

ПЕРЕЧЕНЬ  
ИНФОРМАЦИИ ОБ ОЦЕНКЕ РИСКА ВОЗМОЖНЫХ ВРЕДНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ  
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 / Capra hircus 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 (провирусом), 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  $\beta$ -казеина. Последовательности инсуляторов были изначально получены из 5'-области гена  $\beta$ -глобина цыпленка.*

*Промотор  $\beta$ -казеина козы используется в векторе для стимулирования высокоуровневой экспрессии рекомбинантного белка-интереса.  $\beta$ -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  $\beta$ -казеинового гена козы. Содержит первый экзон и частично второй экзон бета-казеинового гена.*

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

*Последовательность космидного вектора pHC79. Содержит прокариотические последовательности, позволяющие отбирать и клонировать вектор pBC1 в *E. coli*. Включают также сайты упаковки космиды, что позволяет упаковывать конструкции в фаге лямбда.*

*Vla 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 низкокopiesной 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 инсультатора 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 –  $\kappa$ ДНК (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 инсультатора 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<sup>SalI</sup> TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTAC-GTCCCTCCCCCGCTAGGGGC

AGCAGCGAGCCCGCCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGGCGG  
GGACAGCCCCGGGCACGGGGAAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCCTCTGAAAGCTTCTCGTGCTCTTTGAGC  
CTGCAGACACCTGGGGGATAACGGGAAAAAGCTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAAATGACAGAATCAT  
AGAACGGCCTGGGTTGCAAGGAGACACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCTATC  
AACCAGCAGCCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCA  
SAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTCAAGTCCGCTACCACCCTTGGGGAAAAACTGCCTCCTCATATCCAAC  
ССАААСТССССТГТСТСАГТГАААГССАТТСССССТТГТСТАТСААГГГГГАГТТГТСТТГАСАТТ  
ГТТGGTCTGGGGTGACASATGTTTGCCAATTCAGTGCATCAGGAGAGGCAGATCTGGGGATAAGGAAG  
TGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTACAGCGTTT  
AGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA  
GCASAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTGTGTGTCTGGATGCAA  
GCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTCCAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAG  
AATTGCCATGTAGATGTTTATACAATTCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAAGCCTCCAAGATCCCCAAGACC  
AACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCACATCCCCACAGTTCTTCATCACC  
TCCAGGGACGGTGACCCCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA  
AATCTTGCTAAATCCAGCCCCGACCTCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACTCCAGG  
ACGGAGTCAAGTGAGGATGGGGC<sup>ins</sup> TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTC  
CCTCCCCCGCTAGGGGCAGCAGCGAGCCCGGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC





GAGCCGGCAGCGTGCGGGGACAGCCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGCTTTCTCTGAACGCTT  
CTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAAGAGAGATT  
TAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTGCAAAGGAGCACAGTGCTCATCCAGATCCAAACCCCTG  
CTATGTGCAGGGTCAACACAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCCTG  
CAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCAAGTGCCTCACCACCTCTGGGGAAAAACT  
GCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTCCCCCTTGTCTATCAAGGGG  
GAGTTTGTGTGACATTTGTTGGTCTGGGGTGCACATGTTTGCCAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGA  
TCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACATC  
TCCAAGTCACAGCGTTCAGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTAAA  
ACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTG  
ATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGGACT  
GGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTACATAAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCT  
CCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCACCGTGGCCACTGGCCATGTCCCTCAGTGCACATCCC  
CACAGTTCTTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACC  
GCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGTCTAAATCCAGCCGACCCCTCCCCTGGCACAACGTAAGGCCATTATC  
(35) TCTCATCCAACCTCCAGGAACGGAGTCAAGTGGATGAG<sup>115</sup> GATGGGGCTCTAGA **GGATCCCTCGACCTG-**  
CAGGTCAAC

GGATCACAACAACTGGAAAATTTCTTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCCTACCTGCTTCCCTGAGAAATC  
TGTTTGCTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCAAAATCAGGAAAGGA  
GTATGTCAAGGCTGTATATCGTCAACCTGATTATTTAACTTATATGCATAGTACATAATACAAAATGCCA  
GGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTCTGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAAAGATA  
CCACACTTATGGCAGAAAATAAGAAGAATAAGAGCCTCTTGTGAAAGTGAAGAGGAGAGTGAAAA  
AGCCAGCTTAAAACCAACATTCAAAATCAAGATCATATTTTATGGCAAATAAATGGGGAAACAATGGA  
AACAGTGAAGACTTTATTTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTGTGACTACAGCCATGATTTAAAAG  
ATGCTTGTCTCTTGGAAAGAGAAGCTATTACCAAATAGAAAGCATATTTAAAAGCAGAGACGTTACTTTG  
CTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAGTAGTCATATATGGATGTGAGTTGAACATA  
AAGAAAGCTGAGCACCAGAATAAGATTGATGCTTTTTGAAATTTGGTGTGGAGAAGTCTTTGAGAGTCCCTT  
GAACCTGCAAGGAGATCCAACAGTCCATCCTAAAGGAAATCAGTCCCTGAATATTCATTGGAAAGGACTGA  
TGCTGAAATTTGAAGATTAACGTTTTGGACTCACCTAATGCAGAAGAGCCAACTCACTAGAAAAGACCCCA  
TGTTGGCAAAAATTTGAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTTGGATGGCATCGTTGA  
CTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGGACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTC  
CATGGGGTTGCAAAGAGTCCGGTCTCAAATGAGTAACTAAACAACAACCAAGCAGTAGAAAAATAAAATAA  
ATTTGTCTCTGAGATCTCAGTACCTCTTCTGTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGACTTTGTCTTCTGC  
TTGTAATAAAGCTGTCTGTTAGTAAAATCTGTTTGGGTCCCTCTGAATTTCTTTAGCTATCAAAAATGGA  
AGGTGATTATTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAAGAAGGGAGAAATATGTGCA  
AGTTCTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTTAAAAGATTCTACCTCAGTGGGGGCTAAAACCTCCACATTTAA  
CAGTAGCAAAAACCAATATTTCCATAGCTTCTTAGGAAACCATTTTTTATACTCTTGTATGTAATTACATT  
CAAGCTCAAAGCAAAGAAGTATTCTGCGTTGGTGAAGGCCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGG  
CCACATACTGTGCTTCCCCCATAGCTCAGTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCTGGGGCTTG  
ATCCCTGGGTAAGGGAGATCCCCTGGAGAAGGAAATGGTAACCCACTCCAGTACTCTTGCCTGTAATCC  
CATGGACGGAGGAGCCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTAACAACATAACCA  
CTGCCACCACTCCACATACTGAGTGTCCCCAGTGGCACTAGTGGTAAAGAACCACCTGCCGGTGCAGAA  
GACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTTGGGAAGTAGGGAAGATCCCCTAGAGAGGGAAATAGCAAC  
CCACTCCAGAATTTCTTGCCTGGAAAATCCCATGAATGAAGACTGGCGGGCTGTAGTAACTGGGGTCACAA  
AGAGTTAAACATGATTTAGCAACTAAACATCACCACATTAAAAAAATACCACCAAAATAGTCATATTTCC  
AGGCTAAGGGGAATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAATTTCTCAGATTCTCTGTCAAGTCTTCTCTCT  
CTCATATAACCCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATTTAACTACTCATCGATTCTAAATATCTAAATTA  
TGGGGGGGGGCACTACATTTGCATTATATTTTGTGTCCATTGACTATCACTCAATTTATTTATAAAAAAAT  
CATCCATGTTGTTTTCTGTGACAGTAACCTCATTACATTAATTTGTAATATCTCATTGCATTGTATACTACA  
ATTTATTTATACAAAATACTATTATTACACTTCTGTTGATTTTAATTTGGAACATCAACAATAACGTGG  
CTGAGAAGCTTCTTTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCCCTGATCAAGATTTTACCTACTTTTCTGGTC  
CAATTTGGTGAAGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTTATTGCACAATATGTAAGCATCTTCTCTGAGAA  
AATAAAAGGGAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTTCTTTTGTATTCTTTCTGAGAAATCAGACTTT  
TTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAATAAAGGCATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTT  
ATATCTATGACACTGAGTTTCAATTTTATTTTCTGACTTCTCTCTGGGTCCATATGAGCAGTCT  
TAGAATGAATATTAGCTGAATAATCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAG  
ACTTGTATGACAGTAAGATGTATTACCATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATTG  
TGAAGAAAAATTTTTAATTATGTCAAAGTGTACTTTAGAAGGTCATCTATCTGTCCCAAAGCTGTGAA  
TATATATATTTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAAAAATGAGTAGTGTGAAATACAACATA  
ATTATGAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAACTTGAAGATTGCTTTTGCAAATGGGCTCCTATTAAT  
AAAAAGTACTTTTGGAGTCTGGCTCAGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCCTCCTCCTGTATGGG  
CTTTTCAATTTCTTTCTTGGCTTCCCTCATTTGCCCTTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTTGACTATAA  
AGATATGAGGCCAAACTTGAGCTGTCCATTTTAATAAATCTGTATAAATAATTTTGTCTACAAAAGT



ATTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAATCCCCTACTATCTAGAGAATAAGAT  
 TGACATTCCCTGGAATCACAGCATGCTTGTCTGCCATTATCTGACCCCTTTCTCTTTCTCTCTTCTCAC  
 CTCCATCTACTCCTTTTTCTTGCATTCATGACCCAGATTCACTGTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTG  
 TGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATCAACCCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAAT  
 TTCCAGTCAAGAATACTGGAGTGGATTGCAATTCCTACTCCATTTGATTAATTTAGTGACTTTTAAATTT  
 CTTTTTCCATATTCGGGAGCCTATTTCTCTTTTGTCTATACTCTCTTCACTCTTCAGGTCTAAGGTA  
 TCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAACTGTTCAAGTTGGCA  
 TGAAATTTGTGTTCTTTGTGTGGCTGTATATTTCTGTTGTGATTTAGAATTTACCCCAAGATCTCAAAGA  
 CCCACTGAAATACTAAAGAGACCTCATTTGTGGTTACAATAAATTTGGGGACTGGGCCAAAACCTCCGTGCAT  
 CCCAGCCCAAGATCTGTAGCTACTGGACAATTTCAATTTCTTTATCAGATTTGTGAGTTATTTCTCTGTTAAAA  
 TGCTCCCAGAAATTTCTGGGGACAGAAAAATAGGAAGAAATTCATTTCTTAATCATGAGATTTCTAGGAA  
 TTCAAATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAAAATAGCATGCCATTAATACTATA**TATATAAACAGC**  
 (94) CACTAAATCAGATCATT<sup>Pr<sup>om</sup></sup> **ATCCATT**CAGCTTCTCCTTCACTTCTTCTCCTCTACTTTGGAAAAAAG**GTAAG**  
 AATCTCAGATATAATTTCAAGTGTATCTGCTACTCATCTTTATTTTGGACTAGGTTAAAAATGTAGAAAGAA  
 CATAATTTGCTTAAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTTTAAGATAAGGTTTACACTATTTTTCAGCAGATA  
 TGTAAAAAATAGAAAGTACTATAAAATACTTGATAAAAAATATAGTACTGCAAAATGTTTATAGGAATATA  
 ATAAGATATAATAACAGTGGTTGCTATTTTCTTTAGCACAAAGACTAGTTAACAGGCTGTATTAAGAGATC  
 TTTTCTGAAATAAATATTTTCAATTTGATTAACCTACCTCAGCCATAAAGGCAAGCACATTTTCAATTA  
 TACTATGGGGATTTGAATAAATTTACTGAAGAAGCTTACCAACAAAAAGTTTATAGAGCTATCATATTT  
 TAGTCAAGAGATAAAGAGGGTGTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGATTTTATAAAGAAAGAGTATA  
 TTTATCAAATTTCTCAAGAACATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAATAATTT  
 AAAATAGATACATGAAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTATTTACTTGGTAAAAAATTTCTAGGTT  
 GGACAGAGAGTGCCAGGAAACAAAAACAATGAAAAATGTGACCTGACAGGAATTAAGCTCAAAGTATAG  
 TAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATTTGGTATATAAAATGCTAGTTATAAATAAACAAAAATGCAATAA  
 TATCCTCCCTACATGTAATGAAATCTAGGATTTATGATTTATGCTCTTTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAA  
 TTTTTTTAGAAAGTTTATAGGCATCTTGAATAAAGTGAACAAATTAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAAT  
 ATAGAACAATTTTCTAATTTAGTTTGAATACTGGGATTTGAAGATGTGTGTCAAGAGATGTTGGTGGCA  
 (109) AGAACATTTTTTTTT<sup>ex<sup>1</sup></sup> CAAGAACTTATAAAAAATGCAACAAAAACAACCATTTAATACATTTT-  
 GGTCAAAAT  
 CAATAATGTATTTTA TTTTATGCTCCAAGGAGCATAAAAAATTTGGGGACTGGGCAAGAGAAACTGACACCCT  
 GGTAAATTACCAAGAGATAAGTACACAGTTACTATAGTAGAAAAATAAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAAT  
 TATGTGAGACAAAAGGAGAGATGACATTAGGCATGTGGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAACAATCTAA  
 TCAGTCCAAGAAAACATCTCGATCAGTGAACAAAATGAAGAAAATGCTAAAAATGAAACAGAACTTTACT  
 GGAAATAAAAGATATGCATAAGACAAAAATTCATGAAAATCACTTAGTTTAGCAGAGAAAAGATAAAAAT  
 AAAATGATGACCTTCTTCAATAACATGTTTGTATCATATGCACCTCAATAAAAACTGAGTCTCCAACAGAAA  
 TGAAACATTAATATTTTGTCTACTGCTCTAATCCAGAAATCTAAGCGATATCTGGCAATAAAAAATAATAA  
 ATATATATTTTTTTAATAAATGAATCAACCCTTAATTTTTTCTGTAAATATCTGTAACCTTCTCTTCTGTCT  
 TTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTTAGCAGA  
 AAACATCTGAATGGCTGGCAGTGAACATTAACCTGAAATGTAAGATTAATGAGTAATAGTAAATTTTAA  
 CCTTGGCCATATGATAAAATGTTTCAATTAATATTTTTCTAGAATACAGGGCTTTTTGTTTTTGGCATGAGG  
 TTTGCAAGATCTTGGTTCCTGACCAGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAACCTGCACTCCCCTGG  
 AAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTTATACACTATCTTTGGTTCCTTTTAAAGGGAAGTAATTTTACTT  
 (123) AAATAAGAAAAATAGATTGACAAGTAATACGCTGTTTCTCATCTTCCATTACAG<sup>int<sup>1</sup></sup> **GAATCG**<sup>ex<sup>2</sup></sup>  
 CGGATCCT  
**CGAG** <sup>XhoI</sup>

