



222160 г. Жодино Минской области, ул. Фрунзе, 11 Тел./ факс (01775) 3-52-83
УНН 600039106 ОКПО 00750988 Расчётный счёт ВУ42АКВВ30120616036216200000 в ЦБУ № 616 филиала №612
ОАО «АСБ Беларусбанк» по г. Жодино, код АКВВВУ21612 E-mail: Belnij@tut.by

Ад 18.10.2018 № 420-10-01-01/1011

Министерство природных ресурсов
и охраны окружающей среды

ЗАЯВЛЕНИЕ

на проведение государственной экспертизы безопасности
хозяйственного использования генно-инженерных организмов

Заявитель Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический
центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству», Минская

(наименование юридического лица или фамилия)

область, г. Жодино, ул. Фрунзе, 11, +375177535283, belnij@tut.by

и инициалы индивидуального предпринимателя, почтовый адрес,
телефон, факс, электронная почта)

в лице генерального директора Попкова Николая Андреевича

(должность, фамилия, инициалы руководителя юридического лица)

просит Министерство природных ресурсов и охраны окружающей среды
Республики Беларусь провести государственную экспертизу безопасности
генно-инженерных организмов.

1. Информация о генно-инженерных организмах:

1.1. реципиентный организм:

семейство Полорогие / Bovidae

род Горные козлы / Capra

вид Домашняя коза / Capra hircus

подвид Capra hircus hircus

1.2. сорт / селекционная линия нет

1.3. код генно-инженерных организмов не определен

2. Описание признаков и характеристик, которые были
интродуцированы или изменены с помощью генно-инженерной модификации
в геном козы встроена генная конструкция, отвечающая за выработку
рекомбинантного лактоферрина человека в молочной железе

3. Цель экспертизы безопасности генно-инженерных организмов:
получение свидетельства о государственной регистрации генно-инженерных
организмов для хозяйственного использования с проведением исследований.

Настоящим удостоверяю, что представленные мною на государственную
экспертизу безопасности генно-инженерных организмов сведения являются
полными и достоверными. Я предупрежден об ответственности за сокрытие
информации о вредном воздействии заявленных мною генно-инженерных
организмов на здоровье человека и состоянии окружающей среды в
соответствии с законодательством.

Приложение: на 29 экз.

Генеральный директор



Н.А. Попков

ПЕРЕЧЕНЬ
ИНФОРМАЦИИ ОБ ОЦЕНКЕ РИСКА ДОПУСТИМОСТИ ХОЗЯЙСТВЕННОГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ
ОРГАНИЗМОВ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ПРОЧИМ ОРГАНИЗМАМ, ОТЛИЧНЫМ ОТ
ВЫСШИХ РАСТЕНИЙ, НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА И ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ,
А ТАКЖЕ О МЕРАХ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ТАКОГО РИСКА

1. Биологические особенности донорного и реципиентного организмов:

1.1.1. полное название: *Человек разумный / Homo sapiens LINNAEUS, 1758*
семейство; *Гоминиды / Hominidae*
род; *Люди / Homo*
вид; *Человек разумный / Homo sapiens*
подвид; *Человек разумный разумный / Homo sapiens sapiens*
обычное название; *Человек*
другие названия (штамма и т.п.); - *нет*

1.1.2. полное название: *Домашняя коза / Caprahircus LINNAEUS, 1758*
семейство; *Полорогие / Bovidae*
род; *Горные козлы / Capra*
вид; *Домашняя коза / Capra hircus*
подвид; *Capra hircus hircus*
обычное название; *Коза*
другие названия (штамма и т.п.); - *нет*

1.2. степень родства между донорным и реципиентным организмами, есть ли возможность обмена генетического материала между ними естественным путем;

Нет.

1.3. методы идентификации донорного и реципиентного организмов: фенотипические и генетические маркеры;

Визуальная идентификация, генетический анализ.

1.3.1 Фенотипические маркеры: папиллярные узоры, морфологические и анатомические признаки, этологические особенности, биохимические особенности вида.

Генетические маркеры: различные повторяющиеся последовательности ДНК, свойственные виду Homo sapiens.

1.3.2 Фенотипические маркеры: морфологические и анатомические признаки, этологические особенности, биохимические особенности вида.

Генетические маркеры: различные повторяющиеся последовательности ДНК, свойственные виду Capra hircus.

1.4. методики, применяемые в лаборатории или в природной среде для обнаружения, мониторинга, оценки количества донорного и реципиентного организмов; чувствительность, надежность и специфичность методики обнаружения и идентификации донорного и реципиентного организмов;

Для человека: перепись населения. Различные формы учёта и мониторинга.

Для коз: Зоотехнические книги учёта.

1.5. описание географического распространения и естественных мест обитания донорного и реципиентного организмов, включая информацию о естественных хищниках, жертвах, паразитах, конкурентах, симбионтах и хозяевах;

1.5.1 Вид распространен на всех континентах. Естественных хищников и жертв не имеет.

К эндопаразитам человека относятся представители Простейших, различные гельминты, несколько видов рыб и членистоногих. К эктопаразитам относятся не-

которые виды класса Членистоногие.

К симбионтам человека относят бактериальные симбионты, которые составляют нормальную его микрофлору. Они живут в кишечнике, на коже, на слизистых, обеспечивая либо защиту (конкурентным способом не давая другим бактериям заселить эти участки), либо участвуя в переваривании пищи и синтезе некоторых необходимых человеку витаминов.

Хозяев у представителей вида Человек разумный не существует.

1.5.2 Вид распространен на всех континентах, за исключением Антарктиды. Естественными хищниками коз являются представители семейства псовых (*Canidae*), такие как Волк (*Canis lupus*), и одичавшие домашние собаки (*Canis lupus familiaris*). Естественных жертв не имеет.

К эндопаразитам Козы домашней относятся представители Простейших, различные гельминты. К эктопаразитам относятся некоторые виды класса Членистоногие.

К симбионтам коз относят бактериальные симбионты, которые составляют нормальную микрофлору. Они живут в кишечнике, на коже, на слизистых, обеспечивая либо защиту (конкурентным способом не давая другим бактериям заселить эти участки), либо участвуя в переваривании пищи и синтезе некоторых, необходимых витаминов.

Биологических хозяев у представителей вида Коза домашняя не существует.

1.6. потенциальная возможность переноса и обмена генетической информацией с другими организмами;

Отсутствует.

1.7. генетическая стабильность донорного и реципиентного организмов и факторы, влияющие на нее;

Геном данных видов стабилен. Факторы, которые могут индуцировать изменения генетического набора являются: физические (радиоактивное, ионизирующее, и УФ-излучения, экстремальная температура, ультразвук и т.д.), химические вещества, биологические мутагены (транспозоны, вирусы, свободные радикалы).

1.8. патогенные, экологические и физиологические особенности донорного и реципиентного организмов:

патогенных особенностей у донорного и реципиентного организмов нет;

экологических особенностей у донорного и реципиентного организмов нет.

период генерации в естественных экосистемах, половой и бесполой репродуктивный цикл. Для данных видов характерен способ полового размножения.

Для вида Человек разумный (*Homo sapiens*) половое созревание наступает в возрасте 12-18 лет для женского организма, в 14-15 лет – для мужского. Наиболее благоприятным периодом для первой беременности у человека считается период с 22 до 25 лет. Длительность беременности человека составляет 9 месяцев, или 40 акушерских недель (считаемых от даты последней менструации). Один плод, иногда встречаются два, в крайних случаях 3 и более.

Для вида Коза домашняя (*Capra hircus*) половое созревание наступает в возрасте 5-9 месяцев. Наиболее благоприятный возраст для случки коз считается 9-15 месяцев. Беременность (суягность) у коз длится в среднем 150 дней. Плодов 1-2, беременности тройней или четверней встречаются в 13,5% и 2% случаев соответственно.

информация о выживаемости в окружающей среде, включая сезонность и способность образовывать структуры, необходимые для выживания: споры, склероции и т.п.;

Человеком освоены все возможные биотопы, представителями же вида Коза домашняя освоены биотопы от экваториальных до субарктических широт. Структуры (споры, склероции и т.п.), необходимые для выживания, отсутствуют.

патогенность: инфекционная способность, токсиногенность, вирулентность, аллергенность, наличие векторов для переноса патогенов, возможные вектора, круг хозяев, воз-

можная активация латентных вирусов (провирусов), способность колонизировать другие организмы;

Отсутствует.

устойчивость к антибиотикам, возможное использование этих антибиотиков для профилактики и терапии у людей и домашних животных;

Отсутствует.

природа врожденных векторов: структура, частота мобилизации, специфичность, наличие генов устойчивости.

Отсутствует.

2. Биологические особенности вектора:

2.1. природа и происхождение вектора, естественная среда обитания и соответствующие характеристики безопасности;

Коммерческий вектор pBC1 (Invitrogen, США).

2.2. структура транспозонов, промоторов и других некодирующих генетических сегментов, использованных для создания генетической конструкции, необходимых для ее переноса и функционирования в реципиентном организме;

Вектор pBC1 содержит две копии инсуляторной последовательности, которая функционирует как хроматиновый изолятор, расположенные непосредственно перед промотором β -казеина. Последовательности инсуляторов были изначально получены из 5'-области гена β -глобина цыпленка.

Промотор β -казеина козы используется в векторе для стимулирования высокоуровневой экспрессии рекомбинантного белка-интереса. β -казеиновый промотор козы является тканеспецифичным промотором, который обеспечивают экспрессию гена почти исключительно в лактирующей молочной железе с минорными уровнями экспрессии в скелетных мышцах и коже.

TATA box – коровий элемент промотора, на котором собирается преинициаторный транскрипционный комплекс РНК-полимеразы II.

5'-нетранслируемая область β -казеинового гена козы. Содержит первый экзон и частично второй экзон бета-казеинового гена.

3'-нетранслируемая область β -казеинового гена козы. Включает в себя 3 некодирующих экзона β -казеина (экзоны 7-9) и последовательности полиаденилирования мРНК, необходимые для эффективной терминации транскрипции.

Последовательность космидного вектора рНС79. Содержит прокариотические последовательности, позволяющие отбирать и клонировать вектор pBC1 в *E. coli*. Включают также сайты упаковки космиды, что позволяет упаковывать конструкции в фазе лямбда.

***bla* промотор обеспечивает экспрессию гена резистенции к ампициллину (*bla*) в *E. coli*.**

Ген резистенции к ампициллину (*bla*) для селекции трансформантов в *E. coli*.

Последовательность pBR322 необходима для низкокопийной репликации вектора в *E. coli*.

2.3. частота мобилизации (способность приобретения мобильности) встроенного вектора или переноса в другие организмы;

Отсутствуют последовательности, обладающие генетической мобильностью.

2.4. факторы, которые могут влиять на способность вектора адаптироваться в других организмах-хозяевах.

Отсутствуют.

3. Характеристика генно-инженерного организма:

3.1. информация, относящаяся к генно-инженерной модификации:

методы, использованные при создании, переносе трансгенной конструкции и отборе трансгенных организмов;

Для создания первичной трансгенной козы был использован вектор pBC1, кото-

рый был перенесён методом микроинъекции в пронуклеус зиготы. В этом векторе используется регуляторная область гена β-казеина размером 6.2 т.п.н., состоящая из промотора и гормонзависимого энхансера, который стимулирует промотор только в клетках молочной железы. В состав вектора также входят 7.8 т.п.н. 3'-области гена β-казеина, которая обеспечивает эффективную терминацию транскрипции.

описание встроенного в геном реципиентного организма фрагмента ДНК, включая регуляторные и другие элементы, влияющие на функционирование трансгенов;

Конструкция hLf3:

– две копии инсулятора из бета-глобинового гена кур (*beta-globin insulator chicken 2x*);

– Бета-казеиновый промотор из генома коз (*beta-casein promoter, goat*);

– TATA box;

– 5'-нетранслируемая область (*beta-casein exon 1, beta-casein exon 2*);

– ATG – начало трансляции лактоферрина;

– по сайту XhoI в вектор pBC1 клонирована гибридная конструкция лактоферрина. Первая часть – геномная копия с 1 по 7 экзон (14479bp (14290), с ATG кодона до SmaI сайта), вторая часть – κДНК (1331bp (1327), от SmaI сайта до Stop кодона). Эти две части состыкованы по SmaI сайту, который находится в 7 экзоне;

– 3'-нетранслируемая область (*beta-casein exon 7-9 and beta-casein 3'-genomic fragment*).

Конструкция hLf5:

– две копии инсулятора из бета-глобинового гена кур (*beta-globin insulator chicken 2x*);

– Бета-казеиновый промотор из генома коз (*beta-casein promoter, goat*);

– TATA box;

– 5'-нетранслируемая область (*beta-casein exon 1, beta-casein exon 2*);

– ATG – начало трансляции лактоферрина;

– По сайтам XhoI-NotI в вектор pBC1 клонирована геномная последовательность лактоферрина длиной 35013 bp, начиная с ATG кодона, состоящая из 17 экзонов и интронов между ними (*LTF exon 1 – LTF exon 17*).

структура (сиквенс) и функциональное соответствие встроенного фрагмента ДНК, присутствие в нем известных потенциально опасных последовательностей;

В конструкциях потенциально опасные последовательности отсутствуют.

Конструкция hLf3: TCGAC^{SalI} TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTAC-GTCCCTCCCCCGTAGGGGCGCAGCGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGCGG
GGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGTТТCCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGC
CTGCAGACACCTGGGGGATACGGGAAAAAGCTTТАGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAAATCAT
AGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGCTCATCCAGATCCAAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCAATC
AACCAGCAGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCAA
CAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCAGTGCGTCACCACCCCTCTGGGGAAAAACTGCCTCCTCATATCCAAAC
CCAAACCTCCCTGTCTCAGTGTAAGCCATТCCCCCTTGTCTTATCAAGGGGGAGTTTGTGTGACATТ
GTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAAATCAGTGACATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAG
TGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCACAGCGTTC
AGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA
GCASAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGTCTGGATGCAA
GCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGTGGGTСAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAG
AATTGCCATGTAGATGTTСATACAAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAAGCCTCCAAGATCCCAAGACC
AACCCCAACCCACCCAGCTGCCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTТCTTCAATCACC
TCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA
AATCTTGCTAAATCCAGCCCCGACCCCTCCCTGGCACAAACGTAAGGCCATТATCTCTCATCCAACTCCAGG
ACGGAGTCAGTGAGGATGGGGC^{ins} TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTC
CCTCCCCCGTAGGGGCGAGCAGCGAGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC

GAGCCGGCAGCGTGCAGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCTCTGAACGCTT
CTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGAAAAGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATT
TAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGCTCATCCAGATCCAACCCCTG
CTATGTGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTG
CAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCAAGTGCCTCACCACCTCTGGGGAAAAACT
GCCTCCTCATATCCAACCAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCTTGTCTATCAAGGGG
GAGTTTGTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCAGGAGAGGCAGA
TCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTC
TCCAAGTCACAGCGTTTCAAGACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAAGAGCAAGTTAAA
ACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTG
ATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGGACT
GGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCT
CCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCC
CACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGAGCTGTGCCACTGCAGCACC
GCTCTTTGGAGAAGGTAAATCTTGCTAAATCCAGCCCCAGCCTCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATC
(35) TCTCATCCAACCTCCAGGAACGGAGTCAGTGAG^{ins} GATGGGGCTCTAGA GGATCCCTCGACCTG-
CAGGTCAAC
GGATCACAACAACTGGAAAATTCTTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCTACCTGCTTCTGAGAAATC
TGTTTGTCTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCCAAATCAGGAAAAGGA
GTATGTCAAGGCTGTATATCGTCACCCTGATTATTTAACTTATATGCATAGTACATAATACAAAATGCCA
GGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTCTGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAAAGATACA
CCACACTTATGGCAGAAAATAAGAAGAATAAAGAGCCTCTTGATGAAAGTGAAGAGGAGAGTGA AAA
AGCCAGCTTAAAACCAACATTCAAAATCAAGATCATCATTTTCATGGCAAATAAATGGGGAAAACAAATGGA
AACAGTGAGAGACTTTATTTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTGTGACTACAGCCATGATTA AAA
ATGCTTGTCTCCTTGAAGAGAAGCTATTACCAAATAGAAAGCATATTA AAAAGCAGAGACGTTACTTTG
CTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAGTAGTCATATATGGATGTGAGTTGAACTATA
AAGAAAGCTGAGCACCAAAAGAATTGATGCTTTTTGAAATTTGGTGTGGAGAAGTCTCTTGAGAGTCCCTT
GAACCTGCAAGGAGATCCAACAGTCCATCCTAAAGGAAATCAGTCCTGAATATTCATTGGAAGGACTGA
TGCTGAAATGAAGATTAACGTTTTGGACTCACCTAATGCAGAAGAGCCAACCTCACTAGAAAAGACCCCA
TGTTGGCAAAAATGAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTTGGATGGCATCGTTGA
CTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGGACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTC
CATGGGGTTGCAAAGAGTCCGTCTCAAATGAGTAACATAACAACAACCAAGCAGTAGAAAATAAATAAAA
ATTTGTCTCTGAGATCTCAGTACCTCTTTCTGTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGTACTTTGTCTTCTGC
TTGTAATAAAGCTGTCTGTAGTAAAATCTGTTTGGGTCTCTGAATTTCTTTAGCTATCAAAAATGGA
AGGTGATTATTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAAGAAGGGAGAAATATGTGCA
AGTTCTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTTAAAAGATTCTACCTCAGTGGGGCTAAAACCTCCACATTTAA
CAGTAGCAAAAACCAATATTCATAGCTTCTTAGGAAACATTTTTTATACTCTTGTATGTAATTACATT
CAAGCTCAAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCGTTGGTGAAGGCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGG
CCACATACTGTGCTTCCCCATAGCTCAGTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCTGGGCTTG
ATCCCTGGGTAAGGGAGATCCCCTGGAGAAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTCTTGCTGTAAATCC
CATGGACGGAGGAGCCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTAACAACATAACCA
CTGCCACCCTCCACATACTGAGTGTCTCCCAGTGGCACTAGTGGTAAAGAACCACCTGCCGGTGCAGAA
GACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTTGGGAAGTAGGGAAGATCCCCTAGAGAGGGAAATAGCAAC
CCACTCCAGAATCTTGCCTGGAAAATCCCATGAATGAAGACTGGCGGGCTGTAGTAACTGGGGTCAAAA
AGAGTTAAACATGATTTAGCAACTAAACATCACCACATTA AAAAATTAACCAAAAATAGTCATATTCC
AGGCTAAGGGGAATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAATTTCTCAGATTCTCTGTCAAGTTCTTCTCTCT
CTCATATAACCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATTAACACTACTCATCGATTCTAAATTTATCTAATTA
TGGGGGGGGCCTACATTGCATTATATTTGTGTCCATTGACTATCACTCAATTTTATAAAAAAAT
CATCCATGTTGTTTCTGTGACAGTAACTCATTACATTAATTGTAATATCTCATTGCATTTGTATACTACA
ATTTATTTATACAAAAATACTATTATTCACACTTCTGTTGATTTTAAATTTGGAACATCAACAATAACGTGG
CTGAGAAGCTTCTTTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCCCTTGATCAAGATTTTACCTACTTTTCTGGTC
CAATTGGTGAGAGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTTATTGCACAATATGTAAAGCATCTTCCCTGAGAA
AATAAAAAGGGAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTTCTTTTGTATTCTTTTCTGAGAAATCAGACTTT
TTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAAATAAAGGCATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTT
ATATCTATGACACTGAGTTCATTTTCATCATTTATTTTCTGACTTCTCCTGGGTCCATATGAGCAGTCT
TAGAATGAATATTAGCTGAATAATCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAG
ACTTGTATGACAGTAAGATGTATTACCATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATTG
TGAAGAAAATTTTAAATTTATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGTTCATCTATCTGTCCCAAAGCTGTGAA
TATATATATTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAAAATGAGTAGTGTGAAATACAACACTACA
ATTATGAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAACTTGAAGATTGCTTTTGAATGGGCTCCTATTAAT
AAAAAGTACTTTTGGGCTGGCTCAGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCTCCTCCTGTATGGG
CTTTCAATTTCTTCTTGGCTTCCCTCATTTGCCCTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTGACTATAAA
AGATATGAGGCCAACTTGAGCTGTCCATTTTAAATAAATCTGTATAAATAATTTGTTCTACAAAAGT

ATTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAATCCCCTACTATCTAGAGAATAAGAT
 TGACATTCCCTGGAATCACAGCATGCTTTGTCTGCCATTATCTGACCCCTTTCTCTTTCTCTTTCTCAC
 CTCCATCTACTCCTTTTTCTTTGCAATTCATGACCCAGATTCACGTGTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTG
 TGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATCAACCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAAT
 TTCCAGTCAAGAATACTGGAGTGGATTGCATTTCTACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTAAATTT
 CTTTTTCCATATTGGGAGCCTATTCTTCTTTTTTAGTCTATACTCTTCACTCTTCACTCTTAAGGTA
 TCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAACCTGTTCAAGTTGGCA
 TGAAATTTGTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTGTGTATTAGAATTTACCCCAAGATCTCAAAGA
 CCCACTGAATACTAAAGAGACCTCATTGTGGTTACAATAATTTGGGGACTGGGCCAAAACCTCCGTGCAT
 CCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGGACAATTTCAATTTCTTTATCAGATTGTGAGTTATTCCTGTTAAAA
 TGCTCCCCAGAATTTCTGGGGACAGAAAAATAGGAAGAATTCATTTCCCTAATCATGCAGATTTCTAGGAA
 TTCAAATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAAAATTAGCATGCCATTAATACTATATATAAACAGC
 (94) CACTAAATCAGATCATT^{prom} ATCCATTAGCTTCTCCTTCACTTCTTCTCCTCTACTTTGGAAAAAGGTAAG
 AATCTCAGATATAATTTAGTGTATCTGCTACTCATCTTTATTTTGGACTAGGTTAAAATGTAGAAAGAA
 CATAATTGCTTAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTTTAAGATAAGGTTTACACTATTTTTCAGCAGATA
 TGTTAAAAAATAGAAGTACTATAAATACTTGATAAAAAATTATAGTACTGCAAATGTTTTAGGAATATA
 ATAAGATATAATAACAGTGGTTGCTATTTTCTTTAGCACAAAGACTAGTTAACAGGCTGTATTTAAAGATC
 TTTTCTTGAATTAATATTTTCAATTTGATTAACCTACCTCAGCCATAAAGGCAAGCACATTTTCAATTA
 TACTATGGGGATTTGAATAATTTACTGAAGAAGCTCTACCAACAAAAAGTTTATAGAGCTATCATATT
 TAGTCAAGAGATAAAGAGGGTGTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGTATTTATAAAGAAGAGTATA
 TTTATCAAAAATTTCTCAAGAACATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAAAATATT
 AAAATAGATACATGAAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTATTTACTTGGTAAAAAAATTTCTAGGTT
 GGACAGAGAGTGCCAGGAAACAAAAACAATGAAAAATGTGACCTGACAGGAATATAGCTCAAAGTATAG
 TAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATGGTATATAAAATGCTAGTTATAAAAATAAACAAAATGCAATAA
 TATCCTCCCTACATGTAATGAATCTAGGTATTATGATTATGCTCTTTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAA
 TTTTTTTAGAAGTTTATAGGCATCTTGAATAAAGTGAACAAAATTAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAAT
 ATAGAACAATTTTCTAATTTAGTTTGAATACTGGGATGAAAGATGTGTGTCAAGAGATGTTGGTGGCA
 (109) AGAACATTTTTTTTT^{ex1} CAAGAACTTATAAAAAATGCAACAAAACAAACCATTTAATACATTTT-
 GGTCAAAAT
 CAATAATGTATTTTA TTTTATGCTCCAAGGAGCATAAAAATTTGGGGACTGGGCAAGAGAAAATGACACCC
 GGTAATTACCAAGAGATAAGTACACAGTTACTATAGTAGAAAAATAAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAT
 TATGTGAGACAAAGGAGAGATGACATTAGGCATGTGGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAACAATCTAA
 TCAGTCCAAGAAAACATCTCGATCAGTGAACAAAATAGAAGAAATGCTAAAATGAAACAGAAGTCTTACT
 GGAAATAAAGATATGCATAAGACAAAAATTCATGAAAATCACTTAGTTTAGCAGAGAAAAGATAAAAAAT
 AAAGTATGACCTTCTTCATATACATTTGTTGATCATATGCACCTCAATAAAACTGAGTCTCCAACAGAAA
 TGAAACATTAATATTTTGTTCACTGCTCTAATCCAGAATCTAAGCGATATCTGGCAATAAAAAATAATAA
 ATATATATTTTTTAAATAAATGAATCAACCCTAATTTTTCTGTAAATATCTGTAACCTCTCTTCTGTCT
 TTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTTAGCAGA
 AAACATCTGAATGGCTGGCAGTGAACATTAACCTGAAATGTAAGATTAATGAGTAATAGTAAATTTTAA
 CCTTGGCCATATGATAAAAATGTTTCAATTAATATTTTTCTAGAATACAGGGGCTTTTTGTTTTTGCCATGAGG
 TTTGAGGATCTTGGTTCCCTGACCAGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAACCTGCACCTCCCCTGG
 AAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTATACACTATCTTTGGTTCCCTTTTAAAGGGAAGTAAATTTACTT
 (123) AAATAAGAAAATAGATTGACAAGTAATACGCTGTTTCCCTCATCTTCCCATTCACAG^{int1} GAATCG^{ex2}
 CGGATCCT
CGAG ^{XhoI}
 ATG AACTTGTCT TCCTCGTCT GCTGTTCTC GGGGCCCTCG GTGAGTGCAG GTGCCTGGGG GCGCGAG
 CCG CCTGATGGGC GTCTCCTGCG CCTGTCTGC TAGGCGCTTT GGTCCTGTG TCCGGTTGGC TGGGCGC
 GGG GTCTCTGCGC CCCGCGGTCC CAGCGCTTAC AGCCGGGAGG CGGCCCGGAC GCGGGGCCAG TCTCTTT
 CCC ACATGGGGAG GAACAGGAGC TGGGCTCTC AAGCCGGATC GGGGCACGCC TAGCTCTGCT CAGAGCT
 TCT CAAAAGGCCT CCCAGGCCC TGTCCCTTG TGTCCCGCT AAGGATTTGG TCCCATTGT ATTGTGA
 CAT GCGTTTTACC TGGGAGGAAA GTGAGGCTCA GAGAGGGTGA GCGACTAGCT CAAGGACCT AGTCCAG
 ATC CTAGCTCCTG CGAGGACTGT GAGACCCAG CAAGACCGAG CTTTATGAG ACTTAGTTTC TTCACTT
 AAA GAAACGGCCT AACCATGGGT CCACAGGGTT GTGAGGAGGA GATGGGGCAT TCGCACACCT TCCGTGG
 CAG AGGGTTGTGG AGGGGTGCGG TGCTCCTGAT GGAACCTGT GTCAGAGGGT TTGAGAGGGA AATGTCA
 GCC AAACAGAAGG AAGGAGTAGA AGGAAGGAAA CAATTGTCAG TTCCATAACC AAAGTAATTT CTCGGGT
 GCT CAGAGGGCAC TCCCAGCGC TGCACATTAG TGACCTAAAT GCGTGAGTGC GGAGCTCCCT GCAGCAC
 CGG GAGGGGAAGG TCCCAGGCC CAGCAGAAAG GGCTGTGATG GGCATCAGGA CCTAGGCAGT GGGAGGG
 GCA CAGTGAAAGC CCAGGTGTCA CACCTCCCA GCCAGTGCA GCCTCCACTT GTCTTACGGC ATCTACC
 TAA GGCTGGGAGC TTCCTGGATG GAAGAGGTGG CGGTGGATAG AGAGCAGCAG TGGGAGCCCA AACCCT
 CCT TGTCCCTGCC CTTCTGGTCT CCTGCTCAA ATTCCTTCCC ATGGGTGTTG GTCATCCTT TCTTCTC
 TAA GACAGATTGG GACTGGCCAG GACCCGACTG TTCTCTTCCC CTCAAGCTCC CTGGCGAGTG GCCTGTT
 GCA CAGGGTTAGG GCCACCTGGG AGGGGCAGGA GAGGAAGGAA GCCTTGCCCTT CCTGGAAGTG GTCATGG
 GCT GTGGTCCAGG ATTCTGGCTC AGAGTTGCAC CACTGGGTTT TATATTCACT TGGATCTTTA GTTGTTT

TGG CGCCTACTGA GGTCTGAAGT TTGAATCCTG CAGTCAATTG GGATGGTGGC TTGTACCCCA AAGTGCC
 ATT GCAACCCTTG TCCTTCCTGA GGAAAGGGTG GCAGTTGCC TGTGGAATTC CTGCCCTGCT CCCCCTG
 GGT GTCCAGGCTG ACAGAAGTTG GGTGAGTGGG GCCAGCTGGA TCTAAGCCGT GTGAGCATTG GGTGGAG
 GAG TCTGTCTGCT TAGCCCTGGA GCCATGGGCT GGGAGGCACT CATGAGGTTT CCCATCAGTC TGAGCAG
 TCT GCTTGGGCCC TATCATGAGC TGTGTGGGTA GGTGGGGAGA GTAACCTCTG TCCTGGCCCC TGCCTTG
 GAG GCCAGCGCAC TGCATGTCTG CCCAGAATGT GTGTTTTGGC CAGTGTCCAG CCAGGTCCAG TGGGCAG
 CAT CTGAGTGCCT GACACTGAAT ACAAGTGTGG GGTGAAGAT TTTGGAGGGG CCAGACCTAG ACCTGCT
 TCA GGGGGTCACA TAGCTCCAGA GCTGGGAGGT AAGAGCTTGT GGGTCACACA GCTCCAGAGC TGGGAGG
 TAA GAGCGTGGAG ACTTCACCTG GTGTTTGGGG GGCTGGGGAC TGGGAATCCT GGAAGGGAGC TCAGCGG
 TCC TTTAGTCACT CTGGTTCAGC TCCTCTTAGG GGAAGAAATG AACTCTGCC ACAGGTTCCC GTCATTG
 CTC AGCCCCACC TTCGGCTTGA GGCATGGTCT TCCATTTTAC TCTCTCCCTT CACCCCCAGA ACCCACC
 CAT TACCAAGCTG ATTTCTGATA CCAGCTCCCT GCCCCCTTCT CTGTTCTCAG TGCTGTCCCC TCTCTCC
 ACT CAGACTAGCC CTTCCCTGGT GCCTTCGTTG GCCACAGCTT CTCTGCCTGT TCCCAGGTCT CAGTTCA
 CTC TGCCCCCTGCC CTAGGGAGAG TCTCCCGTGA GTCACAGCTT CACTGCATCC TGAATAAGAC CTCCCTG
 GAT CAGCATTGGA GACTTTCCAG GATCTGACCC AGACCCTTTT CTAGCCCCAT CTCCAACCTG TCTCTAA
 CTT TGCCAACCTA AATAGGCAGG CTAGCCCAGT GGTAAGAGTA GGGGAGTTTA GTGCCTGACT GCTTAGG
 TTG GAGTCCTAGA TCCAACACTT ACTTATTAGC TATGGGAACT TCCACAAGCC ACATAACTAG TTAAAGC
 CAT AGCTCCCTCC CCTGGAGAAT GGAGAGGTTG GCAGAATTCA CAATACAGAG GAGCTGTGGC AACTAAT
 GGA GACACGTATG TCTCCATTAG CTGGTATTTG TTTGGTATTT GTTCTCTTTT AACACATCCA CCATTCT
 TAG CTTCTCTTTT TTGGATTTT GCCTCTCCAG TGAGAAGTGA AATCTGGTCC TGTCCGCTTA CACATTC
 CTT GCGTGACACA CAGTGTCTGT TGTACAGCAG GCATCCAGTT AATGCTCACT GGGTCACAAA TGGCTGC
 ATC TGATTGGGTT AATTCTCAGT GTGGGATAGT TCTATAAAGG CTTCCAAGGC AAGATTATAT TCCCTGG
 GAT TTCCCCGGGA TGAGGGTGGG TGAAGGGGGA GTATGGCAGC TAGGTGTCCC CAAACCTCTG CAGACTC
 AGC CAGGGAGCTA CAGGCCTCTT GCCACCCAA GGGCCATGGG TGGCTCTCGC CATAAGGGGA TGGCTCA
 GAA ACAGGAGACA GCAGAGGCTG AACATTCTAC CCCATAGCAC ATCCAAAGGG CAGAGGGCTT TTACAAC
 TGT GTGTTTTATT TGTTTTTTT TTTGTTTTGTT TTTTGTTTTA GTTTTTGGTA ACAGCTTTAC TGAGGTA
 CAT TTTCCATATC ATAAAAATC ACCTATTTGC GTACAATTCA ATGAGTTTCA GTAACCTTAC CGAGTGT
 GCA ACTATCACCA TAAATCTGTT TTAGAACACT TTTATCCCC CCAGTAAAGG TCCCTCATGC CTGTTTA
 TAG TTAATCCTCA TTTCTACCCC AGCATCAGAC AACCCTAAT CTATTTTCTT GTCTCCATAA ATTTGCC
 TTT TCTGGACATT TCATTCAAAT GGAATCATAC AGCATGTGGT CTCTTGTGTC TGGCTTCCTT CACTGAG
 CAT AACTGAGGCT CGTTCATGTT GTGGGGCATG CCAGTAGTTC TTTTCTGTC TGAGTAATAT TCCATTG
 AAT GGATGTACAT TCACCAGTTA TTGGACATTT AGGTTGTTTC CAGTTTTCTA CTATTCTAAA TAACACT
 GCT ATGAATATTC ATGCACAAGC ATTTATGTAT GATAGTTTCT TATAATATTT CTCTGGCTA TATGCCCT
 AGA AGTGCAATTG TTGGGTCTTA TTGGAACCTT GTGCTTACA TTTTGAGAAG TTTGCCAACCT GTTTTAC
 AAA GTGGCTGGTC ATTTTACATT CTCAGCAATG TATGAGGGTT TCCACTTCTC CACACTCTCA TCGATAT
 GTG TCATTGTCTG TTTTAGCTAT TATAACCTGT TCAGTGGCTG TGAAATGATA TTTGCTGCA TTTTCAA
 TTT GCATTTTTGA CTAATGATAT TGAGCACTTT TCATGTGCTT ATTTGCCATT CATATATCTT CTTTGGT
 AAA ATGTCTGTTT TTATCATTTA CCCGTCATGT ACTAAATCCT TTTTGATGTT ATACTATCTA GCATTAT
 GTT CTTAATTTCA TTTTLAGATT GTTCTGTGCT GTATGCAAAA ATATGATCAA TTTTGTATA TTGATCT
 TGT ATCCTGTGGC CTGGCTGTAC TTGTTTATTA ATTCTAATAG TACTTTGTAG ATTCTTCAGT ATTTTCT
 ACA TAGAAGATCA TGTTATCTGA AAGTAAAGTC AGTTTTACTT CTTTCTTTCC AATATGGGTG TCTCATT
 TCT TTTCTTGCTT TATTGCTGTG ACTAGAATCT CTAGTACTGT TGAATAGAAG AGTTGAGTGT GGACACT
 CTC TCATCATTCC TGATCTTAGG TGGAAAGCAG TCAGTCTTTC ACCATTTTAG TATGATGTTT ATTGCAG
 GTT TTTTGTGGAT GCCTTTTATC AGGCAACCAG GTGAGTAAAT TCAATGCATC TTCCTCCCTA ATTACAT
 GGA TTTGAGCAAC AAAAGCAGGC TCAAAAGAAG AACCAGTATT TGAGCAAAAA AAGCAGGCTC AACAGGA
 GCA CCAGTCTTTC TGTGCAGAGT GAATGGTGGT AGCTCAGGCA CACCAACCAA CTGATTTGTC CCCATTG
 ACA CTGACTTACC ATTTACCTCA GCTACCAACC GACTCAGGTA TATTTTCCCC TGTTCTCTTG GCATTCC
 CTG GGAAGAGATT TATGCACAAA ACAATCTAGA GAGACGTGGA TTCTCAGCTG GGCTCTGCAC TGCTGAG
 TGG CGAGTCACTC AGCCTCCTTA GGAGCCAATT TCCACATCAG TAAAACAGGA GCAATGACTC CTTTCCT
 GCC TACCTTCCAG GTTCAAAGTG GGCAAAGCTG GTAGAAGAAT TCCATAACTG ATCTGGGGGA TCACCAT
 CAT TTTTTAAGTG GTAGGAAACA TGTCAAAGTC ATAGGAATGA AAATAATCTA GAGGGACTTT CTCCTTT
 AAT TTATTGAGAA CCACAGACCT CTAGCCAATG CAGAGATCCT ATTAGTCCAG CAAGATGCCT CCACTTG
 TGG AGAATGGCTG GACATAGCCA TGAAATGGAG AGGGAAGGAG GGCAGCCGAG AGAGAGGGAG GAGTCTG
 GAA AACTCCATCA GAGGGTGGCG TGGTACGCC CTCAGTCAGT GGTTGAATCC TFACTCCTTG GCCCCTC
 TCT CCCAGGACTG TGTCTGGCTG GCCGTAGGAG GAGTGTTCAG TGGTGCGCCG TATCCCAACC CGAGGCC
 ACA AAATGCTTCC AATGGCAAAG GAATATGAGA AAAGTGCCTG GCCCTCCTGT CAGCTGCATA AAGAGAG
 ACT CCCCCATCCA GTGTATCCAG GCCATTGCGG TGAGTCAATG CCGGGTGTG GTTGGGACCA AGCTGAA
 TGG AAGGGAGAGA GAAATGGAAA AAGATAGAAC ACGAGCTCTC CTTACTTCTT CTGCTTCCAG AGAAAGGAG GAGCTTA
 CAA CGAAGTGGGG AGCCGTCTC TCTCACAGGG AACTGTGCTA TTTTTCAGAG AGAAAGGAG GAGCTTA
 AGT CAAGTAGCCA GTGTGAGGA ACCTGGAGCC TCCACATAAA CTATAATAAC AACTGTTATT CATTAAT
 AAC AACTGTTCCA AAATGAAATG TAATCAGTTG TATTTGATGA ATACATAGGA TCAGCAAAAA GCAAAGT
 TAC TCAGAGAGGG AAATCCTCCA AAAGAGTCAT GACCTCTAAA CCCTGTGAGA AAGAAGCTTG TCCTGGT
 CAC CGTTGCCACA TCACATGGCT GGGGCAGGGC CTGCCAGGGT GCTGGGTGTT AGAAAGACTT TTGTCCA

