



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월09일
(11) 등록번호 10-2656470
(24) 등록일자 2024년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01K 67/027 (2024.01) A61K 35/39 (2015.01)
C07K 16/28 (2006.01) C12N 5/071 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A01K 67/0275 (2024.01)
A61K 35/39 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7019135
(22) 출원일자(국제) 2015년12월10일
심사청구일자 2020년12월10일
(85) 번역문제출일자 2017년07월10일
(65) 공개번호 10-2017-0092692
(43) 공개일자 2017년08월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/065029
(87) 국제공개번호 WO 2016/094679
국제공개일자 2016년06월16일
(30) 우선권주장
62/090,037 2014년12월10일 미국(US)
62/253,493 2015년11월10일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US06030833 A*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 24 항

(73) 특허권자
리전츠 오브 더 유니버시티 오브 미네소타
미국 55455 미네소타주 미네아폴리스 스위트 600
오크 스트리트 에스이 200 맥나마라 알럼니 센터
(72) 발명자
헤링 베른하르트 제이
미국 55305 미네소타주 미네통카 힐로웨이 로드
더블유 12308
벨락 크리스토퍼
미국 55345 미네소타주 미네통카 라치우드 드라이브
3575
(74) 대리인
김진희, 김태홍

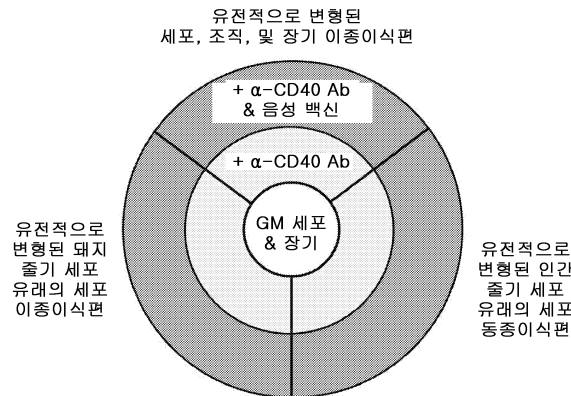
심사관 : 박영관

(54) 발명의 명칭 **질환을 치료하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직 및 장기**

(57) 요약

질환을 치료하거나 예방하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직, 및 장기가 개시된다. 또한 유전적으로 변형된 세포 및 비인간 동물을 제조하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2833 (2013.01)
C07K 16/2878 (2013.01)
C12N 5/0677 (2013.01)
A01K 2217/15 (2013.01)
A01K 2227/108 (2013.01)
A01K 2267/025 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Cell Res. vol.22 no.5 pp.822-835(2012.04.03.)*
J Immunol. vol.193 no.11
pp.5751-5757(2014.12.01.)*
Xenotransplantation vol.20 no.1
pp.27-35(2013.02.28.)*
KR1020160010450 A
KR1020170092692 A
US20110274711 A1
W02001019181 A1
US20130177577 A1
CN102911270 A
US5770201 A
Transpl Immunol. vol.32 no.2 pp.109-115(2015)

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

유전적으로 변형된 돼지로서, NOD 유사 수용체 패밀리의 CARD 도메인 함유 5(NLRC-5)를 코딩하는 유전자의 파괴를 포함하고,

상기 NLRC-5를 코딩하는 유전자의 파괴는 상기 유전자의 표적 서열에서 뉴클레아제 매개된 이중 가닥 절단이고, 상기 표적 서열은 프로토스페이스(protospacer)-인접 모티프(PAM) 서열의 20개 뉴클레오티드 이내에 위치하고,

상기 유전적으로 변형된 돼지 유래의 세포가, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 공동 배양될 경우, 시험관내 혼합 림프구 반응 분석에 의해 측정할 때, 상기 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물 유래의 세포와 비교하여, 사이토카인 인터루킨 6(IL-6)의 생성 감소 및 CD8+ T 세포 면역 반응의 저감을 유도하는 것인 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 돼지가 구조적합성 복합체(MHC) I 분자를 발현하고, 상기 유전적으로 변형된 돼지가, 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교하여 상기 MHC I 분자의 감소된 발현을 갖는 것인 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)을 코딩하는 유전자, 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH)을 코딩하는 유전자, β 1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GalNT2)를 코딩하는 유전자, 또는 이들의 조합의 파괴를 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 돼지가 인간에게서 발현되지 않는 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현을 추가로 포함하고, 인간에게서 발현되지 않는 상기 내인성 유전자가 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), β 1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GalNT2), 또는 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH)인 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 7

제1항에 있어서, 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) 서열을 포함하는 단백질을 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 HLA-G가 HLA-G1인 유전적으로 변형된 돼지.

청구항 9

제1항의 유전적으로 변형된 돼지를 둘 이상 포함하는, 유전적으로 변형된 돼지의 집단.

청구항 10

제1항의 유전적으로 변형된 돼지로부터 단리된 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 돼지 유래의 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가 GGTA1 을 코딩하는 유전자의 파괴를 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기.

청구항 12

NOD 유사 수용체 패밀리의 CARD 도메인 함유 5(NLRC-5)를 코딩하는 유전자의 파괴를 포함하는 유전적으로 변형된 세포로서, 상기 NLRC-5를 코딩하는 유전자의 파괴는 상기 유전자의 표적 서열에서 뉴클레아제 매개된 이중 가닥 절단이고, 상기 표적 서열은 프로토스페이스(protospacer)-인접 모티프(PAM) 서열의 20개 뉴클레오티드 이내에 위치하고,

상기 유전적으로 변형된 세포가 인간 세포 또는 돼지 유래의 세포인 것인 유전적으로 변형된 세포.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 세포가, 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포와 비교하여 MHC I 분자의 감소된 발현을 가지며, 상기 유전적으로 변형된 세포가, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 공동 배양 될 경우, 시험관내 혼합 림프구 반응 분석에 의해 측정할 때, 상기 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포 와 비교하여, 사이토카인 인터루킨 6(IL-6)의 생성 감소 및 CD8+ T 세포 면역 반응의 저감을 유도하는 것인 유 전적으로 변형된 세포.

청구항 14

제12항에 있어서, 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH)을 코 딩하는 유전자, β 1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GalNT2)를 코딩하는 유전자, 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1)을 코딩하는 유전자, 또는 이들의 조합의 파괴를 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 세포.

청구항 15

제12항에 있어서, 인간 백혈구 항원 G(HLA-G) 폴리펩티드 서열을 포함하는 단백질 또는 이의 기능성 단편을 코 딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 세포.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 HLA-G가 HLA-G1 또는 이의 기능성 단편인 유전적으로 변형된 세포.

청구항 17

제12항에 있어서, β -2-마이크로글로불린(B2M) 폴리펩티드 서열을 포함하는 단백질을 코딩하는 외인성 폴리뉴클 레오티드를 추가로 포함하는 유전적으로 변형된 세포.

청구항 18

제12항에 있어서, 인간 줄기 세포인 유전적으로 변형된 세포.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 인간 줄기 세포가 배아 줄기 세포, 만능 줄기 세포, 또는 분화된 줄기 세포인 유전적으 로 변형된 세포.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

치료를 필요로 하는 대상체의 병태를 치료하기 위한, 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기를 포함하는 조성물로서, 상기 조성물은 상기 병태를 치료하기 위해 상기 대상체에게 투여되며, 상기 대상체는 관용화 백신을 투여받았거나 관용화 백신이 순차적으로 또는 동시에 투여될 것이며, 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기는 돼지 유래의 것이고 NLRC-5를 코딩하는 유전자의 파괴를 포함하고,

상기 NLRC-5를 코딩하는 유전자의 파괴는 상기 유전자의 표적 서열에서 뉴클레아제 매개된 이중 가닥 절단이고, 상기 표적 서열은 프로토스페이스(protospacer)-인접 모티프(PAM) 서열의 20개 뉴클레오티드 이내에 위치하는 것인 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가 MHC I 분자를 발현하고, 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포, 조직, 또는 장기와 비교하여, 상기 MHC I 분자의 감소된 발현을 가지며, 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 공동 배양될 경우, 시험관내 혼합 림프구 반응 분석에 의해 측정할 때, 상기 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포, 조직, 또는 장기와 비교하여, 사이토카인 인터루킨 6(IL-6)의 생성 감소 및 CD8+ T 세포 면역 반응의 저감을 유도하는 것인 조성물.

청구항 25

제23항에 있어서, T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이들의 임의의 조합을 억제하는 1종 이상의 약학 제제가 상기 대상체에게 추가로 투여되는 것인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 1종 이상의 약학 제제가 항-CD40 작용제 또는 항-CD40L 작용제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가 GGTA1을 코딩하는 유전자의 파괴를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 28

유전적으로 변형된 돼지를 생산하는 방법으로서,

a) CRISPR/Cas 시스템을 이용하여 돼지 태아 섬유아세포 내의 NLRC-5를 코딩하는 유전자를 파괴하는 단계로서, 상기 NLRC-5를 코딩하는 유전자의 파괴는 상기 유전자의 표적 서열에서 뉴클레아제 매개된 이중 가닥 절단이고, 상기 표적 서열은 프로토스페이스(protospacer)-인접 모티프(PAM) 서열의 20개 뉴클레오티드 이내에 위치하는 단계;

b) 상기 돼지 태아 섬유아세포의 핵을, 돼지의 제핵 난모세포에 이식하여 배아를 생성하는 단계; 및

c) 상기 배아를 대리모 돼지에게 착상시켜 상기 배아를 상기 대리모 돼지에서 상기 유전적으로 변형된 돼지로 성장시키는 단계로서, 상기 유전적으로 변형된 돼지는 MHC I 분자를 발현하고, 상기 유전적으로 변형된 돼지는 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 돼지와 비교하여 상기 MHC I 분자의 감소된 발현을 가지며, 상기 유전적으로 변형된 돼지 유래의 세포는, 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)와 공동 배양될 경우, 시험관내 혼합 림프구 반응 분석에 의해 측정할 때, 상기 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 돼지 유래의 세포와 비교하여, 사이토카인 인터루킨 6(IL-6)의 생성 감소 및 CD8+ T 세포 면역 반응의 저감을 유도하는 것인 단계

를 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 돼지 태아 섬유아세포가 GGTA1을 코딩하는 유전자의 파괴를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본원은 2014년 12월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/090,037호, 및 2015년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 제 62/253,493호의 우선권을 주장하며, 이들 모두는 그 전체가 참고로 본원에 통합되어 있다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전체가 참고로 본원에 통합되어 있다. 2015년 12월 10일에 생성된 상기 ASCII 복사본은 47190-701.601_SL.txt로 명명되며 681,444 바이트 크기이다.

배경 기술

[0005] 인간과 같은 수용자(recipient)에서 이식에 이용가능한 장기, 조직 또는 세포는 부족하다. 인간으로의 장기, 조직, 또는 세포의 이종이식 또는 동종이식은 이러한 요구를 충족시키고 매년 수십만 명의 사람들을 도울 가능성이 있다. 비인간 동물은 인간과의 해부학적 및 생리학적 유사성에 기초하여 장기 공여자(donor)로 선택될 수 있다. 또한, 이종이식은 인간뿐만 아니라 수의학 분야에도 영향을 미친다.

[0006] 그러나, 변형되지 않은 야생형 비인간 동물 조직은 면역 체계에 의해 인간과 같은 수용자에 의해 거부될 수 있다. 거부반응은 적어도 어느 정도는 조직에 결합하는 항체 및 세포 매개성 면역에 의해 유발되어 이식편 손실을 야기하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 돼지 이식편은 적응 면역 세포에 의해 매개된 세포 기전에 의해 거부될 수 있다.

[0007] 참조에 의한 통합

[0008] 본원의 모든 간행물, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허, 또는 특허 출원이 명시적으로 그리고 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 참고로 본원에 통합된다. 본원의 용어와 통합된 참고문헌 내의 용어가 상충하는 경우, 본원의 용어가 통제한다.

발명의 내용

[0009] 질환을 치료하거나 예방하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 개시된다. 또한, 유전적으로 변형된 세포 및 질환을 치료하거나 예방하기 위한 유전적으로 변형된 세포를 제조하는 방법이 개시된다. 또한, 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 예컨대, 이후에 이들 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 세포, 조직, 또는 장기를 추출하고 이를 대상체에게 이식함으로써, 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있는 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법이 개시된다. 또한, 유전적으로 변형된 세포, 조직, 및 장기를 사용하여 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 및/또는 장기를 사용하여 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 개시된다.

[0010] 일 양태에서, 하나 이상의 제1 유전자의 감소된 단백질 발현을 갖는 유전적으로 변형된 동물로서, 상기 유전적으로 변형된 동물은 로라시아상목(*Laurasiatheria* superorder)의 구성원이거나 또는 비인간 영장류이며, 상기 하나 이상의 제1 유전자는 a) 주조직적합성 복합체(MHC) I 특이적 인핸서좀(enhanceosome)의 성분, b) MHC I 결합 펩티드의 수송체, 및/또는 c) 보체 성분 3(C3)을 포함하고, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교되는, 유전적으로 변형된 동물이 본원에 개시된다. 일부 경우, 로라시아상목의 구성원은 유제류(ungulate)이다. 일부 경우, 유제류는 돼지이다. 일부 경우, 하나 이상의 제1 유전자의 단백질 발현은 유전적으로 변형된 동물에서 존재하지 않는다. 일부 경우, 단백질 발현의 감소는 하나 이상의 제1 유전자의 기능을 불활성화시킨다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 둘 이상의 제1 유전자의 감소된 단백질 발현을 갖는다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 특이적 인핸서좀의 성분의 감소된 발현을 포함하며, 상기 MHC I 특이적 인핸서좀의 성분은 NOD 유사 수용체 패밀리의 CARD 도메인 함유 5(NOD-like receptor family CARD domain containing 5; NLRC5)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 감소된 발현을 포함하며, 상기 수송체는 항원 프로세싱과 관련된 수송체 1(transporter associated with antigen processing 1; TAP1)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 C3을 포함하는 감소된 발현을 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 셋 이상의 제1 유전자의 감소된 단백질 발현을 갖는다.

[0011] 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 하나 이상의 제2 유전자의 감소된 단백질 발현을 추가로 포함하며, 상기 하나 이상의 제2 유전자는: a) 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드, b) 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, c) CXC 케모카인 수용체(CXCR) 3 리간드, 및/또는 d) MHC II 트랜스활성화인자(CIITA)를 포함하고, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된다. 일부 경우, 하나 이상의 제2 유전자의 단백질 발현은 유전적으로 변형된 동물에서 존재하지 않는다. 일부 경우, 단백질 발현의 감소는 하나 이상의 제2 유전자의 기능을 불활성화시킨다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 NK 그룹 2D 리간드의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 NK 그룹 2D 리간드는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA) 또는 MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸틸라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 또는 β1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 CXCR3 리간드의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 CXCR3 리간드는 C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10)이다.

[0012] 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 하나 이상의 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 단백질은: a) MHC I 형성 억제자, b) 보체 활성화의 조절자, c) NK 세포에 대한 억제성 리간드, d) B7 패밀리의 구성원, e) CD47, f) 세린 프로테아제 억제제, 및/또는 g) 갈락틴을 포함한다. 일부 경우, 하나 이상의 단백질은 인간 단백질이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 MHC I 형성 억제자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 MHC I 형성 억제자는 감염된 세포 단백질 47(ICP47)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 보체 활성화의 조절자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 보체 활성화의 조절자는 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 또는 분화 클러스터 59(CD59)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 NK 세포에 대한 억제성 리간드를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 NK 세포에 대한 억제성 리간드는 백혈구 항원 E(HLA-E), 인간 백혈구 항원 G(HLA-G), 또는 β-2-마이크로글로불린(B2M)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 HLA-G를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기

HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 경우, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 B7 패밀리를 구성원을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 B7 패밀리를 구성원은 프로그램된 사멸-리간드(programed death-ligand)이다. 일부 경우, 프로그램된 사멸-리간드는 프로그램된 사멸-리간드 1(programed death-ligand 1; PD-L1) 또는 프로그램된 사멸-리간드 2(programed death-ligand 2; PD-L2)이다. 일부 경우, 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다를 코딩한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 세린 프로테아제 억제제를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 세린 프로테아제 억제제는 세린 프로테아제 억제제 9(serine protease inhibitor 9; Spi9)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 갈락틴을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 갈락틴은 갈락틴-9이다.

[0013] 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은 NLRC5 또는 TAP1, C3의 감소된 단백질 발현, CXCL10, GGTA1, CMAH, 및/또는 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현; 및/또는 HLA-G1, HLA-E, 또는 이의 기능적 단편, PD-L1 또는 이의 기능적 단편, PD-L2 또는 이의 기능적 단편, 및/또는 CD47 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우, 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드는 유비쿼터스(ubiquitous) 프로모터에 인접하여 삽입된다. 일부 경우, 유비쿼터스 프로모터는 Rosa26 프로모터이다. 일부 경우, 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드는 표적화된 유전자의 프로모터에 인접하여 또는 표적화된 유전자 내에 삽입된다. 일부 경우, 표적화된 유전자는 제1 유전자 중 하나 또는 제2 유전자 중 하나이다. 일부 경우, 하나 이상의 제1 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다. 일부 경우, 하나 이상의 제2 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다.

[0014] 또 다른 양태에서, 로라시아상목의 구성원이거나 또는 비인간 영장류인 유전적으로 변형된 동물로서, NK 세포에 대한 억제성 리간드 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드, 및 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된 것인 유전적으로 변형된 동물이 본원에 개시된다. 일부 경우, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-E 또는 HLA-G이다. 일부 경우, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G이며, 상기 HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 경우, HLA-G는 HLA-G이다. 일부 경우, 내인성 유전자는 인간에서 발현되지 않는 유전자이다. 일부 경우, 내인성 유전자는 GGTA1, CMAH, 및/또는 B4GALNT2이다.

[0015] 일부 경우, 유전적으로 변형된 동물은: a) PD-L1 또는 이의 기능적 단편, b) PD-L2 또는 이의 기능적 단편, 및/또는 c) CD47 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 일부 경우, 외인성 폴리뉴클레오티드는 유비쿼터스 프로모터에 인접하여 삽입된다. 일부 경우, 유비쿼터스 프로모터는 Rosa26 프로모터이다. 일부 경우, 외인성 폴리뉴클레오티드는 내인성 유전자의 프로모터에 인접하여, 또는 내인성 유전자 내에 삽입된다. 일부 경우, 내인성 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다.

[0016] 본원에 개시된 둘 이상의 동물을 포함하는 유전적으로 변형된 동물의 집단이 본원에 추가로 개시된다. 일부 경우, 적어도 둘 이상의 동물은 동일한 표현형을 갖는다. 일부 경우, 적어도 둘 이상의 동물은 동일한 유전자형을 갖는다.

[0017] 또 다른 양태에서, 하나 이상의 제1 유전자의 감소된 단백질 발현을 포함하는, 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류로부터의 유전적으로 변형된 세포로서, 상기 하나 이상의 제1 유전자는: a) MHC I 특이적 인핸서좀(enhanceosome)의 성분, b) MHC I 결합 펩티드의 수송체, 및/또는 c) C3을 포함하며, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포와 비교되는 유전적으로 변형된 세포가 본원에 개시된다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 MHC I 특이적 인핸서좀의 성분의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 MHC I 특이적 인핸서좀의 성분은 NLRC5이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 MHC I 결합 펩티드의 수송체의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 MHC I 결합 펩티드의 수송체는 TAP1이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 C3의 감소된 단백질 발현을 포함한다.

[0018] 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 제2 유전자의 감소된 단백질 발현을 추가로 포함하며, 상기 하나 이상의 제2 유전자는: a) NK 그룹 2D 리간드, b) 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자, c) CXCR3 리간드, 및/또는 d) CIITA를 포함하고, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포와 비교된다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 NK 그룹 2D 리간드의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 NK 그룹 2D 리간드는 MICA 및/또는 MICB이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상기 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자는 GGTA1, CMAH, 및/또는 B4GALNT2이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 CXCR3 리간드의 감소된 단백질 발현을 포함하며, 상

기 CXCR3 리간드는 CXCL10이다.

- [0019] 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하며, 상기 하나 이상의 단백질 또는 이의 기능적 단편은: MHC I 형성 억제자, 보체 활성화의 조절자, NK 세포에 대한 억제성 리간드, B7 패밀리의 구성원, CD47, 세린 프로테아제 억제제, 및/또는 갈락틴을 포함한다. 일부 경우, 하나 이상의 단백질 또는 이의 기능적 단편은 인간 단백질이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 MHC I 형성 억제자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 MHC I 형성 억제자는 ICP47이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 보체 활성화의 조절자를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 보체 활성화의 조절자는 CD46, CD55, 및/또는 CD59이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 NK 세포에 대한 억제성 리간드를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-E, HLA-G, 및/또는 B2M이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포에서 NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G이고, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 및/또는 HLA-G7이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 B7 패밀리의 구성원을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 B7 패밀리의 구성원은 프로그램된 사멸-리간드이다. 일부 경우, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 경우, 프로그램된 사멸-리간드는 프로그램된 사멸-리간드 1(PD-L1) 및/또는 프로그램된 사멸-리간드 2(PD-L2)이다. 일부 경우, 프로그램된 사멸-리간드는 PD-L1 및 PD-L2 모두이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 세린 프로테아제 억제제를 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 세린 프로테아제 억제제는 세린 프로테아제 억제제 9(Spi9)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 갈락틴을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 상기 갈락틴은 갈락틴-9이다.
- [0020] 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 NLRC5 또는 TAP1, C3, CXCL10, GGTA1, CMAH, 및/또는 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현; 및/또는 i) HLA-G1, HLA-E, 또는 이의 기능적 단편, ii) PD-L1 또는 이의 기능적 단편, iii) PD-L2 또는 이의 기능적 단편, 및/또는 iv) CD47 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우, 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드는 유비쿼터스 프로모터에 인접하여 삽입된다. 일부 경우, 유비쿼터스 프로모터는 Rosa26 프로모터이다. 일부 경우, 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드는 표적화된 유전자의 프로모터에 인접하여 또는 표적화된 유전자 내에 삽입된다. 일부 경우, 표적화된 유전자는 제1 유전자 중 하나 또는 제2 유전자 중 하나이다. 일부 경우, 하나 이상의 제1 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다. 일부 경우, 하나 이상의 제2 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다.
- [0021] 또 다른 양태에서, a) NK 세포에 대한 억제성 리간드 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 외인성 폴리펩티드, 및 b) 내인성 유전자의 감소된 단백질 발현을 포함하는, 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영장류로부터의 유전적으로 변형된 세포로서, 상기 감소된 단백질 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 세포와 비교되는 유전적으로 변형된 세포가 본원에 개시된다.
- [0022] 일부 경우, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-E 또는 HLA-G이다. 일부 경우, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G이고, HLA-G는 HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7이다. 일부 경우, HLA-G는 HLA-G1이다. 일부 경우, 내인성 유전자는 인간에서 발현되지 않는다. 일부 경우, 내인성 유전자는 GGTA1, CMAH, 및/또는 B4GALNT2이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는: a) PD-L1 또는 이의 기능적 단편, b) PD-L2 또는 이의 기능적 단편, 및/또는 c) CD47 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 일부 경우, 외인성 폴리뉴클레오티드는 유비쿼터스 프로모터에 인접하여 삽입된다. 일부 경우, 유비쿼터스 프로모터는 Rosa26 프로모터이다. 일부 경우, 외인성 폴리뉴클레오티드는 내인성 유전자의 프로모터에 인접하여, 또는 내인성 유전자 내에 삽입된다. 일부 경우, 내인성 유전자의 단백질 발현은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 감소된다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 췌장, 신장, 눈, 간, 소장, 폐, 또는 심장 세포이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 췌장 도세포이다. 일부 경우, 췌장 도세포는 췌장 β 세포이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 비장, 간, 말초 혈액, 림프절, 흉선, 또는 골수 세포이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 돼지 세포이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 발생 초기(embryotic) 조직, 비인간 태아 동물, 주산기(perinatal) 비인간 동물, 신생아 비인간 동물, 이유 전(weaning) 비인간 동물, 어린 성체 비인간 동물, 또는 성체 비인간 동물 유래이다.
- [0023] 또 다른 양태에서, 세포, 조직 또는 장기를 이식하여 대상체에서 관용(tolerance)을 생성하는 데 사용하기에 적합한, 본원에 정의된 바와 같은 세포를 포함하는 주사용 조성물을 포함하는 백신이 본원에 또한 개시된다. 본원에 개시된 것은 또한 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 관용화 백신(tolerizing vaccine)을 포

함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 세포자멸성 세포(apoptotic cell)이다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 고정된 세포이다. 일부 경우, 백신은 비고정된 세포를 추가로 포함한다. 일부 경우, 고정된 세포 및 비고정된 세포는 유전적으로 동일하다. 일부 경우, 고정된 세포는 화학물질에 의해 고정되고/거나 고정된 세포는 대상체에서 면역 세포의 아네르기(anergy)를 유도한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 1-에틸-3-(3-이메틸아미노프로필)카보디이미드(ECDI)로 고정된 세포이다.

- [0024] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 조직 또는 장기가 본원에 개시된다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 체장 또는 체도가 본원에 개시된다.
- [0026] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 개시된다.
- [0027] 또 다른 양태에서, 대상체에서 병태를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 이식하는 데 사용하기 위한 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기가 본원에 개시되며, 상기 대상체는 백신의 사용에 의해 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기에 대해 관용화된다. 일부 경우, 대상체에게 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 및/또는 수지상 세포 활성화를 억제하는 하나 이상의 약학 제제가 투여된다.
- [0028] 또 다른 양태에서, a) 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기를 이식하는 단계; b) 대상체에게 본원에 기재된 백신을 투여하는 단계; 및/또는 c) T 세포 활성화, B 세포 활성화, 및/또는 수지상 세포 활성화를 억제하는 하나 이상의 약학 제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0029] 또 다른 양태에서, a) 백신을 대상체에게 투여하는 단계; 및 b) 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기를 대상체에게 이식하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우, T 세포 활성화, B 세포 활성화, 및/또는 수지상 세포 활성화를 억제하는 하나 이상의 약학 제제가 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 이식된 유전적으로 변형된 세포는 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포이다. 일부 경우, 백신은 본원에 기재된 백신이다. 일부 경우, 백신은 대상의 체중 kg당 0.001 내지 1.0 또는 약 0.001 내지 1.0의 내독소 단위를 포함한다. 일부 경우, 백신은 μ l당 1 내지 10개 또는 약 1 내지 10개의 응집체를 포함한다. 일부 경우, 백신은 이식 7일 전 및 이식 1일 후에 투여된다. 일부 경우, 백신은 대상의 체중 kg당 적어도 1×10^8 개 내지 4×10^8 개 또는 약 1×10^8 개 내지 4×10^8 개 비장 세포 또는 비장 B 세포를 포함한다. 일부 경우, 비장 세포 또는 비장 B 세포는 80% 내지 100% 또는 약 80% 내지 100%의 CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포를 포함한다. 일부 경우, 백신은 정맥내로 제공된다. 일부 경우, 이식된 세포, 조직, 또는 장기는 대상체에게 이식된 후 적어도 7일간 기능성이다. 일부 경우, 이식은 이종이식이다. 일부 경우, 약학 제제는 항-CD40 항체의 제1 용량을 포함한다. 일부 경우, 제1 용량은 이식 약 8일 전에 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 제1 용량은 대상의 체중 kg당 30 mg 내지 70 mg 또는 약 30 mg 내지 70 mg의 항-CD40 항체를 포함한다. 일부 경우, 상기 방법은 대상체에게 하나 이상의 부가적인 면역억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 경우, 하나 이상의 부가적인 면역억제제 B 세포 고갈 항체, mTOR 억제제, TNF-알파 억제제, IL-6 억제제, 보체 C3 또는 C5 억제제, 및/또는 질소 머스타드 알킬화제를 포함한다. 일부 경우, 부가적인 면역억제제 중 하나는 질소 머스타드 알킬화제이다. 일부 경우, 질소 머스타드 알킬화제 중 하나는 사이클로포스파미드이다. 일부 경우, 사이클로포스파미드는 백신의 투여 후 2일 또는 3일에 투여된다.
- [0030] 일부 경우, 사이클로포스파미드는 50 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일 또는 약 50 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일의 용량으로 투여된다. 일부 경우, 대상체는 인간 대상이다. 일부 경우, 대상체는 비인간 동물이다. 일부 경우, 비인간 동물은 고양이 또는 개이다. 일부 경우, 병태는 질환이다. 일부 경우, 질환은 당뇨병이다. 일부 경우, 당뇨병은 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 수술 당뇨병(surgical diabetes), 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 및/또는 미토콘드리아 당뇨병이다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 백신을 수용자에게 제공하는 것을 포함하는, 수용자를 이식편에 대해 면역관용화하는(immunotolerizing) 방법이 본원에 개시된다.
- [0032] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포를 이식하는 것을 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 개시된다.
- [0033] 또 다른 양태에서, 대상체에서 병태를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 이식하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포, 또는 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 조직 또는 장기로서, 상기 대

상체는 본원에 기재된 백신에 의해 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기에 대해 관용화되며, T 세포 활성화, B 세포 활성화, 및/또는 수지상 세포 활성화를 억제하는 하나 이상의 약학 제제가 대상체에게 투여되는, 유전적으로 변형된 세포가 본원에 제공된다. 일부 경우, 이식은 이종이식이다.

[0034] 또 다른 양태에서, 대상체에서 병태를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 세포, 또는 유전적으로 변형된 세포를 포함하는 조직 또는 장기가 본원에 개시된다.

[0035] 또 다른 양태에서, 수용자를 이식편에 대해 면역관용화하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 백신이 본원에 개시된다.

[0036] 또 다른 양태에서, a) MHC I 특이적 인헨서좀(enhanceosome)의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 및/또는 C3 중 하나 이상의 감소된 발현을 갖는 세포를 얻는 단계; b) 상기 세포로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 동물로 성장시키는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 동물을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우, 세포는 접합자(zygote)이다.

[0037] 또 다른 양태에서, a) MHC I 특이적 인헨서좀의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 및/또는 C3 중 하나 이상의 감소된 발현을 갖는 제1 세포를 얻는 단계; b) 상기 제1 세포의 핵을 제2 세포에 이식하여 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 동물로 성장시키는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 동물을 제조하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우, 상기 감소는 유전자 편집(gene editing)에 의해 수행된다. 일부 경우, 유전자 편집은 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0038] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에 상세하게 제시되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 구현예를 제시하는 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 더 잘 이해될 것이다:

도 1은 MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 유전적으로 변형된 세포 및 장기 이식편의 사용을 중심으로 한 면역치료 전략을 나타낸다. 이식편 거부반응을 예방하는데 요구되는 유지 면역억제에 대한 필요성은, 유전적으로 변형된 세포 및 장기의 이식이 길항적 항-CD40 항체의 일시적인 사용과 조합될 때 그리고 더욱더 장기의 이식이 항-CD40 항체의 보호하에 세포자멸 공여자 세포를 포함하는 관용화 백신의 투여와 조합될 때 점진적으로 감소된다(또는 세포 및 장기 이종이식편의 이식 및 줄기 세포 유래 세포 동종이식편 및 이종이식편의 이식의 적용가능성이 점진적으로 증가됨).

도 2는 유전적으로 변형된 돼지 체도 세포 및 관용화 백신을 제조하는 하나의 전략을 나타낸다. 돼지의 2개의 클론 집단을 생성한다. 적어도 GGTA1 녹아웃을 갖는 하나의 집단은 관용화 백신을 만드는데 사용될 수 있다. 적어도 GGTA1 및 MHC I 유전자(예컨대, NRLC5) 녹아웃을 갖는 돼지의 다른 클론 집단은 세포, 조직, 및/또는 장기 공여자를 위해 사용될 수 있다.

도 3은 양성 및 관용화 백신(음성 백신으로도 지칭됨)의 사용을 나타낸다.

도 4는 일시적인 면역억제의 보호하에 관용화 백신접종을 위한 세포자멸 공여자 비장 세포의 주입으로 대상체에서 이종이식편의 생존을 연장시키는 예시적인 접근법을 나타낸다.

도 5는 이종이식편 수용자의 만성적 및 전신 면역억제의 부재하에 수용자에서 이종이식편의 거부반응을 예방하고 생존을 연장하는 예시적인 접근법을 나타낸다. 이 예시적인 접근법은 3개의 성분을 포함하고 통합한다: i) αGal, MHC 클래스 I, 보체 C3, 및 CXCL10의 결핍되고/거나 감소된 발현 및 HLA-G의 형질전환 발현을 갖는 유전적으로 조작된 체도; ii) αGal, Neu5Gc, 및 Sda/CAD의 결핍되고/거나 감소된 발현 뿐만 아니라 인간 CD47, 인간 PD-L1, 인간 PD-L2(예컨대, 유전적으로 조작된 백신)를 갖거나 갖지 않는 HLA-G의 형질전환 발현을 갖는 유전적으로 조작된 공여자 세포자멸 및 비세포자멸 단핵 세포(예컨대, 비장 세포); 및 iii) 길항적 항-CD40 mAb, 항-CD20 mAb, 라파마이신, 및 콤프스타틴(예컨대, 콤프스타틴 유도체 APL-2), 항-IL-6 수용체 mAb, 및 가용성 TNF 수용체를 포함하는 일시적인 항-염증 요법을 포함하는 일시적인 면역억제의 투여.

도 6은 돼지에서 사이노몰구스 원숭이로의 체도 이종이식에서 이식 거부반응 예방을 위한 예시적인 프로토콜을 나타낸다. IE: 체도수(islet equivalent); sTNFR: 가용성 TNF 수용체(예컨대, 에타너셉트); α-IL-6R: 항-인터루킨 6 수용체; Tx'd: 이식됨.

도 7A-7E는 GGTA1을 표적화하는 px330-Gal2-1 플라스미드의 클로닝 전략을 나타낸다. **도 7A**는 GGTA1을 표적화

는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 7B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 7C는 클로닝 및 확인 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 7D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 7E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 8A-8E는 CMAH를 표적화하는 px330-CM1F 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략을 나타낸다. 도 8A는 CMAH1을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 8B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 8C는 클로닝 및 확인 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 8D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 8E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 9A-9E는 NLRC5를 표적화하는 px330-NL1_FIRST 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략을 입증한다. 도 9A는 NLRC5를 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 9B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 9C는 클로닝 및 확인 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 9D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 9E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 10A-10E는 C3을 표적화하는 px330/C3-5 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략을 나타낸다. 도 10A는 C3을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 10B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 10C는 클로닝 및 검증 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 10D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 10E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 11A-11E는 B4GALNT2를 표적화하는 px330/B41_second 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략을 나타낸다. 도 11A는 B4GALNT2를 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 11B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 11C는 클로닝 및 확인 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 11D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 11E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 12는 실시예 2에서 시퀀싱된 Rosa26 유전자좌의 지도를 나타낸다.

도 13A-13E는 Rosa26를 표적화하는 px330/Rosa 엑손 1 플라스미드를 클로닝하기 위한 전략을 나타낸다. 도 13A는 Rosa26를 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 클로닝 전략 및 올리고뉴클레오티드를 나타낸다. 도 13B는 px330 플라스미드 상의 삽입 부위를 나타낸다. 도 13C는 클로닝 및 확인 전략을 나타내는 순서도를 나타낸다. 도 13D는 클로닝 부위 및 시퀀싱 프라이머를 나타낸다. 도 13E는 시퀀싱 결과를 나타낸다.

도 14A는 GGTA1의 지놈 서열의 지도를 나타낸다. 도 14B는 GGTA1의 cDNA 서열의 지도를 나타낸다.

도 15는 pSpCas9(BB)-2A-GFP로 형질감염된 돼지 태아 섬유아세포의 예시적인 현미경 사진을 나타낸다.

도 16은 염색체 1 상의 위치를 밝히는 특정 프로브에 의한 GGTA1 유전자에 대한 형광 제자리 혼성화(FISH)를 나타낸다.

도 17A-17B는 cas9/sgRNA-매개된 GGTA1/NLRC5 파괴를 갖는 세포의 표현형 선택의 예를 나타낸다. 도 17A는 알파-갈락토시다아제를 발현하지 않는 유전적으로 변형된 세포를 나타낸다. 도 17B는 알파-갈락토시다아제를 발현하고 이소렉틴 B4(IB)-연결된 철 비드로 표지된 유전적으로 변형되지 않은 세포를 나타낸다.

도 18A-18C는 돼지 세포에서 GGTA1, CMAH, 및 NLRC5 파괴의 확인을 나타낸다. 도 18A는 돼지 세포에서 GGTA1 파괴의 확인을 나타낸다. 도 18B는 돼지 세포에서 CMAH 파괴의 확인을 나타낸다. 도 18C는 돼지 세포에서 NLRC5 파괴의 확인을 나타낸다.

도 19A-19B는 돼지 체도-유도된 인간 CD8+ T 세포 활성화에 대한 항-SLA 항체의 억제 효과를 나타낸다. 도 19A는 항-SLA 항체의 존재(검은색 막대) 또는 부재(흰색 막대)하에 7일간 성체 돼지 체도와 혼합된 배양에서 CD8+ T 세포, CD4 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포의 증식을 나타낸다. 도 19B는 항-SLA 클래스 I 항체의 존재(검은색 막대) 또는 부재(흰색 막대)하에 7일간 고도로 정제된 림프구와 함께 또는 없이 배양된 성체 돼지 체도의 생존력(AO/PI 염색에 의해 평가됨)을 나타낸다.

도 20A-20B는 돼지 체도에 의해 유도된 T 세포 활성화를 나타낸다. 도 20A는 ELISPOT 분석의 결과를 나타낸다. 상기 결과는 사이노몰구스 원숭이에서 IFN- γ 를 분비하는 직접 및 간접 특이성을 갖는 항-공여자 T 세포의 이식 후 증가의 억제를 나타낸다. 원숭이는 항-CD40 단일클론 항체, 라파마이신, sTNFR, 및 항-IL-6R 단일클론 항체를 이용한 일시적인 면역억제의 보호 하에 0일에 GT-KO 공여자 돼지로부터의 세포자멸 공여자 비장 세포 및 동일한 공여자 돼지로부터 체도의 주변이식 융합으로 처리되었다. 도 20B는 이식 후 141일에 거부반응을 겪는 문맥내로 이식된 성체 돼지 체도의 CD8 염색을 입증한다.

도 21A-21D는 유지 면역억제의 부재하에 원숭이에서 돼지 췌도 이식편 생존을 나타낸다. **도 21A**는 혈당 수준 및 이식 전 및 후에 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요한 외인성 인슐린을 나타낸다. **도 21B**는 원숭이에서 혈청 돼지 C-펩티드 수준을 나타낸다. **도 21C**는 글루코스 켈린지에 대한 반응으로 혈당 수준을 나타낸다. **도 21D**는 글루코스 켈린지에 대한 반응으로 혈청 돼지 C-펩티드 수준을 나타낸다.

도 22A는 췌도로 이식되고 이식 후 14일까지 항-CD40 항체를 4회 받고 CTLA4-Ig 및 라파마이신을 이용한 유지 면역억제를 받은 원숭이에 의한 유전적으로 변형되지 않은 돼지 췌도의 거부반응을 나타낸다. **도 22B**는 이식 후 14일까지 항-CD40 항체를 4회 받고 CTLA4-Ig 및 라파마이신을 이용한 유지 면역억제를 받은 원숭이에서 이식된 돼지 췌도에 의한 당뇨병의 개선을 나타낸다.

도 23A는 이식 후 매주 라파마이신 및 항-CD40 항체를 이용한 유지 면역억제를 받은 원숭이(ID #13CP7)에서 이식된 돼지 췌도에 의한 당뇨병의 개선(지속적인 정상혈당 및 인슐린 비의존성의 복원)을 나타낸다. 원숭이에게 이식일로부터 21일간 항-CD40 항체 및 라파마이신을 제공하였다. **도 23B**는 동일한 수용자(ID #13CP7)에서 혈청 돼지 C-펩티드 수준(공복, 무작위, 자극)을 입증한다.

도 24는 기준선과 비교하여 희생시에(추정된 거부반응 후) 2마리의 사이노물구스 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 증가 및 희생시에 간 단핵 세포에서 CD8+ T 세포 구획 내의 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 높은 우세(prevalance)를 나타낸다. 두 원숭이는 성체 돼지 췌도의 문맥내 이종이식편을 받았다. Pre Tx: 이식 전; PBL: 말초 혈액 백혈구; Sac: 희생; Lym: 림프구; LMNC: 간 단핵 세포.

도 25는 동일한 일시적인 면역억제를 받았지만 세포자멸 공여자 비장 세포를 받지 않은 대조군(MX-ECDI-대조군)과 비교하여, 세포자멸 공여자 비장 세포(MX-ECDI-백신)의 주변이식 주입에 의한 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 억제를 나타낸다. Pre Tx: 이식 전; Sac: 희생; Lym: 림프구; LMNC: 간 단핵 세포.

도 26는 세포자멸 공여자 비장 세포 및 α-CD40 항체에 의한 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 억제를 나타낸다. CM: 사이노물구스 원숭이; Pre Tx: 이식 전; D: 일.

도 27는 세포자멸 공여자 비장 세포 및 α-CD40 항체에 의한 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포의 억제를 나타낸다. CM: 사이노물구스 원숭이; Pre Tx: 이식 전; D: 일.

도 28는 세포자멸 공여자 비장 세포 및 α-CD40 항체에 의한 순환하는 CD8+CD122+ 천연 억제자 세포의 억제를 나타낸다. CM: 사이노물구스 원숭이; Pre Tx: 이식 전; D: 일.

도 29A-29B는 GGTA1(서스 스크로파(*Sus scrofa*) 품종 혼합 염색체 1, Sscrofa10.2 NCBI 참조 서열: NC_010443.4과 비교하여) 표적 영역이 PCR 증폭된 2개의 별개의 한배(임신 1: **도 29A** 또는 임신 2: **도 29B**)의 태아 세포로부터 단리된 DNA의 시퀀싱을 나타내며, 수득된 앰플리콘은 1% 아가로스 겔 상에서 분리되었다. 앰플리콘을 또한 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 사용하여 생거 시퀀싱에 의해 분석하였다. **도 29A**에, GGTA1에 대한 표적 부위 후 6개의 뉴클레오티드가 절단된 임신 1의 태아 1, 2, 4, 5, 6, 및 7로부터의 결과가 나타나 있다. 태아 3은 절단 부위 이후에 17개의 뉴클레오티드가 절단된 다음 2,511(668-3179) 뉴클레오티드 결실이 이어진 다음, 단일 염기 치환이 뒤따른다. 표적 유전자의 두 복제본으로부터의 대립유전자를 함유하는 단일 시퀀싱 실험으로부터의 절단, 결실 및 치환은 단지 유전자 변형이 일어났음을 시사할 수 있지만 각 대립유전자에 대한 정확한 서열을 밝힐 수 없다. 이 분석으로부터, 7마리의 태아 모두는 GGTA1에 대한 단일 대립유전자 변형을 갖는 것으로 보인다. **도 29B**는 임신 2 태아 DNA 샘플 1, 3, 4, 및 5가 GGTA1 유전자 표적 부위로부터 3개의 뉴클레오티드가 절단되었음을 보여준다. 태아 2는 생거 시퀀싱에서 변이성을 가지고 있었는데, 이는 DNA 돌연변이의 복잡한 변이성 또는 불량한 샘플 품질을 시사한다. 그러나, 태아 DNA 주형 품질은 상기 기재된 GGTA1 유전자 스크리닝 실험의 생성에 충분하였다.

도 30A-30B는 NLRC5(공통 서열) 표적 영역이 PCR 증폭된 2개의 별개의 한배(임신 1: **도 30A** 또는 임신 2: **도 30B**)의 태아 세포로부터 단리된 DNA의 시퀀싱을 나타내며, 수득된 앰플리콘을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하였다. 앰플리콘을 또한 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 사용하여 생거 시퀀싱에 의해 분석하였다. 임신 1 (**도 30A**)로부터의 태아에 대한 NLRC5 표적 부위의 서열 분석은 일관된 정렬을 나타낼 수 없었는데, 이는 시퀀싱 반응에서 알려지지 않은 문제 또는 생거 시퀀싱 반응 및 분석을 복잡하게 만드는 NLRC5 대립유전자 사이의 다양한 DNA 변형을 시사한다. 임신 2(**도 30B**)로부터의 NLRC5 유전자 앰플리콘은 모두 NLRC5 유전자 절단 부위의 다운스트림에 있는 120개의 뉴클레오티드가 절단되었다.

도 31A-31B는 뒷다리 생검으로부터 단리된 태아 DNA(wt 및 1-7(**도 31A**: 임신 1) 또는 1-5(**도 31B**: 임신 2)로부

터의 테이터를 나타낸다. 표적 유전자를 PCR에 의해 증폭하였고, PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고 형광 DNA 염색에 의해 시각화하였다. wt 레인에 존재하는 앰플리콘 밴드는 변형되지 않은 DNA 서열을 나타낸다. 앰플리콘 크기의 증가 또는 감소는 앰플리콘 내에서의 삽입 또는 결실을 각각 시사한다. 하나의 샘플에서 대립 유전자 간의 DNA 변형의 편차는 밴드를 더 확산되어 보이게 할 수 있다. 임신 1(도 31A)은 7마리의 태아를 야기한 반면, 임신 2(도 31B)는 45 및 43일에 각각 5마리의 태아를 야기하였다. 도 31A(하부 겔)의 태아 1, 3, 및 4에서 NLRC5 겔에서와 같이 밴드의 결핍은 표적 영역의 변형이 DNA 증폭 프라이머의 결합을 파괴하였음을 시사한다. 도 31A(상부 겔)에서 GGTA 1에서의 모든 밴드의 존재는 DNA 품질이 NLRC5를 표적으로 하는 PCR 반응에서 DNA 앰플리콘을 생성하는데 충분하였음을 시사한다. 임신 1의 태아 1, 2, 4, 및 5(도 31A)는 WT보다 더 큰 GGTA 1 앰플리콘을 가지는데, 이는 표적 지역 내에서의 삽입을 시사한다. 임신 1의 태아 3에서(도 31A), GGTA 1 앰플리콘은 WT 대조군보다 더 빠르게 이동하였는데, 이는 표적 지역 내에서의 결실을 시사한다. 임신 1의 태아 6 및 7(도 31A) NLRC5 앰플리콘은 WT보다 더 빠르게 이동하였는데, 이는 표적 지역 내에서의 결실을 시사한다. 태아 1-5(도 31B) GGTA1 앰플리콘은 크기에 의해 해석하기 어려웠으며 WT 대조군에 비해 확산되었다. 태아 1-5(도 31B) NLRC5 앰플리콘은 야생형 대조군에 비해 크기 및 밀도가 균일하였다.

도 32A-32B는 돼지의 2개의 별개의 한배로부터의 태아의 표현형 분석을 나타낸다(도 32A: 임신 1 또는 도 32B: 임신 2). 태아를 45일(임신 1) 또는 43일(임신 2)에 채취하고 DNA 및 배양 세포 단리를 위해 가공하였다. 조직 단편 및 세포를 배양 배지에 2일간 도말하여 태아 세포를 부착시키고 성장시켰다. 야생형 세포(유전적으로 변형되지 않은 태아 세포) 및 임신 1 및 2로부터의 태아 세포를 배양 플레이트에서 제거하고 알렉사 플루오르 488에 접합된 IB4 렉틴 또는 FITC에 접합된 항-돼지 MHC 클래스 I 항체로 표지하였다. 유세포 분석은 시험된 세포의 표지 강도를 묘사하는 막대 그래프로서 표시된다. WT 세포의 막대 그래프가 태아 세포의 각 그룹의 전체 강도의 감소를 강조하기 위해 각 패널에 포함되어 있다. 피크 강도의 감소로 표시된 임신 1(도 32A)에서 알파 Gal 및 MHC 클래스 I 표지의 감소가 있다. 임신 2(도 32B)에서 태아 1 및 3은 WT 태아 세포와 비교하여 알파 gal 표지의 큰 감소 및 MHC 클래스 1 표지의 유의한 감소를 갖는다.

도 33A-33B는 유전적 클론으로부터의 야생형 태아 세포와 비교하여 태아 3(임신 1)으로부터의 세포에서 감소된 MHC 클래스 I 발현의 영향을 나타낸다. 돼지 대조군 섬유아세포 및 NLRC5 녹아웃 태아 세포에 대한 인간 CD8+ 세포 및 CD4 T 세포의 증식 반응을 측정하였다. 도 33A. 세포를 증식의 평가 전에 CD4 또는 CD8로서 게이팅(gating)하였다. 도 33B. CD8 T 세포 증식은 대조군 변형되지 않은 돼지 섬유아세포와 비교하여 돼지 태아 GGTA1/NLRC5 녹아웃 세포의 치료 자극 후 감소되었다. 인간 반응자(responder)를 1:1 비율로 돼지 태아 GGTA1/NLRC5 녹아웃 세포로 처리한 경우, CD8 T 세포 증식의 거의 55% 감소가 관찰되었다. 야생형 태아 세포는 인간 CD8 T 세포에서 17.2% 증식을 유발한 반면, 태아 3(임신 1)으로부터의 MHC 클래스 I 결핍 세포는 단지 7.6% 증식을 유도하였다. 변형되지 않은 태아 세포와 비교하여 1:5 및 1:10 비율에서 CD8 T 세포 증식 반응에서 차이가 관찰되지 않았다. 연구된 모든 비율에서 NLRC5 녹아웃 및 대조군 변형되지 않은 돼지 태아 세포에 반응한 CD4 T 세포 증식에서 변화가 관찰되지 않았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0039] 하기 설명 및 실시예는 본 발명의 구현예를 상세히 예시한다. 본 발명은 본원에 기재된 특정 구현예에 한정되는 것이 아니라 이는 다양할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 본 발명의 범주 내에 포함되는 본 발명의 많은 변화 및 변형이 있음을 인식할 것이다.
- [0040] 장기 및 조직 기능의 부전은 개체의 조기 사망을 야기할 수 있다. 이식은 잠재적으로 이 문제를 해결할 수 있고, 이는 많은 개체의 생명을 연장시킬 수 있다. 그러나, 이식에 사용될 수 있는 세포, 장기, 및/또는 조직은 부족하다.
- [0041] 이종이식편 또는 동종이식편(예컨대, 배아 또는 유도 만능 줄기 세포)은 이식에 사용되는 세포, 장기, 및/또는 조직을 무제한으로 공급하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 일부 이식은 면역 반응 증가를 가져와 결국 이식 거부반응을 초래할 수 있다. 동계이식편(isograft) 또는 자가이식편은 전형적으로 거부반응을 일으키지 않는다. 그러나, 동종이식 및 이종이식은 면역 반응을 일으켜 결국 이식편을 파괴시킬 수 있다. 일부 경우, 거부반응의 위험성은 면역 반응을 억제함으로써 완화될 수 있다.
- [0042] 전통적으로, 면역억제 약물은 이식 후에 사용되었다. 그러나, 면역억제 약물의 장기간 치료와 관련된 많은 해로운 효과가 있으며, 이는 비제산적으로 암 및 감염의 위험성 증가를 포함한다. 이식편 거부반응을 예방하고 면역 체계를 억제하는 대체 방법이 요구되었다. 면역 반응은 본원에 기재된 것을 포함한 다양한 기술을 사용하여 완화될 수 있다. 예를 들어, 최소한의 면역억제 약물 사용으로 또는 사용없이 이식 거부반응을 방지하거나 이식

거부반응 시간을 연장하기 위한 본원에 기재된 방법의 경우, 동물, 예컨대 공여자 비인간 동물은, 예컨대 유전적으로 변경될 수 있다. 이어서, 상기 변경된 동물, 예컨대, 공여자 비인간 동물의 세포, 장기, 및/또는 조직은 채취되어 동종이식편 또는 이종이식편에 사용될 수 있다. 대안적으로, 세포는 동물, 예컨대, 인간 또는 비인간 동물로부터 추출될 수 있거나(비제한적으로 일차 세포를 포함함) 또는 세포는 이전에 추출된 동물 세포, 예컨대, 세포주일 수 있다. 이들 세포는 유전적으로 변경된 세포를 만드는데 사용될 수 있다.

[0043] 이식 거부반응(예컨대, T 세포-매개된 이식 거부반응)은 만성 면역억제에 의해 예방될 수 있다. 그러나, 면역억제는 비용이 많이 들고 심각한 부작용의 위험과 연관되어 있다. 만성 면역억제의 필요성을 회피하기 위해,

[0044] i) MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 유전적으로 변형된 이식편을 이용하여, 직접적인 특이성을 갖는 CD8⁺ T 세포의 활성화를 방해하고 이들 CD8⁺ T 세포의 세포용해 이펙터 기능을 방해하며,

[0045] ii) 길항적 항-CD40 mAb(및 고갈 항-CD20 mAb 및 mTOR 억제제)를 포함하는 유도 면역요법을 사용하여 항-공여자 T 세포의 B 세포(및 다른 APC)-매개된 프라이밍 및 기억 생성을 방해하고, 및/또는

[0046] iii) 세포자멸 공여자 세포 백신의 주변이식 주입을 통해 간접적인 특이성을 갖는 항-공여자 T 세포를 결실시키는

[0047] 다방면의 T 세포-표적화된 거부반응 예방이 개발되었다(도 1).

[0048] 유전적으로 변형된 비인간 동물(예컨대, 비인간 영장류 또는 로라시아상목, 예컨대, 유제류의 구성원인 유전적으로 변형된 동물) 및 이로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포, 관용화 백신, 및 비인간 동물로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포의 이식에 의해 이를 필요로 하는 수용자에서 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 기재된다. 비인간 동물로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포(예컨대, 비인간 영장류 또는 로라시아상목, 예컨대, 유제류의 구성원인 유전적으로 변형된 동물)는 동일한 종(동종이식) 또는 상이한 종(이종이식)으로부터 이를 필요로 하는 수용자에게 이식될 수 있다. 수용자는 관용화 백신 및/또는 하나 이상의 면역조절제(예컨대, 항체)로 관용화될 수 있다. 이종이식을 포함하는 구현예에서, 수용자는 인간일 수 있다. 치료될 수 있는 적합한 질환은 수용자의 장기, 조직, 또는 세포가 결함이 있거나 손상된(예컨대, 심장, 폐, 간, 정맥, 피부, 또는 체장 도세포) 어느 질환일 수 있으며, 수용자는 비인간 동물로부터 단리된 장기, 조직, 또는 세포의 이식에 의해 치료될 수 있다.

[0049] 정의

[0050] 본원에 사용된 바와 같이 참조 수치 및 그의 문법적 등가물과 관련된 용어 "약"은 상기 수치 자체 및 상기 수치로부터 ± 10%의 범위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약 "약 10"은 10 및 9 내지 11의 임의의 양을 포함한다. 예를 들어, 참조 수치와 관련된 용어 "약"은 또한 상기 수치로부터 ± 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%의 값의 범위를 포함할 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "비인간 동물" 및 그의 문법적 등가물은 비인간 포유동물을 포함한 인간 이외의 모든 동물 종을 포함하며, 이는 천연 동물 또는 유전적으로 변형된 비인간 동물일 수 있다. 비인간 포유동물은, 유제류, 예컨대 짝수 발굽(even-toed) 유제류(예컨대, 돼지, 페커리, 하마, 낙타, 라마, 아기사슴(chevrotain, mouse deer), 사슴, 기린, 가지뿔염양(pronghorn), 영양, 염소-영양(양, 염소 등을 포함함), 또는 소) 또는 홀수 발굽(odd-toed) 유제류(예컨대, 말, 테이퍼(tapir), 및 코뿔소), 비인간 영장류(예컨대, 원숭이, 또는 침팬지), 개과(Canidae)(예컨대, 개) 또는 고양이과를 포함한다. 비인간 동물은 로라시아상목(*Laurasiatheria* superorder)의 구성원일 수 있다. 로라시아상목은 문헌[Waddell *et al.*, *Towards Resolving the Interordinal Relationships of Placental Mammals*. *Systematic Biology* 48 (1): 1-5 (1999)]에 기재된 바와 같은 포유동물의 그룹을 포함할 수 있다. 로라시아상목의 구성원은 식충목(Eulipotyphla)(고슴도치, 뿔족뒤쥐(shrew), 및 두더지), 말목(Perissodactyla)(코뿔소, 말, 및 테이퍼(tapir)), 육식목(Carnivora)(육식동물), 경우제목(Cetartiodactyla)(우제류 및 고래목), 익수목(Chiroptera)(박쥐), 및 유린목(Pholidota)(천산갑(pangolin))을 포함할 수 있다. 로라시아상목의 구성원은 본원에 기재된 유제류, 예컨대, 홀수 발굽 유제류 또는 짝수 발굽 유제류일 수 있다. 유제류는 돼지일 수 있다. 구성원은 육식동물의 구성원, 예컨대 고양이, 또는 개일 수 있다. 일부 경우, 로라시아상목의 구성원은 돼지일 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "돼지" 및 그의 문법적 등가물은 짝수 발굽 유제류의 수이대(*Suidae*) 패밀리 내의 속 서스(*Sus*)의 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 돼지는 야생 돼지, 가축용 돼지, 미니 돼지, 서스 스크로파(*Sus scrofa*) 돼지, 서스 스크로파 도메스티쿠스(*Sus scrofa domesticus*) 돼지, 또는 근친교배(inbred) 돼

지일 수 있다.

- [0053] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "전이유전자(transgene)" 및 그의 문법적 등가물은 유기체 내로 전달될 수 있는 유전자 또는 유전적 물질을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 유기체 내로 도입되는 유전자를 함유하는 DNA의 구간(stretch) 또는 부분(segment)일 수 있다. 전이유전자가 유기체 내로 이식되면, 상기 유기체는 형질 전환(transgenic) 유기체로 지칭될 수 있다. 전이유전자는 형질전환 유기체에서 RNA 또는 폴리펩티드(예컨대, 단백질)를 생산하는 능력을 보유할 수 있다. 전이유전자는 단백질 또는 이의 단편(예컨대, 기능적 단편)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 전이유전자의 폴리뉴클레오티드는 외인성 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 단백질의 단편(예컨대, 기능적 단편)은 단백질의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 포함할 수 있다. 단백질의 단편은 단백질의 기능적 단편일 수 있다. 단백질의 기능적 단편은 단백질의 기능의 일부 또는 모두를 보유할 수 있다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "유전적 변형" 및 그의 문법적 등가물은 핵산, 예컨대, 유기체의 지놈 내의 핵산의 하나 이상의 변경을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전적 변형은 유전자의 변경, 부가, 및/또는 결실을 지칭할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 부가, 결실 및/또는 변경된 유전자를 갖는 세포를 지칭할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 유전적으로 변형된 세포는 이러한 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 단리된 세포일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 유전적으로 변형된 세포는 이러한 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 비롯된 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포
- [0055] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "췌도(islet)" 또는 "췌도 세포(islet cell)" 및 이들의 문법적 등가물은 유기체의 췌장에 존재하는 내분비(예컨대, 호르몬 생산) 세포를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는, 비제한적으로, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포, 및/또는 췌장 ε 세포를 포함하는, 상이한 유형의 세포를 포함할 수 있다. 췌도 세포는 또한 세포의 그룹, 세포 클러스터 등을 지칭할 수 있다.
- [0056] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "병태" 상태 및 그의 문법적 등가물은 질환, 사건, 또는 건강 상태의 변화를 지칭할 수 있다.
- [0057] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "당뇨병" 및 그의 문법적 등가물은 연장된 기간 동안 높은 혈당 수준을 특징으로 하는 질환을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "당뇨병" 및 그의 문법적 등가물은 비제한적으로, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 낭포성 섬유증 관련(cystic fibrosis-related) 당뇨병, 수술 당뇨병, 임신 당뇨병, 및 미토콘드리아 당뇨병을 포함하는, 모든 또는 임의의 유형의 당뇨병을 지칭할 수 있다. 일부 경우, 당뇨병은 유전적 당뇨병의 한 형태일 수 있다.
- [0058] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "표현형" 및 그의 문법적 등가물은 그의 형태, 발달, 생화학적 또는 생리학적 특성, 생물체절학(phenology), 행동, 및 행동 산물과 같이 유기체의 관찰가능한 특징 또는 형질의 복합을 지칭할 수 있다. 문맥에 따라, 용어 "표현형"은 때로는 집단의 관찰 가능한 특징 또는 형질의 복합을 지칭할 수 있다.
- [0059] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "파괴하는" 및 그의 문법적 등가물은, 예컨대, 결실, 삽입, 돌연변이, 재배열, 또는 이의 임의의 조합에 의해, 유전자를 변경시키는 과정을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전자는 녹아웃(knockout)에 의해 파괴될 수 있다. 유전자를 파괴하는 것은 유전자의 발현(예컨대, mRNA 및/또는 단백질 발현)을 부분적으로 감소시키거나 완전히 억제하는 것일 수 있다. 파괴는 또한 shRNA, siRNA, microRNA, 우성 음성, 또는 유전자 또는 단백질의 기능성 또는 발현을 억제하는 임의의 다른 수단과 같은, 억제 기술을 포함할 수 있다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "유전자 편집(gene editing)" 및 그의 문법적 등가물은 하나 이상의 뉴클레오티드가 삽입되거나, 대체되거나, 또는 지놈으로부터 제거되는 유전적 조작을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 유전자 편집은 뉴클레아제(예컨대, 자연적으로 존재하는 뉴클레아제 또는 인공적으로 조작된 뉴클레아제)를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "이식 거부반응(transplant rejection)" 및 그의 문법적 등가물은 이식된 물질(예컨대, 세포, 조직, 및/또는 장기)의 기능을 손상시키거나 파괴하는데 충분할 정도로 장기 이식 수용자의 면역 반응이 이식된 물질에 대해 반응을 일으키는 과정 또는 과정들을 지칭할 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "초급성 거부반응(hyperacute rejection)" 및 그의 문법적 등가물은 이식 후 처음 24시간 이내에 발생하거나 시작되는 이식된 물질 또는 조직의 거부반응을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 초급성 거부반응은 "급성 체액성 거부반응(acute humoral rejection)" 및 "항체 매개성된 거부반응(antibody-

mediated rejection)"을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0063] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "음성 백신(negative vaccine)", "관용화 백신(tolerizing vaccine)" 및 이의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 관용화 백신은 적절한 면역요법의 보호(cover)하에 사용되는 경우 수용자를 이식편에 대해 관용화하거나 이식편에 대한 수용자의 관용화에 기여할 수 있다. 이것은 이식 거부반응을 예방하는 것을 도울 수 있다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "수용자(recipient)", "대상체" 및 이의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 수용자 또는 대상체는 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 수용자 또는 대상체는 이식편, 관용화 백신, 및/또는 본원에 개시된 다른 조성물을 받을, 받고 있는, 또는 받은 인간 또는 비인간 동물일 수 있다. 수용자 또는 대상체는 또한 이식편, 관용화 백신 및/또는 본원에 개시된 다른 조성물을 필요로 할 수 있다. 일부 경우, 수용자는 이식편을 받을, 받고 있는, 또는 받은 인간 또는 비인간 동물일 수 있다.
- [0065] 명세서 전반에 개시된 일부 수치는, 예를 들어, "X는 적어도 또는 적어도 약 100; 또는 200[또는 임의의 숫자]이다"로서 언급된다. 이 수치는 상기 숫자 자체 및 하기 모두를 포함한다:
 - [0066] i) X는 적어도 100이다;
 - [0067] ii) X는 적어도 200이다;
 - [0068] iii) X는 적어도 약 100이다; 및
 - [0069] iv) X는 적어도 약 200이다.
- [0070] 이러한 상이한 조합 모두는 명세서 전반에 개시된 수치에 의해 고려된다. 개시된 모든 수치는, 달리 명시적으로 표시되지 않는 한, 그것이 치료제의 투여를 언급하든지 간에 또는 일, 월, 년, 중량, 투여량 등을 언급하든지 간에 이러한 방식으로 해석되어야 한다.
- [0071] 명세서 전반에 개시된 범위는 때로는, 예를 들어, "X는 1일 내지 2일, 또는 약 1일 내지 2일; 또는 2일 내지 3일, 또는 약 2일 내지 3일 [또는 임의의 수치 범위]에 투여된다"로서 언급된다. 이 범위는 상기 수 자체(예컨대, 상기 범위의 종료점) 및 하기 전부를 포함한다:
 - [0072] i) X는 1일 및 2일 사이에 투여됨;
 - [0073] ii) X는 2일 및 3일 사이에 투여됨;
 - [0074] iii) X는 약 1일 및 2일 사이에 투여됨;
 - [0075] iv) X는 약 2일 및 3일 사이에 투여됨;
 - [0076] v) X는 1일 및 약 2일 사이에 투여됨;
 - [0077] vi) X는 2일 및 약 3일 사이에 투여됨;
 - [0078] vii) X는 약 1일 및 약 2일 사이에 투여됨; 및
 - [0079] viii) X는 약 2일 및 약 3일 사이에 투여됨.
- [0080] 이러한 상이한 조합 모두는 명세서 전반에 개시된 범위에 의해 고려된다. 개시된 모든 범위는, 달리 명시적으로 표시되지 않는 한, 그것이 치료제의 투여를 언급하든지 간에 또는 일, 월, 년, 중량, 투여량 등을 언급하든지 간에 이러한 방식으로 해석되어야 한다.
- [0081] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "및/또는" 및 "이의 임의의 조합" 및 이의 문법적 등가물은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이들 용어는 임의의 조합이 명시적으로 고려된다는 것을 의미할 수 있다. 단지 예시적인 목적으로, 하기 문구 "A, B, 및/또는 C" 또는 "A, B, C, 또는 이의 임의의 조합"은 "개별적으로 A; 개별적으로 B; 개별적으로 C; A 및 B; B 및 C; A 및 C; 및 A, B, 및 C"를 의미할 수 있다.
- [0082] **I. 유전적으로 변형된 비인간 동물**
- [0083] 이식용 세포, 조직, 및/또는 장기의 공여자일 수 있는 유전적으로 변형된 동물이 본원에 제공된다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 임의의 원하는 종일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유전적으로 변형된 비인간 포유동물일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 포유동물은 유전적으로 변형된 짝수 발굽 유제류(예컨대, 돼지, 페커리, 하마, 낙타, 라마, 야기사슴(chevrotain, mouse deer), 사슴, 기린, 가

지뿔영양(pronghorn), 영양, 염소-영양(양, 염소 등을 포함함), 또는 소) 또는 유전적으로 변형된 홀수 발굽(odd-toed) 유제류(예컨대, 말, 테이퍼(tapir), 및 코뿔소), 유전적으로 변형된 비인간 영장류(예컨대, 원숭이, 또는 침팬지) 또는 유전적으로 변형된 개과(Canidae)(예컨대, 개)를 포함하는, 유전적으로 변형된 유제류일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 로라시아상목의 구성원일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비인간 영장류, 예컨대, 원숭이, 또는 침팬지일 수 있다. 비인간 동물이 돼지인 경우, 돼지는 적어도 또는 적어도 약 5, 50, 100, 또는 300 파운드일 수 있고, 예컨대, 돼지는 5 파운드 내지 50 파운드; 25 파운드 내지 100 파운드; 또는 75 파운드 내지 300 파운드 또는 약 5 파운드 내지 50 파운드; 25 파운드 내지 100 파운드; 또는 75 파운드 내지 300 파운드일 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물은 적어도 한 번 출산한 돼지이다.

[0084] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 임의의 연령일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 태아; 1일 내지 1개월 또는 약 1일 내지 1개월; 1개월 내지 3개월 또는 약 1개월 내지 3개월; 3개월 내지 6개월 또는 약 3개월 내지 6개월; 6개월 내지 9개월 또는 약 6개월 내지 9개월; 9개월 내지 1년 또는 약 9개월 내지 1년; 1년 내지 2년 또는 약 1년 내지 2년일 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 비인간 태아 동물, 주산기(perinatal) 비인간 동물, 신생아 비인간 동물, 이유 전(weaning) 비인간 동물, 어린 성체 비인간 동물, 또는 성체 비인간 동물일 수 있다.

[0085] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교하여 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물은 유전적으로 변형된 동물과 실질적으로 동일하지만 지놈 내에 유전적 변형이 없는 동물일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물은 유전적으로 변형된 동물과 동일한 종의 야생형 동물일 수 있다. 비인간 동물은 이를 필요로 하는 수용자 또는 대상체에게 이식하기 위한 세포, 조직 또는 장기를 제공할 수 있다. 이를 필요로 하는 수용자 또는 대상체는 병태를 갖는 것으로 알려지거나 의심되는 수용자 또는 대상일 수 있다. 병태는 본원에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료되거나, 예방되거나, 감소되거나, 제거되거나, 또는 증가될 수 있다. 수용자는 이식된 세포, 조직 또는 장기에 대해 낮은 면역반응을 나타내거나 면역반응을 나타내지 않을 수 있다. 이식된 세포, 조직 또는 장기는 수용자(예컨대, 인간 또는 또 다른 동물)의 CD8+ T 세포, NK 세포, 또는 CD4+ T 세포에 의해 인식되지 않을 수 있다. 발현이 감소된 유전자는 MHC 분자, MHC 분자 발현의 조절자, 및 공여자 비인간 동물 및 수용자(예컨대, 인간 또는 또 다른 동물) 사이에 구별하여 발현되는 유전자를 포함할 수 있다. 감소된 발현은 하나 이상의 유전자의 mRNA 발현 또는 단백질 발현일 수 있다. 예를 들어, 감소된 발현은 하나 이상의 유전자의 단백질 발현일 수 있다. 감소된 발현은 또한 발현이 없는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자의 감소된 발현을 갖는 동물, 세포, 조직 또는 장기는 유전자의 발현(예컨대, mRNA 및/또는 단백질 발현)을 가지지 않을 수 있다. 유전자의 발현의 감소는 유전자의 기능을 불활성화시킬 수 있다. 일부 경우, 유전자의 발현이 유전적으로 변형된 동물에서 감소되는 경우, 유전자의 발현은 유전적으로 변형된 동물에서 존재하지 않는다.

[0086] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교하여 하나 이상의 MHC 분자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 하나 이상의 돼지 백혈구 항원(SLA) 클래스 I 및/또는 SLA 클래스 II 분자의 감소된 발현을 갖는, 유제류, 예컨대, 돼지일 수 있다.

[0087] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교하여 주조직적합성 복합체(MHC) 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)를 조절하는 임의의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 이러한 유전자의 발현 감소는 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)의 감소된 발현 및/또는 기능을 야기할 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물에서 발현이 감소된 하나 이상의 유전자는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: MHC I 특이적 인헨서좀의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해 그룹 2D 리간드, CXC 화학물질 수용체(CXCR) 3 리간드, 보체 성분 3(C3), 및 주조직적합성 복합체 II 트랜스활성화인자(CIITA). 일부 경우, MHC I 특이적 인헨서좀의 성분은 NLRC5일 수 있다. 일부 경우, MHC I 특이적 인헨서좀의 성분은 또한 조절 인자 X(RFX)(예컨대, RFX1), 핵 전사 인자 Y(NFY), 및 cAMP 반응 요소 결합 단백질(CREB)을 포함할 수 있다. 일부 경우, MHC I 결합 펩티드의 수송체는 항원 프로세싱과 관련된 수송체 1(TAP1)일 수 있다. 일부 경우, 자연 살해(NK) 그룹 2D 리간드는 MICA 및 MICB를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 하기 유전자 중 하나 이상의 감소된 발현을 포함할 수 있다: NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 항원 프로세싱과 관련된 수송체 1(TAP1), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 보체 성분 3(C3), 및 CIITA. 유전적으로 변형된 동물은 하기 유전자 중 하나 이상의 감소된 발현을 포함할 수 있다: MHC I 특이적 인헨서좀의 성분(예컨대, NLRC5), MHC I 결합 펩티드의 수송체(TAP1), 및 C3.

[0088] 유전적으로 변형된 비인간 동물은, 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트와 비교하여, 비인간 동물 및 비인간

동물로부터의 세포, 조직, 또는 장기를 받고 있는 수용자 사이에서 상이한 수준으로 발현되는 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 비인간 동물보다 인간에서 더 낮은 수준으로 발현될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 유전자는 비인간 동물의 내인성 유전자일 수 있다. 내인성 유전자는 일부 경우, 또 다른 종에서 발현되지 않는 유전자이다. 예를 들어, 비인간 동물의 내인성 유전자는 인간에서 발현되지 않는 유전자일 수 있다. 예를 들어, 일부 경우, 하나 이상의 유전자의 동족체(예컨대, 오르소로그(ortholog))가 인간에 존재하지 않는다. 또 다른 예에서, 하나 이상의 유전자의 동족체(예컨대, 오르소로그)가 인간에 존재할 수 있지만 발현되지 않는다.

[0089] 일부 경우, 비인간 동물은 돼지일 수 있고, 수용자는 인간일 수 있다. 이러한 경우, 하나 이상의 유전자는 돼지에서는 발현되지만 인간에서는 발현되지 않는 임의의 유전자일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), 및 β 1,4 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제(B4GALNT2)를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2, GGTA1, 또는 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있고, 상기 감소된 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2 및 GGTA1의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 상기 감소된 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2 및 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 상기 감소된 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 B4GALNT2, GGTA1, 및 CMAH의 감소된 발현을 포함할 수 있으며, 상기 감소된 발현은 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교된다.

[0090] 유전적으로 변형된 비인간 동물은, 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트와 비교하여, NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2를 포함하는 본원에 개시된 어느 유전자 중 하나 이상의 감소된 발현을 포함할 수 있다.

[0091] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 발현이 감소된, 예컨대, 유전적 발현이 감소된 하나 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 발현이 감소된 하나 이상의 유전자는 비제한적으로 NOD 유사 수용체 패밀리의 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 항원 프로세싱과 관련된 수송체 1(TAP1), 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 클래스 II 주조직적합성 복합체 트랜스활성화인자(CIITA), 베타-1,4-N-아세틸-갈락토사미닐 트랜스퍼라제 2(B4GALNT2), 보체 성분 3(C3), 및/또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0092] 유전적으로 변형된 비인간 동물은 발현이 파괴된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 또는 그 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 예시적인 목적을 위해, 그리고 당업자가 생각할 수 있는 다양한 조합을 제한하지 않기 위해, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 개별적으로 파괴된 NLRC5 및 TAP1을 가질 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5 및 TAP1 모두를 가질 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 NLRC5 및 TAP1, 및 하기 파괴된 GGTA1, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, B4GALNT2, 또는 CIITA 유전자 중 하나 이상을 가질 수 있으며; 예를 들어 "NLRC5, TAP1, 및 GGTA1" 또는 "NLRC5, TAP1, 및 CMAH"가 파괴될 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5, TAP1, GGTA1, 및 CMAH를 가질 수 있다. 대안적으로, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 또한 파괴된 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 가질 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 파괴된 C3 및 GGTA1을 가질 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 가질 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 가질 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, 및 CXCL10의 감소된 발현을 가질 수 있다.

[0093] 이식된 인간 세포 상에서 MHC 클래스 I 발현의 결여는 자연 살해(NK) 세포의 수동 활성화를 유발할 수 있다(Ohlen *et al.*, 1989). MHC 클래스 I 발현의 결여는 NLRC5, TAP1, 또는 B2M 유전자 결실 때문일 수 있다. NK 세포 세포독성은 인간 MHC 클래스 I 유전자의 발현에 의해 극복될 수 있고, HLA-E는 NK 세포 상의 억제성 수용체 CD94/NKG2A를 자극하여 세포 사멸을 예방할 수 있다(Weiss *et al.*, 2009; Lilienfeld *et al.*, 2007; Sasaki *et al.*, 1999). HLA-E 유전자의 성공적인 발현은 인간 B2M(베타 2 마이크로글로불린) 유전자 및 동족 펩티드의 공동-발현에 의존할 수 있다(Weiss *et al.*, 2009; Lilienfeld *et al.*, 2007; Sasaki *et al.*, 1999; Pascasova *et al.*, 1999). 줄기 세포 DNA에서 뉴클레아제 매개 절단(break)은 상동 유도 복구(homology directed repair)를 통해 하나 또는 다수의 유전자의 삽입을 가능하게 할 수 있다. 일련의 HLA-E 및 hB2M 유전자는 뉴클레아제

매개 DNA 절단의 영역에 혼입되어 전이유전자를 삽입하는 동안 표적 유전자(예를 들어, NLRC5)의 발현을 방지할 수 있다.

[0094] 유전자의 발현 수준은 다양한 정도까지 감소될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 100% 또는 약 100%까지 감소될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 유전자의 발현은 정상 발현, 예컨대, 비-변형된 대조군의 발현과 비교하여, 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50% 또는 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 또는 50%까지 감소될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 유전자의 발현은 정상 발현, 예컨대, 비-변형된 대조군과 비교하여, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 89% 내지 80%, 79% 내지 70%; 69% 내지 60%; 59% 내지 50%까지 감소될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 정상 발현의 적어도 또는 적어도 약 90%까지 또는 적어도 또는 적어도 약 90% 내지 99%까지 감소될 수 있다.

[0095] 발현은 비제한적으로 PCR, 실시간 PCR(예컨대, Sybr-green), 및/또는 핫(hot) PCR을 포함하는 정량적 PCR(qPCR)과 같은 임의의 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 유전자의 발현은 유전자의 전사체의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 노던 블롯팅, 뉴클레아제 보호 분석(예컨대, RNase 보호 분석), 역전사 PCR, 정량적 PCR(예컨대, 실시간 PCR, 예컨대 실시간 정량적 역전사 PCR), 제자리 혼성화(예컨대, 형광 제자리 혼성화(FISH)), 도트-블롯 분석, 차등 디스플레이(differential display), 유전자 발현의 연속 분석, 감산(subtractive) 혼성화, 마이크로어레이, 나노스트링(nanostring), 및/또는 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 유전자의 발현은 유전자에 의해 코딩된 단백질의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 단백질 면역염색, 단백질 면역침전, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE), 웨스턴 블롯팅, 비신코닌산 분석, 분광광도법, 질량 분석법, 효소 분석(예컨대, 효소결합 면역흡착 분석), 면역조직화학, 유세포분석법, 및/또는 면역세포화학에 의해 측정될 수 있다. 하나 이상의 유전자의 발현은 또한 현미경에 의해 측정될 수 있다. 현미경은 광학, 전자, 또는 주사형 탐침 현미경(scanning probe microscopy)일 수 있다. 광학 현미경은 명시야(bright field), 경사 조명(olique illumination), 교차 편광(cross-polarized light), 분산 염색(dispersion staining), 암시야(dark field), 위상차(phase contrast), 차등 간섭 대비(differential interference contrast), 간섭 반사 현미경(interference reflection microscopy), 형광(예컨대, 입자, 예컨대, 세포가 면역염색되는 경우), 공초점(confocal), 단일 평면 조명 현미경(single plane illumination microscopy), 광 시트 형광 현미경(light sheet fluorescence microscopy), 디콘볼루션(deconvolution), 또는 연속 시간 증폭 현미경(serial time-encoded amplified microscopy)의 사용을 포함할 수 있다. MHC I 분자의 발현은 또한 본원에 기재된 바와 같이 발현을 시험하는 임의의 방법에 의해 검출될 수 있다.

[0096] **파괴된 유전자**

[0097] 본 발명자들은 파괴된 유전자의 상이한 조합을 갖는 세포, 장기, 및/또는 조직이 수용자에게 이식될 때 거부반응에 덜 민감한 세포, 장기, 및/또는 조직을 야기할 수 있다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 본 발명자들은 특정 유전자, 예컨대 NLRC5, TAP1, GGT1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, 및/또는 CIITA의 파괴(예컨대, 이의 발현을 감소시키는 것)가 이식편 생존 가능성을 증가시킬 수 있다는 것을 발견하였다.

[0098] 그러나, 파괴는 이들 유전자에만 국한되지 않는다. 파괴는 임의의 특정 유전자의 파괴일 수 있다. 본 출원 내의 유전자의 유전적 동족체(예컨대, 유전자의 임의의 포유동물 형태)가 포함된다. 예를 들어, 파괴된 유전자는 본원에 개시된 유전자, 예컨대, NLRC5, TAP1, GGT1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, 및/또는 CIITA에 대해 특정한 동일성 및/또는 상동성을 나타낼 수 있다. 따라서, 적어도 또는 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 상동성(핵산 또는 단백질 수준에서)을 나타내는 유전자, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 또는 90% 내지 99% 상동성을 나타내는 유전자가 파괴될 수 있다는 것이 고려된다. 또한 적어도 또는 적어도 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 99%, 또는 100% 동일성(핵산 또는 단백질 수준에서)을 나타내는 유전자, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 또는 90% 내지 99% 동일성을 나타내는 유전자가 파괴될 수 있다는 것이 고려된다. 일부 유전적 동족체는 당업계에 공지되어 있으나, 일부 경우 동족체는 공지되어 있지 않다. 그러나, 포유동물 간의 상동 유전자는 NCBI BLAST와 같은 공중이 이용가능한 데이터베이스를 사용하여 핵산(DNA 또는 RNA) 서열 또는 단백질 서열을 비교함으로써 발견될 수 있다. 예시적인 유전자의 지놈 서열, cDNA 및 단백질 서열이 표 1에 나타나 있다.

[0099] 유전자 억제에는 또한 많은 방법으로 이뤄질 수 있다. 예를 들어, 유전자 발현은 녹아웃, 유전자의 프로모터의 변경, 및/또는 간섭 RNA(knockdown)의 투여에 의해 감소될 수 있다. 이는 유기체 수준에서 또는 조직, 장기, 및/

또는 세포 수준에서 이뤄질 수 있다. 하나 이상의 유전자가 비인간 동물, 세포, 조직, 및/또는 장기에서 더다운되는 경우, 하나 이상의 유전자는 RNA 간섭 시약, 예컨대, siRNA, shRNA, 또는 microRNA를 투여함으로써 감소될 수 있다. 예를 들어, shRNA를 발현할 수 있는 핵산이 세포 내로 안정적으로 형질감염되어 발현을 더다운시킬 수 있다. 또한, shRNA를 발현할 수 있는 핵산이 비인간 동물의 지놈 내로 삽입되어, 비인간 동물 내의 유전자를 더다운시킬 수 있다.

[0100] 파괴 방법은 또한 우성 음성 단백질을 과발현시키는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 기능적 야생형 유전자의 전반적인 감소된 기능을 야기할 수 있다. 또한, 우성 음성 유전자를 발현하는 것은 더아웃 및/또는 더다운과 유사한 표현형을 야기할 수 있다.

[0101] 때때로 정지 코돈이 하나 이상의 유전자에 삽입되거나 생성될 수 있고(예컨대 뉴클레오티드 치환에 의해), 이는 비기능적 전사체 또는 단백질을 야기할 수 있다(때때로 더아웃으로 지칭됨). 예를 들어, 정지 코돈이 하나 이상의 유전자의 중간 내에서 생성되면, 생성된 전사 및/또는 단백질은 절단될 수 있고, 비기능적일 수 있다. 그러나, 일부 경우, 절단은 활성(부분적으로 또는 과도하게 활성) 단백질을 야기할 수 있다. 일부 경우, 단백질이 과도하게 활성이면, 이는 우성 음성 단백질, 예컨대, 야생형 단백질의 활성을 파괴하는 돌연변이 폴리펩티드를 초래할 수 있다.

[0102] 이 우성 음성 단백질은 임의의 프로모터의 제어 내에 있는 핵산에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 프로모터는 유비쿼터스 프로모터일 수 있다. 프로모터는 또한 유도성 프로모터, 조직 특이적 프로모터, 및/또는 발생 특이적 프로모터일 수 있다.

[0103] 우성 음성 단백질을 코딩하는 핵산은 이후에 세포 또는 비인간 동물 내로 삽입될 수 있다. 임의의 공지된 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 안정한 형질감염이 사용될 수 있다. 또한, 우성 음성 단백질을 코딩하는 핵산은 비인간 동물의 지놈 내로 삽입될 수 있다.

[0104] 비인간 동물에서의 하나 이상의 유전자는 본 기술분야에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 더아웃될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자를 더아웃시키는 것은 비인간 동물의 지놈으로부터 하나 이상의 유전자를 결실시키는 것을 포함할 수 있다. 더아웃은 또한 비인간 동물로부터의 유전자 서열의 전부 또는 일부를 제거하는 것을 포함할 수 있다. 더아웃이 비인간 동물의 지놈 내의 유전자의 모두 또는 일부를 하나 이상의 뉴클레오티드로 대체하는 것을 포함할 수 있음이 또한 고려된다. 하나 이상의 유전자를 더아웃시키는 것은 또한 하나 이상의 유전자 내에 서열을 삽입하여 하나 이상의 유전자의 발현을 파괴하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 서열을 삽입하는 것은 하나 이상의 유전자의 중간에 정지 코돈을 생성할 수 있다. 서열을 삽입하는 것은 하나 이상의 유전자의 오픈 리딩 프레임을 이동시킬 수 있다.

[0105] 더아웃은 임의의 비인간 동물 내의 임의의 세포, 장기, 및/또는 조직에서 이뤄질 수 있다. 예를 들어, 더아웃은 전신 더아웃일 수 있으며, 예컨대, 하나 이상의 유전자의 발현이 비인간 동물의 모든 세포에서 감소된다. 더아웃은 또한 비인간 동물의 하나 이상의 세포, 조직, 및/또는 장기에 특이적일 수 있다. 이것은 하나 이상의 유전자의 발현이 하나 이상의 장기, 조직 또는 세포의 유형에서 선택적으로 감소되는 조건부 더아웃(conditional knockout)에 의해 달성될 수 있다. 조건부 더아웃은 cre가 세포, 조직, 및/또는 장기 특이적 프로모터의 제어 하에 발현되는 Cre-lox 시스템에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자는 하나 이상의 조직, 또는 장기에서 더아웃될 수 있고(또는 발현이 감소될 수 있고), 상기 하나 이상의 조직 또는 장기는 뇌, 폐, 간, 심장, 비장, 췌장, 소장, 대장, 골격근, 평활근, 피부, 뼈, 지방 조직, 모발, 갑상선, 기도, 담낭, 신장, 요관, 방광, 대동맥, 정맥, 식도, 횡격막, 위, 직장, 부신, 기관지, 귀, 눈, 망막, 생식기, 시상하부, 후두, 코, 혀, 척수, 또는 요관, 자궁, 난소, 고환, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 유전자는 또한 하나의 유형의 세포에서 더아웃될 수 있고(또는 발현이 감소될 수 있고), 하나 이상의 유형의 세포는 모세포(trichocyte), 케라티노사이트(keratinocyte), 성선 자극 호르몬 분비세포(gonadotrope), 코르티코트로프성세포(corticotrope), 갑상샘자극호르몬분비세포(thyrotrope), 성장호르몬분비세포(somatotrope), 프로락틴분비세포(lactotroph), 크롬친화 세포(chromaffin cell), 소포골 세포(parafollicular cell), 사구 세포 멜라노사이트(glomus cells melanocyte), 모반 세포(nevus cell), 메르켈 세포(merkel cell), 치아모세포(odontoblast), 백악모세포(cementoblast) 각막세포(corneal keratocyte), 망막 물러 세포(retina muller cell), 망막 색소 상피 세포, 뉴런, 아교세포(glia)(예컨대, 희소돌기 아교세포 성상세포), 뇌실막세포(ependymocyte), 송과체세포(pinealocyte), 폐포세포(pneumocyte)(예컨대, I형 폐포세포, 및 II형 폐포세포), 클라라 세포(clara cell), 배상 세포(goblet cell), G 세포, D 세포, 장크롬친화(Enterochromaffin) 유사 세포, 위의 주세포(gastric chief cell), 벽 세포(parietal cell), 소와 세포(foveolar cell), K 세포, D 세포, I 세포, 배상 세포(goblet

cell), 파네스 세포(paneth cell), 장세포(enterocyte), 미세주름(microfold cell), 간세포, 간 성상세포(hepatic stellate cell)(예컨대, 중배엽으로부터의 쿠퍼 세포(Kupffer cell)), 쓸개세포(cholecystocyte), 샘 파리중심 세포(centroacinar cell), 췌장 성상 세포, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포, 췌장 e 세포, 갑상선(예컨대, 여포 세포), 부갑상선(예컨대, 부갑상선 주 세포), 호산 세포(oxyphil cell), 요로상피 세포(urothelial cell), 골아세포(osteoblast), 골세포, 연골모세포(chondroblast), 연골세포(chondrocyte), 섬유아세포, 섬유세포, 근아세포, 근세포, 근위성 세포, 힘줄 세포, 심장 근육 세포, 지방모세포(lipoblast), 지방세포(adipocyte), 카할(cajal)의 간질 세포, 혈관모세포(angioblast), 내피 세포, 혈관사이 세포(mesangial cell)(예컨대, 사구체내 혈관사이 세포 및 사구체밖 혈관사이 세포, 사구체결 세포(juxtaglomerular cell), 치밀반 세포(macula densa cell), 기질 세포, 간질 세포, 텔로사이트 단순 상피 세포(telocytes simple epithelial cell), 발세포(podocyte), 신장 근위 세뇨관 솔가장자리 세포(kidney proximal tubule brush border cell), 세르톨리 세포, 라이디히 세포, 과립막 세포, 페그 세포(peg cell), 생식 세포, 정자 난자(spermatozoon ovum), 림프구, 골수 세포, 내피 전구 세포, 내피 줄기 세포, 혈관모세포(angioblast), 중간혈관모세포(mesoangioblast), 혈관주위세포 벽세포(pericyte mural cell), 및/또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0106] 조건부 녹아웃은, 예를 들어, 테트라사이클린 유도성 프로모터, 발달 특이적 프로모터를 사용하여 유도될 수 있다. 이는 어느 시점에 또는 특정 시점에 유전자/단백질의 발현을 제거하거나 억제할 수 있다. 예를 들어, 테트라사이클린 유도성 프로모터의 경우, 테트라사이클린은 출산 후 어느 시점에 비인간 동물에게 제공될 수 있다. 비인간 동물이 자궁에서 발생하는 생명체이면, 임신 중에 어미에게 테트라사이클린을 제공함으로써 프로모터가 유도될 수 있다. 비인간 동물이 알에서 발생하면, 테트라사이클린을 주사하거나 테트라사이클린에서 배양함으로써 프로모터가 유도될 수 있다. 테트라사이클린이 비인간 동물에게 제공되면, 테트라사이클린은 cre의 발현을 초래할 것이며, 이는 이후에 관심있는 유전자의 절단을 초래할 것이다.

[0107] cre/lox 시스템은 또한 발달 특이적 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 프로모터는 출생 후에, 또는 심지어 사춘기가 시작된 이후에 켜진다. 이러한 프로모터는 cre 발현을 제어하는 데 사용될 수 있고, 따라서 발달 특이적 녹아웃에서 사용될 수 있다.

[0108] 녹아웃 기술의 임의의 조합이 조합될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 예를 들어, 조직 특이적 녹아웃은 유도성 기술과 조합되어, 조직 특이적, 유도성 녹아웃을 생성할 수 있다. 또한, 발달 특이적 프로모터와 같은 다른 시스템은 조직 특이적 프로모터, 및/또는 유도성 녹아웃과 조합하여 사용될 수 있다.

[0109] 녹아웃 기술은 또한 유전자 편집을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자 편집은 CRISPR 관련 단백질(Cas 단백질, 예컨대, Cas9), 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN), 전사 활성화자 유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 및 마가뉴클레아제를 포함하는, 뉴클레아제를 사용하여 수행될 수 있다. 뉴클레아제는 자연적으로 존재하는 뉴클레아제, 유전적으로 변형된, 및/또는 재조합될 수 있다. 예를 들어, CRISPR/cas 시스템이 유전자 편집 시스템으로서 적합할 수 있다.

[0110] 비인간 동물의 하나 이상의 유전자의 모든 대립유전자보다 적은 대립유전자가 녹아웃될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 예를 들어, 이배체(diploid) 비인간 동물에서, 2개의 대립유전자 중 하나가 녹아웃되는 것이 고려된다. 이것은 유전자의 감소된 발현 및 감소된 단백질 수준을 초래할 수 있다. 전체적인 감소된 발현은, 두 대립유전자가 기능하고 있을 때, 예를 들어 녹아웃 및/또는 녹다운되지 않을 때와 비교하여, 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 또는 20% 미만 또는 약 99%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 또는 20% 미만; 예컨대, 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20% 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20% 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%일 수 있다. 또한, 단백질 수준의 전체적인 감소는 전체적인 발현의 감소와 동일할 수 있다. 단백질 수준의 전체적인 감소는, 두 대립유전자가 기능할 때, 예를 들어 녹아웃 및/또는 녹다운되지 않을 때와 비교하여, 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 또는 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 또는 20% 미만, 예컨대, 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20% 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 60% 내지 50%; 50% 내지 40%; 40% 내지 30%, 또는 30% 내지 20%일 수 있다. 그러나, 비인간 동물에서의 하나 이상의 유전자의 모든 대립유전자가 녹아웃될 수 있음이 또한 고려된다.

[0111] 하나 이상의 유전자의 녹아웃은 유전자형분석에 의해 확인될 수 있다. 유전자형분석 방법은 시퀀싱, 제한 단편

길이 다형성 확인(RFLPI), 무작위 증폭된 다형성 검출(RAPD), 증폭된 단편 길이 다형성 검출(AFLPD), PCR(예컨대, 긴 범위(long range) PCR, 또는 단계적 PCR), 대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드(ASO) 프로브, 및 DNA 마이크로어레이 또는 비드에 대한 혼성화를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전자형분석은 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 일부 경우, 시퀀싱은 고충실도(high fidelity) 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱의 방법은 막삼-길버트(Maxam-Gilbert) 시퀀싱, 사슬-종결 방법(예컨대, 생거 시퀀싱), 샷건 시퀀싱, 및 브릿지 PCR을 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전자형분석은 차세대 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 차세대 시퀀싱 방법은 대용량 병렬 시그너처(massively parallel signature) 시퀀싱, 폴로니(polony) 시퀀싱, 파이로시퀀싱(예컨대, 454 Life Sciences사에 의해 개발된 파이로시퀀싱), 단일-분자 실시간 시퀀싱(예컨대, Pacific Biosciences에 의함), 이온 반도체 시퀀싱(예컨대, Ion Torrent semiconductor 시퀀싱에 의함), 합성에 의한 시퀀싱(예컨대, Illumina에 의한 Solexa 시퀀싱에 의함), 라이케이션에 의한 시퀀싱(예컨대, Applied Biosystems사에 의한 SOLiD 시퀀싱), DNA 나노볼 시퀀싱, 및 헬리스코프(helioscope) 단일 분자 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일부 경우, 본원에서 비인간 동물의 유전자형분석은 전체 지놈 시퀀싱 분석을 포함할 수 있다. 일부 경우, 동물에서 유전자의 녹아웃은 유전자의 일부 또는 전체 유전자를 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 돼지에서 NLRC5 유전자의 녹아웃은 전체 NLRC5의 차세대 시퀀싱에 의해 확인될 수 있다. NLRC5의 차세대 시퀀싱은, 예컨대 정방향 프라이머 5'-gctgtggcatatggcagttc-3'(서열번호 1) 및 역방향 프라이머 5'-tccatgtataagtctttta-3'(서열번호 2), 또는 정방향 프라이머 5'-ggcaatgccagatcctcaac-3'(서열번호 3) 및 역방향 프라이머 5'-tgtctgatgtctttctcatg-3'(서열번호 4)를 사용하여 수행될 수 있다.

[0112]

표 1. 예시적인 파괴된 유전자의 지놈 서열, cDNA 및 단백질

유전자	지놈 서열	cDNA		단백질	
	서열번호	서열번호	등록번호	서열번호	등록번호
NLRC5	5	6	KC514136.1	7	AGG68119.1
TAP1	8	9	NM_001044581	10	NP_001038046.1
GGTA1	11	12	AF221508	13	NP_998975.1
CMAH	14	15	NM_001113015	16	NP_001106486.1
CXCL10	17	18	NM_001008691.1	19	NP_001008691.1
CIITA	20	21	XM_013995652.1	22	XP_013851106.1
B4GALNT2	23	24	NM_001244330.1	25	NP_001231259.1
C3	26	27	NM_214009.1	28	NP_999174.1
MICA	29	30	NM_000247.2	31	NP_000238.1
MICB	32	33	NM_001289160.1	34	NP_001276089.1

[0113]

전이유전자

[0114]

전이유전자는 전이유전자 없는 것보다 더 높은 수준으로 내인성 유전자를 발현시키는데 유용할 수 있다. 또한, 전이유전자는 외인성 유전자를 발현하는 데 사용될 수 있다. 전이유전자는 또한 다른 유형의 유전자, 예를 들어, 우성 음성 유전자를 포함할 수 있다.

[0116]

단백질 X의 전이유전자는 단백질 X를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 전이유전자를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 일부 경우, 단백질 X를 코딩하는 전이유전자는 단백질 X의 아미노산 서열의 100% 또는 약 100%를 코딩하는 전이유전자일 수 있다. 일부 경우, 단백질 X를 코딩하는 전이유전자는 단백질 X의 전체 또는 일부 아미노 서열을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 단백질 X의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5%, 예컨대, 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 또는 60% 내지 50% 또는 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60%; 또는 60% 내지 50%를 코딩할 수 있다. 전이유전자의 발현은 궁극적으로 기능적 단백질, 예컨대, 부분적으로 또는 완전히 기능적 단백질을 초래할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 부분적 서열이 발현되는 경

우, 최종 결과는 일부 경우 비기능적 단백질 또는 우성 음성 단백질일 수 있다. 비기능적 단백질 또는 우성 음성 단백질은 또한 기능적(내인성 또는 외인성) 단백질과 경쟁할 수 있다. 전이유전자는 또한 RNA(예컨대, mRNA, shRNA, siRNA, 또는 microRNA)를 코딩할 수 있다. 일부 경우, 전이유전자가 mRNA를 코딩하는 경우, 이것은 결국 폴리펩티드(예컨대, 단백질)로 번역될 수 있다. 따라서, 전이유전자가 단백질을 코딩할 수 있다는 것이 고려된다. 전이유전자는, 일부 경우, 단백질 또는 단백질의 일부를 코딩할 수 있다. 또한, 단백질은 야생형 폴리펩티드와 비교하여 하나 이상의 돌연변이(예컨대, 결실, 삽입, 아미노산 치환, 또는 재배열)를 가질 수 있다. 단백질은 천연 폴리펩티드 또는 인공 폴리펩티드(예컨대, 재조합 폴리펩티드)일 수 있다. 전이유전자는 둘 이상의 폴리펩티드에 의해 형성된 융합 단백질을 코딩할 수 있다.

[0117] 전이유전자는 전이유전자의 생성물을 생산하는 방식으로, 유기체, 세포, 조직, 또는 장기에 위치할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자를 포함하는 비인간 동물이 본원에 개시된다. 하나 이상의 전이유전자는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 과피와 조합될 수 있다. 전이유전자는 세포 내로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 유기체의 생식세포 계열(germ line) 내로 혼입될 수 있다. 세포 내로 삽입되는 경우, 전이유전자는 메신저 RNA(mRNA)의 복제본인 상보적 DNA(cDNA) 절편, 또는 지놈 DNA(인트론을 갖거나 없음)의 원래 영역에 존재하는 유전자 자체일 수 있다.

[0118] 비인간 동물은 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 삽입물은 하나 또는 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩할 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물은 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)의 발현 및/또는 기능을 감소시킬 수 있는 단백질을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 하나 이상의 전이유전자는 MHC I 형성 억제자, 보체 활성화의 조절자, NK 세포에 대한 억제성 리간드, B7 패밀리를 구성원, CD47, 세린 프로테아제 억제제, 갈락틴, 및/또는 이의 임의의 단편을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함할 수 있다. 일부 경우, MHC I 형성 억제자는 감염된 세포 단백질 47(ICP47)일 수 있다. 일부 경우, 보체 활성화의 조절자는 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 및 분화 클러스터 59(CD59)를 포함할 수 있다. 일부 경우, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 백혈구 항원 E(HLA-E), 인간 백혈구 항원 G(HLA-G), 및 β -2-마이크로글로불린(B2M)을 포함할 수 있다. NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G, 예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7의 아형(isoform)일 수 있다. 예를 들어, NK 세포에 대한 억제성 리간드는 HLA-G1일 수 있다. HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 전이유전자는 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 전이유전자를 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 일부 경우, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 전이유전자는 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 아미노산 서열의 100% 또는 약 100%를 코딩하는 전이유전자일 수 있다. 다른 경우, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 전이유전자는 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 전체 또는 일부 서열을 코딩하는 전이유전자일 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)의 아미노산 서열의 적어도 또는 적어도 약 99%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 또는 50%를 코딩할 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 HLA-G 아미노산 서열의 90%를 코딩할 수 있다. 전이유전자는 기능적(예컨대, 부분적으로 또는 전체적으로 기능적) HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), 및 B2M 중 하나 이상을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함할 수 있다. HLA-G 지놈 DNA 서열은 8개의 엑손을 가질 수 있으며, 선택적 스플라이싱이 상기 8개의 엑손에 의해 7개의 아형을 생성한다. HLA-G1 아형은 엑손 7을 제외할 수 있다. HLA-G2 아형은 엑손 3 및 7을 제외할 수 있다. 인트론 2 또는 인트론 4의 번역은 막통과 도메인 발현의 손실로 인해 분비된 아형을 초래할 수 있다. HLA-G의 지놈 서열 및 cDNA의 지도가 도 14A-14B에 나타나 있다. 일부 경우, B7 패밀리를 구성원인 CD80, CD86, 프로그램된 사멸-리간드 1(PD-L1), 프로그램된 사멸-리간드 2(PD-L2), CD275, CD276, T 세포 활성화 억제제 1(VTCN1)을 함유하는 V-세트 도메인, 혈소판 수용체 Gi24, 천연 세포독성 촉발 수용체 3 리간드 1(NR3L1), 및 HERV-H LTR-연관 2(HHLA2)를 포함할 수 있다. 예를 들어, B7 패밀리를 구성원인 PD-L1 또는 PD-L2일 수 있다. 일부 경우, 세린 프로테아제 억제제는 세린 프로테아제 억제제 9(Spi9)일 수 있다. 일부 경우, 갈락틴은 갈락틴-1, 갈락틴-2, 갈락틴-3, 갈락틴-4, 갈락틴-5, 갈락틴-6, 갈락틴-7, 갈락틴-8, 갈락틴-9, 갈락틴-10, 갈락틴-11, 갈락틴-12, 갈락틴-13, 갈락틴-14, 및 갈락틴-15를 포함할 수 있다. 예를 들어, 갈락틴은 갈락틴-9일 수 있다.

[0119]

유전적으로 변형된 비인간 동물은 하나 이상의 유전자의 감소된 발현 및 본원에 개시된 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2 중 하나 이상의 감소된 발현, 및 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, PD-L1, PD-L2, CD47, Spi9, 및 갈락틴-9 중 하나 이상을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 감소된 발현 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 감소된 발현 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2, 및 HLA-E, CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 감소된 발현 NLRC5, C3, CXC10, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 감소된 발현 TAP1, C3, CXC10GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 감소된 발현 TAP1, C3, CXC10, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2, 및 HLA-E를 코딩하는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 GGTA1의 감소된 발현 및 HLA-E를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 GGTA1의 감소된 발현 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 Rosa26 프로모터, 예컨대, 돼지 Rosa26 프로모터에 인접하여 삽입된 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈락틴-9를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈락틴-9를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 TAP1, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, 및 CXCL10의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1 또는 HLA-E를 포함한다. 일부 경우, 본원의 전이유전자에 의해 코딩된 CD47, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2일 수 있다.

[0120]

유전적으로 변형된 비인간 동물은 동물의 지놈 내의 유전자에 삽입된 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 전이유전자는 표적화된 유전자의 프로모터에 인접하여 또는 표적화된 유전자 내에 삽입될 수 있다. 일부 경우, 전이유전자의 삽입은 표적화된 유전자의 발현을 감소시킬 수 있다. 표적화된 유전자는 본원에 기재된 발현이 감소된 유전자일 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2 중 하나 이상의 프로모터에 인접하여 또는 NLRC5, TAP1, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2 중 하나 이상의 내부에 삽입될 수 있다. 일부 경우, 전이유전자는 GGTA1의 프로모터에 인접하여 또는 GGTA1 내부에 삽입될 수 있다.

[0121] 예를 들어, 비인간 동물은 감염된 세포 단백질 47(ICP47), 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 분화 클러스터 59(CD 59), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), 또는 B2M를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 또는 갈렉틴-9 인간 단백질 중 하나 이상을 코딩할 수 있다. 비인간 동물은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 또는 그 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 ICP47를 코딩하는 단일 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 CD59를 코딩하는 단일 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 때때로 HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7)를 코딩하는 단일 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 HLA-E를 코딩하는 단일 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 때때로 B2M를 코딩하는 단일 전이유전자를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 둘 이상의 전이유전자를 포함할 수 있으며, 상기 둘 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD59, 및/또는 이의 임의의 조합이다. 예를 들어, 둘 이상의 전이유전자는 CD59 및 CD46 또는 CD59 및 CD55를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 셋 이상의 전이유전자를 포함할 수 있으며, 셋 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD59, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 셋 이상의 전이유전자는 CD59, CD46, 및 CD55를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 또한 4개 이상의 전이유전자를 포함할 수 있으며, 상기 4개 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, 및 CD59를 포함할 수 있다. 비인간 동물은 ICP47, CD46, CD55, 및 CD59를 포함하는 4개 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다.

[0122] 전이유전자 및 유전자 파괴의 조합이 사용될 수 있다. 비인간 동물은 하나 이상의 감소된 유전자 및 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현이 감소된 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA, 및/또는 이의 임의의 조합 중 어느 하나를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD 59, 이의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단지 다양한 조합을 예시하기 위하여, 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 NLRC5를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5 및 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, 및 GGTA1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47을 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5 및 TAP1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, 및 GGTA1을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다. 발현이 파괴된 하나 이상의 유전자는 또한 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, 및 CMAH를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 CD59를 포함한다.

[0123] 사용될 수 있고 구체적으로 고려되는 전이유전자는 본원에 개시된 유전자, 예를 들어, ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이의 임의의 조합에 대해 특정 동일성 및/또는 상동성을 나타내는 유전자를 포함할 수 있다. 따라서, 유전자가 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 상동성, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60% 상동성(핵산 또는 단백질 수준에서)을 나타내면, 그것이 전이유전자로서 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 적어도 또는 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99%, 동일성 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 99% 내지 90%; 90% 내지 80%; 80% 내지 70%; 70% 내지 60% 동일성(핵산 또는 단백질 수준에

서)을 나타내는 유전자가 전이유전자로서 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다.

- [0124] 비인간 동물은 또한 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 또는 그 이상의 우성 음성 전이유전자를 포함할 수 있다. 우성 음성 전이유전자의 발현은 우성 음성 전이유전자의 야생형 카운터파트의 발현 및/또는 기능을 억제할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 우성 음성 전이유전자 X를 포함하는 비인간 동물은 발현이 감소된 X 유전자를 포함하는 상이한 비인간 동물과 비교하여 유사한 표현형을 가질 수 있다. 하나 이상의 우성 음성 전이유전자는 우성 음성 NLRC5, 우성 음성 TAP1, 우성 음성 GGTA1, 우성 음성 CMAH, 우성 음성 B4GALNT2, 우성 음성 CXCL10, 우성 음성 MICA, 우성 음성 MICB, 우성 음성 CIITA, 우성 음성 C3, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다.
- [0125] 유전적 발현을 억제할 수 있는, 예컨대, 유전자를 녹다운할 수 있는 하나 이상의 핵산을 코딩하는 하나 이상의 전이유전자를 포함하는 비인간 동물이 또한 제공된다. 유전적 발현을 억제하는 RNA는, 비제한적으로, shRNA, siRNA, RNAi, 및 microRNA를 포함할 수 있다. 예를 들어, siRNA, RNAi, 및/또는 microRNA는 유전적 발현을 억제하기 위해 비인간 동물에게 제공될 수 있다. 또한, 비인간 동물은 shRNA를 코딩하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. shRNA는 특정 유전자에 특이적일 수 있다. 예를 들어, shRNA는 비제한적으로, NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, B4GALNT2, CIITA, C3, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함하는, 본원에 기재된 임의의 유전자에 특이적일 수 있다.
- [0126] 대상체에게 이식될 때, 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 또는 장기는 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트로부터의 세포, 조직, 또는 장기와 비교하여 대상체에서 더 낮은 면역 반응(예컨대, 이식 거부 반응)을 촉발할 수 있다. 일부 경우, 면역 반응은 T 세포(예컨대, CD8+ T 세포 및/또는 CD4+ T 세포) 및 NK 세포의 활성화, 증식 및 세포독성을 포함할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 유전적으로 변형된 세포의 표현형은 상기 세포를 NK 세포, T 세포(예컨대, CD8+ T 세포 또는 CD4+ T 세포)와 공동 배양하고, NK 세포 또는 T 세포의 활성화, 증식 및 세포독성을 시험함으로써 측정될 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포에 의해 유도된 T 세포 또는 NK 세포 활성화, 증식 및 세포독성은 유전적으로 변형되지 않은 세포에 의해 유도된 것보다 더 낮을 수 있다. 일부 경우, 본원의 유전적으로 변형된 세포의 표현형은 효소 결합된 면역스팟(Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT)) 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0127] 하나 이상의 전이유전자는 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 인간 유전자, 마우스 유전자, 랫트 유전자, 돼지 유전자, 소 유전자, 개 유전자, 고양이 유전자, 원숭이 유전자, 침팬지 유전자, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 인간 유전적 서열을 갖는 인간으로부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 전이유전자는 인간 유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 전이유전자는 아데노바이러스 유전자가 아니다.
- [0128] 전이유전자는 무작위 또는 부위 특이적 방식으로 비인간 동물의 지놈 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 비인간 동물의 지놈 내의 무작위 유전자좌에 삽입될 수 있다. 이들 전이유전자는 지놈 내의 어느 곳이나 삽입되면 완전히 기능적일 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 자체 프로모터를 코딩할 수 있거나 또는 내인성 프로모터의 제어 하에 있는 위치 내로 삽입될 수 있다. 대안적으로, 전이유전자는 유전자의 인트론 또는 유전자의 엑손, 프로모터, 또는 비코딩 영역과 같은 유전자 내로 삽입될 수 있다.
- [0129] 때때로, 전이유전자의 하나를 초과하는 복제본(copy)이 지놈 내의 하나를 초과하는 무작위 유전자좌 내로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 다수의 복제본이 지놈 내의 무작위 유전자좌 내로 삽입될 수 있다. 이것은 전이유전자가 무작위로 한 번 삽입된 경우보다 전체 발현을 증가시킬 수 있다. 대안적으로, 전이유전자의 하나의 복제본은 하나의 유전자 내로 삽입될 수 있고, 전이유전자의 또 다른 복제본은 상이한 유전자 내로 삽입될 수 있다. 전이유전자는 비인간 동물의 지놈 내의 특정 유전자좌로 삽입될 수 있도록 표적화될 수 있다.
- [0130] 전이유전자의 발현은 하나 이상의 프로모터에 의해 제어될 수 있다. 프로모터는 유비쿼터스, 조직 특이적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다. 프로모터에 인접하여 삽입되는 전이유전자의 발현은 조절될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자가 유비쿼터스 프로모터에 가까이 또는 옆에 삽입되는 경우, 전이유전자는 비인간 동물의 모든 세포에서 발현될 것이다. 일부 유비쿼터스 프로모터는 CAGGS 프로모터, hCMV 프로모터, PGK 프로모터, SV40 프로모터, 또는 Rosa26 프로모터일 수 있다.
- [0131] 프로모터는 내인성 또는 외인성일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 내인성 또는 외인성 Rosa26 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다. 또한, 프로모터는 비인간 동물에 특이적일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 돼지 Rosa26 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다.

- [0132] 조직 특이적 프로모터(세포 특이적 프로모터와 동의어일 수 있음)는 발현의 위치를 제어하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 조직 특이적 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다. 조직 특이적 프로모터는 FABP 프로모터, Lck 프로모터, CamKII 프로모터, CD19 프로모터, 케라틴 프로모터, 알부민 프로모터, aP2 프로모터, 인슐린 프로모터, MCK 프로모터, MyHC 프로모터, WAP 프로모터, 또는 Co12A 프로모터일 수 있다. 예를 들어, 프로모터는 체장 특이적 프로모터, 예컨대, 인슐린 프로모터일 수 있다.
- [0133] 유도성 프로모터가 또한 사용될 수 있다. 이러한 유도성 프로모터는 유도제를 부가하거나 제거함으로써, 원할 때 켜고 끌 수 있다. 유도성 프로모터가 Lac, tac, trc, trp, araBAD, phoA, recA, proU, cst-1, tetA, cadA, nar, PL, cspA, T7, VHB, Mx, 및/또는 Trex일 수 있다는 것이 고려된다.
- [0134] 본원에 기재된 바와 같은 비인간 동물 또는 세포는 인슐린을 코딩하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 인슐린을 코딩하는 전이유전자는 인간 유전자, 마우스 유전자, 랫트 유전자, 돼지 유전자, 소 유전자, 개 유전자, 고양이 유전자, 원숭이 유전자, 침팬지 유전자, 또는 임의의 다른 포유동물 유전자일 수 있다. 예를 들어, 인슐린을 코딩하는 전이유전자는 인간 유전자일 수 있다. 인슐린을 코딩하는 전이유전자는 또한 키메라 유전자, 예를 들어, 부분적으로 인간 유전자일 수 있다.
- [0135] 전이유전자의 발현은 전이유전자의 전사체의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자의 발현은 노던 블롯팅, 뉴클레아제 보호 분석(예컨대, RNase 보호 분석), 역전사 PCR, 정량적 PCR(예컨대, 실시간 PCR, 예컨대 실시간 정량적 역전사 PCR), 제자리 혼성화(예컨대, 형광 제자리 혼성화(FISH)), 도트-블롯 분석, 차등 디스플레이(differential display), 유전자 발현의 연속 분석, 감산(subtractive) 혼성화, 마이크로어레이, 나노스트링(nanostring), 및/또는 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우, 전이유전자의 발현은 유전자에 의해 코딩된 단백질을 검출함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 유전자의 발현은 단백질 면역염색, 단백질 면역침전, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE), 웨스턴 블롯팅, 비신코닌산 분석, 분광광도법, 질량 분석법, 효소 분석(예컨대, 효소결합 면역흡착 분석), 면역조직화학, 유세포분석법, 및/또는 면역세포화학에 의해 측정될 수 있다. 일부 경우, 전이유전자의 발현은 현미경에 의해 측정될 수 있다. 현미경은 광학, 전자, 또는 주사형 탐침 현미경(scanning probe microscopy)일 수 있다. 광학 현미경은 명시야(bright field), 경사 조명(olique illumination), 교차 편광(cross-polarized light), 분산 염색(dispersion staining), 암시야(dark field), 위상차(phase contrast), 차등 간섭 대비(differential interference contrast), 간섭 반사 현미경(interference reflection microscopy), 형광(예컨대, 입자, 예컨대, 세포가 면역염색되는 경우), 공초점(confocal), 단일 평면 조명 현미경(single plane illumination microscopy), 광 시트 형광 현미경(light sheet fluorescence microscopy), 디콘볼루션(deconvolution), 또는 연속 시간 증폭 현미경(serial time-encoded amplified microscopy)의 사용을 포함할 수 있다.
- [0136] 전이유전자의 삽입은 유전자형분석에 의해 확인될 수 있다. 유전자형분석 방법은 시퀀싱, 제한 단편 길이 다형성 확인(RFLPI), 무작위 증폭된 다형성 검출(RAPD), 증폭된 단편 길이 다형성 검출(AFLPD), PCR(예컨대, 긴 범위(long range) PCR, 또는 단계적 PCR), 대립유전자 특이적 올리고뉴클레오티드(ASO) 프로브, 및 DNA 마이크로어레이 또는 비드에 대한 혼성화를 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전자형분석은 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 일부 경우, 시퀀싱은 고충실도(high fidelity) 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱의 방법은 막삼-길버트(Maxam-Gilbert) 시퀀싱, 사슬-종결 방법(예컨대, 생거 시퀀싱), 샷건 시퀀싱, 및 브릿지 PCR을 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전자형분석은 차세대 시퀀싱에 의해 수행될 수 있다. 차세대 시퀀싱 방법은 대용량 병렬 시그너처(massively parallel signature) 시퀀싱, 폴로니(polony) 시퀀싱, 파이로시퀀싱(예컨대, 454 Life Sciences사에 의해 개발된 파이로시퀀싱), 단일-분자 실시간 시퀀싱(예컨대, Pacific Biosciences에 의한), 이온 반도체 시퀀싱(예컨대, Ion Torrent semiconductor 시퀀싱에 의한), 합성에 의한 시퀀싱(예컨대, Illumina에 의한 Solexa 시퀀싱에 의한), 라이케이션에 의한 시퀀싱(예컨대, Applied Biosystems사에 의한 SOLiD 시퀀싱), DNA 나노볼 시퀀싱, 및 헬리스크프 단일 분자 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일부 경우, 본원에서 비인간 동물의 유전자형분석은 전체 지놈 시퀀싱 분석을 포함할 수 있다.
- [0137] 일부 경우, 동물에서 전이유전자의 삽입은 전이유전자의 일부 또는 전체 전이유전자를 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 돼지에서 Rosa26 프로모터에 인접한 전이유전자의 삽입은, 예컨대, 정방향 프라이머 5'-cgctagagaagaggctgtg-3'(서열번호 35), 및 역방향 프라이머 5'-ctgctgtggctgtgggtgtg-3'(서열번호 36)를 사용하여, Rosa 엑손 1 내지 4의 차세대 시퀀싱에 의해 확인될 수 있다.

[0138] 표 2. 예시적인 전이유전자의 cDNA 서열

서열번호	유전자	등록번호
37	CD46	NM_213888
38	CD55	AF228059.1
39	CD59	AF020302
40	ICP47	EU445532.1
41	HLA-G1	NM_002127.5
42	HLA-E	NM_005516.5
43	인간 β -2-마이크로글로불린	NM_004048.2
44	인간 PD-L1	NM_001267706.1
45	인간 PD-L2	NM_025239.3
46	인간 Spi9	NM_004155.5
47	인간 CD47	NM_001777.3
48	인간 갈렉틴-9	NM_009587.2

[0139]

[0140] 표 3. 예시적인 전이유전자에 의해 코딩된 단백질의 서열

서열번호	단백질	등록번호
49	CD46	NP_999053.1
50	CD55	AAG14412.1
51	CD59	AAC67231.1
52	ICP47	ACA28836.1
53	HLA-G1	NP_002118.1
54	HLA-E	NP_005507.3
55	인간 β -2-마이크로글로불린	NP_004039.1
56	인간 PD-L1	NP_001254635.1
57	인간 PD-L2	NP_079515.2
58	인간 Spi9	NP_004146.1
59	인간 CD47	NP_001768.1
60	인간 갈렉틴-9	NP_033665.1

[0141]

[0142] **비인간 동물의 집단**

[0143] 단일 비인간 동물 및 또한 비인간 동물의 집단이 본원에 제공된다. 비인간 동물의 집단은 유전적으로 동일할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 또한 표현형이 동일할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 표현형이 동일하고 유전적으로 동일할 수 있다.

[0144] 유전적으로 변형될 수 있는 비인간 동물의 집단이 본원에 추가로 제공된다. 예를 들어, 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 10, 50, 100, 또는 200마리의 본원에 개시된 바와 같은 비인간 동물을 포함할 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 표현형을 가질 수 있다. 예를 들어, 집단의 비인간 동물은 클론일 수 있다. 비인간 동물의 집단은 동일한 신체적 특징을 가질 수 있다. 동일한 표현형을 갖는 집단의 비인간 동물은 동일한 전이유전자(들)를 포함할 수 있다. 동일한 표현형을 갖는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있다. 동일한 표현형을 갖는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있고 동일한 전이유전자(들)를 포함할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 10, 50,

100, 또는 200마리의 동일한 표현형을 갖는 비인간 동물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 어느 특정 한배의 표현형은 동일한 표현형(예컨대, 하나의 예에서, 1 내지 약 20마리의 비인간 동물)을 가질 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 표현형을 갖는 돼지일 수 있다.

[0145] 집단의 비인간 동물은 동일한 유전자형을 가질 수 있다. 예를 들어, 집단 내의 비인간 동물의 염색체에서의 모든 핵산 서열은 동일할 수 있다. 동일한 유전자형을 갖는 집단의 비인간 동물은 동일한 전이유전자(들)를 포함할 수 있다. 동일한 유전자형을 갖는 집단의 비인간 동물은 또한 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 포함할 수 있고 동일한 전이유전자(들)를 포함할 수 있다. 비인간 동물의 집단은 적어도 또는 적어도 약 2, 5, 50, 100, 또는 200마리의 동일한 유전자형을 갖는 비인간 동물을 포함할 수 있다. 집단의 비인간 동물은 동일한 유전자형을 갖는 돼지일 수 있다.

[0146] 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 세포가 관용화 백신에서 사용될 수 있다. 일부 경우, 본원에 개시된 관용화 백신은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터의 복수의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함할 수 있다. 수용자를 이식편에 대해 면역관용화하는 방법은 동일한 유전자형 또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함하는 관용화 백신을 수용자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0147] 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 세포가 이식에서 사용될 수 있다. 일부 경우, 이식편(예컨대, 이종이식편 또는 동종이식편)은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수의 세포를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법의 구현예에서, 예컨대, 이를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법은 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 둘 이상의 비인간 동물로부터의 복수의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 이식하는 것을 포함할 수 있다.

[0148] 비인간 동물의 집단은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물의 집단은 번식(breeding)에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 근친교배(inbreeding)는 표현형적으로 또는 유전적으로 동일한 비인간 동물 또는 비인간 동물의 집단을 생성하는 데 사용될 수 있다. 근친교배, 예를 들어, 형제자매 대 형제자매 또는 부모 대 자녀, 또는 손자 대 조부모, 또는 증손 대 증조부가 사용될 수 있다. 근친교배의 연속적인 라운드는 결국 표현형적으로 또는 유전적으로 동일한 비인간 동물을 생산할 수 있다. 예를 들어, 적어도 또는 적어도 약 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 또는 50세대의 근친교배는 표현형적으로 및/또는 유전적으로 동일한 비인간 동물을 생산할 수 있다. 10-20세대의 근친교배 후, 비인간 동물의 유전적 성질은 적어도 99% 순수한 것으로 여겨진다. 지속적인 근친교배는 본질적으로 동질유전자형(isogenic)인 비인간 동물을 야기할 수 있거나, 또는 비인간 동물이 일란성 쌍생아가 아닐 수 있으므로 동질유전자형과 가까운 비인간 동물을 야기할 수 있다.

[0149] 번식은 동일한 유전자형을 갖는 비인간 동물을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 발현이 감소된 동일한 유전자(들)를 갖고/거나 동일한 전이유전자(들)를 갖는다. 번식은 또한 상이한 유전자형을 갖는 비인간 동물을 사용하여 수행될 수 있다. 번식은 유전적으로 변형된 비인간 동물 및 유전적으로 변형되지 않은 비인간 동물, 예를 들어, 유전적으로 변형된 암컷 돼지 및 야생형 수컷 돼지, 또는 유전적으로 변형된 수컷 돼지 및 야생형 암컷 돼지를 사용하여 수행될 수 있다. 이러한 번식의 모든 조합은 원하는 비인간 동물을 생산하는 데 사용될 수 있다.

[0150] 유전적으로 변형된 비인간 동물의 집단은 또한 클로닝에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포의 집단은 유전적으로 또는 표현형적으로 동일한 개별적인 비인간 동물의 유사한 집단을 무성적으로 생산하고 있을 수 있다. 클로닝은 쌍둥이형성(예컨대, 배아로부터 하나 이상의 세포를 분리시키고 이를 새로운 배아로 성장시키는 것), 체세포 핵 이식, 또는 인공 수정과 같은, 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다. 상기 방법의 보다 상세한 설명은 본 명세서 전체에 제공된다.

[0151] **II. 유전적으로 변형된 세포**

[0152] 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있는 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포가 본원에 개시된다. 이러한 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 상기 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물은 하나 이상의 세포가 단리되어 단리된 유전적으로 변형된 세포를 생산하도록 처리될 수 있다. 이러한 단리된 세포는 또한 일부 경우 더 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 그러나, 세포는 변형된 또는 비-변형된 인간 또는 비인간 동물 세포를 사용하여, 생체외에서, 예컨대 동물 외부

에서 변형될 수 있다. 예를 들어, 세포(인간 및 비인간 동물 세포 포함)는 배양에서 변형될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 본원에 기재된 유전적으로 변형된 비인간 동물을 생성하는 데 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형된 동물로부터 단리될 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 유전적으로 변형되지 않은 동물로부터의 세포로부터 유래될 수 있다. 세포의 단리는 일차 세포 단리 및 배양의 방법을 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 인간으로부터 추출되지 않는다는 것이 특히 고려된다.

[0153] 따라서, 명세서 전반에 기재된 바와 같은 다양한 제조 방법을 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물에 적용될 수 있는 어떤 것도 본원에 적용될 수 있다. 예를 들어, 파괴된 모든 유전자 및 과발현된 전이유전자가 본원에 사용된 유전적으로 변형된 세포를 제조하는데 적용가능하다. 또한, 명세서 전반에 기재된 유전적으로 변형된 비인간 동물에서 유전자의 유전자형 및 발현을 시험하기 위한 임의의 방법이 세포의 유전적 변형을 시험하는 데 사용될 수 있다.

[0154] 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영양류로부터 유래될 수 있다. 이러한 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영양류로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, 이러한 유전적으로 변형된 세포는 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영양류로부터 비롯될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는, 예컨대, 세포 배양 또는 유전적 변형 방법을 사용하여, 로라시아상목의 구성원 또는 비인간 영양류로부터 단리된 세포로부터 제조될 수 있다.

[0155] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 유전적으로 변형된 동물로부터의 세포 또는 생체외에서 제조된 세포는 분석되고 분류될 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 유세포분석법, 예컨대, 형광-활성화 세포 분류에 의해 분석되고 분류될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자를 발현하는 유전적으로 변형된 세포는 전이유전자에 코딩된 폴리펩티드를 인식하는 표지(예컨대, 형광 표지)에 기초한 유세포분석법을 사용하여 다른 세포로부터 검출되고 정제될 수 있다.

[0156] 비인간 동물 및 인간 줄기 세포를 포함하는 줄기 세포가 사용될 수 있다. 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성하는 능력이 없다. 예를 들어, 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없도록 비가역적으로 분화될 수 있다. 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없다는 경고에도 불구하고, 만능(pluripotent)일 수 있다.

[0157] 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포는 발현이 감소된 하나 이상의 유전자를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물에 대해 상기 개시된 바와 같은 동일한 유전자가 파괴될 수 있다. 예를 들어, 발현이 파괴된, 예컨대, 감소된 하나 이상의 유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 세포, 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, C3, CIITA 및/또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 또한, 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 ICP47, CD46, CD55, CD 59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 하나 이상의 감소된 유전자 및 하나 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 발현이 감소된 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, GGTA1, B4GALNT2, CMAH, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, 및/또는 이의 임의의 조합 중 어느 하나를 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD 59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈렉틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 NLRC5, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 NLRC5, TAP1, C3, GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및 갈렉틴-9를 포함한다. 일부 경우, 본원의 전이유전자에 의해 코딩된 CD47, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2일 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 그의 표면 상에 CD47로 코딩될 수 있다. 세포의 표면 상에 CD47의 코딩은, 세포 표면을 바이오티닐화한 후 상기 바이오티닐화된 세포를 스트랩타

비던-CD47 키메라 단백질과 함께 인큐베이션함으로써 달성될 수 있다. 코팅된 CD47은 인간 CD47일 수 있다.

- [0158] 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 또는 그 이상의 파괴된 유전자를 포함할 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상의 전이유전자를 포함할 수 있다.
- [0159] 상기에 상세히 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 또한 하나 이상의 더다운 유전자를 발현하는 우성 음성 전이유전자 및/또는 전이유전자를 포함할 수 있다. 또한 상기 논의된 바와 같이, 전이유전자의 발현은 하나 이상의 프로모터에 의해 제어될 수 있다.
- [0160] 유전적으로 변형된 세포는 조직 또는 장기로부터의 하나 이상의 세포일 수 있고, 상기 조직 또는 장기는 뇌, 폐, 간, 심장, 비장, 췌장, 소장, 대장, 골격근, 평활근, 피부, 뼈, 지방 조직, 모발, 갑상선, 기도, 담낭, 신장, 요관, 방광, 대동맥, 정맥, 식도, 횡격막, 위, 직장, 부신, 기관지, 귀, 눈, 망막, 생식기, 시상하부, 후두, 코, 혀, 척수, 또는 요관, 자궁, 난소 및 고환을 포함한다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 뇌, 심장, 간, 피부, 장, 폐, 신장, 눈, 소장, 또는 췌장으로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 세포는 췌장으로부터 유래될 수 있다. 더욱 구체적으로, 췌장 세포는 췌도 세포일 수 있다. 또한, 하나 이상의 세포는 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포(예컨대, PP 세포), 또는 췌장 ϵ 세포일 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 췌장 β 세포일 수 있다. 본원에 개시된 조직 또는 장기는 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있다. 조직 또는 장기는 본원에 기재된 하나 이상의 유전적으로 변형된 동물로부터 유래될 수 있고, 예컨대, 췌도와 같은 췌장 조직은 하나 이상의 유전적으로 변형된 돼지로부터 유래될 수 있다.
- [0161] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 하나 이상의 유형의 세포를 포함할 수 있고, 하나 이상의 유형의 세포는 모세포(trichocyte), 케라티노사이트(keratinocyte), 성선 자극 호르몬 분비세포(gonadotrope), 코르티코트로프성세포(corticotrope), 갑상샘자극호르몬분비세포(thyrotrope), 성장호르몬분비세포(somatotrope), 프로락틴분비세포(lactotroph), 크롬친화 세포(chromaffin cell), 소포결 세포(parafollicular cell), 사구 세포 멜라노사이트(glomus cells melanocyte), 모반 세포(nevus cell), 메르켈 세포(merkel cell), 치아모세포(odontoblast), 백악모세포(cementoblast) 각막세포(corneal keratocyte), 망막 물러 세포(retina muller cell), 망막 색소 상피 세포, 뉴런, 아교세포(glia)(예컨대, 희소돌기 아교세포 성장세포), 뇌실막세포(ependymocyte), 송과체세포(pinealocyte), 폐포세포(pneumocyte)(예컨대, I형 폐포세포, 및 II형 폐포세포), 클라라 세포(clara cell), 배상 세포(goblet cell), G 세포, D 세포, ECL 세포, 위의 주세포(gastric chief cell), 벽 세포(parietal cell), 소와 세포(foveolar cell), K 세포, D 세포, I 세포, 배상 세포(goblet cell), 파네스 세포(paneth cell), 장세포(enterocyte), 미세주름(microfold cell), 간세포, 간 성장세포(hepatic stellate cell)(예컨대, 중배엽으로부터의 쿠퍼 세포(Kupffer cell)), 쓸개세포(cholecystocyte), 샘 파리중심 세포(centroacinar cell), 췌장 성장 세포, 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포(예컨대, PP 세포), 췌장 ϵ 세포, 갑상선(예컨대, 여포 세포), 부갑상선(예컨대, 부갑상선 주 세포), 호산 세포(oxyphil cell), 요로상피 세포(urothelial cell), 골아세포(osteoblast), 골세포, 연골모세포(chondroblast), 연골세포(chondrocyte), 섬유아세포, 섬유세포, 근아세포, 근세포, 근위성 세포, 힘줄 세포, 심장 근육 세포, 지방모세포(lipoblast), 지방세포(adipocyte), 카할(cajal)의 간질 세포, 혈관모세포(angioblast), 내피 세포, 혈관사이 세포(mesangial cell)(예컨대, 사구체내 혈관사이 세포 및 사구체밖 혈관사이 세포), 사구체결 세포(juxtglomerular cell), 치밀반 세포(macula densa cell), 기질 세포, 간질 세포, 텔로사이트 단순 상피 세포(telocytes simple epithelial cell), 발세포(podocyte), 신장 근위 세뇨관 솔가장자리 세포(kidney proximal tubule brush border cell), 세르톨리 세포, 라이디히 세포, 과일막 세포, 페그 세포(peg cell), 생식 세포, 정자 난자(spermatozoon ovum), 림프구, 골수 세포, 내피 전구 세포, 내피 줄기 세포, 혈관모세포(angioblast), 중간혈관모세포(mesoangioblast), 및 혈관주위세포 벽세포(pericyte mural cell)를 포함한다. 유전적으로 변형된 세포는 잠재적으로 세포 요법에서 사용되는 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 세포 요법은 당뇨병과 같은 질환에 대한 췌장 β 세포 보충물 또는 대체물일 수 있다.
- [0162] 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 비인간 동물로부터 유래(예컨대, 추출)될 수 있다. 하나 이상의 세포는 성숙한 성체 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 그러나, 하나 이상의 세포는 태아 또는 신생아 조직으로부터 유래될 수 있다.

- [0163] 질환에 따라, 하나 이상의 세포는 성체 공여자, 예컨대, 체도 세포 공여자로서 유용할 충분한 크기로 성장한 형질전환 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물은 이주가 지난 연령일 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 적어도 또는 적어도 약 6개월령일 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물은 적어도 또는 적어도 약 18개월령일 수 있다. 비인간 동물은, 일부 경우, 번식 적령기에 이를 때까지 생존한다. 예를 들어, 이종이식용 체도는 신생아(예컨대, 3-7일령) 또는 이주 전(예컨대, 14일 내지 21일령) 공여자 돼지로부터 유래될 수 있다. 하나 이상의 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 배양된 세포일 수 있다. 예를 들어, 배양된 세포는 야생형 세포 또는 유전적으로 변형된 세포(본원에 기재된 바와 같음)로부터 유래될 수 있다. 더욱이, 배양된 세포는 일차 세포일 수 있다. 일차 세포는 추출되고, 예컨대, 액체 질소에서 또는 -20℃ 내지 -80℃에서 동결될 수 있다. 배양된 세포는 또한 공지된 방법에 의해 불멸화될 수 있고, 예컨대, 액체 질소에서 또는 -20℃ 내지 -80℃에서 동결되고 보관될 수 있다.
- [0164] 본원에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 돼지 세포는 야생형 유전적으로 변형되지 않은 세포가 이식될 때와 비교하여, 더 낮은 거부반응의 위험을 가질 수 있다.
- [0165] ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 갈락틴-9, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 벡터가 본원에 개시된다. 이러한 벡터는 세포의 지놈 내로 삽입될 수 있다(형질감염, 형질전환, 바이러스 전달, 또는 임의의 다른 공지된 방법에 의해). 이러한 벡터는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M Spi9, PD-L1, PD-L2, CD47, 및/또는 갈락틴-9 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩할 수 있다.
- [0166] 고려되는 벡터는, 비제한적으로, 플라스미드 벡터, 인공/미니-염색체, 트랜스포존(transposon), 및 바이러스 벡터를 포함한다. RNA를 포함하는 단리된 또는 합성 핵산이 본원에 추가로 개시되며, 상기 RNA는 표 2의 임의의 서열에 의해 코딩된다. RNA는 또한 표 2의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 상동성을 나타내는 임의의 서열을 코딩할 수 있다. RNA는 또한 표 2의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 나타내는 임의의 서열을 코딩할 수 있다.
- [0167] RNA는 단일쇄 가이드 RNA일 수 있다. 본 개시내용은 또한 표 1의 임의의 서열을 포함하는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공한다. RNA는 또한 표 1의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 상동성을 나타내는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공할 수 있다. RNA는 또한 표 1의 임의의 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일성을 나타내는 단리된 또는 합성된 핵산을 제공할 수 있다.
- [0168] 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 지놈 내의 하나 이상의 유전자를 표적화하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 지놈 내의 단일 유전자를 표적화할 수 있다. 일부 경우, 가이드 RNA 서열은 비인간 동물의 지놈 내의 하나 이상의 각 유전자의 하나 이상의 표적 부위를 표적화할 수 있다.
- [0169] 유전적으로 변형된 세포는 또한 백혈구, 림프구, B 림프구, 또는 임의의 다른 세포, 예컨대 체도 세포, 체도 베타 세포, 또는 간세포일 수 있다. 이러한 세포는 본원에 개시된 임의의 방법에 의해, 예컨대, ECDI 고정에 의해, 고정되거나 세포자멸성이 될 수 있다.
- [0170] 유전적으로 변형된 세포는 비인간 태아 동물, 주산기(perinatal) 비인간 동물, 신생아 비인간 동물, 이주 전(preweaning) 비인간 동물, 어린 성체 비인간 동물, 성체 비인간 동물, 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래(예컨대, 회수)될 수 있다. 일부 경우, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 배아 조직, 예컨대, 배아 체장 조직으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 세포는 배아 42일(E42)로부터의 배아 돼지 체장 조직으로부터 유래(예컨대, 회수)될 수 있다.
- [0171] 용어 "태아 동물" 및 그의 문법적 등가물은 임의의 태어나지 않은 동물의 새끼를 지칭할 수 있다. 용어 "주산기(perinatal) 동물" 및 그의 문법적 등가물은 출산 직전 또는 직후의 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 주산기 기간은 임신 20주 내지 28주에 시작하여 출산 후 1 내지 4주에 끝날 수 있다. 용어 "신생아 동물" 및 그의 문법적 등가물은 임의의 새로 태어난 동물을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 신생아 동물은 1개월 이내에 태어난 동물일 수 있다. 용어 "이유전(preweaning) 비인간 동물" 및 그의 문법적 등가물은 모유를 중단하기 전의 임의의 동물을 지칭할 수 있다.
- [0172] 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간

동물 세포는 약학적으로 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 염수이다. 약학 조성물은 이식을 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0173] 유전적으로 변형된 세포는 임의의 유전자의 감소된 발현, 및/또는 본원에 개시된 임의의 전이유전자를 포함할 수 있다. 세포의 유전적 변형은 유전적으로 변형된 동물을 제조하기 위해 본원에 기재된 것과 동일한 방법 중 어느 것을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 경우, 비인간 동물로부터 비롯된 유전적으로 변형된 동물을 제조하는 방법은 하나 이상의 유전자의 발현을 감소시키는 것 및/또는 하나 이상의 전이유전자를 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 유전자 발현의 감소 및/또는 전이유전자 삽입은 본원에 기재된 임의의 방법, 예컨대, 유전자 편집을 사용하여 수행될 수 있다.

[0174] **줄기 세포로부터 유래된 유전적으로 변형된 세포**

[0175] 유전적으로 변형된 세포는 줄기 세포일 수 있다. 이러한 유전적으로 변형된 줄기 세포는 차후에 본원에 개시된 방법에 의해 고정된 또는 세포자멸성 세포로 가공될 수 있는 세포를 잠재적으로 무제한으로 공급하는 데 사용될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 줄기 세포는 생존가능한 인간을 생성할 수 없다.

[0176] 인간 만능 줄기 세포로부터 수억개의 인슐린 생산, 글루코스 반응성 췌장 베타 세포의 생산은 당뇨병에서 세포 이식 요법을 위한 전례가 없는 세포 공급원을 제공한다(Pagliuca *et al.*, 2014). 당뇨병 및 다른 질환에서 세포 이식 요법을 위한 다른 인간 줄기 세포-(배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 세포 공급원이 개발되고 있다.

[0177] 이러한 줄기 세포 유래의 세포 이식편은 거부반응 대상이다. 거부반응은 CD8+ T 세포에 의해 매개될 수 있다. 1형 당뇨병 수용자에서, 인간 줄기 세포 유래의 기능적 베타 세포는 거부반응 및 자가면역 재발 대상이다. 이 둘은 CD8+ T 세포에 의해 매개되는 것으로 여겨진다.

[0178] 이러한 동종반응성 및 자가반응성 CD8+ T 세포의 활성화 및 이펙터 기능을 방해하기 위해, CRISP/Cas9 유전자 표적화를 포함하는 유전자 변형의 확립된 분자 방법이 줄기 세포 유래의 부분적으로 또는 전체적으로 분화된 세포 이식편에서 기능적 MHC 클래스 I의 세포 표면 발현을 방지하기 위한 목적으로 인간 줄기 세포에서 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자를 돌연변이시키는데 사용될 수 있다. 따라서, MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결핍된 인간 줄기 세포 유래의 세포 이식편을 이식하는 것은 거부반응 및 자가면역 재발을 예방하는데 필요한 면역억제의 필요성을 최소화할 수 있다.

[0179] 그러나, 이식된 인간 세포 상의 MHC 클래스 I 발현의 결여는 자연 살해(NK) 세포의 수동적 활성화를 유발할 가능성이 있을 것이다(Ohlen *et al.*, 1989). NK 세포 세포독성은 NK 세포 상의 억제성 수용체 CD94/NKG2A를 자극하여 세포 사멸을 예방하는 인간 MHC 클래스 I 유전자, HLA-E의 발현에 의해 극복될 수 있다(Weiss *et al.*, 2009; Lilienfeld *et al.*, 2007; Sasaki *et al.*, 1999). HLA-E 유전자의 성공적인 발현은 인간 B2M(베타 2 마이크로글로불린) 유전자 및 동족 퀵티드의 공동 발현에 좌우되었다(Weiss *et al.*, 2009; Lilienfeld *et al.*, 2007; Sasaki *et al.*, 1999; Pascasova *et al.*, 1999). 줄기 세포 DNA에서 뉴클레아제 매개 절단은 상동 유도 복구를 통해 하나 또는 다수의 유전자의 삽입을 가능하게 한다. 일련의 HLA-E 및 hB2M 유전자는 뉴클레아제 매개 DNA 절단의 영역에 혼입되어, 전이유전자를 삽입하면서 표적 유전자(예를 들어, NLRC5)의 발현을 예방할 수 있다.

[0180] MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 줄기 세포 유래의 세포 이식편의 수용자에서 유지 면역억제에 대한 필요성을 제거하지는 않더라도 더 최소화하기 위해, 이러한 이식편의 수용자는 또한 본원에 개시된 관용화 세포자멸 공여자 세포로 처리될 수 있다.

[0181] 인슐린 생산 췌장 베타 세포의 생산 방법(Pagliuca *et al.*, 2014)은 잠재적으로 비인간(예컨대, 돼지) 일차 단리된 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포에 적용될 수 있다(Goncalves *et al.*, 2014; Hall *et al.* V. 2008). 그러나, 이러한 인슐린 생산 췌장 베타 세포의 수용자는 이식편의 성공을 위협하는 활발한 면역 반응을 가질 가능성이 있다. 항체 매개성 및 CD8+ T 세포 면역 공격을 극복하기 위해, 공여자 동물은 일차 비인간 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포의 단리 전에 유전적으로 변형되어 본원의 전반에 개시된 바와 같은 GGTA1, CMAH, B4GalNT2, 또는 MHC 클래스 I 관련 유전자의 발현을 예방할 수 있다. 이후, 유전적으로 변형된 동물로부터 단리된 만능, 배아 줄기 세포 또는 줄기 유사 세포는 수백만 개의 인슐린 생산 췌장 베타 세포로 분화될 수 있다.

[0182] 이종 줄기 세포 유래의 세포 이식이 일부 경우에 바람직할 수 있다. 예를 들어, 인간 배아 줄기 세포의 사용은 수용자에게 윤리적으로 부적당할 수 있다. 따라서, 인간 수용자는 배아 줄기 세포의 비인간 공급원으로부터 유

래된 세포 이식편을 받는데 더 편안함을 느낄 수 있다.

[0183] 비인간 줄기 세포는 돼지 줄기 세포를 포함할 수 있다. 이러한 줄기 세포는 야생형 돼지 또는 유전적으로 조작된 돼지로부터 유래될 수 있다. 야생형 돼지로부터 유래되는 경우, CRISP/Cas9 유전자 표적화를 포함하는 확립된 유전자 변형의 분자 방법을 사용한 유전적 조작이 줄기 세포 단계에서 가장 잘 수행될 수 있다. 유전적 조작은 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자의 발현을 파괴하여 MHC 클래스 I의 기능적 발현을 예방하도록 표적화될 수 있다. 이식편에서 NLRC5, TAP1, 및 B2M과 같은 유전자의 파괴는 췌도 베타 세포를 포함하는 이식편 세포 상의 MHC 클래스 I의 기능적 발현의 결여를 유발하여, 자가반응 CD8+ T 세포의 이식후 활성화를 방해할 수 있다. 따라서, 이는 자가반응 CD8+ T 세포의 세포용해 이펙터 기능으로부터 이식편, 예컨대 이식된 췌도 베타 세포를 보호할 수 있다.

[0184] 그러나, 줄기 세포의 유전적 조작이 이들의 분화 잠재성을 변경할 수 있기 때문에, 접근법은 NLRC5, TAP1, 및/또는 B2M 유전자의 발현이 파괴된 돼지를 포함하는 유전적으로 조작된 돼지로부터 줄기 세포주를 생성하는 것일 수 있다.

[0185] GGTA1, CMAH, B4GalNT2 유전자의 발현을 방지하기 위해 유전적으로 변형되거나 또는 본원 전반에 개시된 바와 같이, 보체 조절 단백질 CD46, CD55, 또는 CD59를 코딩하는 전이유전자를 발현하기 위해 변형된 돼지로부터 줄기 세포를 생성하는 것은 인슐린 생산 췌장 베타 세포 또는 다른 세포 요법 생성물의 치료적 용도를 추가로 개선할 수 있다. 마찬가지로, 본원에 기재된 것과 동일한 전략이 명세서 전반에 기재된 다른 방법 및 조성물에 사용될 수 있다.

[0186] MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여된 인간 줄기 세포 유래의 세포 이식편의 수용자에서와 마찬가지로, 돼지 줄기 세포 유래의 이식편의 수용자에서 유지 면역억제의 필요성은 관용화 세포자멸 공여자 세포를 이용한 주변이식 처리에 의해 더 최소화될 수 있다.

[0187] **III. 관용화 백신**

[0188] 전통적으로, 백신은 숙주에 면역을 부여하기 위해 사용된다. 예를 들어, 불활성화된 바이러스를 보조제와 함께 피부 아래에 주사하는 것은 활성 및/또는 독성 형태의 바이러스에 대해 일시적 또는 영구적 면역을 야기할 수 있다. 이것은 양성 백신으로서 지칭될 수 있다(도 3). 그러나, 정맥내로 주사되는 불활성화된 세포(예컨대, 공여자 또는 공여자와 유전적으로 상이한 동물로부터의 세포)는 공여자 세포, 또는 유사한 세포 마커를 갖는 세포의 관용을 초래할 수 있다. 이는 관용화 백신(음성 백신으로도 지칭됨)으로 지칭될 수 있다(도 3). 불활성 세포는 보조제 없이 주사될 수 있다. 대안적으로, 불활성 세포는 보조제와 함께 주사될 수 있다. 이러한 관용화 백신은 수용자를 관용화하고 거부반응을 예방함으로써, 이식에, 예를 들어, 이종이식에 유리할 수 있다. 관용화는 면역억제 요법을 사용하지 않고 수용자에게 부여될 수 있다. 그러나, 일부 경우, 관용화 백신과 조합된 다른 면역억제 요법이 이식 거부반응을 감소시킬 수 있다.

[0189] 도 4는 일시적인 면역억제의 보호하에 관용화 백신접종을 위한 공여자로부터의 세포자멸성 세포의 주입(예컨대, 정맥내 주입)으로 대상(예컨대, 인간 또는 비인간 영장류)에서 이식된 이식편(예컨대, 이종이식편)의 생존을 연장시키는 예시적인 접근법을 입증한다. 공여자는 이식을 위한 이종이식편(예컨대, 췌도), 뿐만 아니라 관용화 백신으로서 세포(예컨대, 비장 세포)를 제공할 수 있다. 관용화 백신 세포는 세포자멸성 세포(예컨대, ECDI 고정에 의해)일 수 있고 수용자 이식 전(예컨대, 이식 전 7일에 1차 백신) 및 이식 후(예컨대, 이식 후 1일에 부스터 백신)에 투여될 수 있다. 관용화 백신은 이식된 이식편(예컨대, 췌도)의 생존 시간을 연장시키는 일시적인 면역억제를 제공할 수 있다.

[0190] 관용화 백신은 하기 유형의 세포 중 하나 이상을 포함할 수 있다: i) GGTA1 단독, 또는 GGTA1 및 CMAH, 또는 GGTA1, CMAH, 및 B4GalNT2의 감소된 발현을 갖는 유전자형적으로 동일한 세포를 포함하는 세포자멸성 세포. 이는 세포자멸성 세포 백신 공여자 동물과 유전자형적으로 동일한 동물로부터의, 또는 추가적인 유전적 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제 또는 ICP47, CD46, CD55, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, CD59, 또는 이의 임의의 기능적 단편의 둘 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자의 발현)을 겪었으나 세포자멸성 세포 백신이 유래된 공여자 동물과 유전자형적으로 유사한 동물로부터의 장기, 조직, 세포, 및 세포주 이식편(예컨대, 이종이식편)에 대한 세포 매개성 면역 및 세포-의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나 제거할 수 있다; ii) 세포자멸성 세포 백신 공여자 동물과 유전자형적으로 동일한 동물로부터의 또는 추가적인 유전적 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제 또는 ICP47, CD46, CD55, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1,

HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, CD59, 또는 이의 임의의 기능적 단편의 둘 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 전이유전자의 발현)을 겪었으나 세포자멸 줄기 세포 유래의 세포 백신이 유래된 공여자 동물과 유전자형적으로 유사한 동물로부터의 장기, 조직, 세포, 및 세포주 이식편(예컨대, 이종이식편)에 대해 세포 매개성 면역 및 세포-의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나 제거하기 위한 세포자멸 줄기 세포(예컨대, 배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 공여자 세포(예컨대, 백혈구, 림프구, T 림프구, B 림프구, 적혈구 세포, 이식편 세포, 또는 임의의 다른 공여자 세포); iii) 인간 줄기 세포주와 유전적으로 동일한 장기, 조직, 세포, 및 세포 이식편(예컨대, 동종이식편)에 대한 또는 유전적 변형(예컨대, NLRC5, TAP1, MICA, MICB, CXCL10, C3, CIITA 유전자의 억제)을 겪었으나 세포자멸 인간 줄기 세포 유래의 공여자 세포 백신과 유전자형적으로 유사한 동일한 줄기 세포로부터 유래된 이식편(예컨대, 동종이식편)에 대한 세포 매개성 면역 및 세포-의존적 항체 매개성 면역을 최소화하거나 제거하기 위한 세포자멸 줄기 세포(예컨대, 배아, 만능, 태반, 유도된 만능 등) 유래의 공여자 세포(백혈구, 림프구, T 림프구, B 림프구, 적혈구 세포, 이식편 세포, 예컨대 기능적 체도 베타 세포, 또는 임의의 다른 공여자 세포); iv) UV 조사, 감마-조사, 또는 ECDI의 존재하에서의 인큐베이션을 포함하지 않는 다른 방법에 의해 세포자멸성이 된 세포자멸 공여자 세포. 일부 경우, 관용화 백신 세포는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있고, 예컨대, 주입될 수 있다(일부 경우 반복적으로 주입됨). 관용화 백신은 세포로부터 하나 이상의 유전자를 파괴함으로써(예컨대, 발현을 감소시킴으로써) 생산될 수 있다. 예를 들어, 본 출원의 전반에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 관용화 백신을 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 세포는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정상의 사이티딘 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), B4GALNT2, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함하는 파괴될 수 있는(예컨대, 감소된 발현) 하나 이상의 유전자를 가질 수 있다. 예를 들어, 세포는 파괴된 GGTA1 단독, 또는 파괴된 CMAH 단독, 또는 파괴된 B4GALNT2 단독을 가질 수 있다. 세포는 또한 파괴된 GGTA1 및 CMAH, 파괴된 GGTA1 및 B4GALNT2, 또는 파괴된 CMAH 및 B4GALNT2를 가질 수 있다. 세포는 파괴된 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2를 가질 수 있다. 일부 경우, 파괴된 유전자는 GGTA1을 포함하지 않는다. 세포는 또한 NLRC5(내인성으로 또는 외인성으로)를 발현할 수 있지만, GGTA1 및/또는 CMAH는 파괴된다. 세포는 또한 파괴된 C3을 가질 수 있다.

[0191] 관용화 백신은, 예컨대 본원 전반에 기재된 바와 같은, 하나 이상의 전이유전자를 부가적으로 발현하는 것을 포함하는 세포를 이용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 감염된 세포 단백질 47(ICP47), 분화 클러스터 46(CD46), 분화 클러스터 55(CD55), 분화 클러스터 59(CD 59), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, PD-L1, PD-L2, CD47, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 삽입물을 포함하는 하나 이상의 전이유전자를 포함하는 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우, 관용화 백신은 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-G1, PD-L1, PD-L2, 및 CD47을 포함한다. 일부 경우, 관용화 백신은 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있고, 상기 단백질은 HLA-E, PD-L1, PD-L2, 및 CD47을 포함한다. 일부 경우, 관용화 백신은 그의 표면 상에 CD47로 코팅된 세포를 포함할 수 있다. 세포의 표면 상에 CD47의 코팅은 세포 표면을 바이오틴화한 후 이러한 바이오틴화된 세포를 스트렙타비딘-CD47 키메라 단백질과 함께 배양함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 그의 표면 상에 CD47로 코팅된 세포를 포함할 수 있고, 상기 세포는 GGTA1, CMAH, 및 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현, 및 단백질 또는 이의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함하고, 상기 단백질은 HLA-G1, PD-L1, 및 PD-L2를 포함한다. CD47-코팅된 세포는 비세포자멸성 세포일 수 있다. 대안적으로, CD47 코팅된 세포는 세포자멸성 세포일 수 있다.

[0192] 대상체에서 투여될 때, 관용화 백신의 세포는 순환 반감기를 가질 수 있다. 관용화 백신의 세포는 적어도 또는 적어도 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간의 순환 반감기를 가질 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신의 순환 반감기는 0.1 내지 0.5; 0.5 내지 1.0; 1.0 내지 2.0; 1.0 내지 3.0; 1.0 내지 4.0; 1.0 내지 5.0; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 24; 24 내지 36; 36 내지 48; 48 내지 60; 또는 60 내지 72시간 또는 약 0.1 내지 0.5; 0.5 내지 1.0; 1.0 내지 2.0; 1.0 내지 3.0; 1.0 내지 4.0; 1.0 내지 5.0; 5 내지 10; 10 내지 15; 15 내지 24; 24 내지 36; 36 내지 48; 48 내지 60; 또는 60 내지 72시간일 수 있다. 관용화 백신 내의 세포는 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 처리될 수 있다. 이러한 처리는 세포를 단백질, 예컨대, CD47로 코팅하는 것을 포함할 수 있다. 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 처리되는 세포는 비세포자멸성 세포일 수 있다. 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 처리되는 세포는 세포자멸성 세포일 수 있다.

다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 세포는 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 유전적으로 변형(예컨대, 그의 지놈 내의 CD47과 같은 전이유전자의 삽입)될 수 있다. 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 유전적으로 변형되는 세포는 비세포자멸성 세포일 수 있다. 그의 순환 반감기를 향상시키기 위해 유전적으로 변형되는 세포는 세포자멸성 세포일 수 있다.

[0193] 관용화 백신은 하나 이상의 파괴된 유전자(예컨대, 감소된 발현) 및 하나 이상의 전이유전자 모두를 가질 수 있다. 임의의 유전자 및/또는 본원에 기재된 바와 같은 전이유전자가 사용될 수 있다.

[0194] 하나 이상의 파괴된 유전자(예컨대, 감소된 발현)를 포함하는 세포가 관용화 백신으로서 또는 이의 일부로서 사용될 수 있다. 즉, 하나 이상의 파괴된 유전자를 포함하는 세포는 관용화 백신일 수 있거나 관용화 백신으로 제조될 수 있다.

[0195] 관용화 백신은 이식에 사용된 세포, 장기, 및/또는 조직과 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 가질 수 있다. 때때로, 관용화 백신 및 이식의 유전자형 및/또는 표현형은 상이하다. 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편 공여자로부터의 세포를 포함할 수 있다. 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우, 이식 수용자를 위해 사용된 관용화 백신은 이식편 공여자로부터의 세포 및 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포를 포함할 수 있다. 이식편과 유전적으로 및/또는 표현형적으로 상이한 세포는 이식편 공여자의 동일한 종의 동물로부터 유래될 수 있다.

[0196] 관용화 백신을 위한 세포의 공급원은 인간 또는 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

[0197] 본원 전반에 개시된 바와 같은 세포는 관용화 백신으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 본원에 개시된 하나 이상의 이식된 세포로 구성될 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신은 이식된 세포의 어느 것과 상이한 하나 이상의 세포로 구성될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신으로 제조된 세포는 이식된 세포의 어느 것과 유전자형적으로 및/또는 표현형적으로 상이할 수 있다. 그러나 일부 경우, 관용화 백신은 NLRC5를 발현할 것이다(내인성으로 또는 외인성으로). 관용화 백신은 이식에서 세포, 장기, 및/또는 조직의 생존을 촉진할 수 있다. 관용화 백신은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직과 유전자형적으로 동일하거나 유사한 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 공여자 돼지 세포, 장기, 및/또는 조직과 유전자형적으로 동일하거나 유사한 돼지(예컨대, 세포자멸 돼지 세포)로부터 유래된 세포일 수 있다. 이후, 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직은 동종 이식편 또는 이종이식편에서 사용될 수 있다. 일부 경우, 관용화 백신을 위한 세포는 GGTA1, CMAH, 및 B4GalNT2의 감소된 발현을 갖고, HLA-G(또는 HLA-E-), 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2를 코딩하는 전이유전자를 갖는 유전적으로 변형된 동물(예컨대, 돼지)로부터 유래될 수 있다. 이식편 공여자 동물은 관용화 백신 세포를 위해 동물(예컨대, 돼지)을 유전적으로 더 변형함으로써 생성될 수 있다. 예를 들어, 이식편 공여자 동물은 관용화 백신 세포를 위해 상기 언급된 동물에서 추가적인 유전자(예컨대, NLRC5(또는 TAP1), C3, 및 CXCL10)를 파괴함으로써 생성될 수 있다(도 5).

[0198] 관용화 백신은 비인간 동물 세포(예컨대, 비인간 포유동물 세포)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물 세포는 돼지, 고양이, 소, 사슴, 개, 흰담비(ferret), 가우어(gaur), 염소, 말, 마우스, 무플론(mouflon), 노새(mule), 토끼, 랫트, 양, 또는 영장류로부터 유래될 수 있다. 구체적으로, 비인간 동물 세포는 돼지 세포일 수 있다. 관용화 백신은 또한 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물 세포는 죽은 세포(예컨대, 세포자멸성 세포)일 수 있다. 관용화 백신은 또한 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 세포를 포함할 수 있다.

[0199] **관용화 백신을 제조하기 위한 세포의 처리**

[0200] 관용화 백신은 화학물질로 처리된 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 처리는 세포의 세포자멸을 유도할 수 있다. 이 때문에 구속되지 않고, 세포자멸성 세포는 숙주 항원 제시 세포(예컨대, 비장에서)에 의해 들어 올려져 비-면역원성 방식으로 숙주 면역 세포(예컨대, T 세포)에게 제시되어 면역 세포(예컨대, T 세포)에서 아네르기(anergy)의 유도를 야기할 수 있다.

[0201] 관용화 백신은 세포자멸성 세포 및 비세포자멸성 세포를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 세포자멸성 세포는 관용화 백신 내의 비세포자멸성 세포와 유전적으로 동일할 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 세포자멸성 세포는 관용화 백신 내의 비세포자멸성 세포와 유전적으로 상이할 수 있다. 관용화 백신은 고정된 세포 및 비고정된 세포를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 고정된 세포는 관용화 백신 내의 비고정된 세포와 유전적으로 동일할 수 있다. 대안적으로, 관용화 백신 내의 고정된 세포는 관용화 백신 내의 비고정된 세포와 유전적으로

상이할 수 있다. 일부 경우, 고정된 세포는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보다이미드(ECDI)로 고정된 세포일 수 있다.

- [0202] 관용화 백신 내의 세포는 화학물질, 예컨대, ECDI를 사용하여 고정될 수 있다. 상기 고정은 세포를 세포자멸성으로 만들 수 있다. 본원에 개시된 관용화 백신, 세포, 키트 및 방법은 ECDI 및/또는 ECDI 처리를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보다이미드(ECDI)로 처리된 세포, 예컨대 본원에 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 즉, 명세서 전반에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 ECDI로 처리되어 관용화 백신을 생성할 수 있다. 이후, 관용화 백신은 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직의 생존을 촉진하기 위해 이식에서 사용될 수 있다. ECDI 유도체, 기능화된 ECDI, 및/또는 치환된 ECDI가 또한 관용화 백신을 위한 세포를 처리하는 데 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 일부 경우, 관용화 백신을 위한 세포는 임의의 적합한 카보다이미드 유도체, 예컨대, ECDI, N,N'-디이소프로필카보다이미드(DIC), N,N'-디사이클로헥실카보다이미드(DCC), 및 당업자에 의해 이해되는 다른 카보다이미드 유도체로 처리될 수 있다.
- [0203] 관용화 백신을 위한 세포는 또한 ECDI의 존재하에서의 인큐베이션을 포함하지 않는 방법, 예컨대, 다른 화학물질 또는 UV 조사 또는 감마-조사와 같은 조사에 의해 세포자멸성이 될 수 있다.
- [0204] ECDI는 유리 아민 및 카복실 그룹을 화학적으로 가교 결합시킬 수 있고, 예컨대, 관용화 백신 및 공여자 비인간 동물 모두를 야기하는 동물로부터의 세포, 장기, 및/또는 조직에서 세포자멸을 효과적으로 유도할 수 있다. 즉, 동일한 유전적으로 변형된 동물은 이식에 사용되는 관용화 백신 및 세포, 조직 및/또는 장기를 야기할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 유전적으로 변형된 세포는 ECDI로 처리될 수 있다. 이 ECDI 고정은 관용화 백신의 생성을 야기할 수 있다.
- [0205] 관용화 백신을 제조하는 데 사용될 수 있는 유전적으로 변형된 세포는 비장(비장 B 세포 포함), 간, 말초 혈액(말초 혈액 B 세포 포함), 림프절, 흉선, 골수, 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 세포는 비장 세포, 예컨대, 돼지 비장 세포일 수 있다. 일부 경우, 세포는 생체외에서 확장될 수 있다. 일부 경우, 세포는 태아, 주산기(perinatal), 신생아, 이유 전(preweaning), 및/또는 어린 성체, 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, 세포는 비인간 동물의 배아로부터 유래될 수 있다.
- [0206] 관용화 백신 내의 세포는 또한 둘 이상의 파괴된(예컨대, 감소된 발현) 유전자를 포함할 수 있고, 상기 둘 이상의 파괴된 유전자는 당단백질 갈락토실트랜스퍼라제 알파 1,3(GGTA1), 추정상의 사이티닌 모노포스페이트-N-아세틸뉴라민산 하이드록실라제 유사 단백질(CMAH), HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, 및 B4GALNT2, 이의 임의의 기능적 단편, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 일부 경우, 상기 둘 이상의 파괴된 유전자는 GGTA1을 포함하지 않는다. 상기 기재된 바와 같이, 파괴는 유전자 발현의 녹아웃 또는 억제일 수 있다. 녹아웃은 유전자 편집에 의해, 예를 들어, CRISPR/cas 시스템을 사용하여 수행될 수 있다. 대안적으로, 유전자 발현의 억제는, 예를 들어, RNA 간섭, shRNA, 하나 이상의 우성 음성 전이유전자를 사용한 녹다운에 의해 수행될 수 있다. 일부 경우, 세포는 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 전이유전자를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 CD46, CD55, CD59, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다.
- [0207] 관용화 백신 내의 세포는 또한 하나 이상의 공여자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, 세포는 동일한 공여자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 세포는 하나 이상의 수용자 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 일부 경우, 세포는 둘 이상의 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터 유래될 수 있다.
- [0208] 관용화 백신은 예비 수용자의 체중 kg당 0.001 내지 약 5.0 또는 약 0.001 내지 약 5.0, 예컨대, 0.001 내지 1.0 또는 약 0.001 내지 1.0의 내독소 단위를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 수용자의 체중 kg당 0.01 내지 5.0; 0.01 내지 4.5; 0.01 내지 4.0, 0.01 내지 3.5; 0.01 내지 3.0; 0.01 내지 2.5; 0.01 내지 2.0; 0.01 내지 1.5; 0.01 내지 1.0; 0.01 내지 0.9; 0.01 내지 0.8; 0.01 내지 0.7; 0.01 내지 0.6; 0.01 내지 0.5; 0.01 내지 0.4; 0.01 내지 0.3; 0.01 내지 0.2; 또는 0.01 내지 0.1 또는 약 0.01 내지 5.0; 0.01 내지 4.5; 0.01 내지 4.0, 0.01 내지 3.5; 0.01 내지 3.0; 0.01 내지 2.5; 0.01 내지 2.0; 0.01 내지 1.5; 0.01 내지 1.0; 0.01 내지 0.9; 0.01 내지 0.8; 0.01 내지 0.7; 0.01 내지 0.6; 0.01 내지 0.5; 0.01 내지 0.4; 0.01 내지 0.3; 0.01 내지 0.2; 또는 0.01 내지 0.1의 내독소 단위를 포함할 수 있다.
- [0209] 관용화 백신은 μ l당 1 내지 100개 또는 약 1 내지 100개의 응집체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 μ l당 1 내지 5; 1 내지 10, 또는 1 내지 20 또는 약 1 내지 5; 1 내지 10, 또는 1 내지 20개의 응집체를 포함할 수 있다. 관용화 백신은 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 10, 20, 50, 또는 100개의 응집체를 포함할 수 있다.

다.

- [0210] 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개 세포 (예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 0.001 pg/ml 내지 10.0 pg/ml 또는 약 0.001 pg/ml 내지 10.0 pg/ml, 예컨대, 0.001 pg/ml 내지 1.0 pg/ml 또는 약 0.001 pg/ml 내지 1.0 pg/ml의 IL-1 베타의 방출을 촉발할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개의 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때 0.001 내지 10.0; 0.001 내지 5.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.8; 0.001 내지 0.2; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml 또는 약 0.001 내지 10.0; 0.001 내지 5.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.8; 0.001 내지 0.2; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml IL-1 베타의 방출을 촉발한다. 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개의 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 0.001 내지 2.0 pg/ml 또는 약 0.001 내지 2.0 pg/ml, 예컨대, 0.001 내지 0.2 pg/ml 또는 약 0.001 내지 0.2 pg/ml의 IL-6의 방출을 촉발할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 약 50,000개의 냉동 내지 해동된 인간 말초 혈액 단핵 세포가 관용화 백신의 약 160,000개의 세포(예컨대, 돼지 세포)와 함께 인큐베이션될 때, 0.001 내지 2.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.5; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml 또는 약 0.001 내지 2.0; 0.001 내지 1.0; 0.001 내지 0.5; 또는 0.001 내지 0.1 pg/ml IL-6의 방출을 촉발할 수 있다.
- [0211] 관용화 백신은 37℃에서 4시간 또는 약 4시간 방출후 인큐베이션 이후에 60% 초과 또는 약 60% 초과, 예컨대, 85% 초과 또는 약 85% 초과인 아넥신 V 양성, 세포자멸성 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 37℃에서 약 4시간 방출후 인큐베이션 이후에 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 99% 초과인 아넥신 V 양성, 세포자멸성 세포를 포함한다.
- [0212] 관용화 백신은 0.01% 내지 10% 또는 약 0.01% 내지 10%, 예컨대, 0.01% 내지 2% 또는 약 0.01% 내지 2%의 괴사성 세포를 포함할 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 0.01% 내지 10%; 0.01% 내지 7.5%, 0.01% 내지 5%; 0.01% 내지 2.5%; 또는 0.01% 내지 1% 또는 약 0.01% 내지 10%; 0.01% 내지 7.5%, 0.01% 내지 5%; 0.01% 내지 2.5%; 또는 0.01% 내지 1%의 괴사성 세포를 포함한다.
- [0213] 공여자 세포의 투여 전, 동안, 및/또는 후에 ECDI 처리된 세포, 장기, 및/또는 조직을 포함하는 관용화 백신을 투여하는 것은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 세포, 장기, 및/또는 조직에 대한 관용을 유도할 수 있다. ECDI 처리된 세포는 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [0214] ECDI 처리된 비장 세포를 포함하는 관용화 백신의 주입에 의해 유도된 관용은 온전한 프로그램된 사멸 1 수용체 - 프로그램된 사멸 리간드 1 신호전달 경로 및 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 조절 T 세포 간의 상승 효과에 의존할 가능성이 있다.
- [0215] 관용화 백신 내의 세포는 ECDI 고정화에 의해서 뿐만 아니라, 다른 방법을 통해 세포자멸성 세포(예컨대, 관용화 백신)가 될 수 있다. 예를 들어, 명세서 전반에 개시된 바와 같은 임의의 유전적으로 변형된 세포, 예컨대, 비인간 세포 동물 세포 또는 인간 세포(줄기 세포 포함)는 상기 유전적으로 변형된 세포를 UV 조사에 노출시킴으로써 세포자멸성이 될 수 있다. 유전적으로 변형된 세포는 또한 이를 감마-조사에 노출시킴으로써 세포자멸성이 될 수 있다. ECDI를 포함하지 않는 다른 방법, 예를 들어 EtOH 고정에 의한 다른 방법이 또한 고려된다.
- [0216] 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 공여자 세포(예컨대, 이식편의 공여자로부터의 세포)를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 수용자 세포(예컨대, 이식편의 수용자로부터의 세포)를 포함할 수 있다. 관용화 백신 내의 세포, 예컨대, ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 제3자(예컨대, 공여자나 수용자가 아님) 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우, 제3자 세포는 수용자 및/또는 공여자와 동일한 종의 비인간 동물 유래이다. 다른 경우, 제3자 세포는 수용자 및/또는 공여자와 상이한 종의 비인간 동물 유래이다.
- [0217] 세포의 ECDI 처리는 하나 이상의 항원 및/또는 에피토프의 존재하에 수행될 수 있다. ECDI 처리된 세포는 공여자, 수용자 및/또는 제3자 세포를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 항원 및/또는 에피토프는 공여자, 수용자 및/또는 제3자 항원 및/또는 에피토프를 포함할 수 있다. 일부 경우, 공여자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 예를 들어, 유전적으로 조작되고 유전자형적으로 동일한 공여자 세포(예컨대, 돼지 세포)로부터 유래된 가용성 공여자 항원은 ECDI를 갖는 수용자 말초 혈액 단핵 세포에 결합되고 상기 ECDI 결합된 세포는 정맥내 주입을 통해 투여된다.

