggctg cggcctagca 720  
 gcgctgctga cactgtccct gctcctggcc gccctgagge ttcgcagggt gaaagatgcg 780  
 ctgctgccct gcgtccctga cccagcggc tccttcctg gactctttga gaagcatcac 840

gggaacttcc aggctggat tgccgacgcc caggccacag ccccgccagc caggaccgag 900  
 gaggaagatg acctcatcca caccaaggtc aagagggtgg agcccgagga cggcacctcc 960  
 ctctgcaccg tgccaaggcc acccagcttc gagccaaggg ggccgggagg cggggccatg 1020  
 gtgtcagtgg gcggggccac gttcatggtg ggcgacagcg gctacatgac cctgtga 1077

<210> 27

<211> 360

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 27

Met Arg Ala Val Thr Trp Ala Ile Val Ala Met Leu Leu Pro Arg Val  
 1 5 10 15

Leu Gly Ala Ile Pro Thr Arg Thr Pro Arg Thr Gly Gly Val Gly Asp  
 20 25 30

Thr Leu Ser Val Ala Ile Val Cys His Asp Leu Glu Ser Val Glu Val  
 35 40 45

Thr Trp Gly Pro Gly Ser Ala His His Gly Leu Ser Ala Asn Leu Ser  
 50 55 60





ctgcctggac cctcgttgct gtcacttatg ccccgcttca tttgcataaa tatgaatttg 1200  
 ttaatctgg 1209  
 <210> 29  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 29  
 tgcctcaccg tgaacttcat g 21  
 <210> 30  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 30  
 cgtctctctg tgtctagcag aagga 25  
 <210> 31  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 31  
 tcacctgcac ggtttctaaa ttg 23  
 <210> 32  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 32  
 cagccgcacg tcatgttg 18  
 <210> 33  
 <211> 27  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 33  
 tgacagccgc cttttcattt tgtttca 27  
 <210> 34  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 34  
 ggacagcttt ggtttggga 19  
 <210> 35  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 35  
 gctagctgct catttgcata ttcg 24  
 <210> 36  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 36  
 agaagcgctt tccatattca tgagccc 27  
 <210> 37  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 37  
 gggcgacacc tcatttgcatt 20  
 <210> 38  
 <211> 22

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 38  
 gggctctgggt aagatgaact ca 22

<210> 39  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 39  
 tcggctcctg gatgcttgac a 21

<210> 40  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Oligonucleotide  
 <400> 40  
 catccgggtc accaatgatg 20

<210> 41  
 <211> 459  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 41  
 Met Met Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ala Ile Val Phe Cys Leu Ile Gln

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





aaagaagcaa atgatttttt ggtgacattt aatgcacctc acttgaaaaa gaaatattta 480  
 aaaaaagtaa agcatgatgt ggcctaccgc ccagcaaggg gtgaaagcaa ctggacgcat 540  
 gtatctttat tccacacaag aacaacaatc ccacagagaa aactacgacc aaaagcaatg 600  
 tatgaaatca aagtccgatc cattcccat aacgattact tcaaaggctt ctggagcgag 660  
 tggagtccaa gttctacctt cgaaactcca gaaccaaga atcaaggagg atgggatcct 720  
 gtcttgccaa gtgtcaccat tctgagtttg ttctctgtgt tttgttggc catcttagcc 780

catgtgctat ggaaaaaag gattaacct gtcgtatggc ctagtctccc cgatcataag 840  
 aaaactctgg aacaactatg taagaagcca aaaacgagtc tgaatgtgag tttcaatccc 900  
 gaaagtttcc tggactgcca gattcatgag gtgaaaggcg ttgaagccag ggacgaggtg 960  
 gaaagttttc tgcccaatga tcttctgca cagccagagg agttggagac acagggacac 1020  
 agagccgctg tacacagtgc aaaccgctcg cctgagactt cagtcaagccc accagaaaca 1080  
 gttagaagag agtcaccctt aagatgcctg gctagaaatc tgagtacctg caatgccctt 1140  
 ccaactcttt cctctaggtc ccctgactac agagatggtg acagaaatag gcctcctgtg 1200

tatcaagact tgetgcaaaa ctctggaaac acaaatgtcc ctgtccctgt cectcaacca 1260  
 ttgcctttcc agtcgggaat cctgatacca gtttctcaga gacagcccat ctccacttcc 1320  
 tcagtactga atcaagaaga agcgtatgtc accatgtcta gtttttacca aaacaaatga 1380

<210> 43

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Thr Ile Leu Gly Thr Thr Phe Gly Met Val Phe Ser Leu Leu Gln

1 5 10 15

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp

20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val

35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val

50 55 60

Asn Ile Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val

65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr

85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly  
 100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys  
 115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Val Tyr Arg Glu Gly Ala Asn  
 130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val  
 145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn  
 165 170 175

Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln  
 180 185 190

Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile  
 195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr  
 210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro  
 225 230 235 240

Ile Leu Leu Thr Ile Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu  
 245 250 255

Val Ile Leu Ala Cys Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val  
 260 265 270

Trp Pro Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys  
 275 280 285

Lys Pro Arg Lys Asn Leu Asn Val Ser Phe Asn Pro Glu Ser Phe Leu  
 290 295 300

Asp Cys Gln Ile His Arg Val Asp Asp Ile Gln Ala Arg Asp Glu Val  
 305 310 315 320

Glu Gly Phe Leu Gln Asp Thr Phe Pro Gln Gln Leu Glu Glu Ser Glu  
 325 330 335

Lys Gln Arg Leu Gly Gly Asp Val Gln Ser Pro Asn Cys Pro Ser Glu  
 340 345 350

Asp Val Val Ile Thr Pro Glu Ser Phe Gly Arg Asp Ser Ser Leu Thr  
 355 360 365

Cys Leu Ala Gly Asn Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser  
 370 375 380

Ser Arg Ser Leu Asp Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val  
 385 390 395 400

Tyr Gln Asp Leu Leu Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro  
 405 410 415

Pro Pro Phe Ser Leu Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala  
 420 425 430

Gln Gly Gln Pro Ile Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala  
 435 440 445

Tyr Val Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Gln  
 450 455

<210> 44

<211> 1380

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

atgacaattc taggtacaac ttttggcatg gttttttctt tacttcaagt cgtttctgga 60

gaaagtggct atgctcaaaa tggagacttg gaagatgcag aactggatga ctactcattc 120

tcatgctata gccagttgga agtgaatgga tgcgagcact cactgacctg tgcttttgag 180

gaccagatg tcaacatcac caatctggaa tttgaaatat gtggggccct cgtggaghta 240

aagtgcctga atttcaggaa actacaagag atatatcca tcgagacaaa gaaattctta 300

ctgattggaa agagcaatat atgtgtgaag gttggagaaa agagtctaac ctgcaaaaaa 360

atagacctaa cactatagat taaacctgag gctccttttg acctgagtgt cgtctatcgg 420

gaaggagcca atgactttgt ggtgacattt aatacatcac acttgcaaaa gaagtatgta 480

aaagttttaa tgcacgatgt agcttaccgc caggaaaagg atgaaaacaa atggacgcat 540

gtgaatttat ccagcacaaa gctgacactc ctgcagagaa agctccaacc ggcagcaatg 600

tatgagatta aagttcgatc catccctgat cactatttta aaggcttctg gagtgaatgg 660  
 agtccaagtt attacttcag aactccagag atcaataata gctcagggga gatggatcct 720  
 atcttactaa ccatcagcat tttgagtttt ttctctgtcg ctctgttggg catcttggcc 780  
 tgtgtgttat ggaaaaaag gattaagcct atcgatggc ccagtctccc cgatcataag 840  
 aagactctgg aacatctttg taagaacca agaaaaaatt taaatgtgag tttcaatcct 900  
 gaaagtttcc tggactgcca gattcatagg gtggatgaca ttcaagctag agatgaagtg 960

gaaggttttc tgcaagatac gtttcctcag caactagaag aatctgagaa gcagaggctt 1020  
 ggaggggatg tgcagagccc caactgcca tctgaggatg tagtcatcac tccagaaagc 1080  
 tttggaagag attcatcctt cacatgcctg gctgggaatg tcagtgcattg tgacgccctt 1140  
 attctctcct cttccaggtc cctagactgc agggagagtg gcaagaatgg gcctcatgtg 1200  
 taccaggacc tctgcttag ccttgggact acaaacagca cgctgcccc tccattttct 1260  
 ctccaatctg gaatcctgac attgaacca gttgctcagg gtcagcccat tcttacttcc 1320  
 ctgggatcaa atcaagaaga agcatatgtc accatgtcca gcttctacca aaaccagtga 1380

<210> 45

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mouse/human hybrid Il7ra protein

<400> 45

Met Met Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ala Ile Val Phe Cys Leu Ile Gln

1                    5                    10                    15

Ala Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp

20                    25                    30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val

35                    40                    45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val

50                    55                    60

Asn Ile Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val

65                    70                    75                    80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr

85                    90                    95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly



Thr Ser Val Ser Pro Pro Glu Thr Val Arg Arg Glu Ser Pro Leu Arg  
 355 360 365

Cys Leu Ala Arg Asn Leu Ser Thr Cys Asn Ala Pro Pro Leu Leu Ser  
 370 375 380

Ser Arg Ser Pro Asp Tyr Arg Asp Gly Asp Arg Asn Arg Pro Pro Val  
 385 390 395 400

Tyr Gln Asp Leu Leu Pro Asn Ser Gly Asn Thr Asn Val Pro Val Pro  
 405 410 415

Val Pro Gln Pro Leu Pro Phe Gln Ser Gly Ile Leu Ile Pro Val Ser  
 420 425 430

Gln Arg Gln Pro Ile Ser Thr Ser Ser Val Leu Asn Gln Glu Glu Ala  
 435 440 445

Tyr Val Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Lys  
 450 455

<210> 46

<211> 1380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> mouse/human hybrid I17ra mRNA

<400> 46

atgatggctc tgggtagagc tttcgtata gttttctgct taattcaagc tgtttctgga 60

gaaagtggct atgctcaaaa tggagacttg gaagatgcag aactggatga ctactcattc 120

tcatgctata gccagttgga agtgaatgga tgcgagcact cactgacctg tgcttttgag 180

gaccagatg tcaacatcac caatctggaa ttgaaatat gtggggccct cgtggaggta 240

aagtgcctga atttcaggaa actacaagag atatatttca tcgagacaaa gaaattctta 300

ctgattggaa agagcaatat atgtgtgaag gttggagaaa agagtctaac ctgcaaaaaa 360

atagacctaa ccaatatagt taaacctgag gctccttttg acctgagtgt cgtctatcgg 420

gaaggagcca atgactttgt ggtgacattt aatacatcac acttgcaaaa gaagtatgta 480

aaagttttaa tgcacgatgt agcttaccgc caggaaaagg atgaaaacaa atggacgcat 540

gtgaatttat ccagcacaaa gctgacactc ctgcagagaa agctccaacc ggcagcaatg 600

tatgagatta aagttcgatc catcctgat cactatttta aaggcttctg gagtgaatgg 660

agtccaagtt attacttcag aactccagag atcaataata gctcaggagg atgggatcct 720  
 gtcttgccaa gtgtcaccat tctgagtttg ttctctgtgt tttgttggt catcttagcc 780  
 catgtgctat ggaaaaaag gattaaacct gtcgtatggc ctagtctccc cgatcataag 840  
 aaaactctgg aacaactatg taagaagcca aaaacgagtc tgaatgtgag tttcaatccc 900  
 gaaagtttcc tggactgcca gattcatgag gtgaaaggcg ttgaagccag ggacgaggtg 960  
 gaaagtttcc tgcCCAatga tcttctgca cagccagagg agttggagac acagggacac 1020

agagccgctg tacacagtc aaaccgctcg cctgagactt cagtcagccc accagaaaca 1080  
 gttagaagag agtcaccctt aagatgctg gctagaaatc tgagtacctg caatgccctt 1140  
 ccaactccttt ccctaggtc ccctgactac agagatggtg acagaaatag gcctcctgtg 1200  
 tatcaagact tgctgcaaaa ctctggaaac acaaatgtcc ctgtccctgt cctcaacca 1260  
 ttgcctttcc agtcgggaat cctgatacca gtttctcaga gacagcccat ctccaacttc 1320  
 tcagtactga atcaagaaga agcgtatgtc accatgtcta gttttacca aaacaatga 1380

<210> 47

<211> 457

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 47

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



Cys Leu Ala Arg Asn Leu Ser Thr Cys Asn Thr Pro Ala Phe Leu Ser  
 370 375 380

Ser Arg Ser Pro Asp Tyr Arg Glu Gly Asp Gly Asn Arg Ser His Val  
 385 390 395 400

Tyr Gln Asp Leu Leu Pro Ser Ser Arg Asn Thr Asn Gly Thr Val Pro  
 405 410 415

Gln Pro Phe Pro Leu Gln Ser Gly Ile Leu Ile Pro Val Ser Gln Gly  
 420 425 430

Gln Pro Ile Ser Thr Ser Ser Val Leu Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val  
 435 440 445

Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Lys  
 450 455

<210> 48

<211> 3124

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<400> 48

agagctgggt ttgtctccc cctctctcat tcacttgcgc acacaagtgt gcttcttctc 60  
 tcttctctct ctcagaatga ttggctctggg tagagctttc gctatagttt tctgcttact 120  
 tcaagctgct tctggagaaa gtggcaatgc ccaggatgga gatctagagg atgcggaacc 180  
 agatgatcac tccttctggt gccacagcca gctggaagtg gatggaaatc agcactcact 240  
 gacgtgtgct tttaatgacc cagacatcaa aaccactaat ctggaatttc aatatgtgg 300

ggctcttcta ggcatagatt gcctaactct taataagcta cgagagatgt attttataaa 360  
 gacatcaaaa ttcttactga ttggtaacag cagtgtatgt gtgaagcttg gaaaaatgga 420  
 tgtaatttgc aaaatttgg acataagcac aatagttaaa cctgaggcgc cttctaacct 480  
 gaaagtagtt tatcgaagag aagcaaatga ctttttggta acatttaata catctcactc 540  
 aacaaagaaa tatgtaacag cattaagca tgatgtggcc taccgccag aaaggggtga 600  
 aagtaactgg acgcatgat atttattcca tacaagaaca acaatcctac agagaaaact 660  
 acaacaaaa gcagtgtatg aatcaaagt ccgatccatt cccaatcatg aatacttcaa 720

aggcttctgg agtgagtgga gtccaagttc tacctttgaa acaccagatt ccaagtatea 780  
 aggggatggt gatccggttt tgccaagatg catccttctg agtttgttct ctatggtttt 840

gttggcatt ttagccatg tgctatggaa aaaaaggatt aaacctgttg tatggcctag 900  
tcttctgat cataagaaaa ctctggaaca actatgtaag aagccaaaa agaattttaa 960  
tgtgagtttc aatcctgaaa gtttctgga ctgccagatt catgaggtga atggcattca 1020  
agccagggat gaagtggaaa gctttctgca aaatgatctt cctccacggc ctggggagct 1080  
ggagaagcag ggacatagag caactgtaca cggtgcaaac tggccatctg agatttcagg 1140

cagcacacca gaaacgttcc gaagagaatc acccctaaga tgccctggcta gaaatctaag 1200  
cacatgcaat acccctgcat tctttctctc taggtccctt gactacagag aaggtgacgg 1260  
aaataggtct catgtgtatc aagacttgct gccaaactcc agaaacacaa atggcactgt 1320  
ccctcaacca tttctctccc agtcaggaat cctgatacca gtttctcaag gacagcccat 1380  
ctctacttct tcagtattga atcaagaaga agcatatgtc actatgtcta gcttttacca 1440  
aaacaaatga attataagaa acctgagacc cttccacag aaaaccaaat gatcactgag 1500  
atggaaagtc tggaatgctt gtctccctca tagctcttag aagagaaagt caacatggac 1560

ttgctacaca tcttcagcat tctaagaaat cttttgatc tcctagctca aaagcattta 1620  
ttcaaagcag gaagaatctg ctttccctt gttggattag tcatatgagt acaaatgacc 1680  
caattaaaat tglaaaactc aattaaatga agagtaaagg gaaagataga aggaggtgaa 1740  
tacaggaaga agagaaggat gtcagtggtg ggtctatcat taggacttac tatatatcca 1800  
gcagtacaca acggctctca tttctctctc acaataatac tacaatgtgg gttcatccat 1860  
tagaattggt attttcttg tcatagatgc tgaagttgaa agtggaaatt ttttaagtaat 1920  
gtccaggttt tcttccagc aacagatgaa gcatgcattc caacttcaac cctccttggc 1980

catgaacctg tctactact gagtatcaaa catcaccact aagtgggtgg ttacagtcag 2040  
aatccaaact gggtcatttt ggaaagggaa agttagaaaa aattaatagc aagcataaac 2100  
tgtatcttcc ttagagagat gtggatacat ggtcacttca cgtaaaggtg ctatgaggat 2160  
gaacatagag gacaaaatac acttatggga gtgaaatacc gtgaccatgt gtcaaaggaa 2220  
gtgggagaaa gaaaaaaggc accaagctca tttgatcttg ttttcttca tttgaaaacg 2280  
aacccaaaaa gtaataagtt ataagtcaag aagttccaga gtcagttatc tagaccatga 2340  
tcttctgct gctattacc atcggttcc ctgtgagatc gtatggggag ctatggccaa 2400

cctacatcag agcaacattt aacagtgagt agatgtctcc tctgtgaca ccattacacc 2460  
ttaccecaag ttctacagcc ttggatattg cctaaactac aggaagaaag ggctgtgcac 2520  
acctcagtga ttatccaac tgaaactatg tttgtggaag cataaagaag atgggtaagt 2580  
tactcaaatg caaatgttga ttcatgactg caagccacaa ttttgaatcc ctgctgtgta 2640  
tggccagtct cctaaagaaa acaacaaata actgaaagac accgtgattg ggtgccttag 2700

cattaaaatt ctttgtttca gtgttgacat tggttgttta aatcgggtg tctcttcggt 2760  
 catgtattat atctatgcat tatattcaga taactacaac tgctgctaata gcttgattat 2820

atactcagga accacatgcc atgtaacatt actggtttgt tctgccattt ttcctcttga 2880  
 tatttagaaa ggaagaccaa aactcttggc cagagacagt atgcaaaaca gagatgtcaa 2940  
 gaactatgtc taaataatgt gaaatacaat gagaaatagg taacaaatct atcaaccaac 3000  
 tatgtctgga tcagagaat ctctagtat tcaatttatt ttctataagc ctttgtctct 3060  
 ctcttcatcc agacttccat gggaatcttt gccttcaaat aaaagaatgg gcaaatttct 3120  
 ggaa 3124

<210> 49  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 49  
 gggatcaata ctatgggtgg tttataa 27

<210> 50  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 50  
 acctcagtat tctcaagaag 20

<210> 51  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 51  
 ctacacttgg gactgaaatg catt 24

<210> 52  
 <211> 21  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 52  
 ggagggcact cttacacttt c 21  
 <210> 53  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 53  
 ttggagaatg acttgcctgc tgtc 24  
 <210> 54  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 54  
 cctctgcttc cttgttcttc aca 23  
  
 <210> 55  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 55  
 cagggcaagc aagaatttag ca 22  
 <210> 56  
 <211> 28  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 56  
 tgtgggtatt aatcaccagg acagaggg 28  
 <210> 57  
 <211> 23

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 57  
 acaagccatt tgcagtattg tca 23

<210> 58  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 58  
 tgggtcagtt tggctatcca t 21

<210> 59  
 <211> 30  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 59  
 tcttttccca gaacaatgaa gatgctatgg 30

<210> 60  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> synthetic oligonucleotide  
 <400> 60  
 tgctttgggt actgtcctga ag 22

<210> 61  
 <211> 9475  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Targeted Tslp allele, genomic DAN (total 9475 bp)  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(238)

<223> Mouse Sequence  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(20)  
 <223> Start Codon  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (18)..(21)  
 <223> Coding Exon 1  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (239)..(2166)  
 <223> Human Genomic Fragment 1  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2167)..(6610)  
 <223> Puro Self-Deleting Cassette  
  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2167)..(2172)  
 <223> NheI  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2173)..(2198)  
 <223> I\_Ceu  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2205)..(2238)  
 <223> LoxP1  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6571)..(6604)  
 <223> LoxP2  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6605)..(6610)  
 <223> XhoI  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (6611)..(8782)  
 <223> Human Genomic Fragment 2  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8780)..(8782)  
 <223> Stop Codon

<220><221> misc\_feature

<222

> (8783)..(9475)

<223> Mouse Sequence

<400> 61

cacgttcagg cgacagcatg ggtgactatg ggctgtgcag ggactgggaa ggggtggtga 60  
 gggctgatac ccgagcacag tctttgcagg tctggaggct ctccccgctt agaggggcag 120  
 ttccacggga aacagagttg gaactgtgtt tcagtgaaaa tttttcttac tgtgtgtcct 180  
 tccagtctct ctcaggagcc tcttcacct gcaagtacta gtacggatgg ggctaactta 240  
 cgacttcact aactgtgact ttgagaagat taaagcagcc tatctcagta ctatttctaa 300  
 agacctgatt acatataatga gtggggtaag tgaagaagct tttttaaac aatgtattt 360

tcatcagagg agtcggcata cacacactct acaatttaac tttgtaggaa agaaaaataa 420  
 tttagaaaa atcatggccc cacatcttct caaggattct tacaagtgat attcaaatat 480  
 ctaatctaaa atgattatct agaaattggc acattctaag tgtgcagatg ctgatgagga 540  
 gcaggatttg atagacagcg cgttatgcgt caaaggatgt ctatcctttg ctaaagtgtt 600  
 actctgacta tgctgtaaaa agcaggaggt aagagcttaa gaaagaggag taaaagagat 660  
 aattctcatg agataaaact taaggattga tgctgtgctc caggctctc cagtgtttta 720  
 gatgtttcag gatgctatctt attacagaat atgggtgact tggaaatctt ttaacatac 780

agtagtaate attttctga ttaacctaata tcttagacag agtttgcatt catgaatggc 840  
 cacaglacag atgcggacat ccaaaggatg gcattattac tcacaagcat agtgctatgt 900  
 gcagttatgg cttagaggaa gggagggggg aggtcgcct ctgagacctg aaccttttgg 960  
 tgtggtttca agcactaacc agcactatct aatggctatt tcactgcctt gtcaatgaca 1020  
 taggaaaaag gtacctgagt ggaaactgtt ttcaggcac ctttaaagcc tgggagcaaa 1080  
 ggggtggagg atgattttcc ttgtggactt aaaagtctt accctctttg tctatcttt 1140  
 ctttcttcca gaccaaagt accgagtcca acaacaccgt ctcttgtagc aatcgggtga 1200

gtagagagtt cagtgtctct ggctttctcc agggagacgc caggcatttt ggagaggag 1260  
 tatctgcta cgtgcagaac tccgagaggt gcctgggctc cgggacgcc cgcggggg 1320  
 aaaggggaca tctgggctgt cagagcgggg ctgcgctag cttgggacaa cacttctgtt 1380  
 ccaatttagg gagaggaagt ctctatccgg aggaaaggca aattgggaac tgggacgagg 1440  
 gaacgttgtt aggggcacca cctgctgggg tccggcgcct ccgcgctcgg gctcggatt 1500  
 ttggcagcct ccgccccctg gagacttggg aggagcgagc gtgggtgaca gtcttttcgc 1560

gacgagtgcc ctccgccacc ctcgccacgc cctgctccc ccgcggttgg ttcttcttg 1620

ctctactcaa cctgacctc ttctctctga ctctcgactt ggttccccg ctctccctg 1680

accttctec cctccccctt cactcaattc tcaccaacte tttctctctc tgggttttc 1740

tccttttctc gtaaaccttg ccgctatga gcagccacat tgccttactg aatccagag 1800

cctaaccttc aatcccaccg ccggtgcgc gtcgctcgcc aaagaatgt tcgcatgaa 1860

aactaaggct gccttagcta tctggtgcc aggctattcg gaaactcagg taagcccga 1920

gcctcagacg ttgctgtac cttggggcta acctcaaatt aaactggggc ttggtgcag 1980

aagtcgttct cttatcttta tttaggtttt atctttcgaa gagcaaacga gccgggtaaa 2040

agtggtagga tgcagttag acccacgttg ataccggaa tcaaactcac ctatttctac 2100

ggttctgata ctgttttggc tgaattatgg ttctaaacct tagggcaatg tttcaagcta 2160

tgatgagcta gctcgtacc ttaggacctg tatagttacc tagcataact tcgtatagca 2220

tacattatac gaagtattct aggcgcctc agaagccata gagcccaccg catccccagc 2280

atgcctgcta ttgtctccc aatctctccc ctgctgtcc tgccccacce cccccccag 2340

aatagaatga cacctactca gacaatgcga tgcaatttcc tcattttatt aggaaaggac 2400

agtgggagtg gcacctcca gggtaagga aggcacgggg gaggggcaaa caacagatgg 2460

ctggcaacta gaaggcacag tccaggctga tcagcgagct ctagatcatc gatgcatggg 2520

gtcgtgcgct cctttcggtc gggcgctgcg ggtcgtgggg cggcgctcag gcaccgggct 2580

tgccggctcat gcaccagggt gcggtctctt cgggcacctc gacgtcggcg gtgacgggtga 2640

agccgagccg ctcgtagaag gggagggttc ggggcgcgga ggtctccagg aaggcgggca 2700

ccccggcgcg ctcgccgcc tccactccgg ggagcacgac ggcgctgccc agacccttgc 2760

cctggtggtc gggcgagacg ccgacggtgg ccaggaacca cgcgggctcc ttgggccggt 2820

gcggcggcag gaggccttc atctgttct gcgcgccag ccgggaaccg ctcaactcgg 2880

ccatgcgcgg gccgatctcg gcgaacaccg cccccgttc gacgctctcc ggcgtggtcc 2940

agaccgccac cgcggcgccg tcgtccgca cccacacctt gccgatgtcg agccccagc 3000

gcgtgaggaa gatttcttgc agctcgggtga cccgctcgat gtggcggctc ggatcgacgg 3060

tgtggcgcgt ggcggggtag tcggcgaacg cggcggcgag ggtgcgtacg gccctgggga 3120

cgctcgcg ggtggcgagg gcaccgtgg gcttgtactc ggtcatggtt tagttctca 3180

ccttgcgta ttatactatg ccgatatact atgccgatga ttaattgtca acacgictaa 3240

caaaaaagcc aaaaacggcc agaatttagc ggacaattta ctagtctaac actgaaaatt 3300

acatattgac ccaaatgatt acatttcaaa aggtgcctaa aaaacttcac aaaacacact 3360  
 cgccaacccc gagcgcatag ttcaaaaccg gagcttcagc tacttaagaa gataggtaca 3420  
 taaaaccgac caaagaaact gacgcctcac ttatccctcc cctcaccaga ggtccggcgc 3480  
 ctgtcgattc aggagagcct accctaggcc cgaaccctgc gtctctgcgac ggagaaaagc 3540  
 ctaccgcaca cctaccggca ggtggcccca cctgcatta taagccaaca gaacgggtga 3600  
 cgtcacgaca cgacgagggc gcgcgctccc aaaggtacgg gtgcactgcc caacggcacc 3660  
 gccataactg ccgccccgc aacagacgac aaaccgagtt ctccagtcag tgacaaactt 3720  
  