AGA CACTTTCAGA GAGAGAGAAA AGGGTATCAT GACTTGTATA TGATTTCTGA TTCCTTTTAT TTTTGA
 GAT GTAAGATCTA CTGAAATGAT TTTTACTCAT TCATTCAACA AATATATTCT GTGTACCTGC CATGTGC
 CAT AATCATGTGT ACTCAACTCC AGCAGAGTGA ATAATTTGCA TAAAAGTTCC CGAGGCAACT TCATAGG
 ATT ATCTTATAAA TACAATGGAG TTATTAGAAT AGCACTTAGG GAAAAATCTA GTTTAATCAA TGTTTTA
 GGC TATTATTTTA CAACTATTAC CTGCATACAA ACAGTACCAG TGGCTGGGCG CGGTGGCTCA CGCCCGT
 AAT TTCAGCACTT TGGAGGCCGA GGTGGGAGGA TCACCTGAGG TCAGTAGTTC AAAACCAGGA TGGCCAA
 CAT GGTGAAACCC TGCCTCTACT AAAAAATACAA AAATTAGCTG GGTGTGGTGG CACATGCCTG TATTCCC
 AGC TACTTACAAG GCTGAGGCAG GAGAATCACT TGAACCCGGG AGGGGGAGGT TGCAGTGAGC CAAGATC
 ATG CTATTGCACT CCAGCCTGGG CGACAAGAGC GAGACTCCAT CTCAAAAAC AAAAAACAAA AACAAAA
 AAC CAGCACCAGC ATCTCTTGCT TGTTTTAAAT GCAGATTCCCT AGGCTCTATT CTAACCTACT CAATCTG
 AAT ATATGTGAAA GAAGCCACAA AATCTGCCTT TTAATAAAG ATCCTGTCCA AGGCCATACC ACGCTGA
 ACG CGTCTGATCT CGTCTGATCT CGGAAAATAA GATCCCTGTT TGAAATCAGT ACTACATACC ATTCATT
 CAA ATAAAGTTGA GATAGATTAA ATGGTTAAAA ATAAAATTTG TATTATTGAA AAAGTAGGGG GCAGGTT
 AAC TAGCAGAACT GTAGAGGAAA TAGAAATCTC TTAATGATG ATCTAAATCA CGAAACAAAC AGATATT
 CTA AAATACAGAA AATGTAATTC ATAGCCATA GAAAATATTT AAATAAAAAA ATTAGAAAGG ACTGGAA
 TGA ATGAATATGC GCCAGCTCTG ACACATGATT ACTATTTACA CTCTATAAAA GAATAACTCA AGGCCGG
 GCG TGGTGGCTCA CATCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGTCA AGGCAGGTGG ATCACGAGGT CAGGAGA
 TCA AGACCATCCT GGCTAAGATG GTGAAACCCC ATCTCTACTA AACATACAAA AAAAAAATAA TTAGCCA
 GGC ATGGTGGCAC ACGCCTGTAG TCCCAGCTAC TCAGGAGGCT GAGGCAAGAG AATCGCTTTA ACCCGGG
 AGG TGGAGGTTGC AGTGAGCTGA GATGGTACCA CTGCACTCCA GCCTGGGTGA CTCCGCTCGA AAAAATA
 AAT AAATAAAAAGA ATAACCCAAA TTGAAAAAAA TGTAGAATCA TAGAAGAAAA ATGATATGAA CAGAGTT
 ACC AGTAAGAGGG AATTCATAAT TAATAAAAAA TACTTGTGAG ATGTTCCCTT TACTAATCAG ACCTGAG
 CGA TTTGTTAGTA CTCACATTTT CTATAGTAAT AACAGCTAAT AGAATGATAG CCTGCCCTGC TGGTGAT
 TCA AGAGTGAAGC TGGTCCCTCAC GGTGAGGAGG GGGGGAAACG TGCTCCCTCAT CTGGGGGATT CCACCCTCAG CTGCCTA
 TGG CAACGGCAGC CCGGTCACA GGGGGAAACG TGCTCCCTCAT CTGGGGGATT CCACCCTCAG CTGCCTA
 CCC AAGCACAAA TTGGTCACAA GGAAAAACAC TGAGGACAAA GATATTCTAG CAAACATCAGT CTTTACA
 GGA AACAGTTAGA AATAAACTTA AATGCTAAAC ATTGGGGGAA ATTATTCAAT ACACGATAGA ACACCCA
 CAT TATGAGAAAA CATTATGCTG TCTACAAAAT CAGTAAAGGC TCTGCAGAAG TTAGAAAATG TATCCAG
 TTT TAGAGGAATA AGCAGTCCAC AAAATATGAT GTATCCCAGG GGTCCCACC ACCTGGCCAC GGACTGG
 TAC CGGTTGATGG CCTGTTAGGA ACTAGACCTC AGACCAGGAG GTGAGCAGAG GGCCAGTGAG CATGACT
 GCC TGAGCTCCAC CTCCTGTCAG ATCAGCGGCG GCATTAGATT CTCATAGGAG TGTGAACCCT AGTGTGA
 ACT GTGCATGCGA GGGATCTAGG TTGCACTCCC TATGAGAATC CAATGCCTGA TGATCAGAGG TGGAACG
 GTT TCATCCCAA ACCATTCCCC ATCTGTCTGT GGAAAAATTA CATTCCCTGA AACTGGTCCT TGGTGGC
 AAA AAAGTTGGGG ACCACTAAAC TATCCACAT TGCAAACCAA AGAAATATGT AATCATGTGG GAAGCAA
 TGT GCTGAAGCGG AGGAACATGG TTTCTTATGA AAATTTTAGG ATAGCTTAAT AACTATATTT TCTATCC
 AAT AAAACAGAAC TTAAGGAAA TGAATATAGA GCAAAAATAG AAAGTATCTA GAACAAACGA CTTCAA
 TAT AGATGACTGT GAGGGGTGTG ATCGGGAGAG TGACACAGGC AGGCAGAGGA GAAAGAGGGC AGGCGCC
 AGT CTCAGGACTT AGAGGGCTGG TGCTCACTGT CCCAAAACAG GGGTCCTTGG CTCTCACCAT CTCTCAT
 AGG AAGTGAGGGG ACAGGATGGA AAGCGGACCC CTTTGACGAC CCTTCCAGCC ATGGAGACTT TTTGAGG
 TCC TGAAGTCCCA CTTGCTGGGT TTGGGTGAGT TTTCTGCTGA AGCCAGTCTG GCCTCTTTAC TTTCAGG
 AAA ACAGGGCCGA TGCTGTGACC CTGATGGTG GTTTCATATA CGAGGCAGGC CTGGCCCCCT ACAAAC
 GCG ACCGTAGCG GCGGAAGTCT ACGGGACCGA AAGACGTGAG TTCTGCCTGG GGACCCAGAG GCCACGG
 TGG CCTCAGCCTG TGCCCTGAGC TGTGTGGATT AAGACTGGG GAACATGTGG AGGTGGAGTC TGGGTCA
 CAT CACACATGTA GGGAAATGGAG TCGTGGGCT CTGGCCAGA TGAAGGCCGT TCCTCCAGC GCTGACC
 CAC GAGAGGAGGA CACACGTGAG CTGTGAGGAA ACTGCAGCAC AGCATTCCCC GTTCCCACCG GAGACTT
 TTC AGGATGGGTT GTTTTTGTCC CTCTTGTCCA GGCTAAGAAC TTTCAATTCT GTCTGCCCTT TTGCAGA
 GCC ACGAACTCAC TATTATGCCG TGGCTGTGGT GAAGAAGGGC GGCAGCTTTC AGCTGAACGA ACTGCAA
 GGT CTGAAGTCCCT GCCACACAGG CTTTCGCAGG ACCGCTGGAT GGAATGTCCC TATAGGGACA CTTGCTC
 CAT TCTTGAATTG GACGGGTCCA CCTGAGCCCA TTGAGGCAGG TAAGATGGCT GGGGGATAGT GAGTGGC
 CTC AGGCAGGGGG CTCTATTCCA GTTGTAAAGCA CAGGCCACAC AGATCATGCA GGTGAAAGTG TGGGATG
 AAT CAAGGTGGGG GTGAGGCTGG CCAGCTTGTA ACATCCTGCT GGCAGGATCC GTTACCCTAG CAGCCCT
 TGG GAGGCACAGC TGAGTCTGCT CTCGGCAGAG GTGCATGTCT CGAGCTCCCA GCCCCATGAC AGAGTCT
 CTC CTGCAGGGGT GGAGGAAGGG GCCTTGCCCA CGGAGACCTC AGGATGGGAG GTGTAACCTG CTGTGAC
 CAG GGCTGGCTCA CACTCTGTGG TCCACTTCTC TGTGTTTAAAC AGCTGTGGCC AGGTTCTTCT CAGCCAG
 CTG TGTTCCCGGT GCAGATAAAG GACAGTTCCC CAACCTGTGT CGCCTGTGTG CGGGGACAGG GGAAAAC
 AAA TGTGCCTTCT CCTCCCAGGA ACCGTACTTC AGCTACTCTG GTGCCTTCAA GTGAGTGACC CTGTCCC
 CTT CTCGTCAAGT GCCAAGTGTG CCTTGGCCTC AGGCCGGGAG GCCTTTTCTC TGGCCCCACA TAGAGCC
 CAG CTTGCTCTTG GGGACGAGAG GAGGTCGTGT CTCCTACTGC TGTGTGTCCA AAGAGAGTGC AGGCCTG
 CCC AGTGTGTGTT CCCCTCCAGC CTTCCGGGCC CAACTGTGCC CCCAACTTCT CACCAGCCCC ACGGGCA
 GTC ACTGTGGCTG TGGGCCCTCC TGTTACCTCA GAGAGCCCTG AATCCAACCT GGCTGCCCTG TTGTCTC
 GGG TTCTCATA TAATTTCTGC CGCTGCCTA ACCACAGCAG GACTGAAGGC ATCTTGTCTG GAGATGT
 CCA GTCTGGCTC CTGGTTGGGC AGGACCGCTG CAGTGTCCAG GCTGATGTCC TTCTGCCAC CTGGGCC
 TCT CCCCCTGGCT GAAGGACAGT GAGCAATGCC TGATTCGCCC CCATCCTCTC TGCCCCCAG CGGAGGC

TGA GCTCCCCCTT TTCCCATCT GTCTGCTGGC ACTAGCGTAT TTTTGCAGAG GGAGGCCTCC ACACTTC
 CCC ACTGGCCAGG GCACACCTGC ACACTCAGTC CTGAGGAAAA CAGCCACATG AACAGTGATG CTAAGGC
 TTT ACCCTCTTGG GTAGAGGCTT CAAAACCTCTC CTTTATATAG AAAAAAGTTT TGTCTCTTA GCCCTCA
 AAG CAGAAGATGG GGGCCTCTGG CTAGCACCTG AGTCATTCTT CAGTATCTAC CTGGAGGGGG CCCCTAC
 CTT CCCAGCTGGG ATGCCCAAAA GCTTCAGAGC CCTGCCCTGC AGGGAGTAGA AACCCATAGA TGCTGAG
 TGC CAGGGCTACT GTTCCACAGG GAGGGGCTGG GGAGGGCTGC CTGTGCTTAC CCCTGATGGT TTCTCTT
 TTC ACAGGTGTCT GAGAGACGGG GCTGGAGACG TGGCTTTTAT CAGAGAGAGC ACAGTGTTTG GTAAGAG
 CAG GGTAATGAGC CGTGGGTACT GACCCCTTTT ATCTTACTTG ATCATGACTC TGACCTTTGA GCTAATT
 AGA TTCCTAAGTT CATGGCAGAC CATTTCACAG ATTCTACAG GGCACAGCTC TGATTTTATG ATCTTTC
 ATA TTTTAAATGA TCAGTTTTCT TCAAACCTCC TGTGCCTACT GCCTTTCTCT TCCCCTCATA GACACCC
 ATG CCTAGGTGCT TGGCAATGCG TCCTCCAGTC CTCCAAGACA CATGTGCTCA CATGAGAACAG ATTGTGC
 TGG TTTGTGTTTC CGGTTTCTGG GTTCATAGAG GTTTTAGTGA GCATTAGAAA TCCTGCTACT TGGGTTT
 TCT GCTCAGCATT TTGTTTTAGA GGTTCATCGG TATTGTTGTA TACATGTCTA GCTCAGGGGT CCTAACA
 GTT GAGGAGTGT CCGTGAATA CATCCACCTT TACTTCTCT GTCACCATAG TGATGGACAG AGGTTGT
 GCT CTCTTTTCTT CTACCACATG CAGCCACACG ACTGATACCT TCACCTGTGT TCCTTACTTA CGTGCTG
 GAC AGCGTCCCTC CTGGACTTAT AATAAAGCAG TTGATGAGTA TGTAGAGGCT AAACACACTG CACCCAG
 GAC TAGTGGACAT AAGCTCACTA CATTTCATGC AAGACCAATA GAGACAGGGC TACTATATTC CACCCAG
 GGC CACTAGAGAA AGTGACAGAC ACCCACATTC ACTCAGGACC ATCAGAGACA CACCCACAT CCACCCA
 GGA CCACCAGAGA AAGAGACAAC ACCCACATTC ACCTAGGACC ATCAGAGACA GACCCCGCAT TCATCAG
 AGG CCACCAGAAA CAGACCTCCA CATGCACCCA GGGCCACCAG AGACAGACC CACATGCACC CAGGATC
 ACC AAGCTGCTGT CTGGAATGAC ACTCTGCAAG TGTTCTAATT TCCCACAAC TTCAGTTAGA AGTATTT
 TTG ACTTTCATAC TTTTTGTCCG AATGATGGTT GTAATGCAAT AGATAGTTCTG TTTTATTTT AATTTTC
 ATT TCTCTGACAG CTGGTGAGTT TGATCATTTC AACATATTTG CTAGCCGTTT GGGCTTCCCT TTCTTAT
 TTT GTGACATTTG ACTACTTTTT AAATTGAGTT TCACACCTTG TTTCTGCATG ATTTTGATTC AAGGACA
 GAA GTTCTTCTA TCTAGGTATC AAATATTGC TGATTTTAAA CTTTAGTAAA ACCTCTTCTC AGTCAAA
 AAT CTGACAACGG TAGTCTCTGT TGATCAAAAA TCCTTGATAT TGATAAGGTC AAATCCACAA GCCTCAC
 CTT GTTGGTTTGT AGTTTTGAGA TATTTCAAAG ATGCCCTTCT TCACACCCAA ATCATAATTA TTTCTTA
 AAA TAAGATTTGA AGATCCCTTT CCTCATCTAT TTATATGTGC TCTACCTAGA AAGTCAGATA TAGATTT
 GGC TTTAGCATT TATCCCTTT ACAGTGAGGC AATTTACCTT ACAATAAAAA AAGTATATTT TTTCTGC
 CAT ATGTGAAGCC AATTCTACAC CAAGTTTGTG TATATCCAAG TGGACCAGTT TCTGAGCTAT TTTATTT
 GGTGGAG



AGA AAGAGAGAGA GCCAGTGAGA GGAAGAGAGA GAGAATGAGA GAGAGGTTT ACCAATGGGT CTTACTATCT GGTGGAG
 TTA TTCCTTTTCA AATATACTCA GCTAAAACCT CAGAATTATT TTGTTGAATT TCTGGAAAA ATCATACT
 TTT AATTTTGATT CGAATTGTAC TGAATTTAAA TTGTTCCATG AAAAAATCAGC ATATTTATAA CATTAGG
 TTG TCCAGTCCAT GGTGATGCTA AATCTCCCCC ATTTGATCAC ACCTCTTTTT AGTTTCTTTG ATAGAAC
 TAA AATTTTTTCT TTGTGGGTCT GATGTGTCTT TGTGGGAGGC TAATTATTAG CTACTTAATG GTTTTAG
 TTG CTATTGTAAC ATCTTATAGT CCATATTGGT TTCTATTTGG TTATTGTTAA TGAGGATAAC ATCTGAT
 TTT TGTAGGTTGC TCTTATAACT TGTTACTCCT CTGAGTAGTT TTATTAGTTT CTGTTGGTTT CATTGGT
 TTT TTGTAGATGA CGATATCATC TTTTTAAATA AGAGTGTGTC TTTTCTTCTC CAGTGTTTAT ATCTCAC
 ATT TCTTTTGTAA ATTGTGTGAT CTGGATATCT AGAATTGTGC TGGCATTGTA ACAGTGGGCA TCCTTGC
 CTT GTTCTGATT TTGCGGTGAA TGTCTACATT TTCTTCTTTT AGTAAGGTTT TTGCTGTAGA TTAATGG
 CAT TTATCAAGCC AATAACTTAT GGCCAGGCGT GGTGTCTCAC CCCTGTAATC CCAGCACTTT GGGAGAC
 TGA GCGGGGTGGA TCACATGAGG TCAGGAGTTC GAGACCAGCC TGGCCAACAT GGTGAAACCC CATCTCT
 ATT AAAAATACAA AAATTAGCTG GGCCTGGTGG CGTGCCTTG TGGTCCCAGC TACTTGGGAG GCTGAGG
 CAA GAGAATCTCT TGACTCCAGG AGATGGAGGA TGCAGTGAGC TGAGATCGCA CCACTGCATT CCAGGCT
 GGG CAACAGAGTG AGACTCCGTC TCAAAACAAA CAAAAAACT TTACCGATTCT TATCTATTAC TATTTT
 CTG AGGCTGAAAA AAAAACCACA CACAAATAGA TGTTGAACAC ATAAACAATC GTTCTGCATC TATTAAG
 ATG AAGACGACT CATGGTTTTT TGCCATTAAA TGCAGATTAC TTTAGTTTTT TTGATGTTCA GCCATTC
 TTT TGTTAATGGA ATACACTGGT AAACCTTCAT TCCAATCTAT TAGCTTTTTA AATACTCTGT GAGATTG
 AGT TAGTTAGTAC GTTATTTTACA AATTTTGCAT TTATGTTTCG TACTAATCT CATAAAATGA CTCGGGCAAG ATTTTT
 TCC TATACTTTTT CTGATTTTGA CATCAAGTT GTACTAATCT ATATTCCACA TTTGCCTGAA CTCATTATA AAACCAT
 TCA CTTTACACAT TCTGAAGCAA CTTATATATG ATATTCCACA TTTGCCTGAA CTCATTATA AAACCAT
 TCT TCCCCTTCTT TTGATATACT CAGTGTGGA AAGTGTCTCA CCTTCTGCTC TATTCCCTG CCTTGT
 AAC ATTTTGTCA TTTTATTCT TCCAGCAGG

GGA ATCTTCTCCG CCAGGCACAG GAAAAGTTTG GAAAGGACAA GTCACCGAAA TTCCAGCTCT TTGGCTC
CCC TAGTGGGCAG AAAGATCTGC TGTTCAAGGA CTCTGCCATT GGGTTTTCGA GGGTGCCCC GAGGATA
GAT TCTGGGCTGT ACCTTGGCTC CGGCTACTTC ACTGCCATCC AGAACTTGAG GAAAAGTGAG GAGGAAG
TGG CTGCCCGCG TGCGCGGGTC GTGTGGTGTG CGGTGGGCGA GCAGGAGCTG CGCAAGTGTA ACCAGTG
GAG TGGCTTGAGC GAAGGCAGCG TGACCTGCTC CTCGGCCTCC ACCACAGAGG ACTGCATCGC CCTGAAA
GGA GAAGCTGATG CCATGAGTTT GGATGGAGGA TATGTGTACA CTGCAGGCAA ATGTGGTTTTG GTGCCTG
TCC TGGCAGAGAA CTACAAATCC CAACAAAGCA GTGACCCTGA TCCTAACTGT GTGGATAGAC CTGTGGA
AGG ATATCTTGCT GTGGCGGTGG TTAGGAGATC AGACACTAGC CTTACCTGGA ACTCTGTGAA AGGCAAG
AAG TCCTGCCACA CCGCCGTGGA CAGGACTGCA GGCTGGAATA TCCCCATGGG CCTGCTCTTC AACCAGA
CGG GCTCCTGCAA ATTTGATGAA TATTTAGTC AAAGCTGTGC CCCTGGGTCT GACCCGAGAT CTAATCT
CTG TGCTCTGTGT ATTGGCGACG AGCAGGGTGA GAATAAGTGC GTGCCCAACA GCAACGAGAG AACTACT
GGC TACACTGGGG CTTTCCGGTG CCTGGCTGAG AATGCTGGAG ACGTTGCATT TGTGAAAAGAT GTCACTG
TCT TGCAGAACAC TGATGAAAT AACAATGAGG CATGGGCTAA GGATTTGAAG CTGGCAGACT TTGCGC
TGCT GTGCCTCGA TGGCAAACGG AAGCCTGTGA CTGAGGCTAG AAGCTGCCAT CTTGCCATGG CCCCAG
TCA TGCCGTGGTG TCTCGGATGG ATAAGGTGGA ACGCCTGAAA CAGGTGTTGC TCCACCAACA GGCTAAA
TTT GGGAGAAATG GATCTGACTG CCCGGACAAG TTTTGCTTAT TCCAGTCTGA AACCAAAAAC CTCTGT
TCA ATGACAACAC TGAGTGTCTG GCCAGACTCC ATGGCAAAAAC AACATATGAA AAATATTTGG GACCACA
GTA TGTCGCAGGC ATTACTAATC TGAAAAAGTG CTCAACCTCC CCCCTCCTGG AAGCCTGTGA ATTCCTC
AGG AAGTAA^{lac}

CTCGAG ^{XhoI}

(124) **GGACCTTCCCTATTCTT**^{ex7} **GTAAGTCTAAATTTACTAACTGTGCTGTTTTAACTTCTGATGTT**
TGTATGATATTTGAGTAATTAAGAGCCCTACAAAAAATCAATAATGAATGGTTCCAAAATAAGCATAGC
TGAGATTAATGATTCTCAGCATTAGTTATAAATAGAATAAGCTGGAAAACCTTACCTCCCCCACCAC
CAGATCTCAATGTCTAGGCTTACCCATGGAGATTCTGATTAAGTGTCTTTCTATGTAGAAGAACTTAT
TGGGAAGAAATAATATAATGGACTATGATTTAATTGGTCTGTTGAGAATTTAGATGAAGGGGATTAAGTT
ACAATAAAGCCAGAATTTAACTTGATAATCTCATTGGCTAAGAATAACAAACCTAAGAAGGTTTGCTAT
TTTCTACAATTTGAAGTTTTCTTATGCACAATTTTACCACATGACTCATTTCACATCTGTTTTT
GATATATGAGCATATGAGGGCAAAATACTGAAGATGCTTATTTCAATACTCAGGGAAAATTTCTTGCCA
(132) **AAAGGCAAGAATTGTATAATTCATTCACTTATTTTTATTTTTTTAATTTTTAAG**^{int7} **GTCTAAGAGGAT-**
TTCA

AAGTGAATGCCCCCTCCTCACTTTTG^{ex8} **GTAAGCTTTAGGAGATTGGAGGCAGACTGATCATTTTTATAGTT**
AATATCTTTTACATTTTCTCTTCTGGATAAGCCCCAATAGTAGCAATTTCTATCAGTATAACCAGCATAA
AGATTAGTTTTAAATTTATTTTTCAGTGATTGACTGTTATTTACTGACCTGAAATTATGTATCTGTTATAT
TTCAAATAATGCAAACTGTATATATATGGTGTGACAGATTTGATTGGTTTTCTTCAATTGCCTATAT
CCTTATTATTGATTGTAATCATTATAGAAAAACAAAATAATTTCTTATACTTTTATGTAAACCTGTTA
GAGCTTATTTTTAAAGATCAACTGCATTACATTTCTAATCTAGTCATTATGAGCTTCAATTGTTTTATCT
CACTTAAAATTTATATATTGTCTTTTAAATTCATGAGTCAAAATACAATCTCACAGTCCAGATATGGGACT
TAAAAGGGGAATAGCATATAGTTTTGATATTCTTAAAGATATACATCTTTTTGTGATCATGATTCAGCAG
ACATTTTAAATAAAACAATCCAAGTGAGCCGACACTTGGTCTAGAGGAATTTTTATAACCTTAAGATAA
GGCACAGCATGGTGTTTTTGTAATAAGATTTCTTTTATGAAAAGTACACCAAAATTTGGAAATGGGGTG
(143) **AGATGAAGAGTTATAACATATAACTAAATGGACATTTGTTCTCTATTCCACAG**^{int8} **AATTGACTGCGACTG-**
GA

AATATGGCAACTTTTTCAATCCTTGATCATGCTACTAAGATAATTTTTAAATGAGTATAACATGGAACAAA
AAATGAAACTTTATTCCTTTATTTATATTATGCTTTTTTCTCTTAATTTGAATTTGAGTCATAAACCATA
TACTTTCAAATGTTAATTCACATTAGCATAAAAGTTCAATTTAACTTGGAAATATCATGAACATATC
(147) **AAATTATGTATAAAAAATAATTTCTG**^{ex9} **GAATTGTGATTATTATTTCTTTAAGAATCTATTTCCCTAAC-**
CAGTC