- [0218] 일부 경우, 수용자 세포는 공여자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 일부 경우, 수용자 세포는 제3자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 일부 경우, 공여자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 일부 경우, 공여자 세포는 제3자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 일부 경우, 제3자 세포는 수용자 항원 및/또는 에피토프에 결합된다(예컨대, ECDI-유도 결합). 예를 들어, 유전적으로 조작되고 유전자형적으로 동일한 공여자 세포(예컨대, 돼지 세포)로부터 유래된 가용성 공여자 항원은 ECDI를 갖는 폴리스티렌 나노입자에 결합되고, 상기 ECDI 결합된 세포는 정맥내 주입을 통해 투여된다.
- [0219] 이들 관용화 세포 백신 중 어느 것의 관용원성 효능(tolerogenic potency)은 하기 중 하나 이상을 세포의 표면에 결합함으로써 추가로 최적화될 수 있다: IFN-g, NF-kB 억제제(예컨대, 커큐민, 트립톨리드(triptolide), Bay-117085), 비타민 D3, siCD40, 코발트 프로토포르피린(cobalt protoporphyrin), 인슐린 B9-23, 또는 숙주 항원 제시 세포 및 숙주 림프구의 기능을 변형시키는 다른 면역조절 분자.
- [0220] 이러한 세포자멸성 세포 백신은 또한 공여자 반응성 세포의 세포자멸 사멸을 촉발하는 이들의 표면 분자(예컨대 FasL, PD-L1, 갈렉틴-9, CD8알파) 상에 디스플레이하도록 조작된 공여자 세포에 의해 보충될 수 있다.
- [0221] 본원에 개시된 관용화 백신은 수용자에서 이식(예컨대, 이종이식편 또는 동종이식편 이식)의 생존 지속시간을 증가시킬 수 있다. 본원에 개시된 관용화 백신은 또한 이식 후 면역억제에 대한 필요성을 감소시키거나 제거할 수 있다. 이종이식편 또는 동종이식편 이식은 장기, 조직, 세포 또는 세포주일 수 있다. 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 또한 상이한 종으로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 동일한 종으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 이종이식편 이식 및 관용화 백신은 실질적으로 유전적으로 동일한 개체(예컨대, 동일한 개체)로부터 유래될 수 있다.
- [0222] ECDI 고정된 세포는 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 예를 들어, ECDI 고정된 세포는 약학적으로 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 염수이다. 사용될 수 있는 부형제는 인산염 완충 염수(PBS)이다. 이후, 약학 조성물은 이식을 필요로 하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0223] **줄기 세포로부터 유래된 세포로부터 제조된 관용화 백신**
- [0224] 관용화 백신을 제조하기 위한 세포는 줄기 세포로부터 유래될 수 있다. 이러한 세포는 줄기 세포 유래의 기능성 인슐린-분비 체도 β 세포 또는 동일한 또는 유전자형적으로 유사한 줄기 세포주로부터 분화된 다른 세포인 관용화 세포자멸 공여자 세포를 포함할 수 있다. 이들 다른 세포는 백혈구, 림프구, T 림프구, B 림프구, 적혈구 세포, 또는 임의의 다른 공여자 세포를 포함할 수 있다.
- [0225] 이들 줄기 세포 유래의 관용화 세포자멸 공여자 세포는 MHC 클래스 I의 기능적 발현이 결여되도록 유전적으로 조작될 필요가 없다. 세포자멸 공여자 세포 상의 MHC 클래스 I의 기능적 발현은 이들의 관용원성 잠재성을 향상시킬 수 있다.
- [0226] 줄기 세포 유래 세포는 UV 방사선조사, 감마-방사선조사, 또는 ECDI의 존재하에서의 인큐베이션을 포함하지 않는 다른 방법에 의해 세포자멸성이 될 수 있다.
- [0227] 이러한 음성 세포 백신은 각각 비제한적으로 길항적 항-CD40 항체(예컨대, 인간화된 2C10), B 세포 고갈 또는 표적화 항체(예컨대, 리톡시맵), mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신), 및 TNF-알파 억제제(예컨대, 에타너셉트를 포함하는 sTNFR), 및 IL-6 억제제(예컨대, 토실리주맵을 포함하는 항-IL-6R 항체)를 포함하는 일시적인 면역억제의 보호하에, 이식 전에 정맥내로 주입되거나 또는 이식 전 및 이식후에 간격을 두고 정맥내로 주입될 수 있다.
- [0228] 이러한 관용화 세포 백신 중 어느 것의 관용원성 효능(tolerogenic potency)은 하기 분자 중 하나 이상을 세포의 표면에 결합함으로써 추가로 최적화될 수 있다: IFN-g, NF-kB 억제제(예컨대, 커큐민, 트립톨리드(triptolide), Bay-117085), 비타민 D3, siCD40, 코발트 프로토포르피린(cobalt protoporphyrin), 인슐린 B9-23, 또는 숙주 항원-제시 세포 및 숙주 림프구의 기능을 변형시키는 다른 면역조절 분자.
- [0229] 이러한 세포자멸성 세포 백신은 또한 공여자 반응성 세포의 세포자멸성 사멸을 촉발하는 이들의 표면 분자(예컨대, FasL, PD-L1, 갈렉틴-9, CD8알파) 상에 디스플레이하도록 조작된 공여자 세포에 의해 보충될 수 있다.
- [0230] 인간 줄기 세포 유래의 관용화 백신과 마찬가지로, 관용화 세포자멸 공여자 돼지 백신은 동일한 세포 공급원으로부터 유래될 수 있고, MHC 클래스 I 항원을 발현할 수 있고, 동일한 방법을 사용하여 세포자멸성이 될 수 있

고, 하나 이상의 면역조절 분자를 세포의 표면에 결합함으로써 최적화될 수 있고, 수반되는 면역요법의 보호하에 이식 전에 정맥내로 주입되거나 이식 전 및 이식후에 간격을 두고 정맥내로 주입될 수 있다.

[0231] **IV. 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조방법**

[0232] 상기 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하기 위해, 다양한 기술이 사용될 수 있다. 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위한 몇 가지 예가 본원에 개시된다. 본원에 개시된 방법은 단지 예에 불과하며, 어떤 식으로든 한정하고자 하는 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0233] **유전자 파괴**

[0234] 유전자 파괴는 상기 기재된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 녹아웃, 녹다운, RNA 간섭, 우성 음성 등에 의해 수행될 수 있다. 상기 방법의 상세한 설명은 유전적으로 변형된 비인간 동물에 관한 섹션에서 상기에 개시되어 있다.

[0235] **CRISPR/cas 시스템**

[0236] 본원에 기재된 방법은 CRISPR/cas 시스템을 이용할 수 있다. 예를 들어, CRISPR/cas 시스템, 예컨대, II형 CRISPR/cas 시스템을 사용하여 이중 가닥 절단(DSB)이 생성될 수 있다. 본원에 개시된 방법에서 사용되는 Cas 효소는 DNA 절단을 촉매하는 Cas9일 수 있다. 스트렙토코커스 파이오제네스(*Streptococcus pyogenes*)로부터 유래된 Cas9 또는 임의의 밀접하게 관련된 Cas9에 의한 효소 작용은 가이드 서열의 20개 뉴클레오티드에 혼성화하고 표적 서열의 20개 뉴클레오티드 이후에 프로토스페이스어(protospacer)-인접 모티프(PAM)을 갖는 표적 부위 서열에서 이중 가닥 절단을 생성할 수 있다.

[0237] 벡터는 Cas 단백질과 같은, CRISPR 효소를 코딩하는 효소-코딩 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. Cas 단백질의 비제한적인 예는 Cas1, Cas1B, Cas2, Cas3, Cas4, Cas5, Cas5d, Cas5t, Cas5h, Cas5a, Cas6, Cas7, Cas8, Cas9(또한 Csn1 또는 Csx12로서 공지됨), Cas10, Csy1, Csy2, Csy3, Csy4, Cse1, Cse2, Cse3, Cse4, Cse5e, Csc1, Csc2, Csa5, Csn1, Csn2, Csm1, Csm2, Csm3, Csm4, Csm5, Csm6, Cmr1, Cmr3, Cmr4, Cmr5, Cmr6, Csb1, Csb2, Csb3, Csx17, Csx14, Csx10, Csx16, CsaX, Csx3, Csx1, Csx1S, Csf1, Csf2, Cs0, Csf4, Csd1, Csd2, Cst1, Cst2, Csh1, Csh2, Csa1, Csa2, Csa3, Csa4, Csa5, 이의 동족체, 또는 이의 변형된 형태를 포함한다. 변형되지 않은 CRISPR 효소는 Cas9과 같이, DNA 절단 활성을 가질 수 있다. CRISPR 효소는 표적 서열에서, 예컨대 표적 서열 내 및/또는 표적 서열의 보체 내에서 하나 또는 두 가닥의 절단을 유도할 수 있다. 예를 들어, CRISPR 효소는 표적 서열의 첫 번째 또는 마지막 뉴클레오티드로부터 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 200, 500개 이상의 염기쌍 이내에서 하나 또는 두 가닥의 절단을 유도할 수 있다. 돌연변이된 CRISPR 효소가 표적 서열을 함유하는 표적 폴리뉴클레오티드의 하나 또는 두 가닥을 절단하는 능력이 결여되도록 상응하는 야생형 효소에 대하여 돌연변이된 CRISPR 효소를 코딩하는 벡터가 사용될 수 있다.

[0238] 하나 이상의 핵 위치 서열(nuclear localization sequence; NLS)을 포함하는 CRISPR 효소를 코딩하는 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS가 사용될 수 있다. CRISPR 효소는 아미노-말단 또는 가까이에 NLS를 포함할 수 있거나, 카복시-말단 또는 가까이에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개의 NLS 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 초과 NLS를 포함할 수 있거나, 또는 이들 중 임의의 조합(예컨대, 아미노-말단에 하나 이상의 NLS 및 카복시 말단에 하나 이상의 NLS)을 포함할 수 있다. 하나를 초과하는 NLS가 존재하는 경우, 각각은 다른 것과 독립적으로 선택될 수 있고, 이로써 단일 NLS가 하나를 초과하는 복제본 내에 존재할 수 있고/거나 하나 이상의 복제본 내에 존재하는 하나 이상의 다른 NLS와 조합하여 존재할 수 있다.

[0239] 상기 방법에 사용되는 CRISPR 효소는 최대 6개의 NLS를 포함할 수 있다. NLS는 NLS에 가장 가까운 아미노산이 N- 또는 C-말단으로부터 폴리펩티드 사슬을 따라 약 50개 아미노산 이내, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 또는 50개 아미노산 이내일 때 N- 또는 C-말단에 가까운 것으로 간주된다.

[0240] **가이드 RNA**

[0241] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "가이드 RNA" 및 그의 문법적 등가물은 표적 DNA에 특이적일 수 있고 Cas 단백질과 복합체를 형성할 수 있는 RNA를 지칭할 수 있다. RNA/Cas 복합체는 Cas 단백질을 표적 DNA로 "가이드"하는 것을 도울 수 있다.

[0242] 본원에 개시된 방법은 또한 적어도 하나의 가이드 RNA 또는 핵산, 예컨대, 적어도 하나의 가이드 RNA를 코딩하는 DNA를 세포 또는 배아내로 도입하는 것을 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 RNA-가이드된 엔도뉴클레아제와 상

호작용하여 상기 엔도뉴클레아제를 특이적 표적 부위로 유도할 수 있고, 이 부위에서 가이드 RNA의 5' 말단이 염색체 서열 내의 특정한 프로토스페이서 서열과 염기쌍을 형성한다.

- [0243] 가이드 RNA는 2개의 RNA, 예컨대, CRISPR RNA(crRNA) 및 트랜스활성화(transactivating) crRNA(tracrRNA)를 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 때때로 단쇄 RNA를 포함할 수 있거나, 또는 crRNA의 일부(예컨대, 기능적 부분) 및 tracrRNA의 융합에 의해 형성된 단일 가이드 RNA(sgRNA)를 포함할 수 있다. 가이드 RNA는 crRNA 및 tracrRNA를 포함하는 dualRNA일 수 있다. 나아가, crRNA는 표적 DNA와 혼성화할 수 있다.
- [0244] 상기 논의된 바와 같이, 가이드 RNA는 발현 생성물일 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA를 코딩하는 DNA는 가이드 RNA를 코딩하는 서열을 포함하는 벡터일 수 있다. 가이드 RNA는 세포 또는 유기체를 단리된 가이드 RNA 또는 가이드 RNA를 코딩하는 서열 및 프로모터를 포함하는 플라스미드 DNA로 형질감염시킴으로써 세포 또는 유기체에 이식될 수 있다. 가이드 RNA는 또한 다른 방식으로, 예컨대 바이러스-매개된 유전자 전달을 사용하여 세포 또는 유기체에 이식될 수 있다.
- [0245] 가이드 RNA는 단리될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA는 단리된 RNA의 형태로 세포 또는 유기체 내로 형질감염될 수 있다. 가이드 RNA는 당업계에 공지된 임의의 시험관내 전사 시스템을 사용하여 시험관내 전사에 의해 제조될 수 있다. 가이드 RNA는 가이드 RNA에 대한 코딩 서열을 포함하는 플라스미드의 형태보다는 단리된 RNA의 형태로 세포에 이식될 수 있다.
- [0246] 가이드 RNA는 3개의 영역을 포함할 수 있다: 염색체 서열 내의 표적 부위에 상보적일 수 있는 5' 말단에 있는 제1 영역, 줄기 루프 구조를 형성할 수 있는 제2 내부 영역, 및 단일 가닥일 수 있는 제3 3' 영역. 각 가이드 RNA의 제1 영역은 또한 각 가이드 RNA가 융합 단백질을 특정한 표적 부위로 가이드하도록 상이할 수 있다. 또한, 각 가이드 RNA의 제2 및 제3 영역은 모든 가이드 RNA에서 동일할 수 있다.
- [0247] 가이드 RNA의 제1 영역은 가이드 RNA의 제1 영역이 표적 부위와 염기쌍을 형성할 수 있도록 염색체 서열 내의 표적 부위에서의 서열에 상보적일 수 있다. 일부 경우, 가이드 RNA의 제1 영역은 10개 뉴클레오티드 내지 25개 뉴클레오티드 또는 약 10개 뉴클레오티드 내지 25개 뉴클레오티드(즉, 10 nts 내지 25 nts; 또는 약 10 nts 내지 약 25 nts; 또는 10 nts 내지 약 25 nts; 또는 약 10 nts 내지 25 nts) 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA의 제1 영역 및 염색체 서열 내의 표적 부위 간의 염기쌍 형성 영역은 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 22개, 23개, 24개, 25개, 또는 그 이상 또는 약 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 22개, 23개, 24개, 25개, 또는 그 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 종종, 가이드 RNA의 제1 영역은 19개, 20개, 또는 21개 또는 약 19개, 20개, 또는 21개 뉴클레오티드 길이일 수 있다.
- [0248] 가이드 RNA는 또한 2차 구조를 형성하는 제2 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA에 의해 형성된 2차 구조는 줄기(또는 헤어핀) 및 루프를 포함할 수 있다. 루프 및 줄기의 길이는 다양할 수 있다. 예를 들어, 루프는 3개 내지 10개 또는 약 3개 내지 10개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있고, 줄기는 6개 내지 20개 또는 약 6개 내지 20개 염기쌍 길이의 범위일 수 있다. 줄기는 1개 내지 10개 또는 약 10개 뉴클레오티드의 하나 이상의 벌지(bulge)를 포함할 수 있다. 제2 영역의 전체 길이는 16개 내지 60개 또는 약 16개 내지 60개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다. 예를 들어, 루프는 4개 또는 약 4개 뉴클레오티드 길이일 수 있고, 줄기는 12개 또는 약 12개 염기쌍일 수 있다.
- [0249] 가이드 RNA는 또한 본질적으로 단일 가닥일 수 있는 3'에 있는 제3 영역을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제3 영역은 때때로 관심있는 세포의 임의의 염색체 서열에 상보적이지 않으며 때때로 가이드 RNA의 나머지에 상보적이지 않다. 또한, 제3 영역의 길이는 다양할 수 있다. 제3 영역은 4개 초과 또는 약 4개 초과 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 제3 영역의 길이는 5개 내지 60개 또는 약 5개 내지 60개 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다.
- [0250] 가이드 RNA는 RNA 분자로서 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, RNA 분자는 시험관내에서 전사될 수 있고/거나 화학적으로 합성될 수 있다. RNA는 합성 DNA 분자, 예컨대, gBlocks[®] 유전자 단편으로부터 전사될 수 있다. 이후, 가이드 RNA는 RNA 분자로서 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 가이드 RNA는 또한 비-RNA 핵산 분자, 예컨대, DNA 분자의 형태로 세포 또는 배아 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 가이드 RNA를 코딩하는 DNA는 관심있는 세포 또는 배아에서 가이드 RNA의 발현을 위해 프로모터 제어 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. RNA 코딩 서열은 RNA 중합효소 III(Pol III)에 인식되는 프로모터 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 가이드 RNA를 발현하는 데 사용될 수 있는 플라스미드 벡터는, 비제한적으로, px330 벡터 및 px333 벡터를 포함

한다. 일부 경우, 플라스미드 벡터(예컨대, px333 벡터)는 2개의 가이드 RNA-인코딩 DNA 서열을 포함할 수 있다.

[0251] 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 서열은 또한 벡터의 일부일 수 있다. 또한, 벡터는 부가적인 발현 제어 서열(예컨대, 인핸서 서열, 코작 서열, 폴리아데닐화 서열, 전사 종결 서열 등), 적합한 마커 서열(예컨대, 항생제 내성 유전자), 복제 원점 등을 포함할 수 있다. 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 분자는 또한 선형일 수 있다. 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 분자는 또한 환형일 수 있다.

[0252] RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 코딩하는 DNA 서열이 세포 내로 도입될 때, 각 DNA 서열은 별개의 분자(예컨대, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 코딩 서열을 함유하는 하나의 벡터 및 가이드 RNA 코딩 서열을 함유하는 제2 벡터)의 일부일 수 있거나 또는 둘은 동일한 분자(예컨대, RNA-가이드된 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA 모두에 대한 코딩(및 조절) 서열을 함유하는 하나의 벡터)의 일부일 수 있다.

[0253] 가이드 RNA는 돼지 또는 돼지 세포 내의 유전자를 표적화할 수 있다. 일부 경우, 가이드 RNA는 돼지 NLRC5 유전자, 예컨대, 표 4에 열거된 서열을 표적화할 수 있다. 일부 경우, 가이드 RNA는 돼지 NLRC5, GGTA1 또는 CMAH 유전자를 표적화하도록 설계될 수 있다. 가이드 RNA를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드가 표 5에 열거되어 있다.

[0254] 표 4. 가이드 RNA에 의해 표적화될 NLRC5 유전자의 예시적인 서열

서열번호	서열 (5' -3')
61	ggggaggaagaacttcacct
62	gtaggacgacctctgtgtg
63	gacctctgtgtggggtctg
64	ggctcggttccattgcaaga
65	gctcggttccattgcaagat
66	ggttccattgcaagatgggc
67	gtcccctcctgagtgtcgaa
68	gcctcaggtacagatcaaaa
69	ggacctgggtgccaggaacg
70	gtaccagagtcagatcacc
71	gtaccagagtcagatcacc
72	gtgcccttcgacactcagga
73	gtgcccttcgacactcagga
74	gtgcccttcgacactcagga
75	gggggcccccaaggcagaaga
76	ggcagtcttcagtacctgg

[0255]

[0256] 표 5. 가이드 RNA 구성체를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오타이드

유전자	서열번호	정방향 서열 (5' 에서 3')	서열번호	역방향 서열 (5' 에서 3')
NLRC5	77	acaccggggaggaagaacttcacctg	78	aaaacaggtgaagtctctcctccccg
NLRC5	79	acaccgtaggacgaccctctgtgtgg	80	aaaaccacacagagggtcgtcctacg
NLRC5	81	acaccgaccctctgtgtgggtctgg	82	aaaaccagacccacacagagggtcg
NLRC5	83	acaccggctcggttccattgcaagag	84	aaaactcttgcaatggaaccgagccg
NLRC5	85	acaccgctcggttccattgcaagatg	86	aaaacatcttgcaatggaaccgagcg
NLRC5	87	acaccggttccattgcaagatggcg	88	aaaacgcccattctgcaatggaaccg
NLRC5	89	acaccgtccctcctgagtgctgaag	90	aaaacttcgacactcaggaggggagc
NLRC5	91	acaccgctcaggtacagatcaaaag	92	aaaacttttgatctgtacctgaggcg
NLRC5	93	acaccggacctgggtgccaggaacgg	94	aaaacggttctggcaccaggtccg
NLRC5	95	acaccgtaccagagtcagatcaccg	96	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	97	acaccgtaccagagtcagatcaccg	98	aaaacggtgatctgactctgggtacg
NLRC5	99	acaccgtgccttcgacactcaggag	100	aaaactcctgagtgctgaagggcacg
NLRC5	101	acaccgtgccttcgacactcaggag	102	aaaactcctgagtgctgaagggcacg
NLRC5	103	acaccgtgccttcgacactcaggag	104	aaaactcctgagtgctgaagggcacg
NLRC5	105	acaccggggggcccaaggcagaagag	106	aaaactcttctgccttggggcccccg
NLRC5	107	acaccggcagtccttcagtcacgggg	108	aaaaccaggtactggaagactgccg
GGTA1	109	caccgagaaaataatgaatgcaaa	110	aaacttgacattcattattttctc
CMAH	111	caccgagtaaggtacgtgatctgt	112	aaacacagatcacgtaccttactic

[0257]

[0258] **상동 재조합**

[0259] 상동 재조합이 또한 본원에 개시된 바와 같은 임의의 관련된 유전적 변형을 위해 사용될 수 있다. 상동 재조합은 내인성 유전자에서 부위 특이적 변형을 가능하게 할 수 있으며, 따라서 신규 변형이 지놈 내로 조작될 수 있다. 예를 들어, DNA 분자 간에 유전적 서열 정보를 전달하는 상동 재조합(유전자 전환 및 고전적 가닥 파손/재결합)의 능력은 표적화된 상동 재조합을 일으킬 수 있고 유전 공학 및 유전자 조작에서 강력한 방법일 수 있다.

[0260] 상동 재조합을 겪은 세포는 다양한 방법에 의해 확인될 수 있다. 예를 들어, 선택 방법은, 예를 들어 인간 항-gal 항체에 의해, 세포에 대한 면역 반응의 부재를 검출할 수 있다. 선택 방법은 또한 세포 또는 조직에 노출될 때 인간 혈액에서 응고 수준을 평가하는 것을 포함할 수 있다. 항생제 내성을 통한 선택이 스크리닝을 위해 사용될 수 있다.

[0261] **형질전환 비인간 동물의 제조**

[0262] **무작위 삽입**

[0263] 본원에 기재된 방법의 하나 이상의 전이유전자는 세포의 지놈 내의 임의의 유전자좌에 무작위로 삽입될 수 있다. 이러한 전이유전자는 지놈 내의 어느 곳이나 삽입되면 기능적일 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 자체 프로모터를 코딩할 수 있거나 또는 내인성 프로모터의 제어하에 있는 위치 내로 삽입될 수 있다. 대안적으로, 전이유전자는 유전자, 예컨대 유전자의 인트론 또는 유전자의 엑손, 프로모터, 또는 비코딩 영역 내로 삽입될 수 있다.

[0264] 전이유전자 서열을 코딩하는 DNA는 세포의 염색체 내로 무작위로 삽입될 수 있다. 무작위 혼입은 DNA를 당업자에게 공지된 세포 내로 도입하는 임의의 방법으로부터 비롯될 수 있다. 이것은 비제한적으로, 전기천공, 초음파 천공(sonoporation), 유전자 건(gun)의 사용, 리포형질감염, 인산칼슘 형질감염, 덴드리머(dendrimer)의 사용, 미세주사, 아데노바이러스, AAV, 및 레트로바이러스 벡터를 포함하는 바이러스 벡터의 사용, 및/또는 그룹 II 리보자임을 포함할 수 있다.

[0265] 전이유전자를 코딩하는 DNA는 또한 전이유전자 또는 그의 발현 생성물의 존재를 리포터 유전자의 활성화를 통해 검출할 수 있도록 리포터 유전자를 포함하도록 디자인될 수 있다. 상기에 개시된 바와 같은 당업계에 공지된 임의의 리포터 유전자가 사용될 수 있다. 세포 배양물에서 리포터 유전자가 활성화된 세포를 선택함으로써, 전이유전자를 함유하는 세포가 선택될 수 있다.

[0266] 전이유전자를 코딩하는 DNA는 전기천공을 통해 세포 내로 도입될 수 있다. DNA는 또한 리포펙션, 감염, 또는 형질전환을 통해 세포 내로 도입될 수 있다. 전기천공 및/또는 리포펙션이 섬유아세포 세포를 형질감염시키는 데 사용될 수 있다.

[0267] 전이유전자의 발현은 발현 분석, 예를 들어, qPCR에 의해 또는 RNA의 수준을 측정함으로써 확인될 수 있다. 발

현 수준은 또한 복제수(copy number)를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 발현 수준이 매우 높으면, 이것은 하나를 초과하는 전이유전자의 복제본이 지놈에 혼입되었음을 가리킬 수 있다. 대안적으로, 높은 발현은 전이유전자가 고도로 전사된 지역에, 예를 들어, 고도로 발현된 프로모터 가까이 혼입되었음을 가리킬 수 있다. 발현은 또한 웨스턴 블롯팅을 통해서와 같이, 단백질 수준을 측정함으로써 확인될 수 있다.

[0268] **부위 특이적 삽입**

[0269] 본원에 개시된 임의의 방법에서 하나 이상의 전이유전자를 삽입하는 것은 부위 특이적일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전이유전자는 프로모터의 인접하여, 예를 들어, Rosa26 프로모터에 인접하여 또는 가까이 삽입될 수 있다.

[0270] 세포의 표적화된 유전자좌의 변형은 표적 유전자좌에 상동성을 갖는 DNA를 세포 내로 도입함으로써 생성될 수 있다. DNA는 혼입된 구성체를 포함하는 세포의 선택을 가능하게 하는 마커 유전자를 포함할 수 있다. 표적 벡터 내의 상동 DNA는 표적 유전자좌에서 염색체 DNA와 재조합될 수 있다. 마커 유전자는 양쪽에 상동 DNA 서열, 3' 재조합 아암(arm), 및 5' 재조합 아암이 축적할 수 있다.

[0271] 다양한 효소가 외래 DNA의 숙주 지놈 내로의 삽입을 촉진할 수 있다. 예를 들어, 부위 특이적 재조합효소는 구별되는 생화학적 특성을 갖는 2개의 단백질 패밀리, 즉 티로신 재조합효소(DNA가 티로신 잔기에 공유결합됨) 및 세린 재조합효소(공유결합이 세린 잔기에서 일어남)로 분류될 수 있다. 일부 경우, 재조합효소는 Cre, fC31 인테그라아제(스트렙토마이세스 파아지 fC31로부터 유래된 세린 재조합효소), 또는 박테리오파아지 유래의 부위 특이적 재조합효소(Flp, 람다 인테그라아제, 박테리오파아지 HK022 재조합효소, 박테리오파아지 R4 인테그라아제 및 파아지 TP901-1 인테그라아제 포함)를 포함할 수 있다.

[0272] 발현 제어 서열이 또한 구성체에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 발현 제어 서열은 매우 다양한 세포 유형에서 발현되는 항시성 프로모터(constitutive promoter)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 적합한 강한 항시성 프로모터 및/또는 인핸서 중에는, DNA 바이러스(예컨대, SV40, 폴리오마 바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 폭스 바이러스, CMV, HSV 등)로부터의 발현 제어 서열 또는 레트로바이러스 LTR로부터의 발현 제어 서열이 있다. 조직 특이적 프로모터가 또한 사용될 수 있으며, 특정 세포 계통에 대해 발현을 유도하는 데 사용될 수 있다. 하기 실시예에서 논의된 실험은 Rosa26 유전자 프로모터를 사용하여 수행될 것이지만, 당업자에게 명백한 바와 같이, 유전자 발현을 유도할 수 있는 다른 Rosa26 관련 프로모터가 유사한 결과를 얻기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본원의 설명은 제한하고자 하는 것이 아니라, 많은 가능한 예 중 하나를 개시하기 위한 것이다. 일부 경우, 동일한 발현 정도를 달성할 수 있는 더 짧은 Rosa26 5'-업스트림 서열이 사용될 수 있다. 점 돌연변이, 부분 결실 또는 화학적 변형과 같은, Rosa26 프로모터의 사소한 DNA 서열 변이체가 또한 유용하다.

[0273] Rosa26 프로모터는 포유동물에서 발현가능하다. 예를 들어, 비제한적으로, 다른 종(예컨대, 인간, 소, 마우스, 양, 염소, 토끼 및 랫트)의 Rosa26 동족체의 프로모터를 포함하는, 돼지 Rosa26 유전자의 5' 플랭킹 서열과 유사한 서열이 또한 사용될 수 있다. Rosa26 유전자는 상이한 포유동물 종 간에 충분히 보존될 수 있고 다른 포유동물 Rosa26 프로모터가 또한 사용될 수 있다.

[0274] CRISPR/Cas 시스템은 부위 특이적 삽입을 수행하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 지놈 내의 삽입 부위 상의 Nick(nick)이 CRISPR/cas에 의해 만들어져 삽입 부위에서 전이유전자의 삽입을 용이하게 할 수 있다.

[0275] 본원에 기재된 방법은 DNA 또는 RNA 구성체를 숙주 세포 내로 진입시키는데 사용될 수 있는 기술을 이용할 수 있으며, 이는, 비제한적으로, 인산칼슘/DNA 공침전, DNA의 핵 내로의 미세주사, 전기천공, 온전한 세포와의 박테리아 원형질체 융합, 형질감염, 리포펙션, 감염, 입자 충격(particle bombardment), 정자 매개 유전자 이식, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 기술을 포함한다.

[0276] 본원에 개시된 특정 양태는 벡터를 이용할 수 있다. 임의의 플라스미드 및 벡터가 선택된 숙주에서 복제가능하고 생존가능한 한 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 벡터 및 상업적으로 이용가능한 벡터(및 이의 변이체 또는 유도체)는 상기 방법에서 사용하기 위해 하나 이상의 재조합 부위를 포함하도록 조작될 수 있다. 사용될 수 있는 벡터는, 비제한적으로 진행 발현 벡터, 예컨대 pFastBac, pFastBacHT, pFastBacDUAL, pSFV, 및 pTet-Splice(Invitrogen), pEUK-C1, pPUR, pMAM, pMAMneo, pBI101, pBI121, pDR2, pCMVEBNA, 및 pYACneo(Clontech), pSVK3, pSVL, pMSG, pCH110, 및 pKK232-8(Pharmacia, Inc.), p3'SS, pXT1, pSG5, pPbac, pMbac, pMClneo, 및 pOG44(Stratagene, Inc.), 및 pYES2, pAC360, pBlueBa-chis A, B, 및 C, pVL1392, pBlueBac111, pCDM8, pcDNA1, pZeoSV, pcDNA3, pREP4, pCEP4, 및 pEBVHis(Invitrogen, Corp.), 및 이의 변이체 또는 유도체를 포함한다.

- [0277] 이러한 벡터는 유전자, 예컨대, 전이유전자, 또는 관심있는 유전자의 부분을 발현하는 데 사용될 수 있다. 부분 유전자 또는 유전자는 공지된 방법, 예컨대 제한 효소-기반 기술을 사용하여 삽입될 수 있다.
- [0278] **접합자(zygote)를 사용한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조**
- [0279] 또 다른 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 핵산을 사용한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조는, 예를 들어, 접합자(zygote) 조작과 같이 당업계에 공지된 다양 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0280] 예를 들어, 접합자는 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 데 사용될 수 있다. a) 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 갖고/거나 본원에 개시된 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포를 생산하는 단계, b) a)의 생성된 세포를 사용하여 배아를 형성시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함하는, 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법. a)의 세포는 세포 내의 하나 이상의 유전자를 파괴함으로써(예컨대, 발현을 감소시킴으로써) 생산될 수 있다(예컨대, 유전적으로 변형된 비인간 동물에서 상기 기재된 바와 같음).
- [0281] 이러한 방법은 본원에 개시된 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은: a) 본원에 개시된, 예컨대(상기 기재된 바와 같음) 하나 이상의 유전자(상기 하나 이상의 유전자는 NLRC5, TAP1, 및/또는 C3을 포함함)의 감소된 발현을 갖는 세포를 생산하는 단계; b) a)의 생성된 세포로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0282] 이러한 방법에서 사용되는 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 개시된 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 파괴된 유전자는 NLRC5, TAP1, 및/또는 C3에 제한되지 않는다. 유전자 파괴 및 전이유전자의 다른 조합은 본원 개시내용 전반에 발견될 수 있다. 더욱이, 유전적으로 변형된 세포는 비인간 동물(본원에 기재된 바와 같음) 또는 유전적으로 변형된 세포(본원에 기재된 바와 같음)로부터와 같이, 임의의 기원일 수 있다.
- [0283] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 접합자(예컨대, 정자 및 난자의 결합에 의해 형성된 세포)일 수 있다. 접합자는 i) 야생형 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; ii) 야생형 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자; iii) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; 및/또는 iv) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자의 결합에 의해 형성될 수 있다. 비인간 동물은 태지일 수 있다.
- [0284] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포 내의 하나 이상의 유전자는 지놈 내의 원하는 위치에서 절단에 의해 파괴될 수 있다. 예를 들어, 절단은 이중 가닥 절단(DSB)일 수 있다. DSB는 Cas(예컨대, Cas9), ZFN, TALEN, 및 마가 뉴클레아제를 포함하는 뉴클레아제를 사용하여 생성될 수 있다. 뉴클레아제는 자연적으로 존재하거나 변형된 뉴클레아제일 수 있다. 뉴클레아제를 코딩하는 핵산이 또한 세포에 전달될 수 있으며, 여기서 뉴클레아제가 발현된다.
- [0285] DSB 후, 하나 이상의 유전자는 상동 재조합(HR) 및/또는 비상동 말단연결(NHEJ)과 같은 DNA 복구 기전에 의해 파괴될 수 있다.
- [0286] 방법은 하나 이상의 전이유전자를 a)의 세포의 지놈에 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, 이의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.
- [0287] 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 전이유전자를 삽입하는 것을 포함할 수 있고, 하나 이상의 전이유전자는 본원에 개시된 임의의 비인간 동물 또는 유전적으로 변형된 세포 내의 임의의 전이유전자일 수 있다. 전이유전자는, 본원에 기재된 바와 같이, 무작위 또는 표적화된 방식으로 비인간 동물 또는 유전적으로 변형된 세포의 지놈 내로 삽입될 수 있다.
- [0288] 전이유전자는 또한 본원에 개시된 바와 같이 비인간 동물 또는 유전적으로 변형된 세포의 지놈 내의 특정 유전자좌에 삽입될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다. 전이유전자는 프로모터 가까이 삽입될 수 있고, 이는 프로모터로부터 적어도 또는 적어도 약 1, 10, 50, 100, 500, 또는 1000 염기쌍일 수 있다. 일부 경우 유전자는 상이한 염색체 내로 삽입될 수 있고 프로모터에 의해 여전히 제어될 수 있다. 전이유전자는 또한 프로모터로부터 센스 가닥의 3' 영역에 삽입될 수 있다(예컨대, 프로모터의 다운스트림). 대안적으로, 전이유전자는 프로모터로부터 센스 가닥의 5' 영역에 삽입될 수 있다(예컨대, 프로모터의 업스트림).

전이유전자는 돼지 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자는 돼지 Rosa26 프로모터에 인접하여 삽입될 수 있다.

- [0289] 본원에서 사용될 수 있는 프로모터는 본 출원 전반에 기재되어 있다. 예를 들어, 방법에서 사용될 수 있는 프로모터는 유비쿼터스, 조직 특이적 또는 유도성 프로모터일 수 있다. 프로모터에 인접하여 삽입되는 전이유전자의 발현은 조절될 수 있다. 예를 들어, 전이유전자가 유비쿼터스 프로모터 가까이 또는 옆에 삽입되는 경우, 전이유전자는 비인간 동물의 모든 세포에서 발현될 것이다. 일부 유비쿼터스 프로모터는 CAGGS 프로모터, hCMV 프로모터, PGK 프로모터, SV40 프로모터, 또는 Rosa26 프로모터일 수 있다.
- [0290] 프로모터는 인간 또는 비인간 동물, 예컨대 돼지, 인간, 소, 양, 염소, 토끼, 마우스 또는 랫트의 지놈 내에 존재하는 프로모터 서열과 상동일 수 있다. 프로모터는 인간 또는 비인간 동물의 지놈 내에 존재하는 프로모터 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상동성을 나타낼 수 있다. 프로모터는 인간 또는 비인간 동물의 지놈 내에 존재하는 프로모터 서열에 대해 100% 상동성을 나타낼 수 있다. 프로모터는 또한 인간 또는 비인간 동물의 지놈 내에 존재하는 프로모터 서열에 대해 적어도 또는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 나타낼 수 있다. 프로모터는 또한 인간 또는 비인간 동물의 지놈 내에 존재하는 프로모터 서열에 대해 100% 동일성을 나타낼 수 있다.
- [0291] **세포 핵 이식을 사용한 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 제조**
- [0292] 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 대안적인 방법은 세포 핵 이식에 의할 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) 하나 이상의 유전자의 감소된 발현을 갖고/거나 본원에 개시된 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포를 생산하는 단계; b) 제2 세포를 제공하고, a)로부터 생성된 세포의 핵을 제2 세포에 이식하여 배아를 발생시키는 배아를 발생시키는 단계; c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법에서의 세포는 제핵된 세포일 수 있다. a)의 세포는 임의의 방법, 예컨대, 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 유전자 파괴 및/또는 삽입을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0293] 이러한 방법은 본원에 개시된 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) NLRC5, TAP1 및/또는 C3의 감소된 발현을 갖는 세포를 생산하는 단계; b) 제2 세포를 제공하고, a)로부터 생성된 세포의 핵을 제2 세포에 이식하여 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 방법에서의 세포는 제핵된 세포일 수 있다.
- [0294] 이러한 방법에서 사용되는 세포는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 개시된 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 파괴된 유전자는 NLRC5, TAP1, 및/또는 C3에 제한되지 않는다. 유전자 파괴 및 전이유전자의 다른 조합은 본원의 개시내용 전반에서 발견될 수 있다. 예를 들어, 방법은 본원에 개시된 임의의 비인간 동물로부터 제1 세포를 제공하는 단계; 제2 세포를 제공하는 단계; a)의 제1 세포의 핵을 b)의 제2 세포에 이식하는 단계; c)의 생성물로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0295] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 접합자일 수 있다. 접합자는 i) 야생형 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; ii) 야생형 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자; iii) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 야생형 비인간 동물의 난자; 및/또는 iv) 유전적으로 변형된 비인간 동물의 정자 및 유전적으로 변형된 비인간 동물의 난자의 결합에 의해 형성될 수 있다. 비인간 동물은 돼지일 수 있다.
- [0296] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포 내의 하나 이상의 유전자는 지놈 내의 원하는 위치에서 절단을 생성시킴으로써 파괴될 수 있다. 예를 들어, 절단은 이중 가닥 절단(DSB)일 수 있다. DSB는 Cas(예컨대, Cas9), ZFN, TALEN, 및 마가뉴클레아제를 포함하는 뉴클레아제를 사용하여 생성될 수 있다. 뉴클레아제는 자연적으로 존재하거나 변형된 뉴클레아제일 수 있다. 뉴클레아제를 코딩하는 핵산은 세포에 전달될 수 있고, 여기서 상기 뉴클레아제는 발현된다. 세포 내의 유전자를 표적화하는 Cas9 및 가이드 RNA가 세포에 전달될 수 있다. 일부 경우, Cas9 및 가이드 RNA를 코딩하는 mRNA 분자가 세포 내로 주사될 수 있다. 일부 경우, Cas9를 코딩하는 플라스미드 및 가이드 RNA를 코딩하는 상이한 플라스미드가 세포 내로 전달될 수 있다(예컨대, 감염에 의해). 일부 경우, Cas9 및 가이드 RNA 둘 다를 코딩하는 플라스미드가 세포 내로 전달될 수 있다(예컨대, 감염에 의해).
- [0297] 상기 기재된 바와 같이, DSB 후, 하나 이상의 유전자는 상동 재조합(HR) 및/또는 비상동 말단연결(NHEJ)과 같은 DNA 복구 기전에 의해 파괴될 수 있다. 방법은 하나 이상의 전이유전자를 a)의 세포의 지놈에 삽입하는 것을 포함할 수 있다. 하나 이상의 전이유전자는 ICP47, CD46, CD55, CD59, HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2,

HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), B2M, 이의 임의의 기능적 단편, 및/또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

- [0298] 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 전이유전자를 삽입하는 것을 포함할 수 있고, 여기서 하나 이상의 전이유전자는 본원에 개시된 임의의 비인간 동물 또는 유전적으로 변형된 세포 내의 임의의 전이유전자일 수 있다.
- [0299] 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 세포를 사용하여 비인간 동물을 제조하는 방법이 또한 본원에 개시된다. 세포는 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다. 방법은: a) 유전적으로 확인된 비인간 동물로부터 세포를 제공하는 단계; b) 세포를 제공하는 단계; c) a)의 세포의 핵을 b)의 세포에게 이식하는 단계; c) c)의 생성물로부터 배아를 발생시키는 단계; 및 d) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다. 이 방법의 세포는 제핵된 세포일 수 있다.
- [0300] 또한, 상기 방법에서 a)의 세포는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터의 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 체세포, 예컨대 섬유아세포 또는 태아 섬유아세포일 수 있다.
- [0301] 상기 방법에서의 제핵된 세포는 유기체로부터의 임의의 세포일 수 있다. 예를 들어, 제핵된 세포는 돼지 세포이다. 제핵된 세포는 난자, 예를 들어, 제핵된 비수정된 난자일 수 있다.
- [0302] 본원에 개시된 유전적으로 변형된 비인간 동물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 기술은, 비제한적으로, 미세주사(예컨대, 전핵(pronuclei)의 미세주사), 정자-매개 유전자 이식, 난자 또는 접합자의 전기천공, 및/또는 핵 이식을 포함한다.
- [0303] 유사한 유전적으로 변형된 비인간 동물을 제조하는 방법은 a) 세포 내의 하나 이상의 유전자를 파괴시키는 단계, b) a)의 생성된 세포를 사용하여 배아를 발생시키는 단계; 및 c) 상기 배아를 유전적으로 변형된 비인간 동물로 성장시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0304] 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 체세포일 수 있다. 체세포의 유형 또는 공급원에는 제한이 없다. 예를 들어, 그것은 돼지 또는 배양된 세포주로부터 유래될 수 있거나 또는 임의의 다른 생존가능한 세포일 수 있다. 세포는 또한 표피 세포, 신경 세포, 난구 세포, 난관 상피 세포, 섬유아세포(예컨대, 태아 섬유아세포), 또는 간세포일 수 있다. 본원에 개시된 방법에서 a)의 세포는 야생형 비인간 동물, 유전적으로 변형된 비인간 동물, 또는 유전적으로 변형된 세포로부터 유래될 수 있다. 더욱이, b)의 세포는 제핵된 난자(예컨대, 제핵된 비수정된 난자)일 수 있다.
- [0305] 제핵은 또한 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 중기 II 난모세포를 즉각적인 제핵을 위해, 선택적으로 밀리리터 사이토크알라신 B(cytochalasin B) 당 7-10 마이크로그램 또는 약 7-10 마이크로그램을 함유하는, HECM에 두거나, 또는 적합한 배지(예컨대, CR1a와 같은 배아 배양 배지, 및 10% 발정기 소 혈청)에 둔 다음, 제핵할 수 있다(예컨대, 24시간 이하 이후 또는 16-18시간 이후). 제핵은 또한 극체와 인접한 세포질을 제거하기 위해 마이크로피펫을 사용하여 미세수술적으로 수행될 수 있다. 이후, 성공적으로 제핵된 난모세포를 확인하기 위해 난모세포를 스크리닝할 수 있다. 난모세포를 스크리닝하는 한 가지 방법은 적합한 유지(holding) 배지에서 난모세포를 3-10 또는 약 3-10 $\mu\text{g/mL}$ 33342 Hoechst 염료로 염색한 다음, 10초 미만 동안 자외선 조사하에 난모세포를 보는 것일 수 있다. 이후, 성공적으로 제핵된 난모세포를 적합한 배양 배지, 예를 들어, CR1a 및 10% 혈청에 둘 수 있다. 난모세포의 처리는 또한 핵 이식을 위해 최적화될 수 있다.
- [0306] 본원에서 생성된 배아는 대리모 비인간 동물(예컨대, 돼지)에 이식되어 새끼(예컨대, 새끼 돼지)를 생산할 수 있다. 예를 들어, 배아는, 예컨대 전신 마취 하에 중앙 개복술 후, 발정일 또는 발정후 1일에 수용자 암돼지의 난관으로 이식될 수 있다. 임신은, 예컨대, 초음파에 의해 진단될 수 있다. 임신은 이식 후 28일 또는 약 28일에 진단될 수 있다. 그리고 나서, 임신은 초음파 검사에 의해 2주 간격 또는 약 2주 간격으로 확인될 수 있다. 미세주사된 새끼(예컨대, 새끼 돼지) 모두는 자연 분만에 의해 출산될 수 있다. 임신 및 출산 정보(예컨대, 임신 시간, 임신율, 새끼수, 생존율 등)는 문서화될 수 있다. 새끼의 유전자형 및 표현형은 시퀀싱(예컨대, 차세대 시퀀싱)과 같이 출원을 통해 기재된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0307] 배양된 세포는 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식), 배아 이식, 및/또는 유도 임신을 위해 즉시 사용되어, 건강한 안정한 유전적 변형으로부터 유래된 배아가 새끼(예컨대, 새끼 돼지)를 생성하게 할 수 있다. 이러한 접근법은 시간 및 비용을 감소시킬 수 있고, 예컨대, 유전적으로 변형된 세포를 생성할 수 있는 수개월의 비용이 드는 세포 스크리닝은 건강한 새끼 돼지를 생산할 수 없다.
- [0308] 배아 성장 및 이식은 배아 성장 및 이식 산업에서 사용되는 표준 절차를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어,

대리모가 사용될 수 있다. 배아는 또한 예를 들어, 인큐베이터를 사용하여 성장하고 배양에서 이식될 수 있다. 일부 경우, 배아는 동물, 예컨대, 대리 동물에게 이식되어, 임신을 확립할 수 있다.

[0309] 본원에 개시된 동일한 유전자형 및/또는 표현형을 갖는 복수의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 복제하거나 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 번식(예컨대, 선택 번식)에 의해 복제될 수 있다. 유전적으로 변형된 비인간 동물은 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식) 또는 세포(예컨대, 난모세포, 정자, 접합자 또는 배아 줄기 세포) 내로 DNA의 도입에 의해 복제될 수 있다. 이러한 방법은 본원에 개시된 복수의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 복제하거나 생성하기 위해 여러 번 재현될 수 있다. 일부 경우, 세포는 임신한 유전적으로 변형된 비인간 동물의 태아로부터 단리될 수 있다. 단리된 세포(예컨대, 태아 세포)는 임신한 동물과 유사하거나 동일한 복수의 유전적으로 변형된 비인간 동물을 생성하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 단리된 태아 세포는 핵 이식(예컨대, 체세포 핵 이식)에 의해 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위한 공여자 핵을 제공할 수 있다.

[0310] **V. 사용 방법**

[0311] 세포, 장기, 및/또는 조직은 본원에 기재된 바와 같은 비인간 동물로부터 추출될 수 있다. 세포, 장기, 및/또는 조직은 생체외에서 유전적으로 변경되어 이에 따라 사용될 수 있다. 이러한 세포, 장기, 및/또는 조직은 세포-기반 요법에 사용될 수 있다. 이러한 세포, 장기, 및/또는 조직은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 놀랍게도, 본원에 기재된 바와 같은 유전적 변형은 거부반응을 예방하는데 도움을 줄 수 있다. 또한, 세포, 장기, 및/또는 조직은 또한 면역 체계를 이식에 대해 관용화하는데 도움을 주는 관용화 백신으로 제조될 수 있다. 또한, 관용화 백신은 자가면역 반응을 폐지시키는 것을 포함하여, 면역 체계를 완화시킬 수 있다.

[0312] 관용화 백신을 대상체에게 투여하는 단계; T 세포 활성화를 억제하는 약학 제제를 대상체에게 투여하는 단계; 및 유전적으로 변형된 세포를 대상체에게 이식하는 단계를 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. T 세포 활성화를 억제하는 약학 제제는 항체일 수 있다. 항체는 본원에 개시된 항-CD40 항체일 수 있다. 대상체에게 이식되는 세포는 본 출원의 전반에 기재된 임의의 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 대상체에게 이식되는 조직 또는 장기는 유전적으로 변형된 세포 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 B 세포 고갈 항체, mTOR 억제제, TNF-알파 억제제, IL-6 억제제, 질소 머스타드 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파미드), 및 보체 C3 또는 C5 억제제 중 하나 이상을 수용자에게 제공하는 것을 추가로 포함하는 것과 같이, 본 출원에 기재된 하나 이상의 면역억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0313] 하나 이상의 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 이식하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법이 또한 본원에 개시된다. 하나 이상의 세포는 본원에 개시된 임의의 유전적으로 변형된 세포일 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 하나 이상의 세포(예컨대, 유전적으로 변형된 세포)를 포함하는 조직 또는 장기를 이를 필요로 하는 대상체에게 이식하는 것을 포함할 수 있다.

[0314] 감소된 발현을 갖는 하나 이상의 유전자를 포함하는 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래된 하나 이상의 세포(장기 및/또는 조직 포함)를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 이식하는 것을 포함하는 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 기재된다. 하나 이상의 세포는 명세서 전반에 기재된 바와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

[0315] 본원에 개시된 방법은, 비제한적으로, 당뇨병, 심혈관 질환, 폐 질환, 간 질환, 피부 질환, 또는 신경 장애를 포함하는 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 파킨슨병 또는 알츠하이머병을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 수술 당뇨병, 임신 당뇨병, 미토콘드리아 당뇨병, 또는 이의 조합을 포함하는 당뇨병을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 유전적 당뇨병 또는 유전적 당뇨병의 하나의 형태를 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 또한, 상기 방법은 1형 당뇨병을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 또한 2형 당뇨병을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 당뇨병전증(pre-diabetes)을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0316] 예를 들어, 당뇨병을 치료할 때, 유전적으로 변형된 비장 세포는 ECDI로 고정되어 수용자에게 제공될 수 있다. 또한, 유전적으로 변형된 췌장 도세포는 인슐린을 생산하기 위하여 동일한 수용자 내로 이식될 수 있다. 유전적으로 변형된 비장 세포 및 췌장 도세포는 유전적으로 동일할 수 있고 또한 동일한 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 수 있다.

- [0317] 본원에 제공되는 것은 i) 대상체에서 병태를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 데 사용하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기; ii) 대상물 이식편에 대해 면역관용화하는 데 사용하기 위한 관용화 백신(상기 관용화 백신은 유전적으로 변형된 세포, 조직, 또는 장기를 포함함); iii) 대상체에서 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이의 조합을 억제하는 데 사용하기 위한 하나 이상의 약학 제제; 또는 iv) 이의 임의의 조합을 포함한다.
- [0318] 또한 본원에 제공되는 것은 대상체에서 병태를 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 데 사용하기 위한 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기를 포함한다. 상기 대상체는 관용화 백신의 사용에 의해 유전적으로 변형된 세포, 조직 또는 장기에 대해 관용화되었거나 관용화될 수 있다. 또한, 상기 대상체는 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이의 조합을 억제하는 하나 이상의 약학 제제를 투여받을 수 있다.
- [0319] **이식**
- [0320] 본원에 개시된 방법은 이식을 포함할 수 있다. 이식은 자가이식, 동종이식, 이종이식, 또는 임의의 다른 이식일 수 있다. 예를 들어, 이식은 이종이식일 수 있다. 이식은 또한 동종이식일 수 있다.
- [0321] 본원에 사용된 바와 같이 "이종이식" 및 그의 문법적 등가물은 세포, 조직, 또는 장기를 수용자에게 이식(transplantation), 부식(implantation), 또는 주입(infusion)하는 것을 포함하는 임의의 절차를 포함할 수 있으며, 여기서 수용자와 공여자는 상이한 종이다. 본원에 기재된 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식은 인간 내로의 이종이식을 위해 사용될 수 있다. 이종이식은 비제한적으로 혈관화 이종이식(vascularized xenotransplant), 부분 혈관화 이종이식(partially vascularized xenotransplant), 비혈관화 이종이식(unvascularized xenotransplant), 이종드레싱(xenodressing), 이종밴디지(xenobandage), 및 이종구조(xenostucture)를 포함한다.
- [0322] 본원에 사용된 바와 같이 "동종이식" 및 그의 문법적 등가물은 세포, 조직, 또는 장기를 수용자에게 이식, 부식, 또는 주입하는 것을 포함하는 임의의 절차를 포함할 수 있으며, 여기서 수용자와 공여자는 동일한 종이다. 본원에 기재된 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식은 인간 내로의 동종이식을 위해 사용될 수 있다. 동종이식은 비제한적으로 혈관화 동종이식(vascularized allotransplant), 부분 혈관화 동종이식(partially vascularized allotransplant), 비혈관화 동종이식(unvascularized allotransplant), 동종드레싱(allo dressing), 동종밴디지(allobandage), 및 동종구조(allostructure)를 포함한다.
- [0323] 치료(예컨대, 본원에 개시된 임의의 치료) 후, 이식 거부반응이 하나 이상의 야생형 세포가 수용자 내로 이식될 때와 비교하여 개선될 수 있다. 예를 들어, 이식 거부반응은 초급성(hyperacute) 거부반응일 수 있다. 이식 거부반응은 또한 급성 거부반응일 수 있다. 거부반응의 다른 유형은 만성 거부반응을 포함할 수 있다. 이식 거부반응은 또한 세포-매개 거부반응 또는 T 세포-매개 거부반응일 수 있다. 이식 거부반응은 또한 자연 살해 세포-매개 거부반응일 수 있다.
- [0324] 본원에 사용된 바와 같이 "개선하는" 및 그의 문법적 등가물은 당업자에 의해 인식되는 임의의 개선을 의미할 수 있다. 예를 들어, 이식을 개선하는 것은 초급성 거부반응을 줄이는 것을 의미할 수 있고, 이는 원하지 않는 효과 또는 증상의 감소, 줄임, 또는 축소를 포함할 수 있다.
- [0325] 상기 개시내용은 당뇨병 또는 당뇨병전증을 치료하거나 예방하는 방법을 기술한다. 예를 들어, 상기 방법은 비제한적으로, 본원에 기재된 공여자 비인간 동물로부터의 하나 이상의 췌장 도세포(들)를 수용자, 또는 이를 필요로 하는 수용자에게 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 이식 또는, 일부 경우, 이종이식일 수 있다. 공여자 동물은 비인간 동물일 수 있다. 수용자는 영장류, 예를 들어, 비제한적으로, 원숭이를 포함하는 비인간 영장류일 수 있다. 수용자는 인간 및 일부 경우, 당뇨병 또는 당뇨병전증을 갖는 인간일 수 있다. 일부 경우, 당뇨병 또는 당뇨병전증을 갖는 환자가 이식으로 치료될 수 있는지 여부는, 예컨대 본원에 그 전체가 참고로 통합된 문헌[Diabetes Care 2015;38:1016-1029]에 기재된 바와 같은 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0326] 상기 방법은 또한 본원에 제공된 형질전환 세포, 조직 및/또는 장기, 예컨대, 췌장 조직 또는 세포가 영장류, 예컨대, 인간 내로 이식되고, 이식 후, 영장류가 낮은 면역억제 요법을 필요로 하거나 면역억제 요법을 필요로 하지 않는 이종이식의 방법을 포함할 수 있다. 면역억제 요법이 적거나 또는 면역억제요법이 없는 것은, 비제한적으로, 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 약물(들)/제제(들)의 용량의 감소(또는 완전한 제거); 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 약물(들)/제제(들)의 유형의 수의 감소(또는 완전한 제거); 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 면역억제 치료의 지속시간의 감소(또는 완전한 제거); 및/또

는 다른 방법에 의해 요구되는 것과 비교하여 유지 면역억제의 감소(또는 완전한 제거)를 포함한다.

[0327] 본원에 개시된 방법은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 질환을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 수용자는 임의의 비인간 동물 또는 인간일 수 있다. 예를 들어, 수용자는 포유동물일 수 있다. 수용자의 다른 예는 비제한적으로 영장류, 예컨대, 원숭이, 침팬지, 뱀부(bamboo), 또는 인간을 포함한다. 수용자가 인간이면, 수용자는 이를 필요로 하는 인간일 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 비-영장류, 비인간 수용자에서 사용될 수 있고, 예를 들어, 수용자는 비제한적으로, 개, 고양이, 말, 늑대, 토끼, 흰담비(ferret), 게르빌루스 쥐(gerbil), 햄스터, 친칠라(chinchilla), 애완용 랫트(fancy rat), 기니아 피그, 카나리아(canary), 잉꼬(parakeet), 또는 앵무새를 포함하는, 애완용 동물일 수 있다. 수용자가 애완용 동물이면, 애완용 동물은 이를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 수용자는 이를 필요로 하는 개 또는 이를 필요로 하는 고양이일 수 있다.

[0328] 이식은 당업계에 공지된 임의의 이식일 수 있다. 이식편은 수용자의 다양한 부위에 이식될 수 있다. 부위는, 비제한적으로, 간 피막하 공간(subcapsular space), 비장 피막하 공간, 신장 피막하 공간, 장막(omentum), 위 또는 장의 점막하조직, 소장 혈관 분절, 정맥낭(venous sac), 고환, 뇌, 비장, 또는 각막을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이식은 피막하 이식일 수 있다. 이식은 또한 근육내 이식일 수 있다. 이식은 문맥내 이식일 수 있다.

[0329] 이식은 인간 또는 비인간 동물로부터의 하나 이상의 세포, 조직, 및/또는 장기의 이식일 수 있다. 예를 들어, 조직 및/또는 장기, 또는 하나 이상의 세포는 뇌, 심장, 폐, 눈, 위, 췌장, 신장, 간, 장, 자궁, 방광, 피부, 모발, 손톱, 귀, 샘, 코, 입, 입술, 비장, 잇몸(gum), 치아, 혀, 타액선, 편도선, 인두, 식도, 대장, 소장, 직장, 항문, 갑상선 샘, 흉선 샘, 뼈, 연골, 힘줄, 인대, 부신 피막(suprarenal capsule), 골격근, 평활근, 혈관, 혈액, 척수, 기도, 요관, 요도, 시상하부, 뇌하수체, 유문, 부신, 난소, 난관, 자궁, 질, 젖샘, 고환, 정낭, 음경, 림프, 림프절 또는 림프관 유래일 수 있다. 하나 이상의 세포는 또한 뇌, 심장, 간, 피부, 장, 폐, 신장, 눈, 소장, 또는 췌장 유래일 수 있다. 하나 이상의 세포는 췌장, 신장, 눈, 간, 소장, 폐, 또는 심장 유래이다. 하나 이상의 세포는 췌장 유래일 수 있다. 하나 이상의 세포는 췌장 도세포, 예를 들어, 췌장 β 세포일 수 있다. 또한, 하나 이상의 세포는 췌장 도세포 및/또는 세포 클러스터 등일 수 있으며, 이는 비제한적으로 췌장 α 세포, 췌장 β 세포, 췌장 δ 세포, 췌장 F 세포(예컨대, PP 세포), 또는 췌장 ε 세포를 포함한다. 하나의 경우에, 하나 이상의 세포는 췌장 α 세포일 수 있다. 다른 경우, 하나 이상의 세포는 췌장 β 세포일 수 있다.

[0330] 상기 논의된 바와 같이, 유전적으로 변형된 비인간 동물은 이종이식편(예컨대, 세포, 조직 및/또는 장기) 공여에서 사용될 수 있다. 단지 예시적 목적을 위해, 유전적으로 변형된 비인간 동물, 예컨대, 돼지는, 비제한적으로, 췌도 및/또는 췌도 세포를 포함하는 췌장 조직의 공여자로서 사용될 수 있다. 췌장 조직 또는 이러한 조직으로부터 유래된 세포는 췌장 도세포, 또는 췌도, 또는 췌도-세포 클러스터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포는 이식될 수 있는 췌도일 수 있다. 더욱 구체적으로, 세포는 췌장 β 세포일 수 있다. 세포는 또한 인슐린을 생산할 수 있다. 대안적으로, 세포는 췌도 유사 세포일 수 있다. 췌도 세포 클러스터는 α, β, δ, PP 또는 ε 세포 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다. 적절하게는, 본원의 방법 및 조성물에 의해 치료되는 질환은 당뇨병일 수 있다. 적절하게는 이식가능한 이식편은 췌도 및/또는 췌도로부터의 세포일 수 있다. 적절하게는, 형질전환 동물에 대한 변형은 췌도 또는 췌도로부터의 세포에 대한 변형이다. 적절하게는, 췌도 또는 췌도로부터의 세포는 돼지의 것이다. 일부 경우, 췌도로부터의 세포는 췌장 β 세포이거나 이를 포함한다.

[0331] 공여자 비인간 동물은, 비제한적으로, 태아, 신생아, 젊은이 및 성체를 포함하는, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 예를 들어, 공여자 세포 췌도 세포는 성체 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자 세포, 예컨대, 췌도 세포는 또한 태아 또는 신생아 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자 비인간 동물은 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1년령(들) 미만일 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는 6년령 미만의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 3년령 미만의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 공여자는 비인간 동물일 수 있고, 0(태아 포함) 내지 2년령; 2 내지 4년령; 4 내지 6년령; 6 내지 8년령; 또는 8 내지 10년령 또는 약 0(태아 포함) 내지 2년령; 2 내지 4년령; 4 내지 6년령; 6 내지 8년령; 또는 8 내지 10년령의 임의의 연령일 수 있다. 비인간 동물은 10년령 또는 약 10년령 초과일 수 있다. 공여자 세포는 또한 인간으로부터 유래될 수 있다.

[0332] 췌도 세포는 다양한 연령의 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포는 신생 내지 2년령 또는 약 신생아 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 태아 내지 2년령 또는 약 태아 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 6개월령 내지 2년령 또는 약 6개월령 내지 2년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 또한 7개월령 내지 1년령 또는 약 7개월령 내지 1년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 췌도 세포는 2-3년령 또는 약 2-3년령 비인간 동물로부터 단리될 수 있다. 일부

경우, 비인간 동물은 0년령 미만(예컨대, 태아 또는 배아)일 수 있다. 일부 경우, 신생아 채도는 성체 채도보다 단리후에 더 왕성하고 일관될 수 있고, 산화적 스트레스에 대해 더 내성일 수 있고, 유의한 성장 잠재력을 나타낼 수 있고(아마도 발생기 채도 줄기 세포 하위집단으로부터), 이로써 이들은 이식 부위에서 이식 및 생착 후에 증식하는 능력을 가질 수 있다.

[0333] 당뇨병 치료와 관련하여, 신생아 채도는 유의미한 수준의 인슐린을 생산하도록 충분히 성숙되기까지 최대 4-6주 또는 약 4-6주가 걸릴 수 있다는 단점을 가질 수 있지만, 이는 신생아 채도의 성숙을 위해 충분한 기간 동안 외인성 인슐린을 처리함으로써 극복될 수 있다. 이종이식편 이식에서, 비-신생아 채도의 생존 및 기능적 생착은, 임의의 수용자 내인성 c-펩티드와 쉽게 구별되는, 공여자 특이적 c-펩티드 수준을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0334] 상기 논의된 바와 같이, 성체 세포가 단리될 수 있다. 예를 들어, 성체 비인간 동물 채도, 예컨대, 성체 돼지 세포가 단리될 수 있다. 이후, 채도는 오염성 외분비 조직의 제조를 고갈시키기 위해 이식 전에 1-3일 또는 약 1-3일 동안 배양될 수 있다. 치료 전에, 채도는 계수되고, 이중 형광 칼세인-AM 및 프로피디움 요오드화물 염색에 의해 생존력이 평가될 수 있다. 채도 세포 생존력 >75%가 사용될 수 있다. 그러나, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 초과 또는 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 초과의 세포 생존력이 사용될 수 있다. 예를 들어, 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 95%, 또는 90% 내지 100% 또는 약 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 95%, 또는 90% 내지 100%의 생존력을 나타내는 세포가 사용될 수 있다. 또한, 순도는 80% 초과 또는 약 80% 초과의 채도/전체 조직일 수 있다. 순도는 또한 적어도 또는 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 채도/전체 조직일 수 있다. 예를 들어, 순도는 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 100%; 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100% 또는 약 40% 내지 50%; 50% 내지 60%; 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 90% 내지 100%; 90% 내지 95%, 또는 95% 내지 100%일 수 있다.

[0335] 역동적인 주변관류(perifusion) 및 생존력을 포함하는 채도의 기능적 특성은 치료 전에 시험관내에서 결정될 수 있다(Balamurugan, 2006). 예를 들어, 비인간 동물 채도 세포, 예컨대, 형질전환 돼지 채도 세포는 이식에 적합하도록 시험관내에서 배양되어 확장, 성숙, 및/또는 정제될 수 있다.

[0336] 채도 세포는 또한 다진(minced) 채장의 표준 콜라게나아제 소화에 의해 단리될 수 있다. 예를 들어, 무균 기술을 사용하여, 샘(gland)은 조직 해리 효소(채장의 빠른 해리 및 견강한, 온전한, 및 기능적인 랑게르한스 섬의 최대 회수를 위해 제형화된 정제된 효소의 혼합물(이들 효소에 대한 표적 기질은 완전히 확인되지 않았으나, 채장 샘파리 조직의 세포간 매트릭스를 포함하는 콜라겐 및 비-콜라겐 단백질로 추정됨)(1.5 mg/ml)로 팽창되고, 여분의 지방, 혈관 및 결합 조직이 손질되고, 다져지고, 120 rpm에서 15분간 진탕 수조에서 37°C에서 소화될 수 있다. 소화는 소화 동안 세포 손상을 피하기 위해 조직 해리 효소와 혼합된 리그노카인(lignocaine)을 사용하여 달성될 수 있다. 소화 후, 세포는 멸균 50mm 내지 1000mm 메쉬, 예컨대, 100 mm, 200 mm, 300 mm, 400 mm, 500 mm, 600 mm, 700 mm, 800 mm, 900 mm, 또는 1000 mm 메쉬를 통과하여 멸균 비이커 내로 들어갈 수 있다. 또한, 임의의 소화되지 않은 조직을 위해 제2 소화 과정이 사용될 수 있다.

[0337] 채도는 또한 성체 돼지 채장으로부터 단리될 수 있다(Brandhorst *et al.*, 1999). 채장은 적합한 공급원 돼지로부터 회수되고, 채장 주변 조직이 제거되고, 채장이 비장 엽(splenic lobe) 및 십이지장(duodenal)/연결(connecting) 엽으로 분할되고, 각 엽의 관(duct)에 캐놀러가 삽입되고, 상기 엽이 조직 해리 효소로 팽창된다. 채장 엽(pancreatic lobe)을 리코디 챔버(Ricordi chamber)에 넣고, 온도를 서서히 28 내지 32°C로 올리고, 채장 엽을 효소 활성 및 기계적 힘에 의해 해리한다. 해리된 채도를 연속적인 밀도 구배를 사용하여 샘파리 및 도관(ductal) 조직으로부터 분리한다. 정제된 채도를 2 내지 7일 또는 약 2 내지 7일 동안 배양하고, 특성을 규명하고, 모든 사양을 만족하는 채도 생성물이 이식을 위해 방출된다(Korbitt *et al.*, 2009).

[0338] 이식 전, 후, 및/또는 동안 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직은 기능적일 수 있다. 예를 들어, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 5, 10, 20, 30일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 또는 30년 동안 기능적일 수 있다. 일부 경우, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 수용자의 생애 동안 기능적일 수 있다. 이것은 이식이 성공적이었음을 가리킬 수 있다. 이것은 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없다는 것을 가리킬 수 있다.

[0339] 또한, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 그의 정상적인 의도된 작동의 100%에서 기능할 수 있다. 이식된

세포, 장기, 및/또는 조직은 또한 그의 정상적인 의도된 작동의 적어도 또는 적어도 약 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 또는 100%, 예컨대, 50 내지 60; 60 내지 70; 70 내지 80; 80 내지 90; 90 내지 100% 또는 약 50 내지 60; 60 내지 70; 70 내지 80; 80 내지 90; 90 내지 100%에서 기능할 수 있다. 특정 경우, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 그의 정상적인 의도된 작동의 100% 초과로 기능할 수 있다(미국 의학 협회에 의해 결정된 바와 같이 정상적으로 기능하는 비-이식된 세포, 장기, 또는 조직과 비교할 때). 예를 들어, 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직은 그의 정상적인 의도된 작동의 110, 120, 130, 140, 150, 175, 200% 이상 또는 약 110, 120, 130, 140, 150, 175, 200% 이상, 예컨대, 100 내지 125; 125 내지 150; 150 내지 175; 175 내지 200% 또는 약 100 내지 125; 125 내지 150; 150 내지 175; 175 내지 200%로 기능할 수 있다.

[0340] 특정 경우, 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 또한 적어도 또는 적어도 약 7일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 기능적일 수 있다. 이식된 세포는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 기능적일 수 있다.

[0341] 성공적인 이식의 또 다른 표시는 수용자가 면역억제 요법을 필요로 하지 않는 일자일 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 치료(예컨대, 이식) 후, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일, 5일, 10일, 100일, 365일, 500일, 800일, 1000일, 2000일, 4000일 또는 그 이상 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 이것은 이식이 성공적이었음을 나타낼 수 있다. 이것은 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없다는 것을 나타낼 수 있다.

[0342] 일부 경우, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 7일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다. 또한, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 30년, 40년, 또는 50년 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1년 내지 2년; 2년 내지 3년; 3년 내지 4년; 4년 내지 5년; 1년 내지 5년; 5년 내지 10년; 10년 내지 15년; 15년 내지 20년; 20년 내지 25년; 25년 내지 50년 동안 면역억제 요법을 필요로 하지 않을 수 있다.

[0343] 성공적인 이식의 또 다른 표시는 수용자가 감소된 면역억제 요법을 필요로 하는 일자일 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 치료 후, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일, 5일, 10일, 50일, 100일, 200일, 300일, 365일, 400일, 500일 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1일 내지 30일; 30일 내지 120일; 120일 내지 365일; 365일 내지 500일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 이것은 이식이 성공적이었음을 나타낼 수 있다. 이것은 또한 이식된 세포, 조직, 및/또는 장기의 거부반응이 없거나 최소한의 거부반응이 있다는 것을 나타낼 수 있다.

[0344] 예를 들어, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 또한 적어도 7일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 14일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 21일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 28일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 수용자는 적어도 또는 적어도 약 60일 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다. 또한, 수용자는 적어도 또는 적어도 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 30년, 40년, 또는 50년 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1년 내지 2년; 2년 내지 3년; 3년 내지 4년; 4년 내지 5년; 1년 내지 5년; 5년 내지 10년; 10년 내지 15년; 15년 내지 20년; 20년 내지 25년; 25년 내지 50년 동안 감소된 면역억제 요법을 필요로 할 수 있다.

[0345] 본원에 사용된 바와 같이 "감소된" 및 그의 문법적 등가물은 하나 이상의 야생형 세포가 수용자에게 이식될 때 요구된 면역억제 요법과 비교하여 적은 면역억제 요법을 지칭할 수 있다.

[0346] **면역억제 요법**

[0347] 면역억제 요법은 면역 체계를 억제하는 임의의 치료를 포함할 수 있다. 면역억제 요법은 수용자에서 이식 거부 반응을 완화하거나, 최소화하거나, 또는 제거하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 면역억제 요법은 면역억제 약물을 포함할 수 있다. 이식 전, 동안 및/또는 후에 사용될 수 있는 면역억제 약물은 당업자에게 공지된 어느

것이며, 비제한적으로, MMF(미코페놀레이트 모페틸(Cellcept)), ATG(항-흉선세포 글로블린), 항-CD154(CD40L), 항-CD40(2C10, ASKP1240, CCFZ533X2201), 알렘투주맵(Campath), 항-CD20(리툽시맵), 항-IL-6R 항체(토실리주맵, Actemra), 항-IL-6 항체(사틸루맵, 올로키주맵), CTLA4-Ig(아바타셉트/Orencia), 벨라타셉트(LEA29Y), 시롤리무스(Rapimune), 에베롤리무스, 타크롤리무스(Prograf), 다클리주맵(Zenapax), 바실릭시맵(Simulect), 인플릭시맵(Remicade), 사이클로스포린, 데옥시스테피구알린, 가용성 보체 수용체 1, 코브라 독 인자(cobra venom factor), 콤프스타틴, 항 C5 항체(에콜리주맵/Soliris), 메틸프레드니솔론, FTY720, 에베롤리무스, 레플루노미드, 항-IL-2R-Ab, 라파마이신, 항-CXCR3 항체, 항-ICOS 항체, 항-OX40 항체, 및 항-CD122 항체를 포함한다. 또한, 하나 또는 하나를 초과하는 면역억제제/약물이 함께 또는 순차적으로 사용될 수 있다. 하나 또는 하나를 초과하는 면역억제제/약물이 유도 요법을 위해 또는 유지 요법을 위해 사용될 수 있다. 동일하거나 상이한 약물이 유도 및 유지 단계 동안 사용될 수 있다. 일부 경우, 다클리주맵(Zenapax)이 유도 요법을 위해 사용될 수 있고, 타크롤리무스(Prograf) 및 시롤리무스(Rapimune)가 유지 요법을 위해 사용될 수 있다. 다클리주맵(Zenapax)이 또한 유도 요법을 위해 사용될 수 있고, 저용량 타크롤리무스(Prograf) 및 저용량 시롤리무스(Rapimune)가 유지 요법을 위해 사용될 수 있다. 면역억제는 또한 비제한적으로, 전신 조사(whole body irradiation), 흉선 조사(thymic irradiation), 및 전체 및/또는 부분 비장절제술을 포함하는 비-약물 레지멘(regimen)을 사용하여 달성될 수 있다. 이러한 기술은 하나 이상의 면역억제 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0348] 형질전환 췌장 도세포는, 비제한적으로, 수용자 유기체의 문맥 정맥(portal vein), 간 피막하 공간(subcapsular space), 비장 피막하 공간, 신장 피막하 공간, 장막(omentum), 위 또는 장의 점막하조직, 소장 혈관 분절, 정맥낭(venous sac), 고환, 뇌, 각막 또는 비장을 통한 도입을 포함하는, 당업계에 공지된 임의의 방식을 사용하여 이식될 수 있다. 예를 들어, 이종이식의 방법은 본원에 제공된 췌장 세포, 예컨대, 돼지 췌장 세포를 영양류, 예컨대, 인간 내로 이식하는 것일 수 있으며, 여기서 췌도는 문맥내 주입(intraportal infusion)에 의해 투여된다. 이종이식의 방법은 본원에 제공된 췌장 세포를 영양류 내로 이식하기 위해 제공될 수 있으며, 여기서 췌도는 복강내 공간, 신장 피막하, 신장 피막, 장막을 통해, 또는 췌장 상(pancreatic bed) 주입을 통해 투여된다. 예를 들어, 이식은 피막하 이식, 근육내 이식, 또는 문맥내 이식될 수 있다.

[0349] 동종이식 및 이종이식 모두는 때때로 재발성 자가면역의 대상일 수 있다. 예를 들어, 췌도 세포 이식과 관련하여, 췌도 β 세포는 자가반응 T 세포, 예를 들어, CD8+ 자가반응 T 세포, 및 자가반응 항체에 의해 이식후에 공격되고 파괴될 수 있다. 수용자에게 관용화 백신이 제공되는 경우, 자가면역 재발이 예방될 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신이 또한 세포자멸 캐리어 세포 또는 미세입자, 예컨대 폴리스티렌 입자의 표면 상에 인슐린 B9-23과 같은 자가항원을 제시하도록 조작되는 경우, 자가항원에 대한 관용이 회복될 수 있고, 자가면역 재발이 예방될 수 있다. 예를 들어, 당뇨병과 관련하여, 본원에 개시된 바와 같은 관용화 백신은 자가면역 1형 당뇨병의 발병을 예방하거나 이식된 췌도 β 세포에서 자가면역 재발을 예방할 수 있다.

[0350] 관용화 백신은 또한 당뇨병(예컨대, 1형, 2형, 임신, 수술, 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 또는 미토콘드리아 당뇨병. 일부 경우, 질환은 유전적 당뇨병 또는 유전적 당뇨병의 유형일 수 있음)을 예방하거나 치료하기 위해 수용자에게 제공될 수 있다.

[0351] 또한, 동종이식 및 이종이식의 경우, 이식편 내의 NLRC5, TAP1, 및 B2M과 같은 유전자를 파괴하는 것은 췌도 베타 세포를 포함하는 이식편 세포 상의 MHC 클래스 I의 기능적 발현의 결여를 유발하여, 자가반응 CD8+ T 세포의 이식후 활성화를 방해할 수 있다. 따라서, 이것은 이식, 예컨대, 이식된 췌도 베타 세포를 자가반응 CD8+ T 세포의 세포용해 이펙터 기능으로부터 보호할 수 있다.

[0352] **관용화 백신을 사용한 수용자에서 이식편의 관용의 유도**

[0353] ECDI 처리된 세포를 포함하는 관용화 백신은 수용자에서 공여자 특이적 관용을 유도하기 위해 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전, 후, 및/또는 동안 투여될 수 있다. 실시예가 도 4에서 나타내는 바와 같이, 돼지 췌도는 0일에 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 이식된다. 동일한 공여자 돼지로부터 유래된 세포자멸성 세포(예컨대, 관용화 백신)는 이종이식편(예컨대, 동일한 공여자로부터의 돼지 췌도)에 대한 관용을 유도하기 위해 췌도 이식 후 7일(-7일)에 최초로 투여될 수 있다. 추가적인 관용화 백신은 관용을 부스터하기 위해 췌도 이식 후 1일(1일)에 투여될 수 있다(도 4). 또한, 관용화 백신의 투여는 일시적인 면역억제의 투여를 동반할 수 있다(도 4). 일부 경우, ECDI 처리된 세포를 포함하는 관용화 백신은, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일 또는 약 -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일,

-7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일, 예컨대, -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 또는 약 -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 에 투여될 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포를 포함하는 관용화 백신은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직 의 이식 전 7일(예컨대, -7일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포를 포함하는 관용화 백신은 공여 자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식과 같은 날(예컨대 0일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 또는 약 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7 일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포를 포함하는 관용화 백 신은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 후 1일(예컨대, 1일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, 관용화 백신 은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전 및 후에 투여될 수 있다.

[0354] 유전적으로 변형된 세포, 관용화 백신 및 항체는 이식 거부반응을 억제하기 위해 함께 사용될 수 있다. 도 5는 거부반응을 예방하고/거나 이식편(예컨대, 이종이식편)의 생존을 연장하기 위한 예시적인 접근법을 입증한다. 상기 접근법은: i) 이식편 공여자의 유전적 조작; ii) 백신 공여자의 유전적 조작, 및 iii) 일시적인 면역억제 의 보호 하에 유전적으로 조작된 관용화 백신(세포자멸성 세포 단독 또는 비세포자멸성 세포를 가짐), 및 이식 편을 투여를 통합할 수 있다. 이식편 공여자 및 백신 공여자는 동일한 유전자형을 가질 수 있다. 대안적으로, 이식편 공여자 및 백신 공여자는 상이한 유전자형을 가질 수 있다. 일부 경우, 이식편 공여자는 NLRC5, C3, CXCL10, 및 GGTA1의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1) 또는 HLA-E를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하 는 전이유전자를 포함할 수 있다. 일부 경우, 이식편 공여자는 TAP1, C3, CXCL10, 및 GGTA1의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1) 또는 HLA-E를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 일 부 경우, 이식편 공여자는 NLRC5 및 TAP1, C3, CXCL10, 및 GGTA1의 감소된 발현, 및 HLA-G(예컨대, HLA-G1) 또 는 HLA-E를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 포함할 수 있다. 백신 공여자는 GGTA1, CMAH, B4GALNT2의 감소된 발현 및/또는 HLA-G(예컨대, HLA-G1), CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 가질 수 있다. 백신 공여자는 GGTA1, CMAH, B4GALNT2의 감소된 발현 및/또는 HLA-E, CD47(예컨대, 인간 CD47), PD-L1(예컨대, 인간 PD-L1), 및 PD-L2(예컨대, 인간 PD-L2)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 전이유전자를 가질 수 있다. 일부 경우, 백신은 전(예컨대, -7일) 및/또는 후(예컨대, 1일)에 이식 수용자에게 제공될 수 있다. 다른 면역억 제 시약, 예컨대, 항-CD40 항체, 항-CD20 항체, 라파마이신, 콤프스타틴, 항-IL-6R 항체, 및 sTNFR, 질소 머스 타드 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파미드) 중 하나 이상이 또한 이식 전 및/또는 이식 후에 대상체에게 제공 될 수 있다.

[0355] 본원에 개시된 유전적으로 변형된 세포, 조직, 장기, 관용화 백신 및 항-CD40 항체 외에도, 하나 이상의 부가적 인 면역억제제가 또한 유전적으로 변형된 세포, 조직, 장기, 관용화 백신 및/또는 항-CD40 항체를 받고 있는 대 상체에게 투여될 수 있다. 부가적인 면역억제제는, 예컨대, 대상체에서 관용화 백신의 관용원성 효능을 향상시 키기 위해, 대상체에게 투여될 수 있다. 부가적인 면역억제제는 B 세포 고갈 항체, mTOR 억제제, TNF-알파 억제 제, IL-6 억제제, 질소 머스타드 알킬화제(예컨대, 사이클로포스파미드), 보체 C3 또는 C5 억제제, 또는 이의 임의의 조합을 포함할 수 있다.

[0356] 부가적인 면역억제제는, 예컨대, 질소 머스타드 알킬화제일 수 있다. 예를 들어, 부가적인 면역억제제는 사이클 로포스파미드일 수 있다.

[0357] 부가적인 면역억제제는 관용화 백신의 투여 전, 후, 및/또는 동안 투여될 수 있다. 일부 경우, 부가적인 면역억 제제는, 관용화 백신의 투여 대비, -100일 내지 0일, 예컨대, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30 일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또 는 -1일에 투여될 수 있다. 일부 경우, 부가적인 면역억제제는, 관용화 백신의 투여 대비, -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 또는 약 -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10 일 내지 -5일; -7일 내지 -1일에 투여될 수 있다. 일부 경우, 부가적인 면역억제제는, 관용화 백신의 투여 대비, 0일 내지 100일, 예컨대, 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 면역억제 제는, 관용화 백신의 투여 대비, 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내

지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일 또는 약 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일에 투여될 수 있다. 일부 경우, 부가적인 면역억제제는 관용화 백신이 투여되는 일자에 투여될 수 있다. 다른 경우, 부가적인 면역억제제는 관용화 백신의 투여 전 및 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 사이클로포스파미드는 관용화 백신의 투여 후 3일 또는 약 3일에 투여될 수 있다.

[0358] 관용원성 효능 조절제(예컨대, 사이클로포스파미드)는 5 내지 100 mg/kg/일 또는 약 5 내지 100 mg/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다. 단위 "mg/kg/일"은 1일당 대상의 체중의 kg 당 제공된 관용원성 효능 조절제의 밀리그램의 수를 지칭할 수 있다. 일부 경우, 관용원성 효능 조절제(예컨대, 사이클로포스파미드)는 20 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일; 30 mg/kg/일 내지 90 mg/kg/일; 40 mg/kg/일 내지 80 mg/kg/일; 50 mg/kg/일 내지 70 mg/kg/일; 50 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일; 또는 40 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일 또는 약 20 mg/kg/일 내지 100 mg/kg/일; 30 mg/kg/일 내지 90 mg/kg/일; 40 mg/kg/일 내지 80 mg/kg/일; 50 mg/kg/일 내지 70 mg/kg/일; 50 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일; 또는 40 mg/kg/일 내지 60 mg/kg/일의 용량으로 투여될 수 있다.

[0359] 세포(예컨대, 비장 세포)는 적합한 항원(들) 및/또는 에피토프(들)(예컨대, CD4)의 존재하에 ECDI로 처리될 수 있다. ECDI 처리는 항원(들) 및/또는 에피토프(들)를 ECDI 처리된 세포에 결합시킬 수 있다. 다른 접합체, 예컨대 핵사메틸렌 디이소시아네이트, 2개의 에폭시 잔기를 함유하는 프로필렌글리콜 디-글리시딜에테르, 및 에피클로로히드린이 또한 세포를 처리하고 항원(들) 및/또는 에피토프(들)를 결합시켜 관용화 백신을 위한 세포를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0360] 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포(예컨대, ECDI-유도 결합)는 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 세포, 장기, 및/또는 조직에 대한 관용을 유도하기 위해 공여자 이식 세포, 장기, 및/또는 조직의 투여 전, 동안, 및/또는 후에 투여될 수 있다. 일부 경우, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일에 투여될 수 있다. 일부 경우, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 또는 약 -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전 7일(예컨대 -7일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식과 같은 날(예컨대, 0일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일 또는 약 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 후 1일(예컨대, 1일)에 투여될 수 있다.

[0361] ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 수용자에게 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직을 이식하기 전에 수용자에게 투여될 수 있다. ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 수용자에게 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직을 이식하기 전에 수용자에게 공동 투여될 수 있다. ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 수용자에게 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직을 이식한 후에 수용자에게 투여될 수 있다. 이식 전, 동안, 및/또는 후에 이식 수용자에게 ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포를 투여하는 것은 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직의 관용을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포, 항원 결합된 세포, 및/또는 에피토프 결합된 세포는 이식된 세포, 장기, 및/또는 조직의 초기 관용, 장기간 관용, 및/또는 총 수용성을 증가시킬 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포(예컨대, 에피토프 결합된 세포)를 이식 수용자에게 투여하는 것은 부가적인 면역억제 또는 항거부반응 요법 없이 이식된 물질의 관용을 야기할 수 있다.

[0362] 관용화 백신은 세포, 장기, 및/또는 조직의 거부반응을 예방하는데 필요한 면역억제제의 용량 또는 지속시간을 감소시킬 수 있다. 관용화 백신은 필요한 면역억제제의 용량을 적어도 또는 적어도 약 5%까지 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 관용화 백신은 필요한 면역억제제의 용량을 적어도 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 5% 내지 25%; 25% 내지 50%;

50% 내지 75%; 75% 내지 85%; 85% 내지 90%; 90% 내지 95%; 95% 내지 100%까지 감소시킬 수 있다. 일부 경우, 이식 수용자는 관용화 백신의 투여 후 면역억제를 필요로 하지 않을 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "감소시키다" 및 그의 문법적 등가물은 하나 이상의 야생형 세포, 장기, 및/또는 조직이 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물) 내로 이식될 때 필요한 면역억제 용량과 비교하여 적은 면역억제를 사용하는 것을 지칭할 수 있다. 용어 "감소시키다"는 또한 하나 이상의 야생형 세포, 장기, 및/또는 조직이 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물) 내로 이식될 때 필요한 면역억제 용량과 비교하여 적은 면역억제 약물(들) 또는 제제(들)를 사용하는 것을 지칭할 수 있다.

[0363] 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1일, 5일, 10일, 20일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 또는 100일 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1일 내지 5일; 5일 내지 10일; 10일 내지 20일; 20일 내지 30일; 30일 내지 60일; 60일 내지 100일 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다. 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 동안, 예컨대, 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1개월 내지 2개월; 2개월 내지 3개월; 3개월 내지 6개월; 6개월 내지 9개월; 9개월 내지 12개월 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다. 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년, 또는 30년 동안, 예컨대 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1년 내지 2년; 2년 내지 3년; 3년 내지 4년; 4년 내지 5년; 1년 내지 5년; 5년 내지 10년; 10년 내지 15년; 15년 내지 20년; 20년 내지 25년; 25년 내지 30년 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다. 일부 경우, 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 수용자의 생애 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다.

[0364] 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1일, 5일, 10일, 20일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 또는 100일 동안, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1일 내지 5일; 5일 내지 10일; 10일 내지 20일; 20일 내지 30일; 30일 내지 60일; 60일 내지 100일 동안 면역억제를 필요로 하지 않을 수 있다. 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 또는 12개월 동안, 예컨대, 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1개월 내지 2개월; 2개월 내지 3개월; 3개월 내지 6개월; 6개월 내지 9개월; 9개월 내지 12개월 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다. 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년, 또는 30년 동안, 예컨대 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1년 내지 2년; 2년 내지 3년; 3년 내지 4년; 4년 내지 5년; 1년 내지 5년; 5년 내지 10년; 10년 내지 15년; 15년 내지 20년; 20년 내지 25년; 25년 내지 30년 동안 감소된 용량의 면역억제를 필요로 할 수 있다. 일부 경우, 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)는 수용자의 생애 동안 면역억제를 필요로 하지 않을 수 있다.

[0365] 본원에 기재된 면역억제는 이식 바로 전, 후, 및/또는 동안 투여되는 면역억제를 지칭할 수 있다. 본원에 기재된 면역억제는 또한 이식 후 적어도 또는 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 20일, 30일, 40일, 50일, 60일, 70일, 80일, 90일, 또는 100일(예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1일 내지 5일; 5일 내지 10일; 10일 내지 20일; 20일 내지 30일; 30일 내지 60일; 60일 내지 100일 동안) 또는 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년, 또는 30년(예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1년 내지 2년; 2년 내지 3년; 3년 내지 4년; 4년 내지 5년; 1년 내지 5년; 5년 내지 10년; 10년 내지 15년; 15년 내지 20년; 20년 내지 25년; 25년 내지 30년 동안)에 투여된 유지 면역억제를 지칭할 수 있다. 관용화 백신은 유지 면역억제를 필요로 하지 않으면서 세포, 장기, 및/또는 조직의 생존을 증가시킬 수 있다.

[0366] 면역억제는 수용자에서 이식 거부반응을 억제하는 면역억제 요법에서 사용될 수 있다. 면역억제 요법은 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 이식 거부반응을 억제하는 임의의 치료를 포함할 수 있다. 면역억제 요법은 면역억제 약물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이식 전, 동안, 및/또는 후에 사용될 수 있는 면역억제 약물은, 비제한적으로, MMF(미코페놀레이트 모페틸(Cellcept)), ATG(항-흉선세포 글로불린), 항-CD154(CD40L), 알렘투주맙(Campath), 항-CD20(리툽시맙), 항-IL-6R 항체(토실리주맙, Actemra), 항-IL-6 항체(사털루맙, 울로키주맙), CTLA4-Ig(아바타셉트/Orencia), 벨라타셉트(LEA29Y), 시롤리무스(Rapimune), 타크롤리무스(Prograf), 다클리주맙(Ze-napax), 바실릭시맙(Simulect), 인플릭시맙(Remicade), 사이클로스포린, 테옥시스퍼구알린, 가용성 보체 수용체 1, 코브라 독 인자(cobra venom factor), 콤프스타틴, 항 C5 항체(에콜리주맙/Soliris), 메틸프레드니솔론, FTY720, 에베롤리무스, 항-CD154-Ab, 레플루노미드, 항-IL-2R-Ab, 라파마이신, 항-CXCR3 항체, 항-ICOS 항체, 항-OX40 항체, 및 항-CD122 항체, 및 인간 항-CD154 단일클론 항체를 포함한다. 하나 또는 하나

를 초과하는 면역억제제/약물은 함께 또는 순차적으로 사용될 수 있다. 하나 또는 하나를 초과하는 면역억제제/약물은 유도 요법 또는 유지 요법을 위해 사용될 수 있다. 동일하거나 상이한 약물이 유도 및 유지 단계 동안 사용될 수 있다. 예를 들어, 다클리주맵(Zenapax)이 유도 요법을 위해 사용되고, 타크롤리무스(Prograf) 및 시롤리무스(Rapimune)가 유지 요법을 위해 사용된다. 또 다른 예에서, 다클리주맵(Zenapax)이 유도 요법을 위해 사용되고, 저용량 타크롤리무스(Prograf) 및 저용량 시롤리무스(Rapimune)가 유지 요법을 위해 사용된다. 면역억제는 또한, 비제한적으로, 전신 조사(whole body irradiation), 흉선 조사(thymic irradiation), 및 전체 및/또는 부분 비장절제술을 포함하는 비-약물 레지멘을 사용하여 달성될 수 있다. 이들 기술은 하나 이상의 면역억제 약물과 조합하여 사용될 수 있다.

[0367] **항체 치료**

[0368] 전격(fulminant), 초급성(hyperacute), 및/또는 급성(acute) 혈관 거부반응을 회피하는 동종이식편 및 이종이식편 모두는 T 세포 매개 거부반응을 받는다. CD4⁺ 및 CD8⁺ T 림프구는 거부반응에 기여한다. 이들 T 세포는 T 세포에 대한 공여자 항원 제시 세포에 의한 제시를 포함하는 면역 인식의 직접적인 경로를 통해 또는 숙주 항원 제시 세포에 의한 내재된 가용성 공여자 항원의 제시를 포함하는 간접적인 경로를 통해 활성화될 수 있다. CD8⁺ T 세포는 거부반응의 주요 매개체이다. B 세포는 항원 제시, 사이토카인 생산, 및 공동 자극과 같은 기전에 의해 활성화된 항-공여자 CD4⁺ T 세포의 증식, 항-공여자 CD8⁺ T 세포의 생존, 및 T 세포 기억 생성을 촉진한다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 공여자로부터 이식된 세포, 조직 또는 장기에 대한 수용자의 직접 면역 반응, 간접 면역 반응, 또는 둘 모두를 감소시키는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법은 ECDI 처리된 세포(예컨대, 관용화 백신) 및 하나 이상의 생물학적 또는 화학적 물질을 인간에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포는 돼지 세포, 예컨대, 돼지 비장 세포일 수 있다.

[0369] 하나 이상의 생물학적 또는 화학적 물질은 항체일 수 있다. 항체는 항-CD40 또는 항-IL-6R일 수 있다. 항-CD40 항체는 항-CD40 Ab 2C10 항체, 항-CD40 mAb ASKP1240(4D11)(예컨대, 문헌[Watanabe *et al.*, "ASKP1240, a fully human anti-CD40 monoclonal antibody, prolongs pancreatic islet allograft survival in nonhuman primates," *Am J Transplant.* 13(8):1976-88 (2013)]에 기재된 바와 같음), 또는 항-CD40 mAb CFZ533 (문헌 [Corodoba *et al.*, "A Novel, Blocking, Fc-Silent Anti-CD40 Monoclonal Antibody Prolongs Nonhuman Primate Renal Allograft Survival in the Absence of B Cell Depletion," *Am J Transplant.* 15(11):2825-36 (2015)]에 기재된 바와 같음)일 수 있다.

[0370] 이식(예컨대, 이종이식)을 위해 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)를 면역관용화하기 위한 본원에 기재된 방법은 ECDI 처리된 세포, B 세포 고갈 항체, 길항적 항-CD40 항체, mTOR 억제제, 및 TNF-알파 억제제, 및 IL-6 억제제, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상의 생물학적 또는 화학적 물질을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에서 이식 생존을 연장시키기 위한 본원의 방법은 ECDI 처리된 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체, sTNFR, 항-IL-6R 항체, 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 둘 이상의 생물학적 물질을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 본원에 개시된 ECDI 처리된 세포를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 ECDI 처리된 세포는 본원에 개시되어 있다. 상기 방법은 B 세포 고갈 항체, 예를 들어, 리톡시맵을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 길항적 항-CD40 항체, 예를 들어, 인간화된 2C10을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 mTOR 억제제, 예를 들어, 라파마이신을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 TNF-알파 억제제, 예를 들어, sTNFR을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. sTNFR은 또한 토실리주맵 또는 에타너셉트일 수 있다. 상기 방법은 IL-6 억제제, 예를 들어, 항-IL-6R 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 항원 제시 세포(APC) 상의 풍부하지 않은(non-redundant) 에피토프를 표적화하는 항체(예컨대, 단일클론 항체)를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 T 세포 활성화, B 세포 활성화, 수지상 세포 활성화, 또는 이의 임의의 조합을 억제하는 약학 제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0371] 본 개시내용은 또한 하기 중 둘 이상을 포함하는 키트를 제공할 수 있다: 비장 세포; 항-CD40 Ab 2C10 항체; sTNFR; 및 항-IL-6R 항체. 예를 들어, 키트는 비장 세포 및 항-CD40 Ab 2C10 항체를 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포 및 sTNFR을 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 항-CD40 Ab

2C10 항체 및 sTNFR를 포함할 수 있다. 키트는 항-CD40 Ab 2C10 항체 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 sTNFR 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체 및 sTNFR를 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포, sTNFR 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 항-CD40 Ab 2C10 항체, sTNFR 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 비장 세포; 항-CD40 Ab 2C10 항체; sTNFR; 및 항-IL-6R 항체를 포함할 수 있다. 키트는 ECDI 고정화를 위한 시약을 추가로 포함할 수 있다.

[0372] 본원의 방법은 ECDI 처리된 비장 세포와 같은 ECDI 처리된 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포 및 항-CD40 Ab 2C10 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포 및 sTNFR를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포 및 항-IL-6R 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 항-CD40 Ab 2C10 항체 및 sTNFR를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 항-CD40 Ab 2C10 항체 및 항-IL-6R 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체, 및 sTNFR를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체, 및 항-IL-6R을 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포, sTNFR, 및 항-IL-6R 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포, 항-CD40 Ab 2C10 항체, sTNFR, 및 항-IL-6R 항체를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 상기 방법은 ECDI 처리된 비장 세포, 및 항원 제시 세포(APC) 상의 풍부하지 않은(non-redundant) 에피토프를 표적화하는 항체(예컨대, 단일클론 항체)를 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0373] 공여자(예컨대, 이식편 및/또는 관용화 백신 내의 세포에 대한 공여자)는 포유동물일 수 있다. 동종이식편의 공여자는 비제한적으로 만능 줄기 세포를 포함하는, 변형되지 않은 인간 세포, 조직, 및/또는 장기일 수 있다. 이종이식편의 공여자는 비인간 동물, 예컨대 포유동물로부터의 임의의 세포, 조직, 및/또는 장기일 수 있다. 일부 경우, 포유동물은 돼지일 수 있다.

[0374] 본원의 방법은 질환을 가진 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)를 진단하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 질환은, 비제한적으로, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 수술 당뇨병, 낭포성 섬유증 관련 당뇨병, 또는 미토콘드리아 당뇨병을 포함하는 당뇨병이다. 일부 경우, 질환은 유전적 당뇨병 또는 유전적 당뇨병의 하나의 유형일 수 있다.

[0375] 본원의 방법은 수용자에서 공여자 특이적 관용을 유도하기 위해 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전, 후, 및/또는 동안 ECDI 처리된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일 또는 약 -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일에 투여될 수 있다. 일부 경우, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 또는 약 -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전 7일(예컨대 -7일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식과 같은 날(예컨대, 0일)에 투여될 수 있다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 또는 약 100일, 90일, 80일, 70일, 60일, 50일, 40일, 30일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, 항원 결합된 및/또는 에피토프 결합된 세포는, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일 또는 약 100일 내지 50일; 50일 내지 40일; 40일 내지 30일; 30일 내지 20일; 20일 내지 10일; 10일 내지 5일; 7일 내지 1일에 투여될 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리

된 세포는 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 후 1일(예컨대, 1일)에 투여될 수 있다.

[0376] 본원의 방법은 kg 수용자 체중당 적어도 또는 적어도 약 0.25×10^9 개의 ECDI 처리된 세포(예컨대, 공여자 비장 세포)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, kg 수용자 체중당 적어도 또는 적어도 약 1×10^7 , 1×10^8 , 0.25×10^9 , 0.50×10^9 , 0.75×10^9 , 1.00×10^9 , 1.25×10^9 , 1.50×10^9 , 1.75×10^9 또는 2×10^9 개의 ECDI 처리된 세포(예컨대, 공여자 비장 세포) ECDI 처리된 세포가 투여될 수 있다. ECDI 처리된 세포는 또한 비장 B 세포일 수 있다. 본원의 방법은 kg 수용자 체중당 1×10^8 내지 2×10^9 , 예컨대, 1×10^8 내지 2×10^8 , 1×10^8 내지 3×10^8 , 1×10^8 내지 4×10^8 , 1×10^8 내지 5×10^8 , 1×10^8 내지 1×10^9 또는 약 1×10^8 내지 2×10^9 , 예컨대, 1×10^8 내지 2×10^8 , 1×10^8 내지 3×10^8 , 1×10^8 내지 4×10^8 , 1×10^8 내지 5×10^8 , 1×10^8 내지 1×10^9 개의 ECDI 처리된 세포(예컨대, 공여자 비장 세포)를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0377] 공여자 비장 세포는 신중하게 단리될 수 있다. 대안적으로, ECDI 처리된 세포는 생체의에서 확장될 수 있다. 일부 경우, 공여자 비장 세포는 적어도 또는 적어도 약 10%, 예컨대, 25%, CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포를 포함한다. 예를 들어, 공여자 비장 세포는 적어도 또는 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% 또는 60% CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 10% 내지 20%; 20% 내지 30%; 30% 내지 40%; 또는 40% 내지 50%를 포함한다. 일부 경우, 비장 B 세포는 적어도 또는 적어도 약 60%, 예컨대, 90%, CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포를 포함한다. 예를 들어, 비장 B 세포는 적어도 또는 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 60% 내지 70%; 70% 내지 80%; 80% 내지 90%; 또는 90% 내지 95%를 포함한다. 일부 경우, 공여자 비장 세포는 50% 내지 100% 또는 약 50% 내지 100%, 예컨대, 60% 내지 100% 또는 80% 내지 100% 또는 약 60% 내지 100% 또는 80% 내지 100%의 CD21 양성 SLA 클래스 II 양성 B 세포를 포함한다.

[0378] ECDI 처리된 세포는 정맥내로 제공될 수 있다. ECDI 처리된 세포는 정맥내로 주입된다. 일부 경우, ECDI 처리된 세포는 kg 수용자 체중당 적어도 또는 적어도 약 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 40 ml 또는 50 ml의 부피로, 예컨대, 적어도 또는 적어도 약 1 내지 2; 2 내지 3; 3 내지 4; 4 내지 5; 1 내지 5; 5 내지 10; 10 내지 20; 20 내지 30; 30 내지 40; 또는 40 내지 50으로 제공될 수 있다. 예를 들어, ECDI 처리된 세포는 kg 수용자 체중당 7 ml의 부피로 정맥내로 제공된다.

[0379] 본원의 방법은 면역관용화된 수용자(예컨대, 인간 또는 비인간 동물)에게 하나 이상의 공여자 세포를 이식함으로써 질환을 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0380] 상기 방법은 NOD 유사 수용체 패밀리 CARD 도메인 함유 5(NLRC5), 항원 처리 1과 관련된 수송체(TAP1), GGTA1, B4GALNT2, CMAH, C-X-C 모티프 케모카인 10(CXCL10), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 A(MICA), MHC 클래스 I 폴리펩티드 관련 서열 B(MICB), 또는 클래스 II 구조적 복합체 트랜스활성화인자(CIITA)로부터 선택된 하나 이상의 파괴된 유전자를 포함하는 세포를 제공하는 것을 포함할 수 있다. ECDI 처리된 세포는 동일한 공여자로부터 유래될 수 있다. 더욱이, ECDI 처리된 세포는 ICP47, CD46, CD55, CD59, 또는 이의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 전이유전자를 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우, 공여자 세포는 체도 세포일 수 있다. 일부 경우, 하나 이상의 파괴된 유전자는 GGTA1을 포함하지 않는다.

[0381] 길항적 항-CD40 단일클론 항체 2C10은 다른 면역요법(sTNFR, 항-IL-6R, mTOR 억제제, 항-CD20 단일클론 항체를 갖거나 갖지 않음, 및 CTLA4-Ig를 갖거나 갖지 않음)과 조합되어 그리고 공여자 세포자멸성 세포의 정맥내 주입과 함께 또는 없이 제공될 수 있다. 이 치료는 영양류, 예컨대, 원숭이에서 주목할만한 전례가 없는 체도 이종 이식 및 폐지 체도 이종이식편 생존을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 가장 주목할만한 것은, 이식후 21일 또는 약 21일에 외인성 인슐린 및 모든 면역억제의 중단에도 불구하고, 이식된 원숭이에서 우수한 혈당 제어의 유지이다. 예는 적어도 또는 적어도 약 200일 동안 4마리의 원숭이 중 3마리에서 우수한 체도 동종이식편 기능의 유지(공여자 세포자멸성 세포의 투여 없이 2마리 및 공여자 세포자멸성 세포의 투여로 1마리) 및 적어도 또는 적어도 약 100일 동안 1마리의 원숭이 중 1마리에서 우수한 체도 이종이식편 기능의 유지(공여자 세포자멸성 세포의 투여로)를 포함한다.

[0382] 다른 사용 방법은 i) 유전적으로 변형된 이식편의 거부반응의 예방을 위해 항-CD40 단일클론 항체 2C10 또는 유사한 항체의 일시적인 또는 드문 사용, ii) 염증을 표적화하는 다른 면역요법(예컨대, 보체 억제제 및 사이토카인 및 케모카인 억제제, 예컨대 IL-8 억제제 레파락신)과 함께 이식에서 항-CD40 단일클론 항체 2C10 또는 유사

한 항체의 일시적인 또는 드문 사용, 및 기능적 인간 체도 베타 세포와 같은 줄기 세포 유래의 세포 이식편의 예방을 위해 항-CD40 단일클론 항체 2C10 또는 유사한 항체의 사용을 포함한다.

[0383] 본원의 방법은 수용자에서 공여자 특이적 관용을 유도하기 위해 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전, 후, 및/또는 동안 수용자에게 항-CD40 항체의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우, 항-CD40 항체의 제1 용량은, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일 또는 약 -100일, -90일, -80일, -70일, -60일, -50일, -40일, -30일, -20일, -15일, -14일, -13일, -12일, -11일, -10일, -9일, -8일, -7일, -6일, -5일, -4일, -3일, -2일 또는 -1일에 제공될 수 있다. 일부 경우, 항-CD40 항체의 제1 용량은, 0일에 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 대비, -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일 또는 약 -100일 내지 -50일; -50일 내지 -40일; -40일 내지 -30일; -30일 내지 -20일; -20일 내지 -10일; -10일 내지 -5일; -7일 내지 -1일에 제공될 수 있다. 예를 들어, 항-CD40 항체의 제1 용량은 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전 8일(예컨대 -8일)에 제공될 수 있다.

[0384] 항-CD40 항체의 상이한 용량들이 수용자에서 공여자 특이적 관용을 유도하기 위해 공여자 세포, 장기, 및/또는 조직의 이식 전, 후, 및/또는 동안 수용자에게 제공될 수 있다. 일부 경우, 항-CD40 항체의 제1 용량은 kg 수용자 체중당 적어도 또는 적어도 약 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 또는 200 mg의 항-CD40 항체를 포함할 수 있다. 특정한 경우, 항-CD40 항체의 제1 용량은 kg 수용자 체중당 적어도 또는 적어도 약 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg의 항-CD40 항체를 포함할 수 있다. 일부 경우, 항-CD40 항체의 제1 용량은 kg 수용자 체중당 1 mg 내지 200 mg 또는 약 1 mg 내지 200 mg, 예컨대, 20 mg 내지 100 mg; 30 mg 내지 80 mg; 30 mg 내지 70 mg; 40 mg 내지 70 mg; 40 mg 내지 60 mg; 50 mg 내지 70 mg; 또는 60 mg 내지 80 mg 또는 약 20 mg 내지 100 mg; 30 mg 내지 80 mg; 30 mg 내지 70 mg; 40 mg 내지 70 mg; 40 mg 내지 60 mg; 50 mg 내지 70 mg; 또는 60 mg 내지 80 mg의 항-CD40 항체를 포함할 수 있다.

[0385] 도 6은 돼지에서 사이노몰구스 원숭이로의 체도 이종이식에서 이식 거부반응 예방을 위한 예시적인 프로토콜을 나타낸다. 0일(이식일)에 25,000 체도수/kg이 이식된 사이노몰구스 원숭이의 경우, 이식 거부반응 예방을 위한 프로토콜은 사이노몰구스 원숭이에게 -7일 및 1일에 ECDI로 고정된 세포자멸 공여자 비장 세포를 투여하는 것, -8, -1, 7, 14일에 α -CD40(예컨대, 2C10) 50 mg/kg을 투여하는 것, -10, -3, 5, 및 12일에 α -CD20 항체(예컨대, 리투시맵) 20 mg/kg을 투여하는 것, 라파마이신(표적 최저 15-25 ng/mL)을 투여하는 것, sTNFR을 투여하는 것(-7일 및 0일에 1mg/kg, 3, 7, 10, 14, 및 21일에 0.5 mg/kg), 및 -7, 0, 7, 14, 및 21일에 α -IL-6R 항체를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0386] **실시예**

[0387] **실시예 1: 돼지 내 GGTA1, CMAH, NLRC5, B4GALNT2, 및/또는 C3 유전자를 파괴하기 위한 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성**

[0388] 유전적으로 변형된 돼지는 수용자에서 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않는 이식편, 및/또는 수용자에서 면역-관용화를 향상시키는 관용화 백신으로서 세포를 제공할 것이다. 이러한 돼지는 유전적으로 변형되지 않은 카운터파트 동물과 비교하여 MHC 분자(예컨대, MHC I 분자 및/또는 MHC II 분자)를 조절하는 임의의 유전자의 감소된 발현을 가질 것이다. 이러한 유전자의 발현을 감소시키는 것은 MHC 분자의 감소된 발현 및/또는 기능을 야기할 것이다. 이들 유전자는 하기 중 하나 이상일 것이다: MHC I 특이적 인핸서 줌의 성분, MHC I 결합 펩티드의 수송체, 자연 살해 그룹 2D 리간드, CXCR 3 리간드, C3, 및 CIITA. 부가적으로 또는 대안적으로, 이러한 돼지는 인간에서 발현되지 않는 내인성 유전자(예컨대, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2)의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다. 예를 들어, 돼지는 하기 중 하나 이상의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다: NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2. 일부 경우, 돼지는 NLRC5, C3, CXCL10, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2의 감소된 단백질 발현을 포함할 것이다.

[0389] 이 실시예는 CRISPR/cas9 시스템을 사용하여 돼지 내의 GGTA1, CMAH, NLRC5, B4GALNT2, 및/또는 C3 유전자를 파괴하기 위한 플라스미드를 생성하는 예시적인 방법을 보여준다. 상기 플라스미드는 Cas9 DNA 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 동시에 발현한 px330 벡터를 사용하여 생성되었다.

[0390] px330-U6-Chimeric_BB-CBh-hSpCas9(#42230) 플라스미드를 박테리아 천자 배양(stab culture) 포맷으로 Addgene로부터 수득하였다. 천자 배양물을 암피실린을 갖는 예열된 LB 아가 플레이트 상에 스트리킹(streaking)하고 37

℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 단일 콜로니를 선택하고 암피실린을 갖는 액체 LB 밤새 배양물에 접종하였다(미니-프랩(mini-prep)의 경우 5 mL, 또는 맥시-프랩(maxi-prep)의 경우 80-100 mL). 미니 프랩은 제조사의 지침에 따라 퀴아젠(Qiagen) 키트를 사용하여 수행하였다. 플라스미드를 뉴클레아제가 없는 물에서 용리시키고 스톱을 -20℃에서 보관하였다. GGTA1, CMAH, NLRC5, C3, 및 B4GALNT2를 표적화하기 위해 디자인된 올리고뉴클레오티드가 표 6에 나타나 있다. 상기 올리고뉴클레오티드를 IDT에 의해 합성하였다. 도 7A-7E, 8A-8E, 9A-9E, 10A-10E, 및 11A-11E는 GGTA1(즉, px330/Gal2-1)(도 7A-7E), CMAH(즉, px330/CM1F)(도 8A-8E), NLRC5(즉, px330/NL1_First)(도 9A-9E), C3(즉, px330/C3-5)(도 10A-10E), 및 B4GALNT2(즉, px330/B41_second)(도 11A-11E)를 표적화하는 플라스미드를 클로닝하기 위한 클로닝 전략을 나타낸다. 상기 구성된 px330 플라스미드를 표 7에 나타난 시퀀싱 프라이머를 사용하여 시퀀싱에 의해 확인하였다. 올리고뉴클레오티드를 뉴클레아제가 없는 물을 이용하여 100 μM로 재현탁시키고 -20℃ 냉동고에 보관하였다.

[0391] 벡터 소화: px330 벡터를 5 μg px330 스톱, 5 μL 10X FastDigest 반응 완충액, 35 μL 뉴클레아제가 없는 물, 및 5 μL FastDigest BbsI 효소(Cut부위: GAAGAC)를 함유하는 반응 용액에서 소화시켰다. 상기 반응 용액을 37℃에서 15분간 인큐베이션하고, 65℃에서 15분간 열 불활성화시켰다. 벡터를 탈인산화하기 위해, 0.2 μL(2 U; 1 U/1 pmol DNA ends) CIP를 첨가하고, 수득된 혼합물을 37℃에서 60분간 인큐베이션하였다. 선형화된 플라스미드를 퀴아젠(Qiagen) PCR 클린업(Cleanup) 키트를 사용하여 정제하고, 뉴클레아제가 없는 물을 사용하여 용리시키고, 사용시까지 -20℃에서 보관하였다.

[0392] 올리고뉴클레오티드 어닐링 및 인산화: 1 μL 100uM 정방향 올리고뉴클레오티드, 1 μL 100uM 역방향 올리고뉴클레오티드, 1 μL 10X T4 리가아제 완충액, 6 μL 뉴클레아제가 없는 물, 1 μL 폴리뉴클레오티드 키나아제(PNK)를 혼합하여 용액을 제조하였다. 수득된 용액을 하기 프로그램을 진행하는 열 순환기 상에서 인큐베이션하였다: 37℃에서 30분, 95℃에서 5분, 0.1℃/초로 25℃로 하강.

[0393] 라이게이션 반응: 뉴클레아제가 없는 물로 1:250으로 희석된 어닐링된 올리고뉴클레오티드, 2 μL 희석된 어닐링된 올리고뉴클레오티드, 100 ng 선형화된/탈인산화된 px330 벡터, 5 μL 10X T4 리가아제 완충액, 50 μL 최종 부피로 조정하기 위한 뉴클레아제가 없는 물, 및 2.5 μL T4 DNA 리가아제를 혼합하여 용액을 제조하였다. 상기 용액을 실온에서 4시간 동안 인큐베이션한 다음, 65℃에서 10분 동안 열 불활성화시켰다.

[0394] 형질전환: TOP10 E. coli 바이알을 형질전환 전에 15분간 -80℃ 냉동고로부터 얼음 상에서 해동시켰다. 상기 라이게이션 반응 생성물 2 μL를 상기 세포에 첨가하고 튜브를 가볍게 쳐 혼합하였다. 상기 튜브를 얼음에서 5분간 인큐베이션하고, 42℃ 수조에서 30초간 열 충격을 가하고, 열 충격 후 다시 얼음에서 2분간 더 두었다. 상기 형질전환된 세포 50 μL를 암피실린을 갖는 LB 아가 플레이트 상에 도말하고 피펫 팁으로 스프레드(spread)하였다. 상기 플레이트를 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0395] 정확하게 삽입된 올리고뉴클레오티드를 스크리닝하는 콜로니 PCR: 3x 콜로니를 플레이트로부터 선택하고 플레이트의 하부에 1-3으로 표시하였다. 15 μL 10X 표준 Taq 반응 완충액, 3 μL 10mM dNTP 믹스, 0.5 μL 100uM px330-F1 프라이머(표 7에서 서열번호 125), 0.5 μL 100uM px330-R1 프라이머(표 7에서 서열번호 126), 130 μL 뉴클레아제가 없는 물, 및 1 μL 표준 Taq 중합효소를 혼합하여 PCR 반응을 위한 마스터 믹스를 제조하였다. 마스터 믹스를 잠시 불렛싱한 다음, 1-3으로 표시된 3x PCR 튜브에 50 μL를 분취하였다. 피펫 팁을 아가 플레이트 상의 콜로니 #1에 문지른 다음, PCR 튜브 #1에서 위아래로 피펫팅하였다. 각 콜로니에 대해 신선한 팁을 사용하여 스크리닝되는 각 콜로니에 대해 반복하였다. 튜브를 열 순환기에 넣고 하기 프로그램을 진행시켰다: 95℃에서 5분, 95℃에서 30초, 52℃에서 30초, 68℃에서 30초, 30 사이클 동안 사이클 단계 2-4, 68℃에서 5분, 사용시까지 4℃에서 유지. PCR Cleanup를 제조사 프로토콜에 따라 퀴아젠 PCR 클린업 키트를 사용하여 수행하였다. 생성물을 뉴클레아제가 없는 물에서 용리시켰다.

[0396] 시퀀싱을 위한 샘플의 제조: 120 ng PCR 생성물, 6.4 pmol px330-F1 프라이머(1 μL의 6.4 μM 스톱), 및 뉴클레아제가 없는 물을 혼합하여 최종 부피를 12 μL로 조정하여 용액을 제조하였다. 서열 데이터를 얻은 후, 정확한 서열 삽입물을 확인하였다. 정확한 삽입물을 갖는 콜로니의 글리세롤 스톱을 제조하였다. 콜로니 PCR 동안 #1-3으로 표시된 LB 아가 플레이트 상에, 정확하게 삽입된 콜로니를 피펫 팁으로 문질러 배지의 튜브에 분사하여 암피실린을 갖는 5 mL LB 배지에 접종하였다. 액체 배양물을 OD가 1.0 내지 1.4에 도달할 때까지 성장시켰다. 500 μL의 박테리아 배양물을 저온바이알 내의 500 μL의 멸균 50% 글리세롤에 첨가하고 -80℃ 냉동고로 옮길 때까지 즉시 드라이아이스에 두었다.

[0397] 표 6. GGTA1, CMAH, NLRC5, C3, 및 B4GALNT2를 표적화하는 가이드 RNA 구성체를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드

유전자	서열번호	정방향 서열 (5' 에서 3')	서열번호	역방향 서열 (5' 에서 3')
C3	113	acaccgcaaggggatattcgggtttg	114	aaaacaaacccgaatatccccttgcg
B4GALNT2 (옵션1)	115	acaccgtgcttttggctctgagcgtg	116	aaaacacgctcaggacaaaagcacg
B4GALNT2 (옵션2)	117	acaccgtcgatcctcaagatattgag	118	aaaactcaatatcttgaggatcgacg
GGTA1	119	acaccggggagagaagcagaggatgg	120	aaaaccatcctctgcttctctccccg
CMAH	121	acaccgtagaaaaggatgaagaaaag	122	aaaacttttcttcatccttttctacg
NLRC5	123	acaccggcctcagacccacacagag	124	aaaactctgtgtggggtctgaggccg

[0398]

[0399]

표 7. px330 플라스미드를 위한 예시적인 시퀀싱 프라이머

서열번호	정방향 서열 (5' 에서 3')	서열번호	역방향 서열 (5' 에서 3')
125	gccttttgctggccttttgctc	126	cgggccatttacgtaagttagtaacg

[0400]

[0401]

실시예 2: 돼지 내 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성

[0402]

MHC 결손을 갖는 돼지는 수용자에서 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않는 이식편을 제공할 것이다. MHC 기능을 억제하는 외인성 단백질은 돼지에서 발현되어 MHC 결손을 유발할 것이다. 프로젝트에서 본 발명자들의 또 다른 목표는 하나 이상의 단백질의 유비쿼터스 발현을 유도할 유비쿼터스 프로모터의 제어하에 하나 이상의 단백질을 코딩하는 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 삽입하는 것이다. 본 실시예는 이러한 유비쿼터스 프로모터 중 하나인 Rosa26를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성을 보여준다. Rosa26 프로모터는 Rosa26 유전자좌에 있는 유전자의 유비쿼터스 발현을 유도할 것이다. 따라서, Rosa26 유전자좌에 외인성 단백질을 코딩하는 전이유전자를 삽입함으로써 형질전환 돼지가 생성될 것이고, 유전자 생성물이 상기 돼지 내의 모든 세포에서 발현될 것이다. Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드는 Rosa26 유전자좌 내로 전이유전자의 삽입을 용이하게 하는 데 사용될 것이다. 본 실시예는 CRISPR/cas9 시스템을 사용하여 돼지 내 Rosa26 유전자좌를 표적화하기 위한 플라스미드를 생성하는 예시적인 방법을 보여준다. 상기 플라스미드는 Cas9 DNA 엔도뉴클레아제 및 가이드 RNA를 동시에 발현하는 데 사용된 px330 벡터를 사용하여 생성되었다.

[0403]

Rosa26의 시퀀싱:

[0404]

돼지 내의 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 디자인하기 위해, 돼지 내의 Rosa26을 시퀀싱하여 정확한 서열 정보를 제공하였다.

[0405]

프라이머 디자인: 프라이머를 생성하는 데 이용된 Rosa26 참조 서열을 문헌[Kong *et. al.*, *Rosa26 Locus Supports Tissue-Specific Promoter Driving Transgene Expression Specifically in Pig*. PLoS ONE 2014;9(9):e107945, Li *et. al.*, *Rosa26-targeted swine models for stable gene over-expression and Cre-mediated lineage tracing*. Cell Research 2014;24(4):501-504, and Li *et. al.*, *Identification and cloning of the porcine ROSA26 promoter and its role in transgenesis*. Transplantation Technology 2014;2(1)]으로부터 얻었다. 그리고 나서, 상기 참조 서열을 돼지 지놈 데이터베이스(NCBI)를 서치하고 Ensembl 지놈 브라우저를 사용함으로써 확장시켰다. 프라이머 디자인을 용이하게 하기 위해 염기 서열을 4개의 1218 염기쌍 영역으로 분리하였다. 프라이머를 Integrated DNA Technologies의 PrimerQuest Tool을 사용하여 디자인한 다음, 표준 뉴클레오티드 BLAST를 사용하여 서스 스크로파(*Sus scrofa*) 참조 지놈 서열에 대해 서치하여 특이성을 확인하였다. 프라이머 길이를 200-250 염기쌍으로 제한하였다. 프라이머 어닐링 온도는 1000nM의 프라이머 농도 및 Taq DNA 중합효소 키트에 대해 New England Tm Calculator를 사용하여 계산하였다.

[0406]

PCR: PCR을 표준 Taq 완충액(New England Biolabs)과 함께 Taq DNA 중합효소를 사용하여 수행하였다. PCR을 위해 사용되는 DNA 주형을 클로닝된 돼지로부터 단리된 세포로부터 추출하였다. PCR 조건은 95°C, 30초; 50°C, 30초, 51°C 30초, 52°C 30초, 53°C 30초, 54°C 30초, 55°C 30초의 30 사이클; 및 68°C에서 30초간의 연장 단계였다. PCR 생성물을 QIAquick PCR 정제 키트(Qiagen)를 사용하여 정제하였다. 시퀀싱에 사용된 프라이머가 표 8에 열거되어 있다.

[0407] 표 8. Rosa26을 시퀀싱하기 위한 예시적인 PCR 프라이머

서열번호	프라이머명	서열 (5' 에서 3')
127	R26F008	tctgattggctgctgaagtc
128	R26F013	gtagccagcaagtcatgaaatc
129	R26R013	ggagatattgctgaacctca
130	R26F014	tcttgactaccactgcgattg
131	R26R014	gttaggagccagtaatggagtt
132	R26F015	agtgtctctgtctccagtatct
133	R26R015	ttgtaaatagcaatcaactcagt
134	R26F016	tttctgctcaagtcacactga
135	R26R016	caagcaatgacaacaacctgata
136	R26F017	ttgctttctcctgatcccatag
137	R26R017	cagtgctaacttagagcactacc
138	R26F018	cattctcctgaagagctcagaat
139	R26R018	tccattgggctttgtctatactt
140	R26F019	gacaaaggaaattagcagagaacc
141	R26R019	aactggctttcccttgatatt
142	R26F020	ctggctgcagcatcaatc
143	R26R020	gcctctattaattgcctttccc
144	R26F021	ccattcacttcgcatccct
145	R26F005	cgggaagtcgggagcata
146	R26R005	gaggagaagcgccaatc
147	R26F006	ctgcttctcttgtcactgatt
148	R26R006	gcgggagccactttcac
149	R26F008	tctgattggctgctgaagtc

[0408]

150	R26R008	cgagagcaggtagagctagt
151	R26F010	ggagtgcccaataccttta
152	R26R010	cctggactcatttcccatctc
153	R26F011	gggtggagatgggaaatgag
154	R26F012	gctacaccaccaaagtatagca
155	R26R012	tggtggtggaacttatctgattt
156	R26F023	aggggtacacattctcctga
157	R26R023	gacctctgggttccattggg
158	R26F024	caaagcccaatggaaccag
159	R26F025	gaagggctttccaacagt
160	R26F026	gccaagacagggaaaacga
161	R26R026	tgacaactctggtcgtctg
162	R26F028	cagagagcctcggctageta
163	R26R028	aatggctccgtccgtattcc
164	R26F029	gggaagtcgggacatatcg
165	R26R029	cactcccagagctgtaactg
166	R26F030	atggcgtgtttggttggag
167	R26R030	ggagccactttcactgacc
168	R26F031	ggggggtcagtgaaagtgg
169	R26R031	gagggccgtaccaagacc
170	R26F032	ggtcccaaatgagcgaacc
171	R26R032	gggtccgagagcaggtagag
172	R26F033	ccgcctgaaggacgagacta
173	R26R033	cagggcggctcttaggaaaa
174	R26F034	gggagtccgcaataccttt

[0409]

175	R26R034	gaaattgggctcgtcctcgt
176	R26F035	cgaggacgagccaatttct
177	R26R035	agtgaggggacctaaagttt
178	R26F037	actaccactgcatggacc
179	R26R037	aggagccagtaatggagtgt
180	R26F038	cacaactccattactggctcct
181	R26R038	ggaggtagcattccagagg
182	R26F021	ccattcacttcgcatcct
183	R26R021	ttgcagatgattgcttccttc
184	R26F023	agggggtacacattctcctga
185	R26R023	gacctctgggtccattggg
186	R26F025	gaaggggctttccaacagt
187	R26R025	gtggcgatgccccagtatc

[0410]

[0411]

시퀀싱 분석: SnapGene 소프트웨어를 사용하여 DNA 서열을 정렬하였다. DNA 서열 결과를 미네소타 대학의 바이오지놈 센터로부터 받은 후, 이들을 SnapGene 소프트웨어에 업로드하고 분석용 소프트웨어에 의해 정렬하였다. 염기쌍 치환, 결실, 및 삽입을 크로마토그램을 참조하여 결정하고 상이한 프라이머를 사용하여 증폭된 DNA 단편의 서열을 비교하여 확인하였다. 모든 편집 및 확인이 완료되면, 원래의 모 DNA 서열을 정렬된 것으로 대체하여 새로운 DNA 모 서열을 제조하였다(서열번호 188, 도 12에 나타난 지도). Rosa26 서열은 참조 Rosa26 서열과 상이하였다. 예를 들어, 위치 223, 420, 3927, 4029, 및 4066에 염기쌍 치환, 및 위치 2692 및 2693 사이에 염기쌍 결실이 있었다. 뉴클레오티드 치환 및 결실은 이 서열을 독특하게 만든다(도 12). 따라서, 상기 시퀀싱 데이터는 Rosa26 유전자좌를 표적화하는 가이드 RNA를 디자인하기 위한 보다 정확한 서열 정보를 제공하였다.

[0412]

Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 플라스미드의 생성

[0413]

Rosa26을 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 디자인하고 IDT에 의해 합성하였다. 가이드 RNA의 서열이 표 9에 나타나 있다. Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 생성하였다. 도 13A-13E는 Rosa 26을 표적화하는 플라스미드(즉, px330/ROSA 엑손 1)를 클로닝하기 위한 클로닝 전략을 나타낸다(도 13A-13E). 구성된 px330 플라스미드를 표 7에 나타난 시퀀싱 프라이머를 사용하여 시퀀싱에 의해 확인하였다.

[0414]

표 9. Rosa26을 표적화하는 가이드 RNA를 제조하기 위한 예시적인 올리고뉴클레오티드

유전자	서열번호	정방향 서열 (5' 에서 3')	서열번호	역방향 서열 (5' 에서 3')
Rosa26	189	acaccgccggggccgctagagaagg	190	aaaaccttctctaggcgccccggcg

[0415]

[0416]

실시예 3: 돼지 세포 내 Rosa26 유전자좌에 HLA-G1 전이유전자의 삽입

[0417]

전이유전자는 돼지 내 Rosa26 유전자좌 내로 삽입되어 돼지는 모든 세포에서 상기 전이유전자를 발현할 것이다. 본 실시예는 HLA-G1 cDNA를 돼지 세포(예컨대, 돼지 태아 섬유아세포) 내 Rosa26 유전자좌 내로 삽입하는 예시적인 방법을 보여준다. 생성된 세포는 돼지에서 HLA-G1의 유비쿼터스 발현을 유도할 Rosa26 프로모터에 의해 제어되는 HLA-G1을 발현하는 돼지를 생성하는 데 사용될 것이다.

[0418]

GGTA1 또는 Rosa26에 특이적인 1000bp 상동성 아암(arm)을 갖는 HLA-G1 유전자 구성체가 생성되고 PCR 및 시퀀싱에 의해 확인될 것이다. HLA-G1의 cDNA 서열이 표 2에 나타나 있으며, HLA-G의 지놈 서열이 서열번호: 191로서 나타나 있다. HLA-G의 지놈 서열 및 cDNA의 지도가 도 14A-14B에 나타나 있다. 세포 내의 GGTA1 및 Rosa26의 플랭킹 영역이 시퀀싱될 것이다. 구성체에 의한 HLA-G1의 발현이 확인될 것이다. 시퀀싱 및 발현 확인 후, 상기 유전자-표적화 구성체는 전이유전자와 조립되어 상동 도메인 복구 주형을 만들 것이고, 이는 돼지 체세포를 변형하는 데 사용될 것이다. CRISPR/Cas 기술은 플라스미드-발현된 가이드 RNA 올리고를 사용하여 GGTA1 또

는 Rosa26을 표적화하는 데 사용될 것이고, 이는 효율적인 유전자 표적화 및 변형을 가능하게 한다. 가이드 RNA에 의해 생성된 이중 가닥 DNA 절단(breaks)은 전이유전자를 혼입하는 DNA 복구를 유도하는 1000bp 상동성 아암을 갖는 HLA-G1 유전자 구성체의 존재하에 생성될 것이다. 프로모터 서열부터 결정된 열린 해독틀(인트론 영역 제외)까지의 50bp 이내의 삽입 부위는 부가적인 Cas9 발현 플라스미드의 존재하에 전이유전자 발현을 유도하는 PAM 서열 및 프로모터 강도의 존재에 기초하여 시험될 것이다. 형질전환 및 녹아웃 표현형은 유세포분석법(예컨대, 세포질 및 막 표면에서 전이유전자 발현의 검출), 웨스턴 블롯팅, 및 DNA/RNA 시퀀싱에 의해 평가될 것이다.

[0419] 실시예 4: 2개의 가이드 RNA를 동시에 발현하는 플라스미드의 생성

[0420] 2개의 가이드 RNA를 동시에 발현하는 대체 벡터(예컨대, px333)가 단일 유전자의 2개의 영역을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 데 사용될 것이다. CRISPR/cas9 시스템에 의한 단일 유전자의 2개의 영역의 표적화는 DNA가 다시 복구될 때 2개의 절단 부위 사이의 전체 유전자를 제거할 것이다. 2개의 영역을 표적화하는 것은 이중대립 녹아웃을 생성할 확률을 높여, 유전자 내의 하나의 유전자좌만을 표적화하는 것에 비해, 더 우수한 분류, 더 많은 이중대립 결실, 및 전체적으로 음성 유전자형을 갖는 돼지를 생산할 높은 가능성을 초래할 것이다.

[0421] px333 플라스미드 제작에 사용된 올리고뉴클레오티드 쌍은 px330 플라스미드에 사용된 올리고뉴클레오티드와 비교하여, 더 높은 G 함량, 더 낮은 A 함량, 및 가능한 많은 GGGG 사중체(quadruplex)를 함유할 것이다. GGTA1 표적은 거의 전체 GGTA1 유전자에 걸쳐 있을 것이며, 이는 지놈으로부터 전체 유전자를 제거할 것이다. 더욱이, 이 전략을 이용하여 다수의 부위를 표적화하는 것은 전이유전자를 삽입할 때 사용될 것이며, 이는 프로젝트에서 본 발명자들의 또 다른 목표이다.

[0422] 실시예 5: 유전적으로 변형된 돼지를 제조하기 위한 돼지 태아 섬유아세포의 단리, 배양 및 형질감염

[0423] 유전자를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 사용하여 유전적으로 변형된 돼지를 생성하기 위해, px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포 내로 형질감염시켰다. 상기 형질감염된 섬유아세포는 하나 이상의 표적 유전자의 파괴를 유발하는 가이드 RNA를 발현할 것이다. 생성된 섬유아세포를, 예컨대, 체세포 핵 이식에 의해, 유전적으로 변형된 돼지를 제조하는 데 사용하였다. 본 실시예는 돼지 태아 섬유아세포의 단리 및 배양, 및 px330 플라스미드를 이용한 섬유아세포의 형질감염을 보여준다.

[0424] 세포 배양

[0425] 유전적으로 변형된 돼지의 생성에 사용된 태아 섬유아세포 세포주는 하기를 포함하였다: 캐롤라인(Karoline) 태아(체도 단리 후 높은 체도 수율을 제공한 암컷 돼지 ponor P1101로부터 유래됨), 마리 루이즈(Marie Louise) 태아(체도 단리 후 높은 체도 수율을 제공한 암컷 돼지 공여자 P1102로부터 유래됨), 도축장 돼지 #41(수컷; 천연 채장에서 많은 수의 체도를 보였음(매우 높은 디티존(dithizone)(DTZ) 스코어에 의해 평가된 바와 같음)), 도축장 돼지 #53(높은 디티존(dithizone)(DTZ) 스코어에 의해 평가된 바와 같이 천연 채장에서 많은 수의 체도를 보였음).

[0426] 이들 각각의 돼지로부터 얻은 근육 및 피부 조직 샘플을 해부하고 배양하여 섬유아세포 세포로 성장시켰다. 그리고 나서, 상기 세포를 채취하고 체세포 핵 이식(SCNT)에 사용하여 클론을 생산하였다. 다수의 태아(최대 8마리)를 30일에 채취하였다. 태아를 개별적으로 해부하고 150mm 디쉬에 도달하여 태아 섬유아세포 세포로 성장시켰다. 배양 내내, 태아 세포주를 분리하여 보관하고 각 튜브 또는 배양 용기에 태아 번호를 표시하였다. 컨플루언시(confluency)에 도달하면, 세포를 채취하고 액체 질소 냉동 보관을 위해 10% DMSO를 갖는 FBS에서 약 1백만 세포/mL로 다시 냉동시켰다.

[0427] 배양 배지 제조: 5 mL Glutamax, 5 mL pen/strep, 및 25 mL HI-FBS(표준 5% FBS 배지의 경우; 분류된 세포의 경우 10% FBS를 사용)를 DMEM 및 고 글루코스를 포함하고 글루타민 및 페놀 레드 가 없는 500 mL 병에 첨가하였다. 모든 태아 섬유아세포를 회전시키기 위한 원심분리 설정은 4°C에서 0.4 rcf(1600rpm)에서 5분이었다. 세포를 수조에서 37°C로 빠르게 가온하여 액체 질소 보관으로부터 해동시켰다. 상기 해동된 세포를 약 25 mL 신선한, 예열된 배양 배지(DMSO를 충분히 희석하는데 충분함)로 빠르게 옮겼다. 그리고 나서, 세포를 회전시켰다, 상층액을 제거하고, 세포를 계수 또는 도말을 위해 1-5 mL의 신선한 배양 배지에 재현탁시켰다. 세포는 예열된 배지로 3-4일마다 배지 교체를 받았고, TrypLE 익스프레스 해리 시약(TrypLE Express Dissociation Reagent)을 사용하여 90-100% 컨플루언시일 때 계대배양하였다.

[0428] 부착성 섬유아세포의 채취: 배지를 세포로부터 흡인하였다. DPBS를 첨가하여 세포를 세척하였다. 예열된(37°C) TrypLE 익스프레스 시약을 세포에 첨가하였다. 최소량의 시약을 사용하여 세포층을 얇게 덮었다. 세포를 37°C에

서 10분간 인큐베이션하였다. FBS를 함유하는 다량의 배양 배지를 TrypLE 세포 현탁액에 첨가하여 효소를 중화시켰다. 세포 현탁액을 위아래로 피펫팅하여 배양 표면으로부터 모든 세포를 제거하였다. 세포 현탁액을 얼음상에서 15 또는 50 mL 코니컬 튜브로 옮겼다. 모든 세포가 수집되었음을 보장하기 위해 플레이트/플라스크를 현미경하에 확인하였다. 때때로 배지 세척은 남겨진 세포를 수집하는데 도움을 주었다. 세포를 회전시킨 다음, 신선한 배양 배지(계수를 위해 1-5 mL 사이)로 재현탁시켰다. 계수하는 경우, 20 μ L 세포 현탁액을 80 μ L 0.2% 트리판 블루에 첨가하여 세포 현탁액의 1:5 희석물을 제조하였다. 현탁액을 위아래로 피펫팅하여 잘 혼합하였다. 12-14 μ L의 희석물을 혈구계에 첨가하여 4개의 모서리를 계수하였다. 상기 수의 평균을 내었다. 예를 들어, 각 모서리에 대해 20, 24, 22, 22를 계수하면 평균 22가 산출되었다. 이 수에 희석 인자 5를 곱하여 110×10^4 세포/mL를 산출하였다. 상기 수를 소수 둘째 자리를 왼쪽으로 옮겨 10^6 으로 조정하여, 1.10×10^6 세포/mL를 얻었다. 마지막으로, 상기 수에 원래의 샘플을 몇 mL 얻었는지 곱하여 세포의 총 수를 얻었다.

[0429] 태아 섬유아세포의 형질감염

[0430] 본 실험은 태아 섬유아세포를 형질감염시키는 것이었다. 체세포 핵 이식 기술을 사용하여 유전적으로 변형된 동물을 생성하기 위해 형질감염된 태아 섬유아세포를 사용하였다.

[0431] 형질감염을 위해 사용된 GFP 플라스미드(pSpCas9(BB)-2A-GFP)는, GFP 발현 영역을 함유하였다는 점을 제외하면, px330 플라스미드의 정확한 복제본이었다.

[0432] GFP 형질감염된 대조군 세포: 형질감염은 인비트로젠(Invitrogen)사의 네온 형질감염 시스템(Neon Transfection System)을 사용하여 수행하였다. 키트는 10 μ L 및 100 μ L 팁 크기로 제공되었다. 실험 1일 또는 2일 전, 실험 크기 및 원하는 세포 수 및 밀도에 따라 세포를 적절한 배양 용기에 도말하였다. 형질감염일에 약 80% 컨플루언스(confluence)가 달성되었다.

[0433] 실험일에, 네온 모듈 및 피펫 스탠드를 바이오후드에 설치하였다. 네온 튜브를 피펫 스탠드에 넣고, 3 mL의 완충액 E(네온 키트)를 네온 튜브에 첨가하였다. 상기 모듈을 켜고 원하는 설정(태아 돼지 섬유아세포의 경우: 1300 V, 30 ms, 1 펄스)으로 조정하였다. 세포를 TrypLE를 사용하여 채집하고 계수하여 실험 설정을 결정하였다. 필요한 양의 세포를 새로운 튜브로 옮기고, 나머지 세포를 재도말하였다. 세포를 계수한 후 회전시키고, PBS에 재현탁하여 세척하였다. 세포를 회전시키고, 세포의 수 및 팁 크기에 대해 표 10에 따라 완충액 R(네온 키트)에 재현탁시켰다.

[0434] 표 10. 예시적인 네온[®] 플레이트 포맷, 부피, 및 추천 키트

포맷	세포 유형	DNA (μg)	siRNA (nM)	네온 [®] 팁	도말 매지 부피	세포수	완충액 R 또는 완충액 T
96-웰	부착성	0.25-0.5	10-200	10 μL	100 μL	1-2 x 10 ⁴	10 μL/웰
	현탁액	0.5-1		10 μL		2-5 x 10 ⁴	10 μL/웰
48-웰	부착성	0.25-1	10-200	10 μL	250 μL	2.5-5 x 10 ⁴	10 μL/웰
	현탁액	0.5-2		10 μL		5-12.5 x 10 ⁴	10 μL/웰
24-웰	부착성	0.5-2	10-200	10 μL	500 μL	0.5-1 x 10 ⁵	10 μL/웰
	현탁액	0.5-3		10 μL		1-2.5 x 10 ⁵	10 μL/웰
12-웰	부착성	0.5-3	10-200	10 μL	1 mL	1-2 x 10 ⁵	10 μL/웰
	현탁액	0.5-3		10 μL		2-5 x 10 ⁵	10 μL/웰
6-웰	부착성	0.5-3 (10 μL) 5-30 (100 μL)	10-200	10 μL/100 μL	2 mL	2-4 x 10 ⁵	10 μL 또는 100 μL/웰
	현탁액	0.5-3 (10 μL) 5-30 (100 μL)		10 μL/100 μL		0.4-1 x 10 ⁶	10 μL 또는 100 μL/웰
60 mm	부착성	5-30	10-200	100 μL	5 mL	0.5-1 x 10 ⁶	100 μL/웰
	현탁액	5-30		100 μL		1-2.5 x 10 ⁶	100 μL/웰
10 cm	부착성	5-30	10-200	100 μL	10 mL	1-2 x 10 ⁶	100 μL/웰
	현탁액	5-30		100 μL		2-5 x 10 ⁶	100 μL/웰

[0435]

[0436]

표 10에 따른 적절한 양의 DNA를 세포 현탁액에 첨가하고 위아래로 피펫팅하여 혼합하였다. 네온 팁을 키트로부터 네온 피펫에 적용하여 세포 현탁액의 부피를 네온 팁 내로 흡인하였다. 네온 팁이 완충액 E에 잠기도록 피펫을 피펫 스탠드 내의 네온 튜브에 넣었다. "완료" 메시지가 나올 때까지 모듈 인터페이스에서 시작을 눌렀다. 피펫을 피펫 스탠드에 꺼내어 표 10에 따라 적절한 크기의 웰 내에 항생제가 없는 예열된 배양 배지의 부피 내로 세포 현탁액을 분출하였다.

[0437]

상기 단계를 전체 세포 현탁액이 사용될 때까지 반복하였다. 네온 팁을 2 형질감염마다 교체하였고, 네온 튜브를 10 형질감염마다 교체하였다. 세포를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 배지를 항생제를 함유하는 정상 배양 배지로 교체하였다. 생성된 세포를 약 5일간 배양하여 Cas9 절단, 유전자 킥아웃 후 표면 단백질의 완전한 재순환, 및 분류 전 적절한 세포 분열을 허용하였다. GFP 플라스미드로 형질감염된 세포를 도 15에 나타내었다.

[0438]

실시예 6: RNA 중합효소를 사용하여 px330 플라스미드에 의한 가이드 RNA 생산의 검증

[0439]

px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포에 형질감염시킨 후, px330 플라스미드에 의한 가이드 RNA의 발현을 RNA 중합효소를 사용하여 검증할 것이다.

[0440]

px330 플라스미드에 의한 가이드 RNA 생산은 RNA 중합효소에 의해 정확하게 구성된 플라스미드의 시험관내 전사에 의해 확인될 것이다. 상기 실험은 표적 영역의 PCR을 통해 도입된 프로모터를 갖는 T7 RNA 중합효소를 사용할 것이다. T7 RNA 중합효소에 의한 sgRNA의 생산은 플라스미드가 전사되고 sgRNA가 세포 내에 존재한다는 것을 가리킬 것이다. 반응 생성물(예컨대, sgRNA) 크기의 겔 확인은 RNA 중합효소에 의한 sgRNA 전사를 확인하는 데

사용될 것이다.

- [0441] **실시예 7: GGTA1 유전자에 대한 형광 제자리 혼성화(FISH)**
- [0442] CRISPR/cas9에 의한 유전자 파괴를 세포에서 FISH를 사용하여 확인하였다. 본 실시예는 형광 제자리 혼성화(FISH)를 사용하여 GGTA1 유전자를 검출하는 예시적인 방법을 보여준다. 본원의 방법은 동물(예컨대, GGTA1 녹아웃된 동물)로부터의 세포에서 GGTA1 유전자의 존재 또는 부재를 확인하는 데 사용되었다.
- [0443] FISH 프로브의 제조: GGTA1 DNA를 인비트로젠 퓨어링크(Invitrogen PureLink) 키트를 사용하여 RP-44 돼지 BAC 클론(RP44-324B21)으로부터 추출하였다. DNA를 Orange - 552 dUTP(Enzo Life Science)를 사용한 Nick 번역 반응(Nick Translation Kit - Abbott Molecular)에 의해 표지하였다. Nick 번역된 단편의 크기를 1% TBE 겔 상에서 전기영동에 의해 확인하였다. 표지된 DNA를 COT-1 DNA, 연어 정자 DNA, 아세트산 나트륨 및 95% 에탄올에서 침전시킨 다음, 건조시키고, 50% 포름아미드 혼성화 완충액에 재현탁시켰다.
- [0444] FISH 프로브의 혼성화: 돼지 섬유아세포(15AS27)로부터의 프로브/혼성화 완충액 믹스 및 세포유전학 슬라이드를 변성시켰다. 상기 프로브를 상기 슬라이드에 적용하고, 상기 슬라이드를 가슴 챔버에서 37°C에서 24시간 동안 혼성화시켰다. 사용된 프로브가 서열번호: 192로서 나타나 있다.
- [0445] FISH 검출, 시각화 및 이미지 캡처: 혼성화 후, FISH 슬라이드를 2xSSC 용액에서 72°C에서 15초간 세척하고, DAPI 염색으로 반대염색하였다. 형광 신호를 DAPI 및 FITC 필터 세트를 이용하여 올림푸스 BX61 현미경 워크스테이션(Applied Spectral Imaging, Vista, CA) 상에서 시각화하였다. FISH 이미지를 간섭계-기반 CCD cooled 카메라(ASI) 및 FISHView ASI 소프트웨어를 사용하여 캡처하였다. FISH 이미지가 도 16에 나타나 있다.
- [0446] **실시예 8: Cas9/가이드 RNA-매개된 GGTA1 녹아웃을 갖는 세포의 표현형 선택**
- [0447] Cas9/가이드 RNA 시스템에 의한 GGTA1 유전자의 파괴를 GGTA1 유전자 생성물을 표지함으로써 확인하였다. GGTA1 녹아웃은 녹아웃 실험에서 표현형 분류를 위한 마커로서 사용될 것이다. GGTA1 유전자는, 만약 녹아웃되는 경우, 세포의 표면 상에 존재하지 않는 당단백질을 코팅할 돼지 세포의 표면 상에서 발견되는 당단백질을 코딩하였다. GGTA1 음성 세포를 분류하는 데 사용된 렉틴은 이소렉틴 GS-IB₄ 바이오틴-XX 접합체였고, 이는 말단 알파-D-갈락토실 잔기에 선택적으로 결합하였다.
- [0448] 돼지 태아 섬유아세포 세포를 GGTA1을 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드로 형질감염시켰다(실시예 1에서 생성됨).
- [0449] 형질감염 후 음성 세포를 선택하기 위해, 세포를 약 5일간 성장시켜 이들의 표면 단백질을 재생시켰다. 그리고 나서, 세포를 채집하고, IB₄ 렉틴으로 표지하였다. 그리고 나서, 세포를 세포 표면 상의 바이오틴-접합된 렉틴과 매우 강하게 결합된 스트렙타비딘 꼬리를 가진 2.9 마이크로미터 초자성 비드인 DynaBeads 바이오틴 결합체(Biotin-Binder)로 코팅하였다. 자석에 놓여지면, 표면에 렉틴/비드가 결합된 "양성" 세포는 튜브의 측면에 달라붙는 반면, "음성" 세포는 어느 비드와도 결합하지 않고 쉽게 분리되도록 현탁액에 부유된 상태로 남아 있었다.
- [0450] 구체적으로, 세포를 TrypLE 프로토콜을 사용하여 플레이트로부터 채취하고 단일 튜브 내로 수집하였다. 세포를 회전시키고 1 mL의 분류 배지(DMEM, 보충제 없음)에 재현탁시켜 계수하였다. 1000만개 미만의 세포인 경우, 세포를 회전시키고 상층액을 버렸다. 개별 튜브에서, IB₄ 렉틴(1 µg/µL)을 1 mL의 분류 배지(최종 농도 5 µg/mL)에 5 µL씩 희석하였다. 세포 펠렛을 1 mL의 희석된 렉틴으로 재현탁시켰다. 상기 세포 현탁액을 몇 분마다 서서히 휘저으면서, 얼음 위에서 약 15-20분간 인큐베이션하였다.
- [0451] 인큐베이션 동안 바이오틴 비드를 준비하였다. 한 병의 비드를 30초간 볼텍싱하였다. 20 µL 비드/1M 세포를 15 mL 코니컬 튜브 내의 5 mL의 분류 배지에 첨가하였다. 튜브를 볼텍싱하고, DynaMag-15 자석에 넣고 3분간 그대로 두었다. 배지를 제거하였다. 1 mL의 신선한 분류 배지를 첨가하고, 튜브를 볼텍싱하여 비드를 세척하였다. 세척된 비드를 사용시까지 얼음 위에 두었다.
- [0452] 세포 인큐베이션 후, 세포 현탁액의 부피를 분류 배지를 이용하여 15 mL로 조정하여 렉틴을 희석하였다. 세포를 회전시키고 1 mL의 세척된 바이오틴 비드로 재현탁시켰다. 상기 현탁액을 125 rpm으로 교반 인큐베이터에서 30분간 얼음상에서 인큐베이션하였다. 세포 현탁액을 교반 인큐베이터에서 꺼내어 검사하였다. 작은 응집체가 관찰될 수 있었다.
- [0453] 5 mL의 분류 배지를 세포 현탁액에 첨가하고, 튜브를 DynaMag-15에 3분간 두었다. "음성" 세포의 첫 분류를 수집하고 새로운 15 mL 코니컬 튜브로 옮겼다. 또 다른 5 mL 분류 배지를 첨가하여 여전히 자석 위에 있는 "양성"

튜브를 세척하였다. 상기 자석을 여러 번 뒤집어 세포 현탁액을 다시 혼합하였다. 튜브를 3분간 두어 세포를 분리하였다. 그 후, 두 번째 "음성" 분획을 제거하여 첫 번째 분획과 조합하였다. 10 mL 분류 배지를 "양성" 튜브에 첨가하였다. 튜브를 자석으로부터 제거하고, 사용시까지 얼음 배스에 두었다.

[0454] "음성" 분획의 튜브를 자석 위에 두어 2차 분리하고 첫 번째 튜브로부터 넘어왔을 수 있는 임의의 비드 결합된 세포를 제거하였다. 튜브를 4분간 자석 위에 유지시켰다. 세포를 피펫팅에 의해 자석으로부터 떼어내고 새로운 15 mL 코니컬 튜브로 옮겼다. 원래의 "양성" 튜브 및 이중 분류된 "음성" 튜브를 비교하고, 그들 내의 세포를 회전시켰다. "양성" 펠렛은 검고 녹슨 적색으로 보였다. "음성" 펠렛은 보이지 않거나, 희색으로 보였다.

[0455] 각각의 펠렛을 1 mL의 신선한 배양 배지(10% FBS)에 재현탁시키고 24-웰 플레이트 상의 각각의 웰에 도말하였다. 상기 웰을 현미경하에 검사하고, 필요한 경우 더 많은 웰로 희석하였다. 상기 세포를 37°C에서 배양하였다. 유전적으로 변형된 세포, 즉, 표지되지 않은 세포는 자석에 의해 음성적으로 선택되었다(도 17A). 유전적으로 변형되지 않은 세포, 즉, 표지된 세포는 세포 표면 상에 철 비드를 축적하였다(도 17B).

[0456] **실시예 9: GGTA1/CMAH/NLRC5 삼중 녹아웃(triple knockout) 돼지의 제조**

[0457] 본 실시예는 삼중 녹아웃 돼지를 생성하는 예시적인 방법을 보여준다. 삼중 녹아웃 돼지는 하기 중 3개의 감소된 단백질 발현을 가질 수 있다: NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2. 이러한 삼중 녹아웃 돼지 중 하나는 CRISPR/cas9 시스템을 사용한 GGTA1/CMAH/NLRC5 삼중 녹아웃 돼지였다. 상기 돼지는 이식용 체도를 제공하였다. 파괴된 GGTA1/CMAH/NLRC5를 갖는 돼지 체도는 MHC 클래스 I 결핍을 가지고 있었고, 수용자에게 이식될 때 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않을 것이다.

[0458] 태아 섬유아세포의 형질감염

[0459] 실시예 1에서 생성된 GGTA1, CMAH, 및 NLRC5를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포에서 절개하였다. 돼지 태아 섬유아세포를 5-10% 혈청, 글루타민 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM에서 배양하였다. 상기 섬유아세포를 제조사의 지침에 따라 리포펙타민 3000 시스템(Life Technologies, Grand Island, NY)을 사용하여 GGTA1, CMAH 또는 NLRC5 유전자를 표적화하는 Cas9 및 sgRNA를 발현하는 2개 또는 3개의 플라스미드로 공동-형질감염시켰다.

[0460] GGTA1 KO 세포의 반대 선택

[0461] 형질감염 후 4일에, 형질감염된 세포를 채집하고 이소렉틴 B4(1B4)-바이오틴으로 표지하였다. αGal을 발현하는 세포를 바이오틴 접합된 IB4로 표지하고 자기장에서 스트렙타비딘 코팅된 Dynabead(Life Technologies)에 의해 고갈시켰다. αGal 결핍 세포를 상층액으로부터 선택하였다. 상기 세포를 현미경에 의해 조사하였다. 분류 후 결합된 비드가 없거나 매우 적은 결합된 비드를 함유하는 세포를 음성 세포로서 확인하였다.

[0462] CRISPR/Cas9 표적화된 GGTA1, CMAH 및 NLRC5 유전자의 DNA 시퀀싱 분석

[0463] IB4 반대 선택된 세포 및 클로닝된 돼지 태아로부터의 지놈 DNA를 퀴아젠 DNeasy Miniprep 키트를 사용하여 추출하였다. PCR을 표 11에 나타낸 바와 같은 GGTA1, CMAH 및 NLRC5 특이적 프라이머쌍을 이용하여 수행하였다. DNA 증합효소, dNTPack(New England Biolabs)을 사용하였고, GGTA1에 대한 PCR 조건은 상기 프라이머에 이상적인 어닐링 및 펠딩 온도에 기초하였다. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고, 퀴아젠 겔 추출 키트에 의해 정제하고 표 7에 나타낸 특이적 시퀀싱 프라이머를 이용한 생거 방법(DNA Sequencing Core Facility, University of Minnesota)에 의해 시퀀싱하였다. 도 18A-18C는 PCR 생성물의 서열 및 아가로스 겔을 나타낸다.

[0464] **표 11. 유전적으로 변형된 세포 및 동물로부터의 지놈 DNA를 증폭하기 위한 예시적인 PCR 프라이머**

유전자	서열번호	정방향 서열 (5' 에서 3')	서열번호	역방향 서열 (5' 에서 3')
GGTA1	193	cttcgtgaaccgctgtttatt	194	gactggaggactttgtcttctt
CMAH	195	tgagttccttacgtggaatgtg	196	tcttcaggagatctgggttct
NLRC5	197	ctgctctgcaaacactcaga	198	tcagcagcagtacctcca

[0465] 체세포 핵 이식(SCNT)

[0467] 전체가 참고로 본원에 통합된 문헌[Whitworth et al. *Biology of Reproduction* 91(3):78, 1-13, (2014)]에 기재된 바와 같이 SCNT를 수행하였다. SCNT를 시험관내에서 성숙된 난모세포(DeSoto Biosciences Inc., St.

Seymour, TN)를 사용하여 수행하였다. 0.1% 히알루로니다제에서 피펫팅하여 난모세포로부터 난구 세포를 제거하였다. 정상 형태 및 가시적인 극체(polar body)를 갖는 난모세포만을 SCNT를 위해 선택하였다. 난모세포를 5 µg/mL 비스벤즈이미드 및 7.5 µg/mL 사이토칼라신 B를 함유하는 조작 배지(5% FBS를 갖는 무칼슘 NCSU-23)에서 15분간 인큐베이션하였다. 난모세포를 제1 극체 및 중기 II 판을 제거함으로써 제핵하였다. 단일 세포를 각 제핵된 난모세포 내로 주사하고, 융합하고, 280mM 만니톨, 0.1 mM CaCl₂, 및 0.05 mM MgCl₂에서 50 µsec 동안 180 V의 2개의 DC 펄스(BTX 세포 전기천공기, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA)에 의해 동시에 활성화시켰다. 활성화된 배아를 0.4% 소 혈청 알부민(BSA)을 갖는 NCSU-23 배지에 다시 넣고 1시간 미만 동안 가슴된 분위기에서 38.5 °C, 5% CO₂에서 배양하고, 대리 돼지에게 이식하였다.

[0468] **실시예 10: ICP47 전이유전자를 발현하는 NLRC5 녹아웃 비인간 동물의 제조**

[0469] 본 실시예는 하나 이상의 내인성 유전자의 감소된 발현을 갖고 동시에 하나 이상의 전이유전자를 발현하는 유전적으로 변형된 비인간 동물(예컨대, 돼지)을 생성하기 위한 예시적인 방법을 나타낸다. 그러한 유전적으로 변형된 비인간 동물(예컨대, 돼지)을 생성하는 것은 NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2 중 하나 이상의 감소된 발현을 가지며, 동시에 하나 이상의 ICP47, CD46, CD55, CD59 HLA-E, HLA-G(예컨대, HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4, HLA-G5, HLA-G6, 또는 HLA-G7), L2, Spi9, 갈락틴-9 CD47, B2M, PD-L1, 및/또는 PD-L2를 발현할 것이다. 이러한 동물 중 하나는 파괴된 NLRC5 유전자를 가지며 동시에 ICP47을 코딩하는 전이유전자를 과발현할 것이다. NLRC5 파괴 및 ICP47 발현은 MHC-1 조립 및 기능을 억제할 것이다. 따라서, 유전적으로 변형된 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터의 세포, 조직, 및/또는 장기는 수용자에게 이식될 때 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않을 것이다.

[0470] Rosa26 프로모터의 클로닝

[0471] Rosa26 프로모터 서열은 참조로서 마우스 Rosa26 프로모터 서열 및 인간 Rosa26 프로모터 서열을 사용하여 지놈 데이터베이스(NCBI)를 서치함으로써 수득될 것이다. Rosa26의 비인간 동물의 형태가 수득될 것이다. 프라이머는 주형으로서 비인간 동물의(예컨대, 가축용 돼지의) 지놈 DNA를 사용한 PCR에 의해 잠재적인 Rosa26 프로모터(예컨대, 돼지 Rosa26 프로모터)를 갖는 DNA 단편을 증폭하도록 디자인될 것이다. AscI 및 MluI 부위가 정방향 및 역방향 프라이머의 5'에 각각 부가될 것이다. Pwo SuperYield DNA 중합효소(Roche, Indianapolis, IN)가 사용될 것이고 PCR 조건은 다음과 같을 것이다: 94°C, 2분; 94°C, 15초, 55°C, 30초; 15사이클 동안 72°C 4분; 94°C, 15초, 55°C, 30초; 25사이클 동안 각 사이클에 부가된 72°C 4분 및 5초; 및 72°C 8분간의 최종 연장 단계. 이후 PCR 생성물은 pCR-XL-TOPO 벡터(Invitrogen, Carlsbad, CA) 내로 클로닝되어 pCR-XL-Rosa26을 생성할 것이다. 비인간 동물의 Rosa 프로모터(예컨대, 돼지 Rosa26 프로모터)는 디자인된 프라이머를 사용하여 시퀀싱될 것이다.

[0472] 형질전환 벡터의 제작

[0473] pEGFP-N1(Clontech, Palo Alto, CA)의 CMV 프로모터 및 다중 클로닝 부위(MCS)는 링커 AseI-NruI-AscI-SalI-MluI-PvuI-BamHI에 의해 대체될 것이다. 잠재적인 비인간 동물(예컨대, 돼지)의 Rosa26 프로모터를 함유하는 3.9 kb 단편이 AscI 및 MluI 소화를 이용하여 pCR-XL-Rosa26로부터 절개될 것이고 프로모터가 없는 pEGFP-N1에 AscI 및 MluI 부위 사이에 삽입되어, 플라스미드 pRosa26-EGFP를 생성할 것이다. 인간 ICP47 cDNA가 플라스미드 내의 EGFP를 대체하기 위해 클론될 것이다. 대조군 벡터는 ICP47 cDNA를 EcoRI 부위에 있는 컷과 MHC 클래스 I H-2K^b 프로모터의 다운스트림에 클로닝하여 플라스미드 pH-2K^b-ICP47를 생성함으로써 제작될 것이다.

[0474] 일시적인 형질감염

[0475] 실시예 1 또는 실시예 2의 방법에 의해 제조된 NLRC5 녹아웃 비인간 동물(예컨대, 돼지)로부터의 NLRC5 KO 태아 섬유아세포 세포가 수득될 것이다. Rosa26, H-2K^b, 및 CMV 간의 프로모터 강도를 비교하기 위해, 태아 섬유아세포 세포는 제조사의 지침에 따라 NeonTM 형질감염 시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 pRosa26-ICP47, pH-2K^b-ICP47 및 pEGFP-N1로 형질감염될 것이다. 3X10⁵개의 세포가 1.5 µg의 각 DNA와 각각 혼합되고, 1300V, 30 ms, 1 펄스에서 전기천공될 것이다. 그리고 나서, 세포는 5% CO₂ 및 10% O₂로 37°C에서 배양될 것이다. 48시간 후, 세포는 채집되고 ICP47 발현이 웨스턴 블롯 및/또는 유세포분석법에 의해 조사될 것이다. 형질감염되지 않은 태아 섬유아세포는 대조군으로서 사용될 것이다.