 cagtcaggg tcccagatg gtgcccagc ccatctcacc cgaataagag ctttcccga 3780  
 ttagcgaagg ccicaagacc ttgggttctt gccgccacc atgccccca cttgtttca 3840  
 acgacctcac agcccgcctc acaagcgtct tcattcaag actcgggaac agccgccatt 3900  
 ttgtctgct ccccccaacc ccagttcag ggcaaccttg ctgcggacc cagactacag 3960  
 cccttggcgg tcctccaca cgcttccgtc ccaccgagcg gcccgcggc cacgaaagcc 4020  
 ccggccagcc cagcagccc ctactacca agtgacgatc acagcgatcc acaacaaga 4080  
 accgcgacc aatcccgc tgcgacggaa ctagctgtgc cacaccggc gcgtccttat 4140  
  
 ataatcatcg gcgttcaccg cccacggag atccctccg agaatcgccg agaagggact 4200  
 acttttctc gcctgttccg ctctctggaa agaaaaccag tgcctagag tcaccaagt 4260  
 cccgtctaa aatgtcttc tgctgatact ggggttctaa ggccgagtct tatgagcagc 4320  
 gggccgctgt cctgagcgtc cgggcggaag gatcaggacg ctctctgctc cttctgtctg 4380  
 acgtggcagc gctcggcgtg aggagggggg cggccgggg aggcgcaaa acccgcgcg 4440  
 gaggccatga tcccggggga tccactagtt ctagtgtta aactctagcc gggggatcca 4500  
 gacatgataa gatacattga tgagtttga caaaccaaa ctagaatgca gtgaaaaaaa 4560  
  
 tgctttattt gtgaaattg tgatgctatt gctttattg taaccattat aagctgcaat 4620  
 aaacaagtta acaacaaca ttgcattcat tttatgttc aggttcaggg ggaggtgtgg 4680  
 gaggtttttt aaagcaagta aaacctctac aaatgtgta tggtctgatta gcggccggcc 4740  
 gcctaategc catcttcag caggegcacc attgcccctg tttcactatc caggttacgg 4800  
 atatagttca tgacaatatt tacattggc cagccaccag cttgcatgat ctccgtlatt 4860  
 gaaactccag cgcgggccat atctcgcgc gctccgacac gggcactgtg tccagaccag 4920  
 gccaggtatc tctgaccaga gtcacctta gcgccgtaaa tcaatcgatg agttgcttca 4980  
  
 aaaaacctt ccagggcgcg agttgatagc tggtgtgtg cagatggcgc ggcaacacca 5040  
 tttttctga cccggcaaaa caggtagtta ttcgatcat cagctacacc agagacggaa 5100  
 atccatcgct cgaccagttt agttacccc aggctaagtg ctttctctac acctgcggtg 5160

ctaaccagcg ttttcgttct gccaatatgg attaacattc tcccaccgtc agtacgtgag 5220  
 atatctttaa ccctgatcct ggcaatttcg gctatacgta acagggtgtt ataagcaatc 5280  
 cccagaaatg ccagattacg tatacctcctgg cagcgatcgc tattttccat gagtgaacga 5340  
 acctggtcga aatcagtgcg ttcgaacgct agagcctaaa atacacaaac aattagaatc 5400  
  
 agtagttaa catcattata cacttaaaaa ttttatattt acctgttttg cacgttcacc 5460  
 ggcatcaacg ttttcttttc ggatccgccg cataaccagt gaaacagcat tgctgtcact 5520  
 tggctgtggc agccccggacc gacgatgaag catgtttagc tggcccaaat gttgctggat 5580  
 agtttttact gccagaccgc gcgctgaag atatagaaga taatcgcgaa catcttcagg 5640  
 ttctgcggga aaccatttcc ggttattcaa cttgcacat gccgcccagc accggcaaac 5700  
 ggacagaagc atttccagg tatgctcaga aaacgcctgg cgatccctga acatgtccat 5760  
 caggttcttg cgaacctcat cactcgttgc atcgaccggt aatgcaggca aattttggtg 5820  
  
 tacggtcagt aaattggaat taaatcggc acgcaccttc ctcttcttct tgggggttcc 5880  
 catggtgctg gcttggccgg gagctggctc agagcagggg acaccacctg ggtcagacca 5940  
 gccaacctgt gacgaggtgg aattttgtgg gctgtggcct gggagccagc accctcttcc 6000  
 tcttatagat actagtgccc cctaggaatt atgaagtcaa agaggaccag gacctcacag 6060  
 accatggcca gtgaggacct gtacatgtc caaatatggg catgagaggg gtgggcaggg 6120  
 ctttggcate aggagtgtct tgtgtcacag tcaagaagtg acaaagatgg catcacttg 6180  
 agtgttcagt tagtcactca gcttaggtgt taagtgccac acacctgctt ctaggctagg 6240  
  
 tctgataga taacceaaagg ccaggcaggt gggtgaaaca gccacatgga ttgaaactgt 6300  
 gaaaagcaca catcttcaga ctgctcagag aatgctgctg agggaaactg accttttaag 6360  
 aaattatcca acgccccagt gaggcactga cagacaaatc cagagggtct cagagttgca 6420  
 ggggggtggg ctctagtaaa acattgagc cccatcaagt gcttcaggtg taaatgggag 6480  
 ccacatggat gcagagcagt gtttggactg agggaggtgt tggacattac tagacagaag 6540  
 gtggacgtgg gtgctgctac tggcatgcat ataacttctg atagcataca ttatacgaag 6600  
 ttatctcgag gtgagacttc tatacagaa tgttttgatt gctggagcat aagagtatgg 6660  
  
 ctgctaaaaa tgccaattcc caggtactca acccagacct tcaacattaa aatctcagat 6720  
 tatggggctc cttaagagat tcttctccag tccaaagttt gagcaacacc tcttgttctt 6780  
 atcacttaat tattgtgtgc ttatttgctc aatgtataat tacattatac ataaaatctc 6840  
 taccctatgt ttgcttaatt gcttgtgtgg gcgctattgc tgtctcttta cacatttttg 6900  
 cacatgtagt tatctgcatt tgaatgctcg ttagcattg aatatggaga tagttagtg 6960  
 gaaagtagg cacaggaact ctggagacaa cctgcctgac tttgaatcct ggcctataa 7020

ctctctgtgaa gacttagtta aattacttag cctccgtgta ctgtagcttc atgggtaaag 7080  
  
 taagtatcat atcagttagt cttatacagg ttgtttctga ggattaaatt agtcaacaca 7140  
 tgtaaatgca gttggaacag tgcctggtac acaacaggca ctcaatattt atttcagtea 7200  
 gcaagtagag gatttatctt catggtgaca agttaaagga acagagagag acaagtgacg 7260  
 atatgtttga ttgctcctta ttagectagt ggactttata tgtctacagt ctaggtagat 7320  
 ggacacgact gtcacttttt ttttttttt ttttttgaga cagaatctcg ctctgttacc 7380  
 caggctggaa tgcagtggca cgatctcagc tcaactgcaac ctccatctcc tgggttcaag 7440  
 cctcagcctc ccgagtagct ggaactacag gtgcccgcca ccacgcctgg ctaacttttg 7500  
  
 tatttttagt agagacgggg tttcacata ttggccaggc tggctctgaa ttctgacct 7560  
 tgtgatctgc ctgcctcggc ctcccaaagt gctggaatta caagcatgag ccacatgcc 7620  
 cagccaaaac tgcactttc tagaggttga ggattgaagc catagcgtg atctgggttg 7680  
 agcttgaatt agaaactcaa taccagacag ccatatggga aacctatttg gcttcatgcc 7740  
 ttcttatgaa ggagaccctg gcaaatctgc agatggctac aataaaattc atttaataa 7800  
 gagcacaaac aaaaagctag atcaagtctt tggacagcat gtgagaaagg gagagtttgg 7860  
 agaaatttat ttcagtcctt cccaagcca aatggagagt ctaagactaa taataatgat 7920  
  
 tttgcaggtt ttttaagat ttgtgcttaa taaccctgtg actttattaa ttgcatacc 7980  
 atgtgtctag gaggcccagt gtactactca aaggtaattc agataaaggt atatactgca 8040  
 atcctcttta aaataagccc tcagatgtct gtgacacatc tagacaatgg ggcaggggag 8100  
 ggggaaggat ggggagcagg agcatgcatt ttgggtccaa aaaatagact aggtttattg 8160  
 aatgatgtct ataaacaggf ataagatagc tcttgcccat gaggaacttg tgatctgtc 8220  
 agggaggtct tgaatcagc aatttattca ttacttaat cactcaaca atattcagtg 8280  
 tttcctatga ttaagacact gtattcagtg ctatggggaa tacctatgat gcaatataa 8340  
  
 gaaaagcatg ttaagtgaga gccaaagtaa atgacacaca ctcttaagta ctggaagagt 8400  
 ttccaaaagc aaggctctgag caattagtgg aggctttttg aaggaggtgg tgcttggcct 8460  
 tgaagcaaaa gtaggtgggt acagaacag gaaggcattc ccctggaaaa ggcacatgct 8520  
 agcacaatag aagcaggfgc tttggagaca cactgaaaga tggatttgca tagagaaggc 8580  
 aattaacct gctctcaaca gttactaaag atagtgaaga gtaattttga ctattgattc 8640  
 ttatattctg cagataaatg ctactcaggc aatgaagaag aggagaaaaa ggaaagtcac 8700  
 aaccaataaa tgtctggaac aagtgtcaca attacaagga ttgtggcgtc gcttcaatcg 8760

acccttactg aaacaacagt aaaattagct ttcagcttct gctatgaaaa tctctatctt 8820  
 ggTTTTtagtg gacagaatac taagggtgtg acacttagag gaccactggg gtttattctt 8880  
 taattacaga agggattctt aacttatttt ttggcatatc gcttttttca gtataggtgc 8940  
 tttaaatggg aaatgagcaa tagaccgtta atggaaatat ctgtactggt aatgaccagc 9000  
 ttctgagaag tctttctcac ctcccctgca cacaccttac tctagggcaa acctaactgt 9060  
 agtaggaaga gaattgaaag tagaaaaaaaa aaattaaaac caatgacagc atctaaacce 9120  
 tgtttaaaag gcaaggattt ttctacctgt aatgattctt ctaacattcc tatgctaaga 9180

ttttaccaa gaagaaaatg acagttcggg cagtcaactgc catgatgagg tggctgaaa 9240  
 gaagattgtg gaatctggga gaaactgctg agatcatatt gcaaatccag ctgtcaaagg 9300  
 gttcagacc aggacagtac aattcgtgag cagatctcaa gagccttgca catctacgag 9360  
 atatatattt aaagttgtag ataatgaatt tctaatttat tttgtgagca cttttggaaa 9420  
 tatacatgct actttgtaat gaatacattt ctgaataaag taattctcaa gtttg 9475

<210> 62

<211> 5109

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Targeted Tslp allele (without cassette), genomic DNA (total 5109

bp)

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(238)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(20)

<223> Start Codon

<220><221> misc\_feature

<222> (18)..(21)

<223> Coding Exon 1

<220><221> misc\_feature

<222> (2167)..(6610)

<223> Deleted Puro Self-Deleting Cassette

<220><221> misc\_feature

<222> (2167)..(2172)

<223> NheI

<220><221> misc\_feature

<222> (2173)..(2198)

<223> I\_Ceu

<220><221> misc\_feature

<222> (2205)..(2238)

<223> LoxP

<220><221> misc\_feature

<222> (2239)..(2244)

<223> XhoI

<220><221> misc\_feature

<222> (2245)..(4416)

<223> Human Genomic Fragment 2

<220><221> misc\_feature

<222> (4414)..(4416)

<223> Stop Codon

<220><221> misc\_feature

<222> (4417)..(5109)

<223> Mouse Sequence

<400> 62

cacgttcagg cgacagcatg ggtgactatg ggctgtgcag ggactgggaa ggggtggtga 60

gggctgatac ccgagcacag tctttgcagg tctggaggct ctccccgctt agaggggcag 120

ttccacggga aacagagttg gaactgtgtt tcagtgaaaa tttttcttac tgtgtgtctt 180

tccagttctt ctcaggagcc tcttcatcct gcaagtacta gtacggatgg ggctaactta 240

cgacttcact aactgtgact ttgagaagat taaagcagcc tatctcagta ctatttctaa 300

agacctgatt acatataatga gtggggtaag tgaagaagct tttttaaac aaatgtattt 360

tcatcagagg agtcggcata cacacactct acaatttaac tttgtaggaa agaaaaataa 420

tttagaaaa atcatggccc cacatthtgt caaggattct tacaagtgat attcaaatat 480

ctaatctaaa atgattatct agaaattggc acattctaag tgtgcagatg ctgatgagga 540

gcaggtattg atagacagcg cgttatgcgt caaaggatgt ctatcctttg ctaaagtgtt 600

actctgacta tgctgtaaaa agcaggaggt aagagcttaa gaaagaggag taaaagagat 660

aattctcatg agataaactc taaggattga tgctgtgctc caggctcttc cagtgtttta 720

gatgtttcag gatgctatth attacagaat atggtgtact tggaatthtt ttaacatac 780

agtagtaatc attttcctga ttaacctaat ttctagacag agtttgcatt catgaatggc 840  
 cacagtacag atgctggacat ccaaaggatg gcattattac tcacaagcat agtgctatgt 900  
 gcagttatgg cttgagggaa gggagggggg aggtcgccct ctgagacctg aaccttttgg 960  
 tgtggtttca agcactaacc agcactatct aatggctatt tcaactgcctt gtcaatgaca 1020  
  
 taggaaaaag gtacctgagt ggaaactgtt ttcagggcac ctttaaagcc tgggagcaaa 1080  
 ggggtggaggg atgattttcc ttgtggactt aaaagtcttt accctctttg tectattttt 1140  
 ctttcttcca gacaaaaagt accgagttca acaacaccgt ctcttgtagc aatcgggtga 1200  
 gtagagagtt cagtctctgt ggctttctcc agggagacgc caggcatttt ggagagggag 1260  
 tatectgcta cgtgcagaac tccgagaggt gcctgggctc cgggacgccg ccgccggggg 1320  
 aaaggggaca tctgggctgt cagagcgggg ctgcgcctag cttgggacaa cacttctgtt 1380  
 ccaatttagg gagaggaagt ctctatccgg aggaaaaggca aattgggaac tgggacgagg 1440  
  
 gaacgttgtt aggggcacca cctgctgggg tccggcgcct ccgcgctcgg gctcgggaatt 1500  
 ttggcagcct ccgccccctg gagacttggg agggagcagc gtgggtgaca gtcttttcgc 1560  
 gacgagtgcc ctccgccacc ctccgccacc cctgctccc ccgcggttgg ttcttctctg 1620  
 ctctactcaa ccctgacctc ttctctctga ctctcgactt gtgttccccg ctctcctctg 1680  
 accttctcc cctccccctt cactcaattc tcaccaactc tttctctctc tgggtgtttc 1740  
 tccttttctc gtaaactttg ccgectatga gcagccacat tgccttactg aaatecagag 1800  
 cctaacttc aatcccaccg ccggctgcgc gtcgctcgcc aaagaaatgt tcgcatgaa 1860  
  
 aactaaggct gccttagcta tctggtgccc aggctattcg gaaactcagg taagcccga 1920  
 gcctcagacg ttigtgttac cttggggctc acctcaaatt aaactggggc tttgggtcag 1980  
 aagtcgttct cttattttta tttaggtttt atctttcgaa gagcaaacga gccgggtaaa 2040  
 agtggtagga tgtcagttag acccagttg ataccggaa tcaaactcac ctatttctac 2100  
 ggttctgata ctgttttggc tgaattatgg ttctaacct tagggcaatg tttcaagcta 2160  
 tgatgagcta gctcgtacc ttaggacctg tatagttacc tagcataact tcgtatagca 2220  
 tacattatac gaagttaict cgaggtgaga ctctatatac agaatgtttt gattgctgga 2280  
  
 gcataagagt atggctgcta aaaatgcaa tcccaggta ctcaaccag accttcaaca 2340  
 ttaaaatctc agattatggg gctcttaag agattcttgt ccagtcctaaa gtttgagcaa 2400  
 cacctcttgt tctatcact taattattgt gtgcttattt gctaaatgta taattacatt 2460  
 atacataaaa tctctatcct atgtttgctt aattgcttgt gtggcgctc ttgctgtctc 2520  
 ttacacatt tttgcacatg tagttatctg cttttgaatg ctgctgtagc attaaatag 2580  
 gagatagtgt agtggaaagt taggcacagg aactctggag acaacctgcc tgactttgaa 2640

tcctggccct ataacttctg tgaagactta gttaaattac ttagcctccg tgtactgtag 2700  
  
 cttcatgggt aaagtaagta tcatatcagt tagtcttata caggttgttt ctgaggatta 2760  
 aattagtcaa cacatgtaaa tgcagttgga acagtgcctg gtacacaaca ggcactcaat 2820  
 atttatttca gtcagcaagt agaggattta tcttcatggg gacaagtta agaacagag 2880  
 agagacaagt gcagatatgt ttgattgtc cttattagcc tagtggactt tatatgtcta 2940  
 cagtctaggt agatggacac gactgtcact ttttttttt ttttttttt gagacagaat 3000  
 ctcgctctgt taccagggt ggaatgcagt ggcacgatct cagctcactg caacctccat 3060  
 ctctgggtt caagcctcag cctcccaggt agctggaact acaggtgccc gccaccacgc 3120  
  
 ctggctaact ttigtatttt tagtagagac ggggtttcac catattggcc aggctggtct 3180  
 cgaattcctg accttgtgat ctgcctgcct cggcctccca aagtctgga attacaagca 3240  
 tgagccacca tgcccagcca aaactgtcac tttctagagg ttgaggattg aagccatagc 3300  
 gctgatctgg gttagccttg aattagaaac tcaataccag acagccatat gggaaaccta 3360  
 tttggcttca tgccttctta tgaaggagac cctggcaaat ctgcagatgg ctacaataaa 3420  
 attcatttaa ataagagcac aaacaaaaag ctgatcaag ttcttggaca gcatgtgaga 3480  
 aagggagagt ttggagaaat ttatttcagt cctccaag ccaaatgga gagtctaaga 3540  
  
 ctaataataa tgattttgca ggttttttta agatttgtgc ttaataacce tgtgacttta 3600  
 ttaatttga taccatgtgt ctaggaggcc cagtgtacta ctcaaaggta attcagataa 3660  
 aggtatatac tgcaatcctc tttaaataa gcctcagat gtctgtgaca catctagaca 3720  
 atggggcagg ggaggggaa ggatggggag caggagcatg cattttgggt ccaaaaaata 3780  
 gactaggttt attgaatgat gtctataaac aggtataaga tagctcttgc ccatgaggaa 3840  
 cttgtgatct tgcaggaggt gtcttgaaat cagcaattta ttcatttact taactactca 3900  
 acaaatatc agtgtttcct atgattaaga cactgtattc agtgctatgg ggaataccta 3960  
  
 tgatgcaata taaagaaaag catgtaagt gagagccaag ttaaatgaca cacacttta 4020  
 agtactggaa gagtttcaa aagcaaggtc tgagcaatta gtggaggctt tttgaaggag 4080  
 gtggtgcttg gccttgaagc aaaagtaggt ggttacagaa acaggaaggc attcccctgg 4140  
 aaaaggcaca tgctagcaca tagtaagcag gtgctttgga gacacactga aagatggatt 4200  
 tgcatagaga aggcaattaa acctgctctc aacagttact aaagatagt aaaagtaatt 4260  
 ttgactattg attcttatat tctgcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaga 4320  
 aaaaggaaa tcacaaccaa taaatgtctg gaacaagtgt cacaattaca aggattgtgg 4380

cgtcgcttca atcgacctt actgaacaa cagtaaaatt agctttcagc ttctgctatg 4440  
 aaaatctcta tcttggtttt agtggacaga atactaaggg tgtgacactt agaggaccac 4500  
 tgggtgtttat tctttaatta cagaagggat tcttaactta ttttttgca tatcgctttt 4560  
 ttcagtatag gtgctttaa tgggaaatga gcaatagacc gttaatggaa atatctgtac 4620  
 tgtaatgac cagcttctga gaagtctttc tcacctccc tgcacacacc ttactctagg 4680  
 gcaaacctaa ctgtagtagg aagagaattg aaagtagaaa aaaaaatta aaaccaatga 4740  
 cagcatctaa acctgttta aaaggcaagg attttctac ctgtaatgat tcttctaaca 4800

ttcctatgct aagattttac caaagaagaa aatgacagtt cgggcagtca ctgcatgat 4860  
 gaggtggtct gaaagaagat tgtggaatct gggagaaact gctgagatca tattgcaaat 4920  
 ccagctgtca aagggttcag acccaggaca gtacaattcg tgagcagatc tcaagacct 4980  
 tgcacatcta cgagatatat atttaaagtt gtagataatg aatttctaatt ttattttgtg 5040  
 agcacttttg gaaatataca tgctactttg taatgaatac atttctgaat aaagtaattc 5100  
 tcaagtttg 5109

<210> 63

<211> 20473

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Targeted Tslpr allele 7558, genomic DNA, total 20473 bp

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(1051)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (111)..(113)

<223> Start Codon

<220><221> misc\_feature

<222> (111)..(189)

<223> Coding Exon 1

<220><221> misc\_feature

<222> (1052)..(5860)

<223> Neo Self-Deleting Cassette

<220><221> misc\_feature

<222> (1052)..(1057)

<223> XhoI

<220><221> misc\_feature

<222> (1058)..(1091)

<223> LoxP1

<220><221>

misc\_feature

<222> (5790)..(5823)

<223> LoxP2

<220><221> misc\_feature

<222> (5829)..(5824)

<223> I\_Ceu

<220><221> misc\_feature

<222> (5855)..(5860)

<223> NheI

<220><221> misc\_feature

<222> (5861)..(19603)

<223> Human Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (19604)..(20473)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (20336)..(20338)