ATG	AAACTTGTCT	TCCTCGTCCT	GCTGTTCCCT	GGGGCCCTCG	GTGAGTGCAG	GTGCCTGGGG	GCGCGAG
CCG	CCTGATGGGC	GTCTCCTGCG	CCCTGTCTGC	TAGGCGCTTT	GGTCCCTGTG	TCCGGTTGGC	TGGGCGC
GGG	GTCTCTGCGC	CCCGCGTCC	CAGCGCTTAC	AGCCGGGAGG	CGGCCCGGAC	GCGGGGCCAG	TCTCTTT
CCC	ACATGGGGAG	GAACAGGAGC	TGGGCTCCTC	AAGCCGGATC	GGGGCACGCC	TAGCTCTGCT	CAGAGCT
TCT	CAAAAGGCCT	CCCAGGCCCC	TGTCCCTTTG	TGTCCCGCCT	AAGGATTTGG	TCCCCATTGT	ATTGTGA
CAT	GCGTTTTACC	TGGGAGGAAA	GTGAGGCTCA	GAGAGGGTGA	GCGACTAGCT	CAAGGACCCT	AGTCCAG
ATC	CTAGCTCCTG	CGAGGACTGT	GAGACCCAG	CAAGACCGAG	CCTTTATGAG	ACTTAGTTTC	TTCACTT
AAA	GAAACGGCCT	AACCATGGGT	CCACAGGGTT	GTGAGGAGGA	GATGGGGCAT	TCGCACACCT	TCCGTGG
CAG	AGGTTTGTGG	AGGGGTGCGG	TGCTCCTGAT	GGAACCTGT	GTCAGAGGGT	TTGAGAGGGA	AATGTCA
GCC	AAACAGAAGG	AAGGAGTAGA	AGGAAGGAAA	CAATTGTGAG	TTCCATAACC	AAAGTAATTT	CTCGGGT
GCT	CAGAGGGCAC	TCCCCAGCGC	TGCACATTAG	TGACCTAAAT	GCGTGAGTGC	GGAGCTCCCT	GCAGCAC
CGG	GAGGGGAAGG	TCCCAGGCCG	CAGCAGAAAG	GGCTGTGATG	GGCATCAGGA	CCTAGGCAGT	GGGAGGG
GCA	CAGTGAAGC	CCAGGTGTCA	CACCTCCCCA	GCCAGTGC	GCCTCCACTT	GTCTTACGGC	ATCTACC
TAA	GGCTGGGAGC	TTCTGGGATG	GAAGAGGTGG	CGGTGGATAG	AGAGCAGCAG	TGGGAGCCCA	AACCCAT
CCT	TGTCCCTGCC	CTTCTGGTCT	CCTGCTCCAA	ATTCCTTCCC	ATGGGTGTTG	GTCATCCTTC	TCTTCTC
TAA	GACAGATTGG	GACTGGCCAG	GACCCGACTG	TTCTCTTCCC	CTCAAGCTCC	CTGGCGAGTG	GCCTGTT
GCA	CAGGGTTAGG	GCCACCTGGG	AGGGGCAGGA	GAGGAAGGAA	GCCTTGCCCT	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 GCTTGGGCC TATCATGAGC TGTGTGGGTA GGTGGGGAGA GTAACCTCTG TCCTGGCCCC TGCCTTG  
GAG GCCAGCGCAC TGCATGTCTG CCCAGAATGT GTGTTTTGGC CAGTGTCCAG CCAGGTCCAG TGGGCAG  
CAT CTGAGTGCCT GACACTGAAT ACAAGTGTGG GGTGGAAGAT 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 TCCGGCTTGA GGCATGGTCT TCCATTTTAC TCTCTCCCTT CACCCCAGA ACCCACC  
CAT TACCAAGCTG ATTTCTGATA CCAGCTCCCT GCCCCCTTCT CTGTCTCAG TGCTGTCCCC TCTCTCC  
ACT CAGACTAGCC CTTCCCTGGT GCCTTCGTTG GCCACAGCTT CTCTGCCTGT TCCAGGTCT CAGTTCA  
CTC TGCCCCCTGCC CTAGGGAGAG TCTCCCGTGA GTCACAGCTT CACTGCATCC TGAATAAGAC CTCCCTG  
GAT CAGCATTGGA GACTTTCAG GATCTGACCC AGACCCTTTT CTAGCCCCAT CTCCAACCTG TCTCTAA  
CTT TGCCAACCTA AATAGGCAGG CTAGCCCAGT GGTAAGAGTA GGGGAGTTTA GTGCCCTGACT 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 CTTCCTCTTT TTGGATTTTT GCCTCTCCAG TGAGAAGTGA AATCTGGTCC TGTCCGCTTA CACATTC  
CTT GCGTGACACA CAGTGTCTT GTTACAGCAG GCATCCAGTT AATGCTCACT GGGTCACAAA TGGCTGC  
ATC TGATTGGGTT AATTCTCAGT GTGGGATAGT TCTATAAAGG CTCCAAGGC 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 GTGTTTATTT TGTTTTTTTG TTTGTTTGT TTTTGTTTTA GTTTTTGGTA ACAGCTTTAC TGAGGTA  
CAT TTTCCATATC AAAAAAATC ACCTATTTGC GTACAATTCA ATGAGTTTCA GTAACCTTAC CGAGTGT  
GCA ACTATCACCA TAAATCTGTT TTAGAACACT TTTATCCCC CCAGTAAAGG TCCCTCATGC CTGTTTA  
TAG TTAATCCTCA TTTCTACCCC AGCATCAGAC AACCATAAT CTATTTTCTT GTCTCCATAA ATTTGCC  
TTT TCTGGACATT TCATTCAAAT GGAATCATA AGCATGTGGT CTCTTGTGTC TGGCTTCCTT CACTGAG  
CAT AACTGAGGCT CGTTCATGTT GTGGGGCATG CCAGTAGTTC TTTTCACTGC TGAGTAATAT TCCATTG  
AAT GGATGTACAT TCACCAGTTA TTGGACATTT AGGTTGTTTC CAGTTTTCTA CTATCTAAA TAACT  
GCT ATGAATATTC ATGCACAAGC ATTTATGTAT GATAGGTTCT TATAATATT CTCTGGCTA TATGCCT  
AGA AGTGCAATTG TTGGGCTCCTA TTGGAACCT GTGTTTACA TTTTGAGAA CTGCCAACCT GTTTTAC  
AAA GTGGCTGGTC ATTTTACATT CTCAGCAATG TATGAGGGTT TCCACTTCTC CACATCCTCA TCGATAT  
GTG TCATTGTCTG TTTTAGCTAT TATAACCTGT TCAGTGGCTG TGAAATGATA TTTCTGTGCA TTTTCAA  
TTT GCATTTTTGA CTAATGATAT TGAGCACTTT TCATGTGCTT ATGTGCCATT CATATATCTT CTTTGGT  
AAA ATGTCTGTTC TTATCATTTA CCCGTCATGT ACTAAATCCT TTTTGATGTT ATACTATCTA GCATTAT  
GTT CTTAATTTCA TTTTGTAGATT GTTCTGTGCT GTATGCAAAA ATATGATCAA TTTTGTATA TTGATCT  
TGT ATCCTGTGGC CTGGCTGTAC TTGTTTATTA ATTCTAATAG TACTTTGTAG ATTTCTCAGT ATTTTCT  
ACA TAGAAGATCA TGTTATCTGA AAGTAAAGTC AGTTTTACTT CTTTCTTCC AATATGGGTG TCTCATT  
TCT TTTCTTGCCT TATTGCTGTG ACTAGAATCT CTAGTACTGT TGAATAGAAG AGTTGAGTGT GGACACT  
CTC TCATCATTCC TGATCTTAGG TGGAAAGCAG TCAGTCTTTC ACCATTTTATG TATGATGTT ATTGCAG  
GTT TTTTGTGGAT GCCTTTTATC AGGCAACCAG GTGAGTAAAT TCAATGCATC TTCTCCCTA ATTACAT  
GGA TTTGAGCAAC AAAAGCAGGC TCAAAAAGAG AACCAGTATT TGAGCAAAAA AAGCAGGCTC AACAGGA  
GCA CCAGTCTTTC TGTGCAGAGT GAATGGTGGT AGCTCAGGCA CACCAACCAA CTGATTTGTC CCCATTG  
ACA CTGACTTACC ATTTACCTCA GCTACCAACC GACTCAGGTA TATTTTCCCC TGTCTCTTG GCATTCC  
CTG GGAAGAGATT TATGCACAAA ACAATCTAGA GAGACGTGGA TTCTCAGCTG GGCTCTGCAC TGCTGAG  
TGG CGAGTCACTC AGCCTCCTTA GGAGCCAATT TCCACATCAG TAAAACAGGA GCAATGACTC CTTTCTT  
GCC TACCTTCCAG GTTCAAAGTG GGCAAAGCTG GTAGAAGAA TCCATAACTG ATCTGGGGGA TCACCAT  
CAT TTTTAAAGTG GTAGGAAACA TGTCAAAGTC ATAGGAATGA AAATAATCTA GAGGGACTTT CTCCTTT  
AAT TTATTGAGAA CCACAGACCT CTAGCCAATG CAGAGATCCT ATTAGTCCAG CAAGATGCCT CCACTTG  
TGG AGAATGGCTG GACATAGCCA TGAAATGGAG AGGGAAGGAG GGCAGCCGAG AGAGAGGGAG GAGTCTG  
GAA AACTCCATCA GAGGGTGC GG TGGTACAGCC CTCAGTCACT GGTGGAATCC TTTACTCTTG GCCCCTC  
TCT CCCAGGACTG TGCTGGCTG GCCGTAGGAG GAGTGTTCAG TGGTGCGCC TATCCCAACC CGAGGCC  
ACA AAATGCTTCC AATGGCAAAG GAATATGAGA AAAGTGCCTG GCCCTCCTGT CAGCTGCATA AAGAGAG  
ACT CCCCCATCCA GTGTATCCAG GCCATTGCGG TGAGTCAATG CCGGGTGTG GTTGGGACCA AGCTGAA  
TGG AAGGGAGAGA GAAATGGAAA AAGATAGAAC ACGAGTCTC CTTACTTACC CTGCTTACC TGTGGG  
CA AAGAGTGGG AGCCGTCTC TCTCAGAGG AACTGTGCTA TTTTCAGAGC AGAAAGGAAG GAGCTTA  
AGT CAAGAGACCA TGTGTGAGGA ACCTGGAGCC TCCACATAAA CTATAATAAC AACTGTTATT CATTAAT  
AAC AACTGTTCCA AAATGAAATG TAATCAGTTG TATTTGATGA ATACATAGGA TCAGCAAAAA GCAAAGT  
TAC TCAAGAGAGG 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 AAAAATACAA AAATTAGCTG GGTGTGGTGG CACATGCCTG TATTCCC  
AGC TACTTACAAG GCTGAGGCAG GAGAATCACT TGAACCCGGG AGGGGGAGGT TGCAGTGAGC CAAGATC  
ATG CTATTGCACT CCAGCCTGGG CGACAAGAGC GAGACTCCAT CTCAAAAAAC AAAAACAAA 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 ATAAAACTTG TATTATTGAA AAAGTAGGGG GCAGGTT  
AAC TAGCAGAACT GTAGAGGAAA TAGAAAATCTC TTAATGATG ATCTAAATCA CGAAACAAAC AGATATT  
CTA AAATACAGAA AATGTAATTC ATAGCCATA GAAAAATTTT AAATAAAAAA ATTAGAAAGG ACT'GGAA  
TGA ATGAATATGC GCCAGCTCTG ACACATGATT ACTATTTACA CTCTATAAAA GAATAACTCA AGGCCGG  
GCG TGGTGGCTCA CATCTGTAAT CCCAGCACTT TGGGAGGTCA AGGCAGGTGG ATCACGAGGT CAGGAGA  
TCA AGACCATCCT GGCTAAGATG GTGAAACCCC ATCTCTACTA AACATACAAA AAAAAAAAAA TTAGCCA  
GGC ATGGTGGCAC ACGCCTGTAG TCCCAGCTAC TCAGGAGGCT GAGGCAAGAG AATCGCTTTA ACCCGGG  
AGG TGGAGGTTGC AGTGAGCTGA GATGGTACCA CTGCACTCCA GCCTGGGTGA CTCCGCTCGA AAAAATA  
AAT AAATAAAAGA ATAACCCAAA TTGGAAAAAA TGTAGAATCA TAGAAGAAAA ATGATATGAA CAGAGTT  
ACC AGTAAGAGGG AATTCATAAT TAATAAAAAA TACTTGTGAG ATGTTCCCTT TACTAATCAG ACCTGAG  
CGA TTTGTTAGTA CTCACATTTT CTATAGTAAT AACAGCTAAT AGAATGATAG CCTGCCCTGC TGGTGAT  
TCA AGAGTGAAGC TGGTCCTCAC GGTGAGCGCC ATTCTGAATT GGTATTATAA GTCTTCTGGA AGCAGAA  
TGG CAACGGCAGC CCGGGTCACA GGGGGAAAACG TGCTCCTCAT CTGGGGGATT CCACCCTCAG CTGCCTA  
CCC AAGGACACAA GTGGTCACAA GGAAAAACAC TGAGGACAAA GATATTTCATG AAAATACAGT CTTTACA  
GGA AACAGTTAGA AATAAACTTA AATGCTAAAC ATTGGGGGAA ATTATTCAAT ACACGATAGA ACACCCA  
CAT TATGAGAAAA CATTATGCTG TCTACAAAAT CAGTAAAGGC TCTGCAGAAG TTAGAAAATG TATCCAG  
TTT TAGAGGAATA AGCAGTCCAC AAAATATGAT GTATCCCAGG GGTCCCCACC ACCTGGCCAC GGACTGG  
TAC CGGTTGATGG CCTGTTAGGA ACTAGACCTC AGACCAGGAG GTGAGCAGAG GGCCAGTGAG CATGACT  
GCC TGAGCTCCAC CTCCTGTGAG ATCAGCGGCG GCATTAGATT CTCATAGGAG TGTGAACCTT AGTGTGA  
ACT GTGCATGCGA GGGATCTAGG TTGCATCCC TATGAGAATC CAATGCCTGA TGATCAGAGG TGGAACG  
GTT TCATCCCAA ACCATTCCCC ATCTGTCTGT GGAAAAATTA CATTCCCTGA AACTGGCTCT TGGTGGC  
AAA AAAGTTGGGG ACCACTAAAC TATCCCACAT TGCAAACCAA AGAAATATGT AATCATGTGG GAAGCAA  
TGT GCTGAAGCGG AGGAACATGG TTTCTTATGA AAATTTTAGG ATAGCTTAAT AACTATATTT TCTATCC  
AAT AAAACAGAAC TTA AAAAGAAA TGAATATAGA GCAAAAATAG AAAGTATCTA GAACAAACGA CTTCAAA  
TAT AGATGACTGT GAGGGGTGTG ATCGGGAGAG TGACACAGGC AGGCAGAGGA GAAAGAGGGC AGGCGCC  
AGT CTCAGGACTT AGAGGGCTGG TGCTCACTGT CCAAAAACAG GGGTCCCTGG CTCTCACCAT CTCTCAT  
AGG AAGTGAGGGG ACAGGATGGA AAGCGGACCC CTTTGACGAC CCTTCCAGCC ATGGAGACTT TTTGAGG  
TCC TGAAGTCCCA CTTGCTGGGT TTGGGTGAGT TTTCTGCTGA AGCCAGTCTG GCCTCTTTAC TTTTCAAGG  
AAA ACAGGGCCGA TGCTGTGACC CTTGATGGTG GTTTCATATA CGAGGCAGGC CTGGCCCCCT ACAAAC  
GCG ACCTGTAGCG GCGGAAGTCT ACGGGACCGA AAGACGTGAG TTCTGCCTGG GGACCCAGAG GCCACGG  
TGG CCTCAGCCTG TGCCCTGAGC TGTGTGGATT AAGACTGGGG GAACATGTGG AGGTGGAGTC TGGGTCA  
CAT CACACATGTA GGGAAATGGAG TCGCTGGGCT CTGGGCCAGA TGAAGGCCGT TCCTCCTGAC GCTGACC  
CAC GAGAGGAGGA CACACGTGAG CTGTGAGGAA ACTGCAGCAC AGCATTCCCC CTTCCCACCG GAGACTT  
TTC AGGATGGGTT GTTTTTGTCC CTCTTGCCA GGCTAAGAAC TTTCAATTCT GTCTGCCCTT TTGCAGA  
GCC ACGAACTCAC TATTATGCCG TGGCTGTGGT GAAGAAGGGC GGCAGCTTTC AGCTGAACGA ACTGCAA  
GGT CTGAAGTCCCT GCCACACAGG CCTTCGCAGG ACCGCTGGAT GGAATGTCCC TATAGGGACA CTTTCGTC  
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 CGCTGTGTG CGGGGACAGG GAAAAAC  
AAA TGTGCCTTCT CCTCCCAGGA ACCGTACTTC AGCTACTCTG GTGCCTCAA GTGAGTGACC TGTACCC  
CTT CTCGTACAGTG GCCAAGTGTC CCTTGGCCTC AGGCCCCGGAG GCCTTTTCTC TGGCCCCACA TAGAGCC  
CAG CCTGCTCTTG GGGACGAGAG GAGGTCTGTT CTCCTACTGC TGTGTGTCCA AAGAGAGTGC AGGCCTG  
CCC AGTGTGTGTT CCCCTCCAGC TTTCCGGGCC CAACTGTGCC CCAACTTCT CACCAGCCCC ACGGGCA  
GTC ACTGTGGCTG TGGCCCTCC CTTTACCTCA GAGAGCCCTG AATCCAACCT GGCTGCCCTG TTGTCTT  
GGG TTCCTCATA TAATTTCTGC CGCCTGCCTA ACCACAGCAG GACTGAAGGC ATCTTGTTCAT GAGATGT  
CCA GTCCTGGCTC CTGGTTGGGC AGGACCCTG CAGTGTCCAG GCTGATGTCC TTCTGCCAC CTGGGCC  
TCT CCCCCTGGCT GAAGGACAGT GAGCAATGCC TGATTCGCCC CCATCCTCTC TGCCCCCAGC CGGAGGC