- [0476] EGFP 안정한 세포주의 확립
- [0477] 80-90% 컨플루언스(confluence)의 NLRC5 KO 태아 섬유아세포는 트립신으로 채집되고, 칼슘 및 마그네슘이 없는 DPBS(Invitrogen, Carlsbad, CA)로 세척될 것이다. pRosa26-ICP47은 Asc I 소화에 의해 선형화될 것이다. 형질 감염은 NeonTM 형질감염 시스템(Invitrogen)을 사용하여 수행될 것이다. 요약하면, 10⁶개의 세포가 120 μl의 R 완충액에 현탁되고 2 μg의 선형화된 DNA가 첨가될 것이다. 세포는 1300V, 30 ms, 1 펄스에서 전기천공되고, 항생제가 없는 배양 배지에서 콜라겐 I 코팅된 플레이트(BD) 상에 도말될 것이다. 48시간 후, 배양 배지는 100 μg/ml의 G418(Invitrogen)을 함유하는 선택 배지로 대체될 것이다. G418 선택 10일 후, ICP47 양성 세포가 흐름 분류(flow sorting)에 의해 단리될 것이다. 상기 선택된 세포는 확장될 것이고, ICP47 양성 세포를 정제하고 농축하기 위해 제2 흐름 분류가 수행될 것이다.
- [0478] 체세포 핵 이식
- [0479] SCNT는 시험관내 성숙된 난모세포(DeSoto Biosciences Inc. St Seymour, TN. 및 Minitub of America, Mount Horeb, WI.)를 사용하여 수행될 것이다. 난구 세포는 0.1% 히알루로니다제에서 피펫팅에 의해 난모세포로부터 제거될 것이다. 정상적인 형태 및 가시적인 극체(polar body)를 갖는 난모세포만이 클로닝을 위해 선택될 것이다. 난모세포는 5 mg/mL 비스벤즈이미드 및 7.5 mg/mL 사이토칼라신 B를 함유하는 조작 배지(5% FBS를 갖는 무칼슘 NCSU-23)에서 15분간 인큐베이션될 것이다. 이 인큐베이션 기간 이후, 난모세포는 제1 극체 및 중기 II 판을 제거함으로써 채취될 것이고, 하나의 단일 세포가 각 채취된 난모세포 내로 주사될 것이다. 전기 융합은 BTX 세포 전기천공기(Harvard Apparatus, Holliston, MA)를 이용하여 유도될 것이다. 커플은 280 mM 만니톨, 0.001 mM CaCl₂, 및 0.05 mM MgCl₂에서 50 ms 동안 140 V의 2개의 DC 펄스에 노출될 것이다. 1시간 후, 재구성된 난모세포는 280 mM 만니톨, 0.1 mM CaCl₂, 및 0.05 mM MgCl₂에서 60 ms 동안 120 V의 2개의 DC 펄스에 의해 활성화될 것이다. 활성화 후, 난모세포는 0.4% 소 혈청 알부민 BSA를 갖는 NCSU-23 배지에 다시 놓여지고 수용자에게 이식되기 전에 1시간 미만 동안 가습 분위기에서 38.5°C, 5% CO₂에서 배양될 것이다. 수용자는 발정 첫날에 동기화된 비인간 동물(예컨대, 서양 돼지)일 것이다.
- [0480] ICP47 형질전환 태아의 유전형분석
- [0481] 임신은 35일에 종료되고 태아가 채취될 것이다. 지놈 DNA는 DNeasy 혈액 & 조직 키트(Qiagen)를 사용하여 추출될 것이다. PCR 프라이머는 지놈 내의 ICP47 cDNA 서열을 검출하도록 디자인될 것이다. 20 μl의 반응 혼합물은 10 μl의 2 x Go-Taq Green 마스터 믹스(Promega, Madison, WI), 5 pmol의 각 프라이머, 및 50 ng의 지놈 DNA를 함유하였다. PCR은 ICP47 삽입물의 존재 또는 부재를 검출하기 위해 수행될 것이다. 정상 세포로부터 추출된 지놈 DNA는 음성 대조군으로서 사용될 것이다.
- [0482] **실시예 11: Cas9를 코딩하는 RNA 및 가이드 RNA의 주사에 의한 NLRC5 녹아웃 비인간 동물의 제조**
- [0483] CRISPR/cas를 사용하여 유전자를 표적화하는 대안적인 접근법은 Cas9를 코딩하는 RNA 분자 및 가이드 RNA(예컨대, 단일 가이드 RNA(sgRNA))를 세포 내로 직접 주사하여 CRISPR/cas9 시스템에 의해 유전자를 파괴하는 것일 것이다. 본 실시예는 Cas9를 코딩하는 RNA 및 단일 가이드 RNA(sgRNA)의 주사에 의해 비인간 동물(예컨대, 돼지)에서 NLRC5를 파괴하는 예시적인 방법을 보여준다.
- [0484] NLRC 유전자를 표적화하는 sgRNA가 디자인되고 합성될 것이다. Cas9 코딩 플라스미드를 제작하기 위해, Cas9 코딩 서열이 합성된 다음 Cas9의 시험관내 전사를 위해 T7 프로모터를 갖는 pEASY-T1 벡터 내로 클로닝될 것이다. SV40 폴리아데닐화 신호는 Cas9 카세트의 3' 말단에 있을 것이고, 독특한 HindIII 제한 부위는 선형화를 위해 SV40 신호의 밖에 있을 것이다. sgRNA 스캐폴드를 함유하는 T7 프로모터가 또한 배열되고, 프로모터가 없는 pUC19 벡터 내로 클론될 것이다. 2개의 BsaI 제한 부위가 스페이서 삽입을 위해 사용될 것이며, 상기 플라스미드는 시험관내 전사를 위해 PsiI에 의해 선형화될 것이다. 표적화 벡터 제작을 위해, 부위 특이적 20 nt 스페이서가 합성되고 BsaI 제한 부위 사이의 T7-sgRNA 스캐폴드 내로 클론될 것이다.
- [0485] Cas9 mRNA를 제조하기 위해, T7-Cas9 발현 플라스미드는 HindIII에 의해 선형화되고, DNA Clean & ConcentratorTM-5(ZYMO Research)를 사용하여 정제될 것이다.
- [0486] sgRNA를 제조하기 위해, sgRNA 벡터는 PsiI에 의해 선형화되고 DNA Clean & ConcentratorTM-5(ZYMO Research)를 사용하여 정제될 것이다.
- [0487] 선형화된 플라스미드 모두는 제조사의 지침에 따라 T7 High Yield RNA 합성 키트(NEB)에 의해 시험관내에서 전

사될 것이다. Cas9 mRNA를 합성하기 위해, m7G(5')G RNA Cap Structure Analog(NEB)가 부가적으로 첨가되어 상기 전사된 mRNA를 안정화시킬 것이다. 제조된 RNA는 MicroElute RNA Clean-Up 키트(Omega)를 사용하여 정제되고 DEPC 물에서 회수될 것이다.

- [0488] 비인간 동물, 예컨대, 바마(Bama) 미니돼지로부터의 접합자는 수정 다음에 수집되고, 조작 배지로 옮겨지고 2-10 p1의 125 ng/ μ l Cas9 mRNA 및 12.5 ng/ μ l sgRNA의 단일 세포질 미세주사를 받을 것이다. 대안적으로, 비인간 동물의 수정된 난모세포가 수집될 것이다. Cas9 및 sgRNA는 수정된 난모세포 내로 주사되어 유전적으로 변형된 새끼를 생성할 것이다. RNA 주사 후 비인간 동물(예컨대, 돼지) 배아의 생존력을 시험하기 위해, 시험관내에서 생산된 단위생식형 배아가 예비 실험에 사용될 것이다. 단위생식형 배아 제조를 위해, 비인간 동물(예컨대, 돼지) 난소가 수집되고, 예열된 염수로 세척되고, 여포(follicle)가 흡인될 것이다. 난모세포는 TL-HEPES에서 세척된 후 성숙 배지에서 44시간 동안 배양될 것이다. 성숙된 MII 난모세포는 가벼운 피펫팅에 의해 주위의 난구 세포를 고갈시킨 다음, 30마이크로초 동안 1.2 kV/cm의 2개의 직접 전류 펄스(1초 간격)에 의해 전기적 활성화될 것이다. 활성화된 난모세포는 TL-HEPES 배지로 옮겨지고 125 ng/ μ l Cas9 mRNA 및 12.5 ng/ μ l sgRNA의 단일 2-10 p1 세포질 주사를 받을 것이다. 접합자 및 활성화된 난모세포는 5% CO₂, 39 °C 하에 144시간 동안 PZM3 배지에서 배반포(blastocyst) 단계까지 배양될 것이다.
- [0489] Cas9 mRNA 및 가이드 RNA는 비인간 동물 접합체(예컨대, 돼지 접합체)에 공동 주사될 것이다. Cas9 mRNA/가이드 RNA가 주사된 접합자 및 물이 주사된 접합자의 시험관내 발달 효능이 비인간 동물(예컨대, 돼지) 초기 배아 발달에 대한 Cas9 mRNA/가이드 RNA의 미세주사 조작의 효과를 결정하기 위해 측정될 것이다.
- [0490] 주사된 배아는 새끼(예컨대, 새끼 돼지)를 생산하기 위해 대리 비인간 동물(예컨대, 돼지) 내로 이식될 것이다. 생존한 배아는 진신 마취 하에 정중앙 개복술 후, 발정일 또는 발정후 1일에 수용자 암돼지(gilt)의 난관 내로 이식될 것이다. 임신은 약 28일 후에 진단될 것이며, 이후 초음파 검사에 의해 2주 간격으로 정기적으로 확인될 것이다. 미세주사된 새끼(예컨대, 새끼 돼지) 모두는 자연 분만에 의해 출산될 것이다.
- [0491] 총 76개의 주사된 배아는 5개의 독립적 실험에서 5마리의 대리모 내로 이식될 것이다. NLRC5 유전자의 표적화 부위에서의 삽입 또는 결실은 T7 엔도뉴클레아제 I(T7EI) 분석에 의해 검출될 것이다. 새끼(예컨대, 새끼 돼지)의 유전자형은 각 개별 새끼(예컨대, 새끼 돼지)의 표적화 부위를 함유하는 PCR 생성물의 생거 시퀀싱에 의해 분석될 것이다.
- [0492] **실시예 12: 비인간 영장류에서 돼지 체도 이종이식편에 반응하는 면역 세포의 확인**
- [0493] 본 실시예는 세포 이종이식에서의 면역 개입을 위해 표적화 면역 세포를 확인하는 예시적인 방법을 나타낸다. 이를 위해, 이펙터 및 조절성 기능을 갖는 순환성 및 이식편 T 및 B 림프구 하위집합의 표현형을 돼지 체도 이종이식편 거부반응의 예방을 위해 공여자 항원 특이적 면역요법이 없는 면역억제 또는 공여자 항원 특이적 면역요법을 갖는 면역억제를 받고 있는 사이노물구스 마카크(CM)에서 연구하였다.
- [0494] 문맥내 돼지 체도 이종이식편에 대한 세포 면역을 당뇨병 CM의 4마리의 코호트(cohort)에서 소급하여 분석하였다: α -CD40을 이용한 유도 및 CTLA4-Ig 및 라파마이신을 이용한 유지(코호트 A; n=4; 이식편 기능 77일 내지 333일); CTLA4-Ig를 이용한 유도 및 α -CD40 및 라파마이신을 이용한 유지(코호트 B; n=3; 안정적인 이식편 기능 180일 초과); α -CD40, α -CD20, 및 라파마이신을 이용한 유도, 유지 없음(코호트 C; n=2; 32 및 40일 동안 이식편 기능), 및 α -CD40, α -CD20, 및 라파마이신의 보호하에 세포자멸 공여자 백혈구의 주변이식 주입을 이용한 유도, 유지 없음(코호트 D; n=3; 81, 100, 및 113일 동안 이식편 기능). 희생시 순환하는 면역 세포 하위 집합 및 간 단핵 세포(LMNC)의 빈도를 유세포분석법에 의해 결정하였다. LMNC를 또한 공여자 항원으로 생체의 자극 후 이펙터 분자에 대해 분석하였다. 통계학적 유의성을 웰치 보정(Welch's correction)을 갖거나 없는 비쌍(unpaired) t 검정을 사용하여 결정하였다.
- [0495] 순환하는 면역 세포 하위집합의 기저 빈도는 코호트 간에 상이하지 않았다. 코호트 A CM과 비교하여, 이식 후 100일까지, 코호트 B CM은 i) 나이브(CD3-CD20+CD21+CD27-) 대 활성화된 기억(CD3-CD20+CD21+CD27+) 및 미숙(CD3-CD19+CD27-IgM+) 대 성숙(CD3-CD19+CD27+CD38+)한 순환하는 B 세포 비율의 현저한 증가, ii) 순환하는 Breg(CD19+CD24hiCD38hi), Treg(CD4+CD25+FoxP3+CD127), 및 천연 억제자 세포(NSC; CD122+CD8+)의 유의한 증가, 및 iii) CD8+ 이펙터 기억(TEM) 세포(CD2hiCD28-CD8+)의 대등한 순환 빈도를 나타내었다. 코호트 D CM이 아닌 코호트 C CM은 이식 후 14일에 CD8+ TEM의 유의한 확장을 나타내었다. 코호트 C CM과 비교하여, 이식후 50 \pm 10일에, 코호트 D CM은 Treg 및 NSC의 순환 빈도의 유의한 증가를 나타내었다. 50일에, 코호트 D에서 또한 CD8+ TEM의 유의한 확장이 있었다. 추정된 거부반응으로 인해 종료된 CM에서, LMNC는 CXCR3+ CD4+ 및 CD8+ T

세포 및 CD20+ B 세포의 실질적인 존재를 나타내었고(α -CD20 처리된 코호트 C 및 D CM을 포함함); CD8+ TEM은 LMNC 중에서 우세한 표현형이었다. 공여자 항원을 이용한 생체의 자극시, 이들 CD8+ TEM은 IFN- γ , TNF- α , 및 퍼포린에 대해 풍부한 염색을 나타내었다.

- [0496] 상기 결과는 돼지에서 CM으로의 체도 이종이식에서 세포 면역에 대한 면역요법의 효과에 대한 통찰력을 제공하였고 세포 이종이식에서 면역 개입을 위한 표적으로서 B 세포 및 CD8+ TEM를 확인한다.
- [0497] **실시예 13: 돼지 체도 상의 SLA를 억제하는 것은 돼지 체도에 대한 인간 CD8+ T 세포 반응을 억제하였다**
- [0498] 돼지 체도에서 MHC(예컨대, SLA)의 억제가 인간 수용자에서 T 세포 활성화를 억제할 수 있는지 결정하기 위해, SLA 항체를 사용하여 돼지 체도 상의 MHC를 억제하고, 돼지 체도에 대한 인간 T 세포의 반응을 조사하였다.
- [0499] 인간 말초 혈액 단핵 세포를 항-SLA 클래스 I 차단 항체와 함께 또는 없이 7일간 성체 돼지 체도와 함께 배양하였다. 고도로 정제된 인간 CD8+ T 세포(hCD8), 인간 CD4+ T 세포(hCD4), 및 인간 자연 살해 세포(hNK)의 증식을 측정하였다. 고도로 정제된 인간 CD8+ T 세포의 증식은 억제되었으나, CD4+ T 또는 NK 세포의 증식은 억제되지 않았다. 돼지 체도 상의 MHC 클래스 I 분자의 인식은 혼합된 배양에서 7일 후 항-SLA 클래스 I 차단 항체에 의해 차단되었다(도 19A).
- [0500] 성체 돼지 체도는 항-SLA 클래스 I 차단 항체의 존재 또는 부재하에 7일간 고도로 정제된 림프구와 함께 또는 없이 배양되었다. 배양된 세포의 생존력을 아크리딘 오렌지(AO) 및 프로피디움 요오드화물(PI) 염색에 의해 평가하였다. 정제된 CD8+ T 세포의 세포독성은 항-SLA I 항체의 존재하에 억제되었다(도 19B). 유의한 증식에도 불구하고, CD4+ T 세포는 CD8+ T 세포의 세포독성과 비교할 때 체도를 상대적으로 손상되지 않은 상태로 두었다(도 19B).
- [0501] **실시예 14: 돼지 체도로 이식된 원숭이에서 ECDI로 고정된 비장 세포에 의한 T 세포 활성화의 억제.**
- [0502] 이종이식편 공여자로부터의 세포자멸 비장 세포가 수용자에 의한 이종이식편의 면역 거부반응을 억제할 수 있는지 결정하기 위해, 공여자로부터의 세포자멸 비장 세포를 이식 전 및 후에 수용자에게 투여하였다. 그리고 나서, 수용자의 PBMC에서 T 세포 활성화를 조사하였다.
- [0503] 돼지 체도를 당뇨병 원숭이에게 이식하였다. 체도 공여자로부터 제조된 세포자멸 비장 세포를 이식 전 1일 및 이식 후 7일에 원숭이에게 투여하였다. 이식 전, 및 이식 후 7, 14, 28, 49, 77, 및 91일에 원숭이로부터 PBMC를 수집하였다. PBMC에서 직접적 및 간접적인 T 세포 활성화를 ELISPOT에 의해 조사하였다. ELISPOT 결과를 스팟-형성 세포(SFC)/10⁶ PBMC로서 나타내었다(도 20A). 141일에, 원숭이로부터 체도를 수집하고, CD8을 항-CD8 항체를 사용하여 면역조직화학에 의해 검출하였다(도 20B). 42마리의 비-이식된 원숭이로부터의 PBMC를 음성 대조군("대조군")으로서 사용하였다. 유전적으로 변형되지 않은 돼지 체도로 이식된 10마리의 원숭이로부터의 PBMC를 양성 대조군("거부자(rejector)")으로서 사용하였다. 비장 세포의 투여는 원숭이에서 돼지 체도에 의해 유도된 T 세포 활성화를 유의하게 감소시켰다.
- [0504] **실시예 15: 면역억제의 유지 없이 원숭이에서 면역-조절된 돼지 체도의 이식 및 동일한 공여자로부터의 ECDI로 고정된 비장 세포에 의한 당뇨병의 치료.**
- [0505] 실시예 14에서 면역 세포에 대한 ECDI로 고정된 공여자 세포의 면역억제 효과를 시험하는 것에 추가적으로, 본 실시예에서의 실험은 생체내에서(원숭이에서) ECDI로 고정된 공여자 세포의 면역억제 효과를 조사하였다. 상기 결과는 돼지로부터의 ECDI로 고정된 비장 세포가 돼지로부터의 체도로 이식된 원숭이에서 면역 거부반응을 감소시켰음을 보여주었다.
- [0506] 당뇨병 원숭이를 돼지 체도로 이식하였다. 상기 원숭이에게 이식 전 7일 및 이식 후 1일에 ECDI로 고정된 공여자 비장 세포(정맥내 주입에 의해)를 제공하였다. 면역억제 약물을 이식일부터 이식 후 21일까지 제공하였다. 소량의 외인성 인슐린을 이식 후 21일까지 투여하였다. 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요한 외인성 인슐린(회색 막대로 표시됨)은 이식일에 감소하였고 21일에 완전히 멈추었다. 혈당 수준(선으로 표시됨)은 이식 후 곧바로 정상이 되었고 21일에 인슐린의 중단에도 불구하고 계속 정상이었다. 혈당 수준은 이식 후 100일 동안 외인성 인슐린 없이 정상을 유지하였다(도 21A). 이식 후 피크 값, 무작위 수준, 및 공복 및 글루코스-자극 조건하에 수준을 포함하는, 혈액 C-펩티드 수준을 시험하였다(도 21B).
- [0507] 원숭이의 글루코스 대사를 정맥내 내당 시험(IVGTT)에 의해 조사하였다(도 21C 및 21D). IVGTT에서, 외인성 글루코스를 원숭이에게 주사하고, 혈당 수준을 주사 후 시간 동안 측정하였다. IVGTT를 이식 후 28일 및 90일에

원숭이에게 수행하였다. 스트렙토조토신으로 처리되거나 스트렙토조토신 없이 처리된 비-이식된 원숭이를 대조군으로 사용하였다. 스트렙토조토신으로 처리된 비-이식된 원숭이를 당뇨병 대조군으로 사용하였다. 혈당(도 21C) 및 C-펩티드(도 21D) 수준을 측정하고 상기 대조군과 비교하였다.

[0508] 실시예 16: ECDI로 고정된 세포를 이용한 수용자 및 이식의 관용화

[0509] 이식편 공여자로부터의 세포는 ECDI에 의해 고정되고 수용자에서 면역 거부반응을 억제하는 데 사용될 것이다. 본 실시예는 ECDI로 고정된 유전적으로 변형된 세포를 이용하여 이식 수용자를 관용화하는 예시적인 방법을 보여준다. 이식을 필요로 하는 인간 수용자는 수용자를 이식에 관용화하는 ECDI 고정된 세포로 처리될 것이다. ECDI 고정된 세포는 유전적으로 변형될 것이며, 예를 들어, GGTA1 및 CMAH는 녹아웃될 것이다. B4GALNT2는 또한 ECDI 고정된 세포의 일부에서 녹아웃될 것이다. ECDI 고정된 세포의 일부 또는 모두는 또한 ICP47, CD46, CD55, 또는 CD59인 하나 이상의 유전자를 발현할 것이다.

[0510] ECDI 고정된 세포는 이식 전 약 7일 및 이식 후 약 1일에 다시 수용자에게 제공될 것이다.

[0511] 길항적 항-CD40 항체의 용량이 또한 이식 전 약 8일 및 이식 후 7 및 14일에 수용자에게 제공될 것이다. 상기 용량은 수용자 체중당 적어도 약 30 mg 항-CD40 항체일 것이다.

[0512] 수용자는 이식을 받을 것이다. 상기 이식은 비제한적으로 유체류를 포함하는 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 및/또는 장기일 것이다.

[0513] 예를 들어, 췌도 세포는 변형되지 않은 유체류로부터 추출되어 당뇨병을 겪는 인간 수용자 내로 이식될 것이다. 수용자가 이식 전에 적절하게 관용화되었기 때문에, 인간 수용자는 이식을 거부하지 않을 것이다.

[0514] 실시예 17: 항-CD40 항체 처리를 받는 원숭이에서 돼지 췌도의 이식에 의한 당뇨병의 치료.

[0515] 본 실시예는 돼지 췌도가 이식된 원숭이에서 면역 거부반응에 대한 상이한 시점에 투여된 항-CD40 항체의 효과를 비교하였다.

[0516] 대조군 당뇨병 원숭이에게 유전적으로 변형되지 않은 돼지 췌도를 이식하였다(도 22A). 상기 원숭이에게 이식일에 항-CD40 항체를 제공하였다. 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요한 외인성 인슐린(회색 막대로 표시됨)은 이식일에 감소하였고 21일에 완전히 멈추었다. 혈당 수준(선으로 표시됨)은 이식 직후 정상이 되었고, 두 원숭이에서 21일에 인슐린의 중단에도 불구하고 계속 정상이다. 그러나, 혈당 수준은 100일 후 증가하였고 외인성 인슐린이 125일 후 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요하다.

[0517] 야생형 돼지로부터 수집된 돼지 췌도를 당뇨병 원숭이에게 이식하였다. 이식 후, 원숭이에게 이식 후 14일까지 항-CD40 항체 처리를 4회 제공하였다(도 22B). 정상 혈당 수준을 유지하는데 필요한 외인성 인슐린(회색 막대로 표시됨)은 이식일에 감소하였고 21일에 완전히 멈추었다. 혈당 수준(선으로 표시됨)은 이식 직후 정상이 되었고, 상기 원숭이에서 21일에 인슐린의 중단에도 불구하고 계속 정상이다. 상기 혈당 수준은 이식 후 250일에 외인성 인슐린 없이 정상을 유지하였다(도 22B).

[0518] 실시예 18: 항체 및 ECDI로 고정된 비장 세포에 의한 원숭이 췌도로 이식된 당뇨병 원숭이의 면역관용화

[0519] 본 실시예는 원숭이(ID #13CP7)에서 동종이식편에 대한 면역 거부반응에 대한 항-CD40 항체 및 관용화 백신의 효과를 비교하였다. 상기 결과는 항-CD40 항체 및 관용화 백신 모두가 원숭이 췌도로 이식된 원숭이에서 면역 거부반응을 효과적으로 감소시켰음을 보여주었다.

[0520] 당뇨병 원숭이에게 원숭이 췌도를 이식하였다. 상기 원숭이에게 이식일부터 시작하여 21일 동안 항-CD40 항체 및 라파마이신을 제공하였다. 상기 원숭이에게 이식 후 21일까지 외인성 인슐린을 제공하였다. 21일 후, 상기 원숭이는 아침(공복)에 정상 혈당 수준을 가지고 있었으나, 오후에 고혈당 수준을 가지고 있었다(도 23A). 도 23B는 동일한 수용자(ID #13CP7)에서 혈청 돼지 C-펩티드 수준(공복, 무작위, 및 자극됨)을 나타낸다.

[0521] 실시예 19: α-CD40 항체 및 CTLA4-Ig에 의한 돼지 췌도로 이식된 당뇨병 원숭이의 면역관용화

[0522] 본 실시예의 실험은 돼지 췌도 세포가 이식된 원숭이에서 다른 약물에 의해 유도된 면역억제를 유지하는데 대한 α-CD40 항체 및 CTLA4-Ig의 효과를 비교하였다. 상기 결과는 α-CD40 항체가 췌도 이종이식편 생존을 연장하는데 있어 CTLA4-Ig보다 우수하였음을 보여주었다(표 12).

[0523] 스트렙토조토신-유도된 당뇨병을 갖는 사이노몰구스 원숭이의 두 그룹(MX-LISA-A(4마리 원숭이) 및 MX-LISA-B(3마리 원숭이))에게 유전적으로 변형되지 않은 돼지 췌도를 문맥내로 이식하였다. MX-LISA-A 그룹의 원숭이의 경

우, α-CD25 항체, α-CD40 항체, sTNFR, 및 α-IL-6R 항체에 의해 면역억제를 유도하였고, CTLA4-Ig 및 라파마이신에 의해 유지시켰다. MX-LISA-B 그룹의 원숭이의 경우, α-CD25 항체, CTLA4-Ig, sTNFR, 및 α-IL-6R 항체에 의해 면역억제를 유도하였고, α-CD40 항체 및 라파마이신에 의해 유지시켰다. 더 긴 체도 이종이식편 생존은 면역억제가 MX-LISA-A 그룹과 비교하여 α-CD40 항체(MX-LISA-B 그룹)에 의해 유지되었을 때 달성되었다(표 12).

[0524] 표 12. α-CD40 항체 및 CTLA4-Ig에 의한 돼지 체도로 이식된 당뇨병 원숭이의 면역관용화.

그룹	n	ECDI-고정된 공여자 비장세포	면역억제		체도 이종이식편 생존 (일)
			유도	유지	
MX-LISA-A	4	없음	α-CD25 + α-CD40 + sTNFR + α-IL-6R	CTLA4-Ig + 라파마이신	77, 126, 135, 363
MX-LISA-B	3	없음	α-CD25 + CTLA4-Ig + sTNFR + α-IL-6R	α-CD40 + 라파마이신	≥ 364, ≥ 365, ≥ 365

[0525]

[0526] 실시예 20: α-CD40 항체 및 ECDI로 고정된 공여자 비장 세포에 의한 돼지 체도로 이식된 당뇨병 원숭이의 면역관용화

[0527] 본 실시예는 돼지 체도로 이식된 원숭이에서 면역 거부반응에 대한 세포자멸 비장 세포의 효과를 조사하였다. 상기 결과는 세포자멸 비장 세포가 체도 이종이식편 생존을 연장하였음을 보여주었다(표 13).

[0528] 스트렙토조토신-유도된 당뇨병을 갖는 사이노물구스 원숭이의 두 그룹(MX-ECDI-대조군(2마리 원숭이) 및 MX-ECDI-백신(3마리 원숭이))에게 유전적으로 변형되지 않은 돼지 체도를 문맥내로 이식하였다. 원숭이 모두에게 이식일부터 이식 후 21일까지 α-CD20 항체, α-CD40 항체, sTNFR, α-IL-6R 항체, 및 라파마이신을 제공하였다. MX-ECDI-백신 그룹의 원숭이에게 또한 이식 전 7일 및 이식 후 1일에 체중당 0.25X10⁹ 세포자멸 공여자 비장 세포의 주변이식 정맥내 주입을 제공하였다. 상기 비장 세포는 GGTA1 녹아웃 돼지로부터 제조된 것을 포함하며, 그 전체가 참고로 본원에 통합된 문헌[Katapodis *et al.*, J Clin Invest.110(12):1869-187 (2002)]에 기재된 바와 같이 αGal 당접합체 GAS914의 보호하에 용합된 것을 포함한다. 연장된 체도 이종이식 생존이 일시적인 면역억제의 보호하에 세포자멸 공여자 비장 세포가 제공된 원숭이에서 달성되었으나(MX-ECDI 백신), 일시적인 면역억제 단독(이 제공된 수용자에서 달성되지 않았다 MX-ECDI 대조군)(표 13).

[0529] 표 13. α-CD40 항체 및 세포자멸 공여자 비장 세포에 의한 돼지 체도로 이식된 당뇨병 원숭이의 면역관용화

그룹	n	ECDI-고정된 공여자 비장세포	일시적인 면역억제	체도 이종이식편 생존(일)
MX-ECDI-대조군	2	없음	α-CD40 + α-CD20 + sTNFR + α-IL-6R + Rapa 21일까지	32, 40
MX-ECDI-백신	3	-7 및 +1일에 0.25x10 ⁹	α-CD40 + α-CD20 + sTNFR + α-IL-6R + Rapa 21일까지	81, 100, 113

[0530]

[0531] 실시예 21: ECDI로 고정된 공여자 비장 세포 및 α-CD40 항체에 의한 순환하는 면역 세포 수준의 억제

[0532] 본 실시예의 실험은 이식 후 순환하는 면역 세포의 수준에 대하여 ECDI로 고정된 세포(관용화 백신) 및 α-CD40 항체를 조사하였다. 순환하는 면역 세포의 수준은 이식 거부반응의 지표였다. 상기 결과는 ECDI로 고정된 세포(관용화 백신) 및 α-CD40 항체 모두가 이식 후 수용자에서 순환하는 면역 세포의 수준을 감소시켰음을 보여주었다.

[0533] 본원에 시험된 순환하는 면역 세포는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포, CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절

성 T 세포, 및 CD8+ CD122+ 천연 억제자 세포였다.

[0534] CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포

[0535] 사이노물구스 원숭이에게 돼지 췌도를 이식하였다. 관용화 백신을 원숭이에게 제공하지 않았다. 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 수준을 유세포분석법에 의해 결정하였다(도 24). 상기 결과는 이식(14GP04)을 받는 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 수준이 기준 대조군(13CP04)에 비해 증가하였고, CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포는 희생 시점에 간 단핵 세포 내의 CD8+ T 세포 구획 내에서 우세하다(도 24).

[0536] 실시예 24에서 돼지 췌도로 이식된 사이노물구스 원숭이의 2개의 그룹(MX-ECDI-대조군 및 MX-ECDI-백신)에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포를 유세포분석법에 의해 측정하였다. MX-ECDI-백신 그룹의 원숭이는 관용화 백신으로서 세포자멸 공여자 비장 세포의 주변이식 주입을 투여받았다. 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 수준을 유세포분석법에 의해 결정하였다(도 25). 유세포분석법 결과는 세포자멸 공여자 비장 세포(MX-ECDI-백신)의 주변이식 주입이 세포자멸 공여자 비장 세포를 갖는 관용화 백신접종을 받지 않은 대조군 수용자(MX-ECDI-대조군)와 비교하여 사이노물구스 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 이식후 증가를 적어도 일시적으로 감소시켰음을 보여준다. 희생 시점에(추정된 거부반응 후), 간 단핵 세포에서 CD8+ T 세포 구획 내의 CD8+ CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 백분율은 수용자의 두 그룹에서 동등하게 높았다(도 25).

[0537] 실시예 28(MX-LISA-A 및 MX-LISA-B) 및 실시예 29(MX-ECDI-대조군 및 MX-ECDI-백신)에서 돼지 췌도로 이식된 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포를 이식일, 이식 후 7일, 50일, 및 100일에 유세포분석법에 의해 측정하였다. 나이브 원숭이로부터의 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 수준을 대조군으로 사용하였다.

[0538] 유세포분석법 결과는 세포자멸 공여자 비장 세포(MX-ECDI 백신)의 주변이식 주입이 세포자멸 공여자 비장 세포를 갖는 관용화 백신접종을 받지 않은 대조군 수용자(MX-ECDI 대조군)와 비교하여 사이노물구스 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD2hi CD28- 이펙터 기억 T 세포의 이식후 증가를 적어도 일시적으로 억제한다는 것을 보여준다. MX-ECDI-백신 수용자에서 CD8+ 이펙터 기억 T 세포의 이식후 증가의 억제 수준은 돼지 췌도 이종이식 후 더 강력하고 더 연장된 면억억제를 받는 수용자(MX-LISA-A 및 MX-LISA-B 그룹)에서의 억제와 대등하였다(도 26).

[0539] CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포

[0540] 본 실시예의 실험은 이식 후 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포의 수준에 대하여 ECDI로 고정된 세포(관용화 백신) 및 α-CD40 항체를 조사하였다. 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포의 수준은 이식 거부반응의 지표였다.

[0541] 돼지 췌도로 이식된 원숭이에서 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포(MX-LISA-A, MX-LISA-B, MX-ECDI-대조군, 및 MX-ECDI-백신)를 이식일, 이식 후 7일, 50일, 및 100일에 유세포분석법에 의해 측정하였다. 나이브 원숭이로부터의 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포의 수준을 대조군으로서 사용하였다.

[0542] 유세포분석법 결과는 세포자멸 공여자 비장 세포의 주변이식 주입(MX-ECDI-백신)이 세포자멸 공여자 비장 세포를 갖는 관용화 백신접종을 받지 않은 대조군 수용자(MX-ECDI-대조군)와 비교하여 사이노물구스 원숭이에서 순환하는 CD4+CD25hi FoxP3+ CD127low 조절성 T 세포의 증가를 촉진하였음을 보여준다. MX-ECDI-백신 수용자에서 이러한 조절성 T 세포의 이식후 증가는 돼지 췌도 이종이식 후 항-CD40 항체 및 라파마이신(MX-LISA-B)를 이용한 유지 면억억제를 받는 수용자에서의 증가와 대등하였다(도 27).

[0543] CD8+ CD122+ 천연 억제자 세포

[0544] 돼지 췌도로 이식된 원숭이에서 순환하는 CD8+ CD122+ 천연 억제자 세포(MX-LISA-A, MX-LISA-B, MX-ECDI-대조군, 및 MX-ECDI-백신)를 이식일, 이식 후 7일, 50일, 및 100일에 유세포분석법에 의해 측정하였다. 나이브 원숭이로부터의 순환하는 CD8+ CD122+ 천연 억제자 세포의 수준을 대조군으로서 사용하였다.

[0545] 유세포분석법 결과는 공여자 세포자멸 비장 세포의 주변이식 주입(MX-ECDI-백신)이 세포자멸 공여자 비장 세포를 갖는 관용화 백신접종을 받지 않은 대조군 수용자(MX-ECDI-대조군) 및 MX-LISA-A 수용자와 비교하여 사이노물구스 원숭이에서 순환하는 CD8+CD122+ 천연 억제자 세포의 증가를 촉진하였음을 보여준다. MX-ECDI-백신 수용자에서 이러한 조절성 T 세포에서의 이식후 증가는 돼지 췌도 이종이식 후 항-CD40 항체 및 라파마이신(MX-

LISA-B)를 이용한 유지 면역억제를 받는 수용자에서의 증가와 대등하다(도 28).

- [0546] 실시예 22: ECDI로 고정된 세포, 리투시맙, 항-CD40 Ab 2C10 항체, sTNFR, 항-IL-6R 항체, 및 라파마이신에 의한 원숭이에서 돼지 체도 이종이식 생존의 연장.
- [0547] 본 실시예는 다른 면역억제 약물과 조합된 ECDI로 고정된 공여자 세포를 사용하여 면역 거부반응을 억제하기 위한 예시적인 방법을 나타낸다.
- [0548] i) ECDI로 고정된 세포 상의 항원 전달, ii) 라파마이신, 리투시맙, sTNFR, 및 항-IL-6R 항체, 및 iii) 항-CD40 Ab 2C10의 주변이식을 포함하는 신규한 3부분(tripartite) 프로토콜의 관용원성 효능은 원숭이에서 성체 돼지 체도의 문맥내 이식의 환경에서 연구될 것이다.
- [0549] ECDI로 고정된 공여자 비장 세포는 클로닝된 돼지 공여자로부터 신선하게 제조된 사이토카인-동원된(mobilized) 비장 B 세포로부터 제조될 것이다. 약 0.25×10^9 /kg ECDI로 고정된 공여자 비장 세포는 -7일(0일에 동일한 공여자 체도와 비교하여)에 원숭이에게 IV를 통해 투여될 것이다. 공여자 비장은 비장절제술을 사용하여 클로닝된 돼지 공여자로부터 새롭게 수득될 것이다. 공여자 비장 B 세포는 생체외에서 확장되고 +1일에 원숭이에게 IV 주입을 통해 투여될 것이다. 7일간 배양되고 모든 방출 기준을 만족하는, 클로닝된 돼지 공여자로부터의 성체 돼지 체도 생성물(25,000 체도수/kg)은 문맥 정맥 혈관 접근 포트를 통해 0일에 문맥내로 주입될 것이다.
- [0550] B 세포 고갈은 -10일에, 즉 체도 이식 전 및 또한 ECDI로 고정된 공여자 세포의 첫 번째 주입 전에 리투시맙으로 개시될 것이다. 20 mg/kg의 4개의 용량이 -10일, -3일, +5일, 및 +12일에 IV를 통해 원숭이에게 투여될 것이다. 원숭이는 12 내지 15 ng/ml 표적 최저 수준으로 -7일 내지 이식후 21일에 라파마이신이 투여될 것이다. sTNFR은 -6일 내지 +10일에 피하로 투여될 것이다. 또한, 항-IL-6R은 -7일, 0일, 7일, 14일 및 21일에 IV를 통해 투여될 것이다.
- [0551] 원숭이는 이종이식 동물 모델에서 ECDI로 고정된 공여자 세포와 함께 약학적으로 허용되는 활성제를 사용하는 효능을 결정하기 위해 시험될 것이다. 50 mg/kg 항-CD40 Ab 2C10의 3개의 용량이 -1일, +7일, 및 +14일에 IV를 통해 원숭이에게 투여되는 반면, 50 mg/kg 항-CD40 Ab 2C10의 4개의 용량은 -8일, -1일, +7일, 및 +14일에 IV를 통해 다른 원숭이에게 투여될 것이다.
- [0552] 글루코스에 대한 급성 C-펩티드 반응 및 글루코스 소실률의 결정과 함께 매일 오전 혈당(AM BG) 및 오후 혈당(PM BG), 매주 C-펩티드, 매월 HbA1c, 및 2개월마다 IVGTT를 포함하는 이식편의 이식후 모니터링이 측정될 것이다. 성공적인 생착(engraftment)은 크게 감소된(기준선의 $\leq 33\%$) 외인성 인슐린 또는 외인성 인슐린에 대하여 비공복 BG < 200 mg/dL의 유지로서 정의될 것이다. 일차 효능 결과는 ≥ 200 mg/dL의 혈당과 함께(안정적인 저용량 인슐린에 대해 또는 인슐린의 중단 후) 첫 3일 연속으로서 정의된 체도 이식편 실패에 대한 일차일 것이다.
- [0553] 이식후 체도 이식편 기능은 IV 내당 시험(IVGTT)에서 추가로 입증될 것이다. 글루코스의 1회 용량이 IV에 의해 섭취될 것이고 혈당 수준이 간격을 두고 확인된다. 당뇨병 유도 전 및 후(STZ 전 및 후) IV 글루코스에 대한 혈청 돼지 C-펩티드 반응이 또한 측정될 것이다. +28일에 IV 글루코스에 대한 반응은 유도된 당뇨병 상태의 역전을 나타낼 것이다.
- [0554] 실시예 23: 유전적으로 변형된 이식편의 이식 및 ECDI로 고정된 공여자 세포의 투여에 의한 수용자에서 면역 거부반응의 감소
- [0555] 본 실시예는 이식이 수용자에서 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않도록 i) ECDI로 고정된 공여자 세포를 투여하고; 및 ii) 공여자를 유전적으로 변형시킴으로써, 공여자로부터 이식을 받고 있는 수용자에서 면역 거부반응을 억제하기 위한 예시적인 반응을 나타낸다.
- [0556] 이식을 필요로 하는 인간 수용자는 수용자를 ECDI 고정된 세포로 처리함으로써 이식편에 대해 관용화된다. 관용화 후, 수용자는 이식을 받을 것이다. 이식은 비제한적으로 유체류를 포함하는 비인간 동물로부터의 세포, 조직, 및/또는 장기일 것이다. 이러한 비인간 동물은 유전적으로 변형된 비인간 동물일 것이다. 유전적 변형은 적어도 NLR5/TAP1 녹아웃을 포함할 것이다. 녹아웃될 다른 유전자는 표 1 및 2에 열거되어 있다. 과발현될 유전자는 표 3 및 표 4에 열거되어 있다.
- [0557] 예를 들어, 당뇨병을 갖는 인간 수용자는 ICP47을 과발현하는 하나 이상의 NLR5/TAP1 녹아웃 체도 세포로 이식된다. 이식된 체도 세포는 인간 ICP47과 상동이거나 동일한 펩티드를 코딩하는 전이유전자를 과발현할 것이다. 체도 세포는 돼지와 같은 유전적으로 변형된 비인간 동물로부터 유래될 것이다.

- [0558] 이식 후, 인간 수용자는 증가된 내인성 인슐린 수준 및 더 우수한 글루코스 내성을 가질 것이다. 야생형 돼도 세포로 이식된 인간 수용자와 비교할 때, 인간 ICP47을 과발현하는 NLRC5 녹아웃 돼도 세포로 이식된 인간 수용자는 유의하게 감소된 이식 거부반응을 가질 것이며, 따라서 면역억제 요법이 거의 또는 전혀 필요하지 않을 것이다.
- [0559] **실시예 24: 수용자의 만성 및 전신 면역억제의 부재하의 임상 환경에서 인간 수용자에서 돼지 돼도 이종이식편의 거부반응의 방지 또는 생존 연장**
- [0560] 본 실시예는 이종이식편 수용자의 만성 및 전신 면역억제의 부재하의 임상 환경에서 인간 수용자에서 돼지 돼도 (및/또는 다른 세포, 조직, 및 장기) 이식편의 거부반응을 방지하거나 또는 생존을 연장하기 위한 예시적인 접근법을 나타낸다. 이 접근법은 세 가지 요소를 포함하고 통합할 것이다: i) α Gal, MHC 클래스 I, 보체 C3, 및 CXCL10의 결핍되고/거나 감소된 발현 뿐만 아니라 HLA-G의 형질전환 발현을 갖는 유전적으로 조작된 돼지 돼도; ii) α Gal, Neu5Gc, 및 Sda/CAD의 결핍된/감소된 발현 뿐만 아니라 인간 CD47, 인간 PD-L1, 인간 PD-L2(유전적으로 조작된 백신)과 함께 또는 없이 HLA-G의 형질전환 발현을 갖는 유전적으로 조작된 공여자 세포자멸 및 비세포자멸 단핵 세포(예컨대, 비장 세포); 및 iii) 길항적 항-CD40 mAb, 항-CD20 mAb, 라파마이신 및 콤프스타틴(예컨대, 콤프스타틴 유도체 APL-2), 항-IL-6 수용체 mAb, 및 가용성 TNF 수용체를 포함하는 일시적인 항-염증 요법을 포함하는 일시적인 면역억제의 투여.
- [0561] 파괴된 GGTA1, CMAH, 및 B4GalNT2 및 HLA-G(또는 HLA-E), 인간 CD47, 인간 PD-L1 및 인간 PD-L2를 발현하는 전이유전자를 포함하는 백신 공여자 돼지가 생성될 것이다. 이러한 백신 공여자 돼지는 α Gal-, Neu5Gc-, Sda/CAD- 결핍을 갖고 HLA-G, 인간 CD47, 인간 PD-L1, 및 인간 PD-L2를 발현하는 단핵 세포(예컨대, 비장 세포)를 제공할 것이다. 단핵 세포(예컨대, 비장 세포)의 일부는 ECDI 고정에 의해 세포자멸이 될 것이다. 세포자멸 및 비세포자멸 단핵 세포(예컨대, 비장 세포)는 관용화 백신을 제조하기 위해 혼합될 것이다. 이식편 공여자 돼지는 백신 공여자 돼지에서 NLRC5(또는 TAP1-), C3, 및 CXCL10 유전자를 추가로 파괴함으로써 제조될 것이다. 이식편 공여자 돼지는 인간 수용자에서 이식을 위한 세포, 조직 또는 장기(예컨대, 돼도)를 제공할 것이다. 백신 공여자 돼지 및 이식편 공여자 돼지의 집단은 클로닝에 의해, 예컨대, 체세포 핵 이식을 사용하여 확장될 것이다.
- [0562] 이식편 공여자 돼지로부터의 이식편은 수용자에게 이식될 것이다. 백신 공여자 돼지에 의해 제공된 세포로부터의 관용화 백신은 이식 전 1일 및 이식 후 7일에 인간 수용자에게 투여될 것이다. 면역억제제, 예컨대 α -CD40 항체, α -CD20 항체 및 라파마이신, 및/또는 항-염증제, 예컨대 콤프스타틴, α -IL-6R 항체, 및 sTNFR은 이식 전 시점부터 이식 후 21일까지 투여될 것이다. 이 접근법은 수용자의 만성 및 전신 면역억제의 부재하에 인간 수용자에서 돼지 이종이식편(예컨대, 돼지 돼도)의 거부반응을 예방하거나 생존을 연장시킬 것이다(도 5).
- [0563] **실시예 25. GGTA1/NLRC5 녹아웃 돼지의 생성 및 특성규명**
- [0564] 본 실시예는 녹아웃 돼지를 생성하기 위한 예시적인 방법을 나타낸다. 녹아웃 돼지는 NLRC5, TAP1, C3, CXCL10, MICA, MICB, CIITA, CMAH, GGTA1 및/또는 B4GALNT2 중 둘 이상의 감소된 단백질 발현을 가질 수 있다. 그러한 녹아웃 돼지 중 하나는 CRISPR/cas9 시스템을 사용한 GGTA1/ CMAH/NLRC5 녹아웃 돼지였다. 상기 돼지는 이식을 위한 돼도를 제공하였다. 파괴된 GGTA1/ CMAH/NLRC5를 갖는 돼지 돼도는 MHC 클래스 I 결핍을 가지고 있었고 수용자에게 이식될 때 낮은 면역 거부반응을 유도하거나 면역 거부반응을 유도하지 않을 것이다.
- [0565] 태아 섬유아세포의 형질감염
- [0566] 실시예 1에서 생성된 GGTA1, CMAH, 및 NLRC5를 표적화하는 가이드 RNA를 발현하는 px330 플라스미드를 돼지 태아 섬유아세포에서 절개하였다. 돼지 태아 섬유아세포를 5-10% 혈청, 글루타민 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 DMEM에서 배양하였다. 섬유아세포를 제조사의 지침에 따라 리포펙타민 3000 시스템(Life Technologies, Grand Island, NY)을 사용하여 GGTA1, CMAH 또는 NLRC5 유전자를 표적화하는 Cas9 및 sgRNA를 발현하는 2개 또는 3개의 플라스미드로 공동 형질감염시켰다.
- [0567] GGTA1 KO 세포의 반대 선택
- [0568] 형질감염 후 4일에, 형질감염된 세포를 채취하고 이소렉틴 B4(IB4)-바이오틴으로 표지하였다. α Gal을 발현하는 세포를 바이오틴 접합된 IB4로 표지하고, 자기장에서 스트렙타빈 코팅된 Dynabeads(Life Technologies)에 의해 고갈시켰다. α Gal 결핍 세포를 상층액에서 선택하였다. 세포를 현미경에 의해 검사하였다. 분류 후 결합된 비드를 함유하지 않거나 매우 적게 함유한 세포를 음성 세포로 확인하였다.

- [0569] CRISPR/Cas9 표적화된 GGTA1 및 NLRC5 유전자의 DNA 시퀀싱 분석
- [0570] IB4 반대 선택된 세포 및 클로닝된 돼지 태아로부터의 지놈 DNA를 퀴아젠 DNeasy Miniprep 키트를 사용하여 추출하였다. PCR을 표 11에 나타낸 바와 같이 GGTA1 및 NLRC5 특이적 프라이머 쌍을 이용하여 수행하였다. DNA 증합효소, dNTPack(New Enland Biolabs)를 사용하였고, GGTA1을 위한 PCR 조건은 상기 프라이머에 이상적인 어닐링 및 펄팅 온도에 기초하였다. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고, 퀴아젠 겔 추출 키트에 의해 정제하고, 표 7에 나타낸 바와 같이 특이적 시퀀싱 프라이머를 이용하여 생거 방법(DNA Sequencing Core Facility, University of Minnesota)에 의해 시퀀싱하였다.
- [0571] 체세포 핵 이식(SCNT)
- [0572] SCNT를 문헌[Whitworth *et al. Biology of Reproduction* 91(3):78, 1-13, (2014)]에 기재된 바와 같이 수행하였다. SCNT를 시험관내 성숙 난모세포(DeSoto Biosciences Inc., St. Seymour, TN)를 사용하여 수행하였다. 0.1% 히알루로니다제에서 피펫팅하여 난모세포로부터 난구 세포를 제거하였다. 정상 형태 및 가시적인 극체를 갖는 난모세포만을 SCNT를 위해 선택하였다. 난모세포를 5 µg/mL 비스벤즈이미드 및 7.5 µg/mL 사이토칼라신 B를 함유하는 조작 배지(5% FBS를 갖는 무칼슘 NCSU-23)에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 난모세포를 제1 극체 및 중기 II 판을 제거함으로써 제핵하였다. 단일 세포를 각 제핵된 난모세포 내로 주사하고, 융합하고, 280mM 만니톨, 0.1 mM CaCl₂, 및 0.05 mM MgCl₂에서 50 µsec 동안 180 V의 2개의 DC 펄스(BTX 세포 전기천공기, Harvard Apparatus, Holliston, MA, USA)에 의해 동시에 활성화시켰다. 활성화된 배아를 0.4% 소 혈청 알부민(BSA)을 갖는 NCSU-23 배지에 다시 넣고 1시간 미만 동안 가습된 분위기에서 38.5 °C, 5% CO₂에서 배양하고, 대리 돼지에게 이식하였다.
- [0573] 배아를 사용한 유전적으로 변형된 돼지의 생산
- [0574] 대리 돼지에게 이식하기 위한 배아를 배아 이식 배지가 채워진 페트리 디쉬에 첨가하였다. 세포 동결보존용 0.25 ml 멸균 빨대를 또한 사용하였다. 배아의 흡인을 25-35°C에서 수행하였다.
- [0575] 배아의 흡인을 이 순서에 따라 수행하였다: 배지층-공기층-배지층-공기층-배지층-공기층-배지층-공기층-배지층. EO 가스로 멸균된 빨대를 사용한 경우, 배아의 흡인 전에, 배아 이식용 배지의 흡인 및 분주를 1-3회 반복하여 내부를 세척하였다. 흡인 후, 빨대의 상단 끝을 플라스틱 마개로 밀봉하였다. 상기 흡인 및 밀봉된 빨대를 멸균으로 유지하기 위해, 플라스틱 피펫(Falcon, 2 ml)을 빨대보다 약간 더 큰 크기로 절단하여 내부에 넣고 파라핀 필름으로 밀봉하였다. 밀봉된 빨대의 온도를 사용 직전까지 휴대용 인큐베이터를 사용하여 유지시켰다.
- [0576] 배아 및 발정-동기화된(estrus-synchronized) 대리모를 제조하였다. 배아의 이식은 대리모의 개복술(laparotomy)을 통해 난소를 노출시킴으로써 수행될 것이다. 마취 후, 복부 영역의 중앙선을 절개하여 자궁, 난소, 난관, 및 난관채(fimbriae)를 노출시켰다. 배아를 흡인하는 빨대를 휴대용 인큐베이터로부터 무균적으로 꺼내고, 난관 입구에 삽입하였다. 상기 삽입된 빨대를 팽대부(ampullary)-협부(isthmic) 접합 영역으로 이동시켰다. 삽입 절차 후, 빨대를 가위를 사용하여 맞은 편에 있는 공기 함유 층에서 절단하였다. 1 cc 주사기를 절단 말단에 장착하고, 대략 0.3 cc의 공기를 주사하여 배아 및 배지를 빨대로부터 난관으로 방출시켰다. 이때, 0.2 ml 옐로우 팁의 상단 끝 5 mm를 절단하여 주사기와 빨대를 연결하는 데 사용하였다.
- [0577] 배아 이식 후, 노출된 자궁, 난소, 난관, 및 난관채(fimbriae)를 복강에 넣고, 복부 근막(abdominal fascia)을 흡수성 봉합 재료로 봉합하였다. 그리고 나서, 수술 부위를 베타딘으로 세척하고, 항생제 및 항-염증 및 진통 약물로 처리하였다. 배아가 이식된 대리모의 임신 검사를 수행한 후, 성공적으로 임신한 비인간 동물의 분만을 유도하였다.
- [0578] 임신 및 태아
- [0579] 두 배(two litters)의 돼지 태아(임신 1로부터 7마리 및 임신 2로부터 5마리)를 얻었다. 태아를 45일(임신 1) 또는 43일(임신 2)에 채취하고 가공하여 DNA 및 배양 세포를 분리하였다. 조직 단편 및 세포를 2일 동안 배양 배지에 도말하여 태아 세포를 부착시키고 성장시켰다. 야생형 세포(유전적으로 변형되지 않은 태아 세포) 및 임신 1 또는 2로부터의 태아 세포를 배양 플레이트에서 꺼내어 알렉사 플루오르(fluor) 488에 접합된 IB4 렉틴 또는 FITC에 접합된 항-돼지 MHC 클래스 I 항체로 표지하였다. 유세포 분석을 수행하고 데이터를 도 32A: 임신 1 또는 도 32B: 임신 2에 나타내었다. WT 세포의 막대 그래프가 태아 세포의 각 그룹의 전체 강도의 감소를 강조하기 위해 각 패널에 포함되어 있다. 피크 강도의 감소로서 표시된 임신 1에서 알파 Gal 및 MHC 클래스 I 표지의 감소가 특히 흥미롭다. 임신 2 태아 1 및 3은 WT 태아 세포와 비교하여 알파 gal 표지의 큰 감소 및 MHC 클

래스 1 표지의 유의한 감소를 갖는다.

[0580] 태아의 유전자형

[0581] 태아 세포로부터의 DNA를 대상으로 GGTA1(스스 스크로파(*Sus scrofa*) 품종 혼합 염색체 1, Sscrofa10.2 NCBI 참조 서열: NC_010443.4과 비교하여) 또는 NLRC5(공통 서열) 표적 영역의 PCR 증폭을 수행하고, 생성된 앰플리콘을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하였다(도 29A, 29B, 30A, 및 30B). 또한, 앰플리콘을 각 반응으로부터 정방향 프라이머만을 사용하여 생거 시퀀싱에 의해 분석하였다. 결과가 GGTA1에 대한 표적 부위 이후 6개의 뉴클레오티드가 절단된 임신 1 태아 1, 2, 4, 5, 6, 및 7로서 나타나 있다. 태아 3은 절단 부위 이후 17개의 뉴클레오티드가 절단되었고, 이어서 2,511 (668-3179) 뉴클레오티드 결실이 이어지며, 단일 염기 치환이 뒤따른다. 표적 유전자의 두 복제본으로부터 상기 대립유전자를 함유하는 단일 시퀀싱 실험으로부터의 절단, 결실 및 치환은 단지 유전자 변형이 발생하였음을 시사할 수는 있지만 각 대립유전자에 대한 정확한 서열을 밝힐 수는 없다. 이 분석으로부터, 7마리의 모든 태아는 단일 대립유전자 변형을 함유한 것으로 보인다. 임신 1로부터의 태아에 대한 NLRC5 표적 부위의 서열 분석은 일관된 정렬을 나타낼 수 없었는데, 이는 시퀀싱 반응에서 알려지지 않은 문제 또는 생거 시퀀싱 반응 및 분석을 복잡하게 하는 NLRC5 대립유전자 사이의 다양한 DNA 변형을 시사한다. 임신 2 태아 DNA 샘플 1, 3, 4, 및 5는 GGTA1 유전자 표적 부위로부터 3개의 뉴클레오티드가 절단되었다. 태아 2는 생거 시퀀싱에서 변이성을 가지고 있었는데, 이는 DNA 돌연변이의 복잡한 변이성 또는 불량한 샘플 품질을 시사한다. 그러나, 태아 DNA 주형 품질은 상기 기재된 GGTA1 유전자 스크리닝 실험의 생성에 충분하였다. NLRC5 유전자 앰플리콘은 모두 NLRC5 유전자 절단 부위의 다운스트림에 있는 120개의 뉴클레오티드가 절단되었다.

[0582] 태아 DNA(야생형(WT) 대조군, 및 임신 1로부터의 태아 1-7로부터)를 뒷다리 생검으로부터 분리하고, 표적 유전자 NLRC5 및 GGTA1를 PCR에 의해 증폭하였다. PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 분리하고 형광 DNA 염색에 의해 시각화하였다. WT 라인에서의 앰플리콘 밴드는 변형되지 않은 DNA 서열을 나타낸다. 앰플리콘 크기의 증가 또는 감소는 각각 앰플리콘 내의 삽입 또는 결실을 시사하였다. 하나의 샘플에서 대립유전자 간의 DNA 변형의 편차는 밴드를 더 확산되어 보이게 할 수 있다. DNA 변형의 작은 편차는 1% 아가로스 겔에 의해 분리될 수 있었다. 상기 결과가 도 31A-31B에 나타나 있다. NLRC5 겔에서와 같이 밴드의 결여(임신 1의 태아 1, 3, 및 4; 도 31A 하부)는 표적 영역에 대한 변형이 DNA 증폭 프라이머의 결합을 파괴하였음을 시사하였다. GGTA1 표적화 실험에서 모든 밴드의 존재는 DNA 품질이 NLRC5 표적화 PCR 반응에서 DNA 앰플리콘을 생성하는데 충분하였음을 시사한다. 임신 1의 태아 1, 2, 4, 및 5(도 31A, 상부)는 더 큰 GGTA1 앰플리콘을 가지고 있었으며, 이는 표적화된 지역 내에서의 삽입을 시사한다. 임신 1의 태아 3의 경우(도 31A, 상부), GGTA1 앰플리콘은 WT 대조군보다 빠르게 이동하였으며, 이는 표적화된 지역 내에서의 결실을 시사한다. 임신 1의 태아 6 및 7의 경우(도 31A, 하부), NLRC5 앰플리콘은 WT보다 빠르게 이동하였으며, 이는 표적 지역 내에서의 결실을 시사한다. 임신 2의 태아 1-5의 경우(도 31B, 상부), GGTA1 앰플리콘은 크기에 의해 해석하기 어려웠고 WT 대조군과 비교하여 확산되었다. 태아 1-5(도 31B, 하부) NLRC5 앰플리콘은 야생형 대조군과 비교하여 크기와 밀도가 균일하였다.

[0583] 알파 Gal 및 MHC 클래스 1 유세포분석 표지에 대한 표현형 결과의 편차를 고려할 때, GGTA1 및 NLRC5 유전자에서 이중대립 돌연변이의 상당한 편차가 있다. 이러한 관찰은 아가로스 겔에서의 밴드 크기의 차이, 절단된 유전자 생성물, 및 시퀀싱 도전 도 29A-29B, 30A-30B, 31A-31B, 및 32A-32B에 의해 뒷받침된다. 서열 변형을 완전히 해독하기 위해 개별적인 대립유전자의 클로닝이 수행될 것이다. 그러나, 태아의 표현형, DNA 시퀀싱, 및 기능 분석은 태아 돼지에서 이중대립 GGTA1 및 NLRC5 유전자 변형의 생성을 뒷받침한다.

[0584] 인간 면역 세포의 증식에 대한 유전자 녹아웃의 영향

[0585] 다음으로, 임신 1의 태아 3으로부터의 세포에 대해, 공동-배양 분석을 수행하여 인간 면역 세포의 증식에 대한 감소된 MHC 클래스 I 발현의 영향을 평가하였다.

[0586] 혼합 림프구 반응(MLR)

[0587] 공동-배양을 평평한 바닥 96-웰 플레이트에서 수행하였다. 카복시플루오로세인 석신이미딜 에스테르(CFSE)(2.5 μM/ml)로 표지된 인간 PBMC를 $0.3-0.9 \times 10^5$ 세포/웰에서 반응자(responder)로 사용하였다. $0.1-0.3 \times 10^5$ 세포/웰의 야생형 또는 돼지 섬유아세포(야생형 돼지 또는 GGTA1/NLRC5 녹아웃 태아로부터)를 1:1, 1:5 및 1:10의 자극자-반응자 비율에서 자극자(stimulator)로서 사용하였다. MLR 공동-배양을 모든 MLR 분석에서 4일 동안 수행하였다. 또 다른 병렬 실험에서, 총 PBMC 세포를 양성 대조군으로서 피토헤마글루티닌(PHA)(2ug/ml)으로 자극시켰다.

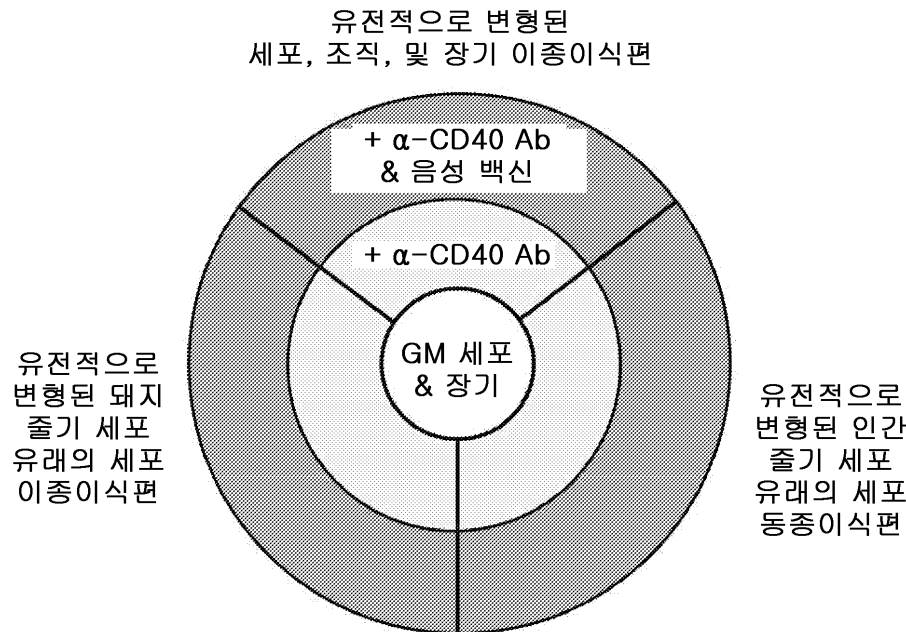
[0588] 배양된 세포를 세척하고 항-CD3 항체, 항-CD4 항체 및 항-CD8 항체로 염색한 후 폼알데하이드로 고정시키고 세척하였다. BD FACS Canto II 유세포분석기를 사용하여 변형되지 않은 돼지 섬유아세포 세포와 비교하여 GGTA1/NLRC5 녹아웃 태아로부터의 섬유아세포에 대해 반응한 CD8+ 및 CD4+ T 세포의 증식능을 평가하였다. 데이터를 FACS diva/Flow Jo 소프트웨어(Tri star, San Diego, CA, USA)를 사용하여 분석하고, 백분을 CFSE dim/low를 미리 게이팅된(pre gated) CD8 T 세포 및 CD4 T 세포 상에서 결정하였다.

[0589] 야생형 및 GGTA1/NLRC5 녹아웃 태아 세포에 대한 인간 CD8+ 세포 및 CD4+ T 세포의 증식 반응이 도 33A-33B 에 나타나 있다. 증식의 평가 전에 세포를 CD4+ 또는 CD8+로서 게이팅하였다(도 33A). 야생형 태아 세포와 비교하여, CD8 T 세포 증식은 GGTA1/NLRC5 녹아웃 섬유아세포를 갖는 태아 세포에 의한 처리 자극 후 감소되었다. 인간 반응자가 1:1 비율로 GGTA1/NLRC5 녹아웃 태아 세포로 처리되었을 때 CD8+ T 세포 증식의 거의 55% 감소가 관찰되었다(도 33B). 야생형 태아 세포는 인간 CD8+ T 세포에서 17.2% 증식을 유발한 반면, 태아 3(임신 1)으로부터의 GGTA1/NLRC5 녹아웃 태아 세포는 단지 7.6% 증식을 유도하였다(도 33B). 야생형 태아 세포와 비교하여 1:5 및 1:10 비율에서 CD8+ T 세포 증식 반응에서 차이가 관찰되지 않았다(도 33B). 야생형 태아 세포와 비교하여 GGTA1/NLRC5 녹아웃에 대한 반응으로 CD4+ T 세포 증식에서 변화가 관찰되지 않았다(도 33B).

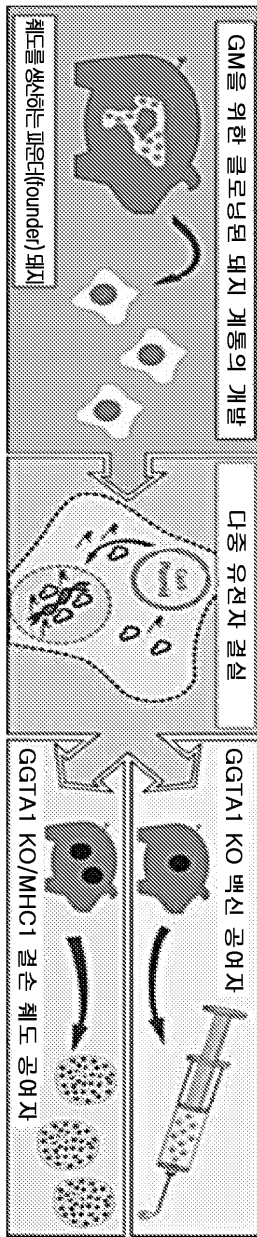
[0590] 일부 구현예가 본원에 나타나고 설명되었지만, 그러한 구현예는 단지 예로서 제공된다. 본 발명을 벗어나지 않고 당업자에게 다양한 변형, 변화 및 치환이 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는 데 이용될 것임이 이해되어야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

양성 및 음성 백신의 사용

예를 들어, 불활성화
바이러스를 보조제와 함께
피부 아래에 주사함
(양성 백신)



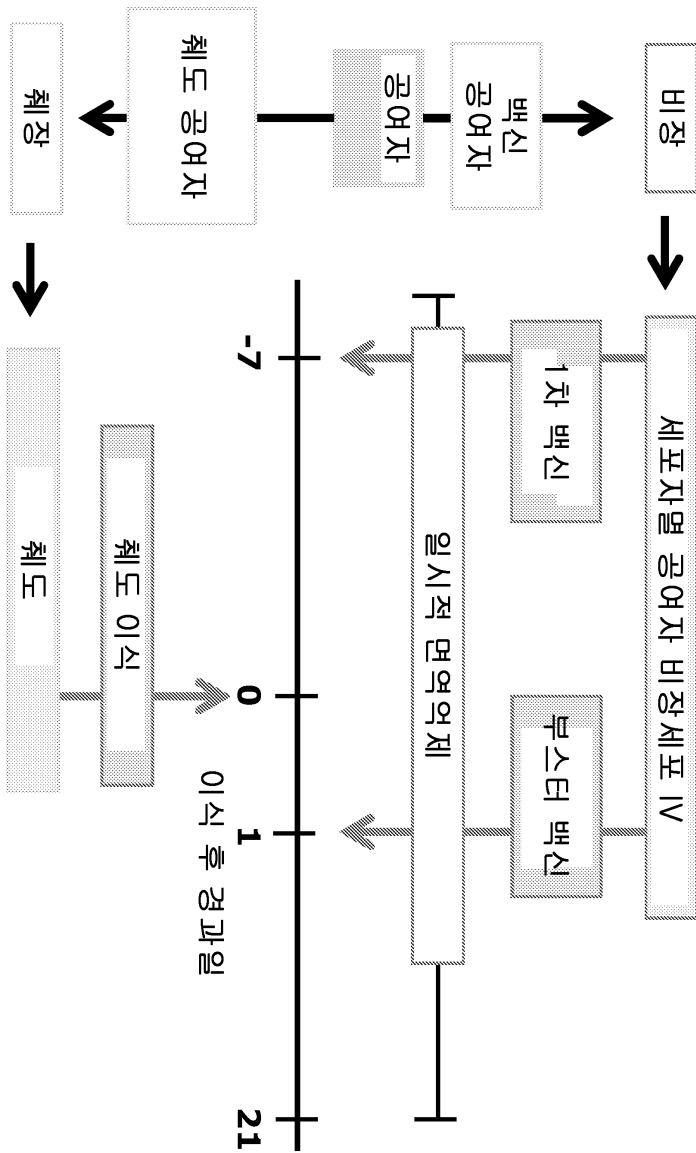
면역

불활성화된 공여자 세포를
보조제 없이 정맥내로
주사함
(음성 백신)

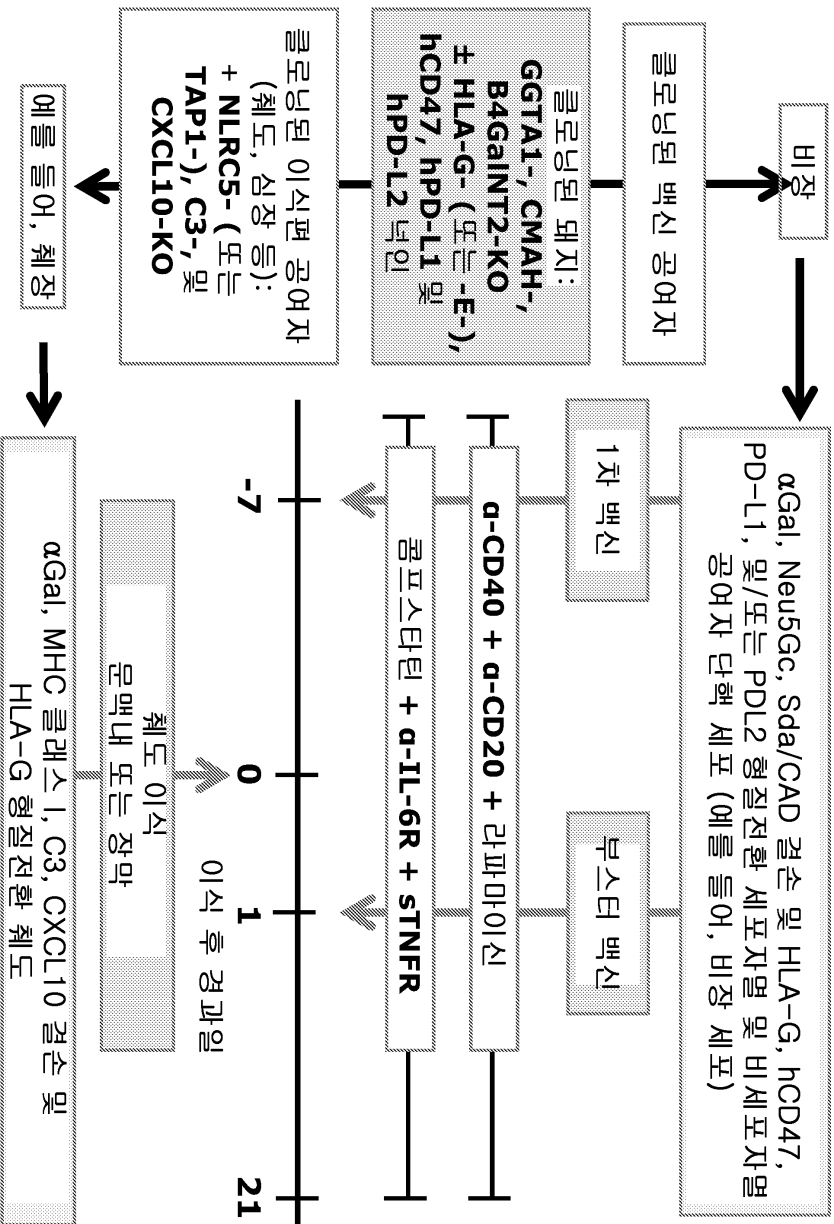


관용

도면4



도면5



ECDI로 고정된, 세포자멸 공여자 비장 세포를 통한 이종항원 전달
 (-7일 및 +1일에 0.25×10^9 /kg IV)

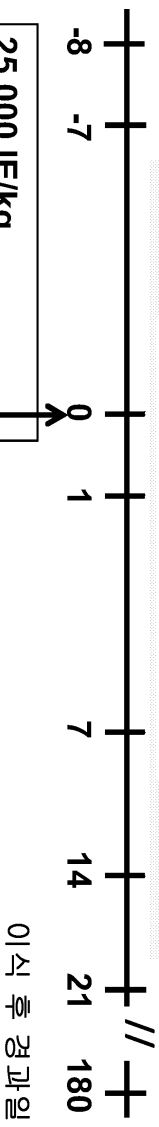


-8일, -1일, 7일, 14일에 α -CD40 (2C10) 50 mg/kg IV

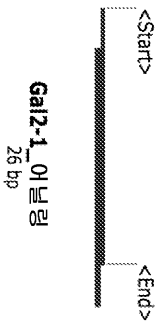
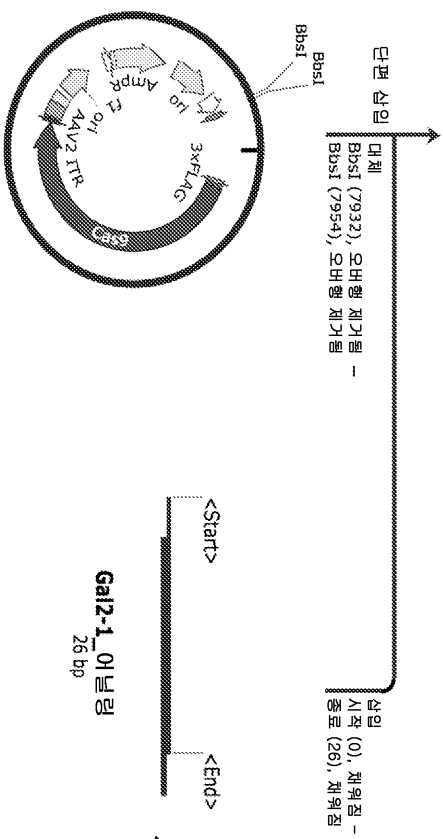
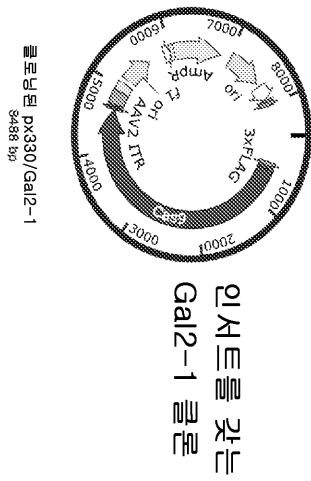
α -CD20 (리톡시만)
 -10일, -3일, 5일, 및 12일에 20 mg/kg IV

라파마이신 표적 최저 15~25 ng/ml

STNFR -7일 및 0일에 1 mg/kg IV; 3일, 7일, 10일, 14일, 21일에 0.5 mg/kg SC
 α -IL-6R -7일, 0일, 7일, 14일, 21일에 10 mg/kg IV



도면6



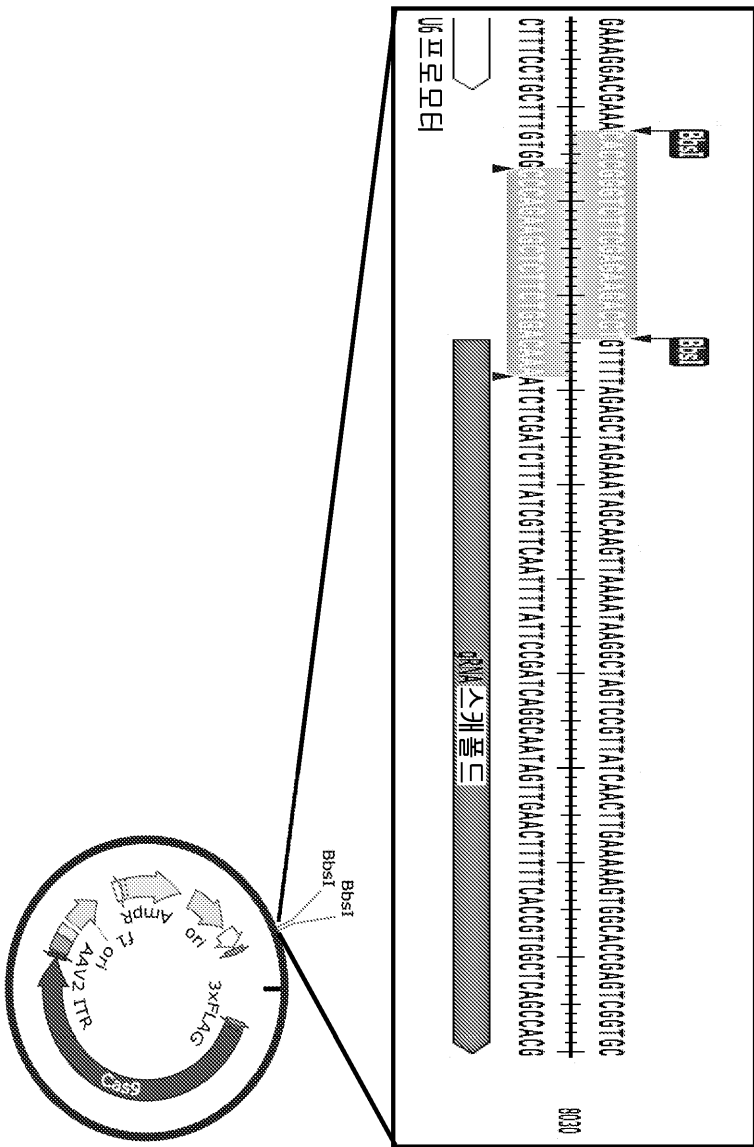
구성체: Gal2-1_어닐링, *hna*
작업: 올리고를 어닐링함

Gal2-1_정방향 (26량체):
ACACCCGGGAGAGAAAGCAAGAGGATGG

Gal2-1_역방향 (26량체):
AAACCATCCCTCTCTCTCTCTCTCCCG

도면7a

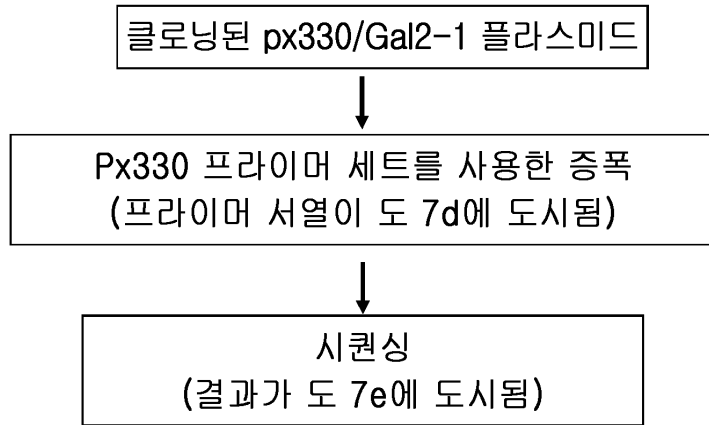
도면 7b



PX330-U6-1-키메라_1-BB-CBh-hSpCas9
8484 bp

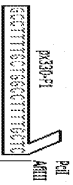
도면7c

삽입 시의 Gal2-1 클론 서열



삽입 시의 Gal2-1 클론 서열

중폭을 위해 사용된 PX330 프라이머 세트



5' TTCTGGGCTTTGCTGGCTTTGCTGCAATGAGGGCTATTTCGATGATTCCTTCAATTGCAATAGCATACAGAGCTTAGAGAGATATGGATTAATTGACTTAAACCAAAATATTATGACGCTAGAGATATTC
 ...
 3' AAGGACGGAAACACCGGAAACAGATGACCTCCGAGTAAGAGACTAAGAGATTAAGCTATATGCTATGCTTACCTTAATTAACGACATTTGATGATCATGTTTATGACCTGACTCTTCATATTAAG

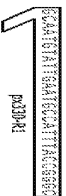
중폭모던

TTGGGTAGTTGCAAGTTTAAATATGATGATGATGCTTACGTAAGCTTGAAGATTTGATTTCTTGGCTTATATCTTGTGGAAAGGACGAAACACCGGGAGAGAGAGATGGTTTTAGAGTAGAATAGAAATTA
 AACCATCAAGCTCAAAATTTAATGAAATTTACTGATAGTATAGCATGGATTTGACTTCAATAGAGCTAAGAGCAAAATATAGAGACCTTTGCTGCTTTGAGGGCTCTCTTGGCTCCACCAAAATCTGATCTTAAATTTAAT
 < 중폭모던 > < 중폭인서트 > < 스킵클론드 >

3bp 4c35 4bp1

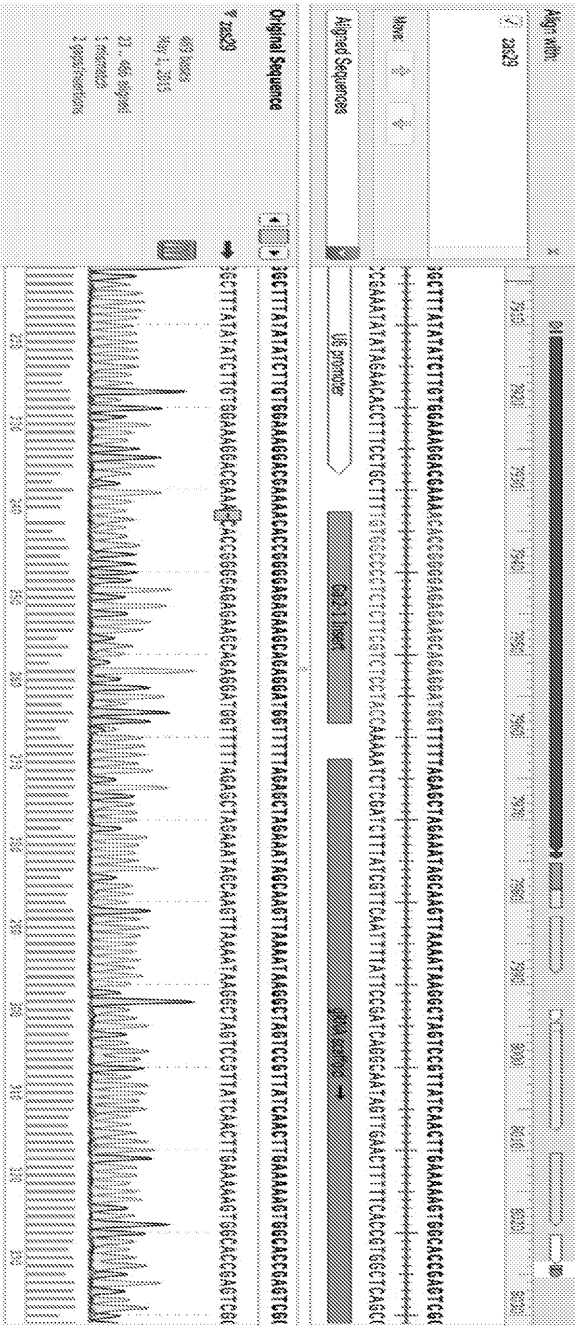
GGTATGCTATACACTTGAAGATGGACGAGGTGGTCTTTTTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTAAATTAAGCTATGCGTTTTTACGGGGTGGGCAATCTGGAGCAATGGCTTAGAGGTACCGCTTACGTAATAGCGGAG
 ...
 CGATCAAGCAATAGTGAAGCTTTCAAGTGGCTCAGGACGAAAGAAACAAATTCGATCTTATGCTCAATTTTATTCGCAATGGGCAAAATCGGCGAGCGGTTAGAGCTGTTTACGCAATCTCAATGGGCAATGATTAATGATGCAATTTACGGGGC 5'

스킵클론드



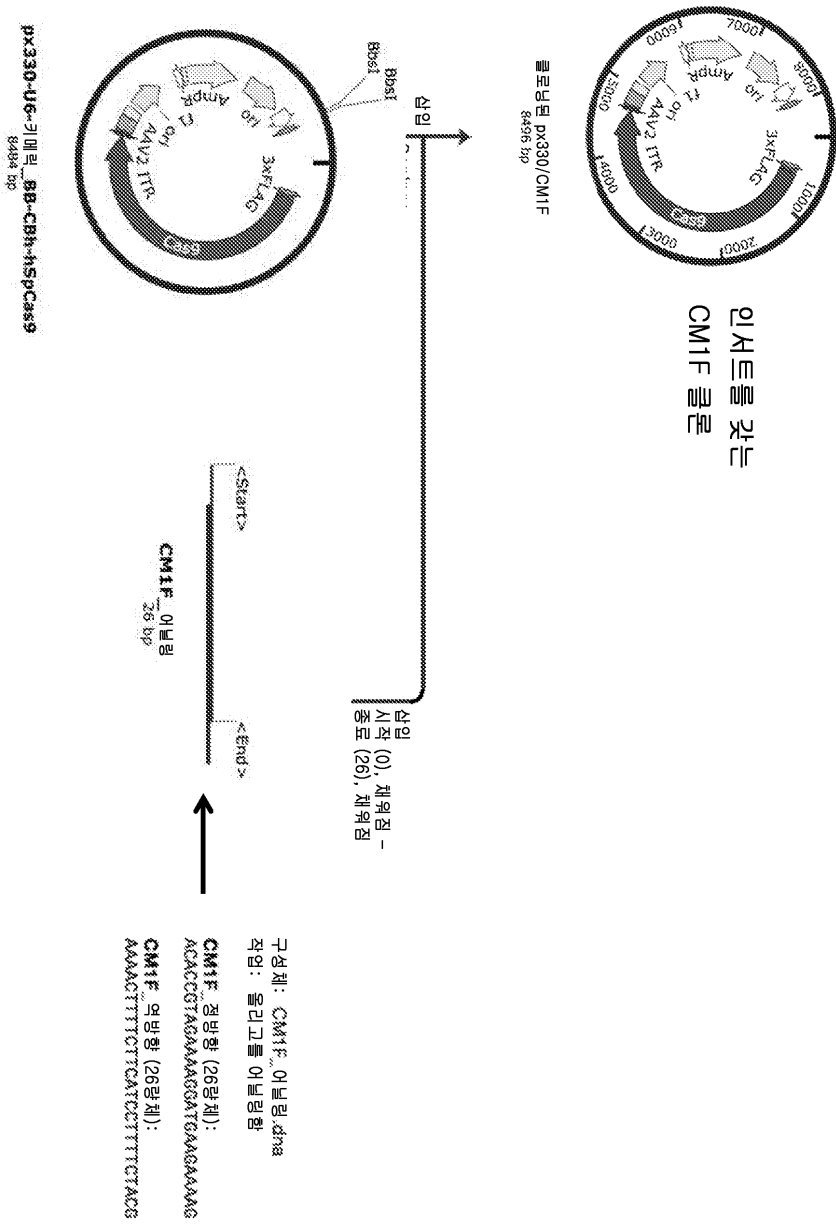
도면7d

도면7e

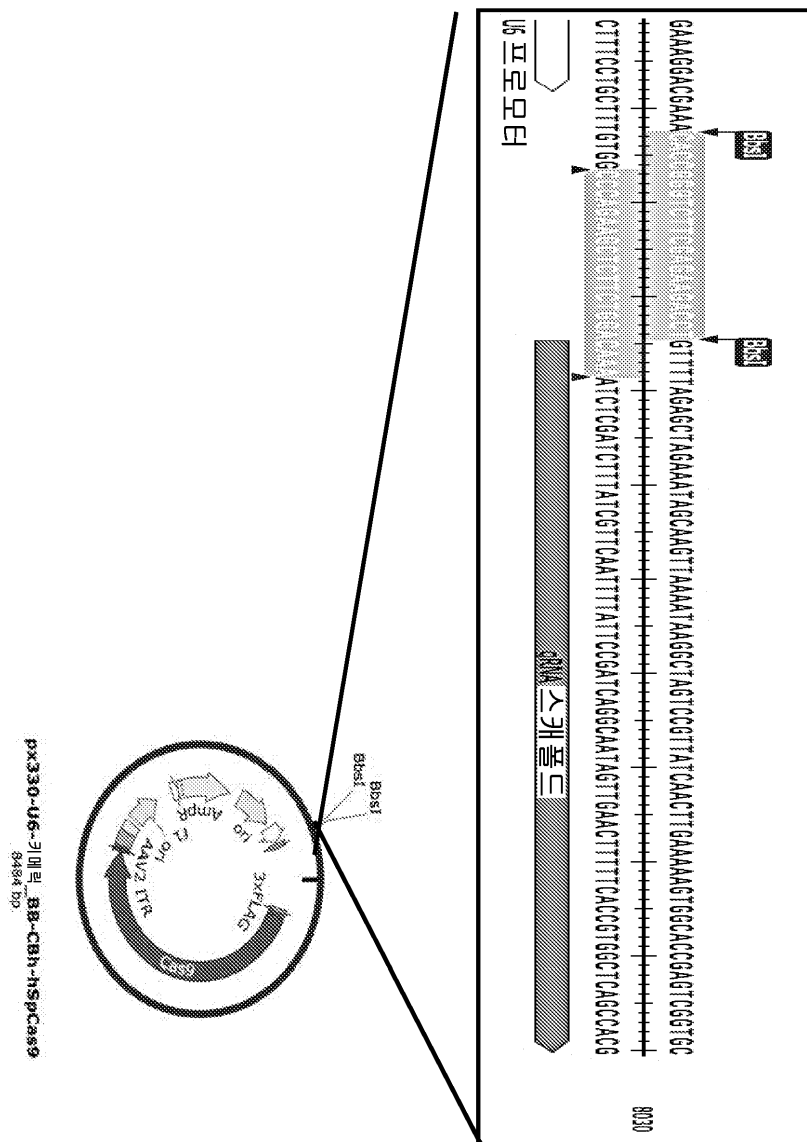


예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타낸, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 ZAS29 시퀀싱 결과

도면8a

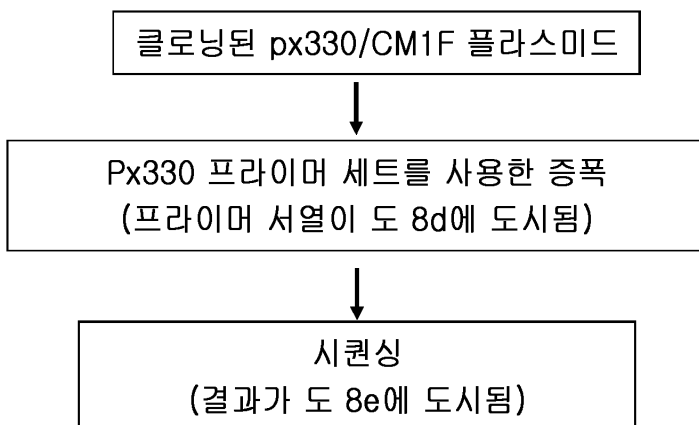


도면8b

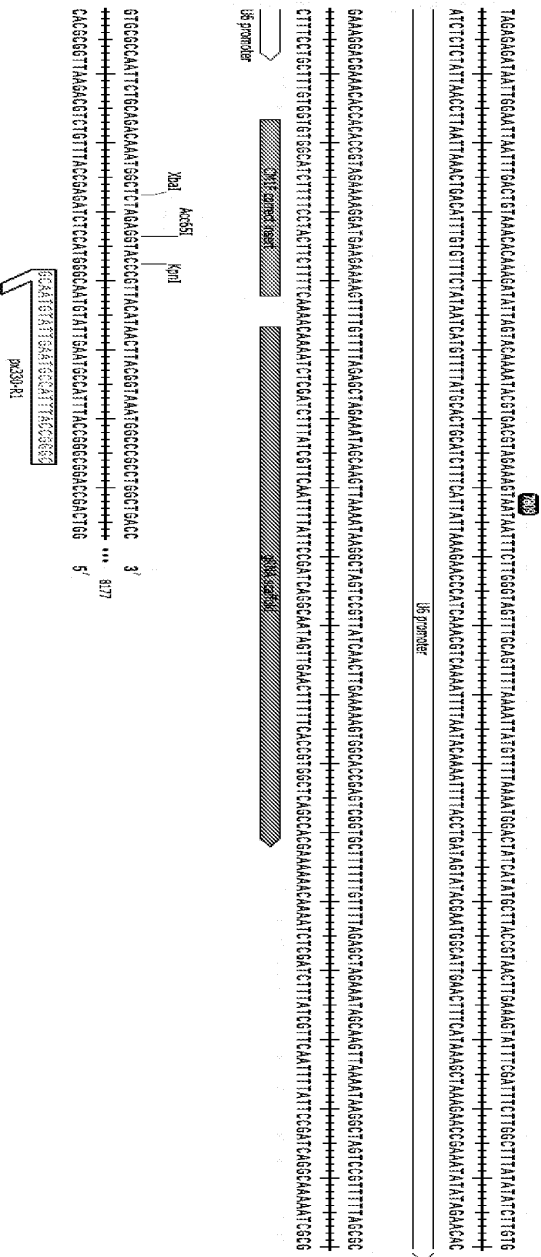
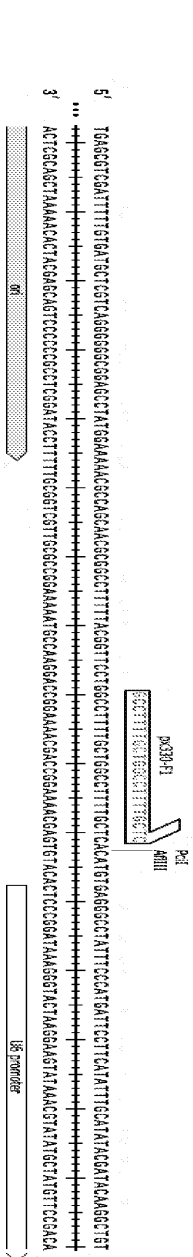


도면8c

삽입 시의 CM1F 클론 서열

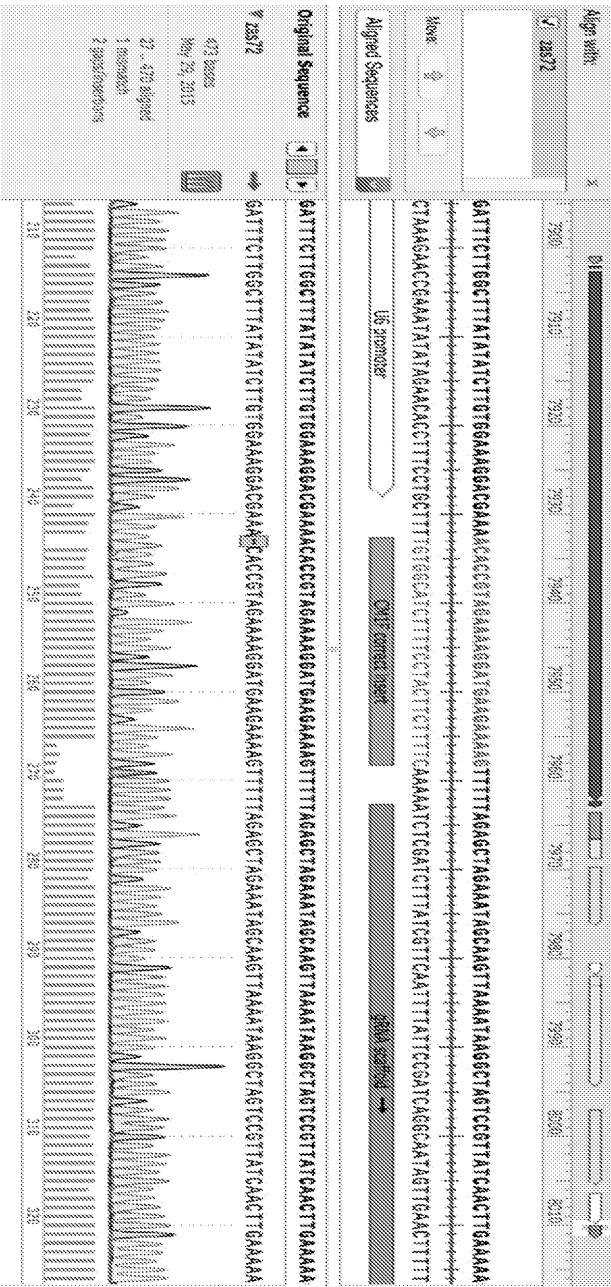


삽입 시의 CM1F 클론 서열
중복을 위해 사용된 Px330 프라이머 세트



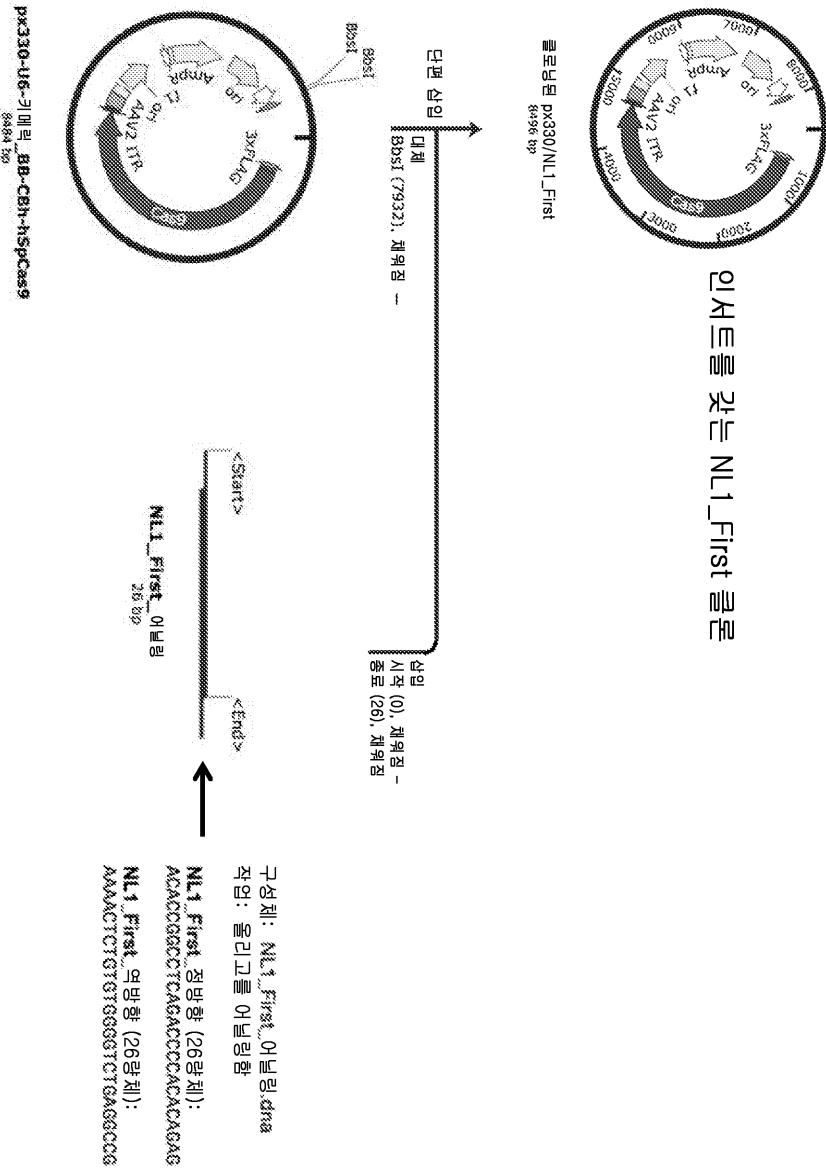
도면 8d

도면 8e



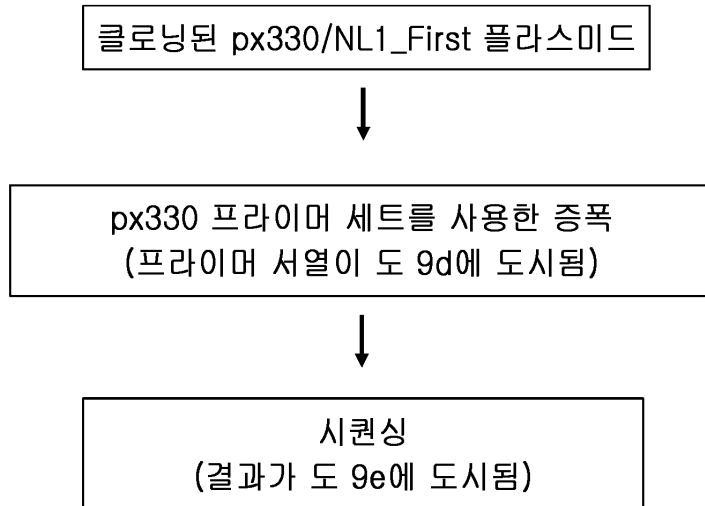
예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타낸, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 Zas72 시퀀싱 결과

도면9a

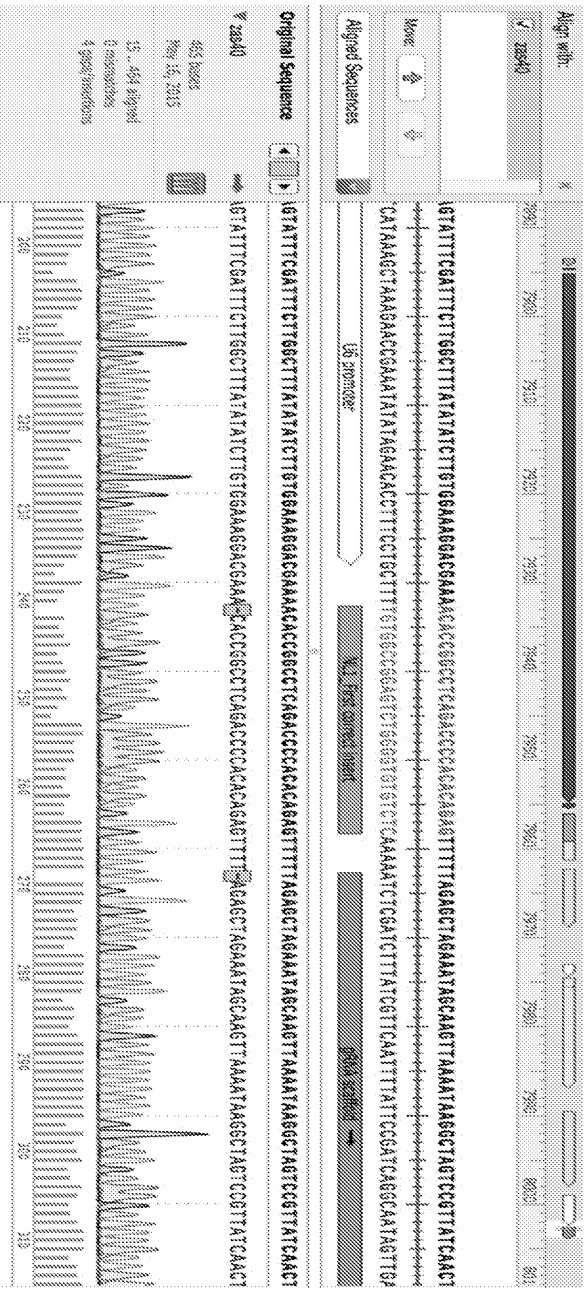


도면9c

삼입 시의 NL1_First 클론 서열

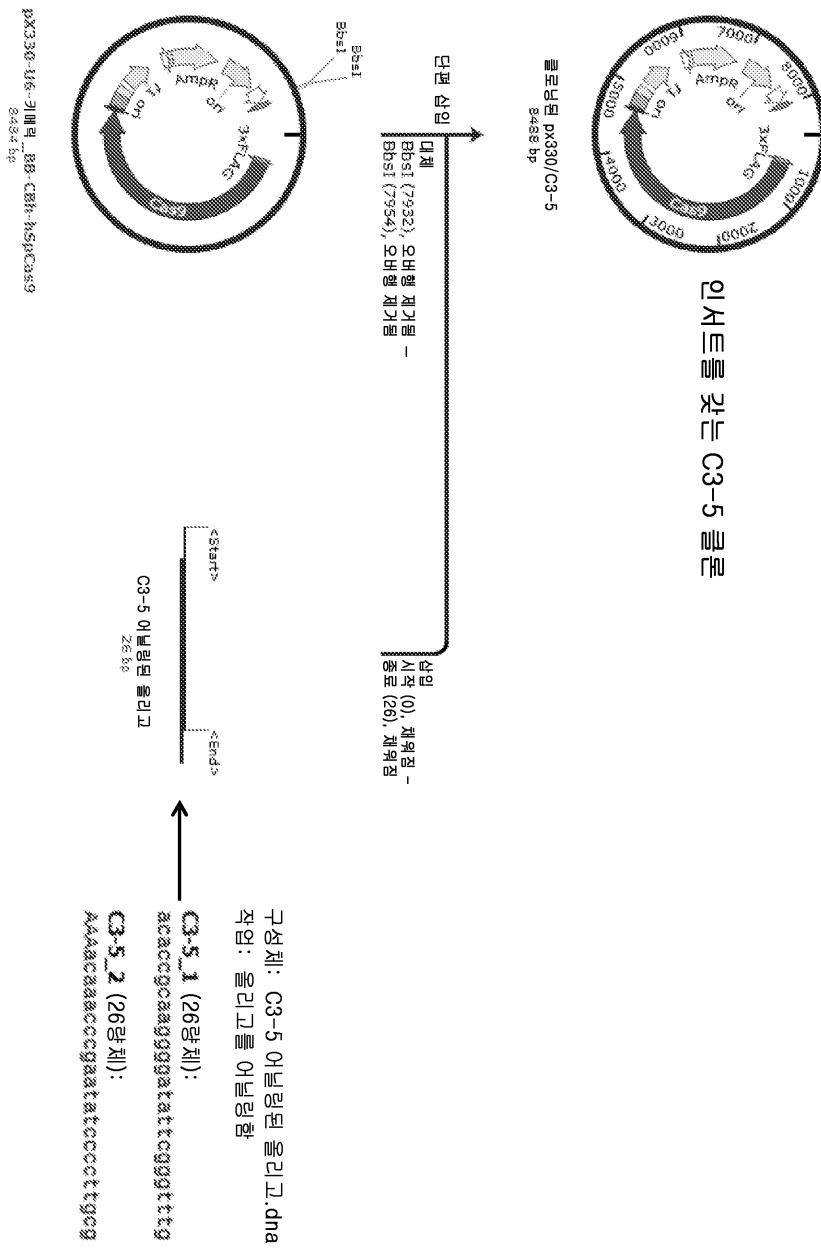


예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타낸, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 zas40 시퀀싱 결과

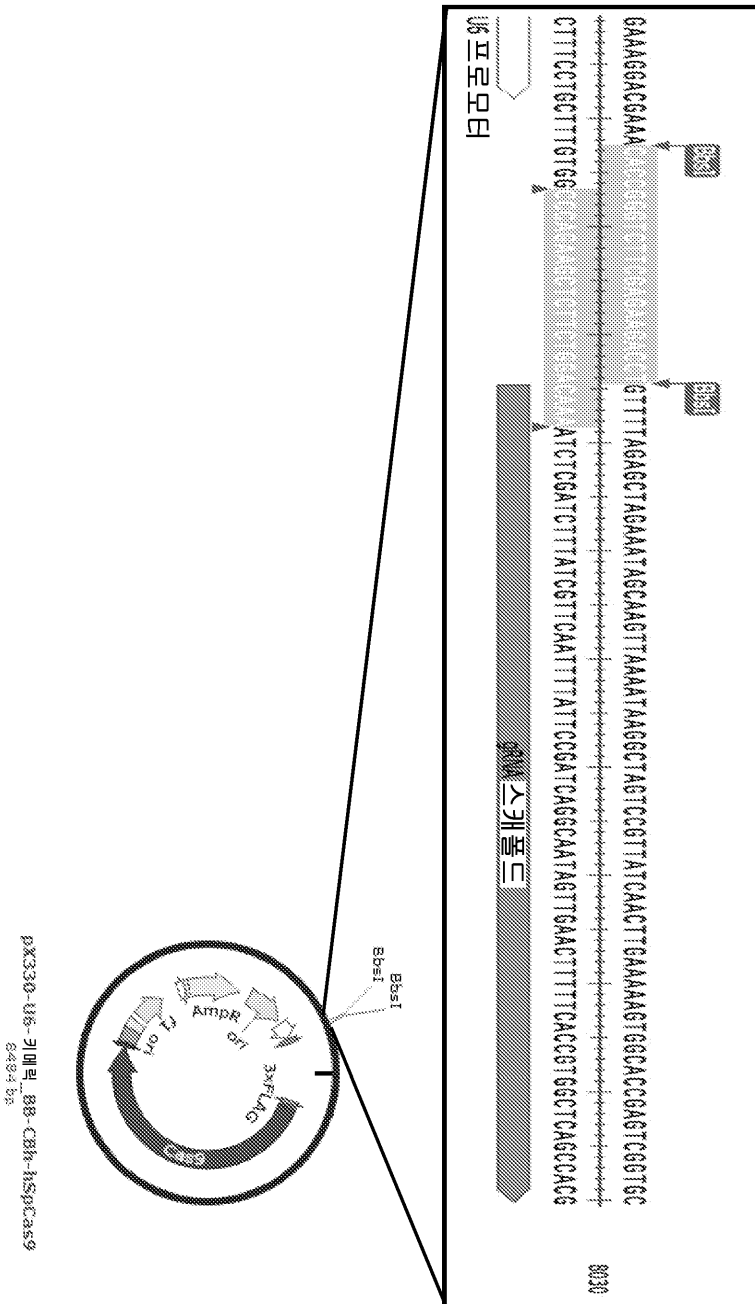


도면9e

도면10a



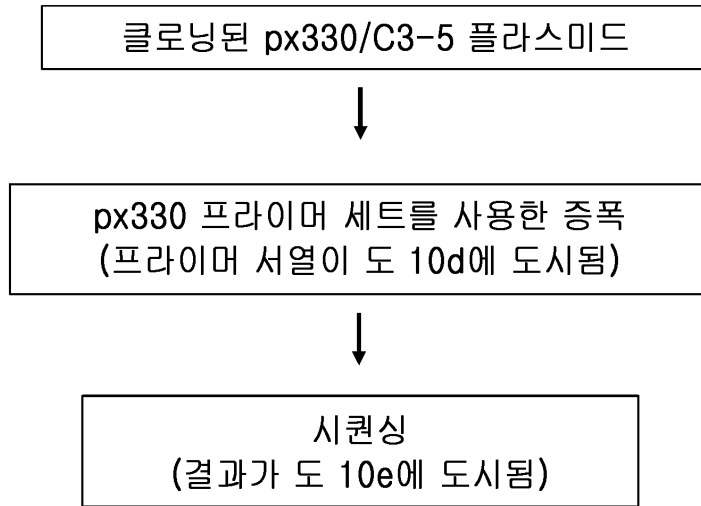
도면10b



PK330-46-키메라_BB-CBH-ASPCase9
6484 bp

도면10c

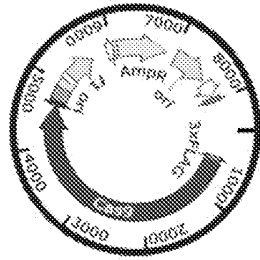
삽입 시의 C3-5 클론 서열



예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타난, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 zas250 시퀀싱 결과

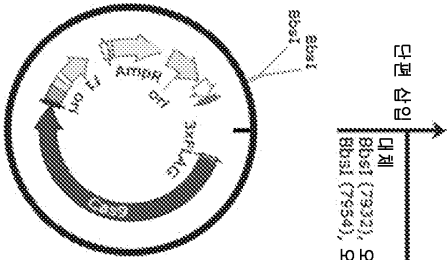


도면10e



인서트를 갖는
B41_second 클론

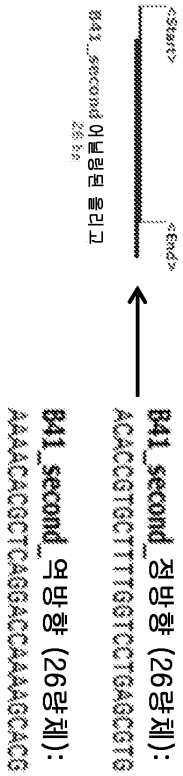
클로닝된 pX330/B41_second
24888 bp



pX330-436-키메라...
24888 bp



구성체: B41_second 이닐링된 올리고
작업: 올리고를 이닐링함

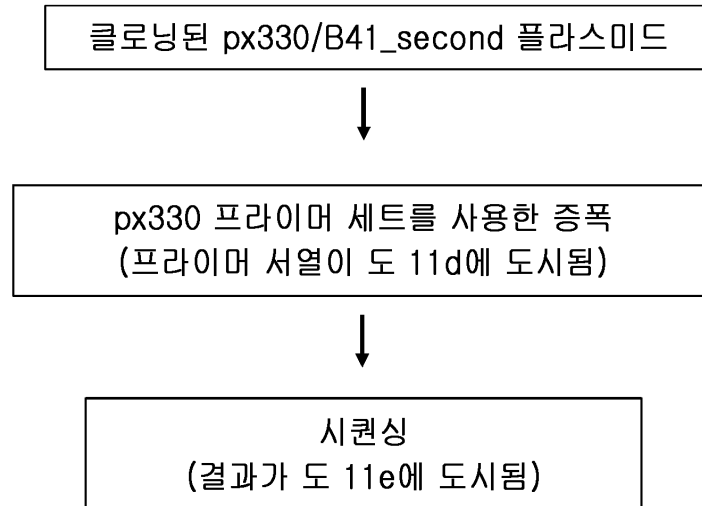


B41_second 정방향 (26량체):
ACACCGTGGCTTTTGGTCTGAGCGGTG
B41_second 역방향 (26량체):
AAAACACGGTCAAGGACCAAAAAGCACG

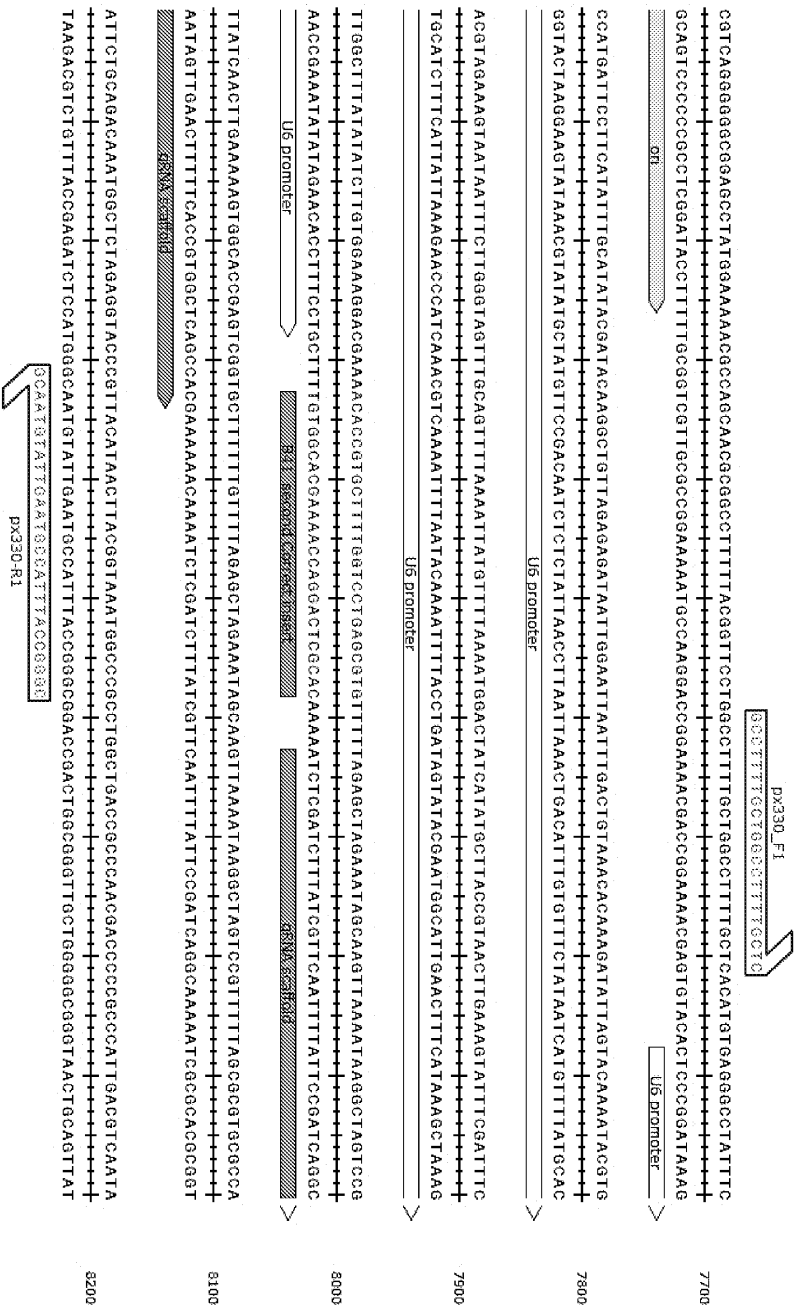
도면11a

도면11c

삼입 시의 B41_second 클론 서열

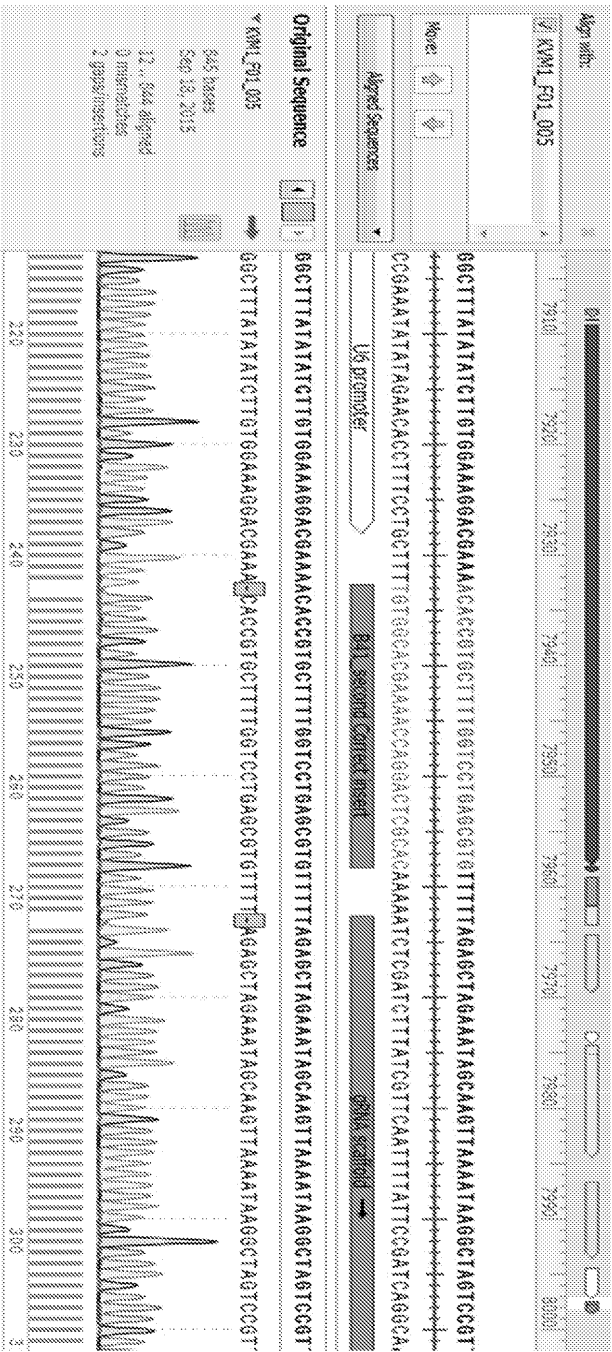


삽입 시의 B41_second 클론 서열
 증폭을 위해 사용된 px330 프라이머 세트



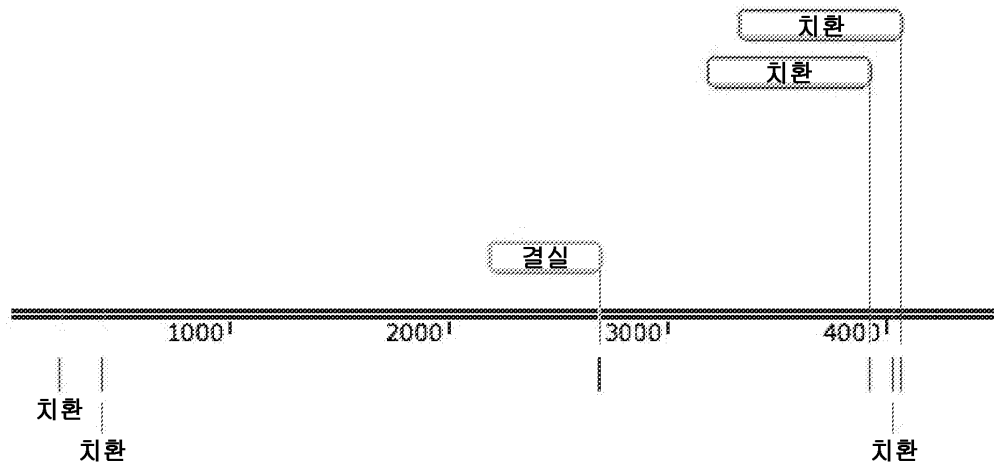
도면11d

도면11e

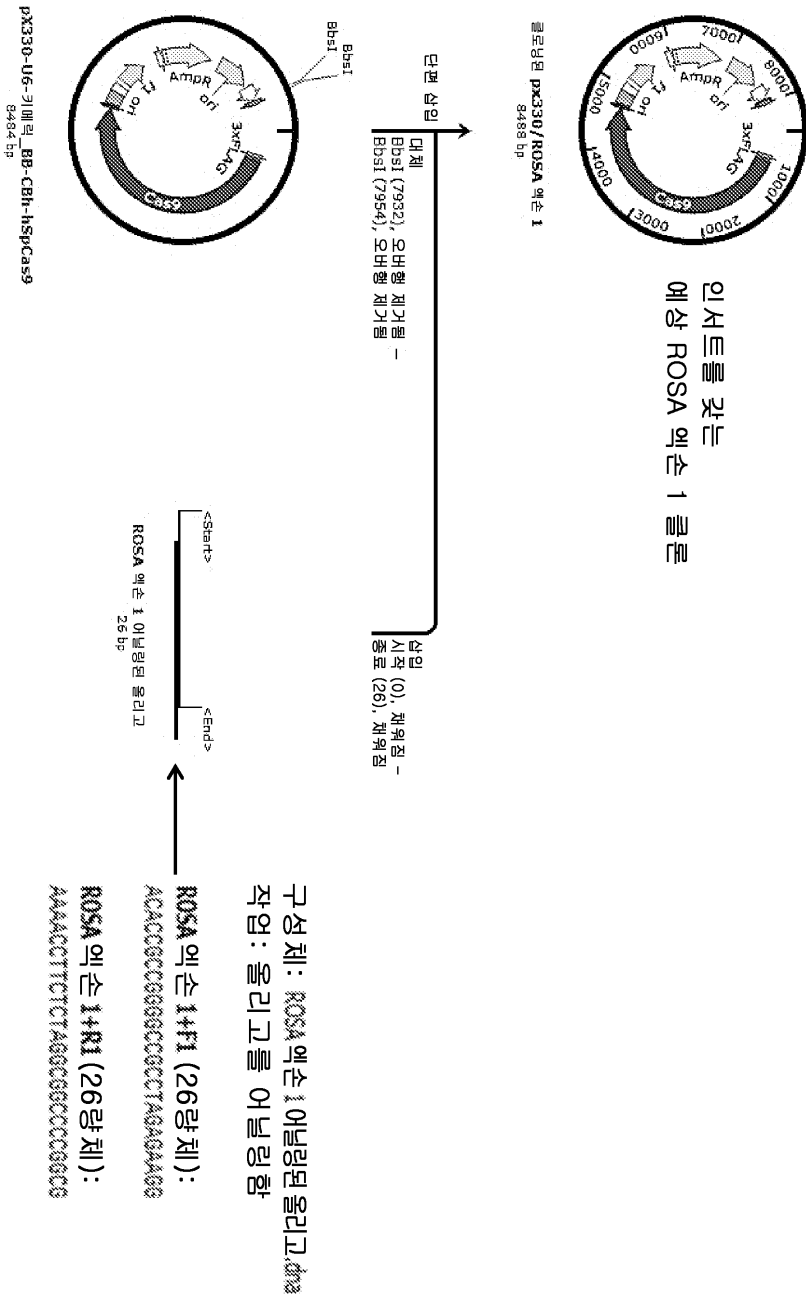


예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타낸, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 KVM1_F01_005 시퀀싱 결과

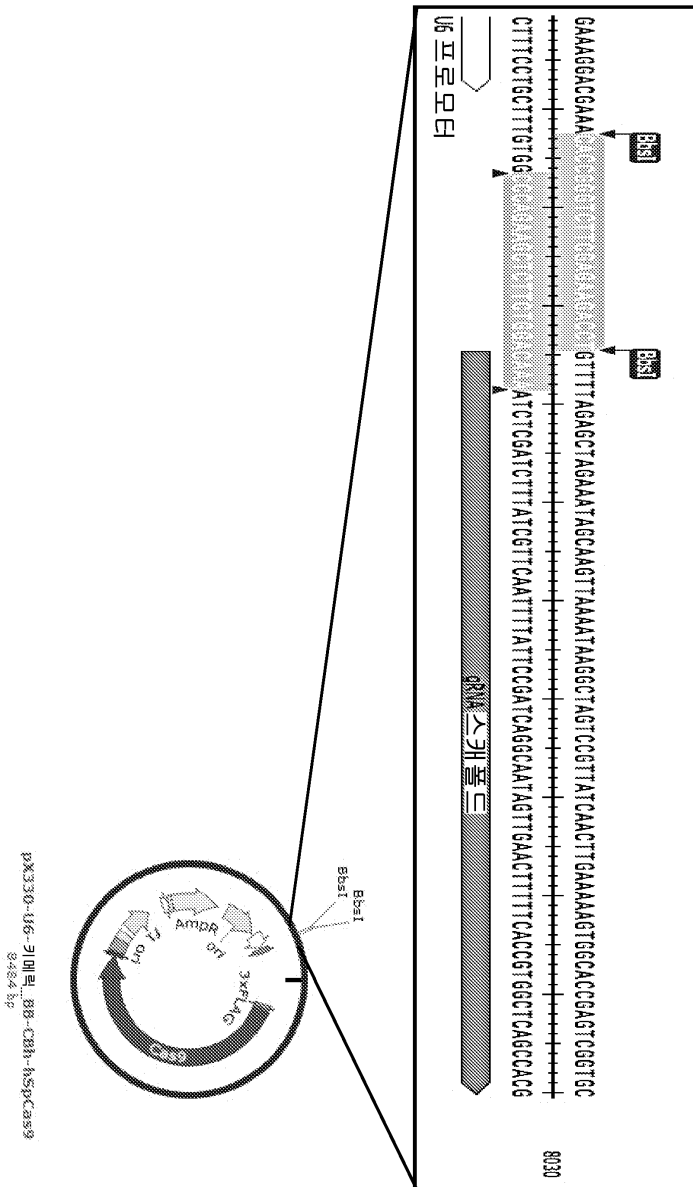
도면12



도면13a



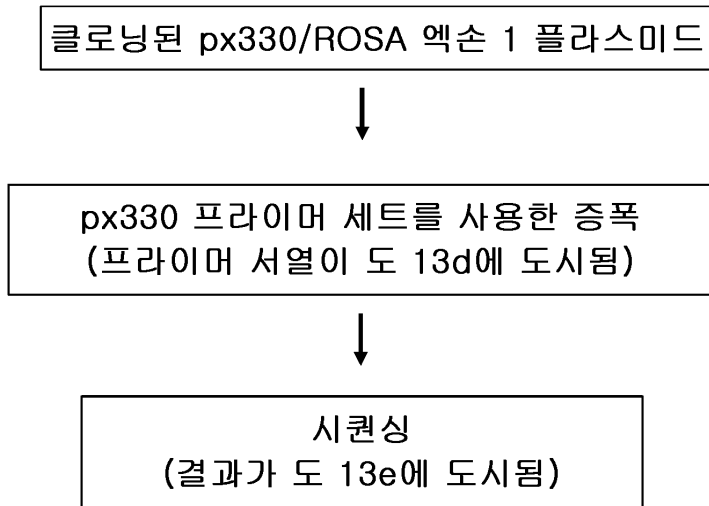
도면13b



px330-UG-키메라_B8-C8H-ASPCase9
8484 bp

도면13c

삼입 시의 ROSA 엑손 1 클론 서열



삽입 시의 ROSA 엑손 1 클론 서열
중폭을 위해 사용된 PX330 프라이머 세트

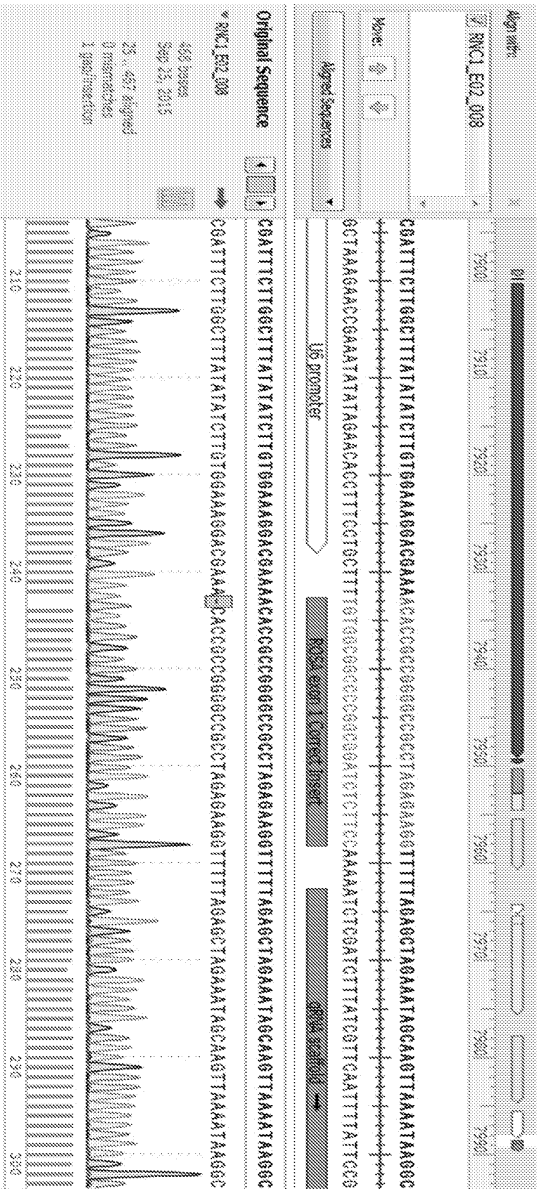
```

CGTCAAGGGGSGSBASCCCTATGAAAAAACGCGGCAAGCGGCGCCTTTTATGAGTTCCGTGGCCCTTTTGGTGGCTTTTGGTGGCTTTTGCTGAGATGTAAGGGGCTATTTG
7382
GCATGCCCCCGCTGGATACCTTTTGGCGTGGTTTGGCGGGGAAAATGCGAAGBACCGGAAAAGGACGGBAAACGGAGTACACTCCGGATAAAAG
50
CCATGATTCCTTCATATTTGCAATACGATACAGGCGTGTAGBAGBAAATAATTGGAATTGACTGTAAACGCAAAABATATTAGTACAAAATACATG
7390
GGTACTAAGBAAATATAAAGCATATGCTATGTCGAAACAATCTGTATTAACCTTAATTAACGTGACATTTGGTTTCTATTAATGATGATGTCAG
US Primer
ACGTAAAGATATATATTTCTTGGGTAGTTTGCAGTTTAAATAATATGTTTAAATATGACTCATATGCTTACGATGAACTTGAAAGTATTCGATTTTC
7398
TGCATCTTTCATTTAAAGAAACCCATCAAAACGTCAAAATTTTAATACAAAATTTTACCTGATATATACGATGAGCAATGACATTTGCAATAAGCTAAAG
US Primer
TTBCCCTTATATATCTTTSBMAAGGACGAAACAAAGCAGCGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG
8498
AAGCGAATATATATAGACCCCTTTCGCTGCTTTTGTGCGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG
US Primer
TTATCAACTTGAAMAAAGTGGCACCGAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
8190
AATAGTGAACCTTTTCAACGATGGCTCAGGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG
ATTCGAGAACAAATGGCTTGAAGAGTACCCTTACATTAACCTTAAGGTAAATGGCGCGCGCTGACCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCGCG
8200
TAAAGGTCTGTGTTTACCGAGATGCAATBBAACCATGATTGAATGGCATTTTACCGGGCGAGACGACGTGCGGGGTGGTGGBBAAGGGGTAACCTGACATTA
CAATGATTAATTAAGCTTAAGCTTACCGCGCG
PX330-F1

```

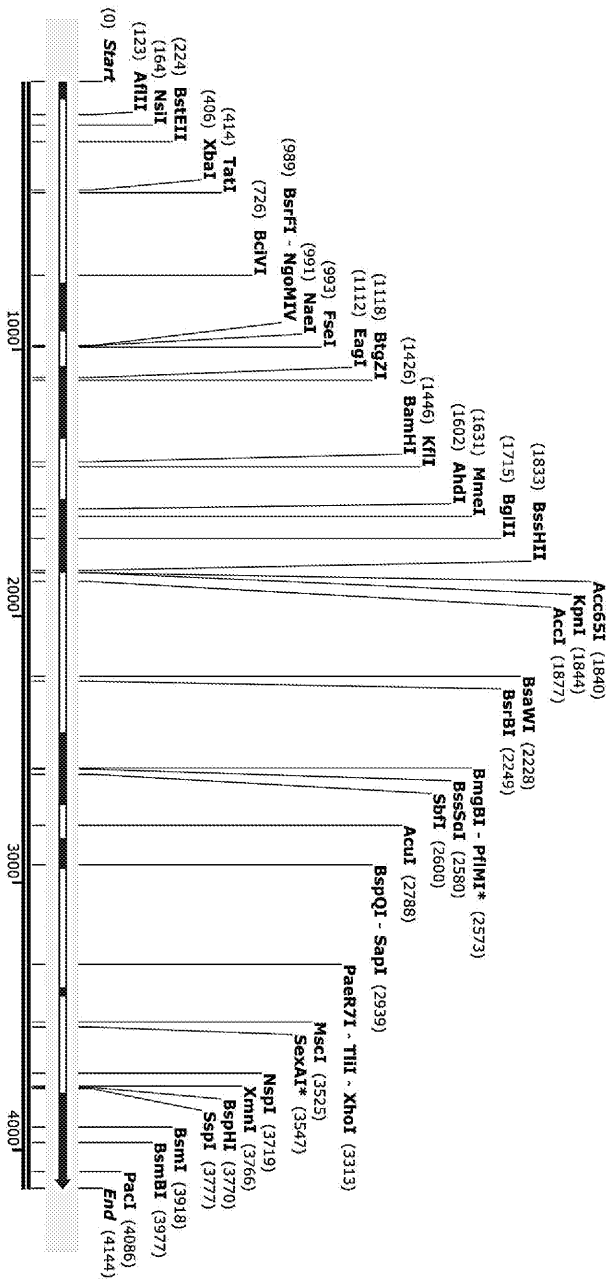
도면13d

도면 13e

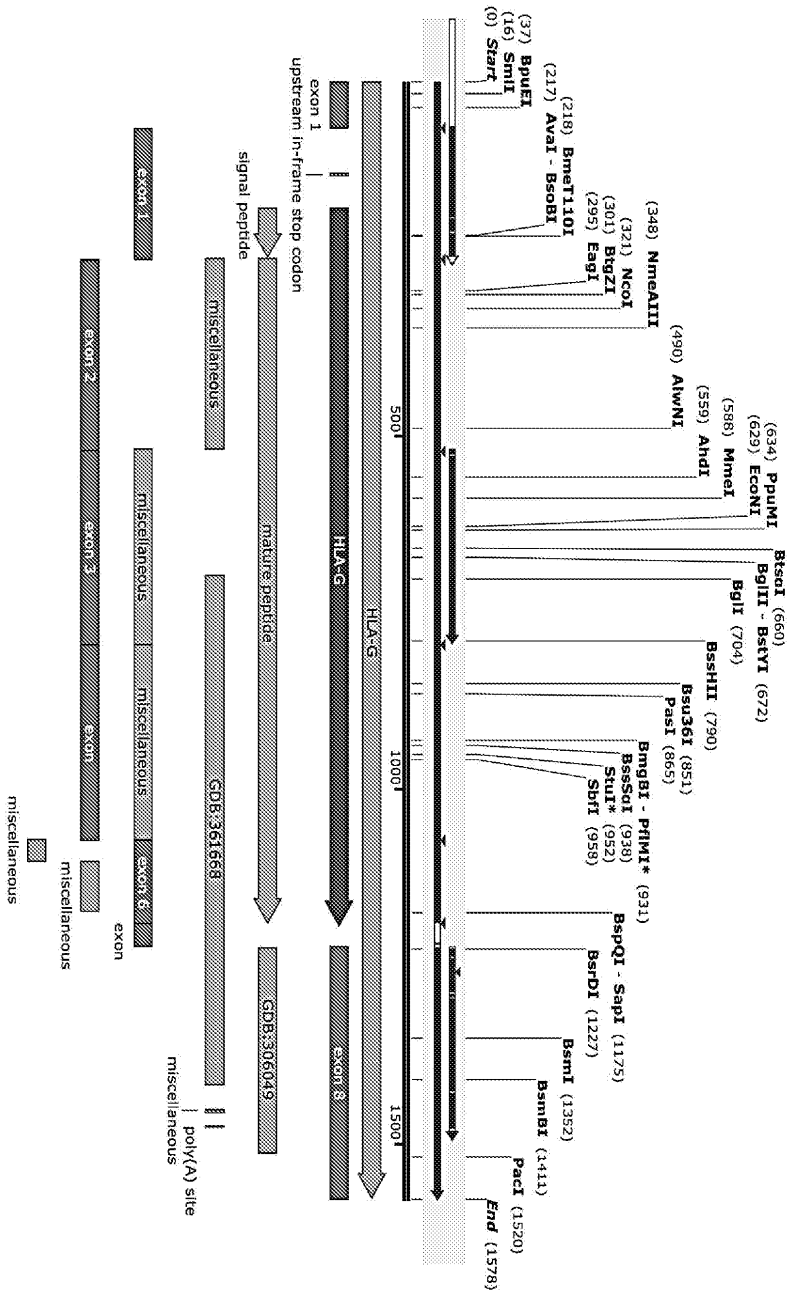


예상 클론(위쪽)에 비교하여 나타난, 구성된 플라스미드(아래쪽)의 RNC1_E02_008 시퀀싱 결과

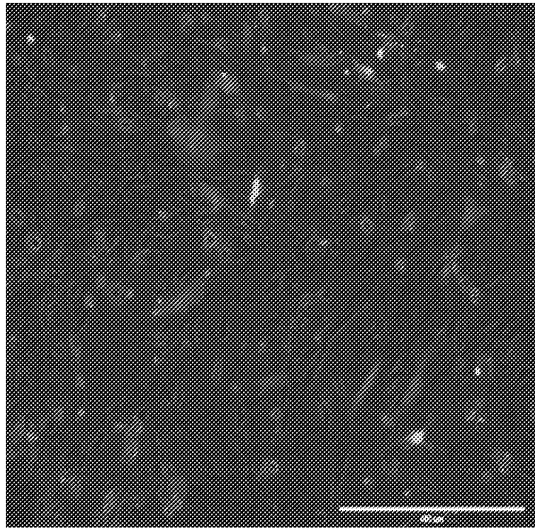
도면14a



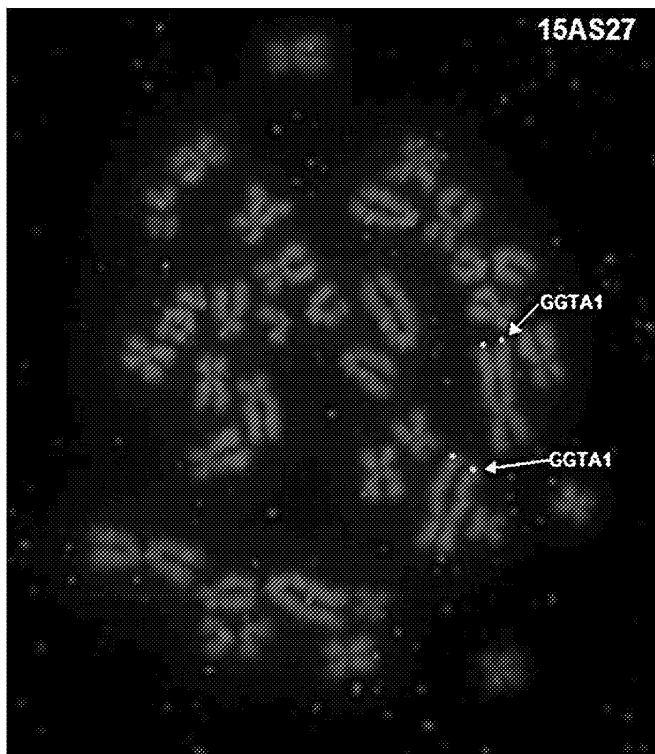
도면14b



도면15

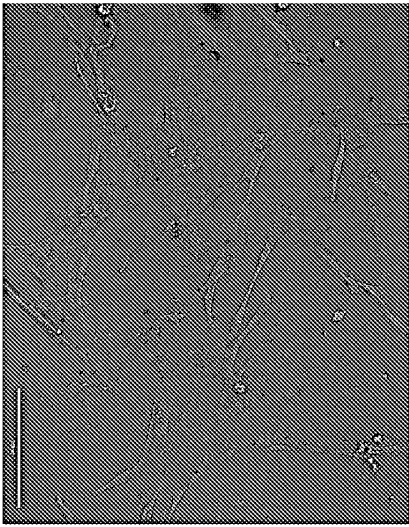


도면16



도면17

A



B

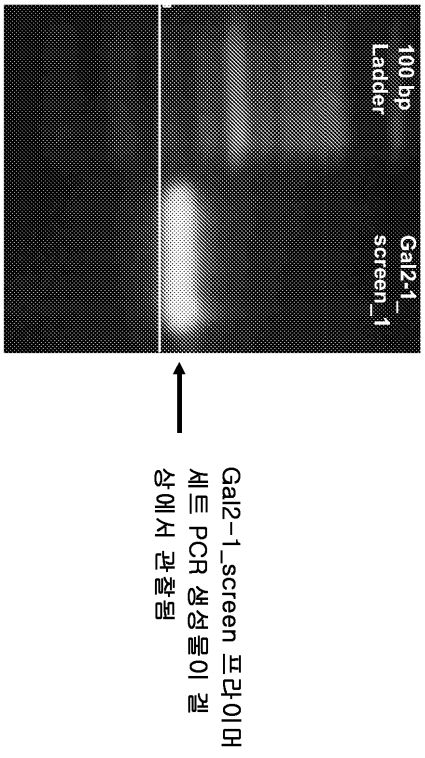


GGTA1 유전자 내의 Gal2-1 표적 부위

Gal2-1_screen_forward_1
 CTTCGTGAAKCCCTGGTTATTT
 CCTCTCTCTGCGTGAACCGGCTGTTATTTCTTTTGACAGGAGTTGGAAAGCAGCACTTCCCTTCTCCAGCCCTGGCTCTTCTGCAAGCAGAGTCACTAAGACTT
 GCGAGGAGAGACTTTGGCGACAAATAAGAAACTGTCTCAACCCTGGCTGTTGGAAGGGAAGAGGGTCGGGACGGAAGACGCTTCGCTCGAGTGAATCTTGAA
 GCTTCGGCTTTTACTCTGGGGGGAAGAACGAGGATGAGGTACGTGAACGTTGAAATGATTTGGCTTCGGCTTGGCTGGGTCACCGGGGGGTGGGTATCATGAGCT
 CGAAGCGGAAATGAGACCCCTCTCTTCGTCCTCACTGCAATGCACTTGGAACTTAAACGGAGGGCAACGACCCGAGTGGCCCTCCACCCATGATAGTCSA
 Gal2-1_screen_reverse_1
 GGCTGCAAGGTGGAAGAGGAGCCCTCTCCCTGACTTCTGCTGCTGCCCCCAAGTTGTTCTGAAAGAAAGCAAAAGTCCCTCCAGTCCCGGGCAATCGGATCTAGGAG
 CGGACGTCCGACCTCTCTCTCGGGGGGAGAGGGGACTGAAGAACGACGAGGGGGGTCAACAGACTTCTTCTGTTTCAAGGAGGTCAGGGGCCGTAGCCTAGATCTTC
 Gal2-1_screen_reverse_1
 TCTTCTGTTTCAAGAGCTCAAG

Gal2-1_screen_1 프라이머 세트
 앵플리콘 크기: 303 bp

강한 단일 밴드가 앵플리콘 크기에서 관찰됨.
 생성물은 서열 확인되었고 스크리닝을 위해 필요한 것과 같은 Gal2-1 표적 300 bp 절단 부위를 포함하는 것으로 나타남.



도면18a

CM1F 유전자 내의 CM1F 표적 부위

CM1F_screen_Forward_1
 TGGTGGTGGTGGCTGTGTCTCTGACACATCTGCCATCTCATGAGTTCCTTACGTTGGAATGTGATAGGGAGATGACAGTAATTGGTCTTCAGCCCTCA
 ACCACCCACACAGGACACAGAGACTGTGTAGACGCTAGAGTACTCAAGGAAATGCACCCTTACACTTATCGCTCTACTTGTCAIACCAGAGAGTGGGAGT
 TCTCTGGAGATGTGGCTTGACCCCAATGAGCGTTGCCCTTTTATTTTGGATTTTGCCTTTGATTTGCTACTCCATGTACTTGAGCCCATGCAATTTCTGTCTTA
 AGAAGCGTCTACACACGAACCTGGGTTACTCCCAACGGAAATAAACTAAACGMAACTAAACAGATGAGGTACATGAACCTCGGTACGTAAAGACAGAAT
 GCGATGCTTTTAAAGTCATTTTGTGGTGAATTAATCCAGATTTGTCCACCTTTGCTTCTAAGTTGTAGAAAAGGATGAAGAAAATGAGATTTTGCCTTCT
 CGCTACGAAAATTTTCAGTAAAAAACCAACTAATAGGTCFAAACAGGTGGAAACGAAGAATCAACACTTTTCTACTTCTTTTACCTCAAAACGGAAGA
 AGAACTAAATCTCTAACCCTGGGATTCAGAACCCCAATCTCTGAAGATTTGGCTTTGGGGAAGTGCAGGTAAGGAAATGTTAAATTAATATTTC
 TCTTGAATTAAGGAGGATTTGGGACCCCTAAGTCTTGGGCTTAGAGGACTTCTAAACCGAAAACCCCTTDCAGTCCATTCTTTACAATTTAATATTATAAG

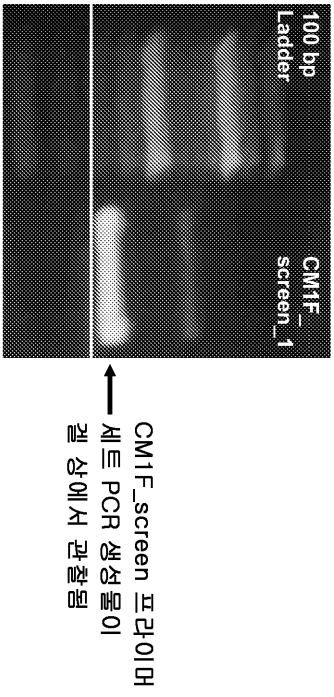
CM1F_screen_Reverse_1
 TTTGGGCTTAAAGGAAATTCG

CM1F_target_region

13,900
14,000
14,100

CM1F_screen_1 프라이머 세트
 앵플리콘 크기: 309 bp

강한 단일 밴드가 앵플리콘 크기에서 관찰되었고; 또한 희미한 밴드가 ~600 bp에서 관찰됨.
 ~300 bp에서의 생성물은 서열 확인되었고 스크리닝을 위해 필요한 것과 같은 표적 300 bp 절단 부위를 포함하는 것으로 나타남.



도면 18b

NLRCS 유전자 내의 NL1_First 표적 부위

NLR amp 2 forward
 CTCTCTGTGTAACACTGAGA

5' ACCAAGAACCTGTGGGATGGGTGTGAGGCTGCTCTGCAAACTCAGAAATGGCTGAGTGGCAAGGTGAAGTCTTCCGCCAACAATGG
 ...
 3' TGGTTCTTGGACACCCCTACCGAGCACTCGAGCAGACGTTTGTGAGTCTTACCGACTCACGGTTCACACTTCAAGAAGGAGGGTTGTACC

NL1_First primer
 TGGAGGTTGCTGAGGAGGCTCAGACCCCAACAGAGGGTCTGCTTACAACTCAGAAAACTGCGTACCGTACGATCACCTGGCAGGCGTTCATCCACTGTGTGTGATGGAAGC

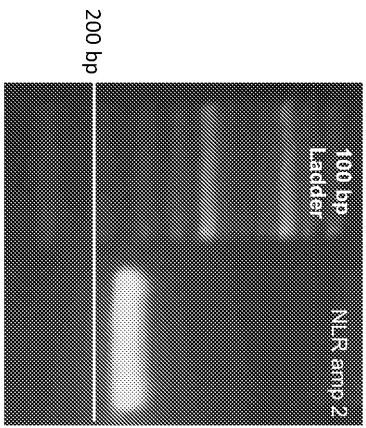
ACC TGGGTTGCTGAGGAGGCTCAGACCCCAACAGAGGGTCTGCTTACAACTCAGAAAACTGCGTACCGTACGATCACCTGGCAGGCGTTCATCCACTGTGTGTGATGGAAGC
 TGGACCCAGCGGTCCTTGGCTCGGAGTCTGGGGTGTGTCTCCAGCAGGATGTTGAGTCTTTTGACGCATGGGTCTCAGTCTAGTGGACCGTCCGCAAGTAGTGAACACACGTAACCTCG

NLR amp 2 reverse
 ACCCTTCATGAGGAGGACT

1GGACGTTGCCGCTGGACCTGGAGGTAAGTACTGCTGCTGAGGCACCTGGGGCCACGGAGAAGGGCTCCCCAGTCAAG 3'
 ACC TGGACGAGGCGACCTGGACCTTCATGACGACGACTCGTGGACCCCGTGGCTCTTCCCGAGGGGGTCAAGTC 5' 431

NLR amp 2 프라이머 세트
 앵플리콘 크기: 217 bp

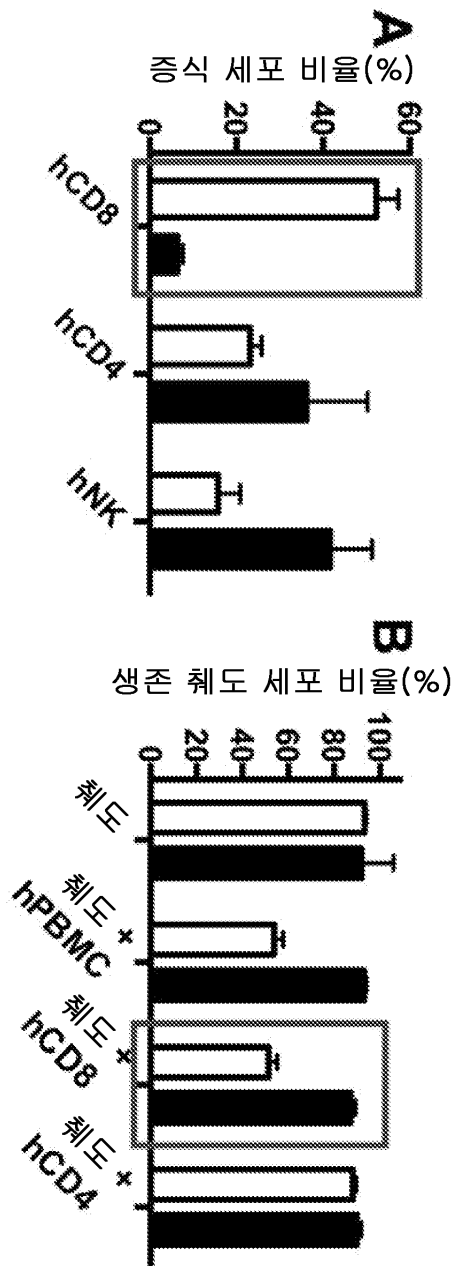
강한 단일 밴드가 앵플리콘 크기에서
 관찰됨.
 생성물은 서열 확인되었고 스크리닝을
 위해 필요한 것과 같은 NL1_First 표적
 절단 부위를 포함하는 것으로 나타남.