<223> Stop Codon

<400> 63

gccccggct tccgttttc ggctetaagc ggctgggcg cctcgcactc ggaccggctc 60

ggaccgaacc agctgtcaat cactgcagcg tccgcggccc cgccggcgac atggcatggg 120

cactcgggt catcctcctg cctcggctcc ttgcggcggc agcggcgcg gcggcggtga 180

cgtcacgggg tgaggagtga gcggggcgcg ggctgcctgt caatcgccgc ggtgggcggg 240

gcccagcaa gagctaccaa gttgcttttc gtcccatcat tgcttttcgt cccatcatga 300

atatgcaaat aaggcctctg gccctcctaa gggcgatcgg atagcgcttc gtttgcatat 360

tcattttgat ctttgcgtat gcatgagccc cgccctcccc ccctacgctc ggcgctttct 420

cctcagtaat atgcaaatga gacctaaacc ccgcttgac ctattagca tagtgctgcc 480

gccacaatct cgetcctcct cctgaatatg caaataagge ctctgggccc ctctttttt 540

gcatattcat atacagcttt cccgcttata tgcaataaac gtttcgcccc taccgagttc 600

tcaactcatcg ctctcattt gcatatccat cgggagatac acatattcat gagcgatgta 660  
 tttctgtctt ccatcccctc atgaatatag aattgatgcc ctgtccatat ggatcactat 720  
 gcatttgcat attttcccca cgatttacat atgcacaagc ctcaactctt tgctccaacg 780  
 tccttgatca tgaatatgca gatgagacct cagatctccg aaattgaatc tgcccgtccc 840  
 tcatcatata ctgtattct catatgcacc agccacaaag tcttccatcc ttttcccctc 900  
 atgaatatgc aaagaatgct tccccagtcc atctccactc tggttcactg cctgctcatt 960  
  
 tgtgtatcca ttggtcgctt tgcatagtgg tgagccccgc ttcctaccg ctttctttgc 1020  
 gatcatgtat attcaaatga ggctccgact tgtcgagata acttcgtata atgtatgcta 1080  
 tacgaagtta tatgcatgcc agtagcagca cccacgtcca ccttctgtct agtaatgtcc 1140  
 aacacctccc tcagtccaaa cactgctctg catccatgtg gctcccattt atacctgaag 1200  
 cacttgatgg ggctcaatg ttttactaga gccaccccc ctgcaactct gagacctct 1260  
 ggatttgtct gtcagtgcct cactggggcg ttggataatt tctttaaagg tcaagttccc 1320  
 tcagcagcat tctctgagca gtctgaagat gtgtgctttt cacagttcaa atccatgtgg 1380  
  
 ctgtttcacc cacctgctg gccttgggtt atctatcagg acctagccta gaagcaggtg 1440  
 tgtggcactt aacacctaa gctgagtact aactgaacac tcaagtggat gccatctttg 1500  
 tcacttcttg actgtgacac aagcaactcc tgatgccaaa gccctgccca cccctctcat 1560  
 gcccatattt ggacatgga caggctctca ctggccatgg tctgtgaggt cctggctctc 1620  
 tttgacttca taattcctag gggccactag tatctataag aggaagaggg tgctggctcc 1680  
 caggccacag cccacaaaat tccacctgct cacaggttgg ctggctcgac ccaggtggtg 1740  
 tccccgtctc tgagccagct cccggccaag ccagcaccat gggaaccccc aagaagaaga 1800  
  
 ggaaggtgcg taccgattta aattccaatt tactgaccgt acacaaaat ttgcctgcat 1860  
 taccggtcga tgcaacgagt gatgaggttc gcaagaacct gatggacatg ttcagggatc 1920  
 gccagcggtt ttctgagcat acctggaaaa tgcttctgtc cgtttgccgg tcgtgggcgg 1980  
 catggtgcaa gttgaataac cggaaatggt ttcccgcaga acctgaagat gttcgcgatt 2040  
 atcttctata tcttcaggcg cgcggtctgg cagtaaaaac tatccagcaa cttttgggcc 2100  
 agctaaacat gcttcatcgt cggctccggc tgccacgacc aagtacagc aatgctgttt 2160  
 cactggttat gcggcggatc gaaaagaaa acgttgatgc cggtagactg gcaaacagg 2220  
  
 taaatataaa attttaagt gtataatgat gttaaactac tgattctaat tgtttgtgta 2280  
 ttttaggctc tagcgttcga acgcaactgat ttcgaccagg ttcgttact catggaaaat 2340  
 agcgtcgtc gccaggatc acgtaatctg gcatttctgg ggattgctta taacacctg 2400  
 ttacgtatag ccgaaattgc caggatcagg gttaaagata tctcacgtac tgacggtggg 2460

agaatgtaa tccatattgg cagaacgaaa acgctggtta gcaccgcagg tntagagaag 2520  
 gcacttagcc tgggggtaac taaactggtc gagcgatgga tttccgtctc tgggttagct 2580  
 gatgatccga ataactacct gttttgccgg gtcagaaaaa atggtgttgc cgcgccatct 2640  
  
 gccaccagcc agctatcaac tcgcgccctg gaagggattt ttgaagcaac tcatcgattg 2700  
 atttacggcg ctaaggatga ctctggtcag agatacctgg cctggctctg acacagtgcc 2760  
 cgtgtcggag ccgcgcgaga tatggcccgc gctggagttt caataccgga gatcatgcaa 2820  
 gctggtagct ggaccaatgt aatatgttc atgaactata tccgtaacct ggatagttaa 2880  
 acaggggcaa tgggtgcgct gctggaagat ggcgattagg cggccggccg ctaatcagcc 2940  
 ataccacatt tntagaggtt ttacttgcct taaaaaacct cccacacctc ccctgaacc 3000  
 tgaacataa aatgaatgca attgtgttg ttaacttgtt tattgcagct tataatggtt 3060  
  
 acaataaag caatagcatc acaaatcca caataaagc attttttca ctgcattcta 3120  
 gttgtggtt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctggatcccc cggctagagt 3180  
 ttaaacacta gaactagtg atccccggg atcatggcct ccgcgccggg ttttgccgc 3240  
 tccccggg gccccctcc tcacggcgag cgtgccacg tcagacgaag ggccgagcga 3300  
 gcgtcctgat cttccgcc ggacgctcag gacagcggcc cgtgctcat aagactcggc 3360  
 cttagaacc cagtatcagc agaaggacat ttaggacgg gacttgggtg actctagggc 3420  
 actggtttt tttccagaga gcggaacagg cgaggaaaag tagtccctc tcggcgattc 3480  
  
 tgcggaggga tctccgtgg gcggtgaac ccgatgatta tataaggac gcgccggtgt 3540  
 ggcacagcta gttccgtgc agccgggatt tgggtcgcgg ttcttgtttg tggatcgtg 3600  
 tgatcgtcac ttggtgagta gcggctgct gggctggccg gggctttcgt ggccgccggg 3660  
 ccgctcggg ggacggaagc gtgtggagag accccaagg gctgtagtct gggcccgca 3720  
 gcaagttgc cctgaactgg gggttggggg gagcgcagca aatggcggc ttttccgag 3780  
 tcttgaatgg aagacgctt tgaggcggc tgtgaggtcg ttgaaacaag gtggggggca 3840  
 tggtagggcg caagaacca aggtctttag gccttcgcta atgcgggaaa gctcttattc 3900  
  
 gggtagatg ggctggggca ccatctgggg accctgacgt gaagttgtc actgactgga 3960  
 gaactcgggt tgcgtctgt tgcggggcg gcagttatg cgggtccgtt gggcagtga 4020  
 cccgtacct tgggagcgc gcacctcgtc gtgtcgtgac gtcacctt ctgttgctt 4080  
 ataatgcagg gtggggccac ctgccgtag gtgtgcgta ggcttttctc cgtcgcagga 4140  
 cgcagggtt gggcctaggg taggtctcc tgaatcaca ggcgccggac ctctgtgag 4200  
 gggagggata agtaggcgt cagtttctt ggtcggttt atgtacctat ctcttaagt 4260

agctgaagct ccggttttga actatgcgct cggggttggc gagtgtgttt tgtgaagttt 4320  
  
 tttaggcacc ttttgaatg taatcatttg ggtcaatag taattttcag ttttagacta 4380  
 gtaaattgtc cgctaaattc tggccgtttt tggctttttt gttagacgtg ttgacaatta 4440  
 atcatcggca tagtataatc gcatagtata atacgacaag gtgaggaact aaacatggg 4500  
 atcggccatt gaacaagatg gattgcacgc aggtttctcc gccgcttggg tggagaggct 4560  
 attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct gatgccgccc tgttccgct 4620  
 gtcagcgagc gggcgcccgg tcttttttgi caagaccgac ctgtccggtg cctgaaatga 4680  
 actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg acgggcgttc cttgcgcagc 4740  
  
 tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg ctattgggcg aagtgccggg 4800  
 gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa gtatccatca tggctgatgc 4860  
 aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgceca ttgaccacc aagcgaacaa 4920  
 tcgcatcgag cgagcacgta ctcgatgga agccggctct gtcgatcagg atgatctgga 4980  
 cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc aggcctcaagg cgcgatgcc 5040  
 cgacggcgat gatctcgtg tgaccatgg cgatgcctgc ttgccgaata tcatggtgga 5100  
 aatggcccgc ttttctggat tcatcgactg tggccggctg ggtgtggcgg accgctatca 5160  
  
 ggacatagcg ttggctaccg gtgatattgc tgaagagctt ggccgcaat gggctgaccg 5220  
 ctctctcgtg ctttacgcta tcgccctcc cgattcgcag cgcatcgct tctatcgct 5280  
 tcttgacgag ttcttctgag gggatccgct gtaagtctgc agaaattgat gatctattaa 5340  
 acaataaaga tgtccactaa aatggaagt tttctgtca tactttgta agaagggtga 5400  
 gaacagagta cctacatttt gaatggaagg attggagcta cgggggtggg ggtgggtgg 5460  
 gattagataa atgcctgctc ttactgaag gctctttact attgctttat gataatgttt 5520  
 catagttgga tatcataatt taaacaagca aaaccaaatt aaggccagc tcattctec 5580  
  
 cactcatgat ctatagatct atagatctct cgtgggatca ttgttttct cttgattccc 5640  
 actttgtggt tctaagtact gtggtttcca aatgtgtcag tttcatagcc tgaagaacga 5700  
 gatcagcagc ctctgttcca catacattc attctcagta ttgttttgcc aagttctaat 5760  
 tccatcagac ctcgacctgc agcccctaga taacttcgta taatgtatgc tatacgaagt 5820  
 tatgctagta actataacgg tctaaggta gcgagctagc ctttctgaa gttggtgtgt 5880  
 gtggtgtttt gagaaagaca gtaagggtga tcgatgggga cagtttccga tgccacctta 5940  
 ggtatccaca ggggatgtgt tgttggtatc atgattgatc tatacagata catctgtgca 6000

tggcactagt gggatgaactt accttttgca aaaacaaaaa caaaagcagc cgggcgcggt 6060  
 ggctcacgcc tgcaatctca gcactttagg tggatgaggc gggcggatca cgaggtcagg 6120  
 agatcgagac catcctggct aacacagtga aaccccatct ctactaaaag tacaaaaaat 6180  
 tatccaggca tggatggcggg cacctgtagc cccagctact cgggaggctg aggcaggaga 6240  
 atggcgtgaa cccgggaggc ggagcttgca gtgagccgag attgcccac tgcagtccag 6300  
 cctgggtgac agagtgagag tctgtctcac acaatacact aactacact acactacact 6360  
 acactacact acactacact acaatacaat gcaatacaat gcaatacaat acgtcaggcg 6420  
  
 cggtggctca cgctgtaat cccagtactt tgggaggccg aggcgggtgg atcatgaggt 6480  
 caggagatcg agaccatcct ggctaacacg gtgaaacccc gtcttacta aaaatacaaa 6540  
 aaattagcca ggtgtggatga cagggtgcctg taatcccggc tactcgggag gctgaggcag 6600  
 gggaatcgct tgaacccggg aggcggaggt tgcagtgagc cgagatcgtg ccattgtact 6660  
 ccagcctggg caacagagtg agactctgtc tcaaaaagaa aaataaattt aaaaaataa 6720  
 aaaaatagag ttgcctcacc gtgaacttca tgcgtctctc tgtgtctagc agaaggagta 6780  
 cagattcaga tcatctactt caatttagaa accgtgcagg tgacatggaa tgccagcaaa 6840  
  
 tactccagga ccaacctgac tttccactac aggtaatggg cccccagaaa gcgaaccca 6900  
 cgcccagggg gctcaaaatc gctcttctga gccgtcagcg attgggaatg cttgagaaca 6960  
 aaagtgtaaa gcatcagact gtgcaagccg gaatgtttgt tctgtgaaac cctcagccct 7020  
 caccacaacc acaatctcat tgccccaaac cttcttgcca agggatggct gactcactgt 7080  
 caaatcaac tacattcttt tttttgtttg tttttatfff gagtcggagt ctcactccgt 7140  
 tgccacgctg gagtgcagtg gcgcaatctc ggctcactgc aacctctgcc tcccgggttc 7200  
 aagccattcc cctgcctcag cctcccagat agctgggatt acaggcacct gccaccatgc 7260  
  
 ctagctaatt tttgtatfff tagtagagat ggtgattcac catattggtc aggccggttt 7320  
 caaactcctg acctcatgtg atccacctgc ctcagcctcc caaagtgctg ggatgacagg 7380  
 cgtgagccac ggcatccgga ctgaaaatca cctagattct tcacgggaga ttaacagaga 7440  
 gttttgttca ccagagctc tgggtgaact ttaagtetta tctgctaggc agccggggag 7500  
 ggaaagactc agtctctgaa acatttcaca gccttaccg gggctacccc caaccctgtg 7560  
 tctccctgat gtgactttat tttttatfff actttggctt agttagacac ccagaagtat 7620  
 gcgtacgaac attgcaggaa gggtttttcc aataaattta atcatgggtg gatgattctt 7680  
  
 cagtttgata acaaaagaga taaacggcaa agcgtacaga acagggaaat tttaaaacga 7740  
 agttatttgg aaaataagac tcaccgttgg gagaccgagg tgggtggatc atctgagatc 7800  
 aggagttcca gaccatcctg gccaacatgg tgaaaccca actctactaa aaatacaaaa 7860

actagccggg cgtggcggca ggtgcctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcaaga 7920  
 gaatcgcttc aacctgggag acggagttca cggtgagccg agattgact ccagcctggc 7980  
 cgacagagcg agactgtctc aaaaacaaaa caaaacaaaa caaaaacctc acaaaaagaa 8040  
 aaaaaaaagt gctggatttt gcacgtagtt gcagaattca gctcagtttc ttcctctgta 8100  
  
 aaaggggcag ttcttggggg ggggtttggc tcatgcctgt tatcccagca ctttgggagg 8160  
 ctgagggggg ggggggtgga tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc tggccaacat 8220  
 ggtgaaacct cgtctctact aaaaatacaa aaaaattagc cgggcgcggg ggcgtgcgcc 8280  
 tgtaatccca gcaacttggg aggctgaggc aggagaatcg cttgaatccg ggaggcagag 8340  
 gttgcagtgg gccgagatca cgccattgca ctccagcctg ggcaacaaga acaaaactct 8400  
 gtttcaaaaa acaaacgaac aaataaaaaa acggccgggc gcggtggctc acgcctgtaa 8460  
 tcccagcact ctgggaggcc gaggcgggtg gatcacctga ggtcaggaga tcgagaccag 8520  
  
 cctggccaac atggcgaat cccatctcta ttaaaaacac aaaaattagc tgggggtggg 8580  
 ggtgcgtgcc cgtaatccca gctactcagg aggcagaggc aggagaatcg cttgaaccg 8640  
 ggaggcagag attgcaatga gccgagatcg tgccactgca ctccagcctc agggacagag 8700  
 cgagacacca tcttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagccgg tgtgtagct cacacctctc 8760  
 attccagcag tttgggaggc caaggtgtat ggatcacctg aggtcaggag ttccagacca 8820  
 gcctggcccc aacatggtga aacctgtct ccagtaaac tacaaaaatt agctgtatat 8880  
 ggtggcaggt gcctgtaatc ccagctactc aggaggctga gacaggagaa ttgcttgaac 8940  
  
 ccgggaggca gaggttgtag tgagctgaga tcgcgccatt gcactccaac ctgggcgaca 9000  
 agagcaagac cccatctcta aataataag acatgctttt ttgtttgtt gctgaatggt 9060  
 catcgtttta aaccacagat tcaacggtga tgaggcctat gaccagtgca ccaactacct 9120  
 tctccaggaa ggtcacactt cggggtgcct cctagacgca gagcagcgag acgacattct 9180  
 ctatttctcc atcaggaatg ggacgcacc cgttttcacc gcaagtcgct ggatggttta 9240  
 ttaccgtaag tattgtaag ccagctcacc atgcttttca gtacttcctt cagcttatta 9300  
 ccacaaggac tgaaaaccaa gctcatgcaa atcgccggat ccatgattac cgttaactat 9360  
  
 tgagaagcaa gctcacatg ctttcagta cttcctgcag cttattactg taagtaacga 9420  
 aaaaccaagc tccagccagt cgcgggatca atgattcccg taactattga aaaggaagct 9480  
 cagcatagtt ttcagtactt cttcagctt attaccgtaa gtactgaaaa gctcacgtaa 9540  
 atcgtcggat ccatgattac cgtaataatt gaaaagcaag ctcagcacgc ttttactac 9600  
 ttccttcage tgattaccgt aagtaccgaa aagcaatctc atgatagtcg ctggatcaat 9660  
 gattaccgta accactgaaa agcaaccag cctacttttc gctacttctc tcaggttatt 9720

accataagta ctgaaaagct catgcaaatt accggatcca tgattacat aactattgaa 9780

aagcaagctc accatgcttt tcgtacttcc ttcagcttat taccataagt actgataaag 9840

caagctcatg caagtcactg gatcagtgat taccgtagct attgaaaagc aagctcacca 9900

tgcttttcag tacttccttc agcttattac cataagtact gaaaagcaag ctctagcaag 9960

tcgcaggatc agattcccgt aactattgaa aagcagccca gcatcctttt cactacttcc 10020

ttcagcttat tgccataaat aaaaaagctc atgcaaataa ccggatccat gattaccgta 10080

actattgaaa agcaagctca acatgctttt cagtatttcc ttcagcttat taccataagt 10140

actgaaaagc aagctctcgc aagtcgctggg atcaatgatt accataacaa ttgaaaagca 10200

agctcagcat gcttttcagt acttccttca gctgattatc ataagtaccg aaaagcaagc 10260

tctcgcaagt cgcgggatca atgattaccg taacgattga aaagcaatcc cagcacactt 10320

ttcagtagcc ctccatctcc ttaccttcag ttactttcag ttaagttctg aaaatcaagc 10380

tcatggacca ttggccacta gagcccgttg cccagctcct cactccaagt gggaagaaac 10440

cggccttcca ggaagtcccc tcttacacgc aactgggttg gggattgaat ctgccccag 10500

tggggagacc agatgacccc gggagactgt gatttaaggg aatgaattaa aggcggggcg 10560

cgggtggctca cgctgtaat cccagcacta tgggaggcca aggcgggcgg atcacttgag 10620

gtctggagtt cgagaccagc ctcaccaaca tggtgaaacc ccatctctac aaacaaacaa 10680

acaaacaaaa aattagccgg gctggtggcg catgcctgta atcctagctg ttcgggaggc 10740

tgaggcaggg aaattgcttg aacctgggag gcagaggctg cagttagcca cgttggtgcc 10800

actgcactcc agcctgggcg atttataaat tcattattta aaaataaata aggcccaggg 10860

tgggtggctta cccctgtaat cccagtactt tgggagacca aggcgggcgg atcacttgag 10920

gtctggagtt cgagaccagc cttgccaacg tggtgaaacc ccgtctctat taaaaataat 10980

ttaaaaaaaa ttagccaggc gtggtggcac acgcttgtaa tcccagctac tcgggagget 11040

gaggcaggga aattgcttga acccgggagg cggaggctgc agtgagcaa gacggtgcca 11100

ctgcactgca gctggggcga tttataaatt tattatttaa aaataaataa ggcccagggc 11160

ggtggctctc ccctgtaate ccagiacttt gggaggccaa ggcaggggga tcacgtgacg 11220

tggggagttc gagaccagcc tgaccaacat ggagaaactc catctctatt aaaatacat 11280

aattagccgg gcttgggtgt gcatgcctgt aatcccagct actcgggacg ctgaggcagg 11340

agaatctctt gaatctggga ggcggagttt gtggtgagcc gagatcgcc cattgcactc 11400

cagcctggac aacaagagtg aaactccatc tcaataaat aaattcatta aattaataa 11460

gggaattaat tagagatgct ctctggtgcc ctgcctacac acacacacac acacacacac 11520  
 acacacacac acacacacac acagagtgag ctggaaatac tctctcatcc tcatcccaact 11580  
 cactggatgt tctctctctt tttttttttt tttttgagag agagggtctt cctctgttgc 11640  
 ccaggctggt ttctttagt gcgttgagaa ctggctgtta agtctcgggc gaggaaatga 11700  
 gggacaaatg tagggaaacc ctgtttccaa aatgtttatt ctttatccta gaattctgta 11760  
 aggctgtgtt tcttttttac ttttttattt ttttagaggta ggggaaacgg atctgtttga 11820  
 gaatccggtg agaactatga actctttat cgcgaaatta cttacagata ctgggtgcgt 11880  
  
 ttctctggct ataataggct accacaaact ggaggcttaa aacagcagaa atttattctc 11940  
 tcccagtttt gaagcccatg agtctgagat ggagatgtct gagagccgca ttccctctgg 12000  
 aggttctaag ggaggatcct tctgcctct cccagctcct gggggctcca ggcacccctg 12060  
 ggcttgtggc cgcacactc cagtctctgc ctccgtctcc atgtggcctt ctctctctgt 12120  
 tctctcttc tgictcttac aagggcacct gtccattagat ttaggggaca ccctactcca 12180  
 ggatgatctc acctcaaggc cttcaccta attacatctg cagagagcct atttccaaat 12240  
 ccggtctcat tccaggtcct gggttttagg atgtggacag atgtttctgg gggccactgt 12300  
  
 tccattcagt ataattatat tcagttcctt ccagggttct aggggaggct ccttctacc 12360  
 tctcccagct cctgggggct ccaggcatcc ctgggcttgt ggcccatca ctccagtctc 12420  
 tgctccgctc tccagctggc ctctctctct gtgtctgcgt ctctctctct gtctccgaga 12480  
 aggacacctg tcattggatt tagaacctt ccttctccag tatgacctca tctactaa 12540  
 ctgaatctat aatgatccta actaactgaa tctataatga tcttttttt ttttttttt 12600  
 tttttgaga tagtctcgt ctgtcaccca ggctggaggg cagtggttca atctcggctc 12660  
 accgcaacct ccgctcccc ggttcaagcg attctctgc ctacacctca ctaatagctg 12720  
  
 ggattacaag cgtggccac catgcctgta tttttagtag agacggggtt ttagcatatt 12780  
 ggccaggctg gtctcgaact cctgacttca ggtgatccac ccgctcggc cttctaaagg 12840  
 atctatfff taaatacagt tccattctga gtttctgggg agttgggatt ttaacatata 12900  
 tttttgtggg ggacttaatt tagcccgtaa cagacacaca ggacatttc cgcagaattt 12960  
 tagagagttc ctctctcac aaacctacag gttctcggag ctctgggtgga agcttctcct 13020  
 ataaaagtaa tgaggacggg tgaacccga gaccataag gtattaaagg gaggagggtt 13080  
 acaggctaga gaaaggggat gaggtcagcc tgcacaatc agctcagaga ggagggacgt 13140  
  
 cgcttccgtt atttctctt ctcaagttaa ccagttccc cgaagcacgt gagattttcg 13200  
 tggcatcagg atgcagtgc ggtgacgtgt tctgacctgt cctacgggga tctctctat 13260  
 gaggttcagt accggagccc cttcgacacc gactggcagg tgagccgggc ggcccgact 13320

cagggcgatg gtggctgagc gtcceccagg tgcgggctgt gggattcgct gtttcatcag 13380  
 acctcgtcc cctctgtcta caccttctcg aattccactc tgctgtatct tctgagaga 13440  
 gctctagtcc agcttggctt tttcatgttt ctctctgtgt ctctgagggg tctccagaga 13500  
 aagagaacca ataatatgtc tgtctgtctg tctatcaatc tatttatcta tctatctatc 13560  
  
 aatctatcta tatcattcta ttttatctct acctctatct atgtatctat atcattctat 13620  
 ttcctctctt ttcaatctat catctatcta tctcattcta ttttatctct atctctgtct 13680  
 ttcaatctat ctctattctat tttatctcta tctctgtctt tcaatctatc atctatttta 13740  
 tctathtaact ctctttgttc tatctatctc tctatggctc tatccatctc tattttatct 13800  
 accaactctc ttttatctat ctatgtatgg tcaatctctt atatatatca tcctatctc 13860  
 tatgtagtcc aactatctat catctctatc taactacca ttatctctat tctaccatct 13920  
 actatcttat ctatgtatct atctatctat gtagtctatc atacatctat catctatccg 13980  
  
 tctctatcta tctaaagtac atctatctat ctactctgta tcatctgtct gtctgtctct 14040  
 ctatctatct aatgtatcat ctatttatct ctctatcacc tgtctatgta tcatctatct 14100  
 ctctatcatt gctctatcat ctatgtatca tctatctctc tctcactact ctatctatcta 14160  
 tgtatcatct atctatctct ctatctatcta tctatgtatc atctgtctct ctctcatcgc 14220  
 tctatcatct atgtatcacc tatctatcta tcatctgtct atgtatcacc tatcaactct 14280  
 gctatctctc tgttttatct atgtatctat catttcttta tctgtctacc tctagtctca 14340  
 tctctatctg tatctctaca cacctgtctc tctacacaca cacacacaca cacagacaca 14400  
  
 caaacacagg cacacagaca cacacagaca tgcacagaca cacacagaca cacacagaca 14460  
 cacacaggca cacacacaca gtcatgtgct gcctaacgac cttttgggtca tcagcagact 14520  
 gcatgtatca cggtagtctc ctatgattat cacacagctg tcctatgcag ctgtcccaat 14580  
 tattttcttc tatatcatat ttttctctgta ccttctctat gtttagatac acaaatactt 14640  
 acccttgcgt taggtttgtc tgcagtattc agtacagtaa cgtgctgtat ggctgtgtag 14700  
 ctgaagagca atttactata cagcctaggt gtgcagcggg ctagaccagc taggtgtgtg 14760  
 taagtaaact ctagaatatt ctcataatga agaaatcacc tcacaatgaa tttccagaa 14820  
  
 catgtcccca tcgttaagca atgcatgact gtatatctac ctatatgtgt gtgtacacac 14880  
 acacatatac acacacatat gtacgtacct tgtgtacaca gcttatatat acatatatac 14940  
 acacgcatat acacacatat agatacacag cttatatata catatatata cacatgcata 15000  
 tacacacata tagatacaca gcttatatac acacatatat acatacctta tatatgcata 15060  
 tttatatacaca tgtatatacaca catcttatat acgcacacat atacacacac acacagctta 15120  
 tatacacata tatataccca cacatatata cacagcttat atacacgtat atatatgtat 15180