ATTTCAATAAATTAACCTTAGGCATATTTAAGTTTTCTTGCTTTTATTATATTTTTAAAAATGAAATTG
GTCTCTTTATTGTTAACTTAAATTTATCTTTGATGTTAAAAATAGCTGTGGAAAATTTAAATTTGAATAGA
ATTCTTTGAATTGAGTTCCAAAGGATATCAAAAAGTGAGGGAAAAGATAGGGTGAGCCTATGCTGCATAT
GTCCTTAGAAAGTCTTGGTTTATACCTGTTACCTAAGTTAAACAATTATACTTGTTCCTTTCACTCTCGA
AAGTACCCAGCATTGGATGTTAAATTTTATAGTCATCTAGACAAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAACCC
TCAAATGTGATATCTGAATCACAGCTCTACAGTGTGGTAGCTAAGTGGTGTGTGTAAGTTAGTCTCCAA
GAGATTCATTTCTACATTTATAAACAGTCAATTTAAGGTGTTTTATTGAAGTTTTAATGTGAAAAGTGC
ACTATATGGTGCATGATAGGAGTTCCTGGTTGAATCTCATTCTGACATCACTGACACCAGTGCAGCAAG
GACTAGTGTACAATCAGAAGGAGCTGAGTTGTGTAATTTTAGCCATTAATGCCAAGAGACTAGAAGTT
ACACAAAGCTCTAATATCCATTGTCTCTGTCTGTGGAGTAATTTTTCATTGCCATGAATTATCTGTCTG
TCATATCCTGCATTTTTTATACATGATTCAGTTCCTTTCAGTTCACACAATGACTTGTCTAATTTCTCTT
TCCTGCATCCTCCATGTTTTCTCACTTCAGGATTAAGTGAAGCCGTAAGTTCAGTTCACACAATGACTTGTCTAATTTCTTATC
TTTTAAAGAAAATTCATCTTTGAGAGTTGTTATTGTTTCAGTCACTAGGTCATGTCCAACCTTTTGTGAC
CCCATGCACTGCAGCATGCCAGGCTTCCCTGCCCTTCGCTCTCTCCTGGAGTTTGTCTCAGACTCATGTAG
ATTGAGTCGGTGTGGTATCCAACATCTCATCAACTGTTGTGCCCTTCTCCTCCTACCTCAGTCTTTA
CCAGCATCAGAGTCTTCTCAGATTCTTCAGGTTATTATATAACAACATATCATAAAAGGAGTATCTAAAT

GGCTGTGTCCATTATTTACATGTTATTCTCTCTTTAACTTGCTCCAATCCCAATTTTATCCCTATGGGA
ACTGCTTTATTGAAGATCACCAACAACCTTTTATTTTACTAATCGTTTTGTTTTACCCAACCTCTCAGTGA
GTGTTATGAGGTAGAGTTGACTATTTCTTCATTTTGAAATATTACGCTTCATTTTCATTTGATATCCTAAA
GCTCATAAGGTGTGGTTTTTCTCTTAACTCACTAGACACTTCTTTGAAGTCTCTCTCTGGCATTTCCTC
CTTTTCCAAAATTTAATGGTTGGAGTACCCTAGATTTTAGCCTTAATTTGTTTTGATGTTGTTTCAGTTCC
ATTCTCAGCTCAGAGCTTCCAACCTGTATGTCTCCAACTTACTCGTTTTGTAACTCCAACTCAGTGCAC
TCAACTGCATTCTTGACCTCCACACTGAATTATCTAATTAATGTCTTAAATCTGGCATGACCAAGCATA
ATTTTTGTCTGAATCCAGTCCCAACTTGCTCAAAAATTAATTAACGTAATTCAGTTACAAAGGCAGCT
GATATTGTATGCAATAGACCTGAATGGGAACCTTACAAAAAGGTTATCTTAATTTGCAATAAAAAACATG
AAAAACTCTACATCATCAATCTTCAAAAAATGCAAAATTAAGGTGCCTAATAATATCATGACACAAC
CGTCAGAATGACTGAAATGAAAAGAATTGTAATACAGTTTCAGTTTCAGTTTCAGTTACTCAGTCGTCTCCAA
CTCTTTGTGACCCCATGAACTGCAGCATGACAGACCTTCTGTCCATCACCACTCCAGAGTTTACTCA
GACTATGTCCATTGAGTTGATGATGCCATCCAACCATCTCATCTCTGTCTGTCCTCTCTCTCTCTCTCTCT
TCAGTCTTTCCAGCATCAGGGTCTTTTCCAATGAGTCAGCTCTTCGCATCAGGTGGCTAAAGTATTGGA
GTTTTCAGCTTCAACATCAGTCTTCTAATTAACACCCAGGACTGATCTCTTTTAGGATGGACTAGTTGGA
TCTCCTTGCACTCAAGGGACTCTCAAGAGTCTTCTCCAACACCACAGTTCAAAGCATCAATTCCTTGG
CACTCAGCTTTTCTTATAGTCCATGTCTCACATCCACACATGACTATTGGAAAAACCATAGCCTTGACTA
GGTGGACCTTTGTTGACAAAGTAATGTCTCTGCTTTTTAATATGTTGTCTAGATTGGTCATAACTTTCTT
TCCAAGAAGTAATTTGTCTTTTAAATTTTCATGGCTGCAGTCACCATCTGCAGTGATTTTGGAGCCCCAAA
ATAAAGTCAGCTGCTGTTTCCACTGTTGCCCATCTACCCCATCTATTTGCCATGAAGTGATGGGACTGG
ATGCCACTATCTTAGTTTTCTGAATGTTGAGCTTTAAGCCAGCCTTTTTACTCTCCTCTTTCACTTTCAT
CAAGAGGCTCTTTAGTTTCTTCACTTTCTGCCATAAGGGTGGTGTCTGCATCTGCATATCTGAGGTTATTG
ATATTTCTCTTGGAATTTTGATTCCAGCCTGCACCTCTTCCAGCCAGTGTCTTCTCATGATGTACTCTG
CATATAAATTAATAAGCAGAGTGACAATATACAGCCTTGACATACTCTTTTTTCTATTTTGAACCCAGT
TGTTGTTCCATGTCCAGTTCTAAGTCTTCTGTTTCTGACCTGCATACAGGTTTCTCAAGGCAAGTCAGG
TGGTCTGGTATTCTCAGCTGTTTCAAGATTTTCCACAGTTTATTGTGATCCACACAGTCAAAGGCTTTGG
CATAGCCAATAAAGCAGAAAGAGATGTTTTTCTGGAACCTCTTACTTTTTTGTGATGATCCAGTGGATGTT
GGCAATTTGATCTCTGGTTTCTCTGCCTTTTTCTAAAACAGCTTTAACATCTGGAAAGTTCATGGTTTACG
TAATACAAAATGTAATACAAAATGTCTGCAAAAAACAAAGGAATGAAAAGTAATGCTAAAAAATGTTAATA
TTTACAGAAATTTTTATAGTAGTAAAGAATTCACCTGCAATACAGGAGAACCAGGTTAGATCCCTGGGTT
GGAAGACCTCCTGGAGAAGGAAATGGCTACCCAATCTAGTATTTCTTGTCTGGAGAAGGCAAGAATGGACA
GAGAAGCCAGCGGGCTATGGTCCATCGGGTCAAAAGAGTCAGAAGCTACCTTGCACACAGCAAGCAGC
GTGCGCGCGCTGCACACACACACACACACACACACACAGACACACACACTCTAAAACATTTACCCAA
GCTTGTCCAATGAAAATCAAAAAGCCAGCAATTTAAGATGACATCAGGTACCCTGTCCAGGTAAGCCT
CAGAACACAATGACCAGTAAGAAGCAAAGTGCCATATGAGCAACTCGAATTTTTGCAATGTTACCTAAGA
GCTTCCATTTTTATAATGCAAAAAGAATTTTCATATGGGGAAATTTGATTAGATAACCCTGAATGAGGAGCA
AGATATAGTCAAAGTAAGATGCTCTAGTACTATTTTTTATAAGCATGATTTGTTCCAGCCAAAGTTTTTT
CCCATATGGCCAATGAACTGAAATATGCAGTCTGAGATTTGCATATATTTCTAGCTGAAACCAAGTAAA
TAATATCCTCAAGAAAGAAATCAATAGAAAAGTTGGATGAAGAGTACAATAAAGGGACCAAAAATATTCA
GAAATAAGAAGTAGAGGAGATATTGGGAAATCCCTGGTGGTCCAGTTTAGGATTTTGTACTTTCACTGC
AGTTGGCATGGATATAATCCCTCACTGGGAACTAAGATCCCATAGCTGTGTTGGATTGCCAAAAAAT
AAATATTAAGAGATATCATTCATAGAATATTTTAAAGATATTTTAGAGAAGAGGAAATTAAGGATGTGAG
AATTTGTATTACTTTTTCAAGATACTAAAGCTATTTAGAGATAGAGCTGTTACTAAAACTTCAGTTTCC
TAAAAATTTTGAAGCACTGTTTAATAAATTTCCAAAATATAGAGGAAGGAAAACAAAATCTGAGGATT
CATATAATGATTGATGATTGAGAAACAATATAACAGAAATTTAGTGAATTTGACAAAATTTATTAGGTAGGA
GTAGATAGTTTCCAGTACTCGTATAGATGGAGTATTTAATCCTTTCCATGAGATTATCCAAAATATAATA
ATTTTCGTATCTATGTGAAGTATAACTATTAAGATTACTTTATAAAGTAAATCAAGAACCAGAGAATAAGA
AAAATGTTTTGTGAACCAGCAGATACTATGAACACATAAAAACCTCAGAACCCTGATTCCCTAAGACACACAG
CTAATCCTGATTATTCTTCTTTACATGTGACCATAGAACTTCACACAAGTTCAAGATACATTTGTTGAG
CACATCAGTATCAGTTTCAGTCACTCAGTCATGTCCGAATCTTTGTGACCTTGTGGACTGCAGCAGCCAG
GCTTTCTGTCCACCACCAACCCCTGGAGCTTACTCAAACCTCATGTCCATTGAGTCAGTGATCCCATCCA
ACCATCTCATCTCTGTCT
AGTCAGATCTTACATTAGGTGGCCAAAGTATAGGAGTTTCAGCTTCAGCATCAATCCTTCCAATGAATA
TTCCTTGATGTACCCCTTTTCGAGTTTGGAAACAGTCTGTTGTTCCATGTCCAGTTCTAACTGCTGCTTC
TGGACCTGTATACAGATTTCTCAGGAGGCAGGTAAGTGGTCTGGTATTTCCATCTCTTGAAGAATTTTC
CACAGTTTATTGTGATCCACACAATCAAAGGCTTTAGCGTAGTCAATAAAGCAGATGTTTTTCTGGAAC
CTCGTGCTTTTTTGTGATGATCCAATGGATGTTGGCAATTTGATCTCTGGTTCTCTGCTTTTTCTAAATCC
AGCTTGAACATCTGGAAGTTTCATGGTCCACGTACTGTTGAAGCCTGGCTTGGAGAAATTTGAGAGTTATT
TTGCTAGCATGTGAGATGAGTGCAATCATGTGGGTGTTTGAACATACTTTGTCAATGCTTTTTCTTTGGGA
TTGTGGCAGTCTGTGGCCACTGCTGAGTTTTCCAAATTTGCTGACATATTGAGTGCAGCACTTTCACAG
CATCACCTTTTAAAGATTTGAAATAGCTCAACTGGAATTCATCACCTCCACTAGCTTTGTTTCATAGTGAG
GCTTTCTAAGGCCGTTTGACTTTGCATTTCCAGGGTGTCTGGCTCTAGGTGAGTGATCCGTTGACCTGCAG
CGGCCG^{Not1}AAT^{3'-UTR} TCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATA

ATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCT
AAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAG
GAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGCTGTCGCCCTTATTCCTTTTTTTGCGGCATTTTGCCCTTCCTGTT
TTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACA
TCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAG
CACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGGGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCCG
CGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCA
TGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC

Конструкция hLf5: TCGAC^{SalI}

TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCCCCGCTAGGGGC
AGCAGCGAGCCGCCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGCGG
GGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGC
CTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAGGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCAT
AGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCGGGTCATC
AACCAGCAGCCAGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCGTCAGGGATGGGGTCATCCA
CAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCACTGCGTACCACCTCTGGGGGAAAAACTGCCCTCCTCATATCCAAC
CCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAAGCCATTCCCCCTGTCTTATCAAGGGGGAGTTTGGTGTGACATT
GTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGATCTGGGGATAAGGAAG
TGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCACAGCGTTC
AGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA
GCACAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGATGGTGTCTGGATGCAA
GCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTACTGGGACAGGCAGCTGGAG
AATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCTCAAGATCCCCAAGACC
AACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCCCACAGTTCTTCATCACC
TCCAGGGACGGTGACCCCCCACCCTCCGTGGGCGAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA
AATCTTGCTAAATCCAGCCCCGACCCTCCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAG
ACGGAGTCAGTGAGGATGGGGC^{ins} TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCAGGGATGTAATTACGTC
CCTCCCCCGCTAGGGGCGAGCAGCGAGCCGCCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC
GAGCCGGCAGCGTGCGGGGACAGCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCTCTGAACGCTT
CTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAGGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTT
TAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTG
CTATGTGCAGGTCATCAACCAGCAGCCAGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCCTG
CAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCACTGCGTACCACCTCTGGGGAAAAACT
GCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCCTGTCTTATCAAGGGG
GAGTTTGTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGA
TCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTC
TCCAAGTCACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAAGCAAGTTAAA
ACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTG
ATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTACTG
GGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCT
CCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCCACATCCC
CACAGTTCTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCCTCCGTGGGCGAGCTGTGCCACTGCAGCACC
GCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCGACCCTCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATC
(35) TCTCATCCAACCTCCAGGAACGGAGTCAGTGAG^{ins} GATGGGGCTCTAGA
GGATCCCTCGACCTGCAGGTCAAC
GGATCACAACAACTGGAAAATTTTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCTACCTGCTTCCCTGAGAAAATC
TGTTTGCTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCCAAATCAGGAAAGGA
GTATGTCAAGGCTGTATATCGTCACCCTGATTATTTAACTTATATGCATAGTACATAATACAAAATGCCA
GGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTCTGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAAGATACA
CCACACTTATGGCAGAAACTAAGAAGAATAAGAGCCTCTTGATGAAAGTGAAGAGGAGAGTGAAAA
AGCCAGCTTAAAACCCAAACTTCAAATCAAGATCATATTTTATGGCAAATAAATGGGGAAACAATGGA
AACAGTGAGAGACTTTATTTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTGTGACTACAGCATGATTAAGAG
ATGCTTGCTCCTTGAAGAGAAGCTATTACCAAAGTAAAGCATATTAAGAAAGCAGAGACGTTACTTTG
CTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAGTAGTCATATATGGATGTGAGTTGAACATA
AAGAAAGCTGAGCACCAAAGAATTGATGCTTTTGAATTTGGTGTGGAGAAGTCTCTTGGAGAGTCCCTT
GAACCTGCAAGGAGATCCAACCAGTCCATCCTAAAGGAAATCAGTCCCTGAATATTCATTGGAAGGACTGA
TGCTGAAATTTGAAGATTAACGTTTTGGACTCACCTAATGCAGAAGAGCCAACTCACTAGAAAAGACCCCA
TGTTGGCAAAAATTTGAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTTGGATGGCATCGTTGA
CTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGGACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTC
CATGGGGTTGCAAAGAGTCGGTCTCAAATGAGTAACTAAACAACAACCAAGCAGTAGAAAAATAAATAAA
ATTTGTCTCTGAGATCTCAGTACCTCTTTCTGTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGTACTTTGTCTTCTGC
TTGTAATAAAGCTGTCTGTTAGTAAATCTGTTTGGGTCCCTCTGAATTTCTTTTAGCTATCAAAAATGGA

AGGTGATTATTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAAGAAGGGAGAAATTATGTGCA
 AGTTCTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTTAAAAAGATTCTACCTCAGTGGGGGCTAAAACCTCCACATTTAA
 CAGTAGCAAAAACCAATATTCCATAGCTTCTTAGGAAAACCATTTTTTATACTCTTGTATGTAATTACATT
 CAAGCTCAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCGTTGGTGAAGGCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGG
 CCACATACTGTGCTTCCCCATAGCTCAGTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCCTGGGCTTG
 ATCCCTGGGTAAGGGAGATCCCCTGGAGAAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTCTTGCCCTGTAATCC
 CATGGACGGAGGAGCCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTAACAACATAACCA
 CTGCCACCCTCCACATACTGAGTGTCCCAGTGGCACTAGTGGTAAAGAACCACCTGCCGGTGCAGAA
 GACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTTGGGAAGTAGGGAAGATCCCCTAGAGAGGGAAAATAGCAAC
 CCACTCCAGAATTCTTGCCCTGGAAAATCCCATGAATGAAGACTGGCGGGCTGTAGTAACCTGGGGTCACAA
 AGAGTTAAACATGATTTAGCAACTAAACATCACCACATTAAAAAAATACCACCAAAATAGTCATATTCC
 AGGCTAAGGGGAATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAACTTTCTCAGATTCTCTGTCAAGTTCTTCCTTCT
 CTCATATAACCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATATTAACACTCATCGATTCTAAATTATCTAATTA
 TGGGGGGGGGCACTACATTGCATTATATTTTGTGTCCATTGACTATCACTCAATTTATTTATAAAAAATT
 CATCCATGTTGTTTCTGTGACAGTAACTCATTCACATTAATTGTAATATCTCATTGCATTGTATACTACA
 ATTTATTTATACAAAATACTATTATTCACACTTCTGTTGATTTTAAATTTGGAACATCAACAATAACGTGG
 CTGAGAAGCTTCTTTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCCCTGATCAAGATTTTACCTACTTTTCTGGTC
 CAATTTGGTGTAGAGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTTATGACCAATATGTAAAGCATCTTCCTGAGAA
 AATAAAAGGGAAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTTCTTTTGTATTCCCTTTTCTGAGAAAATCAGACTTT
 TTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAAGCTAACAAAATAAAGGCATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTT
 ATATCTATGACACTGAGTTCATTTTCATCATTTATTTTCTGACTTCCCTCCGGGTCCATATGAGCAGTCT
 TAGAATGAATATTAGCTGAATAATCCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAG
 ACTTGTATGACAGTAAGATGTATTACCATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATTG
 TGAAGAAAATTTTTAATTATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGGTCATCTATCTGTCCCAAAGCTGTGAA
 TATATATATTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAATAATGAGTAGTGTGAAATACAACATA
 ATTTATGAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAACTGAAGATTGCTTTTGCAAATGGGCTCCTATTAAT
 AAAAAGTACTTTTGTAGGCTGGCTCAGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCTCCTCCTGTATGGG
 CTTTCATTTTCTTTCTTGCTTCCCTCATTTGCCCTTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTGACTATAAA
 AGATATGAGGCCAAAACCTTGAGCTGTCCCATTTTAATAAATCTGTATAAATAAATATTTGTTCTACAAAAGT
 ATTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAAATCCCCACTATCTAGAGAATAAGAT
 TGACATTCCCTGGAATCACAGCATGCTTTGTCTGCCATTATCTGACCCCTTTCTCTTTCTCTTCTCAC
 CTCCATCTACTCCTTTTTCTTGAATTCATGACCCAGATTCACTGTTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTG
 TGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATCAACCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAATT
 TTCCAGTCAAGAATACTGGAGTGGATTGCATTTCTACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTTAAATTT
 CTTTTTCCATATTCGGGAGCCTATTCTTCTTTTGTAGTCTATACTCTTCTACTCTTCAGGTCTAAGGTA
 TCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAACTGTTTCAAGTTGGCA
 TGAAATTTGTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTTGTGTATTAGAAATTTACCCCAAGATCTCAAAGA
 CCCACTGAATACTAAAGAGACCTCATTGTGGTTACAATAATTTGGGGACTGGGCCAAAAC'TCCGTGCAT
 CCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGGACAATTTCAATTCCTTTATCAGATTGTGAGTTATTCCTGTTAAAA
 TGCTCCCCAGAATTTCTGGGGACAGAAAAATAGGAAGAATTCATTTCCATAATCATGCAGATTTCTAGGAA
 TTCAAATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAAAATAGCATGCCATTAATACTATATATAAACAGC
 (94) CACTAAATCAGATCATT^{prom} ATCCATTCAGCTTCTCCTTCACTTCTTCTCCTCTACTTTGGAAAAAAGGTAAG
 AATCTCAGATATAATTTAGTGTATCTGCTACTCATCTTTATTTTGGACTAGGTTAAAATGTAGAAAGAA
 CATAATTGCTTAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTAAAGATAAGGTTTACACTATTTTTCAGCAGATA
 TGTAAAAAATAGAAGTACTATAAATACTTGATAAAAAATATAGTACTGCAAAATGTTTTAGGAATATA
 ATAAGATATAATAACAGTGGTTGCTATTTTCTTTAGCACAAGACTAGTTAACAGGCTGATTTAAAAGATC
 TTTTCTTGAATTAATAATTTTCAATTTGATTAACCTACTCAGCCATAAAGGCAAGCACATTTCACTTTTA
 TACTATGGGGATTTGAATAAATTAATTAAGTGAAGAAGCTCTACCAACAAAAAGTTTATAGAGCTATCATATT
 TAGTCAAGAGATAAAGAGGGTTGTTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGTATTTATAAAAAGAAGAGTATA
 TTTATCAAAAATTTCTCAAGAACATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAAAATATT
 AAAATAGATACATGAAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTATTTTACTTGGTAAAAAAATTTCTAGGTT
 GGACAGAGAGTGCCAGGAAACAAAAACAATGAAAAATGTGACCTGACAGGAATTTATAGCTCAAAGTATAG
 TAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATTTGGTATATAAAAATGCTAGTTATAAAAATAAACAAAATGCAATAA
 TATCCTCCCTACATGTAATGAATTTCTAGGATTTATGATTATGCTCTTTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAA
 TTTTTTTAGAAGTTTATAGGCATCTTGAATAAAGTGAACAAAATTAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAAT
 ATAGAACAATTTTCCATAATTTAGTTTTGAAAATCTGGGATTGAAGATGTGTGTCAAGAGATGTTGGTGGCA
 (109) AGAACATTTTTTTTT^{ex1}
 CAAGAACTTATAAAAATGCAACAAAACAAACCATTTAATACATTTTTGGTCAAAAAT
 CAATAATGTATTTTA TTTTATGCTCCAAGGAGCATAAAAATTTGGGGACTGGGCAAGAGAAAACCTGACACCCCT
 GGTAAATTTACCAAGAGATAAGTACACAGTFACTATAGTAGAAAAATAAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAT
 TATGTGAGACAAAGGAGAGATGACATTAGGCATGTGGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAAACAACTAA
 TCAGTCCAAGAAAACATCTCGATCAGTGAACAAAATAGAAGAAATGCTAAAATGAAACAGAAGTCTTACT
 GGAATAAAAAGATATGCATAAGACAAAATTCATGAAAATCACTTAGTTTAGCAGAGAAAAGATAAAAAT