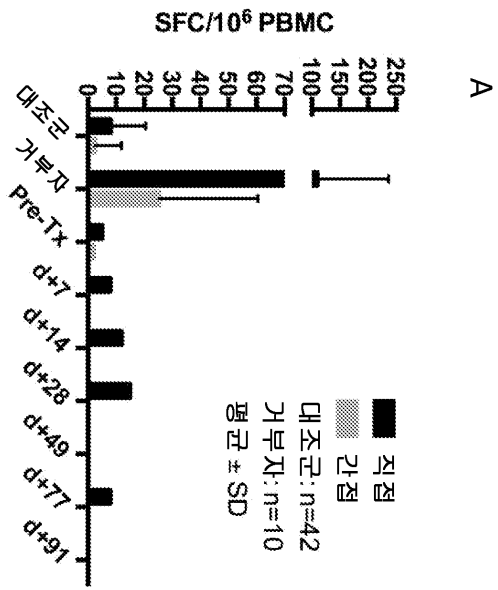
NLR amp 2 프라이머
 세트 PCR 생성물이
 겔 상에서 관찰됨

도면 18c

도면19

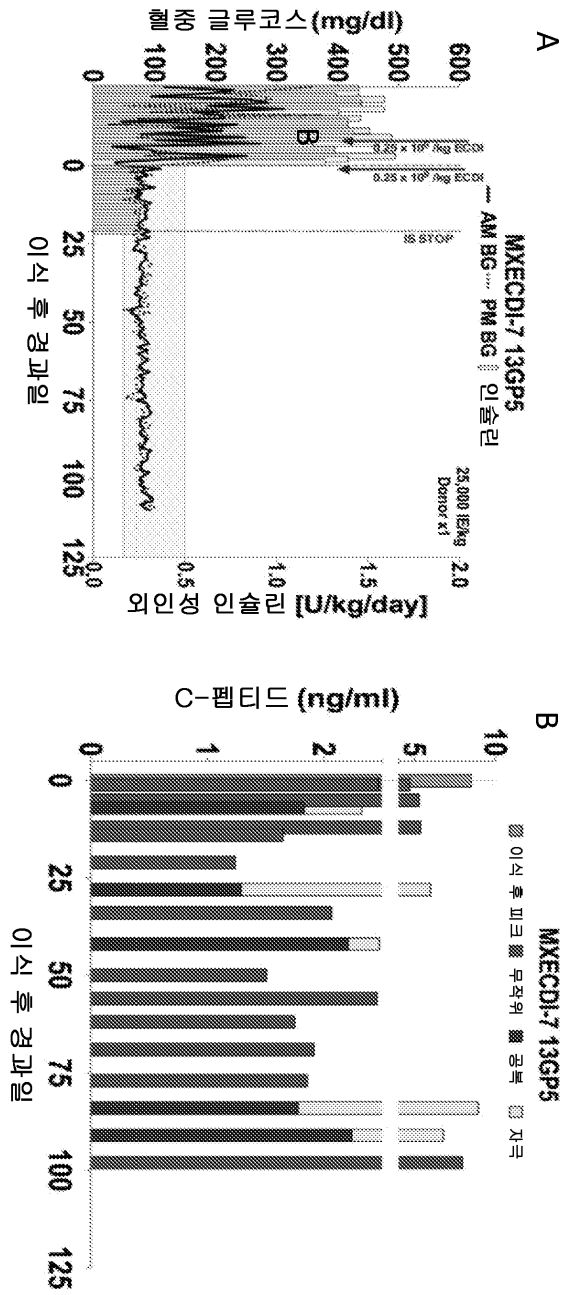


도면20

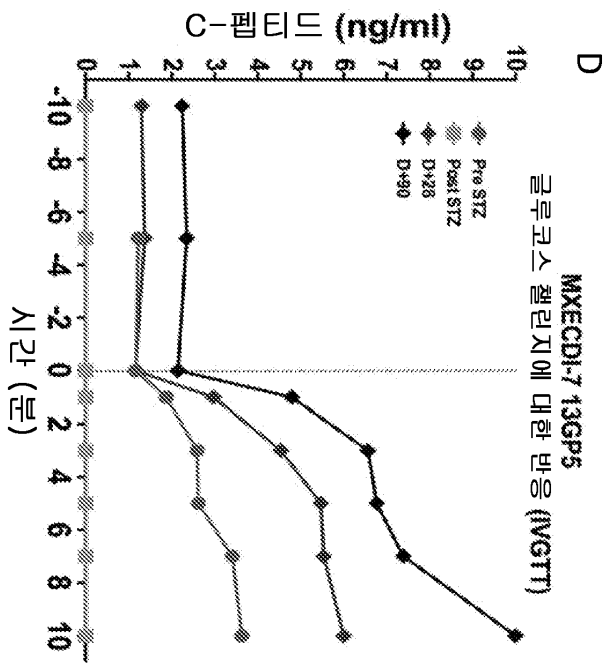
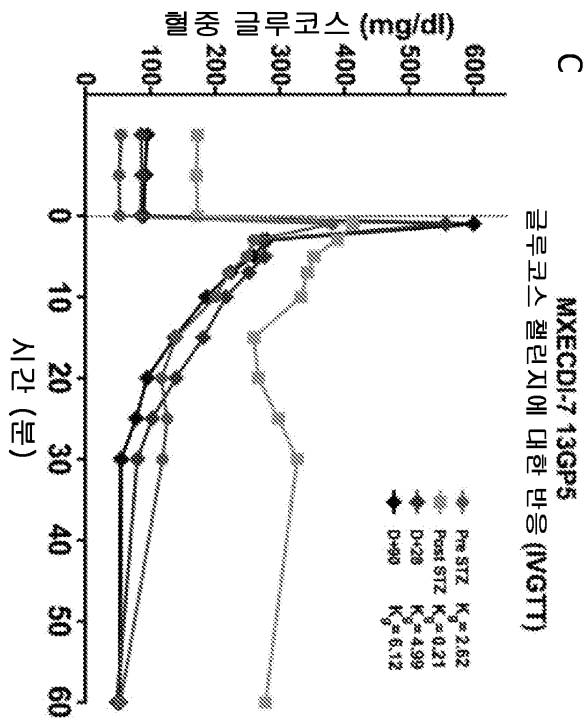


항-CD8 - 141일

도면21a

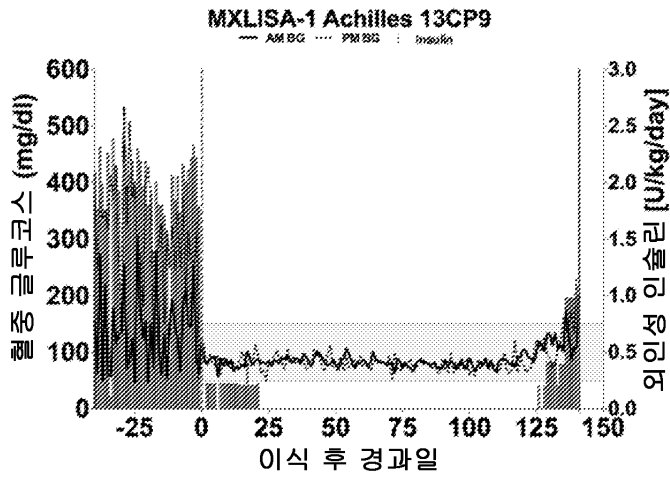


도면21b

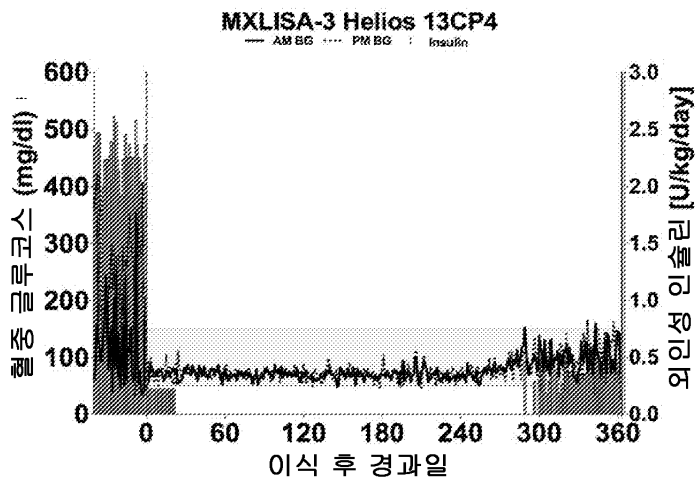


도면22

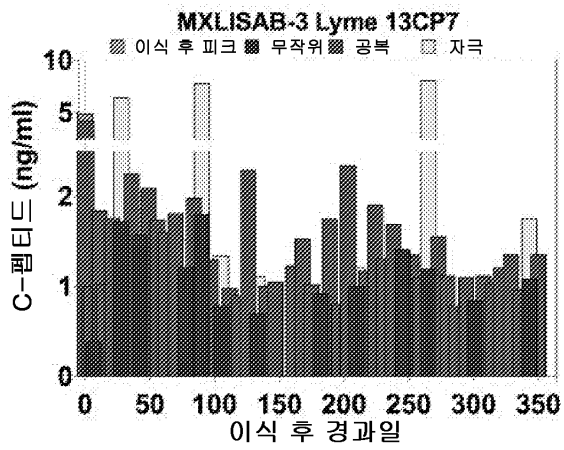
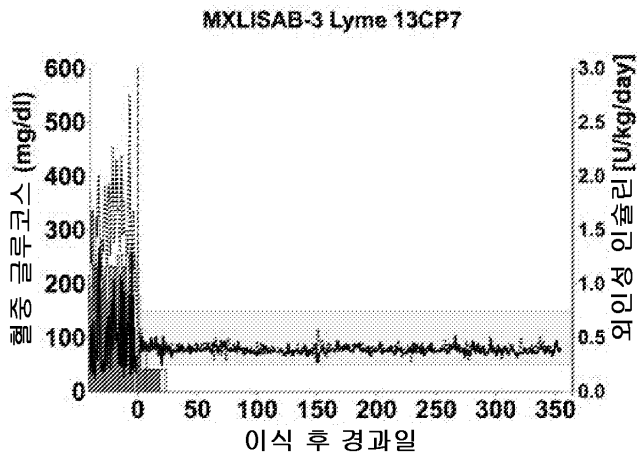
A



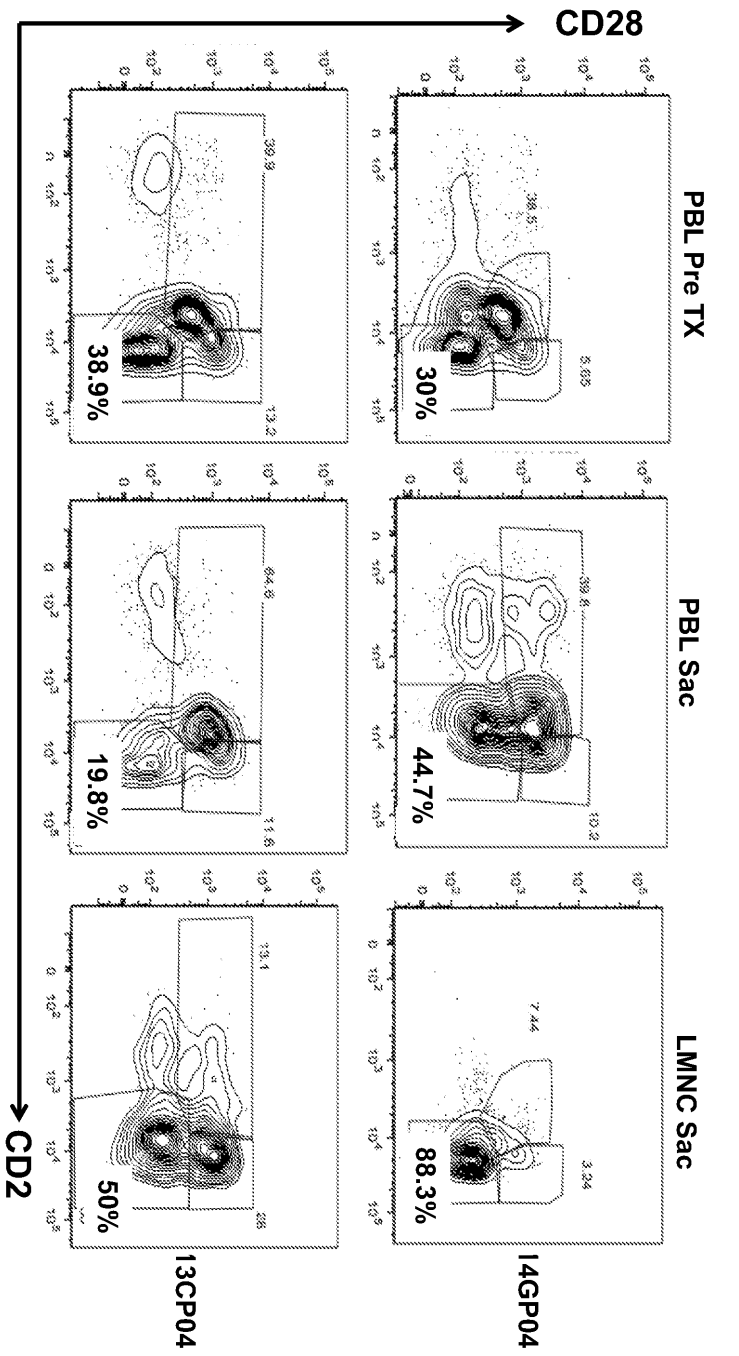
B



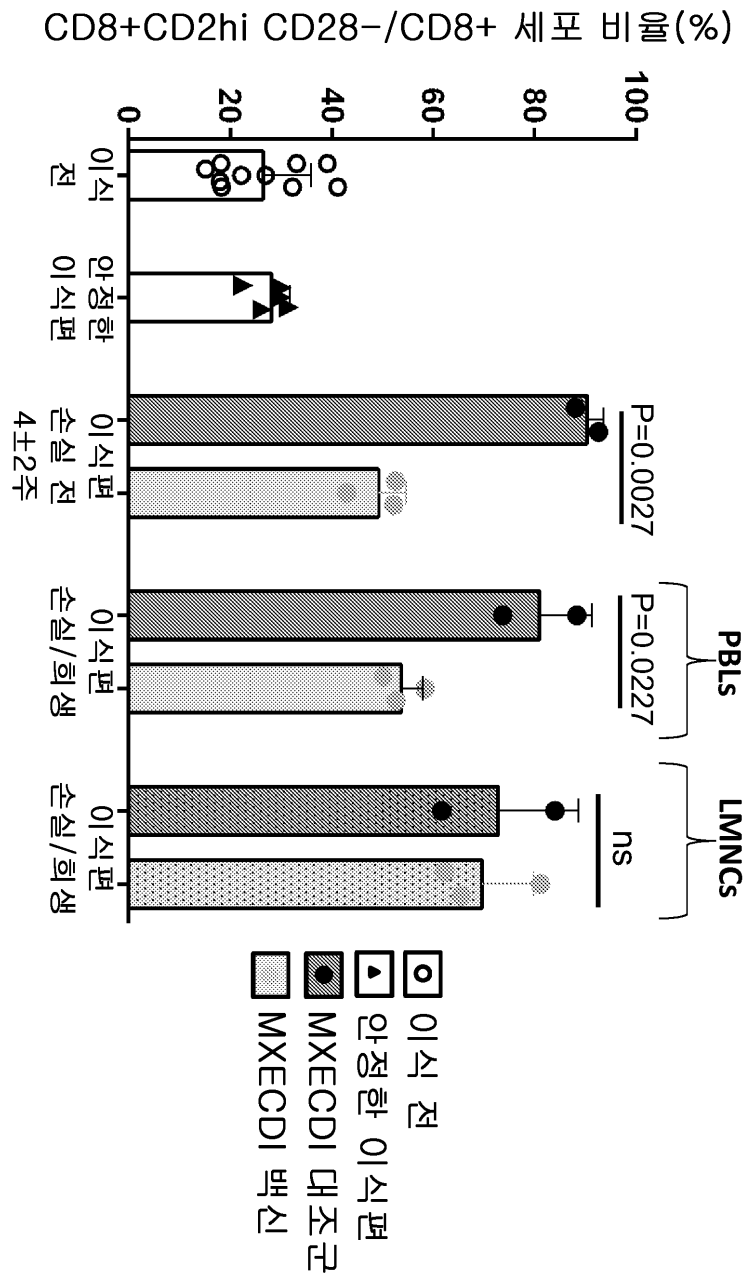
도면23



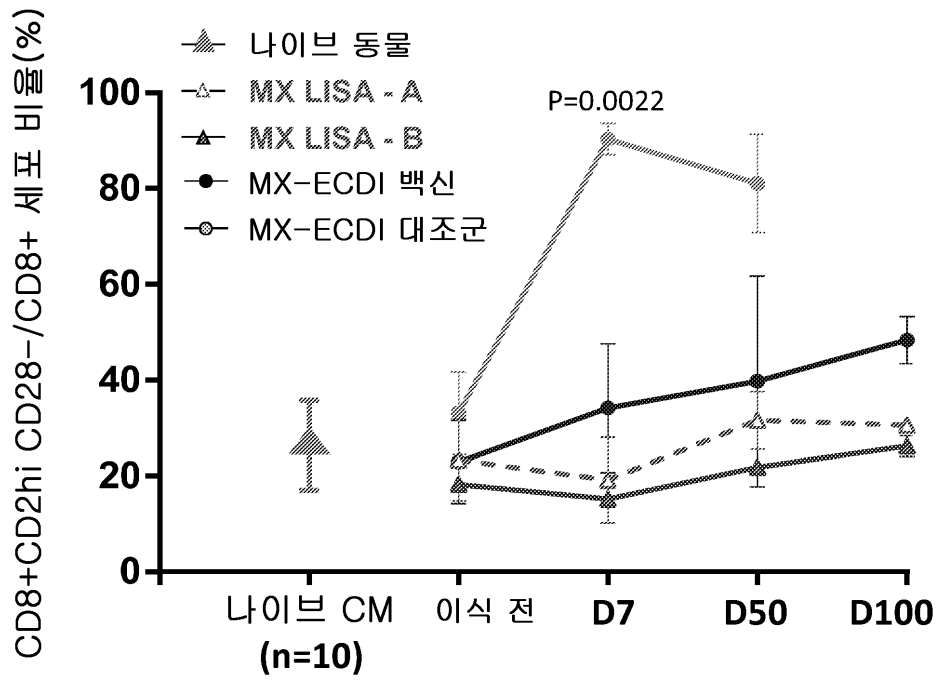
도면24



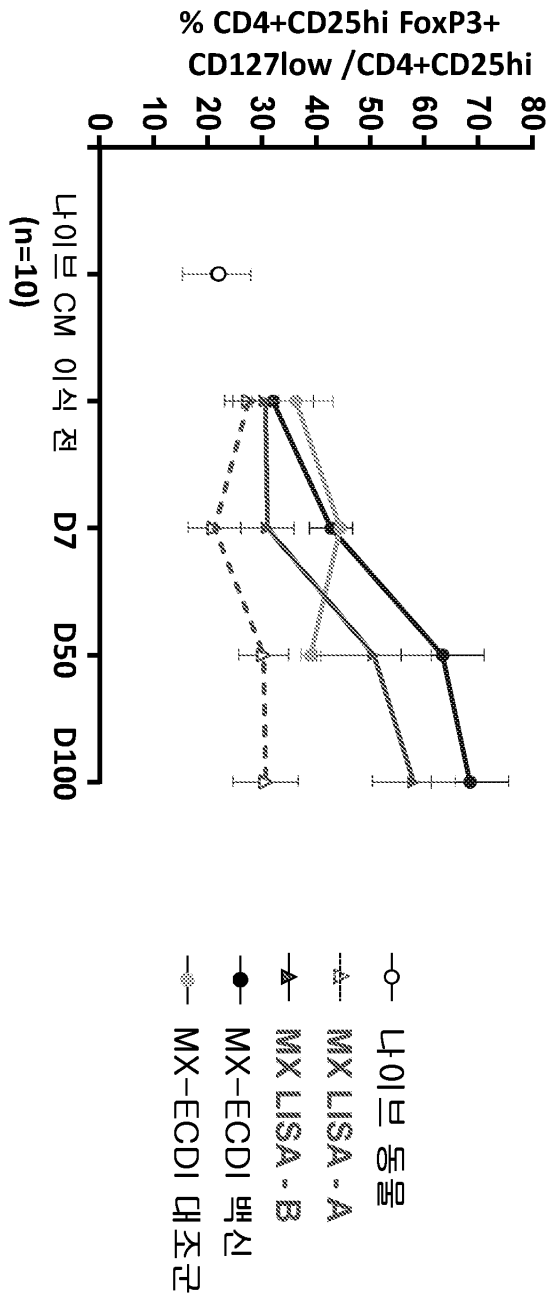
도면25



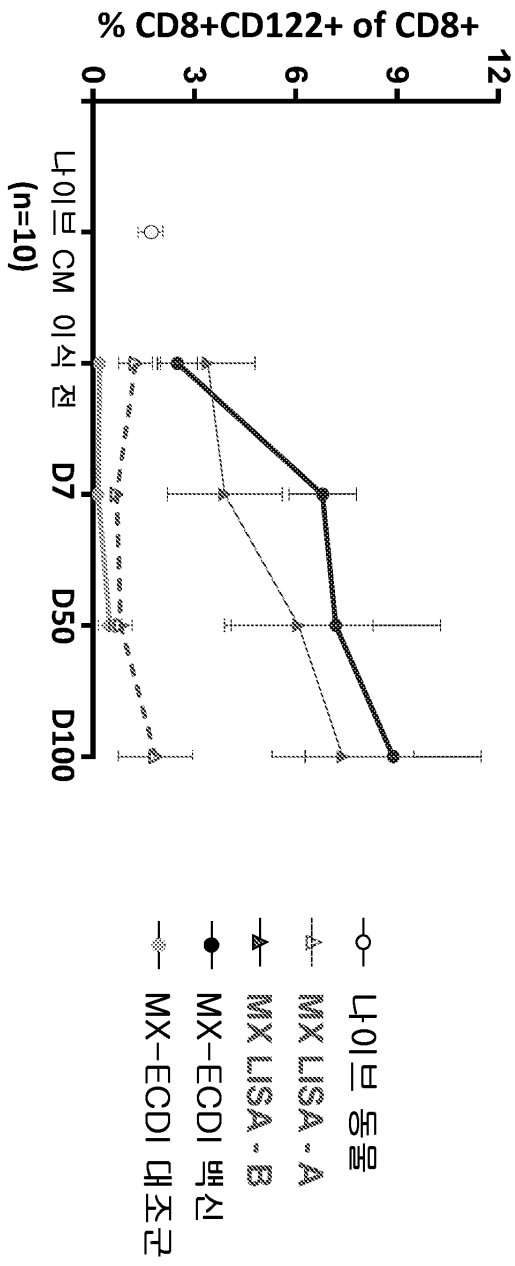
도면26



도면27



도면28



영신 2 테아:
GGTA1 유전자에 대한 시퀀싱

CRISPR 표적 부위

참조 + :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG
참조 - :TCTCGAGTGTCTTGAACAAAGCGAAATGAGACCCTCCCTCTCTGTCCTTACTCC

표적 유전자

테아 1 :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG
테아 2 :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG
테아 3 :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG
테아 4 :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG
테아 5 :ASAGCTCACTAGAACTTGTTCGCTTTTACTCTGCGGGGAGAGGAGAGGATGAGG



도면 29b

도면30a

임신 1 태아:
NLRC5 유전자에 대한 시퀀싱

참조 + CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 참조 - GAGGGGTTGTACCTGGACCACCGGTCCTTGTCTCCGAGTCTGGGGTGTGTCTCCAGCAGGATGTT :CTCATGACGACGACTGCTGGAC

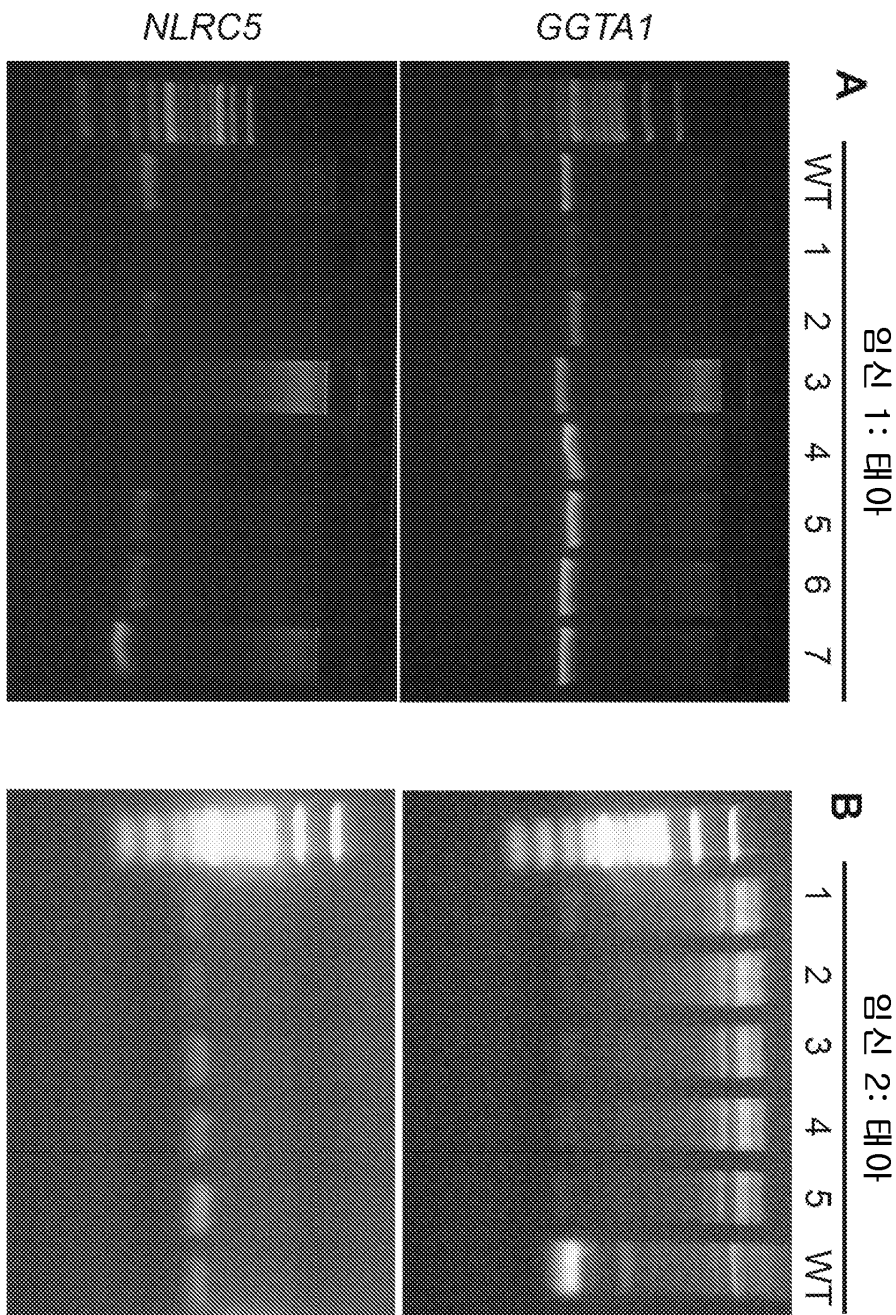
표적 유전자

40	45	50	55	60
Leu Pro Asn Met Asp Leu Gly Ala Arg Asn Glu Ala Ser Asp Pro Thr Gln Arg Val Val Leu Gln	Met Val	Met Val	Met Val	Met Val
	NLRC5	NLRC5	NLRC5	NLRC5

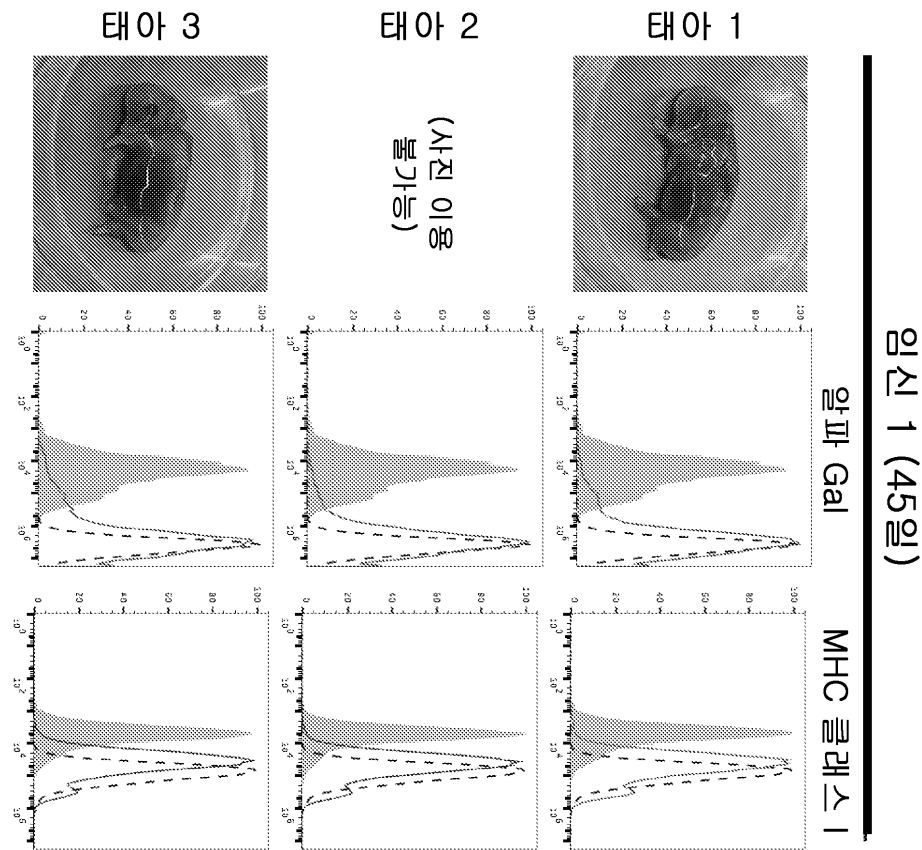
CTGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 태아 1 CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 태아 3 CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 태아 5 CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 태아 6 CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG
 태아 7 CTCGCCAACATGGACCTGGGTTGCCAGGAAACGAGGGCTCAGACCCACACASASAGGTCCTCTACAA :GAGGTACTGCTGTGASCACTG






도면31



도면32aa

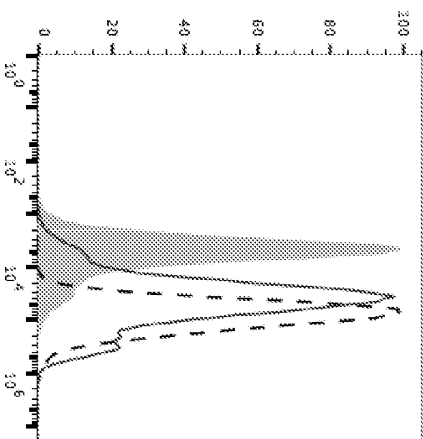
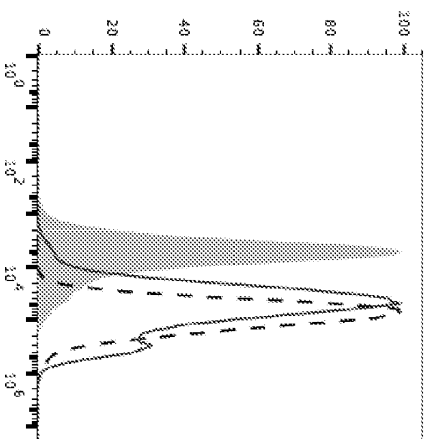
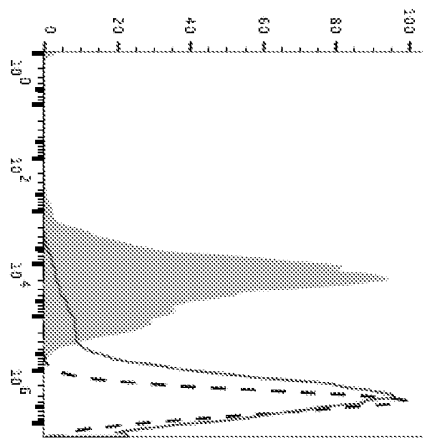
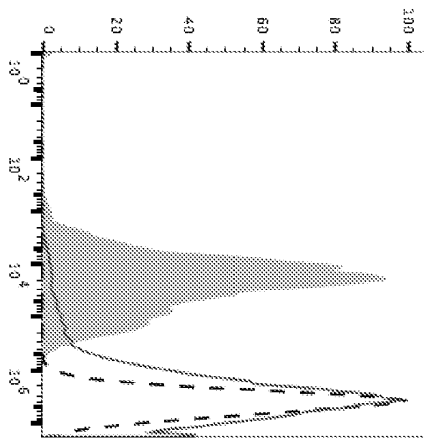
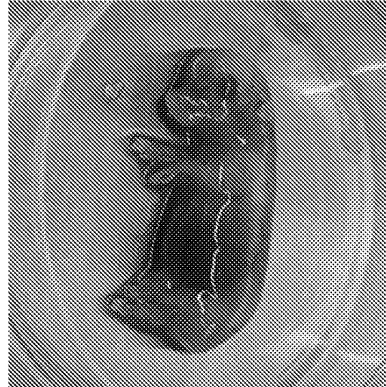
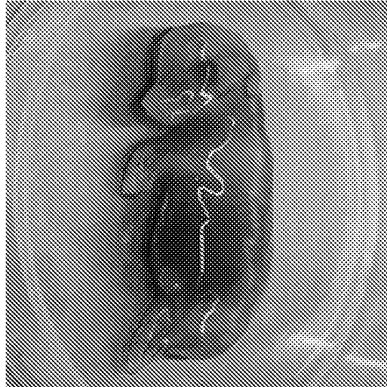





 야생형 태아 세포 (양성 대조군)
 태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
 태아 세포 (표지되지 않은 또는 아이소타입 대조군)

도면32ab

태아 5

태아 4

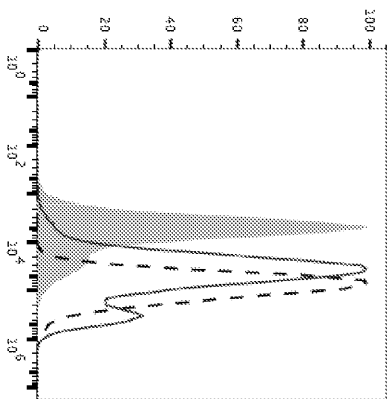
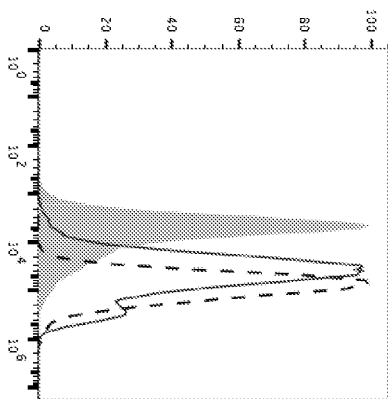
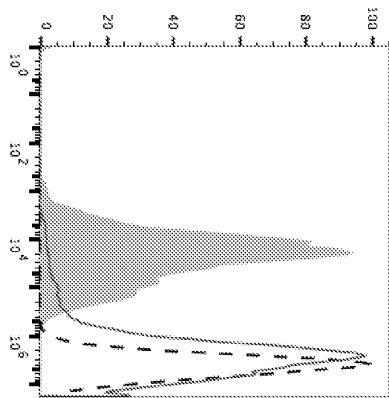
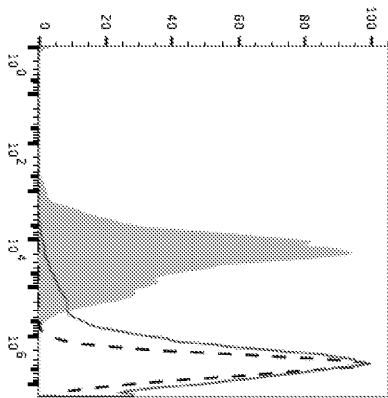
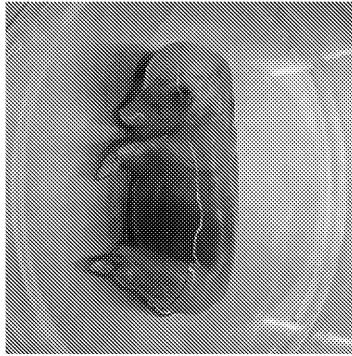





 태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클래스 I)
 아원형 태아 세포 (양성 대조군)
 태아 세포 (표지되지 않은 또는 아이소타입 대조군)

도면32ac

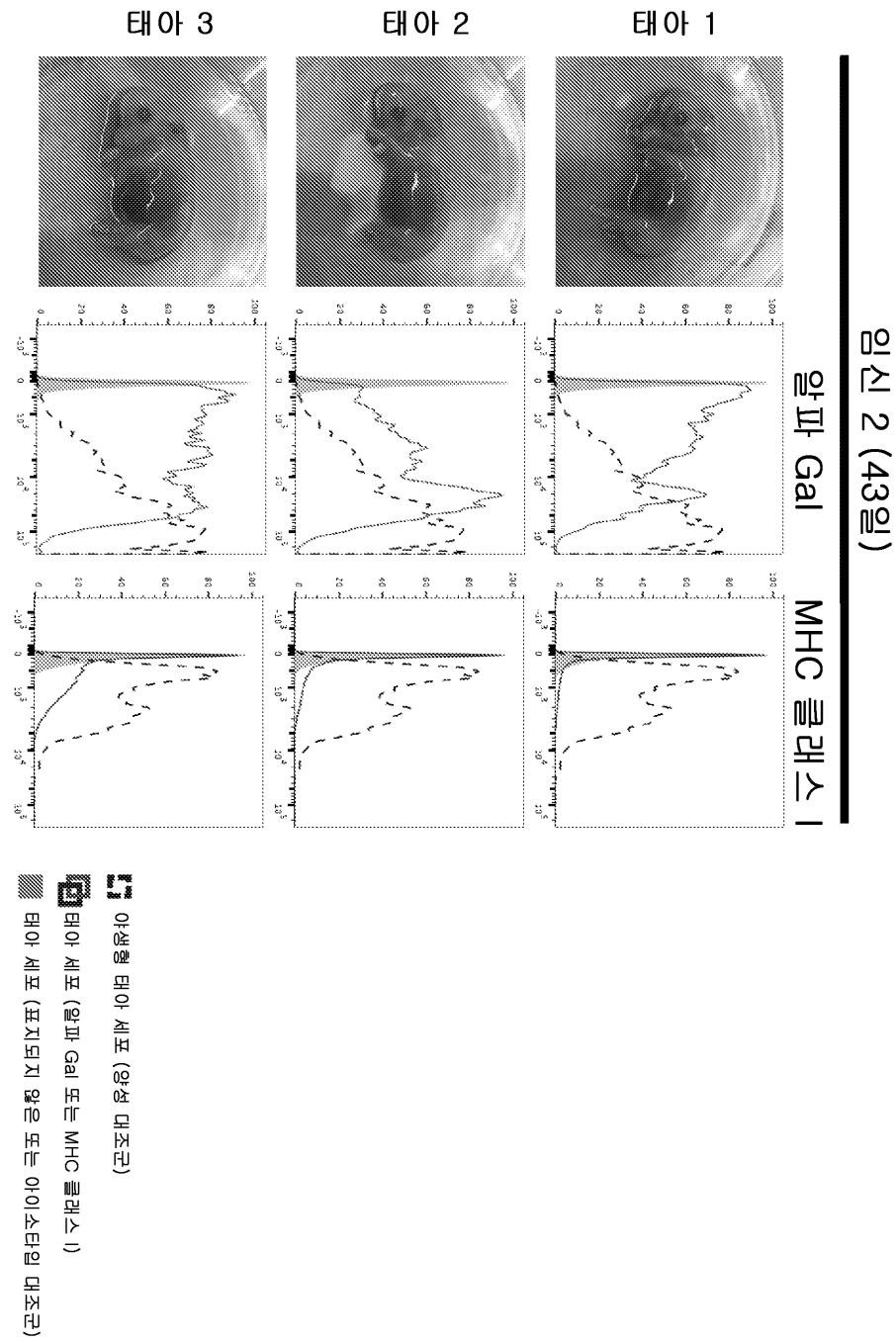
태아 7

태아 6



 아성형 태아 세포 (양성 대조군)
 태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클러스터)
 태아 세포 (표지되지 않은 또는 아이소타입 대조군)

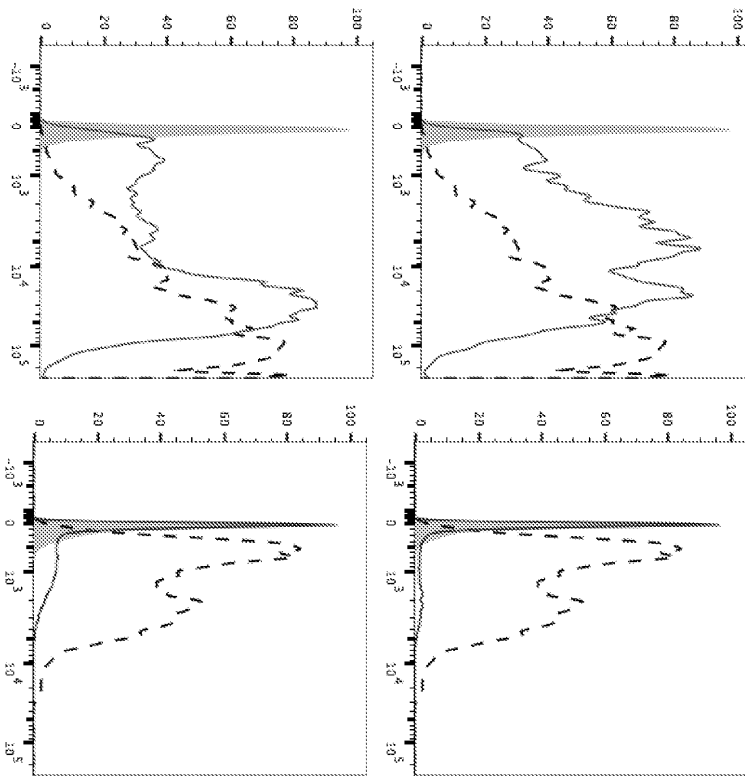
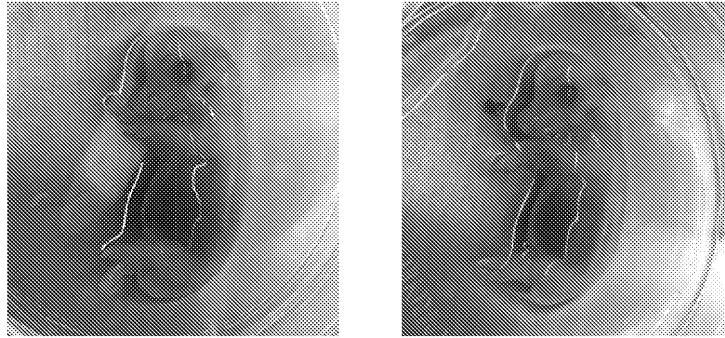
도면 32ba



도면32bb

태아 5

태아 4



■ 아성형 태아 세포 (양성 대조군)

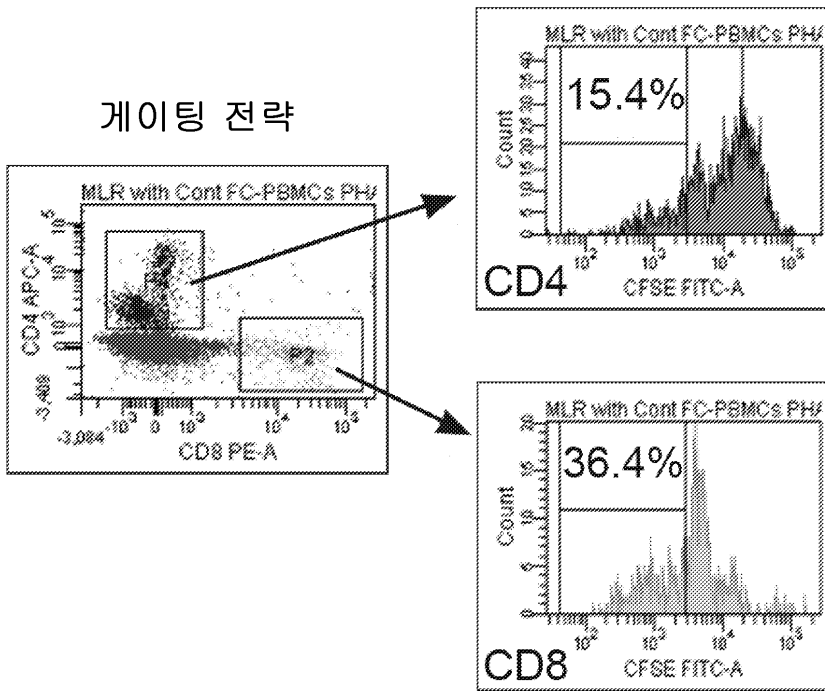
□ 태아 세포 (알파 Gal 또는 MHC 클러스터 I)

▨ 태아 세포 (표지되지 않은 또는 아이소타입 대조군)

도면33a

A

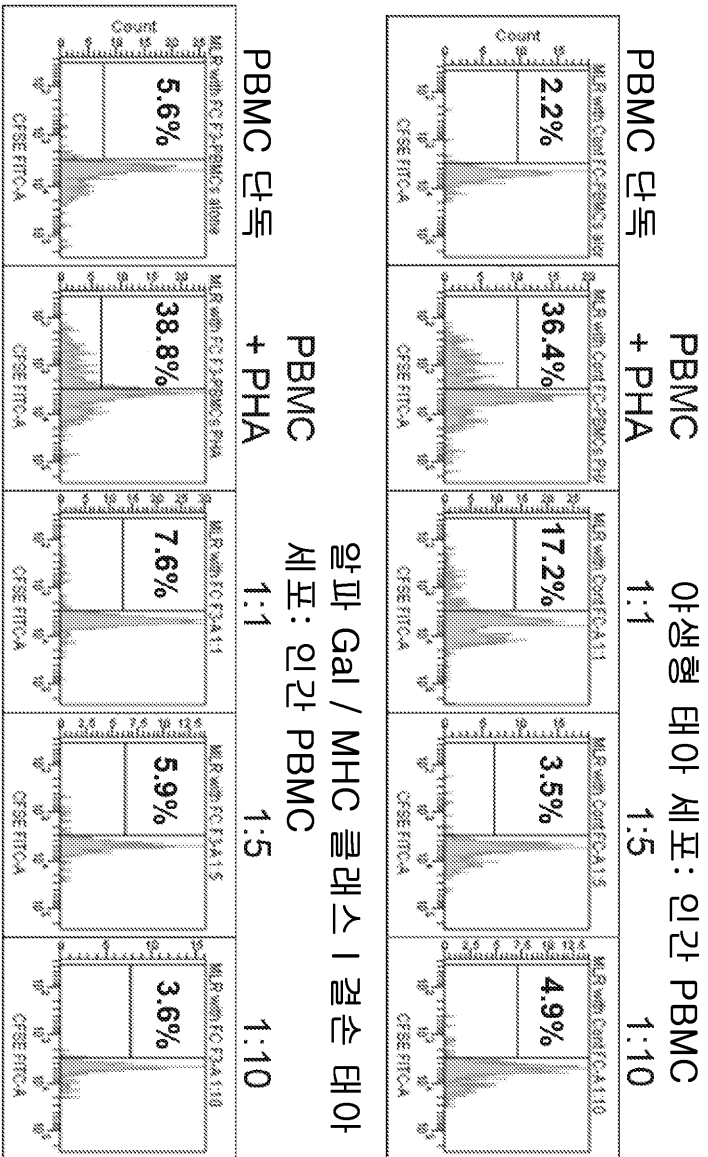
게이팅 전략



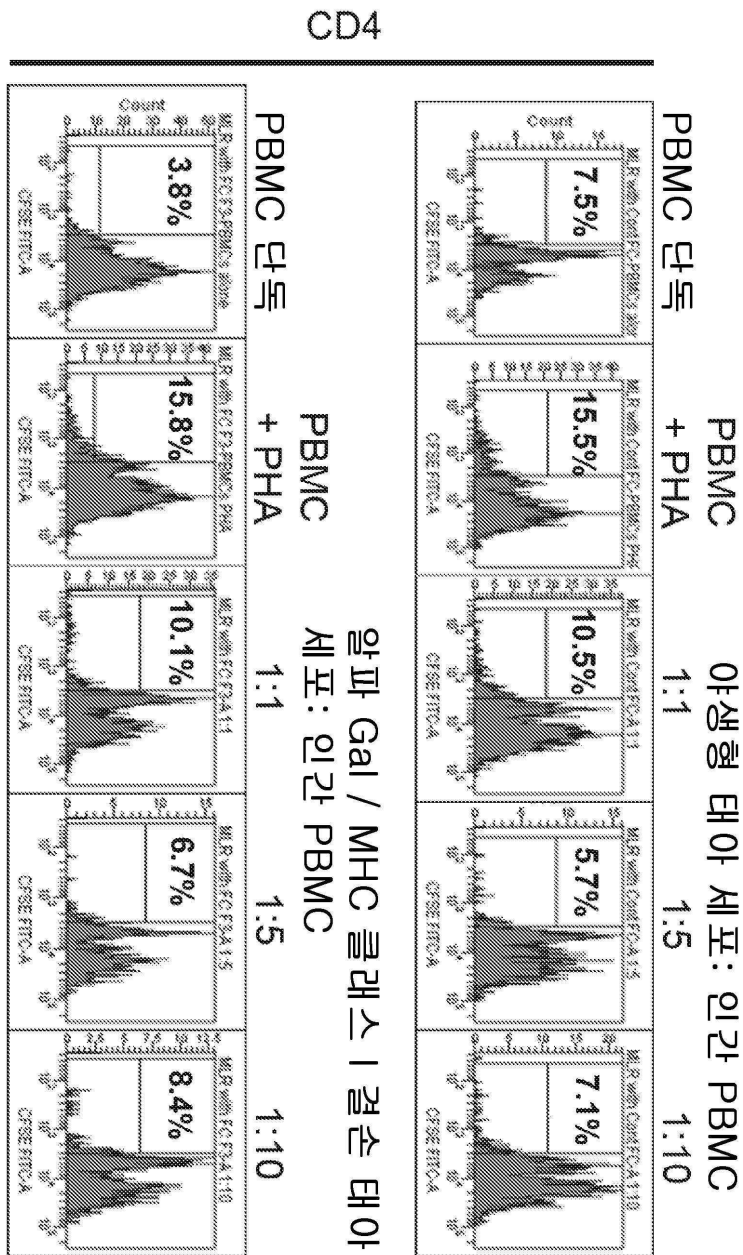
도면33ba

CD8

B



도면33bb



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA

<120> GENETICALLY MODIFIED CELLS, TISSUES, AND ORGANS FOR TREATING DISEASE

<130> 47190-701.601

<140><141><150> 62/253,493

<151> 2015-11-10

<150> 62/090,037

<151> 2014-12-10

<160> 198
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 1
 gctgtggcat atggcagttc 20

<210> 2
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 2
 tccatgtata agtctttta 19

<210> 3
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 3
 ggcaatgcca gatcctcaac 20

<210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 4

tgtctgatgt ctttctcatg 20

<210> 5

<211> 2662

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (616)..(715)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (800)..(899)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (1792)..(1792)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 5

tggaacaac atgaacctg tgagctcccg ggagttcagt cagatccact gaggtagtgg 60

ccgggtccag cggccttgcc taacttggca gtccccaccc gctgcatcct tagatctggc 120

tttgtccctt acacaggaca gcccaggcct gtgatcccca aggtcaggct aacgctacct 180

ggacctgggc tctaagacct gggaagctac aggaggggtg agccagttcc cagattggga 240

aaactgagge ttgaggcgag aggatagtca tccacaagcc tcgtggctaa atccctgget 300

tggcccaggg ccctggacct caggccactg ggctgatcag tgcttgatg ctttctcat 360

cgcaattggt tggaagacat tcctggttt agctgctctg ggatggtaat ctataaatac 420

atactttggt taaaaaatta ataaattaa tcttggacca gcatgagggc atctggccag 480

ccacatggca tatgacatgg acatttgcca cgtctcaaat atggactgcc catcacatgt 540

agtgctagga cccatgccaa caaccacag gccacactgc aggtttcatg caatgtcaca 600

tggaacgctg ccacgnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnntcag 720

ccacgacatc ctcactgtgc tgcatattcc cgactggtca tgcatgtcat gtgtgatgga 780

gggtggtctg ttggccatan nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnt 900

ctgaagaccg tgcttgaaa acggcgtctc tcctcccgg aacagtgtgc cgggacagcc 960

agctgaggct ctttctga gccctctatc ctgggggatg gaagcggaca tcaattggct 1020

gtattggaag ggtcttgcgg gggccgtcaa gcatcccagg ggacctgtgg ctgatggtcg 1080
aagaaagcaa agtccagcct gggctcccgg ctctgcagat gctgggcccgt gtcttggggg 1140
atggggttat tccacaggct gcggggcaca gagacagaca ttcagcactg ggagctgttc 1200
acttgcctt gtctctacce tctgtccaac ccacagatgg ggaaactgag gccccaaagg 1260
ggaagagctg ttcccagagt tacctggcag gtaggagcag gtgttagacc agcatggcta 1320

ccctaggag atggtatccc ccatgcccac cccaacttct tccactcact cttcttccct 1380
ggaagctagt gatgccagct gggccatgct catatgacac attgtgcaaa taaggagaaa 1440
gccccccct ttatttcttt ttgttttttt tttttttacc atttcttggg ccgctcccgc 1500
ggcatatgga gattcccagg ctaggggtcg aatcggagct gtagccgcca gcctacgcca 1560
gagccacagc aactcgggat ccgagctgca tctgcgacct gcaccacagc tcatggcaac 1620
gccggatcgt taaccactg agcagggcca gggatcgaac ccgcaacctc atggttccta 1680
gttggattca ttaaccactg tgccacgatg ggaactctga aagctcccc tttttagaca 1740

ctttatttct atcttctgaa actgtcatac tgagttttat agagcgagac cncctcttt 1800
ttaagacact ttatttctat cttctgaaac tctcgttaata tactgagttt tatagagcga 1860
gaccttcac tactaccaga aacctaacac gtcaacggtg tgaacagtgt ctttagatg 1920
caaggccttg gtacagtgtg cagcctgtgc aactgtacgt ggtggctgtg attacagtta 1980
tcattttaag cacttgctat gtgccaggca ttgtactcag tgctttgtag aatcatttag 2040
tctgcagagc gcccatctaa ggctgatatg atcattgtct ccagtttaca aatgaggaaa 2100
ccgaggttca gggaggttga gttactgagg caaagttaca cagtacgcaa ccagtagagc 2160

tgggatttga tccaggctctg ctggctgcca cattcctggt ggagtgggcc aaatctcctt 2220
tgataatccc caatccagga gttcctgttg tgccgcagca gaaatgaatc cgactagtaa 2280
ccataagggtt gcaggttcaa tccctggtct tgetcagtgg gttaaggatc tggcgttget 2340
atgagctgtg gtgtaggttg aagatgcacc tcagatccca caatgctgtg gctatggcgt 2400
aggctggcgg atgtagctct gattggacce ctagcctggg aatctccata tgctgcaggt 2460
gcggccctaa aaaagcaata aataagtaaa tagataacce tcaaccagg tectgcctec 2520
tctacagaa agttccttg cattgtagag gctgctgtgg cccccacctc ccaccatcct 2580

cgccctgca agtctgttta ccgaatgact tggatgccag agccctgagc cagcccttca 2640
gccaggagcc aggctccatg ag 2662

<210> 6

<211> 6638

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 6

```

gggcctgtcc tatggaaaga acctgcaagt ccagcacagg ggcttggccg ggaacccatg      60
agaccccctc tggggacatc ctaggacatc tgtgatgaat caggaagcag ggctggctcc      120
tcatggacce cattagtcgc cacctgggca ccaagaacct gtggggatgg ctctgtaggc      180
tgctctgcaa acaactcagaa tggctgagtg ccaaggtgaa gttcttctc cccaacatgg      240

acctgggtgc caggaacgag gcctcagacc ccacacagag ggtcgtccta caactcagaa      300
aactgcgtac ccagagtcag atcacctggc aggcgttcat ccactgtgtg tgcattggagc      360
tggacgtgcc gctggacctg gaggtactgc tgctgagcac ctggggccac ggagaagggc      420
tccccagtca gctggaagct gatgaggagc acccacctga gtctcagccc cactctggcc      480
tcaagcgccc acatcagagc tgtgggccct ccctcgcgcc aaagcagtgc aggaagcagc      540
agcgagaact ggccaagagg tacctgcagc tgctgagaac gtttgcaccag cagcgttacg      600
acagcaggag ccctgggcca ggacagccgg tcgctgcca ccgaacctac atcccgccca      660

tcttgaatg gaaccgagcc tctgtgcect tcgacaetca ggaggggact gttgcagggg      720
gccccaaagg agaagatggc acggatgtga gcattcggga cctcttcagt gccaaagcca      780
acaaggcccc gagagtcacg gtgcttctgg gaaaggcggg catgggcaag accacgctgg      840
cccaccggct ctgccaagag tgggccgatg gtcagctgga gcgcttccag gcctgttcc      900
ttttgaatt ccgcccagtc aacctgatca caaacttct gatgtgcca cagctccttt      960
ttgatctgta cctgaggccc gaggcgggcc cagaggcagt cttccagtac ctggaggaga      1020
atgctaataa aatcctgctc atctttgatg ggctggacga ggtcctccac cccggctcca      1080

gcaaggagge tgcagatcct gaggcctcgg cgtcagcct caccctctt tcccgcctct      1140
gccatgggac cctcctgccc ggctgctggg tcatgaccac ctcccgtcca gggaaagtgc      1200
ccgcctgcct gccacagag gtggtcacgg tcagcatgtg gggctttgac ggaccacggg      1260
tggaggagta cgtgagccc tttctcagcg accagccagt ccaggaggcg gcctcgcgg      1320
agctgcgggc cagctggcat ctctggagca tgtgtgtggt gcccgcgctg tgccaggtcg      1380
cctgcctctg cctccacat ctgctcccag gccgctctcc aggccagtct gcagccctcc      1440
tgcccaccgt gaccagagc tacgtgcaga tgggtcttcc cctcagcccc caagggttcc      1500

tgctgccga gtcctgatg ggcctcgggg aggtggcct gtggggcctg gagacgggga      1560
aggttgtctt cactgcagga gacatccct caccacgat gcccttcgcg gcggcctcg      1620
gcctgctcac ctcttctgt gtgtacacgg aaccgggca ccaggagaca ggctacgtct      1680
tcaccacct cagcctgcag cagtttttgg ctgccctgca cctgatggcc agccccaagg      1740

```

tggacagaga cacacttgcc caacatgtca cctcaattc tcgctgggtg ctgcggacca 1800
aagctaggct gggcctctta gaccaccacc ttcccactt tctggccggc ctggcctcct 1860
gcgctgcca ccccttcctc acaccctgg cacagcagga ggaggtgtgg gtgcgtgcca 1920

ggcaggcggc agtcatgcaa gccttggaga agttggccac tcgcaagctg acggggccaa 1980
agctgataga gctatgtcac tgcgtggctg agacacagaa gccggagctg gccagcctcg 2040
tggcccagag cctccccat cacctctect tccgcaactt tctgctgacc tatgccgacc 2100
tggctgcctt gaccaacatc ctccggcaca gggatgcccc catccacctg gatthtggagg 2160
gctgcccctt ggagccacac tgtctgaag cctggcagg ctgcgagcag gtggagaatc 2220
tcagctttaa gagcaggaag tgtggggatg cctttgctga agccctctcc aggagtttgc 2280
caacaatggg gagcctgaag aagctggggt tgcaggaag taggatcact gcccaggca 2340

tcagccacct ggtgcccgtt ttgcccctct gtccacagct ggaagaggtc agctttcagg 2400
acaaccagct caaggacggg gaggtcctga acatcgtgga aatacttccc cacctgccgc 2460
agctccggat gcttgacctg agccgcaaca gtgtctccgt gtcaactctc ctctccttga 2520
caaaggtggc agtcacgtac cctaccatta ggaagctgca ggtcagggag acagacctcg 2580
tcttcttct ctccccact acagagatga ccacagagct acaaagagac ccagacctac 2640
aggaaaatgc cagccagagg aaagaggctc agaggagaag cctggagctc aggtccaga 2700
agtgtcagct cagtgtctat gatgtgaagc tgcctctcgc ccagctccgg atgggtccac 2760

agctggatga agtggacctc tcaggaacc agctggaaga tgaaggctgt caactggtgg 2820
cagaggctgc gccccagctg cacattgcca ggaagctgga cctcagcgac aatgggcttt 2880
ctgtggctgg gatgcaactg gtgctgagtg cagtgagaac ctgccggacc ctggcagagc 2940
tacacatcag tctgctgac aaaaccgtgg tgcctatgtt tgccccagaa ccagaggagc 3000
aggaggggat ccagaagagg ctgacacatt gtggcctgca agcccagcac cttgagcagc 3060
tctgcaaagc gctgggagga agttgccacc tcaagtaact cgatttatca ggcaatgctc 3120
tgggggacga aggtgtggcc ctgctggctc agctgctccc cgggcttggg gccttcagc 3180

tgctgaacct cagtgagaac ggtttgtccc tggatgctgt gttcagttt acccagtgct 3240
tctctacagt gcggtggctt cagcgttgg acttcagctc tgagagccag cacgtcatcc 3300
tgagcggatg cagcagaggc aggcactctt tggctggcgg atctttgcca gattttcaag 3360
ctggagccca gttcttgggg ttccgtcagc gccgatccc caggagcttc tgcctcaagg 3420
agtgtcagct ggagccccg agcctctccc gcctctgtga gactctggag aagtgcccg 3480
ggcctctgga agtcgaattg ttctgcaagg tctgagtgga ccagagcctg gagaccctgc 3540

tgcatacact tccccgctc ccccaactaa gcctgctgca gctgagccag acgggactgt 3600

 cccaaaggag cccctcctg ctggccgacc tcttcagcct gtaccacagg gttcagaagg 3660
 tggatctcag gtcctccat cacatgactc tgcacttcag gtttagcgag gagcaggaag 3720
 gcggatgctg tggcaggttc acaggctgtg gcctcagcca ggagcacatg gagccgctgt 3780
 gttggtcgct gagcaagtgt gaggacctca gccaaactgga cctctccgcc aacctgctgg 3840
 gtgatgacgg gtcagggtcc ctcttggaaat gtctccctca ggtgcccatc tccggttcgc 3900
 ttgatctgag tcacaacggc atctctcagg aaagtgcct cgcctgggtg gaaacccttc 3960
 cctctgccc acgtgtccgg gaggcctcgg tgaaccggg ctccaagcag accttctgga 4020

 ttcacttctc ccgaaaggag gaggctagga agacactaag gctgagttag tgcagcttca 4080
 ggccagagca cgtgccaga ctggccaccg gcctgagcca ggccctgcag ctgacagagc 4140
 tcacgttgaa ccagggtcgc ctgggcctgg agcagctgac tatctcctg ggctgctga 4200
 agtggccggc ggggctgctg actctcaggg tagaggagcc gtgggtgggc agagccggag 4260
 tgctcacctc gctggaagtc cgtgccacg cctcaggcaa cgtcactgaa ataagcatct 4320
 ctgagaccca ggagcagctc tgtatgcagc tggaaattcc ccatcaggag aaccagaag 4380
 ccgtggccct caggttgct cattgtgatc tcgggacca ccacagcctc cttgtcaggg 4440

 agctaataga gacatgcgcc aggctgcggc agctcagctt gtcccaggtg aagctctgca 4500
 aggccagctc tctgctgctg caaagcctcc tctgtcctt cctgagctg aagaacttcc 4560
 ggctgacctc cagctgtgtg agctctgatg ggctagccca cctgacattt ggtctgagcc 4620
 attgtacca cctggaggag ctggacttgt ctaacaatca atttggcaag gaggacacca 4680
 aggtgctgat gggagccctt gagggcaaat gctggctgaa gaggcttgac ctgagccact 4740
 tgctctgag cagctccacc ctggccgcgc tcattcaagg actgagccac atgagcctcc 4800
 tgcagagcct ccgtctaagc aggagcggcg ttgatgacat cggtgctgc cacctctccg 4860

 aggcgctcag agctgccacc agcttgggtg agctgggctt gagccacaac cagatcggag 4920
 acgccgtgac ccagcactta gctgccatcc tgccagggtt gcctgagctc aggaagatag 4980
 acctctcagc caatggcatc ggcccggcag ggggagtgcg gttggcggag tcctcacc 5040
 tttgcgagca cctggaggag ctgatgcttg actacaatgc tctgggagat ctacagccc 5100
 tggggctggc ccgagggttg cctcagcacc tgagggtcct gcacctgcgg tccagccacc 5160
 tgggccaga gggggcgtg agcctgggcc aggcactgga tggatgccca tacgtggaag 5220
 agatcaactt ggccgagaac agcctggctg gagggatccc acatttctgt cagggctcc 5280

cgatgctccg gcagatagac ctgatgtcat gtgagattga caaccagact gccaagcccc 5340
 tcgccccag cttcgtgctc tgcccagccc tggaagaat catgctgtcc tggaatctgc 5400
 tcggtgacga ggcagctgct gagctggccc aggtcctgcc gcggatgggc cgactgaaga 5460
 gagtggacct ggagaagaat cggatcacag ctcacggagc ctggctcctg gctgaagggc 5520
 tggctcaggg ctctggcatc caagtcattc gcctgtggaa taaccccatc ccccaggaca 5580
 cggcccagca tctgcagagc cgggagccca ggtcggactt tgctttcttc gaccatcagc 5640
 cacaggtccc ctgggatgct tgacggcccc cgcaagacc ttccaataca gccaagtgat 5700

gtccgcttcc atccccagg atagagggct caggaaaaga gcctcagctg gctgtcccgg 5760
 cacactgttc cgggaggag agacccggtt ttccaggcac ggtcttcaga atggacttta 5820
 tgggcgacaa agagcctacc atggccaaca gaccacctc catcacacat gacatgcatg 5880
 accagtggg aatatgcagc acagtgagga tgtcgtggcg tgatgcaaga cacagaaggt 5940
 tgcacgtggc agcgttccat gtgacattgc atgaaacctg cagtgtggcc tgtgggttgt 6000
 tggcgtgggt cctagcacta catgtgatgg gcagtccata ttgagacgt ggcaaatgct 6060
 cgtgtcatat gccatgtggc tggccagatg cctcatgct ggtccaagat ttaatttatt 6120

aattttttaa acaaagtatg tatttataga ttacctttcc agagcagcta aaccagggaa 6180
 tgtcttccaa acaagtgcga tgaggaaagc atacaagcac tgatcagccc agtggcctga 6240
 ggtccagggc cctgggcca gccagggatt tagccacgag gcttgtggat gactatcctc 6300
 tcgcctcaag cctcagtttt cccaatctgg gaactggctc acccctccg tagcttccca 6360
 ggtcttagag cccaggtcca ggtagcgtta gcctgacctt ggggatcaca ggctgggct 6420
 gtctgtgta agggacaaag ccagatctaa ggatgcagcg ggtggggact gccaagttag 6480
 gcaaggccgc tggaccggc cactacctca gtggatctga ctgaactccc gggagctcac 6540

agtgttcacg ttgtttccaa gaaggcccaa ggattgtgag ccaagtttga tcaataaatg 6600
 tgagtgatct tccggcctct aaaaaaaaa aaaaaaaa 6638

<210> 7

<211> 1846

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 7

Met Asp Pro Ile Ser Arg His Leu Gly Thr Lys Asn Leu Trp Gly Trp

1 5 10 15

Leu Val Arg Leu Leu Cys Lys His Ser Glu Trp Leu Ser Ala Lys Val

20 25 30

Lys Phe Phe Leu Pro Asn Met Asp Leu Gly Ala Arg Asn Glu Ala Ser
 35 40 45
 Asp Pro Thr Gln Arg Val Val Leu Gln Leu Arg Lys Leu Arg Thr Gln
 50 55 60
 Ser Gln Ile Thr Trp Gln Ala Phe Ile His Cys Val Cys Met Glu Leu
 65 70 75 80
 Asp Val Pro Leu Asp Leu Glu Val Leu Leu Leu Ser Thr Trp Gly His
 85 90 95
 Gly Glu Gly Leu Pro Ser Gln Leu Glu Ala Asp Glu Glu His Pro Pro
 100 105 110
 Glu Ser Gln Pro His Ser Gly Leu Lys Arg Pro His Gln Ser Cys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Pro Arg Pro Lys Gln Cys Arg Lys Gln Gln Arg Glu Leu Ala
 130 135 140
 Lys Arg Tyr Leu Gln Leu Leu Arg Thr Phe Ala Gln Gln Arg Tyr Asp
 145 150 155 160
 Ser Arg Ser Pro Gly Pro Gly Gln Pro Val Ala Cys His Arg Thr Tyr
 165 170 175
 Ile Pro Pro Ile Leu Gln Trp Asn Arg Ala Ser Val Pro Phe Asp Thr
 180 185 190
 Gln Glu Gly Thr Val Ala Gly Gly Pro Lys Ala Glu Asp Gly Thr Asp
 195 200 205
 Val Ser Ile Arg Asp Leu Phe Ser Ala Lys Ala Asn Lys Gly Pro Arg
 210 215 220
 Val Thr Val Leu Leu Gly Lys Ala Gly Met Gly Lys Thr Thr Leu Ala
 225 230 235 240
 His Arg Leu Cys Gln Glu Trp Ala Asp Gly Gln Leu Glu Arg Phe Gln
 245 250 255
 Ala Leu Phe Leu Phe Glu Phe Arg Gln Leu Asn Leu Ile Thr Asn Phe
 260 265 270
 Leu Met Leu Pro Gln Leu Leu Phe Asp Leu Tyr Leu Arg Pro Glu Ala

275 280 285
 Gly Pro Glu Ala Val Phe Gln Tyr Leu Glu Glu Asn Ala Asn Lys Ile

 290 295 300
 Leu Leu Ile Phe Asp Gly Leu Asp Glu Val Leu His Pro Gly Ser Ser
 305 310 315 320
 Lys Glu Ala Ala Asp Pro Glu Ala Ser Ala Ser Ala Leu Thr Leu Phe
 325 330 335
 Ser Arg Leu Cys His Gly Thr Leu Leu Pro Gly Cys Trp Val Met Thr
 340 345 350
 Thr Ser Arg Pro Gly Lys Leu Pro Ala Cys Leu Pro Thr Glu Val Val

 355 360 365
 Thr Val Ser Met Trp Gly Phe Asp Gly Pro Arg Val Glu Glu Tyr Val
 370 375 380
 Ser Arg Phe Phe Ser Asp Gln Pro Val Gln Glu Ala Ala Leu Ala Glu
 385 390 395 400
 Leu Arg Ala Ser Trp His Leu Trp Ser Met Cys Val Val Pro Ala Leu
 405 410 415
 Cys Gln Val Ala Cys Leu Cys Leu His His Leu Leu Pro Gly Arg Ser

 420 425 430
 Pro Gly Gln Ser Ala Ala Leu Leu Pro Thr Val Thr Gln Ser Tyr Val
 435 440 445
 Gln Met Val Leu Ser Leu Ser Pro Gln Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ser
 450 455 460
 Leu Met Gly Leu Gly Glu Val Ala Leu Trp Gly Leu Glu Thr Gly Lys
 465 470 475 480
 Val Val Phe Thr Ala Gly Asp Ile Pro Pro Pro Thr Met Ala Phe Ala

 485 490 495
 Ala Ala Leu Gly Leu Leu Thr Ser Phe Cys Val Tyr Thr Glu Pro Gly
 500 505 510
 His Gln Glu Thr Gly Tyr Val Phe Thr His Leu Ser Leu Gln Gln Phe
 515 520 525

Leu Ala Ala Leu His Leu Met Ala Ser Pro Lys Val Asp Arg Asp Thr
 530 535 540
 Leu Ala Gln His Val Thr Leu Asn Ser Arg Trp Val Leu Arg Thr Lys

 545 550 555 560
 Ala Arg Leu Gly Leu Leu Asp His His Leu Pro Thr Phe Leu Ala Gly
 565 570 575
 Leu Ala Ser Cys Ala Cys His Pro Phe Leu Thr Pro Leu Ala Gln Gln
 580 585 590
 Glu Glu Val Trp Val Arg Ala Arg Gln Ala Ala Val Met Gln Ala Leu
 595 600 605
 Glu Lys Leu Ala Thr Arg Lys Leu Thr Gly Pro Lys Leu Ile Glu Leu

 610 615 620
 Cys His Cys Val Ala Glu Thr Gln Lys Pro Glu Leu Ala Ser Leu Val
 625 630 635 640
 Ala Gln Ser Leu Pro His His Leu Ser Phe Arg Asn Phe Leu Leu Thr
 645 650 655
 Tyr Ala Asp Leu Ala Ala Leu Thr Asn Ile Leu Gly His Arg Asp Ala
 660 665 670
 Pro Ile His Leu Asp Phe Glu Gly Cys Pro Leu Glu Pro His Cys Pro

 675 680 685
 Glu Ala Leu Ala Gly Cys Glu Gln Val Glu Asn Leu Ser Phe Lys Ser
 690 695 700
 Arg Lys Cys Gly Asp Ala Phe Ala Glu Ala Leu Ser Arg Ser Leu Pro
 705 710 715 720
 Thr Met Gly Ser Leu Lys Lys Leu Gly Leu Ser Gly Ser Arg Ile Thr
 725 730 735
 Ala Arg Gly Ile Ser His Leu Val Arg Ala Leu Pro Leu Cys Pro Gln

 740 745 750
 Leu Glu Glu Val Ser Phe Gln Asp Asn Gln Leu Lys Asp Gly Glu Val
 755 760 765
 Leu Asn Ile Val Glu Ile Leu Pro His Leu Pro Gln Leu Arg Met Leu

770 775 780
 Asp Leu Ser Arg Asn Ser Val Ser Val Ser Thr Leu Leu Ser Leu Thr
 785 790 795 800
 Lys Val Ala Val Thr Tyr Pro Thr Ile Arg Lys Leu Gln Val Arg Glu
 805 810 815
 Thr Asp Leu Val Phe Leu Leu Ser Pro Pro Thr Glu Met Thr Thr Glu
 820 825 830
 Leu Gln Arg Asp Pro Asp Leu Gln Glu Asn Ala Ser Gln Arg Lys Glu
 835 840 845
 Ala Gln Arg Arg Ser Leu Glu Leu Arg Leu Gln Lys Cys Gln Leu Ser
 850 855 860
 Val Tyr Asp Val Lys Leu Leu Leu Ala Gln Leu Arg Met Gly Pro Gln
 865 870 875 880
 Leu Asp Glu Val Asp Leu Ser Gly Asn Gln Leu Glu Asp Glu Gly Cys
 885 890 895
 Gln Leu Val Ala Glu Ala Ala Pro Gln Leu His Ile Ala Arg Lys Leu
 900 905 910
 Asp Leu Ser Asp Asn Gly Leu Ser Val Ala Gly Met Gln Arg Val Leu
 915 920 925
 Ser Ala Val Arg Thr Cys Arg Thr Leu Ala Glu Leu His Ile Ser Leu
 930 935 940
 Leu His Lys Thr Val Val Leu Met Phe Ala Pro Glu Pro Glu Glu Gln
 945 950 955 960
 Glu Gly Ile Gln Lys Arg Leu Thr His Cys Gly Leu Gln Ala Gln His
 965 970 975
 Leu Glu Gln Leu Cys Lys Ala Leu Gly Gly Ser Cys His Leu Lys Tyr
 980 985 990
 Leu Asp Leu Ser Gly Asn Ala Leu Gly Asp Glu Gly Val Ala Leu Leu
 995 1000 1005
 Ala Gln Leu Leu Pro Gly Leu Gly Ala Leu Gln Leu Leu Asn Leu
 1010 1015 1020

Ser Glu Asn Gly Leu Ser Leu Asp Ala Val Phe Ser Leu Thr Gln
 1025 1030 1035

Cys Phe Ser Thr Val Arg Trp Leu Gln Arg Leu Asp Phe Ser Ser
 1040 1045 1050

Glu Ser Gln His Val Ile Leu Ser Gly Asp Ser Arg Gly Arg His
 1055 1060 1065

Leu Leu Ala Gly Gly Ser Leu Pro Glu Phe Gln Ala Gly Ala Gln
 1070 1075 1080

Phe Leu Gly Phe Arg Gln Arg Arg Ile Pro Arg Ser Phe Cys Leu
 1085 1090 1095

Lys Glu Cys Gln Leu Glu Pro Pro Ser Leu Ser Arg Leu Cys Glu
 1100 1105 1110

Thr Leu Glu Lys Cys Pro Gly Pro Leu Glu Val Glu Leu Phe Cys
 1115 1120 1125

Lys Val Leu Ser Asp Gln Ser Leu Glu Thr Leu Leu His His Leu
 1130 1135 1140

Pro Arg Leu Pro Gln Leu Ser Leu Leu Gln Leu Ser Gln Thr Gly
 1145 1150 1155

Leu Ser Gln Arg Ser Pro Leu Leu Leu Ala Asp Leu Phe Ser Leu
 1160 1165 1170

Tyr Pro Arg Val Gln Lys Val Asp Leu Arg Ser Leu His His Met
 1175 1180 1185

Thr Leu His Phe Arg Phe Ser Glu Glu Gln Glu Gly Gly Cys Cys
 1190 1195 1200

Gly Arg Phe Thr Gly Cys Gly Leu Ser Gln Glu His Met Glu Pro
 1205 1210 1215

Leu Cys Trp Ser Leu Ser Lys Cys Glu Asp Leu Ser Gln Leu Asp
 1220 1225 1230

Leu Ser Ala Asn Leu Leu Gly Asp Asp Gly Leu Arg Ser Leu Leu
 1235 1240 1245

Glu Cys Leu Pro Gln Val Pro Ile Ser Gly Ser Leu Asp Leu Ser

1250	1255	1260
His Asn Gly Ile Ser Gln Glu	Ser Ala Leu Arg Leu	Val Glu Thr
1265	1270	1275
Leu Pro Ser Cys Pro Arg Val	Arg Glu Ala Ser Val	Asn Pro Gly
1280	1285	1290
Ser Lys Gln Thr Phe Trp Ile	His Phe Ser Arg Lys	Glu Glu Ala
1295	1300	1305
Arg Lys Thr Leu Arg Leu Ser	Glu Cys Ser Phe Arg	Pro Glu His
1310	1315	1320
Val Pro Arg Leu Ala Thr Gly	Leu Ser Gln Ala Leu	Gln Leu Thr
1325	1330	1335
Glu Leu Thr Leu Asn Gln Gly	Cys Leu Gly Leu Glu	Gln Leu Thr
1340	1345	1350
Ile Leu Leu Gly Leu Leu Lys	Trp Pro Ala Gly Leu	Leu Thr Leu
1355	1360	1365
Arg Val Glu Glu Pro Trp Val	Gly Arg Ala Gly Val	Leu Thr Leu
1370	1375	1380
Leu Glu Val Arg Ala His Ala	Ser Gly Asn Val Thr	Glu Ile Ser
1385	1390	1395
Ile Ser Glu Thr Gln Glu Gln	Leu Cys Met Gln Leu	Glu Phe Pro
1400	1405	1410
His Gln Glu Asn Pro Glu Ala	Val Ala Leu Arg Leu	Ala His Cys
1415	1420	1425
Asp Leu Gly Thr His His Ser	Leu Leu Val Arg Glu	Leu Met Glu
1430	1435	1440
Thr Cys Ala Arg Leu Arg Gln	Leu Ser Leu Ser Gln	Val Lys Leu
1445	1450	1455
Cys Lys Ala Ser Ser Leu Leu	Leu Gln Ser Leu Leu	Leu Ser Leu
1460	1465	1470
Ser Glu Leu Lys Asn Phe Arg	Leu Thr Ser Ser Cys	Val Ser Ser
1475	1480	1485

Asp Gly Leu Ala His Leu Thr Phe Gly Leu Ser His Cys His His
 1490 1495 1500
 Leu Glu Glu Leu Asp Leu Ser Asn Asn Gln Phe Gly Lys Glu Asp
 1505 1510 1515
 Thr Lys Val Leu Met Gly Ala Leu Glu Gly Lys Cys Trp Leu Lys
 1520 1525 1530
 Arg Leu Asp Leu Ser His Leu Pro Leu Ser Ser Ser Thr Leu Ala
 1535 1540 1545
 Ala Leu Ile Gln Gly Leu Ser His Met Ser Leu Leu Gln Ser Leu
 1550 1555 1560
 Arg Leu Ser Arg Ser Gly Val Asp Asp Ile Gly Cys Cys His Leu
 1565 1570 1575
 Ser Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr Ser Leu Val Glu Leu Gly Leu
 1580 1585 1590
 Ser His Asn Gln Ile Gly Asp Ala Gly Ala Gln His Leu Ala Ala
 1595 1600 1605
 Ile Leu Pro Gly Leu Pro Glu Leu Arg Lys Ile Asp Leu Ser Ala
 1610 1615 1620
 Asn Gly Ile Gly Pro Ala Gly Gly Val Arg Leu Ala Glu Ser Leu
 1625 1630 1635
 Thr Leu Cys Glu His Leu Glu Glu Leu Met Leu Asp Tyr Asn Ala
 1640 1645 1650
 Leu Gly Asp Leu Thr Ala Leu Gly Leu Ala Arg Gly Leu Pro Gln
 1655 1660 1665
 His Leu Arg Val Leu His Leu Arg Ser Ser His Leu Gly Pro Glu
 1670 1675 1680
 Gly Ala Leu Ser Leu Gly Gln Ala Leu Asp Gly Cys Pro Tyr Val
 1685 1690 1695
 Glu Glu Ile Asn Leu Ala Glu Asn Ser Leu Ala Gly Gly Ile Pro
 1700 1705 1710
 His Phe Cys Gln Gly Leu Pro Met Leu Arg Gln Ile Asp Leu Met

1715	1720	1725	
Ser Cys Glu Ile Asp Asn Gln Thr Ala Lys Pro Leu Ala Ala Ser			
1730	1735	1740	
Phe Val Leu Cys Pro Ala Leu Glu Glu Ile Met Leu Ser Trp Asn			
1745	1750	1755	
Leu Leu Gly Asp Glu Ala Ala Ala Glu Leu Ala Gln Val Leu Pro			
1760	1765	1770	
Arg Met Gly Arg Leu Lys Arg Val Asp Leu Glu Lys Asn Arg Ile			
1775	1780	1785	
Thr Ala His Gly Ala Trp Leu Leu Ala Glu Gly Leu Ala Gln Gly			
1790	1795	1800	
Ser Gly Ile Gln Val Ile Arg Leu Trp Asn Asn Pro Ile Pro Gln			
1805	1810	1815	
Asp Thr Ala Gln His Leu Gln Ser Arg Glu Pro Arg Leu Asp Phe			
1820	1825	1830	
Ala Phe Phe Asp His Gln Pro Gln Val Pro Trp Asp Ala			
1835	1840	1845	
<210> 8			
<211> 8621			
<212> DNA			
<213> Sus scrofa			
<400> 8			
gtctgagaag agcttcactc aggagcatct gaccaccag gagcctgcaa catggtccaa	60		
tagcgcacct tattagccat gagctgctgg tgggttcct cctcaacaat ggtgcctcct	120		
tccagaaaga ggatgtgatt ggctgctcc acggaactaa gacgtgggt gatgagaagc	180		
acagaccggg agtaccgctc agggctttca tacaggagcg actccacctg agaaaaaac	240		
acagactctg tcagagctgg gggccactcc cggaagagct gggacagacc tcgccaggat	300		
cactgccact tctgccagga accccaaaat caaagcttct cattctgagt gcttctctgt	360		
caaacttttg atctgttaag gacggtttac atgagggggc aagagcgtgt cctatggtga	420		
aactcataag tatgaagggt attgagtagc ctctcctctc taattttat attctctttc	480		
aaggagacat aagtgagtag taaagagaat gaatattcga gtcaggcaga ctcgaaattg	540		
ggtccaggct ctgctattca acattgagct gaatgctatc gaggcgttg ttcagcctct	600		

cttagcctgc attttagcat ctgttcgatg aagataacaa cagccagctc acaagcattc 660
 acgatgaata attaaatgag agagtacatg gaaagggcct gttaacattt ctggcacatg 720
 gtaagatttc aactaatatt ggtatgatgg gatcttttct tttgtttggc ttcacagatt 780

 cagagtctga ggatcgtctc ttttaactga ctctaggcat gttggggaga agcgaagggg 840
 aactgagaat tgcaagact ggtttggatg attatgatgt tagtacaata acaaaggatg 900
 agtgaaggaa ggaggactgg gtgggttaca ggcattaaga agatgactct ctcaccctg 960
 cttgactgtt tgcatccagg gcactggtag catcatccag gatgagtacc cgtggtttcc 1020
 ggatcaagge tcgagccaag gccactgcct gccgctgacc ccctgatagc tggctcccag 1080
 cctcacctac ctctgcagag acaagtgcc aggtaagagc tggataaaca catgtgcatc 1140
 catgtgcttg catgcacgcg cgagcgtgtg tgcacatgtg cacgcacgca cgcgctgca 1200

 cacacacaca cacacacaca cacacacact cggactaaca gatacagctg gataggggaag 1260
 gttctgggaa ggtgaaggag ttctgaggat atgaggatga aagagccata gaacaagct 1320
 cttacaactt catactgatg aataaaggca agactattgg atttcaaca aggtaaagat 1380
 gtctgagcca taaaataaaa ttttaaaaaa aaaagagttc ctgctgtggc acagtgggtt 1440
 aaggatgcaa ctgcaggagt tctgacatg actcagtggg ttatgaacc aactagtatc 1500
 cacgtggact cgggttagat ccttggcctt gctcagtggg ttaaggatcc agcattgcca 1560
 tgagctgtgg ttaggtcag cagctgtagc tccgattcga cccctagcct gggaatgtcc 1620

 atatgctgtg gtgcagctcc aaaaaaagc aaaaaaaac aaaacaaaac aaaacccgaa 1680
 tgctgtggct caggtegcct tggaggtgca gttcaatccc tggcctggtg cagtgggtta 1740
 aaggatctgg cgttgctgca gctgctgcat aggttgcatc cgaggcttgg attcagacta 1800
 tgggtgtggc cataaaaaac tagccccccc aaaaaaatg cctgggtggt gatatgagag 1860
 gagagagcac ctgtgtcgta gccttgcggg agcttggaga tgaagctatg ggctccggac 1920
 tccacggcgg cagctatgac ttctccatt gctggcttct ggctcaggcc ataggcaatg 1980
 ttttctttaa aacttttcc aaagagctgt ggctcttgcc ccaccgcage cacctgggac 2040

 aaagcatgat gagagaacga ggaacacagg agtatgatga tctggagact gaagactgaa 2100
 aatctttatt gtgaacaaat catgaaatca cacagcctct ctctgaaca cccccccgc 2160
 cccccagga tctctgtca tcccagcac tctttcaga gtgccagtg agcatggtct 2220
 tcttactcgc agctccctgc cctccctgt gccaccttct tgctcacctg tctgtgcagg 2280
 tagcgtgct catattcagg aaggggcttc tcaccagca gcacctgcc ctccgtgggc 2340
 tggtagcgtt tctgcagcag ggcagccacg gtgctcttcc cagaccattt gggccccacg 2400

agggcggcca cctcaccagg acgtagagtg aacgtgaggc cctggaggcc agagaatcac 2460

 aactaagag gcagatcaag gccctaacc ttaagagcgt catggacttg gccattggt 2520
 ttgtcagtgt ctcaccccag agaagaaaag aggaaagtgg agaaacacag caactcctac 2580
 cctcccacat gcacagactt ctgctcctca gcgatgccac ctccccgtgg actagagatg 2640
 gaagaagaga caaagaccag ggcaaagacc atccgcaca ctcaatctca gagaccagga 2700
 gaaaaaaga aaaaaaaaaat cacattttaa atcacaaatg gaaagaaaa ggaggagttc 2760
 ctgttgtggc tcaggagggt aagaccctga catagtgtcc gtgaggatac aggttcaatc 2820
 cttggcttcg ccagtggtg taaggatctg gtgtggctgc agctgccccg ttcagtcaca 2880

 gaagtggctc agagccggtg ttgctgtggc tgtgatgcag gcgttcagct cctggcccag 2940
 tgtgaccatt aaaaaaagga agaaaaaagg caagaaaaag gaaagatgga agaccagatg 3000
 gatacacaga ttttgcagca gttccttagg atatgacagc cttctccctg aaagcctcct 3060
 ttctgtcct ccctggaat ccaactagg tcttgagttt ggggcaattt tatggaacag 3120
 atgatgctca tctttgcctc tgaagggtaa agaaggatct agctacacct gatgttaagc 3180
 agactgaagg caggaagacg attcagatcg agctgagagg aagattggtg gagtgcaggg 3240
 gttggtgggt tglacctgca gcactgggac ccttggtcgg ttcgggtagg caaaggagac 3300

 attctggaac ttgacaagcc cctctgactt taaggaagtc aacgatccac tggccgggca 3360
 gcgagggatt cggctccagat actcaaatac ttctttgag gagcccacag ccttctgtac 3420
 cctgggtag gtggacagca gtacctggag gggaggtatg aatagtgaga tgggaggagg 3480
 tagtggggga gggacctaat ctgcctgcca ggattatgtg atgtgagaag ggcaaagcat 3540
 ggaaggaagg tgactcagat ggtgatggga caggggaggg aaaagccctg ggatgtgaga 3600
 atggaaggac ctacctgaa cagcttcggt gaactggatc tggtagagaa caaatgtgac 3660
 gaggtttccg ctgcttatag cccacactgc caccagcttc ccgccaacat acaggattec 3720

 caccttcagc aacatccctg agatctgtgg agagaccaca cagaaaaggg actttttag 3780
 aaaaatctag aggggctgca gagaagcaga atcattagca ttaaggagat aagaagtct 3840
 tggagtccc gtcgtggctc agtgggtaac gaatccaact aggaaccagg aggttcggg 3900
 ttcgatctct ggcctcgctc agtgggttaa ggatcgggtg ttgcatgag ctgtggtgta 3960
 ggtcaaagat gtggctcgga tctagtgttg ctgtggctgt agctctaggg taggctggca 4020
 gccgtagctc cgactggacc ccttgccagg gaaactcaa atgcctcagg tacagcccta 4080
 aaaagcaaaa acaacaacat aaacaaaaa aaggaatgaa ccatagcaat gccacggagt 4140

ctcactcagt tatacagaaa agaagccaat cgttattacc atcaccatta tcaccttgtc 4200
 tgggaagcat ttactctgca caaaaggctt tcatgaatgt aatgtcatct aatagtcgca 4260
 tcaaaagccc cataaacaag gttaggtcac tgccattttt aaaactgaga aaacagtctc 4320
 agagaagtga agtcaccagc ccctgggtcac agagccggaa aatggcagca tcgtgatagg 4380
 aacttgatgg ctggctgigt tcgctttcgg ttacatcaca ggtgcccctc atccttgctt 4440
 ctgctactcc caggactctc actagcatcc atgtagtgtc agcatgaaac gggacagggt 4500
 gccagaattt atagtcctct gagcaccccc ttgaggcaaa agaaggcctt ggaaaacact 4560

tcctaaaga gagggttggg tggatTTTTg tgtaccgtag tgaaggaag ccatctagca 4620
 cgctaaaaa ggggggaggg ggttaggaac agtgagtagg gtgactgagc ctccggttgt 4680
 tagaatatgg ccaactgaacc aaccactggg cagtggagga agagtgtgga gcagggtcat 4740
 gggaaagga atggcattga ggcatttgg ggacaagga ctaggcagtc atctgcaggt 4800
 gctcacactg gtgtccaga ggtcgaccgc ataggccagg gcctccttct ggttgagtgt 4860
 cttcatgtcc tgcagctttt gcttgaactt ctggccctca ccctcttcat tggcaaagct 4920
 ccggacagta ggcatactg acagaacctc aatggccacc tgcttgact ttgccagaga 4980

ttcctgcacc tigtctcca gcacctgtgg agacgtggac cagagatgcc acacatgatt 5040
 gttgacaaac cataggggac actagtacct gagttatccg attagagttt aaaggtgaga 5100
 cgtggcagag ggaaggcaag gggacaaaag gacacagcca ggccccaga tactaaagga 5160
 tacagagaag aggaaaatga cttagaagcg tcgtagggga gcatattctt gagatgggtg 5220
 atcatgttct taaagacaga ttgtgggcag gcattagaag agaagacaca agggatgtga 5280
 agatcaaac tgagcaatct gggaacatgg acgacagga caaggagtcc cacaaagagg 5340
 agaaccagtg aaggtgccag gaaagggatc tgagcccacc aagtctgga tgagggtcag 5400

tgtaggttga ggcaactccc tagacatacc tggtgccatt tccccagctt ctcagcaga 5460
 aggaaaagca gtggcaaggc gggcagggtg accatggtga ggggaggtga cccccagagc 5520
 atgagcccta agagacacag tccccgtgcg aggtaccaca gcaagaggct cagctccgaa 5580
 ctgagagaca cactcacagt ggatgtgtcc tctgttacc gagatgtgat ggcacctgcc 5640
 aagggttcaa gagaagagag tggagtgaac aggaggctca gagtgatggg agcgacgagc 5700
 aatgagccag gtgccacagc gaagggtatc aacacagtgt tctaagaagg tcaggaaaag 5760
 gagttcccgt cgcggcgcag tggttaacga atccgactag gaacctagag gttgagggtt 5820

cgatccctgc ccttgcctag tgggttaacg atccggcgtt gctgtgagct gtgatgtagg 5880
 ttgcagactt ggctcggatc cgcgttgcctg tggctctggc gtaggcccgt ggctacagct 5940
 ccaattcgac ccctagcctg ggaacctcca tatgccgcgg gagcgccca agaaatagcg 6000

gggaaaaaaaa aaaaaaaaaa gacaaagaag gtcaggaaaa caaggtctgt ggttggggga 6060
 ggactgaaac ataatgcaag aaaaatgtgt tagagtggaa aagcctggcc aaagacctc 6120
 gttttaacta taaagaaatt gatgcccaga gttcccactg tggctcagcg gttaaggacc 6180
 tgacgccgtc tctgtgaggt tgcaggctgg aaccctggct tcgctcagtg ggttaaggac 6240

 cagctgttgc cacaagctgt ggcgtaggtc acagatgctg gatcaggtgt tgccatgact 6300
 ggcacaggcc tcacctgtag ctctgattca acccctggcc caggaacttc catatgccac 6360
 aggtgcagtc ataaaagaaa aaaaaatfff taaagaaatg gatgcccagtg tgaacttctg 6420
 tttctctgac aggtgtctgt tccttaaaga acttgatata accatgctca taggtaggaa 6480
 gaacttaagc tggatcaca agagctggag aaaaatggag agactactag agagcagtc 6540
 aggaaaccac agcaagcact ggattgggaa tcaagacatg ggttctgctc tcaagttgt 6600
 ctatcatcat gtgcatccat gcaaatgttg gcatttaggt ctagacctca tttcacttct 6660

 ctgtaaaatg agtcagctag actctctaact ctcaaaatff ccaggtttga aattctacct 6720
 aaatacactt atagggatag tttatggaaa aatcttgggt ggaaacagta ggttaatcat 6780
 tttttttttt gttttattgt gtttttgggt ttgtcttttt tttttttttt tttttttttt 6840
 tttttgccct tcccacagca tgcagaatff ccttggccag atggaacctc gccatagaag 6900
 caaactgagt cacagcagcg atctgagcca cagcagccac agaactacag cagtggcaac 6960
 accagatcct taaccgcgtg agccaccggc gaactccaac agtaggcttt tctaaagta 7020
 aagagcatat ctgtctcttg aagtacatca agaataaaaa gggacacat tttgtgtgt 7080

 gtgagagaaa gatcaagatt ataagtaaaa gatgaagtgt ggggatacaa atagaaaaca 7140
 gacggataat gaaagaggtt cataagacac ctgtttgatt cttctgaaaa aactctgttt 7200
 ctggcgcag gacagaccga aacacctctc cctgcagggt gctgtgcagc cggcccatgg 7260
 tgctgttata gatcccgtcg cacacgaact ccagcaccga gctagaggga gacaaagaag 7320
 gagggccggt cggtcaggga ccccgtagaa gtgcactttg gagggcggcc ccaactcca 7380
 actgcgccct tttcagggtc cccctcccc agccttccaa gctcagcagt cagacctggc 7440
 tatgatgagg atggacatga gagttagggt ctgcgtgaag gcagcacctg cccatctcg 7500

 tagaatccag tcagtgagcc ggcctgtgaa gaacggaatg gccatctccc ctggggaggg 7560
 agaggagaga tgggcccgtc agaaagagca agtctaagca gcctaagcag ctcagctcta 7620
 accaggctgc acctcccgc catctccct tcacccttgc ccattatcct gcagaaacag 7680
 cgcacactct cggcactgga atgggcccc ggggaactcg taatcctgtg gcctcaccag 7740
 acctttagag ggttaattaa gaagcctagg atggtaggag gaaagagctc gcccaaggtg 7800
 gccagtgaag caacacatga gcagcactgg agtccaggac tctgactcc caccagtc 7860

agggtctttt ccctccacc aagtggacct gagcggggtg ggcttgctct tatccacatt 7920

tccgagaact cacacctgtc tatctcactg accgttaggc ttgattccta cccagccctc 7980

tagcctccct ctcctcccc ccgcatcccc cttaccaagg ctggagagga ccaccagggt 8040

cagaaggagc cagaggtggc ggatctctga gcccaggcag ccgagaagcc ggctcactgt 8100

cactccagag cctctgtgac ttctttgac ccaaaggctg ctaagcttat gccacagggc 8160

ggccgcgggc aatgccgccc catagctgag ggcgaaggca tcgaggcgac tccccagtg 8220

cagtagccgc gtgctgtcag ccgctcccg gcccaactct cggaacaagg caagtcccgg 8280

cagagccaag cccagagccg ccgccagcgg ctccaaagct gccagccatc cccgaagtcc 8340

tgtgcttttc tcccgaagc caaccgtgc cctgaggacg ctgcgggccc ccaaccacag 8400

cacagcccaa cgctcaggc ccaccacca gaccggagc agcggcagcg ctgggggcag 8460

cagcaggag gatateccgg gcagcgccgg ccggagcagc acccagtcgg cgagaagcag 8520

cagcgtgcc cccagccaag ggagggaagc tcgggagacg cagagacacc cgcagggagc 8580

ggaggacccc gagctggcca ttggccgtac gaggtcgacc c 8621

<210> 9

<211> 2280

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 9

gcccttgggt cgacctgta cgccaatggc cagctcgggg tectccgctc cctgcgggtg 60

tctctgcgtc tcccagactt ccctcccttg gctgggggca gcgctgctgc ttctcgccga 120

ctgggtgctg ctccggccgg cgctgccccg gatatectcc ctgctgctgc ccccagcgt 180

gccgctgctc cgggtctggg ttgtgggctt gagccgttgg gctgtgctgt ggttgggggc 240

ccgcagcgtc ctcaggcgca cggttggctt ccgggagaaa agcacaggac ttcggggatg 300

gctggcagct ttggagccc tggcggcggc tctgggcttg gctctgccgg gacttgctt 360

gttccgagag ttgggctcgg gagcggctga cagcacgagg ctactgact gggggagtcg 420

cctcgatgcc ttcgccctca gctatgcagc ggcatgccc gcggccgccc tgtggcataa 480

gcttagcagc ctttgggtgc aaggaagtca cagaggctct ggagtgcag tgagccggct 540

tctcggtgct ctgggctcag agatccgcca cctctggctc cttctgacct tgggtgctct 600

ctccagcctt ggggagatgg ccattccgtt cttcacaggc cggtcactg actggattct 660

acgagatggg gcaggtgctg ccttcacgca gaacctaaact cteatgtcca tecteatcat 720

agccagctcg gtgctggagt tcgtgtgcga cggaatctat aacagcacca tgggcccgct 780

gcacagccac ctgcaggag aggtgtttcg gtcgtcctg cgccaagaaa cagagttttt 840
 tcagaagaat caaacaggta ccatcacatc tcgggtaaca gaggacacat cactgtgag 900

tgtgtctctg agttcggagc tgagcctctt gctgtgttac ctgcacggg gactgtgtct 960
 cttagggtc atgctctggg ggtcacctcc cctcacatg gtaccctgg cgccttgcc 1020
 actgcttttc ctctgcctg agaagctggg gaaatggcac caggtgctgg cagcacaggt 1080
 gcaggaatct ctggcaaagt caagccaggt ggccattgag gttctgtcag ctatgcctac 1140
 tgtccggagc ttgccaatg aagagggtga ggcccagaaa ttcaagcaa agctgcagga 1200
 catgaagaca ctcaaccaga aggaggcct ggcctatgcg gtcgacctct ggaccaccag 1260
 tatctcaggg atgttgctga aggtgggaat cctgtatgtt ggcggaagc tgggtgcagg 1320

tggggctata agcagcgaa acctcgtcac atttgttctc taccagatcc agttcaccga 1380
 agctgttcag gtactgtgtt ccacctacc cagggtacag aaggtgtgg gctcctcaa 1440
 ggaaatattt gagtatctgg accgaatccc tcctgcccg gccagtggat cgttgacttc 1500
 cttaaagtca gaggggcttg tcaagttcca gaatgtctcc ttgctacc cgaaccgacc 1560
 agaggtccca gtgtgcagg gcctcagtt cactctacgt cctggtgagg tgaccacct 1620
 cgtggggccc aatgggtctg ggaagagcac cgtggctgcc ctgctgcaga acctgtacca 1680
 gcccacggag gggcaggtgc tgctgggtga gaagccctt cctgaatatg agcaccgcta 1740

cctgcacaga caggtggctg cgggtgggca agagccacag ctctttggaa gaagttttca 1800
 agaaaacatt gcctatggc tgagccagaa gccagcaatg gaggaagtca tagctccgc 1860
 catggagtcc ggagccata gcttcatctc caagctccc caaggctacg acacagaggt 1920
 aggtgaggct gggagccagc tatcaggggg tcagcgacag gcagtgccct tggctcgagc 1980
 cttgatccgg aaaccacggg tactcatcct ggatgatgct accagtgcc tggatgcaa 2040
 cagtcaagca cgggtggagt cgctctgta tgaagccct gagcggtact cccggtctgt 2100
 gcttctcatc acccagctc ttagttccgt ggagcaggcc aatcacatcc tctttctgga 2160

aggaggcacc attgttgagg agggaaacca ccagcagctc atggctaata aggggcgcta 2220
 ttggaccatg ttgcaggctc ctgggggtc agatgctcct gagtgaagct cttctcagac 2280

<210> 10
 <211> 746
 <212> PRT
 <213> Sus scrofa
 <400> 10

Met Ala Ser Ser Gly Ser Ser Ala Pro Cys Gly Cys Leu Cys Val Ser

1 5 10 15
 Arg Ala Ser Leu Pro Trp Leu Gly Ala Ala Leu Leu Leu Leu Ala Asp
 20 25 30
 Trp Val Leu Leu Arg Pro Ala Leu Pro Arg Ile Ser Ser Leu Leu Leu
 35 40 45
 Pro Pro Ala Leu Pro Leu Leu Arg Val Trp Val Val Gly Leu Ser Arg
 50 55 60
 Trp Ala Val Leu Trp Leu Gly Ala Arg Ser Val Leu Arg Ala Thr Val
 65 70 75 80
 Gly Phe Arg Glu Lys Ser Thr Gly Leu Arg Gly Trp Leu Ala Ala Leu
 85 90 95
 Glu Pro Leu Ala Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Pro Gly Leu Ala Leu
 100 105 110
 Phe Arg Glu Leu Gly Ser Gly Ala Ala Asp Ser Thr Arg Leu Leu His
 115 120 125
 Trp Gly Ser Arg Leu Asp Ala Phe Ala Leu Ser Tyr Ala Ala Ala Leu
 130 135 140
 Pro Ala Ala Ala Leu Trp His Lys Leu Ser Ser Leu Trp Val Gln Gly
 145 150 155 160
 Ser His Arg Gly Ser Gly Val Thr Val Ser Arg Leu Leu Gly Cys Leu
 165 170 175
 Gly Ser Glu Ile Arg His Leu Trp Leu Leu Leu Thr Leu Val Val Leu
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Glu Met Ala Ile Pro Phe Phe Thr Gly Arg Leu Thr
 195 200 205
 Asp Trp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gly Ala Ala Phe Thr Gln Asn Leu
 210 215 220
 Thr Leu Met Ser Ile Leu Ile Ile Ala Ser Ser Val Leu Glu Phe Val
 225 230 235 240
 Cys Asp Gly Ile Tyr Asn Ser Thr Met Gly Arg Val His Ser His Leu
 245 250 255

Gln Gly Glu Val Phe Arg Ser Val Leu Arg Gln Glu Thr Glu Phe Phe
 260 265 270

Gln Lys Asn Gln Thr Gly Thr Ile Thr Ser Arg Val Thr Glu Asp Thr
 275 280 285

Ser Thr Val Ser Val Ser Leu Ser Ser Glu Leu Ser Leu Leu Leu Trp
 290 295 300

Tyr Leu Ala Arg Gly Leu Cys Leu Leu Gly Leu Met Leu Trp Gly Ser
 305 310 315 320

Pro Pro Leu Thr Met Val Thr Leu Ala Ala Leu Pro Leu Leu Phe Leu
 325 330 335

Leu Pro Glu Lys Leu Gly Lys Trp His Gln Val Leu Ala Ala Gln Val
 340 345 350

Gln Glu Ser Leu Ala Lys Ser Ser Gln Val Ala Ile Glu Val Leu Ser
 355 360 365

Ala Met Pro Thr Val Arg Ser Phe Ala Asn Glu Glu Gly Glu Ala Gln
 370 375 380

Lys Phe Lys Gln Lys Leu Gln Asp Met Lys Thr Leu Asn Gln Lys Glu
 385 390 395 400

Ala Leu Ala Tyr Ala Val Asp Leu Trp Thr Thr Ser Ile Ser Gly Met
 405 410 415

Leu Leu Lys Val Gly Ile Leu Tyr Val Gly Gly Lys Leu Val Ala Gly
 420 425 430

Gly Ala Ile Ser Ser Gly Asn Leu Val Thr Phe Val Leu Tyr Gln Ile
 435 440 445

Gln Phe Thr Glu Ala Val Gln Val Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Arg Val
 450 455 460

Gln Lys Ala Val Gly Ser Ser Lys Glu Ile Phe Glu Tyr Leu Asp Arg
 465 470 475 480

Ile Pro Arg Cys Pro Ala Ser Gly Ser Leu Thr Ser Leu Lys Ser Glu
 485 490 495

Gly Leu Val Lys Phe Gln Asn Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg Pro

<210> 11

<211> 75569

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (6835)..(6934)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (57902)..(58001)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 11

```

actgagaaaa taatatttt aattttaaat caggaatfff tattttttaa tattgaacta      60
ttaataagat ctigaatttg tccatttgaa atttaaatff aaatgatttt tttttaaaaa      120
atcaagattc ctcaaaaagg aaatatcagt ctttttctff aatctttgag aacgaatcat      180
ttctgtagtt tggaacttgc accatgaagt ctctgcactc cagaatggat tccataaact      240

tgcgttatag agaacaaga gtcctaattg acttgtgatt tcctttttct ttacaagac      300
tacttctcca ggatfffftg tgagttattt tgttgggtta ttttgttgag ttattttgct      360
gggttgcaaa aatffffagc aagaattgaa gagtaggagg cccagggaaa cagtagagaa      420
aatgtaggtt tcattttatc aaagaagccc atcgtgctga acatcaagtc agtgcaatgg      480
ctcttcaagt aaatcatttg aaaatggaca caaatgacct aaactggaac acaagcaaaa      540
gtatatcaca tacttgcaga tgtaaatatt gcctcctaac ttcctttaca ccaaactgct      600
taactttaaa ttacatgtaa gatctcatag cttttcttag agaaagggat tgaaaagctg      660

tttagtcatg aggactgggt ctccattgac catcctctct actttgatat aaaatcaatt      720
aaccacttta ttaacaatgt ccggcagtta cacttcagta gtgcagctgg ggcaggggaa      780
atgagagggt cctgataag caggcttttc ctctagtcca ctcttgacg gtggctctca      840
agttgcccat gatgggctga gggactctga gagttagagc aggtggcagc aggacttgct      900
gatgcctgat tgtcatgaag ccaagatcta ggaagtcact tcaaccact gtaggcctct      960
gtccactctg acatcatcca ctctctctga gcaaggattt gtagacacaa attccagagt      1020
ctggcagact gaatatgact tggccaaagc aagaagcadc ttctaagaca gtgctgctct      1080

agttgtcata tggttgagga ggctggagcc actctcattg cctccattc agtgccctgga      1140
tccaagctgt atgtacatgc caactccatg cctgtgtctt cttagaaatg gcattgcccc      1200
acagtgatca gccccctctc tttccaatct gtcttcgcta tttcatggca aacttactta      1260

```

gaagctgtgc ttttatttcg tgctgagctc ccattggttc attcggattc cctgtaactc 1320
 ccaacattca ccattgggaa tcttgatcag tatctgcgca gaagccaaac aaaacctga 1380
 tgcgaaaagg acatggactt caaataacct gaagtccctc gctgttgaaa tcatctgagg 1440
 attgctaagg tagactctga tctcctgctg caaagcaact ctgttgcttt agacttagca 1500

 gagacaggaa gacgctaaaa tcaagaggac gaccctccc aatcttattt tgttgccaaa 1560
 cacttccctt tgcatacttt tctccagtat gacatgtaga gtgtctctga ctttttcttt 1620
 gcctatgaca attttttttt ttggttcagt taatagtata taccctca acccagaaca 1680
 gataaagaat cattgggaat ttacatctga ttactacaga gtcattctcc catttgacia 1740
 ggctcaaagt tgcaaggaag aataatatgt acttactgtg ttggtatttt gttagtattt 1800
 ttttaaagt taaaattaag tgctacttct ctgaggaagt agccagagta atactctttc 1860
 aaattcagaa aactgctggc acaatttaa gtcagatgtt atttctaacc aaattatact 1920

 ctttttctg ccaagctatc ttgacaatcc taatatccac agacatgcct atatgataat 1980
 cccagcagta ttctggggat aagattttag tgggtttgtt gagaaggaaa tactttgtta 2040
 gatgctttc atcatgccac tggcttcta tgtcattttc cttgtcctgg aggattccct 2100
 tgaagcactc ctgagtgatg tttagaacct gagtgggtgt tccccaaaa atggctcgt 2160
 ggtaataaaa atccccctgg ccaaacggaa tgtaggctgc ggactccttc cgcctctcgt 2220
 aggtgaacte gtcaggatgt gccttgtacc accaggctg tagctgagcc accgactggc 2280
 ccagggtctc caccccaag ttgttttga agacctgatc cacgtccatg cagaagagga 2340

 agtccacctc gtgctggatg tgggccagga tgtgctcccc gatggtcttc atgcgcatca 2400
 tgctgatgtc ttgccacctc ttctcggact tgatctcaaa cactttaaag gaacgcagag 2460
 gaccagctc tatcaaaggc atcctggaga tatcatccac catgatgtaa aagatgactt 2520
 tgtggccaac catgaagtat gtatttgcag atattaagaa ctectccaag taatgetcaa 2580
 tgtatctgaa ataaagaaga atggggtaa tgaacctct gggatttcta gaggagacia 2640
 tatgctatta tcatctagtc tgtattttgc agtttaggaa aggaatgatt tttccccatc 2700
 ctggatgaga gacgtctgtt gctgtaacat tcccagetac tctccacat tcagtcattc 2760

 agctttgggg aggtggagtg gcttacctga ctggtgattc tggcagggtg gctgggcatg 2820
 ctccagcctg ctcttctc tctcactctt ggaagccaac caggcagaga gaacatgtgt 2880
 tttcagctgc tctggcctt gcagtggtag cttagtggca caggcctgc tcccacatcc 2940
 agaggcctgc agttacttgt gctgtatgtg cctggatgcc taagtcttc taattctgtg 3000
 gttaagatt tggaagccca ggcctgcag ttataagcca catactccaa caccagcttt 3060
 aactgtaatg aagtgataa ctattacca tctgccttaa ttagtcttta tcccctgtc 3120

cttatcaatc agttcagatg ctagtcttc ctttttccct gcattattca gatataactg 3180

 acatatatca ttgtgtaagt ttaagggtg caaagtgtg atgtgatgca cttattttta 3240
 atttttatth tttgtctttt tagggccaca tccgcagcat atggaggttc ccagactagg 3300
 ggtctaattg cagttgcagc tgctggccca tgccacagcc acagcaacac cagatctgag 3360
 ctttgtctat gacctacacc gcagctgggtg gcaatgcttg atcctttaac cactgagca 3420
 aggccaggga tgaacccaa atcctcatgg ttactagtca gattcttaac cactgagtg 3480
 acaacggaaa ctcctggta cactcatata ttagaaatga ttaccactgt ggcattactt 3540
 gacaccttca tcatatcaca taattacat tttttgtgg caagaagact taggacttat 3600

 tctctgacca accttaaagt atatattaca gtatgattaa aaacaatcac catgctgtac 3660
 attagatccc agagcttatt catctataa ctgcaagttt gtaccctttg attaccatca 3720
 gggggcacta gttcttagct ctctctcaaa aaccccagcc tatattccaa tacttttact 3780
 gacctaccag atgcaagcgt gatgtgcaag ggtcattaag cctaaccatc gccactctct 3840
 tatccttctc tgggacccaa acaatggatt atggaatag gatattcttc catcttactg 3900
 atttaccctg tgagtttccc gctggtcacc ccaaacacca gcccattatc cagacacat 3960
 cattataaaa cccatccaaa tatgagagca aacgacctct gattcaacct tactttaact 4020

 atctcgtttc atttaaaaa atagatttta gtttttagaa catgtttagg ctcacagcaa 4080
 aattgagctg aaagtgcaga attcccccg ctccccccac tcccactccc agcttctccc 4140
 accatcaaca tccagcaca gggtagcacg tgttgcaact gatgaaacta cactgacaca 4200
 tcattatcac accaagcccc tagtttacac taaggttcac tcttgggtgc agactttcta 4260
 tgaatctgaa caaatgtaaa atgacattta tctatcacta tgtatggtac catacagagt 4320
 attttactg ccctaaaaa tctgtgttc tgtctattca tccattctcc cacaccatcg 4380
 cctggcatct actgatattt ttactgtctc catggatcag tacctttgac cttttccaga 4440

 atgtcatata gttggaacca tatagtaggt agtctttgca gatggtttct tggtaacgaa 4500
 catttgaggt tcttccatgt cttttcatgg attgatthtt ttttttaaag cactgctaat 4560
 actccactgt ctgaatgtgc tacaatttat caattaattt gcctactaaa ggacctgta 4620
 cttccaagtt ttgggcaatt atgaataaaa gtctataaaa cggagttcct ttcgtggctc 4680
 agtggfcaac aaaccacct agttgcaggt tcaatcctg gcctcgctca gggggttaag 4740
 gatccagtgt ggccatgagc tgtgggtgtag gtcgcagatg tggctcagat ctcggttac 4800
 tgtggctgtg gcataggccg gcagctgtag ctctgattca acccttagcc tgggaacctc 4860

catatgccgc aggtgtggcc caaaaaaac aaaaaaagaa aaaacaaaaa cccaccccc 4920
 ccaaaaaaaa atacctgcta taaacatctg tatgcaagtt tttgtgtaga cataaagttt 4980
 cagcttttga gggtaaatac taaggtgtgc catcgctgga ttgtatggtg agagtatggt 5040
 tagtttttga agaactctgc aaactgtctt acaaatgggt tgtatcattt cgcattgcca 5100
 gcagcagtga ataagctttc ctatcgctct acattttcat cagcagctgg tattgtcagt 5160
 gtttgggatt tgggtcattc taatagatgt gtagtggtat tttagctatt tacctattca 5220
 ttcaaaaacc atcatgttca ggaagaaaag gaaagggggg agttcccatt gtggcagtgg 5280

 cacagtgggt taaagatcca gtgttgctgc agctatggag aaggtcacag ctgtggctca 5340
 gaacttccat acgccacagg tgcagctgaa aaagaaaaag agaaaaaaaa aaacctatca 5400
 cattcctgtc ttctgtaagc caagatacag gctattctgt gaagccatgg ggatgataga 5460
 gaaggaaga agtagttggc tggcttaaca caaccacgt caccaccag actcatgccc 5520
 agtgactgtg cactgaattt aatttgttga tcacattatc agccaatgat gacattttgt 5580
 aataatgact ggcacttctt tttgtttttt ggttgctgct tggattccct ttgattacta 5640
 caaacataaa ctgtgcttcc aatgctggtc tctggaaacc ccaggtttat agtattgatt 5700

 ctttaaacgg agagaatatc tcagcaatac aaggaggac ttcaacatgg ctctggggct 5760
 aatggccagg aaattcttct gcactctgga actttaagaa aaaatctatt gtgccctgaa 5820
 gcttgggagg tgatcctagg ggcgaggag gaaacctttg tgaggtttaa cattgtttag 5880
 agattaaagc gctgcagttg gtgctgtgca ctgtcatttg aaaataaacc aaacatcaca 5940
 cctcctaaaa gtccaaatcc actcttggga ggattttatt ctgctgagta caaacagtcc 6000
 tcaactgcct cagagcagag tgcgcgggtt tcaccaggac atgccaagta cagtttagtt 6060
 ctctaagct gcaacaagat ggctagagcc aatgtggagc cgttcttttt ggaacacca 6120

 aggttaaate aatctgcagt atggetgget ggtctctctt tataccaaag gattaggtga 6180
 gctgggaate tttcccaact cctaacagaa catattcttc tagtcgaaag gtcaaaactc 6240
 cagagtcacc ctctctatt agagatgcca ccaggeccc tgggatcagt acattcaggg 6300
 acattaggac ttgattagta cagtacagt gataccttct gggtcttagg ttggagaagg 6360
 tctcaggagg acgcttaaat ctccactcag atcaaccttg acctcactt ctctttgtac 6420
 aggcaacagg tcaactaact tttttctttt tctttctttt tttttcttc ttttttctt 6480
 tttttcttc ttttttctt tttttcttc ttttttctt tttttcttc ttttttctt 6540

 tcttcttc tcttctct tcttcttc tcttctct tcttcttc ttttttctt 6600
 cttttcttc ttttttctt cttttcttc tcttctct cttttcttc ttttctctt 6660
 tctctcttc tttttctt tcttctct cttttcttt cttctctct tcttctttt 6720

cctgcctttt tagggctgca ccctcccagg ctagggtcc aatcgaagct gtgatgatgg 6780
 cctgcgtcag agccacagca atgcgggatt cgaaatgcat ctgtgaccac accannnnnn 6840
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 6900
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnntttcct ttcttctctt tcggattttt 6960

 ttttaagttt ggtgaaagta tagtgtctta caatgttgtg ataatttttc tgtatacaaa 7020
 gtgatttcag tttctttgtg gcttcagaaa aggtacagat ggaaaggccc atggatgtgg 7080
 gggaggggaag gggcacggag gtgaacagga aaattgaact tttgcttttg ttttgaaaa 7140
 aaaggggggg ggattctcta aaaaagaaaa ctgggttata ttttaaacga acattacagc 7200
 tactactttt aagtaagaat gtttacagtt tggggagaaa agttccaaac aaggaaacgg 7260
 gggctgaaac aggaacctat ccaacctctg gaagaggaag ttctgagcag cctaactctc 7320
 ccgggccaaa ccctccagga ggaataggca gaaggcacag aggagtgttc agccatgcgg 7380

 acgtgaaaa cactccact taggacactt ctgtctttgg tccttggctc ggggtctcga 7440
 gagcatagga gaaacgacgc acacacaggc catctaaca ttgccatttt tggaaatttc 7500
 acagagggcc gtggaggta gggcggaggt ggctgtgggt gtactgtcga ctctgggtgc 7560
 agtgggtata gcagatcttc ttccctgcaa cccaagcccc tcaccctgag gtgggaaaga 7620
 gttgacctc tgactagttt tattcttagc ctttggggac ctcagcagaa gggagtctaa 7680
 aatggcctg tgacaccatt ctctcteca ctaattcaga catgacatga acagectctg 7740
 taaaccagg ggcccctcac ccatcctctg atagtgaag gggaaaaact caaggccagt 7800

 tttattagca acacctact tccgacagca aaaacctca agcccacggt aattttctgt 7860
 ttggcataat aattatctaa gacggctctg ttgtaagtgc cttcccatc cactggagcc 7920
 ttccatctgg ttatggtcac gacctctggg cgtttcctgg tgacaaaaa tagagtcagg 7980
 atggctttgc taaggtacga cagtctgggg gaacatgggt cagtcagcagc ttgtggtgac 8040
 tggccttgaa tcctgactgt attttagccc cagtcagctg gtggtgtgac attgcagcat 8100
 cttctggggg agggacagga ggctctggcc caggtgcctc tgcgggctgc cctggtggcc 8160
 ctttgggga tegtacctg acaacgtgta tgtaccttc gtecccctgt tetgctgtcc 8220

 tcgtcctcaa tcttcttcc aaacccttc gcctatctcc ccaggccctt cctaagctgc 8280
 cagcgacatc tttgggtgtt gcttatccca gtgggtgcca cctgacctg agaaagccct 8340
 atggcttgac tagcgggatg agagagtgac atttgagctg aaagaggaag aagctgtctc 8400
 agtttgctt ctccagaaa gcaatttctg ggtaggaacc tggttatcgg acaaaaaggg 8460
 ccccagacta aggggacctg gtgttgtggt tcattttacg aagaaggaga cagtcacceca 8520
 gaaaagaagg gaccggcgg gctaactgtg gccatgggtg acacacaggg ctcggtctca 8580

gacctctctc agatcatgtc acctcttgac tagaagcaca aaagcgggag gggagggggc 8640

atgttctctg caccagaac acttgaaagg gacttagcaa agccaacaca aacacaggaa 8700

gccacggaag agcaacggac aaattgtaa gagtaaatgc gggaagtctg ggtagcagct 8760

ggggccccc agaggcagga gggagctgag aagacttggc tcaaaccca ttgctctgg 8820

aagtggctgc acttccccgt cggaaacaga ctgaaacgtg gtcatttaga ttcaacccc 8880

aacacaacat gagagggcct ggccccctgt agctgtgtgc ttgtatttca gccactgcag 8940

ggagaaggcc agtggttggg gcaacgtctt ggggggtcca tcggggccct gctggctgcc 9000

tgggtatggc cctggtgagg ctgtctagga gatgttagcc cagcgagaac atacccccac 9060

cctcatacgc ggggtggagga agggttttca caaacctgcc cctccccat gggagaaacc 9120

atgtttccct gcgagattgg gcaaggctgg gtcacccca cttcttgctc atgccttctg 9180

tcctctgta ccaagctctg caccgtatt ctggagctgc ctctgccctc ccacccccac 9240

cccatgccct gcttcaagcc tgcttcttc ctcccctaac agtaattctg cagagatgga 9300

ggggacatgg ctaggctgct caaacccac acccccagct ctgccttcac accccaggta 9360

tgaccgccc ttggggacac ctgctcttgg ttccaacaa tcatgaaaga agctgttttg 9420

gactctgtac caacttgtgc caggtaactt cacatacact ttctctcatt tagtccttgc 9480

aaaagcttgg ccatgtagta tgctcaatgt acagatatga aaatcaagc tcaggaaggc 9540

ttgttaactt gaccaaggcc aaacagcaga tgatggtaac taacacacac tggctccttc 9600

ctatgggacc aggcacagt ccaagactt caccctttg tgggggtggg gttgctatat 9660

tttgattccc atttatctg tgaggaaact gtagcacaga gtggtgaaat aacttgtctg 9720

aggtcacaca gctagtaagg agccaagctg ggatttgaac ccagatagtc tgactgtggt 9780

ctgtgctctg aaccactacc ctctatggct tcttggctat ttacttctg taccaatgaa 9840

ctggagttaa aaccaggta tgctcatcatt tccactcatt tgagctactt cagcattttt 9900

atcagggcag aataaaaaa aatgatgagc ttttttttg tttgtttgt tttgtttta 9960

gaaacttatg tgatgctttt ctacataaa agccccagct ttgttgaatg actggatttc 10020

aaacaaaaa aaccacacac acacacacac acacacacac acacacacac acacacacac 10080

agcttaggct tatcattcta taaccgtttc ccatgcaactg tcacttcatt cattcctgtc 10140

cttagttag cctgtcaagg atctcttagc agttcagacc ccagcctatc agttaagcca 10200

tgcagctgtg tggagctga acatctggca agcaggcaat attatctta agcaaagaaa 10260

aggaagagaa agagaaggag gaagaggagg aaaggaaggt attcttattt actagtcgca 10320

agcactgggg ttaagtaccg gacttttatt ctctcattga atccttacia ccacgttcaa 10380
 gagtgggtgc tatcatcacc tccatttcac aaataaagaa agtcgggggt gagagagaag 10440
 gaaactatgt ttttagccat tcaaccaata ggaggggcca caccaggga tcacctctc 10500
 gatgcacatc tgccaagtc ctgctccatc tgccggggcc cagggctaaa gacggagatc 10560
 agaccatcc tacccttga gaacttcca tcctgacag gtggtcagcc tgccgcacac 10620
 tcctcagccg cacaaccct cagactacac ctctagaaa gaccgattca gaacaccagt 10680
 gtccagtttg gtiacttggc tgggaagatt cttttaagc aggggggaga aaaagtagca 10740

 atattaaaa ttaacgtcga attaaaaatt aaaatgctct atttcccagc tgtaattat 10800
 taaattccac tggcaattcc aacatgtcag caaccctgac taggaagcca tatgacaggc 10860
 tgaaaacact ggccgtgggc aggaggagga ggtgggagga tgattgagat cagcttctg 10920
 gatgaaacct tgctcaaacc ccacccccac ccggggccac agaaaaagaa gaagtaacag 10980
 caggcaggcc aagtatgtg aagagcaaga gctgccaac gtcataaga gagggctcga 11040
 aaaggagga aaagtccagg aaactgga aactgctcag tttttaagc cgggcacca 11100
 ctgcgttact tcggcatgtg gggttccacc agtgcaaacc aaagacttcc acaaaataaa 11160

 aggtctcca aaatccaac gcaccaccta cctaggtagt tggtagcttt tcaattttat 11220
 gtacttattt atgggtacac tgtgtctctg aagggtggg cagaggaagt gttaaaattc 11280
 tatgaatcat acagcagggt gaaaaaaatg aggaatgcaa caatgtgtta ctactggat 11340
 tccttcagg cagcaggacg tacacagtga tcagcaaag agctaatgat gccatggaca 11400
 aggtgatgg agagaggag atgacgtggg aagaatgaac agaactgta gatgaattag 11460
 actgtgggt ggatgaagga aggatgaaca gtgaatcatg gaggtctct gactcttct 11520
 tgagatggga aatgagaaga atgagggtg ggtggaatca aaaactcct ctgggagttc 11580

 ccgtcatggc tcagtgggaa caaatctgac tagcatccat gaggatgcag gttcgacccc 11640
 tggccttct cagtgggtta aggatctggc gttaccgtga gctgtggtg aggtcacaga 11700
 cacggcttg atctggtgtt gctgtggcta cagtgcaggc cggcagctag agctccaatt 11760
 caaccctag cctgggaaac tcctatgcc tcaggtagcg ctaaaaaga caaaaaaca 11820
 aaaaacaac aaaaaaacc aaactccatc tgagtcatgc gagacctgca gtgatgtcag 11880
 gcaagagtt gacacaactg ggtgctcaga gaaaacctt gggctaaaga tataaatgca 11940
 gtagtattg tccatgaat ggtatcta gccacagaaa tggatgaaga cagtgtataa 12000

 agaaaagaga taggataat ggactcaacc tcagaaact ctaacttc ctggctgaga 12060
 agaggagg gcccacatca aggagactga caaggagct ggagaagtgc gagaaaact 12120
 aagaggatgt ggtgctacag aggtgagag atcttgatgt aaaaatgtat acagaataca 12180

cttaatatgt ttcaggtaga atacagagga cacatttcta taaatatac tataatatat 12240
 ttctataaat atattaattc agtggctcat ctttctgca tttatgcaag caatttactt 12300
 tggtgccctg agaaggctta gattagtgt actacatac aatattcttt aaatatctgc 12360
 tcagcattca tttggaggag aaactgagcc atgcatgggg gaaagtggaa agagtgacag 12420

 tgggtggctg tggcttttca cctctgacc cagtgattca gccctggctc cacctctcaa 12480
 gtcccactca gtaaagcaca agtaccacgg tcagtgtgcc actctctctt gaaggagct 12540
 tggtgactgt ctctagctga tctatctggc ccctggggag tctcacacct ccccatgc 12600
 acacacatct aaggggctta tcaaagctct ggtgggagtt cccgtcatgg cacagcagac 12660
 atgaatcaa ctagtatcca tgaggtgcc agttcgatcc ctggcctcac tcagtgggtt 12720
 ggggatcctg cgttgctgtg gctgtggtgt aggccagctg ctgcagctcc gattagacc 12780
 ctacccctgg aacttcata tgctgcaggt gtgccccctc aaaagaaaa aaagtatag 12840

 tgcttcaca ttcttccact tccaggagta gcttagcatt ccatagatgg ctaccctgtg 12900
 cccagctcct caaataacac atggggaggc caaaattccc attctttcac actgacatgg 12960
 acctcccate ctaaacagt aagaaacttg ccagaacata ctcagtcctt ccagagtcca 13020
 agaccctca tgctggaata gatgtattc tctcggatc ctctctctac ctctactgt 13080
 gctcccactc cgtttcagac ttcttttct cctcccctg accctttaag tgctgatgtc 13140
 agataagact cagctctgt cctctgctg gactctgatg gctctcttc caatgtctct 13200
 accacatata ttctgccagc ttaaaggccc tgctgtacac tgacgattat gtctcccca 13260

 aattcgtgtg ttgaaacca ccctcaatgt aatggtatta aggggtgggg cattggggtg 13320
 attagatcct gagggtgaa ccctcaggaa tgggatgggt gcccttagaa aagaagccct 13380
 ggagagctcc ctctcccctt ccatggccta agaacacaat gagaagacgg gcatgtacaa 13440
 actagaaagt gggttctcac cagacaccac atctgctggt gccttgatct tggacttccc 13500
 agcctccaga acggtacaaa atacatthtt gttgtttata agccacccc tctatggtat 13560
 tctgttacag tagtctgaag gtctaagata ggctctccat gaactctatc caaatgccc 13620
 acaggtacct gaatccact acatcttaa tcaagctcat cacctcccct attcctagac 13680

 ctgtatctcc tctccagtc ctttctctgg tcaacggcac cagcatgac cagtctctca 13740
 ggctcccag teatcccga cagecccccac ctctcactc cttccacat ctttcaagt 13800
 caggttaatc acaccgctt accaatcttg gcaaatgcta gttcacatc tagtgcccct 13860
 ataggactgt aaacttctg aatataagtg tattgattaa tttctctgt ctgtctctg 13920
 tgccaaacac aatgtctagt accgtactc atagtgaat atactctac tcacaaacac 13980
 atgcacatac acatatggaa gcaaaaatgc cactaaacaa tacttatcct tacttcatga 14040

gatgccttct gatttcctat ttggtttcaa tttttgaccc ttaagccagt ttctaaacac 14100

attaatggat caaataatag tctgacacac atgggctagc atatcatagg tgttttaatg 14160
aacattgttg tatgcttgct tagagtgtgt gcatggcctt gtaaggtttt ttaatcatca 14220
ctgccatfff attttatfff tttttttta gggccacagg tgcagcctat ggaagtccc 14280
agtctagggg ttgaatcgga gctgtaattg ccagtctgca ccacagccac agcaacacca 14340
gatctgagcc tegtcttga cctacaccac agcttgacgc aatgccagat cettaacca 14400
ctgagtgggg ccgggatag aatggatact agttgggttt gtttccactg aaccacaatg 14460
ggaactcgcg tcattgccat tttacagagg agttaaccga acctaagaat tttctttatc 14520

tgattctaga ttctgtggct ttccacagca ccccatgggc tataggacct ctctagccc 14580
cagtatfff ttgctffta ggggctgcac ccgcagcata tggaggttcc caggctaggg 14640
gtcaaatgg agctacagct gccgcctac cacagcaacg ccagatccga gccacgtctg 14700
caacctacac caccggtcat ggcaacgcgg gatccttagc cactgagtg aggccagggg 14760
tccaactga aacctcacag ttctagtgg gactcattc cgctgtgcca ccacgggaac 14820
tgctagccc agtatfftg gattcatctg ttgccattgg ctaattgctg tcagaatcac 14880
tatgttggg cgaaacatt tgagtcaaaa catccagact cccacctcc cgggatgcca 14940

cgccagtcac tcacacacac acacacacac acacaaaac cggacctgt ttaagggtc 15000
taatagatgc taaaactctg tctccctgt cgggaatgtt ctcatggccc tgttgccctac 15060
acagcccctg ccacctctg ctgagctgtg gatttactga aatagggcaa cgcttctfff 15120
cttactcagg ataaaccag tccaactagcg gaagctctcc tctgtgtct tctttctfff 15180
gttctfff gtigccata gcgtcttctt ctctgtgga actgtgagtc ctacgiaca 15240
acggaaaaca agctgaggaa ggcaggagg gtgacctatg tgccagaatg agagtgagga 15300
tcttgtaaa acagattcca aggcagagaa cacgtgcgcc aagcaaatgt ctacagaagg 15360

cttgtgatac taacattta ttcgtaaaga cgtccgtctg atgaaaaggt tcagtgtccc 15420
cctfffcat catccttcca gaccagcaca gttagcaatg taatgacca gcaattctca 15480
ggttctgtca ggagcaggga aacctgataa aacagtcctt atcagcgtat gtaagctcat 15540
gacagcctff cctgcagcct caacttcagc ctgagcctca ctactcca catcaaatgg 15600
gaaaaaaca aaccttgaaa accaaactta atgcccaccc ccaccagca acagagtct 15660
tgcatgattc caataagcca gaaggacgag gcgactgaga aggtcatggc tgtgaaacca 15720
ttttatttgg actctacagc cttgagcaga tacacagatg gccgttccc agtcttacc 15780

attgttaaac cagctcggaa accaccagcc cctctgagca ctgctgccaa cttctgggtt 15840
 tctaagaaat gaaaaagatg acaaacattt tttagaaaat gaggcagtcc caaactgggg 15900
 caggggggtgg ggggtgttcc aaactctttt tatggcagat cacttaaaat cattttttaa 15960
 aaaatcacta attcgtaaaa tgaacagaaa tgaagctgct ccagctgaat gactgaggat 16020
 ggacccgaca ctccccagat ctccccctcc ttgggtggcc cccggcactc cgctggtcca 16080
 gggagccctc gcaggaagag aaggggagaa gaagaatgac aagggggagg gcactaatcc 16140
 ataaatccaa gtctctggatc tgcccctttc ctgtttgtga accctgatag gacatttttc 16200

 ctctctgaat cgccattgcc tctctggaa agttagagaa caatgacagc accaaaccta 16260
 ccatgaagat ggatggcttc gaagactaaa caaagtagcc tacgtaaaag agctttataa 16320
 gctgaaaatt actgtagtaa gttgtagtct taaaaaagaa aagcccacat ttccaagaat 16380
 gatctcttgc taaatgagga gaactggagt tgcctaaaag gtcagcagtg acagattcag 16440
 gaaacctgag ggittctaaa cccgaagctc agcaaactgt aatcagaagc cgtttttctc 16500
 cacacacatg ctcagatgct cacactcact gtgagagtct ctccaaggcg tggaccgtct 16560
 agaggagggga caagaggggg aaagccagga gctgccaatgc cctttggttg gacaaatgag 16620

 gtggtgaggc aggaatagc atagtagtaa gaaacttact ttattttact ttattatfff 16680
 attttttttg ttttttagg gccgcaccg tggcatatgg aggttcccag gctaggggtc 16740
 taattggagc tgtagctgcc ggcctacgc acagccacag caacttggaa tctgagccgc 16800
 ctctgtgacc tacaccacag gtcacagcag caccagatcc ttaaccact gagcaaggcc 16860
 aggatcgaa gatgcatcct catggatact agtcagattt gtttgactg cgccacaact 16920
 ggaagtccaa gaaacttaa gtccatctac tttcaggaag tgcttgaaat ggcttatgaa 16980
 gaaagtgtgg ttacgataaa taggaaaaca atacaagaat caaaacaaaa caaacgaaa 17040

 cagagaaca ttttagtcac tcgggtgttt tcacatgact ttggtcatcc cagccactct 17100
 gtgagaaca aatctttaa tttatftta ctcatagct aagatattgg caaatgagt 17160
 ttgagcaaat tgccaagatc ccatggcact taacaaaagc caggatttaa caccagggga 17220
 taaatcatat cagatgaagg ctactataaa tcagctatac ttttaataaga aaaaatgttt 17280
 taaaaaaaa gaaggccaag gaaaatgcaa gcatttaagc acaatacttt gctctaagct 17340
 tcctagcaac caagtgaag ataggaaaa aaaaaaagaa aatgaagc ttagagtct 17400
 taatcaccag taatagtaat aataataaat aataataata cacacactag tttatcagga 17460

 caccagcct ttcttctaa tctttgtct tggcaaaatt tctggcaagg gtctttatac 17520
 cacatgtagt aggtagcata atggataata tctactctga ttcttttita tgagcaaggc 17580
 aggaatgttc tccaacaac atcacttaa gagatagata cttgatgaga agcaaaggaa 17640

aaacacaact catgctctag aaaggcaagt ctaggggctg gagaagtaca gctcagaccc 17700
 ctggaacccc atccctctcc tccacctagg accacaagtg tgtcaccacc tgccatgta 17760
 agaatggact gtagggccac cagggtcaca tggaaagtga cctagagata tctggaattc 17820
 aaagcactta ctttgactgg tataatccaga acaaagaacc ttctgggcta aaagcaaatg 17880

 gaaataaaaa catatcatgt tacttggaaat gcagagaaaa gctattttgc aatcattatc 17940
 attgaaaccc taggctgagc tgagagcctg ggttgtggct actcccaggt ttccaccttc 18000
 gagatcgaaa aatgatatc acgggactct cgtcatttca gaattactca gatcaaacgg 18060
 tgggaggag gctctctgaa aatatcaaat cttagttaa agaaaaaaaa aatagatggc 18120
 agctcttatt gtccaagggtg gctttgctga gggagagagg ctccagagat ggggccagg 18180
 aagaccacag cccaccatc cctcaccag gatttatctt cctccagaaa aacaggtctt 18240
 gcctcgtgg ctcaaagctg tctacagagt agcctcaaag ggcacttcta ggagtctctg 18300

 ctgtggcata gtgggtaag aatctgactg caggagtcc catcatggct cagtggtaa 18360
 cgaatccaac taagaacct gaggtgctg gttcaatccc tggcctcgct cagcgggta 18420
 aggatccage gttgcectga gctgtgggtg aggtcacaga caaggcttgg atcctgtgtt 18480
 gctgtggccg tggtttagc cggcgtctac agctctgatt cgacacctag cctgggaacc 18540
 tccatagcc gcacctagaa aaggcaaaaa gccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagaa 18600
 aagaaagaaa gaaaggcaga aaaagaatct gactgccgtg gcttgggtcg ctgtagatgc 18660
 acaggtatga tcctggccc agcacagtgg gttaaaagat gtggtgttgc cgcaactgca 18720

 gctcaggttg cacctgtggc ttggattcaa tcctgaccc aggaatttcc ttctttcttt 18780
 ctttctttct tccttcctc gtggaatttc tataatgcat ggggtgtggc attaaaaaaaa 18840
 aaaaaaaaaa aggtacttct taagctaaca aaagcagtga gaccatccta caagacggga 18900
 tcagtaata tatgacgact ctagecagacc gcctccattc attcaacaaa tacctgctga 18960
 gcatgcgtta catgtcaagt gccagacata cagtgttgac tgaacagac accatgtgtc 19020
 tgtgtgtag agaagctggc agggagggtg gacctattt tgataaacac atcattatag 19080
 gacttcaaaa ctccaagaaa gcataggagc acttaacagg aagacctga aggtcccca 19140

 ggggagggga tgatgtttta gctgagtct gaaggataca taggaggccc agtgaagagg 19200
 gattagcaag agtgtgccta acagagagaa aaacatgcaa aggccccaag aaaggaaggt 19260
 cgcatattta ttiatttatt catttatctt ttggggttgc acctgcgca tgtggaagtt 19320
 cccaggctag gggttgaatt ggagctacag ctgctagcct acaccacagc cacagcaatg 19380
 ccagatctga gctgtgtctg tgacctacac cacaactcac ggcaatgccg gatccttaac 19440
 tcactgagtg agtccaggga tggaaacctg atcctcatgg atactagtca gattcgtttc 19500

cactgcgcca catcggaaac gcctgccctc atctcttaaa acagaaacaa aaaaccacta 19560

 accactaata tttgtttgag attctgcaa agccccgatc tcttccctct gccttctgcc 19620
 ccagctggga gtccacatct cctggttagga atgaaataca tgccttccta ccacctatgg 19680
 tttccctct aagctcagta cccatggacc cagctctaaa gtccttgtt tctaaatctg 19740
 tctattgate tgataatatt cataatagct aatagtggc tggggacctt tctaagcaac 19800
 tgacatgtat tagctcatta aattetaata acagtcaatg aaggaggttc tattectct 19860
 cagagggaca gaggcaataa attattttgc ccaaggtcat actgctaagg gaagaaacag 19920
 tatttgaacc tggggaatct gacttcagat cctacaagag ggggaaggga aaggggcaag 19980

 aggaggggga gggccccgtc caccagcac tcaggagccc caccctcctg cagaggcact 20040
 cagggatca atttatagat ttggatttgc cacctcgtcc catcttttta gtaaccctc 20100
 cctcttctc atctcacct cctttcccag aagccttcaa cacctcaggt cacagcaaca 20160
 accaccctga agtgtacggc atttaacaca tattcatct tcaaggcaca gctcggatgc 20220
 catctcttct gagccttctt tggatgaac ctagcacaat gcctggcata cagtaggtgc 20280
 tcaataaata tttctaaatg agggagtcc cgtcgtggcg cagtgcctaa cgaatctgac 20340
 taggaacct gaggttcag gttcggccc tgcccttct cagtgggtta acgatctggc 20400

 gttgccgtga gctgtggtga aggttcgaga cgtggctcag atcctgcgtt gctgtggctc 20460
 tggcataggc tgggtgctgc ggctccaatt agaccctag cctgggaacc tccatagcc 20520
 tcgggagcag ccaagaagt agcaaaaaga ccccccca aaaaaataaa tgcaaaacat 20580
 agatccatct ccaagccaaa cataatcttg cctccctga actctcagt tectttgctc 20640
 tctctctctg acatcctct tctagcctgt gttgttgggc tttcatgggt acctctgcct 20700
 gctccatcta cagcataacc ccttgagggt agggattctc cttggcgcac actgtacccc 20760
 tcgcagcatt tggcatgaac aaccagctcc agaaggagcc ccagatgatg aatcagaaga 20820

 tctgagttct aattagaagt tagacataag ttactgtta aggcatttca cctactgtc 20880
 catcgctga acaatggaaa ccttgactaa aggaagggtt acccaggtta cccaagtcag 20940
 acagccctgg acctaaatct tctaaaaat gtgacctga acgttcacat ttaatattgt 21000
 ggaaactcag tattectcat ctagaaatgt ggactaacac tgacctcca gggtgtttt 21060
 aaaaacagga gggaatgaac agtggagttc ctggcacaag caaacactca ataactagta 21120
 gccgtaaca tcaaatcac catcaccatc attactttat tatagctctt aaagtttctt 21180
 ccaccttaa aattctaagc ttgtggctca gtggcttaag aaccaacta gcatccatga 21240

gaatgtgggt tcaattcctg gcctcactca gtggattaag gatccagtgt ttgccatgag 21300
 ctgtgggtga ggtcacagac ggggcttga tctggcgtgg ctatggctgt ggtgtaggca 21360
 gctctgattc cacccttagc ccaggcattt ccataggcca caggctctggc cctaaaaaga 21420
 aaaaataaat aaataaaatt ctaagatttt tttttttttt tcatctagcc ttaaccaaaa 21480
 tgctgtcctg gatgacattc ttaaacagct gtatgtgttt gatggagtta ttttgtaaat 21540
 ctcttttttt ttttttttca agggccttac ctacagcaca tggaagttcc caggctaggg 21600
 gtcaaatcag agctgaagct gccagcctac accacagcca cagcaacacc ggatacctga 21660

 cccactgagc gaggccaggg atcgaacctg aatcctcatg gatactagtt ggatttgta 21720
 ccactaagcc acaacaggaa ctctgtaat cctcttttagc tacagtgcta cccacctgtc 21780
 taaggttagt gccctcagct cacctcagac caattcacia ggtggcaaag aatctcctgc 21840
 cttttaaac ccttgcagat gttcaaatag attcctcaca ttgaagaatg atgtggctgc 21900
 agtctgggtg ccagactacg gccctgaaga gcagccagaa tctgtctccag ttactgtgaa 21960
 gagagagtgt gcccagcact gcaaaacaac cctctttatg ggaggccagc accaatatgc 22020
 acttctgggc ctttggcttc tgtgttttaa ttttgtgaag tacccaaaat atggaagtat 22080

 aactctggct gcaattcaaa acaatcaaga gttcagagct tgaaggttgc ctacacaagc 22140
 atctcaactc aggtcaggaa ccccatgggg aacttgcctt tctgttagat tctttcagcc 22200
 cctagaattt tttctttttt tttttctttt ttcttttagt ggccaaacct gtggcatacg 22260
 gaaattccca ggctaggggt agaatccgag ctacagctgc cagcttacac cacagccata 22320
 gcaactccag atcctagcca tgtctgcaat ctacaccaca gctcatggca aactggatc 22380
 cttaacccac tgagcagggc gcgggattga acccgaaatc tcctagtcc tagttggatt 22440
 catttccct gcaccacaac gggaactcct agaactcttc cttctatttg ccaaaatctc 22500

 ctgtcctatg ctgccctccg gacagatggt gatagtgggt gtggtgatgg cagccagcgc 22560
 ttactaagta cgttgccttt agtgctttat tcacaactta ttttatcaa caaccctatg 22620
 aagcaggtac tactatcacc cccattttta aagataggga aacttgcca aagtcacaga 22680
 ggaggggaagt ggtggcacag gaccaacccc aggcagccta gctccagcct cactgagaa 22740
 tatctcctca gtctcaagt acctaaggga gccccagggt ctctgcatcc aacgctgtca 22800
 tcttttcttc agaggaagta ccacagtttc ctcaattcga aaaggttgggt ttgtagacat 22860
 ttgttcactc tctagctcgt cttgtttttt ttaaaatgag ttcttcagaa tgagagggaa 22920

 taactgttcc agaagtgggt agatctatga agcatccaaa ggaatgacag ctctttatc 22980
 tagggaatcc acctctctct tttttttttt tttttttttt ttttttggct gcacctgacg 23040
 catgcagaaa ttctgggcc agggatcaaa gccaagccat agcagtcacc tgagctgctg 23100

tagggacaag actgaattct tgaacccgct gagctaagag agaactccct agagaatcct 23160
ccttctactg atggacctga agatgcagtt cctttctaag tggccaaaat ggtcctgctg 23220
gctcatcaag tcttagaatt taagagacat tctaacgtta atccaggcca tcatcctgaa 23280
cttgaggggc tactaaaaca ctacccatca aaatatcaat ggtgatgaca tagctctcca 23340

ggccaagtig ttttttggtt ttttgtttgt ttgttgctt ttttcctttt agggccacac 23400
ctgtggcata tggaggttcc cagactaggg gtccaagtgg agctgtagct gccggcctac 23460
accaaagcca cagcaacacc agatccaagc tgcgtctgca atctacacca cagcttactt 23520
caacaccgca tcttaagcc actgagcaag gccagggatt gaaccacaa cctcggggtt 23580
cctagtcaga ttcattttcc gctgcaccac cacgggaatg ccttcaggcc aagttgtaag 23640
gtggcctttt tgaagaaaag tccaagcggf atcaatacct cttagtcaa agccatcatg 23700
cattttggta gctgcttgca gacattttct tctgtcagaa gcgtctccag ctggaatctc 23760

caaggcatcg tagtttcaa aagcaaagaa gcagcgtcaa atatttgggg tgaatccact 23820
gatgaatttg aaaactcaga aatgtttaat tcattttgct ttccagagtt aaaaaaaaaa 23880
gacaaaaac ccaaaagttt agccaggcac aaatgaatca ccagcgactc agtgtgtttt 23940
gcagaaaag tcaacaactt gagttgttcc tttaaactct gcaaatattt taggattgca 24000
aaaatcaggg tgtattttct atggaattcc tgtctgaaag ttctcaaggt aacttcata 24060
tctggtcata taaataattt aatattatat ctgggtctta acatgacctt attatttctg 24120
gctctagcct acccagaact gcagaggtat aaaaatcagg acaatggcaa catggcagga 24180

aggaagataa ttaattagct ggaaggtaact tgaagatcta atgactttaa agacgttatt 24240
taagggtca gggatacagg aagggtagaa tattttcttt ctttctttgc tttttagggc 24300
cgcaagtgtg ggatatggaa gttcccaggc taggggtcaa actggagctg aagccaccag 24360
cctacgccac agccacagca atgccagatc cgagctgcat ctgcaacctc caccacaggt 24420
cacggcaatg ccggatcctt aagccaaaga gcaaggccag ggatcaaacc cacctcctct 24480
tggatcctaa ttgggtttgc tgcccctgag ccacaacggc aactctctgg aatgctttct 24540
ttacggtgtc agtgaatcct acttttaatg caagctggtg acttggtgta taactaggag 24600

attagaggag actttcatca acatcatttc atcatgtttc ataattacct gttgatgtat 24660
tcccaaaaaca caaccattac agttgagaca agcagcattg acagaaccac tcttcttttg 24720
acattcatta ttttctcctg ggaaaagaaa aggagaaggg aaaattagat taaatacacc 24780
cagagtggaa tatggttttt taagaagtgc ttataccaat atcttttcta aaagaaaag 24840
ttgatgaata gtcaacgagc gctaaggagt gcgttctacc ttaatttgca taggcctaca 24900
ctggcaaatt agccaagtca atgaactgac agggccgtct gggttgggaa ggatactaag 24960

gccattttga ggctcaaagg ggaagcatcc tgactgatcc caaggtccac cgagatgtgg 25020

gagagtgacg ggtttagtta atggtcctta agggctccag ccgccccaa ctcagatgcc 25080

ccacctcgca tcacagacta gaggaagcat ccgtttecta ggtctactgt cectgatata 25140

ctgactatgt accttacct caaagaaaa tataacctgg tcctttatit aatttcattt 25200

aaatittagg gccacactca cagcatatag agattcccag gctaggggtc gaatcagagc 25260

tgtagccact agcctatgcc acagccacag ccacactaag tccacgcctt gctcgcgaac 25320

tacaccacaa ctacggaca gcaacgccag atccttaacc cactgattga ggccagggat 25380

caaaccttcg tcctcatgga tgctagtcag attcatttca gctgagccac aatgggaact 25440

ctcacctgg tcctttataa tctaggctct gccacttccc acccagcttt tcccacatgc 25500

accacacaa gtggcaaaac gtcggtacat tcgtatttct tgatcgtgc atgaaattgt 25560

agttgaagag ggaagggatg ctgggtggaa taacaggttg cggagtactt taatttgggt 25620

ggagatagaa agatatttat ttcaaatgga aaggacaaga aaagtgtggc agctagccac 25680

atatcagcaa tactcataaa caaagaatgt aacaaaagat aaagtagggc attacataat 25740

aacaaagga tcaataccag aggaagacat aacattggtt aacatatatg cacacgatat 25800

cagagcacct acatctagaa cgcaaatatt aacagacata aaaggaaaac ttgcacaatt 25860

acataaact agtagaggac tgattcgcaa catitgtgg gtcttgtgat tttttcttt 25920

ttaggtctat ttgtctttt agggccgctc ccgcgcata tggaggttcc caggctaggg 25980

gtcgaatcg agctgtagcc accgcctac accagagcca cagcaacgcg ggatccaagc 26040

ctcattggct acctacacca cagctcacgg caacaccgga tccttaacc actgagcaag 26100

ggcaggaatt gaacctgcaa cctcatggtt cctagtcgga ttcgtttcca ctgtgccgtg 26160

acgggaacgc caacattttg tgttttagat gtcatagttt acatcttca agctatcctt 26220

caactatata attagtcctt ttaacatctg tactagtitta ttttaagtgtt tgatgcaaca 26280

ccttactat atatttgact tttctagtct tattatttcc tttctgtatt ttctcatatc 26340

ttgttacagt tttttcttt tcatitaaatg aagacacaaa catttcttgc aagtcagtgt 26400

agtagttgga aactcagttt ttcttctgg gaaactcttt agtcaccctt caatttgggg 26460

agatgacttt agagcttccc aagggatgaa gataggatgg gaaaggatga caaggccgt 26520

gagaagggat gagaatattt tggaaacagc atctatacca ggcagacaag agaaagagct 26580

gctcgtgttt gaaaaaaca aaagcaaaaa acctggacaa gaaaaaata gtgactgaca 26640

ctgtccccct tgagtggctg gtgctaggca gtcagaaggg gggcagaggc agtcagaacc 26700

tggaaaggta tggaaagtag ggtggggaat cccaaaaagc atctaaagct ggagaatccc 26760
 ctgatccaac ttacacitaga gagacccatc tgggtgctga gtgtggagaa tggagaaaag 26820
 gacaagggca gaccgttctc atgaccataa agaggagggtg gcctggctca aagggtggct 26880
 tgattcaaaa tatactttgg gagttcccgt cgtggcgcag tggttaacga atccgactag 26940
 gaacatgag gttgcgggtt cggtcctgc ccttgctcag tgggttaagg atccagcgtt 27000
 gccgtgagct gtggtgtagg ttgcagacgc ggctcggatc ccgcttgct gtggctctgg 27060
 cgtaggccgg tggctacagc tccgattcaa ctctagcct gggaacctcc atatgccgcg 27120

 ggagcggccc aagtaatagc aacaacaaca acaacaacaa caacaaaaaa aaaaaagaca 27180
 aaagacaaaa agacaaaagaa aaataaaata tatactttga caaatacat atgatatcac 27240
 ttataactgg aatctaatat ccagcacaaa tgacctctc cacagaaaag aaaatcatgg 27300
 acttggagaa tagacttgtg gctgcccgac aggagaggga gggagtggga gggatcggga 27360
 gcttggggtt atcagatata acttagattt acaaggagat cctgctgagt agcattgaga 27420
 actatgtcta gatactcata ttgcaacgga acaaagggtg gggggaaaat atacatgtaa 27480
 gaataacttg atccccatgc tgtacagcgg gaaaaaatta aaaaaaata tatatatata 27540

 tactttggag agagaattga taggacgtgg ttgtaattt tgttatcaga gatgagacaa 27600
 ggaagacca agatttctgc ttaagcaggg gggttgtagt attttctcag atgggctgga 27660
 ggaggaacag gcttggagga taataatcat gaattccctt ttggacgtgt gaatgtcggg 27720
 gagtgtcga atacctaaaa ggggacaggg agacaagtgg acattcaagt ctaaagtca 27780
 tcagagagat gtaggcagac catgcaatcg gagaagtgt tcatggacca aggaacgtat 27840
 cggatctgac gtgaagggaa cgaatttgat taccaggag agaatgcaga gagagaaaga 27900
 ggaagaggag gatgctgggc tgaagcttta gaggtaggat agaggaggc ccagaaggag 27960

 aggaccagaa ggtagcagag acagaagagt ggacacctgg gagccaatgt cactgccttt 28020
 gtgaagccac ttcccaccc caccctgacc acggctgaag ccttttctc tctcggcc 28080
 cccatccctc tattcctttg ctgtacacat cgccttggga gtcggctcac cggataagac 28140
 ctgcattttg ctctgcctcc tctacctgct tgtttgagct tctgagggc aggagggatg 28200
 acttcttctg caccctgaa ttcccagtgc cccacagaga gcagagaagg ccgtcaataa 28260
 ataatgagt gtttgagctt cctgagggca ggagggatga cttcttgatc acccctgaat 28320
 tcccagtgcc ccacagagag cagagaaggc cgtcaataaa taatgtgtgg gatttccctg 28380

 tgtggctctg tggttaacga atctgactag gaaacatgag gttgtgggtt ccatccctgg 28440
 ccttgctcag tggcttaagg atccggcgtt gccgtgagct gtggtgtagg ttgcagacgc 28500
 ggctcagatc ccgtgtggct ctggctctgg cgtaggcctg cagctacggc tccaattaga 28560

cccttagcct gggaacctcc atatgccgca ggactggccc aagaaatggc aaaaagacaa 28620
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatgacgtg tgaatgaaat gagaatggca ctgagatgtg 28680
 tcctttcagg ggacgggtta ttctccaaat atttgcagag agggttctga ggtgactcca 28740
 ggcttagatc tcaggtgctc catcacctct gttgtgaaat ccagttaaag aagagaaagt 28800

 atgggattat cagccatgtc actctattcc ttcttgcttg gaaagtgagc tctgtttgga 28860
 aacctctgat tcaatcgcca cctttcggat acaatcatga taggtgggtg tccagagacg 28920
 gtgagaagat ggggagatgg agcttctttc ctgtgagcac ctcaggtcct ggcacaaaca 28980
 gccccgggcc cagggcaaag ttacgaaatg cacggggcta catgcagctc ggcccagatg 29040
 ctggaaaaag cacttgact cctacaccaa cagcattagc actgagtgcg aggaaaggcc 29100
 tgggtttggg agcagacaga tcggggtgga gactgtggcc actgtggcca tgctctctg 29160
 ccgttgtctt cactcccaga gaagtgtggg tggtagagaga gcttgggaag gaggtggggt 29220

 ctggagacac ccacagactg ggtaaccttg aacatggagc agtttctcag acctcatcc 29280
 aactccaage tctgaaaacc aaaagcctgt ttataattca gttggcatcc aggccctgac 29340
 acgaggctat ttataatctt tactacttag tgagactggt taaacatttc tttgcataaa 29400
 tattgatgta cattgttatg tgctgttgct gactggagg cgttacataa tataggataa 29460
 atattctgca ttgaaaaat tctaaattcc aacatatctg gccttaggca ttcaggaaag 29520
 ggatggtgga cctctaattg atcacattag atgggtctcc tcatctttaa aatgggaatt 29580
 aaaatggtga tgactgcaag agatggtgtc cataaaatat ttagcatcat gccagcatc 29640

 atataaaagc tcaaaaactg ctagtittga ttactggtat ccataaaaca ggctgttggg 29700
 aggatccagt gaagacagca cagcgctgg tacttagcaa gagctcaaaa cgtatcggag 29760
 ggaaaggaat aagcattttg gaataagaat gtgttaaaca ataaagtaca aattgatgca 29820
 aattagggcc tctaaagggt tatccatctg ttctatgctg cagactgact aaaagctcct 29880
 gggaaatgcc acgcaacttt gattttcttt gatcaagccc aggccatcca aagccttgtc 29940
 atccccact gctgaggatc aaacctgtg taagaaatgc gaaagagaga aacacaaact 30000
 cctggcagag aacggatcag ggagaagctg gtataaaatc agacacacct cetaatcctt 30060

 tctccaaagg caagtgtttt tctgtttgtt ttggtttcag ggtttgtttg ggtttttttg 30120
 ttttttggtt tcttttggtc tttttaagge cacactggga gttcccctcc tagctcagag 30180
 gtaacaaac ctgacttgta tctgtgacca ttcaggttcg atccctggac cgcctcaatg 30240
 ggtaaggat ccagtgttgc catgctgtg gtgtaggtcg cagatgcggc ttggatccag 30300
 cattgctgtt gctgtggcgt aggctggtaa ctacagctct gattcaacc ctagcctggg 30360
 aacctcata tgccaagcat gtggcactta aaagattaaa aaaaaaaaaa attaaggcca 30420

cacccaaggc atatggaagt tcccaggtta gaggatcaaac tggagctata gcttctggcc 30480

 tatgccacag ccacagcaac gccagattca agctgagtct gfgacctca ccacaactca 30540
 tcacaacate agatccttaa tccgetgagt agggccaggg attgaaccct tgtcctcaag 30600
 gatactagta gggctcatta ccactgagcc acaatgggaa ctcccttggtt tcatttgttt 30660
 ttgatTTTTT tTTTTTTTT tTTTTGGTct tttctagggc cgcattccag gcttatggag 30720
 gtcccagge aacgcecat ccttaactca ctgaacgagg ccagggatca aaccegccac 30780
 atcacggttc ctagtccgat tegttaacca ctgagccatg acaggaactc ctgtTTTTTT 30840
 aatttcagaa attagcatca gagacaactc ttgaagcccc ccccccttt tcttttctc 30900

 tggaccgtaa acatggcttg aatctgctta cttttcctg tggccaggca tcaactctag 30960
 agacttacag ttggaagcca cccaaatgag ccaatatgc ctccctttga aaagcactgg 31020
 gaaggggtat atgcaagctt tctggaatct ggaaccctag tgtctcagga aagaagggtt 31080
 gccagaatgg ccaaagggtt tttaaaacat tTTTTTTTT tctctggatt aaaatgaggc 31140
 atttggcagc ccatgtggtc taaagccctt cacggatgtg tttgtcacag aattttctaa 31200
 ctctctaatt ctcaagattg gtggttgact atcttaccca ccaaatagga aaagtggggg 31260
 ttgcttctac atttctcatg gaagaggggag agcacaggat tagagcctag agagcactag 31320

 cacctgtct tataaggag agtftaacca cctcagcacc acctgggccc cagccctcag 31380
 aggatcaggt gaaccagcg ggcccagttc cacctgagcc ctcccacat cccacaggcc 31440
 ctctgcca ggcgtttgcc atttctctct gctcctgggc cactcccaca actcagcccc 31500
 tgcagcggtt tcaaaaagaa accacttgca cccccactcc cgggcctcgt gcagactgtg 31560
 ctaaaacca gtgcatttcc caaggcaggg ccacgctgga aagcctgtca tttctccacc 31620
 ttctctctc tctctctct cctctctggc ttctccatcc ctggggatc agactcttcc 31680
 ccaagccca taaattaatc ctctctgacc caccctaac ttgtcccaca cagaacggtg 31740

 cacacacccc ctccactca gagaagctca tggtttcacc gcaactggtc caagtcaagg 31800
 ttttcttcc agacagagtt ccaactgaa aggaattcta gtggcctgt ttttctccac 31860
 ctctgtcag ggggaaaggf gagcacctca gctgaatcac agagctctca gaagcctgg 31920
 aaaagccatt atcttgagag agcagcgagc aagcagtac agaggaaacc aaagcttcca 31980
 gcagactaaa gaatcttct ctctgcctgt gactcttgcc ctgcccctgg aacctctct 32040
 gcctgctag ctccacagga ccctggcaag ggtcaagaaa gtcaggtagt gataagtgca 32100
 gcaaatgaaa cacagtgcgg gggaggggag caaggtgggg aagccgagg aactgactgg 32160

gtgttactca ccctggacaa aaacctccta ttttaggcc taacatttag atccagcatt 32220
 ccaggcagaa attaggccgg tgctgggact ggaatctgca gccctacatg cacttgcctt 32280
 gggcaagtcc tctggctctg agcctctact tacacagacc aaacggagct tcaaacaccc 32340
 tcctccaggg ctcttgaag gacaaaagga gaccccgctct atgaagcatg ttgtgcctga 32400
 tgctcagtaa atgctccaca aatgcagcca gaacaagggc gatgcttttt acggggagag 32460
 attcagaaat gtgtggctct gacggccgag ctgtggctct gtctgagagg agtctgggcc 32520
 ctccagggca gcaccacaca gaagggtcca gggcgagccc cccacgctgt tgtgactgtt 32580

 gtggggcca gctcagggtc cccaagcga tctcgtttgc ctctatcgcc tggcgcgat 32640
 gtgggcagg gaaggaaagt caggctccag ggtcaccca gcaccacac agagcgggtt 32700
 tgtgaaccac acgcagcttt ctctggcctc agtctccccg tcctttgaaa catgtcctgt 32760
 gggcttaact tcctgaatg agccaagacc tgtatgagaa ggcagccaca gagctggaag 32820
 gctcctttta tgaggacagg ttacttgag ctcaacttgc tgcaatggcc acagattcct 32880
 agaagtggg atcaaaagat aggattgcca gagtttccgt catgacgcaa cggaaatgaa 32940
 tctgactagg aacctgagg ttgcgggttc gatccctggc ctcgctcagt gggttaagga 33000

 tccggcattg ccatgagctg tgggttaggt cacagacgcg gcttggatcc tgtgttctg 33060
 tggctgtggt gtaggctggc agctgtagct cggatttgac ccctagccag gaaacttcta 33120
 tatgcagcgg gtacggccct aaaaagcaaa aaataaaaaa ataaaaataa aaaaagagat 33180
 aggattgccc acaaaatgtg ttgagccctc aggccacttc acccagaagc ctccgggtca 33240
 ggccccagg caggcctggg gtgtggagtg ggcaaggccc aatgcttcc tccaggtgag 33300
 gtgtgcccc tgctggggg aatcgttcca gcctgggtgc ctgtcctggg gctgcaggtg 33360
 gagcccaggt actgacctg ctccccgac ctacctgggt cctaggagca acctgcccc 33420

 tccaggtaga ccttgcctgag ctccctggag cctctcactt tgatccaag gagaaggagc 33480
 tgaacatgat gctacttggc tccttctca caggtcacga tccagacctc acaatcacct 33540
 ggtggtgac cccccactcc agccaggatc aaagagctga attctccagg actctggctg 33600
 gaccacctg agcaagaaac tgccaaaaga tggggcgttt gaaggacctg gagcacctac 33660
 acacccaag ctttctcat ggtttcagtt acaagatctg tgtttggaga cctccccttg 33720
 ggggcagga ccatgaaaaa gttccagctg caagcagacc agctgggagt ggaatcatc 33780
 tcctcgggct gcaccatcac ggcctggag gtcaaagaca ggcaaggcag agcctcagat 33840

 gigtgcttg gctttctga attggaaggg tacctcaaa agcatcccta ctttgagca 33900
 gtggttgca ggggtggcaa gcaaatgcc aaaggaacat cacgttggat gggaaggagt 33960
 ataagctggc caacagcctg cacagaggag tcagaggatt tgataaggtc ctctggacce 34020

ctgggtgct ctcaaatggc atcaagttct cgagggtcag tccagatggt gaggtaaaag 34080
 tctgggtgac atacacgcta gatggcaggg agctcatggt caactctcaa gcacaggcca 34140
 gtccgaccgc cccagtcaat ctgaccagcc attcttattt caacctcgtg ggccagggtt 34200
 ccccgaatat atatgacat gaagtcacta tagaagctga tgctttttg cctgcagatg 34260

 aaaacctaat ccctacagga gaagttgctc caatgcaagg agctgcattt gatctgagga 34320
 aaccagcaga gcttggaana cacctgcagg agttccat caatggcttt gaccacacgt 34380
 tccgtctgaa gggatctaaa gaaaagcaat ttcgtgtacg ggtccatcat gctggaagcg 34440
 ggagggtact ggaagtgtat accaccagc ctgggatcca gttttacac ggcaacttcc 34500
 tgggtggcac gctgaaagc cagactggag cagtctgtcc caagcactct ggtttctgcc 34560
 tcgagacca gaactggccc gatacagta atcagcccca cttcccgtct gtgagttcaa 34620
 acacaccct tggttctagt tttctgtggc ctaaggaaat gtaaagatat gacctgttcc 34680

 agggtcaggc tggaagcccc ttcaggaacc tgcctctac gcagagataa gatgaagatt 34740
 tagaggtttt aaaagtgatc ctgtgtatta ctgaccattt aaaaggaaag aaagaacggc 34800
 atttttagca acagggatgg acctagaaat tatcatgcta agtgaagtca gtcagacaat 34860
 gagacaccaa catcaaatgc tatcacttac atgtggaatc tgaaaaaagg acacaatgaa 34920
 cttctttgca gaacagatac tgactcagag actttgaaa acgtatgctt tccaaatgag 34980
 acaggttgag ggggtggggg atgcactggg gttttgggat gatcatgcta taaaattgca 35040
 ttgggatgac tgtgtacat ctataaatgt agtaaaactc attaagtaat aaagaaaaga 35100

 atgtaaaaaa attaagaaac agaaaaaaaa gtgatcctgt gaattaaat tacacaaatg 35160
 gtagttgtca tgataatctg aatattgatt tctttcaca tgactggctc caggccaagt 35220
 ctaatgtca gctctattct ctgtgtagtg aaaaagacc aacctcaat gtcactttct 35280
 aagccctgac cctaatccag aagtggtagc cagatccttg tgttggctct gctctccac 35340
 tctgcttctt ttcactcctt ctttcttga tctactcat tctttttcc cttctcttc 35400
 tactcatac caccttgatc tgtgcagcac tttggagttt tcagaggtca ctgagctcat 35460
 tcaacctggt ggtagagga cctctctgcc tcagtaaaag aatagatgat gaagtgagec 35520

 acctgagaat taggggaggt aatgacca cctaaaggcg cacagccagg aaaaatttag 35580
 cctggattca agatcaggtc atgcaaatc aagtcttct ttgcctccac ttcagtcttc 35640
 cagagcattc ctggagtcat taatgggaaa agggggggtc tgacccttac tctgttaaag 35700
 ccagacctc tttccagata tcacttttat aagaagcct agtcagagtt taaatgtatc 35760
 tctgagcctt ataatagtg tgacttaaaa tacaagatct aatatccag aaaaaaaaaa 35820
 tctgtgaatt tgattctccg ctttgggggt tactaagaaa gccccagccta gccaagacat 35880

gggaaggaag ccgctggaga caagagctgt gtgagttcga ggagagggcc ttgctgggac 35940

 tgcacgtgc accgagagca gactgtatit ggtatacgag gcggagttcc ctctctctct 36000
 aaacaattga atcacgagtg atgggtttgt gttgatggtt tttaaagaaa tgttatctta 36060
 tactctcta cactaataat cagttgaaat aaaacaaaa tgtgcaccct cagaaaaaaa 36120
 aaaaaagaat aaaaagaaac tgccaaaaga ctgacagcac taataacaag ttatgaagct 36180
 gaaagaagct tctcaaaact cccaggaata aaaagcaacc actgattaac catgctagag 36240
 gcagaactga tttgtcttcc tttttgtctc tcttaaaaat gatactacag gaggttcccg 36300
 catggcacag cggaaacaaa tccaactagg aacctagagg ttgaggttc aatccctagc 36360

 ctgctcagt gggtaagga gccagggttg ctgtgatcta tggtaggtca cagacacagc 36420
 tcagatctgg cgttgctatg gctgtggcgt aggctggcag ctacaggtct gattagacc 36480
 ctgacctggg aacctccata tgccatgggt gtggctcctaa aaagacaaaa agaaataaaa 36540
 atgatactac aaaaatcctc agataaagag atagttcaaa gtatgcagcc aaaatatgag 36600
 aggtacatca gacagctgag taataactaat ttttttata ttatcttcac gtgttatggt 36660
 tgttttctg aatttggctc tatttagagt attggctcagt ctgtgttagc tgttgggatg 36720
 gcacctcata ttctaaatgc agtcagcctt ctgtatccat gggctttaca tccacaatt 36780

 caactaacca cggatggaaa atactccaaa acatcacatt ccagaaagt ccaaaaagca 36840
 aaacttaaat ttgctgcata caggcaacta tttgcgtggc atttacctg tattaggaat 36900
 tataagtaat tgcaaggiga tttaaagtat atgggagggg agttcctccg tgggctagct 36960
 ggttaaggat ccagtgttgt cactgctgtg gcaagggttc gatccctggc ccatcaactt 37020
 ctgtatgcca tgggcaccgc caaaaaataa ataaataaaa tataatggag gctgtgggtt 37080
 atgtgcaaat acgatgcctt tttgtgtaa ggacttgagc gtcctgggat ctggtatccg 37140
 tgggtcctg gaaccaatcc cctgtggata cccaaagacg actgcattca atccccagc 37200

 aatcatgtg tctgcaaatt tgtgttcct tttcttaaag caggccctcg atattgaata 37260
 agcttctgc agcacttga tgccccccag ctgaaccaga ccaggcctca ggctaaacgc 37320
 tttaccagag gtttctcaga taagctcac aacgtcctgt gaagtcattc tagtgttacc 37380
 tccactttac agacatgcaa atggaagctc agaaaggtga agtgacttgc ccagtgtgct 37440
 acacagcata aagtgatgga gctgatattc aggtccagag agctggcctc agggcccacc 37500
 ctttaacta ttctcagtaa acatgaagac tcacccatgg actaatcacc cagggatctt 37560
 tggcacatcc tctcatitg cttttcacga tgatcacta gcaattgacc caaagctagc 37620

caatcatggg ctagactcag caggggccag cttctcctcg gcccagctgg cgagcattgg 37680
 ctcaactcct ctgccatttc caggagcctc ctgcgtgctt ggtgtgagcc ttcccatgc 37740
 acgccatcct attcaccctt catcatggtc agtgcggggg ctttttagct gaggagaccg 37800
 agcttttagca aaagctgaga tcgctgggct cccccacaag gggggcgctg agtttgaaaa 37860
 gcagaccctc tgctcccag gccagctctt tggccggggg atggtgctgg ggggaaggag 37920
 ggagagtctt gctttatcta aaacctcttt aaattggctt gcattacagg gaaatgctcc 37980
 ctgttggaag aaacatggta taatttgggg ggcaggggtg gggggggagt agtgcacgga 38040

 aggctgtttc cagttatgtt tttcattata agggtcaaag caaacacaga cgcaggaagc 38100
 taagagacaa gcctcagact aaacatacga ccagctgtcg ctccagccat cacagacctg 38160
 ttctcggagg gacatcttgt aggccccttt cttgaatccc cttcaaaaat ctgaagcctg 38220
 gatccagcca gctttccttt gctgctggc tcagaaatca tggtgcaaga gtttttcaa 38280
 gagaaatagg gcgaggtaaa tgaaggatcg gtgctgcctt gagagggcac tatgtccgcc 38340
 cccagcacag gtcccgggcc tgagactcgt cctcctggcc ccacaatggc actgtgtggc 38400
 ccacacagag aaccccagcg tgtagccaca cccctgagg tctgcccggg cagccaacga 38460

 aagcagaacc aacagtgact gagccagcat cctgccagct cccactccta gatccgatgc 38520
 cggggactgg aggactttgt cttctttcag aacaactggg gggagcagca agaagtcagg 38580
 gggagagggg ggctcctctc tccacgtgctc agccagctca tgataccac cccccgggtg 38640
 accccagcaa agcggaggca aatcatttca acgtttcagc tacctcatcc tctgcttctc 38700
 tccccccaga gtaaaaggcg aagcaagttc tagtgagctc tgctctgcag aaggaggcag 38760
 ggctgggagg aagggaaggt gctgcgttcc aactcctgctc aaaagaataa acagcggttt 38820
 cacgaagagg agcgcagacg gatcccacag cagccagggg cttgttctct ccttgctcgc 38880

 cctgggaagt ggctgttta tcaggcctgt tgactcagag ctgcatgcca aggagagac 38940
 gtctctctcc ggcccaggat cggcccggcc tccttacta agcgaacta caggtccaaa 39000
 ctaggcctgg tggtaggagga gggacagcca ccaccttgg gagagacaca caggccgcc 39060
 acatcaccca ctctcggcg aaaatgagaa ccattctgaa cccaaccac cccaaatgac 39120
 aactagcagg gacagccaat ggagaattta aaaagaaggg ggcagaaaat ggagaggggt 39180
 ggctaaagga gagcatctc aaaactcccg ttgaaatgct acctccgag cctctgttc 39240
 gcatccttta ggcttcagaa gttgttctgt ttgaacacta ttttataga atgttctgag 39300

 atctcctgca tggcaagcca agctataaga acttcaaaag gtcactgagg cccaacccaa 39360
 ctctttggct gaataatgct taacctctcc cacaccacc tctgctccc aaaatagaat 39420
 ttctagctg gaagagacct cacagcagtg gatttgtaaa tgtcgaaca gctaaagctt 39480

taaaaaaaa aaaaaaaaa atgaagtcac tctcagaacc ccactatgta aaacagagga 39540
 cacagggggc ttggctgaa ggagggaaat gaagtaagta ggggctcaga gccccccac 39600
 ccattcttcc caagtggccc cagacacttc ctgggagtag agcctagaaa ccccagacta 39660
 aggagaaggg gccgaaacct gacagaaagg agccaagaac tgccccctca gcttccagcg 39720

 gatggatgcc taatttagct tctcactcct gttctgggga agaaattcac cgccccctcc 39780
 tctggggcat gagctagttg accacagtct tcaagatctg cttataaac tactgaaatc 39840
 ctccctgctg gcatctacta aagctgaacc aaccacacct catgttccag tcattccgcc 39900
 ccagattaat acctgaaagc aagtgcattt aagttcaaac agagacgtga cctgggacca 39960
 aaagctggaa aaacccaag gcccatcacc agccagatca ggtgtggtcc aggtgagggc 40020
 cacacacacc cgtgagaagg aaccagccac agctgctgac atcaacaggg taaatctcac 40080
 acatggtact gagtcaaagc agccctggat gcttgcattt atttaacgtt caaaaataga 40140

 caaaaccggg agttcccgtc gtggcgcagt ggtaacgaa tccgactaag aacctgaggc 40200
 ttgcccgttc ggtcccctggc cttgctcagt gggtaaggg atctggcgtt gccgtgagct 40260
 gtggtgtagg ttgcagactc ggctcggatc ccacgttctg gtgctctggc cgtaggtggt 40320
 tggctacagc tccgattcga cccctagcct gggaacctcc atatgccca agagcggccc 40380
 aagaaatggc aaaaaagcca aaaaaaaaa aaaaaaatag acaaaccag ggagtccca 40440
 tgggtgctca gcagaaaca atctgaccag tatctacgag aatgcaagtt cgatecctgg 40500
 cctcactcag tgggttaagg atccagtatt gccaccagct gtggtgtagg ttgcagatgc 40560

 ggctcggatc ccatgttctg gtgctgtggt tftaggccaa cagccacagc tccaattgga 40620
 cccctagcct gggaacttcc atatgcccc aagttagccc taaaagaca aaaaaaaaa 40680
 aaaaaagac aaaaccaatc tgtgtgcca gaagtcagag tgggagtggt agagactggg 40740
 aaggggagge tcagagagct gctgggggag ggggggggct tgtcatgttg tttctcgagc 40800
 caggtagtgg ttatgcaggt gtgtccacct tgggaaatg cctcacaac attcccttc 40860
 agtgtgtgtg ttaaaaaca agatgcacag aaatcttct gctggaagct gccttctctt 40920
 gggaattctg acttcccctg agtctacagg gtctcagggc cacaggtca tggatagacc 40980

 ccgttttttc cttctcttgg gttcaacgcc ccaatacaca gcaccacaga gcacctagt 41040
 acggactcag ggaagatctt tcacattaaa tgatgcagge agctggactg tggteaactg 41100
 ggagggaaag ttcacagcat ttggaggctc aggaactggg ctaagataaa ctggtccttt 41160
 caagaagcaa gcaccagga gttcccatcg tgctcagtg gttacaaat ctgactagga 41220
 accatgaggt tgcgggtcca atccctggcc tcgctcagtg ggttaaggat ccagtgttgc 41280
 cgtgaactgc ggtgtaggtt gcagacgcgg ctcatatccc acgttctgtt ggctctggcg 41340

taggctggca gctacagctc caacttgacc cctagcctgc tgggaacctc catatgctgc 41400

aggagcggcc ctagaaaagg caaaaagaca aaaaaacaaa acaacaacaa caaaaaaag 41460

caagcaccca teatggttgc caccttccag tttaaaaagc agcctctctc ctttaactca 41520

gcaaatcctc aggctcacc gccccgggtc agggaaggga gggaggcact gggagcctct 41580

gtgacttgct caaagttgcc ggctggtggg tctgatgctg cccttctctc tgagctgctt 41640

ctggggaaca cctacaggt tcgtggaatt agaggctcca ggctcatgaa tcagagcacg 41700

acagagtatg caaacttggg aggcagaaaa ttcaacttcc agaggatccg acatgacctt 41760

cctccttctc cgacataccc tgatgcccag actctcaaaa caaggaagca tgtacttccg 41820

gtcattcctt catggagagg caggaactg tagcaagtga gcctcaggtc tgctgatcaa 41880

aggaggccag tggccatcca ggtaggagt tggcacgttt cccagcccag ccaggccgac 41940

taatctcate actcaatgtt cccaaggcc ccttccagcc ctaacagtcc ataggcctgt 42000

cagatgacag ccagcattca gagcctgtcc atctgccatg tcccctgcag aggagtgcag 42060

ggccttggag ctgcggtcca gcagctgcag ccaggtgtg aagggtccc gcttcatgcc 42120

ccagaccctc tcacctgag aaacacaaaag gtccggattc ccacctgtg ggagagggag 42180

aattaagtgt tcttggcaaa aagtgtaca gatacaaaga ttgcagctgt cacttttaat 42240

cctaaatagc tttagggcag gtataagaca ttcttctgt cacttgtgag tgatggagca 42300

gtttagttag tttcctcttc cgtgtggtga ggataattat aatccccacc gctcggggtg 42360

ggtgaggggc ctagagcacc gtggttatga atgtggactc tgggcccagg ctgccggagt 42420

tcgagtccca ggctgcccga tgtgcgatcc tgggcaatgt gcttaacctc tctgtgtctc 42480

tgtttctatg gctgcacaat gggaacaaca gcagctggat ggtagctggc acatggtaa 42540

tgtctagaga tacgtattac ccgatattgc aagaattaag gagacacgcc cggaaaagt 42600

cttgagggtc tcaatcattg tccgtctctg ctgttctatt aatccgaggc tgcagctcct 42660

tggagtttac atttgtgat caaatagtca ttttgaccac gtaaccctgc aggtggggaa 42720

aggtacggag ggaagggttc ctggcacgac gtttccgtta ctgttaagta ctgccccca 42780

cacacgcctg tgagtatcag agctgaaacg atcttgcaa aagcccacat aataaataac 42840

ggcagtcaag agaggttga tctataagtc tatttctctg agaagagctg gaaaaatgaa 42900

atcatgatga ctcttcccag gccagtacat tgctaatcat cttgagatct gcctctgccc 42960

caggtaactc caggacagac tccaccaaaag ccatgctgaa gcactcctgc ctctgcaagc 43020

atccatcctg agcctcagcc ctctcctgc acaccaggaa gtcctctct ggggctcatg 43080

tcagtccttc aagctctata ggtcagactic ttcttagaga agaaagaagc tggctttgtt 43140
 gacagctggg gagatgtgag gcgctccac ggaagggcga ggcccgggta ctgatgacac 43200
 cctgggcttg agcaccagca caggctggctg gaggatttcc ccaccaagg aaaccgctct 43260
 attcctacce tcctttggtc cttctcacc cttcctcagg ccaaggaccc cagatggagg 43320
 tgagaagaa gcacctgctc cttattcaca attgggcagt aggtgccagg ggttacctt 43380
 gccccgacc cccacagaa gttctcactc tttcctcagt agagagaacc tcaaagtcag 43440
 gtaagtcagc tcctgcctc aaagcaggac tgctttttga acacgtgata agctcatctt 43500

 ccgtcaaggt cacaccacg ccccgtttag agcccactgc catccacaaa agccacataa 43560
 catagaggct aagtaggaga aatattacaa gcccaagtta taagaaaggg aactgaagat 43620
 caggaagaa acttacagag tcgtatggtc tgagtcagca gccctggaat ggaagacaag 43680
 tttggggtct ttctgtgagt ctgtcccacc tcagcctcgt acaccctgg tgggtgtgaa 43740
 gccagaccaa gctggggatg ctaacggaag cagaacaaga agagggtcat gaaccagatt 43800
 ccactagaac ccaagtctt tggggggtgg gagggagcac ttgtctctg tcttggtcac 43860
 ttctgggctt tcttgggtacc tggaacagta ttgacatct atcagacgtt cagtagatat 43920

 ttgctgaatt aatgctgagt gaaagcctac aggagccagg caggcagcag aagtatgtga 43980
 atttgaccag gtaaggatgg actgtgataa actagccaaa tcagatcaa atcagatttt 44040
 aaaaagaaaa caggtttccc attgtggctt agcagaaacg aatctgacta gtaecatga 44100
 ggtcttgggt tcgatccctg gcctcgtca gtgggttaag gatccagtat tgccaccagc 44160
 tgtggtgtag gtcacagaca cgtcttggat ctggtgttgc tgtggctgtg gctgtggtgt 44220
 aggccgagc tacagctcca attcaacccc tagcctggga acctccatat gccatgggta 44280
 cggctcttaa aagacataaa taaataaatg aaaaaagaag taccttctt tgattacaga 44340