atatgcacct tatatacaca gcttatatac acatatttat acacacgtat acacacacct 15240  
  
 tatataaaca catatafaca cacatataca cagcttatat aacatatafata cacacacata 15300  
 tatacatacc ttatatafagc atattfatac acatgtacat acacatctta tatacacata 15360  
 tatatacata catatgtgca cagcttatat acacgtatat atacacatat atatgcacct 15420  
 tatatacaca gcttatatac acatatttat acacacgtat acacacaccg tatatacaca 15480  
 cacatacaca catatacaca gcttatatac acagcttata tacaggtata tatacacaca 15540  
 tgtatataca cacatgtata tatacacaaa ctttatatat atatacacac acagcttata 15600  
 tacaatacat atacacacat atatacacac ctttatataca cacatatafata cacacacata 15660  
  
 tatacagagc ttatatacac agcttatata cacatatafata tacacacgta tatacacacc 15720  
 taatatacac agcttatata tacacatata tacacacata catatafata caacacacgt 15780  
 acacacgtta tatatacaca tatatacaca cacatatafaga tacatagctt atatafatac 15840  
 atatafatac atcttatata catagcttct atacacacag atatacacac acctataca 15900  
 cacaacttat atatacacaa ttatatafatac acaccttata tatacagctt atatafatac 15960  
 acatatafata atatacatal agagatatct tattggtaca tatafctaca aacatatafata 16020  
 aactatafata gtataaactg atacatafaga tagaacattc atctgtatct ttatafcat 16080  
  
 ttatafctgt aaagatafgt agatacaggc tggatgcagt ggctcacacc tttaatccca 16140  
 gcactttggg aggccgagga ggggtgatca cctgaggtca ggagttcaag accagcctgg 16200  
 ccaacgtggt gaaacctcat ctctactaga aatacaaaaa ttagccaagc atggtggtgc 16260  
 ctgtaatccg agctactcgg gaggtgagg cacaagaatt gcttgaacc gacaggcaga 16320  
 ggttgcaftg agccgagacc gcaccactgc actccagcct gggcaacaga gcaagactct 16380  
 gctcagtaa ataataaat aatatafata aataataata aagtaatac aggccaggca 16440  
 cagtggtca tgcctgtaat cccagtactg ttggaggcca aggcaggagg atcgttgag 16500  
  
 cccaggagtt gttgaccagc ttgggcaaca gactgagacc ccatctcttt ttctttttt 16560  
 agacacagtc ccgctctgtc acccaggctg gactgcagtg gtgcgactc tgcttgctac 16620  
 aaccttcgc tcccaggctc aagcattct cctgcctcag cctccaagt agctgggatt 16680  
 acaggcacc gccaccagc ctggctaatt ttgtattat cagtagagac ggggtttctc 16740  
 catgttggcc aggtggtct cgaacttgcg acctcaggtg atccaccgc ctacgctcc 16800  
 caaagcgtt ggittacagg agtgagccac tgtgtccggc ctcgaggctc cattcttgaa 16860  
 gtcagcgaga ctgigaacc tccggaagga aaactctgga cagacaggtt acatcactaa 16920

tcattgtgtg tigtgtgtg tigtgtgtg tigtgtgtg tigtgtgtg tatgtgtatg 16980  
 tttctccagt ccaaacagga aaatacctgc aacgtcacca tagaaggctt ggatgccgag 17040  
 aagtgttact ctttctgggt cagggatgaag gctatggagg atgtatatgg gccagacaca 17100  
 tacccaagcg acigtgcaga ggtgacatgc tggcagagag gcgagattcg ggtaaatgct 17160  
 tgttacacgg cagtgtccca tagccttgtc accaggctgg agtaggcata gccactgcct 17220  
 tcccgggagg tgggaggag ggtgtcctgc cttcgaggtg ggaggaggagg tgtcctgcct 17280  
 tcctgggagg tgggaggag ggtgtcctgc cttcgaggtg ggaggaggagg tgtcctatct 17340  
  
 tcccgggagg tgggaggag ggtgtcctat cttcccggga ggtgggaggg aggctgtcct 17400  
 gccttcgagg tgggaggag ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct 17460  
 gccttcctag gaggtgggag ggagggtgtc ctgccttctt gggagggtggg agggagggtg 17520  
 tcctgccttc gaggtgggag ggagggtgtc ctgtcttccc gggagggtggg agggagggtg 17580  
 tcctatcttc ccgggaggtg ggagggaggc tgcctgcct tcgaggtggg agggagggtg 17640  
 tcctgccttc ctgggaggtg ggagggaggg tgcctgcct tcctaggagg tgggagggag 17700  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttcgagg tgggagggag 17760  
  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttctagg tgggagggag 17820  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttcgagg tgggagggag 17880  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttctagg tgggagggag 17940  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttcgagg tgggagggag 18000  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttcgagg tgggagggag 18060  
 ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct gccttctgg gaggtgggag 18120  
 ggagggtgtc ctgccttctt gggagggtggg agggagggtg tcctgccttc ctgggaggtg 18180  
  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcctggga 18240  
 ggtgggaggg aggggtgcct gccttctgg gaggtgggag ggagggtgtc ctgccttca 18300  
 ggtgggaggg aggggtgcct gccttcccag gaggtgtgt ctgagcaagc tcagccttct 18360  
 gtcacctcc agggcccatt ctgaaagtaa ttctctctt tgtttcattc tcgggctgct 18420  
 ttcacttggg agagttttct tcttttgtt tttttgagaa acattctcat ggtgccccagg 18480  
 ctggagtga gtggcgcgat ctggctccc tgcaacatct gtctcccacg ttcaatcgat 18540  
 tctcccgcct cagcctccc agtgectggg attacagtgt acacccacc acacctgatt 18600  
  
 aaatctttt attttttatt tttttatit tattttttt tagagggagt ctcagtctgt 18660  
 ggtccaggct ggagttcagt ggcacggtct tggctcactg caacctccgc ctcccagtt 18720  
 caagtgattc tctgcctca gcctccaag tagctgggac tacaggcacg caccaccaag 18780

cccgcctaatt gtttgtatatt ttagtagggga tggcgtttcc ccatattggc caggctggtc 18840  
 tcgaactcct gaccttgta tccgcccgc tcggcctccc aaagtgtgg gattaaaggc 18900  
 gtgagccacc gcgcccggcc tttgacgtat gttttcaggg ggcatgattt aaggagcaca 18960  
 gccaccaaca cacgaaagca agctctcata tgcgtgaaac acctccagca accagaagcc 19020  
  
 tccaaaggct acatgttga cctgcctta ctctctcggg gtggctgtgg gatgtgtgt 19080  
 tgtccagaga cacggtgtct ctttcagga tttttccat aggaatgaaa atttgctgac 19140  
 actaacattc attaaaaaa aaaaataggt ccatctctac taaaaataca aaaattagcc 19200  
 cgggtgtggg gcggatgct gtcatcccag ctgctcagga ggctgagaca ggagaatcgc 19260  
 ttgagtccgg gagacggagg ttgcagtgag ctgagatgga gccactgcac tccagcctgg 19320  
 gcaacagagt gaggttctgc ctcaaaaaa aaaaaaaaa aaagtaaaag atttgctgac 19380  
 acgaatattt acaaaaaaca aaaacaaaac aaaaaacaaa caacgagaac caagaaaaa 19440  
  
 aaacgaacac caaaaaatga gggagactgg ttagggatga gatgtaacat cacgttgaaa 19500  
 acgtacagcc gcacgtcatg ttgaaaactg acagccgcct tttcattttg tttcagatgc 19560  
 ctgtgcagag acaccaacgc ctcccaaac aaagctgtcc aaactcctgc cctgggctg 19620  
 cggcctagca gcctgtctga cactgtcct gctcctggcc gccctgaggc ttcgaggtg 19680  
 aggggtctcc gaggagtcat ggggtcatgg tgggtaatt gcgatgtcta cggcagatgac 19740  
 gtaccactg tgatgacgtc atgttcgggt cggggcatg gcaggggtg gtcaggtgaa 19800  
 cctgacccc tgaccctgaa cccaggggtg aaagatgcgc tgctgccctg cgtccctgac 19860  
  
 cccagcggct ccttccctgg actctttgag aagcatcacg ggaacttcca ggtgcgcggg 19920  
 gggggggggg gggtcaggat cgctgtgggg ggtcacttcc tgtcccggga gagtgagggc 19980  
 atgagcaggg gggatgatgg gagtgcaggg cgtcacgggc cactgcctga ctccaggcac 20040  
 cgctcccctc cccctcccc cacccttcc cctccacccc cccctccac acacacaacc 20100  
 ctttcgctg caggcctgga ttgcggacgc ccaggccaca gcccgcag ccaggaccga 20160  
 ggaggaagat gacctcatcc acaccaaggc taagagggtg gagcccagg acggcacctc 20220  
 cctctgcacc gtgccaaggc caccagctt cgagccaagg gggccgggag gcggggccat 20280  
  
 ggtgtcagtg ggcggggcca cgttcatggt gggcgacagc ggctacatga ccctgtgacc 20340  
 ttgaagtca tgcagctcta tacttcagge tgaggtcact tctgtcttt aaataattca 20400  
 aactcaciaa tctgtgct gtctgtatgc aaatgtggtc acaaatattc aaataaatg 20460  
 caaatgctat gct 20473  
  
 <210> 64  
 <211> 15741

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Targeted Tslpr allele 7559 (without cassette), genomic DNA, total  
 15741 bp  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1)..(1051)  
  
 <223> Mouse Sequence  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (111)..(113)  
 <223> Start Codon  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (111)..(189)  
 <223> Coding Exon 1  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1052)..(1128)  
 <223> Deleted Neo Self-Deleting Cassette  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1052)..(1057)  
 <223> 5XhoI  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1058)..(1091)  
 <223> LoxP  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1097)..(1122)  
 <223> I\_Ceu  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1123)..(1128)  
 <223>  
 > NheI  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (1129)..(14871)  
 <223> Human Sequence  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14872)..(15741)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (15604)..(15606)

<223> Stop Codon

<400> 64

```

gccccggct tcccgtttc ggctctaagc ggctggggc ccctcgactc ggaccggctc      60
ggaccgaacc agctgtcaat cactgcagcg tccgcggccc cgccggcgac atggcatggg    120
cactcggcgt catcctcctg cctcggctcc ttgcggcggc agcggcggcg gcggcgggta    180
cgtcacgggg tgaggagtga gcggggggcg gctgcctgt caatcgccgc ggtgggcggg    240

gcccagcaa gagctacaa gttgctttc gtcccatcat tgcttttctg cccatcatga      300
atatgcaaat aaggcctctg gccctcctaa gggcgatcgg atagcgcttc gtttgcatat    360
tcattttgat ctttgcgtat gcatgagccc cgcctcccc ccctacgctc ggcgctttct    420
cctcagtaat atgcaaatga gacctaaacc ccgcttgac ctcattagca tagtgctgcc    480
gccacaatct cgtcctcct cctgaatatg caaataagge ctctgggccc ctctttttt    540
gcatattcat atacagcttt cccgcttata tgcaaataac gcttcgcccc taccgagttc    600
tcactcatcg ctctcattt gcatatccat cgggagatac acatattcat gagcgatgta    660

tttctgtctt ceateccctc atgaatatag aattgatgcc ctgtccatat ggatactat      720
gcatttgcat attttccca cgatttacct atgcacaagc ctcaacgtct tgctccaacg    780
tcctgatca tgaatatgca gatgagacct cagatctccg aaattgaatc tgcccgtcc    840
tcatcatata ctgtattct catatgcacc agccacaaag tcttccatcc ttttccctc    900
atgaatatgc aaagaatgct tcccagctc atctccactc tggttcactg cctgctcatt    960
tgtgtatcca ttggtcgctt tgcatagtgg tgagccccgc ttcctaccg ctttctttgc   1020
gatcatgtat attcaaatga ggctccgact tgcgagata acttctata atgtatgcta   1080

tacgaagtta tgctagtaac tataacggtc ctaaggtagc gagctagcca tttctgaagt   1140
tggtgtgtgt ggtgttttga gaaagacagt aagggtggatc gatggggaca gtttccgatg   1200
ccaccttagg tatccacagg ggatgtgttg ttggatacat gattgatcta tacagataca   1260
tctgtcatg gactagtgg gtgaacttac cttttgcaaa aacaaaaaca aaagcagccg   1320
ggcgcgggtg ctacgcctg caatctcagc actttagggtg gatgaggcgg gcggatcacg   1380
aggtcaggag atcgagacca tcttgctaa cacagtgaaa ccccatctct actaaaagta   1440
caaaaaatta tccaggcatg gtggcgggca cctgtagccc cagctactcg ggaggetgag   1500

gcaggagaat ggcgtgaacc cgggaggcgg agcttgcaat gagccgagat tgcgccactg   1560

```

cagtccagcc tgggtgacag agtgagagtc tgtctcacac aatacactac actacactac 1620  
 actacactac actacactac actacactac aatacaatgc aatacaatgc aatacaatac 1680  
 gtcaggcgcg gtggctcagc cctgtaatcc cagtactttg ggaggccgag gcgggtggat 1740  
 catgaggtaa ggagatcgag accatcctgg ctaaacacggt gaaaccccgt ctctactaaa 1800  
 aatacaaaaa attagccagg tgtggtgaca ggtgcctgta atcccggcta ctcgggaggc 1860  
 tgaggcaggg gaatcgcttg aaccggggag gcggaggttg cagtgagccg agatcggtcc 1920  
  
 attgtactcc agcctgggca acagagtgag actctgtctc aaaaagaaaa ataaatttaa 1980  
 aaaaataaaa aaatagagtt gcctcacctg gaacttcatg cgtctctctg tgtctagcag 2040  
 aaggagtaca gattcagatc atctacttca atttagaaac cgtgcaggtg acatggaatg 2100  
 ccagcaataa ctccaggacc aacctgactt tcactacag gtaagtggcc cccagaaagc 2160  
 gaacccacg cccagggggc tcaaaatgc tcttctgagc cgtcagcgat tgggaatgct 2220  
 tgagaacaaa agigtaaagc atcagactgt gcaagccgga atgtttgttc tgtgaaacct 2280  
 tcagccctca ccacaaccac aatctcattg ccccaaacct tcttgccaag ggatggctga 2340  
  
 ctcactgtca aaatcaacta cattcttttt tttgtttggt tttattttga gtcggagtct 2400  
 cactccgttg ccacgtgga gtgcagtggc gcaatctcgg ctcactgcaa cctctgcctc 2460  
 ccgggttcaa gccattcccc tgctcagcc tcccagtag ctgggattac aggcacctgc 2520  
 cacatgctt agctaatttt tgtattttta gtagagatgg tgattacca tattggtcag 2580  
 gccggtttca aactcctgac ctcatgtgat ccacctgct cagcctcca aagtgtgagg 2640  
 atgacaggcg tgagccacgg catccggact gaaaatcacc tagattcttc acgggagatt 2700  
 aacagagagt tttgttcacc cagagctctg ggtgaacttt aagtcttacc tgctaggcag 2760  
  
 ccggggaggg aaagactcag tctctgaaac atttcacagc cttaccggg gctaccccca 2820  
 accctgtgtc tcctgatgt gactttattt ttatttttac tttggcttag ttagacaccc 2880  
 agaagtatgc gtacgaacat tgcaggaagg gtttttcaa taaatttaat catgggtgga 2940  
 tgattcttca gtttgataac aaaagagata aacggcaaag cgtacagaac agggaaattt 3000  
 taaaacgaag ttatttggaa aataagactc accgttggga gaccgaggtg ggtggatcat 3060  
 ctgagatcag gattccaga ccatcctggc caacatggtg aaacccaac tctactaaaa 3120  
 atacaaaaac tagccggcg tggcggcagg tgcttgaat cccagctact caggaggctg 3180  
  
 aggcaagaga atcgcttcaa cctgggagac ggagttcacg gtgagccgag attgactcc 3240  
 agcctggccg acagagcgag actgtctcaa aaacaaaaca aaacaaaaca aaaacctcac 3300  
 aaaaagaaaa aaaaagtgc tggattttgc acgtagtgc agaattcagc tcagtttctt 3360  
 cctctgtaaa aggggcagtt cttggggggg gtgttgctc atgcctgtta tcccagcact 3420

ttgggaggct gagggggggg ggggtggatc acctgaggtc aggagttaa gaccagcctg 3480  
 gccaacatgg tgaaacctcg tctctactaa aaatacaaaa aaattagccg ggcgcggggg 3540  
 cgtgcgctg taatcccagc aacttgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaatccggg 3600  
  
 aggcagaggt tgcagtgggc cgagatcacg ccattgcact ccagcctggg caacaagaac 3660  
 aaaactctgt ttcaaaaaac aaacgaacaa ataaaaaac ggccggggcg ggtggctcac 3720  
 gcctgtaate ccagcactct gggaggccga ggcgggtgga tcacctgagg tcaggagatc 3780  
 gagaccagcc tggfcaacat ggcgaaatcc catctctatt aaaaacacaa aaattagctg 3840  
 ggggtgggtg tgcgtgcccg taatcccagc tactcaggag gcagaggcag gagaatcgct 3900  
 tgaaccggg aggcagagat tgcaatgagc cgagatcgtg ccaactgcact ccagcctcag 3960  
 ggacagagcg agacaccatc ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagccggtg tggtagctca 4020  
  
 cacctctcat tccagcagtt tgggaggcca aggtgtatgg atcacctgag gtcaggagt 4080  
 ccagaccagc ctggcccaa catggtgaaa ccctgtctcc agtaaaacta caaaaattag 4140  
 ctgtatatgg tggcaggtgc ctgtaatcc agctactcag gaggtgaga caggagaatt 4200  
 gcttgaacce gggaggcaga ggttgcagtg agctgagatc ggcattgc actccaacct 4260  
 gggcgacaag agcaagacc catctctaaa taataagac atgctttttt gttttgttc 4320  
 tgaatggtea tegttttaaa ccacagattc aacggtgatg aggcctatga ccagtgcacc 4380  
 aactaccttc tccaggaagg tcacacttcg ggtgcctcc tagacgcaga gcagcgagac 4440  
  
 gacattctct atttctccat caggaatggg acgcaccccg ttttcaccgc aagtcgctgg 4500  
 atggtttatt accgtaagta ttgtaaagcc agctcacat gcttttcagt acttcttca 4560  
 gcttattacc acaaggactg aaaaccaagc tcatgcaaat cgccggatcc atgattaccg 4620  
 ttaactattg agaagcaagc tcacatgcc tttcagtact tcctgcagct tattactgta 4680  
 agtaacgaaa aaccaagctc cagccagtcg cgggatcaat gattcccgta actattgaaa 4740  
 aggaagctca gcatagtttt cagtacttcc ttcagcttat taccgtaagt actgaaaagc 4800  
 tcacgtaaat cgtcggatcc atgattaccg taataattga aaagcaagct cagcacgctt 4860  
  
 ttcactactt ccttcagctg attaccgtaa gtaccgaaaa gcaatctcat gatagtcgct 4920  
 ggatcaatga ttaccgtaac cactgaaaag caaccagcc tacttttcgc tacttcttc 4980  
 aggttattac cataagtact gaaaagctca tgcaaatc cggatccatg attaccataa 5040  
 ctattgaaaa gcaagctcac catgcttttc gtacttctt cagcttatta ccataagtac 5100  
 tgataagca agctcatgca agtcactgga tcagtgatta ccgtagctat tgaaaagcaa 5160  
 gctcaccatg cttttcagta cttcttcag ctattacca taagtactga aaagcaagct 5220

ctagcaagtc gcaggatcag attcccgtaa ctattgaaaa gcagcccagc atccttttca 5280

ctacttcctt cagcttattg ccataaataa aaaagctcat gcaaataacc ggatccatga 5340

ttaccgtaac tattgaaaag caagetcaac atgcttttca gtatttcctt cagcttatta 5400

ccataagtac tgaaaagcaa gctctcgcaa gtcgcgggat caatgattac cataacaatt 5460

gaaaagcaag ctacagatgc ttttcagtac ttccttcagc tgattatcat aagtaccgaa 5520

aagcaagctc tcgcaagtcg cgggatcaat gattaccgta acgattgaaa agcaatccca 5580

gcacactttt cagtaccctt tcatctcctt accttcagtt actttcagtt aagttctgaa 5640

aatcaagctc atggaccatt ggccactaga gcccggtgcc cagctcctca ctccaagtgg 5700

gaagaaaccg gccttcagg aagtccctc ttacacgcac actggttggg gattgaaatc 5760

gccccagtg gggagaccag atgaccccgg gagactgtga ttttaaggaa tgaattaaag 5820

gcggggcgcg gtggctcagc cctgtaatcc cagcactatg ggaggccaag gcgggcggat 5880

cacttgaggt ctggagtctg agaccagcct caccaacatg gtgaaacccc atctctaaa 5940

acaaacaaac aaacaaaaaa ttagccgggc tgggtggcga tgccctgtaat cctagctgtt 6000

cgggagctg aggcaggaaa attgctttaa cctgggaggc agaggctgca gtgagccacg 6060

ttggtgccac tgactccag cctgggcgat ttataaattc attatttaa aataaataag 6120

gcccagggtg gtggcttacc cctgtaatcc cagtactttg ggagaccaag gcgggcggat 6180

cacttgaggt ctggagtctg agaccagcct tgccaacgtg gtgaaacccc gtctctatta 6240

aaaataattt aaaaaaatt agccaggcgt ggtggcacac gcttgtaatc ccagctactc 6300

gggagctga ggcaggaaa ttgcttgaac ccgggagcg gagctgcag tgagccaaga 6360

cggtgccact gcactgcagc ctgggcgatt tataaattta ttatttaaaa ataaataagg 6420

cccaggcggtg tgctctccc ctgtaatccc agtactttgg gagccaagg cagggggatc 6480

acgtgacgtg gggagttcga gaccagcctg accaacatgg agaaactcca tctctattaa 6540

aaatacataa ttagccgggc ttggtggtgc atgctgtaa tcccagctac tcgggacgtc 6600

gaggcaggag aatctcttga atctgggagg cggagtgtgt ggtgagccga gatcgccca 6660

ttgactcca gcctggacaa caagagtga actccatctc aaataaataa attcattaaa 6720

ttaaataagg gaattaatta gagatgctct ctggtgcctt gcctacacac acacacacac 6780

acacacacac acacacacac acacacacac agagtgagct ggaaatactc tctcatctc 6840

atcccactca ctggatgttc tctctctttt tttttttttt ttgagagag agggctcttc 6900

tctgttgccc aggtggttt tcttatgtgc gttgagaact ggctgttaag tctcgggcga 6960

ggaaatgagg gacaaatgta gggaaaccct gtttccaaaa tgtttattct ttatcctaga 7020  
 attctgtaag gctgtgttcc ttttttactt tttttatttt tagaggtagg gaaacggat 7080  
 ctgtttgaga atccggtgag aactatgaac tctttattcg cgaaattact tacagatact 7140  
 ggggtgcgttt ccigggctat aataggtcac cacaaactgg aggcttaaaa cagcagaaat 7200  
 ttattctctc ccagttttga agcccatgag tctgagatgg agatgtctga gagccgcatt 7260  
 ccctctggag gttctaaggg aggatccttc ctgcctctcc cagctcctgg gggctccagg 7320  
 catccctggg ctigtggccg catcactcca gtctctgect ccgtctccat gtggccttct 7380  
  
 cctctgtgtc tectcttctg tctcttacia gggcacctgt cattagattt aggggacacc 7440  
 ctactccagg atgatctcac ctcaaggtcc ttcacctaat tacatctgca gagagcctat 7500  
 ttccaaatcc ggtctcattc caggtcctgg gctttaggat gtggacagat gtttctgggg 7560  
 gccactgttc cattcagat aattatattc agttccttcc agggttctag gggaggctcc 7620  
 ttctacctc tccagctcc tgggggctcc aggcacccct gggcttgtgg ccccatcact 7680  
 ccagtctctg cctccgtctc cacgtggcct cctcctctgt gtctgcgtct cctcctctgt 7740  
 ctccgagaag gacacctgtc attggattta gaaccttcc ttctccagta tgacctcacc 7800  
  
 ctaactaact gaatctataa tgatcctaac taactgaatc tataatgac cttttttttt 7860  
 tttttttttt ttttgagata gtctcgtctc gtcaccagg ctggagggca gtggttcaat 7920  
 ctggctcac cgcaacctc gcctcccggg ttcaagcgat tctctgctc cagcctcact 7980  
 aatagctggg attacaagcg ctggccacca tgctgtatt tttagtagag acggggtttt 8040  
 agcatattgg ccaggctggt ctgcaactcc tgacttcagg tgatccacc gcctcggcct 8100  
 tctaaaggat cctattttta aatacagttc cattctgagt ttctggggag ttgggatttt 8160  
 aacatatatt tttgtggggg acttaattta gcccgtaaca gacacacagg acattttccg 8220  
  
 cagaatttta gagagtctct tctttcacia acctacaggt tctcggagct ctgggtggaag 8280  
 cttctcctat aaaagtaatg aggacgggtg aaccccgaga ccataaagg attaagggga 8340  
 ggaggggtac aggctagaga aaggggatga ggtcagcctg tcacaatcag ctgagagagg 8400  
 agggacgtcg ctccggttat ttcttcttct cagtgaace cagttccccg aagcacgtga 8460  
 gattttcgtg gcatcaggat gcagtgacgg tgacgtgttc tgacctgtcc tacggggatc 8520  
 tctctatga ggttcagtac cggagcccct tcgacaccga gtggcaggtg agccgggagg 8580  
 ccgcgactca gggcgatggt ggctgagcgt cccccagggt cgggctgtgg gattcgtctg 8640  
  