TGA GCTCCCCCTT TTCCCATCTT GTCTGCTGGC ACTAGCGTAT TTTTGCAGAG GGAGGCCTCC ACACTTC  
CCC ACTGGCCAGG GCACACCTGC ACACTCAGTC CTGAGGAAAA CAGCCACATG AACAGTGATG CTAAGGC  
TTT ACCCTCTTGG GTAGAGGCTT CAAAACCTCT 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 ACAGTGTGTT GTAAGAG  
CAG GGTAATGAGC CGTGGGTACT GACCCCTTTT ATCTTACTTG ATCATGACTC TGACCTTTGA GCTAATT  
AGA TTCCTAAGTT CATGGCAGAC CATTTTCAAG ATTCCTACAG GGCACAGCTC TGATTTTATG ATCTTTC  
ATA TTTTAAATGA TCAGTTTTCT TCAAACCTCC TGTGCCTACT GCCTTTCTCT TCCCCTCATA GACACCC  
ATG CCTAGGTGCT TGGCAATGCG TCCTCCAGTC CTCCAAGACA CATGTGCTCA TGCAGAACAG ATTGTGC  
TGG TTTGTGTTTC CGTTTTCTGG GTTCATAGAG GTTTTATGTA GCATTAGAAA TCCTGCTACT TGGGTTT  
TCT GCTCAGCATT TTGTTTTAGA GGTTTATCGG TATTGTTGTA TACATGTCTA GCTCAGGGGT CCTAACA  
GTT GAGGAGTGTT CCGTGGAAATA CATCCACCTT TTACTTCTCT GTCACCATAG TGATGGACAG AGGTTGT  
GCT CTCTTTTCTT CTACCACATG CAGCCACACG ACTGATACCT TCACCTGTGT TCCTTACTTA CGTGCTG  
GAC AGCGTCCCCT CTGGACTTAT AATAAAGCAG TTGATGAGTA TGTAGAGGCT AAACACACTG CACCCAG  
GAC TAGTGGACAT AAGCTCACTA CATTTTCATGC AAGACCAATA GAGACAGGGC TACTATATTC CACCCAG  
GGC CACTAGAGAA AGTGACAGAC ACCCACATTC ACTCAGGACC ATCAGAGACA CACCCACAT CCACCCA  
GGA CCACCAGAGA AAGAGACAAC ACCCACATTC ACCTAGGACC ATCAGAGACA GACCCGCAT TCATCAG  
AGG CCACCAGAAA CAGACCTCCA CATGCACCCA GGGCCACCAG AGACAGACCC CACATGCACC CAGGATC  
ACC AAGCTGCTGT CTGGAATGAC ACTCTGCAAG TGTTCTAATT TCCCCACAAC TTCAGTTAGA AGTATTT  
TTG ACTTTCATAC TTTTGTCCG AATGATGGTT GTAATGCAAT AGATAGTTCG TTTTATTTTT AATTTTC  
ATT TCTCTGACAG CTGGTGAGTT TGATCATTTT AACATATTTG CTAGCCGTTT GGGCTTCCCT TTCTTAT  
TTT GTGACATTTG ACTACTTTTT AAATTGAGTT TCACACCTTG TTTCTGCATG ATTTTGATT C AAGGACA  
GAA GTTCTTCTA TCTAGGTATC AAACATATTC TGATTTTAAA CTTTAGTAAA ACCTCTTCTC AGTCAAA  
AAT CTGACAACGG TAGTCTCTGT TGATCAAAAA TCCTTGATAT TGATAAGGTC AAATCCACAA GCCTCAC  
CTT GTTGGTTTGT AGTTTTGAGA TATTTCAAAG ATGCCCTTCT TCACACCCAA ATCATAATTA TTTCTTA  
AAA TAAGATTTGA AGATCCCCTT CCTCATCTAT TTATATGTGC TCTACCTAGA AAGTCAGATA TAGATTT  
GGC TTTAGCATTT TATCCCCTTT ACAGTGAGGC AATTTACCTT ACAATAAAAA AAGTATATTT TTTCTGC  
CAT ATGTGAAGCC AATTCTACAC CAAGTTTGTG TATATCCAAG TGGACCAGTT TCTGAGCTAT TTTATTT  
CAT TGGTGTATTT GCATTTTTTC TGCTTTTGT ACTGTGGCTT ACCAATGGGT CTTACTATCT GGTGGAG  
AGA AAGAGAGAGA GCCAGTGAGA GGAAGAGAGA GAGAATGAGA GAGAGCTCCC TCTCCCCTCT CACTTTA  
TTA TTCCTTTTCA AATATACTCA GCTAAAACT CAGAATTATT TTGTTGAATT TCTGGAAAAA ATCATA  
TTT AATTTTGATT CGAATTTGAC TGAATTTAAA TTGTTCCATG AAAAAATCAG ATATTTATAA CATTAA  
TTG TCCAGTCCAT GGTGATGCTA AATCTCCCCC ATTTGATCAC ACCTCTTTTT AGTTTCTTTG ATAGAAC  
TAA AATTTTTCTT TTGTGGGTCT GATGTGTCTT TGTGGGAGGC TAATTATTAG CTAATTAAAG GTTTTAG  
TTG CTATTGTAAC ATCTTATAGT CCATATTTGG TTCTATTTGG TTATTGTTAA TGAGGATAAC ATCTGAT  
TTT TGTAGGTTGC TCTTATAACT TGTTACTCCT CTGAGTAGTT TTATTAGTTT CTGTTGGTTT CATTGGT  
TTT TTGTAGATGA CGATATCATC TTTTTAAATA AGAGTGTGTC TTTTTCTTTC 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 GGCGGGTGGA 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 TCAAAAACAAA CAAAAAACT TTACCGATTC TATCTATTAC TATTTTT  
CTG AGGCTGAAAA AAAAACCACA CACAAATAGA TGTTGAACAC ATAAACAATC GTTCTGCATC TATTAAG  
ATG AAGACGATCT CATGGTTTTT TGCCATTAATA TGCAGATTAC TTTAGTTTTT TTGATGTTCA GCCATTC  
TTT TGTTAATGGA ATACACTGGT AAACCTTCAT TCCAATCTAT TAGCTTTTTA AATACTCTGT GAGATTG  
AGT TAGTTAGTAC GTTATTTACA AATTTTGCAT TTATGTTCTG AAGTAAAAATA AACTTTTTAAT TCTTCCC  
TCC TATACTTTTT CTGATTTTGA CATCAAGGTT GTACTAATCT CATAAAATGA CTCGGGCAAG ATTTTTT  
TCA CTTTACACAT TCTGAAGCAA CTTATATATG ATATTCCACA TTTGCCTGAA CTCATTATA AAACCAT  
TCT TCCCCTTCTT TTGATATACT CAGTGTGGA AAGTGTCTCA CCTTCTGCC TTATTCCCTG CCTTGT  
AAC ATTTTTGTCA TTTTTATTCT TCCCAGAGAT GTGAGTAAGG GAGCAACCTT TGGTGGCCCC CTGAGCT  
TGT CTCTGCAAAG TGACTTTTCC AGGCAGAGAT GCCGCAGAAA CAGACGGGTC TGGTTTGGCC TCTCTGG  
CCT GCCAGGCAGC AGCTGCACGG GAACCCAGG GTGGCCTAAG TGATTTAGGA TGAGGATCAC ACCTCGG  
CTG CCCCTGAGG CTTTTGGGGC ACTACCTTTA CTTTCTGAG TGTCTGGAG CAAACCCCTG CCTTCTCT  
GAC CCTCAGTTTT GTCAGCTATC TCCCCAAGCT CAAAATCTA TAGGGAGAAG GGAACCTATA GCTCGAG  
GTT ACTGCTGGAG TCGGCTTATC TAGACTCCCT CCCACCTCAC CTTCCCTGCA GAGGACCTGT CAGACGA  
GGC TGAATGGGAC GAGTATGAGT TACTPCTCCC AGACAACACT CGGAAGCCAG TGGACAAGTT CAAAGAC  
TGC CATCTGGCCC GGG<sup>SMAl</sup> TCCCTC TCATGCCGTT GTGGCACGAA GTGTGAATGG CAAGGAGGAT  
GCCATCT



GGA ATCTTCTCCG CCAGGCACAG GAAAAGTTTG GAAAGGACAA GTCACCGAAA TTCCAGCTCT TTGGCTC  
CCC TAGTGGGCAG AAAGATCTGC TGTTC AAGGA CTCTGCCATT GGGTTTTCGA GGGTGCCCC GAGGATA  
GAT TCTGGGCTGT ACCTTGGCTC CGGCTACTTC ACTGCCATCC AGAACTTGAG GAAAAGTGAG GAGGAAG  
TGG CTGCCCCGGC 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 TATTT CAGTC AAAGCTGTGC CCCTGGGTCT GACCCGAGAT CTAATCT  
CTG TGCTCTGTGT ATTTGGCGAC AGCAGGGTGA GAATAAGTGC GTGCCAACA GCAACGAGAG ATACTAC  
GG TACACTGGGG CTTTCCGGTG CTTGGCTGAG AATGCTGGAG ACGTTGCATT TGTGAAAGAT GTCACTG  
TCT TGCAGAACAC TGATGGAAAT AACAAATGAGG CATGGGCTAA GGATTTGAAG CTGGCAGACT TTGCGC  
TGCT GTGCCTCGA TGGCAAACGG AAGCCTGTGA CTGAGGCTAG AAGCTGCCAT CTTGCCATGG CCCCAGAA  
TCA TGCCGTGGTG TCTCGGATGG ATAAGGTGGA ACGCCTGAAA CAGGTGTTGC TCCACCAACA GGCTAAA  
TTT GGGAGAAATG GATCTGACTG CCCGGACAAG TTTTGCTTAT TCCAGTCTGA AACCAAAAAAC CTTCTGT  
TCA ATGACAACAC TGAGTGTCTG GCCAGACTCC ATGGCAAAAC AACATATGAA AAATATTTGG GACCACA  
GTA TGTCGAGGC ATTACTAATC TGAAAAAGTG CTCAACCTCC CCCCTCTGG AAGCCTGTGA ATTCTC  
AGG AAGTAA<sup>1ac</sup>