 atgtgatata ctggccatag atgactctc ttttaaggga aattgtttt tgccagaagc 44400
 gaaaagtatt gtttgaacct ttgctccca acctagggga ttaggcgtg tctgtccctt 44460
 ctctgtcgt ctgttttctc atctgtgaag tgcaaggtcc ctcccattc cactccatcc 44520
 tgctgggccc tgagtctgag ggtagagtig tgaactgggc tcctatagca gctgactgg 44580
 gggactcaga aggcttcatg gaggagggga tgtgaccaga cctttccaga tgggcttccc 44640
 ctgcctccca gggatctggc atatcagcct gcacagccac tcacccttct ctctctctc 44700
 actgaagaca ggctgaaaaa ctaactgcc gggggaggca ggcagccca cacttcagaa 44760

 tttataaate ctctctgct caggctcagg ccagtcct cctgggaggt gctggaggtc 44820
 attttatgaa ccaaccacct tcgcttttcg gggcgtaggg atggggcagg atgccacaga 44880
 atcaccagcc cactcacgag ccccctgaa cccttcccag ggtgacagaa aagaggaaat 44940

ggagcacaat tccggcccca agacaaagaa actcggccaa gcaaagagaa gggaaacagc 45000
 ttcttgagtc aggggacttg gaatctgcta gggccacagg gaaccttccc cccatcatgg 45060
 tgaggctgag gtgtggactc aagcaactga gaagataagg acaggtgggt cgcgccccac 45120
 ccagctcagc ccagaagcat ttctttccaa agcgcccgtg gaaaggagtg gtttgcagtg 45180

 aagaacattt ttcaaaaaa tcgaagtcta atactaataa tataaccaga taaaagaaag 45240
 gccaaagaaag tgccataata atccaaagac acggttccac aggccacgtg gccacaggca 45300
 catttttccc ctcttgggcc tcacgccccg tgtgggcact gacggagtgc aagtggaaaca 45360
 ttcccaggac ccacctgggc tcggtggctg tgaagagcct gttgttactt gctctgcaaa 45420
 cctggctgat gaacatgcag ccttcagagc gcaaggcac ctctccaag atctgctcc 45480
 tggcacaagt ggattctcac agccctggtg tggcctgctg gtttcacggc acctagagcg 45540
 caggttcttg gacatatgtc catctcactc tctgcacgca cattctcaag ggcagcaggg 45600

 aagtctgctt taggtcaagg tccttgggtg tcctcaccac agggctctgt agagaggagg 45660
 tctttaggat cagtaggctg gtgacagatg gacagatgga cttgctgggg ctactgtaat 45720
 aaagcaccac aaagtgggtg gcttaacaca gcagaagttt atcctcttat acttctggag 45780
 gccagaagtc caaagtcaag gtgttagcag agctgggtcc tctgaaggt catgaaaagg 45840
 aattctacag gcttctctcc tggcttctgg tggttgccag ccacccttgg cattccttgg 45900
 ggcagcataa cccaacaccg tctgcatcat cacacagtgt tctcctgtg tgtcagcctc 45960
 caaatttccc tctctttaga aggacaacag tctactggatt ggagcccacc cgaatccagc 46020

 atgacctcat cttaatttga gtcatctgac aagaatctat ttcaaaaaa actcatattc 46080
 ataagcactg gggattcggg cgtgaaccca ttttttttt ttggaagaca caattctacc 46140
 cactagagac cgtttcccaa atgcctattg gctgggagcg tgtaaacact agcagaacca 46200
 cctgtgaggg tggaacgct gcatataatt acggagtga aagcgaaggt ttggaggcag 46260
 gcggggaggt aggggtggtc ttgagaaaga gaaaacatc ttagagcatc tctacttggc 46320
 caggattata ggaagaagag aatgcctcc ccgggacagg catctgtggg atgtcccgc 46380
 gaaatgctgc cgtctgtca atactcagct ctgggcatca cagagccatg aatgggtaag 46440

 cttctccca agaggagcag gatgtgaaag aagagggggc cctggggcag ctggaaccaa 46500
 gaacctatgg aagcacagag ctgggcacca gattgcagtg ggtcaaggaa tgaagtcag 46560
 gtgagaaagt gacgtgcaag gacctctgc cagcagcttg ccttgggaag ggctggaggg 46620
 aggtgccag ctagagacac atggagcaaa aaggaaatac ccttgagtac actgctgata 46680
 atgaaaagcc cttaatgaga cagagccgag gagaggaggg tttgaagatt cagaggaggg 46740
 agaggatggg ggctgaagag catctcttgg cggggagatg ggggtgccac caagacaggc 46800

tgaagtgtct ccccttttt gaaaggagca ggagacagaa tgggtgggtt ggcaagtctg 46860

 gggataaagc gggtaggtga caggctccaa tccagagcag ctgaagcgag gagggagaag 46920
 ggggccagga ggcagagaag ctggagagct gtgcagaatc tcatcaccag gaaccttgaa 46980
 cttgcacctg aaaaatgggc atttcatcct gaaagtacta gagaatcctt gaatgccact 47040
 aggcaaaaga agttacacga tttgcttttt agaagacttc cttggctgaa ggatgagga 47100
 gcccagccag gaggtctctg gccaatgtca gaggaaagag tagagaccta accccacagg 47160
 tagagctgga agacaagaaa gaagtggcat cttgagacat agggttacat ctatcttact 47220
 ttctttcttt catttttttt tttttttttg ctttttaggg ccacaccac agcacatgca 47280

 agttcccagg ctaggggttg aatcgaaact gtagctgcca gcccacgcca cagccacaac 47340
 aatgccaaag ccgcatcttc gacctacact acagctcacg gcaacgccag atacttaacc 47400
 caccgagcaa ggcctgggat cgaaccgca acctcaaggt tactagtctg attcctgagc 47460
 cacaatagga actaccgggt cacgtctttg aaaatctgct tcagtgttac tttagagaaa 47520
 ctgtcctgga tttaaaatta ctttctttt gtagttatct atctttcaat tttatttctt 47580
 ctctaccag agtgtcaact ctgtgggcag atatttttgt gcgtttgta cctgtgtgga 47640
 aacatctgtc tattacagcc cctggtgtc cgtacagctt tgtaggctaa aatgcatgcc 47700

 tggtagctg cttggcacct gtgtgttcaa taaacatgaa ctatggtgat aacaacagca 47760
 agaataacag tgagcaatgg gatgaaggga gtgaggcaga aatgagacta gtttgggtggg 47820
 actcaaagtg tggactgagc aaccggtagc atcagcatca cctgggagct tgttaagaaa 47880
 tgcagagcag caggcccaca gcccaggaac ctgtgtctgc atgaggtctg caggtggtct 47940
 gggaatgggg ctggttccca ggtttctggt tgaaggagga gagtgggtgg catcgctgct 48000
 gactgacatg gagcggcggg gctgagagga gggggagtca gtgagttctg ctcaagaggt 48060
 gctgagtttg aagaacctgc agaagtcaat tcagcaatgt tgtcccagag agagagcccg 48120

 gggagagccc agtttcggag ctgccagccc agcgtgcagg caggagtcgg caggtcttct 48180
 gtgtgccaag ggaaggagc acggagagca gaatggggcc tccttaatgg gcaccgcctt 48240
 gaaatctgag gggcagggcc gagaggcagg aggagaaaca agaacaaaag ttgttctggt 48300
 gagaaacccc atctgaattc tcagctcagc tccaccctg accgcctctg gccttcttc 48360
 ccctggaaga ggggaaggcca cggacaattg ctgggcaag gttgctgctg tttgagaatc 48420
 ccaaggagcg ggactgtcag gcaaacagag ggtggcaac agagaggggt cccgtttcca 48480
 gctgtacctc caactccggc aactccctgc gtgcctggtt gattcccgc cccttcggat 48540

gacaaggtag ggccggggtc tctgacatg ttgcctgcca gctctctggg ctccccctc 48600
atgtccggcc acagactcta ggggaagacc ccagcagagc ataatggcag ctgccttcag 48660
agcacgtgag gaggtccag aggccagacc aagaggtgag ggaagggcac gcagggtagg 48720
aagccaggat tcccagacca acaggtgtgc tctacctggc tcccatcagt acagctgaga 48780
gtcaaggtct aaagaagcct ctctgtccct cagccaaaaa gggaggccca ggaaccagca 48840
agggccactc tctgattta tcaggtccta gctctggcgag agggacacgt gctgactgca 48900
gaccgcagct actgcagttg tgttcagtgg gctggggctg gcagagtggg gctgcacagg 48960

tgtccccgg aggaagtccc agctcctccc tgccccatca cctgttgtat tttgctttac 49020
cacctccca tttttgcat ttgtgcttgg ccttgtcaca gcaacccctc ctgggtcagg 49080
tagtttccca gggcctctaa aatcaagggt cttcccctag aacagttctg atttatactt 49140
gttatggctc aatgttttag tacctccttt cactttcaaa ggtgtgcagg tgtggaggac 49200
aaatcatgtt gcctgtcacc ctacataaaa acggttcaat aaaatagagt tcgatgaagt 49260
ccccccaag acgcctctcg gcttggacc tccaggagtc agggcttgtg ttaccaaca 49320
gccggtgccg tgacctcccc ctctccagca tccttctgc tactgcctgt ggtacaagag 49380

gtggtaaaag cttttctgcc acccctcccc taacctgtcc ccttcagtgc ctgttctgg 49440
gatcatctca gctccccctg cctccctgtg taggtggga ggaattaaaa gtctaagaat 49500
ttactggaaa atcctaaggt tgttttgtct tgggcttttt tccccctca ctagattttt 49560
ttcttgaac aagttgacga gcataaaaga cctccaaga attaactctt aatcatgaga 49620
gatttcctc ctagtggaaa gctaaaaata acaaagacaa caacaacaac accccaaaac 49680
ctcttaactg agcccacaat ggagatggct tttcctctgc ctgttcttg tcttttgcca 49740
ttttttttt ttttttaag ggccgcatca gcggcatgtg gaggttcca ggctaggggt 49800

ctaattggag cgacagetgc cggctetacac cacagaacag caacgccaga tccgagccac 49860
gtctgcgacc talaccacag ctacaggcaa tgccagatcc ttaacccct gagccaggcc 49920
agggtcgaa cccgcaacct catggttctt agtcggattt gttctgtctgc gccacgatgg 49980
gaactccttt gccgttctt ggaaagagcc aggccccagt tcaaatgcca gtggcgcccc 50040
acccccacc ccactttct tgctgcgaag ccctggctca gtcacttcac attccgagcc 50100
tcagtttact catctgttaa agagggatga taattcctta ctcttgaat tgttgacaag 50160
atgaacagtc tgtaaagctc ctggtaggia cttgggaaaa aagcaacttg tattattatc 50220

gctggtccct aagagacaag cactgtcccc acctcatcac agtgacagga ggcagtatgc 50280
ccagagatta gagcttgac ttgagcaaga caggcctggg aactgactaa atgcgtgacc 50340
ttgggcaagt cactggacct tctaggactt gctttttctc ctctgtaaaa tgagaataac 50400

agtgactcac catcggtgag atgacgcaca tcaagcttgg catgaccct gatgttgag 50460
 caagtccca atagatgga gtttctcaat tccaatagt gattattgca gaactctcca 50520
 cctcacaggc tctggacca cctgctctgt atctccaggg tccactatgt tcccctgtcc 50580
 ccaaaacaac agcccttct gtgcaggggg cattacaaa tccaccttc cccttccgct 50640

 ggagtctgag ctgcagcccg tgagttagc tgggtctcca cgtgcggagg aggagtgga 50700
 ggaggaggag tctgtaact cccaagggg ggctcagctg ggactggaag ctgggtttgg 50760
 gtgcagcaa gaatttcttc agcccttcc tgtccacag ggagcctgat tcagagtga 50820
 aggaattac gtgtttgtt atttattcat taaataaata tttaacacca gggagtccc 50880
 atcctggctc agcggttagc aaaccaact agcatcatg aagacatgga ttccatcctt 50940
 gcctcgtc agtggtttaa ggatctggcg ttctgtgag ctgtggtgta gttgcagat 51000
 gcagctcaga tcccagttg ctgtagctgt ggtataggcc agtggctaca gctccaataa 51060

 gaccctagc ctgggaact ccatatgctg caggtgtggc cttaaaaaga caaaagaaga 51120
 cccctcccc caaaactta acaccaatgt tgatacctac cacgtgccag gcaccattca 51180
 ggctgctagg tcaataagga ttagectatt ctgtgccttt ctacagagc tagtggaag 51240
 tggagccctt ctgggtgga agctgagccc ggacagcaac acttctacat cctgaagcca 51300
 agtgagtgt cctgtgacag caatgagtca gcccctctct gggctccatg gacttctgga 51360
 agactcggag agcaagctca cctgctcct tgcctgtg gctacaggaa catgtttacc 51420
 acccagggtc actctctctc aagcatggcc ccaatctct gagctgctc actttccaga 51480

 tgagaaaact gaggcaccaa ggcaggaag taacttatcc agggccactt ggtgatgagg 51540
 tgaagaggcc agggctagta cccaggtatc tggcatctct ctagctgag acgcctatta 51600
 gccacagcac cagaaatcaa gagcttagag acggggcgaa gggctgcagt caatggtctt 51660
 ctcttagagt tttcttatta atgccagga aaacctctga tgggacatag aaatgccact 51720
 gggaaaagg gagcatctg tgtttactgg agacaagtga ggcaccaat tcaaaaagaa 51780
 gatccctctc aaacataaaa tagttcagca atggagtaaa aaacacctaa atatgttcc 51840
 cacttacaaa gcacctatg ggctgtgatg aagaatgtgg tttggaaact cegattccac 51900

 cccattgct ctgccttcac ctcccacc agtgtttagc accaggagct cccagcacat 51960
 atcacctacc ctttctgg ctgctgtctt ctcaatgag cttctgctt tgattccct 52020
 agagaggctg gcagtttcgg gcacctttt gttcctctgc ttagcagttg gggcggagaa 52080
 gaagtggctt tgggttttt cttctctggg tgtggttcc tagcctcac aaagaaagc 52140
 ctacagcctg ctctgtctgc accaccagc tggttgctc agctggcaga getgattagc 52200
 atgcgaggtg cagaaggaa cagcctgcct ggggtactca ggatctgtt ctactaatg 52260

tttcctgctc tccacattca tagtaggatt tcatttctcg gtccccttgc agttgagtag 52320

 ggccatgtga ctagtctgac caataagatg tgagttggcc caagtattta attgctggtc 52380
 aaagaccctc cagggtcttc tttctctgtg ccatgaagta tattcaagga cgtaactgct 52440
 ccatcagcct ggctccttga atgaggagca cagcccctag ctgaccacg gggtcatgt 52500
 taattagagt aagacataaa cgttatggg ttggcccca aagatttagg ggctgtttgt 52560
 tactgtagca taacctacac catctgact gatacaactgc ccatctcaca cagagtgaga 52620
 tattccctag ttaagtctac catcttcca atgttgctct ttcagccaga agccatttca 52680
 ctctctctga gctccccttg gcctctctgc acatttctgt tctgcactct gacttctact 52740

 tttagtcctt tatatataat tacatacagc caatttcaca ttgtgagcgc ctgaagagca 52800
 ggaatctgta ccttatatta tgatgatgat aataataata ataataaaca gaggcagcaa 52860
 atgctactat ttatgfaatg ctgggctggg ttctaagcac ttgacattca ttcagttctc 52920
 actaagctct gagaggtcag tactggaact acccccactt tacagatgag gaagcatctc 52980
 agtttggttc agctgaaatt gaaccctaa taatatatat atatatatat atatatatat 53040
 atatatatat gcattttttt ttttttgggt cttttctag ggccacaccc gcagcatatg 53100
 gaggtcccca ggctagggat ctaatcagaa ctatagctgc tggcctacac cacagccaca 53160

 gcaacaccag atctgcaacc tacaccacag ctacggcaa ctccagatcc ttaaaccact 53220
 gaatgaaacc agggatcaaa ccggcaactt catggttcct ggtcggattt gtaaccact 53280
 gagccacgac gggaactctt aatatTTTTT taataaatat agttcaactt aagtcattcc 53340
 ctctataate ctagtcactt atttttcaca tttaaaacat tcccagaagg ggtctatagg 53400
 ctccccaga tgccaaaaga gtccatggca caataaaggt taaggtcccc tgtagaagca 53460
 gataccaggg ttacagtgac agggttctgt ccctgttct cctggaacce agagtttctg 53520
 gctggtggag ggtaaggac cctacaccaa attcatgcca cagtggggag tgaacaggag 53580

 ctactttatt gtattcatat agcataaaca taatatcgt aggtttggca tatggaactc 53640
 cctgtcatga atattttgat ttcagcagtg tcagccaag tataacattc atcacagtaa 53700
 agaagtcact tgtttccca gtaaaaaaac aaaacaaggg cgttcccttc atggctcagc 53760
 ggtaacaaa cctgactagg atccgtgagg atgcaggttc gatccctagc cccactcagt 53820
 gggttaagga actggcgtgt aggccggcag ctgtagctcc gattcaacce ctagcctggg 53880
 aacgtccata agtcgcaaga gtggccctaa aaggcaaaaa acaaaacaaa acaaaacaat 53940
 tcctaacatc cagigtgcta attagaaaag catcagctct tgatcacaaa ttgggataac 54000

aggacagcag ccatctctgg tcagtcccac tcccagacga tgcaccttg agggcagatg 54060
ggcccaccac ccacgatgag acttgctttc ttagcttctg agcactggct tggccaagt 54120
agcactcaca taatctccca tattgtatat gctgaagttt tatactttat tgaaccagaa 54180
tttactttaa attccaggca tccaaacata tacactgaat ccaggtgaat ccaagcagaa 54240
ctctctggat ttcagaaat ctgggtgatt acaagactca gggataaggt agcagagcca 54300
atgctctgtg cctccttgcc agctggccag tagtgagggc tgagccccag gacaaccggg 54360
tggcagtctg gcaactgcct ggtgggctgg atgacctcc gcaaattaca ggctcagttt 54420

tcgtatcctc caaatatgga gccatactag atccaagtcc aggcaagaaa caatcacaag 54480
gcaccgcgcg tacgcctagt actgtgggga aacagaaat tacacaaact ccataaggag 54540
cttacattct agttggggag ccaggcctgg aaacaattta actattgtgc acgacagaaa 54600
gaagtaagta tgaaggtggt ggaagcccc tcttgtgctc tgggaccaca gaggaagcac 54660
gaagccaggc tgcataggcc tgcgcagctc ggtttcaaag aggaaggggc tatgcttgaa 54720
ctgggcttca gagggtagt aggagtctga tgggtgagga agggcataca ggtggaaggg 54780
caaggatctg caaactcggg gtctggaatg ggaagcecca cccccagccc agatcccagc 54840

ccaggggttc cagtcctgct ctctccacac atccgctgct ttggaatctg gaagagtcct 54900
ggaaacctgt atttgaaca agctcccaca gtcattctca caagcaggca gtgagtgtta 54960
tagattgaga aaaaatgaat aacaaatgaa tgaatgaata caaaaatgaa cctgagaagt 55020
tcctgttgtg gctcagcaga aacgaatccg actagcatcc acaaggacgc aggttcaatc 55080
cctggacttg ctcaagtggg taaggatctg gcattgctgt gagctgtggt ataggetgca 55140
ggctcagctt ggatcccacg ttgctgtggc tgtgggtggag gctttcagct gtatctctga 55200
ctcaaccct agcctgggaa cttccatag ctgagggtgc agccctaaaa agacaaaaaa 55260

aaaaaaaaa aaaagaactt gacttccggt aagtcccttt ctctcttagg atgtccacac 55320
tacattaagg agctaaagag cttcagttgt ggctcagcag tatccatgag gatgcaggtt 55380
cgattctggg cctgcgccag tgggttaaag gatccagtgt tgctgtgagc tgcagtgtag 55440
gtcacagaca aggetcagat cctgtgctgc tgtggctgca gctccgattt gactcctagc 55500
ctgggaactt ccataggcca cacctgcggc ccttaaaaa gacaaaaatg aaaaaataaa 55560
aagcaaaata aaagtctga attggcctgg tggctttcaa actgtgttcc agaaaaacc 55620
cagaatctcc ctgaagtccc tcagggacac agaggaactg gggaggctga gagagccgga 55680

ctctgggccc catccacct tctcagatta cctctccttt tatctctttg ctcttttttt 55740
tgcaataaag ggttcttggc tacaagaac tcttaagcc actgaattga ataactctag 55800
aattccaag gactcagagt tccattgtg gctcagtggt taacaaatct gactagcatc 55860

cgtgaggacg cgggtttgat ccctggcctc actcagtagg ttaaggatct ggcgttgccg 55920
 tgagctgtgg ttaggtcgc agacgcggct ccgatgctgt ggctgtggcc agcagctaca 55980
 gtcctattc aacccttagc ctgggaacct ccatatacca ccagtgcggc cctagaagac 56040
 aaaaaaaaa gaatcccaa ggagaaattt aaaaatttct tgagggcagc agcttacctt 56100

 tggcaagtat gaagagagca taagggtctt tttcagaagc aagtatttta atcatcacat 56160
 tttaaaaacc ttttgcctg gcccagaaat tagtgagtga aggaaaaag caatgtggta 56220
 taataatgca agggaatatt atgcaacctt taaagaacac ttttgaggaa tggtaatac 56280
 aatggaaaat aaagtgagga agtcagatac aaaatttcat acagactgtg atttacggta 56340
 tggatTTTT tttttttt ttttggctac acacatgaaa gttcccaggc caggaattga 56400
 acctgccaca gcagtgacct gagccacagc actgacaact ctggatcctt aaccctctgc 56460
 accagcgcta tggatcttat acatcaaat tattggacat ggatgttagt aggccggtag 56520

 ctgcagctcc gatttgacc cctagcctgg gaacctccat atgcctcgga tgcagcccta 56580
 aaaaacaaaa caaaacaaaa caaaaaaag aagaatgcaa ttctgacatg tttcagcaca 56640
 gataaagggt gaaaacatta cgctaagtga aataagccag acacaaaagg acaaatagtg 56700
 tgtgatttta ctgagatcaa gcaccagag ttgtcacatt caccgagaca gaaagtagaa 56760
 gagcggttac gggggtgggg gggatggggg tggcagtgga gaaattactg cttaacgagc 56820
 acagagcttc tgctgggat gatgaaaaa ttcagatggt tgacactggg gatggctgcc 56880
 caacgtgtga atgtgcttag tggtaaccgaa ctatgcctc aaaaagcatt agaatggttt 56940

 atgctatgta tctttacca caataaaagg ggaaaaaaa gccagaacta ggtgcatagg 57000
 ttatagtgtt gaatactatg cgacaagctt gtgggcagcg tggtcacttt attctttgca 57060
 tttctctgca tttttcaac gtcctatgat gagcatacat tctttttta aaccagacag 57120
 aagagcgagt taattaaaca aatctcgtgg ttctctgaca cttttgcca aatgcgttac 57180
 tgtcttttgc gtaaatgtaa ggtgtgttcc ctgtccttcg ttaataaaag gagccgagcc 57240
 caaggatgcc aacgaaagga tacaccgagg tgctcaagtc aacgacagcc acagcgccc 57300
 tcctttctaa gactcgttgc tctcgtctat atttaataag ttccaataa aaacagaacc 57360

 caaacaate ctctaatgaa cttcctaaga agctgtctgg cttggaaaag ctcaaaggcg 57420
 aactgaagag aaagggggaa cagctgctgt gtttttaggg cattaactca ctgcagctgg 57480
 gacagtgcct ttgtcagtag atttctatcc cttcttctt ctgggaaatg ttcttgggca 57540
 gaatgaatc agaaccagg agaggctccc cagtggatt ccctgccaat ccatctgctc 57600
 cagtaccctc tccccaccc agaaacatgc tgaacaaaga tttaaagact cttggtgtga 57660
 agggcagcca cgtgtctgcc tgccagggtg ccctccacc caggccgctt gggtccactt 57720

gccccgctcc tgggcctct gctcaggggt ggcaacaagg cagaaggtag ctgccacgat 57780

aagcagaccg gggtacccc tggagtggcc cctccctggc tacgtgacct ctgccttttt 57840

caaatgttct atgatgagca tacgttttct tttaaaacca gacagaagag cgagtaatta 57900

annnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 57960

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ncgtatatgg accataccac 58020

cttcccctgg ccccaggttc tcacctatgt gactgagggga ggtggactgg ggcacctctt 58080

agatctctgc cagctcacac atcctatgat tgcatcatct caaaaagaaa aagaaaacc 58140

aacaatacct aaaccaaact aaacctaaa accaaaacca aaagcaggggt gccttctagg 58200

aatctaggcc aggttcttac gtttgggggg gccttgggggt ccctatctac aaaatgaggc 58260

acggagtttc caccatggca cagtgaaaat gaatttgact agtaaccacg aggacgcaag 58320

ttcaatccat ggctcgcctc agtgggttaa ggatctgggg ttgctgtaag ctgtggtgta 58380

ggtcgaagac gaggctcgga tctggcgttg ctgtggctgt ggtgtaggcc agtgcctaga 58440

gctccaattg gacccttagc ctgggaattt ccacatgcca cgggtgtggc actaaaaga 58500

ccaaaaaaa aaaaaggga aaagaaaaa tttggcacia ccttccagct cgttccatgt 58560

ccaacatctg taattcctga aaggaaggcc ccctcctccc ctgcccctcc accacgtcct 58620

ctacctcagg ccaggctcac aaacaggaaa tatgacattc gagagcagca gaagcactgc 58680

ttgcttctcg acagcatagg ggccgatgga gaacaaagag tttctgagct tttccagcaa 58740

caaccagggc tccatgcccc agaccttccc caagcagtgc aggcagagga cactgctggg 58800

atgggctggc ctcccatgcc atccccgcc cggtgtgttc ccaggggccc ccggcagcgc 58860

agaatcagca gataagctgt ctggccgtaa ttacacgtg atgcttgacc aaaggaggta 58920

aaacctaaa caggcggaag gcagggtgca ggattcctgg actccagtgc aggagtggag 58980

tgacctaga gaggccctac ccctctctgg gctgagttt ccccatctat ttttttttt 59040

ttttttttt tttgtgtga gtgcgtgtgt gtgtgtgtgt atgtcccct ctatttgaat 59100

gaaagggcta gaatggggcc taatggcagc tctttgcttg ctccgaggtc ttcggttttt 59160

cttttttcat tccattttt ttttttttt tatggccaca cccacggcat atggaagtcc 59220

ccaggctagg ggttgaattg gagctacagc tgccggccta caccacagcc acagcaacac 59280

cagaceccag ctgccagatc cctgaccata gcggatcctt aaccttacac cacagcggat 59340

tcttaacca ctgagtgagg ccagggatca aaccgcacc ctcatggatc ctagtgggt 59400

ttgttacage tgagccacga cgggaacgcc tgatgtcttc tttctgaagg cagtgtgtgg 59460

ccttgatgaa aggccccatc atcttgccctg tgcctgcgctc ccaaatctct ccctcaccac 59520
 gtgacctga gaaactgcta aatctttctg tgtttcgttt gctcatttgt aaaactgggg 59580
 ttgctgggtg atgaaaaggc agagctcctg taaagctcct aggacagctt ctggagttag 59640
 cgcccaggaa gcgtgcgctc ttgctgtttt atgatttctc tggtttcaga atcgctcccc 59700
 ttgcctggt tgccatctga agaaggagca agcatggccc agagagccat actggccctg 59760
 cagtccacgt ctagccctct ccctccaaga aagcacatgt gaatcttggg cagccaagca 59820
 cagtgggaag agggaactat gggagaaaag gcagaaaatc ctacgatgct gccccacagc 59880

 agatgggctc ggggtgtcagc tgcctccagg ggttgctggg cactagagaa ggcctccagc 59940
 tgcaccaga gtcagtagcg gagggagggt cctgggctca tctccagctt gatccccgaa 60000
 tggggaggag aatgaccccg tgggaaggag ggtgatgaga tgcagaagat gcagccgggt 60060
 ttatctctgt tctactttg ccgggacatc tcagggaaga ggaggccaca ttcagtcatc 60120
 tcagccccga ggggaacagg gaacagagag gggtgaggat gacagcactg gtggctctctc 60180
 ccctggggac atggagggtg ggcctccctc tgccacaggg agggctccaa acctgcctgt 60240
 cctcagtgtt ctcacctgcc aaggaggag acgcaaatgc ctgtttccac caggcctctc 60300

 aggtctcaa atigtggctg cggacggatg catcgaggag gcacagaaat tgagagtgtt 60360
 ttactaaagg accagtccac aggggattag aaataaagga agaaaggcct gatcttctac 60420
 cacactgtcc taggacataa agcatgatgc gggagacagg caggaccctt gttccgctc 60480
 ctggggctac cccgcttggc tccagtgagc tctgtgttcc aggtggaatt gtgggctccc 60540
 atctggctgg gacgactcac ccagacagac tgcctcctg atccgagagc atttcactcg 60600
 gcagcaaatt caaccacct caaaatatca gctgcccctg atcaggcagg gcctggctcc 60660
 ctctctgcca agccccacag ggctgggctg ggatcagtca tggcagctca agggaagtca 60720

 cgctgcacce agaggtaaaa gctgtcctgg cagagaaaga gaaaactgat ggtcctaaga 60780
 acaagcacac tggctttcac ccttgaggac gctcagttga gaatctcggg ttgggagttc 60840
 ccatcgtggt ttagatggc tctggtgtag gccagtggct acagctcaa ttagaccctt 60900
 agccaggga cctccatag ccgtgagtgc ggcctaaaa agacaacaaa aagaatctct 60960
 gtttgctgc cctgtgtggc aggtatgcat ttatcaggta tagagacatt ttacagatga 61020
 agggagccca ggggatcttt gctcaaacctc ttttttttt ttacttttt agggccacac 61080
 ccgtggcata tggaggttcc aaggetagga gtcgaatcag agttttagct gctgcctat 61140

 gccacagcca cagcaatgct aaatccgagc cacatctgag acctacacca cagctcacgc 61200
 caaagctgga tcttaacc actggcgat gccagggatc aaacctgcaa cctcagggtt 61260
 cctagtgaga ttcatctcca ctgagccacg atgggaactc ccaaactctt tcttttaca 61320

gataaaaggg ctcaaggaaa ggagcacctt gtcgcagaag caggatttga accctccaag 61380
 gctcctagcc ccatctgcat tcagcctgcc aatccacggt taggagggcc aactgcacac 61440
 atgcgcagtg tgggatgtgg tgaggaacca cacaggaaaa gccctcagtt ctcacagagc 61500
 tcacattcta aacaaacaac aaaatcagtc attataatta acaaatcatt aaagacataa 61560

 tttcaggtgg gggagagggt tataaagcaa atttaaacc tggcgtgttt gagagtgttt 61620
 tggggtgggg gcagctgctg tttgggaatg gcctctttgc actggatcct ctcaggtcct 61680
 cccaagccag tagaatgctg gagctggctc ctgctggctt gcaaggcca cgtctcatta 61740
 ggaatttggc gagcaagtgt ttcaccacag ccattattaa aaattaaatt acataaactt 61800
 agaactaaat gaattatagt acgacggaag gtaatcatca aaagtcacatca ctccctcggg 61860
 ttcccagggt gcctagcagt taagggtttg gtttgcctt gctgtggctc aggttcgatc 61920
 ccagacctgg gaactttcca aggccacagg cacgtgacca aaaagaaaaa gaaaaaaaaa 61980

 cttcattaat ttctctttg tatgaccaca tactatactc ttgaagtgtt ttatatctat 62040
 tgaatctaga cgtaatagat actcccagtt cctccagtag tagctagaaa ctggtcatgg 62100
 tagaaatatg tctactatgg aaactggcaa ataccctcta cgagggcttt cacttttcaa 62160
 agagctgggt gtgaaatatt taccagcaca gccttcagct ctaatccagg ccttctatgc 62220
 ctgtgggagt ctgggttctt ccaaggagag ggtgtggtgg tatagtctaa ctctcctggg 62280
 gctggggcgc aggggagggtg gtgggcagtg cctccagccc tgtcctcttc ttcttctgtg 62340
 tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgct 62400

 tttcagggtt actccctgga aagtctcag gctacatgtt aaatcgtagc tgcagctgcc 62460
 ggctataacc acagctcatg acaacactgg atccttaacc cactgagtga ggccaggggt 62520
 caaacctgag tctcatgga tactagtcgg gttccttact gctaagccat aatgggaact 62580
 cgggcagtca gattctaac ccaactgcacc acagcagga ccttcttcaa aagtgttttt 62640
 caacagggat ctgtaagagg gtgattcatt ccttcctttg ttatttattt ttgataaatg 62700
 aaatcctatc ataagcatac caatataaat ttaaaggaac cctgccgaga atctctttgt 62760
 ataaatgcct gcagtcactt ctgagttccc ctgattttc ataggtggag ggacttcctt 62820

 agagaatata actgttctca ttaacagcag actgaagtta ctattacctc tactaataac 62880
 aatgacaact gtagctgtct tttactggca ccacctcagg cactaggcac atatatatc 62940
 tctaaagtct acatcaacc attttacaca taagaacgtt gaggttcaag ggttcaataa 63000
 cttgacctga ggccagcctg ctgctctgaa agtttcacag aaggcttttt ccttctgtag 63060
 cgacagccct gcgactctcc ttgacctgc aggattctgt ggtcctacag gacccccat 63120
 ctctgtggtt ttgggagaat ttcgtcacgt ctcagcttag tgtaaggaac tccttccat 63180

cagcagaaca gaatgagcca gacgctcccc ctggactttc tttttttttt tttttttttt 63240

 gtctttttgc tacgtctttg ggtcgtctcc gaggcataat gaggttccca ggctaggggt 63300
 ccaattggag ctgtagccac tggcctacgc cagagccata gcaacgcagg atccgagcca 63360
 cgtctcgcac ctacaccaca gctcacggca atgccagatc cttaacccac tgagcaaagc 63420
 cagggattga acccgcaacc tcatggttcc tagttggatt cgttatccgc tgagccacga 63480
 tgggaactcc tccccctgga ctttcacctg caatgcagga aagtgacca ggcctggtea 63540
 cttagcagct tcccacccaa aagaagtagc actcaggttc tgataccagt gaaatgttaa 63600
 cagcggctcc agtccacga agagctagaa ttaactcctg ttgggagacc ctaactgtgt 63660

 taggtctgtt gcctgacctc tcttggttct gaggcagctt gttttcaagc tccccagga 63720
 ataccatgag caacaaccaa aaaatccttc caaggcacaat acctcttctg cctcggtag 63780
 ctagaatctc catcggttgc ttgtaaccac aattttctgac ccgtacctca tetcaagcgc 63840
 ttctcaatat atcagccgca aacattcgtc gaggcctttca tgccagagaa ggagctccta 63900
 agcactcaat tagtttgac agaggaatag taatcgtgcc tttctgtgca cagctctggc 63960
 ataacctatg aaaacggagt ttgccacaca aaatagcaat ctgcaaacaa ccacagctca 64020
 actgagagca aatccaggcc cagtcctcgc tccccgggag ccatattccc cctaaagaaa 64080

 accccttctt tgattttgac aacggtcttg tctttcecca cagatgccag gcaagtctct 64140
 cttggggaca gctggccggc cacttgagga cttgcgattt ccctgacgta ggagaaagga 64200
 cagctggggt tctgcacaca gatcgtgcca agcccaactg cacccttctg ggcagctgac 64260
 ccattgcccc gggcttctc cctcccctgt gcccctccag acaccagggc catctggatt 64320
 ctggaacagc catggggaag atcaggatga ctggttctca ggacccttt cctttgcctg 64380
 aaacgctctt cctttttcac cctctacac ctgcgggect cagtttaag atcacttctt 64440
 caggggaagc ctcctgacc acttecccag acaagttcag ggecccagga cctgcctctg 64500

 tttatctctt ccatgtctct gtctgtgcag ttattgttt actgactatc tccccagctg 64560
 aattctagcc tctgcacagg aagggttgc acctctgttc accgaatctc aggttatcta 64620
 gcacagcatg tagttccata aatcctgaac gctttaaaga tgagtgaagg acattctggc 64680
 ggctcagtga gcgctgaatg agtatctgat ttaaagcatg catctcagca acaggtgcat 64740
 cttttaggac caccgttttc tgggtcccaa actcacaagg gcagggtgaa aatttagcca 64800
 tccctacttc tccccgggct gtttttagtt tgaaggtttg tttcctgtgg gttgggactg 64860
 gcccgatttt tgtttaacag cagctattgc tcagagagga gtttgctaga tgccagcctt 64920

ataccacctg gttgatgggg aaactgaggc ccctaccact ggctgcacca gcaccggcgg 64980
 ggcgagacca gctctctttc agcccagagc tcatttcagg gtccttcgcc ccacatgggg 65040
 ccaagtccag ggcattgcgaa gcaaggctcg ggaagataag ggcacccaga cggggatgga 65100
 gtttgaacct tttattaaga acgaatcaag agggaattcc cttcatggct cagtgggttaa 65160
 cgaacccgac taggatccat aaggacaagg gtttgatccc tggcctcgct cagtgggtta 65220
 aggatccagc attgccgtgt aggtcacaga ggcggctccc atctgtgttg ctgtgtgttt 65280
 gctgtggctg agatgtagtc tgacagctac agctccgatt cgacccctac ccggggaact 65340

 tccacatgcc atgggtgcag ccctaaaaag cagaagaaaa aaagaagaag aatcaagag 65400
 acctggcctc tcctctgcc cagcctcttc cagctgctac cttccactct ctccggctag 65460
 tttcaggttg agcaaggcca ggcaggagcc ctctcggggg ctgagcatgg atctgggccc 65520
 cagcagcgc cccaaccttc agattcacct tcaactctct tgctcagggc ccaccagggt 65580
 ctccaagcca aactatgttt gaagcaaga ccaggctttc atgctttggt tctgccactt 65640
 cactcttgag agatggtggc caaacaatta aaacgctgag cctcaatttc cctgcctgta 65700
 aagtgaggag gcggggggat aattcctgct ttgctgactt catagggtt ttgtgaggct 65760

 caggcagggt agatatatgt actcactcgt ctaactgtcc actagcttag agaactctaa 65820
 caacaactct aggagtctg gcagtggtt gagaatccga ctgcagctgc tcaggtcact 65880
 acagtggcac gagttcgac cctggccctg tgcaagtggc taaagatcta gatagagttg 65940
 cggcagtgat ggcataagtt gcagctgtgg cttggattca atccctggcc cgagaacttc 66000
 catatgacgt ggtgcagccg taagggaaaa aaaaaaaaaa aaaaagata ctgtttttct 66060
 ggtcccatta gggctttgcg atcaacgtgt agccagccca tgtcctccag ggcccattcc 66120
 tccaccaac ctctcagcca ggctctctc ttgaccacat cttctagaa atcctttctg 66180

 cctctgcctt cctggatgtg ctccctctgg gctctctcc atctcaggtc actcattctc 66240
 ccagttagga cctggccac ctggcagctc cgtgcttttt cctgccattc acgtcagcca 66300
 accacacagg gcctgggaca ggaactgcag ggaacacata ccaacactca gatccctgga 66360
 taagcttgc gtgcgattc cctggggcac aaaacatgcg cacaagcat tgtgtccca 66420
 cccactgcc ctaccacc ctctttgct gggcatagg gcagaacca cagcagacgg 66480
 aaattccag gctaggggtc taattggagc tacaactgcc ggcctacac acagccacag 66540
 caacgcaga tccaagccac atccacgaag tacagcacag ctacagcaa cgccggtacc 66600

 ttaaccact gcgcgaggcc agggattgaa ccagcaacct catggatact tgtcagattc 66660
 atttccactg tacccegcaca ggaactccac cactctctct ttaagagact ctatttgca 66720
 ataaagccag agccaaggct ctggcaagag ttgcagccag gtctgatcat aggcagccaa 66780

ggtctgtggc cctccaagcc gggctgggac aagccaagca gatcagctcc tcggctggag 66840
 atttcaatga catatittta ggtcagcctc tctttagaat tgcaaggact ttataaata 66900
 attctgggtt aagtatattc cacatgatga cctttctgcc ttcagtccac agtccaaatc 66960
 tacatcactc tcigtgtgcc cagactgacc cacctggctt ccctctctca agactaaggc 67020

 tgaagctttt atcagcagac cttgcagccc agggcagggg gttgggcagg ggggaaacga 67080
 ctttgcccca gttgcccttg ggagccact taccacaag tgtgggttaa gtaaaggca 67140
 ctgcggtcac atgccagtg tgccatctgg cttcagcagc caccgtcaa gaggaagaa 67200
 aaagtgacat gcaacagaat gtaaccgggg catggcctgc aggatgcca gggacctggg 67260
 gggcagaggg gtgccaatt catggggggc ttctcagaga gggtggtgat taagatgggc 67320
 ctggaaggat gtgtaggagt ctgtgggagg gtttggggag gaggtgggag ggtgtcctgg 67380
 gcatggggaa aagtccagag ccatcgaacc aggagagggg ttcaggaatt gcagcagttc 67440

 cctcaggctg gacgagaagt tccaaaggat ggagtgtga gggtggtgag ggcttcagag 67500
 ggctgtctgt atgggacctt ggaggtcacc caaaggaatg tgtgctttat cctgagagca 67560
 gagggagcct tgaaaaagat ggaaaactcc aatcaattag gtgtttgaa atgagactta 67620
 ggctgcaggg agaggggtga taggaacaaa gaacagggag catgcagcag caggggctgg 67680
 gctgaagagg gctgcccacc agcacagcag gggcaggggg gctggaagga aagggtctct 67740
 ttttttttag ggccacacct gcggcatatg gaggttccca ggctaggggt cgacttggag 67800
 ctgtagccac tagtctacac cacagccata gcaatgccag atccttaacc cctgagcaa 67860

 ggccagggat cgaactcatg tcctcatgga tgttaattgg gtttgttaac tgctgagcca 67920
 tgacaggaac tcctaaaggg acactttgga gagctggtaa aggggtggga ttgactgaac 67980
 tagattagac tggaggggaa tgtttgttat gcagcataac tgcagccaaa gtaacagag 68040
 gggccacatg agcaaatata tagagacaga aaggccactg ccatgcttga agaagcggaa 68100
 cgatggtgct gatggtacca aagagcaggc tgtgtgatgg gcattagttt ggagagagaa 68160
 agataggtgg ggacctgcac gagggagttt ctaacaaata tatgaattg attgattgt 68220
 tgttcccaag tatctattct gggccaatag gcagagetta tcgcagtccc attgacttta 68280

 gactcagtca catgaccagc tttgaccaat ggaatatgga tagaagtgac catgtgccaa 68340
 ttcagagatt taattttttt tttttttttt ttgtctttt gtcttttgtt gttgttgttg 68400
 ttgctatttc ttgggctgct cccgcggcat atggaggttc ccaggctagg gtttgaatcg 68460
 gagctgtage caccggccta cgccagacce acagcaacgc gggatccgag ccgctctgc 68520
 aacctacata caccacagct caggcaacg ctggatcgtt aaccactga gcaagggcag 68580
 ggaccgaacc cgcaacctca tggttcctag tcagattcgt taaccactgc gccacgacgg 68640

gaattcctta tttttttat tttttgtct ttttgtcttt ttagggcttc acccacggca 68700

 tatggagggt cccaggctag gggccaatc agaactgcag ccgccagcct atactagagg 68760
 cacagtggat ccaagctgca tctgtgacac tggatcgtca acccactgag caaggccagg 68820
 gatcgaacct gcaaactcat agttctgat cagactcgtt tccactgtgc cacaacagga 68880
 actcctcag agattttat ttatttattt atttatttat ttggtcatgt agcagtttga 68940
 tgtgggatct cagttgccag aacagggatt gaacctgggc tgcatcagtg aaagcacccc 69000
 aagtcccaac cactagacta ccaggaact ctcagaaact ttaagaagca ttgaattatc 69060
 tctttcttcc tccagctctc agcatcaaaa tgacacattc taggtagaag gacgagcttc 69120

 agcctgggtc ctgggaggag aagatacatg ctgcagatat tctatcctgc tgccacctgg 69180
 agcagatcta caaaacctg cagttgcaac tgccttctgg ctgacaagca gtgtgagcaa 69240
 taataaacc tttgtggtcg taaactaaga tgggggggat gtttgttatg cagcataagc 69300
 taactgatac aactatata tgtgagatga taaggatgca gatggtgaag aacatcacat 69360
 gtcacgatta gttgtgttac acatggtgag tcaacaaaga attttgaat tgatgaacct 69420
 tctccacctt tectttaaag ccaacctctt ccaactcctt ctgctcttcc tagcccttg 69480
 ctctatcagc cacccttcc ctgcatgga ctgaatcctt cccctgaaac tatatctcac 69540

 ttgtctcttc catcctaaaa tcttttctt tactctgtct tectccaact ctagctcagt 69600
 ctcttctctg accatctcaa acaaaacttct tcttcttctt ttttttttt ttttgccttt 69660
 ttagggccac acttatggca tatagagggt ccagtggtg gacctacacc acagctcatg 69720
 gcaacgccgg atgcttaagc cactgagcaa gaccagggat ccaacctatg tctctatgga 69780
 tgctagttag gtttgttaac cactgagcca caatgggaac ttcttcaaac aaacttctta 69840
 aacgagttag ttctctcat tatctccact tctttctccc tcacctcaa gcaatctagt 69900
 ttaccttccc tcaccccac caaaaccatt cccagtatat tteagcaatc taatagtcca 69960

 gtgcaatcca gtccttatct tcttagactg ttccacatca tttagcttgg aactaaatc 70020
 attttctccc tgcccaacct caaatattct tctttccatg gagtctctgt catggcttgg 70080
 tggtaacaaa cagactagt attcttaagg actccggttc catcctggc ctcgatcagt 70140
 gggtaagga tccggcattg ctgtgagctg tgggttaggt tacagactcg gctcagatcc 70200
 ctggttctg tggtctctgt gtaggctggc agctgcagct ccagtaagac ccccagcctg 70260
 ggaacgtcca tatgccacag ttgcggcctt aaaaagaaaa agaaaaaaaa aattcctctt 70320
 tccatattct ctcagctagt ggcacatca ttcatccagt gactcatgac agaaagccag 70380

catgacacag tgaattctgc tctgtagttg tccagtctgc ggtgcctttg agacatccaa 70440
 gaggagatgt cccaaggcca gcagctaaac atgtgaattg ggggctgaca acagagatct 70500
 gaagtggaga taccgatgac tgttagaggc agcatttaaa gccatgtgca tgcgtcaact 70560
 tgtctattta taaagtacaa ggacctgggtg atacatagag cgctctcctg agcctataca 70620
 ttccccctcc taagaccaca attccaggta ccacttagtt ccttccttcc caagtcacgg 70680
 ctcacagggg cctccatatac accaccttat ttcataattct cccccccaa catgttgctt 70740
 tctccaacaa ctcttaaaat tcataaaaac agaagatata agataccact acccaggcac 70800

 taaaatgcct aaaaaacaaa acaaaacgca ccaatgtgct atcactcaca tgtggaatct 70860
 tttttttttt ttggccttta tttagggtctg caccaggcg gcatatggag gaggttccca 70920
 ggttaggggt ctaatcagag ctgcagctgc cggcctacac cacggccaca gcatcatcag 70980
 atctgagccg catctgtgac ctaccccaca gctcacggca acgccagatc cttaacccac 71040
 tgagcgaggc cagggatcga acccgcattc tcatggatcc tagtcggatt cctttccact 71100
 gcgccatgac ggaaccccc gcatgtggaa tctttaaaaa aaaggacaca atgaacttct 71160
 ttacagaaca gaaactgact cacagacttt gaaaaacttt cagtttccaa gggagacagg 71220

 ttgggggtgg cggggtgggt gagggtttgg gatagagata ctataaaatt gggttgtgat 71280
 gattgttgtg caaatataaa tgtaataaaa ttcattgagt taaaaaaaaa tgaacaggag 71340
 ttcccttcat ggctcagta ttaacaacaa cgactaggat ctataggat gcaggttcaa 71400
 tccttggcct tgctcagtg attaaggatc tggcgtctgtg gtgtaggtcg cacacagaac 71460
 tcggatcctg cgtggctgtg gctgtggcgc aggttggcag ctgtagctct gactggacce 71520
 ctagcctggg aacctctaca tgccgtgggt gaggcaaaaa attaaaaaaaa aaaaagaatt 71580
 aattataaaa taataaata aatgaacaaa ttagatggtt aaacattat catggaacac 71640

 tcctggaat aaaagaagat tagaactaaa aaaaaaaaaat ggacaatacg caaacactgt 71700
 cgaggatgtg gaataatcgt gttttataca ttgctgggga atctaaaacg gtacacccta 71760
 tgaccaaca atttcaatcc taggtgataa caaaggtcca caaaagactt ctacaagaaa 71820
 taatagccca acttagaat aacccaaagg ttcacgaga cgagaataaa tatgcaaatg 71880
 atggtatagc cttagaatag aatactactc agcactaaaa agaaagacac agatgaattt 71940
 cacaacatac acaacaacac aggtgagctt cacaaactat atatatatta catggaggga 72000
 aataagccag atacacaaga gaaatacagt gtgattccat ttatgtgaag tccaagagca 72060

 ggcaaaatta atcaatgttg aataaagtga gaaaatggtt gcttgggaaga ggcgaaggaa 72120
 aattgatagg aaatgggaac tttcctagga tgacgcaaag atttcatac ttatttcggg 72180
 tggccacttc aaaggtgcaa acaacagcta aaacttgtgg aaccaaccc tcaccacctg 72240

cgtatTTTTat tGtttGgaaa ttatacttca gttaaaacat taggaaaaga aaataatTTTt 72300
 gtgaagtatc aataaaaataa cgaaaatgaa gagactctaa agggcaaaaa cacattcagt 72360
 tcaaatatat aaattatatt tgtgctatgt atgcatctat acgaatgtcc agccccctt 72420
 aatgtagccc cctttcagcc attctccgct cacccttgcc cccatcctga tggcctctgt 72480

 ccatagccat tttctagctg tcatcagaaa tgatgcagtg aaagagcaaa agccttagag 72540
 ccagatagag ctgcatttaa attccagctg ctgagcaccc ataatcgagt tactcggcct 72600
 ctctgaacgt tcatttcctc aactacaaaa tgggttgatg agacacaatc aaccctgttg 72660
 ggctggacta agagagaggc agtgtgctga ttagtttctg ggaaacctaa ttcttttgac 72720
 ctcagcctgt gaaaccaact tggttgtgca aggccactg ccggcctgga aaagcccaga 72780
 ggatgagact cacgggctac ttctccctga aggataggga ggtggtcctg ggaaccaga 72840
 gtctttgtgg gctggtgcta agagtcgagt cgctaactca gagccatcag ggccaggaaa 72900

 acctatgacc taigacaaag gagacaagt tctgccaag ggttggccac ctcaggatct 72960
 tgcccaaatc actttgcaca ccctagatt ccatttatcc accaaaaatg gccagaggag 73020
 cctggatctg aagaatttga tactaaaaac agcttctgga attcccatag tggctcagca 73080
 gaaacgaatc cgactaggaa ccatgagggt gggggttcga cccctgacct cgctcagtgg 73140
 gctaaggatc cagtgtggct gtgagctgtg gttaggtcg cagatgcagt ttggatctgg 73200
 cgttctgtgt gctgtgggtg aggccagagg ctacagctcc gattagacc ctagecctggg 73260
 aaactccata tgctctgtgt gtggccctaa aaagtcaaga gttaaaaaaa aaaaaagagt 73320

 taaaaacagc tactatgtct tgggagcatt gcgatgcaag tttgttctca gccaggcaca 73380
 gggttaaagg tctggcattg ccacagctgc ggcttcggtg gcaactacag ctcgatctg 73440
 atccctggcc tctccatgt gctgcggagt ggtcaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 73500
 aacccaaca aatagcctct ggtgttcc aatctataga agagatcaag gcaggaccaa 73560
 actggttctg tccgaaagaa ggaacggaag agtcagagtc ggagccctgc cggctagctc 73620
 ccctctcca ccttggcggt tctgagcca ggatcctagg tctcccagg gcaaagttg 73680
 aaatctccct gaccaggtaa accctagggc ctctttttagc tcagtcttat ccagtcgtgg 73740

 tgcactgtc aagtgtaata ataaagagga tctgcacctg cccccacc ccatctggtg 73800
 ggggaggcaa ggtgcaccca gaaataactc cgagcaaggt acaaagtgt tagttagcc 73860
 aaagaagcac ataagtcaa taaagcatcc acattcccc cccaccacac acacacacac 73920
 acaacctct cgcacttggc atttcttac ttccagcagt ctctctattt caggtttgtg 73980
 gaaacgggtt ctccctggaa aagggtttcc cagctaggag gcggcccggc cccgactccc 74040
 cctctcccc accaccccc gtccccgcac gtccagcgt ccgagacca ccatttcca 74100

agcacaagaa caaggcgaca aggcccgctc aggggccaag aggagggcaa acgacgacaa 74160

 gcaaagccac aaaagcaacc gtccgggtct cttgtctttc ctggggggag gagcggcgcc 74220
 cgacagcggc ctcgcgccct ccctccctcc cgggccagcg ggaagatagg ggaatctcaa 74280
 gtcgctctgc tttctctctt cgcgcaactga cttttcccc cactttactg tttcttggac 74340
 gcctttcaag agttttgtgca accagtctgt ttagctgctt ttctgccatt ttcaaacgag 74400
 ggggtggtgtc cttttcagat gggaacgtgg tggcttaaaag tctggaaggg accccttcgc 74460
 ctcccgtcac cccgctgcag cgggcctctt cgcgcacaaa gtttcggcgt tccaaagttt 74520
 cccccggcgg ggtttcgggc tcggctctcc gctctctgag ctcccgcact tctccctctc 74580

 tgtgcgctca ggggtttctg tgcccctcac ttcactctca ggttccctct tgcggaggca 74640
 tcctcttccc acctagtccc gggcgaggga ggccctccgc tcccctgccc cacattggga 74700
 gacagacccc tcctctcttt cgagacttcc cgggcagtcc tcctctctg cgcgccccga 74760
 gcctccctc tccgcctcc atccggcgga ccccgaggaa gcccgcagcc cctcaggccc 74820
 gacaagatgg ggacagagac ggggtcagag ttgagcacag aggtaacgac gagaacaaaa 74880
 gcggggacac ggacggcgag caacagggca gggccggcgc ggtggcctgt cctctccccg 74940
 cgctgcctcc acggcgcccc cagccccggg ccgggcggga ctgcggcct ccaggggctc 75000

 gggcagcgcc cagcgggacc cacctgatcg gcagaagctg ggtgcgctcg gggatggccc 75060
 acacctcggc tcccgcccc ccggcggcgt cctcggctga gggaacagtg gcgcgcgcg 75120
 tgctctgag ctcggcaggg cgtgcccggg cggggtgtgc cgctgcgct ccggcccgc 75180
 ggccgctgtg tctctctcc ggggtggcggg caggggcgag aggaagccgg cgggcaactg 75240
 gcggcggcgc gcgagctccc cgctccacc ggcccgcggc tgtttgtgca gagcgggtcc 75300
 cccccagac acggccgcta ggagcccgag ggcgcgagtg cgcgagtgcc ggtgcgctg 75360
 tgtgtctggt ggccgggagg cgcagggggt gtttgtttca ttttcaactca ggcagaaaaa 75420

 agcctgaaac cagcaaaaa agaaaagaaa ttcctggtg aggggtggctg ggcctctttg 75480
 cttctccgg cctgcacgtg gtgggggtgg agggaccgg aggggtgggt ggggtctatc 75540
 acccagtact gcagggagg gccccggag 75569

 <210> 12
 <211> 1116
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <400> 12
 atgaatgtca aaggaagat ggttctgtca atgctgctt tctcaactgt aatggttgtg 60

ttttgggaat acatcaacag cccagaaggt tctttgttct ggatatacca gtcaaaaaac 120
 ccagaagttg gcagcagtgc tcagaggggc tggtggtttc cgagctggtt taacaatggg 180

 actcacagtt accacgaaga agaagacgct ataggcaacg aaaaggaaca aagaaaagaa 240
 gacaacagag gagagcttcc gctagtggac tggtttaatc ctgagaaacg cccagaggtc 300
 gtgaccataa ccagatggaa ggctccagtg gtatgggaag gcacttacia cagagccgtc 360
 ttagataatt attatgccaa acagaaaatt accgtgggct tgacggtttt tgctgtcggg 420
 agatacattg agcattactt ggaggagttc ttaatatctg caaatacata cttcatggtt 480
 ggccacaaag tcatctttta catcatggtg gatgatatct ccaggatgcc tttgatagag 540
 ctgggtcctc tgcgttcctt taaagtgttt gagatcaagt ccgagaagag gtggcaagac 600

 atcagcatga tgcgcatgaa gaccatcggg gagcacatcc tggcccatc cagcacgag 660
 gtggacttcc tcttctgcat ggacgtggat caggtcttcc aaaacaactt tggggtggag 720
 accctgggcc agtcggtggc tcagctacag gcctggtggt acaaggcaca tcttgacgag 780
 ttcacctacg agaggcggaa ggagtccgca gcctacattc cgtttggcca gggggatttt 840
 tattaccacg cagccatttt tgggggaaca cccactcagg ttctaacaat cactcaggag 900
 tgcttcaagg gaatcctcca ggacaaggaa aatgacatag aagccgagtg gcatgatgaa 960
 agccatctaa acaagtattt ccttctcaac aaaccacta aaatcttatc cccagaatac 1020

 tgctgggatt atcatatagg catgctctg gatattagga ttgtcaagat agcttggcag 1080
 aaaaaagagt ataatttgg tagaaataac atctga 1116

<210> 13

<211> 371

<212> PRT

<213> *Sus scrofa*

<400> 13

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

 35 40 45
 Arg Gly Trp Trp Phe Pro Ser Trp Phe Asn Asn Gly Thr His Ser Tyr
 50 55 60

305 310 315 320
 Ser His Leu Asn Lys Tyr Phe Leu Leu Asn Lys Pro Thr Lys Ile Leu
 325 330 335
 Ser Pro Glu Tyr Cys Trp Asp Tyr His Ile Gly Met Ser Val Asp Ile
 340 345 350
 Arg Ile Val Lys Ile Ala Trp Gln Lys Lys Glu Tyr Asn Leu Val Arg

 355 360 365
 Asn Asn Ile

 370

<210> 14

<211> 38453

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 14

ctaccagag cacatcagga aggacttcca gtcagggtgt gtaggggga gttttatttg 60
 aaaatgattc caaacctgt aagagataaa gtagaaaac atgttttga aacttccatg 120
 cctgtgtgat ttgccaaaat ctgttcagta cctggtactc agctttccct gaaagatagc 180
 gttttctgtac tgtttcagat gttcatttaa cttagcattt ttgatacaga atgcagtcct 240
 taaacatgac aattgtgtct tccttctatt tttctgtgac atgccttgct ttaaggaatt 300

 cttgtatgta aaaatataga atctgtacac aaaaacatta ggacctagta ttggtgagag 360
 ggcaagtaaa tgggttatat gttattttctg agaaggcgag ttggcttcct gaagatcagt 420
 ctggcagagt atagattatt ctaagaaatc attatgaatt taccctaaga aatttatcct 480
 aagaaatcat tatgaaagtg tgcaagacac acctacatat ttccttgcca aaacatcatt 540
 tcaaataatg aaaagttaga aacttacagg gtagatcaaa gactgttcag taatcatgca 600
 ggtgtacaga cgtatgtata gtattatccc attttcattt tttgaaaaag tgcttgtggt 660
 atatgtgctt gtaaacagaa aaagaaagat gaactagaca ccaaagtaca aattgctctc 720

 tggatggtgg gatcatttgt ggtttaactg ttttttgaat ttaaagttt ttttttttcc 780
 aaattttctg cggtagatct gtgttatttt tatgatcaga aaaatattta gtaaactaaa 840
 tctcatttta aaagcaaca agatatattg ggctatgact gcttccaag attcatcaca 900
 ggatcctttc acatttatga actttgctat caaacagta tatagaaaa tagtcttcag 960
 aatcaatagc ccagaagttt ccaagatgta atttttttta aaagaaaagt tatctttgaa 1020
 tctttctcac tcaaatttgc tccatttctt tttttccaga acagaagtca gctacgaact 1080

ctgttgaaaa tgaacaaaat gttttcattt tgctttacaa atgaaatggt ttccaaatgg 1140

aatgttttac agacattaaa atagttgagg ttggagtcc catcatgact cagtggttaa 1200

tgaacatgac taggatccat gaggatgtgt gttcgatccc tggcctcgtt cagtggttaa 1260

ggatccgggtg ttgcatgag ctgtgcttgt aggtcacaga cacggcttgg atctgacgtt 1320

gctatggcta tgacgtaggc tgggtggctac agctctgatt agactcctag ctggaacg 1380

tccatgatct gcaggtgtgg ccctagaaag acaaaaagac aaaaaaaaa acccaaaaac 1440

tgaggttgac ctgtgtgtcc caactactaga aataccaaag atattaatga ataaaaatg 1500

caaat tacag atgtaccagg attacattaa aaaaaaaaaac aaaacaaaac ccaggaatga 1560

taacctcccc tctcaacta taagggatgt tttattgaga aaaatacat ttcttgaaat 1620

gctgatatgc tcaaaaatag gcctgggggtg atacaactat gctgttacca agtgttacc 1680

tggagagtgg gtggagaaa gcaggaaca gggttttgtg ggaggtgtgg ggttatttcc 1740

tttttatttt atataattct acattcttta aatattttta aagcaatttc aagatattca 1800

aaaagaaatc tataaagaag aatgtcaag acaggcctgt gcgtgcaagc tcatggcaga 1860

agcgggtag gaggttgc tgcttcagac taaattctg accttttcag aggtcagtg 1920

gcatgaaag aatgcattct cccctcttgc tgattatttt gcaatacaa aatggcaaa 1980

tggggctttc cagcatttca gcacaatat tccaactaaa gccctaagga cctatacgg 2040

tttgctatga gaaacttac tggtttttga agctcaacca gggagaaact tggaggatca 2100

tcccctaac caactagttc accaaattca tgctcagagt tgggcaacat gggagatgaa 2160

tgtctccag gatcacaact ttgcatatc acccctcct cattcttctc atagtattc 2220

ttagtaattt tgcatgtct tcagataaat tctgaggagt ggagctgctg gatccaaaca 2280

cacctctcc ctctcataat gtctctcct tcctgtact ctaaactact tgtatacagg 2340

attgaagcac atgggcatga atgtccaaat ggtgactctt tgaaagtat ctctcctaac 2400

agatttgctt ttcaaggta acaagaaaa agctctaac ggtggaatct ccatggccat 2460

caactactga gggcacagtc agtcaactgac tctgcttata tagccctggc ctctctgca 2520

gcagcctagg gcacacacga caggcatttt cggacttaca gatgatggtt tatatcagga 2580

tcccctgaa gccgggtttg gaatcctatg tacaagtcat cccagagcag accattcttt 2640

accacgtgtc tgatgacatc aaccggctc cgaatctgaa acagaggagg aatcacgagt 2700

taggcgcaac ccagccagta gagagtgtca gtatggacc ctcgtgtccc ggagagaagc 2760

agctgcctgt aagggcagg atggaggaat caaggagaaa agcctactga agcagatctc 2820

acaggccgag ggggagaggg gccctgagt gcagcagaaa tcgagggatg gaaacaggaa 2880
 gtggatcagg agctgggggt gcagagtggc agagagtaca gacagagtgt gatggctggg 2940
 tatgaacccc caatatagct gtgtgacctt ggcaaccatt ctgtgcctca agttcctcat 3000
 ctatacagtg gaggtaatag aacattcctc ctggggctgt tgtgaggatt acctgagcca 3060
 gtgtacttaa aatactgaaa acaaggcctg ccacagagca agattacctt aattcgggtg 3120
 tcaagccct taccttcaaa gaatccaac tctgacaca ggatctgtt aatagtcaga 3180
 ggtgcacagg gttaggagac aagcagagat ggttttgagt ttcagcccag cacttactaa 3240

 tcatgtgacc ttaacctgac taagcctcgg tctcctctgt gactgtttgt agaaaaaaaa 3300
 aaagagataa ttcataaaaa aaaaaaaaaa aaagagcatg aagtagcatg aagggaagtc 3360
 actctaagat tggactggct tcaacatttt atcggtagcc atgttcatgt ttaccaggag 3420
 cttttcagta tctggcatca tatttttttt ttcttgagaa gtattgtgct aatgccagta 3480
 gaggaaactt taicataaat gacaggctat taaatgacat agaatgatca ggagtttggc 3540
 attagggtt tacttctttt tcgttcacca ttctataaa acaattacat ccaactgtgat 3600
 ctgagatcgc aacacaggtc aaaggcactc tcattttgcc agtagagatt tagaaacact 3660

 gcacagtttg tcaggctgag gactgcccag ctcaggggca gtatcaagat ctatttcctc 3720
 acagtggagg gaagatggcc tttcttgacc tttcaatata gaggagagca cgtggaagaa 3780
 ctaggggatg ttttgagcaa catttaggtt gtaaactggg aagggttgg agactcatta 3840
 ggtttaggga tggagaagga aagattgaag attaagcctt tgtttctagc ttggctcact 3900
 gctgggggta ggggaaagc atggatgttg ccaataatca agatggaaaa ggagaaagaa 3960
 cagttgtaag aggatttga acacgctgaa agtgagatac caaaggactt agacatccag 4020
 ggaatgatat ctctgggggg attagctcta catctaaagc tggacagtgt tggagagagg 4080

 tgggcaaagg ccgggcagga cctatggatt tttggagtct ttagcagaga agtggtgcca 4140
 gcagatgtgt tcaccagcc acagatttaa gaagaagagt gggttgagca cggaaccccg 4200
 ggaaaagaag agatttaggt ggtggctgga gaaagagata tcttggaaagg atgcagagga 4260
 agaagagtca ggaagtaag gagatgagga cttgtctctg ggctgagaaa ggacttctag 4320
 ttcaaatga tggaccgctc tcgtgcataa cccatgcaca tcttcagac tcaactgaag 4380
 tgttgacaaa acaactgtac tgggctgaac tgcctcagag aagaagaaat gaagtgagtc 4440
 actgacggca gtagatttgg actaactaat gtgaatctgg aaagctggca ggtaagaggt 4500

 gtctgaggaa cagggcagag gctgcagaat ccagagagt ctgtgggggg acattcagat 4560
 gcaggaggag gagaggttag tatcctggac gacagcaggg acacacagca caaacgatg 4620
 ccatgaaacc gtggaccctt tcctatgcc tcagcacggc tctgggcaa atgcattcag 4680

acagtgcact gaagaaatgg gatcaatfff gtaggaaaag tgtttgaatg agaccagggga 4740
 gtgtacttgt gatgccccag agcaaggacc tccccgtctc agtatfctagg ggtccctcag 4800
 cccaatagct gaacgctcaa ctacacagct taaactgatg accccttgtc caaatacaac 4860
 ctagatctta gttcattgcc tatagtcctt ttaaaaaaaaa atgaattagc tttccacatc 4920

 tataaatctg ggtattacat atgaaaaatc cagatfctctg agtfctcttag aaaattcaga 4980
 agtacagctg gagctcagta agggccactc ccttcccatc tggcattfctc tggccacatg 5040
 acacggfctc caccagctc cacccaatta tgagatctfct ctgtggfctc tttatgagca 5100
 cttgaggata tgaccctgct cttcaagtaa agcctgctgg ataaccactc caaacatata 5160
 cagaaagccc tactcagct tgaaaaggfct tttgtfcttg ttgtfctaga tatagattaa 5220
 tcccttaatt cttaaaagfct acctacagfct gaagaaagat cagcctggga taagcaacac 5280
 tgcatgcaac tagaagccaa aggagcaacg ccttccggfct tccatggaaa gtaacagcca 5340

 cccagcatca tgggctcagc caagctatc gcaagacca ggcaggaaaag tactccagfct 5400
 ttagctcagc tgcaaatfctt cttctcaga tcttaagca gaaggtfctc caaaggagga 5460
 aagcgaagaa agtgaagcca tggfctggfctc tggaaftggg tcaagatgct ctctggfctg 5520
 cagattggcg gcagaccag agaggagccc acccaatfctg gagcaggagg atggagaact 5580
 ccaggagcca tgcgtctaag gaagatggag actfctgtac tagaaaatat atfctatgagfct 5640
 ttgaaaggca atfctcagfct cctcctcaaaa agggaaatag agaaggctcc aggtagcaag 5700
 aaaagagctc ttccaagfctc cggcataacc tcttaaca aacctcaaca actagaaatc 5760

 tcacaaaatt cctgggcaat aaaagcactg agagtcaag taaggaccac catgtacgctg 5820
 acaggcatga tgctfctccc cagggtgtat caagtctgca agagagctgt ggctfctctt 5880
 atctacaga tgtattatca aaagctatgg aaaagfctact tactfctcaat gaaacatfctt 5940
 ataggaactc gtggtfcttaaa aaatfctcaaaa gattatggtt aacagataat ttagaagfctt 6000
 tataaatfctta aatfctgaaag taaaacagfct gctaaatca cagactctgg agatagactg 6060
 cgtgtggfctca aaccctgca ccatgattta cttgctataa gacctcggga aagtfctatfctta 6120
 atctctggfct taaatagfctc atfcttctta tctgtaaatg ggaagtacag taatatctgt 6180

 tcataaggfctg gctgctgtat taaatgactt aatattatg aagctgagct tggcaagagc 6240
 aagtfctatcat gtfctfctggfctg aacaaacca gacattatg atctfctfctt fctfctfctt 6300
 ttatfctfctta cagccgaatc tgtggcatat tctgggctgt ggaagfctfctt gggctaggag 6360
 atgaatcggga gctgcagfctt gtggcaacac cagatcctta accatcagag tgaggccagg 6420
 gatcaaaactc acatfctcat agagacaatg tcaggfctctt aaccagfctga ggcacaacag 6480
 gaactcctta tcagatgcat fctgctctaa atgagfctgctt cacacaggfct gtfctctgtgt 6540

gtgaaaacc aggatTTTT tTaaactcag aaagctggca gtggattatt ggtttcactg 6600

 aacttttggc ataggctttt cttcaacagc aagtgctaac ataccaatga tTaaaatgta 6660
 gtttaggaac acatctatta taggaagcta catttacacc tctacaatta agtcgccaca 6720
 cattcatgtg acacatgtaa tatgcttaaa ggtggactat atatcctcct aatttattta 6780
 gtgattcatt tatatagaat Taaaaattac aatgtatgct cacatatatc atgtcatttg 6840
 actgtcataa aaaaaactga taaggtggca agaagctcaa tagaatggaa aaaaacaacc 6900
 tttggacagg gattcaaagc ctcatattg gttatctgaa tcagtcgggg tgaggcacc 6960
 ttcttggctt tgaccttgg tccaaagccc tagttcttaa catcatgcct ctctgccgta 7020

 ggtgagggat ttgctcaaaa ttggagctca acaaaatag tgttggTTta tgttgactta 7080
 actcccttTc cagagccaca ctgggtttgt ttggggaagg agacaccact ggagagaagg 7140
 caaggagggc agagatcagt gcttgcaggt ctgagaacag cataagcagg ccagctgttt 7200
 ggaaggaagc aggtcaagaa gccagctctt gcaaatgact caaaaagaag caagtacgga 7260
 gTtaatagta atgtttcagt atcagagtat tggttgTaac aaatgtacc cagTaaagta 7320
 agatattaac aataattTgg agtTcccatt gtggcaaagc ggaaacgaat ccaactagga 7380
 accacagga tgcaggtTca atccctggcc ttgctcagtg ggtTaaaat ccagctgtga 7440

 gctttggTgt aggtcacaga cgtggcccag atcctgcatt gctgtggcta tggcacagac 7500
 tggcagctgt agctccagtt caaccctag actgggaacc tccatagcc acaggTgtgg 7560
 tcataaaaag caaaaaaaa tttatataTa tatataaaca ctactgtctg taatatcctt 7620
 gcaactttTc tGtaactcta aagtTgtTcc aaaataaaaa agtttattta ggaaggaagg 7680
 aagaaagggg cacttccact ggtattcctg cttacttct catatggatg ttcccggctt 7740
 ggtctttctt ttggaaagga Taaatccaga aagtcaacca aatagTcata tcctccagc 7800
 aaagggctga agtccctatc tgtctcaatc atctgtTcaa atgacaacat ggtaaaggga 7860

 agaagcatat caatctggcg gtcaaggtcc ttagaaaatt ctagaatgtg caagacccaa 7920
 gtgccctTaa atgatagcaa tgaagcagaa tTaaatacaaa aactgtctct cctctttgct 7980
 ctctcccact gcccacatccc tctaccatc cctctcctc cctcctctc ttctttcttg 8040
 aactgaattc aaatcctagc cttctacact agcaaaacca cttcataaca cTaaactTaa 8100
 Taaaatttat agagaaaatt atcattatct tagtaatgag atatcaaatt ggctaaaaaa 8160
 TaaTaaaatg tggactgttt ctcatcatca catagtagct aaatataaaa gagtatcatt 8220
 aggagtTccc gtcgtggcgc agtggtTaac gaatccgact aggaacctag aggtTgcggg 8280

ttcggtcctt gcccttgctc agtgggttaa cgatccggca ttgccgtgag ctgtggtgta 8340
 ggctgcagat gggcttggga tcccgtgttg ctgtggctct ggcgtgggcc ggtggctaaa 8400
 gctccgattc gacccttggc ctgggaacct ccatatgctg cagaagcggc ccaaagaaat 8460
 agcaaaaaga ccaaaaaaca aaaaaaattc ttccacctac taccctttta ttttatgaaa 8520
 ggaaagatgt tttcacacct caaaaataga aaggacctaa tcttggaaata atgacaattc 8580
 gtccaaagga aagagagtgt acatcttggg gaccatactc agatgtgtgc tcatacttat 8640
 ttcgttactg accagcaaaa actttgtcac agactgtcac tgacccccag gttgaatfff 8700

 aggattcatt gatfffaggg atggcaagtg ttgcctggta cccagtacta atgttcaggg 8760
 gttgaaatff aaacttggaa atagictffta ccttggaggt aactgatctt tgttcctaag 8820
 ggtatgaata ctgtgcattt cccgatgctt tcctaact ttgctctcca ggcacacatt 8880
 caggcactaa atataagtag gataaaatat aagtatggca gggattccca gaccatffta 8940
 ggctcctctt tctcttggca tcccgtgccc tgttgcactt tattttgctt ttgtggacat 9000
 cctcagtttc agtgaccagc ttataagctg aaccacttag ctggtagact ctgtgtgtct 9060
 atgtcagggc taacttaagt tctagatcta ggcttacttc ccagttgggt caattcagtc 9120

 cttaccagc tgcagtcctt accttacctg cttccaggct gctacaggac accagctctg 9180
 cagtggagcc acctgtctgt cccacaatff atffatfftt tattffttta tffttffgccc 9240
 tcttaaggcc acacctgcag catatggatg ttcccaggct aggggttggaa tccgagcttc 9300
 agctgccagc ctacgccaca gccacagcaa tgcaggatct gggctgcac tgcgacctac 9360
 atcacagctg acagcaacgc tggattctta acctactgag caaggccagg gatcgaacct 9420
 acatctcat ggatcctagc tgggtttggt aactgctgag ccatgaaggg aactccccgt 9480
 ttcacagttt atffttactta tffatffatff tffatffta tffttgctff ttgctatfftc 9540

 tffgggccc tcttgcggca tatggaggtt cccaggetag gggcttaatc ggagctgtag 9600
 ccgctggcct acgctagagc cacagcaacg cgggatccga gccgcgtctg caacctacac 9660
 cacagctcac ggcaacgccg gatcgttaac cactgagca agggcagggc ccgaaccgcc 9720
 aacctcatgg ttcttagtgc gattcgttaa cactgcgcc acgacgggaa ctccccggtt 9780
 tcacagttta aatagctgtc actgccataa ccaacacaac acaatacaac acccacaana 9840
 acccaanaa acaagaacc aagacagggt gatggaggaa aaagaatcct ccaanaagaaa 9900
 aacagagctg gatctacatt tcatccctta cttttcaac attcctaca tttcaanaa 9960

 aggattgfff cagcacatag tccaatacgc cctccgtctg acagtcagta aggctcaatg 10020
 aatgcttatt gagaaccaa ctggaatact aagaggtfff catatagctc tgtaataata 10080
 gaaaacanaa acaanaata acttcatagc ataccctgac caccaggtta taatcctta 10140

atccagccca agtgaagtat tcttttatcc aggatgagtg acgaaatatt tcatctccta 10200
 tagcagcatt caagatattc aaatatgggc caaaatccca ggaatccttg taaatcttag 10260
 tcccttctgg aggctctacg atgcccttgc ttaaagacac aaaggggaga gaacaatgaa 10320
 aaaagaaagc aacaaataag gaaggcagaa gtttgcactt ctacatcaac agtcaactgg 10380

 atgagcagct ctaaggctgc tcagatagat gatgcccagg ggtccacag atgtgcctca 10440
 gggaacattg aggagtaggg cccccccca gcctaaacca ggtcagctcc tgtaattgc 10500
 ttagtgtgat agctctccaa gtcagaatac atttaaagac gaagtctgga gttcccgttg 10560
 tggctcagag ggtgaagaac atgacatagt gttcataagg agacgggttc catccctggc 10620
 ctcatcagt gggttcagaa tctggtgtta cctcagctgc ggtgtatgtc acagatgcag 10680
 ctcagatccc accttgctgt ggctgtggtg tagaccaggc agctgcaact cccattcaac 10740
 ccctggcctg ggaacttcca tatgccgcag gtcctggccgc aaaaaagaaa aaaaaaaaaa 10800

 agataaagat ccatgtccgg ggaaaaaaaa agttggaata ccacggatgt ggaccctttg 10860
 ggctcaaata actaaattat gaaaatgttg aatataagtg gtcttactga ttttgtggac 10920
 atccgcttat tectgcctg cccccacctc cattagacta caagtatgat gaaagcagca 10980
 accatgacag tacacagaag ggtcccata aatatttgtt gtacatagga ataactctag 11040
 cctatctttg agctacacct agaattttgt gtctctcata tacagccctc ttattatact 11100
 aataatacca cagctgatag acagatgggc tgacaggaga cccagtcagc agtatggaca 11160
 agagtgtgct ctgacatccc tagagctgtc catccagtgt gaagatggat cactgcatgc 11220

 aaggtggaat cttgagtctt ggcaatagaa taggacgtga tctggagaaa ggaaatatga 11280
 ggagggaaat aggcatctgt gtagtaaaga tttggcaggt aatggtaggt ccctacattc 11340
 cacttctcca aacactgttg gcccaaagcc ggagatgcac tggttttggt gataaattat 11400
 gtgtcagatc ctaaaatgtc taacttctaa atgaatctca tctctgcttc tetaaatcct 11460
 tgctccatct cagccagcag cctcacttat ctctctctgg aaaaaagcac agtctcccag 11520
 ctggccccc tgactctagg agttcttccc caggacatgg tttttctaaa acacaatgca 11580
 gtaatattec ttctttgctt tategctttc tcaagctctc cttactcaca ggcaagttec 11640

 ttgcctcca ggcaaggctt tataaggact ttctgacct ggtccaacac ggcacccctg 11700
 tctcatcctt ttcttttacc ttcatctact gaaggggatg aatgacttca taaggaagg 11760
 acctttcac agctgtttcc cctgiactta gcatgatgcc caaaggagct caataaatca 11820
 tttctggaag aatggcatac atctatgcac ttattcaaag taattgtact cactaagagc 11880
 attgtaaate aactatattt caataaaaat attaaaaact caaagtatct gcaactacca 11940
 aacctatgac attattttca cccctttct ccagcatatc cctctgactg gaacctcaat 12000

ctcttaatca ctctattggt aaccttctcc tgacctctaa gacatagctc aaatgcctaa 12060

 gattggaggt tgagcattcc ctgtccacat ctctgttct ctctagccct ctcctacct 12120
 cacaaggcag agctgagcac tcagtctecc ggaatctctt ataactttgtc ttactactga 12180
 gaacctaaca tcaactctca ttaccagaa tgctttggtg tgacacaatg atgcatatgc 12240
 agattccagg gctctgcttc agatctactg aatcagaatc tcagggggtg gagcccagg 12300
 agctgcattt acccagtttc cttgggttac tctgacgctc actctagttt gcgaatttct 12360
 accataggat gcgtctgggg aactagagag ggataatgga gagagttagc caaatgccag 12420
 gtgccagact cttgaattcc ccaactaaaac gtgaaataat taaaatcttc tctcaccttg 12480

 aactagagaa tgaaaactgc ctttatccia gaggcactgg agagatccta tggaaattta 12540
 aacagggag ggaacgggaa gagttttgca cttaaaaatc atttctttgg cagcagtgca 12600
 gagttggagc ttcaaactt cttgcctaag atcccaggaa gaatatattt tacatcagga 12660
 ctctagggtt ccatatgcca agagtatctg tgaaccaga gtttctgaa ataactta 12720
 cccttgttat atgtgctcag gcaacatact cagggttgtt ctatacaatt ttgttctact 12780
 tctttttatt ttattttatt tttgtctttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 12840
 agggctgcac ttgcagcata tggaggctcc caggataggg gtctaattgg agctgatgct 12900

 gcaggectac gccagagcca cagcaatgcc ggatcagagc cacgtctgtg acttacaaaa 12960
 cagcccacag caatgccgga tccttaaccc actgaacaag gccagggatt gaaccgcaa 13020
 ccttatggtt cctagtcgga tttatctctg ctgtgccacg acgggaacgc ctatttcctt 13080
 tttctaagt ctagtgtga tgccattgat ttccctaacc atcaatgaat cgtgaccagc 13140
 agattgaaaa aggctggcat ggaggatgga tcagaggaca gcggggctgg gagcacagag 13200
 gcaagttagg ggccactgcc agaattctgg ttaaaaaaaaa attgtgagag gctgaatcaa 13260
 ggccacagca gaagaggctg gaggtgagtg atggattttt aagagatttg tgaaggagaa 13320

 ttgaccagat ttgagctgtg ggaagttagt aaaagggtat aatcagctga ctgtgtccca 13380
 gaccccagct ttgcaaaggt aaggccagga gaagggtgtg cttttggtaa ccgtgtgccc 13440
 tgatctcaa cagagtcaca gtccacttct aaataatggt gaggaatgat ggttccatcc 13500
 ggctcaagac aagtacttat aaaaatacag gtctggaaca tccacattaa tgtttctgaa 13560
 ctgtactccc agggcaccgt taattgttca aatggactgt ctggggattg gcgaggaggt 13620
 aatatttaca ctgataggaa cactaactct caggcttatt gctttctact tgctgaagac 13680
 aacttatttt tgagctgtaa taatggcct tcataaaaa aactttctca ctctttatcc 13740

tgaagtaagg ttctgagaca aggaaaacat ttgagtaatt atcttattta tttatttttt 13800
 tttcaaggcc acaccacag catatggaag ttcccaggct aagggtctaa tcagagctgg 13860
 agctgctggc ctatgccaca gccacagtaa cgtgggatct gagccgtgtc tgccacctac 13920
 accacagctc acggcaatgc cagatcctta acccactgag gggggccagg aatcgaacct 13980
 gcatcctcat cgatactagt cgggtttgtt attgctgagc cactacggga actcctaatt 14040
 attttatagg ataagaaaat tattatatag gactgtgaaa aaactcagtc tccccccac 14100
 cccagagtgg aaagatactt atttaatagt ttattttata cagtaagact cccactttaa 14160

agggtggtgt gtagatctta atgcatgaca agctcaggat gctagtcaag aaaaacttaa 14220
 tattcctaca aacagggacc tgccaagagg ccataggtat gccctttatt ttctcataaa 14280
 catgaaaaaa ttcagaaatc atttttgttc cctgtaaata ttcaagtcaa acctgtctgt 14340
 tgggtccttt agcatcctac ccagatcaag agtggctcca ggtcttgggg tccaggttac 14400
 cacctcagaa ttcttctga taagattgtt gagttcattt gggtcatttt tgatgtttgt 14460
 ttccttaata tacctgacaa ataagagcat tcccatgtaa ggcagtttat tttcagatga 14520
 cattcttatt tgaacaatga cagaattatt ttttatttct ttgcattcct acttcccaat 14580

ccttcttttc ttaccccagg aaaaataaag actatacttg agctaatgtc cctgactagg 14640
 gaagagctgt tagtcaaaga aggttgactc tatacttctg tttttagtat aagcatatag 14700
 tgtttggaat tgaagttaga tgtacaagac tattatacat aattggtaat agcacactct 14760
 tgtatttaat tttttttatt catactctct gttttcaggc tgcttgtaa aataagctcc 14820
 agaccctac taatcattct ttctcatttc atgttgtttc acagctaaat cactcattca 14880
 gcatatatta acitattgct aaacacgtta tataaaatat ccagccatac ttgtctgctg 14940
 ggtgggattc cacgaaatc ccagcaaagg ggcagtaaat tctgggttgt agtccttca 15000

ccagccgagc ctgtagttc aggagtcttct tcctttctgt tttaatgaat tgggctttcc 15060
 attcctctgg aatgacaggg tttggattag tcttctctgt tcagaaatca cagaaaaaca 15120
 aaagtcttag tagattagaa gtcttgcaag agataaaaat tgacagttga gtgatgcaga 15180
 agtagaaca agctccttgt cattagtggc tttattttgc aaagtgggtt actaggaaaa 15240
 tatcccaaac tagtcaaaga cattgaatcc cctctttgtt tacggcaatt catttggatc 15300
 caactgaaaa cacagggcag catgcatagt tgtacctgg gtgcatgcat attttaaggg 15360
 cactgtcgat taactctcta ctaacatggg catggctttg ttatttttgt ggaatataaa 15420

agtaaagtat gttcattaca ctctggagat gcacagtgg caagagcatg gatgttgag 15480
 tcagtcaaga tcaaaatgca gctccaccac ttcaattctt taagtctgtt tttctcctct 15540
 gttgaatgga atcatgatgc ctacctcac tgttgttcat ttgttcgttt gctcattctt 15600

tcatttgatc gatatttatt gagcacctac tatgtgccag acgtagtctt aggcaactgag 15660
aatacagtgg cgagcaagat aaagcaggtc cctgctctca tggagcattc attctagtga 15720
aagaagcaaa taatgaataa gtaaataagt tcatttcaaa gagtgatgag ctaggaagaa 15780
aataaaacag agccaccaaa tagagagtgg ctggggttaag gatgaggacg ggtgggatgg 15840

aagggcataat tagaagggta gttagtgaag atgacatctg gaatcataga ccatagacac 15900
agacacagaa gagaagttgc tgaccacgtg gtggctcaggg gcaatagcac tetaagcagt 15960
agaaatagca cacacaaga cccagggcat ggagctacat ggtgtactga gtctgaggaa 16020
cgaaaaacaa gccagtatgg acttatgctt gtcaagcaat gggggtatgg gcaataaagg 16080
aaattgagaa attaggcagg gccagagca tgtatggtac catgtcaggt actccttcta 16140
ccattactgt tatgaaaatt tgataaacac aaacaaggat acaggggaaa aatgttacc 16200
tataagctag gtgtaaccac tatgaacatg ttagtatatt acagaccttt taaaatgtat 16260

gtgcatgtgc acatactcac acacatacac atactcacat aagaactgaa ttatgctacc 16320
accttttagt aggtatgttt tgcctcccta gtcacactgt taaccccata aggacagcac 16380
cttccctcat ctctcacatg gtgatgcatt ctgggaggca atgaaatcag acttacagaa 16440
aaaaggaagg aactggacag gttttcttct tattgcaagt agggcatttt tgacacatta 16500
ctaaacagag attacttact aaaaacatta atttattaag cagacatata ttgaacactt 16560
acaatgatag tactgagcaa aggtatgaaa aaaatatacc acttaacat cctcccac 16620
ccagccccag aaccaccctt agacacagag cagaagagct tctgccttgg tccccacatt 16680

ttttctagct ttgagatata actgacatct agtattacat aactttaagg tgtacaacat 16740
ggtgatttca tgacatgcat gtatggctaa atgatgacca caataaagtt agttaacacc 16800
gccatcacct cacataatta ccatttctgt ttgtgtgcac gtgtgtgtgt gtggtgtgtg 16860
tgtgtggtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt ggttagaaca tgtaagatct 16920
actctcagca acttccaagt atatagtaca atatgctatc tatagtggcc atgctgttta 16980
ttatacccct agaatttatt catcttgtaa ctggaagttt atactctttg accactattt 17040
tccctaccac ccccccaacc tctcgtaatc ccacacttta gaggggcttc cttagcctca 17100

tccctcccc gtatgagctt tccacgaggt caagggtatg tatccccctc aggctgcccc 17160
cactctgttc tgaaccacat acaaagagca cttaagcctg gattaccaat gtcagactct 17220
ttctgatcag ctctatgttc tatgicagga atccatttga tccaaattat tcttgatttt 17280
tcctgagatt ctcctagtc tccttagtgt ttcattgctcc atcagcatat tctcagctgg 17340
aaactttagt ctatatttgt gacttgcaag tatgatttcc caataagatt gcacacctct 17400
tgtgaggaag aaccatgtcc taattatctt tgtattgatt cacacagcat ttagcaaagt 17460

gccatgccaa ctcttggca tcattttgat ataaagaatt accagtaaat tttccaccac 17520

 tgaaagtcac tggaaagcct gaagctctc cagcaaatc actcatcatt aatgcaacct 17580
 tcataggcag ccttctcca ttgggtctgg tgcaatecac tgtattgagt attttatgac 17640
 ctgtgggaaa acaaaatggc atcggactca aggtgaaatc ttgaacacca tagtttgaat 17700
 tctcaggcca acagtcttc atgtaagtct atataatctg cctcattcaa ttatcgaaga 17760
 attgctcaca tccaaggaaa agagagagta agatttgaat atttatactc ttgagtgaca 17820
 cttttgaac tttcaaggaa ataaattcat tctgtctgat tcagtggtt ctgaatgagg 17880
 acacttagcc tgattccact ccaggatcat aaacagacta ctttccttag caaactatat 17940

 tcaaaggtta agctcaaagg atgcagagga aagtaatcag atcaacacaa ctcttcaac 18000
 cttttggaaa ttcttttcca tgattattgg ggtaaaagtgt atgattccat aacataataa 18060
 tattcaagat gaaagtaaaa catttattca ataatgtcag ttttaaggaa attacaatag 18120
 gtgaaatata ggatattttt atctgttgc ttcaaaaaaa acctttgcac ctgtcacggc 18180
 atagagtaca ttactaattg attctctgta agatttatg aatgacagtc cattttccta 18240
 agacagagat agaatafact gtactctatg gaaaatgaag agggaagaaa cagatgaaca 18300
 taggatgatg ttttggataa ctattattat ctttctacc aagagcaatt ttcattgctg 18360

 atgagggtaa gaaaatacct ttgtattcca caataatgca agtgtccatc tcaggatgaa 18420
 cgccatccat caagatcatg aatcgaagat ttttgtctac ctggaattca acaataaaac 18480
 caacaacggt ttacatctat tttgctttta attcaatatt tgaagaaact gtctctctt 18540
 ctggaaagaa atcccccttt ttcagaactg gatttgitat ccatcagagt cataccatgg 18600
 ataattggag aggaagacca tcttatttca gctcaaatag agatttacac aggacatgt 18660
 acagaaaaag taggccattg tttctttagt cttaaaattt ctatctcgcc tcaaatttat 18720
 ccagaaagg ataaccceaaa catgtggaaa gaacacagac ctgctgcat attccaatg 18780

 gcactacatt gatattagtc aactggacgc cactctgatt cagattccaa aatacaggtc 18840
 tttccgtgtt gccaacataa atgggaacat ctggtcttct ctcagcaagc ttcttcagtg 18900
 ttgggtaact aggttcagaa agatatacag gttgaaagg gaaaaaatag aataatctag 18960
 tataagagag agtgtgatcc ttacaccaac acgttgaccg agaagcaagg aactgaaaa 19020
 ctagactctc cccagatcc aaaagaagag ctcttctc aaggtgact ataacagtga 19080
 ggaggatttc ctgggagagt cctctttatt gttagaacat cccatatacc acggcatgta 19140
 tatcaacca ggtgtgcaaa ttccgtctc cacactgatg ctgctttgtg caaggtagt 19200

tctaacagaa agtiacagagt ggagaagtta cgccaaagag gtttctggtt tcatcttgat 19260
 tttccttttt tttctcattc ctcagtgacag ctcctccca gtgagagaaa ggtctcggcc 19320
 atatatctaa gagaacggat gggtgccac cctggggcag tttttcaaac ttcgaaggtt 19380
 gatagccaca catggtatac agaatgaact ccttgtcctt aaagagagtt agtcactaac 19440
 taagcaagac aataaagttt agcacagagg aaaatgacat ttacctcttg tagcaatccc 19500
 aagtcagtac acaatgaacc atccaagcat ttttgagtac ttacataagt tgccaacttt 19560
 catttattag aattttattac ataaaaggat tatatactac tgtgtgggtg gcaaaacatg 19620

aacaataaac aaataaatgg ctctgtaggt atatttcaat catagtgtta cacactttca 19680
 catgttattg taittgattc tcaacaaaag accctttcat cttttagtg gcttttaata 19740
 aatgaggaaa cacactcaga aatatatgac taacaaatag taaattggta ttcaaatca 19800
 ggctttctga tctaaactt ggtgtcttct ctattgaaag gaaattctgg agttcctggt 19860
 ctggctcagt gggtaagga cccgacgttg tctctataag gatgcaagtt ccatccctgg 19920
 cttcactcag tggatctggc gttgcctga gctgcagcat aggttgcaga tgcagctcgg 19980
 atctgctggt actacggctg taatgtaggg tggcagctgc agcttagatt caaccctag 20040

cctgggaact tcatatggt gcaggtgcaa ctgtaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 20100
 aggcaattcc aactctaag aatgtgctat caggtttaag aatcatattt gtacatagac 20160
 tataatgtct ggtgatatag gatatttact cataagaaaa atataaaca aatcagcata 20220
 tcagcactta ttaaccatac taatattcaa gttccaaaac tatatttaat atgtagaatc 20280
 cagaggggga aatcattag gttttcttct ctaaaaaca gggattcaaa aaaaaatcaa 20340
 ggattctttg aacatgtctt taatctctgg gttaacatct aatcttcca ctttaagggt 20400
 ctttgggagt taggataaat gattcaca tggatgtatt ttaatttgatg atttttaaat 20460

tattgacaat tcttctggt gtctattaat aacactatta taatactcat atatttcat 20520
 aataaaatca catttcttg actaaagaca gttttctaaa gcatgctggc cccctcccc 20580
 tttgttttg tgaaccaata aggcatatt cagtaaataa aggtcagaca agagcaatgg 20640
 agataaatga ctctgggttt tattagtga gcaggtaaga gtcaaaaaac tcagggtcaa 20700
 ttctgtcaag gaaataaact caaaggagtg aaaactgcaa ggcttggtaa cttttcagcc 20760
 ataagctatc tgcaatacac tacccaacta aagcattgtg atactacagt tgagaagtgg 20820
 ctttttaatg cctggcaact ttgccacac aagcccctga aatcaaaatg aaattggttt 20880

tcaggacagt ggttgggaaa tgaccagact gaatgccata aaaagttctt atcctcacta 20940
 aatgtagta tactcccata gaatatctct tgcaggaca atggcaatag catcttgtga 21000
 caggcactat aaagcaatcg cctccttacc ttgacactgt tctctctaag caagctgtac 21060

aaattgacta ccacacaaca tagttattac acaatgcatg aactcagggc tctcataatc 21120
 ctgaaattac aagtttggtt ccagaacctc ctgtgggaca aagatcatcat gtagtagaca 21180
 agtagatfff taatcgtagc acaatactcc agtgggtggg attcggtttt taagtgtgtt 21240
 acaggaattt tgttactaaa gctgttaatt acttaagttt ttaaaccctt tccttaaaaa 21300

 gcgagagaac acacctgtgc cttcgagatc tcatggactt tcaatagaaa aatccagggg 21360
 ccagtcaacc acaaaacaat gtattttccc taacctatga cactactatc aaagtatatc 21420
 cttcatgtga acttgtcatg taaagtcaca ggaaaaaaaa ataaagtga aattgcttca 21480
 ttttagaaca ccatgggcac tgcctgggat tggcaacctg gcagtagcaa tacaaatttc 21540
 tcaataagga tgaacacata ggacctgtg atgaagccag ggggttggga ataggagcat 21600
 tcacaaatat ttgtaacagt ccattcaca atatttggg ttttgtcaa tgaagtcc 21660
 tctttctccc tctatttga tgcctggat tcaggaagtt tccgtttcta tccttagtat 21720

 catatggctc tggtttact gaaggatgtg gtggactcag ggttcaaaag ttgagagctc 21780
 agtgttgtcg aaatgtaca gatcaggagt tggcaaaaca cagcgacctg ctgctgaatg 21840
 ctaggaaggg cttttacctt ttttaaaagg gttgaaaggg aatcaaaag gcaatcatgt 21900
 ttggtgacac aggaaactgt ttgtgatatt cacacgtcat tgcctataaa gctgaaggca 21960
 atcaggctcc ttaggaccga ctatggctgc ttttgtgcta taatagtaga gtttaagtagt 22020
 tgcaatgcca accatatgct ttgtaaaact ccaaacagtt tacactctgg tccttttag 22080
 aaaatgtgtg ctgattccca ccataaatgt taaactaaaa aaggaagtca actttgatga 22140

 tccttaaaact cagagtttta ccaactagcc tgagggtagg acgtgagagg gtccagggtt 22200
 attaacccca tgctccttc cacaatagct cttctcacat cccaatggta taaaacagga 22260
 aggcacttta aaaaggaggc tatgcatgtt gctatggcag tggcgtagcc cggggctac 22320
 agctctgatt cgaccctag cctgggaacc tccatatgcc acagttcag cctgaaaag 22380
 acaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagtttta aaaaaagagg ctatgcaaat gcaagcattt 22440
 atctgaatta gttctctttt taccagcca agcgaatcta cctcagaatg agcagtgatt 22500
 acaaaaaaag ctgaaaacca acagtgtttt tattgcagca ttttcttcgg agttgagggc 22560

 tcacccttcc ttacctcagg tggctctgagt gcatgtgact gatgtaaatt aaatctgcgc 22620
 ggctcagcct ctccagccaa tcagatggag gctcgttag taaccacat cctcgcgcaa 22680
 aagcaggacc gattaaccaa ggatcgaaca ccatacctt gtctcccagc ttgaggtcca 22740
 tgcaggcgtg agtaaggtac gtgatctgtt ggaagacagt gagattcaga tgatcggatc 22800
 attaccagcc agaaaaagga actgggctgg ttagcagaca agccacatgg gggacctttg 22860
 ctctaagca tgttcaatga cacaggactc aagaaagaca cagcaggagc atttccgtag 22920

aacacaattc ccagcacagg cactacttta ttagaacaga aatgctcatg gtgggtttta 22980

ggggtcaaac cagttgattt acccaactca aatcacctcc aaggtattta attatgctct 23040
gtaccacaga atatcttttg ttaccagtct tttagaacac aatttacaag gaaagggagt 23100
tacagatggt atggcagacc tctggggatt taaatggtag ggtggctgtg aataggtata 23160
agaatgactg gttccagtgg gtggacacag tcatgcagcc tggctgcaact ggcttctaag 23220
gctttctcac ctaaattact tgcggactca ctcaggatgt caaggtcctt tgagaagggt 23280
gaaaaacaat gacttagaga caggcagaga ctacaggatt ctaaatacaac gccttactcc 23340
cttcccatag tctggcacgt ccacaggaaa aatgaaaaca ccaaggagca gagataaggt 23400

cacagaaatc caaatgtgaa aagccagcaa agaaggtagg gagaggtcaa gaaatacaat 23460
gcaggtgatt gtgcctcttc tgggtagggt cccatttctc tcctcaaaaa agtaagagcc 23520
catttttaca agcttcccga atactccaga aaaattaatt tttggttgtt tacctctccc 23580
aaactaccaa agtgttttct ctggaggaaa ttctctctct ctctcttttt tttttttttt 23640
ttagggccat acctgcggca tatggagggt ccaggctag gggccaatc tgagctgtag 23700
ccgccagcct acgccacagc cacagcaatg ccagattctt aaccactga gtgaggccag 23760
ggctcgaacc cctgtcccca tggatactag ttgggttcgt taaccactga gcaacaacag 23820

gaaccccga aatttctttt aaaagtggaa aaatgcacag aaaagttgt aaagatctta 23880
gggcaatgtg cagaacatg tagctggcca ttttatctga cagtgatctg gtagcaaggg 23940
cagtttctga acttctccc atagctgtgc atgactctcc tttgggacct ctgctaaaag 24000
atttttttt taatctagat atatttctt gtaatccttg ccaagttcct gaggttctta 24060
aataatgtgc tcaagaattt agaataggga gttccctggt ggtctagtgg ctaggacttg 24120
gtgctttcac cactgcggct caggttcagt gcctggctctg ggagctgaga tccacatcaa 24180
gccactgctc accatggaaa aagaaaaaaaa aaaagacttc agaataactt tattatatgt 24240

cctaactagc cacttccaag aatactcaag gtaatataag atgtaaaaa aaaaaaaaaa 24300
atatatatat atatatatat aaattgatat gttagcttta tttgtgtttt taagaatatt 24360
ataattaac atttcttac ctgcacttcc ccaaaagcca aatcttcagg agatctgggt 24420
tctgaatccc acgggttagg aggatttagt tctagaagca aaactccatt ttcttcatcc 24480
ttttctacaa ctagaagcaa aggtggacaa atctggataa tcaaccaaaa aatgacttt 24540
taaaaagcat cgtaagaca gaaatgcatg gctcaagtac atggagtaga caaatcaaag 24600
caaatcaaa ataaaaggca acgctcattt gggtaagca acatctgcag agatgagggc 24660

tgaagaccaa tactgttcat ctctgtattc acattccacg taaggaactc atgagatcgc 24720
 agatgtgtca gagacacagg cacaccacca ccaacttcat tacaatcaa tgaatgattg 24780
 atagagatga gttcaagggt ctgtggaagt gtctcgggaag gaaaaccttg tttggttga 24840
 agagtcaaag ctgatttcaa ataggaggta atcctccagc tgaacttgaa agacaaagta 24900
 tttgggggct gacaaaagag atgtgatgat gggatatctc ttttgataa aagataaaaag 24960
 gacaacataa aagataaaaag aacagcatgt gcaaaggcat ggaggcatgg gagagctgga 25020
 tgttcacaaa tgactggaat tttatgacca aggagaatgg tgtctgaacc aggtgggaga 25080

 gacaggtagg tcagagtggg tcatgaagga ccctagattc ccaactaagg aggcgtctgg 25140
 atttcatcct gtggcaatga ggggtcaatg aagaatttta agcaattgtg gcaggcatgc 25200
 tgggtgcttg cgcaaacct attctctcct tctcccttac tattagcatc ctaattgtgt 25260
 gatggtacac ctatttaaag atttccagc ccctggcag ttatgagtgg ctatgtagac 25320
 ctagcactat gtgcagttta catagtcttg gcgggtgaga cgtaagcaga cgtctacttc 25380
 agaagtctca cgggacttgc aggaacacat ttatttccc gacaaagagg gacaactcaa 25440
 gagaccagca ctgtctccc ttcctccctt catatttccc cctcttgtgt ggaatttgac 25500

 tgccatgctt ggaggagcac aagccatctt gagatgctga agaatagagc cagacactga 25560
 ggatagaaca ggaggtgata gggaatttgg ctcttgata aacacagaac aaccataatg 25620
 cccaggatta ctgcttggg atctaagaaa aacaacctcc tataatgattg agcaactttt 25680
 gcctggtttt tctattgac tggctgaaag caatacctaa gtgctatagc aaggggagaat 25740
 taaaatcaga acttaatttt agaaagacc gctgtgaggc acatggagag gatcaattgg 25800
 agggaggcaa gaccatgtt gagagtctc tctgttgttc tggaaggcta tcagcaaacc 25860
 actaatggac atgtgcttgg gagacagatg gcctgtttct agccctcact ctcccactta 25920

 atagcttatt agctagagga ccttgagcaa cttatttgac ttctccagt tttttatctc 25980
 taacctggc tatctcaca cacagttaat cctattactg ccagcaattt tattcattac 26040
 taaatgaaag cagatgaggt cccaagccaa agcaaacctt gtggaaatgg cattgccgcc 26100
 ctgccctcaa agacgagcac tttctactt tattcaaagg acattaaaa atgttttgtg 26160
 ggagtcca ctglagtga gtgggttaag aatccaactg caatggctcg gtagctgtg 26220
 gaaatgcagg tttgatccct agccgggcac agtgggttaa aggatccagc attgccacag 26280
 ctgcagtga gggcacagct gcaacttga gcctggattc aaccctggc ccagaaactt 26340

 tcatatgctg tgggcatggc ctttaaaaa atgttttct tacattttcc aaatgaatat 26400
 taattatact cactttaaga caactgctag tggaagaac tgaagtaaaa attaccgta 26460
 aaatgaaaaa tggcacaat gaaactttcc ccagaaaaga aaatcatgga catggagaac 26520

agacttgtgg ttgccaagag ggaggaggag ggagtgggat ggactgggag tttggggtta 26580
 atagagcaaa ctattgcatt tagggagttc ccatcgtggc tcagtgggta atgaatccga 26640
 ctaggaacca tgaggttgcc ggtttgatct ctggcctcac tcagtgggtt aaggatccgg 26700
 tgttgccgtg agctttggtg taggttgcag atgaggcttg gatccccagt tgctgtggct 26760

 gtgggttagg ctggcagctg cagcttcaat ttgacccta gcctgggaac ctacctatgc 26820
 caagggtgag gccccagaaa agacaaaaaa aaaaaaaaaa aagacaaaaa aacccccaaa 26880
 cacatataca atagatgcaa actattgcat ttggaatgga aaagcaatga gaccctgctg 26940
 aatagcagag ggactatata tagtcacttg tgatggatgc atattatctg catcctgggc 27000
 tgcaatttcc tgatctgca aataggatta tgatacatac tttgcagagt tgtttaggg 27060
 attaagtgat ataataaatc ctaaagtgtc actatgccta gcacagagaa ggcacgtaat 27120
 aatgatagt attattatgg caattatttc accctcaagg aataaagaat taaaaaggag 27180

 gttcaagact gaacaaacag gagttactat catggctcag tggttaacga aactgactgg 27240
 aaactcaggt tcgatccctg gccccgtca gtgggttaag gatccggcat tgccacgaac 27300
 tgtcatataa gttggacccc gctttgctgc agttgttgg taggctggca gctgtagctc 27360
 caatttgacc tctagcctgg gaacctccat atgctgtggg tgcagcctta aaaagacaag 27420
 agacaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ccacaaagat tcaagaaaca aaattatag 27480
 ctagcacata accagttcaa aaatacaagg aattgggaat tccattgtg gctcagcaga 27540
 aacgaatctg actagtgccc atgaggtcca tgaggagaca gattcgatct ctggcattgc 27600

 tcagtgggtt aacaatctgg cattaccaag agctgtggtt aagtcacaga tgcagcttgg 27660
 atcccatggt gctgtggctg tggagtaggc tggcagctgt agctccagtt ggaccctag 27720
 cctggaactt ccatatgcca caggtgcagc ctaaaaagca aaacaaaaca aaacaaaca 27780
 acaaaaacce aaaaaaacg accaacaac aacaacaaa atccaagga attacaggag 27840
 actttcagaa aactacatcg atatccatgc ttaaggattt tccttctta gaagtgttct 27900
 ttttaagaa aagcaggaaa aactgagtct gcagttctta actattattt caaagccaat 27960
 accataaaag ttttatgcc ccttgctcaa agataaatg catttatgca ctgaagaaaa 28020

 tcatgacatc tgccaactgc ctgcatcttt atagaatgtg gtatccttac tttgaccaca 28080
 taaactaatg acatctaagt tatttggatt atgacttaat atttaaccag aagaacaaac 28140
 aatggaatt cattaaaatt ttaatatagg aggaataatg aagaggaatt ataataaaaa 28200
 catattagaa aactataata attaaatcat agataattgg cataaggacg aagagaggat 28260
 cctaattaaa taacagttta atatagtcta agagaaggac cataaattag tggaagagga 28320
 agggctgcct gatcacagt gctgtgcaat ggtagttaa gtattccagg tgcttaaga 28380

cacaaagaaa agcaaccaag tgcttaaaaa gtatgaaaaa aatggcatat cacagggggg 28440

acttctaagt ttaatagcaa tggaaataat tccaatggaa aatcttagta gatagaaaag 28500

taaaatgaaa aatttctacc acctaagaaa atgggcaaac aacttggaa tatataagca 28560

tcgtatttga aaaacaagta taatttaaaa caatgatgct atttttggtt caaatgagga 28620

acgtttgaaa aactagaatg ccctgagctg ataaggaatg aggagaaaag gcaggtgat 28680

taagtagtta atgggaacaa aaattggttg ggttctaaaa aaatggatta taatgcaata 28740

cacattaaag aatgggtaaa tgaatagtgg actcattcat tcatttagga cctcaagtta 28800

agaggattat gttaaccata tttctcagtt catgacacat tatattcagt ccaggcagag 28860

ctacttactt acicccctta tctttgtttt ctactcttct ttactctcct ccctgtagg 28920

caaccatttg aaagtcatg caaaatattt actacattgt atgtgtgcat ctttaatttt 28980

tataaatggt attgggttcc caggtgtttt ctactctttt ttcattcaaa tctatgtttc 29040

taagatacat tcatgttgcc atgtggacat ctcatctcta actggagttt cacataccct 29100

ggtgccacat tttattgatt catgctcca ggggtggacc catagattct gccacaacag 29160

gatttctttg gtacataaac aggctgtggga ttgatgggcc acagtgtatt cataaacctg 29220

ctctgcctaa cactgtcag attactttcc cacatgactg caccggccat actcccacca 29280

caggcatgac gatttttata tcccttatcc ctgacatttg atatcacctt tgtttctaac 29340

tttttatcag tcaaaaagat gtaaagtaaa gcacctcatt gcttcagtct gtagttttct 29400

aataattaat aggtttgagc atattttcat gtgcttattg acttttgag atttttcttt 29460

tgtaaaatgc tagttcatat cctttcttaa tttttgtatt ttcttaattt ttatattggg 29520

tttctatct tttcttgtc gatttgcatt acttctcct ataagctgga taatattccc 29580

tcattggttg taaatattgc aaaataatca ctcaactat catagtttct ttaactttgt 29640

ccatggggtc ttccagttca tagaaatctg tagtgtatcg atgatattt attcactagg 29700

tttgtgtata tigtgtttc tttttcttt ctttttccc tttgggctgt acttttgaag 29760

tattgtttga aaagtcaaga agtatcagta atctctaggt cacaaaaata gtctacattt 29820

cttccattac tttcatagtc ttaccttctt catttgagct atcagtccat gtagagccca 29880

tctttatgtt aaagtatgag gtgttaaaaa aaatggcgcg gagttcccgt cgtggcacag 29940

tggttaacaa atccgactag gaaccatgag gttgcggggt cgatccctgg cettgctcag 30000

tgggttaacg atccggcgtt gccctgagct gtggtgtagg ttgcagacac ggctcggatc 30060

cagcgttgcg gtggctctgg cgtaggccgg tggtacagc tccaattcga cccctagcct 30120

gggaacctcc atatgctgtg agagcggccc aagaaaatgg caaaaagcca aaaaaaaaa 30180
 aaaaaaaaa aatggcgcaa agcatgagtt agtcatatcc ttttgccagt aattcatttg 30240
 tctcacagaa acaactccaa acacaaagca gctcttacgc acaatgatca cagtttcggt 30300
 ttgatggaaa aaaaaaatta tgaacagtct aaatttcaac aacagaaaaa tggctaaata 30360
 aatcatgtaa gttaatatTT aatgtaacaa tactttataa ttgtgtatat atggaatctg 30420
 acctaacatg actactataa taattttaac aagacaaaaa acaggataaa aaaagtaata 30480
 tataaaataa ttacaattga ctggaacaac tagatagaag atgaacaagg aaatagaaga 30540

 ctggaacagc actataaact aactagacct aacagacaaa aaaagcacat tccaccagca 30600
 gcagaataca cattcttctc aagtacattt ggaatatctt ccagcataaa ctatgttata 30660
 taaacgtttc aataaatttt aaaagatcag tcatacaaag tatgttctct gaccacaatg 30720
 aatgaaatt agataactaa aagagaagaa agttggaaaa ttcacaaata tgtggaatt 30780
 aaacaacata ctctaaata caaacagttt aggaaagaaa tcacaacaga aattacaaaa 30840
 tgctttgata caaatacaaa taaaacata acatgctgaa acatagaatg cagctaaaac 30900
 aatgcagtgc atagaaggaa atttatatct gtacacacct ataataaaaa gaaagatctc 30960

 aaataaaaa actaaacttc caccttaaga aattagaaaa agaagatcaa actaacaca 31020
 aagcaaacag aaggaaggaa ataagaaaa aaattagagc taaatggaat ttagaccggg 31080
 aaaacaagag aaaaatcaatg aagataaatg tttgtttttt gagggagttc tcgtcatggt 31140
 gcttcagaaa tgaatccgac taggaacctg aggttgcagg tgtgatccct ggccgagctg 31200
 tgggttaggt cacagatgca gcttggatct ggcattgcta tggttgtggt ataggccagc 31260
 agctgtagct ccgattagac ctctagcctg agaacttcca tatgcctcag gtgcagcctt 31320
 aaaaagcaaa aaaaaaaccc aaaaaacaaa caaaacaaaa aagttagtta ttgaaaaga 31380

 ttaatacaat tacaacctt tagctaaact gaccaagaaa aaagagaaaa gacccaaatt 31440
 actacagcca ggaatataaa gggggatatt actatcaatc taaataatcc aatgaaatg 31500
 gagaaagtcc taggaagaaa caaatgaaca aaactgactc aagaagaact agaacgtctg 31560
 aggagcagac ccataacaaa ttaaagagat ttaattagta atcaaaaaac tttcacaaa 31620
 gattagccat ggcccagatg gcttactgg tgaatctgac caaatgttta aagaagaatc 31680
 aataccaata tacttcacaa actcttccaa taaatagaaa aggaggaac acttctcaat 31740
 tcattctatg agagcagtaa ttattactct gatccccaaa ccagacaaag atatcacaca 31800

 aagagaaaac tacagaccaa tattccttat gaatatggac atagaatcc ttaattgaat 31860
 attagcaaat ataatttagc actataaaaa agaattatga ccatgagcaa gtggggttta 31920
 tgctagcttg attcaatata ggaacatcca tggagacagt aagtagatta gtggttgcca 31980

ggggctgagg gaagaaggga atggactgct aatagttaga aggtttcttt ggggatgat 32040
 gtgaatgacc tggaaattata tagtgatagt aatagcacia catgtgaaaa tactaaaaac 32100
 cattgagtca aacactctaa aagggtaaat tttatggtac ctgaattgta ttccaataaa 32160
 aggagaagga ggaagaagag gaggcagggg agaggcgggg aaggggacca aggtgacaac 32220

 tggcagatac caaaacactg atggaatgt aggtgagagt cttcttctt ctactttct 32280
 aacatctacc tttttaatg atgaccatac aatgttattt atttaacaat aaaaccaaat 32340
 aatctcagct cacatgggat tgagccatcc ttttcttct tgggatgtgg tatgaaatca 32400
 ctacagtatt ggtagcactg tactgaaaag tgggttctgt taacaaaatt ttctactctc 32460
 acaacattac ctiactggag cagaggctga aaactgcagt gggcttctgt atttccagtc 32520
 ctccactgac ctiactgaca actctggccc tgccttcac ctgccgtggc agtgaacatc 32580
 aacgctttgc atcatttctt ggccctcagc tttttccag tttaccaac tttctgctgg 32640

 gtgggaaatc cctcttctt gctccacagg acccagtcac aaggcatatg gcagactatt 32700
 tgagtcatac atatacaagc aatcattac tctgtactct gtcgtaacac gttctgaaca 32760
 tttaacagat gttctttcaa caaccagta aatcactac taccaatatt atcteccatt 32820
 gaggaaacta aagaacagag actaacccac ctaaagtcac ttaattgcat gtttgagcat 32880
 caggatatga acccagccta gtgagcccca ttcactctta accattttgc taaaaggctc 32940
 cactataggt cttatecaaa agacttagct cccttaagga gctataagtt tctgggttac 33000
 atactcataa agtagatggt caattgtcct ctacactaca caaacagttt aagacagtca 33060

 aacttttgc tcttactct ttttttttt aatcagatga attaaatagt atttgtacag 33120
 cacatgtaac cagttctctg taacaatgtg atctgaagat ttcctaggct aggtcaacag 33180
 acaaagggtg ggggctttct ggcaaaagaa ggaatgggt caggcatccc tttgaggggc 33240
 aaggtgagaa ttagtcaata tttccaaaag tcatttaatt gtgttagatc aatctactt 33300
 ttttattat ataacagtca ttctaaaaca gtgtgtaaaa gcagttttaa gaatcttccc 33360
 aagtaacttt ttatactgat aaagacattt ttaatcactt agaacagaga caaatttatt 33420
 cctatgatta agcccttctt actcatattt ctataggctt tcttgagttag gaagaaggaa 33480

 aaagtagaag tggagccagc atgagaatca cacagaagct gtagcctcta acgtgtgcca 33540
 gaaagagtca tggaaattga aggactttat tteccaactg gaattgtgag tttcattata 33600
 acgtctcatt atatcatctc atttacgccg actctatctt atccatcttt gtatttctta 33660
 atacctagtg caatgtttac acatggtaag gtctcatcaa atacttactg aacaaatgaa 33720
 tgaatgaagg gatTTTTAG agaaaacttg cctagaattt tcagtgatgg ttacttttaa 33780
 aatacctcag tttaaaatca gaatgcatcc aaggcttcta atgagattgg aaacaagttg 33840

acaagagggga cccaatgac agtaacagca gaaaacattg atcagtattg atggtattta 33900

cccagttcgt ctgacagaa gcttccagga ggattgatat acttcatgct gcttacatct 33960

aacttccagt tgtgttttgt gcatttaaca gacctggatg gaaaattgta cttaggttta 34020

tgaaatgggtg aaaataaata ttaatctatt taaggcttaa atgcattatt ctgtgatcaa 34080

agtaaacgac tgtagtgggt tgaacacaaa actcatgaaa ggaaaaaaat agctaataatt 34140

caaatatcca aggaaatata aactcatcat cagtaggtga ttttgaaagt gaagatattt 34200

tttccttgta tttgatTTTT gtcagtttga tttgtatgtg actttgcaca tttctccttg 34260

ggtttatcct gtatgagact cttcgtgttt ccctgacttg agtaaagtga agataaacac 34320

catggcacia aataacgtgt tagagatcag cagagccatc agaataaagt ctgctttgga 34380

gttccaactg tggtcagca ggttaggaac ctgagcagta tccatgagga tgtgtgttca 34440

atccctggca ttgttcaatg ggttaaggat ccagcattgc tgcaagctgc agttaggtc 34500

acagatgcag ctcatctg gcattgctgt ggctgtggca taggctggca gctgcagctc 34560

taatttgacc gctagcctag gaacttctat atgctatggg tgcagccctt aaaatttgtt 34620

ttttttttta aagaataaag tcatctttaa ggatgactct catacaaaag ctaagctgag 34680

taagatccaa gtggggccag tataaggaaa taatgtagta ataaagatta tctgtgattt 34740

aatagtcaca ctataacct tggcccctag tatagtgtac taaacctaag atcaactcaa 34800

attttcattt gtctaagaaa aaagacttcc tgattgttta aagatttctg atcatggttg 34860

ccagataaaa tacaggaaaa atataaattt cagataaata aaaaataatt ttaaatgctc 34920

ttacacaata ttgaacatat attggaaatt tgtttatctg taattcaaat ttaactactc 34980

agctttgcat ttttatttgt taactctggc aacctgctt cagaatgaga atcagattaa 35040

ttgtagcaac aaaggaggct tagtaataat ttttcattt cttaccagac ggtgataggg 35100

atgtgatagt tggagatagg gcctaaaagt tccatttctt ctccatattt ggtagtctgt 35160

ctggctgtct ttctttcttt ctttttgcct tttagggtg cacctttctt tttgcttttt 35220

agggtggcat atgggggttc ccaggagagg ggttgaatcg gagctgcagc aacaccatat 35280

ccttaacca cttagcgagg ccaggcatca aacctgtgct ctcatggata ctagttagat 35340

tcatttctgc tgtgtcccag taggaactcc catattttgg tagtgtttcc agtcaagttt 35400

ttttttaaac agttcaagat ttttttttt ttttaacagac aaatatgtct tcaaccagaa 35460

atatcagatt gttaagcta acaatgtcta ttttactta tatacagta aactatgctg 35520

atttttcca agcttcatta caatcaagaa tttttaatgc tcttttctag taacaaggca 35580

gaaaacatat tcaaacttcg acttatggag gatattttgt gacacttcct ttctcatcaa 35640
tgagtaacta acaactatca tggctcagag gttaacgaat ctgactcgta tctatgagga 35700
cgagagtttg atccctggcc tcgatcagtg ggttaagaat ccagtggttc cgtgagctct 35760
ggtgtaggtc aaagattggc tcgaattgtg cattgctgtg gctgtggtgt aggccagcag 35820
ctacagctca cattggaacc cttagctggg aacctccata tgccatgggt gcggccctaa 35880
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagat gaaataaata aattaacaaa 35940
aattgaaaac attccaaatg cagctattca gcaggctggg tcgttaaagg agaaatgtgg 36000

cagtgtcaca actgctcatg ggcagtaggc agaaaggaga gagaggacag cttcatgtgc 36060
caagaggctg tgaattaga ttgacaaaat gaggaccaca gcttatgaga gttcctgatc 36120
ttgattatgt acaaagaaga aaaatggctg aggaaggga ggtggaacag gtaggtcact 36180
gcccttgact gtatcgtgga agagatattt caggtgaatt gctgcacaga gagcctaagt 36240
agaagcagcc aaatttggag agatggatgg gggagtgtac catgtaaact gctcttggga 36300
tggagtttca gcatataaat gcttggggag ctgtatctgg gagcaaagct gggatgaatct 36360
ggctccccac ctgcagcaga gctaagatgg tgccatctcc atgttagcct gccaacagaa 36420

taggttgaaa ctgggatcgt tcacccccta aggctttggg tgaaggagag gaagaccagt 36480
ctgtggcaaa gcaattacca tattaagctg agcaagccag attcaagaac agcctgaatt 36540
cctgtaaaga acctctgttc ctaagctacg caagatcatg gcagagtaat aataatagca 36600
aatgtaagt acatttattg agcatgtatc atatgccaga cattatttta agtgctttag 36660
tgtatgaaat cactccatcc tctcagtagc cagacagaga aggctttgtc tactttcatt 36720
ttcactttat gaggaagaag agcgaggccc agaaaggcta agaaatgtgt ccgaggtcac 36780
agagctgcta agtgggtggag ccaggcttct aaaccaagca gtttgcaagg aaagaccatg 36840

ctcttaatca taaagctgca aactccctt aaacaactgg ctaagacaac accacaggac 36900
atggcccact aaggagaaaa aaggacagag aaaaagcaga gtccccgggc cacaagtcgg 36960
aagacctcaa ggctgcacg tgccctgcaga agcttcttgg tgacagaaca acctatggct 37020
gaggtctccc taacttgaaa ccaccagaa gatgcaaggg actcaaaagc agtctgtcag 37080
caaacaacca agaggttctt ccagagtagg ctgcctacca aaagtatgtc ccatgcagtg 37140
cctgaaacat atctaactaa aaatatattc gttgtttatc tgaatgcaa atttgactgg 37200
gcacctcta ttgcctaatt ctageaacc tatctgcaga gccaaagcaag ctacaggtat 37260

gacagcactt aacctgggag ctgggccctg aagctaagta tgcagtgatg caagtctgtg 37320
ggccagtgtg agaagattcc agacttgggt ggtgatcttc tatacagtta gagcagggag 37380
ttcttggaca gctaccagtt acctctgagt ccattcgcac taaactgccc acagatgacc 37440

tgagaaataa gattgacgac acgacacggt ggaagacaag cctaatatgg aaacggctga 37500
 aacactacga gagtcaagtt aggcctgaagc aaagcttgaa agatggggtc aatccctcat 37560
 tcattatcag tggtagcat caggctgaca aaacacctcc acccagaact ccccctggct 37620
 ctgcaagctg tgctagctct ttgtcaatca ctgaaaagaa agcccaacca tcctatccta 37680

 gaattgctcc tgagatgggg aggtaagcga tatgcaggtt taatcaaggg gctggggaaa 37740
 aggcgtacca gcaactegttc ttccaagaaa tgatcagaag agccgctgtt gaggccaggt 37800
 gcagctagag ctctgccatt tttcgggttt tcatcagggg aagtctctct gttctagggc 37860
 agtgtttggg caagcactca cctcacacac acacacttct gagagagcag gaaaggaaat 37920
 ccaaaagagg cttagtctt tgaatataaa agctggtaaa cacacacaca cacacacaca 37980
 cacacacaca cacactcctt agaagtttca ctgtttatca actaggaata cattttaaac 38040
 aatagttctt cagagaggat gggaaattaa gtcaaggtca taaatcaaaa tcagagagct 38100

 gccgtaaagg agcttaagaa aaagttaggc atgtgctggg ggaaatagca tgttgattgg 38160
 atcatttaaa atttctcaat gagcacattt cctgccaac ctaattggga gaaaggatcg 38220
 ccaggagaaa agcaaaggat tctcagtacc ttccatttag atcctcaatg tetttaatga 38280
 agaggcctcc ttggtgcttg cacatgttct tacatgcctt caggcggctc ttattcttaa 38340
 ataagatgta atccttgcca gtgctcttat ttcgaacaaa attgattcct tccttgagat 38400
 tggcagcttc ggcaggtag aggcacaaca ggatctccgt cgtttgttcg atg 38453

 <210> 15
 <211> 1734
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa

 <400> 15
 atgagcagca tcgaacaac gacggagatc ctgttgcc tctcacctgc cgaagctgcc 60
 aatctcaagg aaggaatcaa ttttgttcca aataagagca ctggcaagga ctacatctta 120
 tttagaata agagccgct gaaggcatgt aagaacatgt gcaagcacca aggaggcctc 180
 ttcattaaag acattgagga tctaattgga aggtctgtta aatgcacaaa acacaactgg 240
 aagttagatg taagcagcat gaagtatac aatcctctg gaagcttctg tcaagacgaa 300
 ctggtttag aaaaggatga agaaaatgga gttttgctc tagaactaaa tctcctaac 360
 ccgtgggatt cagaaccag atctctgaa gatttgctt ttggggaagt gcagatcacg 420

 taccttactc acgctgcat ggacctcaag ctgggagaca agaggatggt gttcgatcct 480
 tggttaatcg gtctgcttt tgccgagga tgggtgttac tacacgagcc tccatctgat 540

tggctggaga ggctgagcct tgcagattta atttacaatca gtcacatgca ctcagaccac 600
 ctgagttacc caacactgaa gaagcttgct gagagaagac cagatgttcc catttatgtt 660
 ggcaacacgg aaagacctgt attttggaaat ctgaatcaga gtggcgtcca gttgactaat 720
 atcaatgtag tgccatttgg aatatggcag caggtagaca aaaatcttcg attcatgatc 780
 ttgatggatg gcgttcatcc tgagatggac acctgcatta ttgtggaata caaaggtcat 840

 aaaatactcc atacagtgga ttgcaccaga cccaatggag gaaggctgcc tatgaaggtt 900
 gcattaatga tgagtgattt tgctggagga gcttcaggct ttccaatgac tttcagtgg 960
 ggaaaattta ctgaggaatg gaaagcccaa ttcattaaaa cagaaaggaa gaaactctg 1020
 aactacaagg ctcgctgggt gaaggacctt caaccagaa tttactgccc ctttctggg 1080
 tatttctggt aatcccacc agcagacaag tatattaagg aaacaacat caaaaatgac 1140
 ccaaatgaac tcaacaatct tatcaagaag aattctgagg tggtaacctg gacccaaga 1200
 cctggagcca ctcttgatct gggtaggatg ctaaaggacc caacagacag caagggtcatc 1260

 gtagagcctc cagaaggac taagatttac aaggattcct gggattttgg cccatatttg 1320
 aatatcttga atgctgctat aggagatgaa atatttcgtc actcatcctg gataaaagaa 1380
 tacttcactt gggctggatt taaggattat aacctggtgg tcaggatgat tgagacagat 1440
 gaggacttca gccctttgcc tggaggatat gactatttgg ttgactttct ggatttatcc 1500
 tttccaaaag aaagaccaag tcgggaacat ccatatgagg aaattcggag ccgggttgat 1560
 gtcacagac acgtggtaaa gaatggtctg ctctgggatg acttgtacat aggattccaa 1620
 acccgcttc agcgggatcc tgatatatac catcatctgt tttggaatca ttttcaata 1680

 aaactcccc tcacaccacc tgactggaag tccttctga tgtgctctgg gtag 1734

<210> 16

<211> 577

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 16

Met Ser Ser Ile Glu Gln Thr Thr Glu Ile Leu Leu Cys Leu Ser Pro

1 5 10 15

Ala Glu Ala Ala Asn Leu Lys Glu Gly Ile Asn Phe Val Arg Asn Lys

20 25 30

Ser Thr Gly Lys Asp Tyr Ile Leu Phe Lys Asn Lys Ser Arg Leu Lys

35 40 45

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

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

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

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

Arg Asp Pro Asp Ile Tyr His His Leu Phe Trp Asn His Phe Gln Ile
 545 550 555 560

Lys Leu Pro Leu Thr Pro Pro Asp Trp Lys Ser Phe Leu Met Cys Ser
 565 570 575

Gly

<210> 17

<211> 1328

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 17

```

cttatagtaa ctttattacc tttttgtct gaacagttag tctttcttaa tgtttctagg      60
agagaacatt agttttatnt tgaagagcac cactcagcg tatttgcctt acataacatg      120
cagaacatgt atccacatnt aaaaatntat ctcatnttag tacatactnt tacaagntat      180
tccataaaca ctgaaaacta taagaacat atacatctaa gaatcctact ttatatagtc      240

tttactaaa taatactatnt ttcataaca ttttcaggta tttctagctt ctctgtgta      300
tttagaatta tntatntaat caccaagaga atntgggccc cttggaagga aagcagntaga      360
agcccacgga gtaagatct tctnttaaaa agcagntntt attatntntt taatacctc      420
ttgntatntt gagatntctaa gaactntgat taagntccaa agntggaatga tccnttaata      480
accagacgat aggaaagntg aggaaagntg cagntagcagg gccagntact ggcactntca      540
ctaagaatnt agcacctcag tntagctntat agntatagntc ctgggcagag ttactntctca      600
acagctcggg atntatntaac atctntctgcc ctntcaagntg gggagcagct aactntgntga      660

ctntaatcca tggacagnta gggctntgat tntgntntat gntagagat gntggcagag      720
gntagatntct tccggccat cctntatcagnt agntccntga tntatntntct ctctntnttc      780
gagntagatct tntagacntg taagaagaga gggagagntg gaaagactct gntntntcagntc      840
tntagntntc tntgaacaca ctntaantcat agntaatccc aagntntcag gntaagntgntg      900
gntgagatntc ctntctacaca atcattntgnt gnttacagggg atcctntntta aaaaagntcca      960
ggaaagntct gntgggaaatnt tntgntatctnt gctntgntag tntaantctc gctntcaagnt      1020
tntaantgacc tntntcact tctagatagnt gaatcagntg actntgatata ccacataaga      1080

tntactntca gntatataagc acatntaagnt aatggcacag tntgntntaac actntntntaa      1140
gntcaagatnt cccagntagnt cccaatntca atntntntaa cttcccaaaa tntcactntc      1200
    
```

ttaaagagaa atacttctgc aagcagtagc aaacctacct ttctttgcta attgctttca 1260
 gtaaattctt gatggtctta gactctggat tcagacatct tttctcccca ttctttttca 1320
 ttgtggca 1328
 <210> 18
 <211> 1173
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <400> 18
 acgcggggga gacactcttc aactgctcat tctgagccta ctgcagaaga atcttcagct 60
 gcagcaccaat gaaccaaagt gctgttctta ttttctgcct tattcttctg actctgagtg 120
 gaactcaagg aatacctctc tccagaactg ttcgctgtac ctgcatcaag atcagtgaca 180
 gacctgttaa tccgaggctc ttagaaaaac ttgaaatgat tcctgcaagt caatcttgcc 240
 cacatgttga gatcattgcc acaatgaaaa agaatgggga gaaaagatgt ctgaatccag 300
 agtctaagac catcaagaat ttactgaaag caattagcaa agaaaggtct aaaagatctc 360
 ctgcaacaca gagagaagca taatcacggc actactgata aggatgggcc ggagagaatc 420
 tacctctgcc atcatctctc tacatacacc atacatcaag ccctaactgt ccatggattg 480
 cagtcaccaa gttagctgct cccacacttg cagggcagca gatggttcat catcccgagc 540
 tgttgagcag taactctgcc caggcactat actataagct aactgaggt gctacattct 600
 tagtgaatgt gccaaagtctt ggccctgcta ctgacacttt cctcaccttt cctatcgtct 660
 ggttattaag ggatcattcc actttgggac ttaatcgaag ttcttagaat ctcaaataac 720
 caagaggtat ttaaacaat aataaacct gctttttaa gaaagatctt tactccgtgg 780
 gcttctactg ctttcttcc aaggggcca tttctcttg gtgattacat acataattct 840
 aaatacacag gagaagctag aaatccctga aaatgtatat gaaaatagta ttatttagtg 900
 aaagactata taaagtagga ttcttagatg tatatgttc ttatagtttt cagtgtttat 960
 ggaatacctt gtaaaagtat gtactacaat gagataaatt tttaaatgtg gatacatgtt 1020
 ctgcatgtta tgtaagacaa atacgctgag tgggtgctct tcaaaataaa actaatgttc 1080
 tctcctagaa acattaagaa agactaactg ttcagacaaa aaagtaata aagttactat 1140
 aagccaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1173
 <210> 19
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> Sus scrofa

<400> 19

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

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

 65 70 75 80
 Thr Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Ile Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
 85 90 95
 Ser Pro Arg Thr Gln Arg Glu Ala
 100

<210> 20

<211> 16125

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<220><221> modified_base

<222> (2290)..(2290)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (10685)..(10784)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 20

gcagtgagaca gtgcgccacc atggagttgg ggcctctgga gggtgggtac ttggagcttc 60

 tcaacagcag tgcgaccct ctgcagctct accacctcta tgaccggatg gacctggctg 120
 gagaagaaga gatcgagctc tgctcagggtg ggcctctctc cctctggccc ttttcaagtc 180
 ctccccagc cctctgcctg ccatggagcg ctgctcagca ccacggacag ctccagagcc 240
 cgccccccgg gggcgggctc ctctgtggga catctccag cctgccccgc taccctctcc 300
 ttccccacca gcctctttc ctggctcttt cctgcttcat ccaagtggct tttctccca 360

gaacctgaca cggacacat caactgcgaa cagttcagca ggctgttg cgacatggaa 420
 gcagatgaag aaaccagga aacttacgcc agtatcggg aggaagcatt ctgagccaga 480

 aaaaggacaa gcgaggggaa gaggettctt ttctctttgg ttaatctcac ccaactcacca 540
 ggagccagca ggcctacct cagaaatctg ggccaggggg atggggagtg agggctggaa 600
 ggacggagaa tcaggaaga agagagatgg agaaggggag ggaaatagac cccttcacca 660
 atgaacacca ggcaattaag tcgcactttt acagagctcc cattgtggct cagtggtaac 720
 aacctgacg agtaaccacg aggggtgtggg ttcgatccct ggcatcgctc agtggggtta 780
 aggatctgct attgccctga actgtggtgt aggtcgcagg tgtggcctgg atcctacatt 840
 gccgtggctg tggatatagac cagcagctgt agctctgatt tgaccctgg cccagggact 900

 tccacacatt ttacatgggg ccccttaaaa aagacaaatc tcacttttac atcctctgcc 960
 tctatttcta catctttttc tattagtgc tctctttcc ttccttccca caaagcctat 1020
 gtcatacacc gtcctctc tcceaagctc ccaagctaaa ctactctagt atttgtagta 1080
 actaccattt ggggagcatt tgcagcctgc taatcgctgt gcgtgtctta tcacattgaa 1140
 tccttaciaa gacaaaggaa gtagatattc ttagtatttt cactttacag atgaggcaac 1200
 tgaggtttag cgagataaag caattcacc atgtctcgt tagagacagt aatgggcatg 1260
 tctgaaattc taactgaggt cttattttta accacaaaa ccaaagtacc taggggtggg 1320

 aggtttgcta aggttaatc taagaggctg gtttgcagct ttattgtttt ttttttctt 1380
 tttagggcca cacctgcagc atatggacgt tccaggcta ggggtcaaat cagagctgca 1440
 gcagccagcc tgcaccacag ctcatggcaa caccagatcc ttaaccaca gggcgagccc 1500
 agggatcgaa gtcgcatcct catggatact agtcgggttt actgctgcc agccacagtg 1560
 ggaattcctt gttttagct ttaaaaagag cgacacggat cccacgttgc tgtggctgtg 1620
 gcataggctg gcagctgcag ctctgatttg accgctagcc taggaacccc catatgatac 1680
 aggtatggcc ctaaaaagac aaaaaaaaa taagagctgc attataaact acaacagaaa 1740

 aaaatgtaa agactacata tgtacaactg aatcattctg ctctacactt gaaactaaaa 1800
 caatattgta aatcaactat acttcaattt ttaaaaagag cctcagcttt cagtcaaggg 1860
 tagaactctt tggggagaaa agtttctgtt ctgttgtgtt ttttgcggg taggatgggg 1920
 taaagctct ctcttacca gggacatgc tctttatac agaggctttg ttcaaatata 1980
 aaaagatgct cttcttctg gaggatggag cccccattaa gaagtaacag cttgggagtt 2040
 cccgtcgtgg cgcagtggtt aacaaatccg actaggaacc atgaggttgc gggttcctc 2100

cctgcccttg ctcagtggtg taacgatccg gcgttgccgt gagctgtggt gtaggttgca 2160

gatgcggctc ggalcccatg ttgctgtggc tctggcatag gccagaggct acagctccga 2220

tttgaccctt agcctgggta cctccatatg ccacgggagc ggccaagaa atagcaaaaa 2280

gacaaaaagn ccaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagtaa cagcttggtc atcaaagtgc 2340

agtctggatt tctgccctt ttgccctctt ggctaggccc ccttgtacag tgaacaacct 2400

tcacaactgt ttttagtggc ctttttctg gcaaccagg aacgacatcc cttaggaggt 2460

ctggcataaa tgtggccagt cttccacag cacagagggc agaaaatgga gaggaacagt 2520

aaccgtacgt gtctcaaaaa ttgcagaact gagagcctgc ctgtttcctt tcctttctgg 2580

gaatttactt gctggaagga gaaatattg ggctgaggg tattcacagt tcctcacaac 2640

tggaggtagt aacgaaggat ttgggctttt tccaagtca cttaggaggg gggacttttt 2700

ccctttagag gcatctacac aggaagcggg agcatgtgga ggaggcagct tcgccaagt 2760

ccgttctca aacctgtgct cctagaatct ctggccagg agtcatttga gcaaccttgg 2820

cttctataga gataaactgg gaataataat ccacactgcc tcgtggaatg actgtttctg 2880

tgcataaagt gattagaaca ggattttgca aagagtgagc actcagtaag tgtcaggttc 2940

caccaccaca cgaccaccaa caccgtcatg tcatcattat catgtttgtc atcgtcttca 3000

tcaccattat atcttcctc catttctca gcacagaagc cttgtatgga tccccactgc 3060

ctataaaatc aagtccaac tttccccgac atgaaacttt taactgcaga taccagtctc 3120

taagagtttc ccaaaggct tctctctc tgtccccacc accagaaag ccctctctt 3180

tctctctcgc agactctgcc ccatctttct tcttttctt cttttttttt tttttttttt 3240

ttttttttgg tctttttgcc ttttctaggg ccgctccac ggcatatgga ggttcccagg 3300

ctaggggtct aatcagagct gtagctgcca gcctacacca cagccacagc aacacgggat 3360

ctttaacca ctgagcgagg tcagggatcg aaccgcaac ctcatggttc ctagtcgat 3420

tcattaacca ttgcgcctca atgggaactc ctgcccatt tttcaaagtc tagctccagg 3480

acgtccttct ctgggacatc ctccctgatt gcccacccc actttacacc ctctctgta 3540

tctctgcca tgataactgt catctgttg gctccaagcc aggttccact tcatacagtt 3600

tacaactgct tactgagigt cagctgtgta ctgactactg tgttgactgc tggaaaggca 3660

aagcctatac gctcaccat ccatecctga atgttaggca ttactgttc tcateacgta 3720

gaggaggaaa cggggaccta actggcctaa gtttgtacgg ctagtagggt gtagtggggg 3780

tagagctgaa atttaaactc aaaccaaga cagctctact atactactgg cactacttta 3840

tagtactaga tacacatcat ccctctgatt aggttaagag cccctgaaga gtcagtgatc 3900
attcattcag caaaccttta tggaccccca ttgtgggcca ggtctggaca gtcattgactg 3960
cccaatgccc agcccaaggc caggcacaca ataagcgtga ggtgaaaact cactgattga 4020
cggcactttt ccttgtctgg acagcggaac tggaccagta tgtttttcaa gactctcagc 4080
tggagggcct gggcaaagac attttcagta agttgggggg tggggggttc ttggttcagc 4140
ctgcatttcc ttccctgttc cttagggggc atggaaatac ccagaggcca cccctcaatg 4200
agaagtcacg ttcccttccc agtgiaggga caatgagggc tcatctcgga catcctctga 4260

ctgtgtgtct tgggtgtcttt ggttttttct ctgaagtga gcacatagga ttggaagaaa 4320
tgatcagtga gagcgtggag gtgctggagg actcagggcg gaaaagtcag aaaagatgtg 4380
agtgagcgtg ttccccccc gccccctgcc atccaacctc tcctggcttc attcctggcc 4440
ctgccctggc tctaaaacct cccagtcgca ttccctgtta agccttgccct gctctgacct 4500
ggctttgggt gtccccccac ctctctctc accactgctc cctcgagacc cagagaggaa 4560
gcaagtggcc cagcagcaga tggtcctct cctggtgggt ctctgttttt gactgtcatt 4620
tccaaaagac ctctgggctc tggcttctct tcatcctta gttgtcacc ctgtatttaa 4680

gggaggtctc ttcaaggaca gtctttccc agcaagatct gggtttgaat tccagatctg 4740
ctatttaagg tctgtgtgac cttgggcaaa taattacacc tctctgagcc tctagtcag 4800
tctgcctgcc tctctgtct gtctcacct ggcagccaac atgggctttt gaatgcaaat 4860
tcaatcattt ggctggcctg cagaccctcc aatggctcaa aatacatacc acaaggatct 4920
gtaggatctg gcccttccc ctctccaaat tcacgaatgt gactcactat gctccatcca 4980
gccacactgg ctcttttcca ttctgtaac tctgttacc tttccagcct cagggccttt 5040
gcacttgctg ttggccctgt ctggaatgcc ctccccctg ttcttccat agtggcgcct 5100

ccgaatcttg taggtcttgg ccaacatgtt gcctcctccc gaaggccttc ttccatcaac 5160
ttttccacat aaattaacct tacttacttt caccttgttt gtgtctctcc agcatcacag 5220
cccttgtcac aatctggact tgttttaggt attggctttt gcttagttcc cccaccatgg 5280
ggacagggac ctgtctttc ttatgtaac actaccttc ccagcacctg gtacatgcct 5340
ggcatgctgg agcatctcca taaatatcca ctgaatggaa atttccagga gtcccatcg 5400
tgggtgcagca gaaaggaatc tgacgagtat ccatgaggat ttgggttcaa tccttgccct 5460
cggtcagtgg gtccagaaac cagcactgcc gtgagctgtg gtataagtcg aagatgaggc 5520

tcagatcccg tgctgtgag gccttgggtg aggccggcag cagccgattt gaccctagc 5580
ctgggaattt ccacatgcct caggtgcagc cctaaagagc aaaaaaaaaa aagaaaaaaaa 5640
aatttcaca aaatgggcat cacagctaat tgaatgctta ctctaggcca aacctgtgt 5700

aagccctgaa cciatttaat ttgaacaggt aaacagatgc atggcataaa aattcaaaag 5760
gtgcaagaa cagtcagtaa aaaaaaaaaa aaagaaaaaa gagctccttc ccaactgttt 5820
cccagtcctt cttttccct ctctgaagac aatctatgct gccagtttcc tttttgtctt 5880
atattttgcc taaaagccag ctctttaaaa caatgttgcc ccacaagtgg catttcaccc 5940

accgtctcgg gcacctggct ttcttcgttt accacgtcag gacggcgatt tccacaccac 6000
gatggaaaac acgtggctct cccgccagg aatttcctt tctttcctt cttttttcc 6060
ttccttccc ctttctctt tcttttcatt tcataagcat tttccccc aa tattttacca 6120
tgtggtgtag ggtgcagact acaaaatttc tgtctttttt tgcgtgtctt ttagacccca 6180
ggctaggggt tgagtccgag tgtaggtgcc ggctacacc acagccacag caatgcagag 6240
tctgagcctc gtctgaacc tacaccacag ctcacagcaa tgccgatcc ttaaccgct 6300
gagcgaggcc agggagcga cctgcgtcct catggatgct agtcgggttc gttaacccct 6360

gagccacaac ggaactccg aaaaatttca gcatatagta gaggtgacag aattgtacta 6420
caagcaacca cataccact gctgacaacc taccatcagt gttgggctat atttgcctta 6480
acacatctct atccatctgt ccatcctct atcatccacc catccatcca tttccaggg 6540
gaacgtgtca aaggacgtg cagacgccag tactgccac acatccttc acatccttgt 6600
tatttttagg gctgcatggt atttactgg gggatgaatc atcgtttgtt tcatcagccc 6660
ctcgtaagg acacagctgg gttttctct gttgatgtgt gccgtgcttg atatgactc 6720
actgatttcc agtgcattcc tgcaaatgg gaatcaacac ccctgtttca cagatgagag 6780

aacaaggct cagagaggct gtgtagcaga gacaacacgg ccaggaagg cccaaaagca 6840
ggtggtttgt cttgttttt tttgttttt ttggtgggag gttgtttttg tttctgtaat 6900
ggctgcacc atggcatagc tttccaggc agggattgaa tctgagctgc agctgtggca 6960
atgccggate cttcaccca ctgcaccagg ccagagatgg aacctgtgcc ttcacagcga 7020
ctcgggctgc tacagttagc ttcttaacc actgtgccag ggtgggatct cccacagatg 7080
tttttttcat tttattatt attatttta aactcaact cttctgtgt ctcttctatg 7140
gttctgcctc ttccagtgcc tcaactgcect ggtgcttca agatggggtt tgggctcaag 7200

caaaagagtg gggcagaaa tggtcggagg aagaggagg aaagggacc cccagccac 7260
ttccagcca ttaaggcaa ggcacaagg cctaactggg gtccacagc cegtctggc 7320
tgggtctgat gaccgtgtgt tctctctgaa gctttcccgg aggagctgcc tgcggatctg 7380
aagcacagga agctaggiga gcagggcggg tgcattcagg gagactgcca ggcaggaag 7440
ctggggtctc ctccagtgtg catataaact agcattttaa agctgagct cagagaggtg 7500
aagccacttg ttcaacatca cacagcaag gagagtggg gttgggattc agactaagat 7560

catgaatcca cagtgcgtgc tctgcagttc aaggactgtt gggagattca cctctaccca 7620

 caaaacctat ttgaaactct gagtcagagc tgaggacccc cccacccac cttgttccac 7680
 tgccctcca ggccacagct ctcccttctgg aaggcagcgt cacctctggt cagctggtta 7740
 cccggcgggt cccccctccc atgcctcaat gagcctcttc cccatgcctc catcccccc 7800
 ccaccagatg ctctctcccc tcccttctc cctctcctt gattcggttg ttattgcaaa 7860
 ggtggggagg ccagctcccc tgtgagaaaag agactgagaa atgaaagcct catagtctga 7920
 tggaggaagc ctggtctcta ctcccaggtc taatctgatg gagaagacag ggacccaac 7980
 caggaggacc ccagcgtgat ggagaccccc aatctgatag gggaggcgag tctccgcct 8040

 cctgagctcc tgattcaatg gaggagataa actcgtgccc caggagaca gcaagtgctc 8100
 gaggtccctg gaggctatag aaggtaggtg gggcctgggc taacaccctc ttcttaggtg 8160
 tgtcccgcct gcgcccggct ctccaaggca ggaagtgctc agggaggaag ccgggggtgg 8220
 gggctgtgtg acacagcaca gttgtgctc agaccagctt caccaggac tgagaagagg 8280
 acaggaatc cttccactg ccagcagaga gttccactct gctcctgag cactccccac 8340
 cctgggaagg acctcaggg caccacecca gatcttacca agcctctgac acgcccctc 8400
 ttctcatagc cgagcccctc gccatgcca tggtgactgg cactttcctg gtggggccag 8460

 tgagcgactc ctcagctcga ccctgcccac cacctcctgc tctgttcaac aaggaatcaa 8520
 caccagcca ggcccagctg gaggacgctg tccaatgcc gggtagggtta gggccttggg 8580
 ggggcagggc ttccccttc cgctccccg caggtgctg aggagtggct acttcaggag 8640
 ccacaaggga caggaactgc tcccctact actgteacce acttccatcc cagccagtec 8700
 tccccccag ggtccccctc gactcctct gtgccagaga atgtgccctg ggcacacag 8760
 cagggaatcc ctgccaacca gggaattcac tgccagcct atgctagttc gcttgccttc 8820
 ctcagcagtg aaccgtgcac cctctctggg ccagctgctc tgctgggtgc cagcaaacct 8880

 gtgctgggcc agcagacaaa gcttttcaat ctctccagg ctctctgat tagagtctt 8940
 gagaaggagg tcagatgta attaatgctc tcaagtctg ggagtttggg gttaatagat 9000
 gcaaactatt gccttctgc gtggataagc aatgagatcc tgcccatag cacaggaac 9060
 tataatcta gtcagtcact tgtggtggga catggttaag gatgatgtga gaaaaagaat 9120
 gcatacatat gtacagctgg gccactctgc agtacagtag aaattgacag aacctgtaa 9180
 atcaactata atggaaaaa ataaaatctt tcaaaaaaa aaaaaacaaa aaacaaaaa 9240
 gatgctaacg gagaacccta cttaccatc ttggtctctt gcagcgcctc cttcaggttc 9300

ctgttgagc tgctgagtg tccctgctgg acctattcag atcatcccca cgctctccac 9360
 cctgccccag gggctctggc acatctcagg ggccgggaca ggggtctcca gtatactcat 9420
 ctaccaaggt gagcgtggga agccaggctc cccaccccct ctgcctgtga cctgactatt 9480
 ccctgacgcc atccttttcc caccacaggc atttagtgct tacagcccag caccttctca 9540
 ggatcctccg tcccatttc cccaaactca aaagagagga gcaaagctcc cgcgtgttct 9600
 aagcgacca agtgcctaag tgacctttt ttgtcacttt tctccacgaa gccttagttt 9660
 ctccctttta agaaaaataa cttcattata ctttaaaatc caaatattta tgtatgctca 9720

 ttaagaaacc aaaaaataag acctacttac aagagtcacg gagtctcccc atcgctcttt 9780
 ttagtatacc gtttgaata gtttggatg gatccttgca cagctttctc aaagtgtct 9840
 tgtttccggg tctgtaagaa ggtccttgct gacctgccac attggagggt tttaaattgt 9900
 ccaaggaag gcacgttggg ctctcaggga tgggagagag aatgaggcta aggagatatt 9960
 tccactcaac tcaagagcat cctttgagga ctttccactg tggcacagca gaaatgaatc 10020
 caactagat ccatgaggat gtgggttcaa tccttgccct ccctcactgg gtttaaggatc 10080
 ctgtgatgct gtgagctgcg gtgtaggtcg cagacacggt tcggatcctg cgatactgtg 10140

 gctgtggtgt aggccggcgg ccgtagctcc gaatcaacc ctagcctggg aacctccatg 10200
 tgccgcgggc atggccctaa aaagcaaaaa aaaaaaaaaa cagtagaact gcgctgccgc 10260
 ttggctcaca gtctccggtt ttacgggaat ggggttagtt tctgggtggt ctatggccaa 10320
 ttgtcttgcc tgacctgic ttggtccgcc tcgcgcgggg actttctggg tggcgcacac 10380
 acctctcage caagatggat tccagcgcga aggatcctgg gaagtgtgtg gtctctccc 10440
 tcccacagge cctcccacg ggcccctccc acatcctccc ggtagtctt cagggcagca 10500
 gcacattcct cacggggcct cctgtttcga gacacctct gctagtgtt gttatcctgc 10560

 ctggccgagg tggacagttt cggccagtcg tcccctaaca gaagcacttg cectgetccc 10620
 aaggagctgg ttgtgtccct tcacagatgg gaaatcaag gctccgggag ctccatgtca 10680
 ctccnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 10740
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnacgaga gccagagctc 10800
 cagcagcttc caagtggcca ggtgagtgtt ggcagggtcc ctctgccag gtgctggacg 10860
 tagaagccca aatccgactt ccttcatgc attcaccaca cactgttca atctctctt 10920
 tgttggctca ctattcatt cttactca ttcattcaca tgctcattgc atcttccat 10980

 catctcatca ctattctc tggttatacc tacatttaa gctacctta ccgaggacct 11040
 gccccgggga agccatgct gggcgtcaat atctttttt ttttttttt gtctttttt 11100
 ttgttatttc ttggggccac tcccgcgca tatggaatt cccaggctag ggttctaatc 11160

ggagctgtag ccgctagcct acgccagagc cacagcaacg cgggatccga gccacgtctg 11220
 caacctacac cacagctcac ggcaacgccg gatcgtaac ccactgagca ggggcaggaa 11280
 ccgaaccgc aacctcatgg ttccctagtcg gatgtgtaac ccgctaagcc acgacgggaa 11340
 ctctgggca tcaatatctt gttagcgagg ctgagagagt gaatgaaggg agcgtgggtg 11400

 accgaggaa ctaagacagg agtggggatg aaagggcagc tgactgctga gctgactct 11460
 gtccctggta ctccaacaca ggagatgtag taaatcagga aagtccaac ctgactatgg 11520
 tccccatfff gtggaggaga aaactgaggc acagtggggg atcgcacatg ctcaagataa 11580
 tactagtaag tggtaggagc aggacttaaa ccagaaacat ggattccact atcttaacc 11640
 tcaacacaca cacacacaca cctccccaga atggtctccc aatcgtgagt gagcaaaaga 11700
 agaaaatctt ggagtgggta aatgatggag aagatgaggg aatgaatgag cgaatgaggc 11760
 agctaacca gaaagccatc aggggaagac ggtgaatgga cgaagaagct agtgatggtg 11820

 gccgggctgg cctctcgct gccctcctgg tagccgtcc tgccactagc atcctccct 11880
 cccccactcc cgcctttgac ctgtgcagag actgtggagc agttccacca ctcaactcgg 11940
 gacaggtacc aagccaagcc cgcaggcccg gaaggcatcc tggtaggagt ggacctggtg 12000
 aggggtcggc tggagaggag cagcagcaag agtcaggaga gagagctggc ctccctggac 12060
 tgggcagagc ggcagccagc ccgagggggg ctggcggagg tgctgctggc cgctagcgac 12120
 cgccaggggc cacgcgagac gcaggtgatc gccgtgctcg gcaaagcagg acaagggag 12180
 agtcaactgg cccaggccgt gagctgggcc tgggctgacg gccagctgcc acagtacgac 12240

 ttgtcttct geatccctg ccactgtttg gaccggccgg ggaacaceta cgcctgcag 12300
 gatctgctct tctccctggg cccacagccc ctgccatgg acgacgaggt cttcagttac 12360
 atcttaggag gcccgaccg cgttctgctc atcctggatg ccttcgagga gcgcgaagcc 12420
 caggacggct tegtgcacag cgcgggaggga ccctgtcct cagaaccccg ctcccttcgg 12480
 gggctgctgg ctgggctcct ccagcgaag ctgctgcgag gctgcaccct gctgctcacg 12540
 gcccccccc ggggcccctt ggcccagagc ctgagcaagg ccgacgccct gtttagggtg 12600
 gccgcttct ccgcacagca ggccaagacc tacatgctgc gctactttga gtgtcggggg 12660

 gccctgagc gccagaagag agccctggag ctctccagg cacagccgtt tctcctgagt 12720
 cacagccaca gcccttccgt gtgcccggcc gtgtgcccgc tctcagagac cctcctggag 12780
 ctgggcgagg aggcagagct gccctccacg ctaccggcc tctacgtcgg cctcctagga 12840
 ccagcggccc gcgaaagccc cccgggtgcc ctggtgggac tggccagact ggccctggaa 12900
 ctgggcccgc gtcaccacag cagcttgcag gagggccagt tcccatcggc agaggccagg 12960
 gcctgggctg tggcccaagg ctgtgtgcag cgtgccccgg gggccccggg ggcccctgag 13020

ctggccttct ccagcttctt cctgcagtgc ttctggggg ccgtgtggct ggctctgagc 13080

agcgagatca aggacaagga gctgccgcag tatttgcat taaccctag gaagaagagg 13140

ccctatgaca actggctgga ggctgtgcca cgttttctgg tgggctggt cttccagcct 13200

cgcgcccgt gcctgggagc cctggcaggg ctggtggcag ccaccttggc ggaccggaag 13260

cagaagtgtc tcaacagga cctgaagcgg ctgcagccc ggacctgca ggcagggcgg 13320

ctgctggagc tgctgactg cacgcacgag gccctggatt ctgggctttg gcagcatgtg 13380

ctgcaggggc tcccagcca actctcttt ctgggcactc ggctcacgc tccggacacc 13440

cacgtgctgg gcagcgcctt ggtggctgca ggccgagact tctcctgga cctccgcagc 13500

actggcattg acccctctgg actggggagc ctctgggac tcagctgtg caccatttc 13560

aggtgggggc cggggacagg agagaggct tctttgcatt gaccacctac tgtggtttg 13620

ctgctgtgcc cagtgtctgg tctgtgggt ctcttcagt aggcattgca gccagatgtg 13680

ggcagaagtg attccactca tttgaagat aggaagcaa ggctcagaga gggagagtag 13740

cttggcccag gtcacacagc cagtgagagg cagcatcatt ctttaacca ctgtttgaaa 13800

gggcatgtt ccaggcactg ggccatgtct agagtctaag actgatctgg gttcaaattc 13860

atcttcttct ctccatcccc tgatcaagtc accattttgt catggttaga ttaaaaccac 13920

agcctccct gacttccctg ccccgttct cgectcttc actccatttt atttatttt 13980

atcttattgg ttttagggc tacacctgtg gaatatggaa gttcccagc taggggttga 14040

atccgagcta tagctgtct cctacaccac agccatagca acgcaggatc ctaaccac 14100

tgaggagggt caggattga accacatcct catggatcct agtcaggttc gtcaccactg 14160

agccatgaca ggaactcccc cactccactt tattctaac catcagagca atctccctag 14220

taattgcatc tgatcatctt tcatcttgc ttacaatctt ttagaggcac tccactccc 14280

tcaggttgaa gtcaaagttc cttaatftaa ggaatctaaa tctcctgtg atctgtttga 14340

tcccttaagc cttatttcca gagaatctct cctaccttc ctctaagcat atttaccag 14400

agctataagg tctacacat tgtaatggtt caacggagaa ttcagcactg agcttctctg 14460

tagccaaagc aaaaaggaaa agaaaacca ggagagctaa gaaaaaggag gaattgataa 14520

ggccttaagt ggtcatggaa ggctttctag agaaagtagg gggtaagct gagcaaagaa 14580

agtacctgaa taggtaggag gtccttcat ggagttgccc atccgttatg gctagcccc 14640

gtcaccatgc ctgggtctga ggcccttctt ccacagggcc gccttgagtg acacagtggg 14700

gctgtgggag tctctacagc aacgtgggga gaccaagcta ctccaggcac tggaggagaa 14760

atttaccatt gagcctttca aggccaagtc catgaaggat gtggaagacc tgggcaacct 14820
 cgtgcagatc cagaggtag gaggaaggg cacgggaggt ggtccaggcc atgcaggtcc 14880
 attacatttg tcattagcac ttccagtgcc tcatctttgg gggatatccc atgtcctccg 14940
 cttggacagt ggccaccag aatctctcac tgttgtcacc acctatgcag aactcccagg 15000
 atttatcact tgggccatt aaaaacttgc agtcatgttc ccaatTTTT tttttctttt 15060
 ttaggaccac accttcagct tatggaagt cccagatgag gggTcaaatc ggagctatag 15120
 cttctggcct atgccacagc cacagccaca gcaataccag atccaagcca catctgtgac 15180

 ctacaccaca gctcatggca atgcttgatt cttactcac tgagtgagc caggatcga 15240
 acccgtgtcc tcgtgtgtac tagccagggt tgttaccct ggtcacaat gggaaTcccc 15300
 ctaattcttt ctacgctaaa gccagggaa ctttctctgc tgctaagagt tcacagctg 15360
 ccttctgcat ctagtaacag aagtgcact atggccacct ttcaaggcag ccaggaccag 15420
 tatcatcccc atTTTTTga tggcagagat ctaatgtcta gtggtagag gacacttgac 15480
 cacagaaca ctgcctttcc ctattcctt catcatacat tgttcgagca cctactatgt 15540
 gctgtctggg atgggatggg tctctctga ggtcttttc catgaaacac acaggaatat 15600

 tagccttcat aacatcctgt tctgaggctt ttcttttaa gaaggcata acaaggagt 15660
 cctgtgtgtg ctacagcagt taagaacca gctagtctcc atgaagacag ggttcaatc 15720
 cctggccttg ctacagtggg taagaatctg gtgtgtgtg aactatggtg taggtcgcag 15780
 acacagcttg ggatcccag ttgctgtggc tgtggcgtag gccagcggct acagctcaa 15840
 gtccccctt agccttggaa cttccttatg ccacaggtgc agccttaaaa aaaaaagaaa 15900
 aaaaaagaaa aaaagaagg actaacata gccgggaaa ggcagtcctt ctggggaatt 15960
 ttgggaatgt ggcattcat ttagtacatt taggaaggga ctacgcgaca ggtgaaggtc 16020

 ccctgacatt gccattctc tccatctctc caggacgaga agctcttctg aagacatggc 16080
 tggggaactc ctgctgtcc gggacctaaa gaagtTggaa tttgc 16125
 <210> 21
 <211> 4456
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <400> 21
 tttttcact tcagttttg gatgctgcag gccgggtaag cagagatccc aaggctctgg 60
 cccccggga agaggccctg tctccgagcc ctaccatgaa ccacttcag accatctga 120
 ctacaggtccg gatgctgctg tccagccatc ggccgagtca agtgcaggcg ctctggaca 180

acctcctggc ggaggagctt ctctccaggg agtaccacta cgccttctc caggagcctg 240

acggtgaggc tctggccagg aagatctcct tgacactgct ggagaaagga gccccagacc 300

tggcctctt ggggtgggtc tggagtgcac tgcagacccc agcagccgag aaggaccccg 360

gctaccagga acctgatggc agtggacagt gcgccacat ggagttgggg cctctggagg 420

gtgggtactt ggagcttctc aacagcagtg ccgacctct gcagctctac cacctctatg 480

accggatgga cctggctgga gaagaagaga tcgagctctg ctcagaacct gacacggaca 540

ccatcaactg cgaacagttc agcaggctgt tgtgcgacat ggaagcagat gaagaaacca 600

gggaaactta cgccagtatc gcggaactgg accagtatgt ttttcaagac tctcagctgg 660

agggcctggg caaagacatt ttcatctgac acataggatt ggaagaaatg atcagtgaga 720

gcgtggaggt gctggaggac tcagggcggg aaagtcagaa aagatcttcc ccggaggagc 780

tgcttgcgga tctgaagcac aggaagctag ccgagcccct cgccatgccc atggtgactg 840

gcactttcct ggtggggcca gtgagcgact cctcagctcg accctgccca tcacctctg 900

ctctgttcaa caaggaatca acaccagcc aggcccagct ggaggacgct gtcccaatgc 960

cggcgcccc ttcaggttcc ttgttgagct gctgagtgt ccttctgga cctattcaga 1020

tcatccccac gctctccacc ctgccccagg ggctctggca catctcaggg gccgggacag 1080

gggtctccag tatactcacc tacciaagtg agatgacca ggccagccaa gcacccctg 1140

tccatagcct cccaaagtcc ccagaccggc ctggctccac cagtcccttc gccccgtcag 1200

cagctgacct cccagcatg cctgaaccag cctgacctc ccgggcaaac atgacagagg 1260

gcagtgtgtc ccccaccaa tgctcaggtg atcaagagge ctccagcagg ctcccaagt 1320

ggccagagac tgtggagcag ttccaccact cactccggga caggtaccaa gccaagcccg 1380

caggccccga aggcacctct gtggaggtgg acctggtgag ggtgctgctg gagaggagca 1440

gcagcaagag tcaggagaga gagctggcct cctggactg ggcagagcgg cagccagccc 1500

gagggggtct ggcggaggtg ctgctggccg ctagcgaccg ccaggggcca cgcgagacgc 1560

aggtgatcgc cgtgctcggc aaagcaggac aagggaagag tcaactgggc caggccgtga 1620

gctggcctg ggctgacggc cagctgccac agtacgactt tgtcttctgc atcccctgcc 1680

actgtttgga ccggccgggg aacacctacc gctgcagga tctgctctc tccttgggccc 1740

cacagccctt gcccatggac gacgaggtct tcagttacat cttgagcgg ccggaccgcg 1800

ttctgtcat cctggatgcc ttcgaggagc gcgaagccca ggacggcttc gtgcacagcg 1860

cggcgggacc cctgtctca gaaccccgt ccttcgggg gctgctggct gggctcctcc 1920

agcgcaagct gctgagggc tgcacacctgc tgcacagggc ccggccccgg ggccgcctgg 1980
 cccagagcct gagcaaggcc gacgcacctgt ttgaggtggc cggtttctcc gcacagcagg 2040
 ccaagaccta catgctgctc tactttgagt gtcggggggc ccgtgagcgc cagaagagag 2100
 ccctggagct cctccaggca cagccgtttc tctgagtc cagccacagc ccttccgtgt 2160
 gccgggccgt gtgccggctc tcagagacc tctggagct gggcgaggag gcagagctgc 2220
 cctccagct caccggcctc tacgtggcc tctaggacc agcggccccgc gaaagcccc 2280
 cgggtgccct ggtgggactg gccagactgg cctgggaact gggccgccgt caccacagca 2340

 gcttgcagga gggccagttc ccatcggcag aggccagggc ctgggctgtg gcccaaggct 2400
 tgggtcagcg tgccccggg gccccggggg ccctgagct ggccttctcc agcttctcc 2460
 tgcagtgtt cctgggggcc gtgtggctgg ctctgagcag cgagatcaag gacaaggagc 2520
 tgcccgagta ttggcatta acccctagga agaagaggcc ctatgacaac tggctggagg 2580
 ctgtgccagc ctttctggtc gggctggctt tccagcctcg cccccgtgc ctgggagccc 2640
 tggcagggt ggtggcagcc accttggcgg accggaagca gaagtgctc aacaggtacc 2700
 tgaagcggct gcagcccggg accttgcagg cagggcggct gctggagctg ctgcaactgca 2760

 cgcacagggc cctggattct gggctttggc agcatgtgct gcaggggctc ccgaccaac 2820
 tctctttct gggcactcgg ctcacgcctc cggacacca cgtgctgggc agcgccttgg 2880
 tggctcagc cagagacttc tccctggacc tccgagcac tggcattgac ccctctggac 2940
 tggggagcct cgtgggactc agctgtgtca cccatttcag ggccgccttg agtgacacag 3000
 tggggctgtg ggagtctcta cagcaactg gggagaccaa gctactccag gcaactggagg 3060
 agaaatttac cattgagcct ttcaaggcca agtccatgaa ggatgtggaa gacctgggca 3120
 acctctgca gatccagagg acgagaagct cttctgaaga catggctggg gaactccctg 3180

 ctgtccggga cctaaagaag ttggaatttg cgtgggccc tgtcttgggc ccccaggctt 3240
 tccccaaact ggtgaggatc cttgaggcct tttcttccct gcagcatctg gacctggact 3300
 cgctgagtga gaacaagatc ggggacgagg gtgtcgccca gctctcagcc accttcctc 3360
 aactgaagge cctggagacg ctcaacttgt cccagaacaa catctccgac gtgggtgctt 3420
 gccagctggc caaggccctg ccctcgctgg ccgcgtccct cctcaggctg agcttglaca 3480
 ataactgcat ctgcgatgtg ggagccgaga gcctggcgca tgtgcttcca gacatggggt 3540
 ccctccgggt gctagatgtc cagtacaaca agttcacagc cggcggggcc cagcagctcg 3600

 ccgccagcct gagaaagtc cctcacatgg agacgctggc gatgtggaca cccaccatcc 3660
 cgtttggtgt ccaggaacac ctgcagcagc aggactcaag gatatcctga gatgatccag 3720
 gctgcacccg ggacaagcac gttctctgag gacgctgacc acgctggacc ctgacctgat 3780

catctgtgga cacagctctt cttaggctgt gtcccgtgag ctttggcgat ctggtgccca 3840
 gccctggtgg ctacagatca gccccactc tgctggggaa aggacccacg gctgtctctg 3900
 tggacagacc ccaggcccgg ccccaggctc cttcggggcc cagactgatg tcagccttgc 3960
 tcagccgctg cagtcttggc agacaggcgg gcacccagtg gcagsyaggg kccacccggg 4020

agccctgaag cactccctgc aggacactgc agacagtggg ggccaggtca gagtgagga 4080
 tgtggcggcc acatcacctg cccaggtect gctggccggg ggagaaagca cctctccaca 4140
 ctgctccctt ggiggggtaa gcttggcgct cagaagatac cagccagcac cccccagct 4200
 gttgatttcc caaacggtga cgcacggggt gtccacggca gctgcctct gcctccggca 4260
 cctgcgggtt tgcactcact ttgtttgccg aggccaaagc tgggcctggc cagacacgcc 4320
 rgaccttagc gggggaagag ccgacagtac actacgggmc gaggyrgggt ggcgagggtc 4380
 tggaaaccaca tccgccttct tgcctcagc tctgtgtct tttttacta cattatacat 4440

ggcttattca gtctca 4456

<210> 22

<211> 1204

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 22

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

1 5 10 15

Ser His Arg Pro Ser Gln Val Gln Ala Leu Leu Asp Asn Leu Leu Ala

 20 25 30

Glu Glu Leu Leu Ser Arg Glu Tyr His Tyr Ala Leu Leu Gln Glu Pro

 35 40 45

Asp Gly Glu Ala Leu Ala Arg Lys Ile Ser Leu Thr Leu Leu Glu Lys

 50 55 60

Gly Ala Pro Asp Leu Ala Leu Leu Gly Trp Val Trp Ser Ala Leu Gln

65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Glu Lys Asp Pro Gly Tyr Gln Glu Pro Asp Gly Ser