 ttcatcagac ctgctcccc tctgtctaca ctttctgaa ttccactctg ctgtatcttc 8700  
 ctgagagage tctagtccag ctggctttt tcatgtttct ctctgtgtct ctgaggggtc 8760  
 tccagagaaa gagaaccaat aatagtctg tctgtctgtc tatcaatcta tttatctatc 8820

tatctatcaa tctatctata tcaattctatt ttatctctac ctctatctat gtatctatata 8880  
cattctattt cctctctttt caatctatca tctatctatc tcaattctatt ttatctctat 8940  
ctctgtcttt caatctatct cattctattt tatctctatc tctgtctttc aatctatcat 9000  
ctattttatc tattaactct ctttgttcta tctatctctc tatggctcta tccatatcta 9060

ttttatctac caactctctt ttatctatct atgtatggtc aatcttctat atatatcatc 9120  
cctatctcta tgiagtcca ctatctatca tctctatcta actaccatt atctctatc 9180  
taccatctac tatcttatct atgtatttat ctatctatgt atgtatctat acatctatca 9240  
tctatccgctc tctatctatc taagtatcat ctatctatct actctgtatc atctgtctgt 9300  
ctgtctctct atctatctaa tgtatcatct atttatctct ctatcatctg tctatgtatc 9360  
atctatctct ctatcattgc tctatcatct atgtatcacc tatctctctc tcatcactct 9420  
atcatctatg tatcatctat ctatctctct atcatctatc tatgtatcat ctgtctctct 9480

ctcatcgctc tatcatctat gtatcatcta tctatctatc atctgtctat gtatcatcta 9540  
tcaactctgt catctctctg ttttatctat gtatctatca tttctttatc tgtctacctc 9600  
tagtctctate tctatctgta tctctacaca cctgtctctc tacacacaca cacacacaca 9660  
cagacacaca aacacaggca cacagacaca cacagacatg cacagacaca cacagacaca 9720  
cacagacaca cacaggcaca cacacacagt catgtgctgc ctaacgacct ttgggtcacc 9780  
agcagactgc atgtatcagc gtagtctctc atgattatca cacagctgtc ctatgcagct 9840  
gtcccaatta tttcttcta tatcatattt ttctgtacc ttctctatgt ttagatacac 9900

aaatacttac ccttgcgtta ggtttgtctg cagtattcag tacagtaacg tgctgtatgg 9960  
ctgtgtagct gaagagcaat ttaactataca gcctaggtgt gcagcgggct agaccagcta 10020  
ggtgtgtgta agtaaactct agaatttct cataatgaag aatcacctc acaatgaatt 10080  
tcccagaaca tgtcccacc gtttaagcaat gcatgactgt atatctacct atatgtgtgt 10140  
gtacacacac acatatacac acacatatgt acgtaccttg tgtacacagc ttatatatac 10200  
atatatacac acgcatatac acacatatag atacacagct tatatacaca tatatataca 10260  
catgcatata cacacatata gatacacagc ttatatatac acatatacac atacctata 10320

tatgcatatt tatacacatg tatatacaca tcttatatac gcacacatat acacacacac 10380  
acagcttata tacacatata tatacccaca catatataca cagcttatat acacgtatat 10440  
atatgtatat atgcacctta tatacacagc ttatatatac atatttatac acacgtatac 10500  
acacacctta tataaacaca tatatacaca catatacaca gcttatataa catatataca 10560  
cacacatata tacatacctt atatatgcat atttatacac atgtacatac acatcttata 10620  
tacacatata tatacatata tatgtgcaca gcttatatac acgtatatat acacatatat 10680

atgcacctta tatacacagc ttatatacac atatttatac acacgtatac acacaccgta 10740

tatacacaca catacacaca tatacacagc ttatatacac agcttatata caggtatata 10800

tacacacatg tatatacaca catgtatata tacacaaact ttatatatat atacacacac 10860

agcttatata caatacatat acacacatat atacacacct tatatacaca catatataca 10920

cacacatata tacagagctt atatacacag cttatatata catatatata cacacgtata 10980

tacacaccta atatacacag cttatatata cacatatata cacacataca tatatacaca 11040

acacacgtac acagcttata tatacacata tatacacaca catatagata catagcttat 11100

atatacacat atatacacat cttatatata tagcttctat acacacagat atacacacac 11160

cttatacaca caacttatat atacacaatt atatatacac accttatata tacagcttat 11220

atatacacac atatataaat atacatatag agatatctta ttggtacata tatctacaaa 11280

catatataaa ctatatatgt ataaactgat acatagaata gaacattcat ctgtatcttt 11340

atatccattt atatctgtaa agatatgtag atacaggctg gatgcagtgg ctcacacctt 11400

taatcccagc actttgggag gccgaggagg gtggatcacc tgaggtcagg agttcaagac 11460

cagcctggcc aacgtggtga aacctcatct ctactagaaa tacaaaaatt agccaagcat 11520

ggtggtgcct gtaatccgag ctactcggga ggctgaggca caagaattgc ttgaaccgga 11580

caggcagagg ttgcagtgag ccgagaccgc accactgcac tccagcctgg gcaacagagc 11640

aagactctgt ctcagtaaat aaataaataa tatattaaaa taataataaa gtaaatacag 11700

gccaggcaca gtggctcatg cctgtaatcc cagtactgtt ggaggccaag gcaggaggat 11760

cgcttgagcc caggagtgtg tgaccagctt gggcaacaga gtgagacccc atctcttttt 11820

cttttttag acacagtccc gctctgtcac ccaggctgga gtgcagtggg gcgatctctg 11880

cttgctacaa ccttcgctc ccaggttcaa gcgattctcc tgccctagcc tcccaagtag 11940

ctgggattac aggcaccgc caccacgctt ggctaatttt tgtattatca gtagagacgg 12000

ggtttctcca tgttgccag gctggtctcg aacttgcgac ctcaggtgat ccaccgcct 12060

cagcctccca aagcgttggg ttacaggag tgagccactg tgtccgcct cgcggtcca 12120

ttcttgaagt cagcagact gtgaaccctc cggaggaaa actctggaca gacaggttac 12180

atcactaatc attgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgta 12240

tgtgtatgtt tctccagc cc aaacaggaaa atacctgcaa cgtcaccata gaagccttgg 12300

atgccgagaa gtgttactct ttctgggtca ggtgaaggc tatggaggat gtatatgggc 12360

cagacacata cccaagcgac tggtcagagg tgacatgctg gcagagagc gagattcggg 12420

gtaatgcttg ttacacggca gtgtcccata gccttgcac caggctggag taggcatagc 12480  
 cactgccttc ccgggaggtg ggagggaggg tgcctgcct tcgaggtggg agggaggggtg 12540  
 tcctgccttc ctgggaggtg ggagggaggg tgcctgcct tcgaggtggg agggaggggtg 12600  
 tcctatcttc ccgggaggtg ggagggaggg tgcctatct tcccgggagg tgggagggag 12660  
 gctgtcctgc cttcaggtg ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag 12720  
 ggtgtcctgc cttcctagga ggtgggaggg aggggtgcct gccttctgg gaggtgggag 12780  
 ggaggggtgc ctgccttcga ggtgggaggg aggggtgcct gtcttcccgg gaggtgggag 12840  
  
 ggaggggtgc ctatcttccc gggaggtggg agggaggtg tcctgccttc gaggtgggag 12900  
 ggaggggtgc ctgccttctt gggaggtggg agggaggggtg tcctgccttc ctaggaggtg 12960  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13020  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13080  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13140  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13200  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13260  
  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcaggtg 13320  
 ggagggaggg tgcctgcct tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcctggga 13380  
 ggtgggaggg aggggtgcct gccttctgg gaggtgggag ggaggggtgc ctgccttctt 13440  
 gggaggtggg agggaggggtg tcctgccttc ctgggaggtg ggagggaggg tgcctgcct 13500  
 tcctgggagg tgggagggag ggtgtcctgc cttcctggga ggtgggaggg aggggtgcct 13560  
 gccttcgagg tgggagggag ggtgtcctgc ctcccagga gggtgtgtct gagcaagctc 13620  
 agccttctgt catcctccag ggccccatct gaaagtaatt cctctccttg tttcattctc 13680  
  
 gggctgcttt cacttgggag agttttcttt cttttgttt tttgagaaac attctcatgg 13740  
 tgcccaggct ggagtgcagt ggcgcatct cggctcctg caacatctgt ctcccagtt 13800  
 caatcgattc tcccgcctca gcctcccag tgctgggat tacagtgtac acgccaccac 13860  
 acctgattaa atctttttat tttttatttt tttattttta tttttttta gagggagtct 13920  
 cagtctgtgg tccaggctgg agttcagtgg cacggtcttg gctcactgca acctccgct 13980  
 cccgagtta agtgattctc ctgcctcagc ctccaagta gctgggacta caggcacgca 14040  
 ccaccaagcc cgctaatgt ttgtattttt agtagggatg gcgtttcccc atattggcca 14100  
  
 ggctggtctc gaactcctga ctttgtatc cccccctc ggctcccaa agtgctggga 14160  
 ttaaaggcgt gagccaccgc gcccggcctt tgacgtatgt tttcaggggg catgatttaa 14220  
 ggagcacagc caccaacaca cgaaagcaag ctctcatatg ctgtaaacac ctccagcaac 14280

cagaagcctc caaaggctac atgttggacc tgccttact tcctcgggtt ggctgtggga 14340  
 tgtgttgttg tccagagaca cgggtgtctct ttccaggata ttttccatag gaatgaaat 14400  
 ttgctgacac taacattcat taaaaaaaaa aaataggtcc atcttacta aaaatacaaa 14460  
 aattagcccc gtgtggtggc ggatgcctgt catcccagct gctcaggagg ctgagacagg 14520

agaatcgctt gaggccgga gacggaggtt gcagtgagct gagatggagc cactgcactc 14580  
 cagcctgggc aacagagtga ggttctgcct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa agtaaaagat 14640  
 ttgctgacac gaatatttac aaaaaacaaa aacaaaacaa aaaacaaaca acgagaacca 14700  
 agaaaaaaaa acgaacacca aaaaatgagg gagactggtt agggatgaga tgtaacatca 14760  
 cgttgaaaac gtacagccgc acgtcatggt gaaaactgac agccgccttt tcattttgtt 14820  
 tcagatgcct gtgcagagac accaacgcct cccaaaccaa agctgtccaa actcctgccc 14880  
 ctgggctgcg gcctagcagc gctgctgaca ctgtccctgc tcctggccgc cctgaggctt 14940

cgcaggtgag gggctctcca ggagtcattg ggtcatggtg gggtaattgc gatgtctacg 15000  
 gcgatgacgt caccactgtg atgacgtcat gttcgggtcg ggggcatggc atgggggtgt 15060  
 caggtgaacc ctgaccctg accctgaacc ccagggtgaa agatgcgctg ctgcctgcg 15120  
 tcctgacct cagcggctcc ttccctggac tctttgagaa gcatcacggg aacttccagg 15180  
 tgcgcggggg gggggggggg gtcaggatcg ctgtgggggg tcaacttctg tccccggaga 15240  
 gtgagggcat gaggcagggg gatgatggga gtgacaggcg tcacgggcca ctgcctgact 15300  
 ccaggcaccg ctccccccc cctccccca ccccttccc tccaccccc cctccacac 15360

acacaacccc tttcgtgca ggctggatt gcggacgccc aggccacagc cccgccagcc 15420  
 aggaccgagg aggaagatga cctcatccac accaaggcta agagggtgga gcccaggac 15480  
 ggcacctccc tctgaccgt gccaaaggca ccagcttcg agccaagggg gccgggagge 15540  
 ggggccatgg tgtcagtggg cggggccacg ttcatggtgg gcgacagcgg ctacatgacc 15600  
 ctgtgacctt gaagtcactg ccagtctata cttcaggctg aggtcacttc ctgtctttaa 15660  
 ataattcaaa ctcaacaatc ctgtgcctgt ctgtatgcaa atgtggtcac aaatattcaa 15720  
 ataaaatgca atgctatgc t 15741

<210> 65

<211> 26915

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Targeted Il7ra allele, genomic DNA (total: 26915 bp)

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(184)  
 <223> Mouse Sequence  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (117)..(119)  
 <223> Start Codon  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (185)..(310)  
 <223> Human Genomic Fragment 1  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (311)..(5528)  
 <223> Hyg Self-Deleting Cassette  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (317)..(350)  
 <223> LoxP1  
 <220>  
 ><221> misc\_feature  
 <222> (5458)..(5491)  
 <223> LoxP2  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (5529)..(22634)  
 <223> Human Genomic Fragment 2  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (22635)..(26915)  
 <223> Mouse Sequence  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (25217)..(25219)  
 <223> Stop Codon  
 <400> 65  
 acagagctgg tttgggtctc cctctctctc attcacttgc acatacaagc gtgcttcttc 60  
 tctattcttt ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctccagaatga 120  
 tggctctggg tagagctttc gctatagttt tctgcttaat tcaagctgtt tctggagaaa 180  
  
 gtggctatgc tcaaaatggt gagtcatttc taagttttct tatggatttt ggattatctg 240  
 tagcatggtt tcaggttatt cagttcccta acagacctga gtcaggcact gggtttgaat 300  
 gcagtttgag gtcgagataa cttcgtataa tgtatgctat acgaagtat atgcatggcc 360

tccgcgccgg gttttggcgc ctccccgagg cgccccctc ctcacggcga gcgctgccac 420  
 gtcagacgaa gggcgcagcg agcgtcctga tccttccgcc cggacgctca ggacagcggc 480  
 ccgctgctca taagactcgg ccttagaacc ccagatcag cagaaggaca ttttaggacg 540  
 ggacttgggt gactctaggg cactggtttt ctttccagag agcggaacag gcgaggaaaa 600

gtagtccctt ctcggcgatt ctgcccggagg atctccgtgg ggcggtgaac gccgatgatt 660  
 atataaggac gcgccgggtg tggcacagct agttccgtcg cagccgggat ttgggtcgcg 720  
 gttcttgttt gtggatcgt gtgatcgtca cttggtgagt agcgggctgc tgggctggcc 780  
 ggggctttcg tggccgccg gccgctcggg gggacggaag cgtgtggaga gaccgccaag 840  
 ggctgtagtc tgggtcccg agcaaggttg cctgaactg ggggttgggg ggagcgcagc 900  
 aaaatggcgg ctgttcccga gtcttgaatg gaagacgctt gtgaggcggg ctgtgaggtc 960  
 gttgaaacaa ggtggggggc atggtgggcg gcaagaacct aaggtcttga ggccttcgct 1020

aatgcgggaa agctcttatt cgggtgagat gggctggggc accatctggg gaccctgacg 1080  
 tgaagtttgt cactgactgg agaactcggg ttgtcgtctg ttgcgggggc ggcagttatg 1140  
 gcggtgccgt tgggcagtgc acccgtacct ttgggagcgc gcgccctcgt cgtgtcgtga 1200  
 cgtcaccctg tcgtttggct tataatgcag ggtggggcca cctgccgta ggtgtgcggt 1260  
 aggcctttct ccgtcgcagg acgcagggtt cgggcctagg gtaggctctc ctgaatcgac 1320  
 aggcgccgga ccctcgttga ggggagggat aagtgaggcg tcagtttctt tggteggttt 1380  
 tatgtaccta tcttcttaag tagctgaagc tccggttttg aactatgccc tcggggttgg 1440

cgagtgtgtt ttgtgaagtt ttttaggcac cttttgaaat gtaatcattt gggteaatat 1500  
 gtaattttca gtgttagact agtaaattgt ccgctaaatt ctggccgttt ttggcttttt 1560  
 tgttagacgt gttgacaatt aatcatcggc atagtatc ggcatagtat aatacgacaa 1620  
 ggtgaggaac taaacctga aaaagcctga actcaccgcg acgtctgtcg agaagtttct 1680  
 gatcgaaaag ttcgacagcg tgtccacct gatgcagctc tcggagggcg aagaatctcg 1740  
 tgctttcagc ttcgatgtag gagggcgtgg atatgtcctg cgggtaaata gctgcgccga 1800  
 tggtttctac aaagatcgtt atgtttatcg gcactttgca tcggccgccc tcccgattec 1860

ggaagtgctt gacattgggg aattcagcga gagcctgacc tattgcatct cccgccgtgc 1920  
 acagggtgtc acgttgcaag acctgcctga aaccgaactg cccgctgttc tgcagccggt 1980  
 cgcggaggcc atggatgcga ttgctcggc cgatcttagc cagacgagcg gtttcggccc 2040  
 attcggaccg caaggaatcg gtcaatacac tacatggcgt gatttcatat gcgcgattgc 2100  
 tgatcccat gtgtatcact ggcaactgt gatggacgac accgtcagtg cgtccgtcgc 2160  
 gcaggctctc gatgagctga tgctttgggc caggactgc cccgaagtcc ggcacctcgt 2220

gcacgcggat ttcggctcca acaatgtcct gacggacaat ggccgataa cagcggatcat 2280

tgactggagc gaggcgatgt tcggggattc ccaatacagag gtcgccaaca tcttcttctg 2340

gaggccgtgg ttggcttcta tggagcagca gacgcgetac ttcgagcggg ggcacccgga 2400

gcttgcagga tcgccgcggc tccgggcgta tatgctccgc attggtcttg accaactcta 2460

tcagagcttg gttgacggca atttcgatga tgcagcttgg gcgcagggtc gatgacgacg 2520

aatcgtccga tccggagccg ggactgtcgg gcgtacacaa atcgcccgca gaagcgcggc 2580

cgtctggacc gatggctgtg tagaagtact cgccgatagt ggaaaccgac gccccagcac 2640

tcgtccgagg gcaaaggaat agggggatcc gctgtaagtc tgcagaaatt gatgatctat 2700

taaacaataa agatgtccac taaaatggaa gtttttctg tcatactttg ttaagaaggg 2760

tgagaacaga gtacctacat tttgaatgga aggattggag ctacgggggt gggggtgggg 2820

tgggattaga taaatgcctg ctctttactg aaggctcttt actattgctt tatgataatg 2880

tttcatagtt ggatatacata atttaacaa gcaaaaccaa attaagggcc agctcattcc 2940

tcccactcat gatctataga tctatagatc tctcgtggga tcattgtttt tctcttgatt 3000

cccactttgt ggttctaagt actgtggttt ccaaatgtgt cagtttcata gectgaagaa 3060

cgagatcagc agcctctgtt ccacatacac tcattctca gtattgtttt gccagtctt 3120

aattccatca gacctcgacc tgcagcccct agcccggggc ccagtagcag cacccacgtc 3180

caccttctgt ctagtaatgt ccaacacctc cctcagtcga aacctgctc tgcacccatg 3240

tggctcccat ttatactga agcacttgat ggggcctcaa tgttttacta gagcccacc 3300

ccctgcaact ctgagacct ctggatttgt ctgtcagtgc ctactgggg cgttggataa 3360

tttcttaaaa ggicaagttc cctcagcagc attctctgag cagictgaag atgtgtgctt 3420

ttcacagttc aaatccatgt ggctgtttca cccacctgcc tggccttggg ttatctatca 3480

ggacctagcc tagaagcagg tgtgtggcac ttaaacacta agctgagtga ctaactgaac 3540

actcaagtgg atgcatctt tgtcacttct tgactgtgac acaagcaact cctgatgcca 3600

aagccctgcc caccctctc atgcccataat ttggacatgg tacaggtcct cactggccat 3660

ggtctgtgag gtctgtgctc tctttgactt cataattcct aggggccact agtatctata 3720

agaggaagag ggtgctggct cccaggccac agcccacaaa attccacctg ctcacaggtt 3780

ggctggctcg acccaggtgg tgtcccctgc tctgagccag ctcccggcca agccagcacc 3840

atgggtacc ccaagaagaa gaggaaggig cgtaccgatt taaattccaa tttactgacc 3900

gtacacacaaa atttgctgc attaccggtc gatgcaacga gtgatgaggt tcgcaagaac 3960

ctgatggaca tgitcagga tcgccaggcg ttttctgagc atacctggaa aatgcttctg 4020  
 tccgtttgcc ggtcgtgggc ggcatggtgc aagttgaata accggaaatg gtttcccga 4080  
 gaacctgaag atgttcgca ttatcttcta tatcttcagg cgcgcggtct ggcagtaaaa 4140  
 actatccagc aacatttggg ccagctaaac atgcttcacg gtcgggccgg gctgccacga 4200  
 ccaagtgaca gcaatgctgt ttcactggtt atgcggcgga tccgaaaaga aaacgttgat 4260  
 gccggtgaac gtgcaaaaaca ggctctagcg ttcgaacgca ctgatttca ccaggttctg 4320  
 tcactcatgg aaaatagta tcgctgccag gatatacgta atctggcatt tctggggatt 4380  
  
 gcttataaca cctgtttacg tatagccgaa attgccagga tcagggttaa agatatctca 4440  
 cgtactgacg gtgggagaat gttaatccat attggcagaa cgaaaacgct ggtagcacc 4500  
 gcaggtgtag agaaggcact tagcctgggg gtaactaac tggctgagcg atggatttcc 4560  
 gtctctggtg tagctgatga tccgaataac tacctgtttt gccgggtcag aaaaaatggt 4620  
 gttgccgcgc caictgccac cagccagctt tcaactcgcg ccctggaagg gatTTTTgaa 4680  
 gcaactcacc gattgattta cggcgctaag gtaaatataa aatTTTTaag tgtataatgt 4740  
 gttaaacctac tgattctaata tgtttgtgta ttttaggatg actctggtca gagatacctg 4800  
  
 gcctggtctg gacacagtc ccgtgtcggg gccgcgcgag atatggcccg cgctggagtt 4860  
 tcaataccgg agatcatgca agctggtggc tggaccaatg taaatattgt catgaactat 4920  
 atccgtaacc tggatagta aacaggggca atggtgcgcc tgcaggaga tggcgattga 4980  
 tctagataag taatgatcat aatcagccat atcacatctg tagaggtttt acttgcttta 5040  
 aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg aaacataaaa tgaatgcaat tgttgttgtt 5100  
 aaacctgccc tagttgcggc caattccagc tgagcgtgcc tccgcacat taccagtgg 5160  
 tctggtgtca aaaataataa taaccgggca ggggggatct aagctctaga taagtaatga 5220  
  
 tcataatcag ccatatcaca tctgtagagg ttttacttgc tttaaaaaac ctcccacacc 5280  
 tccccctgaa ccigaaacat aaaatgaatg caattgttgt tgttaacttg tttattgcag 5340  
 cttataatgg ttacaaataa agcaatagca tcacaaattt cacaataaa gcattttttt 5400  
 cactgcattc tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gctcgaata 5460  
 acttcgtata atgtatgcta tacgaagtta tgctagtaac tataacggtc ctaagtagc 5520  
 gagctagcaa tttcccacat attcagtcatt ttttttaaat gtttaaccac catgacaggg 5580  
 ggcaggggat caatactatg ggtggtttat aagacctcag tattctcaag aaggaatgca 5640  
  
 tttcactccc aagtgtagat cttaaagtgt gaatgattac tctgctctta caaaaagaat 5700  
 gctcatgtag atgctatgac tgtacttgta ggaaaatgct caaagtaatt ttacctgtc 5760  
 aggagatcaa actggattca tttgtttga ctttttaaga aatcctgaaa gcataacttt 5820

caggataagg taatgtacag aagcaatagc tttgtcttca gtgaccagtg ctatatacctc 5880  
 agcacctaaa tcagtggcta gaatatagta gacatccaat aacttttgaa agtgttttca 5940  
 aaatacttta gttttgagag atttatgtga gattttaagt aaataactga ctagagaaaag 6000  
 atctaataga gtttactcat tgaataacac tgaattgcct ccacaccaac aaattggcca 6060  
  
 tatgtaataa ttctttttgg gatctaaaaa acttagtacc gagaagccaa ccctgcccac 6120  
 acataaacac attgtaatta taacaaaact aggcagaagc ttctaacagc agcaggaggc 6180  
 atgtgggaat ttagaccatc aacttgctcc tgcaaattaa gccctttctc tttaaagatt 6240  
 aaaaactatt tggctataga caatatcaaa cacatcagcc taatgactca gcttatgcat 6300  
 tttgagtcat gtaattacga aggatggaaa tcctagaat tttctcatta agggaattgt 6360  
 cagagagttt gacatTTTTT acagtatatg actcacttta tgggggatga ttattattct 6420  
 atgctaaact ttgccttggg tttccacaaa gactgatggg aggcaggaaa cataaatctt 6480  
  
 actctctttc atgcatccta tactcactag ttaccctgg tgatcatact attttaaaa 6540  
 tataaagaa tgctagtga aagctgggtt ttactccaa ctttttaagt ttcagatttt 6600  
 ttagaagatg tataattacc ctattcacat gattacgtca aaatacttcc cagtttgggg 6660  
 tataggaatt cacattcagt tgctgcttgt tgaagtgt caatttctg atcatcacia 6720  
 ggatgatcaa gagaagaaag ggatactttt taaaaatcca aatcatttac actattaatc 6780  
 aactaactcc attcagtagg aagaagactt ctagatgaca ctggcttgcc tatgatacat 6840  
 attccacaca atttaaattt ttatggataa atatgtctag atacctattt aaatatgaat 6900  
  