AAAGTATGACCTTCTTCATATACATTGTTTTGATCATATGCACCTCAATAAAACTGAGTCTCCAACAGAAA
TGAACATTAATATTTTGTTCACCTGCTCTAATCCCAGAATCTAAGCGATATCTGGCAATAAAAAATAATA
ATATATATTTTTTAATAAATGAATCAACCACTAATTTTTCTGTAAATATCTGTAACCTTCTTCTGTCT
TTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTTAGCAGA
AAACATCTGAATGGCTGGCAGTGAACATTAACCTGAAATGTAAGATTAATGAGTAATAGTAAATTTTAA
CCTTGCCATATGATAAAATGTTTATTAAATTTTTCTAGATAACAGGGCTTTTTGTTTTTGCATGAGG
TTTGCAGGATCTTGGTTCCCTGACCAGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAACCTGCACTCCCCTGG
AAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTATACACTATCTTTGGTTCCTTTTAAAGGAAGTAATTTTACTT
(123) AAATAAGAAAATAGATTGACAAGTAATACGCTGTTTCCTCATCTTCCCATTACAG^{int1} GAATCG^{ex2}
CGGATCCT
CGAG *XhoI*
ATGAAACTTGTCTTCCCTCGTCTGCTGTTCCCTCGGGGCCCTCGGTGAGTG-
CAGGTGCCTGGGGGCGCGAGCCGCCTGATGGGCGTCTCCTGCGCCCTGTCTGCTAGGCGCTTTGGTCCCTGTGTCCG
GTTGGCTGGGGCGGGGGTCTCTGCGCCCCGCGGTCCCAGCGCCTACAGCCGGGAGGCGGCCCG-
GACGCGGGGCCAGTCTCTTTCCACATGGGGAGGAACAGGAGCTGGGCTCCTCAAGCCGGATCGGGGCAC-
GATCGGGGCACGCCCTAGCTCTGCTCAGAGCTTCTCAAAGGCCTCCCAGGCCCTGTCCCTTT-
GCCTAGCTCTGCTCAGAGCTTCTCAAAGGCCTCCCAGGCCCTGTCCCTTT-
GTGTCCCGCTAAGGATTTGGTCCCATTGTATTGTGACATGCGTTTTACCTGGGAG-
GAAAGTGAGGCTCAGAGAGGGTGAGCGACTAGCTCAAGGACCCTAG-
TCCAGATCCTAGCTCCTGCGAGGACTGTGAGACCCAGCAAGACCGAGCCTTTATGA-
GACTTAGTTTCTTCACTTAAAGAAACGGCTAACCATGGGTCCACAGGGTTGTGAGGAGGA-
GATGGGGCATTTCGCACACCTTCCGTGGCAGAGGGTTGTG-
GAGGGGTGCGGTGCTCCTGATGGAACCCTGTGTGAGAGGGTTTGA-
GAGGGAAATGTCAGCCAAACAGAAGGAAGGAGTAGAAGGAAGGAAACAATTGTGAGTTCCA-
TAACCAAAGTAATTTCTCGGGTGTCTCAGAGGGCACTCCCAGCGCTGCACATTAGTGAC-
CTAAATGCGTGAGTGCGGAGCTCCCTGCAGCACCGGGAGGGGAAGGTCCCAGGCCGAG-
CAGAAAGGGCTGTGATGGGCATCAGGACCTAGGCAGTGGGAGGGGCACAGTAAA-
GCCAGGTGTACACCTCCCAGCCAGTGCAGCCTCCACTTGTCTTACGGCATCTAC-
CTAAGGCTGGGACTTCCCTGGATGGAAGAGGTGGCGGTGGATAGAGAGCAGTGGGAGCCCAAACCCATCCTT-
GAGCCCAAACCCATCCTTGTCCCTGCCCTTCTGGTCTCCTGCTCCAAATTCCTTCCCATGGGTGTT-
GTCCCTGCCCTTCTGGTCTCCTGCTCCAAATTCCTTCCCATGGGTGTT-
GGTCATCCTTCTTCTCTAAGACAGATTGGGACTGGCCAG-
GACCCGACTGTTCTTCTTCCCCTCAAGCTCCCTGGCGAGTGGCCTGTT-
GCACAGGGTTAGGGCCACCTGGGAGGGGCAGGAGAGGAAGGAAGCCTTGCCTTCCCTG-
GAAGTGGTCATGGGCTGTGGTCCAGGATTTCTGGCTCAGAGTTGCACCACTGGGTTTTA-
TATTCACTTGGATCTTTAGTTGTTTTGGCGCTACTGAGGTCTGAAGTTTGAATCCTGCAG-
TCAATTGGGATGGTGGCTTGTACCCCAAAGTGCCATTGCAACCCTTGTCTTCCCTGAG-
GAAAGGGTGGCAGTTGCCCTGTGGAATTCCTGCCCTGCTCCCCGTGGGTGTCCAGGCTGACAGAAGTTGGGTGAG-
GAATTCCTGCCCTGCTCCCCGTGGGTGTCCAGGCTGACAGAAGTTGGGTGAG-
TGGGGCCAGCTGGATCTAAGCCGTGTGAGCATTGGGTGGAGGAGTCTGTCTGCTTAGCCCTG-
GAGCCATGGGCTGGGAGGCACTCATGAGTTTTCCCATCAGTCTGAGCAGTCTGCTT-
GGGCCCTATCATGAGCTGTGTGGGTAGGTGGGGAGAGTAACTCCTGTCTGGCCCTGCCTT-
GGAGGCCAGCGCACTGCATGTCTGCCAGAATGTGTGTTTTGGCCAG-
TGTCCAGCCAGGTCCAGTGGGCAGCATCTGAGTGCCTGACACTGAATACAAGTGTGGGGTT-
GAAGATTTTGGAGGGCCAGACCTAGACCTGCTTCAGGGGGTCACATAGCTCCAGAGCTGG-
GAGGTAAGAGCTTGTGGGTACACAGCTCCAGAGCTGGGAGGTAAGAGCGTGGAGACTTAC-
CTGGTGTTTGGGGGCTGGGACTGGGAATCCTGGAAGGGAGCTCAGCGGTCTTTAGTCAC-
TCTGGTTCAGCTCCTCTTAGGGGAAGAAATGAACTCTGCCACAGGTTCCCGTCATT-
GCTCAGCCCCACCTCCGGCTT-
GAGGCATGGTCTTCCATTTTACTCTCTCCCTTACCCCCAGAACCACCCATTACCAA-
GCTGATTTCTGATACCAGCTCCCTGCCCCCTTCTCTGTTCTCAG-
TGCTGTCCCCTCTCTCCACTCAGACTAGCCCTTCCCTGGTGCCTTCGTT-
GGCCACAGCTTCTCTGCCTGTTCCCAGGTCTCAGTTCACCTGCCCCCTGCCCTAGGGAGAG-
TCTCCCGTGAATCACAGCTTCACTGCATCCTGAATAAGACCTCCCTGGATCAGCATTGGA-
GACTTTCCAGGATCTGACCCAGACCTTTTCTAGCCCCATCTCCAACCTGTCTCTAACTTT-
GCCAACCTAAATAGGCAGGCTAGCCAGTGGTAAGAGTAGGGGAGTTTAG-
TGCCTGACTGCTTAGGTTGGAGTCTAGATCCAACACTTACTTATTAGCTATGG-
GAACTTCCACAAGCCACATAACTAGTTAAAGCCATAGCTCCCTCCCTGGAGAATGGA-
GAGGTTGGCAGAATTCACAATACAGAGGAGCTGTGGCAACTAATGGAGACAC-
GTATGTCTCCATTAGCTGGTATTTGTTGGTATTTGTCTCTTTTAAACACATCCAC-
CATTCTTAGCTTCCCTCTTTTTGGATTTTTGCCTCTCCAGTGA-
GAAGTGAAATCTGGTCTGTCCGCTTACACATTCCTTGGCTGACACACAGTGCTGTTT-
GTACAGCAGGCATCCAGTTAATGCTCACTGGGTACAAAATGGCTG-

CATCTGATTGGGTTAATTCTCAGTGTGGGATAGTTCTATAAAGGCTTCCAAGGCAAGATTA-
TATTCCCTGGGATTTCCCCGGGATGAGGGTGGATGAAGGGGGAGTATGG-
CAGCTAGGTGTCCCCAAACCTCTGCAGACTCAGCCAGGGAGCTACAGGCCCTCTT-
GCCACCCAAGGGCCATGGGTGGCTCTCGCCATAAGGGGATGGCTCAGAAACAGGAGACAG-
CAGAGGCTGAACATTCTACCCCATAGCACATCCAAAGGG-
CAGAGGGCTTTTACAACCTGTGTGTTATTTTGTFTTTTTTGTFTTTTTTGTFTTTAG-
TTTTTGGTAACAGCTTTACTGAGGTACATTTTCCATATCATAAAAAATCACCTATTTGCG-
TACAATTCATGAGTTTCAGTAACCTTACCGAGTGTGCAACTATCACCATAAATCTGTTTTA-
GAACACTTTTATCCCCCAGTAAAGTCCCTCATGCCTGTTTATAGTTAATCCTCATTTC-
TACCCAGCATCAGACAACCACTAATCTATTTTCTGTCTCCATAAATTTGCCTTTTCTG-
GACATTTCAATCAAATGGAATCATAACAGCATGTGGTCTCTTGTGTCTGGCTTCCTTCACTGAG-
CATAACTGAGGCTCGTTCATGTTGTGGGGCATGCCAGTAGTTCTTTTCACTGCTGAGTAA-
TATTCCATTGAATGGATGTACATTCACCAGTTATTGGACATTTAGGTTGTTTCCAGTTTTC-
TACTATTCTAAATAACACTGCTATGAATATTCATGCACAAGCATTATGTATGA-
TAGGTTCTTATAATATTTCTTCTGGCTATATGCCTAGAAGTGAATTTGTTGGGTCC-
TATTGGAACCTCTGTGCTTCACATTTTCAAAGCTGCCAAC-
CTGTTTTACAAAGTGGCTGGTCATTTTACATTTCTCAGCAATGTATGAGGGTTTCCAC-
TTCTCCACATCCTCATCGATATGTGTCATTTGTCTGTTTTAGCTATTATAACCTGTTCCAG-
TGGCTGTGAAATGATATTTCTGTTGCATTTTCAATTTGCATTTTGGACTAATGATATTGAG-
CACTTTTTCATGTGCTTATTGTCCATTCATATATCTTCTTTGG-
TAAATGTCTGTTCTTATCATTTTACCCGTCATGTAATAATCCTTTTTGATGTTATACTA-
TCTAGCATTATGTTCTTAATTTTCAATTTTGTAGATTGTTCTGTGCTGTATGCAAAAA-
TATGATCAATTTTTGTATATTGATCTTGTATCCTGTGGCCTGGCTGTACTTGTTTATTAATTC-
TAATAGTACTTTGTAGATTCTTCAGTATTTTCTACATAGAA-
GATCATGTTATCTGAAAGTAAAGTCAGTTTACTTCTTTCTTTCCAA-
TATGGGTGTCTCATTTCTTTTCTGCTTATTGCTGTGACTAGAATCTCTAGTACTGTTGAA-
TAGAAGAGTTGAGTGTGGACACTCTCTCATCATTCCTGATCTTAGGTGGAAAGCAGTCAG-
TCTTTACCATTTTTAGTATGATGTTTCAATTCAGGTTTTTTTGTGGATGCCTTTTATCAGGCAAC-
CAGGTGAGTAAATTCATGATGTTTCTCCTCCTAATTCATGATTTGAGCAACAAAA-
GCAGGCTCAAAGAAGAACCAGTATTTGAGCAAAAAAAGCAGGCTCAACAGGAGCACCAG-
TCTTTCTGTGCAGAGTGAATGGTGGTAGCTCAGGCACACCAACCAACTGATTTGTCCCATT-
GACACTGACTTACCATTTACCTCAGCTACCAAC-
CGACTCAGGTATATTTTCCCCTGTTCTCTTGGCATTCCCTGGGAAGAGAT-
TTATGCACAAAACAATCTAGAGAGACGTGGATTTCTCAGCTGGGCTCTGCACTGCTGAG-
TGGCGAGTCACTCAGCCTCCTTAGGAGCCAATTTCCACATCAGTAAACAGGAG-
CAATGACTCCTTTCTGCCTACCTTCCAGGTTCAAAGTGGGCAAAGCTGGTAGAAGAATTTCCA-
TAACTGATCTGGGGGATCACCATCATTTTTTAAGTGGTAG-
GAAACATGTCAAAGTCATAGGAATGAAAATAATCTAGAGGGACTTTCTCCTTTAATTTATTGA-
GAACCACAGACCTCTAGCCAATGCAGAGATCCTATTAGTCCAGCAAGATGCCTCCACTTGTG-
GAGAATGGCTGGACATAGCCATGAAATGGAGAGGGAAGGAGGGCAGCCGAGAGAGAGGGAG-
GAGTCTGAAAACCTCATCAGAGGGTGCGGTGGTCACGCCCTCAGTCAGTGGTT-
GAATCCTTACTCCTTGGCCCCCTCTCTCCAGGACTGTGTCTGGCTGGCCGTAGGAGGAG-
TGTTTCACTGGTGCGCCGTATCCCAACCCGAGGCCACAAAATGCTTCCAATGGCAAAGGAA-
TATGAGAAAAGTGCCTGGCCCTCCTGTGCTGATGATAAAGAGAGACTCCCCATCCAGTG-
TATCCAGGCCATTGCGGTGAGTCAATGCCGGGTGTTGGTTGGGACCAAGCTGAATGGAAGGGA-
GAGAGAAATGAAAAAGATAGAACACGAGCTCTCCTTACTTCTCTGCTTACCTGTTGGG-
CAACGAAGTGGGGAGCCGTCCTCTCTCACAGGGAAGTGTGCTATTTTTCAGAG-
CAGAAAGGAAGGAGCTTAAAGTCAAGAGACCATGTGTGAGGAACCTGGAGCCTCCACATAAAC-
TATAATAACAAGTGTATTATTAATAACAACACTGTTTCCAAAATGAAATGTAATCAGTT-
GTATTTGATGAATACATAGGATCAGCAAAAAGCAAAGTTACTCAGA-
GAGGAAATCCTCCAAAAGAGTCATGACCTCTAAACCCTGTGAGAAAAGAAGCTT-
GTCCTGGTCACCGTTGCCACATCACATGGCTGGGGCAGGGCCTGCCAGGGTGTGGGTGTTA-
GAAAGACTTTTGTCCAAGACACTTTTCAGAGAGAGAGAAAAGGGTATCATGACTT-
GTATATGATTTCTGATTCCTTTTTATTTTTTGGAGATGTAAGATCTACTGAAATGAT-
TTTTACTCATTCAATCAACAAATATATTCTGTGTACCTGCCATGTGCCATAATCATGTG-
TACTCAACTCCAGCAGAGTGAATAATTTGCATAAAAGTTCCCGAGGCAACTTCATAGGAT-
TATCTTATAAATACAATGGAGTTATTAGAATAGCACTTAGGGAAAAATCTAG-
TTTAATCAATGTTTTAGGCTATTATTTTACAACCTTACCTGCATACAAACAGTACCAG-
TGGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCGTAATTTTCAAGCACTTTGGAGGCGGAGGTGGGAG-
GATCCTGAGGTCAGTAGTTCAAACCCAGGATGGCCAACATGGTGAACCCCTGCCTCTACTA-
AAAATACAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCACATGCCTGTATTCCCAGC-
TACTTACAAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGGGGAGGTTGCAGTGAGCCAA-
GATCATGCTATTGCACTCCAGCCTGGGCGACAAGAGCGA-

GACTCCATCTCAAAAAACAAAAACAAAAACAAAAACCAGCACCAGCATCTCTTGCTT-
GTTTAAATGCAGATTCTTAGGCTCTATTCTAACCTACTCAATCTGAATATATGTGAAAGAA-
GCCACAAAATCTGCCTTTTAAAAATAAGATCCTGTCCAAGGCCATACCACGCTGAAC-
GCGTCTGATCTCGTCTGATCTCGGAAAAAAGATCCCTGTTTGAATCAGTACTACAT-
ACCATTCAATCAAATAAAGTTGAGATAGATTAAATGGTTAAAAATAAACTT-
GTATTATTGAAAACTAGGGGGCAGGTTAACTAGCAGAACTGTAGAGGAAA-
TAGAAATCTCTTAAATGATGATCTAAATCACGAAACAAACAGA-
TATTCTAAAATACAGAAAATGTAATTCATAGCCCATAGAAAATATTTAAATAAAAAAATT-
AGAAAGGACTGGAATGAATGAATATGCGCCAGCTCTGACACATGATTACTATTTACACTC-
TATAAAAGAATAACTCAAGGCCGGGCGTGGTGGCTCACATCTGTAATCCCAGCACTTTGG-
GAGGTCAAGGCAGGTGGATCACGAGGTGAGGAGATCAAGACCATCCTGGCTAA-
GATGGTGAACCCCATCTCTACTAAACATACAAAAAATAAAATAGCCAGGCATGGTGG-
CACACGCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAAGAGAATCGCTTTAACC CGG-
GAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATGGTACCCTGCAC-
TCCAGCCTGGGTGACTCCGCTCGAAAAATAAATAAATAAAAGAATAACCCAAATT-
GGAAAAATGTAGAATCATAGAAGAAAAATGATATGAACAGAGTTACCAGTAA-
GAGGGAATTCATAATTAATAAAAAATACTTGTGAGATGTTCCCTTACTAATCAGAC-
CTGAGCGATTTGTTAGTACTCACATTTCTATAGTAATAACAGCTAATAGAATGA-
TAGCCTGCCCTGCTGGTGATTCAAGAGTGAAGCTGGTCCCTCAC-
GGTCAGCGCCATTCTGAATTGGTATTATAAGTCTTCTGGAAGCAGAATGGCAACGG-
CAGCCCGGGTCACAGGGGGAAACGTGCTCCTCATCTGGGGGATTCCACCCTCAGCTGCC-
TACCCAAGGACACAAGTGGTCAAGGAAAAACACTGAGGACAAAGA-
TATTCATGAAAATACAGTCTTACAGGAAACAGTTAGAAAATAAACTTAAATGCTAAACATT-
GGGGGAAATTATTCAATACACGATAGAACACCCACATTATGAGAAAACATTATGCTGTC-
TACAAAATCAGTAAAGGCTCTGCAGAAAGTTAGAAAATGTATCCAGTTTTAGAGGAATAA-
GCAGTCCACAAAATATGATGTATCCCAGGGGTCCCCACCACCTGGCCACGGACTGGTAC-
CGGTTGATGGCCTGTGAGAACTAGACCTCAGACCAGGAGGTGAGCAGAGGGCCAGTGAG-
CATGACTGCCTGAGCTCCACCTCCTGTGAGATCAGCGGGCGGCATTAGATTCTCATAGGAG-
TGTGAACCCTAGTGTGAACTGTGCATGCGAGGGATCTAGGTTGCACTCCCTATGA-
GAATCCAATGCCTGATGATCAGAGGTGGAACGGTTTTCATCCCAAAAC-
CATTCCCCTCTGTCTGTGGAAAAATTACATTCCCTGAAACTGGTCCCTTGGTGG-
CAAAAAGTTGGGGACCACTAACTATCCCACATTGCAAACCAAAGAAA-
TATGTAATCATGTGGGAAGCAATGTGCTGAAGCGGAG-
GAACATGGTTTTCTTATGAAAATTTTAGGATAGCTTAATAACTATATTTTCTATCCAA-
TAAAACAGAACTTAAAAGAAATGAATATAGAGCAAAAATAGAAAGTATCTAGAACAAAC-
GACTTCAAATATAGATGACTGTGAGGGGTGTGATCGGGAGAGTGACACAGGCAGGCAGAGGA-
GAAAGAGGGCAGGCGCCAGTCTCAGGACTTAGAGGGCTGGTGTCTCAC-
TGTCCCAAAACAGGGGTCTTGGCTCTCACCATCTCTCATAGGAAGTGAGGGGACAG-
GATGGAAAGCGGACCCCTTTGACGACCCTTCCAGCCATGGAGACTTTTTT-
GAGGTCTGAAGTCCCCTTGTGGGTTTTGGGTGAGTTTTCTGCTGAAGCCAG-
TCTGGCCTCTTTACTTTTACAGGAAAACAGGGCCGATGCTGTGACCCTTGATGGTGGTTTTATA-
TACGAGGCAGGCCTGGCCCCCTACAACTGCGACCTGTAGCGGCGGAAGTCTACGGGAC-
CGAAAGACGTGAGTTCTGCCTGGGGACCCAGAGGCCAC-
GGTGGCCTCAGCCTGTGCCCTGAGCTGTGTGGATTAAGACTGGGGGAACATGTGGAGGTG-
GAGTCTGGGTACATCACACATGATAGGGAATGGAG-
TCGCTGGGCTCTGGGCCAGATGAAGGCCGTTTCTCCTGACGCTGACCCACGAGAGGAG-
GACACACGTGAGCTGTGAGGAACTGCAGCACAGCATTCCCCCTTCCCACCGGA-
GACTTTTTCAGGATGGGTTGTTTTTGTCCCTCTTGTCCAGGCTAA-
GAACTTTCAATTCTGTCTGCCCTTTGCGAGGCCACGAACTCAC-
TATTATGCCGTGGCTGTGGTGAAGAAGGGCGGAGCTTTCAGCTGAACGAACTG-
CAAGGTCTGAAGTCTGCCACACAGGCCTTCGCAGGACCGCTG-
GATGGAATGTCCCTATAGGGACACTTCGTCCATTCTTGAATTGGACGGGTCCAC-
CTGAGCCCATTGAGGCAGGTAAGATGGCTGGGGGATAGTGAGTGGCCTCAGGCAGGGGGCTC-
TATTCAGTTGTAAGCACAGGCCACACAGATCATGCAGGTGAAAGTGTGG-
GATGAATCAAGGTGGGGGTGAGGCTGGCCAGCTTGTAAACATCCTGCTGGCAG-
GATCCGTTACCCTAGCAGCCCTTGGGAGGCACAGCTGAGTCTGCTCTCGGCAGAGGTG-
CATGTCTCGAGCTCCCAGCCCCATGACAGAGTCTCTCCTGCAGGGGTGGAGGAAGGGGCCCTT-
GCCACGGAGACCTCAGGATGGGAGGTGTAACCTGCTGTGACCAGGGCTGGCTCACACTCTGTGGTCCAC-
TCTGTGGTCCACTTCTCTGTGTTTAAACAGCTGTGGCCAGGTTCTTCTCAGCCAGCTGTGTTCCCGGTGCAGA-
TTCTCTGTGTTTAAACAGCTGTGGCCAGGTTCTTCTCAGCCAGCTGTGTTCCCGGTGCAGA-
TAAAGGACAGTTCCCAACCTGTGTGCCTGTGTGCGGGGACAGGG-
GAAAACAAATGTGCCTTCTCCTCCCAGGAACCGTACTTCAGC-
TACTCTGGTGCCTTCAAGTGAAGTACCCTGTCCCCTTCTCGTCAGTGGCCAAGTGTCCCTT-