**CTCGAG** <sup>XhoI</sup>

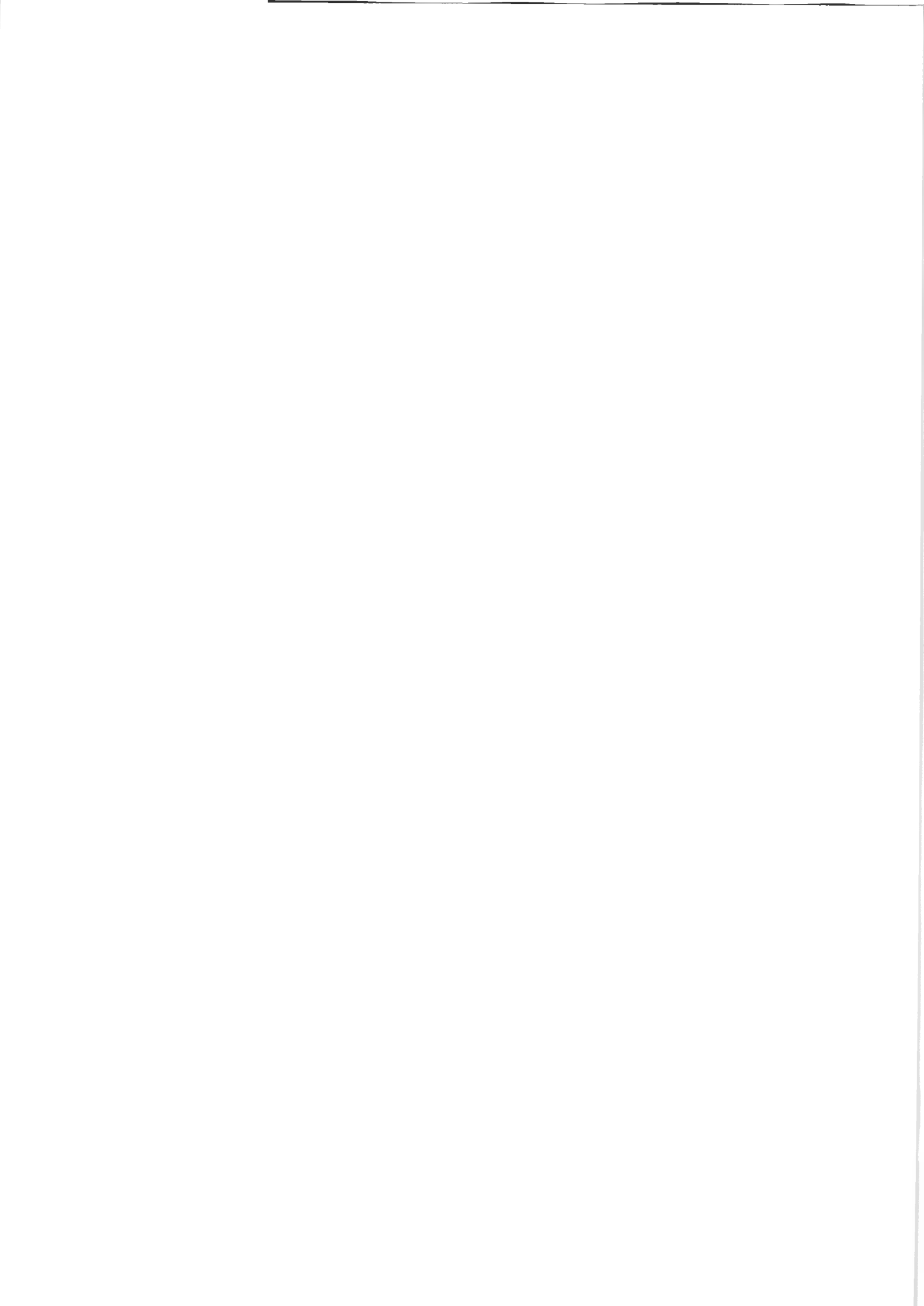
(124) GGACCCTTCCCTATTCTT<sup>ex7</sup> GTAAGTCTAAATTTACTAACTGTGCTGTTTTAACTTCTGATGTT  
TGTATGATATTTGAGTAATTAAGAGCCCTACAAAAAATCAATAATGAATGGTTCCAAAATAAGCATAGC  
TGAGATTAATGATTCTCAGCATTAGTTATAAATAGAATAAGCTGGAAAACCTTCACCTCCCCTCCACCAC  
CAGATCTCAATGTCTAGGCTTACCCATGGAGATTCTGATTAACCTGTCTTTCTATGTAGAAGAACTTAT  
TGGGAAGAAATAATATAATGGACTATGATTTAATTTGGTCTGTTGAGAATTTAGATGAAGGGGATTAAGTT  
ACAATAAAGCCAGAATTTAACTTGATAATCTCATTTGGCTAAGAATAACAAAACCTAAGAAGGTTTGCTAT  
TTTCTACAATTTTGAAGTTTTCTTATGCACAATATTTTACCACATGACTCATTTTACATCTTGTTTTT  
GATATATGAGCATATGAGGGCAAAATACTGAAGATGCTTATTTCAATACTCAGGGAAAAATTTCTTGCCA  
(132) AAAGGCAAGAATTGTATAATTCATTCACTTATTTTATTTTTTTTAAATTTTAAAG<sup>int7</sup> GTCTAAGAGGAT-  
TTCA  
AAGTGAATGCCCCCTCCTCACTTTT<sup>ex8</sup> GTAAGCTTTAGGAGATTGGAGGCAGACTGATCATTTTTTATAGTT  
AATATCTTTTACATTTTCTCCTGGATAAGCCCCAATAGTAGCAATTTCTATCAGTATAACCAGCATAA  
AGATTAGTTTTAAATTTATTTT CAGTGATTGACTTATTTACTGACCTGAAATTTATGTATCTGTTATAT  
TTCAAATAATGCAAAACTGTATATATATGGTGTGACAGATTTGATTGGTTTTCTTTTCAATTTGCCTATAT  
CCTTATTATTGATTGTAATCATTTATAGAAAAAACAATAATTTCTTATACTTTTATGTAACCTGTTA  
GAGCTTATTTTAAAGATCAACTGCATTCACATTTCTAATCTAGTCATTATGAGCTTCAATTGTTTTATCT  
CACTTAAAATTTATATATTGCTTTTTAATTCATGAGTCAAAAATACAATCTCACAGTCCAGATATGGGACT  
TAAAAGGGGAATAGCATATAGTTTTGATATTCTTAAAGATATACATCTTTTTTGTGATCATGATTCAGCAG  
ACATTTTAAATAAAAACAATTTCAAGTGAGCCGACACTGGTCTAGAGGAATTTTTATAACCTTAAGATAA  
GGCACAGCATGGTGTTTTTGTAATAAGATTTCTTTTATGAAAAAGTACACCAAAATTTGGAAATGGGGTG  
(143) AGATGAAGAGTTATAACATATAACTAAATGGACATTTGTTCTCTATTCCACAG<sup>int8</sup> AATTGACTGCGACTG-  
GA

AATATGGCAACTTTTCAATCCTTGCATCATGCTACTAAGATAATTTTTAAATGAGTATAACATGGAACAAA  
AAATGAAACTTTTATTCCTTTATTTATATTATGCTTTTTTCTATCTTAATTTGAATTTGAGTCATAAACCATA  
TACTTTCAAATGTTAATTCACATTTAGCATAAAAAGTTCAATTTTAACTTGGAAATATCATGAACATATC  
(147) AAATTATGTATAAAAATAATTTCTG<sup>ex9</sup> GAATTGTGATTATTATTTCTTTAAGAATCTATTTCCCTAAC-  
CAGTC

ATTTCAATAAATTAACCCCTTAGGCATATTTAAGTTTTCTTGTCTTTATTATATTTTTAAAAATGAAATTG  
GTCTCTTTATTGTTAACTTAAATTTATCTTTGATGTTAAAAATAGCTGTGGAAAATTTAAATTTGAATAGA  
ATTCTTTGAATTTGAGTTCCAAAGGATATCAAAAAGTGAGGGAAAAGATAGGGTGAGCCTATGCTGCATAT  
GTCCTTAGAAAGTCTTGGTTTTATACCTGTTACCTAAGTTAAACAATTTATACTTGTTCCTTTCACTCTCGA  
AAGTACCCAGCATTGGATGTTAAATTTTATAGTCATCTTAGACAAAAAACAACCAACCC  
TCAAATGTGATATCTGAATCACAGCTCTACAGTGTGGTAGCTAAGTGGTGTGTGTAAGTTAGTCTCCAA  
GAGATTCCATTTCTACATTTATAAACAGTCAATTTAAGGTGTTTTATTGAAGTTTTAATGTGAAAAGTGC  
ACTATATGGTGCATGATAGGAGTTCTGGTTGAATCTCATTTCTGACATCACTGACACCAGTGCAGCAAG  
GACTAGTGTACAATCAGAAGGAGCTGAGTTGTGTAATTTTAGCCATTAATGCCAAGAGACTAGAACTT  
ACACAAAGCTCTAATATCCATTGTCTCTGTCTGTGGAGTAATTTTATTGCCATGAATTTATCTGTCTG  
TCATATCCTGCATTTTTATACATGATTCAGTTCCCTTCAGTTCACACAATGACTTGTCTAATTTCTACTTT  
TCCTGCATCCTCCATGTTTTCTCACTTCAGGATTAAGTGAAGCCGTACTIONTAGGCACAATTTCTTATC  
TTTAAAGAAAAATTCATCTTTGAGAGTTGTTATTGTTTCAGTCACTAGGTCATGTCCAACCTTTTGTGAC  
CCCATGCACTGCAGCATGCCAGGCTTCCCTGCCCTTCGCTCTCTCCTGGAGTTTGTCTCAGACTCATGTAG  
ATTGAGTCGGTGATGATCCAACTATCTCATCAACTGTTGTGCCCTTCTCCTCCTACCCTCAGTCTTTA  
CCAGCATCAGAGTCTTTCTCAGATTTCTCAGGTTATTATATAACAACCTATCATAAAAGGAGTATCTAAAT



GGCTGTGTCCATTATTTACATGTTATTCTCTCTTTAACTTGCTCCAATCCCAATTTTATCCCTATGGGA  
ACTGCTTTATTGAAGATCACCAACAACCTTTTATTTTACTAATCGTTTTGTTTTACCCAACCTCTCAGTGA  
GTGTTATGAGGTAGAGTTGACTATTTCTTCATTTTGAAATATTACGCTTCATTTCAATTTGATATCCTAAA  
GCTCATAAGGTGTGGTTTTTCTCTTAACTCAGTACACTTCTTTGAAAGTCTCTCTCTGGCATTCTCTC  
CTTTTCCAAAATTTTAAATGGTTGGAGTACCCTAGATTTTAGCCTTAATTTGTTTTGATGTTGTTTCAGTTC  
ATTTCTCAGCTCAGAGCTTCCAACCTGTATGTCTCCAACTTACTCGTTTTGTAAACTCCAACTCATGCAC  
TCAACTGCATTTCTGACCTCCACACTGAATTTATCTAATTAATGTCTTAAATCTGGCATGACCAAGCATA  
ATTTTTGTCTGAATCCAGTCCCCAAGCTTGTCTAAAATTTAATTAACCGTAATTCAGTTACAAAGGCAGCT  
GATATTGTATGCAATAGACCTGAATGGGAACCTCACAAAAGAAGTTATCTTAATTTGCAATAAAAAACATG  
AAAAATACTCTACATCAATCTTCAGAAAAATGCAAAATTAAGGTGCCTAATAATATCATGACACAAC  
CGTCAGAATGACTGAAAATGAAAAGAATTGTAATACAGTTTCAGTTTCAGTTTCAGTTTCAGTTTCAGTT  
CTCTTTGTGACCCCATGAACTGCAGCATGACAGACCTTCTGTCCATCACCACCTCCAGAGTTTACTCA  
GACTATGTCCATTGAGTTGATGATGCCATCCAACCATCTCATCTCTGTCTGCCCTTCTCTCTGCCC  
TCAGTCTTTCCAGCATCAGGGTCTTTTCCAATGAGTCAGCTCTTCGCATCAGGTGGCTAAAAGTATTGGA  
GTTTCAGCTTCAACATCAGTCTTCTAATTAACACCCAGGACTGATCTCTTTTAGGATGGACTAGTTGGA  
TCTCTTGCAGTCCAAGGGACTCTCAAGAGTCTTCTCCAACACCACAGTTCAAAGCATCAATTCCTTGG  
CACTCAGCTTCTTATAGTCCATGTCTCACATCCACACATGACTATTGGAAAAACCATAGCCTTGACTA  
GGTGGACCTTTGTTGACAAAAGTAATGTCTCTGCTTTTTAATATGTTGTCTAGATTGGTCATAACTTTCT  
TCCAAGAAGTAATTTGCTTTTTAATTTTCAATGGCTGCAGTACCATCTGCAGTGAATTTGGAGCCCCAAAAT  
ATAAAGTCAGCTGCTGTTTCCACTGTTGCCCATCTACCCCATCTAATTTGCCATGAAGTATGGGACTGG  
ATGCCACTATCTTAGTTTTCTGAATGTTGAGCTTTAAGCCAGCTTTTACTCTCTCTTTCATTTTCAT  
CAAGAGGCTCTTAGTTCTCTTCACTTTCTGCCATAAGGGTGGTGTCTCATCTGCATATCTGAGGTTATTG  
ATATTTCTCTGGCAAATTTGATTTCCAGCTGCACTTCTTCCAGCCAGTGTCTTCTCATGATGTACTCTG  
CATATAAATTAATAAGCAGAGTGACAAATACAGCCTTGACATACTCTTTTTTCTATTTTGGAAACCAGTC  
TGTTGTCCATGTCCAGTTCTAACTGTTGTTTTCTGACCTGCATACAGGTTTTCTCAAGAGGCAAGTCAGG  
TGGTCTGGTATTCTCACCTGTTTCCAGAAATTTCCACAGTTTATTGTGATCCACACAGTCAAAGGCTTTGG  
CATAGCCAATAAAGCAGAAAAGAGATGTTTTTCTGAACTCTCTTACTTTTTTGTATGATCCAGTGGATGTT  
GGCAATTTGATCTCTGGTTCTCTGCCTTTTCTAAAACAGCTTTAACATCTGGAAGTTTCATGGTTCCAG  
TAATACAAAATGTAATACAAAATGTCTGCAAAAACAAAAGGAATGAAAAGTAATGCTAAAAAATGTTAATA  
TTTACAGAAAATTTTATAGTAGTAAAGAATTCACCTGCAATACAGGAGAACCAGGTTAGATCCCTGGGTT  
GGAAGACCTCTGGAGAAGGAAATGGCTACCCAATCTAGTATTTCTGTCTGGAGAAGGCAAGAATGGACA  
GAGAAGCCAGCGGGCTATGGTCCATCGGGTCACAAAGAGTCAGAAGCTACCTTGACACACAGCAAGCAG  
GTGCGCGCGGTGCACACACACACACACACACACACACACACACACACTCTAAAACATTTACCCAA  
GCTTGTCCAATGGAAAATCAAAAAGCCAGCAATTTAAGATGACATCAGGTACCCTGTCCAGGTAAGCCT  
CAGAACACAATGACCAGTAAGAAGCAAAGTGCCATATGAGCAACTCGAATTTTTGCAATGTTACCTAAGA  
GCTTCCATTTTTATAATGCAAAAAGAAATTCATATGGGGAAATTTGATTTAGATAACCCTGAATGAGGAGCA  
AGATATAGTCAAAGTAAGATGCTCTAGTACTATTTTTTATAAGCATGATTTGTTTCAGCCAAAAGGTTTTTT  
CCCATATGGCCAATGAACTGAAATATGCAGTCTTGCATATATTTCTAGCTGAAACCAAGTAAA  
TAATATCTCAAGAAAAGAAATCAATAGAAAAGTTGGATGAAGAGTACAATAAAGGGACCAAAAATATTCA  
GAAATAAGAACTAGAGGAGATATTTGGGAAATCCCTGGTGAAGTCCAGTTTAGGATTTTGTACTTTTCACTGC  
AGTTGGCATGGATATAATCCCTCACTGGGGAACCTAAGATCCCATAAGCTGTGTTGGATTGCCAAAAAAT  
AAATATTAAGAGATATCATTCATAGAATATTTTAAAGATATTTTAGAGAAGAGGAAATTAAGGATGTGAG  
AATTTGTATTACTTTTTCAAGATACTAAAGCTATTTAGAGATAGAGCTGTTACTAAAAACTTCAGTTTTCC  
TAAAAATTTATTGAAGCACTGTTTAAATAAATTCAAAATATAGAGGAAGGAAAACAAAATACTGAGGATT  
CATATAATGATTCAGATTTAGAAAACAATATAACACAGAATTAGTGAATTTGACAAAATTATTAGGTAGGA  
GTAGATAGTTCAGCATTACTCGTATAGATGGAGTATTTAATCCTTTCCATGAGATTATCCAAATATAATA  
ATTTCTGATCTATGTGAAGTATAACTATTAAGATTACTTTATAAAGTAAATCAAGAACCAGAGAATAAGA  
AAAATGTTTTGTGAACCAGCAGATACTATGAACACATAAAAACCTCAGAACCCTGATTCCTAAGACACACAG  
CTAATCCTGATTATTCTTCTTACATGTGACCATAGAACTTCACACAAGTTCAAGATACATTTGTTGAG  
CACATCAGTATCAGTTTCAGTCACTCAGTCACTGTCGGAATCTTTGTGACCTTTGTGGACTGCAGCACGCCAG  
GCTTTCTGTCCACCACCAACCCCTGGAGCTTACTCAAACCTCATGTCCATGAGTCACTGATCCCATCCA  
ACCATCTCATCTCTGTCT  
AGTCAGATCTTACATTTAGGTGGCCAAAGTATAGGAGTTTCAGCTTCAGCATCAATCCTTCCAATGAATA  
TTCTTGTATGATACCCCTTTTCGAGTTTGGAAACAGTCTGTTGTTCCATGTCCAGTTCTAAGTCTGCTTC  
TGGACCTGTATACAGATTTCTCAGGAGGCAGGTAAGTGGTCTGGTATTTCCATCTCTTTGAAGAAATTTT  
CACAGTTTATTGTGATCCACACAATCAAAGGCTTTAGCGTGTAGTCAATAAAGCAGATGTTTTTCTGAACT  
CTCGTGCTTTTTGATGATCCAATGGATGTTGGCAATTTGATCTCTGGTTCTCTGCTTTTTCTAAATCC  
AGCTGAAACATCTGGAAGTTTCAATGGTCCACGTACTGTTGAAGCCTGGCTTTGGAGAATTTTTGAGAGTTATT  
TTGCTAGCATGTGAGATGAGTGCAATCATGTTGGTGTGTTGAACATACTTTGTCAATTGCTTTTTCTTTGGGA  
TTGTTGGCAGTCCGTGGCCACTGCTGAGTTTTCCAATTTGCTGACATATTGAGTGCAGCACTTTTACAG  
CATCACCTTTTAAAGATTTGAAATAGCTCAACTGGAAATCCATCACCTCCACTAGCTTTGTTTCATAGTGAG  
GCTTTCTAAGGCCGTTTGGACTTTGCATTTCCAGGGTGTCTGGCTCTAGGTGAGTGTCCGTTGACCTGCAG  
CGGCCCGC<sup>NotI</sup>AAT<sup>3'-UTR</sup>TCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATA



ATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTATTTTTCT  
AAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCCTGATAAATGCTTCAATAATATGAAAAAG  
GAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCCTGTT  
TTTGTCAACCCAGAAACGCTGGTAAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACA  
TCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAAGCTTTTCCAATGATGAG  
CACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGTATTATCCCGTGTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCG  
CGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCA  
TGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGAC

**Конструкция hLf5: TCGAC<sup>SalI</sup>**

TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTCCCTCCCCCGCTAGGGGC  
AGCAGCGAGCCCGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCCGAGCCGGCAGCGTGGCG  
GGACAGCCCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGTTTTCTCTGAACGCTTCTCGCTGCTCTTTGAGC  
CTGCAGACACCTGGGGGGATACGGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATTTAGAATGACAGAATCAT  
AGAACGGCCTGGGTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTGCTATGTGCAGGGTCATC  
AACCAGCAGCCAGGCTGCCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTGCAGGGATGGGGCATCCA  
CAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCACTGCGTCAACCCCTCTGGGGGAAAAACTGCCTCCTCATATCCAAC  
CCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTTCCCTTGTCTATCAAGGGGAGTTTGCTGTGACATT  
GTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGATCTTGGGGATAAGGAAG  
TGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTCTCCAAGTCACAGCGTTC  
AGAACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAAACCCAGCATGGAGAGGA  
GCACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTTATGATGGTGTCTGGATGCAA  
GCAGAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGGACTGGGACAGGCAGCTGGAG  
AATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCTCCAAGATCCCCAAGACC  
AACCCCAACCCACCCAGCTGCCACTGGCCTATGCTCAGTGCACATCCCCACAGTTCTTTCATCACC  
TCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACCGCTCTTTGGAGAAGGTA  
AATCTTGCTAAATCCAGCCGACCCCTCCCCTGGCACAAACGTAAGGCCATTATCTCTCATCCAACCTCCAGG  
ACGGAGTCAGTGAGGATGGGGC<sup>1ns</sup> TCTAGAGGGACAGCCCCCCCCAAAGCCCCCAGGGATGTAATTACGTC  
CCTCCCCCGCTAGGGGCAGCAGCGAGCCGCCGGGGCTCCGCTCCGGTCCGGCGCTCCCCCGCATCCCC  
GAGCCGGCAGCGTGGGGGACAGCCGGGCACGGGGAAGGTGGCACGGGATCGTTTTCTCTGAACGCTT  
CTCGCTGCTCTTTGAGCCTGCAGACACCTGGGGGATACGGGGAAAAAGCTTTAGGCTGAAAGAGAGATT  
TAGAATGACAGAATCATAGAACGGCCTGGGTGCAAAGGAGCACAGTGTCTATCCAGATCCAACCCCTG  
CTATGTGCAGGGTCATCAACCAGCAGCCAGGCTGCCAGAGCCACATCCAGCCTGGCCTTGAATGCCTG  
CAGGGATGGGGCATCCACAGCCTCCTTGGGCAACCTGTTTCACTGCGTCAACCCCTCTGGGGGAAAAACT  
GCCTCCTCATATCCAACCCAAACCTCCCCTGTCTCAGTGTAAAGCCATTTCCCTTGTCTATCAAGGGG  
GAGTTTGCTGTGACATTGTTGGTCTGGGGTGACACATGTTTGCCAAATTCAGTGCATCACGGAGAGGCAGA  
TCTTGGGGATAAGGAAGTGCAGGACAGCATGGACGTGGGACATGCAGGTGTTGAGGGCTCTGGGACACTC  
TCCAAGTCACAGCGTTTCAAGACAGCCTTAAGGATAAGAAGATAGGATAGAAGGACAAAGAGCAAGTTAAA  
ACCCAGCATGGAGAGGAGCACAAAAAGGCCACAGACACTGCTGGTCCCTGTGTCTGAGCCTGCATGTTG  
ATGGTGTCTGGATGCAAGCAGAAGGGGTGGAAGAGCTTGCTGGAGAGATACAGCTGGGTGAGTAGGACT  
GGGACAGGCAGCTGGAGAATTGCCATGTAGATGTTTATACAATCGTCAAATCATGAAGGCTGGAAAGCCT  
CCAAGATCCCCAAGACCAACCCCAACCCACCCAGCTGCCACTGGCCATGTCCTCAGTGCCACATCCC  
CACAGTTCTTTCATCACCTCCAGGGACGGTGACCCCCCACCTCCGTGGGCAGCTGTGCCACTGCAGCACC  
GCTCTTTGGAGAAGGTAATCTTGCTAAATCCAGCCCAGCCCTCCCCTGGCACAAACGTAAGGCCATTATC  
(35) TCTCATCCAACCTCCAGGAACGGAGTCAGTGAG<sup>1ns</sup> GATGGGGCTCTAGA  
GGATCCCTCGACCTGCAGGTC AAC  
GGATCACAACAAACTGGAAAATTCTTCAAGAGAAGAATACCAGACCACCCTACCTGCTTCTGAGAAATC  
GTGTTGCTGCTCAGAAGCAACAGTTAGAACCAGACATGGAACAACAGACTGGTTCCAAATCAGGAAAGGA  
GTATGTCAAGGCTGTATATCGTCAACCTGATTATTTAACTTATATGCATAGTACATAATACAAAATGCCA  
GGCTGGATGAATCGCAAGCTGGAATCAAGATTTCTGGGAGAAATATCAATAAACGAGATACAAAGATACA  
CCACACTTATGGCAGAAAACTAAGAAGAACTAAAGAGCCTCTTGATGAAAGTGAAAGAGGAGAGTGAAAA  
AGCCAGCTTAAAACCCAAACATTCAAAATCAAGATCATCATTTTCATGGCAAATAAATGGGGAAACAATGGA  
AACAGTGAGAGACTTTATTTTCTTGGGCTCCAAAATCACTGCAGATTGTGACTACAGCCATGATTTAAAG  
ATGCTTGCTCCTTGGAAAGAGAAGCTATTACCAAAGTAAAGCATATTTAAAAGCAGAGACGTTACTTTG  
CTGACTAAGTTCTGTCTAGTCAAACCTATGGTTTTTCCAGTAGTCATATATGGATGTGAGTTGAACTATA  
AAGAAAGCTGAGCACCAGAAATGATGCTTTTGAATTTGGTGTGGAGAAGTCTCTTGAGAGTCCCTT  
GAACCTGCAAGGAGATCCAACAGTCCATCTAAAGGAAATCAGTCTGAATATTCATTGGAAGGACTGA  
TGCTGAAATGAAAGATTAACGTTTTGACTCACCTAATGCAGAAGAGCCAACCTCACTAGAAAAGACCCCA  
TGTTGGCAAAAATGAAAGCCAGGAAGAGAAGTGAATGACAGAGGATGAGATGGTTGGATGGCATCGTTGA  
CTGAATGGACATGAGTCTGATCAAGTTCCGGGAGACAGCAAAGGACAGGGCTGCCTGGTCTGCTGCAGTC  
CATGGGGTTGCAAAGAGTCGGTCTCAAATGAGTAACTAAACAACAACCAAGCAGTAGAAAAATAAATAAA  
ATTTGTCTCTGAGATCTCAGTACCTCTTTCTGTGCATATCCGTCTCCTGTTATTGTAATTTGTCTTCTGC  
TTGTAATAAAGCTGTCTGTAGTAAATCTGTTTGGGTCTCTGAATTTTGTAGCTATCAAAAATGGA





AGGTGATTATTGTGCAATGTCCACCTCTGAGTAATATACAGAGAATAAAAAGAAGGGAGAAATTATGTGCA  
AGTTCTCTCTCATCTCCTGCTTCTCATTAAAAAGATTCTACCTCAGTGGGGGCTAAAACCTCCACATTTAA  
CAGTAGCAAAAACCAATATTCCATAGCTTCTTAGGAAACCATTTTTTATACTCTTGATGTAATTACATT  
CAAGCTCAAAAGCAAAGAAGTGATTCTGCGTTGGTGAAGGCCCAACCATAGAAAAGAGGAAGAAAATAGG  
CCACATACTGTGCTTCCCCCATAGCTCAGTTGGTAAAGAATCTACCTACAATGCAGGAGGCCTGGGCTTG  
ATCCCTGGGTAAGGGAGATCCCCTGGAGAAGGAAATGGTAAACCCACTCCAGTACTCTTGCCTGTAATCC  
CATGGACGGAGGAGCCTGGCAGCTACAGCCTTGGGGTGGCAAGAGTTGGACATGATTAACAATAAACCA  
CTGCCACCACTCCACATACTGAGTGCTCCCAGTGGCACTAGTGGTAAAGAACCACCTGCCGGTGCAGAA  
GACATTAAGACACTGGCTCTATCCCTGCTTGGGAAGTAGGGAAAGATCCCCTAGAGAGGGAAATAGCAAC  
CCACTCCAGAATTCTTGCCTGGAAAATCCCATGAATGAAGACTGGCGGGCTGTAGTAACTGGGGTCACAA  
AGAGTTAAACATGATTTAGCAACTAAACATCACCACATTAATAAATAATACCACCAAAATAGTCATATTC  
AGGCTAAGGGGAATAATAGCACTAGTACCTGAGAGAATTTCTCAGATTCTCTGTCAAGTTCTTCTTCT  
CTCATATAACCAGTAGTCTAGTTTACCTCATCAGATTAATACTACTCATCGATTCTAAATTATCTAATTA  
TGGGGGGGGGCACTACATTGCATTATATTTTGTGTCATTGACTATCACTCAATTTATTTATAAAAAAATT  
CATCCATGTTGTTTCTGTGACAGTAACTCATTACATTAATTGTAATATCTCATTGCATTGTATACTACA  
ATTTATTTATACAAAATACTATTATTACACTTCTGTTGATTTTAAATTTGGAACATCAACAATAACGTGG  
CTGAGAAGCTTCTTTCTTTAGTATATTGTTAAGGATTTCCCTTGATCAAGATTTTACCTACTTTTCTGGTC  
CAATTTGGTGAGAGACAGTCATAAGGAAATGCTGTGTTTATTGCACAATATGTAAAGCATCTTCTGAGAA  
AATAAAAGGGAAATGTTGAATGGGAAGGATATGCTTCTTTTGTATTCCTTTTCTGAGAAATCAGACTTT  
TTCACCTTGGCCTTGGCCACCAAAAGCTAACAAATAAAGGCATATGAAGTAGCCAAGGCCTTTTCTAGTT  
ATATCTATGACACTGAGTTCATTTTCATCATTATTTTCTGACTTCCCTCCTGGGTCCATATGAGCAGTCT  
TAGAATGAATATTAGCTGAATAATCCAAATACATAGTAGATGTTGATTTGGGTTTTCTAAGCAATCCAAG  
ACTTGTATGACAGTAAGATGTATTACCATCCAACACACATCTCAGCATGATATAAATGCAAGGTATATTG  
TGAAGAAAAATTTTAAATTATGTCAAAGTGCTTACTTTAGAAGGTCATCTATCTGTCCCAAAGCTGTGAA  
TATATATATTGAAGGTAATGAATAGATGAAGCTAACCTTGTAATAATGAGTAGTGTGAAATACAACCTACA  
ATTATGAACATCTGTCACTAAAGAGGCAAAGAACTTGAAGATTGCTTTTGCAAATGGGCTCCTATTAAT  
AAAAAGTACTTTTGGAGTCTGGCTCAGACTCTATTGTAGTACTTAGGGTAAGACCCTCCTCCTGTATGGG  
CTTTCATTTTCTTTCTTGGCTTCCCTCATTGCCCCTCCATGAATACTAGCTGATAAACATTGACTATAAA  
AGATATGAGGCCAAACTTGAGCTGTCCCATTTTAAATAAATCTGTATAAATAATATTTGTTCTACAAAAGT  
ATTATCTAAATAAATGTTACTTTCTGTCTTAAAAATCCCTCAACAAATCCCCACTATCTAGAGAATAAGAT  
TGACATTCCTTGGAAATCACAGCATGCTTTGTCTGCCATTATCTGACCCCTTTCTCTTTCTCTCTCAC  
CTCCACTACTCCTTTTTCTTCCCTTGAATTCATGACCAGATTCACTGTTTGATTTGGCTTGCATGTGTGTG  
TGCTGAGTTGCGTCTGACTGTTATCAACCCCATGAATGATAGTCCACCAGGCTCTACTGTCCATGAAATTT  
TTCCAGTCAAGAATACTGGAGTGGATTGCATTTCTACTCCATTGATTAATTTAGTGACTTTTTAAATTT  
CTTTTTCCATATTCGGGAGCCTATTCTTCCTTTTTAGTCTATACTCTCTTCACTCTCAGGCTCAAGGTA  
TCATCGTGTGCTTGTAGCTTGTACTTTCTCCATTATAGCTTAAGCACTAACAACTGTTCCAGGTTGGCA  
TGAAATTGTGTTCTTTGTGTGGCCTGTATATTTCTGTTGTGTATTAGAATTTACCCCAAGATCTCAAAGA  
CCCCTGAATACTAAAGAGACCTCATTGTGGTTACAATAATTTGGGGACTGGGGCCAAAACCTCCGTGCAT  
CCCAGCCAAGATCTGTAGCTACTGGACAATTTCAATTTCCCTTTATCAGATTGTGAGTTATTCCTGTAAAA  
TGCTCCCCAGAATTTCTGGGGACAGAAAAATAGGAAGAATTCATTTCCATAATCATGCAGATTTCTAGGAA  
TTCAAATCCACTGTTGGTTTTATTTCAAACCACAAAATAGCATGCCATTAATACTATATATAAACAGC  
(94) CACTAAATCAGATCATT<sup>prom</sup> ATCCATTAGCTTCTCCTTCACTTCTTCTCCTCTACTTTGAAAAAAGGTAAG  
AATCTCAGATATAATTTAGTGTATCTGCTACTCATCTTTATTTTGGACTAGGTTAAAATGTAGAAAGAA  
CATAATTGCTTAAAATAGATCTTAAAAATAAGGGTGTAAAGATAAGGTTTACACTATTTTTCAGCAGATA  
TGTTAAAAAATAGAAGTGACTATAAATACTTGATAAAAAATATAGTGACTGCAAATGTTTTAGGAATATA  
ATAAGATATAATAACAGTGGTTGCTATTTTCTTTAGCACAAAGACTAGTTAACAGGCTGTATTTAAAGATC  
TTTTCTTGAATTAATATTTTCAATTTGATTAAACCTACCTCAGCCATAAAGGCAAGCACATTTCAATTA  
TACTATGGGGATTTGAATAATTAATTAAGTGAAGAAGCTCTACCAACAAAAGTTTTATAGAGCTATCATATT  
TAGTCAAGAGATAAAGAGGGTTGTTAGGATATATATGCTATTTGAAAGGTATTTATAAAAAGAAGAGTATA  
TTTATCAAATTTCTCAAGAACATCCAAATTTCAAGTTTATCATTTATCTTACAATATTTCAAAAATATT  
AAAATAGATACATGAAATACAGAAGTAAATTAAGAGAAAAGTATTTTACTTGGTAAAAAATTTCTAGGTT  
GGACAGAGAGTGCCAGGAAACAAAACAATGAAAAATGTGACCTGACAGGAATTTATAGCTCAAAGTATAG  
TAGTAAGTAATGAAATGGCTTAAAAATTTGGTATATAAAATGCTAGTTATAAAAATAACAAAATGCAATAA  
TATCCTCCCTACATGTAATGAATTTCTAGGTATTATGATTATGCTCTTTTTTGAAGTCTTGACAATAAAAA  
TTTTTTTAGAAGTTTATAGGCATCTTGAATAAAGTGAACAAAATTAAGAATTAGTATCCATGAGAAAAAT  
ATAGAACAATTTTCCATAATTTAGTTTTGAAAAATCTGGGATGGAAGATGTGTGTCAAGAGATGTTGGTGGCA  
(109) AGAACATTTTTTTTT<sup>ex1</sup>  
CAAGAACTTATAAAAATGCAACAAAACAACCAATTTAATACATTTTGGTCAAAT  
CAATAATGTATTTTA TTTTATGCTCCAAGGAGCATAAAAATTTGGGGACTGGGCAAGAGAACTGACACCCT  
GGTAAATTACCAAGAGATAAGTACACAGTACTATAGTAGAAAATAAGCATAGTGTATGATCTCTAAAAT  
TAGTGTGAGACAAAAGGAGAGATGACATTAGGCATGTGGGGATGAAGACTGAGTAGAGAAGAAACAATCTAA  
TCAGTCCAAGAAAACATCTCGATCAGTGGAAACAAATAGAAGAAATGCTAAAATGAAACAGAAGTCTTACT  
GAAATAAAAAGATATGCATAAGACAAAATTCATGAAAATCACCTAGTTTTCAGAGAGAAAAGATAAAAAT