 aatattaatt attgagcatt taaagaataa tagattaact cattattcaa aagctctatg 6960  
 taatttcaa accatagtaa ttataacacc gtcaattgac ataaactttt taaagagaag 7020  
 ctcaaagtgt tcatgtatat tttcagaatt agaattctta ttttacctt tcatctacta 7080  
 tttctcagaa aatattatac tcatagctaa tcctattaa atccttactg tgttctaagc 7140  
 tacctctttg taaatatcca ttcagtgatt gctcatagca cgagtttaca tattagaaca 7200  
 catgtcttag agaagttgcc tacctgacag aggaccacag gtagagtatc cagaatttaa 7260  
 acgcacatct gtccagctct aacaccacag gtcttaacca ctgtgtacat taactactct 7320  
  
 tagccaagaa tttttcagct cacgtcatgt agaatatct ttttgtaaaa tgccatcaca 7380  
 ttttataagt cattgaaggg aatttttctt ggttacaag caactctgcc ccataatac 7440  
 tactgaaaag ccagtgagct gcttctaaa acacagccat tttaggtgca ggaaacagtg 7500  
 tataaatggc tcattgtata ttgtatgctt tgccagactg agtggcagtg ggagtccttt 7560  
 gttatgtggg tgctgacatc tgctagagtg tgctgtctct attgaagaat cgtgaagaca 7620  
 aagccgaccc acaggatgtc tgaatccaaa taataatata tgttctgtgt atagaattgg 7680

tggagagaa aatgtcagga cagtgtgagg actgccatgt aaggtcagaa cactgcatt 7740  
  
 tagaaagcta cactgcaca gggaagaaat ctaagtctac aaaattagtg ggctgtctct 7800  
 cattatttcg tgetgtcatc agaaggaggg ccataacctg ctgaaactac ataaagagct 7860  
 tttgctgggtg gcagaactgt gaactggatg gattctggga atggccagaa aaacaaatgc 7920  
 ctgtggttgt gagcagtgc cacacccatg gtctagctag ggctgtttga gatttgttgc 7980  
 tttgactgaa ccaacctgtc attcaactgg ttggtccatt cacagtccgc tttattaact 8040  
 ttcccathtt ccctactgag ttatttaagt aaagaaagt ctattcggac agcccttgg 8100  
 ctctgggaca atcaactggg atttgatttt agtatattct gtctccagt taaagccttg 8160  
  
 gaagcatcta atttctagta ctgatgaacc aaaaatacat ggaagcagtc ctaggctcac 8220  
 acttagcac tctgagaatg gctttgctta ctccagattt tctcaggtcc cagtgggtgt 8280  
 atattttctg acatatttat tccagcctca ctttctatca tgtaaaacat acatacaaaa 8340  
 tgtagatttc attataggtt ctacaaaaca gcttaagaaa ccaataacta tgtgtgacag 8400  
 atcacacttt ccaaaagtaa tagcaaaaaa aaaaaaaatc tggttcccca ctttcttcca 8460  
 gcatctgct agaatctatc agatactgcg tctatagaag aatctataag aacagaagca 8520  
 gtatgtacaa cattcacagg aagtttcacc aaatcggagt cctgccagat ctaatttttt 8580  
  
 ttccctaate acgtttgtct cagtcagtag cttaagacaa tggaaataat cagtgccact 8640  
 ttaattggg atgccttttt aggcaaggga aagtgcctc ttaaaaaagc aaaattctga 8700  
 ctgcaagata gctatcattg tcttctattt aagacaaaaa aaactactagg gagggataaa 8760  
 attatgattt gtaataaagt gaaaagtgag attaggtagc atggggataa tggaaataaa 8820  
 gtgtctcttc ttigaaataa tatgaacaat caatgtaaca aatgtagcag aaaaaactcc 8880  
 agtttaata cagaaaagaa tgtgttcaat gcctctggtt ctttaactca gaaatatttg 8940  
 gaggttactt actcattatg atggattttt tttttctatt ggaaaactct gttagcattg 9000  
  
 agcgtttttg tttttgttt tttgttggtt ggttggtttt gaagcatttt tcttgccttt 9060  
 gcccttgggc ttttcttctt tgaatactac ataatccatt actatttcat gctgccaca 9120  
 gagtctgcta ttttattaag gtcatgcatc atttcaaaag gatgcattta tttgtttcat 9180  
 taacagctgc atgtttgttc ctcccagga gacttgggaag atgcagaact ggatgactac 9240  
 tcattctcat gctatagcca gttggaagtg aatggatcgc agcactcact gacctgtgct 9300  
 tttgaggacc cagatgtcaa catcaccaat ctggaatttg aaatagggtg agggatggtg 9360  
 gttttaatgg ttgcttagac atcctctgtc tctcttttca tatgctcttt ttaatagcca 9420

caaaagaaag aatatgtggc ctaattaaca aatgttaaca tctaaggaat tcccaaaggc 9480  
 ctctgaaac tcctgtctct tcaccaaaaa cactcataca aatctctct caccggtcag 9540  
 ctttcagacc ctgagactca gtcaaatgat gctctggatc ttggggatcc cacatccctc 9600  
 ccaacttcat atcagaatit aaatctgctg tctctataca cacttctcac caaaaatctg 9660  
 ttgcccac acgagacaat ccagtgtctt caagtgtcat ctgagagtta aactgccttg 9720  
 tttccaatcc caataccagt gcttactagt tttttgacct agagaaagt atgtaatgta 9780  
 tctatgcctc agtttctca cctgtaaaat gagataacct gcctcacagg aaggctgtga 9840  
  
 tggtaaata atttcatcat ataatcatt ccaaatagtc ggccagtga taacagtaa 9900  
 tggggaagca acattaaatt ataattctgt gaatattgac ctaacttcta ccatcttgac 9960  
 acaatttgac ttcagatgat cctctcaatg taattttcc aaaaatccac aggaataagt 10020  
 tggcattttg tttcacaagg tctcacagaa aagacaaagg aaaagagtct ggtttgaaag 10080  
 tttactaaag gtctcagga actttatctt ctcttctcc ttcattcata agtcatctct 10140  
 tgttgccaag ggttactatc tctggtgatt tgagaaacta ctctagcttg aaattctgac 10200  
 ctgaggctat ctccaaatc atatccgaat gacctacttt ttagttagt tcttagtgag 10260  
  
 caaagtaaat caagatccac cagtagtaat agaaggcttc ctacattcca tagacactga 10320  
 gacaattctc cacagtctat agtccaaaca agccctgaat tccagttttt gtcaatttat 10380  
 gggagcttcc tgcactatatt tatggagtgc tttctgctgc agtccttaga taaacatgct 10440  
 gttggacttg agtagtctac tgtgttctct gtctgcctct gttcacttcc ctaacacatt 10500  
 ttccaggaat aaaatatgtc aaaagaacct gaaccagttc gatgtccaca atctaggctg 10560  
 gaaatggatt gcaataaac agccataaca actcattcaa acaaggcact cattttcatg 10620  
 ggcaaatcac tctcccacac ggaggtttga ctttgcttc ttaaccagc tggctggtgg 10680  
  
 gctgagtgtt catcctggtt tctcttgcc aagctgaggt tgacctttct gttcacttcc 10740  
 attcacacca tatttgacca cttcttgcc cactcaaca tacttacct ttaacatctc 10800  
 tcttgacttt tctgtcata ttgtaactg tccagagcct cctctatttg ggttttccaa 10860  
 ttggattcag atatttcagt tggaaaggga ctgccttaag aaagaacgt tttcagtgga 10920  
 aaatatatgt atgagctctt taatagatga actcctggag ttcagagccc ttaaaaggat 10980  
 gccagtttc acaagacagc catacgttca tccttgattg tccattgctc attaatcca 11040  
 ttctcaaaat catgggaatg agctgagaat accattttag atctcctta aattccaac 11100  
  
 agtaccagaa acttctaca ggttggggcc tgaattgga tatttcacac atacttctct 11160  
 tacaatatata ttctatactc aagaattgaa ctaaaagtta ttgtcctagt ttctccacat 11220  
 cccatgttta ctaaaatcc agaaatggga ccccgctccc agtctcccct tctatattta 11280

ttatcaaat cgggacaaca ttaccatctt cagatctttc cacctgatgt ttgtcctaag 11340  
 cttattccct ggtatctgtc tagcttacc aaaattcgg tttttatfff tatcctgttc 11400  
 caagtggga aagcctatct accccaacaa ggaacacaac tccctagtaa ctttgagaca 11460  
 cacacacaca tacacaccta ctctttaaag cctaacaat cgcacactct aaaagatagc 11520  
  
 agttaacaaa agtaacgatt tgggagaaca gttttaagga atgtcccaa aataatcaat 11580  
 acatttagcc agttaattaa cttaacattt cttaccaat ctctagtttt catgactgta 11640  
 ggagcttaac cagtcactct cagaccacaa taaccaaag gtgaaagatt ctgtaacaaa 11700  
 agctaggga ctctcccctg catttaacct cctggccagc tcaactgaag ccagacaaac 11760  
 aggttctctt ttttgtgcag agtccaggaa ccattctcga aaggactcat ttgagacat 11820  
 gcagagaaga gtgtacacac atccagttca ccaagggaag ccaacacaca ttgtgggttg 11880  
 taggtagtaa aaggccttcc tagaacacac tccttaggat ttaaacaaaa ttacatcggt 11940  
  
 taatgaaag aattctttca tatacgaacaa cttaccaga ggaacttttc tctgcccag 12000  
 atcttactt ccaatttgac ccagttatac ctctttagag ctatttggct gagcttaaac 12060  
 agcacatagg aaaaacaat ttgtaactgt gtttatcaca gaaggagaaa attaaattta 12120  
 gggttggga aggaaaataa ccctatgata ttacttttat tctacctta caatgagaat 12180  
 atataccttt gttacttctt taatttttac attatttact tatttttctt tgctttcttg 12240  
 tttgattaca atgcatttta ggggtaaaat ttatgtgtgg taaaatgcac aaaaattaag 12300  
 tgaatttga gaaatgtcta tgacctgtag ccattccaat ggtaagata tagaacttat 12360  
  
 ttttccccta gaaggatgct tcatgttctt ttccagtcaa tcttcatacc ccaggagcaa 12420  
 tcataattct caattctatt accctttggt ttttgccagt ttctgatagt tcttattaat 12480  
 agaactctt ttattctttt ctgtcttctt tcatttaacc agtgtttgtg agagttagcc 12540  
 atgttgatgt ccactcata gctcatcttt tcaattgcta agtagtaatt ccactgtatg 12600  
 aatataccac aaatttttaa ttctttctct tcttgatgaa catttgtgtt ttttcaagtt 12660  
 tgagactatt attttttagg ttgctgttca cattcttga caaatcagtt tgtgtatata 12720  
 tattttcatt tttctgggtt ataaaacctc agaatggaat tgctgtgtca taaggtaagc 12780  
  
 atgtatctaa gtttataaga aaccgccaa cagtttttca aagtgttat accattctac 12840  
 tctcttcca gcatgcatg agagatatac atcatttga acgtttgact ttgggatagt 12900  
 atctcgttag gtttttaatt cgcatttgc aaataacaaa tgttgagcag cttttcatat 12960  
 acttggctt ttgctgtct tctttggct agtatctgtt aaaagcactg agttatttgt 13020  
 ccttttgtta ttgctggata tgagttcttt atacattctg tatacatttc ctttgcaga 13080  
 tagatgtatt gcatctattt tctattctga agtttgccat tttattttct tactggtgcg 13140

ttttaataag caagagtttt tttttatfff gatggagtct aatatatcat ttatfffctt 13200  
  
 ttatatgtag tgctfffgt atccttgcta agataactff gcctactccc aaagtggga 13260  
 agatafffte tcatgfffte ttttaaatgt tctacagfff tagcctfffat atttagfff 13320  
 ttttaattatt attatactff aagttctagg gtacatgtgc acaacgtgta ggfffgttac 13380  
 atatgtatac atgtgccatg ttgggtgtct gcaccgatta actcgtcatt tacattaggt 13440  
 atatctccta atgctatccc tccccctcc ttccacctat gactggccct ggtgtgtgat 13500  
 gttccccctc ctgtgtccaa gtgctcttat cgttcaattc ccatctatga gtgagaacat 13560  
 gcagtgtfff atfffvtgct cttgtgatag ttgctgaga atgatggtff ccagcttcat 13620  
  
 ccatgtccct ataaaggaca tgaactcatic cttfffatg gctgcatagt attccatggt 13680  
 gtatatgtgc cacatfffct taatccagtc tatcattgat ggacatffgg ctgggtcca 13740  
 agtctffgtct attgtgaata gtgctgcaat aatcgtacat gtgcatgtgt ctttatagca 13800  
 gcatgattta tactcctffg ggtatatacc cagtaatggg atggctgggt caaatagtat 13860  
 ttctagctct ggatcctffg ggactcgcca cactgtcttc cacaatggtt gaactagfff 13920  
 acagtcccac caacagtgta aaagtgttcc tattctcca cattccctcc agcacctfff 13980  
 gtttctgac ttttaatga tcaccattct aactggtgtg agatggtatg tcattgtggt 14040  
  
 ttgtatffgc atffctctga tggccattga tggctaatat ccagaatcta caatgaactc 14100  
 aaacaaatff acaagaaaa aacaacaac cccatcaaaa agtgggcaaa ggatatgaac 14160  
 agacacttct caaagaaga catttatgca gccaaaagac acatgaaaa atgctcatca 14220  
 tcaatggcca tcaagaaaac gcaaatcaaa ttgtgtffat ttgtffctct tgtcttatgc 14280  
 attggctaaa acctcctgta caccactgaa tagaaatggt gaaagtggat attcctgtcg 14340  
 tgtctggctc ttagggaac aattcatgtt cacaatffca gcactaaata tgatattaac 14400  
 tataggctff tglaaatgct ctttatcaga ttgaggaagt gtctffctat ttcttatttg 14460  
  
 ctgtgagfff ttaacatgaa tagatgcatt catgttatta aattatgctt tgaatgcatt 14520  
 gattgattat aaccaggffa tttatgtctt ctagtctgtt aacatggcaa attatattga 14580  
 ttaatfffvg aatctffaac ctgctffggt ttctgagat gtgcctact ttataattat 14640  
 gtattaaaa tagtgtgffa gtatffctt gtgaaagfff gcttatacat ttttgaggga 14700  
 tattgtctca tcaactctt ttctcaata tttggccag gtttgggtac caggattaag 14760  
 ctagcttcaa aaaataggtt gagaagggtc attcctcttc cagtttctaa aataatffgt 14820  
 gtcagattga cactatffct ttcttatac atttgataga atttaccaga atataacat 14880

caagcataga gttttctttg gggggaagt tattgataat aagtttaatt tctttgagag 14940  
aatataact gttgaaatat tccatttcta tgtgggtcag atttactaat ttgtgtttat 15000  
aaaaacattt tcattacatc taagttatta tatacattaa aatagcattt aaaatttctt 15060  
tattatactt ttaacatctg catgttctat agtgatatct cctcttacet tccagatatt 15120  
agtaatttat atattttgtt ttcttaacca ctcttgttag gggtcaccag ccaaaattac 15180  
ctataaaaat ccattacgtt acccatcaag tatatgtgat attatgtata taacccttta 15240  
tactatgtta tcattttctt taacactttt tttaatcaat attttttaca gctcttattt 15300  
  
cttacaataa ttctatgga acatcaaaaa aagcaattac tttttaatct aaacaaagta 15360  
tttgttttcc agtgatcaat tataaaaaata tagaaatttc ccataatttt ataaatgt 15420  
cttgactatt tcaggttcaa ttgcatctaa ttctaagtaa atcatcacta agtatcatag 15480  
cagcagaag ccataagatt ttaattcatt atctctcatt cctgaacatg cctccactca 15540  
cccaccaca tacctatgaa cagagttaa gtcaaacata catcaatgtg catatgatac 15600  
tattccactg catacaggaa ctctacctg aatcaagaca tatcccctt ttattctac 15660  
agtggggccc tcgtggaggt aaagtgcctg aatttcagga aactacaaga gatatatttc 15720  
  
atcgagacaa agaaattctt actgattgga aagagcaata tatgtgtgaa ggttggagaa 15780  
aagagtctaa cctgcaaaaa aatagacctt accactatag gtaagaagtt gtatataaaa 15840  
gtatggttgt cacttttggg ctacctgaaa aactgtgtc tggacattct gtaggttaa 15900  
agtagacaaa tagtggaaac aactggcaat agataatagc taattcccta ctgtaaattt 15960  
ttataataaa tgaaaagctt gaaatttata ctttctgca gtgaaagaat tctgaggatc 16020  
ttcaaaccca ggtgtgaaag atagtgtttg tgcaaaccta catgaagtgg ctaactggag 16080  
ctgggcttcc tgtcatccat cacaggtgtc ctttcttcc ttatctgtcc tttcttctt 16140  
  
tacctgtcct tctcccaaat tcttgtggt cttctcecca aatccccaca acattctgag 16200  
taagtttagc taacttatca agttatttta aaaagcatat atgccttctc tattagttag 16260  
agttttctac aaaaaaaaaa gggaatcaat aggaggatag atagatagat cattgatagg 16320  
agagatttct attaagaaat tgacttttgt ggttgtggga actggcaatc gcaaaaaatc 16380  
ataaggcaag ccagtaggct agaaattcag gaaagagtgc agtattgagc ctaaattccg 16440  
cagggcaaga aactcaagca gattttctgt attgtactct tgagacagac ttgttcttc 16500  
ttcagggaac ctctgtcttt gctctagagg ctttctactg atgaggtgat gcccaccaca 16560  
  
tcacggaagg caatctactt tactcaaagt ttactgattt aaatgttaac catgtcttaa 16620  
aaatactttt agcattccct attcgtctcc cttcaacce tcaaaaagaa aattaaaggt 16680  
aagagagcaa tactcattag agataagaaa gagtaagaaa cctagctcag ctttgtctca 16740

gttttgtttc actaagatga taaaatagag aggtaaagca gaagttccat gtgtgaacaa 16800  
 ttaacttgtg aaaaggcaaa tgtagtagaa aagagacatt aggcagatgg ctgtgcatgt 16860  
 tggccacaca gaagcagcat tggccatgac cagtgtgggt cctggttagg ggaagagaac 16920  
 tggctttgac aacaacaggg tatctctgag gttataaaaa gttgggttct gatcatttgg 16980  
  
 agatgaggtc cctatggata gggcaccata tctaaagtt caccatttac attgcaata 17040  
 tacattcagt tctctgagag tgagcagaga aggcagaggt tctcagtctt ctgacaaggt 17100  
 cctggagcat caggggagag cccattctta caaaactcca caccagcatg caagccctta 17160  
 catgcacata agcactcaca acacaccaag agcctccagg tgacatctgc cacctccaaa 17220  
 tccccatate ccacatgctc aatgcacttg cagtctccat cccccagcag actgcaaatc 17280  
 tgacatgcct cctccgaacg gcaaggggga gaggtacgta tggtagacac actgctgatg 17340  
 gcataggccc ctttgaagg ggtagtgtga gtctcttggg gctatggcaa gcaccctgg 17400  
  
 acaagcagga agagaggtgg tggaggcatg tctcacgta gcatctcctt ctaggctcta 17460  
 atgggacact tcattaatgg aactaccatt taagtgagtt taaactggat gcttctgatt 17520  
 gagccccaga gccagtgtc cactgccacc acctgcacce tcacttcccc ttgtttaage 17580  
 atcttccaac ccagtaaggc tgaagaggga agcatcctgc cttcccactt ctcttagcag 17640  
 agtagattga tatgattatt cagattgtac aagaatctat tccctctgaa gtattgcttg 17700  
 atgaatgagc cctttttct aatttgctca aagaaatcat ttgagcttga ggaaaactgt 17760  
 ccagagggca cgaggaccag ccgttgtgat atgtaacaag gtagagaaac aaaagctaaa 17820  
  
 tgaagaagag tgagcctcag aatcaagaa ctggatttgg atccctttaa accattttac 17880  
 aggggctga atgtaattaa cttctctgaa attcagtttc cttatcaata tgctggtgat 17940  
 aagtgactat tgtttgaaga cagcataagc aaagcatgca gfacttagga gatgtgttct 18000  
 tccttcaatt cctctattat taaaagatgg gcacagggca ggggcttcag ctgagaaggc 18060  
 cttgttgaga atggaatgga gagcaggaac aagagagagg ggcaaaggca ttgccagcat 18120  
 tctctgttcg gctgttctcc acccaactgcc tttctctctg cttcccteta agtccagggc 18180  
 attttccctt ttgataaact tccccttita caacccatcc aagggtgaaa aacaaagtca 18240  
  
 ttactttttt ttcagtacct ctaaggcaaa gcagcagaaa caggcagtca ccaactacgaa 18300  
 taagtgacta caacaagagc taggccaac tctgccaatgt gggctgcatt ttattgggcc 18360  
 ggcaagtaac ttiaaatccc agctcacact ctaactgagtg aaagtctgat gaaccgcat 18420  
 cttcttgtga acaactgctc ctgagatcag tcatgcaaga agtagcacc ccacccccag 18480  
 acaactaact tcccagctg tgaccaacaa gcagccaaga ggccaggaca gggaagtctc 18540  
 aggaccttcc taggaaatca ataccttct ctgggttgt tctgcctgaa ataataccea 18600

tctccctcca acagcttagc atgtgtggag catttgatac taacagcaac cctgcaaggc 18660

aggaaggcag tagggagagg cccaagagga attcagcatt aaggcagtga gactgacaga 18720

ggggaccccc tgaggacatt ctggaaggtc ttagccaggg ccaggatgca gacccttcat 18780

gtcactgtag ctgagacgag gtgcaaggtt cacagcatat aacctaattt tattacaaga 18840

ataaagactc agagtttaaa tactcctgct ttggggctca ttagtaacaa gttctccaat 18900

attcaaaagg caaagtggat gtgttttagt gtaaaattaa cactagctgc tgtaacaaat 18960

aagcccccaa acatagata tctcaaacac cgtaggttta tttctcactc acatcagagt 19020

caaaatggat gtttctaacc tgcagctggg gcttctccca gcagtattag gggcactttc 19080

catcttgtgg ctccaccgtc tgtaatgcag gactccaagt ggtggaagag gacggagcag 19140

aggagtcaaca catgggtgtg tgtctggccc aggggtggaag tggatgtgca tttcttctgc 19200

ccacctcact cacaaggcca caccccactg caagagaggc tggagaatgc ggactggatt 19260

taaacccaag aagaagaaat ggttttctga atagttggcc atttactgac acaaaaaggg 19320

tcaaagtgac ttgcagagga gatgaatttt aaatactata attatttctt tggctgcctt 19380

ttagacagaa tttatttctt tttcttttcc agttaaacct gaggtcctt ttgacctgag 19440

tgtcgtctat cggaaggag ccaatgactt tgtggtgaca ttaatacat cacacttgca 19500

aaagaagtat gtaaaagttt taatgcacga ttagcttac cgccaggaaa aggatgaaaa 19560

caaatggacg gtatgtagtt caactacatt aataaaataa aaacttatga atgttttcta 19620

ttttgttggc ctagtagtgc atttcccctg ggagggccca acaattttgc tttcaaaatc 19680

taccttctac tgaagaatc tccaatatt ggcccctga aaacctggat ctcccctgat 19740

gcatactctt ctagctctgg ttgttttctt ctgctctaat ttgggtcttc agaatgtttc 19800

tacattagtg agttggataa caatatagat tgaggccaaa ttaatcctct gtattcaggg 19860

gcctcaaaaa gtgtcatgct tagtgccact ttcataggca aatcaggcaa aatgtatctc 19920

tgcttatgat caccaagtcg tagccacatt ctggcttatg agattcatgg gaccagcatg 19980

aggtaaagaa aagaggcata atgtttgcct ttgttttgtt tttattttaa agcccaaggt 20040

ctttgttttt gaagtaacag cttaattttt acccttcata atcaggagag ttacttagat 20100

gctctcttca tgatttgttg aggttggaaat gatttggcag tccctgaaat ttattttggg 20160

gaggaggtgg cagaagagtg gagtgtacca ggttatgaga tttctcttaa cccaccaacc 20220

taacttctgt tctttctgca cctcagagat gaagaagaga tgatgatttc tcttctcaa 20280

giccttctta ttcttctgt cctgtttttt caggccaaga ttggccttgt ttgtttgcag 20340

tgtgatgcaa gatgccactt gcataaatgt aacaactgcc ccaaaccacc tgctccctcc 20400  
 ttctactcac ccacccacc cttgatcctg ccatctttca ttattcatct gaaaattgca 20460  
 ccaattgaaa agcaacttag tggagaaagg aaggattatg aataaatgct gccaggacaa 20520  
 ttagttaact aaaaagaaaa atagataaat tcaataaata catgaatfff ttgagatgg 20580  
 agtcttgctc agtcatccag gttggagtgc aatggcgcca tcttggctca ctgcaacctc 20640  
 cgctcccggg gttcaagcaa ttctcccatc tcagcctccc aagtacctgt gattacaggc 20700  
 acccgccatc atgccccgct aatffffgia tfffftga gctggggfff caccatgttg 20760  
  
 gccaggctgg tcttgaactc ctcacctcag gtgatctgcc cacctcagcc tcccaaagtg 20820  
 ctgggattac aggcataagc caacacgcca gccaaaaatt gttttaatta aaaaaatta 20880  
 aactaatgc ctagccacct tcatataaca acaacaaat accagatgat ttaaggaaat 20940  
 tatataaaag tgaactcta aacaaattag aaaaattata gccaaatgtt tacataatct 21000  
 tgacatgaag aagaacattc taagcatcaa agctgtagaa gaaaagaaag gattgagaca 21060  
 tgcaactaca taaaagtgg aggtttatat atgtcaacac acacaataat caaaaatcaa 21120  
 aatgcaaat taaaagtaa gcttaaatg ccacataaac agctgataga tggttagtat 21180  
  