GGCCTCAGGCCGGGAGGCCTTTTCTCTGGCCCCACATAGAGCCCAGCCTGCTCTTGGGGACGA-
GAGGAGGTCTGTTTCTCCTACTGCTGTGTGTCCAAAGAGAGTGCAGGCCTGCCAG-
TGTGTGTTCCCTCCAGCCTTCCGGGCCCAACTGTGCCCCCAACTTCTCACCAGCCCCACGGG-
CAGTCACTGTGGCTGTGGGCCCTCCTGTTACCTCAGAGAGCCCTGAATCCAACCTT-
GGCTGCCCTGTTGTCTGGGTTCTCATACTAATTTCTGCCGCTGCCTAACCACAGCAG-
GACTGAAGGCATCTTGTTCATGAGATGTCCAGTCTGGCTCCTGGTTGGGCAGGACCGCTG-
CAGTGTCCAGGCTGATGTCTTCTGCCACCTGGGCCTCTCCCGTGGCTGAAGGACAGTGAG-
CAATGCCTGATTCGCCCCCATCCTCTCTGCCCCACGCG-
GAGGCTGAGCTCCCCCTTTTCCATTCTGTCTGCTGGCACTAGCGTATTTTTT-
GCAGAGGAGGCCCTCCACACTTCCCCACTGGCCAGGGCACACCTGCACACTCAGTCCTGAG-
GAAAACAGCCACATGAACAGTGTGCTAAGGCTTTACCCTCTTGGG-
TAGAGGCTTCAAACTCTCCTTTATATAGAAAAAAGTTTTGTCTCTTAGCCCTCAAA-
GCAGAAGATGGGGGCTCTGGCTAGCACCTGAGTCATTCTCAGTATCTACCTG-
GAGGGGGCCCCCTACCTTCCCAGCTGGGATGCCCAAAGCTTCAGAGCCCTGCCCTGCAGGGAG-
TAGAAAACCATAGATGCTGAGTGCCAGGGCTACTGTTCCACAGGGAGGGGCTGGG-
GAGGGCTGCCTGTGCTTACCCTGATGGTTTCTTTTTACAGGTGTCTGAGAGACGGGGCTG-
GAGACGTGGCTTTTATCAGAGAGAGCACAGTGTGGTAAGAGCAGGGTAATGAGCCGTGGG-
TACTGACCCCTTTTATCTTACTTGATCATGACTCTGACCTTTGAGCTAATTAGAT-
TCCTAAGTTCATGGCAGACCATTTCAAGATTCTACAGGGCACAGCTCTGAT-
TTTTATGATCTTTTATATTTTAAATGATCAGTTTTCTTCAAACCTCCTGTGCC-
TACTGCCTTTCTCTTCCCCTCATAGACACCCATGCCTAGGTGCTTGGCAATGCGTCTCCAG-
TCCTCCAAGACACATGTGCTCATGCAGAACAGATTGTGCTGGTTT-
GTGTTTTCCGGTTTCTGGGTTTCATAGAGGTTTTAGTGAGCATTAGAAATCCTGCTACTT-
GGGTTTTCTGCTCAGCATTGTGTTTTAGAGGTTTATCGGTATTGTTGTATA-
CATGTCTAGCTCAGGGGCTTAACAGTTGAGGAGTGTCCGTGGAATACATCCAC-
CTTTTACTTCTCTGTCACCATAGTGATGGACAGAGGTTGTGCTCTTTTTCTCTAC-
CACATGCAGCCACACGACTGATACCTTACCTGTGTTTCTTACTTACGTGCTG-
GACAGCGTCCCTCCTGGACTTATAATAAAGCAGTTGATGAGTATGTAGAGGCTAAACACACTG-
CACCCAGGACTAGTGGACATAAGCTCACTACATTTTCATGCAAGACCAATAGAGACAGGGC-
TACTATATTTCCACCCAGGGCCACTAGAGAAAGTGACAGACACCCACATTTCACTCAGGAC-
CATCAGAGACACACCCACATCCACCCAGGACCACCAGAGAAAGAGA-
CAACACCCACATTCACCTAGGACCATCAGAGACAGACCCCGCATTTCATCAGAGGCCAC-
CAGAAACAGACCTCCACATGCACCCAGGCCACCAGAGACAGACCCACATGCACCCAG-
GATCACCAAGCTGCTGTCTGGAATGACACTCTGCAAGTGTCTAATTTCCCACAACCTTCAG-
TTAGAAGTATTTTTGACTTTCATACTTTTTGTCCGAATGATGGTTGTAATGCAATAGA-
TAGTTCGTTTTATTTTTAATTTTCAATTTCTCTGACAGCTGGTGAGTTT-
GATCATTTCAACATATTTGCTAGCCGTTTGGGCTTCCCTTTCTTATTTTTGTGACATTTGAC-
TACTTTTTAAATTTGAGTTTACACCTTGTCTGATGATTTTGTGAT-
TCAAGGACAGAAGTTTCTTCTATCTAGGTATCAAATATTGCTGATTTTTAACTTTAG-
TAAAACCTCTTCTCAGTCAAAAATCTGACAACGGTAGTCTCTGTTGATCAAAAATCCTTGA-
TATTGATAAGGTCAAATCCACAAGCCTCACCTTGTGGTGTGAGTTTTGAGATATTTCAA-
GATGCCCTTCTTACACCCAAATCATAATTATTTCTAAAATAAGATTTGAA-
GATCCCCTTCTCATCTATTTATATGTGCTCTACCTAGAAAGTCAGATATAGATTT-
GGCTTTAGCATTTTATCCCTTTACAGTGAGGCAATTTACCTTACAA-
TAAAAAAGTATATTTTTTCTGCCATATGTGAAGCAATTTCTACACCAAGTTTGTATA-
TATCCAAGTGGACCAGTTTCTGAGCTATTTTATTTTATTGGTGTATTT-
GCATTTTTTCTGCTTTTGTACTGTGGCTTACCAATGGGTCTTACTATCTGGTGGAGAGAAA-
GAGAGAGAGCCAGTGAGAGGAAGAGAGAGAGAATGAGAGAGAGCTCCCTCTCCCCTCTCACTT-
TATTATTCCTTTTCAAATATACTCAGCTAAAACCTTCAAGATTTTTTGTGATTTTCTG-
GAAAAATCATACTTTAATTTTGTATTGCAATTGACTGAATTTAAATT-
GTTCCATGAAAAATCAGCATATTTATAACATTAAGTTGTCCAG-
TCCATGGTGATGCTAAATCTCCCCATTTGATCACACCTCTTTTTAGTTTTCTTTGATA-
GAACTAAAATTTTTCTTTGTGGGTCTGATGTGTCTTTGTGGGAGGCTAATTATTAGC-
TACTTAATGGTTTTAGTTGCTATTGTAACATCTTATAGTCCATATTGGTTTTCTATTT-
GGTTATTGTTAATGAGGATAACATCTGATTTTTGTAGGTTGCTCTTATAACTT-
GTTACTCTCTGAGTAGTTTTATTAGTTTTCTGTTGGTTTTATTGGTTTTTTGTAGATGACGA-
TATCATCTTTTTAAATAAGAGTGTGTCTTTTTCTTCCAGTGTTTTA-
TATCTCACATTTCTTTTGTAAATTTGTGTGATCTGGATATCTAGAATTTGTGCTGGCATT-
GTAACAGTGGGCATCCTTGCCTTGTCTGATTTTGCAGTGAATGTC-
TACATTTTCTTCTTTTAGTAAGGTTTTGCTGTAGATTAATGGCATTATCAAGCCAATAACT-
TATGGCCAGGCGTGGTGTCTCACCCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGACTGAGGCGGGTG-
GATCACATGAGGTGAGGATTCAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTC-
TATTAATAATACAAAATTAGCTGGGCCTGGTGGCGTGCCTTGTGGTCCCAGCTACTTGG-

GAGGCTGAGGCAAGAGAATCTCTTGACTCCAGGAGATGGAGGATGCAGTGAGCTGAGATCG-
CACCCTGCATTCCAGGCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAACAAAACAAAAAACTT-
TACCGATTCTATCTATTACTATTTTTCTGAGGCTGAAAAAAAACCACACAAAATAGATGTT-
GAACACATAAACAATCGTTCTGCATCTATTAAGATGAAGAC-
GATCTCATGGTTTTCTGCCATTAATGCAGATTACTTTAGTTTTTTTT-
GATGTTCCAGCCATTCTTTTGTAAATGAATAACTGGTAAAC-
CTTCATTCCAATCTATTAGCTTTTTAAATACTCTGTGAGATTGAGTTAGTTAGTAC-
GTTATTTACAAAATTTTGCATTTATGTTTCGTAAGTAAATAAACTTTTAATTCTTCCCTCC-
TATACTTTTTCTGATTTTGACATCAAGGTTGTAATACTCATAAAAATGACTCGGGCAAGAT-
TTTTTTCACTTTACACATTCTGAAGCAACTTATATATGATATTCCACATTT-
GCCTGAACTCATTCAAAAACCATTCTTCCCTTCTTTTGATATACTCAGTGTT-
GGAAAGTGTCTCACCTTCCCTGCCTTATTCCCTGCCTTGTTAACATTTTT-
GTCATTTTTTATTCTTCCCAGAGATGTGAGTAAGGGAGCAACCCTTGGTGGCCCCCTGAGCTT-
GTCTCTGCAAAGTGACTTTTCCAGGCAGAGATGCCGCAGAAACAGACGGGTCTGGTTTT-
GGCCTCTCTGGCCTGCCAGGCAGCAGCTGCACGGGAACCCAGGGTGGCCTAAGTGATTTAG-
GATGAGGATCACACCTCGGCTGCCCCCTGAGGCTTTTGGGGCACTACCTTTACCTTTCTGAG-
TGTTCTGGAGCAAACCCCTGCCTTTCTGACCCTCAGTTTTGTGAGCTATCTCCCCAA-
GCTCAAAATCTATAGGGAGAAGGGGAAGTATAGCTCGAGGTTACTGCTGGAG-
TCGGCTTATCTAGACTCCCTCCCACCTCACCTTCCCTGCAGAGGACCTGTGAGAC-
GAGGCTGAAAGGGACGAGTATGAGTTACTCTGCCAGACAACACTCGGAAGCCAGTG-
GACAAGTTCAAAGACTGCCATCTGGCCCGGGTCCCTTCTCATGCCGTTGTGGCAC-
GAAGTGTGAATGGCAAGGAGGATGCCATCTG-
GAATCTTCTCCGCCAGGCACAGGTATCTTACCCACGGTCCCTCCCCACTTGCTTGGA-
TATGGGGGGCAGGGAGCAAGGTTTCTTACTTCCCTGACTTCTGCCACTCCAGAAGTCCCTG-
TAGCTTTGCTGCAGGATGACACACTAATGCATTTGGGCTGCTTGCCAGGCTGTACTGTG-
GACAGCAGAAGCAATGAAACTCTTCTGTACACGGGCTGACAGCGTCTTATGATGGGAG-
CAGAAGCAGGGGGTGGTGCATGCAATCTTCTCAGGGCCCTAAGGTGCTTGACCTCAG-
CAACTCTTCAAAGAATGAGCCATAGCTGAGCTTGGGTCTCCGAGATGGCACAAGTCCCTCTG-
CAGGAGGGTCTCAACCGAGGCTCCTGCTCTCAGTTAGAATGATCCCAAAGCTCCAGA-
TACTCTTTTTTAACATCATTTTTTTGTTTCCCTATTTACCATTGACACCATAATTC-
TATTTTTTCTTAATTAGGAAAAGTTTGGAAAGGACAAGTACCGAAATTCAGCTCTTT-
GGCTCCCCTAGTGGGCAGAAAGATCTGCTGTTCAAGGACTCTGCCATT-
GGGTTTTCGAGGGTGGCCCCGAGGATAGATTCTGGGCTGTACCTTGGCTCCGGCTACTTCAC-
TGCCATCCAGAACTTGAGGAAAAGTGAGTGAGCCAG-
GAGGGTCCCTGAGGTCCGCCTGGTGTGGTCTTCTACTTCCCAGCAGGTGGCCCTACTTT-
GTGGCGGTCACTCCTTTTCCCAGACACTGTGGGGTCATCGTGGAGGTTT-
GATGCAGGTGTGAGTGTCTTCTGTGGATTAGGTGAGGTGTCTCTAAAAGAA-
TAGTCTGGCCACCTGATCAGTGCACGTGAGGCTCCCCAGGCTGGCAGAAAAATCAGTTT-
GCCTCCTATTAAGTGAGAAACATGAACATGAACAAAGATAGCCAGGACCCCTCCTG-
GATGAATCCGGGGCCCTGGATTTACCCACACTTCCCAGGCCAGACCTTGAACCTAGTTGGG-
GACACCATGGTGGGGAACTCAGCTATGGCTCCTTCTCTACTGGGGGGCTGGGGGTGGGAG-
TCTGGGGGAACCCAGAGGCTGCACCGTAGTTATTGGTGGTGAATTGCAGGCGTTAGGG-
GAAGTCAGGTTGGGCTCAAGGTCCCCTAGGCCATCTCTTGGGACTGTCAC-
TGGTCTCTGGGTGATGGAGCGTTTTATCCTCAGAGACAGAGACAA-
TAGGCGCCTCCTGACTCTAAAGATTAATGGATAGATTAGAAGCCAG-
GAACCTTCTCAAAGGAACAGAAGTGGGAAACACAGGGAGCTCTGTGGACCTGAA-
GAAGGGCTTGGAGCTGAGAAGTGGAGGAGGAGAGGG-
TATGGGTCCACATGTCCACACATGTACTGTAGCTCCTGTTCCAGGGAGAGTCTGGGCAG-
GACCCTGGCTCTGGGGAGGTTGGACAACCTGGCAAAGCTCAGGTTGCCAGCCAC-
CTGCGGTCTTCCCTCTGGCAGGTGAGGAG-
GAAGTGGCTGCCCCGGCTGCGCGGGTCTGTGGTGTGCGGTGGGCGAGCAGGAGCTGCG-
CAAGTGTAAACAGTGGAGTGGCTTGGAGCAAGGCAGCGTGACCTGCTCCTCGGCCTCCAC-
CACAGAGGACTGCATCGCCCTGGTGTCTGG-
TAGGGAGCTCCATCACAGGGGCGGGCGGTGGGCCCGGTGGAAGACCTAGGGCCTGGG-
CATCTGCTTAAAGTGAAGTCAACAGTCAAAGAGGCCAC-
GGGGGCCTGGGTGAGGCAGGGATGCCTGGAGAGGTGTGCTCAGGGCCAGAAAGCATTTTAG-
TTTCAAAAAGCAGTTTACTGTGGGTTTTCCACTCCTCTGGTTATAAGAACAACACTCAGGATTAT-
TATAAGGAATTTGGAAAATATGGAAAGGTATTATGTTAAAACAAAACAACAACAAACCCCCCAAACCAC-
TATGGAAAGGTATTATGTTAAAACAAAACAACAACAACAAACCCCCCAAACCAC-
CTGTGATCTCACACAGAGGGACAGACATGGTTAAAGTCTGGCTAATTCTCCATTCCAG-
TATTTCTCTGCACATCTGCAGATATGCATGCAACAATAATGAAGTGTGAGTATGTGTTTTT-
TAAGCCCTTTTCACTAAACAGCGTATAATGGGCATTCTTCCACATGAATATTTACTCTT-
GGAAAGCATTAATTTTTTTTTTTTTTAAAGAGACAGATTCTTGATCTGTACCCAGGCTGGAGTG-