 85 90 95

Gly Gln Cys Ala Thr Met Glu Leu Gly Pro Leu Glu Gly Gly Tyr Leu

 100 105 110

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

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

 Pro Leu Ala Met Pro Met Val Thr Gly Thr Phe Leu Val Gly Pro Val
 245 250 255
 Ser Asp Ser Ser Ala Arg Pro Cys Pro Ser Pro Pro Ala Leu Phe Asn
 260 265 270
 Lys Glu Ser Thr Pro Ser Gln Ala Gln Leu Glu Asp Ala Val Pro Met
 275 280 285
 Pro Ala Pro Pro Ser Gly Ser Leu Leu Ser Cys Leu Ser Val Pro Ala
 290 295 300

 Gly Pro Ile Gln Ile Ile Pro Thr Leu Ser Thr Leu Pro Gln Gly Leu
 305 310 315 320
 Trp His Ile Ser Gly Ala Gly Thr Gly Val Ser Ser Ile Leu Ile Tyr
 325 330 335
 Gln Gly Glu Met Thr Gln Ala Ser Gln Ala Pro Pro Val His Ser Leu
 340 345 350
 Pro Lys Ser Pro Asp Arg Pro Gly Ser Thr Ser Pro Phe Ala Pro Ser

355	360	365
Ala Ala Asp Leu Pro Ser Met Pro Glu Pro Ala Leu Thr Ser Arg Ala		
370	375	380
Asn Met Thr Glu Gly Ser Val Ser Pro Thr Gln Cys Ser Gly Asp Gln		
385	390	395
Glu Ala Ser Ser Arg Leu Pro Lys Trp Pro Glu Thr Val Glu Gln Phe		
405	410	415
His His Ser Leu Arg Asp Arg Tyr Gln Ala Lys Pro Ala Gly Pro Glu		
420	425	430
Gly Ile Leu Val Glu Val Asp Leu Val Arg Val Arg Leu Glu Arg Ser		
435	440	445
Ser Ser Lys Ser Gln Glu Arg Glu Leu Ala Ser Leu Asp Trp Ala Glu		
450	455	460
Arg Gln Pro Ala Arg Gly Gly Leu Ala Glu Val Leu Leu Ala Ala Ser		
465	470	475
Asp Arg Gln Gly Pro Arg Glu Thr Gln Val Ile Ala Val Leu Gly Lys		
485	490	495
Ala Gly Gln Gly Lys Ser His Trp Ala Gln Ala Val Ser Trp Ala Trp		
500	505	510
Ala Asp Gly Gln Leu Pro Gln Tyr Asp Phe Val Phe Cys Ile Pro Cys		
515	520	525
His Cys Leu Asp Arg Pro Gly Asn Thr Tyr Arg Leu Gln Asp Leu Leu		
530	535	540
Phe Ser Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro Met Asp Asp Glu Val Phe Ser		
545	550	555
Tyr Ile Leu Arg Arg Pro Asp Arg Val Leu Leu Ile Leu Asp Ala Phe		
565	570	575
Glu Glu Arg Glu Ala Gln Asp Gly Phe Val His Ser Ala Gly Gly Pro		
580	585	590
Leu Ser Ser Glu Pro Arg Ser Leu Arg Gly Leu Leu Ala Gly Leu Leu		
595	600	605

850 855 860
 Leu Asn Arg Tyr Leu Lys Arg Leu Gln Pro Gly Thr Leu Gln Ala Gly
 865 870 875 880

 Arg Leu Leu Glu Leu Leu His Cys Thr His Glu Ala Leu Asp Ser Gly
 885 890 895
 Leu Trp Gln His Val Leu Gln Gly Leu Pro Thr Gln Leu Ser Phe Leu
 900 905 910
 Gly Thr Arg Leu Thr Pro Pro Asp Thr His Val Leu Gly Ser Ala Leu
 915 920 925
 Val Ala Ala Gly Arg Asp Phe Ser Leu Asp Leu Arg Ser Thr Gly Ile
 930 935 940

 Asp Pro Ser Gly Leu Gly Ser Leu Val Gly Leu Ser Cys Val Thr His
 945 950 955 960
 Phe Arg Ala Ala Leu Ser Asp Thr Val Gly Leu Trp Glu Ser Leu Gln
 965 970 975
 Gln Arg Gly Glu Thr Lys Leu Leu Gln Ala Leu Glu Glu Lys Phe Thr
 980 985 990
 Ile Glu Pro Phe Lys Ala Lys Ser Met Lys Asp Val Glu Asp Leu Gly
 995 1000 1005

 Asn Leu Val Gln Ile Gln Arg Thr Arg Ser Ser Ser Glu Asp Met
 1010 1015 1020
 Ala Gly Glu Leu Pro Ala Val Arg Asp Leu Lys Lys Leu Glu Phe
 1025 1030 1035
 Ala Leu Gly Pro Val Leu Gly Pro Gln Ala Phe Pro Lys Leu Val
 1040 1045 1050
 Arg Ile Leu Glu Ala Phe Ser Ser Leu Gln His Leu Asp Leu Asp
 1055 1060 1065

 Ser Leu Ser Glu Asn Lys Ile Gly Asp Glu Gly Val Ala Gln Leu
 1070 1075 1080
 Ser Ala Thr Phe Pro Gln Leu Lys Ala Leu Glu Thr Leu Asn Leu
 1085 1090 1095

Ser Gln Asn Asn Ile Ser Asp Val Gly Ala Cys Gln Leu Ala Lys
 1100 1105 1110

Ala Leu Pro Ser Leu Ala Ala Ser Leu Leu Arg Leu Ser Leu Tyr
 1115 1120 1125

Asn Asn Cys Ile Cys Asp Val Gly Ala Glu Ser Leu Ala His Val
 1130 1135 1140

Leu Pro Asp Met Gly Ser Leu Arg Val Leu Asp Val Gln Tyr Asn
 1145 1150 1155

Lys Phe Thr Ala Ala Gly Ala Gln Gln Leu Ala Ala Ser Leu Arg
 1160 1165 1170

Lys Cys Pro His Met Glu Thr Leu Ala Met Trp Thr Pro Thr Ile
 1175 1180 1185

Pro Phe Gly Val Gln Glu His Leu Gln Gln Gln Asp Ser Arg Ile
 1190 1195 1200

Ser

<210> 23

<211> 45862

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 23

cacatgaact ggacaggccc caggtacata agaaaaaggc ccctagtcca gtagccaata 60
 ggattcctcc ttictgaaag tcacagcgct ttccttctct gagcagagtg ggggcggggg 120
 aataaagttg cgccacaga gtggacttga gtcctccctg gaggcccaa cgattatttg 180
 caccaacttg tcttgcttt tggagttgag cggaagaat ccgagggtct tcattcacg 240

tcttgaagg atagttttgt cagtggtttt ggtccaggct gctcggttgt gctgaaaag 300
 tcacggctga agggagcgct gtgtgacggt tattgtttgt gccttgactt ttgcttcaa 360
 atcagcccaa aagaaactct gctttttttt tttcttttct agggccaaac ccatggcata 420
 tgaagtcc caggataggg gtccaatcag agctgtagcc gccgcctac accacagcca 480
 cagcaacgcc agatccaag ctcgtgtgga gactacacca cagctcacgg caacgccggg 540
 tacttcacce actgagcaag gccagggatc gaacctgcaa cctcatggtt cctagtcgga 600

ttcgttaacc acigtaccac gacaggaact ccaccctttc tgttttgaaa ggcacacaga 660

 caaagaaaac agtcgtatftt attattctgg acactttgct tctaagtcac aggaagcaac 720
 tcagattagg ttaaagaaaa atggggaatt ataagggcac tgtgttttat aaaatcccag 780
 ggcaggactg tagccagagc tcaggaaaga accagaaggt tttcagaagt ctctcatttc 840
 agctcagtgg ttaacacctt cagagagttc cattttaact ttgctgtggt ggcacagcag 900
 aacctctcc ccaaggaagg tgacaggaac gtccttaaaa tgaggaagaa ccgcatggcc 960
 caatcacctt ctctacagc atgcacagcc cagactgtac ccaataagac tgcaataagg 1020
 ctatatgtta ccatataaag gggacaaaagg ggtaaaaata atataaaagg catctcctca 1080

 ctgtgctcag ggctcagcct ttggacatga atctgtcgag ccagtgccgg catgaataaa 1140
 tactgcttcc tggaaaaaag ccttgggtggg tgtcccatct ctgtacgtaa gtcctacaac 1200
 agttccttcc tgetagagta gaaggttcca gatcctgggg caggaagag gttcctagaa 1260
 cctactgatg ataactacag cacatcaaaa cagtccctgc tgggggatgt tggagcatgc 1320
 aacaactgcc atgaaagtgg acaactctat ctccctgtat caagagtgca tgtttcagga 1380
 gttccctagt ggctcagagg gttaagaatc taactaatat ctatgaggat gcaggtttga 1440
 tccttagaat agttcagtg gttaaaggat ctggtgttgc agttagatc aaggatgtgc 1500

 ttggatctgg tgttgcctg gctgtggcac acactggcag ctgtagctct gattcaacc 1560
 ctgacctggg aacctccata tgccgagggt gcagccctaa aatgacaaaa acaagaaaac 1620
 aggaatgcaa gtaagtcagg agttccctgg tggttcagtg ggttaaggat ctggcattgt 1680
 tactgctgtg gtgagggttt tattcctggc ccaggaactt ctgcatgcca caggcacagc 1740
 caaaataaat aaataaataa ataataaatt aagtggagtt cccgtcgtgg cgcagtggtt 1800
 aacgaatccg actaggagcc atgaggttgc gggttcggtc cctgcccttg ctcagtgagt 1860
 taatgatccg gtgttgetgt gagctgtggt gtaggtcgca gacgcggctc ggatcccaag 1920

 ttgctgtggc tgggcatag gccagtggct acagctccga ttggaccctt agcctgggaa 1980
 cctccatag cgcgggagc ggccaagaa atagcaaaaa gacaaaaaaa taataaatt 2040
 aaataaataa ataaattaaa taaattaagt aaaattttaa atttctagga gttccctgat 2100
 ggtctggaag ttaaggattt ggagtgtcgt ctgctgtgac tcaggttgaa tctctggcct 2160
 gggaacttct gcaggctgtg ggcacagcca aaaaaaaaaa aaattaagac aaaaaaaca 2220
 agcaataat tcatcagga ggcagaaatt ttttgaagc agacctagga gaaaataaat 2280
 atttgttaa atagttaat gtttatttat attttaacta ttttatatat ttaactttcc 2340

tttttttttt tttttttttt ttgcttttta gggccacacc tgaattatat ggaaggtccc 2400
 aggggagggg tcaaatcaga gctgcagctg ctggcctaca ccacagccac agccactcga 2460
 gatccgagcc acgtctgcga cctacaccac accacagctc acggcaacgc cagatcctta 2520
 acccattgag caagcgagg gatcgaacct tcaatatcat gattcctagt cagatttggt 2580
 aaccactgag ccatgacagg aactccagtc atcttttggt ttgaggacat aaagtaagag 2640
 gtatagagaa gcaattcccc aggggtctga acaatgtata ggctatttag gaaacaggt 2700
 ggttattata actggaggtt tgtacttttt ttttttggtc tttttgtctt ttctagggcc 2760

 aaacccatgg catatggaag ttcccaggat aggggtccaa tcagagctgt agctgccggc 2820
 ctacaccaca gcccatagca acgccagatc caagcccgct gtggagccta caccacagct 2880
 cacggcatca ccggatcctt caccactga gcgaggccag ggattgaacc gaaacctca 2940
 tggttcttag tcagattcgt taaccactga gccacgatgg gaactccaga agtttgtacc 3000
 ttttgaccac cticaacgag gggctattta gggaaacagg ttatgttgc ccagtctga 3060
 gccctagatc ccgagatgcc caaatgtca tcagtaata tatgttttt ttttttttt 3120
 ttttgccaca ccagcagcac gcagaagggt ctgggccaga gatccaacct gatccacagc 3180

 accgacaatg ccaaacctta accactagc caccagagaa ctctatgta ttttttctt 3240
 ccagtttata attcacctac agcactgaat gagttgtaga gcataatgac tggacttga 3300
 tacgtcatga aatgattacc acaataagtt tagtgagtga gttcccactg tggctcagca 3360
 glaacgaacc tgactggat ccatgaagat gcgggttga ttcctggcct cgctcagtgc 3420
 gtttaaggat ctggcattgc tatggctgtg gtgtaggcgg gcagctgcag gtctgattca 3480
 acccctagc tgggaacttc catatgccac agatgcagcc ttaaaaaaca cataaaaaata 3540
 aaaataagta agtttagtga acatcatta gctcacataa ataaaaaatt aatagaaaa 3600

 aaattttcgt tigtatgaga acttatagga ttattctct taaccacttt ctttctttct 3660
 ttcttttttt ttttttttg tctttttgcc atttcttggg ccgctcccac gacacatgga 3720
 ggttcccagg ttaggggtcc aatcagagct atagccgctg acctaccca gagccacagc 3780
 aactcggacg gaatccgagc cgagtctgca acctacacca cagctcatgg caatgccgga 3840
 tccttaacc actgagcaag gccagggatc gaaccacaa cctcatggtt cctagtgcga 3900
 ttcgttaacc actgagccac gacaggaact ccagactctt ctttttttt ttttttttaa 3960
 gggctgaact cgaggcatgt ggaggttccc aggccagggg tcggatctga gctgtagcta 4020

 ccggcctata ccacagccac agcaacacag gatccgagcc acatctcga gcacatcat 4080
 agttcacggc aactggat ccttaacceca ctgagcaaag ccagggatg aacctgcgtc 4140
 ctcatggatg ctagtcatg tcagttctgc tgaacaatga tgggaactcc ccatgctgac 4200

tcctaaagata acagagagag cctgcctcat catgatggcc agattctgta cttgacatgg 4260
 gtcttgaatg gtcagcaact gatctcaagg ccttgggaatt tagtggctta gccttacact 4320
 ggacacctag cagaggggcc cagatcaatc ccaggcattc tagtaggtgt cctttttttt 4380
 ttttttttg gtctttttgc catttcttgg gccgctgctg tggcatatgg aggttcccag 4440

 gctaggggtc caattggaac tgtagccgcc ggcctacccc acagtctcag caacgcggga 4500
 tccgagccgt gtctgcgacc tataccacag ctacaggcaa tgccgatcc ttaeccact 4560
 gagcaaggcc aggaatcgaa cccgcaacct catggttctt agtcggattc gtaaccact 4620
 gagccacgac gggaaactct cttttttctt tttaatggct gcaccacac catatggaag 4680
 tgccctggcc aggggtcaaa ctggagctgc agctgctggt ctacaccaca gccacaacia 4740
 cactggatcc aagctglatc tgtgacctac tccacagctc gcggcaacgc cggatcttta 4800
 accaactgag tgagaccaga gatggaacct gaatcatcac agagactgtg tggggtctta 4860

 atccactgga ccacaatggg aactccgaga atatgccttt atggtagga gtctgacgcc 4920
 tgggaaacct ttattctggc agggcgtggt ttaccgcagt gatgcctcc ctctaattgc 4980
 ctgcatccca tcctgtgcc gggctccagg tgagctgact ccacagagct ctctcacct 5040
 gccggggccc ttgtgacttc tctcttctct ggtccccaa ccttctgct caatcctact 5100
 agcggactga accgaacgag gctgccacct cctcaaggca aggacctgg gtctctcaca 5160
 ttatttgagt ccacaaggta ggaccaaaagg aaaattgtg gaggacagt atgctggaga 5220
 tgatctgtga tataatttcc agcaagtaac cttcaaggac ccagcagcca tctttttttt 5280

 ttttccactg tacagcaaag ggatcaagtt atccttacct gtataatta caattacatt 5340
 ttttcccca ccctttgttc tgttgcaact tgagtatcta gacatagttc tcaatgctat 5400
 tcagcaggat ctcttgttaa atctattcta agttgtgtct gataagcca agctcccgat 5460
 ccctccact ccctcccct accatcaggc agccacaagt ctcttctcca agtccatgat 5520
 tttcttttct gtggagatgt tcatttgtgc tagatattag attccagtta taagtgatat 5580
 catatggat ttgtctttgt ctttctggct catttcactc agtatgagag tctctagttc 5640
 catccatgtt gctgcaaatg gcattatgtc attcttttta atggctgagt agtattccat 5700

 tgtgtatata taccacatct tcagaatcca gttatctgtt gatggacatt tgggttgttt 5760
 ccatgtcctg gctattgtga atagtctgc aatgaacatg cgggtgcatg tgtctctttt 5820
 aagtagagtt ttgtccagat agatgcccga gaggggatt gtggggtcat atggaagttc 5880
 tatgtataga tttctaaggt atctccacac tgttctccat agtggtctga ccagtttaca 5940
 ttcccaccaa cagtgcagga gggttccctt tctccatag cccctccagc acttgttatt 6000
 tgtggattta ttaatgatgg ccattctgac tgatatgagg tggatctca tggtagtttt 6060

gatttgatt tttctataa tcagcgatgt tgagcatttt ttcattgtgt tgctggccat 6120

ctgtatatct tctttggaga aatgtctatt caggctcttt gccattttt ccattgattg 6180
attggctttt ttgctgttgg gttgtataag ttgtttatat attctagaga ttaagccctt 6240
gtccattgca tcatttgaaa ctattttctc ccattctgaa agttgtcttt ttgttttctt 6300
tttggtttcc ttgctgtgc aaaagctttt cagtttgatg aggtcccatg ggtttatfff 6360
tgctctaatt cctattgctc tgggagactg acctgagaaa atattcatga tgttgatgct 6420
agagagtgtt ttgcctatgt tttcttctag gagtttgc tgtcatatat ttaagctttt 6480
cagccatttt gagtttatt ttgtacatgg tgtgaggcg tgttctagtt tcattgcttt 6540

gcatgcagct gtccaggttt cccagcaacc agcagccatc ttttgactg aagatacact 6600
cttcccagtg agatggaatc agatgatggg agatactata tgtacaaatg cttcccacat 6660
agtaaggcat cataacacag taatfffft ttattctttt ttggcttttt tttttttat 6720
ggccacacac ttagcatctg gaagtccca ggctaggggg cgcacagag ctgcagctgc 6780
cagcctatgc cacagccaca gcaatgccag atccttagcc cactgagcaa ggccagggat 6840
ccaactgca tcttcgtgga tagcagctctg gattgctacc tctgagccat gatggaaact 6900
ccgccgaat cgttatgaat gaagtctcca ttgccacct cagtgactgg tccatttcta 6960

atgaccctgt acttttatg gtacttccag taacggagtc agaccacct gcctaccctg 7020
ctccctgggc attacaatgc ttatcttatg aggagtcaa atattggtat cccagccacc 7080
gcatccgctg acttagatac ttgcaaccag gcagctcagc gcttttcaa tgcccagata 7140
ccttaggtgg cacattggag atagtcttg aagtagtga gagccaactt gaatttgatc 7200
tgggcttcgg tgttggccc ataactggig tagttccct ccagggtggc cagctctggg 7260
tccatcactg gtaaatggg ctggtagct atgatcacat gtgggcagga ccccagagc 7320
aggctcccga gccatcaat aaagaactct gccaaagag ggagagagcg cgagaaggaa 7380

acgtgagctt caaaccagag acccgggcca atactgcgac tctgggagga gggctggggt 7440
ggggggggac atagcttcta ttctggggag gttcagctcc atggcaaagc cactgagttg 7500
gaagatcaga cagatatcag cagagagaca cagattagca gaccccagga ctgggaggaa 7560
tgagagggga agaggtgggg tgctgctcac cagctgcagc taaacagaga aggatgtctg 7620
gaaaaggagg agcaggaat tccctcatg gcgtagtgt taatgaatcc gactaggaac 7680
catgaggttg tgggttcggt ccctggcctc gttcagtggt ttaaggatct ggcgctgccc 7740
tgagctgtgg ttaggtcac agaggcagct cagatcccgt gttgctgtgg ctctggcata 7800

ggccgggagc aaaagctcca attcgacccc tagcctggga acctccacat gccatgggtg 7860
 cagccctaaa aaggcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaggcaaaaa aaaggaggag 7920
 cagcagcaag acaaggaag aggggaagggg cagagctgca gggagaggag gtagaagggt 7980
 gtctcggaga agcaggaata gcctatggga gacacgaagg tggagggagg caagagagac 8040
 caagactcc ctagtgtggg gagaaggggc tgcctccctg agcagcaggg ccccgcctc 8100
 cctcagaaag agacttctga agccagcgca cagcccagct cgcttcttgc ccttcagcc 8160
 tccccacctg agtgagccac tcgctgcagc cgggggtcga agccaattct ttggagtgcg 8220

 tctgtgtgag ccaggaagaa gttgacaaca cacttggtca ccacgcagtc ggggaagcca 8280
 tccacgggcc ggaaaaatcc tggctgctgg tggagacagt cgccattctt cccctgctcc 8340
 agcaacagct tgaactggaa tgtgtttca atcacgctgc cacctaccta gccagcggga 8400
 ggagaaatct gttagagaac agactccata tccaaggagc ctgtgccagg aagccttact 8460
 ggactgaacc tcagtacga caagaattgc actccctgga gttcccgttg tggtcagtg 8520
 gttaacgaat ctgactagga accatgtgtt ttcgggttcg atccctggcc tccctcagtg 8580
 ggtgaaggat ccggcgttgc tgtgagctgt ggtgtaggtc gcagacgtgg ctctgagct 8640

 gtggcatagg ctggtggcta cagctccaat tggacccta gcctgggaac ctccatagc 8700
 tgcgggagtg acctaagaaa tggcgaaaag accaaaaaaaa aaaagtaat aataataata 8760
 aaataaata aaataaaaa gaaaaagaat tgtactcct gtcttatcta ccttcatgt 8820
 tacacttccg ccaagtcaa agggcagca agtttctgct gcacttacc tccagcaagc 8880
 tcaactttc cagagggcca ctccctccc tcccttctgc tacaaggatc caggaggatc 8940
 gaggatgggg gatcgcttt ggggtcaggt gagaggcagc cagcgtgcag ccgtccctac 9000
 gtggacttcc tgagcaagcc tttgtctca gttgtctccc tccattctc tccccctggc 9060

 tcaacttctc gcgccgtctg tccacacacc acacactcct gggagctcgc agctttgtgt 9120
 gagcccagc acagcaggac aagcaagtac atctattct gaaccatcat aatcacctag 9180
 ggaggcagag cagaatctgc cagttgcccc ccacccctc gctgttctt tcttctctc 9240
 tcttaggaaa tgagcccct gaggtgtttt ttggttttg ttttctttt ttcagctgcc 9300
 cctgcagttc ccaggccggg gatggaatcc aagccagagc tgcaccacc ccacccacc 9360
 gcagcaacgc tggatactta atttaacca cggcacagga ctggggattg aatgggcacc 9420
 tccacagaga caaactggat ccttaacccc catgccacag tgagaactcc aaactcaaaa 9480

 ccctctgaga ttaagtga ctaaattaag cgacaatgat cctacgaaag atgaaattc 9540
 cccacttctc tggagtccc aatgtgctc agcggtaatg aacctgacca gtatccatgt 9600
 ggacgtgggt tcaactcctg gcctcctcga gtgggttaag gatccggcat tgccgtaagc 9660

tgtggtag gtcacaaaat cagctcaggt cccatgttgc tatggctgtg gtatagacgg 9720
 gcagctgcag ctccaacggg acccctaggt tgggaacttc catgtgcctt acaagaaga 9780
 agggaggaag gaagggaaaag agggagggag ggaaagagga gagagaggga gggaggaagg 9840
 aaggaaggca gggagaaaatg gccacagca tatggcttga atcccagctg cagctgcagc 9900

 aatgccaaat ctttaaccc gctggactga accagcacct ctgcagcaac ccgaaatgct 9960
 gcagtcgggt tcttaacca ctgtgtcaca gtgggaactc cctgaaagga tgtgatttag 10020
 aacagatgtc tccaatTTTT aaaaagacca cattcttctc atcttttctt tttttttttt 10080
 tttttttttt ggcttcttaa ggttgaacc acggcatagg gggtagtgg ttagtttcca 10140
 ggctaggagt caaattggac ccacagctgt tggcctacac cacagccaca gcaacgccag 10200
 atccaagcct cgtctgtgac ctataccata gctcccagca atgccagatc cctgaccac 10260
 tgaacaaggc cagggatcga acccacatcc tcatggatac tagtcagatt catttctgct 10320

 gcgccacgaa gggaaactccc aagaccacat tcttaaaga aaactgttgt cttctactcc 10380
 ctctctccc ctttctctg accgtgcagc tgagggccac aaagatggat gaacaacagg 10440
 gaaggaagct ggaccaggat gacctggaa agagacaata gggccagctt gcattctctc 10500
 tttttttttt tttttttttt ttttggctt tttgctaatt cttgggccgc tccagcagca 10560
 tatggagggt cccaggctag ggttccaatc ggagctgtag ccgccggcct acgccagagc 10620
 cacagcaacg cgggatccga gccgcgtctg caaccacac cacagcccac agcaacgccg 10680
 gatcgttaac cactgagca agggcaggga ccgaaccgc aacctcctgg ttcttagtcg 10740

 gattcgttaa cactgcgcc acgacaagaa ctccccagct tgcattctta cacgggtagg 10800
 aactgcacct ttttgtcat ttatgctatt gtgactgggt ctctagaaga gtagcaaaga 10860
 gacatcttcg tcaatccaga tgttttgggg gactgtccac ctggaataag agataactgt 10920
 ggtcacggtg ctacttatcc actttctttc caggccggga tagaaccagc accacagcag 10980
 tgacaatgct ggatccttaa ccctatgagc caccaggga ctccatctt tcttttcca 11040
 aacagcttta ttgagatata tttgatata taaaactgta tgaaggagt cctgtcgtgt 11100
 ctcaatggtt acaaatcca actaggaacc atgaggttgc ggattcgatc cctggccttg 11160

 ctcagtggtt tcaggatcca gcatttttgt gagctgtgat gtaggttgca gacgcggctc 11220
 ggatcctgcg ctgctgtgct tctggcgtaa gccggtggct gcagctccga ttggaccctt 11280
 agcctgagaa ctccatgat cgcggggagc ggctcaagaa aatggcaaaa agacaaaag 11340
 acaaaaaaca aaacaaaaca aaacaaaaca aaacaaaaa ctgtatgtat tgaagggtga 11400
 cagcttgatt tttttttttt ttttggctt gtggcatgta gtgctttagt gcaggatctc 11460
 aattcccaga ccagggactg aacctgggcc acagtgggga aagcaccaa tcttaactac 11520

tacaccacca gggaactccc tgcagcttga tgttttgata tatgtagaca ctgtgaaaag 11580

atcaccacac gcaagctaataa taatgaattc atcacctcta cacagtgtgg gtatcttcac 11640

aaatttcaag aacgcaatgc agtattatta actattcacc accttttttc ceccttttcc 11700

atgtgtaaat taacttttga tatttgtggg gttttttgtt ctgttttgtt ttgtcttttt 11760

agggctgcac ctgcagcata tgaagttcc caggttagca gtccaattgg agctgcagct 11820

gccagcttac gccacagtca ctgccacagc cacagaaatg ccagatctga gccacgtctg 11880

ggacacacac cacagcttat gcaacaccag acccttaacc cactgagcaa ggccacggat 11940

tgagcccaca tctcatgga cactagtctg gttcattact gctaagccac gacgggaact 12000

ctgtgttaa tttttattg tcattaaaggc cacgtgtgct tttatagctt tgtgccattt 12060

tcatttttgt gatggtgtgt gacaaaacca gagcagcact cacattcctc tccaactctc 12120

accagtccag agaggaagt ggaagtgatg catacaaaga aaaccacagc tttcaaaga 12180

tacacgcacc ccaacgttca cggcagcact attcacaata gccaaagcgt ggaacaacc 12240

taaatgtcca tcaacagatg agtgggtgtac acacacacac acacacacac acacacacaa 12300

tggaatatta ctccctcatg aaaagagtgc aataatgcca tttgcagcaa cgcagatgga 12360

cctagagatt atcactatga atgaattcag agaaagacgg atatcatatg atatcccaca 12420

tatgtggatt caaaagagat acaaatgaac ttatttacca aagagaaaca gactcataga 12480

tttagaaaac aaccttatgg ctaccaaagg ggaaaggtgg ctggcgtggg gagggggtgg 12540

agggataaat taggaaattg ggattaatat atacatacta ccatatataa aatagatagg 12600

agttccatt gtggctcagt gagttatgaa cccaactgtg atccatgagg atgcaggttc 12660

aatccctggc ttigtctcagt gggtttaagga tccggtgttg ctgtgacctg tgggtgaggt 12720

cacagatgca gctcaggtct gatgctgctg tggtgtggt gtaggccagc agctacagct 12780

ccgatttgac ccctaacctg ggaacctcca tatgcctcgg atgcagcccc aaaaagacca 12840

aaaaaaaaa aaaaaagata actgacaagg acctactgta tggcaaaggg aagtacacgc 12900

aattattctg taatttccta cgtgaggga ggaatctgta aaagaatggg tatagctgaa 12960

tcactttgct gtacacttga aactgataca ccatggtaaa tcaactctac tccaatagaa 13020

aatacaaat agggttttat aaattttata aaaataaaat aaaacctagg ccacctggtg 13080

gcctagaggt taaggatcca acattctcac tctgtggca caggcgggat caggctggat 13140

ccctggcctg ggaacttctg catgacatag gtgtggccaa gcaaaaaaaaa aaaattcaat 13200

taaaaaaaaa gactgggagt tccattgtg gctcagtgat taagaaacc aactagtaac 13260

catgaggttg caggtttgat ccctggcctc actcagtggg ttaaggatct ggccggcatt 13320
 gctgtaaagt gtggtgtagg ccagcagtta cagttccaac tggacctcta gcctgggaac 13380
 ctccagatgg ggcaagtgtg gcaactaaaa gacagaagac aaaaaaaaaa aagattgaaa 13440
 aaagtgccta aacacacttt tttcttttgc cttttcttga gctgctccct cagcatatgg 13500
 aggttcccag gctaggggtc cagtcggagc tatagccgct ggcctatgcc agagccacaa 13560
 caacgggcaa ttcagccgca tctgcaaaact acaccacagc tcacagcaat gccggatcct 13620
 gaacccactg agcaaggcca gggatcgaac ccacaacctc atggttccta ctcgattcg 13680

 ttaaccactg agccacgacg ggaactccac aacacacttt aaggacagaa caacggtgag 13740
 tctggggagt ggggttggtg tgatttgttc aaagaaaagt aagaatggag gcagaagcag 13800
 aatccgaggg tctcatttcc gtgcgagagt ctcaatcca gagctgctct gcatcacctc 13860
 ctgcacggcc ctccccctc cgctccctc tcccccccc ccccccccc gtccttttc 13920
 ctctctctt tctctctgtc ctttctctc tgcctctcc tccccctcc cctctggctc 13980
 gtcagatggc aatggggtag aactggcagc gctcagctca cttaccagt ccagttccgt 14040
 tttctctagg acgtccacca gcgctcgat cctggtcttg ctgttgaaga tgaagtcac 14100

 gtccaccag agcacatatt tgggtgtgac ctgagatag gccaggttcc tgccagcaaa 14160
 ccagccctgc gagggcaggg aggttagacc cgtggttgcc cgccccctg cctcctagca 14220
 tcacctgggg gctttctcag ctcccagggt tcaggctgcc ccccagacag tggctgagaa 14280
 cctctgggct aaaggagtc catgtctcag agaccctgga agaaggagag ggactctctg 14340
 gagacgagaa agtccctct tggccctgtg gcttgaggga tggatgcaag tccctttaca 14400
 cctgacagtc tttgtggccc tttcgccctg tgttgccctgg aagatgctgg aggggtggggc 14460
 tctctggaag gggtaacatc cacttctcc cgggtgtctc gagggaaggt gtgggctcgcg 14520

 gagagagaca ccccagcaag ggtgaaatca tgacagaggt ttctctgctg tgggacctgc 14580
 glatcaggaa accttagagc gtcagacacc gccagtcgct tacaaggacc tccatcaatt 14640
 tccacaccaa gcgtgaggaa agacagatta cccacccctg cactgcagga aaggagagat 14700
 gacctgattt ctccgggaat ttggaggcag ccaggggact cagaggagtc cccaccccc 14760
 gcccccaag gatcctgctg ccgtgggagg gtcccccca accccgaagc agcccccaacc 14820
 aggttaccac ttgacctgg ggcctctg tcccagggtg cccgtgtctc cccctctggg 14880
 aggaatatac ctccccaaat ggcatggtgt aatactccac gtggctgtca gtgattttca 14940

 ggggctcctt gctgtcatcg gccacgatca ccgtcaggtc tgggtagtac tcacgaacac 15000
 tccggagcat ggtcatgagc ttgtggggac ggaggaaggt tttggtggca atggtcacca 15060
 ggtctcggag ctctctctt gggcaagaaa gggtaggtgt cagagctctg tcttcaagaa 15120

tcctcactga cgtgcattgc tctggagggt tctttacacg gcgctgtctc gagtgtttgt 15180
 ggacctcatg ccttttgttc acagttgatg ttagttggat cagaaaatac attttattat 15240
 tattattttg tctttttgtc tttttagggc cgcacctgca gcatatggag ggtcccaggc 15300
 taggggtcag ctcagagcta cagctgccgg cctacaccac agccacacca acacaggatc 15360

 cgagcctcat ctacaccaca gctcacggca atgccggatc cctaaccac tgagcgaggc 15420
 cagggatcaa acctgcatcc tcatggatgc tagttagatt cgtttccgct gagccatggt 15480
 gggaactcca tgagtcagat tctcaacca ctgagccaca acgcgaactc ccaatttgtt 15540
 taaatggttt ctgtcttcta gagtgtctcc cttttttttt ggtttttttt ttgttttttg 15600
 cttgtttgtt tgttcttttc ttagtagctg cacctgcagc atatgtaggt tcccaggctc 15660
 ccaggctccc agttgaatca gagccgcagc tgcaggccta tacctcagcc acatcagatc 15720
 tgagccgcat ctttgaccca catcacagct ggcagctatg cagatactga acccactaag 15780

 tgaggccagg ggttgaacct gcacctcac agacaccatg tcaggttctt caccactga 15840
 gccacaacgg gaactcctct cttctggttc tgttggctcc agtctgctgt ttccttctgt 15900
 cgagtgggat gcttcaagtt ctgctgect atctgcactt ggtttgcaac cggctttcat 15960
 gctgttactg ggaattgaga cgcatagagt ttcacccatc aagggttca atatgaccag 16020
 tcgtgaggcc caggaagagg ggaaaagatt taaagacctg agacctgcc tgtcacagct 16080
 gcaatctac agagagactg gcctggcctg gtttgtttt tttttttgc ttttttagg 16140
 gccgcacca cggcatatgg aggttcccag gctaggggtc gcattgtagc tacagctgct 16200

 ggccacagcc acagccacag ccacagcgat gccagatccg agccgagtct gcagcctata 16260
 ccacagctca tagcaacgcc ggatcctcaa cccactgagc aaagccagga atcgaacctg 16320
 aaacctcatg gacactgcta gggttcgta acccctaagc cacgacggga actccttgtg 16380
 gttcttatec atgttctttt cttactgatt cataagtcct ctgaagtaaa attagacctt 16440
 tgactttcgt gtgtgtggtt atttttccc agtttgcctt ttgtcatttg actttgcata 16500
 tggtaggctt ccgctattaa aaacattaaa aattgttata taatttatgt ttttagtctt 16560
 tttctttta gtctttttcc taggttttgt gtcttattta gaaaagtcat actttacaca 16620

 gttattttta aactccaggc tgattcctag tacttaaac aattagatat ttgctctacc 16680
 tggactgtac cttggtgtga gctatgagat ggattcagct tgttattttc acacagctac 16740
 acagttatct aacacaatct cttgaacaat ccatcttttt cccctttaat ttgaaaaact 16800
 accttgatca cacggtaaaa ttccaagatg tctatttctg ggtttctttt cttttctttt 16860
 tctttttttt tttttgtctt ttctagggtt acaccgcgg cacatggagg ttcccaggtt 16920
 aggggtcgaa ttggagctgc agctgccagc ctatgccaga gccatagcaa catgggatcc 16980

aagccgcgtc tgtgacctac accacagctc atggcaatgc cggatcctta acccaactgag 17040

caagccagg gaccgaacc gcaacctcat ggttcctagt cggattagtt cgtaaccac 17100
tgcgcatga caagaatgcc taggtatcta atttgattcc actgacatag ctcttcgtgg 17160
tccaatacca ttctatTTTT ataattatta cttattaaaa tgtcataaat cattagattt 17220
TTTTcaaat aaattcaacc gtacaataag ttaaactgaa tgaagcagta ttaaaagcgt 17280
attctagcat TTTTTctc caaaaaagct tgttggagtt ctctgggtggc ctagtggact 17340
aaggatccag tgttgtcact gctgtggctt gggtcactgc tgtggcacag gttccatcca 17400
aggcctggaa acttccactc tgcgggcaca accaaaaaaa aaaaaaaagc ttgttaacag 17460

gactcctatt ggagTTTTta tttcatcgag tctcctctc catctcagag gggagccctt 17520
ctgcatctca cccaatagtc tccagggacc caccatggag ccccaggac aagggtctta 17580
cctggctcag ggtcataaa cttgggcatg acaggatagc ggatggtcac tggaaaacttg 17640
gccactgagg acttggactc cagactcact ggagggagaa atcaggtcag ggctggtgca 17700
cggtatctgg gtcactcccc acaaggccgg ggaagccac gcgatggggg agtgaaggac 17760
tgaggacccc acagagtcta tggcattctg gctcctacce tgetgtgtgt tccggaagca 17820
acctgtgac cgctctgaa acgcacatgt ctccccctg gagactctgt cgggtgaagt 17880

gggcttggaa tcagaggggt agattaagtt tgactctgca tctataattt gaaatacctt 17940
gggtaagtca catcacctcc acctccacct caaaaccag ggtaacacta ccagcccagt 18000
tcacctcaca gtgcctTTTT tgtTTTTTT tTTTTgaag ggctgcaggt gcagcatatg 18060
gaggttccca ggetaggggt caaatcagag ctgtagctgc cggcctacac cacagccaca 18120
gccacagcca catgggatcc gagccacgtc tacaacctac accagtgcct ggcaacacca 18180
gatactaac tcacagatga ggccagggat tgaacctgca tctcatgga tcccagtcag 18240
gctcgtttct gctgagccac aatgggaagc ccttcatag ggtcattctg ttgtaagaca 18300

tgtttaaaa tccaaggta cagagaactc tctctctagc ttatgctcat ggaaaatctg 18360
cctcacattc actgggttcc tgggaaagcc tctgtgtat ctggtcaaag cagaaaaagg 18420
taaatgtctt TTTTTTTTT TTTTTTct TTTTaccgct gcacctgctg catatggaag 18480
ttccccgact agggctcaaa ttggagctgc agctgccggc ctaccacaca gccacagcca 18540
cagccaatgg aatcccagcc acatctgcga attatgccg agcgaggcct gggagcaaac 18600
ctgcatctc atggattcta gttaggttct taatccactg agccacaaga actccgaaa 18660
agggtaattt atttatgat gtattattt atTTTTgtct TTTTctttt agggctgcac 18720

ccgtggcata tggaggttcc caggctagga gtccagctgg agctatagcc accagactac 18780
 accacagcca cagcagctca gaatctgagc cacttctgca gcctacacca cggctcacgc 18840
 aatgccggac ccttaacgcc ctgagcaagg ccatggatca aaccctgtc ctcattggata 18900
 ctagttaggt tcgttaacca ctgagccaca atgggaactc ccgaaaagg gttttaattc 18960
 atccagaag taagtggggc tgcctgagg gtggcaggaa ttggtctccc atgaattctg 19020
 ggagtaagag tcgggtttgg gatgggaggg gaggaggaag acaaagccac tgccttggg 19080
 actgacagct cccccatc cctctttccc gtaatgctca ggacaagcca ctgacacgtg 19140

 gactgtgttc tctctactg cagctgaaac cttcagcttt ttcttttct tttcttct 19200
 ttgcttttta gggccgcacc cgcagcatat ggaagtccc aggctaggaa tcgaatagga 19260
 gccgcagctg ccagcctaca ccacagccac agcaacgcag gatgggatct gagccacgtc 19320
 tgcgacctac accacagctc acggcaacgc cggatccccg acccaccggt gaggccaggg 19380
 atcgaaccgc caacctctg aatactggc agattcattt ccaactgcacc acaaccggaa 19440
 caggaacct tcagcttga tcaactgatga gaacgggagc agaaggggat ggtttccagg 19500
 tgcagagcat gaatgatctg tctcatgta cagacaagca ggcatttcac tgtctttctt 19560

 tcgggtccct ccacgggctc aatggcaaca cgggatagt accaggtaca ctaagtggga 19620
 aattagaaac aggagccagg gaagcaggct tcttgagaa ggaagacctt gagagccggg 19680
 ggccggggca gtggtggtg ttatggggtc cctcagcatt ttgcatccg aggacggact 19740
 caccacatc cactctggtg aggtggtact ctgtgctcgt gtatgtcaca tcttgagga 19800
 tgaattcaa aagctcccgg ctactggtca aaatgttcag ctgcttctgg cctctgcct 19860
 tcaccacatt gtctgggagc tcagcaaggg tgttcagtgt cccagagaa gctgtcaggg 19920
 tgacctagga taaaggagt agaaagccta aatgcagaga ggcacatacc caggatggcc 19980

 agcagggggc agcatgcata aggggtgag gagaagaacg cttcatgctc ccgaaagcta 20040
 gggctctggc tcgatggag tgtctgccc agcccaaaa gcctaggacc taggacctgg 20100
 tgtgttcaag ggccatttct gaaacattct taactcttg catgcagagt taagtggcat 20160
 ccattcttaa agatttctt tggagtctt gttgtggctc agtgataacg aatccgacta 20220
 ggaacctga ggttgcagg tcgatccctg gccttgctca gtggattaag gaccagtggt 20280
 tgcttcgagc tgtggtgag gttgtagatg cggcttggat ccggtgtggc tgtggctctg 20340
 gcgtaggctg gcagctacag ctctgattgg acccctagcc tgggaaactc catgtgccgc 20400

 tggatgcggc ctaaaaaaga caaaagacaa aaaaaagaa agaaagaaag aaagaaaaag 20460
 aaaaactgtg aaaacattc agtcaacaga tcttttctt tcttttctt ctttttaggg 20520
 ccagacctga agcacatgga agttcccagg ctagggtcc aatcagagct acagcatctt 20580

tgtctgcccc atctttgtct ctctgtcaaa cgctgagacc agccaccatc tcagggaaaa 20640
 gcgcatgggc agtgagccaa ggacaggatg ctaagtgcaa agtggggctg ggaaggggac 20700
 tcttgccctca tagatgggag catcagggtcc ttcaaaccgg aggcctggag gtcacaggaa 20760
 aaaggagaaa ggaaaaaaaa aaaaaaaaaac atttgagagg atgccaagag ttcctgatg 20820

 ctctcagctc cctggccaat tctacacat ccctccagag ccccttcaag tgtcacctat 20880
 ccagggtgtt tgcagaccgc tcgctcccc actagagctt gctagatggt gtccaacgga 20940
 cctctgcaaa ctccagcaaa ccaaagcctc tgatgccctc ccctagtttg ggtttttttt 21000
 tttttttttt ttgtcttgtt gttgttgggt tttggggggg ggttgggggc ttttttaggc 21060
 cacaccctct gcataaggaa gttcccaggc cacgggttga atcagagctg cagctgctgg 21120
 cctacgtcac aatgacagca atacagattg tcagctgagt ctgcgaccta caccacagct 21180
 cacagcaaca ccggatccct gccccactga gcgaggccag ggatacaacc caaacctca 21240

 tggctgctag ttggatttgt ttccactgca ccaccacagg aaccctaaa tggtaaactt 21300
 tatgttacat atattttaca cactagaaag agaattatcc aaaatggcaa atcatttttt 21360
 aatgagtac ttaaaaacac gagcaactca gatttctgt catggcgagc tggaaacgaa 21420
 tccaactaag aaccatgagg ttgtgggttc gatccctggc ctactcaat ggtaaaagga 21480
 tccagattg ctgtgcgctg tgggttaggt cgcagacgca gctcggatct ggtgttctg 21540
 gggctctgct gtaggccagc agctacaact ccgattgac ccctagcctg ggaacctcca 21600
 ggtgctaaaa agacaaacga caaaaacaaa aaacaaaaaa cagaacaaaa caaaaaaac 21660

 ccaaaacacc agcaactcat ctcaaatgtt ttacttttaa aatctatctc tgttcttatg 21720
 actaatgcaa atctcactc aaacacatcc tccttctgtg gcctaaactt atttgggaaa 21780
 ttggcaaaat aacatttacc tcacagggat gtagctgga cgagaggtgt gtgtaaaaac 21840
 cactcgtgga ggagctgtaa cggatagaaa tattctttcc atatgcagtc cctggagatg 21900
 ggctgaggct ttgcttgctc ccttgatgct ggacagacc aaaaagccaa taatggccta 21960
 agattctctg aggcaccagc atctccgtcc tctctatac gatccaagat gccagggag 22020
 gcaacagctc ctaagtcca ttcccagtgg tggaaacagt gagaataaca tcaaatgaaa 22080

 ccatgtccag cttcatggat tgtgctgggt atccggaag gattcagcg ataaactgctc 22140
 ccttctgctc cttcttttc ttcagaagga ctacgagagc tgctgggtc ctgtccgggt 22200
 ggagatgcac ctacctggga tgggatggt gtgtagaggc atcacttcca cccctggac 22260
 cgggtacca aaggggaggt tgggctgagc cagcaggggc ggtgggcgag ggagcccttc 22320
 tctgcaggga aacaaaacca tcagcagctg ccttgatacc tgtccctgac tagctctttt 22380
 ttggggggga ggggggtgca accacacca cggcatagac gttcccaggc cagggatctc 22440

acccacccca cggcagcgac ctgagccaat gcagtgacca tgccagatcc tccttaacgt 22500

 gctgagccac aagggaactt ccaactgctcc cactggtttg ttcttttttt tttctttcgt 22560
 ttttggcctt cccaggccag ggatcagacc tgagctgtgg ctgcgaccta agctgcagct 22620
 gcagcaaaag atctttaacc cactgtgcta ggccaggggt tgaacctgca tccccgtgct 22680
 cccagacac agctgattcc actgtaccac agcaggagct cctcactgtc gccactggct 22740
 agttcttttt cttttttct ttcttttttt ttgctttttt agagccactt cccgcggcat 22800
 atggaggttc ccaggctagg ggtccaatca gagctgtagc tgccggccta gccacagcc 22860
 acagcaacgc gggatttgag cgcgctctgc gaccacacc acggctcaca gcaatgctgg 22920

 atcctgaacc cactgagcaa ggccagggat cgaaccaca tcctcatgga tactagttag 22980
 gtttgtaac cactgagcca cgacaggaac tgctggctag ctcttaaagg ggtatctgtg 23040
 cccagagctt tgggctgcaa agggggagaa atccaaagta aatcgtcgga ttgtcatgca 23100
 ttctctctc ttctttattc ctgctcctcc ctccagctc gaattccaca aagaaactga 23160
 ggagattac aacaacacac attaaaaata aaaatcacgg agttcctttt gtggctcagc 23220
 cggttaagaa tccaatgcag cattettgaa gttgcccgtt caatccctgg cctcgtcag 23280
 agggttaagg atccagcgtt gccctgagct gtggtgtagg tcgcagacgc ggctcggatc 23340

 ccacatggct gtggctgtgg ctgtggggta ggctggcttc tgtagctccg attgacccc 23400
 tagcctggga acctccatgt gcctcgggtg tggccctaaa aagtaataa ataaataaaa 23460
 tgaacataa cataagaga acaaaggtaa cacctgtca cactcaccac gttcgaatta 23520
 ttttaataa ttttcaatg ctggttttca atgtgagcca ttttaataa atctttacat 23580
 gcaatattaa aaaatattaa aatattatct ctactctga ggttatttgc atcaatctcc 23640
 ctgtggatgg agatattata taaccggcat gcaatgatat ctcgtgggag acttgaatc 23700
 agccacagtg tgatttcttg tagggttgag ttttttttta atttttgaac tttttactaa 23760

 agcagggttg atttacaatg ttgtgtacag tgtgattatt aaaccgtgga aattggcaaa 23820
 cactacaagc cactacaaa agccccatgt taaatattac caccactatt catatttctc 23880
 cctcaacgta taaacacatc taccacact tatacacaca actatcccct cctcttttaa 23940
 aaacacaaat gtggagtcc cattgtggca gagggaaat gaatctgact aggatccatg 24000
 aggatgcaga ttgatccct ggccctcactc agtggggtaa ggatccagcg ttaccgtgag 24060
 ctgtggcgta ggtcgcagac gcggctcaga tctggcattg ctgtggctct ggcgtaggca 24120
 agagtctaca gctccaatca gactcctagc ctgggaacct ccatgtgcca tgggaagtgg 24180

ccctagaaaa ggcaaaat ac caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaag agggcattcc 24240
 ctccccctc ctggagcca caccctcggg aatgagtaga gagcttccgc tccatctcag 24300
 ggcgcaagag ccctcagcat ctgcaatacc tcctctgaaa gtgttcgagc tcagcctgtc 24360
 tcctcaggtt cactgcgggg aggtcttgcg ggtcgttagc atcctccaag ttatagcttt 24420
 cctgatgccc gaaggcgta cattggcact ggtttttcgg gaacagccta aaataagaca 24480
 aggtcaaaga tcacagattg ggaaagtggg ctggtagggt agggggagcc gcaagctcgg 24540
 tccggtgtat ttttttttt ttttfaactt tttatcttct ctttttttgt ctttttaggg 24600

 ccgcaaggtt ccgaggctgg ggtctcatcg gagccgtagc caccggccta cgccagagcc 24660
 acagcaacgc aggatccgag ccgcatctgc gacctacacc acagctcata gcaatgcttg 24720
 atccttaacc cactgggcaa ggtcagggat cgaaccctca acctcatggt tcctattcgg 24780
 attcatctcc gcggagccat gatgggaact cccaatccag tgtgtttttc cccctagget 24840
 ttcccatacc tagcggcagg gttgggttga gacctggaa tcacagcagc ggccgctccc 24900
 aaagacacag ggaaggaagg gaagagagga aggaaggagg gcgagaaggc ccctctctg 24960
 gaatcaaagt cttttattta ttattattat tattatttgc tttgtagggc tgcacccgca 25020

 gcatatgcag gtcccaggc taggggtcca atcggagcta cagctgcaa cctacaccac 25080
 agccacagca agatcagatc caagcggcgt ctgggacctc caccacagtt cacggcaacc 25140
 ccgatcctta acctatggag cgaggccagg gatcaaaccc acaacctcat gettcttagc 25200
 cagattcgtt tctgcagcga catgacagga actccccaaa ctcttttaa cttgagagtc 25260
 acaggaatct cagaggcatt gcagcccccac ccaccagatg aaaaggccag agggccagaa 25320
 agggccacatc tttcctataa ttttgttag ttttgggggt tttaatgtgt ttttgtttt 25380
 tagggccaca tctgcagcat atggaagt ctaggctagc ggtggaatcg gagctacagc 25440

 tgccggccta caccacagcc acagaaacat gggatctgag ctgcgtcttc aatctacacc 25500
 acagctcacc gcaaccctgg atccccgact cactgagcga agccaaggat caaatctgcg 25560
 catcctcatg gatcctagtt gggtttgtca cactgagcc acaacgggaa ctctctctac 25620
 agttttggtt aaataggccc tccaaagtcc taaagaactt tgctgggtgc tatagagget 25680
 atgcccagca gaccaagccc ctttctagtc ccgccgttg cagtcaaatg ctctaccct 25740
 gagccatact cccaccaggt cccgcagtca ggattcacat tcccaatcag cacaggtgca 25800
 gaaaggtagg gaactggctg taaagtgggc ataagaggac acagtaggag ttccctcgt 25860

 ggcgcagtgg ttaaccaatc cgactaggaa ccatgaggtt gaggttcga tcctggcct 25920
 tgctcagtgg gtttaaggagc cagtgttgcg gcgagctgtg gtgtagggtg cagatgtggc 25980
 tcggatcctg cgttgcctgt gctctggcgt aggccgttg ctacagctcc gatgggacct 26040

ctagcctggg aaactccata tgctgcgaga agggcccaag aaatagcaaa aagacaaaaa 26100
 aaaaaaaaaa aaaagaaaaa agggcacagt aaagccacag gaggagccag ggaagtgtca 26160
 gtgcaaagtg gtattcttgc catctcaccg gttttcaccg tagaaatcgg gttttctcagg 26220
 tagaagcttc agcgtctgcg catccagggt gggggacggg atgggtgagt tgaggagact 26280

gaagtctgta tcgaggaaca cgctttggaa cataaagagt ccaacgctca ggacaaaag 26340
 caccatcaat atcttgagga tcgacagaca tctagggctg ttgggacaca agagagcaaa 26400
 cgctgttaaa atcttttctg agtatgttaa aaaagatttc attgtgcgac atagatggga 26460
 atagcaactt gagcaaaaaa gcaagtcaaa cctgttttgt aactacgta tcaaaattga 26520
 tttcttccca aggcataaaga gaaagaaaag caaaaataaa cctaagcaaa ctgacaagct 26580
 tttgcacagc aaaggaaacc ataaaataac caaaaaagat cctgctggga tccactggga 26640
 acgatgtctg gtcacttgcg atggagcatg atcatgtgag aaaaaagaat gtatacatgt 26700

gtgtgtgact gggtcacctt gctgtgcagt agaaaattga cagaacactg caaacagct 26760
 ataatgggaa tgataaaaat catttaaaaa actgatttca gataaataga aaagtaaaga 26820
 atcaaatctg cagagagttc cctggtggct cattgggtta aggatctggt gtggtcactg 26880
 ctgtggctct ggtcaccacc gcggcatgac ctccatccct agcccaggaa cttctgcata 26940
 cgtgggcatg gccaaaaaac tatactcagt ggaaaatgtg aagtttttca aatacgcaact 27000
 tctgatcaca agacctaaaa ttaataaatg aagcaataaa ataagagatt tgaaaatgga 27060
 caacaaatg aaactacgaa aagcagaaac aagattttag agatagccaa atagaaagtg 27120

gtgaatttaa aaaaaaaaaa actaaaatgg aatcatcggt aaatctaagc acagagtaga 27180
 caactggttt ttcttttat ttttttaaaa ttttatggcc acagccatgg cctgtggaag 27240
 ttcccaggcc aaggactgaa tccaatccat agcttcaacc tacacctta accaccgcac 27300
 tgggccagg gatcaaacct gcacctctcc agtgacctga gccactgcag tcggattctt 27360
 aaccactgt gccagggtgg gaattccaga caactttata acctccttgc tctaagactt 27420
 tcctcctgac ccagaagtga cacctacaaa cgagtctggt tatacacat gacgtcccc 27480
 tggctctggc tgagtaagcg gatgttacc tcatccgaat ggggctaate agccagaatt 27540

tccttcccag aaatggggaa ccagagatat tgttcggcta atcctaate cctgaactga 27600
 gaatagaggg gaggaaaaga gagagagaag acagaagggt agagaacaa aagaagccta 27660
 gaaggacttc ccattgtggc tcagtgggtt aagaccatga ccagtgtccc taaggatgca 27720
 ggttcaatcc ccaccttgc tctggcattg ccacaaactg gtggcagatg cggcttggat 27780
 ctggcgttgc tgtgcctggg gcataggtg gcatctgtgg atccaattcg acccctagcc 27840
 tgggaacttc catgtgacac aggtgctggc ctaaaaaaaaa atcgttttta atttaaatt 27900

ttggggcag tgccttaag gcattagtct gctatggctc cctttgcctg acaaagcaat 27960

aaagctatct ttttctcctt cacctgctcc tcccccaaa aaagagttcc cattgtgccg 28020

cagcagaaac gaatacaact agtaacatg aggtttcacg ttcgatacct ggccttgctg 28080

ggtgggttat ggatccagca ttgccatgag ctgtggtgta ggttgcagat gtggctcgga 28140

tcctgcattg ctgtggctgt ggtgtaggcc tagccttggga acctccgtat accatgggta 28200

tggcactaaa agccaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaatttaat ttaattttta 28260

aaattaaaaa atttttaatt tagttttttt aacttaaaaa aattttttta aatagagaag 28320

cctagatcct gaatacctag atgaaaggga tgactttcta caaaaacgca aatgaataat 28380

gtattgggga aataaaataa acaataaac aaataaataa aagaattccc actgaagcac 28440

cgcccccca aaaaaaac cacaaaagac ttaaacagac ctgtaaaaat ttaaaaaaa 28500

aatcaagga gttcctttca tgcctcaggg gttaatgaat tcaactatga accatgaggt 28560

ttcgggttca atccctggcc ttgctcagt ggttaggat ccagcgttgc cgtgagctgt 28620

ggctctggcg taggctgaca gctgtagctc caattagacc cctagcctgg gaacatccat 28680

atgccactgg ttcgacctca caaaagccca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatccagga 28740

atztatcaaa ggtctatgta cttttcaaag tcccaaatcc acacttaca agtaactcca 28800

gactggtttg taagaaacca gctttgcagt gatgcaaata taggtactga ccaataacga 28860

tgtaaatag ccaaacaaat attaaccagt gggacacaac agtatctta atgaatgagt 28920

caccgttaac gaatgctgtt cttggagttc ccgtcatggc tcagcagata cgaatctgac 28980

tagtatccat gaggacacag gctccatccc tggccttgct cagtgggtca gggctctgga 29040

attgctgtgg ctgtggtgta ggtcacagac gtggctcaga tcccgcattg ctgtggctgt 29100

ggtgtaggcc ggcagctgta gctccgattc caccctagc ctgggaacct ccatgtgccg 29160

caggtgcggc cctaaaaaga caaaaacaaa agcatgttcc ttctaggaga gcaaggataa 29220

ctcagtgcca ctgtggggca aaaccacacc gacgcatgc tgtcagctca tcttaggccc 29280

acagtctcat ctgctcccc tctttattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatgatcaca 29340

tcctaagttc ctaacacaat tttcagacta tcagatagaa acaaatcact gacaacctgg 29400

gtggggggca gcatttgggg gaagtgagtg tggctttggc ctttttgagg gttgggtttg 29460

tttcttttg ctattaggtg ctaaaaactta aaattgcac acttagtgaa aacagaacaa 29520

aaatagggtc ggactttctc tgtggctcaa caggttaaag acccagtggt gtcactgcag 29580

tggccctggt cgttgctgtg ccatgggttc cattcctggc ctgagaactt ctgtatgcct 29640

cggcgtggc caaaaaaac ccaaacaaaa acaaaaacag aaacatgagt tcctgtcgtg 29700
 gcgcagtggt taacgaatcc aactaggaac catgaggttg taggttcgat ccctagcctc 29760
 gctcagtgag ttaagggctc agcgttgcca tgagctgtgg tgtaggtcac agacacagct 29820
 cagatctggc ctigtctgtg ctctgccgta ggccagtggc cacagctctg tttcaacacc 29880
 taacctggga acctccaigt gcggtgcatt cagccttaaa gagaaaagaa aaaaacaac 29940
 aaacaacaa aaaaaacaa tagtgaggaa aagtggcatc atttacctt ttigcctatt 30000
 taatgtttag cttaatagat aaaatgaacc atctgttagg acaggttggt tcgctgaaga 30060

 atatgaagaa aatacaacc cacacaggta tgtcaccaga aaaggagaa acactttaat 30120
 tgctttttca atattgtaga tatttatctt tgatactaca ccaaaaatca agaagttagt 30180
 agcaggttat tgttttggtt tgttttgcct gtggcatgca ttagctcgat gtgggatttt 30240
 tttttttttt ttttggcttt ttttttggcc ttttgccatt tctagggctg ctcccagggc 30300
 atatggaggt tcctaggeta ggggtccaat tggagctgta gccaccagcc tatgccagag 30360
 ccacaggaaa cggggggagt tgagccaggt ctgctcacct tacgccacag ctcacagtaa 30420
 tgctggatcc ttaatccatc tgaccaggc cagggatcga acctcaacc tcatggctcc 30480

 tagtcaaatt cattaacctc tgagccacga cgggaactcc tcaatgtggg atttcagttc 30540
 ccagtccaga gactgaacct aggccacaga ggaaaaaagc gtgaacctga accttagta 30600
 gctaggggaa ttccaagaag tggactttc ttaaaaagtt agttaagtgt ggactctgaa 30660
 accatatcag tgaaaaaaaa atttttttgc ttttttttt taggaccca cctgggtcat 30720
 atggaagtcc ccaggctagg ggtggaatga gagctacagc tgctggccta caccacagcc 30780
 atagcaacgc cggatcctaa acccaccaag caagggaaca aatagaggga gtttccactg 30840
 cgcacaatgg gatcgggtgc atcactgcag cggcaggac acaggtttga tcctgacag 30900

 cataggttgc aactgtggct cagatctgat ccctggecca ggaactccat atgccactgg 30960
 cacggccctt ccacctgcc aaaaagagtt tggaggcgtt ccctggtggt tcagtgttta 31020
 tggatctaca ctctcaccac tgtggcccag gttcaatccc tggctggtga actgagatcc 31080
 cacatcaage cgetgcacac ctgccc aaaacagggtt ttttaacctt ttttttttta 31140
 aactgttatt cccaatgcg atttttttcc cctactgtac agtatggtga cccagttaca 31200
 catacatgta cacattctgt tttctccat tatcatgctc catcataagt gactagacag 31260
 agttttcttc cttttttctt tttttcttta ttttttaatt acttccc aa tacaattgt 31320

 taaaagggtt ttttaactct gataataaac acataaaatt tagtacctg gagttcccgt 31380
 tgaggtctag cagaacaaa cctgactggt atccatgagg atgcaggttc aatccctggc 31440
 ctcaactcagt gggtaacga tcccgcattt gccatgagct gcggtgtagg tcgcagatgc 31500

agctcaaatc tggcattgct gtggctgtgg ttaggctgg cagctatagc tccgatttga 31560
 ccctagcct gggaaacctcc atatgccata ggtgtggccc tcaataaaac aaagaaagaa 31620
 agaaaagaaag aaagaaggaa ggaaggaagg aaggaaagga aggaagaagg gaaggaaagg 31680
 aaggaaagga agaaagaaaa aatttatcac cttactact tctaagtgtgta catatacttt 31740

 cataatgtag attgttcatg tctttttaga acggatctcc agaacttttt tctgcttttt 31800
 tctttgctta tatttttgca tgcaactatt tttatccatt ttttctgatt atgaaatfff 31860
 tatcttttac ccattgaaga aaaaaaagt tctcttttac aaaaacaaaa caaacaaaa 31920
 caaatatatg taggagaaat gatagaatta gaaaaatcac cactttgcta ccaacaatgt 31980
 aataaatgat tctggccagg attgtccatc ttttttttt ttttttctc gtttttttgc 32040
 aatttcttgg gccactcctg cggcatatgg aggttccaag gccaggggtc caatccgagc 32100
 tgtagccgcc agcctatgcc agagccacag caacgagggg tccaagccgc gctgcaacc 32160

 tacaccacag ctcatggcaa cgccggatcg ttaaccact gagcaaggcc agggatcgaa 32220
 cctacaacct catggttctt agttggattc gtttaaccact gagccacaat gggaaactcca 32280
 ggattgtcca tctgttctaa aacatttggc aggtgcagga ttttgttttg ttttgttctg 32340
 ctttttgtgt ttttcttctt ctttttcttt tttctttttc ttttttttt tttctttttt 32400
 gtctttttag tgctgcacc acagcatatg gaagttccca ggctaggggt ctaaccacag 32460
 ctgcagctgc cagcctacgc cacaacagca acagcaacgt tggatccaag ctgtgcctcc 32520
 aacctacacc ccagctcacg gcaatgccag atccttaacc cgctgagcga ggccagggat 32580

 caagcctgca tcatcatgga tactagtctg gttcattagc cactgagcca cgacaggaac 32640
 tcttggaggc aggatattga atggtgccat tccggagaac acttactact tacaagaga 32700
 taaaaacaca tctttgcaat gaaaggatca tgcataccta ctttaaccac atggtcaaat 32760
 aaacatccct aatagtgagg cagcctgacc aactgtctc cggatatgat gataggaagc 32820
 acacagatca tttaaaggag tattactgcc aaaatattta accgaaatgt aatcaaggat 32880
 cagagacctc actgccaatt tataggaaaa aacaggggat aaaaatttag taacaccatc 32940
 aagaacaata gacaaatcag ggacatcaga atgttttctg caagacaaca ggcctgaact 33000

 cttgacaaag gaaaaaaagt gggagtccc gctatggcac agtgggttag gaatcggact 33060
 acagcagctc ggggcatlgt ggaggtgctg gtttgatccc tggcccctta tagtgggtta 33120
 aaggatctgg cgctgtcaaa gctgcggcca ttaaaaaaaa aaaaaaaag aaaagaaaa 33180
 agaaaaagca attgaaaaa ataaaaagaa tgagagttaa tgagtaacat ttctagtaaa 33240
 gggttgcctg tatcttgtgc agaacataca gaatacatct tccaatgatt ttagtcaatt 33300
 tttttgatt ttaagaaatt tcttttttt taattgtggt atagttaatt tacaatgttg 33360

tgtgaatttc aagtacacag caatgtgatt caattacata tatacatata tacacataca 33420

 tatcctttgc agattctttt ctattatagg ttgttacaac atttttttt tctttttaag 33480
 gctgcatgtg tggcatatgg aagtttccag actaggggtc gaactggagc tatagetgcc 33540
 cgcctacacc acggccactg ccacagcaac acggtttccg agccatgtct gcaacctaca 33600
 ccacagctca cagcacgctg gatccttgac cactggggcg aggccaggga tccaacctac 33660
 accctcatgg atactagtca gattcctttc tgctgcacca cacaggaact ccctattata 33720
 agatattgag aatagctgtc ctgtggcaca gtgggtaaag gatctggtgt tgtcactgta 33780
 gtggctcagg ttgctgctgt tgcacaagta tgatccctgg cccaggaacg cttgggatgg 33840

 cattaatagg aattgtttgg taggagattt ttaataaaat gttcaaccgc ccaattttta 33900
 atagataact acaaatgttc tccactgtta aaactgcact ttatgtactt aagtggggat 33960
 gttaaaatta tatgggtccg cccgctatta tagttgaacc acatttgaga cacattcaaa 34020
 aaagggtaaa aatcgggagt tccactgca gctgcggtt caatccctgg cctcactcag 34080
 tgggttaagg ttccggcatt gccatgagcg gtggtgtagg tcgcagtcgc ggctcaaate 34140
 tcgtgttctg gtggctgtgg cataggctgg cagctacagc tctgattgga ccctagcct 34200
 gggaacctcc atatgccga ggtgtggccc tagaaaagac acacacacaa aaaaaaggtt 34260

 atgttgaagt tcccgttgg gctcagcagt acaaaaccgg actagtatcc gtgaggacac 34320
 gggtttgatc cctggccttg ctcagtgggt taaggacca gtgttgccac aagctgtggt 34380
 tgcagtgcag gtcacagaca aagcttagat ctgacattgc tgtggctgtg acacaggcca 34440
 gcagctacag ctcaaatcg acccctagcc taggaacatc cacccacagg gggcggccct 34500
 aaaaaaaaa atatatatat atatatgtgt gtgtatatat atatatatat atattttata 34560
 tataaaacat tttatatata tatataaaat atatatatat aaaaatatat atatatataa 34620
 cattttatat atatatataa aatgtaaca ttgagtaggt ttaaggttat tattttaata 34680

 actttataaa taaaaatfff agattttctc agctttaatt ttaattagg tgtggagttc 34740
 cactgtgga gcaacaggat cagcagcatc tctgaagcgc agggatgcag gtttgatctc 34800
 cagtctgca cagtgggtca aagatccagc attgccacaa ctggggcata agtctcaact 34860
 ggggctcagc tctgatcact ggcccaggaa ctccatagc atcggggcag ccaaaaaaga 34920
 agaaaaaaaa agtgtcta attgtaaatag gaatagatac aacctatgta acaaaaagtt 34980
 ttttgggtc ttcaataatt tcgaagagt taaggggtcc tgagacaaa aagatcaaga 35040
 acggctggtc tacgttctaa gcaactgctg tggttcttgt taagttttaa tactgaagat 35100

gagtttttac aaggacaaac aatataatac agggcatgta gccaatattt cgtaataact 35160
 ataaatggaa tatagccttt aaaaaggcca atcattctgt ggcaccctga aatztatatg 35220
 atacatgaac tgtacctcaa taaaaaatt taataagata ataataatat aggtgagctt 35280
 caattagcac atctattac ttatctttaa taaaaattat attctgtgtg caaggtaatc 35340
 tgacaaactc accagtacaa ctggtttcca acatagacct ggctcagctg cagaggttcc 35400
 ttccaagagt aaacttgagc ggctttcccc gctgtggcac agcagaaatg aatcagacta 35460
 gcatccatga ggattcaggg cacagaaaca gctcagattt agtgttgctg tggctgtggc 35520

 catggtgtag gccagcagct gcagctccaa ttcgaccctc agcctgggaa ctcccatatg 35580
 ctgatgtagg agaaaatgtc ccaataaaat gtagaaagga gagaccccg ccatgacgac 35640
 taagcaaagt ctagccaact gcccaccca gtctcccc atgcatctgc ttctgtaaat 35700
 ttgtttccgc atctactacc ttgctgacg tcaactcagc ccaactagcc aagcttggac 35760
 ctggaagacg tagcccataa aagccttgtg aaaccttct tccgggctca gactctggag 35820
 agtgatctcg tctgagcccg ccggcgtaat aaactgagt tctccaactc tccaagtgtc 35880
 cgcttggttt ctgcccgggt aaaagagctg ctccaactatg gccacagagc tactggagct 35940

 ggtacgctac agccacgggg ctgtcgccag agctgatacg ctgcagcgca gggctgctgg 36000
 gtatctgctg taacatttct ggaggcccca gcgagattcc aacctttctg gcccttgag 36060
 ccaactggaac agaggtaagg ccgcccggga gccggggagc ctcaaaccga acgaggcggc 36120
 gcaccaccg acggtattct gggctctcct tctcagcgg cattcctgat tcccgggtga 36180
 ccaaacctg accagactca gtggagagat ggaccaactc accagaaagg tatccggaca 36240
 aggtaaggca gcggggccaa cccagtcag gtctgcccc agtgggcaga agaggggact 36300
 gatcaccccc tgagggagac tctcccgtc agaagctgtg cctgactgga gcagcagtcc 36360

 tagtgetcca gattggaagc agaggaacct cttgcttggg tggagcaact gtcaggtgta 36420
 gccaatgaa agttgtgctt gatcgagctc ctagttaggg actcccaggg agtgggaggc 36480
 attgtgataa cctctgagtg tgtgtgagag tgaatgagcg gcctgattcg cttgtgcttc 36540
 aggttcgagt ttgtggctcc acggcttagg tggtatgga gctgagtggt gtcctaacct 36600
 gcagttccgt ggtgacctca tagggcttat ggctgcagca gactctgagg gttctgttcc 36660
 ctccctgcaa gtccaatcca agttcgggga ttatacgaac cagccaattg ctaagaggca 36720
 cctaaactcc cgagaggggg gcagtcaggc ggacatctga atggccacct tctgagaagg 36780

 aggcaccctc ccttgttttg tctgcgacac tggcacaggg cgtccacatg ggggtgggacc 36840
 taaccagaa gccacagagc cagagacccc tgtgcttccg ccattttggg ccataaatc 36900
 ctccaaggag atgacctaat ttgatcttgc ccttggcctc ccaggaactc ccggcccaga 36960

ttctaaacca gccatgggac tgcctatfff gtcagttcat ggaggcccag gatctgagtc 37020
 agggagacaa gcctgtcatc cctggctcag ttcagggtat agggaggatt ggtacaagg 37080
 tcccctgtcc ttgccc aaa acattagaac ttgtctgaga gtgccttcct gagaccgggg 37140
 gtccagatgg atggagata cttgcaataa agcagggtct cttcccagtc atagagcaag 37200

 ctgagtggga tctgtcttgc tttcaagagt ggtggaggca aagctactgg ggataccacc 37260
 cacgaggcca gaaaaggctc cataatatca ggccatagaa aagatccaca taaagacacc 37320
 atgggttcac ccaagtctaa acctgtggtt gtagactgtg tgatcaaaga tttcaaaaag 37380
 ggattttctg aagattatgg tataaaacta acctgatctt tcatcatttc ctttgccatt 37440
 acctcaata gagctgtggg ggcaaaggaa acagacctct agatgtaag accatcctga 37500
 gttgttacca ggctgtggg ggaaaaggag ttcatagcta gtattcatcc aacttaggcc 37560
 aagtgtttag cctcagagcc tcggcatagt cagttttgct ttttgctggt tactttcatc 37620

 ctggttggag taattgatgg ctggttcac caatftacct gttaactgtg gtttagaaac 37680
 tttcctaatt ttaatacagg gcatgtcaga gtgagcatct taggatttga aaactcaggg 37740
 cagggcctgt atgcctgggt tttcttcacc tctgtccaga gacaggcact gggcagggat 37800
 gacgggaaga gaggctacgc tggtaaggag tggttaattc cagt cagcct gaggtcggat 37860
 gggacatttg accactagt tctagctgct ccatataaga gaggggacac cctcacatag 37920
 ccaagaaagg acaataggcg ctggatgctg tttttgtct ttttcggatg ggagccacat 37980
 cctcaagcct gctgcatgac tcaatagcaa ccctctgac atgtgccttg aagaactgga 38040

 aaaagtttga cctgagatt ctgaaaaaga aacatttaat tttctttcga acaaaaagcct 38100
 ggccgttata taatctgtca gatggagagt gacagccatc tgaaggctca ctagcttata 38160
 ataccattct ccaattagcc agaagttagt cagccttctc caaactgct caaggtcct 38220
 tctccccga agccagtgcc aaagttatat ctctctctac tccctttaca agaagtagca 38280
 aacagagaat ggaggccaaa tacaggtcta tatacctatt tcacttcagg acttagggca 38340
 aataaaaaca gatttgggaa aatttctga tgaccagat atattgaggt tttcagggtc 38400
 tcatgcagtc ctttgagtta gccttcaagg acgtcatggt attacggaaa cagacattga 38460

 ctataagtgg aaaattacat aaagtctcca aaactgctca aagctgggga agatgaatgg 38520
 aatgatgcta aaaaatgccag aggcagatta gaagaggaat gatcaagatt cccacaggg 38580
 tgtcaggcag ttctatgag cgatccaat tggctctgctg atgagggaga taacaacaat 38640
 tggcatagaa atcattttat tactttgtata gtttaaggat taaaagcccg ttaaaactat 38700
 cggaggttta ctagggaac aagagtccat cagctttctt aaaaaggctc agaaaggcat 38760
 tgagaaaaca taaaacaggg aaccagaaa caatggaggg ccaaataatt atttattat 38820

ttatttattg tctttttgct atttctttgg ccgctcccgt ggcatatgga ggttcccagg 38880

ctaggggtct aatcagagct gtggccacca gcctacacca gagccacagc aatgcaggat 38940

ccgagccgag tctgcaatct acaccacagc tcacggcaat gccggatcgt taaccactg 39000

agcaagggca gggatcgaac cctcaacctc atggttctta gtcggattcg ttaaccactg 39060

cgccatgacg ggaactcccg aataattctt aaggataaat tcatagctca attggtgcca 39120

gatatatgga gaaagctcca aaaattgget tttggccctg atcaggacct ggagcacctc 39180

ctcagagtag caactcaagt atgttataat ctgggccagg aagaataaaa ggagaatgag 39240

aggagagaca gagaaaaggc tgaggctcta gttatggcac tacagggagt caacctggaa 39300

gttgccaagg tgagaggact agggcagaga cctatgcctg cagcctgttt cctctgtgga 39360

aaagagggac cctttaaag ggaatgccc aagcctcaga ccacagcacc taggcatgc 39420

cccatatggt ggggagatca ctggaagagg gactgccct gaagatgaag gtctctgggg 39480

ttgaccctc agggccagga tcaaggctga caggacattt ccataatggc tctgtcctt 39540

ctcaccactc aggagtctg ggtgactcta aatgtaggaa gacagcctat tgacttctc 39600

ctgaataccg gagccacttt tcagtcctcc tctccaatcc tgggcccctc cctcatgaat 39660

ctgccacatt tatatttccg gcaagccggt taaaaattt cttacacagc ctttgagttg 39720

tggtcgggaa tccattttct tctctcatgc ctttctgatt gttccagaga gtccaactcc 39780

tcttttagaa agagatattt tgtaagaggt taaagcctca attcatgg caatggagcc 39840

taatcaaggt ttatgctgc cttggatgga agtatatact gaccagaag tctgggcat 39900

aggaggaaac ataggaagag aaaagaatac tcaactggtg gaaataggtc ttaaagactg 39960

gaatttattt ctttgccaaa agcagtatcc tctgagaccc aaggcatgac agggacttgt 40020

atcaattata ggaagcgtaa gagaacagat tattaattga ctgtatcagc ccttgtaaca 40080

ctcctatatt gggagtgcaa aaacttaaca gggattgggt cctagtacaa gacctccatc 40140

taataaatga gacactggtc tcattacatc cagtgggtgcc caatctctac actcttcttt 40200

cacaaattcc agaaacagca gcatgggtta ctgtatcata tttaaaagat gcctttatc 40260

tgcatctcct tgactaaggc tttgcatata taaattctca aaataggaa ggtaactaac 40320

tgaccagaat taattttagg ttcaagtcaa ctgggaata ttcagtatta aattaatc 40380

ttaaattaga attgaagttt gctgatctaa ttaatacaca catgctgta cagctgtcaa 40440

cattaggtat aatatcttat cgtacctagg ttaacagaa gtcaaatgag aactgagac 40500

atcagttact aaacagaac taaaggtatt tagaataatt aatcaatatg atcagtttca 40560

ccctgaatgg tctccataag aaaaacatgt gtttttagaa attataaagg acagtctgtg 40620
 gttgcttttag aaacgtagaa tctgtgtgct ttcaatatag aaggaatgag ggatggaact 40680
 gcattttatg aaggcaaaaag aaagtctgtc ttcagctgat tgctctggtt ggaaaataag 40740
 ggacagacta atatggatac agaaagtgat acaaggtgtg tgggaagtgg aactgagaa 40800
 ttttgtgcat ggtggggact gtctatattt gagtaagtta actttaaaag taatgtggtg 40860
 ccataaatca tactgctcac aaggacataa ggtagctttc aattacatgt tgaccaaggc 40920
 atacaagtgt ttcataacca gccagagaaa tcagaaaaat catacaagtt acctgtgcta 40980

 ttataaaatc taaatgttgt attctttagt gttcacagaa tgtgtctaatt tcctgcttag 41040
 atcttcaaca gtagattcat gagcggctct atccagctcc agcttttga gctgcctgt 41100
 ggaaccagcc gacctctcc tcttggtaga aatatttctt caccatatct ttttattcag 41160
 acctgtata attaactgta tttcttgcct cattacatcc tgattaaaag ccatcagcct 41220
 taaaatgttg atagaagggg tacccaaagc aatgtatcaa agcccacttg accgtcccat 41280
 gagtggagac ctaactgctt tcctaatga cggccctttt cagcaggaag aagtcagagc 41340
 ggtcatcgcc ccttttccc acagtttagag tctctaactc actggtggga ttgaggcaga 41400

 atattcactc aggtagtcag ttaggaaca tgggcttcga tacattcttt gatgtggcta 41460
 ttggttaaca tttgtaaagt aagggttgca cagcaacccc aactgctata aaggttacag 41520
 gtattacccc atggatccat cacaccgga taaagaagge tgctccgcc attgacacag 41580
 acacctggga agctgtccgg caccctgaga acccccctca ggatcaagtt ccagagacat 41640
 atggcactgg aggatggcag gccctgctct ggtcacaccc agaagctggc cagtctatgc 41700
 acggcagaaa cttgaggagt ctacagccct gccccagcca catactggag ttggttggtt 41760
 tgtacaagtg gaggccagag gatctctatg caaacttga ttgaactcat gctctggtgg 41820

 ggaatattgg taattgaaat tgccatagcc ctcatatttg gagtgggct atatgcagta 41880
 tccccttcag aatggggaca gggagcccag ctactcatct gtgtgatgta tctctgact 41940
 gtcagtatac tagaatccct gttcataatg ggtcagtga aaggatcaa ggaatcatag 42000
 ttctgttaac actcacctg ctgctcactc caggggcaac agactgggac aatgatctat 42060
 gggatgggac gggattaaca gatgcttacc agtgcctccc tgctaattgg acaggacct 42120
 gcactctage ctttgtcact cttcaaatag atattgtccc tgggaatcag tctcttatgg 42180
 tgcccataga ggcacatggc agaacaagac agcaatgcaa gttatccct tatttagttg 42240

 gtttgggaat tccagcagg ataggagcag gactgggagg aatagaatcc tccactgctt 42300
 attatcatca attatctaaa gaattcacgg atgatgtgga acaagtagcc ccttccttag 42360
 tagccttaca ggattagta gactctctgg cagaagtggc ccttcaagac aggagagcac 42420

tggacttatt cactgctgaa aaaggggaac ttgacctgat gaagaatgct gtcctttatgc 42480
 cagcagatct ggaatagtca gaaacatggc ccaacaata aaagaacgca tagcaaagag 42540
 aaggggaagac ttagataact cctggtttaa ttggagcaac tactggagtt ggggtggcatg 42600
 gctcacgctt tggttgggcc cctcctcatg ctcttcatgg ccctcacatt tggccctgt 42660

 atcctgaact gtcttgtcaa gtttgtctcc tcaggcctag aatctataaa gctacaaacg 42720
 gtggtgatgt cccggccaca cttatatcag cctctgggcc aagaagacca gaaaggttga 42780
 tgcttgtctc aagaatgtga aaaagcatca agaggggggg atgtaggaga aaatgtccca 42840
 ataaaatgtg gaaaggagag accccggcca tgacgactaa gcaaagtcta gccaaactgcc 42900
 ccaaccagtc ctccccatg catctgcttc tgtaaatttg tttccgcatc tactaccttg 42960
 cctgacgtca ctccagtcca actaccaag ctggacctg gaagacgtag ccataaaag 43020
 ccttgtgaaa cctttcttcc aggctcagac tctggagagt gatctcatct gagcccccg 43080

 gcgtaataaa cctgagtctt ccaactctcc aagtgtctgc ttggtttctc gccgggtaaa 43140
 agagctgctc cactatggcc acagagctac tggagctggt acgctacagc cacggggctg 43200
 tcgccagagc tgatacgtg cagcgcaggg ctgctgggta tctgctgtaa cactgagggt 43260
 gcagcccgaa atggtaaaa aaaaaaagaa aagaaaaaaa aaatagtaa ctgcaacca 43320
 cagtaagtat ataacggagt tctgtcatg gctcagcagg aaagaatcca agtaggaacc 43380
 atgaggttgg gggttcgatc cctggcctcg ctcagtggtg taagggtcca gtgttccct 43440
 gaactgtggt gtaggtcgca gacatggctt ggatctgaca ttactgtggc tgtggtgtag 43500

 gtcagaggct acagteccaa ttagaccct agcctgggaa cctccatag tcgctgggagc 43560
 ggccctaaaa ggacaaaaag accaaaggga aaaaaaaaag aatgtatata tatgtatgag 43620
 tgagtcaact ggctgtacag cataaattgg cacaacactg taaatcaact atactttaa 43680
 ttttcaaaaa gattaaaaaa gaagcattgg cgttatectc aagtacagct ggattcccat 43740
 ctgctcctta taatgtgcc ctgggcaac ctccattctc catgttcaca gctctgaagt 43800
 ggacataact ctccaagag tgttctggg cgcattagag gcacaatcta gaacagggcc 43860
 tgtacgtaac agataagtgc tccacagtgg atgaaatgaa atgaattcac caacaggaag 43920

 taacgatcat ttctgggtt ggtagggtgt gttgtagtga aacatcctt ctgagaggga 43980
 caaagatcag aaatgcacat ttcaaatca gacactctt aatttaaaaa aaaaaaaga 44040
 aagaaagaaa agaaaacgaa aaaggcaaat aaacatttaa aagagtaagt ttcttctgag 44100
 gaagaaacct gttccaag gtcaccaag ccagcagcct taaaatctta gagacataaa 44160
 cacagcaaca tggacttgc agaattctg gttggcacca gtttggatcc tggatcaag 44220
 actcctggtc attctcctca ttcactaagg aatgtgggat gagataaatt tggggaagt 44280

ctggaaggaa agccttagaa gggacttttag ctggtaacgc aagagctacc tccctttgct 44340

gagttctgcc atagcctcag tacaacgtg tttcttggtt tccttatttg tttcggcagc 44400

gccagggcat gaggaagttc cccgggtggc caaggatcaa acccttgcca caggaggaaa 44460

aacgctggat ccttaacctg ctgcaccatc agagaactcg tatacttcat tttaatcctc 44520

ataaaacatc atctaaccaa cacggttccc cccctcccct tttttaagcc atttagggcc 44580

gcaggtgcct gtgtatggag gttcccaggc tggaggctca attgaagctg tagccatcgg 44640

cctacaccag agccacagca acgcgggatc cgagccacgt ctgcgaccta caccacagct 44700

cacggtgaca ccggatcctt caccactga gcaaggccag ggatggaact tgcaacctca 44760

tagttcgtag tcggattcgt taccactga gccacgacgg gaactcccac aagacgtatt 44820

tctgatcctt ctttctgttt ataaaaatta aatgagctca ccaagtccgc acttctcctg 44880

ttaattatta tgetactcag aagttttttt tagcacccca aaccacaaaa cggacgctcg 44940

ctccaccgag aggtctgtctt ccggagcaga aaactgacct tttaaaattt tttttctttt 45000

tggctttttt ggggccgtac cctagggcat atgtaagttc ccaggctagg aggtctaacc 45060

agaactgcag ccgccggcct tacgetgcaa ctagatgcta cgccaggtcc gagtgcgtct 45120

gcgacctaca ccacagctca cagcaacata cccactgagc gaggcaaggg atcgaacccg 45180

cgctcctcgtg gataccgggg gcggggaggg gcgtaaaccg ttgagctaga acaggaactc 45240

ctagaaaacc gacttcttca aaaactctgc ctctaaaacc cccaagctgt tatttaatgc 45300

agcgtaaagg acgcagcctc cgcttcccca cagcctgggg ccccacagcc tggggcccgc 45360

acatcccccg agacttacat ccccagcctt ggtcataacc tccgagttcc gggccgcccc 45420

ccgtgctctg cgccacgaga ggcaacctcc acgtcgaatg ttcccctgga aaaccagtgt 45480

tccttggggc gcagggcggg ggaacgagca ggaactctca acagcgtccc gaggcgcagt 45540

ctccttctcg ctgtctcacc gacgtacgga gccggtcgga cttattttgg agaccgcccg 45600

ccccccctac tcggctccgg ggtcccggga cctggccgct cccgggtggc gccactggct 45660

ggccaagttt gacttcccat ttgtctctgc tcgagggaca cgcacctgta cgaagtcac 45720

cttaatcccc ccgctcggg acattctggg ctggtggtgc cactccgagg attggacagc 45780

cctagacca accccggcaa attcttctg gtaaaccgag agagcttggg tcggaccgac 45840

ccacgtcacc accaaceccc gc 45862

<210> 24

<211> 2012

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 24

tccgcggagt ggcaccacca gcccagaatg ttccgaggcg gcgggattaa ggatgacttc 60

gtacagccct agatgtctgt cgatectcaa gatattgatg gtgcttttgg tectgagcgt 120

tggactcttt atgttccaaa gcgtgttcct cgatacagac ttcagtctcc tcaactcacc 180

catcccgtec cccaccctgg atgcgcagac gctgaagctt ctacctgaga aacccgattt 240

ctacggtgaa aacgggctgt tcccgaaaaa ccagtgccaa tgtgacgcct teggcatca 300

ggaaagctat aacttggagg atgcctacga cccgaagac ctccccgcag tgaacctgag 360

gagacaggct gagctcgaac actttcagag gagagaaggg ctcctcgc caccgccct 420

gctggctcag cccaacctcc ctttgggia cccggtccac ggggtggaag tgatgctct 480

acacaccate cccatccag gcctccggtt tgaaggacct gatgctcca tctatgaggt 540

cacctgaca gcttctctgg ggacactgaa cacccttgc gacgtcccag acaatgtggt 600

gaaggcaga ggccagaagc agctgaacat ttgaccagt agccgggagc ttttgaattt 660

catcctccag catgtgacat acacgagcac agagtaccac ctccacagag tggatgtggt 720

gagtctggag tccaagtct cagtggccaa gtttccagt accatccgct atcctgtcat 780

gccaagtta tatgacctg gaccagagag gaagctccga gacctggtga ccattgccac 840

caaaccttc ctccgtccc acaagctcat gaccatgctc cggagtgttc gtgagtacta 900

cccagacctg acggtgatcg tggccgatga cagcaaggag cccctgaaaa tcaactgacag 960

ccactggag tattacacca tgccatttgg gaaggctgg tttgctggca ggaacctggc 1020

catatctcag gtcaccacca aatatgtgct ctgggtggac gatgacttca tcttcaacag 1080

caagaccagg atcgaggcgc tggtagacgt cctagagaaa acggaactgg acgtgtagg 1140

tggcagcgt attgaaaaca cattccagtt caagctgttg ctggagcagg ggaagaatgg 1200

cgactgtctc caccagcagc caggatttt cggcccctg gatggcttcc ccgactcgt 1260

ggtgaccagt ggtgttgca acttcttct ggctcacaca gagcgactcc aaagaattgg 1320

cttcgacccc cggtgcagc gactggctca ctcagagttc tttattgatg ggctcgggag 1380

cctgctcgtg ggtcctgcc cacactgat cataggcac cagccccatt taccagtgat 1440

ggaccagag ctggccacc tggaggggaa ctacaccagt tatcggcca acaccgaagc 1500

ccagatcaaa ttcaagttgg ctctccacta ctcaagaac tatctcaat gtgtcaccta 1560

aggtatccgg gcattggaaa agcctgagc tgctgttg caagtatcta agacagcga 1620

tgcggtggct gggatacaca ttttgaact ctcataaga taagcactgt aatgccagg 1680

gagcagggtta ggcagggtggg tctgactccg ttactggaag taccaataaa agtacagggt 1740
 cattagaaat ggaccagtca ctgagggtggg caatggagac ttatttcata acgattacgg 1800
 cggtgtttcc atcatggctc agaggttagca atccagactg ctatccacga agatgcgagt 1860
 tggatccctg gccttgctca gtgggctaag gatctggcat tgctgtggct gtggcatagg 1920
 ctggcagctg cagctctgat ggcgcccta gcctgggaac ttccagatgc taagtgtgtg 1980
 gccataaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2012

<210> 25
 <211> 502
 <212> PRT
 <213> Sus scrofa
 <400> 25

Met Thr Ser Tyr Ser Pro Arg Cys Leu Ser Ile Leu Lys Ile Leu Met

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

Tyr Glu Val Thr Leu Thr Ala Ser Leu Gly Thr Leu Asn Thr Leu Ala
 165 170 175
 Asp Val Pro Asp Asn Val Val Lys Gly Arg Gly Gln Lys Gln Leu Asn
 180 185 190
 Ile Leu Thr Ser Ser Arg Glu Leu Leu Asn Phe Ile Leu Gln His Val
 195 200 205
 Thr Tyr Thr Ser Thr Glu Tyr His Leu His Arg Val Asp Val Val Ser
 210 215 220
 Leu Glu Ser Lys Ser Ser Val Ala Lys Phe Pro Val Thr Ile Arg Tyr
 225 230 235 240
 Pro Val Met Pro Lys Leu Tyr Asp Pro Gly Pro Glu Arg Lys Leu Arg
 245 250 255
 Asp Leu Val Thr Ile Ala Thr Lys Thr Phe Leu Arg Pro His Lys Leu
 260 265 270
 Met Thr Met Leu Arg Ser Val Arg Glu Tyr Tyr Pro Asp Leu Thr Val
 275 280 285
 Ile Val Ala Asp Asp Ser Lys Glu Pro Leu Lys Ile Thr Asp Ser His
 290 295 300
 Val Glu Tyr Tyr Thr Met Pro Phe Gly Lys Gly Trp Phe Ala Gly Arg
 305 310 315 320
 Asn Leu Ala Ile Ser Gln Val Thr Thr Lys Tyr Val Leu Trp Val Asp
 325 330 335
 Asp Asp Phe Ile Phe Asn Ser Lys Thr Arg Ile Glu Ala Leu Val Asp
 340 345 350
 Val Leu Glu Lys Thr Glu Leu Asp Val Val Gly Gly Ser Val Ile Glu
 355 360 365
 Asn Thr Phe Gln Phe Lys Leu Leu Leu Glu Gln Gly Lys Asn Gly Asp
 370 375 380
 Cys Leu His Gln Gln Pro Gly Phe Phe Arg Pro Val Asp Gly Phe Pro
 385 390 395 400
 Asp Cys Val Val Thr Ser Gly Val Val Asn Phe Phe Leu Ala His Thr

<222> (48911)..(49010)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (52558)..(52561)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (52565)..(52664)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 26

```

ctcacttccc cccccacccc cgtcctttcc cctctgctcc tfgtccctcc accgtccctc      60
catcatgggg tccacctcgg gtcccaggct gctgctgctg ctctgacca gcctcccct      120
agccctgggg gatcccatgt gagtaatcac aacccaacc cccaacaag gctgcttctg      180
cattgggagt gggcacttgt gagtataggt cctgcaggt ttagggtgca tgtacggtgc      240
tggttgattc tgtgcttgt gatgaggttg gggtagtct cagaagtgg ggttgggtga      300
gtctcagaag ttggactcc ataggatctg ggagtttga gtttagcat ttaggagttt      360

cagagatcgc gtttggatgt atgtggctga ggggatggat tgggttgtat ttataggtct      420
ggggtgctag aggtttagga ggctgtttag ggtgttccag ggtttgggta tttagagact      480
tgaggtatth aaagatttag gagttctgac cttggagcag tgggttaaga attcgactgc      540
agaggccagg gtcgctgac cggtcgcacc ataaaatgat aaaaaataa taaacgatta      600
aaaaaaaaat tgaagggttg agacttctgg aatttgggg tttgattgtg ggcttgaag      660
tccatcgtct tggaggaatt ggttctgatt ttgaggtca ggaattgatg ggatctgaag      720
cccccaaget gtectccagt catcgatcc cccgcagggc taggggctgg ggcagagcgc      780

tgaccctggg ggtgcctagc atctcgtgcc cctgggatga cagctctacg cctcgtcctc      840
ccctcccgea gttacacat aatcacccc aacgtctgc gctcggagag tgaggagatg      900
gtggtgttgg aggcccacga agggcaaggg gatattcggg tttcggtcac cgtccatgac      960
ttcccggcca agagacaggt gctgtccagc gagaccacga cgctgaaca cgccaacaac     1020
tacctgagca ccgtcaacat caaggtgggc gcgctcaaca gccggaccgc tgaagcccca     1080
cccctctttt gactcctctt ggtagctgag ccctcctcc ctttctgagc cccaccacc     1140
ctgcctgagc cccgccctt ctgtctgagt gtctccattc tgaacccgc ccctctgagt     1200

ctctcccct teggagccct tccccttttg gactccgggt cactttttgg agcccctec     1260
cactctctca tcccgtctt tctctgagtg tcccactt ctgagccctc gtctttctct     1320

```

cagccccggcc cccttccaag ccccacatg tctgagccct tccccatttc tgaccctec 1380
 cctccaacce tctccctaa gtcttttctt cttttagaac ccgtcccctc tccgagtctc 1440
 ctcccccttc tgaacccctt accccttctg agccctcctt ccgctaagcc cctgcctga 1500
 atcccccttc ccacccctcc ctctgactcc ctacccctc tcttgccctt tggcccttc 1560
 ccgagtacct ctctctccc caaacctggg caaagcagga ggaccagaag tgacaagcag 1620

 gctctgttgc gaggaggggc ggggtcggac ccagccgaag tcctagagcc tggatggtgg 1680
 gcaaggggtc ttggccccta gtgatccctt ggttcttctc cagatcccgg ccagcaagga 1740
 gttcaaatca gagaaggggc acaagtctgt gaccgttcag gcgctctttg ggaacgtcca 1800
 ggtggagaag gtggtgctgg tcagccttca gagcgggtac ctcttcatcc agacggacaa 1860
 gactatctac accccaggct ccacgggtaa ggggctgagg gtggctgcag agagccaggg 1920
 gcagggctgg aggaaggggc agggcctcac ccggctctgc ttttctctcc caccactgct 1980
 cagtcctcta tcggatcttc accgttgacc acaagctgct gccctgggc cagaccattg 2040

 tcgtcaccat tgaggtacca gccgactggg gccccagaca taccagggc agggactcgg 2100
 ggagagacaa agagagagag agaaacagag aaagggattc cggcaaagcc ccagcagcag 2160
 agacataaag gcaaaaaaca aaacccaaa aacgtaaggg cacacagaga gatcgggaga 2220
 gaggcgggga cccagcgatg cttaccgtgg atgacggctc cagataagtc cctggtcact 2280
 gtgtgaatct ggacaggta cttcatcttt ccaagcctca gtttctctat ttgaagactg 2340
 acacgacagg tactaattct atgtagtctg ttccgcctac tgcccgcag agggcgcgtg 2400
 ggagcacctg agtcaggttc caccctcct ctgctgccg ttttcaggg ctccccgctc 2460

 ctggggtaaa tgcccaagtc ctccccacgg gcctcaaggc cctgcaagac ctgctcccgc 2520
 acctgceca cctctcttc ttcctctct ctctctcct ccgctccagc cacgtgggce 2580
 tcgtcacctg tcttgaaca atccaggeac agtcttcccc caagacctt gcaggggttg 2640
 ttccccctcc cccccaaatg ctcttctgc aaatatccac acagtttgct cctcacctc 2700
 cttcaagtct ttgctcaaat gtcaccagtg taccaatctt acagtgagcc ttgtcagagc 2760
 gccctgtaaa attgcaacag aacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca 2820
 ctcccttttt tgcttctctg ccactctttt ttggcatctt ataaatcgga gttatttccc 2880

 ccctcccttt ttggtcttt ttatctttt agggccgcac ccgcagcata tggaaagtcc 2940
 caggctaggg gtcgatttgg cctaggccac agcaatgtgg gatctgagtt gcacagctca 3000
 cagcaacgca ggatccttaa cccagggagc gaggccaggg ttcaaacca agtctcatg 3060
 gatacttgtt gggttcgtta accactgaag cacgatggga agtttttttg gtttttttt 3120
 tgtggacct attcctttgt taactgcgcc ttcccccaat ctgcactgaa cctaagttct 3180

gttcagaaag ggattatctg ttggcccaga gtttggcggg tagtagggta aataaaaact 3240
tactggaaga agggaggag ggaaggagag gggagtgaga agcagggagt gatggggaga 3300

gaaagacaag tggaggagga aggggaggaa tggggcctgt cctccttgtg ggatccttgt 3360
atattatgaa atcaggcaaa cctaacaagg accagagttt ttgtgtgtgt gtggatcag 3420
tatgtgtgtg gggttttttt ggtttttgtt tgtttgtttt ttgcttttta gggccatacc 3480
ctcagcatat ggaggttccc aggccttaggg tccaatcaga gctacagctg ctggcttaca 3540
ccacagccac agaaaggcag gatccaaacc acatctgcga cctacaccgc agctcacagc 3600
aatgccggat ccttaatgcc ggactgaaca tgcaacctca tggttcctag ttggattcgt 3660
ttccactgca ctacgatggg aactccaagg agcgggttct gaaggctgtg tgctcacttt 3720

agtgatggtg gaaaacagag aacaccctcc tctaaagatg tggcgtgcc agactcccat 3780
tgaacgtcac ctcatgccat tgggaagaac atatccacia ttacctccac ttgccagaga 3840
agctagagaa tcagatttct ctttgaagtc tcctgatgtt tagctattgg caacaaatga 3900
aatcatatac ttattaggtt gagccacacg aagtgtctat tcttgcaggt caaaaaggtg 3960
aatgtaggca gtgatgtgtg ccttetacaa atcaaatgct cagcccaggg tectatataca 4020
aaggaggtga taaattctag taattactag tcttcagagc gacacagatc atcacaagca 4080
cttgcctaca ctaacaggtc ccaaaccagt gacacaggag ctgtagtat ctcccttttc 4140

caagaggttc acattgagca caaagaggtt aagtaatttg cccaagatca cacaggcttg 4200
taagtgggtc agtggggaca ggaaccagg ctacctggtt tgggtgccca ttcttaacca 4260
ctgcccctgt agacacgaca cagaggagaa ccaaggggct aagcctggtc tctgaagagc 4320
cacttccctt cctgtctcct cacagacccc tgaaggcatt gacatcaaac gggactccct 4380
gtcatccac aaccagtttg gcatcttggc tttgtcttgg aacatcccag agctggtcaa 4440
gtaggtcggg cctccagca ggggtggggt ggagtggctg tgtgttttag ggctccccag 4500
gagagggagt gggggggctg ccagacctgg cggactcact agcctgcctc cccacagca 4560

tggggcagtg gaagatccga gcccactatg aggatgctcc ccagcaagtc ttctctgctg 4620
agtttgaggt gaaggaatat ggtaagaaga ggaggagct gggggggggg gggcgtgcat 4680
aatgttgac ccagcgttga cccccccac cgaacgaata ccatctgctc ccccccaata 4740
gtgctgccca gttttgaggt ccaagtggag ccttcagaga aatttacta catcgatgac 4800
ccaaatggcc taactgtcaa catcattgcc aggtgagggt ctagggggag ggcctgggga 4860
gaggaaggt caaggatag ggcagggatg gagggggagg ggctcgtcac ggccagtgga 4920

catttggggg aagactcctc ttttcaggac cgggggagtc tgagaccct tcccactttg 4980

 caggttcttg tacggggaga gtgtggatgg aacagctttc gtcactttg gggccagga 5040
 cggtgaccag aggatttcat tgtctcagtc cctcaccctg gttccggtac ctaacagtgg 5100
 ccccctctga gtaactcttc ctctccccct cggaaagcct tcccctcct gagccctcgc 5160
 tttctcccc agatcattga tgggacgggg gaagccacgc tgagccaagg ggtcttgctg 5220
 aatggagtac attattccag tgtcaatgac ttggtgggaa aatccatata tgtatctgtc 5280
 actgtcattc tgaactcagg tgaggccccga tctgaggcg gaggtccgt accaccatgt 5340
 ggtccagcct gagaggggca gctcagtgga ggggagagga tcagaatgaa gggcgacca 5400

 gtctgtggg gggcgggtg tccagtctga gggaggaggc ccagaatgaa ggcagggtcg 5460
 ggtctgacag gggagaccta ggctgggaca caaaccagc ctgagggggg aggcccagtc 5520
 agagggggga ggcccaaaa caaggtggga tccagttcat gggggagacc tagtctgagg 5580
 aaggtgggt ccgtgttgag gagggcagtc tggccctccc tcatggctgg cccccctcag 5640
 gcagcgacat ggtggaggca gagcgcaccg ggatccccat cgtgacctcc ccctatcaga 5700
 tccacttca caagacccc aagtcttca aaccgecat ccttcgacct cannnnnnnn 5760
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 5820

 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnagctgtgg ttaggttgc agactcagct 5880
 tagatctggc attgctgtgg ctgtggtgta ggccagaggc tacagctctg atttgacct 5940
 tagcctagga aactccatag gcagtgggtg tggccctaaa aaaaaaaaa aagttttccc 6000
 tctgcacca gctccaacac cccaaatagt ttggtgtgtg ttttctagaa aaaaaagat 6060
 acaggcagac ctcgagtca gttcctggcc atgttaataa agcaagtcac ataaatttt 6120
 tagtttcta gtacataaa aagtattgtt tacactatgc tatattctat taactgtgca 6180
 actgcattgt ttaaaaaaat gtacatacct ttattttaaa ataactgatt getatcagag 6240

 tttccagcg gctcagcaga ttaagaatcc agtattgtca ctgctgtgac tctggttact 6300
 gctgttgat ggggttcaat cccctggcct ggaactctg catgccgtgg gcatggccaa 6360
 aaaataaaag aagaaaaaaa atttaaaaat taaaaaatgc tttactgcta tcaactatac 6420
 ttcaaagaaa aaattgctag agtaaaaaat aaatgcttta ttgctaacia aagttaacca 6480
 tcctctgata acgcagaggt cacaagcctt tgatttgttt ttcaaaaatg cagtatctgc 6540
 aaaactcaat aaactgaggt atgcctgcat tctcctacia acccacagtg cagtcattag 6600
 aattaggacg tcaacattaa ttcattacta cctcaaatc ctccatcacc attcaaattt 6660

tgccagggtt ttgttttgtt ttgttttttg gtgtttgggg ttttgaggtt ttgtttttgt 6720
 ttttgcgtt tatagggaaa ggatcctgtc cagaatcaca ggctgtgttt tctggttggg 6780
 tctcttcagt gtccttggac ctgtctgacc tttagagcac tttcttcttt ctgtgacttt 6840
 cacatccttg atggatacga agtacacaga ctgagatctt ggggactgtc ccaccatctg 6900
 ggtctgcctg atgtccttc atgacagcac tcaggttttg catttttggc aggactgtca 6960
 cggaagagac atcgtgtcct tcttggtgca ccatttcagg tgacaaaggg tactgattta 7020
 tcccactctt tggatgatgtg taccctgatt gcctgattaa gctaattgtct gccgggtctc 7080

 tccattgtaa atgtcctctt tattcctttt tagttatttt taaaaacttc tctttaacta 7140
 tcagatagtg gcaaaattca agtcaagaga gatttccttc caaatcagtg ttcacttagc 7200
 cttaagaca acaggggtgg attccttata ttgtaatgta tgattttcaa acacaaccgt 7260
 actttttttt tcttttcttt ctctcttctt cctctcttcc atcccttcat tcttcttcc 7320
 tttcttctct ttttcttccc ttcctttttt tttttcctta caaaaaagca cccacctctc 7380
 aaaggcagcc attgattgcc aaaatgggca aacatttcta aattcctgta gtggaaagct 7440
 agcagccctt gcagccctcc aaaaagaaaa agattcccaa tacacatgag caaaggatct 7500

 tcagtctctt tgcactttat aactaggcgt gctgctttct gctccagtga cccaagatgt 7560
 tcttttgcaa agaggaacgt ttttttgcaa ggaggaaatt tagacaaaac atctgattta 7620
 gaggggtaca gtttacacat acgtggattt ttttcaacat tgtgtcatta cttaaccag 7680
 ttgggggtga gccagaggat tgattaaaag tcagtacccc aaaggcactt tgatggatta 7740
 ttccagagcg cagatggatt taggcactctc tggaaatcca cctacttggg tgtaaggcag 7800
 acccagagcc aaaataaaat ctgttcatca tttttttgag gaaagcccag ccagggttga 7860
 actctgttcc cgccagctt gctgatggtg tcaagctggc ttttaaaggc cacctcctct 7920

 ccagcagtct ccatcaaagt ccagggaatc tttcaactca cccatttctt ttcaggaagg 7980
 acttttaacc atcagacaca gcagcaggca tggactcag ggcccaggat gcttctggag 8040
 ggtcttccgt gcaaaggttt cattcctca aaaaccaaag aagggaaga aatcaataca 8100
 attcagcctg gattattttt gcctttatgc caacacagtt gtaaaatagg gtttccata 8160
 tattttatgg aagaaggagc ccccagagtc aaatggcctt ggggtccctg gaagtgatca 8220
 catggtcatg ggtgtgtggc agctaggaat cctccggggg attgtagaga tacgtgtcta 8280
 aaaggggaca gcgagaaagt gagtctgttc caaacctggg ttgttccctt cctccctct 8340

 tccccaaaa ggtgacctgg atgaagaaat aatcccagag gaagacatca tttccagaag 8400
 ccagttcccc gagagctggc tgtggacat tgaggagttt aaagaaccag acaaaaatgg 8460
 glaaggctgg gatgacctg cttaacccc cgccgccagt acccaggac agccccctct 8520

catcacacta gaactggaca atgaatttgc aggtacctgg agtccccctt cttttctttc 8580
 ttgggggaat cccacaaccc aacctaaaaa aatcaagccc ttgggctatc agccactgcc 8640
 ccacacacta cagtccgttc ctttcgcate tactaaaaat ttatcttgtg tttgtttatt 8700
 cttcattcat tatattttct ttctttctca ctgcctgcgc tgtgactcct tttctctcta 8760

 cattctgttt atcatcatct tccacacaac tcattttcta tctcaccac caccactctc 8820
 tgctccaaat ttigaatttt acaccagac tcctctctgc tatgtgaagc gcctacaccc 8880
 cgtcactagt gttactctct tatecctgac ctcccttgta ccctcccatt tatttctttt 8940
 ttttttttct tttgccctat ctacctgcct ctctttccca tcccatgttt gccatgttga 9000
 attatgttta ttaagaata tgtttagaga gtgatgtctc tattgatgat gactacctgc 9060
 tgtctctcat ccgcgcgaca tattcattat ttataccatt tggcgtactt cacttgtcta 9120
 acacaatcct tatccgtata taaagagatg atgaagaacc ccccgcccgc cctgnnnnn 9180

 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 9240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnntaacc cactgagcaa gaccagggat 9300
 ccttaaccgg ctttgcacag caggaactcc tgggcttttt tttttttttt ttttttttga 9360
 gccctgagat tttttaatcc cccccctt tttttggctt ttctagggcc gcaccctgg 9420
 catatggagg ttcccaggct aggggtctaa tgggagctgt agccgctggc ctacaccaca 9480
 gccacagcca cagccactca ggatccgagc tgcactgca acctacacca cagctcatgg 9540
 caacaccaga tccttaacce actgagcaag gccagggatt gaatctgcaa cctcatgctt 9600

 cctagtcage ttcgttaacc actgagccag gatgggaact cccttaaatt cctgacatct 9660
 tctcaacatc aactctcttc tcaagatcaa ctctctctca tctcattttt tttttttttt 9720
 tttttttttt cttttctagg gacgtctccg tggcatatgg aggttcccag gctaggggtc 9780
 gaatcggage tgtageccacc agcctacagc agtgtgggat ctgagccgca tetgcaacct 9840
 acaccacagc tcaaggcaac accagatcct taagccactg agcaaggcca gggatcgaac 9900
 ccgaaacctc atggttccta gtcggattcg ttaaccactg tgccacaacg ggaactcca 9960
 aaataagaga tttttaaaaa ccgttttagg attccagaaa caactgagca aaaaaatata 10020

 ccaatggctg agtaatagtc catcatgtat ctgtactaca tcttctttat ccaactctct 10080
 ggacacttag gttgcttccg tgtcttggct attgtcagta gcactgcagt gaacacctgg 10140
 tgcattcaaa ttatggtttt cttcagtctt ttccattttt aattcctttt tttcctttca 10200
 aatagagagc aaggggtcta gctttctca ggcagcataa gctaaccaat atttaacaca 10260
 atcattctat tttccttgag gacactctta tttatagcac aagaacctgg tttctcacc 10320
 atgtcctaaa ttaaatitaa gtttagaaaa atttataaaa acaaatagta agtaagaaat 10380

ggtaaggagc accagtgact aatcagacac cccgagggtg atgagtaaat gacagtaggt 10440

 tgggaataaa ggattttggt caagcctctg attataatth tttttttgct tcttgaagaa 10500
 taagaacaat gcacaaatct taatagattt cttagtgtaa cattattaat aatgtgttaa 10560
 cagtttgtgc agtttactt gcatcagcac tctgcttgca tttgatcagg taattttgt 10620
 gcatatata acattgtttt cagcatcatt tttgatcaag gttgttatca aaattcaacg 10680
 gagtaaatth gaagatgtaa ttgctttt ataaacaattc atgaattggg cagcgtctca 10740
 tctggcaggc agagagatac tcagaggagt tgtgaaaaat ggaaggtttt aatagaatga 10800
 agtctagggc aagagagtaa tcgcaagata caaatttcat cattggagga aaataacaat 10860

 tcaggtagga gaggatctcc ttggctgagc tacagtatth tcattcgctg ggctttttac 10920
 tgggcaggaa gaaagtcttc cttctctctg ctgcagtaaa tttcacttcc tatttgggag 10980
 tgcaaggtae ttctctttcc tttggggtct gtaattgatg cttcttctg ttgggatctg 11040
 taattgacat ctctctgttt ggggtaattg acttgcttgg tggagcatta gagctcctc 11100
 tacaggcctt cctacttca atttagttaa ggtttacttt tactaatttt tacaatgtaa 11160
 atcagtctg tccattagaa atataatgca ggttgtaaac gtcatttaaa attttctgat 11220
 agccctgtaa aaaagggata ggtgagttag ttcccttctg gcacagtggg ttagggatcc 11280

 tgcataca ctgcagcagc ccatcctgc tgtggtgtgg gtttgatccc tggcccagga 11340
 acttccacat gcigttagggg cagccaaaaa gaagggatgg taggtgaaat caattttaat 11400
 aatacattth atttaatcca aatatatcct aggagtctc atttggtctc agtgggttat 11460
 gaaccaact tagtgttgtg aggatgtggg ctggattcct ggcttctc agtgtgttaa 11520
 ggatccggca ctacctcaag ctttgcatag gtgcagatg gggctggaag ctggtgttgc 11580
 tgtgactgta gtgtaggctg gcagtacag ctgagattca gccctagcc tgggaacttc 11640
 cacatgctgc aggtgcagcc ctaaagagaa aacaaacaaa tatatccaaa atattattat 11700

 ttcaacattt tgtaaaaact tgcaaaacca ctatcacact gatactgtta caataataaa 11760
 tccattaata ttttaaaata agctattaat aatctcaaaa ttgtgatac ttttagtttt 11820
 atttgacta agccttcaaa atctgcatg tattttatac ttactgatat ctcaattaga 11880
 atgttagctt tcattagaa atactttgat ctgtaattac catcataaa atttacagtt 11940
 aaaaaggaaa gtgtacccea gttgtgttaa atattctttt ttctttcttt tttttgtat 12000
 ttttgacttt tctagggcca cttctgctgc atatggagat tcccaggcta ggggtctaat 12060
 tggagctgta gccaccggcc tacgccagag ccatgtctgc aatctacacc acagctcaca 12120

gcaatgccag atccttaacc cactgagcaa ggacagggat tgaacccgca acctcatggt 12180
tcttagtcgg attcgtaaacc cactgtgccca caatgggaac tctgtaaata ttctttaaaa 12240
agttatccag tcaactgaatc aagcatcctt ttaaaaattg agatacagga gttctctggt 12300
agcctagcag ttaaggatcc attgtgccac tgctgtggct caggctcgtg ctgtgatatg 12360
ggttcaatcc ctggcccaag aactttcaca tgccatatgc acagccaaaa aagtgtaaaa 12420
taaaacaaaa ttgtgatcta attcacatac cacaaaagtc accctttgaa agtgtacaat 12480
tcagcggttt ttagtatatt cacgatgcac attgtttttg ttttttgta ttttttttt 12540

tagggctgca cccacggcat atggaggctc ccaggctagg ggttgaatca gagctgcagc 12600
tgctggccta taccacagcc acagcaacac cagatctgag ccatgtctgt gacctacact 12660
gcagcttgag gaaatgccac atccttaacc cactaagcaa ggccagggat cgaatccata 12720
tcttcatgga tactaattgc atttgtaacc actgagccgc aatgggaact cctgcacagt 12780
gttttttctt ttcttttttt ttttttttct ttgtcttttt gtcttctcta gggccgctcc 12840
tgcagcctat ggaggttccc aggctaggga tccagttgga gctatagcca ctggcctacg 12900
ccacagccac agcaacacca gatccgagct gcatctgtga cctacaccac cgttcatggc 12960

aacaccggat ccttaacca ctgagcgagg ccagggattg aaccgcaac ctcatggttc 13020
ctagtccgat tcgttaacca ctgagccacg acgggaactc ctggttttta agttgaaatc 13080
tgagttaact aaaaagaaat aaaagtagga atccagtctt caactgagct agccacattt 13140
caagtgccca gggctccactt acagtcatca ttttgagag cacagatcag aaccttcagt 13200
tatgcttgcc ttcttccctt ctgcatattt acctatgaat aacattaca agaaaatgag 13260
aatttctctc acagcaactc ccatccacca ccaccactg taagatatca ctattaatga 13320
tgtgtctctg ggctctgccca gggcagggcg agcttgggac agctcttgtg gtcaggggtg 13380

agccctgaga tattggcagg gtcaggaact tggacctgaa cttggatcca geccacctc 13440
cctgccccct accaccgacg ctgtgttctg tttccacctg ggcagggatc tgcgtggctg 13500
accctatga ggttgtggtg aagcaagatt tcttcatcga tctgcgtctc ccctactccg 13560
ttgtgcgcaa tgagcaggtg gagatccgag ctatcctcta taactacagg gaggcagagg 13620
atctcaaggt gagcctctag tgtgacaggc atgatgggga gcttggaggg agggccatg 13680
gcacactctc ctgacttgat actcctctt cctggcaggt cagggtggaa ctgctctaca 13740
atccagcttt ctgcagcctg gccaccgcca agaagcgcca ccaacagact ctaacggtcc 13800

cagccaagtc ctcaagtccc gtgccttaca tcattgtgcc cttgaagact ggccctcagg 13860
aggtggagggt caagcccgcg gtctacaacc acttcatcag tgatggtgtc aagaagacce 13920
tgaaggtcgt ggtgagtctt tggggatacc tgctgccctt tgtccttcag gaaagactcc 13980

tgtcttcctg tgctgtgaac ccaggttga gacccaggct aagaatacgg agtacttctc 14040
 agaaaattta ggagttccgg aagtttggaa gcagggctgg gattagggtg aggcaagtga 14100
 ggcatctccc ttgggcatgg aatttcaggg gacactccaa agcttagtaa cagagatcaa 14160
 tgataTTTTT tcgttaaaat atagttaaT gtcaaatatg acatttcgta acacatttca 14220

 gcagaggagt tttctcttga ctaaaaatct tgggaggagt tcccattgtg gctcagtggT 14280
 taacgaatcc gacttggaac catgagggtt tgggttcggt ccctggcctc gctcagtggg 14340
 ttaaggatcc agcgttgcca tgagctgtgg ttaggtcgc agacaccgct cgcacccac 14400
 attgctatgg ctctggtgta ggccagcgac tgtggctcca attagacccc tagcctggga 14460
 acctccatgt gccgagggag cggccctaga aaaaggcaaa aaaaaaaaa aaaaaaatct 14520
 tgggaaagca tatttcacag aacaatatT ataaagccat aacatacaat gctagaacag 14580
 aggaaacgTc tatttctacc tatgattctt accttaaaat atgcattaac agttactttt 14640

 ccatgtccta tgattaaaca tataatagat aaaatcaaca ataaaaataa aagtattatc 14700
 atcttttagt aacgttttaa agcaaatgt gagatcataa acaagatcaa aaatatttaa 14760
 ttcaagagta cctgtttggg cttagcggta acaaaaatat ttaattcaag agttcctgtt 14820
 gtggctctga ctagaatcca tgaggatgtg ggcttgatcc ctgaccctgc tcagtgggtt 14880
 aaggatctgg cattgccatg agctgtggtg taggtcatag aagcagcttg gatctggcat 14940
 tactgtgggt atggtgtagc cagcagctgc tctccaatt caactcctac cctgggaact 15000
 tccatgtgct gtaagtgcag ccctaaaaag acaaaaaaag taatgaata tattaagaaa 15060

 tcaaaattaa tgccccaac cctcacaaca acaaaaatat caaaatttta aatagagaca 15120
 ggatctgaca gtgtcaaggc aaaccatatt ggagcctgaa gcagaagaaa aatgagttgc 15180
 tccataaatg tgctgtatg tatttttaa tggtaattt tccccaaaa cattacagta 15240
 gctgaaaaaa tattgaaaca ttgaaaacca agtgtattaa aattgacaga gtgattttcc 15300
 attgaagtat ttigtattata cccaaccag aatttattat aattttctt tattggcttt 15360
 aataaaagca aactcatatt ttttcaact actttactgt tctggaataa aattaacat 15420
 taaaaatatg tgaagata tattttgggg cacatatTTT tctttctttt ctttctttt 15480

 tggggggtgt ctttttaggg ccgcaccatc agcatatgga ggttcccagg ctgggggtcg 15540
 aattggagcc attggcctat gtcacagcca cagcaacgcc atttctgagc caagtttgtg 15600
 acctaccca cagctcatgg caatgccaga tccttaacc actgagtgag gtcagggata 15660
 gaacctgcat cctcatgat actggtcaga ttggttttca ctgagccacg atgggaactc 15720
 cacacacatt tgccttttg ccttgagttt ctatatggct cagcttgggc actggtgaga 15780
 agaaagccag gatTTTgtta gagtttataT tgcccagctc ccaaaagcca gtgtgcccT 15840

cacttcacaa ttctgtactc actgtggctg gtagcttgaa aatcacatg ttgggaatat 15900

 ttacaccaag gaaattggca gcactacaaa ttaggaactt ttcttctga aaagctggat 15960
 gttatatatt taccaacaca ccattggagg catcttagtc tgcaaaggaa aatctgggaa 16020
 ttactaccag gtgaaaggag aatgagttct aggaagacaa aaacagccac cgtccacat 16080
 ggagatttat gtgtagacac ataaggctt gtagtgggcc tttgatccta attagacag 16140
 ttctgatfff aactgagccc ttactatgtg ctaggcacta tgttaatac ttgtgtgaat 16200
 cttttcattt cttttgtgag aggggggtct ttttaggacc acacctgtag catgtgggag 16260
 ttcccaggct agaagctgaa cgggagcttc agctgccagc cttcgctct gccacagcaa 16320

 cgccagatcc gaaccacatc tgcaacgcca caccacagcc catagcaatg cegtatcttt 16380
 aaccactga gcagggccag ggatcaaact cgggtcctca tggatactag tcaggttcat 16440
 taccctgagt cacaacagga actcctcatt tctttttct ttactattta ttctcatitg 16500
 tttatttgaa aatgttgttt tacttttaa ttatttgttt tattttacaa tttttatttt 16560
 tattttagtt agcctattga gaggcactgg gttaaaaaca gactctggaa ccagactctc 16620
 aggttcaaat ccacactgtg ttctactagc tatgtgacct tgggcaaatg acttcatcca 16680
 tctgtacccc agttccccca tcttgaaaat ggaagtgata atagcagtat ccacccatt 16740

 gagtcgttgt gaggattaaa tgaattaacc ccagtaaaga aatcttttag gcacatagga 16800
 agatttctat agattttgtt aggtcattat taacttataa ttttattatt aatctataca 16860
 acaatgggta cgaggtagat gtttatatta tgtctttata aggaagagag ctgaggcaca 16920
 gacagtgaa gtaagtgact tccagtcaca cagctaagat ctagtggatg ccatcgtgca 16980
 tatgctacag taatccccag aacaatgcct cgctgaccag ctgtctgtct gtctgtcctt 17040
 ttcttcacgg gactccccct gcccccaaca ctatccagcc agaaggaatg agagtcaaca 17100
 aaactgtggt cactcgaca ctggatccag aacataaggg ccaacgtgag tcagccacag 17160

 aaggggtgag ggctgggtgg ttgaggcagg gtaggggtggg aggggggtgg ttgaggcagg 17220
 gtaagagtgg gagggggctg gtgcaatggg tgtctcccat tctcccggca gagggagtgc 17280
 aacgagagga aatcccact gcggatctca gcgaccaagt cccagacacg gagtcaagaga 17340
 ccaagatcct cctgcaaggt gagaggcctt tgcttctgac cccaggggac ccagaactgt 17400
 gttggggggg catgagccca gttccatctc atccctctc ctcttcagct agaatttctc 17460
 tttgatctgc ttcaggaagg ctccaggcac tatttagttc agccaatagc ttttctgat 17520
 gaagaaattt attatttttt aatgaattta ttatattat agttgtacga cgaccaccac 17580

aacccaatTT tataggctTT ccattcctaa cccccagcac atcccctctc ctcccacct 17640
gcctcatttg gaaaccatac gtttttcaaa gtctgtgagt cagtatctgt tctgcaaaga 17700
agatagatca ttgtagctct gataaagaaa tttaaataag aagcagtata gttccagagc 17760
agaaattctg gatctgattg ccctggatgg ggaactcggg caagaaggga caagatagat 17820
ctgaaaaggc accttgcaac ctgtaaggTg taaagttttg ggaggagacc ctTggttccc 17880
tcatctgtga cgggggcaaa taacagtatg gttacctaaG ggtTgtTggg tgggattaaa 17940
tgagatacta tacagtgttc tcttagaata gagcctagca aatagcatta agcacgatat 18000

aaatattcct gactattgtt actggaatta tgttaccact ggtgtgtaac gagaggaacc 18060
agggactgga aatccccctgt gaagcacaag ctcccccca ccaactccgca aatgcagaat 18120
ccccctccag ctgctcagct cctcccatca cataacctcc agctgtccct gactcctttg 18180
gccttgctgTg gtcagagtct ggaaatgctg ggggcagccc tggTctTgaa tgccatctta 18240
ccgtctggct gcagggaccC cggtggccca gatggtagag gatgccatcg acggggaccg 18300
gctgaagcac ctcatcaaaa cccccctcgg ctgtggggag cagaacatga tcggcatgac 18360
gcccacagtc atcgctgtgc actacctgga cagcaccgaa caatgggaga agttcggcct 18420

ggagaagagg caggaagcct tggagctcat caagaagggt atatgccgca cctcctctc 18480
tgagctgtct aggccccTga gaccccgcc ctccgagccc cctccaacca gaggccctc 18540
ccctctagag gcccacctc tctgagccct ctccaaccag agactccgcc cctctatagg 18600
caccaccct ctgagccct cccaaccagg ggccccgcc ctctctgag accaccctc 18660
tgctcctctc nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 18720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn cctctatctg 18780
atcctccac tttctacttt aagctccct tccccccc aaactgtcc cctgctcaga 18840

accctctctt tcttctctgt accctgtcc cacctctcac agaatcttta tectctttct 18900
aagccccctc cctccctggc ctacctatgg tagccacccc ctccactcag cctctgttga 18960
catttctccc ttctcggcag ggtacacca gcaactggcc ttcagacaaa agaactcagc 19020
ctttgccgc ttccaggacc ggctgtccag cacctggtga gtctccaaga tetgcttgc 19080
catccttagc ctTgcacctc cctgagcagg gcctggatcc cggcctcagg tggTctaggt 19140
tggcctgcgc cacacagccc tgtgcgactt gacccctcta ctcacgaagt caaacacca 19200
gccagatgag tggcctgcat gccacaccgg gtctgagtt tggggaagag aaactggcg 19260

gaccaggcca ggccccgct ctctctgttc attgcttggc tgggatgcag tcttcggatc 19320
ccagagccaa ttggctcatg ctctgtgtcc gcaggctgac agcctatgtg gtcaaggtct 19380
tcgctatggc agccaacctc atcgccatcg actcccaggt cctctgtggg gccgtcaaat 19440

ggctgatcct ggagaagcag aagcctgatg gagtcttcga ggagaatggg cccgtgatac 19500
 accaagaaat gattgtaaga ggaagggact cagagcaggc agggggagag gggcatctga 19560
 gcatcacagg ttagcggggt gggggggtgg gaggaagact ccaccatcca cccatggccc 19620
 aatccattgt gccaggggac aggggataag ggagctggga gtgccactcc tccattgcaa 19680

 aaaacaaaga cttgcaggat cgggtgcaaa aggaaagtcc ccaggtcaca gagctgctta 19740
 gagccgtggt cctcaaagtg tggtecccaa gccagcagca tcagcaccac ctgcaaactt 19800
 gttaaaaata cacattttca ggatggactc cagaggcact gaatcagaaa caataggggc 19860
 aacgtctaga aattggagct ttaacgcaca tatacacaca tctctgctga tgctggtgtg 19920
 tgctgaagtt ggagagtgc tgccttagcc tgacctgct ggctttcaca cagctttctc 19980
 ctgccccct tcacactcta cctggactgc tagaagcctt gctctgtcca gccacagggc 20040
 ctttgaacat gctgtttctg ctgcctgccc tgctaacccc tgcctcttt gagagttgac 20100

 tctactcac tctcagatt gtggttccat ctgtcacccc tcagagacac tttccacga 20160
 ctgagtcact cttccactgt ccattctcaa tgccatctcc acttctctg cacagcactc 20220
 atcagtttgt aattatata ctgtggatga cctggttggc tcatgtctgt ctcccctact 20280
 agacagggag ctccatgagg gctgggctgg ggtctggttt tctcccacca tcttatccac 20340
 agtccatca acatttgag aatgaatgaa tggatactaa agagcttggc cctcttgggg 20400
 agacctggg gagagaccca gccctgcctt gacctgctga tctacaggg ggggtggtggg 20460
 catgtgggga catgatgtc acccgctccg ggcttctgc ttcccctcta ggggtgcttc 20520

 aagaacactg aggagaaaga cgtgtccctg acagccttg ttctcatcgc gctgcaggag 20580
 gctaaagaca tctgtgaacc acaggtcaat gtaagtgtcc cttgcctctc cctcctcccc 20640
 tcccctgctc aggacacatc aggtgaggta tggatttggg gccatttcca gtctcccag 20700
 tgtgacaacc accatcacag tggccataag agtacctaac atttategag ccattaacta 20760
 agatactcac ctaaaagctt cacatgttta agtctgtaa tccttgtagc agcccaagag 20820
 acaggctacc cttattatcc ccagttttta gaagagaaaa ctggagctcc catcatggct 20880
 cagcataaat gaatctgact agtagccatg gggacacagg tctgatccct ggccttgctc 20940

 agtgggttaa ggatctggcg ttgctgtgag ctgtggtgta gatcacagac gaggctcgga 21000
 tcctgtgttg ctgtggtata ggctggcaac tatagctcct atttaacccc tagcctggga 21060
 acctccatat gctgtaggtg cagccctaaa aagacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaga 21120
 gagagagaga gagagaaat tgaggcacag agagatcaaa gatcaggtcc tttccgctg 21180
 ttctcccatt tctagagagt catagccaat ttcagcagaa gtcctctcag tttgctttcc 21240
 acagcactcc tccatgcc tccttctgc ttccttagag aaaactcaag acacagagct 21300

taaaaagagg agaaaaaaaa tcctcaagac catttcctta gtttagaggg tctttcaggg 21360

 tattttttta aaggagtcca tgatcccaaa agggaaggga tttaaatgt tgactattca 21420
 ctgtcccctt ttctctggc ttgggtctg aagcagagaa gttgaaaag acaggetctg 21480
 gagaatctgt aatcactcca tctgctttgc cctgggattt tgaggctggg ttgcttgact 21540
 ttagcttccc tacaggggaa cctcaggctc tcatcttcag ccagctgctt ctacctctc 21600
 agaacccag aaaagggatg gaggggaggg gccgttgcct ttaatgccca aaagggccca 21660
 gcccttctg gtccaacct ggaagatttg agagaaatta tagtagaat gagacaacac 21720
 taggactagg cacgggtag gggtagggat gtcagagaga agtgacttca aagcctgact 21780

 ctcaggcact tccccttcaa ggccttaatg tgtgcatctg taaaacgggt atgggtgtct 21840
 ttgtattgtt taggactctc tgcatgtcc tagatggaac acaagtgtga cccagattat 21900
 gcaaaaaatag ggtatttatt ttagggatcc aagaatttat caagtgaac gataaaagag 21960
 tcctcagga ctctgccaga atgctctgtt tttcacgtcc tccatatct ttccttcct 22020
 tcttgctaa taattcaact ttctggcca tccggcctgc ctggccaaac tgtcttcctt 22080
 ggggaaatag accaaagcac cagcagcaga atctcagtga cagattctga ttggctcacc 22140
 gtgggtcagg tgatcacctg tggaccaatc agctgagggg gccagtaggt cttagtgggc 22200

 aactatgtgc gcttctggtg cggccttgtg agtggaaagt aggtgttcta acaacagtca 22260
 tcgacaggtg tagaagagat tcctgggcag gcaaaaggat catttctact gtaatataac 22320
 attttttact atacatatta taatgaagta tggcataggc tgtggaacc gactgctggc 22380
 atttaaatca ggagtatgct gaacccatcc gtgtaaaatc tgtaaaacca gttgttaaat 22440
 ttccaggaat ttgcaagctg gctgttaaac acgatcgtga ttaaatataa ttataaactt 22500
 acagtgaaaa actgtaaaac ttaaacagta aaaacaggcg ttcccgtcgt gacgtagcgg 22560
 aaactaatct gactaggaac catgaggttt cgggttcgat cctggcctg getcagtggg 22620

 ttaagaatcc agcgttgcca tgagctgtgg ttaggtcgc agatgaggct cagatctggc 22680
 ggtgctgtgg ctgtggtgta gaccggcagc ttagctcca attagacccc tggcctggga 22740
 acctcataa gcctcaggtg cagccctaaa aagacaaaaa agatttttaa aaaaaggaca 22800
 aaaaaaggag ttccgtggtg gcgcagtgtt taacgaatcc gactaggaac catgaggttg 22860
 cgggttcggt cctgcctt gctcagtggg ttaacgattc ggcttgccgt gagctgtggt 22920
 gtaggttga gacgcgctc ggatcccgcg ttgctgtggc tctggcgtag gctgggtggct 22980
 acagctccga ttagaccct agcctgggaa cctccatag cgcgggagc cgcccaagaa 23040

atagcaacac caccaaaagc caaaagccaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagaca 23100
 aaaaaaaaaag taaaacgca ggtagtaaac acttaaaatg taccacttcc taacatttt 23160
 gctatctttt atcatggttc ttttgagaat ttatgtgtat tgtacttcta tagtggaat 23220
 attatgtaat gtigaactac tgcccatctc ttcccaaatc tacattcaat gatgtgggtt 23280
 gattgatgga ttgaaagcag ccatgataat atfgacatca tagaaatgac aaacccttca 23340
 aattatgttt tcccccaacc cctatctttc tgggtcacag cttttttctc tgacaggagg 23400
 ataatgatga aaataatacc tacctcatag tatattatga gattaagtga gcaagtatat 23460

 gcctgggaca tagtaagagc tagctatgat ggggattact ctacagataag aagtgttccc 23520
 ttggtgagct gaactctggct cacactagct cagcagtgcc tacggggggc atctctacc 23580
 cactccatgt tcagggactt cacattggta gcttaaaact gaccatggta gaatttttac 23640
 accacagtaa ttggtgatgc ataaaggagc acccctcccc caaccccatg cctccattgg 23700
 agagctgatt gttaaactt caccagcaca ccatggggtg tacagactgc ccccccatc 23760
 cccgctgcca gcacatagta ggtactcagc aacaaagcag ctcaaatga gaaaacttca 23820
 aaagtaggta gtagatccaa ggcaggtccc aaggacagat accatcctgg cgcccaggaa 23880

 gtgatgcttg tggatcctt actagttctc tgtggcagca acgcccactt gatcagaata 23940
 cccaatctc tttctcatag agcctgttgc gcagcatcaa taaggcaaga gacttctctg 24000
 cagactacta cctagaatta aaaagacat atactgtggc cattgctggt tatgcctgg 24060
 ctctatctga caagctggat gagcccttc tcaacaaact tctgagcaca gccaaaggta 24120
 agaggcagcc tggagagata aagaaggggg tgcatggcta gggtttgagg gtggtcctct 24180
 caagctggga tgcatgcctc taagctgcac tgggatgtgc atctccaagt ggagctgggc 24240
 tggatggctc tacaaggta aaagctctca ttgtaacca cacaggaagg ctactgcat 24300

 aattcatgac agcagtgagg tgcattaaag aacatgggct ctgacctcag gcagactgaa 24360
 accgaaacc cactcagcca ctttctact gcctgacctt ggacaagtca tttacttct 24420
 ctggacctta gtttctcat cttaataact acatcgcagg gtggtcatga agattaatg 24480
 tataatgcaa gtagaagaga gtctagcaca cagtaagagc tctgtcactg ataccattag 24540
 tgcccttaat tttattttaa tttttgtctt tttaggcca cacctgccgc atatggaagt 24600
 tcccaggcta ggggttaaat tggagccact gctgctggcc tatgccacag cacagcaatg 24660
 caggatccga gccatatatg caacctagct cacggaaatg ccagatcctt aaccactga 24720

 gcaaggctag ggattgaacc cgcacctca tggatcctag tcagattcat taactgctga 24780
 gccacaaagg gaatccact tcaatattgt taaaaatatt atcattatct gaaagcatag 24840
 ggaacttagc acagtgccta gcacagagtg agtgcttaat ttttggccc agctgatgac 24900

actgtatcat gtttgactc actgatgtga catatctcaa gtaatggaat gtaacatata 24960
 caaaagtcac ttaacacaag aataatttat tgggtggggc cggctctcct ccacacagag 25020
 atgcagagat ctaggcctct atcttttcat agctctgccc cfcagaatcc atccatgtaa 25080
 gctgaggggg aaatagtcag gaagactgtg caagggagggt ggaccaaaca tgggaagggt 25140

 cccatcattg ctgtgcacat tccattggtc aaagcttagt tatgtggcca tacctacctg 25200
 caaaggcacc tgggagatgt agtccaactc tgtgccagg aagaggagggt tatgattctt 25260
 agtgacagcc tctgccatca gtattttctt aggcacttgt gacatacagt gaatacagtg 25320
 cagcccttcc cattatggcc tccacacctca gttgaggagg gaaaatgaat taatagatta 25380
 ctgtagaaca ttatagcatt gggatagtag aagcacagga tgcittaacg gacaggagga 25440
 agaaggccct cacttctct tagggtgcca ttgaagctga attgtgcccgt gtgagaatta 25500
 accacaggta gatggagaaa aattgctcca agtagaggga acagaatatg caaaggctca 25560

 taggtttaa aaaaaaaga gcaagtttag ggaatctcct gcagtggggc tgcagttgag 25620
 aattcaaatg gaggagttag ggttgatgag ggaagagagc aagcagaag acagcagatt 25680
 gagggcttct aatgtggggc aggacacttg aaaaccaagt ccagtatgag tctttttttt 25740
 ttttctgag ctttctctga gctatttaca ggctgaacag agcattgaga gtgggggttc 25800
 tctctgcaga aaggaaccgc tgggaggaac ctggccagaa gctctacaat gtggaggcca 25860
 catcctacc cctcttggt ctgctggtag tcaaagactt tgactctgtc cctcctattg 25920
 tgcgctggct caatgagcag agatactacg gaggtggcta tggatctacc caggcaagta 25980

 gccccaccc caccaccct ccaccccagg cacctgcac ccaacctctt ctggcctccc 26040
 actagccttc tggagtaggc actgagacca agagagtag gtcttctgtc ccataagcca 26100
 ggatggttgg aatgaagtgt agaaatcttt ttttcccc ttataaacc atctctggat 26160
 ctagactaca ttctgagtgc tccaagctgt gttctgagcc tctctttccc tcttgacac 26220
 taggtcatgt tctcagggt cagggtcaga tgtgagctc tctctcccc tggttcccca 26280
 gttccaccag attccctatc ttatctgtc tcaactgtag gttctagatc ctgttcatct 26340
 caccagacc ccaatattac cttgtctcat tggtaggttc tagactggat ttttagttgt 26400

 tctgggcat tatccaagct tctttctctc acttgtggga tctagaccat gttctcagct 26460
 ccttcaggct ctcaatatta ccctgtctta ctgtgagttc tagaaaagggt tctcagctat 26520
 tctagcccc agtaggttct agaccatggg ttcttttagcc ccttttattt ctagtgggct 26580
 ctcaatcaca ttctcagttt ttgggattcc aatcagatg ctcagtgttc ccaactttac 26640
 tcttttttaa tgagtgggtt ctgacatat tcccagcact tctagactct tgtcttagat 26700
 gctctctct agatgggtct agactactt ctactgtgg ctgactttc agtcttatgt 26760

ctgccctttc tggatgaattc tagacatggt ccccatgtct ccaagctctt gtctgaacct 26820

 ctctcactca gagagticta gaacatgtcc tcagtagcca acaaccctcg atcttgttct 26880
 tgaaggccac aatgggtggg ttcaaggcca cagtttcagg gccccagctc tgatctgaga 26940
 ctcttcatcc ctcagtgggg tctaacaact ttcttgttgc ccagattcan nnnnnnnnnn 27000
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 27060
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnna aggtagctgc gggaaacttt cccagggaaa 27120
 cggatttccg gtgtgaaatg gtatggacaa gaaaagctat ttctgtgtga aattgttatc 27180
 cgcaatccag gctctggacc ccttccatga attttctgca gtctcatag tagtgcttcg 27240

 aggtagggtg accaagctat tctgccattc ctgagactct ctcagtgttc gcactccaag 27300
 tactgcatcc tgggaaaaac ccttccccc aagacgggac ctgggaccct tggctgcggg 27360
 gcttgaccct gggaaatgct tccttgagca acaacataca aagaaaccaa atgggactaa 27420
 aaatagctgc atgggcgttc ccgtcgtggc gaagtgttta acgaatcaa ctaggaaacca 27480
 tgaggttgtg ggttcggctc ctgcccttgc tcagtgggtt aacgatccgg cgttgccatg 27540
 agctgtgggt taggttgacag atgcagctcg gatcctgcat tgctgtggct ctggcgtggg 27600
 ccggtggctg cagctctgat tgcacccta gcctgggaac ctccatagc ggcgggagcg 27660

 gcccaagaaa tggaaaaaag acaaaaaaaa aaaaaatagc agcatgcttg cacagtggg 27720
 gcagattatg gacagcaaga tataaaaaga ccaaaaaccc agctgccata tctgaggagc 27780
 caggagcaaa agctgggtgc tgtgcatgcc ctctgcacac agccccacca agggggcagg 27840
 cagaccacct aagccacccc tctggcacc ctaacctcac cccacttaag gaaccagcta 27900
 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacctgcccc aagtaaggga 27960
 cacacacgca catctgcccc cagcaaggga atacttgttt tcctttcttc ctgctgcage 28020
 aggagctaaa taaagccttg cctgaatttc ttatcgggcc tcttactcaa tttctgttga 28080

 ctgggaaagc caagaagcct catggttaac acccccagtc tggggcaagc cggaatggtc 28140
 agtactctca ctcaaggta gacattagga ctcccttttc cagatgcaga aaagagtgcc 28200
 caagagaggt tgcctaactg ttccagggtca gcccccaagt cagaacacag gaggagagcc 28260
 aagcagacca gaccacgctg ggaaggagt caggagattt gctcatcatt ctggctgtac 28320
 cctcatggg ctaccagctt tgaccagct gcagcggagc ctataagaac cagtgaattt 28380
 gtgattctca gaggaggaaa gggggagggg gaaaggacag aagaagaggg aggggaggag 28440
 gagggagaag gggaggagga agagatgggg ggagaggaaa aggaagaggg ggagggaagg 28500

gaggcgcagg ggaggaggat ggggaaggag gagaggggag aaggctaaca tattacactt 28560
atgatgttcc aagtatctac taagcactgc ctatatctta cctcgtttaa tcctcatcaa 28620
accctatgg gattaactcc tcttactctc atttccatgg aaccaaagtc atggggcatg 28680
gattggaaca gccgaggfcc ccatgtcaat gaaccctgga accaagattt gaacctaggc 28740
agtgcgactc cagagcctat ctcataaaca ctcccatgg agttgaatcc tcagaactta 28800
atcccatcag gtaggcaggg gttcatcacc ctaccggata atcaggtgac aaaaccaaga 28860
gatgaaggca tgtccccaag gtctaattgc cttcaagctg gggaagtctc ttacaaaat 28920

ctgaccacga tcgcatggc cactcacctg caagcaaaga gaagtctaca gatccctttg 28980
atTTTTcttt cctctctttt atggctgcac ccgagccca tggaaactcc cgggctaggg 29040
gtcaaatctg agcagcagct tccagcctac agcacagcca tagcaaaaca ggatctgagc 29100
cacatctgta atctgcgcca cagatcctta acccaactgaa ggaggccagg gattgaaact 29160
gcattctcat ggacactatg tcatgttctg aactcactga gccacaatgg gaagtcctta 29220
tagatccctc tgagatctgg ccataagcca tcctttcaca accaggtacc ctgtctcct 29280
gggtaccagt gatcacagtg gtgagttatg aaagtgggaa cgggatgtga agaggaaaac 29340

ccagtctctt tctggggatt tacctctatc agctcacgag ttcttcacac tttgccaggt 29400
aagaaaggat gggataccaa tgttcattgc cgcctacac acagtagcca agacgtggaa 29460
gcaacctatg catccatag cagaggaatg gataaagaag atgtgtgata tacatacagt 29520
ggaatattat tcagccataa aaaagaagga aatcatgcca tctacagcaa catggatgga 29580
cctagagatt atcactataa gtgaagtaag tcatacaaat ttacagttaa ccaaggggat 29640
agcaggggggt ggggaaagat aaattaggat ttggggatta gcagataccc actgccatat 29700
acacaaggac ctactatata gcatggggag ctatattcaa tatcttgtaa taactataa 29760

tggaaaataa tctaaaagta aacatgtatg tgtgtgtgtg tgttacttt getatacacc 29820
agaaactaaa acaccattgt aatcagcta taatttttt taagggtttg ggagttccct 29880
ggtggtctag tggtaaggac tcagcacttt ctccattgct gcccaggttc aatccctgat 29940
ctaggaaccg aatcccaca tcaagctgct gcacaccaca gccaaaaaaa tgaaaaaaa 30000
aaatttttt tgcctttttg ctatttcttg ggctgctcca gcagcatatg gaggttacca 30060
ggctaggggt caaatcagag ctgtagccac cggcctatgc cagagccaca gcaacacaag 30120
atccgagccg cgctgcagc ctacaccaca gctcacggca acgctgggtc gttaeccac 30180

tgggcaaggg cagggatcga acccacaacc tcatggttcc tagtcggatt cgtaaccac 30240
tgcgccacga cgggaactcc aaaaatgaaa atttttttaa aatttttaat ggttaaaaga 30300
gggggggaat atcagccact cttggcccca cccgatcca ccttgccagg ttagcatcct 30360

atcccccgct gtctcactag ccttgaagca ctgcctgaca catccaggca tgtaacagca 30420
cagcctccga gcaggtgaac ctctgtggta taattcacac tccagagctc ctctctggac 30480
caggctgagg ctgaaaatct cctgaaacac ctctctgagt gccatcttct cctctctgcc 30540
catcttgctt ccctccctgc aagggtctcc tgagagccct ccctcaacaa atgagtcaca 30600

taaaatctc atctcaggct ttgcttctcc agaatgaat gaaaaacaag tggcgatcct 30660
tatttttgtg tttcagtttt gttttgtttt ttcaaatttt gaaggtctcc tgtgggtcag 30720
tggattaagg atcctgtgct gtcactgcag cggctcagggt tgctgctgca gttggggagt 30780
tcaaaccctg acccaggaac ttccgcatgc catgcatgtg gctaaaaaat aaaatgttaa 30840
ttgaaggcac aagggaaga gccagggtgg gaaccaagag acctgatgtt atcccttgtt 30900
cggccacat ctctagcaa gtggccagct gtggttcaac ctctctggac acaagtctcc 30960
tcccaccac attgggcata tgcattttcc tcgtgcaact tacactgtgc cattgactcc 31020

aacggagata acgtgaatat taccagctg tagaaaccac aacaccctgt cggaaagaaa 31080
aggaaaacac catgaaacat caagaagctc tttagattca acctgaaaaa ttacttctgg 31140
cacgcttca tggaacagg tttggggagc ctagatgaaa gctgcagctg agtgatatac 31200
gttgttcaat ataactgca caacaacat tctgtctttt ctgcatgtca cttctgtttt 31260
tcattctgtt tatattatct tcattttctt ttcaaagagt tctagctgat tttcaaaaat 31320
atgcatttaa gtatgcgtcc tcaaagggaa cgacatctct cctaaaaggg caaaactgga 31380
gttcccgta tggcgcagtg gttaacgaat tggactagga tccatgaggt tgcaggttcg 31440

atccctggcc ttgctcagtg ggttaacgat ctggcgttgc cgtgagctct ggtgtaggtc 31500
acagacatgg ctcgatccc gcgttgctgt ggctctggcg taggccagcg gctacagctc 31560
tgattagacc cctagcttgg gaacctccat atgcggcagg atcgcccta taagggaac 31620
acgacaaaa atcagagaaa aaaaaaggg caaaacttgg ttcttgggga aagatgaaaa 31680
acattgtact cttttatata caagacacat agatatacat ataccatata aataaataca 31740
cactatatct gtagtattat ttttttgggt cttttgtcta tttagggccg caccacagge 31800
atitggaggt tcccaggata ggggetgaat cagctacage tgctggcctc caccacagcc 31860

acagcaacac cagatctgag ctgcaactgt gacctacacc acagttcacg gtaatgccgg 31920
cccttaacc cactgagcga ggccagggat cgaaccgcg tectcatgga tgctagtctt 31980
gttcatgatg ctagtcttgt tcattaacca ctgagccacg atgggaactc ctgtagtatt 32040
aatTTTTTtT gggagagtaa gacaattcat tttttttaat gtctaaaagg cagcccagtc 32100
ccccgtattt agttctctc caactacatc atcatcatca ccctcatcat caccatcatc 32160
ttcagcatca ccatcaccag tctcaccagc atcttcacca ccaccatcat catccccatc 32220

attatcatca ctgctatcaa cctcatcatt atcttcagca tcaccatcat caccaccacc 32280

atcatcatta tcccacatcat catcatcacc atcaccagtg tcatcaccac cactctttgt 32340

ttcttgccgg cagaataaag agtgcataatg gcagggagtt cccgtggcgc agtggttaac 32400

gaatctaact aggaacatg agattgcagg ttcgatccct gggcttgctc agcgggtaaa 32460

ggatcccgct tgcctgtgagc tgtggtgtag gtggcagatg cagctcagat cccacattgc 32520

tgtggctctg gcgtaggccg gtggetacag ctccgatttg acccctgtcc tgggaacctc 32580

catatgccgt gggagcagcc caagaaatgg taaaagaca aaaaaaaaaa gagtgcataat 32640

ggcataatccc agtgcctgaca cccccaaga aacaaggcca caattcagga ttgggggtcc 32700

acagtcacct gccttttcta atgaaacctg ccaactcaaca agtctcaca acctaaactt 32760

ccaacttccc tcagtatcac taattgaaat ttctcttgct ctttagttat tttagaggca 32820

acagagcacc atgtttaagc atatcaactc tgacatcaca tgtttggtgt caaaatctag 32880

cttcaccaat tacagactgt gcggccttgg gaaagtact taatttcttt gtgcctatgt 32940

tttctcttat gtgtaataag ggaaacaaat ccaactgtaca acagctgagg aaaccacac 33000

ttgttgctta gaaaaggctc cctattctta gatttgaacc aatgatgaaa actcacaaga 33060

cccatgaagg gaacaatgac atgaaaaaag caagaccaag aaaaactgac acctgaagaa 33120

aaagaaataa aagaacagga aaggagtctt catcttggag cagcagaaat gaatctgact 33180

agtgtacatg aggacgtgag ttgatccct ggctcgcctc agtgggtaaa ggatccagcg 33240

ttgctgggag ctgtagtgtt ggtcacagat gcagcttggg tcctgcattg ctgtggctgt 33300

ggtgtaggcc agcagctgtt gctctgattc aaacctgggc ctgggaactt ccataagctg 33360

tgggtgcagc cctaaaaaga aaagaaagaa agaaagaaag aaaagaaata ccttccctgg 33420

tttctctctt ctatataacc cccgatcaca ctatacgaca gcttctttca tagctcttat 33480

caccctgga atgccccgtt ttatatattc ttcggagcag catagtttag gaataaaaca 33540

tacagactct ggaaccaggc tggctttaa acctggctc tactccctta ttacataagt 33600

ggtcttgggc aagtattca atttctttta cctcattttt ttctccttg taaaatggga 33660

ctgtttcagg acccaatc agaggaattt agtgaagact gaatatgttc tctatttgag 33720

gaacttagaa cagtgcctaa tgagtgggtg ctattaccgt tagtggcttc ctttctgctt 33780

acctcttctt gctgtaagt cagctcaca gggcaggaac ttgtctgtt cactgctcta 33840

tcctcagtgc ctagaacggc agctggtaca cgggtgggtg tcagaaaata catgccaaat 33900

gaaggactat aaagaaattc tttcttggca gatgaattcc ctgattttta tcaaagcttt 33960

cctgatgaag atgtttgcag tgtccagtct agaattatga tctcttggct ggatagccca 34020
 aggcctccc tttccctgc agcctatata cagtgtaatc ttccccgga ctccctagtc 34080
 agcctcatac tcaccccaaa agagaaggaa actgaagctc cacatcttgc tgtgtttctg 34140
 tcattcgaag aggagaatct tttctctggt cccagagttt ttaataacag aggggtgtgga 34200
 gagaggggaa ggcagagcc agcattgctc aafgcaacca gagcatcaca gccctttttg 34260
 ctgagtggcc accactcgga aaggacagtg tagcaaaccc ctaattttct cttttctcca 34320
 cagtgtagag aggttggctc ggctgggtggg tcagtgtgtg gatccatctc cctctctctc 34380

 tctctcttcc cttcctgctg gattctttct ttcttttttt ttttttttta attgcagcat 34440
 agttaattta caatgtatac acatatata tctttttcag cttttccatt acaggttatt 34500
 ataagatact gagtataatt tactgtgcta tatagtaggt ccttgttggt tatctctttt 34560
 atatacagta gtgtgtatat gttaatecca aactcctcat ttatctcccc cttccacttt 34620
 gttctttccc caccaacatc tatctcccat ttctcatcat cttattttat tgcaccagct 34680
 aataaatgag cttccacat ctatcccaa tgaagcaaga gcaaaactca agggctcttt 34740
 cccagttttc cccgtacaat aaccaccata aacctcaagt accaggcact gtgctaata 34800

 tgtttccaag aaaatthaat ttcacgcca tgcagcatc atcaagtagg gattcctacc 34860
 cctacctatc tcatttaaaa atacaataga atggaaattg caactacca ccccaagctc 34920
 cctgtcaact attacattta gaatggatga gctaagcaat ggggtcctgg ctgcacagca 34980
 caaggaaata tgtccagtct cttggaatag aacatgacgg aagacagtat gaaaaaaga 35040
 atgtatatac atgtatgttt gggctactat gctgtgcagc agaaattgat acaacgctgt 35100
 aatcaacta cactctaata aaaaataaag aaagaaaagt taaaaataaa gatgctagaa 35160
 acaaaaaaga aaaaaggaaa ctgaggcttg gagagaagat gtgtcttgtc caagactacc 35220

 tggacttgag atttgaatcc aggaccctct gaccccaaag actagaactt tcaccatttt 35280
 gtttgcttc agctccccat aatatctgat cactgtcggg gacactcca ctccatcccc 35340
 cctccccaa cccaaccgaa gacacacata cacatgcaac ttctcataaa cagggtggcc 35400
 taggaatata ttagttaggg tctccagat gcagaggctg agacaaggcg tetagtgaaa 35460
 gcagttcatc agggagggtga ccccaaaaac gctccagctg aggatgggag aagtgagaga 35520
 aggaaggaaa agagcccaca atgaatgtta tccagtaagt taccagtaa aaaactgaaa 35580
 ctgaaacaga ggttgaggac atctgtgcta ttagtaggt ccttgttgtt tctctcgttt 35640

 atatgtaatt gtgtgtatat gttaatecca aactacctaa gagacagcct aaagcacct 35700
 cttcagactt atcccaaacg aggcgggtga gggagctggg gtatttatcc accagatgct 35760
 gtcggctact gattgaggct tgtgttaact taagacctgg cctccaagca gatagaatgc 35820

gctccagacc atagccctgt tgatgacaaa atgcagtggc tggcagatgt caggctaggg 35880
cacccaaatc ctgtgctcca agataaaaca gaaggcaca gccagccct gaggtcttgg 35940
gaagaagagc cccatttgtt ttcatttct cctttttcgc tctgggcaag gcaaaatacc 36000
taccctggaa ttatggtcac cgaagaagat tcatcaacag ctccatctgt ggatcaagag 36060

accctatcca gtgaagctgc agctaagaac gagcacgaaa atacagcaaa gcctccaag 36120
aaggaggata aacagagctg tgttacattt aagagacaca ctggtggatc aacacagacc 36180
ctagcaccag atcgcagggg atttaaatcc cgactccacc acttgctagt catatgcggt 36240
cctgggcaac ttcttaatgt ctctatgcct caacattccc atctgtaaaa tggggctgat 36300
aaaaggagaa tctatttcat ggagttaaga tgagcatcag aggagtgggt atatatctca 36360
cgcttagaac caagcctggc acatagagaa aactccaaga tgtggctatt actcaaattc 36420
tttgatattt ctccttcca gagggggaac ccagtttttc tctccttgaa tatgagctgg 36480

actcagtgac ttgcttcaa ggaacaggaa aaggaagatg tgacgtgtgg cctctgaaac 36540
atctgaaagt cattgtggct tccccctcgc tcttactttc caggatcatt cagttggggg 36600
aagctagtta tcgtatttg agttcactca agcagcgtga tagagaagcc ctcatgagga 36660
ggaactgaga ttccagccaa aaccttgact gtgacctcat aagacactct gatccagccc 36720
caccagcta agccacctct agattcctga cctcagaaa ctgtaagaaa ataaaagttt 36780
gtgttttgaa gcgtttacat ttggaggaga gatgtgttac actgcaggag ataactgata 36840
cgcttagaac caattgtcct tgtcaattaa aaaaaggata acaataacat cataagagtt 36900

tgaggtttgc tggaataaaa ccttaagtt ctacctggca aaataatgcc cactaatatc 36960
agtaattctt gtiattatta ttatccatt aggctaagtg gtcacagcta ctcatggca 37020
tctgttctg ggtaccagca aggacagaag tcagcaacc atttcatgca agaccatcta 37080
atgtgggtga gaaagtttag actttctctg ctgggcaata aagggatttc agcaaaggag 37140
taaccatcct gttagtagtt tacaacactc gtgttgtgta gacaggatgt ggtcatgggt 37200
ggggagatgg ggagaagaac atagcgacaa gctcgtctag ggcacgggtt gtggagacag 37260
agaggaattt aggaagcagg aaaagcagaa tggggggaat gcatgcatgt ggggtgggga 37320

gtctaagca gaaggaggaa ttgacctctg gacattgggc tacagaattg aaagtcttc 37380
ccatccggcc caggctcctt ctctgggtgg gatgggatgg gatgaaatgg tggaggagtt 37440
ttcccgtac tgccaaaaca aatcgccaca aacatatggc ttgaacaat acaaatgcaa 37500
tacacgacag gtcgggaggt cagggtcccc gatgagtctt aggaggctga aatcaagata 37560
tccatggggg ctcttagagg ctctggggag aagtccattc cctgtctttg acagcttctg 37620
gaggatgcc atattccttc gcattccaaa gccccttct ccatctgcac aggcggtgta 37680

gtatctcaaa atctctctcc tctcctctc tctctcttc tccctcttc tccctctctt 37740

 tcaactctc tccctctc cctcctccc tctctcctc tcttctctc cctcctccc 37800
 tccctcctc ctctcacaca tacacacata caaacacaca cacatttget ccatggatgg 37860
 atggatggat aggtagggtg attggtgggt gggtagata tagatggatc aatggatgaa 37920
 taaacaggta agtagatgtg tgtattatgc ttgatagag agagagagag attgctctca 37980
 ttctctagat acatttctct cattctctct atcctcaatt tctctctc ccccactct 38040
 cctcctctt tctctctga cctcctccc gctccttaa aaggactttg tgattccatt 38100
 agacctactc agataatccg caataatctc ctatctcaaa atctttaact tcaactgact 38160

 tgcaaagccc ccttggcagt gtaaggata tatgtacagc tttccaggag tgggatatgg 38220
 acaacctggt ggaattagg ggaatttca ttattctacc tactgaaggt ggggtctggg 38280
 gtcttgggtg gtgactgagg atggcaagat gccagtcacc cttcaaatcc aaaagaggtg 38340
 accaaggcta tgaactctgg accacagaga tcctccagga tgagggcagg tagcaggcgt 38400
 gaggggagaa aaaaggaag gaaatgcaca attggagcca catggcttgc agaagcctaa 38460
 ccccttgtga ctttcccagc aaagaggaaa ttgagagata ctcaagaagt catctgaggg 38520
 tgtaatagga aagaacaat ctgactccat attagactg ttccttttac tttaaccttt 38580

 gtgtcctggt gttttccctg aaagaatggt acctagagcc tgaattcat cccccagcct 38640
 gcatagtctc aagcctctga ctttaagag tataacacgt ttccattcac atagagataa 38700
 aaagtgcag aacagagaat tacatttgtt ttgttggaac cttacaggaa catcgtgac 38760
 ctgacctatg cagacaaagg actcctgtac caagaaggct gcgacaacca acctgcctg 38820
 cccacttcc cctggccttt aaaaatgctc tgctgggtat tcccattgtg gctcagtgg 38880
 agcaaagcta actagtatcc ttgaggactc tgggttcga tccccaggc ctcaattagt 38940
 gtgttaaagg atccagcgtt gctgtgagct gtgggatagg ttgcagatgc agctcagatc 39000

 ctgcgttgtt gtggcaaagg ctggctgcta tagcttggat tcaactccta gcttgggaac 39060
 ttccatgtgc cctgggttcc gcctgtggaa agtaacataa tgtcttttct atcaaaggaa 39120
 atcttggta ctccattttg ctgagtttc accttctgc gaccccccc acccctcccc 39180
 tttcctctt ctccaataa caatttgttt caaattagcc agccgggaag aatgtgcacc 39240
 ctgacctgac caatgggaag gggacaggta catcacctgc gttaggata aataggggag 39300
 ggtcctttgt tcggggcgca cacttttgg agtggctgtg ccttctgca gaagtaaaga 39360
 gccttgcga gatttctct tgtccatgtg tctcacttc tgacctgac gaccagccc 39420

gagctagagt tattggaatt tccaacaggc cttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 39480
gacaataaac atgctttgct gaaacccttt gggaagtcc gggtttgca gtggcggggg 39540
gaggtgcatg agggcccttc cctccagcc cccgcccaag tctccttgca cagccctgca 39600
ataaacctct ctctgctccc aactcccctg ttttgatag tttggccgca ctgagcaaca 39660
ggcacatgat ctgattcgg taacagagaa gcccgcccc agagcatccc tgggttcgat 39720
cttaatgagg gtgttgagg aaggcgctt cctgggaagc cctccctacc caactggacc 39780
gtgttctct ctcgttcct ctaaaccctc cctggctcc ctgtgacctt cgggatgaag 39840

tccagtcca ttaatacgac actcaagacc tcactgagtc ttatactggt gcccttcttc 39900
cttattgccc cccctacaa gtcccagtca tcccaaatga acctgcagtg cacactgtcg 39960
ctgacctgtc cagccatcct tcagctactg gaggaccatc cccccgtgc tgcgggtgtt 40020
gcctgctaac agttcacagc ttccccttct ccagagaacg ttccagttca atgcctgcat 40080
aaaccctcag gcccatcctg cagccaataa gcaatgggca caggggtcaa aagccagcgt 40140
tcacccaag gtgacttcaa cttagtggg ttattcaggc tccgggtgtt ggaaattaca 40200
gtaactctgg ctccggtgt cagtgttga aagtgagaca catggacaag gagaaatctc 40260