AAAGTATGACCTTCTTCATATACATTGTTTGTATCATATGCACCTCAATAAAAAGTCTCCAACAGAAA  
TGAAACATTAATATTTTGTTCCTGCTCTAATCCAGAATCTAAGCGATATCTGGCAATAAAAAATAATA  
ATATATATTTTAAATAAATGAATCAACCACTTAATTTTTCTGTAAATATCTGTAACCTTCTTCTGTCT  
TTCCAAAAACACTCATAAGTACTGTGAATGAGATGAAAAAGAGTGAAGTAGGATATAGGCTGTTAGCAGA  
AAACATCTGAATGGCTGGCAGTGAACATTAACCTGAAATGTAAGATTAATGAGTAATAGTAAATTTTAA  
CCTTGCCCATATGATAAAATGTTTCAATTAATATTTTCTAGAAATACAGGGCTTTTTGTTTTGCCATGAGG  
TTTGACAGGATCTTGGTTCCCTGACCAGGGATCAAACCTGCACACCAGGGATCAAACCTGCACTCCCCTGG  
AAGCATGGAGTCTTGGACATTTGTATTATACACTATCTTTGGTTCCTTTTAAAGGGAAGTAATTTACTT  
(123) AAATAAGAAAATAGATTGACAAGTAATACGCTGTTTCCCTCATCTTCCCATTCACAG<sup>int1</sup> GAATCG<sup>ex2</sup>  
CGGATCCT

**CGAG** <sup>XhoI</sup>

**ATG**AAACTTGTCTTCCCTCGTCTGCTGTTCCCTCGGGGCCCTCGGTGAGTG--  
CAGGTGCCTGGGGGCGCGAGCCGCCTGATGGGCGTCTCTGCGCCCTGTCTGCTAGGCGCTTTGGTCCCTGTGTCCG  
GTTGGCTGGGCGCGGGTCTCTGCGCCCCGCGGTCCAGCGCCTACAGCCGGGAGGCGGCCCG--  
GACGCGGGGCCAGTCTCTTTCCACATGGGGAGGAACAGGAGCTGGGCTCCTCAAGCCGGATCGGGGCAC--  
GATCGGGGCACGCTAGCTCTGCTCAGAGCTTCTCAAAGGCCTCCAGGCCCTGTCCCTTT--  
GCCTAGCTCTGCTCAGAGCTTCTCAAAGGCCTCCAGGCCCTGTCCCTTT--  
GTGTCCCGCTAAGGATTTGGTCCCAATGTATTGTGACATGCGTTTTACCTGGGAG--  
GAAAGTGAGCTCAGAGAGGGTGAGCGACTAGCTCAAGGACCTAG--  
TCCAGATCCTAGCTCCTGCGAGGACTGTGAGACCCAGCAAGACCGAGCCTTTATGA--  
GACTTAGTTTTCTTCACTTAAAGAAACGGCCTAACCATGGGTCCACAGGGTTGTGAGGAGGA--  
GATGGGGCATTTCGCACACCTTCCGTGGCAGAGGGTTGTG--  
GAGGGGTGCGGTGCTCCTGATGGAACCTGTGTGACAGGGTTTGA--  
GAGGGAAATGTCAGCCAAACAGAAGGAAGGAGTAGAAGGAAGGAAACAATGTGAGTTCCA--  
TAACCAAAGTAATTTCTCGGGTGTCTCAGAGGGCACTCCCAGCGCTGCACATTAGTGAC--  
CTAAATGCGTGAGTGGGAGCTCCCTGCAGCACCGGGAGGGGAAGGTCCAGGCCCGCAG--  
CAGAAAGGGCTGTGATGGGCATCAGGACCTAGGCAGTGGGAGGGGCACAGTGAAA--  
GCCAGGTGTACACCTCCCAGCCAGTGCAGCCTCCACTTGTCTTACGGCATCTAC--  
CTAAGGCTGGGAGCTTCTGGATGGAAGAGGTGGCGGTGGATAGAGAGCAGCAGTGGGAGCCCAAACCCATCCTT--  
GAGCCCAAACCCATCCTTGTCCCTGCCCTTCTGGTCTCCTGCTCCAAATTCCTTCCCATGGGTGTT--  
GTCCCTGCCCTTCTGGTCTCCTGCTCCAAATTCCTTCCCATGGGTGTT--  
GGTCATCCTTCTTCTCTAAGACAGATTGGGACTGGCCAG--  
GACCCGACTGTTCTTCCCCTCAAGCTCCCTGGCGAGTGGCCTGTT--  
GCACAGGGTTAGGGCCACCTGGGAGGGGCGAGGAGGAAGGAAGCCTTGCCTTCCCTG--  
GAAGTGGTCATGGGCTGTGGTCCAGGATTTCTGGCTCAGAGTTGCACCACTGGGTTTTA--  
TATTCACTTGGATCTTTAGTTGTTTTGGCGCTACTGAGGTCTGAAGTTTGAATCCTGCAG--  
TCAATTGGGATGGTGGCTTGTACCCCAAAGTGCCATTGCAACCTTGTCTTCCCTGAG--  
GAAAGGGTGGCAGTTGCCCTGTGGAATTCCTGCCCTGCTCCCCGTGGGTGTCCAGGCTGACAGAAGTTGGGTGAG--  
GAATTCCTGCCCTGCTCCCCGTGGGTGTCCAGGCTGACAGAAGTTGGGTGAG--  
TGGGGCCAGCTGGATTAAGCCGTGTGAGCATTGGGTGGAGGAGTCTGTCTGCTTAGCCCTG--  
GAGCCATGGGCTGGGAGGCACTCATGAGGTTTCCCATCAGTCTGAGCAGTCTGCTT--  
GGGCCCTATCATGAGCTGTGTGGTAGGTGGGGAGAGTAACTCCTGTCTTGGCCCTGCCCTT--  
GGAGGCCAGCGCACTGCATGTCTGCCAGAAATGTGTGTTTTGGCCAG--  
TGTCACGCCAGGTCCAGTGGGCAGCATCTGAGTGCCTGACACTGAATACAAGTGTGGGGTT--  
GAAGATTTTGGAGGGGCCAGACCTAGACCTGCTTCAAGGGGTACATAGCTCCAGAGCTGG--  
GAGGTAAGAGCTTGTGGGTACACAGCTCCAGAGCTGGGAGGTAAGAGCGTGGAGACTTCAC--  
CTGGTGTTTGGGGGGCTGGGGACTGGGAATCCTGGAAGGGAGCTCAGCGGTCCCTTAGTCAC--  
TCTGGTTCAGCTCCTCTTAGGGGAAGAAATGAACTCTGCCACAGGTTCCCGTCATT--  
GCTCAGCCCCACCTCCGGCTT--  
GAGGCATGGTCTTCCATTTTACTCTCTCCCTTCAACCCAGAACCCACCCATTACCAA--  
GCTGATTTCTGATACCAGCTCCCTGCCCTTCTCTGTTCTCAG--  
TGCTGTCCCTCTCTCCACTCAGACTAGCCCTTCCCTGGTGCCTTCGTT--  
GGCCACAGCTTCTCTGCCCTTCCCAGGCTCAGTTCACTCTGCCCTGCCCTAGGGAGAG--  
TCTCCCGTGAATCAGCTTCACTGCATCCTGAATAAGACCTCCCTGGATCAGCATTGGA--  
GACTTCCAGGATCTGACCCAGACCTTTTCTAGCCCCATCTCCAACCTGTCTCTAACTTT--  
GCCAACCTAAATAGGCAGGCTAGCCAGTGGTAAGAGTAGGGGAGTTTAG--  
TGCTGACTGCTTAGGTTGGAGTCCATGATCCAACACTTACTTATTAGCTATGG--  
GAACTTCCACAAGCCACATAACTAGTTAAAGCCATAGCTCCCTCCCCTGGAGAATGGA--  
GAGGTTGGCAGAATTCACAATACAGAGGAGCTGTGGCAACTAATGGAGACAC--  
GTATGTCTCCATTAGCTGGTATTTGTTTGGTATTTGTTCTCTTTTAAACACATCCAC--  
CATTCTTAGCTTCCCTTTTTGGATTTTGGCTCTCCAGTGA--  
GAAGTGAATCTGGTCTGTCCGCTTACACATTCCTTGGTGTGACACACAGTGTGTTT--  
GTACAGCAGGCATCCAGTTAATGCTCACTGGGTACAAAATGGCTG--