CAGTGGTGCACCACATCTCACTGCAGCCTGGAACCTTT-
GGGCTCAAGTGATCCTCCCATCTCAGCTTCCCAAGTAGCTGGGGCTACAGGCATACGCCAC-
CACACCTGCATAATTATTATTATTATTATTATTGTAGCGACAGGGTCTCGCTTTGTT-
GCCCAGGCTCGTCTCGAACTCCTGGGCTCAA-
GCAATCTTCCCTGCTTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACGGGTGTGAGCCACAGCACTCG-
GACGAAAACATTTTTTAAACATGCTTCCAGGATATCTTTTATGTGAATATGGCTCAGTTTAG-
TCATGCCCCCATTCCCTCTTTGTCCCTTACTTTGCTATTATCAATAACCCTGTGGTGAG-
CATTCTTGAGTAGAAATCTTTGTCCACTTCTCTATTTTTAATATAGTTGTAAAAA-
TATTACTGGGTCAAAGAGGAAGTTTCATACTACTGATGAGTCCATGATCCTGTGTT-
GTAGCCTGGACTTGTTTCTTCTGGTGGTGGGCCAATATGACGACTTCAGCTTATGTGTT-
GGACAACCTTCTGTGTAGCGCTTGGAGTGGAGTGCTAATGAG-
TTCAGATTAGATGAGGCCAGCTGTTCCCATCTGTGTCCTCAGTCAGTGAGACTGCTCCAG-
GAAGGTGTCCCCAAAGTGCCAGGGACACAGAAAAGGTTTTGCTCAGAGGACAGAGGATTAGTG-
CAACCTGTGCCTGGTCTTTCCAGTTGAATTGACAGCCCAGAAAGTAGGCAGGGCTGGGAGA-
GAATTAGTGGTGCACACGGTGTTCCTCTGGCTGCTCAGTTTGAA-
TAGTCCATCTCTTTCTGCTGTTTCACTGGTCACCTGACAGAAAACCATTCTCTCAGAGAGC-
TATATAGACAGGCAGGACGGGATGCAGCCTCACTGTGGTGCTGGAGATCTGCTCTGTCTTT-
GCAGAAAGGAGAAGCTGATGCCATGAGTTTGGATGGAGGATATGTGTACTG-
CAGGCAAATGTGGTTTGGTGCCTGTCTGGCAGAGAACTACAGTAAGTGGAGTTAG-
CATCCTCTGGTATATTCCCTCTGGGTGATGGGAGTGGGGCTATGAG-
TAATCCCATTCCGTGAATGCAGGTGAAACATTATGATGAACAGATACATTCAAAGGGGA-
GAATCAGGGAAAGAAGAAATGAAAGGGGCCGTGTACCACAAAGCCTATTGTGTTGA-
GAATTAACAAGGGACAGGTTGGTTTTATCTTCTTAATTTCCAGAAGATCTCAG-
TGAATTATAACATACAACAGAAAAGTGCACATAAATGTACAACCTCATGGCACTTCACACAC-
TGTACAGTCCATGCTCTCGGGCCAGAAACAAACTGCAAGTTTCAGAA-
GCCCCTTATGTCTCCTGTCCCCCGCCCCCTTACTCCTGCAAGGGAA-
GCCTCTCTCCTGGCTTCTAAGGTGCGAGATCTAAGTTTGCCTATGTTTTAACTTCATGTTAAAGGAATTACACAG-
TATGTTTTAACTTCATGTTAAAGGAATTACACAG-
CATGTGTTTTTTTTATGTCTGGTCTCTTGGTTCATCGTTATGCTTTTTCATCCACCTAAGTGTG-
TAGTTGTAGACTGTTTCACTCTCGTCTGCTGTGTGAGTCTACTGTGATTATTCATCATTGAG-
TGTGGATGGGCATTTGAGTAGTTTCCAGTTGGTGGCTGTGGTGAA-
TAATGCAGCTGTGAATCTCTGTGCCATGTCTTTTGTGTAACATATAGACGCATTTCTCCTG-
CATGGAACCTGCTGGGACGGTCTCTTTGGATTGTGATTCTGCATCATTGAGATTTAAGAGTTT-
GTGGCTTCTCACTACATCTGAATGGATAATGATGTCTGGCTT-
GTCTTTTATTCTTTCAAGAAATCCCAACAAAGCAGTGACCCTGATCCTAACTGTGTGGATAGAC-
CTGTGGAAGGTGAGTTGGCATTAGCCACTTTTCAAGGTCAGGATAAGTTCTTGTGCTGGAA-
GAGGAAGTGGCAGGAAGTGTAAAAAAAACAGAAAGAATTGCAGCCCTAGAAGC-
TATAGGGCTTCTAGGAGCAATAATTTTAAAGGGTGCAAATAATTCACAGAGGAATAGTTCTAAT-
TAATGTTTTATATTGACCTTCACACTTGGCAAAGAACATCCATATAGTCCCTCATTTT-
GTCATGGTTCATGGAATGGGGGGTGTACTTCCCCACCTCATGGGGATGAGGAAACAGTGG-
CACCGAGAGTCCCCAAGTGCCAGGATCTCACTCACAGCCATAGGTAATACTGTGG-
TAGATCCTGGTCTTGACCCCGGGTCTCGTGACCTGGGACTCGTGTCCCAGTGTCTGTGCAC-
CACTCCTCCTGCCCACCAGAGCTGGTGTCTGCTCAGTTTTCAGAAAAGACTTGCCCTT-
GGTGGGTGTCTGTGAGATGCATTCTCTCAGGAGGACAACGGCAACCATGTTGAGTTCAAC-
CAGTGCAGGGTGGGTTTCACTCAGCTCAGGGCAGTCCCTGGGGACATGTGCCCTG-
TACCACACAGCCGTTAGCTGGCTGGATGTTGGTGTCTTGCCTGATGCACACTGTGGTT-
GGTGAATTTATGCACTGTTGGGGTCTCTCTTGTGTTTATAGTGTGTTGCTGTAGAA-
GCTTACACTGAGAGATGCATTGCTGGTTTTGTAACCTCAGGGACATTGTGTGGCTGGTTGAAGA-
CAGTCCCCTGTAATCACTAAAATAATCAGCTTTTCTTACTGTTTTATTTTATCAATCTCACCT-
TAACATAAGGCAGCAGCTTATGCTTTTCTCGGTCTACCTAAAAGGGCCAGTTCTTT-
GAGGGAATCATTGCCTGGTGTGCTTCTTGGCCTGTTTTGGCCTGGGCTGTAGA-
CAGCTCCACTGGAATCCATGTGCCAGGCCTCCTGGAGGTTAAGACTT-
GTTTTTCTGTCTGTTATGCCAGGATATCTTGTGTGGCGGTGGTTAGGAGATCAGACAC-
TAGCCTTACCTGGAACCTGTGAAAGGCAAGAAGTCTGCCACACCCGCGTGGACAGGACTG-
CAGGCTGGAATATCCCCATGGGCCTGCTCTTCAACCAGACGGGCTCCTGCAAATTTGG-
TAAGGAGTTCCAAGGTGCGGTGGTGGGCCACCCTGGAGGGTAGGCATATTGTGCTGTG-
GAACCTTAGGGAAGGGAGGGGAGGGGATTTGCAGGCTGATAGTGGCCTGCAGGCCTCTTCCAG-
CATAAGGAAATTTCTCCTGTGGTGCCTTGGAGGCGTGGGTGCCTGGGGGTTTCCCTG-
CACAGCACTTCCCATTGCCCCATTACCCCCACCCAAAGATTAAAGATTGGAATATCTGCC-
TATTTTCGCTGCACCTAAGAATAAATGCAAGTTCCAAGATGTGCAAATGCTTTTTTACCTCTT-
GGAGCTCCAGACCTAAATTCCTCTTAAACTCTGGCTTCCCAGCTTGGGGAAA-
GATGTCTGCCTGCCTCATGAAAGGTGACTCCTGTTACTAAGCAAACCTGACGCTTACTC-
TACTGCAACGGAGCCTGAATAAGACCTCAAGAGCCTGGCTCCACCTGCTTCTGCAG-

TTTTCTCTCCCCACCACACCCACACTCATCCTAGTCAG-
CATCAGCCACACCCTGCCTGCTGTGGGCCCCGTGGCATGGTGTGTAG-
CACATCCTCAATGTGACTCCCTTCTTGTATGGGCGTCTCCTAGGGCAGGGGCTCCACTG-
CATGGGTTTTTGTATCCTGGCCGGGGCAGGCAGCTTTCACGTGGCTCTGCTCCTCAC-
CAGCTCCATGGCAGCCTCTGAGCTGTAGGGAACTGCCAGGATGGAATGG-
GAACTCCCAGCTTTTCTGAGGTGACACATAGTGTGGCTCTTCCAGCAGCAGTGGGAG-
TCTGATAATGGGTGACGTTTGCTCAGTGGGGCAGAGCTTCTTGTACCTTT-
GTTTATTCTTCTGGGTAAATCACACAATGAACGAATTCAGATCAGGTTCCAGCTG-
CAAGGAACAGAAAACCTCTGAAATAGTAGAGGCTTAAACAAGA-
CAGAAGTTAATTTCTGTGTATGTAGTCCAGAGGTGGTTTGCCTAGGGCTGGTATGAAGACAA-
TATGGGGTCTGGAACCTGGGCTTTAATCATTTGGCTACTCTGCCATTT-
GTGTGGCTTTCATGCTCAAGGTCACCTCATGGCCACATTGCATCTCTAAGTCCAG-
TCCCTGCTTCTGCATTCTATGTGCAGGATGAAGAAAGAGAAGGAGAAGAAAGGG-
CAAAAGGCATGTACCAATTGTCTTTCAAGGATGTTTCTGAGAAGCTGGCGCCCAACAC-
TCCTGCTGATATTTCACTGGCCTATAGCTACCCATATGGCCATATGAGCCCAGGGAGTCTGA-
TAAGTCTAGTCTTTATAACCAAAGGGCCAAGCACCCAGATACAAAGCAGGGTTTCCATTACTGA-
TAAAAACAAAATCAGATCCTGGACTAGGCAACTCACAGGCTCTGCTGCACACAGCCATCAC-
GGTCATGAGCTGAGTCCCCAGCTCAAGGCTGTGATGACGG-
GACCCTCCAGGCAGCCACAGCTCTCATCCCCAGCCTTAGTTGGGTGTCCATCTGTGCC-
TACAGTCTGAATGAAGCTTTTCTGGTGGGTCCCTATGTTGGTGACAACATGTTGCTTT-
GTGATGGTGAGTGTGTTCTATCTAGATTGCTGTCTGGGAAGTCTAATGAACTGAAAC-
CACCTGCATCGGCTGTTAGGTAAAGGTTGCTTGTGTGGACTCAGGTTTGAA-
GAGCTGACTCCCGTGTTCCTTCTCTCCAGATGAATATTTTCAGTCAA-
GCTGTGCCCTGGGTCTGACCCGAGATCTAATCTCTGTGCTCTGTGTATTGGCGACGAG-
CAGGGTGAGAATAAGTGCGTGCCEAACAGCAACGAGAGATACTACGGCTACAC-
TGGGGCTTTCCGGTGAGTCTGTGACTGAGCTCCATCAGGATGGGGACTTACCTCATCCCTCAG-
CATGTCAGCATTGCAGTTCTAAGGAGCCAGATGTGACCTGTCACAGCAGAG-
TGGGGGTATCCTGTGGGTGAGTCTATGGGTGGCCCAAGTGGGGGCTGTCCCCAC-
CACACCACCGCCCCAGAGAGTGGAGGCTGGCACCAGGGTGTCTGACCTCAGCTCCGCAG-
TGCTTCTCCCTGTGGCTTTGAGCCAAGATCAACAGCAGTAGGCCTCAA-
TAGCCTCGTCTGAAAATCAAATGGGTAGAGTGTGGTATCCTAAGTGCTTCC-
TACAATCCATTTATGGGGAAGAATCTCTTTCCATCGCCGCCCTTTTCTTCTCAC-
CTAGGTCTGACTATGGCTTAGGTTCCCTTTTTCTCTGACTTTGGCCTTAGAAATGGCAA-
GAGATGGCAGAATGACGTTTATTCTCCAGTAACGAAAGTAAAAATAA-
GCCAAAAACAAGTTTTCAGAATTCATAAGTTATAACCACTTAGTGACTTGTAAC-
CACACCCACGTTTTACAGCACCATTCATCCGGGTGTGCTTCTCAGGGGCACTATTTAC-
CAGTGTGAAGGGTGCAGAGAGGATCTTCCCCTGTTCTTTTTCTCCATTTGCCAAGAG-
TACATTTACGACCAGATGGCGTCATGTGTCTGAGGGTGTCTGAACTTTTTAA-
TATAAATTCAACAGCCTTGTTCCAGTAATGGAATGACAGAAAAGTAGCTTTTGCTATA-
TAAGTGGCTCATAAAAAAGACCCAAAAACAAAAAAAATGTTTTGTGAATGTATAAAA-
TATCTTTAAGGGACTAAGGATTTGCAAATGGAATGTGATTC-
TACTCAGAAATGCTGAACACATGTCTCATAAGAGCCCCGAAAGAA-
GCATGTGCTCCTCTTTTTTTTTTTTTTTTTCAGACCTGCAGCAAGGTATTAGTTCACTG-
GAAACACCCACATTTAATATTCTAATATACTGGAAGAAAATCCCTTGTCTTTT-
GTTTAAATTTATATCTAGAATCTAGATTGGGAAATTTATAGCAAATCATTTAAAGCTGAAAC-
CAGTGTCAATCCCTTTATTTTC-
TATCATCCTTATAATGCTGGTTCTTAATTTTTAACTTTCTGCTGACTCTGTAGTATAGAAGAA-
GATCTAGCCTCTCACACTGCCCCAGCACCTTTTCCACCACACAAC-
CACAGACTTCAACTCTCTTACAGACCCAACACGCTAATGTCCATATTCAGTACTTATGACTGTG-
TAAGCGTTATTCTCATATTATATTTCCCTTATTGTACAAAATTTTTGTTTACTCTGGAGTTCA-
TAAATGTCTTTTCTTATTGCTTAATTTTTCTGCACTTAAAAAACACATCAC-
TATCTCATCCCCAACTGTCTGCCAGTAATGTAATCTCCTAACAACATGCATA-
CAC-
TCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTGGGTGCTATCACAG-
TTTCATCATTTACTTGGAAAGTGTGTCTCCAGAAGGCATCCATCTCCTGCTGCAGTTT-
GGACTGGTTGCTGTGTAGGCCGCCGTCACATCTGTGGTCCGGGGTCCCTGTTGAC-
CATTATTGGTGCTTTCCCTTTGCTTACTTTCATGTTAGATTGCCTGTTTCCGGGTCCGCAT-
ATCTTTAGATTCTTGTTTTGTAATGTTCTTTTTATATAGGTTTTAAAAGGAGGG-
CAGGTACACTTGTGTCAATCTGCCGTGTAACAGTAAATTCCTAGAAATAGTTGCTTTTTA-
GATGTTTACTTCCATATTTAGTTTTTTGGAAAGCATATTACAAAATTTTTATGAAAGCCCCAC-
TAGTTTTCTTCTGTAATTTATGTGTATATTTCTGGAACATTTTAGGTGCCTGGCTGA-
GAATGCTGGAGACGTTGCATTTGTGAAAGATGTCACTGTCTTGCAAGCACTGATGG-
TAGGTGAAGGTGTTTCTTTCTCTTCAAAGCAGAGTCTTGGCATCACAACACATCTTAG-

TGTTTCAGATTTGCCTTTGGGAAGGTTTTATAACATTTTCCATATTTGTGATTA AAA-
GAACTCCAAAATTCTTTATCTCAATAGACAACATGATAACATCTGTAGGTGT CATATGGAT-
TTTGAAACGAAATTCATACACACACACTCTCTCTTTCTCTCACACACACACACACAC-
TCACTCTCACACACACAGATACTAGCCATGCTCAGTAG-
CAAATGTCTCCCTGGCTTCCCTCTAGTCAACCACAGAAACACACTGTCTGCCCACATGA-
GATCATGCATGCCTATTGGAACTGTGGATGATGCTACAAACTGGGTGAACATATGCAAATGAA-
ATGCAAATGAAGCCTCCCTTTATGAAAAAGGAAGTAGAGGCCTTCATTCATCCCCATGTGAGCCTTGGTCTGGA-
GCCTCCCTTTATGAAAAAGGAAGTAGAGGCCTTCATTCATCCCCATGTGAGCCTTGGTCTGGA-
GACTCCTTGGGAGTTAGTGGGAACAAAATTACAGGTGGTTGCAGATGATGGAAGA-
TAATCTTCCAGCCAATGTTTGAACAATCACTCTCTCTCCTGGTCCCTCAGCCATTTGTCTAC-
CTTCCAATCTGCATCTGTCTCCTTAGCCCCACTTCAGCATTCACACCCCAAGTCTCAG-
CAGGTGACTTGTCTATTCTGTTTCTCTGAGAAAGAACTGTCTCCAC-
TTTCGGCCTCCCTCCTTCAGTAATCACTGCAGTCTCAGCCAC-
TTCTCCCTTCTGCTTCTGCTCCTTCTAGTGTCTCTTGGGACAGAGATTA AAAACAAGA-
CATGTAAATTTGAAATTAATTTCAATATCAAATAGAGGAATCCAAGAGAATGAA-
TAAAGTGCTTTCTTAAAGGGAGAGAGCAGAGAGACAAACGGGAGCCGGAACAATGAGCCGG-
CATCTGCACAAACATAGACATGCATACAATTACATTTAGAATTTACAA-
GCCATTA ACTGAAGTAATCTCCAGGGATCAGATTGATGTCAAATTTAATTTAACTTTCTCCGGTACTTTACA ACTG
TATTTTGTTAGAATTTGGCTGTATATATTTGATAAAC-
CTATAAAAGTTCCCTTTCTCTGGTTACTAATAGCATTGGAATATGAAAGGGAGGA-
GAAACCAATTTCTCCTTGAATGTAACCATCTATTCTTTTCTGGA ACTCACTGAAAAA-
TATGGCATAGGTGGAGGGTTTTCTTCTTTAAAAAATAA-
GAACTCTAAACAGCTTTATTGAGGTAGAATTCATATACTAAAAAATCCACCCATGCAAAGTG-
TACAATTCAGTGATCTCCAGCACATTCACAGAGTTGTGCAGCCATCAACACAATCCA ACTCTA-
GAACGCTTGTATCCTCCATAAAGAAACCCTTGACCTATTATCAGTCATT-
GCCCTATCCTTCTCAGCATTGGCAACCATCAATCCACTTTCTGTCTCCATAGGTTGGCC-
TATTCTGGACATTT CATATAAATGGAGTCATATAATATGTGGTGGGTTTTTTTTTTTTGA-
GATGAGGTCTTGCATGTTGCCAAGCTGGTCATGA ACTCCTAGCTTCAAGTGAT-
TCTCCACCTTGGCCTCCAAAGGGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCGTGCC CAGCC-
TATTGTGTGGTCTTTTGTGACTGGCTTCTTTCACTTAG-
CATCGTTTTCGAGGTT CATGCATATTGCAGGATGTACCAGA ACTTCAC-
TCCCTTTTATTGCTGAATAACATTCATTGCATGGACACAGCACTAATATTTGGTATATTT-
GAAGTTTGTACAGCTTGTGTAGGATGAAGTCTCTCTGTTCCTCACATCAC-
CACACCCCAAGTGTGTGCATTTGGGAGGTGAGTGAATGGCCACACCCACCCAGAAGA-
GACTTCTTGGCTAAGCAGGGGAGGGCTGGATGATGCCACCTTCTTTTTCTCCCCAGGAAA-
TAACAATGAGGCATGGGCTAAGGATTTGAAGCTGGCAGACTTTGCGCTGCTGTGCCTCGATGG-
CAAACGGAAGCCTGTGACTGAGGCTAGAAGCTGCCATCTT-
GCCATGGCCCCGAATCATGCCGTGGTGTCTCGGATGGATAAGGTGGAAC-
GCCTGAAACAGGTGTTGCTCCACCAACAGGTATGGACCACAGGGCTTCTAG-
TGCTTTCTTAGCTGTGTGGGCTCATGTTAGGTGAGGAGATCACAGAGCTAGGTGCAC-
CAGCCCACTCGATCCTCTCTAGTCTCTACTTGAAGCTCATGGTGAGAG-
TATTGGCTTCATGCTGTGGCGTTGCCAGAGTGTCAACAAGAACAACAGAGGCTTTT-
GACTCTGGGCTTTCTGGGACTCACTCCATTTCTGCTGAGACTCTGTGCCCTGGCCTTGT-
GCCATCACTGCCTGGCTCAGAGGCTGTCTTTTCCCTCCTGCTGTTCTTCTGGCAAATGAG-
GAAGCCACTGAGCCTTCCCTCCACATGCATTAG-
TATAGTGCTTTTTACTCAGGTGACATTTCCCTGAACCTGGGCCGAGTGAACAG-
TGCTCTAGGCCAGGCCTCTAAAACAGCAA ACTCAGAAGGTGCCCTATAGAT-
TTAGGGCTCTCTAAATGTGATTTGAACGAAATCCCAAATTTTCTTAAAATCTGGGATTTTAT-
TAGA ACTTCTATTTTTATCATATAACATCATGTCTCTGTGTGCTTTTGAAGAAAACA ACTCAG-
GAATAACAAGACTGGCCACCATAACTGGCCTTTATGGAGCTCTTAATGTGCACACACAG-
TGGTGTGGTGAGAGAGCTGCCGTGACTGAGGGGTTTGGGTCTCAGTCTCCCCACATGG-
GAGCCTGGGACAGAGCAGGA ACTGTGTGAGGGAGGCAGGGTGACCGACCTGCACAC-
TGAGCTGGTTAGTGGCTGAGCCTGGGTTTTCTAGCAGCCTGCCTCTCTAGAAGAGCTG-
CATATTAGAATGTCTGAGCAATTGACTTGTGAGGGCAGATCTCAAACCCCTCCATTGTT-
GCCTTGTCACCATAAGAAGTTGTATGGGAAAAGGTCACAGGTTAAGAAGGAAGGAAAAGATGG-
CAGATGGTAGGAGGTAGGACCAGAAGTGGTGGCAGGCCTG-
GATGCTGCCCAAGCGGGCTGCCACCAGGAGTGTGGGTGGGGACTCCACTAAGGAGGTG-
GAATGACTCCAGA ACTCAGTCTCTGCCCCATGGTTTTCTCAGGGCTGTTCTTGGGTGGAA-
GAAATACCCCTTTGCCTTTAACCATAAAATCTCTTTTCTTAGCTACTCAC-
TGTCTGCCCTTTTGTGCGCAGGCTAAATTTGGGAGAAATGGATCTGACTGCCCG-
GACAAGTTTTGCTTATTCAGTCTGAAACCAAAAACCTTCTGTTCAATGACAACACTGAG-
TGTCTGGCCAGACTCCATGGCAAAAACAATATGAAAAATATTTGGGACCACAGTATGTCG-
CAGGCATTACTAATCTGAAAAAGTGCTCAACCTCCCGTAAGTAGACCCCTAGCTAG-

CATCCCCGAGAAACCACCATGGGTGAAGGTCAAGGTTTGAGGGCCAAACAGCATTTCTAGGAAC-
 GAACACAGGTGTAAAAATGTTAAGGAAAAGATAATATCTCTTTACAGTTCAG-
 GAAATTATAATCTCATTTGATAAAAAATAATAGAGAATAAAATAGAGCAGTATGTAATAAATTTT-
 TATAAATTTTATAGTACGGATAGTGTATGGCACGTGCATGAAATCTTTGGAAACTGA-
 TAATCCATTTTATTCAGTAAAAATGAAAGGTGCATATATACATATGCATTTGA-
 GAAATGACAAAACCAGCCACGTGTGATGGCTCACACCTGTATCCCACCACCTTGGGAA-
 GCAGAGGTGGGAGGATGGCTTGAGCCCGGGAGTTTGAGACCAATGTGGCCAACACAGAGA-
 GACCTTGTCTACAAAAATAATTTTAAAAAATTAGCCTGGTGTGGTGTCAAGCACCTCTAG-
 TCCCAGCTACTTGAGAGGCTGAAATAGGAGGATTGCTTGATCCCAGAAGGTTGAAGCTGCAG-
 TGAGCTATGATTGTACCCTGCACTACAGCCTAGGTGACACCGAAA-
 GACCCTTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATCTGATTTCTAGACAGTTACCATAGATGCCAAC-
 TATAGAGAAAAACAATAATCTCAAAAAAATCAAGTGTAGGAAAACACATCTTAACCAGGGAAA-
 TATGTTGATATTAATTTAATCCCTTAAAAATATTTAGAAGACATCACAGAG-
 TATTGTAAGGCTCCCGGTGATAACTGTGGGATTTCAAGTGTGCACAGCTCCCTGTGCACGTG-
 CAATCATTCAGATTCCTATTCCTGGTCCCTCACCCAGAGTTGGGGGCATTAGGGATGCTGTT-
 GGTCCAAGGATGGGGGCAGGGCCAGAAATGCTTTTATCGGTAGTTTTCAATGAGAGA-
 CAATTTTCCCTGAGGGGATATTTGACAATGTGAGAAGCATTTTTTTGATTCTTACAACATA-
 GAGGGTGTGCTGGTAAACAAATAGGTAGAGGCCAGGGATGCTACTAAACAAA-
 GCACAGCCAGCCCCCTGCAATAAAGGGTTATTATCAGGCCCCAAATGTCAA-
 TAGTGCCAAGGTTGAGAAAACCTTTTCTGTATTGACAAACAACCTCAGGTCAC-
 TGTGATGCAGGTCAGGACCACCTCTGAGAAAATATGGCTACAGGGCTCTTCTTGTGAG-
 CAGCCAGCTCAGGACTGCATAGACCACATGCTTCTTGAGGGCCAGGCCAGTC-
 TATCCATGCTGTGTCCCAGCACTTAGCACAGCAACTCACACAAAGCAGGTGCTCAG-
 TAAGGATCTGTGAATGAATGAGTGAATCTG-
 CAGGTGAACATGATTGCAACAGGTTTACATTCGCGGAGAAGCTAGAGGACCAC-
 CAATGTCTTGTGAACCTGAGAAATGTGACAGTCGATTCAATCAGAGACAAGTGCAGGGTGGTT-
 GTCTCTCAGGCCAGAGCAGGGAAACACCCCTGGCTGGTGGGGCTAGACTCTGGCTCCCTT-
 GAACACCGTAGTCGCTAGGAGTAGGGGAGTGGGAATATGAGTGTGGCAAGCACTGACTCAG-
 TGATGGGAGAAGGGCAGAGAAAACCTTAGTATTCTCTTTGATTTATTGGATTAAT-
 TAACTGGTTTAAATGGAAGAAATCAGTTTCTGAATCTCTTGCTCTGTT-
 GTGTCCCACAGCCCTCTGGAAGCCTGTGAATTCCTCAGGAAGTAA^{lac} GCGGCCGC^{NotI}

наличие во встроенной ДНК каких-либо неизвестных последовательностей и информация о том, в какой степени вставка ограничена ДНК, необходимой для осуществления предполагаемой функции;

Не имеется.