gacaaggctc ttacttctg cagaagggca cagccactcc aaaaagtgtg cccccgaac 40320
aaaggacct ccctattta tcctaacgc aggtgatgta cctgtcccct tccatttgt 40380
caggtcaggg tgacattct tcccggctgg ctaatttgaa acaaattgtt attgggagaa 40440
gagggaaagg ggaggggtgg ggggggtcgc aggaaggtga aacctgagca aatggagta 40500
accaagattt ctttgatag aaaagacatt atgttacttt ccacactacc ctctctcatc 40560
ctctgctaaa tgcctctct caataaaccc tgaacaaaac atcctcaggg cagagictgt 40620
ttccaggggg acctaagaat cctcccagc cattaaactc taagctgtct cttgacctca 40680

ggttgacat ggttactcac tccatattgt aggccttctt cccatgtcaa tatcacctec 40740
tcttccgtgc ctctcttgt caatctcacc gcctctagga agccttcca caaaaatctc 40800
acctccccca gggagccttc ccatgtaaaa tcacctctc caggaagcct tccatagaa 40860
atatacctc cagaaagccc tccctgacct ctcttcagg attagggact tcttctatgc 40920
tttctaate ccaacactta atatgatctt tgcttgtttc tggatttggg ggtgggggta 40980
tgcttgcttt tggttttttc tggggttttt ggccgacct gctgcatacg gaagtctca 41040
agctaggggt caaatcaggg ctgcagctgt cagcctacac cacagccaca gcaacgccag 41100

atccgagcca catctgcgac ctacaccaca gctcatggca acaccagatc cttaacccac 41160
tgaacgagge cagggattga acctgcagcc tcattgatgc tagttggatt tgtttctct 41220
gggccacaac aggaactcct gaaaaaacta aaaatctta aaaaaaaaaa aaagaagaa 41280

agaaagaacc aatgaggaaa aagaagaagg aactgaagaa tctcctgaca tcccccccta 41340
 agccctcaga accaagacca agaataag gggatggccg atgggcagcc actgcctcc 41400
 ccctggaagg aaggaacacg agttctgcaa ggggcagcac ttgctgaggg gcagagtccc 41460
 agcttgctgg gaaggatgca tagttatcca ggctcctaag acccctggca agtggagagg 41520

 gggggttgtt gaaattcccc tagaaccaca ccaggtcaa agattccca ggatggctac 41580
 acaactcagt gcatagcat cctcaggctg ctttattaca gcgaaaagat acaaagcaaa 41640
 gacacagagg aaacaaaaa tgaggaaagg gttgaaatac atacaagctt ccagcggaga 41700
 ggttcccagg agaatggaag aagcagcccc catccatcaa ttccttttgc tgcgctgatc 41760
 tcggtatgag aciccagacc caaccatcct ctcccgttgt gtgatttttt tctttcccc 41820
 tataattttc ctgccatgc caccctccc ccaaattgtg tgaccttctt tcattgtcc 41880
 ttgccacaag ttcccacat gaccctttac aagagtaaca tctcaggcgt tcccgtcgtg 41940

 gctcagtggc taacgaatcc gactaggaac catgagttg agggtttgat ccttggcttt 42000
 gcccagtggg ttaaggatcc ggcgttgccg tgaactgtgg ttaggttgc agacgcagct 42060
 cagatcctgc gttgctgtgg ctgtggtgta ggtggcgccg tatagctccg atgcaacct 42120
 tagcctagga acctccatat gccgcccggag cagccctgaa atgacaaaa gaaaaacact 42180
 aaagtctcct cacagttgga gctgctactc tcttgactc agccctttgg ttccggaggc 42240
 cctaataaat ctctctttt gactgacttg gccttgggcg ttcttcttc gagcaaacct 42300
 aacaccaggg tggcctggaa ccagaggggc agggcgggag ggatcacaag agagctccag 42360

 aaaatttagg gaaacaatgg aatgttccg tatcttgagt gtggccaagg ttgccaaact 42420
 catccaattt ttacactgag aaacgaagca gtttgttga tgaagtcac cctctcgtaa 42480
 aatggataag cttagctcca aaataaaaga ggaccagca ttccatcaa ttattttctt 42540
 gtgctgcca catgaaagga cccagttgtg ttattgtgca ggcaatata aaagggacca 42600
 gtttatttta tgctatataa aagggaacaa aagatgggca ttttgagttt ctccagggag 42660
 gtgtgggctc ttttacattt aaacatttgg gtttttctgt tttgttttt ttttttttt 42720
 gcttttcagg gccacaccgg cggcatatgg aggttcccag gctaggggtt atttcagagc 42780

 tacagctgcc agcctacacc acagccacag caacaccaga tccgagccgc atctgcgatc 42840
 tacaceccgac agctcacagc aacctggat ccttaacca ctgagtgagg ccagggattg 42900
 aaccacgac ctcatgttct ctatgctgat tcgtttccac tgcacatga tgggaactcc 42960
 taacatttg tttaaatgga tagcttatct tattccaaa taataaatac atttgacctt 43020
 aagaagctta ggaatgatct aaatctatac ttccttcaaa attaaatga aaccaaaaaa 43080
 aaaaaaaaa ctagtacagt tcacatttcc taactgcacc ctgacagata agaaatgttt 43140

cttagaataa tgccatttgc agcaatatgg gtggacctag agattatcat actaagtgaa 43200

 gttagtcaga gaaaaacaaa tgtcatatga taccacttgt ggaatctcaa aaaatgatac 43260
 agaaaattcc ttcgtgattc agcaggttaa ggacccagca ttgccacagc tetggcatgg 43320
 gtttgaacc tagcccggcg aactctgcat gctgtagttg ctgcaaaaaa aaaaaaaaaa 43380
 aaaaaaaaaa aattaattaa aagaatattt taaataaagt gttaaatgat ataaattaac 43440
 ttatttacia agcagaaata gactcactga catagaaaac aaatttatag ttaccaagg 43500
 ggatagtggg ggtagggggg agataaatta gaagttaag ggttaacata tacacatcac 43560
 tatatataaa atagatcagc aacgaagacc tactgtataa cttaaactat attcaacatc 43620

 ttgtcataac ctataatgga acagaatctg aaaaaggata tataaacata ttatataagt 43680
 gaatcacttt actgtacact tgagactaac acaacgttgc agattaacta tacctcaata 43740
 ttttaatttc actcacatac cctgccttgg gacttactaa ctctgacgaa ggcatccaca 43800
 ggtgatattg gtggacatat ttcaaacaca gccaggcaga tatggcattg aatcaaacag 43860
 gggcctttat aaacatctct ttctctcttt ataaacatct ctttctctct ctctctccac 43920
 ccccccaaca cactctcaaa cacgcgagag cgttttccaa cgcatatagc accaaagtaa 43980
 agccaagctt gcctcttggg ggacagtatc agtagtgtcc caaactgctg ggctgatact 44040

 tggatcccag cttagtgaaa gaagtagaga gagagagaga aagagaggga gagagagaaa 44100
 gaaaggtgta tcigtgcacc tgagtttgtt cacaagccta tatatatgag cccatatttg 44160
 ggcaccataa agggcccctg atgcttatgg cttttagca tcctcacact gcccagtgg 44220
 atctcccatt cattcacca aaagcacaga gaagggactt atagagtcat ttcagagtct 44280
 tgttgacac aagcagtcat agcctcatgt agccaggatg gggcaagagg tagaaacaca 44340
 gagctggagg aagctagagg gagagtttgg atctaagtct ctgaagggtg aacatgggcc 44400
 tatactgttg caaaggcaga gaaacctatt gtatagggag tgggctctac tcaaagcctt 44460

 ttactgtagc acaaagcctc ttcttaattc tttaatcct tccagagggc taggtttggg 44520
 ctggttagtt agtacttggg atcttctaga agagaaatga gtgagccaaa gaaatgactc 44580
 tctaattggtg gaatgacaat gaagtcaggc atagggcaga ttttctttct ttttaaaaac 44640
 agttttttga ggtaagactg aaacatacaa atgtacata ttgagtgtat acatagcgat 44700
 aagtttgggg atacacatcc acttgtgaga ccatcaccac catcaaggcc gtaaacatac 44760
 ccatcacttc tcaaagtttc cttctgcagt ggattttcat tttgggtcc catcacattt 44820
 catggggact gttgacttga ggaaagtctg ttctcagga gccagcactc ctgtttgagt 44880

tgcgggggag tgictcaggt cccatgaaat attttccccg ctgcctccaa actcatcagt 44940
 ttgaagctgt gtgctgctct ctagtggcca ccgctcattt ggctctaagc tttccgcata 45000
 gattgttctg ggaccagact gaaagcgcag gctccaagtc aggcttacia ctttgagcct 45060
 taaattgcag gaggtgggga gccatggatt aaggagactt aatcagtgga caatttgagg 45120
 ttttaacag tgtggccatt tcacacttga cctggcagat ttccattcat tagtatcatc 45180
 acttggctctc cagtctctcc catttccaat ctattctgca aaagcacaac ccaagtcata 45240
 tagtccaggc agcagattga atccttagga tgaccacag ggacttatgt aatttgcatc 45300

 ctctcttga tctggctgca ctgacctctg gaagcaggaa agggcagaag aaaaagctga 45360
 gcaaatatgc gggctcagct tgagtttact tagaattagt ttcatggcga aaattagtgt 45420
 agaggagcaa ggtagagagt atcttgatgg tggtaggtgg ttattattga ctatgtggtc 45480
 agagaagcca tcttgacat ttgagctgag accttgagtg aatggagaga gtgccaggg 45540
 aaaagggggg aggagaaaat gtgtgttaag gcagaggga tagcaggtgc caaggctctg 45600
 aggagctgt tgagtcagta ccctgtattt tctggaagag aaattattta gcaaaagaaa 45660
 tgactctcta ataatggaat tttgggcaat gaagtgagac aaggaacaga ttttctttt 45720

 ctgttaaaaa ccattnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 45780
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnccagc 45840
 ccgccccggg cctgggagg ggaagccacc cgaacgctc aaaccttgc tctggaagcc 45900
 ccaggaattt tccccctct cctagccggg atatatgacc cctcctctt ctgggtgggt 45960
 ggtaatcctg ggttctctgg cgccctgggg taactagata gccctctgt ccaactctgg 46020
 gatttctttt ggaggtgcag tggagtcagt gagggaaacc aagtcacccc tcggggggga 46080
 cccgcggaag catggcgacc gggagaacct ggtgcctgct ctctggcct tctgggggcc 46140

 ccccaagctg cggggaacce tgteectctg gcctgactc acgcccggcc ggcccgattt 46200
 tccggaatct gggggggatt aggggagccg gggcaggggg agtggccttg cccattcca 46260
 caccctgtt ggacgtctgg agaggggaca ctgtagtccg gctggggccc cgcccctgtt 46320
 ccctggccct tectgggaag gggagggggt tcccgcctgt tctctgctc ccccccacc 46380
 acgcccctcc ggggcggggc cgggaagcca ctcttctgg gagctcagag cttggaggct 46440
 ccctgggcc aggtcagcgg gctgtggggt cccaaagtct tgatcccgt cctcccaatc 46500
 ccccctagg atcagtttga ggtgctttag cggcacacgc aatggggtct ggacctgtt 46560

 gacagatatg tgaagtctgt gaaagagcgg acggaggtgg agcaggctta tgcaaagcag 46620
 ctgcggtgag acctagggg ggccgcgcc tgggcttcgg gggagcgtt ggagggtgg 46680
 gggtcagtc ttctgcctc tctccgtagg agcctggtga aaaaatatct gcccagaga 46740

cctgccaaag atgaccctga atccaagtaa gaatgaagag gggaggcaga gttagatttg 46800
 ggaggactgg ggtattggat ccttttctc tcctccatt tggggcacc aagcactcct 46860
 ggcttctcca cccagttcca cttagaggta tgagctggga accaggaacc gtattacctg 46920
 ggttggaaatt caaaatccac tactttctag ctgaactgct ttgggcagtt gactccagtt 46980

 ctccgcctcc atttttcttg cctattaaat gggagaggct ccaacagtta ttaaatgaat 47040
 gactctgagc aagtgactta agttttgtgc ctctgtcttc ctactgtga actggggatg 47100
 atgatcacia tactgatcat aatgataatg acctttagg ggctcatttg aagattaaga 47160
 taatgtgta aaacaatgcc cagcccattt cactttattc caagcccca gttccagaat 47220
 ccccaaagct ctaagaatca gaagcttttc tgggcaccta tccagaggca acctctgacc 47280
 tgaactaatt tgacattaat tacattaat gcgttcttgg ttttatccc actgagtgtg 47340
 aatgttaata cttatcattg agagtcccg ttgtggctca gcaggttaag aatctgacta 47400

 glatccatga ggatatgggt cagatccctg acctttctca gtgggttaa gcctgtgtt 47460
 gccatgagct gtggtgtagg tcacagatgg ggcttgatc ctgcattgct ctggctgggg 47520
 tgaaggcct gcagctgcag ctccaatttg acccctagcc tgggaacttc catatgcctc 47580
 aggtacagcc ctaaaaagag aagaaaaaaa atctcataca aaaatgttta ttagatgctg 47640
 ccactaacac cactagggta atgtgaaaag tgatataagc atcatatccc ctttctgaac 47700
 cccctcaaa atcctgagaa ttctgagttc ccctcagcg ggtggggata agggagattg 47760
 gtagaattt atcattgctt ctgggtgaat gttttggagc ttactctt ctggggcata 47820

 tggcttcaa gggccctgac ccctagcccc tgecccttc ccccccccc aggttcagcc 47880
 agcagcagtc ctttgtgcag cttctccagg aggtgaatga ttttgcagc cagcgggagc 47940
 tgggtgctga gaacctcagt gtccaagtat gtctcgagct ggccaagtat tcgcaggaga 48000
 tgaagcagga gagaaagatg gtaggtgatg cctccttgg gacttccca gggccctggc 48060
 caccaggctg agccttatta ccccttctt tctgtagcac ttccaagaag gccgccgggc 48120
 tcagcagcag ctggaaagtg gcttcaagca gctggagaat gtgagtttgt gcatggggag 48180
 aagaggggca ccctgagca gtgggtgag ggtggctgat ccatggaggt accccttgg 48240

 tctggcctgg tccccacct tcattgtggg tttcccctc catgtgctgg gtgacttccc 48300
 acctgtccct gaaaccttag ttgggtgctc ctctcatgcc gtctgtctct ctacacagag 48360
 taagcgtaaa ttigagcggg actgccggga gcagagaag gcagcccaga cagctgagcg 48420
 gctggaccaa gatatcaacg ccaccaagc tgatgtggaa aagggtcttg tgcggtctga 48480
 ggcaggcttg gggggggggg ggggcaggc ccgaacctgg cagtacccc tgctttcata 48540
 ttctcagcg caagcaacia gccaccttc ggagtcacat ggcaaaagaa agcaaaaatg 48600

agtatgcggc ccaactccag cgcttcaacc gagaccaggc tcacttctat ttttccaaa 48660

 tgccccaat attcgatgtg agtattcaaa acccacagcc ccacctctc cccaaattct 48720
 aaaattaace aactcctaca catttggtga aacccagct gcaatgcct aatctctaaa 48780
 ttgaaagaga attagaaatg aagagtcaca gtgcactctg ccttttctca agctattcgt 48840
 tctgccccggg ttgtctttct ttcttttaaa aacttccatt tattctttca agccccatca 48900
 attaaccct nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 48960
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ttctgcctt 49020
 ctttgaatc acctcgtta actatactg actccatga gtgattctgc catgcacatg 49080

 tccaatctct ctctctccc acagtagata atcaattcca ggagaacaag tatttgggcc 49140
 tgtatttctc actgctgcat cctccatccc tagaatctgg gcgggcatac agtaggtgct 49200
 caacaagtat ttttgaatga gtgcatgaat gaacgaagaa atgaatgaat gattattggc 49260
 ttcagctttg caactgaact cagctgagac tcaactgaac gcctctcca cgaatgctgt 49320
 ctgtgaaaac agataggacc tgattcccc acagaccct gcacctacct ctacacatct 49380
 gtccccgggc ctggacactc gtctttcccc tctggattc aaatccgggc ttgcagacac 49440
 aagagtagct cccacactg tttcgcaaa tcgctgctc tgggcaagt ttgggattgg 49500

 cacattcatt tacatctagt gaatgggaat gaaaaccgg gtcaaggcag aggaaacagt 49560
 gaggacagga agctgcgaac aggacattca tctcacccac aagggtagga gcgaagcatt 49620
 cgagggacgg aacccccgtt acctcaatt actgccttat ctactgctta gctcctaata 49680
 gacctcaac aagaattcaa atccaagttt ctctactga tagttatcta tccttatgca 49740
 agggactgta cctctctggg cctcaattta atcatttcta aaatcaagat catagacgct 49800
 acccataaga tcatcacata ttacctgtac agatgaaacg acctttctt cccaagatcc 49860
 agttgtttcc agtgggagat gagaaaccag tcaaacagct gcacctgtac ctccctgcca 49920

 ggtcttgacg attgagtgag gaccacatac tggggggctt tgagaacact catctatac 49980
 tggacaggaa aagagagtca tagttgcaa tatgctcctt catgtacaac agattgtatt 50040
 tttcaaagag ctigaaacac tgtcttccat cccatgtgac ctgcatgcaa tgcctttaa 50100
 ctggtacact ttccatcaag cagtgggtct atatttctt ccttgaatc tgagtatggt 50160
 ggtggggaca ttaggtcatc aaaataccat ggtaaatcat caaaatatca tacacttcca 50220
 ccttgttctc ttgagatgct catgcttggc tcagccgcca tactgtgagg aagccttgca 50280
 agtcatgaaa aaccagctca cacgtaaga ttaagacttc ccactcacag ccctggagca 50340

gccaccaat agccagcacc atcttgaagc cacaggagtg agcccccttc aaagagaatc 50400
 ctctagcccc cagttgagcc aacacaactc aactgtggg gaacagagtt gagccattct 50460
 cacccaactc agcccaaata gcagatttat ttgtgagcaa aataaatgat tgttgcctgc 50520
 ttaatgtacc aacaccaata gataaccaga acttttgcaa acccacttct aggaatttac 50580
 tcattggcgc acccatagaa ttgtgcagcc attgtacat ggggtgggcc tcccaaate 50640
 tccttcagcc ctgctctgcc aagtcatcct aagtaaacat ttgctttgaa gttgctggac 50700
 aaatacaact tcaaggcaag cgccctatag ctctcttcca ggaaaatgca cctctccaag 50760

 agagaaatct ggacctgcca catgcatcaa gataagatca cagggatatt ctcccagtt 50820
 ttaagtaatg gaacattaaa catctaaatg tctgttgata ataggatgat taaatcagga 50880
 gttgacataa agaataatgt agcatgttcc ttcatttgag aaatatctat tgaatattca 50940
 cagtgtctta ggtaccatat tgggagtcaa agacatgcag tggacaaggt ccttaccata 51000
 gtatccatca ttttctagtt ggggcatgtt gattctacct gtattttatt ttattttttg 51060
 ctttttatgg ccacaccac agcatatgga ggttcccagg ctagggtcg aatcagagct 51120
 acagctgctg gcttacacca cagccacagc aacgccagat ccaagccacg tctgtgacct 51180

 acaccacagc tcacggcaac actggatcct tcaccactg agcaaggcca gggatcaaac 51240
 ccacaaccac atggttccta gtcatataat ttctgctgtt ccatgacagg aactcctgat 51300
 cctacctgta ttttaaaacg agggaccaa aagactactg tgctcactga ataactcatg 51360
 aacgatagcc caaaggttta aaaaaggatg tttggagctc cctaggaaat atagtaatag 51420
 atattaatc atcttattca gagattatca aactacagcc caagtgtgaa atctggccca 51480
 ctacttgttt gtgtaataa agttttattg gaacacagcc acatccattc atttatgcat 51540
 tatctctgga tgcttttgca ttacaactgg agtgttgaat aatcaagacc tccatatcat 51600

 atggcctgca acctccaaaa tgtttactat ctggcccctt gcagaaaaat tttgcggatc 51660
 cctggctcta ttcagaaca tagtcagatc ttcactgtta aaaggaagtt tgggtctaaa 51720
 tataaggaat acatatcaaa aactagctca ttctgggtat tattttagct tatattcttt 51780
 atgttaactg tagctcttgg cactetacat gtccaagca ggttgatatac attattgcat 51840
 ttaattttcc caactatcat ttaaggtaaa tacttcttc tctctctctc tctccctctc 51900
 ggccacctg tgccatatgg agttccttcg tcagatccca gccacagttg caactcgcac 51960
 agcagctgtg ccacaccaga tccttaacce actgtgctgg gctggggact gaatttgcac 52020

 cccagccctg cagagacgct gaagatccgg ttgcaccaca gcagaacccc taaggtagat 52080
 actcacatac acccatttta tagatggaaa tattgaggct tagagatatt aatgatgttt 52140
 ctgcaacgct ttacaactgc tgtgtggcaa acaggtaatg tggtttgag accgccatta 52200

gagtcggaaa gtccccgggtt tgcattccaa tttaaactgca tgactctgaa cacatcactt 52260
 cagatatcca agcctcaggc ttctcatctg tacaatggag gtccctagcaa tgctatgct 52320
 caatgtcatg tgaacaggca cataaagccc ttcacacagg gcctggcact ccgtacaggt 52380
 taggaattca tattattcac atggaaggaa atcaatgtct atttgggat attggcaaat 52440

 agcatctttt tctttttttt ctaatgcaag tctctaactg caagaatttt tgctggccag 52500
 gtatcatttc tcataatcaa aacgcgttgt cccgggctaa atgtctgcac cagactgnnn 52560
 naccnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 52620
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnagaagc cgagagccgg 52680
 gtccaaagca accgagggga caccctgggc cggcacactc ggccccaga cccccagcc 52740
 agcggccgc cagacagcag cagcagcaac aacggatcac aggataaca ggagaggtga 52800
 gcaggagggc cagagtgtgt gtctgcatcc aggcccagga gtgatgggga ggggtcctgt 52860

 cctcaccggc ttigccctct ccaaccagct ctgaagagcc ccctgcagag gagggtcagg 52920
 atgctcccat ctacacggag tttgatgagg attttgaaga ggagcccga tcgccatag 52980
 gccactgtgt ggccatctac cactttgaag gtaaggacag cctgggtggc gcatcgggtg 53040
 cttcgggat agcattttt gctaggctct gtttaggttc acctgagca gatctgagcc 53100
 caccgccacc cccacccat gacaggttc agcgaggga ccatctcat ggccgagggc 53160
 gaggacctta gtctcatgga agaggacaaa ggtgacggct ggacccgggt caggcggaaa 53220
 cagggaggtg agggctatgt gccacctcc tacctcctg tcacgtcaa ctgaaccctg 53280

 ccagagggcg gaagaggggg ggctgttggc tctgtcttct gggccacggg gggccccagg 53340
 acctacgcac tttatttctg cccccgtggc ttcggctgag acctgtgtaa cctgctgccc 53400
 tccccccac cctgccccgg agccccact caagggaacc actgtgctt ccacatcga 53460
 tgtacatact catgtttccc atcttttctt cctgcccact ggctggggcc gttttgttt 53520
 atataaaca attatgaaa gctcttacag tctgttctt attacgagat tctgatactg 53580
 gggctggaga ttcaaacacc accctcccga caggtggcac caggaaggag gaaggaagg 53640
 cgaacttggg cacacgttgg cateccctgt cccttctgg ggggttgggt gtgttatag 53700

 ggaggagggt gccagatgc accccttgg tgttctgcta tagctcactg agaacagtc 53760
 acacctgtt agccctact gtgtgccagg catttccac ccatgatctc attcaaagc 53820
 tgagctttaa tccccatgac aaccctgga aagtacacag tctcactttt atgttgaagg 53880
 cgggataga gagagagtc aagtatctg ctggaagtca cacagcattt aaaatggatt 53940
 taaactctgg cctcttacag atctgcgagt tctctttaa attcaaagcc tcacattcac 54000
 cacttgtggg atatgttgg ggggtgtgg gcatgggtg gtgagaaagg gcgttcagaa 54060

cctccagatg tcgggtcttc tcatatgggg aagtaggctg ccctccctta ggattcgtgc 54120

 tcagttttag ggtgcagggt gcgttcttgc aaaccaggac ccgtcccttc tgtgaggctg 54180
 ggtgcaggte ccaactgcatt tggctgcctg aggacaactgg ggatccctgg aagactgggt 54240
 atcgcccgct gaagaagtgg atctgtgctt tcaaaggta ggctccaggc gctgcgacag 54300
 gacactgagg acgtgctgga acttgtcgaa acgtgtgacc cacggtgcc cagcccctct 54360
 gcttccccag agcagcctcc gcaagaaacc ggtggtcagg gcctctttca getcagggtt 54420
 gggctggaat cctgggggcg gagccagggt agctggaggc gtggccaggc acctgcctta 54480
 ccctctgata actgcctggt cccttggga ctttgacca gcaggggcca ggagggattc 54540

 tgtcccaggt taictgaact gctgggcaag gttagcgggg agggggctcc tgggtctctg 54600
 cagggagtgg ggtgggggtg gctaacgggc ccagtgaag cgggctctgc caggagtga 54660
 tgggagcagt ctgctccagg tgcaagacct ggtggcccca ccttaggct tgtgcctgga 54720
 gatggagctg ccccgggggg cgggacttgg ggtccaggct accctacgcg acaaacccc 54780
 aggggtggg ggtggagtg gcctagtgg gagggagaag agtgctaagt gaaggcagga 54840
 actaccaggg tgggagattc tggaagctgg gctgccccag agaggtgtgg ctctgagctc 54900
 agaggagag cagtlaccatc aggttgaagg actgaatcat tttgggggga tcgagatcct 54960

 ctgggggag gaccttccca agtgtgagag agtgggactc tgccggcgtg gctctggggg 55020
 gatagggccg cccttaggg gcggacggca ccactctggtc tattgcagca tgcttgagtc 55080
 gagaaacacc caccagggc ggggccgtct caatttgggt ggggccctca gtttgggagg 55140
 tgtagcggga ggtctagtc cctgggccgg tgggtttggg ggtgccgggc tacagcatac 55200
 ggcgtgttct taaagttagc atcctctggc agccgggcgc agatggggcg ctcacctcgc 55260
 aggcgccggg ctgtgcctc gcggaatctg ggcgcgtccc gggccgtctg acgcgccgg 55320
 tccagggtgc gcagcagccg ctgcagctc tcgtccaagg gccccgggac ttctctgccc 55380

 tccagcaggc gcaccacggg tgccacgtgc ggcagcgcca cctgccccgg gtcgcaaggt 55440
 cctgttgggg taagggtctg ggctgggcta gggcagagg gtgggtccta ggtgaagag 55500
 ggtgcccat acattgggcc gaaacaccct aggacaaaag caagggtgg agtttgggtc 55560
 agatacgaag tcttagcag gaccagtcg ggggaggggc ccaggaagg ggcggagcct 55620
 aggagatagt gagggcgggg cctagggatc tggctctgga cctagcttcg cacagagggc 55680
 ggggctagg gcgagggggc ggggccttgg acccaaacag ccagctgaat gtagggcgga 55740
 ggtggagcaa aggacagaaa caagggtgg attttgggtg gaaagagacc cagagccag 55800

agagcctagc aaagagctgg atgggagaca gggaccaggc ctaaggcgcg gagtgggta 55860
 ctaaaacccc cgcggggctt agaaccgat tgaggtcctg attagagta cacttatct 55920
 aaagatgcca ctcaccgtg cctcatcca gcgtccgat tagaggcttc agctcctgct 55980
 cgaaggccag cgcagcctcc gtgtggctcc tccggagctg gcgccacgtg cgttccaacc 56040
 gcgacacctg gaagaagaga cccgagcccc ctttctctcc actcttcccc ttcacttget 56100
 ctctggcctc gtcccgcac cctgtttcct acgcacctgg ggcatgagca aggccccat 56160
 gaccgcagcc agtccaggca ggtccccgc cgcctctggc cgcagcgcca gagccagctc 56220

 caccaggccc ttcaggcgcg cggcgcgctc ctccagcggc cccgcgcagc ccagcactgc 56280
 cagcgcctcc gccaacgcca gcgtctcgag cctgcagagg cggagggcaa ggttttgag 56340
 gcagtggcgg ggtttgcgat gtgggggtga ggaggagag caggtgacac agctcatctc 56400
 cctcctccc tggggggcgg tgaatggggg ggaggttgag gaccctaggg attttaggtg 56460
 gctgccttac ctctccagca gttccaacct caggcgatgt ccatgggaa gagtgagcag 56520
 ctccagacca gaggcaacct ccatggcgcc ccgtgagcc ttgtcacc ccaggaggcc 56580
 tgtctcctgg cagtggggga ggggtaagag tagggagttc agaggagcag aatgagtaaa 56640

 tgggtatgag gtgagactgg gccatgccct ggcttcagcc ctacctgta ggggaccac 56700
 ctggcagtcc accaatagca ggtggagggc agtgcctcca ggatggtgct ccaggaacag 56760
 gccacggaga atgcgcaggg ctttaggttc cagaggccga ttctgggggc ccagcagga 56820
 ggaggggttg tcaggggac agaaagagac ctaccctgt ggtcttcaa aacatcttg 56880
 ctctctctc tcttctctt cattggcctc ccaccatgt gcctctggct ctgggcagct 56940
 gtggccaggg ggtgttccat ggaccctagg cactcggggc accagctcac agtacgttg 57000
 ggagcgtcca gaggcatcag gcagcatcag tgaagtggt cgaggtggct tggttggtgc 57060

 cttagcatga agctgcccc cggaggccct caggttgtca gcaatggacc ccaggagagc 57120
 tggggtcttt agcaacacag ggtcacttcc tgtccgaggc aatgcagatg cgggcacagt 57180
 ggaggtcctt gggggtcaca caagagaggg taaaagaggt ccacagagaa aatagctggt 57240
 tgggctttg tggggtacca acctccaggt tcattcactc gttcagccaa taaccagta 57300
 cccacctaa cctggcgag ctttgactt gaacgacttc accaaaactc ctctagccca 57360
 tatggagttt tgcaattct gaatgctaaa ttttaattt gaattcttg tcttgcccc 57420
 tcggttctg cattgctata gctgtggcat aagccagcag ctacagctct gattcagccc 57480

 ctagcctcgg aacctcata tgccgtgggt gtggccctaa aaagcaaaa taataaata 57540
 aatactccc tctccact ccttactctg ttctacttta gttttgccc caaagcatac 57600
 ataattgact aattttgtt gttcatggtc cttctctc taaaaggatg ttggctccac 57660

cagcgcaggg atctgtgtca ttcttgttca ttgatgttat cacagcactt catacagtct 57720
 cagggcatgtc acgagacttt ggggtggaggg cagggctgac aaggcagtca ggacacaaag 57780
 gggactcttc ctttatgtag gattatcagg gtcggctgct ctgatgaact catgttagat 57840
 gagaaggagt cagtcaggta aaggtaggga atgagctttt tccagtgggtg agaatagcaa 57900

 gtgcaaaggc cctgaggccg gaacatattc ggcaggttcc agcaactgta aaaaagactg 57960
 tgtgattgac gtgaagaggg gatgtagcag gagttattag gtcagccatg gttagagcat 58020
 atagggctcc ttggaataat aacaaacca ctttttattt tcttcttctt atttttggcc 58080
 acaccacag catgcagaag ttctggggcc agggatggaa cctgtgccac agcagagacc 58140
 tgagcccgag cagtgacaat gccagatcct taacttgagc caataggga cctctggaact 58200
 ccataaacac atatTTTTTT ttaaTTTTTT ttacaaagt cctgtgtgtt tttaaattac 58260
 tgtgacaaca tgaagagtat taccatcct tttttccaaa aggttaagtc ccctgcccac 58320

 ggttccttag gtatagcctg gcagagccgt ccctgagctc tgtgctgcct gggaagcccc 58380
 ttacctggtc caggggtggtc ttctgttggg tgccccacat gctcc 58425

 <210> 27
 <211> 5127
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <400> 27

 ctcaactccc ccccccccc cgtcctttcc ctctgtccct ttgtccctcc accgtccctc 60
 catcatgggg tccacctcgg gtcccaggct gctgctgctg ctcttgacca gcctccccct 120
 agccctgggg gatcccattt acaccataat caccccaac gtccctgcgtc tggagagtga 180
 ggagatggtg gtgttggagg cccacgaagg gcaaggggat attcgggttt cggtcacctg 240

 ccatgacttc cggccaaga gacaggtgct gtccagcgag accacgacgc tgaacaacgc 300
 caaactac ctgagcaccg tcaacatcaa gatcccggcc agcaaggagt tcaaatcaga 360
 gaaggggac aagtctgtga ccgttcaggc gctctttggg aacgtccagg tggagaaggt 420
 ggtgctggtc agccttcaga gcgggtacct ctcatccag acggacaaga ctatctacac 480
 cccagctcc acggtcctct atcggatctt caccgttgac cacaagctgc tgcccgtggg 540
 ccagaccatt gtcgtacca ttgagacacc tgaaggcatt gacatcaaac gggactccct 600
 gtcatcccac aaccagtttg gcatcttggc tttgtcttgg aacatcccag agctggtcaa 660

 catggggcag tggaagatcc gagcccacta tgaggatgct ccccagcaag tcttctctgc 720
 tgagtttgag gtgaaggaat atgtgctgcc cagttttgag gtccaagtgg agccttcaga 780

gaaattctac tacatc gatg acccaaatgg cctaactgtc aacatcattg ccaggttctt 840
 gtacggggag agtgtgatg gaacagcttt cgtcatcttt ggggtccagg acggtgacca 900
 gaggatttca ttgtctcagt ccctcacccg tgttccgac c attgatggga cgggggaagc 960
 cacgctgagc caaggggtct tgctgaatgg agtacattat tccagtgtca atgacttgg 1020
 gggaaaatcc atatatgtat ctgtcactgt cattctgaac tcaggcagcg acatggtgga 1080

 ggcagagcgc accgggatcc ccatcgtgac ctccccctat cagatccact tcaccaagac 1140
 cccaagttc ttcaaaccgg ccatgccctt cgacctcatg gtgtatgtga cgaaccccga 1200
 cggtccctt gcccgccaca tcccggtggg gactgaggac ttcaaagtga ggtccttaac 1260
 ccaggaggac ggtgttgcca aactgagcat caacacacc gacaaccgga attccctgcc 1320
 catcacgta cgcactgaga aggacggtat ccagctgca cggcaagcgt ccaagacat 1380
 gcacgtccta ccctacaaca cccagggtaa ctccaagaac tacctccacc tctcgttgcc 1440
 ccgctggag ctcaagccag gggagaatct caatgttaac ttccacctgc gcacggacc 1500

 cggctaccaa gacaagatcc gatactttac ctacctgatc atgaacaagg gcaagctgtt 1560
 gaaggtggga cgccagccgc gcgagtctgg ccaggtcgtg gtggtgctgc cettgacat 1620
 cacgacggac ttcatccctt ccttcgcct ggtggcttat tacacctga ttgctgcaa 1680
 tggccagagg gaggtggtgg ccgattccgt atgggtggat gtcaaggact catgtgtggg 1740
 cacgctggtg gtaaaagggt gcgggaagca agacaagcag catcggcctg ggcaacagat 1800
 gaccctggag atccagggtg agcgaggggc ccgagtgggg ctggtggccg tggacaaggg 1860
 cgtgtttgtg ctgaataaga aaaacaaatt gaccacgct aggatctggg atgtcgtgga 1920

 gaaggcagac attggttgca caccaggcag tggaaaggac tttgccggcg tcttcacaga 1980
 tgcagggctg gccttaaga gcagcaaggg cctacagact cccagaggg cagatcttga 2040
 gtgtccgaaa ccagccgcc gcaaacgccg ttccgtgcag ctcatggaga aaaggatgga 2100
 caaactgggt caglacagca aggacgtgcg cagatgctgt gagcatggca tgcgggacaa 2160
 cccatgaag ttctcgtgcc agcgccgggc tcagttcacc cagcatggtg atgcctcgt 2220
 gaaggccttc ctggactgct gcgaatacat cgcaaagttg cggcagcagc acagccgaaa 2280
 caagcccctg gggctggcca ggagtacct ggatgaagaa ataatcccag aggaagacat 2340

 catttcaga agccagttcc ccgagagctg gctgtggacc attgaggagt ttaaagaacc 2400
 agacaaaaat ggaatctcca ccaagacat gaatgtgttt ttaaagact ccatcaccac 2460
 ttgggagatt ctggctgiga gcttgcgga caagaaaggg atctgcgtgg ctgacccta 2520
 tgaggttgtg gtgaagcaag atttcttcac cgatctgcgt ctcacctact ccgttgtgcg 2580
 caatgagcag gtggagatcc gagctatcct ctataactac agggaggcag aggatctcaa 2640

ggtcaggggtg gaactgctct acaatccagc tttctgcagc ctggccaccg ccaagaagcg 2700
 ccaccaacag actctaacgg tcccagccaa gtctctcagtg cccgtgcctt acatcattgt 2760

 gcccttgaag actggcctcc aggaggtgga ggtcaaggcc gccgtctaca accacttcat 2820
 cagtgatggt gtcaagaaga ccctgaaggt cgtgccagaa ggaatgagag tcaacaaaac 2880
 tgttgctact cgcacactgg atccagaaca taagggccaa cagggagtgc aacgagagga 2940
 aatcccacct gcggatctca gcgaccaagt cccagacacg gagt cagaga ccaagatcct 3000
 cctgcaaggg accccgggtg cccagatggt agaggatgcc atcgacgggg accggctgaa 3060
 gcacctcacc caaacccctt cggctgtggt ggagcagaac atgatcgga tgacgccac 3120
 agtcatcgct gtgcactacc tggacagcac cgaacaatgg gagaagtctg gcctggagaa 3180

 gaggcaggaa gccttggagc tcatcaagaa ggggtacacc cagcaactgg ccttcagaca 3240
 aaagaactca gcctttgccg ccttcagga cggctgtcc agcacctgc tgacagccta 3300
 tgttgtaag gtcttcgcta tggcagccaa cctcatgcc atcgactccc aggtcctctg 3360
 tggggccgtc aaatggctga tcttgagaa gcagaagcct gatggagtct tcgaggagaa 3420
 tgggcccgtg atacaccaag aaatgattgg tggcttcaag aacctgagg agaaagacgt 3480
 gtccctgaca gcctttgttc tcatcgcgct gcaggaggct aaagacatct gtgaaccaca 3540
 ggtcaatage ctgttgcga gcatcaataa ggcaagagac ttctctgcag actactacct 3600

 agaattaaaa agaccatata ctgtggccat tgctggttat gccctggctc tatctgacaa 3660
 gctggatgag cccttctca acaacttct gagcacagcc aaagaaagga accgctggga 3720
 ggaacctggc cagaagetcc acaatgtgga ggccacatcc tacgccctct tggctctgct 3780
 ggtagtcaaa gactttgact ctgtccctcc tattgtgcgc tggctcaatg agcagagata 3840
 ctacggaggt ggctatggat ctaccaggc cactttcatg gtgttccaag ccttggecca 3900
 ataccagaag gatgtccctg atcacaagga tctgaacctg gatgtgtcca tccacctgcc 3960
 cagccgcagc gctccagtca ggcacgtat cctctgggaa tctgctagcc ttctgcggtc 4020

 agaagagaca aaagaaaatg agggattcac attaatagct gaagggaaag ggcaaggcac 4080
 cttgtcgggtg gtgacctgt accacggcaa ggccaaaggc aaaaccacct gcaagaagtt 4140
 tgacctcaag gttccatac atccagcccc tgaaccagtg aagaagcctc aggaagccaa 4200
 gagctccatg gtccctgaca tctgtaccag gtacctgga aaccaggatg ccaatgtc 4260
 aatcctggat atatccatga tgactggctt ctctcctgat actgaagacc tcaaactgct 4320
 gagcactggt gtggacagat acatctctaa gtatgagctg aacaagccc tctccaacaa 4380

aaacacccctc atcatctacc tggacaagat ctcacacacc ctggaggact gtatacctt 4440

caaagtccac cagtacttta atgtggggct tatacagcct gggtcagtca aggtgtactc 4500

ctattacaac ctggatgagt cttgcaccgc gttctaccac cccgagaagg aggacgggat 4560

gctaacaaca ctctgccaca aagaaatgtg tcgctgtgct gaggagaact gttcatgca 4620

ccatgacgaa gaggaggtca ccctggacga cggctggaa agggcctgcg agccccgct 4680

ggactatgtg tacaagacca gacttctcaa gaaggagctg tcagatgact ttgacgatta 4740

catcatggtc atcgagcaga tcatcaaatc aggctccgat gaagtgcagg ttggacagga 4800

gcgcaggttc atcagccaca tcaaatgcag agaagccctc aaactaaagg aggggggaca 4860

ctacctgtg tggggagtct cctccgacct gtggggagag aaaccaaca tcagctacat 4920

cattgggaag gacacctggg tggagctgtg gcctgatggt gatgtatgcc aagatgagga 4980

gaaccagaaa cagtgccagg acctggccaa ctctctgag aacatggtcg tctttggttg 5040

ccccaactga tgcactccc ccacagtcta cccaataaag ctccagttat ctttcacatt 5100

taaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaa 5127

<210> 28

<211> 1661

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 28

Met Gly Ser Thr Ser Gly Pro Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr Ser

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

Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Phe Phe Lys Pro Ala Met Pro
 355 360 365
 Phe Asp Leu Met Val Tyr Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Arg
 370 375 380
 His Ile Pro Val Val Thr Glu Asp Phe Lys Val Arg Ser Leu Thr Gln
 385 390 395 400
 Glu Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr Pro Asp Asn Arg Asn
 405 410 415
 Ser Leu Pro Ile Thr Val Arg Thr Glu Lys Asp Gly Ile Pro Ala Ala
 420 425 430
 Arg Gln Ala Ser Lys Thr Met His Val Leu Pro Tyr Asn Thr Gln Gly
 435 440 445
 Asn Ser Lys Asn Tyr Leu His Leu Ser Leu Pro Arg Val Glu Leu Lys
 450 455 460
 Pro Gly Glu Asn Leu Asn Val Asn Phe His Leu Arg Thr Asp Pro Gly
 465 470 475 480
 Tyr Gln Asp Lys Ile Arg Tyr Phe Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly
 485 490 495
 Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Gln Pro Arg Glu Ser Gly Gln Val Val
 500 505 510
 Val Val Leu Pro Leu Thr Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg
 515 520 525
 Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Ala Ala Asn Gly Gln Arg Glu Val
 530 535 540
 Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Thr
 545 550 555 560
 Leu Val Val Lys Gly Gly Gly Lys Gln Asp Lys Gln His Arg Pro Gly
 565 570 575
 Gln Gln Met Thr Leu Glu Ile Gln Gly Glu Arg Gly Ala Arg Val Gly
 580 585 590
 Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys

595 600 605
 Leu Thr Gln Arg Arg Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly
 610 615 620
 Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Phe Ala Gly Val Phe Thr Asp Ala
 625 630 635 640
 Gly Leu Ala Phe Lys Ser Ser Lys Gly Leu Gln Thr Pro Gln Arg Ala

 645 650 655
 Asp Leu Glu Cys Pro Lys Pro Ala Ala Arg Lys Arg Arg Ser Val Gln
 660 665 670
 Leu Met Glu Lys Arg Met Asp Lys Leu Gly Gln Tyr Ser Lys Asp Val
 675 680 685
 Arg Arg Cys Cys Glu His Gly Met Arg Asp Asn Pro Met Lys Phe Ser
 690 695 700
 Cys Gln Arg Arg Ala Gln Phe Ile Gln His Gly Asp Ala Cys Val Lys

 705 710 715 720
 Ala Phe Leu Asp Cys Cys Glu Tyr Ile Ala Lys Leu Arg Gln Gln His
 725 730 735
 Ser Arg Asn Lys Pro Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asp Leu Asp Glu Glu
 740 745 750
 Ile Ile Pro Glu Glu Asp Ile Ile Ser Arg Ser Gln Phe Pro Glu Ser
 755 760 765
 Trp Leu Trp Thr Ile Glu Glu Phe Lys Glu Pro Asp Lys Asn Gly Ile

 770 775 780
 Ser Thr Lys Thr Met Asn Val Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp
 785 790 795 800
 Glu Ile Leu Ala Val Ser Leu Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala
 805 810 815
 Asp Pro Tyr Glu Val Val Val Lys Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg
 820 825 830
 Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Ile

 835 840 845

Leu Tyr Asn Tyr Arg Glu Ala Glu Asp Leu Lys Val Arg Val Glu Leu
 850 855 860
 Leu Tyr Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Ala Lys Lys Arg His
 865 870 875 880
 Gln Gln Thr Leu Thr Val Pro Ala Lys Ser Ser Val Pro Val Pro Tyr
 885 890 895
 Ile Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val Lys Ala
 900 905 910
 Ala Val Tyr Asn His Phe Ile Ser Asp Gly Val Lys Lys Thr Leu Lys
 915 920 925
 Val Val Pro Glu Gly Met Arg Val Asn Lys Thr Val Val Thr Arg Thr
 930 935 940
 Leu Asp Pro Glu His Lys Gly Gln Gln Gly Val Gln Arg Glu Glu Ile
 945 950 955 960
 Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr
 965 970 975
 Lys Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Val Glu Asp Ala
 980 985 990
 Ile Asp Gly Asp Arg Leu Lys His Leu Ile Gln Thr Pro Ser Gly Cys
 995 1000 1005
 Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile Ala Val
 1010 1015 1020
 His Tyr Leu Asp Ser Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu Glu
 1025 1030 1035
 Lys Arg Gln Glu Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln
 1040 1045 1050
 Gln Leu Ala Phe Arg Gln Lys Asn Ser Ala Phe Ala Ala Phe Gln
 1055 1060 1065
 Asp Arg Leu Ser Ser Thr Leu Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val
 1070 1075 1080
 Phe Ala Met Ala Ala Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu

1085	1090	1095
Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu	Ile Leu Glu Lys Gln	Lys Pro Asp
1100	1105	1110
Gly Val Phe Glu Glu Asn Gly	Pro Val Ile His Gln	Glu Met Ile
1115	1120	1125
Gly Gly Phe Lys Asn Thr Glu	Glu Lys Asp Val Ser	Leu Thr Ala
1130	1135	1140
Phe Val Leu Ile Ala Leu Gln	Glu Ala Lys Asp Ile	Cys Glu Pro
1145	1150	1155
Gln Val Asn Ser Leu Leu Arg	Ser Ile Asn Lys Ala	Arg Asp Phe
1160	1165	1170
Leu Ala Asp Tyr Tyr Leu Glu	Leu Lys Arg Pro Tyr	Thr Val Ala
1175	1180	1185
Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala	Leu Ser Asp Lys Leu	Asp Glu Pro
1190	1195	1200
Phe Leu Asn Lys Leu Leu Ser	Thr Ala Lys Glu Arg	Asn Arg Trp
1205	1210	1215
Glu Glu Pro Gly Gln Lys Leu	His Asn Val Glu Ala	Thr Ser Tyr
1220	1225	1230
Ala Leu Leu Ala Leu Leu Val	Val Lys Asp Phe Asp	Ser Val Pro
1235	1240	1245
Pro Ile Val Arg Trp Leu Asn	Glu Gln Arg Tyr Tyr	Gly Gly Gly
1250	1255	1260
Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr	Phe Met Val Phe Gln	Ala Leu Ala
1265	1270	1275
Gln Tyr Gln Lys Asp Val Pro	Asp His Lys Asp Leu	Asn Leu Asp
1280	1285	1290
Val Ser Ile His Leu Pro Ser	Arg Ser Ala Pro Val	Arg His Arg
1295	1300	1305
Ile Leu Trp Glu Ser Ala Ser	Leu Leu Arg Ser Glu	Glu Thr Lys
1310	1315	1320

Glu Asn Glu Gly Phe Thr Leu Ile Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly
 1325 1330 1335
 Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Gly Lys Ala Lys Gly Lys
 1340 1345 1350
 Thr Thr Cys Lys Lys Phe Asp Leu Lys Val Ser Ile His Pro Ala
 1355 1360 1365
 Pro Glu Pro Val Lys Lys Pro Gln Glu Ala Lys Ser Ser Met Val
 1370 1375 1380
 Leu Asp Ile Cys Thr Arg Tyr Leu Gly Asn Gln Asp Ala Thr Met
 1385 1390 1395
 Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ser Pro Asp Thr
 1400 1405 1410
 Glu Asp Leu Lys Leu Leu Ser Thr Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser
 1415 1420 1425
 Lys Tyr Glu Leu Asn Lys Ala Leu Ser Asn Lys Asn Thr Leu Ile
 1430 1435 1440
 Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Ser His Thr Leu Glu Asp Cys Ile Ser
 1445 1450 1455
 Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Gly Leu Ile Gln Pro Gly
 1460 1465 1470
 Ser Val Lys Val Tyr Ser Tyr Tyr Asn Leu Asp Glu Ser Cys Thr
 1475 1480 1485
 Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Met Leu Asn Lys Leu
 1490 1495 1500
 Cys His Lys Glu Met Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Met
 1505 1510 1515
 His His Asp Glu Glu Glu Val Thr Leu Asp Asp Arg Leu Glu Arg
 1520 1525 1530
 Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Leu
 1535 1540 1545
 Lys Lys Glu Leu Ser Asp Asp Phe Asp Asp Tyr Ile Met Val Ile

1550	1555	1560	
Glu Gln Ile Ile Lys Ser Gly	Ser Asp Glu Val Gln	Val Gly Gln	
1565	1570	1575	
Glu Arg Arg Phe Ile Ser His	Ile Lys Cys Arg Glu	Ala Leu Lys	
1580	1585	1590	
Leu Lys Glu Gly Gly His Tyr	Leu Val Trp Gly Val	Ser Ser Asp	
1595	1600	1605	
Leu Trp Gly Glu Lys Pro Asn	Ile Ser Tyr Ile Ile	Gly Lys Asp	
1610	1615	1620	
Thr Trp Val Glu Leu Trp Pro	Asp Gly Asp Val Cys	Gln Asp Glu	
1625	1630	1635	
Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln	Asp Leu Ala Asn Phe	Ser Glu Asn	
1640	1645	1650	
Met Val Val Phe Gly Cys Pro	Asn		
1655	1660		
<210> 29			
<211> 15532			
<212> DNA			
<213> Homo sapiens			
<400> 29			
glatcatttc agtgaaggtc actccagtct ttcattggagg ccaaactaag ggtgtaaatt	60		
aggatcctca ctgaagtggc gggaccctaa gaggcctttt cctggcccct tagttgtggg	120		
ttttcctgcg ggcggcgcag ccggtttcca tcagaaccgc ccagaggcgg acgctgcctt	180		
cctggggatga cggagcagca ggaagcgttt tcggatcctg gaatacgtgg gcggcccgtg	240		
ggaggggctg aggcgcagtt tcctactcac ccggatccga atcctccgcg gtgctgtttc	300		
aagagagccg gattccagat cacgctccag cccggactcg gaattcctgc cctgcgggtc	360		
tgcattttca taacgggcag gtgtgagtgc cctgcagctg gagaccagaa gcctgaaggc	420		
agctcggccc tcccagccc acagcgcctt tattccgttt ctatatcagt aaacacattt	480		
cattttccgt agaccagggc ggggtgacgg gtgatcccag tcctcgcagt gaattccggg	540		
cagcaaaatt caaaacacat gcggccaagg ccgggcacgg tggttcacgc ctgtaatccc	600		
agcactttgg gagtgcagg cgggcgatca cctgaggtcg ggagctcgag accaacctga	660		

ccaacatggg gaaatcccg tctactaaa aatataaaat tagacgggct tgggtgtgaa 720
 tgcctgtaat cccagctagt cgggaggctg aggcaggaga atcgcttaa ccttggaggc 780
 ggaggttgcg gtgagccgag atcgcgcat tgcacttcag cctgggcaac aagagggaaa 840
 actccgtcgc aaaaactttc gggggcggag cggagcccg ccctgggtta tgaagcgac 900
 cgcgtgggc cgtttctt tctttccgg accctgcagt ggcgcctaaa gtctgagaga 960
 gggaagtgc cctgtgctc gtgagtgc at ggggtataag gcaagtgtg agggagaaaa 1020

cgtagttgat ggggtagagc agacggggtt ggaggtgggg tggaggggga ggctttgga 1080
 cagaagacct gggaggcttg gtggggagg ggcgccagg cctgggact aagaaacaag 1140
 tccccggag ctaagacca tctcggctc ccctagcca agagaggact ggcttcatga 1200
 ctccctgaaa ccatttctaa atgccttaga acaaaccttg catattcatt attgttattg 1260
 aactatata agtctttttt gggggcgagc tgaatcagat cctttgctgg agctggcaca 1320
 cggaggaagt cctggaggga gggtagacac cgtggaggta agggcttggg acctgtgtca 1380
 ggagagctag gtccatctcc ctcccagtct ctactaggc ttatgatctt tagcagtgaa 1440

aataatctct ctaaggtggg gaaaggacc cggtccctgc tgtgctcaat aaattatgag 1500
 gatcaaaata aattatcagt gaatgtgaat gggaaaacta agaaattgtt aaaattctcg 1560
 aatacattac atttcatcc acagaaaagt gtaggctagg gatcatgggg gaatagttag 1620
 taatgacagg gatagttgaa cttaaaaaaa aagtttgtga ggctgacaaa gaagaaacgg 1680
 acacatttcc tgatcttggg gggttcatag ggtagaagat ggtagatgac agctgggtgt 1740
 ggtggcactc gcctgtagtc ccagctactc aagaggctgt ggtgggagga ttgcttgagc 1800
 ccaggcattc aaggctgcag tgagctataa tcatgccact gcattccaac tgagtgacac 1860

agcaagactc ctctcttaa aaaaaaaaa aaattcatgg cagggcaca tgagtactat 1920
 caggaagggt caaacacgg gctaaatcag tagttctaaa acttgactac acatcggaat 1980
 cacctagga actttaaag atactaagat ttaggtccaa cctgggttta ctgattaac 2040
 aacctaggt gtggctgtgg cctgggaaca tggatattaa aaactctca ggtggttcta 2100
 cgcagtggt aggtttgatg acctctgect agatgtecca acgactaaga gatgtgcgtt 2160
 ggggacaagg caattctct agtagaaaga ggctttcggg acagattct tattattgag 2220
 aattgagaat tcatatgcca cacaatttat ccttttaag tgtgcagctc agtggcttct 2280

agcgtaatca caagttgtg ccaccgtcac cactgtctac cctggaagat ttttttct 2340
 tttttctt tttctttct ttttattta aaggctagtc aagtgaaca gtgggagtga 2400
 agaagaaca aagacatcta taactggttg tgatcaatta gttgtaaca ctgcactcag 2460
 accagcctgg gaagatttta aggatatggt gtggtctgat gggttccaag gcagaggta 2520

caatagcctg gaagagggag actgcttagg cagtggcatc ctggtgggat agggtagga 2580
 gatcccagag cccacgttta ctgcaaccct ggggagatgt caccagagaa atgggggtgg 2640
 tgccagacag cagattgtgg cagctgaggt tttccacggt agagtagaag catccatcat 2700

 gtgtgacatt cagcagatgg ggcgctgtgg gtggcttggg gcactctggt tgtaactgag 2760
 gcaggcaccg tgtttaggaa ggctgtgcag taatctaggc tgaagggagg gaaaagccta 2820
 gactaagatt gtggctgtgg gattgaaata gcgttgaagg agctgacttt gactcccga 2880
 gatgatgggg aaagaggaaa tcagaaggga ccaaggatgg tgatgttctt aagagaaact 2940
 gaggaggaag agaggatgat atgggtggcag acgtatagag agtctttgta gatctctcac 3000
 attggagggg actatggtcg gaggtacaga tgcctaagg caggctggaa aaggagctct 3060
 ggagagagct tgggtttgta gtgaaccaca gggagccgcc tccttggccc tgtgatcacc 3120

 cagggactga atagagaggc ggccttggga gacttcagac acttagagga tataaggggg 3180
 tgaaaggggg gcctggcttt gagtcaaagg gaggagaagg agattataaa gctgaaacgt 3240
 ctaagagagt ttgtggtctg agcggttcta ctgcggcagg tgcttctgag aggcagaggt 3300
 ggctgagatc tggaaacagg tctgcaaatc tggctactgg tctcattgcc agtaacgctg 3360
 tgcgcggttg agggagtgtg ttgggagaat agccacgcgt tgtctgtcct ggaaggaaca 3420
 agccagttag agccggttta atggggcggc cggcgaagg ggcttggatg gccccgcct 3480
 cctcggggtg ggggcgcggg gatgggtggt cgcgatgccg ggagggcagg cagggcctg 3540

 gccgtgctta tgaagttgga gctgtactct cagctactcg aagctggtcc ctgcttagg 3600
 ctgcgctccc gcgtgctccc cattttctgg gccccaggtc ccgcttcta aatctccca 3660
 ggtctccagc ccaactggaat tttctcttc aagcgtggcc ccgacctc cgtcgtgat 3720
 tggccctaag ttccgggccc cagtttcatt ggatgagcgg tcgggggacc gggccaggtg 3780
 actaagtttc cgcggcgctt tctccccgc cactgcttga gccctgaga gggtagcgac 3840
 gtcggggcca tggggctggg cccggtcttt ctgcttctgg ctggcatctt ccttttgca 3900
 cctccgggag ctgctgctgg tgagtggcgt tcctggcggg cctcggcgga gcgggagcag 3960

 tgggacgttt ccgggggtcg ggtgggtagc ggcgagcgt gtgcggtcag ggcggggtc 4020
 ctgtgccctg tcggtggcgc agggagctgg acgcggcccg ttaccgccac acttcagccc 4080
 tgcttccccg tcaactttca gtectctctg ggatgcgca tcacctgca tttctggtct 4140
 cctctgctc tttctctct cgcgtctct ccgcttctc tcaactttcg gacaaaccag 4200
 tccttctgag gcccatgggt tccccggctg cctccggggc tgctcctgtg aatggcatc 4260
 gagtgcctt ccagcgcggc cactgaagca gccacaacce ccggtgctcg gggcggtct 4320

caggtccctg aagtcctgtc ctctcccga gccgacgtgt tctcagctcc tgggccgag 4380

 ctctggagt aggggccctc ctttctcggg acccggagct ggtgcttct gctgctgtgg 4440
 ggactgtggg gggctctgac tctcaagctg aggggttga gtctgcaggc tccgggcaga 4500
 ggattcttcc tgcacttct ctcatccca gctcattctc cctcgcctc tggctccgag 4560
 ggtcctctcc tctctctcat cccacccta ctaatgacca gtgatctaag gacaccagat 4620
 tccctctcac ctctccctg cccatctcag ggcccctga gtccttttgc cctcccagct 4680
 cctgctacc ccttctgtg tgctgttctc tgatccattt ctagggtgtc ctctgcctc 4740
 atcccctgtc cccgcccg aaggtccctc ctgcaccct tatgggcctt tectacaagc 4800

 agccttcacc cagtgtgcc cctatgcctc cccgttccca aatgtccctg actctaactt 4860
 tctgggtctg ccttttatcc gggggggtct tcctccatc ccactccct ccagacccc 4920
 aaggggaacc ctgatgtaa tggcagttgg gccttaggca gggcgcaggg cagcgcagat 4980
 gccccctcc ctccagtga gatgctgtct ctggaccctg cctcatggtg gccccctcc 5040
 cactcctca tctcagcct caccctcttg aggacccac cctccagccc acaggtgctg 5100
 gaccatccct cctgggtccc tccgccctc tccacctgg gaccttgtgc tgctctgtc 5160
 tcttgcccag ctgccttggg ccctcagcac gttctcatct ttcagtggga aagtgggagt 5220

 gctggagcat atgacagtgc tgagcatctt tccaagccc caccctccc cagagcacc 5280
 tccccctctg tctcaccct accccaagtt ctcccacagt cactctgcc ccatgctcat 5340
 gccgccctcc agttcttct ctgcccatct ccctccca acccagacct aaaacaggt 5400
 gtgggcca ctgttcttg accttcttc ttttctttg gttccttgac cccagtgggc 5460
 tctactccc cacaccgat atctaaaac tgttttgcct gctcttgggg tgccactgct 5520
 cccccccag cactactct tttggcaggt ctttctcag gctgagaac tccccctca 5580
 ccttggtttt ctctctctgg ccagcacc cacccttgc tttgtttta attttaact 5640

 tttgttggg tacgtagtag atatatatgt atatattat ggggtacatg ggatattttg 5700
 acacaggcct acaatatga ataatcacat cagggtaaat gggttatc acaacaagca 5760
 tttatccttt ctttgtgcta caaacaatcc cattatgctc tttcagttat ttttaaatgt 5820
 acaataaatt attgttgact gtactcacc tgctgtgcta tctactagat ctattcatt 5880
 ctaattatat tttgtacc attattaacc atccctgctc cccactccc cactaccct 5940
 ctgacctct gglaatcacc attctattgt ctctcccat gaggtccatt gttttaaatt 6000
 ttggctgcca caaataagt agaacatgca aagtttgtct gtctggcct gggcttatt 6060

tcacttcaca ggatgacctc cagttctttg caaatgacac gatggctgaa tagttctcca 6120
 catacacatg tacaccacat tttctttatc catgcgtctg ttgatggaca cttagattgc 6180
 ttgcagatct tggctacttt gaatagtgtc gcaataaaca tggaaaagta gatagctctt 6240
 taataataccg atttcccttc tttggagtat atgcctaaca gtgggagtgc tggagcatat 6300
 gacagctcta ttgtatTTTT agtttttTga agaacctcca cattgtttcc catagtggtt 6360
 gtactagttt acgttcccac caacagtgtc catcctcacc agcattcctt atttctacat 6420
 cctcgccagc attccttatt gcctgtcttc tggataaaag ccagtttTatc tggggtggga 6480

 tgttatctcg taggagtttt gatttgcctt catctgttga cgaatgatgt tgagcacctt 6540
 ttcatatacc tgittgcat ttatatgtct tcttttgaga aatgactatt cagatctttt 6600
 ctcatTTTTa aattggatta ttatattttt tttctatag ttgttcgagc tccttatatg 6660
 tttcagttac tgatcctttg tcagatgaat agtttgaaaa tattttctcc cattcttTga 6720
 tggTctcttc attttTtta ttgtttcctt tgctgtgcag aagccttttt acttgatatg 6780
 atcccattta tgcaatttta ctttggttac ctgtgcttgt ggggtattac tttaaaaTc 6840
 tttgcccagt ccaatatcct agagagtTtc cccaatgttt tcttTtatag tttcatagtt 6900

 tgaggtcata gatttacatc tttaatccac tttgatttga tttttgtata tggTgaaaga 6960
 cagggTctag tttcattctt ctgcataagg atatctagtt tccccagcac catttttgaa 7020
 gagactctcc tttgccaatg tgtgttcttg gtacctttgt tggaaatgag tttactgtag 7080
 atgtatggaa ttgtttctgg gttctctatt ctgtttcatt ggtctgtgtg tctgttttta 7140
 tgccagtatc atgctgtttt ggttactgtc gctctgtagt ataatttgaa gtcagataat 7200
 gtgattcctc tagttttgtt cattttgctc aggatagctt tatctattct ggTTTTttg 7260
 tggTtccata tgcaatttag gattattttt attatttctg tgaagaatgt cattagtgtt 7320

 ttgatagggg ttgcattgaa tctgtagatt actttgggta gtatggatat ttcaacaaaa 7380
 ctgattcttc caatccatga acgtggacta tcttttccat tttttgtgtc cttcaatttt 7440
 ttgcatcagt gttttttgtt tttggTTTT gagatggagt tTactcttg ttgccaggc 7500
 tagaatgcaa gggTgtgac tTggetcacc gcaacctccg cctcccaggt tcaagetatt 7560
 cttctgcctc agcctcccaa gtagctggga ttacaggcat gtgccactgt gcctggctaa 7620
 ttttctattt ttattagaga tggggtttct ctatgtTggc caggctagtc ttgaactcct 7680
 gacctcaggt gatccacctg cctcgccctc ccaaagtgt gggattacag gcatgagcca 7740

 ccacgccag ccacatcact gttttatagt ttttattgga gagTctttc acttcttcag 7800
 ttaggtttat tctcagTat tttattttat ttgtagctat tgTaaatggg attcgtttct 7860
 tgatttcttt tTcagattat ttgtgttag cactgatttt tgcatgttga ttttTtatcc 7920

tgcaacttta ctgaatttgt tcttcagttc taatggtttt ttggtggagt ctttaggttt 7980
 ttccaaatat cagaccacat gatctgcaaa caaggataat ttgacttctt cttttccagt 8040
 tttaatgccc tttctttctt tctcctgtct gattgctcta gttaggatct gcagtactgt 8100
 gttgcataac tgggtaaaa ttagtcatcc ttgtcttatt ccagatctta gagaaaaggc 8160

 tttcagtttt cccccattca gtatgttact agctgtgagt ttgtcatata tggcttttat 8220
 tatattgagg tctgttcctt gtatacttag ttttttgaga gtttttatca tgaagggatg 8280
 ttgaatttat caaatgcttt ttcagtatca attgaatgat actggctttt gtcctttatt 8340
 ctgttgatat gacgtattac attgattgat ttgtgtatgt taaatcatcc ttgcatacct 8400
 ggaatacatt ccaactgtct ataaagaatg atctttttta atgtattgtt gaatgtggtt 8460
 tgctagtatt tccttgacga tttttgcatc ggtgttcac agggatatag gcctgtagtt 8520
 tttttttta tgatgtgtct ttgcctgggt tttgtatcag gatattcctg gctttgtaaa 8580

 atgagtttgg aaglattccc tctcctctca tttttcagaa cagtttgaat aggactgaca 8640
 tatgtttgtc tttaaaagtt taattgtggt aaattataca ttacataaat tttactgttt 8700
 taaccacttt taagtgtata ctcggtggca ttagatacat tcacattttt gtgcaacceca 8760
 aaactctgtg cccattaatc ggtaactccc cattcctccc tacctctggc ccttggtaac 8820
 caccattcta cttttgttt ctatgaattt gaccactcta ggtacctcat ttaagcagaa 8880
 tcatgtaatg tttgtctttt tgtttctggc ttatttcaact tataatattt ttgaggttgc 8940
 gtgggcacag tggctcacgc ctggatttcc agcactttgg gaggctgaag caggtggatc 9000

 acctgagttt cggagttcga aaccagcctg gccaacatgg tgaaacceca tctctactaa 9060
 aaataataaa agttagccgg gcgtgatggc ggggtgcctgt aatcccaact acttgggagg 9120
 ctgaggcagg agaatcgctt gaatccggga agtggaggtt gcagtgagct gagatcagge 9180
 cactgcactc cagcctgggc aacaagagtg aaattccatc tccaaaaaaa aaaataaaac 9240
 aataataata ataataattt tgaggttcat ccaagttgta gtatgggtca gaatttcatt 9300
 ccttttaagg atggataata ctattatata gtatgtacca catcttgggt atccatcct 9360
 cagacaatgg acaactgggt tacttctacc ttttgatata tggcaaatat ttcatttct 9420

 ttgggtatat atttatttcc tttgggtatt tcttttgggt atatatccag aaatagaagc 9480
 agtacacagg ggcttcattt tctctgtctc tttgccaacc ttgctctgtg tgtgtgtgta 9540
 tgtgtgtgtg taggtgtgtg ataacagcca tcttgattgg tttcaggtgg catctcattg 9600
 tggtttggat ttgcatttc ctaatgagtg ctgatattga gcatctttc atgtgtttgt 9660
 tgatcatttg taattttctt tgaagaattg gccatttaag tcttttggcc attttttccc 9720
 ccacatagct tctcttatca gatatatgac ttgcaatatt tatttcattt cggggttgat 9780

tgctttttca ctctgattgt gccctttgat gcatagatgt tttgaatfff catcagtcta 9840

 ctttgcagtt tctttctatt ctatctgtgc tttgggtgtca tatccatgaa agcactgtca 9900
 aatcctatgt catgaacatt atcccacatg tttgcttcta agaaatfff aggttttagt 9960
 tcttgagtgt agagtttagg tctttgattc attttgagtt aatfffgtta tatagtcaa 10020
 attaagggtc caatfffatt ttaacacccc ctgccccag aactatftgc tgaagatc 10080
 aactgactct ttgtcacctg ctaccccag tggacactag ctgttccatc caattgctgt 10140
 cctggggcct tgcattgcta ctcttccact ttgaacccaa gccacaccg ttcgttgcctc 10200
 cctctggga tactgacccc actataaact tctctggggc tacaacctc ctaccctttg 10260

 tgccatcatga cccccctc ccttgcctcc gccatgccca tgatgagtct cttctcgagg 10320
 cagctccctc tgccctcatc tcacctcag cctatgcacc acagccacac tggacatggg 10380
 tccctctgag cctgagtccc tcccattcc caccatcccc tctggcaaga ctttcttcc 10440
 accaccttca tgctctccc ttgccctgc agggcagcct ctccccttgg ccctattcc 10500
 cttagggggc ttgtggccac ccagctcttg cacctggcct acaagtttgc catcttcatt 10560
 cccccctct ctgttcatca gccccctcct ctatctccc acctcacag ttttctttgt 10620
 atatgaaatc ctcttcttg tccctttgcc cgtgtgcatt tctgcccca ggaaggttgg 10680

 gacagcagac ctgtgtgtta aacatcaatg tgaagttact tccaggaaga agtttcacct 10740
 gtgatttctc ctccccaga gccccacagt cttcgttata acctcacggt gctgtcctgg 10800
 gatggatctg tgcagtcagg gtttcttgct gaggtacatc tggatggtca gcccttctg 10860
 cgctatgaca ggcagaaatg cagggcaaag ccccaggac agtgggcaga agatgtcctg 10920
 ggaaataaga catgggacag agagaccagg gacttgacag ggaacggaaa ggacctcagg 10980
 atgacctg ctcatatca ggaccagaaa gaaggtgaga gtcggcagg gcaagagtga 11040
 ctggagagge ctttccaga aaagttagg gacagagca gggacctgtc tcttccact 11100

 ggatctggct caggctgggg gtgaggaatg ggggtcagtg gaactcagca gggaggtgag 11160
 ccggcactca gccccacag ggaggcatgg aggagggcca gggaggcata cccctgggc 11220
 tgagttctc acttgggtgg aaaggtgatg ggttcgggaa tggagaagtc actgctgggt 11280
 gggggcagge ttgattccc tccaggagat taggtctgt gagatccatg aagacaacag 11340
 caccaggagc tccagcatt tctactacga tggggagctc ttcctctccc aaaacctgga 11400
 gactgaggaa tggacagtgc cccagctctc cagagctcag accttgcca tgaactcag 11460
 gaatftcttg aaggaagatg ccatgaagac caagacacac taccagcta tgcattcaga 11520

ctgcctgcag gaactacggc gatatctaga atccggcgta gtcctgagga gaacaggtac 11580
 cgacgtggc caggggctct cctctccctc caattctgct agagttgcct cacctcccag 11640
 atgtgtccag gaaacccctc cctgtgctat ggatgaaggc atttcctgtt ggcacatcgt 11700
 gtcctgattt tctctattg ttagagccac tggataaaga cagaggtca gggactggac 11760
 catccagtgt tgtaatcagg gcaagtagag gaccctccga cagaatcctg agcctgtggt 11820
 ggggtgcagg caggagagga agccttcagg gccagggctg cccctctgc ctcccagcct 11880
 gcccatcctg gagagttccc tcttgcccc acaaccagg agtccacccc tgacatcccc 11940

 ctctcagca tcaatgtggg gatcccagag cctgaggcca cagtccaag gcccatcctc 12000
 ctgccagcct ggaagaactg ggccccagag tgaggacaga cttgcaggtc aggggtcccg 12060
 gagggcttca gccagagtga gaacagtga gagaaacagc cctgttcctc tcccctcctt 12120
 agaggggagc agggcttcac tggctctgcc ctttctctc cagtgcctcc catggtgaat 12180
 gtcacccgca gcgaggcctc agagggcaac atcacctga catgcagggc ttccagcttc 12240
 tatccccgga atactact gacctggcgt caggatgggg tatctttgag ccacgacacc 12300
 cagcagtggg gggatgtcct gcctgatggg aatggaacct accagacctg ggtggccacc 12360

 aggatttgc gaggagagga gcagaggttc acctgctaca tggaacacag cgggaatcac 12420
 agcactcacc ctgtgccctc tggtagcct agggtagacc tggagagggt caggccaggg 12480
 tagggacagc agggatggct gtggctctct gcccagtga taacaagtcc cttttttca 12540
 gggaaagtgc tgggtcttca gagtattgg cagacattcc atgtttctgc tgttgctgct 12600
 ggctgctgct atttttgta ttattatctt ctatgtccgt tgttgaaga agaaaacatc 12660
 agctgcagag ggtccagggt agaaaagcgg gcagtttctg gagatggtaa ggcccctgtc 12720
 tgggcagtag ggtccccca ttgctcctgc aaagataggc atgttggtga caaggcttcc 12780

 ataacagggg atgaaagtg ggaatttgg gaagggaatg gggcagcat ctccatctac 12840
 acccataagt gctgcccaag caagggtcaa acgccagct gtggcatcct cctgctgcag 12900
 gtgaggagt ggcagcaggg agggctgcgg cgctctctct gtccecatcc cggctctctgt 12960
 gtctctttaa ctactaggg cgcatccagg tgggtgagc tgggaatcac gtgctgaatg 13020
 ctaaggcct ggatgatcac gccctcagag ggagcaata gtaaaggcag ctgtgatctg 13080
 gggagggcca gaaactggag aggaatctga ggagaggcgg tgccttatt ccttctctc 13140
 ctgcacccc ctcccctgtt tctccagcca tggggcgga caccagaaa aagacctatg 13200

 aggcccagcc tggggccct gcctgtgtag cctttggag accccttga acagggaggg 13260
 tctgagcac acatggcat ctctgtccac ttgacgctc cccatgcacc tectccagga 13320
 gctttcttgg ggttgcctg tctctgcac cattcaggc cctactctt ccaggttccc 13380

acggcctggc ctccctgagt ttcttgcaga tgacatggat gtagatataa gcagatgtcc 13440
 ctgggccatt tgaggagtgg ggcccagccc ctcatcaggg cagctgtggt cctgttttc 13500
 atcctacctc cgagtgtttt cttctccagt cctgagggga cacagtcctc agggcccatg 13560
 tttttgggga tttaatctgt gctctgtggc ctcaccttgc cctccctgag ccaatttccc 13620

 tttctaagg tggctactgc ctggaagt tggagtaagg gacggtcaga atcatttccc 13680
 ctacagttag gttgtttgat ggggatgaa aagagacagc aggaagtttt gtgtttctgc 13740
 aaagacagaa gcagttcagg cgacagtaag aggctggggg gtccaggagg atgtgtctgg 13800
 cagtagggtc gctggtttct catcctttaa cctaattgca ctgtcaatcg gccctcagg 13860
 cctgagcaga tgggaaggtt tgtcccttgc cctgcagcaa gagggccctg tccaggaggc 13920
 accacaaca ggggcagtgc aggtctgtgg tctccttgc tctcacctgt ggcgtctccc 13980
 gtagagggat tgtcagttct ggttccttgc gggcaggaat ggtttctca taggtcactg 14040

 gagttttggc caggaaga gtatgaagt catgtgccag tttctcaaaa ttctgcttt 14100
 caatgtttag gtccagtaaa gatattcgtg atttcagctc tataatctta ataggatttc 14160
 ctctaataat gtgaagcata ttatatgaaa caggaacaca aatttctcaa aattcctgag 14220
 atgtccaata aagattttca taatttcagc tctgcaatct taataggatt tcttaatact 14280
 gtaaagcata ttaaatgaaa caggaactca aatttgagc cccctctcca ggaggttctg 14340
 tgtggagatg gtggctgtgg cagtggcagt tcccaggtgc agagggtggg cagaggcagc 14400
 ctgagctaa ggggtctccc ctactccaca tggagaaaat cccttgtagg ttgcaagggc 14460

 agtggccggg tggaaatcct gctagggaca gagcaggaag gcctcgagc ctaccaagc 14520
 agcagccctg ggggtgagct gcgtttccag ggttaagcgg accaggcagg agtagcggtt 14580
 actcaagagc aggtcacagg cttgggttgt gagggtcagg agaggccagg cctcctcag 14640
 caagggtggg gtcccagggt caggtcaggt gcagatctg tggcagccac gtctttccat 14700
 gctgggcctg ctgggcccc caggcttct gatgggtcc ccagttagga gctgcctgct 14760
 cagggtggg aggggaggag cactgagctg cagatagagg gcagagccca cagtgggcag 14820
 ggctgccct ggtgtgtagg tgcctctgaa ggagaggagg gcctggggac tgagagcaag 14880

 ggtcagggcc tctctttggg gaggcctct actgtaacag gactggtcag gcctgagagg 14940
 agggcactgg gttccctctt gggctttgtc ctttagtctt ggggcccctt cctcctctgc 15000
 acgatgagt gtgggcacag ggcacgggct gatgttgatg gtagtggg agggaactgg 15060
 cagggctgg gaaaagcaag gagggaggaa gaaaaagt ggggcctcat cttcctcag 15120
 agaaagggca aatctggttt tggagcaact gaagagagaa aagtccccag ggaataaaca 15180
 caaactgca cccagtggag catttaccca tttccctctt tctccagag ctctgagcc 15240

tgcaggtcct ggatcaacac ccagttggga cgagtgacca cagggatgcc acacagctcg 15300

 gatttcagcc tctgatgca gctcttgggt ccaactggctc cactgagggc acctagactc 15360
 tacagccagg cggttgaat tgaattccct gcctggatct cacaagcact ttccctcttg 15420
 gtgcctcagt ttctgacct atgaacaga gaaaataaaa gcacttattt attgttgttg 15480
 gaggtgcaa aatgttagta gatatgaggc atttgcagct gtgccatatt aa 15532
 <210> 30
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 30

 aagtttccgc ggcccttct ccccgccac tcttgagcc gctgagagg tggcgacgtc 60
 ggggccatgg ggctgggcc ggtcttctcg ctctggctg gcacttccc ttttgcacct 120

 ccgggagctg ctgctgagcc ccacagtctt cgttataacc tcacggtgct gtccctgggat 180
 ggatctgtgc agtcagggtt tctcaactgag gtacatctgg atggtcagcc ctccctgcgc 240
 tgtgacagcc agaatgcag ggcaaagccc cagggacagt gggcagaaga tgtcctggga 300
 aataagacat gggacagaga gaccagagac ttgacagggg acggaagga cctcaggatg 360
 accctggctc atatcaagga ccagaaagaa ggcttgcatc ccctccagga gattagggtc 420
 tgtgagatcc atgaagaca cagcaccagg agctcccagc atttctacta cgatggggag 480
 ctcttctct cccaaaacct ggagactaag gaatggacaa tgccccagtc ctccagagct 540

 cagaccttgg ccatgaacgt caggaatttc ttgaaggaag atgcatgaa gaccaagaca 600
 cactatcacg ctatgatgc agactgcctg caggaactac ggcgatctt aaaatccggc 660
 gtagtctga ggagaacagt gcccccatg gtgaatgtca cccgcagcga ggcctcagag 720
 ggcaacatta ccgtgacatg cagggcttct ggcttctatc cctggaatat cacactgagc 780
 tggcgtcagg atggggatc tttgagccac gacaccagc agtgggggga tgtcctgcct 840
 gatgggaatg gaacctacca gacctgggtg gccaccagga tttccaagg agaggagcag 900
 aggttcacct gctacatgga acacagcggg aatcacagca ctaccctgt gcctctggg 960

 aaagtctgg tcttcagag tcattggcag acattccatg tttctgctgt tgetgctgct 1020
 gctatTTTTG ttattattat tttctatgic cgttgttga agaagaaaac atcagctgca 1080
 gaggtccag agctcgtgag cctgcaggtc ctggatcaac acccagttgg gacgagtgac 1140
 cacagggatg ccacacagct cggatttcag cctctgatgt cagatcttgg gtccaactggc 1200
 tccaactgagg ggcctagac tctacagcca ggcagctggg attcaattcc ctgcctggat 1260

ctcacgagca ctttcctct tggcgcctca gtttcctgac ctatgaaaca gagaaaataa 1320
 aagcacttat ttattgttgt tggaggctgc aaaatgttag tagatatgag gcgtttgcag 1380

ctgtaccata ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1410

<210> 31

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Gly Leu Gly Pro Val Phe Leu Leu Leu Ala Gly Ile Phe Pro Phe

1 5 10 15

Ala Pro Pro Gly Ala Ala Ala Glu Pro His Ser Leu Arg Tyr Asn Leu

 20 25 30

Thr Val Leu Ser Trp Asp Gly Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Thr Glu

 35 40 45

Val His Leu Asp Gly Gln Pro Phe Leu Arg Cys Asp Arg Gln Lys Cys

 50 55 60

Arg Ala Lys Pro Gln Gly Gln Trp Ala Glu Asp Val Leu Gly Asn Lys

65 70 75 80

Thr Trp Asp Arg Glu Thr Arg Asp Leu Thr Gly Asn Gly Lys Asp Leu

 85 90 95

Arg Met Thr Leu Ala His Ile Lys Asp Gln Lys Glu Gly Leu His Ser

 100 105 110

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

 115 120 125

Ser Ser Gln His Phe Tyr Tyr Asp Gly Glu Leu Phe Leu Ser Gln Asn

 130 135 140

Leu Glu Thr Lys Glu Trp Thr Met Pro Gln Ser Ser Arg Ala Gln Thr

145 150 155 160

Leu Ala Met Asn Val Arg Asn Phe Leu Lys Glu Asp Ala Met Lys Thr

 165 170 175

Lys Thr His Tyr His Ala Met His Ala Asp Cys Leu Gln Glu Leu Arg

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

Gln Asp Gly Val Ser Leu Ser His Asp Thr Gln Gln Trp Gly Asp Val
 245 250 255
 Leu Pro Asp Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Thr Trp Val Ala Thr Arg Ile
 260 265 270
 Cys Gln Gly Glu Glu Gln Arg Phe Thr Cys Tyr Met Glu His Ser Gly
 275 280 285
 Asn His Ser Thr His Pro Val Pro Ser Gly Lys Val Leu Val Leu Gln
 290 295 300

Ser His Trp Gln Thr Phe His Val Ser Ala Val Ala Ala Ala Ala Ile
 305 310 315 320
 Phe Val Ile Ile Ile Phe Tyr Val Arg Cys Cys Lys Lys Lys Thr Ser
 325 330 335
 Ala Ala Glu Gly Pro Glu Leu Val Ser Leu Gln Val Leu Asp Gln His
 340 345 350
 Pro Val Gly Thr Ser Asp His Arg Asp Ala Thr Gln Leu Gly Phe Gln
 355 360 365

Pro Leu Met Ser Asp Leu Gly Ser Thr Gly Ser Thr Glu Gly Ala
 370 375 380

<210> 32

<211> 16848

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 32

ctgtttccag cgagtcagat tccagatcgc gctccagcct ggactcggaa ttctgcccc 60

gcggtctgc attttcacag cggcaggtgt gaggccgcg cagctggaga ccagaagcct 120

gaggcagctc ggcctcccc agcccaaagt gccgttattc cgtttctgta tcagtaaaca 180
cgtttcattt tccgtagacc aggggaagggt gatgggtgat cccagtcctc gcagtgaatt 240
ccgggccaca aaattcaaaa cgcttgccggg caaagccgtg cgcggtggct caagcctgta 300

attccagcac ttiggaggc cgaggcgggc ggatcacctg aggtcgggat ttccagacca 360
gcctgaccaa catagagaaa cccgcctct actaaaaata caaaattagc cgggggtggc 420
gcatgcctgt aatcccagct agtcgggagg ctgaggcagg agactcactt gaaccggga 480
ggcggagggt gctgtgagcc gagatcgcgc cactgcactc cagcctgggc aacaagagcg 540
aaactcgtt tcaaaaaaaaa acaaaaaaca aaaagcttc gggcgccgag ggcagccccg 600
ccctgaattt tggagcgac cgcgctgggc cgtttctctt tctttccgg accctgcagt 660
ggcgcctaaa gtctgcgagg aggaagtcgc ctctgtgctc gtgagtcag ggatctaagg 720

caagtctga gggagaaaa atagttgatg gggcagagca gaggggctg gaggtgggt 780
ggaggggag ggctttgac agaagacctg ggaggcttgg tgggggagg gaccaggcc 840
tcggcctga gaagcaactc ccctggagct caagacctc ttggcctccc ctagcccagg 900
ggaggactgg ctcatgtct ccctgaaacc gcttctaaat gccttagaac aaacctaaa 960
tattcattat tattattgaa ctattaaaag tctttttgg aggcgagctg aatgagacc 1020
tttgctggag ctggcacag gaggaagtcc tggaggagg gtagacaccg tggaggaag 1080
ggcttgggac ctgtgtcagg agagctgggt ccatctgcct ctctgtctca aactatgctt 1140

atgatcttta gcagtgaaaa taatctctct aaggtgggga caggaccca gtccctgctg 1200
tgcttaataa attatgagga tcaaaataa ttatcagtga atgtgtatgg gaagactaag 1260
aaattgttaa aattctcgaa tacattacat tttcatccac agaaaagtgt aggctagga 1320
tgatagggga atagttagta atgacaggga tagttgaact taaaaaaaaa ggttgtgagg 1380
ccaacaaaaa agaatggac acagttcctg atcctggagg gttcatagtc taatggggga 1440
ggagggtaga agatgtagg tgatggctgg gtgtgtggca ctgcctgta gtcccagcta 1500
ctcaagaggc tgtggtggga ggattgcttg agcccaggca tttgaggctg cagttagcta 1560

taatcacacc actgcattcc aactgagtga cacagcaaga ctctctctt aaaaaataa 1620
aataaagtaa atgaaaaaaaa taagattcaa gacaggcac agtcggtacc atcaggaagg 1680
ttcaaacat gggctagatc agtagttcta aaacttgact acacatcgga atcacgtagg 1740
gaactttaa agatactaag gtttaggtcc aaactagggt tactgattta actggttgtg 1800
gctgtggcct ggaacaatgg atattaaaa ctctccaggt ggttctacgc agtggctagg 1860
tttgaagacc actgcctaga tgtccaatg actaagaatg tgcgctgggg acaagccaat 1920

tctcttagta gaggctttcc agacagaatt cttattattg agaattgaga attcacatgc 1980

cacacataat ttatcgtttt aaagtgtaca gatcagtggc ttctagcata atcacaaggt 2040

tgtgccaccg tcaccactat ctacttggga agattttctt ccttttttcc tttttttttt 2100

ttttttttga ggcggagcct tgctctgttg cccaggctgg agtgcagtgg cgcaatctca 2160

gctcactgca agctccgctt cccgggttga ccccatctc ctgcctcagc ctctctgagca 2220

gctgggacta caggtaccgg ccaccacgcc cagctaagtt ttttgtattt ttagtagaga 2280

cggggtttca ctgtgttagc aggatgctct cgatctctg acctcgtgat ctgccacct 2340

cgacctcca aagtgtggg attacaggcg tgagccaccg tgcccggacc ctttttcctt 2400

ttttttttt tttaaaggct agtcaagtga aacagtggga gtgaagatga aacaaaaaca 2460

tctataactg gttgtgatca attagttgta aacaccactg cactcagacc agcctaactg 2520

ggaagatttt gaggatagc tgtggtctga tgggttccaa ggcagagggtg acagtaacct 2580

ggaagagggg gactgcttag gcagtggcat cctgggtggga tagggtgagg agatcccaga 2640

gcccacgttt actgcaacc tggggaaatg tcaccagaga aatgggggtg gtgccagaca 2700

atagattgtg ggagctatgg tttccatggt agagtagaag catccacat gtgtgacatt 2760

cagcagatgg ggcgctgtgg gtggcttggg gcactctggt tgtaactgag gcaggcacag 2820

tgtttaggaa gcctgtgcag taatccagac tgaaggagg ggaaagccta gactaagact 2880

atggctgtgg gattgaaata gcgttgaagg agctgacttt gactcccga gatgaaggag 2940

aaagaggaaa tcagaaggga ccaaggatgg tgaagtctt aagagaaact gaggaggaag 3000

agaggatgat gtggtgggag acgtgtagag agtccttga gatctgtcat attgaagggg 3060

actatggtcc cagaggtaca gatgcctaa aacaggctgg aaaaggagct ctggagagag 3120

cttgggtgtg taatgaacca tggggagccg cctcgttggc cctgtgatta cccaggaact 3180

gaatagagag ggggccctgg gagacctcag acacttagag gatataaggg ggtgaaaggg 3240

gggacctggc tttagtgcga agggaggaga aggagattat atagctgaaa cgtctaagag 3300

aatttgtgat ctgagcgttt ctactggggc aagtgtctt gaaaggcaga ggcggctgag 3360

atctggaaac aggtctgcaa atctggtcac tggctctcatt gcagtaacgc tgtgcgcggt 3420

tgaggagtg tattgggaga aaaaccacgc gttgtctgtc ccggaaggaa caagccagtg 3480

agagccggcc tgatgggagg accggcgaaa ggggcttggg gaagcccgcg ctcttggggg 3540

gtgggaatgc ggggatgggg tggtcgcat gcagggaggg cgacagggtc caggtcgtgc 3600

tcataagttt ggagctgtac tctcagctac tcgggctgg tccttgattt tggctgcgct 3660

cgcgcacgct cccccctttc tggccgccag gtccccctt ctaaatttcc ccaggctcct 3720
 aggccgctag aattttctct tctgaacgtg gccccgcct ctccactcat gattggccct 3780
 aagttccggg cctcagtttt cactggataa gcggtcgtg agcggggcgc aggtgactaa 3840
 atttcgacgg ggictttctca cgggtttcat tcagttggcc actgctgagc agctgagaag 3900
 gtggcgacgt aggggccatg gggctggcc gggctctgct gtttctggcc gtgccttcc 3960
 cttttgcacc cccggcagcc gccctgggtg agtggggttc ctggcggctc ccggcggagc 4020
 gggagcggcg gggcgtttcc gggggtccgg gtgggttgcc gcgagcgtg tgcggtcagg 4080

 gcggggctca ggtgtgctgt ctggagtga gggagctgga cgccgctgt tcccgcaca 4140
 cctcagccct gcttcccat ctcccgtctc ttttttttt ttttttttt ttttttttt 4200
 ttttttctt tctgagacgg agtctctgtc gcctaggtg tagtgcagtg gcgcgatctt 4260
 ggctcactgc aagcggccg tcccgggttc acgccattct cctgcctcag cctccctagt 4320
 agctgggact acaggcggcc gccaccacgc ccggctaatt ttttgtgtt ttagtagaga 4380
 tggggtttca ccgtgttagt caggatggtc tcgatctct gacctcgtga tccggccgc 4440
 tcggcctccc aaagtgtgg gattacagge gtgagccacc gcgcccgacc tectgtctcc 4500

 tttcagtctt cctcgggac gcgcatcacc cgcattttct ggtctctct gcaattgctc 4560
 tcctgcctc tectcgtct cctctcaatt ttcggacaaa ccagtcctc tgaggccct 4620
 gggttcccgg gctgctcctg tgaatggcat tgaaggccg ttcagcgcg gccgctgagg 4680
 cagccacttc ccccggtgct gggggcggat ctcaggtccc tgaagtctg tcctctccc 4740
 gagccgatgt gttctcagct cctgggccc agctcctgga gttggggccc tcctttctg 4800
 ggaccgggag gtggtgcttc ttgctgctgt ggggactgtg gggggtcctg actctcaagc 4860
 tgaggggttg gactctgag gctccgggca gaggattctt cctgcgactt ctgtcatccc 4920

 cagctcattc tcccctgc cccgctccg ggggtctct cctctctgc atcccaccc 4980
 tactaatgac caatgatcta aggacaccag attccctct accctctccc tgccatctt 5040
 acggcgcctt gggctctgtt gctctcccag ctccctgcta ccccttctg tgtgtgttc 5100
 tctgatccat ttctagggtg tectetgect tcatccccg ccccggccac tgaaggtccc 5160
 tcctgcctc tttatgggccc tttctgcaa gcagcctca ctccgtgctg ccctatgcc 5220
 tccccattc caaatgtccc tgaactaac tttctggtgc tgccttttgt cgggggggt 5280
 cttectcca tccactccc ctccagacc ccaaggagag cctgatgct aatggcagtt 5340

 gggccttagg cagggcgcag ggcagcgcag atccccctc cctccagtg caggtgctg 5400
 ctctgggccc tgcctcattg tggcccctc cccactctt catctcagc ctaccctct 5460
 tgaggacccc acctccagc ccacaggtgc tggaccatc ctccctggtc cctccgccc 5520

tctccacctt gggaccttgt gctgctccta tctcttgccc agctgcctgg ggccctcagc 5580
 aagttctcat ctttcagtgg gaaagtggga gtgctggagc atatgacagt gctgagaatc 5640
 tttcccaagc cccaccctcc cccagagcac cctcccctcc tgtcctcacc ctaccecaag 5700
 ttctcccaca gtcactcctg ccccatgctc atgccgcctt ccagttcttg ctctgcccac 5760

 ctcccctccc caaccagac ctaaacagg ctgttgggcc agctgttctt tgaccttctt 5820
 tcttttcttt tggttccttg accccagtgg gctctcactc cccacaccgc atatctaaaa 5880
 tctgttttgc ctgctcttgg ggtgccactg ctcccctcc agcattactc cttttggcag 5940
 gtccttctc aggctgagaa tctcccctc taccttggtt ttctctctct ggccagcacc 6000
 cccaccctt gcittgtttt taatttttaa cttttgtttg ggtacgtagt agatatgtat 6060
 gtatatattt atggggtaca tgggatattt tgacacaggc ctacaatatg tcataatcac 6120
 atcagggtaa atgggttacc taccacaaca agcatttacc ctttctttgt gctacaaaca 6180

 atcccattat gctctttcag ttatttttaa atgtacaata aattattggt ggctgtactc 6240
 acctgctgt gctatctact agatcttatt cattctaact atatttttgt acccattaac 6300
 catccgact ccccactcc ccaactacct tctcagctc tggtagtctg cattctattg 6360
 tctctcccca tgaggtccat tgttttaatt tttggctgcc acaataagt gagaacatgc 6420
 gaagtttgtc tctctgggcc tggggcttat ttcactcac atgatgacct ccagttcttt 6480
 gcaaatgaca tgatggctga atagtactc acatacacgt gtgcaccaca ttttctttct 6540
 ccattcgtct gttgatggac acttaggtcg cttgcagatc ttggctattt tgaatagtgc 6600

 tgcaataaac atggaaaagt agatagctct ttaataacc gatttctttt cttttgggta 6660
 tatgcctaac agtgggagtg ctggagcata tgacagctct attatatttt tagtttttgg 6720
 aagaacctcc acattatttc ccacagtggf tatactagtt tacgttccca ccaacagtgt 6780
 acaagggttc tcttttgcta catctcgc aggattctt attgcctgtc ttctggataa 6840
 aagccagttt atctggggtg ggatgatac tcgtaggagt tttgatttgc cttcatctga 6900
 tgacgaatga tgttgagcac cttttgatat acctgtttgc catttgtatg tcttcttttg 6960
 agaaatgact attcagatct tttgetcatt ttaagtggg attattagat attttctca 7020

 tagagtgtt tgagatcctt atatgttttg gttactaatc ctttgtcaga tgaatagttt 7080
 gaaaatattt tctcccattc ttggatggtc tcttactttt gtttattgtt tectttgctg 7140
 tgcagaagct ttttaacttg atatgatccc atttatgcat ttttactttg gttgcctctg 7200
 cttgtggggt attacttaaa aaatctttgc cagtccaata tcttagagag tttcccctat 7260
 gttttctttc atagtttca tagtttgagg tcatagattt acatctttaa tectttttga 7320
 ttggattttt atatgtggtg agagataggg tccagtttca ttcttctgca taaggatatac 7380

tagtttcccc agcaccattt attgaagaga ctctcctttg ccctgtatgt gttctttgta 7440

actttgttag aaataacttc actgtagata tatggatttg tttctgggtt ctctattctg 7500

tttcattggt ccgtgtgtct gtttttatgc cactaccgtg ctgttttgat tactctagct 7560

ctgtagtata atttgaagtc agataatgtg attccgctag ttttgttctt ttgctcagg 7620

gtagctttat ctattctggg ttttttgtga ttccatatac attttaggat tgtttttcta 7680

tttctgtgaa gaatgtcatt ggtgttttga tagcaattgc attgaatttg tagattgctt 7740

tgggtaggat ggatatttta acaaaattga ttcttccggc tgggcacggg ggctcactcc 7800

tgtaatccca gcactttggg aggccgagtc aggtggatca cttgagatca ggagtccaag 7860

accagcctga tcaacatggg gaaaccccg cctactaaa aatacaaaat tagccaggcg 7920

tgggtgcata tgctgtaat ccagctact caggaaagct gaggcaggag aatcgcttga 7980

accaggagg cagaggttgt ggtgagctga gattgcacca ttgactcca gcctgggcaa 8040

caggagcaaa acitccatctc agaaaataaa aataaacatt gattcttcca gtccgtgaac 8100

atggaatgcc ttttccattt tttgtgtcct ctcaatggt ttgcatcagt gctttatagt 8160

ttttattgga gagatcttcc acttcttcag ttaagtctat tccataggtat tttattttat 8220

ttgtagctaa tgaaaatggg attcgtttct tgatttcttt ttcagattat ttgctgttag 8280

cacatagaag tgctattgtt ttttgcattg tgattttgta tctgcaact ttactgaatt 8340

tgttcttcag ttctaattgt ttttgggtgg agtctttagg ttttccaaat atcagaccac 8400

atgatgtgca aacaaggata atttgacttc ttcttttcca attttgatgc cctttatttc 8460

cttctcctgt cagattgtct tagctaggac ttgcagtatt gtgttgcata actgtagtga 8520

aagtagtcat ccttgtcttg ttccagatct taaagaaaag gctttcagtt ttccccatt 8580

cagtatgtta ctagctgtga gttgtcatal atggcttttg ttatattgag gtctgttctt 8640

tgtatactca gtttttttag agtttttctc atgaagggat gttaaactta tcaaatgctt 8700

tttcagtatc aattgaaatg gtgatatggc ttttgcctt tattctgttg atacgatgta 8760

ttacattgat tgatttgtgt atgcatacct ggaatacatt ccacttggtc atgaagaatg 8820

atctttttaa tatactgttg aatgtgggtt gctagtattt cattgatgat atttgcctca 8880

atgttcatca gggatatagg cctgtagttt tctttttttg atgtgtcttt gcctgatttt 8940

gatatcagga tattctctggc tttgtaaaat gagtttggaa gtattccctc ctctctgtt 9000

tttcagaaca atttgaatag gactgatatt tcttgttctt taaacgttta attgtggtaa 9060

attatacatt acatacattt tactgtttta accgctttta agtgtatact cgggtgcatt 9120

agatacattc acatTTTTgt gcaacccaaa actctgtacc cattaatcag taactcccca 9180
 ttctcccta cctctggccc ctggaacca tcattctact tttgtttct atgaattga 9240
 ccaactctagg tacctcattt aagtagaatc gtgtaatgtt tgtctttttg attctggctt 9300
 atttcactta taatatttcg aggttcaccc aggttgtagt atgggtcaga ttttcattcc 9360
 ttttaatgat gaataaact cattatatgt atgtaccaca tcttggttat ccattcctca 9420
 gacaatggac acttgggtta cttctacctt ttggatattg gcaaatattt catttctctt 9480
 gggatatatat ttatttcttt tgagtatttc ttttgggtat atatccagaa atagaattgt 9540

 tggatcatac ggtatttcat ttttaattt ttagaggaat caccatagtg ttttcattg 9600
 caggcgtgcc attttgattt tctagaagca gtatacaggg gcttcagttt ctctacctcc 9660
 ttgccaact tgctgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gataatagcc 9720
 accctgattg gtttgaagtg gtatctcatt gtggtttggg tttgcatttt cctaatgagt 9780
 actgatattg agcatctttt catgtgttta ttgatcattt gtatattttc tttgaagaat 9840
 tggccattga agtcttgccc attttctcc cccacatagc ttctcatggc tattttgccc 9900
 atttttgagt gggttgactg ttttgttgtt tttgtcaaac ttttttgcatttctggaaa 9960

 ctaatctctc tcttttctt ttttttttt ttttttttt tgagatggag tcttgctctg 10020
 ttgcccagge tggagtgcag tggcagatc tcagctcact gcaagctccg cccgctagct 10080
 tcatgccatt ctcccgcctc agcctcccga gtagctggga ctacagggc cgcceaccac 10140
 acccgctaa ttttttgat ttttagtaga gatagggttt caccatgtta gccaggatgg 10200
 tctcaatctc ctgacctggt gatacaccg cctcggcctc ccaaagtgt ggaactacag 10260
 gcttgagcca ccacgcctgg ccttctggaa actaatctct tatcagatat atgacttgca 10320
 atatttattt catttcaggg gttgattgct ttctcactct gatttgccc tttgatgcac 10380

 agatattttg aatttttcat gagtccagtt tgcagttct ttctattcta tetgtgcttt 10440
 ggcgtcatal ccatgaaagc actgtcaaac cctatgtcat gaacattata ccaatgttt 10500
 ttttctaaga tatttttatg ttttagttct tgagtttaga gtttaggtct ttgattcatt 10560
 ttgagttaat ttttgatat agtacaatt aagggtccaa ttttatatta tttgaacatc 10620
 cagttcccc agcactattt gctgaaaaga tggacttact ctttgagacc ctgtcacctg 10680
 cccacccag tggacactag ctggccatc caattgctgt cctggggcct tgtcatgcta 10740
 ctcttccact ttggacccaa gcccacatca ttgctccct ctgggatact gaccccacta 10800

 taaacttca tggggctaca accttctac ccttgtgcc tcatgaccac cccctcctt 10860
 gtccccacca tgccatgat gagtcttttc tcaaggcagc tcgcttggcc tecatctcac 10920
 cctcacctgt gcaccacagc cacactggac atgggtccct ctgagcctga gtcccttccc 10980

attcccactg tcccctctgg caagacctic cttccaacac tgccttcacg ctccctccctt 11040
 gccccctgcag ggcagcctct ccccttggcc cctattccct tagggggcctt gtggccaccc 11100
 agtcctggca cctgacctac aagtttgcca tcttcattcc cccttcttct gttcatcagc 11160
 cccctcctct atcctccac cctcacagt ttccttgtat atgaaatctt cgttcttgtc 11220

 cttttgcca tgcgcatttc ctgctcctc agggaggtcg ggacagcaga cctgtgtgtt 11280
 aaacatcaat gtgaagtat tccaggaag aagtttcacc tgtgatttcc tettecccag 11340
 agccccacag tcttcgttac aacctatgg tctgttcca ggatggatct gtgcagtcag 11400
 ggtttctcgc tgaggacat ctggatgtc agcccttct cgcctatgac aggcagaaac 11460
 gcagggcaaa gccccagga cagtgggcag aaaatgtcct gggagctaag acctgggaca 11520
 cagagaccga ggacttgaca gagaatggc aagacctcag gaggacctg actcatatca 11580
 aggaccagaa aggaggtgag agtcggcagg ggcaagagta atgggaggcc ttctccagga 11640

 aagttggaga cagagagcag ggacctgtct ctccccctg gatctggctg ggggtgggga 11700
 tgaggaatag ggtcaggag gctcagcagg gtggtgagcc ggaactcagc ccacacaggg 11760
 aggcatggag gagggccagg gagggtcgc tctgggctg agttcctcac ttgggtgaa 11820
 aggtgatggg ttcgggaatg gagaagtac tctgggtgg gggcaggctt gcattcctc 11880
 caggagatta ggtctgtga gatccatgaa gacagcagca ccagggctc ccggcatttc 11940
 tactacgatg gggagctctt cctctcccaa aacctggaga ctaagaatc gacagtgcc 12000
 cagtcctcca gagctcagac cttggctatg aacgtcaca atttctgaa ggaagatgcc 12060

 atgaagacca agacacacta tgcgctatg caggcagact gcctgcagaa actacagcga 12120
 tatctgaaat ccgggtggc catcaggaga acaggtaccg accctggcca ggggctctac 12180
 tgttcccga atctctag agttgectc cctcccagct ctgtccggg aaacctccc 12240
 tgtctatgg atgcaggct ttcctgttg catattgtt cctgatttgc ctctctgtt 12300
 agagccattg gataaagaca gtgggtctgg gactgaactg tccagtgtt taatctggga 12360
 aagcagtgg ccctctgaca gaagcctgag cctggtgtg gagttaggca ggagaggaag 12420
 ccctcagggc cagggtgcc ccctctgect cccggcctgc ccatcccga gagttcctc 12480

 ctggcccat gaccaggag tccaccttg acatcccct cctcagcatc aatgtgggga 12540
 tcccagacc tgaggccaca gteccaagc ccatcctct gctagcctgg aggaattagg 12600
 ccccagggtg aggacagact tacagaaggt ccggtatctg tgaggattc agccagagtg 12660
 agaacagtgg agaggagcag ccctgttccc tgcattccc ttagaggga gcaggcttc 12720
 actggetctg cctttcttc tccagtgecc cccatggtga atgtcacctg cagcgaggtc 12780
 tcagaggga acatcacctg gacatgcagg gcttcagct tctatccccg gaatatcaca 12840

ctgacctggc gtcaggatgg ggtatctttg agccacaaca cccagcagtg gggggatgtc 12900

ctgcctgatg ggaatggaac ctaccagacc tgggtggcca ccaggattcg ccaaggagag 12960

gagcagaggt tcacctgcta catggaacac agcgggaatc acggcactca cectgtgccc 13020

tctggtgagc ctggggtgac cctggagagg gtcaggccag ggtaggaaca gcaaggacgg 13080

ctgtggtctt ctgcccagt tataacaagt cccctttttt cagggaaggc gctggtgctt 13140

cagagtcaac ggacagactt tccatatgtt tctgctgcta tgccatgttt tgttattatt 13200

attattctct gtgtcccttg ttgcaagaag aaaacatcag cggcagaggg tccaggtgag 13260

aaaaggggac agtttctgga gatgggaaag ctcccttcta ggcagtaggg tctcctcatt 13320

gctcctgccc agacaagacg taggtgacaa ggctgctggg acaggggatg gaagctgggg 13380

tatttgggag gggaatggga gctgcatctc catctacacc cataagtgct tccaagcca 13440

gggctggggc aaggccttcg aatatccagc tgtggcctcc tctgctgca agtgaggagt 13500

gggcagcagg gagggctgtg gcacctgtc tgtcccac ccagcctctc tgtctctcgg 13560

gctcactagg gtgcgtccag gtggggtgag ttgggaatca cgtgctgatt gctgagggcc 13620

tggatgatca tgggtgcaga gggaggaaat agtaaagggtg gctgtgatct ggggagggcc 13680

agaaactgga gaggaatcca aggagaggcg atgccaccc gtgtgcctcc tccaggaggc 13740

actttccagg ttcccactac ctggcctccc tgagtttctt tgcagatgac acagatgaat 13800

agataagcag atgtccctgg gccatttgag gagcggggcc cagcccctca tcagggcaga 13860

tgtggtccct gttttcatcc tacctccagc gtgttttctt ctgcagtccc tgagggacac 13920

agtccccagg cgccatctct ttgaggcttt gttctgtgct ctgtggcctt accttgcct 13980

ccctgagcca atttcccttt ctcaagggtg tcaactgctg gtaagtttgg agtaagggac 14040

agtcagaage atttcccca cagtcagggt gtttgatggg agatgaaaag agacagcaga 14100

agttttgtgt ttctgcaaaa acagaggcag tgcaggggac agtgagaggc tggggtgtcc 14160

aggagacctg agtctggcgg taggggcgct ggtttctcat ccttgaacct agttgcactg 14220

tcagtggccc cctcatgect gacagatgg gaaggttcgt cccctgcct gcagcaagag 14280

ggccccatcc aggaggcacc cacagcaggg gcagtgagg tctgtggtca ctctgctct 14340

cacctgcggc gtctcccgtg gagggattgt cacttctggt tccctgtggg caggaatggt 14400

ttctctgtag gtcactgggg ttttggccag gaaaagggta tgaaattcat gtgccagttt 14460

ctcaaaattc ctgctttcaa tgttgatgic caataaagat gttcgttaatt tcagctctat 14520

aatcttaata ggatttcctc taatactgct gttgtaaagc atattaaata aaacaggaac 14580

tcaaatttgg agccccctct ccagaagggt ctgtgtggag atggtggctg tggcagcggc 14640
 agttcccagg tgcagagggg gggcagaggc agcctcaggc taaggggtct ccctactcc 14700
 acgtggagaa aagtcttgt aggttgcaag ggcagtggcc tgggtggaat ccctgctagg 14760
 gacagagcag gaaggcctca cagcctcacc aagcagcagc cctggggtga agtaagtgga 14820
 ccaggagtaa gtggaccagg caggagcagt agtgactcaa cagcaggtca caggcctagg 14880
 tgggtgctga aggtcatggg aggccaggcc tcctcgagca aggtgggggg tcccagggtc 14940
 aggtcagggt cagatcctgt ggcagccacg tctttccatg ctgggcctgc tgggcccccc 15000

aggcttctg atggggtccc cagttaggag ctgcctgctc agggctggga ggggaggagt 15060
 gctgagctgc agatagaggg cagggccac agtgggcagg gcctgccctg gtgtgcagg 15120
 gcctctgcag gagagaaggg cctggggact gagagcaagg gtcaggcct ctctttgggg 15180
 aggcctca ctgtaacagg actggtcagg cctgagagga gggcactggg ttcctcttg 15240
 ggtcttctc ttttgtctg gggcccttc actccctgca cggtagtgg tgggcacagg 15300
 acaggggctg atgttgatgg agtgatggga gagaactgac aggggctggg aaaagcaagg 15360
 agggaggaag aaaaaagtgg gggcctcatc ttctctcaga gaaagggcga atctgat 15420

ggggcaactg aagagagaaa agtccttagg gaataaacac aacctgcac ccagtggagc 15480
 atttaccctg tccctcttc tccagagctt gtgagcctgc aggtcctgga tcaacacca 15540
 gttgggacag gagaccacag ggatgcagca cagctgggat ttcagcctct gatgtcagct 15600
 actgggtcca ctggttccac tgagggcacc tagactctac agccaggcgg ccaggattca 15660
 actccctgcc tggatctcac cagcacttc cctctgttc ctgacctatg aaacagagaa 15720
 aataacatca cttatttatt gttgttggat gctgcaaagt gttagtaggt atgaggtgtt 15780
 tgctgctctg ccacgtagag agccagcaaa gggatcatga ccaactcaac attccattgg 15840

aggctatatg atcaaacagc aaattgttta tcatgaatgc aggatgtggg caaactcacg 15900
 actgctcctg ccaacagaag gtttctgag ggcattcact ccatggtgct cattggagtt 15960
 atctactggg tcatctagag cctattgttt gaggaatgca gctttacaag cctactctgg 16020
 acccagcage tgactccttc tccacccct ctctttgcta tctctatac caataaatac 16080
 gaagggtgt ggaagatcag agcccttgtt cacgagaagc aagaagcccc ctgaccctt 16140
 gtccaata tactctttt tctttctctt tattcccag ttcgcccctt gttcagtcca 16200
 atacagggtt gtggggcct taacagtgcc atattaattg gtatcattat ttctgttgtt 16260

tttgttttg ttttgtttt tgttttgag acagagtctc actctgtcac ccagctgca 16320
 gttcactggt gtgactcag ctcactgcaa cctctgctc ccaggttcaa gcaactctcg 16380
 tacctcagac tcccgaatag ctgggattac agacaggcac caccacacc agctaatttt 16440

tgtatTTTT gtagagacgg ggtttcgcca agttgaccag cccagtttca aactcctgac 16500
 ctcaggtgat ctgcctgctt tggcatcca aagtgtctggg attacaagaa tgagccaccg 16560
 tgcttggcct attttattat attgtaatat attttattat attagccacc atgcctgtcc 16620
 tattttctta tgttttaata tattttaata tattacatgt gcagtaatta gattatcatg 16680

 ggtgaacttt atgagtgagt atcttgggtga tgactcctcc tgaccagccc aggaccagct 16740
 ttcttgtcac cttgaggctc cctcgccccg tcacaccgtt atgcattact ctgtgtctac 16800
 tattatgtgt gcataattta taccgtaaat gtttactctt taaataga 16848

 <210> 33
 <211> 2426
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 33

 gaatTTTgtg agcgaccgcg ctgggccgtt tctctttctt ttccggacc tgcagtggcg 60
 cctaaagtct gcgaggagga agtcgcctct gtgctcgtga gtccagggat ctaagagccc 120
 cacagtcctc gttacaacct catggtgctg tcccaggatg gatctgtgca gtcagggttt 180

 ctgctgagg gacatctgga tggtcagccc ttcttgcct atgacaggca gaaacgcagg 240
 gcaaagcccc agggacagtg ggcagaaaat gtcttgggag ctaagacctg ggacacagag 300
 accgaggact tgacagagaa tgggcaagac ctgaggagga ccctgactca tatcaaggac 360
 cagaaaggag gcttgcattc cctccaggag attaggtct gtgagatcca tgaagacagc 420
 agcaccaggg gctccccgca tttctactac gatggggagc tcttctctc ccaaaacctg 480
 gagactcaag aatgcacagt gccccagtcc tccagagctc agaccttggc tatgaacgtc 540
 acaaatttct ggaaggaaga tgccatgaag accaagacac actatcgcgc tatgcaggca 600

 gactgcctgc agaaactaca gcgatatctg aaatccgggg tggccatcag gagaacagtg 660
 cccccatgg tgaatgtcac ctgcagcgag gtctcagagg gcaacatcac cgtgacatgc 720
 agggcttcca gcttctatcc ccggaatata aactgacct ggctcagga tggggtatct 780
 ttgagccaca acaccagca gtggggggat gtcttgcctg atgggaatgg aacctaccag 840
 acctgggtgg ccaccaggat tcgccaagga gaggagcaga ggttcacctg ctacatggaa 900
 cacagcggga atcacggcac tcacctgtg ccctctggga aggcgctggt gcttcagagt 960
 caacggacag actttccata tgtttctgct gctatgcat gttttgttat tattattatt 1020

 ctctgtgtcc cttgttgcaa gaagaaaaca tcagcggcag aggggtccaga gcttgtgagc 1080
 ctgcaggtcc tggatcaaca cccagttggg acaggagacc acagggatgc agcacagctg 1140

ggatttcagc ctctgatgtc agctactggg tccactgggt cccactgaggg cacctagact 1200
 ctacagccag gggccagga ttcaactccc tgcttgatc tcaccagcac tttccctctg 1260
 tttcctgacc tatgaaacag agaaaaaac atcacttatt tattgttgtt ggatgctgca 1320
 aagtgttagt aggtatgagg tgtttgctgc tctgccacgt agagagccag caaagggatc 1380
 atgaccaact caacattcca ttggaggcta tatgatcaaa cagcaaattg tttatcatga 1440

atgcaggatg tgggcaaaact cagcactgct cctgccaaca gaaggtttgc tgaggcatt 1500
 cactccatgg tgctcattgg agttatctac tgggtcatct agagcctatt gtttgaggaa 1560
 tgcagtctta caagcctact ctggaccag cagctgactc cttcttccac ccctcttctt 1620
 gctatctcct ataccaataa atacgaaggg ctgtggaaga tcagagccct tgttcacgag 1680
 aagcaagaag cccctgacc ccttgttcca aatatactct tttgtcttcc tctttattcc 1740
 cagttcgcc ctttgttcc tccaatacag ggttgtgggg cccttaacag tgccatatta 1800
 attggtatca ttatttctgt tgtttttgtt tttgtttttg tttttgtttt tgagacagag 1860

tctcactctg tcaccagggc tgcagttcac tgggtgatc tcagctcact gcaacctctg 1920
 cctcccaggc tcaagcactt cctgtacctc agactcccga atagctggga ttacagacag 1980
 gcaccaccac acccagctaa tttttgtatt tttttagag acgggggttc gccaaagtga 2040
 ccagcccagt ttcaactcc tgacctcagg tgatctgctt gccttggcat cccaaagtgc 2100
 tgggattaca agaatgagcc accgtgctg gcctatttta ttatattgta atatatatta 2160
 ttatattagc caccatgctt gtccattttt cttatgtttt aatatatttt aatatattac 2220
 atgtgcagta attagattat catgggtgaa ctttatgagt gagtatcttg gtgatgactc 2280

ctcctgacca gcccaggacc agctttcttg tcacctgag gtcccctcgc cccgtcacac 2340
 cgttatgcat tactctgtgt ctactattat gtgtgcataa tttataccgt aaatgtttac 2400
 tctttaaata gaaaaaaaa aaaaaa 2426

<210> 34

<211> 351

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Val Leu Ser Gln Asp Gly Ser Val Gln Ser Gly Phe Leu Ala Glu
 1 5 10 15
 Gly His Leu Asp Gly Gln Pro Phe Leu Arg Tyr Asp Arg Gln Lys Arg
 20 25 30

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

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

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

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

gaggtgcttc gttgagattc tttgggtgic gttggcccta gtgttcctgc ttcccatgcc 180
 ctcatgatgcc tgtgatgagc caccgaagt tgaagcatg cggccccaat tttgaatac 240
 cacttacaga cctggagacc gtgtagagta tgaatgtcgc cccgggttcc agcccatggt 300
 tcctgcgctt cccacctttt ccgtctgtca ggacgataat acgtggtcac ccctccagga 360
 ggcttgtcga cgaaaagcct gttcgaatct accagaccg ttaaatggcc aagttagcta 420

 cccaaatggg gatatgctgt ttggttcaaa ggctcagttt acctgtaaca ctggttttta 480
 cataattgga gccgagactg tgtattgtca ggtttctggg aatgttatgg cctggagtga 540
 gccctcccc ctatgtgaga agattttgtg taaaccacct ggcgaaatc caaatggaaa 600
 atacaccaat agccataagg atgtatttga atacaatgaa gtagtaactt acagttgtct 660
 ttcttcaact ggaccgatg aattttcact tgttgagag agcagccttt tttgtattgg 720
 gaaggacgag tggagttag acccccctga gtgtaaagt gtcaaatgtc catatccagt 780
 agtcccaaat ggagaaattg tatcaggatt tggatcaaaa ttttactaca aagcagaggt 840

 tgtattttaa tgcaatgctg gttttaccct tcatggcaga gacacaattg tctgcggtgc 900
 aaacagcagc tgggagcctg agatgcccga atgtatcaaa gattccaagc ctactgatec 960
 acctgaacc ccaggaccaa gccatccagg acctcccagt cccagtgatg catcaccacc 1020
 taaagatgct gagagtttag atggaggaat catcgctgca attgttgtgg gcgtcttagc 1080
 tgccattgca gtaattgctg gtgggtgata cttttttcat cataaataca acaagaaaag 1140
 gtcgaagtaa aactgatgtg cttaaagtaa aagtgtctga gaggacgtgg aatccagccc 1200
 ctccctctc ctgtgctgct gcctgggtcc cgttttgcac gtcactgactg tgtgcttcca 1260

 aaaaatgcct ttigtctgta tttttttgcc taaacgcatg atttgtctc tacttgaatt 1320
 aatcatcac tgaatccagc c 1341

 <210> 38
 <211> 1546
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <400> 38
 cggcacgaga tttcgtctta atcgcggagg tcgagagtc cgggagccgc tcggggtccc 60
 cgttcccgcg cgcatgagt cccctgccgc ggagcgcgcc cgcggtgagg cgcctaattg 120
 gcggacagac gccgccgccc ctgctgctgc tgctgctgct gctgtgtatc ccggctgcgc 180
 aggtgactg cagccttcca cccgatgtac ctaatgccc accagatttg cgaggtcttg 240

 caagttttcc tgaacaaacc acaataacat acaaatgtaa caaggcttt gcaaaagttc 300

ctggcatggc agactcagtg ctctgtctta atgataaatg gtcagaagtt gcagaatfff 360
 gtaatcgtag ctgtgatggt ccaaccaggc tacatfffgc atctcttaa aagtcttaca 420
 gcaaacagaa ttatfffcca gagggfffca cegtggaata tgagtccgt aagggtata 480
 aaaggatct tactctatca gaaaaactaa ctgacctca gaatfffacg tggfccaaac 540
 ctgatgaatt ttgcaaaaa aaacaatgtc cgactcctgg agaactaaaa aatggctatg 600
 tcaatataac aactgacttg ttatffggcg catccatctt tttctcatgt aacgcagggt 660

acagactagt tggfgcaact tctagtact gffffgcat agcaaatgat gttgagtgga 720
 gtgatccatt gccagaatgc caagaatff ctccaactgt caaagccata ccagctgttg 780
 agaaacccat cacagtaaat tffccagcaa caaagtatcc agctatffcc agggccacaa 840
 cgagffffca ttcaagtaca tctaaaaatc gaggaaccc tctctcagc atgagaatca 900
 tgtcgtctgg taccatgcta cttatffcag gaggtgtgc tgttattata ataattgttg 960
 ccctaattct agccaaaggf tctggcact atggaaaaatc aggctcttac cacactcatg 1020
 agaacaacaa agccgttaat gttgcattff ataattacc tgcactggc gatgccgcag 1080

atgtaagacc tggtaattaa caaaaggacg gtgcatgtgt aacctgaca gffffgctta 1140
 tggfgctagt aaccattggc tagctgactt agccaaagaa gagttaagaa gaaagtgcac 1200
 acaagtacac agaataffff cagfffftca gaactffcag gtggagtgga catagfffft 1260
 ggatagtgtt ctfcgtfftg catgffffca ttgtctctaa ggtacatagg aatgtcacag 1320
 aaccaagag aaacaaatct atcctgaaat tacatcctca acactcctaa gactctgaa 1380
 aatagaacag ctcataagat tgagagcaat tactffcca aaagggtgag aaaatggaga 1440
 gattfgtca tggftagaat ataagaaaa agaaaacaaa aaggfgattt ffccaccaa 1500

atgtgtaatg ttatffffat taataaagga aaaaaaaaa aaaaaa 1546

<210> 39

<211> 773

<212> DNA

<213> Sus scrofa

<400> 39

gaaaagacgc gcaggccggg ccgctctccc gacggggagt agcgctgcag ccggacgcag 60
 ggtgcagtta gaatccatag acggcacga tgggaagcaa aggagggttc atffffgctct 120
 ggctcctgtc catcctggct gttctctgcc acttaggtca cagcctgcag tgctataact 180
 gtatcaacc agctggtagc tgcactacgg ccatgaattg ttcacataat caggatgcct 240
 gtatctctgt tgaagccgtg ccacccaaaa cttactacca gtgtggagg ttcgatgaat 300

gcaatttcga ttcatttcg agaaacctag cggagaagaa gctgaagtac aactgctgcc 360
 ggaaggacct gtgtaacaag agtgatgcca cgatttcac agggaaaacc gctctgctgg 420
 tgatcctgct gctggtagca acctggcact tttgtctcta actgtacacc aggagagttt 480
 ctctcaact tcctctgtct ctctgttctt atttccatg ctgcggtgtt ccaaaggctg 540
 tgtatgctcc agcttcttcc tgttgggaag gactaaacct agcttgagca ctttgatta 600
 gagagagaaa ctttgagcga ctttgaagac caggcctgtt ggagagaga acctgtcaga 660
 ggggaaacgt ttaagagtg aagcacaggt gatttgagcg aggcctatgc gtcttctct 720

gctcttgga ggaccagctt tgcgtaacc attcgataga ttccacaatc ctt 773

<210> 40

<211> 261

<212> DNA

<213> Human herpesvirus 2

<400> 40

tcaaggggcc agcacgcgat cctgccgctc gttcgatcta gcacaccac gggctctgctg 60
 tgtgggattt cgactcgcgg gatccgatcg cacgtccgga ggacacagca gcgggagctc 120
 cgggtcggtc accgcagttc tggccgctc tggctctcc cgttcccttt tatggatctc 180
 cgcgagaca tcgccatag tccggtgtgt gcaccgcgaa gaatccagaa acatgtccgt 240
 cgttttcagg gcccaagaca t 261

<210> 41

<211> 1578

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

agtgtggtac tttgtcttga ggagatgtcc tggactcaca cgaaactta gggctacgga 60
 atgaagttct cactccatt aggtgacagg ttttagaga agccaatcag cgtcgcgcg 120
 gtcttggttc taaagtctc gctcaccac ccggactcat tctcccaga cgccaaggat 180
 ggtggtcatg gcgccccgaa cctcttctt gctgctctcg ggggcctga cctgaccga 240
 gacctgggcg ggtccact ccatgaggta tttcagcgc gccgtgtccc ggccccgceg 300
 cggggagccc cgcttcatcg ccatgggcta cgtggacgac acgcagttcg tgcggttca 360

 cagcgactcg gcgtgtccga ggatggagcc gcgggcgccc tgggtggagc aggaggggcc 420
 ggagtattgg gaagaggaga cacggaacac caaggccac gcacagactg acagaatgaa 480
 cctgcagacc ctgcgcggt actacaacca gagcgaggcc agttctaca cctccagtg 540

gatgattggc tgcgacctgg ggtccgacgg acgcctcctc cgcggtatg aacagtatgc 600
 ctacgatggc aaggattacc tcgacctgaa cgaggacctg cgctcctgga ccgcagcggg 660
 cactgcggct cagatctcca agcgcaagtg tgaggcggcc aatgtggctg aacaaaggag 720
 agcctacctg gagggcacgt gcgtggagtg gctccacaga tacctggaga acgggaagga 780

gatgctgcag cgcgaggacc ccccaagac acacgtgacc caccacctg tctttgacta 840
 tgaggccacc ctgaggtgct gggccctggg cttctacctt gcggagatca tactgacctg 900
 gcagcgggat ggggaggacc agaccagga cgtggagctc gtggagacca gcctgcagg 960
 ggatggaacc ttccagaagt gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata 1020
 cacgtgcat gtgcagcatg aggggctgcc ggagccctc atgctgagat ggaagcagtc 1080
 ttccctgcc accatccca tcatgggtat cgttgctggc ctggttgtcc ttgcagctgt 1140
 agtcactgga gctgcggtcg ctgctgtgct gtggagaaag aagagctcag attgaaaagg 1200

agggagctac ttcaggctg caatgtgaaa cagctgcctt gtgtgggact gagtggcaag 1260
 tccctttgtg acttcaagaa cctgactcc tctttgtgca gagaccagcc caccctgtg 1320
 cccaccatga cctcttctt catgetgaac tgcattctt ccccaatcac ctttctgtt 1380
 ccagaaaagg ggctgggatg tctccgtctc tgtctcaaat ttgtggtcca ctgagctata 1440
 acttacttct gtattaaat tagaatctga gtataaattt actttttcaa attatttcca 1500
 agagagattg atgggttaat taaaggagaa gattcctgaa atttgagaga caaaataaat 1560
 ggaagacatg agaacttt 1578

<210> 42

<211> 2679

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

gcagactcag ttctcattcc caatgggtgt cgggtttcta gagaagccaa tcagcgtcgc 60
 cacgactccc gactataaag tcccateccg gactcaagaa gttctcagga ctgagagct 120
 gggatcatgg tagatggaac cctcctttta ctctctcgg aggccctggc cttaccag 180
 acctggggcg gctcccactc cttgaagtat ttccacactt ccgtgtccc gcccggccgc 240
 ggggagcccc gcttcatctc tgtgggctac gtggacgaca cccagttcgt gcgcttcgac 300
 aacgacgccg cgagtcgag gatggtgccg cgggcgccgt ggatggagca ggaggggtca 360

gagtattggg accgggagac acggagcgc agggacaccg cacagatttt ccgagtgaat 420
 ctgcggacgc tgcgcggtca ctacaatcag agcgaggccg ggtctcacac cctgcagtgg 480

atgcatggct gcgagctggg gcccgacggg cgcttctctc gcgggtatga acagttcgcc 540
 tacgacggca aggattatct caccctgaat gaggacctgc gctcctggac cgcggtggac 600
 acggcggctc agatctccga gcaaaagtca aatgatgcct ctgaggcgga gcaccagaga 660
 gcctacctgg aagacacatg cgtggagtgg ctccacaaat acctggagaa ggggaaggag 720
 acgtgcttc acctggagcc cccaaagaca cacgtgactc accaccccat ctctgacat 780

 gaggccacce tgaggtgctg ggccctgggc ttctaccctg cggagatcac actgacctgg 840
 cagcaggatg gggagggcca taccaggac acggagctcg tggagaccag gcctgcaggg 900
 gatggaacct tccagaagtg ggcagctgtg gtggtgcctt ctggagagga gcagagatac 960
 acgtgccatg tgcagcatga ggggctacc gagcccgtca ccctgagatg gaagccggct 1020
 tcccagcca ccatcccat cgtgggcatc attgctggcc tggttctct tggatctgtg 1080
 gtctctggag ctgtggttc tgcctgtgata tggaggaaga agagctcagg tggaaaagga 1140
 gggagctact ctaaggctga gtggagcgac agtgcccagg ggtctgagtc tcacagcttg 1200

 taaagcctga gacagctgcc ttgtgtgca ctgagatgca cagctgcctt gtgtgcgact 1260
 gagatgcagg atttctcac gcctccccta tgtgtcttag gggactctgg cttctctttt 1320
 tgcaagggcc tctgaatctg tctgtgtccc tgttagcaca atgtaggag gtagagaaac 1380
 agtccacctc tgtgtctacc atgacccct tctcacact gacctgtgtt ctttccctgt 1440
 tctcttttct attaaaaata agaacctggg cagagtgcgg cagctcatgc ctgtaatccc 1500
 agcacttagg gaggccgagg agggcagatc acgaggtcag gagatcgaac ccatcctggc 1560
 taacacggtg aaaccccgtc tctactaaaa aatacaaaaa attagctggg cgcagaggca 1620

 cgggcctgta gtcccagcta ctcaggaggc ggaggcagga gaatggcgtc aacccgggag 1680
 gcggagggtg cagttagcca ggattgtgcg actgcactcc agcctgggtg acagggtgaa 1740
 acgcatctc aaaaaataaa aattgaaaaa taaaaaaga acctggatct caatttaatt 1800
 tttcatattc ttgcaatgaa atggacttga ggaagctaag atcatagcta gaaatacaga 1860
 taattccaca gcacatctct agcaaattha gcctattcct attctctage ctattcctta 1920
 ccacctgtaa tcttgacat atacctgga gttgaatatt gtttcatac tgctgtggtt 1980
 tgaatgttc ctccaact catgttgaga cttaatcct aatgtggcaa tactgaaagg 2040

 tggggccttt gagatgtgat tggatcgtaa ggctgtgcct tcattcatgg gttaatggat 2100
 taatgggtta tcacaggaat gggactggig gctttataag aagaggaaaa gagaactgag 2160
 ctagcatgcc cagcccacag agagcctcca ctagagtgat gctaagtgga aatgtgaggt 2220
 gcagctgcca cagagggccc ccaccaggga aatgtctagt gtctagtgga tccaggccac 2280
 aggagagagt gccttgtgga gcgctgggag caggacctga ccaccaccag gacccagaa 2340

ctgtggagtc agtggcagca tgcagcgccc ccttgggaaa gctttaggca ccagcctgca 2400
 acccattcga gcagccacgt aggtcgcacc cagcaaagcc acaggcacgg ggctacctga 2460

ggccttgggg gcccaatccc tgcctcagtg tgtccgtgag gcagcacacg aagtcaaaag 2520
 agattattct ctcccacag ataccttttc tctcccatga cccitttaaca gcatctgctt 2580
 cattcccctc accttcccag gctgatctga ggtaaacttt gaagtaaaat aaaagctgtg 2640
 tttagcctc attgtatatt caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2679

<210> 43
 <211> 987
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 43

aatataagt gagcgctcgc gctggcgggc attcctgaag ctgacagcat tcgggcccag 60
 atgtctcgt ccgtggcctt agctgtgctc gcgctactct ctctttctgg cctggaggct 120

atccagcgtc ctccaaagat tcaggtttac tcacgtcctc cagcagagaa tggaaaagtc 180
 aatttctga attgctatgt gtctgggttt catccatccg acattgaagt tgacttactg 240
 aagaatggag agagaattga aaaagtgagg cattcagact tgtctttcag caaggactgg 300
 tctttctate tctgtacta cactgaattc acccccactg aaaaagatga gtatgcctgc 360
 cgtgtgaacc atgtgacttt gtcacagccc aagatagtta agtgggatcg agacatgtaa 420
 gcagcatcat ggaggtttga agatgccgca ttggattgg atgaattcca aattctgctt 480
 gcttgctttt taatattgat atgcttatac acttacactt tatgcacaaa atgtagggtt 540

ataataatgt taacatggac atgatcttct ttataattct actttgagtg ctgtctccat 600
 gtttgatgta tctgagcagg ttgctccaca ggtagctcta ggagggctgg caacttagag 660
 gtggggagca gagaattctc ttatccaaca tcaacatctt ggtcagattt gaactcttca 720
 atctcttga ctcaaagctt gttaagatag ttaagcgtgc ataagttaac ttccaattta 780
 catactctgc ttagaatttg ggggaaaatt tagaaatata attgacagga ttattggaaa 840
 tttgttataa tgaatgaaac attttgcctc ataagattca tatttacttc ttatacattt 900
 gataaagtaa ggcattggtg tggttaatct ggtttatttt tgttccaca gttaaataaa 960

tcataaaact tgatgtgta tctctta 987

<210> 44
 <211> 3349
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

```

ggcgcaacgc tgagcagctg ggcgctcccg cgcggcccca gttctgcgca gtttcccag      60
gtccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcagggcatt ccagaaagat gaggatattt      120
gctgtcttta tattcatgac ctactggcat ttgctgaacg cccatacaa caaatcaac      180
caaagaattt tggttgtgga tccagtcacc tetgaacatg aactgacatg tcaggetgag      240
ggctacccca aggccgaagt catctggaca agcagtgacc atcaagtcct gagtggtaag      300

accaccacca ccaattccaa gagagaggag aagcttttca atgtgaccag cacactgaga      360
atcaacacaa caactaatga gattttctac tgcactttta ggagattaga tctgaggaa      420
aaccatacag ctgaattggt catcccagaa ctacctctgg cacatcctcc aatgaaagg      480
actcacttgg taattctggg agccatctta ttatgccttg gtgtagcact gacattcatc      540
ttccgtttaa gaaaaggag aatgatggat gtgaaaaaat gtggcatcca agatacaaac      600
tcaaagaagc aaagtgatac acatttggag gagacgtaat ccagcattgg aacttctgat      660
cttcaagcag ggattctcaa cctgtggttt aggggttcat cggggctgag cgtgacaaga      720

ggaaggaatg ggcccgtggg atgcaggcaa tgtgggactt aaaaggccca agcactgaaa      780
atggaacctg gcgaaagcag aggaggagaa tgaagaaaga tggagtcaa caggagcct      840
ggaggagac ctigatactt tcaaatgcct gaggggctca tcgacgcctg tgacaggag      900
aaaggatact tctgaacaag gagcctcaa gcaaatcatc cattgctcat cctaggaaga      960
cgggttgaga atccctaatt tgagggtcag ttctgcaga agtgcccttt gcctccactc     1020
aatgcctcaa tttgttttct gcatgactga gagtctcagt gttggaacgg gacagtattt     1080
atgtatgagt ttttctatt tattttgagt ctgtgagtc ttcttgtcat gtgagtgtgg     1140

ttgtgaatga tttcttttga agatatattg tagtagatgt tacaattttg tcgcaaact      1200
aaacttgctg cttaatgatt tgctcacatc tagtaaaaca tggagtattt gtaagtgct      1260
tggctctctc tataactaca agtatacatt ggaagcataa agatcaaacc gttggttgca      1320
taggatgtea cttttattta acccattaat actctggttg acctaacttt attctcagac      1380
ctcaagtgtc tgtgcagtat ctgttccatt taaatatcag ctttacaatt atgtgttagc      1440
ctacacacat aatctcattt catcgtgta accaccctgt tgtgataacc actattattt      1500
taccatcgt acagctgagg aagcaaacag attaagtaac ttgcccaaac cagtaaatag      1560

cagacctcag actgccacc actgtccttt tataatacaa tttacagcta tattttactt      1620
taagcaatte ttttattcaa aaaccattta ttaagtgcc ttgcaatc atcgtctgtg      1680
ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag acaaagtacc tgtcctcaag gagctcatag      1740

```

tataatgagg agattaacaa gaaaatgtat tattacaatt tagtccagtg tcatagcata 1800
 aggatgatgc gaggggaaaa cccgagcagt gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg 1860
 gtctgggacg gttggatata cttaaacatc ttaataatca gagtaatfff catttacaaa 1920
 gagaggtcgg tacttaaaat aaccctgaaa aataaacactg gaattccttt tctagcatta 1980

tatttattcc tgatttgcc tggccatata atctaagct tgtttatata gtgtctgga 2040
 ttgtttaaca gtctgtctt ttctatftaa atgccactaa atfttaatt catacctttc 2100
 catgattcaa aattcaaaag atcccatggg agatggttgg aaaatctcca cttcatcctc 2160
 caagccattc aagtttcctt tccagaagca actgctactg cctttcattc atatgttctt 2220
 ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg ttaaaagcac gtatftftaa aatftftftc 2280
 ctaaatagta acacattgta tgtctgctgt gtactttgct atftftatft atftftagtgt 2340
 ttcttatata gcagatggaa tgaatttgaa gttcccaggg ctgaggatcc atgccttctt 2400

tgftttctaag ttatctttcc catagctftt cattatctft catatgatcc agtatatgtt 2460
 aaatatgtcc tacatafaca tttagacaac caccatttgt taagtatttg ctctaggaca 2520
 gagtttggat ttgtttatgt ttgtcfaaaa ggagaccat gggtcttcca ggggtgactg 2580
 agtcaatcta gtctcaaaaa gcaatcttat tattaactct gtatgacaga atcatgtctg 2640
 gaactfttgt tftctgctft ctgtcaagta taaactcac tftgatgctg tacttgcaaa 2700
 atcacatftt cfttctggaa attecggcag tgtacctga ctgctagcta cctgtgcca 2760
 gaaaagcctc attcgttgtg cttgaacct tgaatgccac cagctgtcat cactacacag 2820

ccctcctaag aggttctctg gaggtttcga gattcagatg ccttgggaga tcccagagtt 2880
 tcctftccct ctftggccata ftctgggtgc aatgacaagg agtaccttgg cfttggcaca 2940
 tgtcaaggct gaagaaacag tgtctccaac agagctcctt gtgttatctg ftftgtacatg 3000
 tgcatttfta cagtaattgg tgtgacagtg ftctfttftgt gaattacagg caagaattgt 3060
 ggctgagcaa ggcacatagt ctactcagtc tattcctaag tcctaactcc tccttftggt 3120
 gttgatttft taaggcactt taccctftt ftctcatgft tcatcgtaa tggcataggc 3180
 agagatgata cctaattctg catttftattg tcactfttftg tacttgcatt aatftaataa 3240

aatattctta ftftatfttft tacttgggtac accagcatgt ccattftctt gftftatfttft 3300
 tgtftaataa aatgttccagt ttaacatccc agtggagaaa gfttaaaaaa 3349

<210> 45

<211> 2418

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gcaaacttta agctgaatga acaacttttc ttctcttgaa tatacttaa cgccaaattt 60
 tgagtgcttt ttgtttacc atcctcatat gtcccagcta gaaagaatcc tgggttgag 120
 ctactgcatg ttgattgttt tgtttttcct ttggctgtt cttttgggtg gctactataa 180
 ggaaatctaa cacaaacagc aactgttttt tgttgtttac ttttgcactt ttacttggg 240

 agctgtggca agtcctcata tcaaatacag aacatgatct tctcctgct aatgttgagc 300
 ctggaattgc agcttcacca gatagcagct ttattcacag tgacagtccc taaggaactg 360
 tacataatag agcatggcag caatgtgacc ctggaatgca actttgacac tgggaagtcat 420
 gtgaaccttg gagcaataac agccagtttg caaaagggtg aaaatgatac atccccacac 480
 cgtgaaagag ccactttgct ggaggagcag ctgcccttag ggaaggcctc gttccacata 540
 cctcaagtcc aagtgagga cgaaggacag taccaatgca taatcatcta tggggtcgcc 600
 tgggactaca agtacctgac tctgaaagtc aaagcttctt acaggaaaat aaactctac 660

 atcctaaagg ttccagaac agatgaggta gagctcacct gccaggctac aggttatcct 720
 ctggcagaag tatcctggcc aaacgtcagc gttcctgcca acaccagcca ctccaggacc 780
 cctgaaggcc tctaccaggt caccagtgtt ctgcgctaa agccacccc tggcagaaac 840
 ttcagctgtg tgttctggaa tactcacgtg agggaactta ctttggccag cattgacctt 900
 caaagtcaga tggaaaccag gaccateca acttggetgc ttcacatttt catcccctt 960
 tgcactattg ctttcatttt catagccaca gtgatagccc taagaaaaca actctgtcaa 1020
 aagctgtatt cttcaaaaga cacaacaaa agacctgtca ccacaacaaa gaggggaagtg 1080

 aacagtgcta tctgaacctg tggctttggg agccagggtg acctgatatg acatctaaag 1140
 aagcttctgg actctgaaca agaattcggg ggctgcaga gcttgccatt tgcacttttc 1200
 aaatgccttt ggatgacca gcactttaat ctgaaacctg caacaagact agccaacacc 1260
 tggccatgaa acttgccctt tcactgatct ggactcacct ctggagccta tggctttaag 1320
 caagcactac tgcactttac agaattacc cactggatcc tggaccaca gaattcctt 1380
 aggatcctt ttgctgccag actgaaagca aaaggaatta tttccctca agttttctaa 1440
 gtgatttcca aaagcagagg tgtgtgaaa tttccagtaa cagaacaga tgggttgcca 1500

 atagagttaa tttttatcta tagcttctc tgggtactag aagaggctat tgagactatg 1560
 agctcacaga cagggttcg cacaaactca aatcataatt gacatgtttt atggattact 1620
 ggaatcttga tagcataatg aagtgttct aattaacaga gagcatttaa atataccta 1680
 agtgcacaaa ttgtggagta aagtcatcaa gctctgtttt tgaggcttaa gtcacaaagc 1740
 atttgtttta acctgtaatg gcaccatgtt taatgggtgt ttttttttg aactacatct 1800

ttccctttaa aattattggt ttctttttat ttgtttttac cttagaaatc aattatatac 1860
 agtcaaaaat atttgatatg ctcatatcgtt gtatctgcag caatttcaga taagtagcta 1920

 aaatggccaa agccccaaac taagectect ttctctggccc tcaatatgac tttaaatttg 1980
 acttttcagt gcctcagttt gcacatctgt aatacagcaa tgctaagtag tcaaggcctt 2040
 tgataattgg cactatggaa atcctgcaag atcccactac atatgtgtgg agcagaaggg 2100
 taactcggct acagtaacag cttaattttg ttaaatttgt tctttatact ggagccatga 2160
 agctcagagc attagctgac ccttgaacta ttcaaatggg cacattagct agtataacag 2220
 acttacatag gtgggcctaa agcaagctcc ttaactgagc aaaatttggg gcttatgaga 2280
 atgaaaggtt gtgaaattga ctaacagaca aatcatacat cttagtttct caatttctat 2340

 gtaaatcaga gaatgccttt aaagaataaa actcaattgt tattcttcaa cgttctttat 2400
 atattctact ttgggta 2418

 <210> 46
 <211> 4167
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 46

 agcgggagtc cgcggcgagc gcagcagcag ggccgggtcc tgcgcctcgg gggtcggcgt 60
 ccaggctcgg agcgcggcac ggagacggcg gcagcgtcgg actaggtggc aggccctgca 120
 tcatggaaac tctttctaat gcaagtggta cttttgcat acgcctttta aagatactgt 180
 gtcaagataa cccttcgcac aacgtgttct gttctcctgt gagcatctcc tctgcctgg 240

 ccatgttctt cctaggggca aagggaaca ccgcaacca gatggcccag gcaactgtctt 300
 taaacacaga ggaagacatt catcgggctt tccagtcgct tctcactgaa gtgaacaagg 360
 ctggcacaca gtacctgctg agaacggcca acaggctctt tggagagaaa acttgtcagt 420
 tcctctcaac gttaaggaa tctgtcttc aattctacca tgctgagctg aaggagcttt 480
 cctttatcag agctgcagaa gagtcagga aacacatcaa cacctgggtc tcaaaaaaga 540
 ccgaaggtaa aattgaagag ttgttgccgg gtagctcaat tgatgcagaa accaggctgg 600
 ttcttgtcaa tgccatctac ttcaaaggaa agtggaatga accgtttgac gaaacataca 660

 caagggaaat gccctttaa ataaaccagg aggagcaaag gccagtgcag atgatgtatc 720
 aggaggccac gttaagctc gccacgtgg gcgaggtgcg cgcgcagctg ctggagctgc 780
 cctacgccag gaaggagctg agcctgctgg tctgctgcc tgacgacggc gtggagctca 840
 gcacggtgga aaaaagtctc acttttgaga aactcacagc ctggaccaag ccagactgta 900

tgaaggtac tgaggttgaa gtttccttc caaaatttaa actacaagag gattatgaca 960
 tggaaatctgt gcttcggcat ttgggaattg ttgatgcctt ccaacagggc aaggctgact 1020
 tgtcggcaat gtcagcggag agagacctgt gtctgtccaa gttcgtgcac aagagttttg 1080

tggaggtgaa tgaagaaggc accgaggcag cggcagcgtc gagctgcttt gtagttgcag 1140
 agtgcctgcat ggaatctggc cccaggttct gtgctgacca ccctttcctt ttcttcatca 1200
 ggcacaacag agccaacagc attctgttct gtggcaggtt ctcatcgcca taaagggtgc 1260
 acttaccgtg cactcggcca tttccctctt cctgtgtccc cagatcccca ctacagctcc 1320
 aagaggatgg gcctagaaag ccaagtgcaa agatgagggc agattcttta cctgtctgcc 1380
 ctcatgattt gccagcatga attcatgatg ctccacactc gcttatgcta cttaatcaga 1440
 atcttgagaa aatagacat aatgattccc tgttgtatta aaattgcagt ccaaatccca 1500

taggatggca agcaaagttc ttctagaatt ccacatgcaa tteactctgg cgacctgtg 1560
 ctttctgac actgcaata cattccttaa cccgctgcct cagtggtaat aaatggtgct 1620
 agatattgct actattttat agatttctg gtgcttagcc ttataaaaaa ggttgtaaaa 1680
 tgtacattta tattttatct tttttttttt ttttttctg agacgcagtc tggctctctg 1740
 tcgcccaggc tggagtgcag tggctcgatc tcggctcact gcaagctccg cctcccgggt 1800
 tcacgccatt ctctgcctc agcctcccga gtagctggga ctacaggcgc ccgccaccac 1860
 gcccgctaa ttttttgat ttttagtaga gacggggttt caccgtgtta gccaggatgg 1920

tgtcgatctc ctgacctgt gatccaccg cctcggcctc ccaaagtgt gggattacag 1980
 gcttgagcca ccgcgccgg ctatatttta tcttttatct ttttcttga catttaccaa 2040
 tcaccaagca tgcaccaaac actgcttttag gcaactggga cacaaagggg acagagccat 2100
 cctccttga cacctggtct tcagttctgt gcccaacgta tatagttttg acaatgacca 2160
 ggttggactg tttaatgtct ttcaacttac cacgtaatcc tctttaggg atcacatctt 2220
 tctttatgat attgtattc tctacctca acagtaaaaa ttccattcaa cccttaaagc 2280
 tcaactcaaa ttcttcttgg agaagttttt ctttctccg caaccagatg tacatatttg 2340

aactctcttt gtacttggag ggcacttctt tcgtggtagt tcttttattt ttattaatct 2400
 ctgtatcctt agatagtcct ccaacaacca aaggttggga ctctgtctta catatctggg 2460
 tgccctcat agtcagtaa taagtaagtt gattatatac gagctatgta acttatattt 2520
 tttaatggtt ggatatact gagttttttt ttttaagaat tttttattg aggtaactt 2580
 cacataacat aaaattaact attttaaagt gagaagtca gtgccactta gtattgttaa 2640
 caatgttga taaccaccac ctttatftaa agttccaaaa aaaatgttct cctctaaaag 2700

gaaaccccat cccattaagc agatactctc cattccttcc ttcctccagc ccccagcaac 2760

 caccaatctg ctttctgtct ctatggattt atctattctt gctattttat ataaattgaa 2820
 ttgtatgaga ccttttgtgt ctggetttct tcacttagta caagtttttg agatttattt 2880
 acatagtagc atgtatcaac acttcatttt tatggcctaaa taaaattgta ttatgtgttt 2940
 atagcacaat ttatttatcc actcattcat tgaatggactt tgggttgttt ctgacttttg 3000
 gctattggga atagtgtctg tatgaatgtt tgtgtacctg tatttgtttg aatgcctatt 3060
 ttgcattctc ttgggtatat atctaggagt ggaactgctg ggtcatatgt taattctatg 3120
 ttttagctttt tgaggaacag acaaactgtt ttccacagca gttgaacat tccacattcc 3180

 caccagcaat gtatgagaat tccaatttct gtccacttcc tcaccaacac ttattatfff 3240
 ccttttctt ttttaaaaa aaataagtta tggccatctt agtgggtgtg aagtggatc 3300
 tcattgtgtt ttttatttgc atttctatg taatgagcta gaaactaaag tacaaaactag 3360
 atgggacatc cagtcctttt gatagataat gctgagtaaa aaatgagatg aaagacattt 3420
 gtttgttttt agaacacgag tgacagtttg ttaaaaagct ttagaggagg aatgaaaaca 3480
 aagtgaagta cacttagaaa agggccaagt ggacatcttg gatgtcaagt gcctagttea 3540
 gtatcttttt tttttttttt tttttttttg agacagtgcc tcactctgtc acccaggctg 3600

 gagtgtagtg gcatgatctg ggctcactgc aacctctcc tcttgattc aagcaattct 3660
 cttgcttcag cctcccaagt agctgagact acaagcacc accatcacac ccagctaatt 3720
 ttgtatffff cagtagagac ggggtttcgc cacattggcc gtgttggctc tgaactcctg 3780
 gcctcaagcg atccgcctac ctacgcctcc caaagtgcta ggattacagg cataagccac 3840
 tgagcccagc cctagttcag tatcttttat gtaaattaca aacatctgca acattatgta 3900
 tcatatgcag ataactattg catttctttt attagtggtg aaagtgttct atgcatttat 3960
 tggctcttga atttctcat ctatgaattg tcattcatac acctactttt ctgcttcgtt 4020

 tttacatatg tctttgccta ttaaagatat tatccctctg ttttatattt tctctcattc 4080
 ttgtattgcc ttttaattt tgttatgatg tttcattaat aacagtgtt ttgttttct 4140
 ctataatcaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 4167

 <210> 47
 <211> 5346
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 47

 ggggagcagg cgggggagcg ggcgggaagc agtgggagcg cgcgtgctcg cggccctgca 60

gcctgggcag tgggtcctgc ctgtgacgcg cggcggcggg cggtcctgcc tgtaacggcg 120
gcggcggctg ctgctccaga cacctgcggc ggcggcggcg accccgcggc gggcgcggag 180

atgtggcccc tggtagcggc gctgttgctg ggctcggcgt gctgcggatc agctcagcta 240
ctatthaata aaacaaaatc tgtagaattc acgttttgta atgacactgt cgtcattcca 300
tgctttgta ctaatatgga ggcacaaaac actactgaag tatacgtaaa gtggaaatth 360
aaaggaagag atatthacac ctttgatgga gctctaaaca agtccactgt ccccaactgac 420
tttagtagtg caaaaatga agtctcacia ttactaaaag gagatgcctc tttgaagatg 480
gataagagtg atgctgtctc acacacagga aactacactt gtgaagtaac agaattaacc 540
agagaagggtg aaacgatcat cgagctaaaa tatcgtgttg tttcatggtt tttccaaat 600

gaaaatattc ttattgttat tttcccaatt ttgctatac tcctgttctg gggacagttt 660
ggtattaaaa cacttaata tagatccggg ggtatggatg agaaaacaat tgctttactt 720
gttgctggac tagtgatcac tgtcattgtc attgttggag ccattctttt cgtcccagggt 780
gaatattcat taaagaatgc tactggcctt ggtttaattg tgactttctac agggatatta 840
atattacttc actactatgt gtttagtaca gcgattggat taacctcctt cgtcattgcc 900
atattggtta ttcaggatg agcctatc ctcgctgtgg ttggactgag tctctgtatt 960
gcggcgtgta taccaatgca tggcctcctt ctgattcag gtttgagtat cttagctcta 1020

gcacaattac ttggactagt ttatatgaaa tttgtggcct ccaatcagaa gactatacaa 1080
cctcctagga aagctgtaga ggaaccctt aatgcattca aagaatcaa aggaatgatg 1140
aatgatgaat aactgaagtg aagtgatgga ctccgatttg gagagtagta agacgtgaaa 1200
ggaatacact tggtttaag caccatggcc ttgatgattc actgttgggg agaagaaaca 1260
agaaaagtaa ctggttgca cctatgagac cttacgtga ttgtagtga agtttttatt 1320
caaagcagct gtaatttagt taataaaata attatgatct atgttgtttg cccaattgag 1380
atccagtttt ttgttgttat ttttaataca ttaggggcaa tagtagaatg gacaatttcc 1440

aagaatgatg ctttcaggt cctagggcct ctggcctcta ggtaaccagt ttaaattggt 1500
tcagggtgat aactacttag cactgccctg gtgattacc agagatatct atgaaaacca 1560
gtggcttcca tcaaaccttt gccaaactcag gttcacagca gctttgggca gttatggcag 1620
tatggcatta gctgagaggt gtctgccact tctgggtcaa tggaaataata aattaagtac 1680
aggcaggaat ttggttggga gcatcttgta tgatctccgt atgatgtgat attgatggag 1740
atagtgttcc tcattcttgg gggttgcat tcccacattc ccccttaac aaacagtgta 1800

acaggtcctt cccagattta gggfactttt attgatggat atgttttctt tttattcaca 1860

taacccttg aaacctgtc ttgtctctt gttacttgct tctgctgtac aagatgtage 1920

accttttctc ctctttgaac atggcttagt gacacgtag caccagttgc aggaaggagc 1980

cagacttggt ctacagcac tgtgttcaca cttttcagca aaaatagcta tggttgtaac 2040

atatgtatc ctttctctg atttgaagc aaaaatctac agtgtttctt cacttctttt 2100

ctgatctggg gcatgaaaa agcaagattg aaatttgaac tatgagtctc ctgcatggca 2160

acaaaatgtg tgcaccatc aggccaacag gccagccctt gaatggggat ttattactgt 2220

tgtatctatg ttgcatgata aacattcacc accttctctc tgtagtctg cctcgtactc 2280

cccttccct atgattgaaa agtaaaaa acccacattt cctatcctgg ttagaagaaa 2340

attaatgtc tgacagttg gatgcctgg agtactttta gacttttagc attcgttttt 2400

tacctgtttg tggatgtgtg tttgtatgtg cacacgtatg agataggcac atgcatcttc 2460

tgtatggaca aagggtgggt acctacagga gagcaaagg taattttgtg cttttagtaa 2520

aaacatttaa atacaaagt ctttattggg tggaaattata tttgatgcaa atatttgatc 2580

acttaaaact tttaaaact ctagtaatt tgcaccgctt tttgactgct caccaatacc 2640

ctgtaaaaat acgtaattct tctgtttgt gtaataagat attcatattt gtagttgcat 2700

taataatagt tatttcttag tccatcagat gttcccgtgt gcctctttta tgccaaattg 2760

attgtcatat ttcatgttg gaccaagtag tttgccatg gcaaacctaa atttatgacc 2820

tgctgaggcc tctcagaaaa ctgagcatac tagcaagaca gctcttcttg aaaaaaaaa 2880

tatgtataca caaatatata cgtatatcta tatatacgta tgtatataca cacatgtata 2940

ttcttcttg atigtgtage tgcctaaaat aataacatat atagaggag ctgtattcct 3000

ttatacaaat ctgatggctc ctgcagcact ttttcttct gaaaatattt acattttgct 3060

aacctagttt gttactttaa aaatcagttt tgatgaaagg agggaaaagc agatggactt 3120

gaaaaagatc caagctccta ttagaaaagg tatgaaaatc tttatagtaa aattttttat 3180

aaactaaagt tgtacctttt aatatgtagt aaactctcat ttatttgggg ttctgctctg 3240

gatctcatcc atccatttg tttcttttaa tctgcctgc cttttgagc attcactgcc 3300

ctagacaatg ccaccagaga tagtggggga aatgccagat gaaaccaact ctgctctca 3360

ctagttgtea gcttctctgg ataagtgacc acagaagcag gactctctc gcttgggcat 3420

cattgggcca gttcttctc tttaatcag atttgtaatg gctcccaat tccatcacat 3480

cacatttaa ttgcagacag tgttttgac atcatgtatc tgtttgtcc cataaatgc 3540

tttttactcc ctgatccag tttctgctgt tgactcttcc attcagtttt atttattgtg 3600
 tgttctcaca gtgacacat ttgtcctttt ctgcaacaac ctttccagct acttttgcca 3660
 aattctatth gtcttctcct tcaaaaacatt ctcttttga gttcctcttc atctgtgtag 3720
 ctgctctttt gtctcttaac ttaccattcc tatagtactt tatgcatctc tgcttagttc 3780
 tattagtttt ttggccttgc tcttctcctt gatttttaaaa ttccttctat agctagagct 3840
 tttctttctt tcattctctc ttcttgcagt gttttgcata catcagaagc taggtacata 3900
 agttaaatga ttgagagttg gctgtattta gatttatcac tttttaatag ggtgagcttg 3960

 agagtthtct tcttttctgt tttttttttt tgtttttttt tttttttttt tttttttttt 4020
 ttttgactaa tttcacatgc tctaaaaacc ttcaaagggtg attatthttc tcttggaaac 4080
 tccaggtcca ttctgtttaa atccctaaga atgtcagaat taaaataaca gggtatccc 4140
 gtaattggaa atatthtctt tttcaggatg ctatagtcaa tttagtaagt gaccaccaa 4200
 ttgttatttg cactaacaaa gctcaaaaaca cgataagttt actcctccat ctcagtaata 4260
 aaaattaagc tgtaatcaac cttctagggt tctcttgtct taaaatgggt attcaaaaat 4320
 ggggatctgt ggtgtatgta tggaaacaca tactccttaa tttacctgtt gttggaaact 4380

 ggagaaatga ttgtcgggca accgtttatt ttttattgta ttttatttgg ttgagggtt 4440
 tttttataaa cagttttact tgtgtcatat tttaaaatta ctaactgcca tcacctgtg 4500
 gggctctttg ttaggtcatt ttcagtgact aataggata atccaggtaa ctttgaagag 4560
 atgagcagtg agtgaccagg cagtttttct gccttttagct ttgacagttc ttaattaaga 4620
 tcattgaaga ccagctttct cataaattc tctttttgaa aaaaagaaag catttgtact 4680
 aagctcctct gtaagacaac atcttaaac ttaaaagtgt tgttatcatg actggtgaga 4740
 gaagaaaaca ttttgthttt attaaatgga gcattattta caaaaagcca ttgttgagaa 4800

 ttagatccca catcgtataa atatctatta accattctaa ataaagagaa ctccagtgtt 4860
 gctatgtgca agatcctctc ttggagcttt tttgcatagc aattaaaggt gtgctatttg 4920
 tcagttagcca tttttttgca gtgattttaa gaccaaaagtt gttttacagc tgtgttaccg 4980
 ttaaaggtht ttttttttat atgtattaaa tcaatttate actgtttaaa gctttgaata 5040
 tctgcaatct ttgccaaggt acttttttat ttaaaaaaaa acataacttt gtaaatatta 5100
 ccctgtaata ttatatatac ttaataaaaac atthtaagct atthtgttgg gctatttcta 5160
 ttgctgctac agcagaccac aagcacattt ctgaaaaatt taatttatta atgtattttt 5220

 aagttgctta tattctaggt aacaatgtaa agaagattt aaaatattaa ttatgaattt 5280
 tttgagtata atacccaata agctthtaat tagagcagag ttttaattaa aagthtttaa 5340
 tcagtc 5346

<210> 48

<211> 1835

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

```

tccccattga ataacagcca agttgctttg gtttctatTT ctttgTTaag tcgttccctc      60
tacaaggac ttcctagtgg gtgtgaaagg cagcggTggc cacagaggcg gcggagagat      120
ggccttcagc ggttcccagg ctccctacct gagtccagct gtcccctttt ctgggactat      180

tcaaggaggt ctccaggacg gacttcagat cactgtcaat gggaccgttc tcagctccag      240
tggaaaccagg ttTgctgtga actttcagac TgcttcagT ggaaatgaca ttgccttcca      300
cttcaacct cggtttgaag atggagggtA cTggTgtgc aacacgaggc agaacggaag      360
ctgggggccc gaggagagga agacacacat gcctttccag aaggggatgc cctttgacct      420
ctgcttctcg gtgcagagct cagattTca gTgatggTg aacgggatcc tcttcgtgca      480
gtacttccac cgcgtgccct tccaccgtgt ggacaccatc tccgtcaatg gctctgtgca      540
gctgtcctac atcagcttcc agaacccccg cacagtccct gttcagcctg ccttctccac      600

ggTgccgttc tcccagcctg tctgtttccc acccaggccc agggggcgca gacaaaaacc      660
tcccggcgtg Tggcctgcca acccggctcc cattaccag acagTcatcc acacagTgca      720
gagcgcacct ggacagatgt tctctactcc cgccatcca cctatgatgt acccccacc      780
cgctatccg atgccttTca taccacat tctgggaggg ctgtacccat ccaagtccat      840
cctcctgtca ggcactgtcc TgcccagTgc tcagaggttc cacatcaacc Tgtgctctgg      900
gaaccacatc gccttccacc Tgaacccccg tttTgatgag aatgctgtgg tccgcaacac      960
ccagatcgac aactcctggg ggtctgagga gcgaagtctg ccccgaaaaa Tgcccttctg      1020

ccgtggccag agcttctcag Tgtggatctt gtTgaagct cactgcctca aggtggccgt      1080
ggatggTcag cacctgtttg aatactacca Tgcctgagg aacctgcca ccatcaacag      1140
actggaagtg gggggcgaca tccagctgac ccatgtgcag acataggcgg ctTcctggcc      1200
ctggggccgg gggctgggtg TggggcagT ctgggtcctc tcatcatccc cacttcccag      1260
gcccagcctt tccaacctg cctgggatct gggcttTaat gcagaggcca TgtcctTgtc      1320
Tggtcctgct tctggctaca gccaccctgg aacggagaag gcagctgacg gggattgcct      1380
tctcagccg cagcagcacc Tggggctcca gctgctggaa tctaccatc ccaggaggca      1440

ggcacagcca gggagagggg aggagtgggc agTgaagatg aagccccatg ctcagtcccc      1500
tccatcccc cagcagctc cacccagTc ccaagccacc agctgtctgc tctggTggg      1560

```

agggtggcctc ctcagccct cctctctgac ctttaacctc actctcacct tgcaccgtgc 1620
 accaacctt caccctctt ggaaagcagg cctgatggct tcccactggc ctccaccacc 1680
 tgaccagagt gttctcttca gaggactggc tcctttccca gtgtccttaa aataaagaaa 1740
 tgaaaatgct tgttggcaca ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1835

<210> 49

<211> 363

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 49

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

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

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

Ile Pro Asn Gly Lys Tyr Thr Asn Ser His Lys Asp Val Phe Glu Tyr

180 185 190

Asn Glu Val Val Thr Tyr Ser Cys Leu Ser Ser Thr Gly Pro Asp Glu

195 200 205

Phe Ser Leu Val Gly Glu Ser Ser Leu Phe Cys Ile Gly Lys Asp Glu

210 215 220

Trp Ser Ser Asp Pro Pro Glu Cys Lys Val Val Lys Cys Pro Tyr Pro

225 230 235 240

Val Val Pro Asn Gly Glu Ile Val Ser Gly Phe Gly Ser Lys Phe Tyr

245 250 255

Tyr Lys Ala Glu Val Val Phe Lys Cys Asn Ala Gly Phe Thr Leu His

260 265 270

Gly Arg Asp Thr Ile Val Cys Gly Ala Asn Ser Thr Trp Glu Pro Glu

275 280 285

Met Pro Gln Cys Ile Lys Asp Ser Lys Pro Thr Asp Pro Pro Ala Thr

290 295 300

Pro Gly Pro Ser His Pro Gly Pro Pro Ser Pro Ser Asp Ala Ser Pro

305 310 315 320

Pro Lys Asp Ala Glu Ser Leu Asp Gly Gly Ile Ile Ala Ala Ile Val

325 330 335

Val Gly Val Leu Ala Ala Ile Ala Val Ile Ala Gly Gly Val Tyr Phe

340 345 350

Phe His His Lys Tyr Asn Lys Lys Arg Ser Lys

355 360

<210> 50

<211> 341

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 50

Met Ser Pro Leu Pro Arg Ser Ala Pro Ala Val Arg Arg Leu Met Gly

1 5 10 15

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

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

 130 135 140
 Leu Thr Cys Leu Gln Asn Phe Thr Trp Ser Lys Pro Asp Glu Phe Cys
 145 150 155 160
 Lys Lys Lys Gln Cys Pro Thr Pro Gly Glu Leu Lys Asn Gly His Val
 165 170 175
 Asn Ile Thr Thr Asp Leu Leu Phe Gly Ala Ser Ile Phe Phe Ser Cys
 180 185 190
 Asn Ala Gly Tyr Arg Leu Val Gly Ala Thr Ser Ser Tyr Cys Phe Ala

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

<210> 52

<211> 86

<212> PRT

<213> Human herpesvirus 2

<400> 52

Met Ser Trp Ala Leu Lys Thr Thr Asp Met Phe Leu Asp Ser Ser Arg

1 5 10 15

Cys Thr His Arg Thr Tyr Gly Asp Val Cys Ala Glu Ile His Lys Arg

 20 25 30

Glu Arg Glu Asp Arg Glu Ala Ala Arg Thr Ala Val Thr Asp Pro Glu

 35 40 45

Leu Pro Leu Leu Cys Pro Pro Asp Val Arg Ser Asp Pro Ala Ser Arg

 50 55 60

Asn Pro Thr Gln Gln Thr Arg Gly Cys Ala Arg Ser Asn Glu Arg Gln

65 70 75 80

Asp Arg Val Leu Ala Pro

 85

<210> 53

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

 20 25 30

Ser Ala Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala

 35 40 45

Met Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ser

 50 55 60

Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

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

 Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
 145 150 155 160
 Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val
 165 170 175
 Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
 180 185 190
 His Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Met Leu Gln Arg Ala Asp Pro
 195 200 205

 Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr
 210 215 220
 Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr
 225 230 235 240
 Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu
 245 250 255
 Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
 260 265 270

 Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
 275 280 285
 Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu Arg Trp Lys Gln Ser Ser Leu Pro
 290 295 300
 Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Ala
 305 310 315 320
 Val Val Thr Gly Ala Ala Val Ala Ala Val Leu Trp Arg Lys Lys Ser

325

330

335

Ser Asp

<210> 54

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Val Asp Gly Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Glu Ala Leu Ala Leu

1 5 10 15

Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser

 20 25 30

Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr

 35 40 45

Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro

 50 55 60

Arg Met Val Pro Arg Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr

65 70 75 80

Trp Asp Arg Glu Thr Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg

 85 90 95

Val Asn Leu Arg Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly

 100 105 110

Ser His Thr Leu Gln Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Gly

 115 120 125

Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr

 130 135 140

Leu Thr Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala

145 150 155 160

Ala Gln Ile Ser Glu Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His

 165 170 175

Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr

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

 245 250 255
 Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser
 260 265 270
 Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro
 275 280 285
 Glu Pro Val Thr Leu Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro
 290 295 300
 Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ser Val Val Ser