CATCTGATTGGGTTAATTCTCAGTGTGGGATAGTTCTATAAAGGCTTCCAAGGCAAGATTA-  
TATTCCTGGGATTTCCCCGGGATGAGGGTGGATGAAGGGGGAGTATGG-  
CAGCTAGGTGTCCCCAAACCTCTGCAGACTCAGCCAGGGAGCTACAGGCCTCTT-  
GCCCACCAAGGGCCATGGGTGGCTCTCGCCATAAGGGGATGGCTCAGAAAACAGGAGACAG-  
CAGAGGCTGAACATTCTACCCCATAGCACATCCAAAGGG-  
CAGAGGGCTTTTACAACACTGTGTGTTATTTTTGTTTTTTGTTTTGTTTTTTGTTTTAG-  
TTTTTGGTAACAGCTTTACTGAGGTACATTTTCCATATCATAAAAAATCACCTATTTGCG-  
TACAATTCATGAGTTTCAGTAACCTTACCGAGTGTGCAACTATCACCATAAAATCTGTTTTA-  
GAACACTTTTTATCCCCCAGTAAAGGTCCCTCATGCCTGTTTTATAGTTAATCCTCATTTC-  
TACCCAGCATCAGACAACCACTAATCTATTTTTCTTGTCTCCATAAAATTTGCCTTTTTCTG-  
GACATTTTCATTCAAATGGAATCATAACAGCATGTGGTCTCTTGTGTCTGGCTTCCTTCACTGAG-  
CATAACTGAGGCTCGTTTCATGTTGTGGGGCATGCCAGTAGTTCTTTTCACTGCTGAGTAA-  
TATTCATTGAATGGATGTACATTCACCAGTTATTGGACATTTAGGTTGTTTTCCAGTTTTTC-  
TACTATTCTAAATAACACTGCTATGAATATTCATGCACAAGCATTATGTATGA-  
TAGGTTCTTATAATATTTCTTCTGGCTATATGCCTAGAAGTGCAATTGTTGGGTCC-  
TATTGGAACCTCTGTGCTTCACATTTTTGAAAGCTGCCAAC-  
CTGTTTTACAAAGTGGCTGGTCATTTTACATTTCTCAGCAATGTATGAGGGTTTCCAC-  
TTCTCCACATCCTCATCGATATGTGTCTATTGTCTGTTTTAGCTATTATAACCTGTTTCAG-  
TGGCTGTGAAATGATATTTTCGTTGCATTTTCAATTTGCATTTTGGACTAATGATATTGAG-  
CACTTTTCATGTGCTTATTGTCCATTCATATATCTTCTTTGG-  
TAAAATGTCTGTTCTTATCATTTACCCGTCATGTACTAAATCCTTTTTGATGTTATACTA-  
TCTAGCATTATGTTCTTAATTTTCAATTTTAGATTGTTCTGTGCTGTATGCAAAAA-  
TATGATCAATTTTGTATATTGATCTTGTATCCTGTGGCCTGGCTGTACTTGTTTATTAATTC-  
TAATAGTACTTTGTAGATTCTTCAGTATTTTCTACATAGAA-  
GATCATGTTTCTGAAAGTAAAGTCAGTTTTACTTCTTTCTTTCCAA-  
TATGGGTGTCTCATTCTTTCTTTGCCTTATTGCTGTGACTAGAATCTCTAGTACTGTTGAA-  
TAGAAGAGTTGAGTGTGGACACTCTCTCATCATTCTGATCTTAGGTGGAAAGCAGTCAG-  
TCTTTCACCATTTTAGTATGATGTTTCATTGCAGGTTTTTTGTTGGATGCCTTTTATCAGGCAAC-  
CAGGTGAGTAAATTCATGCATCTTCCCTCCCTAATTACATGGATTTGAGCAACAAAA-  
GCAGGCTCAAAAGAAGAACCAGTATTTGAGCAAAAAAGCAGGCTCAACAGGAGCACCAG-  
TCTTCTGTGCAGAGTGAATGGTGGTAGCTCAGGCACACCAACCAACTGATTTGTCCCCATT-  
GACACTGACTTACCATTTACCTCAGCTACCAAC-  
CGACTCAGGTATATTTTCCCCTGTTCTCTTGGCATTCCCTGGGAAGAGAT-  
TTATGCACAAAACAATCTAGAGAGACGTGGATTCTCAGCTGGGCTCTGCCTGCTGAG-  
TGGCGAGTCACTCAGCCTCCTTAGGAGCCAATTTCCACATCAGTAAAACAGGAG-  
CAATGACTCCTTTCCCTGCCTACCTTCCAGGTTCAAAGTGGGCAAAGCTGGTAGAAGAATTCCA-  
TAACTGATCTGGGGGATCACCATCATTTTTTAAGTGGTAG-  
GAAACATGTCAAAGTCATAGGAATGAAAATAATCTAGAGGGACTTTCTCCTTTAATTTATTGA-  
GAACCACAGACCTCTAGCCAATGCAGAGATCCTATTAGTCCAGCAAGATGCCTCCACTTGTG-  
GAGAATGGCTGGACATAGCCATGAAATGGAGAGGGGAAGGAGGGCAGCCGAGAGAGAGGGGAG-  
GAGTCTGGAAAACCTCCATCAGAGGGTGGCGTGGTCCAGCCCTCAGTCAGTGGTT-  
GAATCCTTACTCCTTGGCCCTCTCTCCCAGGACTGTGTCTGGCTGGCCGTAGGAGGAG-  
TGTTTCAGTGGTGGCGGTATCCCAACCCGAGGCCACAAAATGCTTCCAATGGCAAAGGAA-  
TATGAGAAAAGTGGCTGGCCCTCCTGTGAGTGCATAAAGAGAGACTCCCCATCCAGTG-  
TATCCAGGCCATTGGCGTGGTCAATGCCGGGTGTTGGTTGGGACCAAGCTGAATGGAAGGGA-  
GAGAGAAAATGGAAAAGATAGAACACGAGCTCTCCTTACTTCTCTGCTTACCTGTTGGG-  
CAACGAAGTGGGAGCCGTCTCTCTCACAGGGAAGTGTGCTATTTTTAGAG-  
CAGAAAGGAAGGAGCTTAAGTCAAGAGACCATGTGTGAGGAACCTGGAGCCTCCACATAAAC-  
TATAATAACAACACTGTTATTTCATTAATAACAACACTGTTCCAAAATGAAATGTAATCAGTT-  
GTATTTGATGAATACATAGGATCAGCAAAAAGCAAAGTTACTCAGA-  
GAGGGAAATCCTCCAAAAGAGTCATGACCTCTAAACCCTGTGAGAAAAGAAGCTT-  
GTCCTGGTCACCGTTGCCACATCACATGGCTGGGGCAGGGCCTGCCAGGGTGTGGGTGTTA-  
GAAAGACTTTTTGTCCAAGACACTTTCAGAGAGAGAGAAAAGGGTATCATGACTT-  
GTATATGATTTCTGATTCCTTTTTATTTTTTGGAGATGTAAGATCTACTGAAATGAT-  
TTTTACTCATTTCATTAACAAAATATATCTGTGTACCTGCCATGTGCCATAATCATGTG-  
TACTCAACTCCAGCAGAGTGAATAATTTGCATAAAAGTTCCCGAGGCAACTTCATAGGAT-  
TATCTTATAAATACAATGGAGTTATTAGAATAGCACTTAGGGAAAAATCTAG-  
TTAATCAATGTTTTAGGCTATTATTTTACAACACTATTACCTGCATACAAACAGTACCAG-  
TGGCTGGGCGCGGTGGCTCACGCCCCGTAATTTTCAGCACTTTGGAGGCCGAGGTGGGAG-  
GATCACCTGAGGTGAGTAGTTCAAAAACCAGGATGGCCAACATGGTGAACCCCTGCCTCTACTA-  
AAAATACAAAAATTAGCTGGGTGTGGTGGCACATGCCTGTATTCCCAGC-  
TACTTACAAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCCGGGAGGGGGAGGTTGCAGTGAGCCAA-  
GATCATGCTATTGCACTCCAGCCTGGGCGACAAGAGCGA-



GACTCCATCTCAAAAAACAAAAACAAAAACAAAAACCCAGCACCAGCATCTCTTGCTT-  
GTTTAAAATGCAGATTCTAGGCTCTATTCTAACCTACTCAATCTGAATATATGTGAAAGAA-  
GCCACAAAATCTGCCTTTTAAAATAAGATCCTGTCCAAGGCCATACCACGCTGAAC-  
GCGTCTGATCTCGTCTGATCTCGGAAAATAAGATCCCTGTTTGAATCAGTACTACAT-  
ACCATTCAATCAAATAAAGTTGAGATAGATTAAATGGTTAAAAATAAACTT-  
GTATTATTGAAAAACTAGGGGGCAGGTTAACTAGCAGAACTGTAGAGGAAA-  
TAGAAATCTCTTAAATGATGATCTAAATCACGAAACAAAACAGA-  
TATTCTAAAATACAGAAAATGTAATTCATAGCCCATAGAAAATATTTAAATAAAAAAATT-  
AGAAAGGACTGGAATGAATGAATATGCGCCAGCTCTGACACATGATTACTATTTACTC-  
TATAAAAGAATAACTCAAGGCCGGGCGTGGTGGCTCACATCTGTAATCCCAGCACCTTGG-  
GAGGTCAAGGCAGGTGGATCACGAGGTCAGGAGATCAAGACCATCCTGGCTAA-  
GATGGTGAAACCCCATCTCTACTAACATACAAAAAATAAAAAAATTAGCCAGGCATGGTGG-  
CACACGCCTGTAGTCCCAGCTACTCAGGAGCTGAGGCAAGAGAATCGCTTTAACCCGG-  
GAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATGGTACCCTGCAC-  
TCCAGCCTGGGTGACTCCGCTCGAAAAATAAAATAAAATAAAAGAATAACCCAAATT-  
GGAAAAATGTAGAATCATAGAAGAAAAATGATATGAACAGAGTTACCAGTAA-  
GAGGGAATTCATAATTAATAAAAAATACTTGTGAGATGTTCCCTTACTAATCAGAC-  
CTGAGCGATTTGTTAGTACTCACATTTTCTATAGTAATAACAGCTAATAGAATGA-  
TAGCCTGCCCTGCTGGTGATTCAAGAGTGAAGCTGGTCCCTCAC-  
GGTCAGCGCCATTCTGAATTGGTATTATAAGTCTTCTGGAAGCAGAATGGCAACGG-  
CAGCCCGGTTCACAGGGGAAACGTGCTCCTCATCTGGGGGATTCCACCCTCAGCTGCC-  
TACCCAAGGACACAAGTGGTCACAAGGAAAAACACTGAGGACAAAAGA-  
TATTCATGAAAATACAGTCTTACAGGAAACAGTTAGAAAATAAACTTAAATGCTAAACATT-  
GGGGGAAATTATTCAATACACGATAGAACACCCACATTATGAGAAAACATTATGCTGTC-  
TACAAAATCAGTAAAGGCTCTGCAGAAGTTAGAAAATGTATCCAGTTTTAGAGGAATAA-  
GCAGTCCACAAAATATGATGTATCCCAGGGGTCCCCACCACCTGGCCACGGACTGGTAC-  
CGGTTGATGGCCTGTTAGGAACTAGACCTCAGACCAGGAGGTGAGCAGAGGGGCCAGTGAG-  
CATGACTGCCTGAGCTCCACCTCCTGTGAGATCAGCGCGGCATTAGATTCTCATAGGAG-  
TGTGAACCCTAGTGTGAACTGTGCATGCGAGGGATCTAGGTTGCACTCCCTATGA-  
GAATCCAATGCCTGATGATCAGAGGTGGAACGGTTTCATCCAAAAC-  
CATTCCCATCTGTCTGTGGAAAAATTACATTCCCTGAAACTGGTCCCTGGTGG-  
CAAAAAAGTTGGGGACCATAAACTATCCACATTGCAAACCAAAGAAA-  
TATGTAATCATGTGGGAAGCAATGTGCTGAAGCGGAG-  
GAACATGGTTTTCTTATGAAAATTTTAGGATAGCTTAATAACTATATTTTCTATCCAA-  
TAAAACAGAACTTAAAAGAAATGAATATAGAGCAAAAAATAGAAAAGTATCTAGAACAAAC-  
GACTTCAAATATAGATGACTGTGAGGGGTGTGATCGGGAGAGTGACACAGGCAGGCAGAGGA-  
GAAAGAGGGCAGGCGCCAGTCTCAGGACTTAGAGGGCTGGTGCTCAC-  
TGTCCCAAACAGGGGTCTTGGCTCTCACCATCTCTCATAGGAAGTGAGGGGACAG-  
GATGGAAAGCGGACCCCTTTGACGACCCTTCCAGCCATGGAGACTTTTT-  
GAGGTCTGAAGTCCCCTTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG-  
TCTGGCCTCTTTACTTTTTCAGGAAAACAGGGCCGATGCTGTGACCCTTGATGGTGGTTTCATA-  
TACGAGGCAGGCCTGGCCCCCTACAACTGCGACCTGTAGCGGCGGAAGTCTACGGGAC-  
CGAAAGACGTGAGTTCTGCCTGGGGACCCAGAGGCCAC-  
GGTGGCCTCAGCCTGTGCCCTGAGCTGTGTGGATTAAGACTGGGGGAACATGTGGAGGTG-  
GAGTCTGGGTACATCACACATGTAGGGAATGGAG-  
TCGCTGGGCTCTGGGCCAGATGAAGGCCGTTCCCTCCTGACGCTGACCCACGAGAGGAG-  
GACACACGTGAGCTGTGAGGAACTGCAGCACAGCATTCCCCCTTCCCACCGGA-  
GACTTTTCAGGATGGGTTGTTTTTGTCCCTCTTGTCCAGGCTAA-  
GAACTTTCAATTCTGTCTGCCCTTTGCGAGGCCACGAACTCAC-  
TATTATGCCGTGGCTGTGGTGAAGAAGGGCGGCAGCTTTCAGCTGAACGAACTG-  
CAAGGTCTGAAGTCTGCCACACAGGCCTTTCGAGGACCGCTG-  
GATGGAATGTCCCTATAGGGACACTTCGTCCATTCTTGAATTGGACGGGTCCAC-  
CTGAGCCATTGAGGCAGGTAAGATGGCTGGGGGATAGTGAGTGGCTCAGGCAGGGGGCTC-  
TATTCAGTTGTAAGCACAGGCCACACAGATCATGCAGGTGAAAGTGTGG-  
GATGAATCAAGGTGGGGGTGAGGCTGGCCAGCTTGTAAACATCCTGCTGGCAG-  
GATCCGTTACCCTAGCAGCCCTTGGGAGGCACAGCTGAGTCTGCTCTCGGCAGAGGTG-  
CATGTCTCGAGCTCCCAGCCCCATGACAGAGTCTCTCCTGCAGGGGTGGAGGAAGGGCCCTT-  
GCCACGGGAGACCTCAGGATGGGAGGTGTAACCTGCTGACCAGGGCTGGCTCACACTCTGTGGTCCAC-  
TCTGTGGTCCACTTCTCTGTGTTTAAACAGCTGTGGCCAGGTTCTTCTCAGCCAGCTGTGTTCCCGGTGCAGA-  
TTCTCTGTGTTTAAACAGCTGTGGCCAGGTTCTTCTCAGCCAGCTGTGTTCCCGGTGCAGA-  
TAAAGGACAGTTCCCAACCTGTGTGCGCTGTGTGCGGGGACAGGG-  
GAAAACAAATGTGCCTTCTCCTCCCAGGAACCGTACTTTCAGC-  
TACTCTGGTGCCTTCAAGTGAGTGACCCTGTCCCTTCTCGTCAGTGGCCAAGTGTCCCTT-