 cattaataga taaaggactc ttataaatca ttaaaaaaac aaatcacaca atagaaaaat 21240  
 gagcaaaaaa attgggaaaa atctcataaa gtatggaata gataaattca ataaatata 21300  
 gaaaatgaac taattatcaa ataaatacag atataaatag caatggactt ctttttatct 21360  
 gtcaaatga tagagtggtt ttttttaat cttaaagata atacctgtg tggtagagac 21420  
 ttttgtctct ttatcactat tcacaatgta aaatggcgtc tttctggaga gaaatgattc 21480  
 ctgctcacta acctaaccta acctttcatc tccccttaat atgtgaaagg atagagagaa 21540  
 aagaagaaga tattgaagtg tggaaaggga gatcctgggc agtgcctaac tcacctgaat 21600  
  
 aagaccate atttcaetct cctccttgac cactcacaac atcctttata agctcagatt 21660  
 ctgtccctaa ttttctgtt gactccttta cgtatcagag ctccttattc taacaaatac 21720  
 gagacaactt cagagaatgc ttatgggact aaaggaatcc caattgaaat gatttgggag 21780  
 atttaggcaa cacctctttt cccatcctaa gaatgtaact gcaacttact ctctagcatg 21840  
 tgaatttate cagcacaag ctgacactcc tgcagagaaa gctccaaccg gcagcaatgt 21900  
 atgagattaa agttcgatcc atccctgatc actatfttaa aggcttctgg agtgaatgga 21960  
 gtccaagtta ttacttcaga actccagaga tcaataatag ctcaggtaa gaaatggtgt 22020  
  
 agagtttttg ttcctcaga gtgctttgca tgtcaaagtg tgggagcaag tgagaggaag 22080  
 atgttgaaa ctaacctgca aaataggaca ccttggagg gcaactttac actttctttg 22140  
 gagaatgact tgctgtctgt ctttgcgct tttgtgaaga acaaggaagc agagggagtg 22200

gggtccttat tagctgagaa ttagtacaag ccatctgtat tcctggaagc tgccatacat 22260  
 ttgaaacaaa atccccacc actacgtcca gttaaccaat ttagcctggg accccaatgg 22320  
 ctgctgtctc taaggccctt ttaagaagca cctttattgg tgtcaggtat gcaggcaagt 22380  
 gcggctgtcc taigtctcct tttccagaag gatgaagatg tctttgggac tggaaactgag 22440  
  
 aatgtgtagg aactgagaca tctctcctt aaaatttga acaggggtga acatccctct 22500  
 catcatctcc tgetctggct tcttttcctt ggtagaaagt caagaaggga agagagcatt 22560  
 ggtacctttg atgctagatc acgtttacat ttcaagtggc agatgctctg gccttggtca 22620  
 cccaagtcaa tgcccaagta gctgatgttc ttcccactgt caccgagatc agctcaactc 22680  
 tttctctcta tcaaagaact gtttctaaga aacaataagt gagacatgtt attaagtaaa 22740  
 atcaaacctac ctaaatata taccacact ttatgcttac tgaatgctaa ccgtgatctc 22800  
 tccttatatt ccaggaggat gggatcctgt cttgccaagt gtcaccatc tgagtttgtt 22860  
  
 ctctgtgttt ttgttggtca tcttagccca tgtgctatgg aaaaaaggt gattttcttt 22920  
 agtaaacaaag agggttattt gtggagcccc agaaaagcag gactcaggtc ccatctagaa 22980  
 aagtttaaaa taacagactt gacatttcaa gaattatagt agcaaatata tgccctccta 23040  
 tttttagatc ccagtcaatt taccatagtt gatttcagaa gaggcaaaaa tatacact 23100  
 agacataaga caaacaatat tgcacaaata ttaatagtgt gtgtgtgtct gtacacatgt 23160  
 gcatctgtgc attgcatgtg tttgtgtatc tgtgtctgtg tatatacaca tgtgtgtgtg 23220  
 tgtgtgtgcg tgcgtgtgtg tatatgtgtg tgtgtgtgtg tgtatgtgtg tatgtgtgct 23280  
  
 gggtctgtct gtttgtttat ctgtacatat atggttgtgt tcatgtgtgt atacatgcaa 23340  
 atgtgtgctg gcctacaggc agccaaactc aacacatatt atttattca attatcttcc 23400  
 acctgtctc ttgatgcagg gtcttccact aaacatgaac cttaccacc ctgtcagatt 23460  
 aattggtcag taaactctga gtatctgtct gcctccacca ctccacatat catagagtta 23520  
 cagatacatg ttatcataca ttgctatcca aactcagttc ttcaaaattg tatgacaaga 23580  
 ggttttattha ttggattatt tcctaggcc atgacgcccc cccccaaaa aagaattctt 23640  
 taagaagtgt tttccaaata ttttttccac agcctcctaa aggacttaga ggtgattacc 23700  
  
 catgctaaca tggagtctat ttgatctcat gactttctgc acacaaattc acatgatttt 23760  
 tgtattttgc tctgtggtag aacctgccc tgtgaattac tcagtgttct aggaagtgtc 23820  
 cctcggaat tttgtattcc taggaccaa agtgctctaa tttgaaaaac gctaccataa 23880  
 aataattttc ttgaatagct tagaacgtat tccaatttc cactggaatt aaagtaaac 23940  
 ctttacttcc agtaagaca gtggataaga tgacaatacc aacagtgagc ataaaagacc 24000  
 aggtctcatt gtagctccat ataacacca atactgctc cctgcaaacc tcaactctcg 24060

ctttagggta ctttgcaaca taattacatt gtctcattca caatagatcg ttagcaagga 24120  
  
 gctctgttct atccactcct taaaccaaga gcatgatact gtcagagaaa ataaggtgtt 24180  
 tgtccagtaa cagaaatgtt ttcacaatct acctcaaata aggtgaaaga gttgtttgtg 24240  
 tgccctctcc ttctgccgtt tgtttcaagt atgaatgttc tctggtttta ggattaaacc 24300  
 tgtcgtatgg cctagtctcc cccatcataa gaaaactctg gaacaactat gtaagaagcc 24360  
 aaaaacggta attgcttgag gtggggaaag aaacaccata atgttgaaat cttagtctaa 24420  
 gaatgattaa gactgacact caacttacgg tcttttatat atcacataaa tgaagtccct 24480  
 tttaaagactc tgaagaataa agccaagata tgccacaggg cagggggttg gggaaaaatc 24540  
  
 aatatttact tcaaagttgg agtatcacag ctcagtcaga agtgaagcca actgtcattt 24600  
 tttcacatcg tgtgtcaatt ttacaagaaa gtttcgtaaa cgttttagtt tcttgaatca 24660  
 aatgtatage agcgcctctt tgccacgect ctaacgettc tgcccttctc tgcagagtct 24720  
 gaatgtgagt ttcaatcccg aaagtttctt ggactgccag attcatgagg tgaaggcgt 24780  
 tgaagccagg gacgaggtgg aaagtttctt gcccaatgat cttcctgcac agccagagga 24840  
 gttggagaca cagggacaca gagecctgtt acacagtga aaccgctcgc ctgagacttc 24900  
 agtcagccca ccagaaacag ttagaagaga gtcaccctta agatgcctgg ctagaaatct 24960  
  
 gagtacctgc aatgccctc cactccttc ctctaggtcc cctgactaca gagatgggta 25020  
 cagaaatagg cctcctgtgt atcaagactt gctgccaaac tctggaaaca caaatgtccc 25080  
 tgtccctgtc cctcaacct tgcccttcca gtcgggaatc ctgataccag tttctcagag 25140  
 acagcccatc tccacttct cagtactgaa tcaagaagaa gcgtatgtca ccatgtctag 25200  
 tttttacca aacaaatgaa ttataagaaa acccttccat cgacaaccaa atgatcactg 25260  
 agatggaaag tctggaatgc ttgctctccc ccgtagctca cagaagagaa agtcaactg 25320  
 acccttctac acatcttcag cattetaaga aatcattttg ctcttctagc tcagaagcat 25380  
  
 ttgcacaaag caggaagaat ctgttttccc tgtgtttgga ttagtcataa gagtccat 25440  
 gaccaatta aaattgcaaa actcagttaa gtgaagaaag aaagatagac aaaagaagat 25500  
 agaaggatgt ggigaatgca ggaagaagaa aatgaaagat gtgagtggtg ggtctatcat 25560  
 tcaaattgac tatttatcca gcactatacc actcttctca tttcttctc acaataatat 25620  
 tacaatgtgg gcttatccat tataactttt attttcttg tcatagatgc tgaagttgaa 25680  
 agtagagatt ttaagtata tccaaatctt tctttcagct acagatgagg cacacattcc 25740  
 aacttcaacc ctctcttgcc atgaacctgt cctattgttg agtgtcaaac atcaccacta 25800

agtggatggt tatgtagtcc attatccaaa ctgagtcggt ttggaaagaa aaagttagac 25860  
 ataattaaca gtaagcataa actgtatatg tctaagagag atgtggatgg atggtcattt 25920  
 tacttaaagt ggctataggg atgaacatga aggacaaaagt acatttatgg gtgtggcata 25980  
 ccatgacat gtgtcaaagg aagtgggaaa aagaaaaaaaa aagcaccaag atcatttgat 26040  
 tttgttttgt tgtttttgtt gaaaacaaac tcaagaagca atgagttaga agccgagaag 26100  
 ttccagagtc agttatcaag accatgattt tctgctgct attatccatt ggcttctctg 26160  
 tgacattgta ggaggaacta tggccaatct acaggagttc aacatttaac agtgaatgga 26220

gtctctctat gtgagtcctc ctatgtgtgg agacaccatt aagaactacc ccaagttcta 26280  
 catctctgga tattgcctga actacagaaa aagggggctg cgcacaccac aatgagtgcc 26340  
 ctacctgaaa ctatgctcac agaaacacaa agaagatggg taagttattc aaattcaaat 26400  
 gttgatttat gactgcaagt cacaattttg aatccctgct gtgtataacc aatctctctga 26460  
 agaaaacaac aaataactga aagatactgt ggttgggtgc cttagcatta aaattctggt 26520  
 taagtgttga cattgtttat ttggattgga gtgtctgtcc ggtcatgtat tgtatccatg 26580  
 cattatattc agataaccac aacagctgct aatgcttgat tatattctca gggactgcat 26640

gcaatgtaac attactggtt ggttctgcca attttctctt tggatattat aaaggaaaac 26700  
 caaaactctt ggtcagagac aatatgcaaa acagagatgt caagtactat gtccaaatac 26760  
 tgtgaaatat aatgagaaat aggtaacaaa ttatcaate aactatgttt ggatecaggg 26820  
 aatctcaagt tattcaattc attctctgta agcctttgtc tctctcttca tccagacttt 26880  
 tgcttcaaa tacaagcatg cgctattttc tggaa 26915

<210> 66

<211> 21774

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Targeted Il7ra allele, without cassette (total 21774 bp)

<220><221> misc\_feature

<222> (1)..(184)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (117)..(119)

<223> Start Codon

<220><221> misc\_feature

<222> (185)..(310)

<223> Human Genomic Fragment 1

<220><221> misc\_feature

<222> (311)..(387)

<223> Deleted Hyg Self-Deleting Cassette

<220><221> misc\_feature

<222> (317)..(350)

<223> LoxP

<220><221> misc\_feature

<222> (388)..(17493)

<223> Human Genomic Fragment 2

<220><221> misc\_feature

<222> (17494)..(21774)

<223> Mouse Sequence

<220><221> misc\_feature

<222> (20076)..(20078)

<223> Stop Codon

<400> 66

```

acagagctgg ttgggtctc cctctctctc attcacttgc acatacaagc gtgcttcttc      60
tctattcttt ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctctctctct ctcagaatga    120
tggctctggg tagagctttc gctatagttt tetgcttaat tcaagctgtt tetggagaaa    180
gtggctatgc tcaaaatggt gagtcatttc taagttttct tatggatttt ggattatctg    240
tagcatggtt tcaggttatt cagttcccta acagacctga gtcaggcact gggtttgaat    300
gcagtttgag gtcgagataa ctctgtataa tgtatgctat acgaagtat gctagtaact    360

ataacggtcc taaggtagcg agctagcaat ttccacata ttcagtcatt ttttttaatg      420
tttaaccacc atgacagggg gcaggggatc aatactatgg gtggtttata agacctcagt      480
attctcaaga aggaatgcat ttactccca agttagatc ttaaatgttg aatgattact      540
ctgctcttac aaaaagaatg ctcatgtaga tgctatgact gtactttag gaaaatgtcc      600
aaagtaattt taccttgfca ggagatcaaa ctggattcat tttgtttgac tttttaagaa      660
atcctgaaag cataactttc aggataaggt aatgtacaga agcaatagct ttgtcttcag      720
tgaccagtgc tatatctca gcacctaaat cagtggctag aatatagtag acatccaata      780

acttttgaaa gtgttttcaa aatactttag ttttgagaga tttatgtgag attttaagta      840
aataactgac tagagaaaga tctaaatgag ttactcatt gaaatacact gaattgcctc      900

```

cacaccaaca aattggccat atgtaataat tctttttggg atctaaaaaa cttagtaccg 960  
agaagccaac cctgcccata cataaacaca ttgtaattat aacaaaacta ggcagaagct 1020  
tctaacagca gcaggaggca tgtgggaatt tagacatca acttgctcct gcaaattaag 1080  
ccctttctct ttaagagtta aaaactatft ggctatagac aatatcaaac acatcagcct 1140  
aatgactcag cttatgcatt ttgagtcatg taattacgaa ggatggaaat ccctagaatt 1200  
  
ttctcattaa gggaattgct agagagtttg acatftttta cagtatatga ctcactttat 1260  
gggggatgat tattattcta tgctaaactt tgcccttggat ttccacaaag actgatggga 1320  
ggcaggaaac ataatctta ctctctttca tgcctatctat actcactagt tcacctggt 1380  
gatcatacta ttttaaaat atataagaat gctagttgaa agctgggttt tcaactcaac 1440  
tttttaagtt tcagatfttt tagaagatgt ataattacc tattcacatg attacgtcaa 1500  
aatacttccc agtttgggt ataggaattc acattcagtt gctgcttgtt gaaagttgct 1560  
aattttctga tcatcacaag gatgatcaag agaagaaagg gatactfttt aaaaatccaa 1620  
  
atcatttaca ctattaatca actaactcca ttcagtagga agaagacttc tagatgacac 1680  
tggttgcct atgatacata ttccacacaa tftaaatftt tatggataaa tatgtctaga 1740  
tacctatfta aatatgaata atattaatta ttgagcattt aaagaataat agattaactc 1800  
attattcaaa agctctatgt aatttcaaaa ccatagtaat tataacaccg tcaattgaca 1860  
taaaactftt aaagagaagc tcaaatgftt catgtatatt ttcagaatta gaattcttat 1920  
tttacctftt cattacttat ttctcagaaa atattatact catagctaat ccctattaaa 1980  
tccttactgt gttctaagct acctctfttgt aaatatccat tcagtgattg ctcatagcac 2040  
  
gagtttcat attagaacac atgtcttaga gaagttgcct acctgacaga ggaccacagg 2100  
tagagtatcc agaattftaa cgcacatctg tccagctcta acaccacagg tcttaaccac 2160  
tgtgtacatt aactactctt agccaagaat tttcagctc acgtcatgta gaatattctt 2220  
tttgtaaaat gccatcacat tttataagtc attgaaggga atftttcttg gttacaaagc 2280  
aactctgccc cataatatct actgaaaagc cagtgagctg cttcttaaaa cacagccatt 2340  
ttaggtgcag gaaacagtg ataaatggct cattgtatat tgatgctftt gccagactga 2400  
gtggcagtg gagtccftt ttatgtgggt gctgacatct gctagagtgt gctgtctcta 2460  
  
ttgaagaatc gtgaagacaa agccgacca caggatgtct gaatccaaat aataatacat 2520  
gttctgtgta tagaattggt ggaagagaaa atgtcaggac agtgtgagga ctgccatgta 2580  
aggtcagaac cactgcattt agaaagctac cactgcacag ggaagaaatc taagtctaca 2640  
aaattagtgg gctgtctctc attatttctg gctgtcatca gaaggagggc cataacctgc 2700  
tgaaactaca taaagagctt ttgctggtgg cagaactgtg aactggatgg attctgggaa 2760

tggccagaaa aacaaatgcc tgtggttgag agcagtgtcc acacccatgg tctagctagg 2820  
 gctgtttgag atttgttgct ttgactgaac caacctgtca ttcaactggt tggccattc 2880  
  
 acagttagct ttattaactt tcccattttc cctactgagt tatttaagta aagaaagtgc 2940  
 tattcggaca gcccttggtc tctgggacaa tcaactggga tttgatttta gtatattctg 3000  
 tctccagtgt aaagccttgg aagcatctaa tttctagtac tgatgaacca aaaatacatg 3060  
 gaagcagtcc taggctcaca cttgagcact ctgagaatgg ctttgcttac tccagatfff 3120  
 ctcaggtccc agtgggtgta tttttctga catatttatt ccagcctcac tttctatcat 3180  
 gtaaaacata catacaaat gtagatttca ttatagggtc taaaaacag cttagaaac 3240  
 caaatactat gtgtgacaga tcacactttc caaaagtaat agcaaaaaaa aaaaaaatct 3300  
  
 ggttccccac tttcttcag catcctgcta gaacttatca gatactgctg ctatagaaga 3360  
 atctataaga acagaagcag tatgtacaac attcacagga agtttcacca aatcggagtc 3420  
 ctgccagatc taatTTTTTT tccctaatca cgtttgtctc agtcagtagc ttaagacaat 3480  
 ggaaataatc agtgccactt ttaattggga tgccttttta ggcaaggga agtgacctct 3540  
 taaaaagca aaattctgac tgcaagatag ctatcattgt ccttcattta agacaaaaaa 3600  
 aatactaggg agggaataaa ttatgatttg taataaagtg aaaagtgaga ttaggtagca 3660  
 tggggataat ggaataaag tgtctcttct ttgaaataat atgaacaatc aatgtaacaa 3720  
  
 atgtagcaga aaaaactcca gtttaaacac agaaaagaat gtgttcaatg cctctggttc 3780  
 tttactcag aaatatttgg aggttactta ctattatga tggatttttt tttctattg 3840  
 gaaaactctg ttagcattga gcgtttttgt tttttgtttt ttgttggttg gttggttttg 3900  
 aagcattttt ctigtctttg cccctgggct tttcttctt gaactacta taatccatta 3960  
 ctatttcag tctgccacag agtctgctat tttattaagg tcatgccata tttcaaagg 4020  
 atgcatttat ttgtttcatt aacagctgca tgtttgttcc tcccaggag acttggaga 4080  
 tgcagaactg gatgactact cattctcatg ctatagccag ttggaagtga atggatcgca 4140  
  
 gcactcactg acctgtgctt ttgaggacce agatgtcaac atcaccaatc tggaaattga 4200  
 aatatggtga gggatggtgg ttttaatggt tgcttagaca tcctctgtct ctcttttcat 4260  
 atgctctttt taatagccac aaaagaaaga atatgtggcc taattaacaa atgttaacat 4320  
 ctaaggaatt cccaaggcc tctgaaact ccttctctt caccaaaaac actcatacaa 4380  
 atctctctc acggttcagc tttcagacce tgagactcag tcaaatgatg ctctggatct 4440  
 tgggatccc acatccctcc caacttcata tcagaattta aatctgctg ctctacaac 4500

acttctcacc aaaaatctgt ttgcccaaca cgagacaatc cagtgtcttc aagttgcatc 4560

tgagagttaa actgccttgt ttccaatccc aataccagtg cttactagtt ttttgaccta 4620

gagaaagtta tgtaatgtat ctatgcctca gtttccctcac ctgtaaaatg agataacctg 4680

cctcacagga aggctgtgat ggttaaataa tttcatcata taaatcattc caaatagtctg 4740

gccagtgaat aacgagtaat ggggaagcaa cattaaatta taattctgtg aatattgacc 4800

taacttctac catcttgaca caatttgact tcagatgac cctcfaatgt aaattttcca 4860

aaaatccaca ggaataagtt ggcatTTTTgt ttcaaaagg ctcacagaaa agacaaagga 4920

aaagagtctg gtttgaaagt ttactaaagg tctcagggaa ctttatcttc tccttctct 4980

tcaccataa gtcatctctt gttgccaaagg gttactatct ctggtgattt gagaaactac 5040

tctagcttga aattctgacc tgaggctatc tccaaattca tatccgaatg acctactttt 5100

tagttagtgt cctagtgagc aaagtaaatc aagatccacc agtagtaata gaaggtcttc 5160

tacattccat agacactgag acaattctcc acagtctata gtccaaacaa gcctgaatt 5220

ccagtttttg tcaatttatg ggagcttctt gcacttattt atggagtgtc ttctgtgca 5280

gtccttagat aaacatgctg ttggacttga gtagtgtact gtgttctctg tetgcctctg 5340

ttcacttccc taacacattt tccaggaata aaatatgtca aaagaacctg aaccagtctc 5400

atgtccacaa tctaggctgg aaatggattg cactaaaaca gccataacaa ctcatcaca 5460

caaggcactc attttcatgg gcaaatcact ctcccacacg gaggtttgac tttggcttct 5520

ttaaccagct ggctgggtggc ctgagtggtc atcctggttt ctcttggcca agctgaggtt 5580

gacctttctg ttcaatttca ttcacacat atttgaccac ttcttggccc actcaaacat 5640

acttaccctt taacatatct ctgactttt cctgtcatat tgtaattctgt ccagagcctc 5700

ctctatttgg gttttcaat tggattcaga tatttcagtt ggaaaggac tgccttaaga 5760

aagaaacgtt ttcagtggaa aatatatgta tgagctcttt aatagatgaa ctctggagt 5820

tcagagccct taaaaggatg cccagtttca caagacagcc atacggcat ccttgattgt 5880

ccattgctca ttaatttcat tctcaaaatc atgggaatga gctgagaata ccattttaga 5940

tcctccttaa attcccaca gtaccagaaa cttgctacag gttggggcct gtaattggat 6000

atttcacaca tactttcctt acaaatatat tctatactca agaattgaac taaaagttaa 6060

tgctctagtt tctccacatc ccatgtttac ctaaaattca gaaatgggac cccgtccca 6120

gtctccctt ctatatttat ttatcaaatc gtgacaacat taccatcttc agatctttcc 6180

acctgatgtt tgcctaaagc ttattccctg gtatctgtct agcttaccca aaaattcgg 6240

ttttattttt atcctgttcc aagttgggaa agcctatcta ccccaacaag gaacacaact 6300  
 ccctagtaac ttgagacac acacacacat acacacctac tctttaaagc ctaaacaatc 6360  
 gcacactcta aaagatagca gttaacaaaa gtaacgattt gggagaacag ttttaaggaa 6420  
 tgtcccaaaa ataatacaata catttagcca gttaattaac ttaacatttc ttcaccaatc 6480  
 tctagttttc atgactgtag gagcttaacc agtcactctc agaccacaat aaaccaaagg 6540  
 tgaaagattc tgtaacaaaa gctagggcac tctcccctgc atttaacctc ctggccagct 6600  
 cactcgaagc cagacaaaaca ggttctcttt tttgtgcaga gtccaggaac cattctcgaa 6660  
  
 aggactcatt tgagcacatg cagagaagag tgtacacaca tccagttcac caaggaagc 6720  
 caacacacat tgtgggttgt aggtagtaaa aggccttcct agaacacact ccttaggatt 6780  
 taacaaaaat tacatcggtt aatggaaaga attctttcat atacgcaaac ttaccagag 6840  
 gaacttttct tctgccaga tcttcacttc caatttgacc cagtataacc tctttagagc 6900  
 tatttgctg agcttaaca gcacatagga aaaacaaatt ggtaactgtg tttatcacag 6960  
 aagaggaaaa ttaatttag ggttgggaaa ggaaaataac cctatgatat tacttttatt 7020  
 ctacctttac aatgagaata tatacctttg ttacttcttt aatttttaca ttatttactt 7080  
  
 attttcttt gctttctgt ttgattaca tgcattttag gggtaaaatt tatgtgtggt 7140  
 aaaatgcaca aaaattaagt gaatttgag aatgtctat gacctgtagc cattccaatg 7200  
 gtaaagatat agaacttatt ttcccctag aaggatgctt catgttcctt tccagtcaat 7260  
 ctcatatcc caggagcaat cataattctc aattctatta cctttgggtt tttgccagtt 7320  
 tctgatagtt cttattaata gaatactctt tattcttttc tgtcttcttt catttaacca 7380  
 gtgtttgta gaggtagcca tgttgatgc catctcatag ctcatctttt caattgctaa 7440  
 gtagtaattc cactgtatga atataccaca aatttttaat tctttctctt ctgatgaac 7500  
  
 atttgtgtt tttcaagtt gagactatta ttttttaggt tgcgtttcac attcttgac 7560  
 aaatcagtt gtgtatata attttcattt tctggggta taaaacctca gaatggaatt 7620  
 gctgtgtcat aagtaagca tgtatctaag ttataagaa accgccaac agtttttcaa 7680  
 agtggttata ccattctact ctcttccag cgatgcatga gagatataca tcatttgcaa 7740  
 cgtttgactt tgggatagta tctcgtagg ttttaattc gcatttgta aataacaaat 7800  
 gttgagcage tttcatata cttggtcttt tgcctgtctt ctttgggcta gtatctgta 7860  
 aaagcactga gttattgtc cttttgttat tgcgggatag gagttcttta tacattctgt 7920  
  