характеристика сайта модификации реципиентного генома, локализация вставки;

Исследования не проводились.

стабильность инкорпорации привнесенной ДНК в геном реципиентного организма;

Передача в поколениях при скрещивании трансгенов с нетрансгенами составляет 49%.

описание методики обнаружения и идентификации встроенного фрагмента ДНК, чувствительность, надежность и специфичность этой методики;

Наличие чужеродного ДНК у трансгенных животных определяется с помощью ПЦР анализа с использованием следующих праймеров: F: TTGTCAGC-TATCTCCSSAAGCTCA, R: GCCACAACGGCATGAGAAGGGACC. Первый праймер находится в интроне перед 7 экзоном лактоферрина человека, второй праймер - в 7 экзоне. Результаты ПЦР оцениваем путем нанесения продуктов амплификации на 2% ТАЕ агарозный гель. В трансгенных животных присутствует ПЦР-продукт размером 237 п.н. В качестве положительного контроля используется геномная ДНК человека, в качестве отрицательного - геномная ДНК нетрансгенных коз.

3.2. информация о генно-инженерном организме:

описание генетических признаков или фенотипических характеристик, в особенности новых признаков и характеристик, которые стали проявляться или перестали проявляться у генно-инженерных организмов по сравнению с реципиентными организмами;

Фенотипические отличия между генно-инженерными и реципиентными организмами отсутствуют.

В молоке трансгенных по гену лактоферрина человека коз присутствует белок – рекомбинантный лактоферрин человека.

Биохимические показатели крови трансгенных животных идентичны биохимическим показателям крови нетрансгенных животных.

генетическая стабильность генно-инженерных организмов;

Генетически стабильны. Внешние признаки каких-либо генетических аномалий отсутствуют.

степень и уровень экспрессии трансгена(ов). Метод оценки экспрессии трансгена, его чувствительность;

концентрация лактоферрина в молоке – 3-4 г/л. Определяется ИФА методом с применением набора реагентов, предоставленного ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (г. Санкт-Петербург) согласно методике, предложенной производителем набора, заключающейся в последовательной сорбции ЛФ из образцов с известными концентрациями (6,25-400 нг/мл) и тестируемых проб разведенного молока в лунках планшета, поверхность которых предварительно покрыта аффинными антителами крыс против ЛФ; сорбции вторичных антител против антител кролика, конъюгированных с пероксидазой из корней хрена. Раствор антител кролика против ЛФ подкрашен синим красителем, раствор вторичных антител не содержит красителя. После каждого этапа избыток реагентов удаляется промывкой физиологическим раствором. В конце ИФА с помощью хромогенного субстрата выявляется пероксидазная метка, после чего реакция останавливается серной кислотой. По калибровочной зависимости A_{492} от концентрации ЛФ производится расчет концентрации ЛФ в тестируемых образцах.

активность и свойства протеина(ов), кодируемых трансгеном(ами);

Рекомбинантный лактоферрин человека обладает антибактериальными, противовирусными, бактериостатическими, детоксицирующими, противовоспалительными, антиоксидантными, противоопухолевыми, иммуномодулирующими свойствами, также к основным функциям относят способность специфически связывать ионы железа и некоторые другие переходные металлы, а также транспортную функцию.

В ГНУ «Институт микробиологии Национальной академии наук Беларуси» завершилось создание лабораторно-экспериментального участка по выделению, очистке и лиофилизации лактоферрина человека из молока коз-производителей. Планируется, что после отработки технологии при выходе на нормальный режим работы прогнозируемое суточное количество перерабатываемого козьего молока с рчЛФ составит 150-200 л с получением 200-250 г «белка интереса».

Белорусским государственным университетом установлена идентичность по физико-химическим свойствам рекомбинантного лактоферрина человека, полученного из молока коз-производителей, и природного лактоферрина человека, продолжается работа по получению рчЛФ в лабораторных условиях, изучению различных форм белка, передаче его заинтересованным для изучения активности и организации исследований, потенциальному прогнозированию направлений использования лактоферрина при учете мировых цен и тенденций.

ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси» впервые показано, что очищенный из молока трансгенных коз человеческий рекомбинантный лактоферрин оказывает положительное воздействие на микрофлору кишечника, способствуют ее нормализации при антибиотик-ассоциированных дисбактериозах; активируют процессы метаболизма, выражающиеся в снижении уровня глюкозы, холестерина и липопротеидов низкой плотности при увеличении содержания тестостерона; стимулируют углеводный, белковый и жировой обмен в органах пищеварительной системы, активируют клетки иммунной системы и секреторные процессы в желудочно-кишечном тракте; снижают выраженность дистрофических и некро-

тических процессов язвообразования в тонкой кишке при экспериментальных колитах, препятствуют развитию воспалительных процессов в кишечной стенке. Лактоферрин способствует снижению количества клеток костного мозга с повреждением хромосом после воздействия циклофосфана и уменьшению количества индуцированных уретаном аденом в легких у мышей.

На основе изучения физиологических эффектов лактоферрина предлагается его использование в виде биологических добавок или лекарственных форм:

– при дисбактериозах кишечника различной этиологии как средство, стабилизирующее состав микрофлоры кишечника, возвращающее к нормальным показателям обменные процессы;

– при гастритах, колитах как средство, снижающее выраженность дистрофических и некротических процессов, язвообразования в кишечнике, препятствующее развитию воспалительных процессов в стенке кишки;

– как средство, повышающее уровень метаболических процессов и способствующее снижению массы тела.

На основе разработанной модели подавления циклофосфаном злокачественного роста лимфосаркомы Плисса впервые показано, что человеческий рекомбинантный лактоферрин:

– проявляет бактерицидный эффект в отношении типичных возбудителей инфекций ЖКТ, уменьшает степень выраженности дисбиотических нарушений микробиоценозов как при наличии злокачественного новообразования, так и при действии циклофосфана;

– способствует восстановлению биохимических показателей сыворотки крови и проявляет иммуномодулирующие свойства;

– оказывает выраженный гепатопротекторный эффект, вызывающий развитие ряда компенсаторных реакций, направленных на восстановление структурно-функциональной организации органов пищеварительного тракта.

Применение лактоферрина в качестве биологически активной пищевой добавки может быть рекомендовано онкобольным перед проведением курса химиотерапии, при обнаружении опухоли, в до- и послеоперационный период.

*В опытах in vivo на крысах показано, что рекомбинантный человеческий лактоферрин обнаруживает противовоспалительные эффекты в отношении токсического действия бактериального агента – эндотоксина кишечной палочки (*Escherichia coli*).*

В условиях in vitro на культуре клеток HeLa выявлена способность рекомбинантного человеческого лактоферрина проявлять протекторные эффекты в отношении токсического действия эндотоксина кишечной палочки.

На первичной культуре клеток атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли человека продемонстрировано усиление гибели опухолевых клеток после сочетанной аппликации химиопрепаратов и рекомбинантного человеческого лактоферрина (1, 10, 100,0 мкг/мл).

В условиях моделирования железодефицитной анемии (использование рациона, не содержащего железа) внутрижелудочное введение рекомбинантного человеческого лактоферрина в течение 1 месяца сопровождается восстановлением содержания гемоглобина в периферической крови.

Полученные в опытах in vivo данные о способности рекомбинантного человеческого лактоферрина повышать эндогенные резервы организма являются основой для разработки базовых рекомендаций о целесообразности использования лактоферрина в экстремальных ситуациях и с целью повышения устойчивости к неблагоприятным факторам.

история прежних генно-инженерных модификаций генно-инженерных организмов; Отсутствует.

3.3. характеристика генно-инженерных организмов в связи с безопасностью для здоровья человека:

токсические или аллергенные эффекты генно-инженерных организмов и / или продуктов их метаболизма;

Отсутствуют.

риски возможных вредных воздействий на здоровье человека, связанные с использованием продуктов, полученных из генно-инженерных организмов;

Отсутствуют.

способность генно-инженерных организмов к колонизации;

Отсутствуют.

патогенность генно-инженерных организмов для иммунокомпетентного человеческого организма.

Отсутствуют.

4. Информация о потенциальной принимающей среде:

4.1. местоположение участка, где будет осуществляться высвобождение (область, район, населенный пункт, принадлежность земельного участка землевладельцу или землепользователю с его полным наименованием);

Стадо трансгенных коз содержится в помещениях Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных, расположенного на территории Жодинского сельского совета в д. Будагово Смолевичского района Минской области.

4.2. физическая и биологическая близость к человеку и / или какой-либо другой значительной биоте;

Находятся в непосредственном контакте с сотрудниками Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных.

4.3. близость к заповедникам, заказникам и другим природоохраняемым объектам и территориям; расстояние участка от мест водозабора (питьевой воды);

Заповедники и заказники вблизи не находятся. Водозабор находится на расстоянии 1 км от Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных.

4.4. численность населения в районе высвобождения и деятельность населения, экономически связанная с использованием природных ресурсов местности;

Общая численность постоянно проживающего на территории Жодинского сельского совета населения составляет 3624 человек. На территории сельсовета расположено 25 садовых товариществ. Сельскохозяйственные предприятия: ГП «ЖодиноАгроПлемЭлита». Специализация – мясомолочное производство с развитым растениеводством.

4.5. описание участка, включающее его размер и обработанность, климатическую, геологическую и агрохимическую характеристики;

Общая площадь огороженного земельного участка составляет 5,3571 га. На его территории находятся здания и сооружения, необходимые для полного закрытого цикла содержания и обслуживания животных. Возделывание культур сельскохозяйственного назначения на территории участка не производится.

4.6. флора и фауна, включая домашних животных, мигрирующие виды и возделываемые сельскохозяйственные культуры;

Биотехнологическое научно-экспериментальное производство по трансгенезу животных (д. Будагово) располагается в Смолевичском районе минской области и относится к территории Жодинского лесничества. Биологическое разнообразие представителей флоры не отличается от характерного разнообразия восточной части Белорусской ландшафтной провинции. Фауна описываемого региона также не отличается от регионов, граничащих с ним и характерна для фауны Борисовского и Смолевичского районов.

Территория Биотехнологического производства находится вблизи нескольких животноводческих ферм, которые принадлежат ГП «ЖодиноАгроПлемЭлита».

4.7. описание экосистем, организмов-мишеней и организмов, не являющихся продуктами трансгенов, которые могут быть затронуты в результате высвобождения генно-инженерных организмов;

Отсутствуют. На территории Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных в течение 9 лет осуществляется скрещивание трансгенных и нетрансгенных животных с отсутствием каких-либо негативных факторов.

4.8. сравнение мест естественного обитания реципиентных организмов с предполагаемым местом высвобождения генно-инженерных организмов;

Условия не отличаются.

4.9. методы вмешательства в природу участка (методы культивации, ирригации и т.п.).

Вмешательства (культивация и др.) в природу участка нет. На территории Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных промышленным способом содержится стадо трансгенных и нетрансгенных коз.

5. Информация о взаимодействии генно-инженерных организмов с окружающей средой:

5.1. биологические особенности генно-инженерных организмов (по сравнению с интактными реципиентными организмами), которые могут оказывать влияние на выживаемость, размножение и распространение в потенциальной принимающей среде;

Негативные влияния отсутствуют. Все процессы – кормление, содержание, размножение, доение – полностью контролируются.

5.2. известные и прогнозируемые условия потенциальной принимающей среды, которые могут оказывать влияние на выживаемость, размножение, рассеивание генно-инженерных организмов;

Отсутствуют. Трансгенные животные не выпасаются на пастбищах, находятся на беспривязном содержании в помещениях и выгулах Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных.

5.3. чувствительность или устойчивость к специфическим агентам;

Отсутствует.

5.4. характеристика и поведение генно-инженерных организмов и их экологические воздействия в условиях, симулирующих естественную среду (теплица, ростовая комната);

Внешние признаки трансгенных и нетрансгенных животных не отличаются. Животные находятся в естественной среде их обитания и разведения в условиях Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных.

5.5. способность к переносу генетической информации: вероятность переноса трансгенов от генно-инженерных организмов к организмам, населяющим потенциальную принимающую среду обитания, либо от этих организмов к генно-инженерным организмам;

В условиях производства ведётся искусственный отбор с контролем численности и скрещиваний внутри популяции трансгенных и нетрансгенных коз.

Перенос генетической информации от генно-инженерных организмов к обычным организмам осуществляется с 2008 года путем естественной случки и искусственно-го осеменения животных.

5.6. вероятность проявления у генно-инженерных организмов в потенциальной принимающей среде непредвиденных и / или нежелательных свойств, признаков;

Отсутствует.

5.7. пути рассеивания генно-инженерных организмов в потенциальной принимающей среде, известные или потенциальные способы взаимодействия с рассеивающими

агентами, включая вдыхание, заглатывание, поверхностный контакт, проникновение в поры и т.д.;

Отсутствуют.

5.8. вероятность резкого увеличения численности популяции генно-инженерных организмов в потенциальной принимающей среде;

Отсутствуют.

5.9. конкурентное преимущество генно-инженерных организмов по сравнению с интактными реципиентными организмами;

Отсутствуют.

5.10. идентификация и описание организмов-мишеней продуктов трансгенов;

Животные, человек.

5.11. предполагаемый механизм и результат взаимодействия продуктов генно-инженерных организмов с организмами-мишенями;

Создание лекарственных и пищевых средств с лактоферрином человека, проведение доклинических и клинических испытаний.

5.12. идентификация и описание организмов, не являющихся мишенями продуктов трансгенов, которые могут быть подвержены влиянию генно-инженерных организмов;

Организмы отсутствуют.

5.13. вероятность сдвига в характере взаимоотношений генно-инженерных организмов с другими организмами, изменения круга хозяев;

Отсутствуют.

5.14. известное или предполагаемое вовлечение генно-инженерных организмов в биогеохимические процессы;

Кампостирование навоза в навозохранилище.

5.15. другие потенциально возможные взаимодействия генно-инженерных организмов с окружающей средой.

Отсутствуют.

6. Информация об осуществлении высвобождения, о мониторинге, контроле, очистке территории и действиях при непредвиденных обстоятельствах:

6.1. информация о высвобождении генно-инженерных организмов:

описание предполагаемого высвобождения генно-инженерных организмов, его цели;

Высвобождение не требуется, содержание животных осуществляется на Биотехнологическом научно-экспериментальном производстве по трансгенезу животных. Цель – получение молока с лактоферрином человека путем доения коз и его транспортировка на хранение или переработку.

предполагаемые сроки начала и окончания высвобождения и календарный план экспериментов, связанных с высвобождением, включая количество и продолжительность экспериментов;

Не требуется.

предполагаемое количество высвобождаемых генно-инженерных организмов;

На 01.07.2018 года общее стадо Биотехнологического научно-экспериментального производства по трансгенезу животных составляло 440 голов, в т.ч. трансгенных – 229 голов (из них 175 гол. – самки разных возрастов, 6 производителей, 48 гол. – молодняк 2017-2018 годов рождения), 211 голов – нетрансгенные козы разных возрастов (из них 165 гол. – самки разных возрастов, 10 производителей, 36 гол. – молодняк 2018 года рождения.)

метод высвобождения генно-инженерных организмов;

Животные содержатся на Биотехнологическом научно-экспериментальном производстве по трансгенезу животных.

подготовка участка к высвобождению;

Не требуется

меры по защите сотрудников во время высвобождения;

Не требуются.

обработка участка после высвобождения;

Не требуется.

информация о наличии и результатах предыдущих высвобождений генно-инженерных организмов в окружающую среду;

Отсутствует.

6.2. методы мониторинга:

методы наблюдения за генно-инженерными организмами, мониторинга их взаимодействий с окружающей средой;

На Биотехнологическом научно-экспериментальном производстве по трансгенезу животных осуществляется полный контроль за состоянием и движением стада путем документирования, учета, отчетности по установленным формам.

специфичность (то есть возможность идентифицировать генно-инженерные организмы, отличить их от реципиентного и донорного организмов), чувствительность и надежность методов мониторинга генно-инженерных организмов;

Трансгенность животных определяется только с помощью ПЦР анализа с использованием следующих праймеров: F: TTGTCAGCTATCTCCCAAGCTCA, R: GCCACAACGGCATGAGAAGGGACC. Первый праймер находится в интроне перед 7 экзонем лактоферрина человека, второй праймер - в 7 экзоне. Результаты ПЦР оцениваются путем нанесения продуктов амплификации на 2% ТАЕ агарозный гель. В трансгенных животных присутствует ПЦР-продукт размером 237 п.н. В качестве положительного контроля используется геномная ДНК человека, в качестве отрицательного - геномная ДНК нетрансгенных коз. Отличия трансгенов и нетрансгенов отсутствуют.

методы выявления переноса трансгенов другим организмам;

Перенос трансгенов другим организмам невозможен.

продолжительность и частота мониторинга;

Постоянно.

6.3. контроль высвобождения генно-инженерных организмов:

методы и процедуры, позволяющие избежать или минимизировать рассеивание генно-инженерных организмов за пределы территории, определенной для проведения высвобождения генно-инженерных организмов;

Не требуются.

методы и процедуры, направленные на охрану территории высвобождения от вторжения посторонних лиц;

Наличие огороженной забором территории, ограниченный доступ, предупреждающие таблички, наличие в штате сторожей.

методы и процедуры, предохраняющие территорию от нежелательного посещения другими организмами;

Наличие огороженной забором территории, ограниченный доступ, предупреждающие таблички, наличие в штате сторожей.

6.4. очистка территории:

тип и предполагаемый объем загрязнения территории в результате высвобождения генно-инженерных организмов;

Загрязнение территории невозможно.

возможные риски, связанные с загрязнением территории;

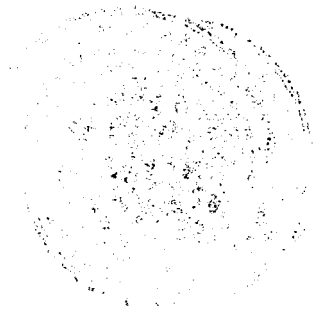
Отсутствуют.

описание предполагаемых действий по устранению загрязнения;

Не требуются.

6.5. план действий в чрезвычайных ситуациях:

методы и процедуры контроля генно-инженерных организмов в случае непредвиденного распространения;



Не требуются.

методы обеззараживания пораженных территорий, например, уничтожения генно-инженерных организмов;

Не требуются.

методы утилизации или оздоровления растений, животных и других организмов, которые оказались подвергнуты воздействию генно-инженерных организмов в ходе или после их непредвиденного распространения;

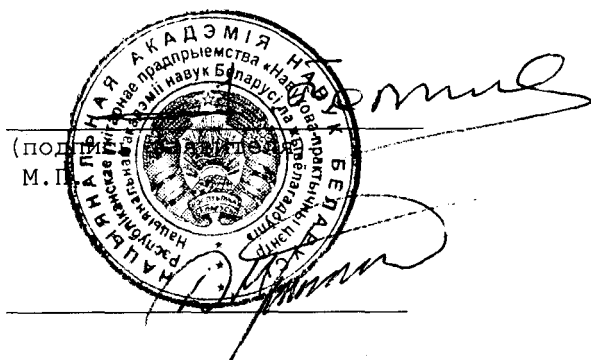
Не требуются.

методы изоляции пораженных территорий;

Не требуются.

планы защиты здоровья человека и охраны окружающей среды в случае обнаружения нежелательных воздействий генно-инженерных организмов.

Не требуются.



Н. А. Попков
(инициалы, фамилия)

Д. М. Богданович
(исполнитель)