 305 310 315 320
 Gly Ala Val Val Ala Ala Val Ile Trp Arg Lys Lys Ser Ser Gly Gly
 325 330 335
 Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Lys Ala Glu Trp Ser Asp Ser Ala Gln Gly
 340 345 350
 Ser Glu Ser His Ser Leu
 355
 <210> 55
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 55
 Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

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

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
 35 40 45
 Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
 50 55 60
 Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

 65 70 75 80
 Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp
 85 90 95
 Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
 100 105 110
 Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
 115
 <210> 56
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 56

 Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

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

 65 70 75 80
 Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
 85 90 95
 Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
 100 105 110
 Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val

115 120 125
 Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile

130 135 140
 Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile
 145 150 155 160

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr
 165 170 175

<210> 57

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln
 1 5 10 15

Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile
 20 25 30

Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser
 35 40 45

His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn
 50 55 60

Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu
 65 70 75 80

Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp
 85 90 95

Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr
 100 105 110

Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr
 115 120 125

His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln
 130 135 140

Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val

145 150 155 160
 Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val
 165 170 175
 Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys
 180 185 190
 Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp
 195 200 205

Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His
 210 215 220
 Ile Phe Ile Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val
 225 230 235 240
 Ile Ala Leu Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp
 245 250 255
 Thr Thr Lys Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala
 260 265 270

Ile

<210> 58

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr
 165 170 175
 Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val
 180 185 190
 Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr
 195 200 205
 Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His
 210 215 220
 Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala
 225 230 235 240
 Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu
 245 250 255
 Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile
 260 265 270
 Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr
 275 280 285
 Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys
 290 295 300
 Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met
 305 310 315 320
 Asn Asp Glu
 <210> 60
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 Met Ala Phe Ser Gly Ser Gln Ala Pro Tyr Leu Ser Pro Ala Val Pro
 1 5 10 15
 Phe Ser Gly Thr Ile Gln Gly Gly Leu Gln Asp Gly Leu Gln Ile Thr
 20 25 30
 Val Asn Gly Thr Val Leu Ser Ser Ser Gly Thr Arg Phe Ala Val Asn

35	40	45	
Phe Gln Thr Gly Phe Ser Gly Asn Asp Ile Ala Phe His Phe Asn Pro			
50	55	60	
Arg Phe Glu Asp Gly Gly Tyr Val Val Cys Asn Thr Arg Gln Asn Gly			
65	70	75	80
Ser Trp Gly Pro Glu Glu Arg Lys Thr His Met Pro Phe Gln Lys Gly			
	85	90	95
Met Pro Phe Asp Leu Cys Phe Leu Val Gln Ser Ser Asp Phe Lys Val			
	100	105	110
Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro Phe			
115	120	125	
His Arg Val Asp Thr Ile Ser Val Asn Gly Ser Val Gln Leu Ser Tyr			
130	135	140	
Ile Ser Phe Gln Asn Pro Arg Thr Val Pro Val Gln Pro Ala Phe Ser			
145	150	155	160
Thr Val Pro Phe Ser Gln Pro Val Cys Phe Pro Pro Arg Pro Arg Gly			
	165	170	175
Arg Arg Gln Lys Pro Pro Gly Val Trp Pro Ala Asn Pro Ala Pro Ile			
180	185	190	
Thr Gln Thr Val Ile His Thr Val Gln Ser Ala Pro Gly Gln Met Phe			
195	200	205	
Ser Thr Pro Ala Ile Pro Pro Met Met Tyr Pro His Pro Ala Tyr Pro			
210	215	220	
Met Pro Phe Ile Thr Thr Ile Leu Gly Gly Leu Tyr Pro Ser Lys Ser			
225	230	235	240
Ile Leu Leu Ser Gly Thr Val Leu Pro Ser Ala Gln Arg Phe His Ile			
245	250	255	
Asn Leu Cys Ser Gly Asn His Ile Ala Phe His Leu Asn Pro Arg Phe			
260	265	270	
Asp Glu Asn Ala Val Val Arg Asn Thr Gln Ile Asp Asn Ser Trp Gly			
275	280	285	

Ser Glu Glu Arg Ser Leu Pro Arg Lys Met Pro Phe Val Arg Gly Gln
 290 295 300

Ser Phe Ser Val Trp Ile Leu Cys Glu Ala His Cys Leu Lys Val Ala
 305 310 315 320

Val Asp Gly Gln His Leu Phe Glu Tyr Tyr His Arg Leu Arg Asn Leu
 325 330 335

Pro Thr Ile Asn Arg Leu Glu Val Gly Gly Asp Ile Gln Leu Thr His
 340 345 350

Val Gln Thr
 355

<210> 61

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 61

ggggaggaag aacttcacct 20

<210> 62

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 62

gtaggacgac cctctgtgtg 20

<210> 63

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 63

gaccctctgt gtgggtctg 20

<210> 64

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 64

ggctcggttc cattgcaaga 20

<210> 65

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 65

gctcggttcc attgcaagat 20

<210> 66

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 66

ggttcattg caagatgggc 20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 67

gtcccctcct gagtgtcgaa 20

<210> 68
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 68
 gcctcaggta cagatcaaaa 20
 <210> 69
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 69
 ggacctgggt gccaggaacg 20
 <210> 70
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 70
 gtaccagag tcagatcacc 20

 <210> 71
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 71
 gtaccagag tcagatcacc 20
 <210> 72

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 72
 gtgcccttcg acactcagga 20
 <210> 73
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 73
 gtgcccttcg acactcagga 20
 <210> 74
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 74
 gtgcccttcg acactcagga 20
 <210> 75
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 75
 gggggcccca aggcagaaga 20
 <210> 76
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 76
 ggcagtcttc cagtacctg 20
 <210> 77
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 77
 acaccgggga ggaagaactt cacctg 26
 <210> 78
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 78
 aaaacaggtg aagttcttcc tccccg 26
 <210> 79
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 79
 acaccgtagg acgaccctct gtgtgg 26
 <210> 80
 <211> 26
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 80

aaaaccacac agagggtcgt cctacg 26

<210> 81

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 81

acaccgacc tctgtgtggg gtctgg 26

<210> 82

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 82

aaaaccagac cccacacaga gggtcg 26

<210> 83

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 83

acaccggctc ggttcattg caagag 26

<210> 84

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 84
 aaaactcttg caatggaacc gagccg 26

<210> 85
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 85
 acaccgctcg gttccattgc aagatg 26

<210> 86
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 86
 aaaacatctt gcaatggaac cgagcg 26

<210> 87
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 87
 acaccggttc cattgcaaga tgggcg 26

<210> 88
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 88
 aaaacgccca tcttgcaatg gaaccg 26
 <210> 89
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 89
 acaccgtccc ctctgagtg tgaag 26
 <210> 90
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 90
 aaaacttcga cactcaggag gggacg 26
 <210> 91
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 91
 acaccgctc aggtacagat caaaag 26
 <210> 92
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 92
 aaaacttttg atctgtacct gaggcg 26
 <210> 93
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 93
 acaccggacc tgggtgccag gaacgg 26
 <210> 94
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 94
 aaaaccgttc ctggcaccca ggtccg 26
 <210> 95
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 95
 acaccgtacc cagagtcaga tcaccg 26
 <210> 96
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 96

aaaacggtga tctgactctg ggtacg 26
 <210> 97
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 97
 acaccgtacc cagagtcaga tcaccg 26
 <210> 98
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 98
 aaaacggtga tctgactctg ggtacg 26

 <210> 99
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 99
 acaccgtgcc cttcgacact caggag 26
 <210> 100
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 100
 aaaactcctg agtgtcgaag ggcacg 26
 <210> 101

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 101

acaccgtgcc cttcgacact caggag 26

<210> 102

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 102

aaaactcctg agtgcgaag ggcacg 26

<210> 103

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103

acaccgtgcc cttcgacact caggag 26

<210> 104

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 104

aaaactcctg agtgcgaag ggcacg 26

<210> 105

<211> 26

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 105
 acaccggggg cccaaggca gaagag 26

<210> 106
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 106
 aaaactcttc tgccttgggg cccccg 26

<210> 107
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 107
 acaccgcag tcttcagta cctggg 26

<210> 108
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 108
 aaaaccagg tactggaaga ctgccg 26

<210> 109
 <211> 24
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 109
 caccgagaaa ataatgaatg tcaa 24
 <210> 110
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 110
 aaacttgaca ttcattattt tctc 24
 <210> 111
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 111
 caccgagtaa ggtacgtgat ctgt 24
 <210> 112
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 112
 aaacacagat cacgtacctt actc 24
 <210> 113
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 113
 acaccgcaag gggatattcg ggtttg 26
 <210> 114
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 114
 aaaacaaacc cgaatatccc cttgcg 26
 <210> 115
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 115
 acaccgtgct tttggtcctg agcgtg 26
 <210> 116
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 116
 aaaacacgct caggacaaa agcacg 26
 <210> 117
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 117
 acaccgtcga tcctcaagat attgag 26
 <210> 118
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 118
 aaaactcaat atcttgagga tcgacg 26
 <210> 119
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 119
 acaccgggga gagaagcaga ggatgg 26
 <210> 120
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 120
 aaaaccatcc tctgcttctc tccccg 26
 <210> 121
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 121

acaccgtaga aaaggatgaa gaaaag 26

<210> 122

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 122

aaaacttttc ttcacacctt tctacg 26

<210> 123

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 123

acaccggcct cagacccac acagag 26

<210> 124

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 124

aaaactctgt gtgggtctg aggccg 26

<210> 125

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 125

gccttttgc ggcctttgc tc 22

<210> 126
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 126
 cgggccattt accgtaagtt atgtaacg 28

<210> 127
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 127
 tctgattggc tgctgaagtc 20

<210> 128
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 128
 gtagccagca agtcatgaaa tc 22

<210> 129
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 129
 gggagtattg ctgaacctca 20

<210> 130

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 130
 tcttgactac cactgcgatt g 21
 <210> 131
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 131
 gtaggagcc agtaatggag tt 22
 <210> 132
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 132
 agtgtctctg tctccagtat ct 22
 <210> 133
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 133
 ttggtaaata gcaatcaact cagtg 25

 <210> 134
 <211> 21

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 134
 tttctgctca agtcacactg a 21
 <210> 135
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 135
 caagcaatga caacaacctg ata 23
 <210> 136
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 136
 ttgctttctc ctgatccat ag 22
 <210> 137
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 137
 cagtgctaat ctagagcact acc 23
 <210> 138
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 138

cattctcctg aagagctcag aat 23

<210> 139

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 139

tccattgggc ttgtctata ctt 23

<210> 140

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 140

gacaaaggaa attagcagag aacc 24

<210> 141

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 141

aactggtcct tccttggat att 23

<210> 142

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 142
 ctggctgcag catcaatac 20
 <210> 143
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 143
 gcctctatta attgcctttc cc 22
 <210> 144
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 144
 ccattcactt cgcacccct 19
 <210> 145
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 145
 cgggaagtcg ggagcata 18
 <210> 146
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 146
gaggagaagc ggccaatc 18
<210> 147
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 147
ctgctcttct cttgtcactg att 23

<210> 148
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 148
gcgggagcca ctttcac 17
<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 149
tctgattggc tgctgaagtc 20
<210> 150
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer
<400> 150

cgagagcagg tagagctagt	20
<210> 151	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 151	
ggagtgccgc aataccttta	20
<210> 152	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 152	
cctggactca tttcccatct c	21
<210> 153	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 153	
gggtggagat gggaaatgag	20
<210> 154	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 154	
gctacaccac caaagtatag ca	22

<210> 155
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 155
 tgggtgtgga acttatctga ttt 23
 <210> 156
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 156
 aggggtaca cattctcctg a 21
 <210> 157
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 157
 gacctctggg ttccattggg 20
 <210> 158
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 158
 caaagcccaa tggaaccag 20
 <210> 159
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 159
 gaaggggctt tccaacagt 20

<210> 160
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 160
 gcccaagaca gggaaaacga 20

<210> 161
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 161
 tgacaactct ggtcgtctg 20

<210> 162
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 162
 cagagagcct cggctaggta 20

<210> 163
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 163
 aatggctccg tccgtattcc 20

<210> 164

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 164
 gggaagtcgg gagcatatcg 20

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 165
 cactcccag gctgtaactg 20

<210> 166

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 166
 atggcgtgtt ttggttgag 20

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 167
 ggagccactt tctactgaccc 20
 <210> 168
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 168
 gggaggtca gtgaaagtgg 20
 <210> 169
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 169
 gagggccgta ccaaagacc 19
 <210> 170
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 170
 ggtcccaaat gagcgaacc 20
 <210> 171
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 171
 ggggccgaga gcaggtagag 20
 <210> 172
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 172
 ccgcctgaag gacgagacta 20
 <210> 173
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 173
 caggcggtc cttaggaaaa 20
 <210> 174
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 174
 gggagtgccg caatacctt 20
 <210> 175
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer
 <400> 175

gaaattgggc tcgtcctcgt	20
<210> 176	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 176	
cgaggacgag cccaatttct	20
<210> 177	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 177	
agtgaggggg cctaagttt	20
<210> 178	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 178	
actaccactg cgattggacc	20
<210> 179	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer	
<400> 179	
aggagccagt aatggagtg t	21

<210> 180
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 180
 cacaactcca ttactggctc ct 22

 <210> 181
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 181
 ggaggtagc attccagagg 20

 <210> 182
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 182
 ccattcactt cgcacccct 19

 <210> 183
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 183
 ttgcagatga ttgcttcctt tc 22

 <210> 184

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 184
 aggggtaca cattctctg a 21
 <210> 185
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 185
 gacctctggg ttccattggg 20
 <210> 186
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 186
 gaagggcctt tccaacagt 20
 <210> 187
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

 <400> 187
 gtggcgtatg ccccagtac 20
 <210> 188
 <211> 4524

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 188

```

aagaaat ttt tcccaaatag ggggtacaca ttctcctgaa gagctcagaa tactcaactc      60
agctggatcc tactcaaagt attgctaaat aacatctgcc caacaataaa aaaaatgtaa      120
atatgacctt ggtcacaat atgtcattta aatgcaactt gtttaataaa atgacaaagg      180
aaattagcag agaacctggg gattctttca gtactatgag catggggaaa actagaaaaa      240

tgaactaagt atagacaaag cccaatggaa ccagaggctc tgggcaaaaa atgacttggt      300
ggtgaacaca ttgcacaagt aacatgagaa agcagaaaaat gcaggtcata cacgcacccc      360
tgaccagac cagcagagct ggctcagca tcaatatcca agggaaagac cagttattct      420
caagaagtga gacaagcaaa gagctctata gaataaatta gcatagaagg gcctttcca      480
acagttaaac tttcctgtc acgcgattca cctacttaaa aaccagggct ttttctcacc      540
accattcact tcgcatcctt ggcttccacg cagagggaaa ggcaattaat agaggctaca      600
ttttctgcc tttaaagata ttctcaaatg atctctctcc acgccaaga cagggaaaac      660

gacacaatct ggctcaactc caagetagaa ccctacaaat tcagtggggc catttcagag      720
atactggggc atacgccact gagagcccaa gaatgtgagg tgggggtggc gaagccaac      780
gtctttagt tgggaaagga agcaatcctc tgcaataggg accctaggac gagaggaaaa      840
gctccagga acattcttgg aggggggaga tcgagggcc cagagcgacc agagtgtca      900
caaggccgcg cgaacggggg tgggggtggg gtttggggag gggaaaaaaaa agtgtctgt      960
gtat tttgag gagggcggcg agaggcctat tctcaagtaa aaggtaaac tggagtaggc      1020
agttcacagg aaaaggggtg aagaggcgtg gggggagggg aaactcctg acccagaaa      1080

gacatgaaaa gggtagtggg gtcgactaga ttaaggaggg ggcctctccg cctgggaaag      1140
aggggtacag tgggtgtggg gggcgagggg ggatgggaag gggcagcctc ctctgctga      1200
gagccggggg agggccaggc ccacgtcccg agagcaagcg cgaggagacg gaggagtgga      1260
cccttcctc ccccggggccc cggtgggtgag gggaggctc tctttctgt cgcaccctta      1320
ccttgcccc ggctgggcc cgggctgagg cgcacggcac tcccggtagg cagcaggact      1380
cgagttaggc ccagcgggc gccacggcgt ttctggccg ggaatggccc gtgccctga      1440
ggtgggggtg gggggcaaaa aggcggagcg agccaaaggc ggtgaggggg gagggccagg      1500

gaaggagggg ggggccgca ctactgtgtt ggcggactgg cgggactggg gctgcgtgag      1560

```

tctctgagcg caggcgggcg gcggccgccc ctccccggc ggccggcggc gcggcggcgg 1620
 cggcggcagc agctcactca gcccctgcc cgagcggaaa cgccactgac cgcacgggga 1680
 ttcccagcgc cggcggcagg ggcacccggg acacgcccc tcccggcggc ccattggccc 1740
 ctcccaccac cgictcgcac ccattggcca gctccccgcc aatcagcggga agcccgggg 1800
 gccgcctaga gaagaggctg tgctctgggg ctccggctcc tcagagagcc tcggctaggt 1860
 aggggagcgg gactctggtt tgggggaggg ccggcggttt ggccggggat gggctgttga 1920

 ggtggtctga ccggtagcgg gggctgcctt ccctagcggg aagtccggag catatcgttt 1980
 gttacgtgga aagggaaga ggtggtgaga ggcaggcggg agtgcggccc gccctcggc 2040
 aaccggaggg ggaggagaaa gggagcggaa aagcctggaa tacggacgga gccattgctc 2100
 ccgcagaggg aggagcgtt cctgctcttc tctgtcact gattggccc ttctctccc 2160
 gccgtgtgtg aaaaacaaa tggcgtgtt tggttggagt aaagctctg tcagttacag 2220
 cctcgggagt gcgcagcctc ccaggaactc tcgcatgcc ccctgggtgg gtaggtaggt 2280
 ggggtggaga gagctgcaca agaggcgcct gtcggcctcc tgcgggggga ggggagggtc 2340

 agtgaagtg gctcccgcgc gggcgtcctg ccaccctccc ctccggggga gtcggtttac 2400
 ccgccctg ctcgcttg gtatctgatt ggctgctgaa gtcctgggaa cggccccttg 2460
 ttattggctt gggccccaaa tgagcgaac cactacgca gtcggcaggg aggcggtctt 2520
 tggtagggc ctcccagg ccagcgcgc agtgtctggc ccctcgccc tgcgcaactg 2580
 ggcaggaagc gcgcgcagga ggcgggggcg ggctgccggg ccgaggcttc tgggtggtgg 2640
 tgactcggc tccgccctgg gcgtccggc cctgaaggac gagactagct ctacctgctc 2700
 tcggaccctt gggggtggg ggtggaggaa gtgagtggg ggtcggctct gctggcttgt 2760

 ggggtggagg cgcatttct ccaaaaacc gcgcgagctg caatcctgag ggagctgcag 2820
 tggaggagc ggagagaagg cgcaccctc tccgcagggg gaggggagt cgcgaatac 2880
 tttatgggag ttctctgctg cctcctttc ctaaggaccg ccctgggcct agaaaaatc 2940
 ctccctccc cgcgatctg tcatcgctc catgtcagtt tgcctcttct cgattatggg 3000
 cgggattctt ttgccctggc ttaacctgat tcttggcgt tgcctgcag gggattgagc 3060
 aggtgtacga ggacgagccc aatttctca tattccaca gtcttgagtt tgtgtcaca 3120
 aataattata gtgggtgga gatgggaaat gattccaggc aacacctaag cctgatttta 3180

 tgcattgaga ctgcgtgta ttactaaaga tctttgtgc gcaatttct gatgaaggga 3240
 gataggttaa aaagcacgga tctactgagt ttacagtca tcccattgt agactttgc 3300
 tacaccacca aagtatagca tctgagatta aatattaatc tccaaacctt aggccccctc 3360
 acttgcattc ttacggtcag ataactctca ctcatactt aagccattt tgtttgtgt 3420

acttgetcat ccagtcaccag acatagcatt ggctttctcc tcacctgttt taggtagcca 3480
 gcaagtcag aaatcagata agttccacca ccaattaaca ctacccatct tgagcatagg 3540
 cccaacagtg cattttattcc tcatttactg atgttcgtga atatttacct tgattttcat 3600

ttttttcttt ttcttaagct gggattttac tcttgaccct attcacagtc agatgatctt 3660
 gactaccact gcgattggac ctgaggttca gcaatactcc cctttatgtc ttttgaatac 3720
 ttttcaataa atctgtttgt attttcatta gttagtaact gagctcagtt gccgtaatgc 3780
 taatagcttc caaactagtg tctctgtctc cagtatctga taaatcttag gtgttgctgg 3840
 gacagttgtc ctaaaattaa gataaagcat gaaaataact gacacaactc cactactggc 3900
 tcctaactac ttaacaatg cattctatct tcacaaatgt gaaaaaggag ttccctcagt 3960
 ggactaacct tatcttttct caacaccttt ttctttgcac aattttccac acatgcctac 4020

aaaaagtact tttctgetca agtcacactg agttgattgc tatttaccaa aatcaaagta 4080
 acattatcag atctctgtag ggtggttccc tctggaatgc taccctccat agtccttacc 4140
 ctccaagtaa agagcatgaa gactgaaata tctcctctgt gatctgtcat cctttaagcc 4200
 agaatccccc ataaaaaagt tagtattgct ttctcctgat cccatagcag gttgaatcat 4260
 agcacttate aggttgtgtg cattgcttgc ttaaattctc ctaactatct ggagcttctt 4320
 gagggcacag gttcttgttg agtcttgtac ctaagcacct agtatagtcc ttgatgtcta 4380
 gccaacccca aataaaaatgc agtgagtgc atgtagatgt ctttataagg ttgataggt 4440

tggtctctca aatagttctt ttgtatgttt ggtagtgtc tagattagca ctggccagta 4500
 taactctgat gatggaaatg ttct 4524

<210> 189

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 189

acaccgccgg ggccgcctag agaagg 26

<210> 190

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 190

aaaaccttct ctaggcggcc ccggcg 26

<210> 191

<211> 4144

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

agtgtgttac tttgtcttga ggagatgtcc tggactcaca cggaaactta gggctacgga 60

atgaaggtaa atttaaaata aaacaagcgg gagtcacaga tacactgtct gggaaagtga 120

aaacttaagag ctttgtgagt cgtgttgtaa tgcctttaga tgcatttata taccaacagg 180

ccaaagtac atttttacc gattagattc ctgatcattc aggggttacc aaggttatgc 240

taccactat agttaataaa caaaaagcaa actggtctct attctatctc atgcactcag 300

gcacaacttt tccagattta agggggaaaa aaaacctgt cttfacacct acaatcccag 360

ggcgagctca ctctctggca acaagctccc tggggtgatt tttcttctag aagagtacag 420

gaggacaggc aaggagtggg aggcagggag tccagttcag ggacagggat tccgggatga 480

aaagtgaagg gagagggcca gggaccttgc cgagggttcc tccctggttt ctgagacagc 540

tcctgggcca agactcaggg agacactgag acagaacgct tggcacaaga gtagcggggt 600

cagggcgaag tcccagggcc tcaagcgtgg ctctcagggc ctcaggcccc acaggcgggtg 660

tatgggttgg ggaggcccc cgttggggat tctctctcc ttctcctaac ctgtgtcggg 720

tccttcttcc tggatactca ccgggcggcc ccagttctca ctcccattag gtgacaggtt 780

tttagagaag ccaatcagcg tcgcccggt cctggttcta aagtctctgc tcaccacccc 840

ggactcattc tcccagacg ccaaggatgg tggatcggc gccccgaacc ctcttctctgc 900

tgtctctcggg ggcctgacc ctgaccgaga cctgggcggg tgagtgcggg gtcaggaggg 960

aaacagcccc tgcgaggagg agggaggggc cggccccggc ggggcgcagg actcggcagc 1020

cgcgccggga ggagggtcgg gcgggtctca acccctctc gccccaggc tcccactcca 1080

tgaggtatth cagcggccg gtgtcccggc ccggccggcg ggagccccgc ttcatcgcca 1140

tgggctacgt ggacgacacg cagttcgtgc ggttcgacag cgactcggcg tgtccgagga 1200

tggagcccg ggcgccgtgg gtggagcagg agggcccgga gtattgggaa gaggagacac 1260

ggaacaccaa ggccccgca cagactgaca gaatgaacct gcagaccctg cgcggetact 1320

acaaccagag cgaggccagt gagtaactcc ggcccaggga gcagatcacg acccccacct 1380

ccatgcccc cggacggccc gggfactccc gagtctccgg gtctgggac caccgccagg 1440
 ccgcgggacc cgcccagacc ctctacctgg gagaaccccc aggcgccttt accaaaaatcc 1500
 ccgcggggtg gtccgggcga gggcgaggct cggtagggcg ggctgaccga gggggtgggg 1560

 ccaggttctc acacctcca gtggatgatt ggctgcgacc tgggtccga cggacgcctc 1620
 ctccgcggtt atgaacagta tgcctacgat ggcaaggatt acctgcctt gaacaggac 1680
 ctgcctcctt ggaccgcagc ggacactgcg gctcagatct ccaagcgcaa gtgtgaggcg 1740
 gccaatgtgg ctgaacaaag gagagcctac ctggagggca cgtgcgtgga gtggctccac 1800
 agatactgg agaacgggaa ggagatgctg cagcgcgagg gtaccagggg cagtggggcg 1860
 cctccctgat ctctgtaga cctctcagcc tggcctagca caaggagagg aggaaaatgg 1920
 gaccaacact agaatatgc cctccctctg gtctgaggg agaggaatcc tctgggttt 1980

 ccagatcctg taccagagag tgattctgag ggtccgtcct gctctctggg acaattaagg 2040
 gatgaagtct ctgaggaggt ggaggggaag acaatccctg gaagactgat cagggttcc 2100
 ctttgacccc acagcagcct tggcaccagg acttttcccc tcaggccttg ttctctgctt 2160
 cacactcaat gtgtgtgggg gtctgactcc agctcctctg agtcccttgg cctccactea 2220
 ggtcagaacc ggaggtcctt gctccccgc tcagagacta gaactttcca agaatagga 2280
 gattatccca ggtgcccgtg tccaggctgg tgtctgggtt ctgtctccc tccccacc 2340
 caggtatctg gttcattctt aggatggtca catccagggt ctgctggagt gtcccatgag 2400

 agatgcaaag tgcttgaatt ttctgactct tcctttcaga ccccccaag acacacgtga 2460
 cccaccacc tgtctttgac tatgaggcca cctgagggtg ctgggccctg ggctttctacc 2520
 ctgcggagat catactgacc tggcagcggg atggggagga ccagaccag gacgtggagc 2580
 tcgtggagac caggcctgca ggggatgga ccttcagaa gtgggcagct gtggtggtgc 2640
 ctctctggaga ggagcagaga tacacgtgcc atgtgcagca tgaggggctg ccggagcccc 2700
 tcatgctgag atggagtaag gagggagatg gaggcatcat gtctgttagg gaaagcagga 2760
 gcctctctga agacctttaa cagggtcggg ggtgagggtt gggggtcaga gacctcacc 2820

 ttcacctctt tcccagagc agtcttcctt gccaccatc cccatcatgg giatcgttgc 2880
 tggcctggtt gtcttgcag ctgtagtac tggagctgcg gtcgctgctg tgctgtggag 2940
 aaagaagagc tcaggtaaag aagggtgac aagtggggtc tgagttttct tgtcccactg 3000
 ggggtttcaa gccccagta gaagtgtgcc ctgcctggtt actgggaagc accatccaca 3060
 ctcatgggce taccagcctt gggccctgtg tgccagcacc ttctcttttg taaagcact 3120
 gtgacaatga aggacagatt tattaccttg atgattgtag tgatggggac ctgatcccag 3180

taatcacagg tcaggagaag gtcctggct aaggacagac ctaggaggg cagttggtcg 3240

 aggaccaca tctgcttcc ttgttttcc tgatcccgcc ctgggtctgc agtcacacat 3300
 ttctggaaac ttctcgaggg tccaagacta ggaggttcct ctaggacctc atggccctgc 3360
 cacctttctg gcctctcaca ggacattttc ttcccacaga ttgaaaagga gggagctact 3420
 ctgagctgc aagtaagtat gaaggaggct gatccctgag atccttggga tcttgtgttt 3480
 gggagcccat gggggagctc acccacecca caattcctcc tctggccaca tctcctgtgg 3540
 tctctgacca ggtgctgttt ttgttctact ctaggcagtg acagtgccca gggtctaat 3600
 gtgtctctca cggcttgtaa atgtgacacc ccggggggcc tgatgtgtgt gggttgttga 3660

 ggggaacagg ggacatagct gtgctatgag gtttcttga cttcaatgta ttgagcatgt 3720
 gatgggctgt ttaaagtgc acccctcact gtgactgata tgaatttgtt catgaatatt 3780
 tttctgtagt gtgaaacagc tgccctgtgt gggactgagt ggcaagtccc tttgtgactt 3840
 caagaacct gactcctctt tgtgcagaga ccagcccacc cctgtgccca ccatgacct 3900
 ctctctcatg ctgaactgca ttcttcccc aatcaccttt cctgttccag aaaaggggct 3960
 gggatgtctc cgtctctgtc tcaaatttgt ggtccactga gctataactt acttctgtat 4020
 taaaattaga atctgagat aaatttactt tttcaaatta tttccaagag agattgatgg 4080

 gtaattaaa ggagaagatt cctgaaattt gagagacaaa ataaatggaa gacatgagaa 4140
 cttt 4144

 <210> 192
 <211> 78363
 <212> DNA
 <213> Sus scrofa
 <220><221> modified_base
 <222> (240)..(339)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221> modified_base
 <222> (426)..(426)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221> modified_base
 <222> (594)..(594)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221> modified_base

<222> (16598)..(16697)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (67665)..(67764)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 192

```

attcctttct tatttccttt tgtgtataac ctatagctat tttctttgga gttgtcatgg      60
ggattacatt taacaccta aaattataaa acttaaatta gaatttatac cagttaaact      120
tcaataaaac accaaaactc tgttccctta cagctgtctc cccatctctt gtagttgttg      180
atatcacaaa attgcatctt gtacattgt gtccccaag acataaacta ataattcttn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnt ttttaatta ttagcaacaa      360
attggagtag aagtataatg atctggcttt agaaaggaat ttattaaatg gttgtttgtt      420
tattantaat ttggtctttt gtcttagggg ctgcactcac ggcatatgga gttctcaagg      480
ctaggatcca atcggaactg tagccaccag cctacaccag aggcacagca acacaggatc      540
caagccacat ctgtgaccta caccacagct catggcaatg ctggatcctt aacnactga      600
gcgaggccag ggatcaaacc tgcacctca tggttcctag ttggatttgt ttttctgca      660
cttataggaa ctcccatatt taaatttta atttatttt taaaaaatta tttttattaa      720

agtatagttg attfacagtg ctgtgaaaat ttctgctgta cagcaaagtg attcatatat      780
atgagacatt catatatata tatacacata tatacatata cattcatata tataattct      840
catatatata tatatacaca cattcatttt tctttaaaat atggaaccct tcataaattt      900
gtatgtcate cttcacagag gccatactaa tcttttaaat attgttccca ttttagtgta      960
tgtgctgctg aagtgagcac taaaaaatac attagtctct ttaacagtgt agaaaacaaa     1020
aagtagagtt acaaacatt attacaatag gagcttttat aatcactcat atgtatactt     1080
ttattgagat ctcaagtaa ccagcttttc attcacctt gaaaaactcc cttacgactt     1140

ccaaaatttc taacaagaaa tatgccagta atcttattga ggalctgggtg tatgtgatga     1200
gtcacttctg tcttctgttt ttcaagattt tccctttgtc cttatacttg tcttccaaaa     1260
cttcgattat gatgtgtctt ggtgtgggtc tctttgagtt cactttacct ggagttcatt     1320
gagcttcttg gatatttata gtcattctt tcatcaaac tgaagagttt tcagggttta     1380
tttcttcaaa tattttctct ctctctctt tctgggactc ctccaatgca tatattactc     1440
agcctgttgg tgcctcatag gtctctaaga ctctgttcac tttcttttaa tttttttct     1500

```

ttctggtcct tggacttgat aattgccatt gtcttatctt caagtttatg ggttctttct 1560

 tctacctcct caaatctgcc tttgaatcac tctagaagag ttttcattcc agttattgta 1620
 attttaagct catgaatttc tttttggttt attttttaggt attctctctc tttgctgaca 1680
 tttccatfff gttcatacat aatttgtttt tacttttccc acatcttctt ttagttcttt 1740
 gagcaacttt gacagttatt ttttagtcttt ttcttatata tcttccacca ggtctttttt 1800
 aagagtagtt gcctttatit ttccittgaa taggccaact tttctgttcc tttgtatgcc 1860
 ttgtgatfff atgtttgttg ttgaaaactg gatatttaat ttaactttta tttggccagt 1920
 cccatggcat gcagaaattc cacagccagg gacagaaact gtgccaccac agcaacccaa 1980

 gccactgcag ggacaacacc agatctttaa cacattaggc caccagggaa ctctaaaaac 2040
 tggatatttt aatctaafat tgttgaact ctgaaaagca gattaccctc cttcccctgt 2100
 ggtttattgt cttttttgt tattgttgtt atgttttca cttattatit ttgctttttt 2160
 cattgttgtt ggctgtctct gtgccaagaa tcaatctaac ttglaaactt aaggcttttt 2220
 gaagtgtttt ctgagccttt ccctgggtat gcatggtcac ttagtaattt tccccttata 2280
 tgtattgttt ttaaatgtcc tagtctttat tttatttatt tatttattta tttatitttg 2340
 tctttttgcc ttttctaggg ttgctccac agcatatgta ggttcccagg ctaggggtct 2400

 aattggagct gtagctgctg gcctacacca cagccacagc aatgtgggat ccgagccgca 2460
 tctgcaacct acaccacagc tcatggcaat gccggatcct ttaatccact gagaaaggcc 2520
 agggacaaa cctgcaacct catgtttcct agtcggattc gttaaccact gcgccaactgc 2580
 aggaactccg atgtcctagt cttttatit attttatttg tgtctttttg ctatttcttt 2640
 gggccgctcc tgcagcatat ggaggttccc aggccagggg ttgaatcaa gctgtagcca 2700
 ctggcctacg ccagagccac agcaacgcgg gatctgagcc gcatctgcaa cctacaccac 2760
 agctcatggc aacgcccgat cgttaacceca ctgagcaagg gcagggactg aaccgcaac 2820

 ctcatgattc ctagtggat tctttaacca ctgctccacg acgggaactc ccatgtccta 2880
 gtctttaata tctggtctca aaaggggaaa aagtagaatg aaggagtgta taataggtgt 2940
 taatccttta agtcctatgg aagtcacttc aactggagga ggaggggctt gcaataatgg 3000
 gggaaggtgc aacagcaatg gatggctgcc tctttgtctg cacctctgtg ataagaagct 3060
 gaaatgagca gtcagatg atatacacac tatttgagg acagggatcat ttttccac 3120
 cctggattcc acaaactatg tgtaagtcat tcccgggaca catgcataac tgtctgcca 3180
 ataactgaaa ggggggagag ggggtactgg tactgtgtta agagctgaag tggattgcaa 3240

ttagccttaa tttaccattc aagcttcctc ctggaaatth caagccttca gtagacccca 3300
 aagttccaaa atactttacat cagataattc tgccagtgca attattgtct aggtaaaaag 3360
 acagattcct ggtactttct actcccacca tattaccaga atccttttct cctggaaatc 3420
 ccttaaaagt cccaataacc actcatacca attgaatcag aatctctggg ggaagttctc 3480
 attgtggctc agtgggttaa gaaccaaca gagtatctga ggttggggg ttggccagtg 3540
 atgctgtggc tgtggcatag gctccagctg ctgctcacac tgcaccctg gccaggaac 3600
 ttccatgtgc taaaggtgca gctgtaaaaa gaaaaataaa gaatctctgg ggttgaacc 3660

 aggcacagct attagttctc caggaatth caggatgcag ccaagcttga gaaccagtac 3720
 gttatgtctc ctacaactag agagaggtat aactcctatg tgatatttgg attttggagg 3780
 cagtgtctca catatgaggg tatccaacta cctcccactt atctgataag cataaaagtg 3840
 gtgagattcc agtagaaccc tgaacaagag gaagctctcc agctgggtcca agttgtgggc 3900
 aagttgccct gccacttgac tcttctgacc aatcatatct tacatagtta aaaaggtctg 3960
 aagtagactg ggacgatgga tgaagactgt tgctagcttt ggtagaaaac aatagcagag 4020
 gccaaagagag ttctggagta aggaaatgcc cattgatcag gtgactataa ttccttctt 4080

 ttaaagagga atttctgtaa cttttctctt ttttcttct cactcactac tgactcttgt 4140
 gtatatgggt gtgaactaaa tttatcattt atttcacaga ttgaaaaata gtcaaatggg 4200
 ctttctaagg aaccaagga gaaatagtta ttatctgaag atagcagacc ctgagaagcc 4260
 tgaccctctg acattatctc tggattctgg agtctggtat tagcagaggg ggctgagcta 4320
 gagagtgtg catgatattt tgcacatgg tagcatagac tatttttagat atgtggaaaa 4380
 aattgattga cagccagaca gttgtaagtg aatgtagtaa agacttagag gcaactacc 4440
 agctcataac agtatgtcct tctctgagaa ctcccatag tctaactcta ataaactatc 4500

 ttttatttta ccccatgtca tagctgctgg gaggatgagt ggatgctgtg ccatttgaat 4560
 tttcttttt caagaatcta gaggttttaa tctggagata tttgaagctg ggtcacattt 4620
 gcagaccttt agggaaagt tgcatttttt agtctttgaa gcccttgaac ttccttctt 4680
 ctgtctgtg gcctgggtgt agtgatatgc tgataaatct ttataaaacc acctctttt 4740
 ttttttttt tggctttttt agggtcacac ctgcagcatt tagaatttcc caggctaggg 4800
 gtgaaatcaa aattgtagcc actggcctat gccacagcca tggcaatgcc agatccaagc 4860
 tgcttctgca acctaacctg cagcttgcaa caatgagggg tccctaacc actgagtgag 4920

 gccagggatt aaactcacat cctcatgaat actagttggg tcttcacaa cgagccacaa 4980
 caagaactcc acagccacct ccttaaaaag aaggatagaa gggaaagggg aggaaagggg 5040
 gcctgattt ctagtgtttt cagattccca tgggtgaaat actcttgctg tggttgatat 5100

caagctatta tagagaagtc actgaacaaa gaggttggcaa gcattttgta taacaagttc 5160
tcacaagcgg gtacgaagcc agcttcagaa tactcctggc tgactgtcaa ctctcccttg 5220
tattcagtag aactctctcg tagcctccca gtaatccctc ttgtgggttt agacagctca 5280
agaggaatgt ctgttctaag caacccaaaat atcttcaacc aaaataccta gctattataa 5340

ctatctttta ttctgaatag ttgcaatcaa ttactaaaa atgtgttcca actttggctg 5400
gtttttcaca cagccacata tattaatat ttacagctat attcatttac atgcaagatt 5460
cctatctatt tctacaaatg tgcagttttt gccaggcca ggaaagagtg tttttaatca 5520
tagcagtccc ttgagatgtg ttagctttgg aaattcctgc cctctagtgt ccagtgtgag 5580
gaactacttt agicttagct atgaatgtta caagaggatt aagaagaggt gaggttcaaag 5640
tctttgacac ccatcagga caattctctg gctatagaca ggtgggtatt atgcaaagga 5700
atthtgcacc aggttctcaa actcatcatg attgacattt taagccagac aattcttgg 5760

tgtgaggct gtctgtacg ttgtaggatg tttaacagca tccctggcct ctatccacta 5820
tatgtgagtg gcaacctctc cacaagttgt gacaaccaac aatatctta ggcactgcca 5880
aatgtccctg gggacagcac agggcatggg catgcagtgg tggatgatgt gcaaaaatca 5940
tcttgggtga gaaccacctc tctactctaa tggataaat ttgtccatg catcactgac 6000
cttaagtage actgaacca gtaggctata gtaccaggtt agagcctgat gttcagactg 6060
agactcttga attcccacac tgtgtactat aggagaaata attccaggtg ccagagagag 6120
aggcatccgc ttgtaatag gacagagtcc acaatcaaaa cttttttttt ttttcccag 6180

atthcccgtt gtggctcagt ggtaatgaat ctgactagca tccatgagga cacaggtttg 6240
atccctggcc tactcagtg ggttaaggat ccggtgttgc tgtgagctgt ggtataggtt 6300
gcagatgcag ctcatctg gctttgctgt ggctgtggg taggccggca gctacagctc 6360
tgattcgacc gctagcctgg gaatttccat atgccctaaa aagaccaaaa aaaaattgtt 6420
ttttcgttaa agagagcact tatgaggcat tccaggagtg gatgtgatga ttcattcatt 6480
catccatctt atagataatt tgttaagcag catctctgag acaagtgaca taatgggtgc 6540
tagaacttat gcaaaggcag actaggttct gcctttaagg aactaacat tttagagggt 6600

tcaatgggga tgthttcagt tataagagaa actctgattc caagtgacct gataatagaa 6660
ctttattggc teacacattt gaaaagccca caggcagtgc aggttattt ttgcagccat 6720
ggctcagggt tgcataagg actgcagttc cttcagtgtc cctgttctc ccacctatt 6780
gtcagthttg tcttaaggat ggccttcct gtggtacca gaggtataag caacttctaa 6840
tattacatgc thttttattt ccagcaaaag acttgagatt cactttgttt ggactagttt 6900
aggtcacctg cccacccca aatcaatcat tgccaccagg ggctggggaa gtgttgactg 6960

gcttagtctg ggcacttgg tccaacatg gcaccagttt caataggaat cacactgact 7020

ccataaagga gacaaggcat tgctgggaag agagaaggac agccacagat gctgggcatt 7080

ttaaagtcat agccctcaa cagccaaagc cttctcctga tttttgttgc ttctcataca 7140

agctctgcta tgagattca tccaggcgca tgctttggc accatttatg tgggtctcca 7200

tgaaagtctt atcacagtcc tctgtgcttt gcatctgctg ctccaccctc tgaaacctca 7260

tgccatctcc actcctaaca gtgatccctt tctcttctct caaagctcaa ttcacctctg 7320

aagacatcct tcctcctct gtacaccctt ggcccttgaa cttccttggg cctcgtattg 7380

ttcaggttcc aatggactgc ttctctagtg ggctctagga tgagtttagc cccaccttct 7440

gcttctcaac aattttggtc tacaagtgc tctctcttta atgcctaata taagaattgt 7500

gggcttttgg tggigtatgcc ttgctgtcct cagatttcaa aagcaagatg gtttaagtgtg 7560

tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtggtgcac gcacatatgt gaaagataga gtaagggat 7620

cagacaggag ctgtgggaaa agcaagaat ttagaatcag acagtccttg gtttgaatcc 7680

tgctctgcac ctttatagat gtgaggcttt gaccaatgga tcctcactta actctgcttt 7740

ctgtccttaa aaagtatgca ttgtatgtta aatattcaca ctttcacact tgagagcatg 7800

ctaccatgcc tigtatttc tttacataag gtacatttaa taaatacttg taaccgtaag 7860

tgttctgtaa gctatggttc ccttatcagt aaaacacatg atgactttgg ctgagagaga 7920

taaaaaatgg gcaaaagtca gctcttctag ccttaaagac acttctctc ctccagctca 7980

tgggcccccc agagtataag gaggagggtg gccttgtccc ttctaccac ccccttgtcc 8040

gaatgcctc tgaggcactg ccttggcata acagcttatg tgtgcccag tggctcagag 8100

cagccttatg ggcacaatgt caaattgaga ataatcagtc atgtatttat ttttacagga 8160

tccattttaa ctaatttaat gcagttgggg cagatttagt gcataaaaag tgggagatga 8220

tgcaggctta ggaacatgct taatttttaa aatattcttt tttttttgcc atttctaggg 8280

ctgctcctgc agcatatgga gattcccagg ctagggtct aattggagct gtagccaccg 8340

gcctatgcca cagccacagc aacgcgggat ccgagccgct tctgcaacct acatcacagc 8400

tcatggcaac gccagatcct taaccactg agcaaggcca gggattgaac ccgcaacctt 8460

atagtctcta gtcggattcg ttaaccactg tgccacatgg gaactcctaa aatattaatt 8520

cttatggcaa aaattccctt ttattagatt ctctatgaa gcagcattct ccttgatagg 8580

aaacctggct gtccatatgt atgggtgcaa cacatttatc ctcatctgct tctctggtgt 8640

gagcttccct cagatgcttc ccaggtgagt ggcttaacct ttctgggcct cactttgctc 8700

atctacagaa tgggaataat cctctactat gaggggaagca tgcctgttg tctatcccat 8760
gcaccacaca tcagcctgct ctgcttcaaa ctatttatta caaatacacc cgcctgtct 8820
cgctggaaat ccagcaagtc tctcccaggt ttccttggc catatacatt ccccagagtt 8880
caggactagt aaccaacaga ttggctatg gcattgtttt ctcctctgc ccttgtgcc 8940
cacctgacc ttcaagcctt attctactag ttcttccact ggcagttagt tacttcagt 9000
catcactttg ggaagctcta cataaacatt tgttgtgata aaagtgagt aatctcagag 9060
ttcctgtcct ggtgcaaagg gattagtga aactctgcag tgccaggaag caggttgat 9120

ctcctgctg gtgtaaattg ggttaaagga tgtggcattg ctgcagctgc agtggaaagt 9180
tcaacttga cttagatctg atccatactg cagcttggat ctgatatctg gcctgggaac 9240
tccatagct gcggggcagc tgggaaaggg gaaaaaagt tagtgaatct caatcatgtt 9300
ctttctttt tttcttctt tttcttttt ttttttttt ttttttttt ttttgtctt 9360
tcatctttt tagggctgca cccttggcat atggaggttc ccaggctagg ggtcgaatcg 9420
aagctgtagc tgcaggccta cgccagagcc acagcaatgt gggatccgag ccacgtctgc 9480
gacctacacc acagctcag gcaacgccag atcgtaacc cactgagcaa ggccaaggat 9540

tgaaccgaa acctcatggt tcctagttag attcgttaac cactgcgcca cgacgggaag 9600
tccaatcatg tttttctat ctttgtgcca gcagacacat ttttaggaca tgagaacttt 9660
gatgggggtt ggggggttga gtctaggtat ttaaaaattc tgtaaatgac agttctgaac 9720
atctttggga gaaaagccac aatccatgac cagaccagaa tatactgaga aaataattt 9780
tttaatttta aatcaggaat ttttatttt taatattgaa ctattaataa gatcttgaat 9840
ttgtccattt gaaattttaa ttaaatgat tttttttta aaaatcaaga ttccttcaaa 9900
aggaaatc agtcctttt ttaaatctt gagaacgaat ctttctgta gtttgaact 9960

tgcaccatga agtctctgca ctccagaatg gattccataa acttgcgtta tagagaaaca 10020
agagtcttaa ttgacttgtg atttccttt tcttttaca gactacttct ccaggathtt 10080
tgttgagtta ttttgttggg ttattttgtt gagttathtt gctgggttgc aaaaatttt 10140
agcaagaatt gaagagttag aggccaggg aacagtaga gaaaatgtag gtttcatttt 10200
atcaaagaag cccatctgct tgaacatcaa gtcagtgcaa tggctcttca agtaaatcat 10260
ttgaaaatgg acacaaatga cctaaactgg aacacaagca aaagtatct acatactgct 10320
agatgtaaat attgcctcct aacttccttt acaccaaact gcttaacttt aaattacatg 10380

taagatctca tagcttttct tagagaaagg gattgaaaag ctgtttagtc atgaggactg 10440
ggtctcccat tgccatctc tctactttga tataaaatca attaaccact ttattaaca 10500
tgtccggcag ttacacttca gtagtgcagc tggggcaggg gaaatgagag gttccctgat 10560

aagcaggcctt ttctctagct ccactccttg acggtggctc tcaagttgcc catgatgggc 10620
tgagggactc tgagagttag agcagggtgc agcaggactt gctgatgcct gattgtcatg 10680
aagccaagat ctaggaagtc acttcaacc cactgtaggc tctgtccact ctgacatcat 10740
ccacttcctc tgagcaagga tttgtagaca caaattccag agtctggcag actgaatatg 10800

acttgcccaa agcaagaagc atcttctaag acagtgtgc tctagttgtc atatggttga 10860
ggaggctgga gccactctca ttgectccca ttcagtgcct ggatccaagc tgtatgtaca 10920
tgccaactcc atgccctgtg tctcttagaa atggcattgc cccacagtga tcagccccct 10980
ctctttccaa tctgtcttgc ctatttcatg gcaaaacttac ttagaagctg tgcttttatt 11040
tcgtgtctgag ctccattgg ttcattcgga ttcctttaa ctccaacat tcaccattgg 11100
gaatcttgat cagtatctgc gcagaagcca acaaaaacc tgatgcgaaa aggacatgga 11160
cttcaataa cctgaagtcc tctgtctgtg aaatcatctg aggattgcta aggtagactc 11220

tgatctcctg ctgcaaagca actctgttgc tttagactta gcagagacag gaagacgcta 11280
aaatcaagag gacgaccct cccaatctta tttgttggc aaacacttcc ctttgcatac 11340
ttttctccag tatgacatgt agagtgtctc tgacttttcc tttgcctatg acaattttt 11400
tttttggttc agttaatagt atatacccc tcaaccaga acagataaga aatcattggg 11460
aatttacatc tgattactac agagtcattc tccatttga caaggctcaa agttgcaagg 11520
aagaataata tgiacttact gtgttggat tttgttagta tttttttaa agttaaatt 11580
aagtgtact tctctgagga agtagccaga gtaatactct ttcaaattca gaaaactgct 11640

ggcacaattt aaagtcagat gttatttcta accaaattat actctttttt ctgccaagct 11700
atcttgacaa tctaatatc cacagacatg cctatatgat aatcccagca gtattctggg 11760
gataagattt tagtgggttt gttgagaagg aaatacttgt ttagatggct tcatcatgc 11820
cactcggcct ctatgtcatt ttccttgtcc tggaggattc ccttgaagca ctctgagtg 11880
atgtttagaa cctgagtggg tgttccccca aaaatggctg cgtggttaata aaaatcccc 11940
tggccaaacg gaatgtaggc tgcggactcc ttcgectct cgtaggtgaa ctctgtagga 12000
tgtgccttgt accaccaggc ctgtagctga gccaccgact ggcccagggt ctccacccca 12060

aagttgtttt ggaagacctg atccacgtcc atgcagaaga ggaagtcac ctctgtctgg 12120
atgtgggcca ggatgtctc cccgatggtc ttcattgcga tcatgctgat gctttgccac 12180
ctcttctcgg acttgatctc aaacacttta aaggaacgca gaggaccag ctctatcaaa 12240
ggcatcctgg agatatac caccatgatg taaaagatga ctttgtggcc aaccatgaag 12300
tatgtatttg catagattaa gaactcctcc aagtaatgct caatgtatct gaaataaaga 12360
agaatggggt aaatgtaacc tctgggattt ctgaggaga caatagcta ttatcatcta 12420

gtctgtattt tgcagtttag gaaaggaatg atttttcccc atcctggatg agagacgtct 12480

 gttgctgtaa cattcccagc tactctccac cattcagtca ttcagctttg gggaggtgga 12540
 gtggcttacc tgactggtga ttctggcagg gtggctgggc atgetcagcc ctgctccttc 12600
 ctctctcact ctiggaagcc aaccaggcag agagaacatg tgttttcagc tgctctgggc 12660
 cttgcagtgg taccttagtg gcacaggccc tgctcccaca tccagaggcc tgcagttact 12720
 tgtgctgtat gtgcctggat gcctaagtct ttctaattct gtggttcaag atttgaagc 12780
 ccagggcctg cagttataag ccacatactc caacaccagc tttactgta atgaagtgta 12840
 taactcatta ccatctgcct taattagtct ttatcccctt gtccttatca atcagttcag 12900

 atgctagttc ttctttttt cctgcattat tcagatataa ctgacatata tcattgtgta 12960
 agtttaaggt gtgcaaagtg ttgatgtgat gcacttattt ttaattttta tttttgtct 13020
 ttttagggcc acatccgcag catatggagg ttcccagact aggggtctaa ttgcagttgc 13080
 agctgctggc ccatgccaca gccacagcaa caccagatct gagctttgtc tatgacctac 13140
 accgcagctg gtggcaatgc ttgatccttt aaccactga gcaaggccag ggatcgaacc 13200
 caaatcctca tggttactag tcagattctt aaccactga gtgacaacgg aaactcctg 13260
 gtacactcat atattagaaa tgattaccac tgtggcatta cttgacacct tcatcatatc 13320

 acataattac catttttttg tggcaagaag acttaggact tattctctga ccaacctaa 13380
 agtatatatt acagtatgat taaaacaat caccatgctg tacattagat cccagagctt 13440
 attcatctta taactgcaag tttgtacct ttgattacca tcagggggca ctagtctta 13500
 gctcttctc aaaaacccca gcctatattc caatacttt actgacctac cagatgcaag 13560
 cgtgatgtgc aagggtcatt aagcctaacc atcgccactc tcttatectt ctctgggacc 13620
 caaacaatgg attatggaat atggatattc ttccatctta ctgatttacc ctgtgagttt 13680
 cccgctggte accccaaaca ccageccatt atccagacac catcattata aaaccatec 13740

 aaatatgaga gcaaacgacc tctgattcaa ccttacttta actatctcgt ttcatttaaa 13800
 aaaatagatt ttagttttta gaacatgttt aggctcacag caaaattgag ctgaaagtgc 13860
 agaattcccc ccgctcccc cactcccact cccagcttct cccacatca acatccagca 13920
 ccagggtagc acgtgttgca actgatgaaa ctacactgac acatcattat cacaccaagc 13980
 ccgtagttta cactaagggt cactcttggg ggcagacttt ctatgaatct gaacaaatgt 14040
 aaaatgacat ttatctatca ctatgatgg taccatacag agtattttca ctgccctaaa 14100
 aaatcctgtg ttcgtctat tcatccattc tcccacacca tcgctggca tctactgata 14160

tttttactgt ctccatggat cagtaccttt gaccttttcc agaagtcat atagttggaa 14220
 ccataatagta ggtagtcttt gcagatgggt tcttgtaac gaacatttga ggttcctcca 14280
 tgtcttttca tggattgatt ttttttttta aagcaactgct aatactccac tgtctgaatg 14340
 tgctacaatt tatcaattaa ttgctact aaaggacctg ttacttccaa gttttgggca 14400
 attatgaata aaagtgcctat aaacggagtt cctttcgtgg ctcagtggtc aacaaacca 14460
 cctagtgtca ggttcaatcc ctggcctcgc tcaggggggtt aaggatccag tgtggccatg 14520
 agctgtgggt taggtcgcag atgtggctca gatctcgggt tactgtggct gtggcatagg 14580

 ccggcagctg tagctctgat tcaaccctta gcctgggaac ctccatatgc cgcaggtgtg 14640
 gcccaaaaaa aacaaaaaaa gaaaaacca aaaccacccc ccccaaaaaa aaaatacctg 14700
 ctataaacat ctgtatgcaa gttttgtgt agacataaag tttcagcttt tgagggtaaa 14760
 tactaagggtg tgccatcgtg ggattgtatg gtaagagtat gtttagtttt gtaagaatct 14820
 gccaaactgt cttacaaatt ggttgtatca tttcgattg ccagcagcag tgaataagct 14880
 ttctatcgc tctacatctt catcagcagc tggattgtc agtgtttggg atttgggtca 14940
 ttctaataga tgtttagtgg tatttttagct atttacctat tcattcaaaa accatcatgt 15000

 tcaggaagaa aaggaaaggg gggagttccc attgtggcag tggcacagtg ggttaaagat 15060
 ccagtgttgc tgcagctatg gagaagggtca cagctgtggc tcagaacttc catacggcac 15120
 aggtgcagct gaaaaagaaa aagagaaaaa aaaaaacca tcacattcct gtcttctgta 15180
 agccaagata caggctattc tgtgaagcca tggggatgat agagaaggga agaagtgtt 15240
 ggctggctta acacaacca cgtcaccacc cagactcatg cccagtgact gtgcactgaa 15300
 tttaatttgt tgatcacatt atcagccaat gatgacattt tgtaataatg actggcactt 15360
 ccttttgttt ttgggttct gcttggattc cctttgatta ctacaacat aaactgtgct 15420

 ttcaatgctg gtctctggaa accccagggt tatagtattg attctttaa cggagagaat 15480
 atctcagcaa tacaaggagg gacttcaaca tggctctggg gctaattggc aggaaattct 15540
 tctgcactct ggaactttaa gaaaaaatct attgtgcct gaagcttggg aggtgatcct 15600
 agggcgagg gaggaacct ttgtgagggt taacattgtt tagagattaa agcgtgcag 15660
 ttggtgctgt gcaactgtcat ttgaaataa accaaacatc acacctcta aaagtcaaaa 15720
 tccactctg ggaggattta ttgctgctga gtacaaacag tctcactcg cctcagagca 15780
 gagtgcgagg gtttaccag gacatgcaa gtacagtta gttctctaaa gctgcaaaaa 15840

 gatggctaga gccaatgigg agccgttctt ttggaaaca ccaaggtaa atcaatctgc 15900
 agtatggctg gctggtctcc tcttatacca aaggattagg tgagctggga atctttccca 15960
 actcctaaca gaacatattc ttctagtca aaggtaaaaa ctccagatc acccttctct 16020

attagagatg ccaccaggc ccctgggac agtacattca gggacattag gacttgatta 16080
 gtacagtgac agtgatacct tctgggctct aggttgaga aggtctcagg aggacgctta 16140
 aatcttcact cagatcaacc ttgacctca cttctctttg tacaggcaac aggtcaacta 16200
 acttcttttc ttttcttttc ttttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt 16260

 ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttcc ttctttcttt 16320
 ctttctttcc ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt 16380
 ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ccttttctct ctttctctct ttctttcttt 16440
 ctttctttcc ctttcttttc ttttctttct ctttctttcc ttttctgctt ttttagggct 16500
 gcacctccc aggttagggg tccaatcga gctgtgatga tggcctgcgt cagagccaca 16560
 gcaatgcggg attcgaaatg catctgtgac cacaccannn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 16620
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 16680

 nnnnnnnnnn nnnnnnnntt ctttctttct ctttctggatt ttttttaag tttgggaaa 16740
 gtatagtgtc ttacaatgtt gtgataattt tctgtatac aaagtgattt cagtttcttt 16800
 gtggcttcag aaaaggfaca gatgaaaagg cccatggatg tgggggaggg aaggggcacg 16860
 gaggtgaaca ggaaaatga acttttgcct ttgttttggg aaaaaagggg gggggattct 16920
 ctaaaaaaga aaactgggtt atattttaa cgaacattac agctactact ttttaagtaag 16980
 aatgtttaca gtttggggag aaaagtcca aacaaggaaa cgggggctga aacaggaacc 17040
 tatccaacct ctggaagagg aagtctgag cagcctaac tccccgggcc aaacctcca 17100

 ggaggaatag gcagaaggca cagaggagtg gtcagccatg cggacgtgga aaacctctc 17160
 acttaggaca ctctgtctt tggctcttgg tctggggtct cgagagcata ggagaaacga 17220
 cgcacacaca ggccatctaa caattgcat ttttgaatt tccacagagg gccgtggagg 17280
 tcaggcgga ggtggctgtg ggtgtactgt cgactctggg tgcagtgggt atagcagatc 17340
 ttcttcctg caaccaagc ccctaccct gaggtgggaa agagttgacc ctctgactag 17400
 ttttattctt agcctttggg gacctcagca gaaggagtc taaaatggcc ctgtgacacc 17460
 attctctct ccaactaattc agacatgaca tgaacagcct ctgtaaacc aggggccct 17520

 caccatcct ctgatagg aaggggaaaa actcaaggcc agttttatta gcaacaccta 17580
 ctttccgaca gcaaaaaccg tcaagccac ggtaatctt tgtttggcat aataattatc 17640
 taagacggct ctgttgtaag tgccttcca taccactgga gccttccatc tggttatggt 17700
 cagacctct gggcgtttcc tggtgacaaa acatagatc aggatggctt tgctaaggta 17760
 cgacagtctg ggggaacatg ggtcagtc ggttttggg gactggcctt gaatcctgac 17820
 tgtattttag cccagtcag ctgggtgtgt gacattgcag catcttctgg gggagggaca 17880

ggaggctctg gccacagtg cctctcgggc tgccttggg gccctttgg g gatcgtacc 17940

 tgtacaacgt gtatgtacct tccgtcccc tgttctgctg tctcgtcct caatcttct 18000
 tccaaacccc ttcgcctatc tccccaggcc ctctctaagc tgccagcgac atctttgggt 18060
 gttgcttacc ccagtgggtg ccacctgacc ctgagaaagc cctatggctt gactagcggg 18120
 atgagagagt gacatttgag ctgaaagagg aagaagctgt ctgagtttg cttctgccag 18180
 aaagcaattt ctgggtagga acctggttat cggacaaaaa gggccccaga ctaaggggac 18240
 ctggtgttgt gggtcatttt acgaagaagg agacagtcac ccagaaaaga agggaccggg 18300
 cgggctaact gtggccatgg gtgacacaca gggctcgggc tcagacctct ctgagatcat 18360

 gtcacctctt gactagaagc acaaaagcgg gaggggaggg ggcatgttct ctgcaccag 18420
 aacacttgaa agggacttag caaagccaac acaaacacag gaagccacgg aagagcaacg 18480
 gacaaattgt aaagagtaaa tgcgggaagt ctgggtagca gctggggccc cccagaggca 18540
 ggaggagct gagaagactt ggctcaaac ccatttgctc tggaagtggc tgcacttccc 18600
 cgtcgaaaac agactgaaac gtggtcattt agattcaacc cccaacacaa catgagaggg 18660
 cctggccctt gctagctgtg tgcttgtatt tcagccactg cagggagaag gccagtgttt 18720
 ggggcaacgt ctgggggtc ccatcgggcc cctgctggct gcctgggtat ggccctgggtg 18780

 aggctgtcta ggagatgta gccacagcag aacatacccc caccctcata cgcgggtgga 18840
 ggaagggttt tcacaaacct gccctcccc catgggagaa accatgtttc cctgcgagat 18900
 tgggcaagge tgggtcacc ccacttcttg ctcatgcctt ctgtccctcg tcaccaagct 18960
 ctgcaccctg attctggagc tgctctgccc ctccccccc caccctatgc cctgcttcaa 19020
 gcctgcttcc ttctccctt aagagtaatt ctgcagagat ggaggggaca tggctaggct 19080
 gctcaaacce cacacccca gctctgcctt cacaccccag gtatgaccgc cccttgggga 19140
 cacctgctct tggtttccaa caatcatgaa agaagctgtt ttgactctg taccaacttg 19200

 tgccaggtac tttcacatac actttctctc atttagtctt tgcaaaagct tggccatgta 19260
 gtatgctcaa tgtacagata tgaaaatcaa ggctcaggaa ggcttgtaa cttgaccaag 19320
 gccaaacagc agatgatggt aactaacaca cactggctcc ttcctatggg accaggcaca 19380
 gtgccaagag cttcacctt ttgtgggggt ggggttgcta tattttgatt cccattttat 19440
 ctgtgaggaa actgtagcac agagtgggtga aataacttgt ctgaggtcac acagctagta 19500
 aggagccaag ctgggatttg aaccagata gtctgactgt ggtctgtgct ctgaaccact 19560
 acctctatg gcttcttggc tatttacttg ctgtaccaat gaactggagt taaaaccag 19620

gtatgcatc atttccactc atttgagctc cttcagcatt tttatcaggg cagaataaaa 19680
 aaaaatgatg agcttttttt ttgtttgttt tgttttgttt ttagaaactt atgtgatgct 19740
 tttctcacat aaaagcccca gctttgttga atgactggat ttcaaacca aaaaccaca 19800
 cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacagcttag gcttatcatt 19860
 ctataaccgt ttcccatgca ctgtcacttc attcattcct gtccttagtg tagcctgtca 19920
 aggatctctt agcagttcag accccagcct atcagttaag ccatgcagct gtgtgtgagc 19980
 tgaacatctg gcaagcaggc aatattatct ttaagcaaag aaaaggaaga gaaagagaag 20040

 gaggaagagg aggaaaggaa ggtattctta tttactagtc gcaagcactg gggttaagta 20100
 ccggactttt attctctcat tgaatcctta caaccacggt caagagtggg tgctatcatc 20160
 acctccattt cacaaataaa gaaagtcggg ggtgagagag aaggaaacta tgttttagc 20220
 cattcaacca ataggagggg ccacaccagg gcatcacctc ctcatgac atctgccaag 20280
 tcctgctcc atctgccggg gccagggct aaagacggag atcagacca tctaccct 20340
 tgagaacttc ccatcctga caggtgtca gctgccga cactcctcag ccgcacaacc 20400
 cctcagacta caccttctag aaagaccgat tcagaacacc agtgtccagt ttggttactt 20460

 ggctgggaag attcctttta agcagggggg agaaaaagta gcaatattaa aaattaacgt 20520
 cgaattaaaa attaaaatgc tctatttccc agctgttaat tattaatc cactggcaat 20580
 tccaacatgt cagcaacct gactaggaag ccatatgaca ggctgaaaac actggccgtg 20640
 ggcaggagga ggaggtggga ggatgattga gatcagcttc ctggatgaac ctctgctcaa 20700
 accccacccc cccccggcc cacagaaaaa gaagaagtaa cagcaggcag gccaaagtatg 20760
 tgtaagagca agagctgcc aacgcatca agagagggtc cgaaggag gaaaagtcc 20820
 aggaaacact gaaactgct cagttttta agccgggcac ccactgcgtt acttcggcat 20880

 gtgggttcc accagtgcaa accaaagact tccacaaaat aaaagggtct ccaaatcca 20940
 aacgcaccac ctacctagg agttggtagc tttcaattt tatgtactta tttatgggta 21000
 cactgtggtc ctgaagggtt gggcagagga agtgttaaaa ttctatgaat catacagcag 21060
 gtggaaaaaa atgaggaatg caacaatgtt ttacttactg gattccttcc aggcagcagg 21120
 acgtacacag tgatccagca aagagctaat gatgccatgg acaagggtga tggagagagg 21180
 gagatgacgt ggaagaatg aacagaacat gtagatgaat tagactgtgg gctggatgaa 21240
 ggaaggatga acagtgaatc atggaggctt cctgactctt gcttgagatg ggaaatgaga 21300

 agaatgaggg tgggtggaa tcaaaaactc cctctgggag ttcccgtcat ggctcagtgg 21360
 gaacaaatct gactagcatc catgaggatg caggttcgac ccctggcctt gctcagtggg 21420
 ttaaggatct ggcgttaccg tgagctgtgg ttaggtcac agacacggct tggatctggt 21480

gttgctgtgg ctacagtgca ggccggcagc tagagctcca attcaacccc tagcctggga 21540
 aactcctat gcctcagga cggcctaaaa agacaaaaaa caaaaaaca acaaaaaaa 21600
 cccaaactcc atctgagtca tgcgagacct gcagtgatgt caggcaagag ttagacacaa 21660
 ctgggtgctc agagaaaacc tttgggctaa agatataaat gcagtagtca ttgtcccatg 21720

 aatggtatct aatgccacag aaatggatga agacagtgta taaagaaaag agataggat 21780
 aatggactca acctccagaa actctaacac ttcttgctg agaagaggga ggggccccaa 21840
 tcaaggagac tgacaaggga gctggagaag tcggaggaaa actaagagga tgtggtgcta 21900
 cagaggctga gagatcttga tgtaaaaatg tatacagaat acacttaata tgtttcaggt 21960
 agaatacaga ggacacatct ctataaatat atctataata tatttctata aatatattaa 22020
 ttcagtggtc catctttcct gcatttatgc aagcaattha ctttgggtgcc ctgagaaggc 22080
 ttagattagt gctactacat atcaatattc tttaaatata tgctcagcat tcatttggag 22140

 gagaaactga gccatgcatg ggggaaagtg gaaagagtga cagtgggtgg ctgtggtctt 22200
 tcacctctga cccagtgat tcagccctgg ctccacctct caagtccac tcagtaaage 22260
 acaagtacca cggtcagtg gccactctct ctgaaggga gcttgggtgac tgtctctage 22320
 tgatctatct ggccccctgg gagtctcaca cctccccaca tgcacacaca tctaaggggc 22380
 ttatcaaage tctggtggga gttcccgtca tggcacagca gacatgaatc caactagtat 22440
 ccatgaggtc gccagtcca tccctggcct cactcagtgg gttggggatc ctgcgttget 22500
 gtggctgtgg ttagggccag ctgctgcagc tccgattaga cccctagcct gggaacttcc 22560

 atatgetgca ggtgtgcccc ctcaaaagaa aaaaaagtta tagtgcttcc acattcttcc 22620
 acttcagga gtagcttagc attccataga tggctaccct gtgccagct cctcaataa 22680
 cacatgggga ggccaaaatt cccattcttt cacactgaca tggacctccc atcctaaaac 22740
 agtaagaaac ttgccagaac atactcagtc cttccagagt ccaagacccc tcatgetgga 22800
 atagatgcta ttctcctcgg atcctcctcc tacctctact gctgctcca ctccgtttca 22860
 gacttctttt cctccctccc ctgacctttt aagtgetgat gtcagataag actcagctct 22920
 gctcctctgc ctggactctg atggetcttc ttccaatgtc tctaccacat atcttctgcc 22980

 agcttaaagg cctgctgta cactgacgat tafgtctccc ccaaattcgt gtgttgaac 23040
 ccacctcaa tgtaatgga ttaaggggtg gggcattggg gtgattagat cctgagggtg 23100
 gaacctcag gaatgggatg ggtgccttca gaaaagaagc cctggagagc tccctctccc 23160
 cttccatggc ctaagaacac aatgagaaga cggcatgta caaactagaa agtgggttct 23220
 caccagacac cacatctgct ggtgccttga tcttggactt cccagcctcc agaacggtac 23280
 aaaatacatt ttgtttgttt ataagccacc ccgtctatgg tattctgtta cagtactctg 23340

aaggtctaag ataggctctc catgaactct atccaaatgc cccacaggta cctgaatcca 23400

cctacatcct taatcaagct catcacctcc cctattccta gacctgtatc tcctctcca 23460
gtccctttcc tggtaacgg caccagcatg caccagtctc tcaggcctcc cagtcatccc 23520
ggacagcccc cacctttcca ctcccttcca catcctttca agtcaggta atcacaccgc 23580
cttaccaate ttggcaaatg ctagtttcac atctagtgcc cctataggac tgtaaacttc 23640
ttgaatataa gtgtattgat taatttctcc tgtctgtctc ctgtgcctaa cacaatgtct 23700
agtaccgtga ctcatagtga aatatatcct acgtcacaaa cacatgcaca tacacatatg 23760
gaagcaaaaa tgccactaaa caatacttat ccttacttca tgagatgcct tctgatttcc 23820

tatttggttt caattttga cccttaagcc agtttctaaa cacattaatg gatcaataa 23880
tagtctgaca cacatgggct agcatatcat aggtgtttta atgaacattg ttgtatgctt 23940
gcttagagtg tigtcatggc cttgtaaggt tttttaatca tcactgcat tttattttat 24000
ttttattttt ttagggccac aggtgcagcc tatggaagtt cccagtctag gggttgaatc 24060
ggagctgtaa ttgccagtct gcaccacagc cacagcaaca ccagatctga gcctcgtctt 24120
tgacctacac cacagcttgc agcaatgcca gatccttaac ccactgagtg gggccgggga 24180
tagaatggat actagttggg tttgtttcca ctgaaccaca atgggaactc gcgtcattgc 24240

cattttacag aggagttaac cgaacctaac aattttcttt atctgattct agattctgtg 24300
gctttccaca gcaccccatg ggctatagga cctctcctag cccagatatt tttttgcttt 24360
ttaggggctg caccgcagc atatggaggt tcccaggcta ggggtcaaac tggagctaca 24420
gctgcccggc taccacagca acgccagatc cgagccacgt ctgcaacctc caccaccggt 24480
catggcaacg cgggatcctt agccactga gtgaggccag ggatccaacg tgaacctca 24540
cagttcctag ttggactcat ttccgtgtg ccaccacggg aactgctagc cccagtattt 24600
tgtgattcat ctgttgccat tggctaattg ctgtcagaat cactatgttg ttgcgcaaac 24660

at ttgagtca aaacatccag actccccacc tcccgggatg ccacgccagt cactcacaca 24720
cacacacaca cacacacaaa atccggacce tgttttaagg gtctaataga tgctaaaact 24780
ctgtctcccc tgcgggaat gttctcatgg cctgtttgcc tacacagccc ctgccacctc 24840
ctgctgagct gtggatttac tgaatatagg caacgttct tttcttactc aggattaaac 24900
cagtccacta gcggaagctc tcctctgttg tcttcttttc tttgttctt ttcgttgctt 24960
atagcgtctt ctcttctgtg gtaactgtga gtctctacgta caaacggaaa acaagctgag 25020
gaaggcaggg agggtgacct atgtgccaga atgagagtga ggatcttgtg aaaacagatt 25080

ccaaggcaga gaacacgtgc gccaaagcaaa tgtctacaga aggcttgtga tactaaacat 25140
 ttattcgtaa agacgtccgt ctgatgaaaa ggttcagtgc tccccttttt catcatcctt 25200
 ccagaccagc acagttagca atgtaatgac ccagcaattc tcaggttctg tcaggagcag 25260
 ggaaacctga taaaacagtc cttatcagcg tatgtaagct catgacagcc tttcctgcag 25320
 cctcaacttc agcctgagcc tcactcactc ccacatcaaa tgggaaaaaa caaaccttg 25380
 aaaacaaaac ttaatgcccc tccccaccac gcaacagagt ccttgcatga ttccaataag 25440
 ccagaaggac gaggcgactg agaaggtcat ggctgtgaaa ccattttatt tggactctac 25500

agccttgagc agatacacag atggccgttt cccagtctta cccattgtta aaccagctcg 25560
 gaaaccacca gccctctga gcactgctgc caacttctgg gtttctaaga aatgaaaaag 25620
 atgacaaaca ttttttagaa aatgaggcag tcccaactg gggcaggggg tggggggtgt 25680
 tccaaactct ttttatggca gatcacttaa aatcattttt taaaaaatca ctaattcgta 25740
 aatgaacag aatgaagct gctccagctg aatgactgag gatggaccg aactcccca 25800
 gatctccct cccttgggtg gccccggca ctccgctggt ccaggagacc ctgcaggaa 25860
 gagaagggga gaagaagaat gacaaggggg agggcactaa tccataaatc caagtcttg 25920

atctgccct ttctgttgt gtaaccctga taggacattt ttcctctctg aatcgccatt 25980
 gcctcctctg gaaagttaga gaacaatgac agcaccaaac ctaccatgaa gatggatggc 26040
 ttcgaagact aaacaaagta gcctacgtaa aagagcttta taagctgaaa attactgtag 26100
 taagttgtag tcttaaaaa gaaaagccca catttccaag aatgatctct tgctaaatga 26160
 ggagaactgg agttgctaca aaggtcagca gtgacagatt caggaaacct gagggtttct 26220
 aaaccgaag ctcagcaaac tgtaatcaga agccgttttt ctccacacac atgctcagat 26280
 gtccacactc actgtgagag tctctccaag gcgtggaccg tctagaggag ggacaagagg 26340

gggaaagcca ggagctgcca tgccctttgg ttggacaaat gaggtggtga ggcaggaata 26400
 ggcatagtag taagaaactt actttatttt actttattat tttatttttt ttgttttttt 26460
 agggccgcac ccgtggcata tggaggttcc caggctaggg gtctaattgg agctgtagct 26520
 gccggcctac gccacagcca cagcaacttg gaatctgagc cgctctgtg acctacacca 26580
 caggtcacag cagcaccaga tccttaacc actgagcaag gccagggatc gaagatgcat 26640
 cctcatggat actagttaga tttgtttgca ctgcgccaca actggaagtc caagaaactt 26700
 aaagtccatc tactttcagg aagtgttga aatggcttat gaagaaagtg tggttacgat 26760

aaataggaaa acaatacaag aatcaaaaaca aaacaaaacg aaacagagaa acattttagt 26820
 cactcgggtg ttttcatatg actttgggtca tcccageccac tctgtgagaa caaaatcttt 26880
 aactttattt ttacttcata gctaagatat tggcaaaatg agtttgagca aattgccaag 26940

atcccatggc atctaacaaa agccaggatt taacaccagg ggataaatca tatcagatga 27000
aggctactat aaatcagcta tactttaata agaaaaaatg ttttaaaaaa aatgaaggcc 27060
aaggaaaatg caagcattta agcacaatac tttgctctaa gcttcctagc aaccaagtcg 27120
aagataggaa aaaaaaaaaa gaaaaatgaa ggcttagagt ccttaatcac cagtaatagt 27180

aataataata aataataata atacacacac tagtttatca ggacaccag cttttcttc 27240
taatcctttg tcttggcaaa atttctggca aggtcttta taccacatgt agtaggtagc 27300
ataatggata atatctactc tgattctttt ttatgagcaa ggcaggaatg ttctccaaac 27360
aacatcactt aaagagatag atacttgatg agaagcaaag gaaaaacaca actcatgctc 27420
tagaaaggca agtctagggg ctggagaagt acagctcaga cccctggaac cccatccctc 27480
tcctccacct aggaccacaa gtgtgtcacc acctgccatg ttaagaatgg actgtagggc 27540
caccagggtc acatggaagg tgacctagag atatctggaa ttcaaagcac ttactttgac 27600

tggtatatcc agaacaaaga accttctggg ctaaaagcaa atggaaataa aacatatca 27660
tgttacttgg aatgcagaga aaagctattt tgcaatcatt atcattgaaa ccctaggctg 27720
agctgagagc ctgggttggg gctactccca ggtttccacc ttcgagatcg aaaaaatgat 27780
atcacgggac tctcgtcatt tcagaattac tcagatcaaa cggggaggagg gaggtctctg 27840
gaaaatatca aatcttagtt taaagaaaaa aaaaatagat ggcagctctt attgtccaag 27900
gtggctttgc tgaggagag aggtctccaga gatgggtccc aggaagacca cagcccacc 27960
atccctcacc caggatttat cttctccag aaaaacaggt cttgcctcgc tggtcaaag 28020

ctgtctacag agtagcctca aaggcactt ctaggagttc ctgctgtggc atagtgggtt 28080
aagaatctga ctgcaggagt tcccatcatg gctcagtggt taacgaatcc aactaagaac 28140
catgaggttg cgggttcaat ccctggcctc gctcagcggg ttaaggatcc agcgttgccg 28200
tgagctgtgg tglaggtcac agacaagget tggatcctgt gttgctgtgg ccgtggttta 28260
ggccggcgtc tacagctctg attcgacacc tagcctggga acctccatat gccgcaccta 28320
gaaaaggcaa aaagccaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gaaaagaaag aaagaaaggc 28380
agaaaaagaa tctgactgcc gtggettggg tcgctgtaga tgcacaggta tgatecctgg 28440

cccagcacag tgggttaaaa gatgtggtgt tgccgcaact gcagctcagg ttgcacctgt 28500
ggcttggatt caatccctga cccaggaatt tccttcttc tttcttctt tcttcttcc 28560
ttcgtggaat ttctatatgc catgggtgtg gccattaaaa aaaaaaaaaa aaaaggtact 28620
tcttaagcta acaaaagcag tgagaccatc ctacaagacg ggatcagtaa atatatgacg 28680
actctagcag accgcctcca ttcatccaac aaatacctgc tgagcatgcg ttacatgtea 28740
agtgccagac atacagtgtt gactgaaaca gacacctgt gtctgtggtg tagagaagct 28800

ggcaggagg gtggacccta ttttgataaa cacatcatta taggacttca aaactccaag 28860

 aaagcatagg agcacttaac aggaagacct cgaaggctcc ccaggggagg ggatgatggt 28920
 ttagctgagt tctgaaggat acataggagg cccagtgaag agggattagc aagagtgtgc 28980
 ctaacagaga gaaaaacatg caaaggcccc aagaaaggaa ggtcgcataat ttatttattt 29040
 attcatttat cttttgggtg tgcacctgcg gcatgtggaa gttcccagc taggggttga 29100
 attggagcta cagctgctag cctacaccac agccacagca atgccagatc tgagctgtgt 29160
 ctgtgaccta caccacaact cacggcaatg ccggatcctt aactcactga gtgagtccag 29220
 ggatggaacc tgcatectca tggatactag tcagattcgt ttccactgcg ccacatcgga 29280

 aacgcctgcc ctcatctctt aaaacagaaa caaaaaacca ctaaccacta atatttgttt 29340
 gagattctgc caaagccccg atctctctcc tctgccttct gccccagctg ggagtccaca 29400
 tctctctgga ggaatgaaat acatgccttc ctaccaccta tggtttcccc tetaagctca 29460
 gtacccatgg acccagctct aaagtccctt gtttctaata ctgtctattg atctgataat 29520
 attcataata gctaatagtt ggctggggac ctttctaagc aactgacatg tattagctca 29580
 ttaaattcta ataacagtca atgaaggagg ttctattcct cctcagaggg acagaggcaa 29640
 taaattattt tgccaaggt catactgcta agggaagaaa cagtatttga acctggggaa 29700

 tctgacttca gatcctacaa gagggggaag ggaaaggggc aagaggaggg ggagggcccg 29760
 tgccaccag cactcaggag cccaccctc ctgccgaggc actcagggca tcaatttata 29820
 gatttggatt tgccacctg tccatcttt ttagtaacc ctcctcttc ctcatctcac 29880
 cctcttttc cagaagcctt caacacctca ggtcacagca acaaccacc tgaagtgtac 29940
 ggcatttaac acatattcat cttcaagc acagctcgga tgccatctct tctgagcctt 30000
 ctttggtatg aacntagc aatgcctggc atacagtagg tgctcaataa atatttctaa 30060
 atgagggagt tcccgctg ggcgagtgt taacgaatct gactaggaac catgaggttg 30120

 caggttcggt cctgcccctt gctcagtggg ttaacgatct ggcgttgccg tgagctgtgg 30180
 tgaaggttgc agacgtggct cagatcctgc gttgctgtgg ctctggcata ggctggtggc 30240
 tgcggctcca attagacccc tagcctggga acctccatat gcctcgggag cagcccaaga 30300
 agtagcaaaa agaccccc ccaaaaaaat aatgcaaaa catagatcca tctccaagcc 30360
 aaacataatc ttgcctccc tgaactctca cgttctttg ctctctctct ctgacatcct 30420
 ctttctagcc tigtgtgtg ggctttcatg ggtacctctg cctgctccat ctacagcata 30480
 accccttgag ggtagggatt ctcttggcg cacactgtac ccctcgagc atttgcatg 30540

aacaaccagc tccagaagga gccccagatg atgaatcaga agatctgagt tctaattaga 30600
agtttagacat aagttcactg ttaaggcatt tcacctactt gtccatcgcc tgaacaatgg 30660
aaaccttgac taaaggaagg gttaccagg ttaccaagt cagacagccc tggacctaaa 30720
tcttctaaa aatgtgacct tgaacgttca catttaatat tgtggaaact cagtattcct 30780
catctagaaa tgtgactaa cactgacctt ccagggtgt tttaaaaaca ggagggaatg 30840
aacagtggag ttctggcac aagcaaacac tcaataacta gtagccgcta acatcaaat 30900
caccatcacc atcattactt tattatagct cttaaagttt cttccacctc taaaattcta 30960

agcttgtggc tcagtggctt aagaaccaa ctagcatcca tgagaatgtg gtttcaattc 31020
ctggcctcac tcagtggatt aaggatccag tgtttgcat gagctgtggt gtaggcaca 31080
gacggggctt ggatctggcg tggctatggc tgtgggtgag gcagctctga ttccaccct 31140
agcccaggca tttccatagg ccacaggtct ggcctaaaa agaaaaata aataaataa 31200
attctaagat tttttttt ttttcatctc gcctttaacc aaatgctgc ctggatgaca 31260
ttcttaaca gctgtatgtg tttgatggag ttattttga aatctcttt tttttttt 31320
tcaagggct tacctacagc acatggaagt tcccaggcta ggggtcaaat cagagctgaa 31380

gctgccagcc tacaccag ccacagcaac accggatacc tgaccactg agcaggcca 31440
gggatcgaac ctgaatctc atggatacta gttggattg ttaccactaa gccacaacag 31500
gaactcctgt aatctcttt agctacagt ctaccacct gtctaaggtt agtgcctca 31560
gctcacctca gaccaattca caaggtggca aagaatctcc tgcctttta acccctgca 31620
gatgttcaa tagattcctc acattgaaga atgatgtggc tgcagtctgg gtgccagact 31680
acggccctga agagcagcca gaatctgctc cagttactgt gaagagagag tgtgccagc 31740
actgcaaac aaccctctt atgggaggcc agcaccaata tgcactctg ggccttggc 31800

ttctgtgtt taatttgtg aagtaccaa aatatggaag tataactctg getgcaattc 31860
aaaacaatca agagttcaga gcttgaaggt tgctacaca agcatctcaa ctgagtcag 31920
gaacccatg gggaacttgc tcttctgtta gattcttca gccctagaa tttttctt 31980
ttcttttct ttttcttgg tagggccaaa cctgtggcat acggaaatc ccaggetagg 32040
ggtagaatcc gagctacagc tgccagctta caccacagcc atagcaactc cagatcctag 32100
ccatgtctgc aatctacacc acagctcatg gcaacactgg atccttaacc cactgagcga 32160
ggcgcgggat tgaacccgaa atctctagt tctagtgg attcatttcc cctgcaccac 32220

aacgggaact ctagaactc ttcttctat ttgcaaaat ctctgtcct atgctgcct 32280
ccggacagat ggtgatagt gtgggtgga tggcagccag cgcttactaa gtacgttgc 32340
cttagtgctt tattcacaac ttatttatc caacaacct atgaagcagg tactactatc 32400

atccccattt ttaaagatag ggaaacttgc ccaaagtcac agaggaggga agtgggtggca 32460
caggaccaac cccaggcagc ctagctccag cctccactga gaatatctcc tcagtctca 32520
agtacctaag ggagccccag ggtctctgca tccaacgctg tcactctttc ttcagaggaa 32580
gtaccacagt ttctcaatt cgaaaagggt ggtttgtaga catttgttca ctctctagct 32640

cgtcttgttt ttcttaaat gagttcttca gaatgagagg gaataactgt tccagaagtg 32700
gttagatcta tgaagcatcc aaaggaatga cagcttetta ttctagggaa tccacctcct 32760
cctttttttt tttttttttt tttttttttg gctgcacctg cagcatgcag aaattcctgg 32820
gccagggatc aaagccaagc catagcagtc acctgagctg ctgtagggac aagactgaat 32880
tcttgaacce gctgagctaa gagagaactic cctagagaat cctccttcta ctgatggacc 32940
tgaagatgca gttcctttct aagtggccaa aatggtcctg ctggctcatc aagtcttaga 33000
atthaagaga cattctaagc ttaatccagg ccatcatcct gaacttgagg ggctactaaa 33060

acactacca tcaaaatadc aatggtgatg acatagctct ccaggccaag ttgttttttg 33120
gttttttgtt tgtttgttgt cttttttcct tttaggcca cacctgtggc atatggaggt 33180
tcccagacta ggggtccaag tggagctgta gctgccggcc tacaccaaag ccacagcaac 33240
accagatcca agctgcgtct gcaatctaca ccacagctta cttcaacacc cgatccttaa 33300
gccactgagc aaggccaggg attgaacca caacctcggg gttcctagtc agattcattt 33360
tccgtctgac caccacggga atgccttcag gccaaagtgt aagggtgcct ttttgaaga 33420
aagtccaagc ggtatcaata cctcttaagt caaagccatc atgcattttg gtagctgctt 33480

gcagacattt ctttctgca gaagcgtctc cagctggaat ctccaaggca tcgtagtttc 33540
caaaagcaaa gaagcagcgt caaatatttg ggtggaatcc actgatgaat ttgaaaactc 33600
agaaatgttt aattcatttt gctttccaga gttaaaaaaa aaagacaaaa cacccaaaag 33660
tttagccagg cacaaatgaa tcaccagcga ctcagtggtt tttgcagcaa aagtcaacaa 33720
cttgagttgt tcctttaaac tctgcaaata ttttaggatt gcaaaaatca ggtgtatatt 33780
ctcatggaat tctgtctgca aagtctcaa ggtaacttcc atatctggtc atataaataa 33840
tttaatatta tatcttggtc ttaacatgac ctattattt ctggctctag cctaccaga 33900

actgcagagg tataaaaatc aggacaatgg caacatggca ggaaggaaga taattaatta 33960
gctggaaggt acttgaagat ctaatgactt taaagacggt atttaagggc tcagggatac 34020
aggaagggtg gaatattttc tttctttctt tgcttttttag ggccgcaagt gtgggatatg 34080
gaagtcca ggttaggggt caaactggag ctgaagccac cagcctacgc cacagccaca 34140
gcaatgccag atccgagctg catctgcaac ctacaccaca ggtcacggca atgccggatc 34200
cttaagccaa agagcaaggc cagggatcaa acccacctcc tcttggatcc taattgggtt 34260

tgctgccct gagccacaac ggcaactctc tggaatgctt tctttacggt gtcagtgaat 34320

 cctactttta atgcaagctg gtgacttggc tgataactag gagattagag gagactttca 34380
 tcaacatcat ttcatcatgt ttcataatta cctgttgatg tattcccaaa acacaacat 34440
 tacagttgag acaagcagca ttgacagaac cactcttctt ttgacattca ttattttctc 34500
 ctgggaaaag aaaaggagaa gggaaaatta gattaaatac acccagagtg gaatatggtt 34560
 ttttaagaag tgcttatacc aatatctttt ctaaaaggaa aagttagatga atagtcaacg 34620
 agcgctaagg agtgcgttct accttaattt gcataggcct aactggcaa attagccaag 34680
 tcaatgaact gacagggcgg tctgggttgg gaaggatact aaggccattt tgaggctcaa 34740

 aggggaagca tctgactga tccaaggctc caccgagatg tgggagagtg acgggtttag 34800
 ttaatggtcc ctaagggtc cagccgccc caactcagat gcccacctc gcatcacaga 34860
 ctagaggaag catccgttcc ctaggtctac tgcctgat ataactgacta tgtacctat 34920
 cctcaaagaa aaatataccc tggctcttta ttaatttca ttaaatittt agggccacac 34980
 tcacagcata tagagattcc caggctaggg gtgcaatcag agctgtagcc actagcctat 35040
 gccacagcca cagccacact aagtcacgc ctgtctgcg aactacacca caactcacgg 35100
 acagcaacgc cagatcctta acccactgat tgaggccagg gatcaaacct tcgtcctcat 35160

 ggatgctagt cagattcatt tcagctgagc cacaatggga actctcacc tggtccttta 35220
 taatctagc tcigccactt cccaccagc ttttcccaa tgcaccaca caagtggcaa 35280
 acagtcggtg cattcgtatt tcttgatgc tgcataaat tgtagttaa gagggaaagg 35340
 atgctgggtg gaataacagg ttgctggagta ctttaatttg ggtggagata gaaagatatt 35400
 tatttcaaat ggaaaggaca agaaaagtgt ggcagctagc cacatcag caatactcat 35460
 aaacaagaa tgtaacaaa gataaagtag ggcattacat aataacaaag ggatcaatac 35520
 cagaggaaga cataacattg gttacatat atgcacacga taccagagca cctacatcta 35580

 gaacgcaaat attaacagac ataaaaggaa aacttcaca attacataat actagtagag 35640
 gactgattcg caacattttg tgggtcttgt gatTTTTTt ttttaggtc tatttgtctt 35700
 ttttagggccg ctcccgggc atatggaggt tcccaggcta ggggtcgaat cggagctgta 35760
 gccaccggc tacaccagag ccacagcaac gcgggatcca agcctcattg gctacctaca 35820
 ccacagctca cggcaacacc ggatccttaa cccactgagc aaggcagga attgaacctg 35880
 caacctcatg gticctagtc ggattcgttt cactgtgcc gtgacgggaa cgccaacatt 35940
 ttgtgtttta gatgtcatag tttacatctt cacagctatc cttcaactat ataatttagt 36000

cttttaacat ctgtactagt ttatttaagt gtttgatgca acaccttcac tatatatattg 36060
 acttttctag tcttattatt tcctttctgt attttctcat atcttggtac agttttttct 36120
 ttttcattta atgaagacac aaacatttct tgcaagtcag tgtagtagtt ggaaactcag 36180
 tttttccttc tgggaaactc tttagtcacc cttcaatttg gggagatgac tttagagctt 36240
 cccaagggat gaagatagga tgggaaagga tgacaagggc cgtgagaagg gatgagaata 36300
 ttttgaaac agcatctata ccaggcagac aagagaaaga gctgctcgtg tttgaaaaaa 36360
 acaaaagcaa aaaacctgga caagaaaaaa atagtactg aactgtccc ccttgagtgg 36420

 ctggtgctag gcagtcagaa ggggggcaga ggcagtcaga acctggaag gtatggaaag 36480
 tagggtgggg aatcccaaaa agcatctaaa gctggagaat cccctgatcc aacttcacct 36540
 agagagacc atctgggtgc tgagtgtgga gaatggagaa aaggacaagg gcagaccgtt 36600
 ctcatgacca taaagaggag gtggcctggc tcaaaggtg gcttgattca aaatatactt 36660
 tgggagtcc cgtcgtggcg cagtgggtta cgaatccgac taggaacat gaggttgcgg 36720
 gttcgtccc tgccttctc cagtgggtta aggatccagc gttgccgtga gctgtggtgt 36780
 aggttgcaga cgcggctcgg atcccgcgtt gctgtggctc tggcgtaggc cgggtgctac 36840

 agctccgatt caactcctag cctgggaacc tccatatgcc gcgggagcgg cccaagtaat 36900
 agcaacaaca acaacaaca caacaacaaa aaaaaaaaaag acaaaagaca aaaagacaaa 36960
 gaaaaataaa atatatactt tgacaatac catatgatat cacttataac tggaatctaa 37020
 tatccagcac aaatgaccat ctccacagaa aagaaaatca tggacttggga gaatagactt 37080
 gtggctgccc gacaggagag ggagggagtg ggagggatcg ggagcttggg gttatcagat 37140
 acaacttaga tttaacaagga gatcctgctg agtagcattg agaactatgt ctagatactc 37200
 atattgcaac ggaacaaagg gtggggggaa aatatacatg taagaataac ttgatcccca 37260

 tgctgtacag cgggaaaaaa ttaaaaaaa atatatatat atatactttg gagagagaat 37320
 tgataggacg tggttggtaa ttttgttacc agagatgaga caaggaagac ccaagatttc 37380
 tgcttaagca ggggggttgt agtattttct cagatgggct ggaggaggaa caggcttggga 37440
 ggataataat catgaattcc cttttggacg tgtgaatgtc ggggagtgtg cgaataccta 37500
 aaaggggaca gggagacaag tggacattca agtctaaagt tcatcagaga gatgtaggca 37560
 gaccatgcaa tcggagaagt tgttcattga ccaaggaacg tatcggatct gacgtgaagg 37620
 gaacgaattt gattaccag gagagaatgc agagagagaa agaggaagag gaggatgctg 37680

 ggctgaagct ttagaggtag gatagaggag ggcccagaag gagaggacca gaaggtagca 37740
 gagacagaag agtggacacc tgggagccaa tgcactgcc tttgtgaagc cacttcccac 37800
 cccaccctg accacggctg aagccctttt ctctcctccg gcccacatcc ctctattcct 37860

ttgctgtaca catcgccctg ggagtcggct caccggataa gacctgcatt ttgctctgcc 37920
 tcctctacct gcttgtttga gcttctgag ggcaggaggg atgacttctt cgtcacccct 37980
 gaattcccag tgccccacag agagcagaga aggccgtcaa taaataatga gtggtttgag 38040
 ctctctgagg gcaggagga tgacttcttg atcacccctg aattcccagt gccccacaga 38100

 gagcagagaa ggccgtcaat aaataatgtg tgggagtcc cgttggct ctgtggttaa 38160
 cgaatctgac taggaaacat gaggttgtgg gttccatccc tggccttgct cagtggctta 38220
 aggatccggc gttgccgtga gctgtgggtg aggttgacaga cgcggctcag atcccgtgtg 38280
 gctctggctc tggcgtaggc ctgcagctac ggctccaatt agacccttag cctgggaacc 38340
 tccatagcc gcaggactgg cccaagaaat ggcaaaaaga caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 38400
 aaaaaatgac gtgtgaatga aatgagaatg gactgagat gtgtccttc aggggacggg 38460
 ttattctcca aatatttga gagagggttc tgagggtgact ccaggcttag atctcaggtg 38520

 ctccatcacc tcgtttgga aatccagtta aagaagagaa agtatgggat tatcagccat 38580
 gtcactctat tccttctgc ttgaaagtg agctctgttt ggaaacctct gattcaatcg 38640
 ccacctttcg gataacaatc tgataggtgg tgtccagag acggtgagaa gatggggaga 38700
 tggagcttct ttctgtgag cacctcaggt cctggcaca acagcccggg gccaggggca 38760
 aagttacgaa atgcacgggg ctacatgcag ctggcccag atgctgaaa aagccacttg 38820
 actcctacac caacagcatt agcactgagt gcgaggaaag gcctgggttt gggagcagac 38880
 agatcggggt ggagactgtg gccactgtgg ccatgcctct ctgccgttgt cttcactccc 38940

 agagaagtgt ggggtgtgag agagcttggg aaggaggtgg ggtctggaga cacccacaga 39000
 ctgggtaacc ctgaacatgg agcagtttct cagacctca tccaactcca agctctgaaa 39060
 accaaaagcc tgtttataat tcagttggca tccagccct gacacgagc tatttataat 39120
 ctttatcact tagtgagact gtttaacat ttctttgcat aaatattgat gtacattgtt 39180
 atgtgctgtt gctgactgg aggcgttaca taatatagga taaatattct gcatttgaaa 39240
 aattctaaat tccaacatat ctggccttag gcattcagga aagggatggt ggacctctaa 39300
 ttgatcacat tagatgggtc tcctcatctt taaaatggga attaaaatgg tgatgactgc 39360

 aagagatggt gtccataaaa tatttagcat catgccagc atcatataaa agctcaaaaa 39420
 ctgctagttt gtattactgg tatccataaa acaggctgtt gggaggatcc agtgaagaca 39480
 gcacagcgc tggtacttag caagagctca aaacgtatcg gagggaaagg aataagcatt 39540
 ttggaataag aatgtgttaa acaataaagt acaaatgat gcaaattagg gcctctaaag 39600
 gtttatccat ctgttctatg ctgcagactg actaaaagct cctgggaaat gccacgaac 39660
 tttgattttc ttgatcaag cccaggccat ccaaagcctt gtcaccca cctgctgagg 39720

atcaaaccct gtgtaagaaa tgcgaaagag agaaacacaa actcctggca gagaacggat 39780

cagggagaag ctggtataaa atcagacaca ctcctaate ctttctcaa aggcaagtgt 39840
ttttctgttt gttttggttt cagggtttgt ttgggttttt ttgttttttg gtttcttttg 39900
gtctttttaa ggccacactg ggagttcccc tcctagctca gaggttaaca aacctgactt 39960
gtatctgtga ccattcaggt tcgatccctg gacccgctca atgggttaag gatccagtgt 40020
tgccatggct gtggtgtagg tgcgagatgc ggcttggatc cagcattgct gttgctgtgg 40080
cgtaggctgg taactacagc tctgattcaa ccctagcct gggaacctcc atatgccaag 40140
catgtggcac ttaaaagatt aaaaaaaaaa aaaattaagg ccacacccaa ggcatatgga 40200

agttcccagg ttagaggta aactggagct atagcttctg gcctatgcca cagccacagc 40260
aacgccagat tcaagctgag tctgtgacct ccaccacaac tcatcacaac atcagatcct 40320
taatccgctg agtagggcca gggattgaac ccttgtctc acggatacta gtagggctca 40380
ttaccactga gccacaatgg gaactcctt gtttcatttg tttttgattt ttttttttt 40440
tttttttttg tcttttctag ggccgcatcc acggcttatg gaggttcca ggcaacgccg 40500
catccttaac tcaactgaac aggccaggga tcaaacccgc cacatcacgg ttcctagteg 40560
gattcgttaa ccaactgagcc atgacaggaa ctctgtttt ttaatttca gaaattagca 40620

tcagagacaa ctcttgaagc ccccccccc ttttctttc ctctggaccg taaacatggc 40680
ttgaatctgc ttacttttct ctgtggccag gcatcactct tagagactta cagttggaag 40740
ccacccaaat gagccaatat tgcctcctt tgaaaagcac tgggaagggg tatatgcaag 40800
ctttctggaa tctggaacct tagtgtctca ggaagaagg gttgccagaa tggccaaagg 40860
gtttttaaaa cattttttt ttttctctgg attaaatga ggcatttggc agcccatgtg 40920
gtctaagcc cttcacggat gtgtttgtca cagaattttc taactcteta attctcaaga 40980
ttggtggttg actatcttac ccaccaata ggaaaagtgg gggttgcttc tacatttctc 41040

atggaagagg gagagcacag gattagagcc tagagagcac tagcacctg tcttataagg 41100
gagagtgtaa ccacctcagc accacctggg ccccagcct cagaggatca ggtgaacca 41160
gcgggcccag ttccacctga gccctcccac catcccacag gccctcctgc caaggcgttt 41220
gccatttctc tctgctcctg ggccactccc acaactcagc ccctgcagcg gtttcaaaa 41280
gaaaccactt geacccccac tcccgggct cgtgcagact gtgctaaaac ccagtgcatt 41340
tccaaggca gggccacgct ggaaagcctg tcatttctcc accttctcc tctctctct 41400
ctctctctc ggcttctcca tcctggggt atcagactct tcccaaggc ccataaatta 41460

atccttctg acccaccct aacttgtccc acacagaacg gtacacacac ccctccact 41520
 tcagagaagc tcatggtttc accgcaactg gtccaagtca aggttttctt tccagacaga 41580
 gttccactct gaaaggaatt ctagtggccc tgtttttctc cacctcgtgt cagggggaaa 41640
 ggtgagcacc tcagctgaat cacagagctc tcagaagccc tggaaaagcc attatcttga 41700
 gagagcagcg agcaagcagt gacagaggaa accaaagctt ccagcagact aaagaatctt 41760
 cctctctgcc tgtgactctt gccctgcccc tggaaacctat cctgccctgc tagctccaca 41820
 ggaccctggc aagggtcaag aaagt caggt agtgataagt gcagcaaatg aaacacagtg 41880

 cgggggaggg agccaaggtg gggaaagccgc aggaactgac tgggtgttac tcacctgga 41940
 caaaaacctc ctattttag gcctaacatt tagatccagc attccaggca gaaattaggc 42000
 cgggtctggg actggaatct gcagccctac atgcacttgc cctgggcaag tcctctggct 42060
 ctgagcctct acttacacag accaaaagga gcttcaaaca cctcctcca gggctcttga 42120
 aaggacaaaa ggagaccccg tctatgaagc atgttgtgcc tgatgctcag taaatgctcc 42180
 aaaaatgcag ccagaacaag ggcgatgctt ttacgggga gagattcaga aatgtgtggc 42240
 tctgacggcc gagctgtggc tctgtctgag aggagtctgg gccctccagg gcagcaccac 42300

 acagaaggtt ccagggcgag cccccacgc tgttgtgact gttgttgggg ccagctcagg 42360
 gtccccaage gcatctctgt tgcctctatc gcctggcgcg catgttgggc aggaaggaa 42420
 agtcaggctc cagggtcacc ccagcaccca cacagagcgg gtttgtgaac cacacgcagc 42480
 tttctctggc ctcagctctc ccgtcctttg aaacatgtcc tgtgggctta acttcctga 42540
 atgagccaag acctgtatga gaaggcagcc acagagctgg aaggctcctt ttataggac 42600
 aggttcaact gagctcaact tgctgcagtg gccacagatt cctagaagtg gtgatcaaaa 42660
 gataggattg ccagagtctc cgtcatgacg caacggaaat gaatctgact aggaacctg 42720

 aggttgcggg ttcgatccct ggctcgtctc agtgggttaa ggatccggca ttgccaatgag 42780
 ctgtggtgta ggtcacagac gcggcttga tctgtgttg ctgtggctgt ggtgtaggct 42840
 ggcagctgta gctccgattt gaccctagc caggaaactt ctatatgcag cgggtacggc 42900
 cctaaaaagc aaaaaataaa aaaataaaaa taaaaaaga gataggattg cccacaaaat 42960
 gtgttagacc ctcaggccac ttcaccaga agcctccggg tcaggcccc aggcaggcct 43020
 ggggtgtgga gtgggcaagg cccaaatgct tcctccaggt gaggtgctgc ccctgcctgg 43080
 gggaatcgtt ccagcctggg tgcctgtcct ggggctgcag gtggagccca ggtactgacc 43140

 ctgctccccg cacctacctg ggtcctagga gcaacctgcc ccatccaggt agacctgct 43200
 gagctccttg gagcctctca ctttgatccc aaggagaagg agctgaacat gatgctactt 43260
 ggctccctgc tcacaggtca cgatccagac ctcaaatca cctggtggtg cccccccac 43320

tccagccagg atcaaagagc tgaattctcc aggactctgg ctggaccac ctgagcaaga 43380
aactgcaaaa agatggggcg tttgaaggac ctggagcacc tacacacccc aagctttcct 43440
catggtttca gttacaagat ctgtgtttgg agacctcccc ttgggggcag ggaccatgga 43500
aaagttccag ctgcaagcag accagctggg agtggaaatc atctcctcgg gctgcacat 43560

cacggcctg gagtcaaaag acaggcaagg cagagcctca gatgtggtgc ttggctttgc 43620
tgaattggaa gggtagctcc aaaagcatcc ctactttgga gcagtgggtg gcagggtggc 43680
aaagcaaatt gccaaaggaa catcacgttg gatgggaagg agtataagct ggccaacagc 43740
ctgcacagag gagttagagg atttgataag gtcctctgga ccccttgggt gctctcaaat 43800
ggcatcaagt tctcaggggt cagtccagat ggtgagttaa aagtctgggt gacatacacg 43860
ctagatggca gggagctcat ggtcaactct caagcacagg ccagtcggac cgccccagtc 43920
aatctgacca gccattctta tttcaacctc gtgggccagg gttccccgaa tatatatgac 43980

catgaagtca ctatagaagc tgatgctttt ttgcctgcag atgaaaacct aatccctaca 44040
ggagaagttg ctccaatgca aggagctgca tttgatctga ggaaaccagc agagcttggga 44100
aaacacctgc aggagtcca catcaatggc tttgaccaca cgttccgtct gaagggatct 44160
aaagaaaagc aatttcgtgt acgggtccat catgctggaa gcgggagggt actggaagtg 44220
tataccacce agcctgggat ccagttttac acgggcaact tcctgggtgg cacgctgaaa 44280
ggccagactg gagcagtctg tccaagcac tctggtttct gcctcgagac ccagaactgg 44340
ccgatacag tcaatcagcc ccacttcccg tctgtgagtt caaacacacc ccttggttct 44400

agttttctgt ggcctaagga aatgtaaaga tatgacctgt tccagggtca ggctggaagc 44460
cccttcagga acctgtctcc tacgcagaga taagatgaag atttagaggt tttaaaagtg 44520
atcctgtgta ttactcagcc attaaaagga aagaaagaac ggcatTTTTA gcaacagga 44580
tggacctaga aattatcatg ctaagtgaag tcagtcagac aatgagacac caacatcaaa 44640
tgctatcact tacatgtgga atctgaaaaa aggacacaat gaacttcttt gcagaacaga 44700
tactgactca gagactttga aaaacgtatg ctttccaaat gagacaggtt gaggggtggg 44760
gggatgcact ggggttttgg gatgatcatg ctataaaatt gcattgggat gactgttgta 44820

catctataaa tgtagtaaaa ctcatlaagt aataaagaaa agaagttaa aaaattaaga 44880
aacagaaaaa aaagtgatcc tgtgaattaa aattacacaa atggtagttg tcatgataat 44940
ctgaatattg atttctttca caatgactgg ctccaggcca agtctaatgg tcagctctat 45000
tctctgtgta gtgaaaaaga cccaaccatc aatgtcatct tctaagcct gaccctaate 45060
cagaagtgtt acccagatcc ttgtgttggc tetgtctctc cactctgctt cttttcactc 45120
cttctttctt tgatcctact cattctttt tccttctc tctactca taccacttg 45180

atctgtgcag cactttggag ttttcagagg tcaactgagct cattcaacct ggtggtagag 45240

 ggacctctct gcctcagtaa aagaatagat gatgaagtga gccacctgag aattagggga 45300
 ggtaaatgac ccacctaaag gcgcacagcc aggaaaaatt tagcctggat tcaagatcag 45360
 gtcagtcaaa ttcaagtctt tctttgcctc cacttcagtc ttccagagca ttcttgaggt 45420
 cattaatggg aaaagggggg gtctgacct tactctgtta aagccagacc ttctttccag 45480
 atatcacttt tataagaagc cctagtcaaga gtttaaatgt atctctgagc cttataaata 45540
 gtgtgactta aaatacaaga tctaataatc cagaaaaaaaa aactctgtga atttgattct 45600
 ccgcctttgg ggttactaag aaagcccagc ctagccaaga catgggaagg aagccgctgg 45660

 agacaagagc tigtgtagtt cgaggagagg gccttgctgg gactgcacgc tgcaccgaga 45720
 gcagactgta ttgggtatc gaggcggagt tcctcctct cctaacaat tgaatcacga 45780
 gtgatgggtt tigtgtgatg gtttttaaag aatgttatac ttatactct ctacactaat 45840
 aatcagttga aataaaacca aatgtgcac cctcagaaaa aaaaaaaaaag aataaaaaga 45900
 aactgccaaa agactgacag cactaataac aagtatgaa gctgaaagaa gcttctcaaa 45960
 actcccagga aataaaaagca accactgatt aaccatgcta gaggcagaac tgatttgtct 46020
 tcctttttgt ctctcttaaa aatgatacta caggagtcc cgtcatggca cagcggaaac 46080

 aatccaact aggaacctg aggttgcgag ttcaatcct agcctcgtc agtgggttaa 46140
 ggagccaggg ttgctgtgat ctatggtagg tcacagacac agctcagatc tggcgttgct 46200
 atggctgtgg cgtagctgg cagctacagg tctgattaga ccctagcct gggaacctcc 46260
 atatgcatg ggtgtggtcc taaaaagaca aaaagaaata aaaatgatac tacaaaaatc 46320
 atcagataaa gagatagttc aaagtatgca gccaaaatat gagaggtaca tcagacagct 46380
 gagtaatact aattattttt atattatttt cacgtgttat ggttgttttt ctgaatttgg 46440
 tcctatttag agtattggct agtctgtgtt agctgttggg atggcacctc atattctaaa 46500

 tgcagtcagc ctctgtatc catgggtctt acatccacaa attcaactaa ccacggatgg 46560
 aaaatactcc aaaacatcac attccagaaa gtccaaaaa gcaaaactta aatttgctgc 46620
 atacaggcaa ctatttgcgt ggcatttaca ttgtattagg aattataagt aattgcaagg 46680
 tgatttaaag tatatgggag gggagttcct ccgtgggcta gctggttaag gatccagtgt 46740
 tgtcactgct gtggcaaggg ttccatccct ggeccatcaa cttctgtatg ccatgggcac 46800
 cgccaaaaaa taataaata aaatatatgg gaggctgtgg gttatgtgca aatacgatgc 46860
 ccttttgtgt aaaggacttg agcgtcctgg gatctggtat ccgtggggctc ctggaaccaa 46920

tccccgtgg ataccxaaag acgactgcat tcaatcccca gccaaatcat gtgtctgcaa 46980
 atttgtgttc ctttttctta aagcaggccc tcgatatga ataagcttcc tgcagcactt 47040
 ggatgcccc cagctgaacc agaccaggcc tcaggctaaa cgctttacca gaggtttctc 47100
 agataagtct cacaacgtcc tgtgaagtca ttctagtgtt atctccactt tacagacatg 47160
 caaatggaag ctcagaaagg tgaagtgact tgcccagtgt gtcacacagc ataaagtgat 47220
 ggagctgata ttcaggtcca gagagctggc ctccaggccc acccttttaa ctattctcag 47280
 taaacatgaa gactcaccca tggactaatc acccagggat ctttggcaca tcctctcatt 47340

 ttgcctttca cgatgatcac ttagcaattg acccaaagct agccaatcat gggctagact 47400
 cagcaggggc cagcttctcc tcggcccagc tggcgagcat tggctcaact cctctgccat 47460
 ttccaggagc ctctgcgtg cctgggtgtga gccttcccca tgcacgccat cctattcacc 47520
 cctcatcatg gtcagtgcgg gggcttttta gctgaggaga ccgagcttta gcaaaagctg 47580
 agatcgtctg gctccccac aagggggcg ctgagtttga aaagcagacc ctctgcctcc 47640
 caggcccagc tcttggccgg gggatggtgc tgggggaag gagggagagt cctgctttat 47700
 ctaaaacctc tttaaattgg cttgcattac agggaaatgc tcctgttgg aagaaacatg 47760

 gtataatttg gggggcaggg gtgggggggg agtagtgac ggaaggctgt ttccagttat 47820
 gtttttcatt ataaggtca aagcaaacac agacgcagga agctaagaga caagcctcag 47880
 actaaacata cgaccagctg tcgctccagc catcacagac ctgttctcgg agggacatct 47940
 ttaggcccc tttcttgaat cccctcaaa aatctgaagc ctggatccag ccagcttctc 48000
 cttgctgcct ggctcagaaa tcatggtgca agagttttc caagagaaat agggcgaggt 48060
 acatgaagga tcggtgctgc cctgagaggg cactatgtcc gccccagca caggtcccgg 48120
 gcctgagact cgtcctcctg cccccaaat ggcaactgtg gggccacaca gagaaccca 48180

 ggctgtagcc acacccctg aggtectgcc gggcagccaa cgaaagcaga accaacagtg 48240
 actgagccag catcctgcca gctcccactc ctatgccga tgccggggac tggaggactt 48300
 tgtcttcttt cagaacaact ggggggagca gcaagaagtc agggggagag gggggtcct 48360
 ctctccagc tgcagccagc tcatgatacc caccccccg gtgacccag caaagcggag 48420
 gcaaatcatt tcaacgttc acgtacctca tcctctgctt ctctcccc agagtaaaag 48480
 gcgaagcaag ttctagttag ctctgctctg cagaaggagg cagggtggg aggaagggaa 48540
 ggtgctgctg tccaactcct gtcaaaagaa taaacagcgg tttcacgaag aggagcgcag 48600

 acggatccca cagcagccag gggccttgtt cctccttctc cgcctggga agtgggctgt 48660
 ttatcagccc tgttgactca gagctgcatg ccaaggcaga gacgtctctc tccggcccag 48720
 gatcggcccc gcctcctca ctaagcgaat ctacaggtcc aaactaggcc tgggtgtgga 48780

ggagggacag ccaccacct tgggagagac acacaggccg cccacatcac cactcctcg 48840
 gcgaaaatga gaaccattct gaacccaaac caccxaaat gacaactagc agggacagcc 48900
 aatggagaat ttaaaaagaa gggggcagaa aatggagagg ggtggctaaa ggagagcatc 48960
 ctcaaaactc ccgttgaat gctaccttc gagcctcttg ttcgcatcct ttaggcttca 49020

 gaagtgttc tgttgaaca ctatTTTTat agaatgttct gagatctcct gcatggcaag 49080
 ccaagctata agaacttcaa aaggctactg aggcccaacc caactcttg getgaataat 49140
 gcttaacct cccacaccc acctcctgct cccaaatag aatttctag ctggaagaga 49200
 cctcacagca gtggattgt aatgtcgca acagctaaag ctttaaaaa aaaaaaaaaa 49260
 aaaatgaagt cattctcaga accccactat gtaaacaga ggacacagg ggctttggct 49320
 gaaggaggga aatgaagtaa gtagggctc agagccccc caccattct tccaagtgg 49380
 cccagacac ttctgggag tagagcctag aaacccaga ctaaggagaa ggggccgaaa 49440

 cctgacagaa aggagccaag aactgcccc tcagcttcca gcggatggat gcctaattta 49500
 gcttctcact cctgttctgg ggaagaaat caccgcccc tcctctgggg catgagctag 49560
 ttgaccacag tttcaagat ctgcttaata aactactgaa atcctcctg ctggcatcta 49620
 ctaaagctga accaaccaca cctcatgtt cagtattcc gcccagatt aatacctgaa 49680
 agcaagtga ttaagtca aacagagacg tgacctggga ccaaagctg gaaaaacccc 49740
 aaggcccatc atcagccaga tcaggtgtgg tccaggtgag ggtcacacac atccgtgaga 49800
 aggaaccagc cacagctgt gacatcaaca gggtaaatct cacacatggt actgagtcaa 49860

 agcagccctg gatgcttga tttatttaac gttcaaaaat agacaaaacc gggagtccc 49920
 gtcgtggcgc agtggttaac gaatccgact aagaacctg aggttgcggg ttcggtcct 49980
 ggcttctc agtgggttaa gggatctggc gttgccgtga gctgtggtgt aggttcaga 50040
 ctggtctgg atcccagtt gctgtggtc tggcgtagc tgggtgctac agctccgatt 50100
 cgaccctag cctgggaacc tccatatgc gcaagagcgg ccaagaaat ggcaaaaag 50160
 ccaaaaaaaaa aaaaaaaaa tagacaaacc caggagttc ccatggtgce tcagcagaaa 50220
 caaatctgac cagtatctac gagaatgcaa gttcgatccc tggcctcact cagtgggtta 50280

 aggatccagt attgccacca gctgtggtgt aggttcaga tgcggctcgg atcccatgtt 50340
 gctgtggctg tgggttaggc caacagccac agctccaatt ggaccctag cctgggaact 50400
 tccatatgcc ccaagtgtag ccctaaaaag acaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gacaaaacca 50460
 atctgtggtg ccagaagtca gagtgggagt gtagagact gggaaggga ggctcagaga 50520
 gctgctgggg gagggggggg gcttctcatg ttgtttctcg agccaggtag tggttatgca 50580
 ggtgtgtcca cctgggaaa atgcctcaca aacattcct ttcagtgtgt gtgttaaaaa 50640

caaagatgca cagaaatctt cctgctggaa gctgccttct cttgggaatt ctgacttccc 50700

 ctgagtctac aggttctcag ggccacaggg tcatggatag accccgtttt ttccttctct 50760
 tgggttcaac gcccataac caagcaccac agagcaccta agtacggact caggaagat 50820
 ctttcacatt aatgatgca ggcagctgga ctgtggtaa ctgggagga aagttcacag 50880
 catttggagg ctcaggaact gggctaagat aaactgttcc tttcaagaag caagcacca 50940
 ggagttccca tegtggctca gtggttaaca aatctgacta ggaacatga ggttgcgggt 51000
 ccaatccctg gcctcgctca gtgggttaag gatccagtgt tgccgtgaac tgcggtgtag 51060
 gttgcagacg cggctcagat cccacgttgc tgtggctctg gcgtaggctg gcagctacag 51120

 ctccaacttg acccctagcc tgctgggaac ctccatatgc tgcaggagcg gccctagaaa 51180
 aggcaaaaag acaaaaaaac aaaacaaca caacaaaaaa aagcaagcac ccatcatggt 51240
 tgccaccttc cagtttaca agcagcctct ctctttaa ctagcaaatc ctgagctca 51300
 cccgccccgg gtccaggaag ggaggagggc actgggagcc tctgtgactt gctcaaagtt 51360
 gccggtggt gggctctgat ctgcccttcc tctgagctg cctctgggga acacctaca 51420
 ggttctgga attagaggct ccaggctcat gaatcagagc acgacagagt atgcaaactt 51480
 ggaaggcaga aaattcaact tccagaggat ccgacatgac ctctctctt ctccgacata 51540

 cctgatgcc cagactctca aaacaaggaa gcatgtactt ccggtcattc ctctatggag 51600
 aggcagggaa ctgtagcaag tgagcctcag gtctgtgat caaaggaggc cagtggccat 51660
 ccagtgagga gtttggcagc tttcccagcc cagccaggcc gactaatctc atcactcaat 51720
 gttcccag gccccttcca gccctaacag tccataggcc tgtcagatga cagccagcat 51780
 tcagagcctg tccatctgcc atgtcccctg cagaggagtg cagggccttg gagctgcggc 51840
 tcagcagctg cagcccaggt gtgaagggtc ccgcttcat gcccagacc ccttccact 51900
 gagaaacaca aaggtecgga tttccacct gtgggagagg gagaattaag tgttcttggc 51960

 aaaaagtgt acagataca agattgcagc tgtcactttt aatcctaat acgtttaggg 52020
 caggtataag acattcttgc tgtcacttgt gactgatgga gcagtttagt tggtttctc 52080
 ttccgtgtgg tgaggataat tataatcccc accgctcggg gtgggtgagg ggcctagagc 52140
 accgtggtta tgaatgtgga ctctgggccc aggctgccgg agttcgagtc ccaggcctgc 52200
 ccatgtgcga tctgggca tgtgttaac ctctctgtgt ctctgtttct atggctgcac 52260
 aatgggaaca acagcagctg gatgtagct ggcacatggt aagtgtctag agatactat 52320
 taccgatat tgcaagaatt aaggagacac gcccgaaaa gtgcttgagg tgctcaatca 52380

ttgtccgtct ctgctgttct attaatccga ggctgcagct ccttggagtt tacatttgtg 52440
 tatcaaatag tcattttgac cacgtaacct tgcaggtggg gaaaggtacg gaggggaaggg 52500
 ttctctggcac gacgtttccg ttaactgttaa gtactgcccc ccacacacgc ctgtgagtat 52560
 cagagctgaa acgatcttgg caaaagccca cataataaat aacggcagtc aagagaggtt 52620
 gcatctataa gtctatttcc ttgagaagag ctggaaaaat gaaatcatga tgactcttcc 52680
 caggccagta cattgctaata catcttgaga tctgcctctg ccccaggtaa ctccaggaca 52740
 gactccacca aagccatgct gaagcactcc tgctctgca agcatccatc ctgagcctca 52800

 gccctctcc tgcacaccag gaagtcctc tctggggctc atgtcagtc ttcaagctct 52860
 ataggtcaga ctcttctag agaagaaaga agctggcttt gttgacagct ggggagatgt 52920
 gaggcgctcc cacggaaggg cgaggccccg gtactgatga caccctgggc ttgagcacca 52980
 gcacaggtgg ctggaggatt tccccacca aggaaaccgc tctatttcta cctctcttg 53040
 gtctttctca ccccttctc agccaagga cccagatgg aggtgagaaa gaagcacctg 53100
 ctcttattc acaattgggc agtaggtgcc aggggtacc cttgccccg acccccaca 53160
 gaagtctca ctcttctc agtagagaga acctcaaagt caggtaatc agctccctgc 53220

 ctcaaagcag gactgctttt tgaacacgtg ataagctcat cttccgtcaa ggtcacacc 53280
 acgccccgtt tagagccac tgccatccac aaaagccaca taacatagag gctaagtagg 53340
 agaaatatta caagcccaag ttataagaaa gggaactgaa gatcagggaa gaaacttaca 53400
 gagtcgatg gtctgagtca gcagccctgg aatggaagac aagttgggg tctttctgtg 53460
 agtctgtccc acctcagcct cgtacacccc tgggtggtgt gaagccagac caagctgggg 53520
 atgctaaccg aagcagaaca agaagaggt catgaaccag attccactag aaccaagtt 53580
 ctttgggggg tgggagggag cacttgtctt ctgtcttgg cacttctgg ctttctggt 53640

 acctggaaca gtatttgaca tctatcagac gttcagtaga tatttgcctga attaatgctg 53700
 agtgaagcc tacaggagcc aggcaggcag cagaagtatg tgaattgac caggtaaagga 53760
 tggactgtga taaactagcc aaatcagatc aaaatcagat ttaaaaaaga aacaggttt 53820
 cccattgtgg cttagcagaa acgaatctga ctagtatcca tgaggtcttg ggttcgatec 53880
 ctggcctcgc tcagtgggtt aaggatccag tattgccacc agctgtggtg taggtcacag 53940
 acacgtcttg gatctggtt gtctgtggct gtggctgtgg ttaggcccgc agctacagct 54000
 ccaattcaac cctagcctg ggaacctcca tatgcatgg gtacgtctt taaaagacat 54060

 aaataataa atgaaaaag aagtaccctt ctttgattac agaatgtgat atactggcca 54120
 tagatgacte ctcttttaag ggaaatgtt ttgtgccaga agcgaaaagt attgtttgaa 54180
 ccttgcctcc ccaacctagg ggatgtaggc gtgtctgtcc cttctctgtg cgtctgtttt 54240

ctcatctgtg aagtgcaagg tccctcccat ttccactcca tcctgcctgg gcctgagtct 54300
gagggtagag ttgtgaactg ggctcctata gcagtctgac tgggggactc agaaggcttc 54360
atggaggagg ggatgtgacc agacctttcc agatgggctt ccctgcctc ccagggatct 54420
ggcataatcag cctgcacagc cactcaccct tctcttcctt ctactgaag acaggctgaa 54480

aaactaacct gccgggggag gcaggcagcc ccacacttca gaatttataa atcctcctct 54540
gctcaggctc aggccagtc catcctggga ggtgctggag gtcattttat gaaccaacca 54600
ccttcggctt tcggggcgta gggatggggc aggatgccac agaatcacca gccactcac 54660
gagccccct gaaccttcc cagggtgaca gaaaagagga aatggagcac aattccggcc 54720
ccaagacaaa gaaactcggc caagcaaaga gaagggaac agcttctga gtcaggggac 54780
ttggaatctg ctaggccac agggaacctt cccccatca tggtaggct gaggtgtgga 54840
ctcaagcaac tgagaagata aggacagtg ggtccgcccc caccagctc agcccagaag 54900

catttcttc caaagcggc gtggaagga gtggtttgca gtgaagaaca ttttcaaaa 54960
aaatcgaagt ctaactaa taatataacc agataaaaga aaggccaaga aagtgcata 55020
taaatcaaaa gacacggctc cacaggccac gtggccacag gcacattttt ccctcctgg 55080
gcctcacgcc ccgtgtggc actgacggag tcgaagtgga acattcccag gaccacctg 55140
ggctcggtag ctgtgaagag cctgtgtgta ctgtctctgc aaacctggct gatgaacatg 55200
cagcctcag agcgaaggt cacctctcc aagatctgcc tcctggcaca agtgattct 55260
cacagccctg gtgtggcctg ctggtttcac ggcacctaga gcgcaggttc ttggacatat 55320

gtccatctca ctctctgac gcacattctc aagggcagca gggaagtctg ctttaggtea 55380
aggtccctgg tggctctcac cacagggtct gtagagagg aggtcttgag gatcagtagg 55440
ctggtgacag atggacagat ggactgtctg ggctactgt aataaagcac cacaaagtgg 55500
gtggctaac acagcagaag tttatcctct tatactctg gaggccagaa gtccaaagtc 55560
aaggtgttag cagagctggt tcctctgaa ggtcatgaaa aggaattcta caggctctc 55620
tcctggcttc tgggtgtgc cagccacct tggcattct tggggcagca taaccaaca 55680
ccgtctgcat catcacacag tgttctcgt gtgtgtcagc ctccaaattt cctctcttt 55740

agaaggacaa cagtcactgg attggagccc acccgaatcc agcatgacct catcttaatt 55800
tgagtcatct gacaagaatc tatttcaaaa aaaactcata ttcataagca ctggggattc 55860
ggacgtgaac ccatttttt ttttgggaag acacaattct acccactaga gaccgtttcc 55920
caaatgccta ttggctggga gcgtgtaaac actagcagaa ccacctgtga ggggtgaaac 55980
gctgcatata attacggagt tgaaagcgaa agtttgagg caggcgggga gtaggggtg 56040
gtcttgagaa agaggaaac atcttagac atctctactt ggccaggatt ataggaagaa 56100

gagaaatgcc tccccgggac aggcacatctgt gggatgtccc gccgaaatgc tgccggtctg 56160

tcaatactca gctctgggca tcacagagcc atgaatgggt aagcttcctc ccaagaggag 56220
caggatgtga aagaagaggg ggccctgggg cagctggaac caagaacctt tggaaacaca 56280
gagctgggca ccagattgca gtgggtcaag gaatgaaggt caggtgagaa agtgacgtgc 56340
aaggacctct cgccagcagc ttgccttggg aagggtgga gggagggtgc cagctagaga 56400
cacatggagc aaaaaggaaa tacccttgag tacactgctg ataataaaaa gccttaatg 56460
agacagagcc gaggagagga gggtttgaag attcagagga gggagaggat gggggctgaa 56520
gagcatctct tggcggggag atgggggtgc caccaagaca ggctgaaagt gctccccctt 56580

tttgaagga gcaggagaca gaatgggtgg gttggcaagt ctggggataa agcgggtagg 56640
tgacaggctc caatccagag cagctgaagc gaggagggag aagggggcca ggaggcagag 56700
aagctggaga gctgtgcaga atctcatcac caggaacctt gaacttgcac ctgaaaaatg 56760
ggcatttcat cctgaaagta ctagagaatc cttgaatgcc actaggcaaa gaaagttaca 56820
cgatttgctt tttagaagac ttccttggct gaaggatgag ggagcccagc caggaggctg 56880
ctggccaatg tcagaggaag gagtagagac ctaacccac aggtagagct ggaagacaag 56940
aaagaagtgg catcttgaga catagggtta catctatctt actttcttc tttcattttt 57000

ttttttttt ttgcttttta gggccacacc cacagcacat gcaagttccc aggctagggg 57060
ttgaatcgaa actgtagctg ccagcccacg ccacagccac aacaatgcca aagccgcatc 57120
ttcgacctac actacagctc acggcaacgc cagatactta acccaccgag caaggctggg 57180
gatcgaacce gcaacctcaa ggttactagt cggattcctg agccacaata ggaactaccg 57240
ggtcacgtct ttgaaaatct gcttcagtgt tactttagag aaactgtcct ggatttaaaa 57300
ttactttcct tttgtagtta tctatcttc aattttattt cttctttac cagagtgtca 57360
actctgtggg cagatatttt tgtgcgtttg gtacctgtgt ggaaacatct gtctattaca 57420

gccctgggtg ctccgtacag cttttaggc taaaatgcat gcctggtaca gtgcttgga 57480
cctgtgtgtt caataaacat gaactatggt gataacaaca gcaagaataa cagtgagcaa 57540
tgggatgaag ggagtgagc agaaatgaga ctagtttggg gggactcaaa gtgtggactg 57600
agcaaccggt agcatcagca tcacctggga gcttgtaag aatgcagag cagcaggccc 57660
acagcccagg aacctgtgc tgcagaggt ctgcaggtgg tctgggaatg gggctggttc 57720
ccaggtttct ggttgaagga ggagagtggg tggcatcgtc gctgactgac atggagcggc 57780
ggggctgaga ggagggggag tcagtgagtt ctgctcaaga ggtgctgagt ttgaagaacc 57840

tgcagaagtc aattcagcaa tgttgtccca gagagagagc cggggagag cccagtttcg 57900
 gagctgccag cccagcgtgc aggcaggagt cggcaggtct tctgtgtgcc aagggaaagg 57960
 agcacggaga gcagaatggg gcctccttaa tgggcaccgc cttgaaatct gaggggcagg 58020
 gccgagaggc aggaggagaa acaagaacaa aagtgtgtgc tgggagaaac cccatctgaa 58080
 ttctcagctc agctccacc gtgaccgct ctggccctgc ttccctgga agaggaagg 58140
 ccacggacaa ttgctcgggc aaggtgtctg ctgtttgaga atccaagga gcgggactgt 58200
 caggcaaca gaggggtggc aacagagagg ggtcccgttt ccagctgtac ctccaactcc 58260

 ggcaactccc tgcgtgcctg gttgattccc gcccccttcg gatgacaagg tggggccggg 58320
 gtctctgacc atgttgctg ccagctctct gggctcacc ctcattgtcc gccacagact 58380
 ctagggaag accccagcag agcataatgg cagctgcctt cagagcacgt gaggaggctc 58440
 cagagccag accaagaggt gaggaaggg cacgcagggt aggaagccag gattcccag 58500
 ccaacaggtg tgctctacct ggctccatc agtacagctg agagtcaagg tctaaagaag 58560
 cctctctgtc cctcagcaa aaaggaggc ccaggaacca gcaaggcca ctctctgcat 58620
 ttatcaggtc ctagtctggc gagagggaca cgtgctgact gcagaccgca gctactgcag 58680

 ttgtgtcag tgggctggg ctggcagagt ggggctgcac aggtgtccc cggaggaagt 58740
 cccagctcct cctgcccc tcaactgttg tttttgctt taccacctc ccattttgc 58800
 catttctgct tggccttgc acagcaacc ctctgtgtgc aggtagtctc ccaggcctc 58860
 taaaatcaag gtgcttccc tagaacagt ctgatttata cttgttatgg ctcaatgtt 58920
 tagtacctc ttctacttc aaaggtgtgc aggtgtggag gacaaatcat gttgctgtc 58980
 accctacata aaaacggtc aataaaatag agttcgatga agtcccctc aagacgctc 59040
 tcggcttga cctccagga gtcaggctt gtgtttacca acagccggtg ccgtgacctc 59100

 cccctctcca geatccttc tgctactgcc tgtggtacaa gagtggttaa aagcctttct 59160
 gccaccctc ccctaacctg tcccctcag tgctgttgc tgggatcctc tcagctccc 59220
 ctgcctcct gtgtaggctg ggaggaatta aaagtctaag aattactgg aaaatcctaa 59280
 ggttgtttg tcttggctt ttttccccc tctactagatt ttttcttgt aacaagtga 59340
 cgagcataaa agacctcca agaattaatc tctaatcatg agagatttc ttctagtgg 59400
 aaagctaaaa ataacaaga caacaacaac aacacccaa aacctctaa ctgagccac 59460
 aatggagatg gctttctc tgctgttct ttgtctttg ccatttttt tttttttt 59520

 aagggccgca tcagcggcat gtggaggctc ccaggctagg ggtctaattg gagcgacagc 59580
 tgccgtctc caccacagaa cagcaacgc agatccgagc cagctctgag acctatacca 59640
 cagctcacgg caatgccaga tcttaacc cctgagccag gccaggctc gaaccgcaa 59700

cctcatgggt cctagtcgga tttgttctgc tgcgccacga tgggaactcc tttgcccggt 59760
 cttggaaga gccagggccc agttcaaatg ccagtggcgc cccaccccca cccccactt 59820
 tcttctgctg aagccctggc tcagtcactt cacattccga gcctcagttt actcatctgt 59880
 taaagaggga tgataattcc ttactccttg aattgttgac aagatgaaca gtctgtaaag 59940

 ctcttgtag gtacttggga aaaaagcaac ttgtattatt atcgctggtc cctaagagac 60000
 aagcactgtc cccacctcat cacagtgaca ggaggcagta tgcccagaga ttagagcttg 60060
 cacttgagca agacaggcct gggaactgac taaatgctg accttgggca agtcactgga 60120
 ccttctagga cttgcttttt ctctctgta aatgagaat aacagtgact caccatcggt 60180
 gagatgacgc acatcaagct tggcatgacc cctgatgttg cagcaagtgc ccaatagatg 60240
 gtagtttctc aatcccaat agtgattat gcagaactct ccacctcaca ggctctggca 60300
 ccacctgctc tgtatctcca gggteccacta tgttccctg tccccaaaac aacagccctt 60360

 cctgtgcagg gggcatttac aaatccacct ttccccttcc gctggagtct gagctgcagc 60420
 ccgtgagtca ggctgggtct ccacgtgcgg aggaggaggt ggaggaggag gagtctggta 60480
 actccccaa gggggctcag ctgggactgg aagctgggtt tgggtgcagc caagaatttc 60540
 ttcagccct tctgtccca cagggagcct gattcagagt tgaaggaat tacgtgtttg 60600
 tttatttatt cattaaataa atatttaaca ccagggagtt cccatcctgg ctcagcggtt 60660
 agcaaacca actagatcc atgaagacat ggattccatc cttggcctcg ctcagtgtt 60720
 taaggatctg gcgttcctgt gagctgtggt gtaggttgca gatgcagctc agatcccag 60780

 ttgctgtage tigtgtatag gccagtggct acagctccaa taagaccct agcctgggaa 60840
 cctccatag ctgcaggtgt ggccttaaaa agacaaaaga agaccctcc cccccaaaac 60900
 ttaacaccaa tgttgatacc taccacgtgc caggcaccat tcaggctgct aggtcaataa 60960
 ggattagcct attctgtgcc tttctcacag agctagtggg aagtggagcc cttcctggtg 61020
 ggaagctgag cccggacagc aacacttcta catcctgaag ccaaggtgag tgtcctgtga 61080
 cagcaatgag tcagcccctc tctgggctcc atggacttct ggaagactcg gagagcaagc 61140
 tcacctgct ccttgcctgt gtggetacag gaacatgtt accaccagg gtcactctct 61200

 ctcaagcatg gcccfaatct tctgagctgc ctcactttcc agatgagaaa actgaggcac 61260
 caaggcaggg aagtaactta tccagggcca cttggtgatg aggtgaagag gccagggcta 61320
 gtaccagggt atctggcatc tctctaggct gagacgccta ttagccacag caccagaaat 61380
 caagagctta gagacggggc gaagggtgct agtcaatggt cttcttctag agttttctta 61440
 ttaatgcca ggaaaacctc tgatgggaca tagaaatgcc actgggaaaa ggggagcatc 61500
 gtgtgtttac tggagacaag tgaggcaccc aattcaaaa gaagatccct ctcaaacata 61560

aaatagtcca gcaatggagt aaaaaacacc taaatatgtg ttccacttac aaagcatcct 61620

 atgggctgtg atgaagaatg tggtttggaa actccgattc cacccattg cctctgcctt 61680
 cacctcccac cccagtgttt agcaccagga gctcccagca catacacct acccttttec 61740
 tggctgctgt ctcttcaat gagcttctgc ttttgattcc cctagagagg ctggcagttt 61800
 cgggcacctt tttgttctc tgcctagcag ttggggcgga gaagaagtgg ctttggggtt 61860
 tttcttctct ggggtgtggtt tcctagccct cacaaaggaa agcctacagc ctgctctgtc 61920
 tgcaccacca gcctggttgc ctgagctggc agagctgatt agcatgcgag gtgcagaagg 61980
 gaacagcctg cctggggtagc tcaggatact gttctactaa atgtttcctg ctctccacct 62040

 tcatagtagg atttcatttc ctggccccct tgcagttgag tagggccatg tgactagtct 62100
 gaccaataag atgtgagttg gcccaagtat ttaattgctg gtcaaagacc ctccagggtc 62160
 ctctttctct gtgccaatgaa gtatatitcaa ggacgtaact gctccatcag cctggtctct 62220
 tgaatgagga gcacagcccc tagctgacct acggggctca tgttaattag agtaagacat 62280
 aaaccgttat gggtttggcc ccaaagattt aggggctggt tgttactgta gcataaccta 62340
 caccatcctg actgatacac tgcccattct acacagagtg agatattccc tagttaagtc 62400
 taccatcttc ccaatgttgc tctttcagcc agaagccatt tcacttctc tgagctcccc 62460

 ttggcctect gtcacacttc tgttctgcac tctgacttct acttttagtc cettatata 62520
 aattacatac agccaatttc acattgtgag cgctgaaga gcaggaatct gtacctata 62580
 ttatgatgat gataataata ataataataa acagaggcag caaatgctac tatttattga 62640
 atgctgggct gggttctaaag cacttgacat tcattcagtt ctactaagc tctgagaggt 62700
 cagtactgga actaccccc ctttacagat gaggaagcat ctgagtttgg ttcagctgaa 62760
 attgaacccc taataatata tatatatata tatatatata tatatatata tatgcatttt 62820
 tttttttttt ggtcttttcc tagggccaca cccgcagcat atggaggtcc ccaggetagg 62880

 gatctaatac gaactatagc tgctggccta caccacagcc acagcaacac cagatctgca 62940
 acctacacca cagctcacgg caactccaga tccttaaacc actgaatgaa accagggatc 63000
 aaaccggcaa cticatggtt cctggtcgga tttgttaacc actgagccac gacgggaact 63060
 cttaatattt ttttaataaa tatagttcaa cttaagtcac tcctctata atcctagtca 63120
 ctatattttc acatttaaaa cattcccaga aggggtctat aggcctcccc agatgcaaaa 63180
 agagtccatg gcacaataaa ggttaaggct ccctgtagaa gcagatacca gggttacagt 63240
 gacagggttc tgtccccgtg tctcctggaa ccagagttt ctggctggtg gagggttaagg 63300

gaccctacac caaattcatg ccacagtggg gagtgaacag gagctacttt attgtattca 63360
catagcataa acataaatat cgtaggtttg gcatatggaa ctccctgtca tgaatatttt 63420
gatttcagca gtgtcagccc aagtataaca ttcatacacag taaagaagtc acttgtttcc 63480
ccagtaaaaa aacaaaacaa gggcgttccc ttcattggctc agcggttaac aaacctgact 63540
aggatccgtg aggatgcagg ttcgatccct agcccccactc agtgggttaa ggaactggcg 63600
tgtaggccgg cagctgtagc tccgattcaa ccctagcct gggaactgcc ataagtcgca 63660
agagtggccc taaaaggcaa aaaacaaaac aaaacaaaac aattcctaac atccagtgtg 63720

ctaattagaa aagcatcagc tcttgatcac aaattgggat aacaggacag cagccatctc 63780
tggtcagtcc cactcccaga cgatgcatcc ttgagggcag atgggccgac cacccacgat 63840
gagacttgct ttcttagctt ctgagcactg gcttgggtcca agtagcactc acataatctc 63900
ccatattgta tatgctgaag ttttataactt tattgaacca gaatttactt taaattccag 63960
gcatccaaac atatacactg aatccagggtg aatccaagca gaactctctg gatttcagaa 64020
atcctgggtg attacaagac tcagggataa ggtagcagag ccaatgctct gtgcctcctt 64080
gccagctggc cagtagtgag ggctgagccc caggacaacc ggggtggcagt ctggcactgc 64140

cctgggtgggc tggatgacct tccgaaatt acaggctcag ttttcgtatc ctccaaatat 64200
ggagccatac tagatccaag tccaggcaag aaacaatcac aaggcaccgc cgctacgcct 64260
agtactgtgg ggaaaacaga aattacacaa actccataag gagcttacat tctagtggg 64320
gagccaggcc tggaaacaat ttaactattg tgcacgacag aaagaagtaa gtatgaaggt 64380
ggtggaagcc cctctttgtg ctctgggacc acagaggaag cacgaagcca ggctgcatag 64440
gcctgcgcag ctcggtttca aagaggaagg ggctatgctt gaactgggct tcagagggtg 64500
agtaggagtc tgatgggtga ggaagggcat acaggtggaa gggcaaggat ctgcaaactc 64560

ggggtctgga atgggaagcc ccaccccag cccagatccc agcccagggg ttccagtctt 64620
gctctctcca cacatccgct gctttggaat ctggaagagt cctggaaacc tgtattttga 64680
acaagctccc acagtcattc tcacaagcag gcagtgagtg ttatagattg agaaaaatga 64740
atgaacaaat gaatgaatga atacaaaaat gaacctgaga agttcctgtt gtggctcagc 64800
agaaacgaat ccgactagca tccacaagga cgcaggttca atccctggac ttgctcagtg 64860
ggttaaggat ctggcattgc tgtgagctgt ggtataggct gcaggctcag ctgggatccc 64920
acgttgctgt ggctgtggtg gaggetttca gctgtatctc tgactcaacc cctagcctgg 64980

gaacttccat atgctgaggg tgcagcccta aaaagacaaa aaaaaaaaa aaaaaaagaa 65040
cttgacttcc ggtaagtccc tttctctctt aggatgtcca cactacatta aggagctaaa 65100
gagcttcagt tigtgctcag cagtatccat gaggatgcag gttcgattct gggcctcgcc 65160

cagtgggtta aaggatccag tgttgctgtg agctgcagtg taggtcacag acaaggctca 65220
gatcctgtgc tgctgtggct gcagctccga tttgactcct agcctgggaa cttccatagg 65280
ccacacctgc ggcctttaa aaagacaaaa atgaaaaaat aaaaagcaaa ataaaagtgc 65340
tgaattggcc tggtaggcttt caaactgtgt tccagaaaaa ccccagaatc tcctgaagt 65400

ccctcagga cacagaggaa ctggggaggc tgagagagcc ggactctggg ccccatccac 65460
ccttctcaga ttacctctcc ttttatctct ttgctctttt ttttgaata aagggttctt 65520
ggctacaaag aactcttaa gccactgaat tgaataatcc tagaattccc aaggagttag 65580
agttcccatt gtggctcagt ggttaacaaa tctgactagc atccgtgagg acgcggttt 65640
gatccctggc ctactcagt aggttaagga tctggcgttg ccgtgagctg tgggttaggt 65700
cgcagacgcg gctccgatgc tgtggctgtg gccagcagct acagctccta ttcaaccct 65760
agcctgggaa cttccatata ccaccagtgc ggccttagaa gacaaaaaa aaagaatccc 65820

caaggagaaa tttaaaaatt tcttgagggc agcagcttac ctttggcaag tatgaagaga 65880
gcataaggtt cttttcaga agcaagtta ttaatcatca catttataaa accttttctt 65940
gtggcccaga aattagttag tgaaggaaaa aagcaatgtg gtataataat gcaagggat 66000
attatgcaac ctttaaagaa cactttttag gaatggtaa tacaatggaa aataaagtga 66060
ggaagttaga taaaaattt catacagact gtgatttacg gtatggattt ttttttttt 66120
tttttttggc tacacacatg aaagtccca ggccaggaat tgaacctgcc acagcagtga 66180
cctgagccac agcactgaca actctggatc cttaaccccc tgcaccagcg ctatggatct 66240

tatacatcaa aattattgga catggatgtt agtaggccgg tagctgcagc tccgatttgg 66300
acccttagcc tgggaacctc catatgcctc ggatgcagcc ctaaaaaca aaacaaaaca 66360
aaacaaaaaa aagaagaatg caattctgac atgtttcagc acagataaag gttgaaaaca 66420
ttacgctaag tgaataaagc cagacacaaa aggacaaata gtgtgtgatt ttactgagat 66480
caagcaccca gagttgtcac attcaccgag acagaaagta gaagagcggg tacgggggtg 66540
gggggatgg gggtaggcag tgggaatta ctgcttaagc agcacagagc ttctgtctgg 66600
gatgatggaa aaattcagat ggttgacact ggggatggct gccaacgtg tgaatgtgct 66660

tagtggtagc gaactatgcc ctcaaaaagc attagaatgg tttatgctat gtatctttta 66720
ccacaataaa aggggaaaaa aaagccagaa ctaggatgcat aggttatagt ggtgaatact 66780
atgcgacaag ctgtgggca gcgtgggtcac tttattcttt gcatttctct gcatttttca 66840
aacgtcctat gatgagcata catttctttt taaaaccaga cagaagagcg agttaattaa 66900
acaaatctcg tggttctctg acacttttgc ccaaatgcgt tactgtcttt tgcgtaaatg 66960
taaggtgtgt tcctgtctct tcgttaataa aaggagccga gccaaggat gccaacgaaa 67020

ggatacaccg aggtgctcaa gtcaacgaca ggcacagcgg ccctccttc taagactcgt 67080

 tgctctcgtc tatatthaat aagtccaacaa taaaaacaga acccaaacia atcctctaata 67140
 gaacttecta agaagctgtc tggcttgga aagctcaaag gcgaactgaa gagaaagggg 67200
 gaacagctgc tigtthtta gggcattaac tactgcagc tgggacagtg cctttgtcag 67260
 tagatthcta tcccttcttg cttctgggaa atgttcttgg gcagaatgaa ttcagaaacc 67320
 aggagaggct cccagtggt attecctgcc aatccatctg ctcagttacc ctctcccac 67380
 cccagaaaca tgctgaacia agatthaaag actcttgggt tgaagggcag ccacgtgtct 67440
 gcctgccagg gtgccctcca cccagggccg cctgggtcca cttgcccggc tctggggccc 67500

 tctgctcagg ggiggcacia gggcagaagg tagctgccac gataagcaga cggggctac 67560
 ccctggagtg gccctccct ggctacgtga cctctgcctt tttcaaatgt tctatgatga 67620
 gcatacgttt cttthtaaa ccagacagaa gagcagtaa ttaannnnnn nnnnnnnnnn 67680
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 67740
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnncgtata tggaccatac caccttccc tggccccagg 67800
 ttctcaccta tigtactgag ggaggtggac tggggcacct cttagatctc tgccagctca 67860
 cacatcctat gattgatca tctcaaaaag aaaaagaaaa accaacaata cctaaacaa 67920

 actaaacct aaaacaaaa caaaagcag ggtgccttct aggaatctag gccagttct 67980
 tacgtttggg ggggccttgg ggtccctatc taaaaatga ggcacggagt tccaccatg 68040
 gcacagtgaa aatgaattg actagtaacc acgaggacgc aagttcaatc catggcctcg 68100
 ctcagtgggt taaggatctg gggttgctgt aagcttgggt gtaggtcgaa gacgaggctc 68160
 ggatctggcg ttgctgtggc tgtggtgtag gccagtgcct agagctcaa tggaccct 68220
 agcctgggaa tttccatg ccacgggtgt ggcactaaaa agacaaaaa aaaaaaaag 68280
 ggaaaagaaa aaatttgca caacttcca gctcgttcca tgtccaacat ctgtaatcc 68340

 tgaaaggaag gcccatcct cccctgccc tcaccacgt cctctacctc aggccaggct 68400
 caaaaacagg aaatatgaca ttcgagagca gcagaagcac tgcctgcttc tcgacagcat 68460
 aggggccgat ggagaacia gagtttctga gcttttccag caacaaccag ggctccatgc 68520
 ccaagacctt cccaagcag tgcaggcaga ggacactgct gggatgggct gcctccat 68580
 gccatcccc ccccggtgtg tcccagggg ccccggcag cgcagaatca gcagataagc 68640
 tgtctggccg taattacag ctgatgcttg accaaagggt gtaaacctt aacagggcg 68700
 aaggcagggt gcaggattcc tggactccag tgcaggagtg gactgacct agagaggccc 68760

taccctctc tggcctgag tttcccac tttttttt tttttttt ttttttgtg 68820
 tgagtgcgtg tgtgtgtg tgtatgtccc cctctatttg aatgaaaggg ctagaatggg 68880
 gcctaagggc agctctttgc ttgctccgag gtcttcggtt tttctttttt cattccattt 68940
 ttttttttt ttttatggcc acaccacagg catatggaag ttcccaggct aggggttgaa 69000
 ttggagctac agctgccggc ctacaccaca gccacagcaa caccagacc cagctgccag 69060
 atccctgacc atagcggatc cttaacctta caccacagcg gattcttaac ccaactgagt 69120
 aggccaggga tcaaaccgc accctcatgg atcctagtcg ggtttgttac agctgagcca 69180

cgacgggaac gcctgatgtc ttctttctga aggcagtgtg tggccttgat gaaaggcccc 69240
 atcatcttgc ctgtgtctgc gtcccaaatc tctccctcac cacgtgacc tgagaaactg 69300
 ctaaactttt ctgtgtttcg tttgctcatt tgtaaaactg gggttgctgg gtgatgaaaa 69360
 ggagagctc ctgtaaagct cctaggacag ctcttgaggt tagcggccag gaagcgtgcg 69420
 ctcttgctgt tttatgattt ctctggtttc agaatcgctc cccttgcctt gtttgccatc 69480
 tgaagaagga gcaagcatgg cccagagagc catactggcc ctgcagtcca cgtctagccc 69540
 tctccctcca agaaagcaca tgtgaatctt ggtcagccaa gcacagtggg aagagggaac 69600

tatgggagaa aaggcagaaa atcctacgat gctgccccac agcagatggg ctcggtgtc 69660
 agctgctccc aggggttctt gggcactaga gaaggcctcc agctgcacc agagtcagta 69720
 gcggaggag ggtcctgggc tcactcacc ctgatcccc gaatggggag gagaatgacc 69780
 ccgtgggaag gagggatgat agatgcagaa gatgcagccg ggtttatctc tgttcctact 69840
 ttgccgggac cattcagga agaggaggcc acattcagtc atctcagccc cgaggggaac 69900
 agggaacaga gaggggtgag gatgacagca ctggtggtct ctcccctggg gacatggagg 69960
 tgtggcctcc ctctgccaca gggagggtcc caaacctgcc tgtcctcagt gttctcact 70020

gccaaggag gagacgcaaa tgcctgtttc caccaggcgc tctagggtct caaattgtgg 70080
 ctgaggaggg atgcatcgag gaggcacaga aattgagagt gttttactaa aggaccagtc 70140
 cacaggggat tagaaataaa ggaagaaagg cctgatcttc taccactg tcctaggaca 70200
 taaagcatga tgcgggagac aggcaggacc cctgttccgc ctctggggc taccccgtt 70260
 ggctccagt agctctgtgg tccaggtgga attgtgggct cccatctggc tgggacgact 70320
 caccagaca gactgcctc ctgatccgag agcatttcac tcggcagcaa attcaacca 70380
 cctcaaaata tcagctgccc ctgatcaggc agggcctggc tccctctctg ccaageccca 70440

cagggtggg ctgggatcag tcatggcagc tcaagggaag tcacgtgca cccagagta 70500
 aaagtgtcc tggcagagaa agagaaaact gatggtccta agaacaagca cactggcttt 70560
 cacccttag gacgctcagt tgagaatctc ggtttgggag ttccatcgt ggtttagat 70620

ggctctggtg taggccagtg gctacagctc caattagacc cctagccagg gaacctccat 70680
 atgccgtgag tgcggcccta aaaagacaac aaaaagaatc tctgtttggc tgcctgtgt 70740
 ggcaggtatg catttatcag gtatagagac attttacaga tgaagggagc ccaggggatc 70800
 tttgctcaaa ctctttttt tttttagctt tttaggcca caccctggc atatggaggt 70860

 tccaaggcta ggagtcgaat cagagtttta gctgctgccc tatgccacag ccacagcaat 70920
 gctaaatccg agccacatct gagacctaca ccacagetca cgccaaagct ggatccttaa 70980
 cccactgggc gatgccaggg atcaaacctg caacctcagg gttcctagt agattcatct 71040
 ccactgagcc acgatgggaa ctcccaact cttttcttt acagataaag aggtcaagg 71100
 aaaggagcac ctgtcgcag aagcaggatt tgaacctcc aaggtccta gcccatctg 71160
 cattcagcct gccaatccac ggttaggagg gccaaactgca cacatgca gtgtgggatg 71220
 tggtaggaa ccacacagga aaagcctca gttctcacag agctcacatt ctaaacaac 71280

 aacaaaatca gtcattataa ttaacaaatc attaaagaca taatttcagg tgggggagag 71340
 ggttataaag caaatataa acctggcgtg tttgagagt ttttgggtg ggggcagctg 71400
 ctgtttggga atggcctctt tgcactggat cctctcaggt cctccaagc cagtagaatg 71460
 ctggagctgg ctctgctgg cttgcaagg ccacgtctca ttaggaattt ggcgagcaag 71520
 ttgttacca cagccattat taaaaataa attacataa cttagaacta aatgaattat 71580
 agtacagcg aaggtaatca tcaaaagtca tcaactcctc gggttccag gtggcctagc 71640
 agttaagggt ttggtttgtc cctgctgtgg ctgaggtcg atcccagacc tgggaacttt 71700

 ccaagccac aggcacgtga ccaaaaagaa aaagaaaaa aaacttcatt aatttcctct 71760
 ttgtatgacc acatactata ctcttgaagt tgtttatct tatigaatct agacgtaata 71820
 gatactcca gttcctccag tagtagctag aaactggtca tggtagaat atgtctacta 71880
 tggaaactgg caaataacct ctacagggc tttcactttt caaagagctg gtggtgaaat 71940
 atttaccagc acagcctca gctctaatec aggccttcta tgcctgtggg agtctgggtt 72000
 cttcaagga gaggtgtgg tggatatgtc taactctct ggggctggg gcgaggggag 72060
 gtggtggca gtgcctccag ccctgtctc ttcttctct gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 72120

 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcttttcagg gctactcct 72180
 ggaaagtct caggctacat gttaaatcgt agctgcagct gccggctat accacagctc 72240
 atgacaacac tggatcctta acccactgag tgaggccagg ggtcaaacct gactcctcat 72300
 ggatactagt cgggttcctt actgctaage cataatggga actcgggcag tcagattctt 72360
 aaccactgc accacagcag ggaccttctt caaaagtgt tttcaacagg gatctgtaag 72420
 aggtgattc attccttct ttgttattta tttttgataa atgaaatcct atcataagca 72480

taccaatata aatttaaagg aaccctgccg agaatctctt tgtataaatg cctgcagtca 72540

cttctgagtt cccttagatt ttcataagggt gagggacttc cttagagaat ataactgttc 72600

tcattaacag cagactgaag ttactattac ctctactaat aacaatgaca actgtagctg 72660

tcttttactg gcaccacctc aggacttagg cacatatatt atctctaaag tctacatcaa 72720

cccattttac acataagaac gttgaggttc aagggttcaa taacttgacc tgaggccagc 72780

ctgctgctct gaaagtttca cagaaggttt tttccttctg tagcgacagc cctgagactc 72840

tccttagacc tgcaggattc tgtggctcta caggaccccc catctctggt ggtttgggag 72900

aatttcgtea cgtctcagct tagtgtaagg aactcccttc catcagcaga acagaatgag 72960

ccagacgctc ccctggact ttcttttttt tttttttttt tttgtctttt tgctacgtct 73020

ttgggtcgct cccgaggcat atggaggttc ccaggctagg ggtccaattg gagctgtagc 73080

cactggccta cgccagagcc atagcaacgc aggatccgag ccacgtctgc gacctacacc 73140

acagctcacg gcaatgccag atccttaacc cactgagcaa agccagggat tgaaccgca 73200

acctcatggt tctagttgg attcgtttatc cgtgagcca cgatgggaac tcttccccct 73260

ggactttcac ctgcaatgca ggaaagtac ccaggcctgg tcaactagca getteccacc 73320

caaaagaagt agcactcagg ttctgatacc agtgaaatgt taacagcggc tccagtcca 73380

gcaagagcta gaattaactc ctgttgggag acctaactg tgttaggtct gttgcctgac 73440

ctctctggt tctgagcagc ttggttttca agtccccca ggaataccat gagcaacaac 73500

caaaaaatcc ttccaaggca catacctctt ctgcctcggg gagctagaat ctccatcggg 73560

tgcttgtaac cacaatttct gaccctgacc tcatctcaag cgcttctcaa tatatcagcc 73620

gcaaacattc gctgagcctt tcatgccaga gaaggagctc ctaagcactc aattagtttg 73680

cacagaggaa tagtaatcgt gcctttctgt gcacagctct ggcataacct atgaaaacgg 73740

agtttgccac acaaaatagc aatctgcaaa caaccacagc tcaactgaga gcaaatccag 73800

gcccagtccc tgctccccgg gagccatatt cccctaaag aaaaccctt ccttgatfff 73860

gtcaacggtc ttgtctttcc ccacagatgc caggcaagtt cctcttgggg acagctggcc 73920

ggccacttga ggacttgca tttccctgac gtaggagaaa ggacagctgg gtttctgcac 73980

acagatgctg ccaagcccaa cgtcaccctt ctgggcagct gaccattgc cccgggcttg 74040

ctccctcccc tgtgccctc cagacaccag ggccatctgg attctggaac agccatgggg 74100

aagatcagga tgactggttc tcaggacccc tttcctttgc ctgaaacgct cttccttttt 74160

cacctctac atcctgcggg cctcagttta aagatcactt cctcaggga gcccctcctg 74220

accacttccc cagacaagtt cagggcccca ggacctgcc ctgtttatct cctccatgtc 74280
tctgtctgtg cagttcattg tttactgact atctccccag ctgaattcta gcctctgcac 74340
aggaagggat tgcacctctg ttcaccgaat ctcaggttat ctagcacagc atgtagtcc 74400
ataaatcctg aacgctttaa agatgagtga aggacattct ggcggtcag tgagcgctga 74460
atgagtatct gatttaaagc atgcatctca gcaacaggtg catcttttag gaccaccgtt 74520
ttctggtgcc caaactcaca agggcagggt gaaaatttag ccatccctac ttctccccgg 74580
gtcgttttta gttgaaggt ttgtttcctg tgggttggga ctggcccgat tttgtttaa 74640

cagcagctat tgctcagaga ggagtttgct agatgccagc cttataccac ctggttgatg 74700
gggaaactga ggcccctacc actggctgca ccagcaccgg cggggcgaga ccagctctct 74760
ttcagcccag agctcatttc agggctcttc gccccacatg gggccaagtc cagggcatgc 74820
gaagcaagc tcgggaagat aaggccacc agacggggat ggagtttgaa acttttatta 74880
agaacgaatc aagagggaat tcccttcattg gctcagtggg taacgaacc gactaggatc 74940
cataaggaca agggtttgat ccctggcctc gctcagtggg ttaaggatcc agcattgccg 75000
tgtaggtcac agaggcggt cccatctgtg ttgctgtggg gttgctgtgg ctgagatgta 75060

gtctgacagc tacagctccg attcgacccc taccgggga acttccacat gccatgggtg 75120
cagccctaaa aagcagaaga aaaaaagaag aagaaatcaa gagacctggc ctctctctct 75180
gcccagcctc ttccagctgc taccttccac tctctccggc tagtttcagg ttgagcaagg 75240
ccaggcagga gccctctcgg gggctgagca tggatctggg ccccagcagc gcccacaacc 75300
ttcagattca ctttactct ctttctcag ggcccaccag ggtctccaag ccaaactatg 75360
tttgaagtca agaccaggct ttcatgcttt ggttctgcca cttactctt gagagatggt 75420
ggccaacaa ttaaacgct gacctcaat tccctgcct gtaaagtgag gaggcggggg 75480

gataattcct gctttgetga cttcataggg cttttgtgag gctcaggcga gtagatata 75540
tgtactcact cgtctaactg tccactagct tagagaactc taacaacaac tctaggagt 75600
ctggcagtgg gttgagaatc cgactgcagc tgctcaggtc actacagtgg cagagttcg 75660
atccctggcc ctgtgcagtg ggctaaagat ctgatagag ttgcggcagt gatggcatag 75720
gttgacagtg tggcttgat tcaatccctg gcccgagaac ttccatatga cgtggtgcag 75780
ccgtaagga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atactgttt tctggtccca ttaggtctt 75840
gcgatcaacg tgiagccagc ccatgtctc cagggcccaa tctccacc aacctctcag 75900

ccagctctc ctctgacca cactcttcta gaaatcctt ctgcctctgc cttctggat 75960
gtgctccctc tgggctctcc tccatctcag gtcactcatt ctcccagta ggacctggcc 76020
cacctggcag ctccgtgctt tttctgcca ttcactcag ccaaccacac agggcctggg 76080

acaggaactg caggaacac ataccaacac tcagatccct ggataaggct tgcgtgcgca 76140
 ttccctgggg cacaaaacat gcgcacaaag cattgtgtcc ccacccact gcctcacca 76200
 cccctccttt gctggggcat agggcagaac ccacagcaga cggaattcc caggctaggg 76260
 gtctaattgg agctacaact gccggcctac atcacagcca cagcaacgcc agatccaagc 76320

 cacatccacg aagtacagca cagctcacag caacgccgga tccttaacce actgcgcgag 76380
 gccagggatt gaaccagcaa cctcatggat acttgtcaga ttcatttcca ctgtaccccg 76440
 acaggaactc caccactcct cctttaagag actctatttg gcaataaagc cagagccaag 76500
 gctctggcaa gaggttgcagc caggctgat cataggcagc caaggtctgt ggccctcaa 76560
 gccgggctgg gacaagccaa gcagatcagc tcctcggctg gagatttcaa tgacatattt 76620
 ttaggtcagc ctctcttag aattgcaagg acttttataa ataattctgg gttaagtata 76680
 ttccacatga tgaccttct gccttcagtc cacagtccaa atctacatca ctctctggtg 76740

 tcccagactg acccacctgg cttccctctc tcaagactaa ggctgaagct ttatcagca 76800
 gaccttgagc ccagggcag ggggttgggc aggggggaaa cgactttgcc ccagttgccc 76860
 ttgggagggc acttaccac aagtgtgggt taagtaaagg gcaactgcgt cacatgccc 76920
 gtgtgcatc tggcttcagc agccaccgtc aaagagggaa gaaaaagtga catgcaacag 76980
 aatgtaaccg gggcatggcc tgcaggatgc ccagggacct ggggggcaga ggggtgccc 77040
 attcatgggg ggcttctcag agaggggtgt gattaagatg ggcttgaag gatgtgtagg 77100
 agtctgtggg agggtttggg gaggaggtgg gagggtgtcc tgggcatggg gaaaagtcca 77160

 gagccatcga accaggagag ggtttcagga attgcagcag ttcctcagg ctggagcaga 77220
 agttccaaag gatggagtgg tgagggtgtt gagggttca gagggtgtc tgtatgggac 77280
 cttggaggtc acccaaagga atgtgtgctt tctctgaga gcagaggag ccttgaaaa 77340
 gatggaaaac tccaatcaat taggtgtttg gaaatgagac ttaggctgca gggagagggt 77400
 glataggaac aaagaacagg gagcatgcag cagcaggggc tgggctgaag agggctgccc 77460
 accagcacag caggggcagg ggggtgga gaaagggtc tcttttttt tagggccaca 77520
 cctgcggcat atggaggttc ccaggctagg ggtcgaactg gagctgtagc cactagtcta 77580

 caccacagcc atagcaatgc cagatcctta acccctgag caaggccagg gatcgaactc 77640
 atgtcctcat ggatgttaat tgggtttgtt aactgctgag ccatgacagg aactcctaaa 77700
 gggacacttt ggagagctgg taaaggggtg ggattgactg aactagatta gactggaggg 77760
 gaatgtttgt tatgcagcat aactgcagcc aaagctaaca gagggccac atgagcaaat 77820
 atatagagac agaaaggcca ctgccatgct tgaagaagcg gaacgatggt gctgatggt 77880
 ccaaagagca ggctgtgtga tgggcattag tttggagaga gaaagatagg tggggacctg 77940

cacgagggag ttictaaca atatatgaag ttgattggat tgttgttccc aagtatctat 78000

tctgggccaa taggcagagc ttatcgcagt ccattgact ttagactcag tcacatgacc 78060

agctttgacc aatggaatat ggatagaagt gaccatgtgc caattcagag atttaatttt 78120

tttttttttt tttttgtct tttgtctttt gttgttgttg ttgttgctat ttcttgggct 78180

gctcccgcgg catatggagg ttcccaggct aggggttgaa tcggagctgt agccaccggc 78240

ctaccgcaga cccacagcaa cgcgggatcc gagccgcgtc tgcaacctac atacaccaca 78300

gctcacggca acgctggatc gttaaccac tgagcaaggg cagggaccga acccgcaacc 78360

tca 78363

<210> 193

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 193

cttcgtgaaa ccgctgttta tt 22

<210> 194

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 194

gactggagga cttgtcttc tt 22

<210> 195

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 195

tgagttcctt acgtggaatg tg 22

<210> 196
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 196
 tcttcaggag atctgggttc t 21
 <210> 197
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 197
 ctgctctgca aacctcaga 20
 <210> 198
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 198
 tcagcagcag tacctcca 18