 atacatttc tttgtcagat agatgtattg catctatctt ctattctgaa gtttgccatt 7980  
 ttattttctt actggtgcgt ttttaataagc aagagttttt ttttattttg atggagtcta 8040  
 atatatcatt tattttcttt tatatgtagt gctttttgta tccttgctaa gataactttg 8100

cctactccca aagtgggaa gatattttct catgttttct tttaaatgtt ctacagtttt 8160  
 agcctttata ttagttttt ttaattatta ttatacttta agttctaggg tacatgtgca 8220  
 caacgtgtag gtttgttaca tatgtataca tgtgccaatgt tgggtgtgctg caccgattaa 8280  
 ctcgtcattt acattaggta tatctcctaa tgcctatccct cccccctcct tccacctatg 8340  
  
 actggccctg gtgtgtgatg ttccccttcc tgtgtccaag tgctcttatac gttcaattcc 8400  
 catctatgag tgagaacatg cagtgtttga ttttttgtcc ttgtgatagt ttgctgagaa 8460  
 tgatggtttc cagcttcatac catgtcccta taaaggacat gaactcatcc ttttttatgg 8520  
 ctgcatagta ttccatggtg tatatgtgcc acattttctt aatccagtct atcattgatg 8580  
 gacatttggc ttggttccaa gtctttgcta ttgtgaatag tgctgcaata atcgtacatg 8640  
 tgcattgtgc tttatagcag catgatttat actcctttgg gtatataccc agtaatggga 8700  
 tggctgggtc aaatagtatt tctagctctg gatccttgag gactcgccac actgtcttcc 8760  
  
 acaatggttg aactagtta cagtcccacc aacagtgtaa aagtgttctt atttctccac 8820  
 attccctcca gcacctttg tttctgact ttttaatgat caccattcta actggtgtga 8880  
 gatggtatgt catttgtggtt ttgatttgca tttctctgat ggccattgat ggctaatac 8940  
 cagaatctac aatgaactca aacaaattta caagaaaaa acaacaacc ccatcaaaaa 9000  
 gtgggcaaag gatatgaaca gacacttctc aaaagaagac atttatgcag caaaagaca 9060  
 catgaaaaa tgctcatcat caatggccat cagagaaacg caaatcaaat tgtgtttatt 9120  
 tgtttctctt gtcttatgca ttggctaaaa cctcctgtac accactgaat agaaatggtg 9180  
  
 aaagtggata ttctgtcgt gtccctggtct tagggaaaca attcatgttc acaatttcag 9240  
 cactaaatat gatattaact ataggctttt gtaaatgctc tttatcagat tgaggaagtg 9300  
 tctttctatt tcttatttgc tgtgagtttt taacatgaat agatgcattc atgttattaa 9360  
 attatgcttt gaatgcattg attgattata accaggttat ttatgtcttc tagtctgtta 9420  
 acatggcaaa ttatattgat taatttttga atctttaacc tgctttgggtt tctgagatg 9480  
 tgcctactt tataattatg tattaanaat agtgtgttag tattttcttg tgaaagtttg 9540  
 cttatacatt tttgagggat atttgtctat caacttctt tctctaata tttggccagg 9600  
  
 tttgggtacc aggattaagc tagcttcaaa aatatggttg agaagggtca ttctcttcc 9660  
 agtttctaaa ataatttgtg tcagattgac actatttctt tccttataca tttgatagaa 9720  
 tttaccagaa tataaccatc aagcatagag ttttctttgg ggggaagttt attgataata 9780  
 agtttaattt cttgagaga aatataactg ttgaaatatt ccatttctat gtgggtcaga 9840  
 tttactaatt tgtgtttata aaaacatttt cattacatct aagttattat atacattaaa 9900  
 atagcattta aaatttctt attatacttt taacatctgc atgttctata gtgatctc 9960

ctcttacatt ccagatatta gtaatttata tttttgttt tcttaaccac tcttgtagg 10020

gttcaccage caaaattacc tataaaaatc cattacgtta cccatcaagt atatgtgata 10080

ttatgtatat aaccctttat actatgttat ctttttcttt aaccttttt ttaatcaata 10140

ttttttacag ctcttatttc ttacatata tcttatggaa catcaaaaa agcaattact 10200

ttttaatcta aacaagat ttgtttttca gtgatcaatt ataaaaatat agaaatttcc 10260

cataatttta taaatatgtc ttgactattt caggttcaat tgcatctaat tetaagtaaa 10320

tcatcactaa gtatcatagc agcagaaagc cataagattt taattcatta tctctcattc 10380

ctgaacatgc ctccactcac ccaccacat acctatgaac agagttaaag tcaaacatac 10440

atcaatgtgc atatgatact attccactgc atacaggaac tcctacctga atcaagacat 10500

atcccctttt tattctaca gtggggccct cgtggaggta aagtcctga atttcaggaa 10560

actacaagag atatattca tcgagacaaa gaaattctta ctgattggaa agagcaatat 10620

atgtgtgaag gttggagaaa agagtctaac ctgcaaaaa atagacctaa cactatagg 10680

taagaagttg tatataaaag tatggttgc acttttgggc tacctgaaaa cactgtgtct 10740

ggacattctg taggttaaaa gtagacaaat agtggaaaca actggcaata gataatagct 10800

aattccctac tgtaaatttt tataataaat gaaaagcttg aaatttatac tttcctgcag 10860

tgaaagaatt ctgaggatct tcaaaccag gtgtgaaaga tagtgtttgt gcaaacctac 10920

atgaagtggc taactggagc tgggcttctt gtcatccatc acaggtgtcc tttccttctt 10980

tatctgtcct ttccttctt acctgtcctt ctcccaaatt ccttgtgtgc tttccccaa 11040

atccccaca cattctgagt aagtttagct aacttatcaa gttatttta aaagcatata 11100

tgcttctctt attagtca gttttctaca aaaaaaaaa ggaatcaata ggaggataga 11160

tagatagatc attgatagga gagatttcta ttaagaaatt gacttttgtg gttgtgggaa 11220

ctggcaatcg caaaaatcca taaggcaagc cagtaggcta gaaattcagg aaagagtgca 11280

gtattgagcc taaattccgc agggcaagaa actcaagcag attttctgta ttgtactctt 11340

gagacagact tgcttcttct tcagggaaacc tctgtctttg ctctagaggc cttctactga 11400

tgaggatgat cccaccacat cacggaagc aatctacttt actcaaagtt tactgattta 11460

aatgttaacc atgtcttaaa aatactttta gcattcccta ttcgctcccc cttcaacctt 11520

caaaaagaaa attaaaggta agagagcaat actcattaga gataagaaag agtaagaaac 11580

ctagctcagc ttgtctcag ttttgtttca ctaagatgat aaaatagaga ggtaaagcag 11640

aagttccatg tgtgaacaat taacttgtga aaaggcaaat gtagtagaaa agagacatta 11700

ggcatgatggc tgtgcatggt ggccacacag aagcagcatt ggccatgacc agtgtgggtc 11760  
 ctggttaggg gaagagaact ggctttgaca acaacagggt atctctgagg ttataaaaag 11820  
 ttgggttctg atcatttga gatgagggtcc ctatggatag ggcacatata ctaaagggtc 11880  
 accatttaca ttgcaaatat acattcagtt ctctgagagt gagcagagaa ggcagaggtt 11940  
 ctgagcttc tgacaaggct ctggagcatc aggggagagc ccatcttac aaaactccac 12000  
 accagcatgc aagcccttac atgcacataa gcactcaca cacaccaaga gcctccaggt 12060  
 gacatctgcc acctccaaat ccccatatcc cacatgctca atgcacttgc agtctccatc 12120  
  
 cccagcaga ctgcaaatct gacatgcctc ctccgaacgg caagggggag aggtacgtat 12180  
 ggtacacaca ctgctgatgg cataggcccc ttggaaggg gtagtgtgag tctcttgggg 12240  
 ctatggcaag cacccttga caagcaggaa gagagggtgt ggaggcatgt ctcacgtag 12300  
 catctcttc taggtctaa tgggacactt cattaatgga actaccattt aagtgagttt 12360  
 aaactggatg ctctgattg agccccagag ccagtgtcc actgccacca cctgcacct 12420  
 cacttccct tgittaagca tcttcaacc cagtaaggct gaagaggaa gcatcctgcc 12480  
 ttcccacttc tcttagcaga gtagattgat atgattatc agattgtaca agaacttatt 12540  
  
 ccctctgaag tattgcttga tgaatgagcc ccttttcta atttctca aaaaatcatt 12600  
 tgagcttgag gaaaactgtc cagagggcac gaggaccagc cgttgtgata tgtaacaagg 12660  
 tagagaaaca aaagctaat gaagaagagt gacctcaga atcaagaac tggatttga 12720  
 tccctttaa ccattttaca gggcctgaa tgtaattaac ttctctgaaa ttcagtttc 12780  
 ttatcaatat gctggtgata agtgactatt gttgaagac agcataagca aagcatgcag 12840  
 tacttaggag atgtgttct cttcaattc ctctattatt aaaagatggg cacagggcag 12900  
 gggcttcagc tcagaaggcc ttgttgagaa tggaatggag agcaggaaca agagagagg 12960  
  
 gcaaaggcat tgccagcatt ctctgttgg ctgttctca cccactgcct ttcctctgc 13020  
 ttccctctaa gtccaggga tttcccttt tgataaactt ccccttttac aacctcca 13080  
 aggtgaaaa acaaagtcat tactttttt tcagtacctc taaggcaaag cagcagaaac 13140  
 aggcagtac cactacgaat aagtactac aacaagagct aggcctaac ctgcatgtg 13200  
 ggctgcattt tattgggccc gcaagtaact ttaaatcca gctcacactc tactgagtga 13260  
 aagtctgatg aaccgcac tcttctgaa caactgcgcc tgagatcagt catgcaagaa 13320  
 gtagcaccce caccccaga caactaactt cccaggtgt gaccaacaag cagccaagag 13380  
  
 gccaggacag ggaagtctca ggaccttct aggaaatcaa taccttctc tgggtttgtt 13440  
 ctgctgaaa taataccaat ctccctcaa cagcttagca tgtgtggagc atttgatact 13500  
 aacagcaacc ctgcaaggca ggaaggcagt agggagaggc ccaagaggaa ttcagcatta 13560

aggcagtgag actgacagag gggaccccct gaggacattc tggaaggtct tagccagggc 13620  
caggatgcag acccttcatg tcactgtagc tgagacgagg tgcaaggttc acagcatata 13680  
acctaatttt attacaagaa taaagactca gagtttaaat actcctgctt tggggtcat 13740  
tagtaacaag ttctccaata ttcaaaaggc aaagtggatg tgttttagtg taaaattaac 13800

actagctgct gtaacaaata agccccaaa catatgatat ctcaaacacc gtaggtttat 13860  
ttctcactca catcagagtc aaaatggatg ttcttaacct gcagctgggg cttctcccag 13920  
cagtattagg ggcactttcc atcttgtggc tccaccgtct gtaatgcagg actccaagtg 13980  
gtggaagagg acggagcaga ggagtcacac atgggtgtgt gtctggcca ggggtgaagt 14040  
ggatgtgcat ttcttctgcc cacctcactc acaaggccac accccactgc aagagaggct 14100  
ggagaatgcg gactggattt aaaccaaga agaagaaatg gttttctgaa tagttggcca 14160  
tttactgaca caaaaagggt caaagtgact tgcagaggag atgaatttta aataactataa 14220

ttatttcctt ggctgccctt tagacagaat ttatttcttt ttctttcca gttaacctg 14280  
aggctccttt tgacctgagt gtcgtctatc gggaaggagc caatgacttt gtggtgacat 14340  
ttaatacate aactttgcaa aagaagtatg taaaagtfff aatgcacgat gtagcttacc 14400  
gccaggaaaa ggatgaaaac aaatggacgg tatgtagttc aactacatta ataaaataaa 14460  
aacttatgaa tgttttctat ttgttggcc tagtagtgca ttccctgg gagggcccaa 14520  
caattttgct ttcaaatct accttctact gaaagaatct cccaatatg gccceatgaa 14580  
aacctggatc ttcctgatg catactcttc tagctctggt tgtttcttc tgcttaatt 14640

ttggtcttca gaatgtttct acattagtga gttggataac aatatagatt gaggccaaat 14700  
taatcctctg tattcagggg cctcaaaaag tgcctgtct agtgccactt tcataggcaa 14760  
atcaggcaaa atgtatact gcttatgac accaagtcgt agccacattc tggcttatga 14820  
gattcatggg accagcatga ggtaaagaaa agaggcataa tgtttgcctt tgttttgttt 14880  
ttattttaa gcccaaggtc ttgtttttg aagtaacagc ttaatttita ccttcataa 14940  
tcaggagagt tacttagatg ctctcttcat gatttgttga ggttggaatg atttggcagt 15000  
ccctgaaatt tattttgggg aggaggtggc agaagagtgg agtgtaccag gttatgagat 15060

ttctctaac ccaccaacct aacttctgtt ctttctgcac ctgagagatg aagaagagat 15120  
gatgatttct cttctcaag tccttcttat tcttctgtc ctgttttttc aggccaagat 15180  
tggccttgtt tgtttgcagt gtgatgcaag atgccacttg cataaatgta acaactgccc 15240  
caaaccacct gctccctct tctactcacc caccacccc ttgatcctgc catctttcat 15300  
tattcatctg aaaattgcac caattgaaaa gcaacttagt ggagaaagga aggattatga 15360  
ataaatgctg ccaggacaat tagttaacta aaaagaaaa tagataaatt caataatac 15420

atgaatTTTT ttgagatgga gtcttTgctca gTcatccagg ttggagtGca atggcgccat 15480

ctTggctcac Tgcaacctcc gcttcccggg ttcaagcaat tctcccatct cagcctccca 15540

agtacctgtg attacaggca cccgccatca Tgccccgcta atTTTTgtat tttTgtagag 15600

ctggggTttc accatgtTgg ccaggctggT ctTgaaactcc Tcacctcagg Tgatctgccc 15660

acctcagcct cccaaagtgc Tgggattaca ggcataagcc aacacgccag ccaaaaattg 15720

ttttaattaa aaaaaattaa actaaatgcc tagccacctt catataaca caacaaaata 15780

ccagatgatt taaggaaatt atataaaagt gaaactctaa acaaatTaga aaaattatag 15840

ccaaatgttt acataatctt gacatgaaga agaacattct aagcatcaa gctgtagaag 15900

aaaagaaagg attgagacat gcaactacat aaaaagtGga ggTttatata Tgtcaacaca 15960

cacaataatc aaaaatcaaa aatgcaaat taaaagtaag ctTaaattgc cacataaaca 16020

gctgatagat ggTtagtatt attaatagat aaaggactct tataaatcat taaaaaaca 16080

aatatcaca tagaaaaatg agcaaaaaa ttgggaaaaa tctcataaag tatggaatag 16140

ataaatTcaa taaatatatg aaaatgaact aattatcaa taaatacaga tataaatagc 16200

aatggacttc tttttatctg tcaaatgat agagtggTtt tttttaatc ttaaagataa 16260

tacactgtgt ggTggagact tttgtctctt taccactatt cacaatgtaa aatggcgtct 16320

ttctggagag aatgattcc Tgctcactaa cctaacctaa ctttcatct ccccttaata 16380

Tgtgaaagga tagagagaaa agaagaagat attgaagtgt gGaaaggag atcctgggca 16440

gtgcctaact cacctgaata agacctca tttcactctc ctcttgacc actcacaaca 16500

tctttataa gctcagattc Tgtccctaat tttgtctTg actcctttac gtatcagagc 16560

tcttattct aacaaatag agacaacttc agagaatgct tatgggacta aaggaatccc 16620

aattgaaatg attTgggaga tttaggcaac acctctttc ccacctaag aatgtaactg 16680

cactctactc tctagcatgt gaatttatcc agcacaagc Tgacactct gcagagaaag 16740

ctccaaccgg cagcaatgta Tgagattaaa gttcgatcca tccctgatca ctattttaa 16800

ggcttctgga gtgaatggag tccaagtTat tacttcagaa ctccagagat caataatagc 16860

tCaggTaaagg aatggTgga gagTttttgt tccctcagag Tgctttgcat gTcaaagtgt 16920

gggagcaagt gagaggaaga ttgtTgaaac taacctgcaa aataggacac cctTggaggg 16980

cactctTaca ctttctTgg agaatgactt gctgtctgTc tttgcgctt ttgtgaagaa 17040

caaggaagca gagggagTgg ggtcttatt agctgagaat tagTacaagc catctgtatt 17100

cctggaagct gccatacatt ttgaacaaaa tccccacca ctacgtccag ttaaccaatt 17160

tagcctggga cccaatggc tgctgtctct aaggccctt taagaagcac ctttattggt 17220  
 gtcaggtatg caggcaagtg cggctgtcct atgtctcctt ttccagaagg atgaagatgt 17280  
 ctttgggact ggaactgaga atgtgtagga actgagacat ctctcccta aaatttgcaa 17340  
 caggggtgaa catccctctc atcatctcct gctctggctt ctttccctg gtagaaagtc 17400  
 aagaaggaa gagagcattg gtaccttga tgctagatca cgtttacatt tcaagtggca 17460  
 gatgctctgg gctgggtcac ccaagtcaat gccaagtag ctgatgttct tcccactgtc 17520  
 accgagatca gctcaactct ttctctctat caaagaactg tttctaagaa acaataagtg 17580

agacatgta ttaagtaaaa tcaactacc ctaaataat acccacactt tatgcttact 17640  
 gaatgtaac cgtgatctct ccttatattc caggaggatg ggatcctgtc ttgccaagtg 17700  
 tcaccattct gagtttgctc tctgtgtttt tgttggtcat cttagcccat gtgctatgga 17760  
 aaaaaaggtg attttctta gtaaacaaga gggttatttg tggagccca gaaaagcagg 17820  
 actcaggtag catctagaaa agtttaaaat aacagacttg acatttcaag aattatagta 17880  
 gcaaatatat gccctcctat ttttagatcc cagtcaattt accatagttg atttcagaag 17940  
 aggcaaaaat atacaaacta gacataagac aaacaatatt gcacaaatat taatagtgtg 18000

tgtgtgtctg tacacatgtg catctgtgca ttgcatgtgt ttgtgtatct gtgtctgtgt 18060  
 atatacacat gtgtgtgtgt gtgtgtgctg gcgtgtgtgt atatgtgtgt gtgtgtgtgt 18120  
 gtatgtgtgt atgtgtgctg ggtctgtctg tttgtttatc tgtacatata tggttgtgtt 18180  
 catgtgtgta tacatgcaa tgtgtgctgg cctacaggca gccaaactca acacatatta 18240  
 ttttattcaa ttatctcca ccttgtctct tgatgcaggg tcttccacta aacatgaacc 18300  
 ttaccacccc tgcagatta attggctcagt aaactctgag tatctgtctg cctccaccac 18360  
 tccacatata atagagttac agatacatgt tatcatacat tgctatcaa actcagttct 18420

tcaaaattgt atgacaagag gtttatttat tggattattt ccctaggcca tgacgcccc 18480  
 ccccaaaaa agaattcttt aagaagtgtt ttccaaatat ttttccaca gctcctaaa 18540  
 ggacttagag gtgattacc atgctaacat ggagtctatt tgatctcatg actttctgca 18600  
 cacaaattca catgattttt gtattttgct ctgtggtaga accatgcctt gtgaattact 18660  
 cagtgttcta ggaagttgcc ctcgcaatt ttgtattcct aggaccaaaa gtgctctaata 18720  
 ttgaaaaacg ctaccataaa ataattttct tgaatagctt agaacgtatt cccaatttcc 18780  
 actggaatta aagtaaaacc tttacttcca gtaaagacag tggataagat gacaatacca 18840

acagtgagca taaaagacca ggtctcattg tagctccata taaacaccaa tactgcctcc 18900  
 ctgcaaacct cactcttcgc tttagggtac tttgcaacat aattacattg tctcattcac 18960  
 aatagatcgt tagcaaggag ctctgtttca tccactcctt aaaccaagag catgatactg 19020

tcagagaaaa taaggtgttt gtccagtaac agaaatgttt tcacaatcta cctcaaataa 19080  
 ggtgaaagag ttgttttgtt gccttctcct tctgccgttt gtttcaagta tgaatgttct 19140  
 ctggtttttag gattaaacct gtctgatggc ctagtctccc cgatcataag aaaactctgg 19200  
 aacaactatg taagaagcca aaaacggtaa ttgcttgagg tggggaaaga aacaccataa 19260

tgttgaaatc ttagtctaag aatgattaag actgacactc aacttacggt cttttatata 19320  
 tcacataaat gaaagtccct ttaagactct gaagaataaa gccaaagatat gccacagggc 19380  
 agggggttgg ggaaaaatca atatttactt caaagtggga gtatcacagc tcagtcagaa 19440  
 gtgaagccaa ctgtcatttt ttcacatcgt gtgtcaattt tacaagaaag tttcgtaac 19500  
 gttttagttt ccigaatcaa atgtatagca ggcctctttt gccacgcctc taacgettct 19560  
 gcctttctct gcagagtctg aatgtgagtt tcaatcccga aagtttctg gactgccaga 19620  
 ttcatgaggt gaaagcggtt gaagccaggg acgaggtgga aagttttctg cccaatgatc 19680

ttcctgcaca gccagaggag ttggagacac agggacacag agccgctgta cacagtgcaa 19740  
 accgctcgcc tgagacttca gtcagcccac cagaaacagt tagaagagag tcacccttaa 19800  
 gatgcctggc tagaaatctg agtaactgca atgccctcc actcctttcc tetaggtccc 19860  
 ctgactacag agatggtgac agaaataggc ctctgtgta tcaagacttg ctgccaaact 19920  
 ctggaaacac aaatgtccct gtccctgtcc ctcaaccatt gcctttccag tcgggaatec 19980  
 tgataaccagt ttctcagaga cageccatct ccacttctc agtactgaat caagaagaag 20040  
 cgtatgtcac catgtctagt ttttaccaaa acaaatgaat tataagaaaa cccttccatc 20100

gacaacaaaa tgatcaactga gatgaaaagt ctggaatgct tgctctcccc cgtagctcac 20160  
 agaagagaaa gtcaacgtga ctttctaca catcttcagc attctaagaa atcattttgc 20220  
 tcttctagct cagaagcatt tgcacaaagc aggaagaatc tgttttcctt gttgttggat 20280  
 tagtcataag agtccatatg acccaattaa aattgcaaaa ctcaagtaag tgaagaaga 20340  
 aagatagaca aaagaagata gaaggatgtg gtgaatgcag gaagaagaaa atgaaagatg 20400  
 tgagtggtag gtctatcatt caaattgact atttatccag cactatacca ctcttctcat 20460  
 ttcttctca caataatatt acaatgtggg ctatccatt ataacttta ttttctttgt 20520

catagatgct gaagttgaaa gtagagattt taagtgatat ccaaattttt ctttcagcta 20580  
 cagatgagge acacattcca acttcaacce tctcttgcca tgaacctgfc ctattgttga 20640  
 gtgtcaaaaa tcaccactaa gtggatgggt atgtagtcca ttatccaaac tgagtcgttt 20700  
 tggaaagaaa aagttagaca taattaaag taagcataaa ctgtatatgt ctaagagaga 20760  
 tgtggatgga tggtcatttt acttaaagtg gctatagggg tgaacatgaa ggacaaagta 20820  
 ctttatggg tgtggcatc catgacatg tgtcaaagga agtgggaaaa agaaaaaaaa 20880

agcaccaaga tcatttgatt ttgttttggt gttttgtttg aaaacaaact caagaagcaa 20940  
  
 tgagttagaa gccgagaagt tccagagtca gttatcaaga ccatgatttt cctgctgcta 21000  
 ttatccattg gcttctctgt gacattgtag gaggaaactat ggccaatcta caggagtcca 21060  
 acatttaaca gtgaatggag tcctcctatg tgagtcctcc tatgtgtgga gacaccatta 21120  
 agaactacce caagttctac atctctggat attgcctgaa ctacagaaaa agggggctgc 21180  
 gcacaccaca atgagtgcc tacctgaaac tatgctcaca gaaacacaaa gaagatgggt 21240  
 aagttattca aattcaaatg ttgatttatg actgcaagtc acaattttga atccctgctg 21300  
 tgtataacca atctcctgaa gaaaacaaca aataactgaa agatactgtg gttgggtgcc 21360  
  
 ttagcattaa aattctgttt aagtgttgac attgtttatt tggattggag tgtctgtccg 21420  
 gtcattgatt gtatccatgc attatattca gataaccaca acagctgcta atgcttgatt 21480  
 atattctcag ggactgcatg caatgtaaca ttactggttg gttctgccaa ttttctcttt 21540  
 ggtatttata aaggaaaacc aaaactcttg gtcagagaca atatgcaaaa cagagatgtc 21600  
 aagtactatg tccaaactgt gtgaaatata atgagaaata ggtaacaaat ttatcaatca 21660  
 actatgtttg gatccagggga atctcaagtt attcaattca ttctctgtaa gcctttgtct 21720  
 ctctcttcat ccagactttt gccttcaaat acaagcatgc gctattttct ggaa 21774

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 67

Ala Ala Ala Val Thr Ser Arg

1 5

<210> 68

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 68

Gln Gly Gly Ala

1

<210> 69

<211> 126

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 69

ctatgctcaa aatggtagt catttctaag ttttcttatg gattttggat tatctgtagc 60

atggtttcag gttattcagt tcctaacag acctgagtca ggactgggt ttgaatgcag 120

tttgag 126