GGCCTCAGGCCGGGAGGCCTTTTCTCTGGCCCCACATAGAGCCCAGCCTGCTCTTGGGGACGA-  
GAGGAGGTCTGTTCTCTACTGCTGTGTGTCCAAAGAGAGTGCAGGCCTGCCAG-  
TGTGTGTTCCCCTCCAGCCTTCCGGGCCCAACTGTGCCCCAACTTCTCACCAGCCCCACGGG-  
CAGTCACTGTGGCTGTGGGCCCTCCTGTTACCTCAGAGAGCCCTGAATCCAACCTT-  
GGCTGCCCTGTTGTCTGGGTTCCTCATACTAATTTCTGCCGCCTGCCTAACCACAGCAG-  
GACTGAAGGCATCTTGTGCATGAGATGTCCAGTCCCTGGCTCCTGGTTGGGCAGGACCGCTG-  
CAGTGTCCAGGCTGATGTCTTCTGCCACCTGGGCCTCTCCCCGTGGCTGAAGGACAGTGAG-  
CAATGCCTGATTCGCCCCCATCTCTCTGCCCCACGCG-  
GAGGCTGAGCTCCCCCTTTTCCCATCTGTCTGCTGGCACTAGCGTATTTTT-  
GCAGAGGGGAGCCTCCACACTTCCCCACTGGCCAGGGCACACCTGCACACTCAGTCCCTGAG-  
GAAAACAGCCACATGAACAGTGTGCTAAGGCTTTACCCTCTTGGG-  
TAGAGGCTTCAAACCTCTCCTTTATATAGAAAAAAGTTTTGTCTCTTAGCCCTCAA-  
GCAGAAGATGGGGGCCTCTGGCTAGCACCTGAGTCATTCTTCAGTATCTACCTG-  
GAGGGGGCCCTACCTTCCCAGCTGGGATGCCCCAAAGCTTCAGAGCCCTGCCCTGCAGGGAG-  
TAGAAACCCATAGATGCTGAGTGCCAGGGCTACTGTTCCACAGGGAGGGGCTGGG-  
GAGGGCTGCCTGTGCTTACCCCTGATGGTTTTCTCTTTTACAGGTGTCTGAGAGACGGGGCTG-  
GAGACGTGGCTTTTATCAGAGAGAGCACAGTGTGGTAAGAGCAGGGTAATGAGCCGTGGG-  
TACTGACCCCTTTTATCTTACTTGATCATGACTCTGACCTTTGAGCTAATTAGAT-  
TCCTAAGTTCATGGCAGACCATTTTCAAGATTCCTACAGGGCACAGCTCTGAT-  
TTTATGATCTTTCATATTTTAAATGATCAGTTTTCTTCAAACCTCCTGTGCC-  
TACTGCCTTTCTTCCCCTCATAGACCCCATGCCTAGGTGCTTGGCAATGCGTCCCTCCAG-  
TCCTCCAAGACACATGTGCTCATGCAGAACAGATTGTGCTGGTTT-  
GTGTTTTCCGGTTTTCTGGGTTTCATAGAGTTTTAGTGAGCATTAGAAAATCCTGCTACTT-  
GGGTTTTCTGCTCAGCATTTTGTTTTAGAGGTTTATCGGTATTGTTGTATA-  
CATGTCTAGCTCAGGGGTCCTAACAGTTGAGGAGTGTCCGTGGAATACATCCAC-  
CTTTTACTTCTCTGTACCATAGTGATGGACAGAGGTTGTGCTCTCTTTTCCCTCTAC-  
CACATGCAGCCACACGACTGATACCTTACCTGTGTTCCCTACTTACGTGCTG-  
GACAGCGTCCCTCCTGGACTTATAATAAAGCAGTTGATGAGTATGTAGAGGCTAAACACACTG-  
CACCCAGGACTAGTGGACATAAGCTCACTACATTTTCATGCAAGACCAATAGAGACAGGGC-  
TACTATATCCACCCAGGGCCACTAGAGAAAAGTGACAGACACCCACATTCACTCAGGAC-  
CATCAGAGACACACCCACATCCACCCAGGACCACCAGAGAAAAGAGA-  
CAACACCCACATTCACCTAGGACCATCAGAGACAGACCCCGCATTCATCAGAGGCCAC-  
CAGAAACAGACCTCCACATGCACCCAGGGCCACCAGAGACAGACCCACATGCACCCAG-  
GATCACCAGCTGCTGTCTGGAATGACACTCTGCAAGTGTCTAATTTCCCACAACCTCAG-  
TTAGAAGTATTTTTGACTTTCATACTTTTTGTCCGAATGATGGTTGTAATGCAATAGA-  
TAGTTCGTTTTATTTTTAAATTTTCAATTTCTCTGACAGCTGGTGAGTTT-  
GATCATTTCAACATATTTGCTAGCCGTTTGGGCTTCCCTTTCTTATTTTTGTGACATTTGAC-  
TACTTTTTAAATTTAGTTTTACACCTTGTCTGTCATGATTTTTGAT-  
TCAAGGACAGAAGTTCCTTCTATCTAGGTATCAAACCTATGCTGATTTTTAACTTTAG-  
TAAAACCTCTTCTCAGTCAAAAATCTGACAACGGTAGTCTCTGTTGATCAAAAATCCTTGA-  
TATTGATAAGGTCAAATCCACAAGCCTCACCTTGTGGTTTGTAGTTTTGAGATATTTCAA-  
GATGCCCTTCTTACACCCCAAATCATAATATTTCTAAAATAAGATTTGAA-  
GATCCCCTTCTCATCTATTTATATGTGCTCTACCTAGAAAAGTCAGATATAGATTT-  
GGCTTTAGCATTTTATCCCCTTTACAGTGAGGCAATTTACCTTACAA-  
TAAAAAAAGTATATTTTTTCTGCCATATGTGAAGCCAATTTACACCAAGTTTGTATA-  
TATCCAAGTGGACCAGTTTTCTGAGCTATTTTTATTTTCAATGGTGATTTT-  
GCATTTTTTCTGCTTTTGTACTGTGGCTTACCAATGGGTCTTACTATCTGGTGGAGAGAAA-  
GAGAGAGAGCCAGTGAGAGGAAGAGAGAGAGAATGAGAGAGAGCTCCCTCTCCCCTCTCACTT-  
TATTATTCCTTTTCAAATATACTCAGCTAAAACCTTCAGAATTAATTTGTTGAATTTCTG-  
GAAAAAATCATACTTTAATTTTGATTGCAATTTGACTGAATTTAAATTT-  
GTTCCATGAAAAATCAGCATATTTATAACATTAAGTTGTCCAG-  
TCCATGGTGATGCTAAATCTCCCCATTTGATCACACCTCTTTTGTAGTTTCTTTGATA-  
GAACTAAAATTTTTCTTTGTGGGTCTGATGTGTCTTTGTGGGAGGCTAATTTATAGC-  
TACTTAATGGTTTTAGTTGCTATTGTAACATCTTATAGTCCATATTGGTTTTCTATTT-  
GGTTATTGTTAATGAGGATAACATCTGATTTTTGTAGGTTGCTCTTATAACTT-  
GTTACTCCTCTGAGTAGTTTTATTAGTTTTCTGTTGGTTTCATTGGTTTTTTGTAGATGACGA-  
TATCATCTTTTTAAATAAGAGTGTGTCTTTTTCTTCCAGTGTTTA-  
TATCTCACATTTCTTTGTAAATTTGTGTGATCTGGATACTAGAATTTGTGCTGGCATT-  
GTAACAGTGGGCATCTTGCCTTGTTCCTGATTTTGCCTGAAATGTC-  
TACATTTTCTTCTTTAGTAAGGTTTTTGTCTGTAGATTAATGGCATTATCAAGCCAATAACT-  
TATGGCCAGGCGTGGTGTCTCACCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGACTGAGGCGGGTG-  
GATCATATGAGGTGAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAACCCCATCTC-  
TATTAATAATACAAAATTAGCTGGGCCTGGTGGCGTGGCTTGTGGTCCCAGCTACTTGG-



GAGGCTGAGGCAAGAGAATCTCTTGACTCCAGGAGATGGAGGATGCAGTGAGCTGAGATCG-  
CACCCTGCATTCCAGGCTGGGCAACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAACAAACAAAAAACTT-  
TACCGATTCTATCTATTACTATTTTTCTGAGGCTGAAAAAAAACCACACACAAATAGATGTT-  
GAACACATAAAACAATCGTTCTGCATCTATTAAGATGAAGAC-  
GATCTCATGGTTTTCTGCCATTAATGCAGATTACTTTAGTTTTTTTT-  
GATGTTTCCAGCCATTCTTTTGTAAATGGAATACACTGGTAAAC-  
CTTCATTCCAATCTATTAGCTTTTTAAATACTCTGTGAGATTGAGTTAGTTAGTAC-  
GTTATTTACAAATTTTGCATTTATGTTTCGTAAGTAAAAATAAACTTTTTAATTCTTCCCTCC-  
TATACTTTTTCTGATTTTGACATCAAGGTTGTAATAATCTCATAAAATGACTCGGGCAAGAT-  
TTTTTTCACTTTACACATTCTGAAGCAACTTATATATGATATTCACATTT-  
GCCTGAACTCATTCAAAAACCATCTTCCCCTCTTTTGATATACTCAGTGT-  
GGAAAGTGTCTCACCTTCCCTGCCTTATTCCTGCCTTGTAAACATTTTT-  
GTCATTTTTATTCTTCCCAGAGATGTGAGTAAGGGAGCAACCCTTGGTGGCCCCCTGAGCTT-  
GTCTCTGCAAAGTGACTTTTCCAGGCAGAGATGCCCGCAGAAACAGACGGGTCTGGTTT-  
GGCCTCTCTGGCCTGCCAGGCAGCAGCTGCACGGGAACCCAGGGTGGCCTAAGTGATTTAG-  
GATGAGGATCACACCTCGGCTGCCCCCTGAGGCTTTTGGGGCACTACCTTTACCTTTCTGAG-  
TGTTCTGGAGCAAACCCCTGCCTTTCTGACCCTCAGTTTTGTCAGCTATCTCCCCAA-  
GCTCAAATTTCTATAGGGAGAAGGGAACTATAGCTCGAGGTTACTGCTGGAG-  
TCGGCTTATCTAGACTCCCTCCCACCTCACCTTCCCTGCAGAGGACCTGTCAGAC-  
GAGGCTGAAAGGGACGAGTATGAGTACTCTGCCAGACAACACTCGGAAGCCAGTG-  
GACAAGTTCAAAGACTGCCATCTGGCCGGGTCCCTTCTCATGCCGTTGTGGCAC-  
GAAGTGTGAATGGCAAGGAGGATGCCATCTG-  
GAATCTTCTCCGCCAGGCACAGGTATCTTACCCACGGTCTTCCCCTGCTTGGG-  
TATGGGGGGCAGGGAGCAAGGTTTCTTACTTCCCTGACTTCTGCCACTCCAGAAGTCCCTG-  
TAGCTTTGCTGCAGGATAGCACACTAATGCATTTGGGCTGCTTGCCCAGGCTGTACTGTG-  
GACAGCAGAAGCAATGAAACTCTTCTGTACACGGGCTGACAGCGTCTTATGATGGGAG-  
CAGAAGCAGGGGGTGGTCGATGCAATCTTCTCAGGGCCCTAAGGTGCTTGGACCTCAG-  
CAACTCTTCAAAGAATGAGCCATAGCTGAGCTTGGGTCTCCGAGATGGCACAAGTCCCTCTG-  
CAGGAGGGTCTCAACCGAGGCTCCTGCTCTCAGTTAGAATGATCCCAAAGCTCCAGA-  
TACTCTTTTTTAACATCATTTTTTTGTTCCTCCCTATTTACCATTGACACCATAATTC-  
TATTTTTCTTAATTAGGAAAAGTTTGGAAAGGACAAGTCACCGAAATTCAGCTCTTT-  
GGTCCCCTAGTGGGCGAAGAGATCTGCTGTTCAAGGACTCTGCCATT-  
GGGTTTTCGAGGGTGCCCCGAGGATAGATTCTGGGCTGTACCTTGGCTCCGGCTACTTCAC-  
TGCCATCCAGAACTTGAGGAAAAGTGAGTGAGGCCAG-  
GAGGGTCTGAGGTCCGCTGGTGTGGTCTTCTACTTCCCAGCAGGTGGCCCTACTTT-  
GTGGCGGTCACTCCTTTTTCCAGACACTGTGGGGTCACTCGTGGAGGTTT-  
GATGCAGGTGTGAGTGTCTTCTGTGGATTAGGTCAGGTGTCTCTAAAAGAA-  
TAGTCTGGCCACCTGATCAGTGCACGTGAGGCTCCCCAGGCCTGGCAGAAAAATCAGTTT-  
GCCTCCTATTAAGTGAGAAACATGAACATGAACAAAAGATAGCCAGGACCCCTCCTG-  
GATGAATCCGGGGGCTGGATTTACCCACACTTCCAGGCCAGACCTTGAACCTAGTTGGG-  
GACACCATGGTGGGGGAACCTCAGCTATGGCTCCTTCTCTACTGGGGGGCTGGGGGTGGGAG-  
TCTGGGGGAACCCAGAGGCTGCACCGTAGTTATTGGTGGTATTGCAGGCGTTAGGG-  
GAAGTCAGGGTTGGGCTCAAGGTCCCCTAGGCCATCTCTGGGACTGTCAC-  
TGGTCTCTGGGTGATGGAGCGTTTATCCTCAGAGACAGAGACAA-  
TAGGGCCTCCTGACTCTAAAGATTAATGGATAGATTAGAAGCCAG-  
GAACTTCTCAAAGGAACAGAAGTGGGAAACACAGGGAGCTCTGTGGACCTGAA-  
GAAGGGGCTTGGAGCTGAGAAGTGGAGGAGGAGAGGG-  
TATGGGTCCACATGTCCACACATGTACTGTAGCTCCTGTTCCAGGGAGAGTCTGGGCAG-  
GACCCTGGCTCTGGGGAGGTTGGACAACCTGGCAAAGCTCAGGTTGCCAGCCAC-  
CTGCGGTCTTCCCTCTGGCAGGTGAGGAG-  
GAAGTGGCTGCCCGGGCTGCGCGGGTGTGTTGGTGTGCGGTGGGCGAGCAGGAGCTGCG-  
CAAGTGTAAACAGTGGAGTGGCTTGAGCGAAGGCAGCGTGACCTGCTCCTCGGCTCCAC-  
CACAGAGGACTGCATCGCCCTGGTGTGG-  
TAGGGAGCTCCATCACAGGGGGCGGGCGGTGGGCCCGGTGGAAGACCTAGGGCCTGGG-  
CATCTGCTTAAAGTGAAGTCAACAGTCAAAGAGGCCAC-  
GGGGGCTGGGTGAGGCGAGGATGCCTGGAGAGTGTGCTCAGGGCCAGAAAGCATTTTTAG-  
TTTTCAAAAAGCAGTTTACTGTGGTTTCCCCTCCTCTGGTTATAAGAACAACCTCAGGATTAT-  
TATAAGGAATTTGAAAATATGAAAAGTATTATGTTAAAACAAAACAACAACAAACCCCAACCAC-  
TATGAAAAGGTATTATGTTAAAACAAAACAACAACAACCCCAACCAC-  
CTGTGATCTCACACAGAGGGACAGACATGGTTAAAGTCTGGCTAATTCTCCATTCAG-  
TATTTCTCTGCACATCTGCAGATATGCATGCAACAATAATGAAGTGTGTCAGTATGTCGTTTT-  
TAAGCCCTTTTCACTAAACAGCGTATAATGGGCATTTCTCCACATGAATATTTACTCTT-  
GGAAAGCATTAAATTTTTTTTTTTTAAAGACAGATTCTTGATCTGTCACCCAGGCTGGAGTG-



CAGTGGTGGACACATCTCACTGCAGCCTGGAACCTCTT-  
GGGCTCAAGTGATCCTCCCATCTCAGCTTCCCAAGTAGCTGGGGCTACAGGCATACGCCAC-  
CACACCTGCATAATTATTATTATTATTATTGTAGCGACAGGGTCTCGCTTTGTT-  
GCCCAGGCTCGTCTCGAACTCCTGGGCTCAA-  
GCAATCTTCCTGCTTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACGGGTGTGAGCCACAGCACTCG-  
GACGAAAACATTTTTTAAACATGCTTCCAGGATATCTTTTATGTGAATATGGCTCAGTTTAG-  
TCATGCCCCATTCTCTTTGTCCCTTACTTTGCTATTATCAATAACCCTGTGGTGAG-  
CATTCTTGAGTAGAAATCTTTGTCCACTTCTCTATTTTTAATATAGTTGTAATAA-  
TATTACTGGGTCAAAGAGGAAGTTTCATACTACTGATGAGTCCATGATCCTGTGTT-  
GTAGCCTGGACTTGTTTCATTCTGGTGGTGGGCCAATATGACGACTTCAGCTTATGTGTT-  
GGACAACCTCTGTGTAGCGCTTGGAGTGGAGTGCTAATGAG-  
TTCAGATTAGATGAGGCCAGCTGTCCCATCTGTGTCTCAGTCAGTGAGACTGCTCCAG-  
GAAGGTGTCCCCAAAGTGCCAGGACACAGAAAAGTTTTGCTCAGAGGACAGAGGATTAGTG-  
CAACCTGTGCCTGGTCTTTCCAGTTGAATTGACAGCCCAGAAAAGTAGGCAGGGCTGGGAGA-  
GAATTAGTGGTGCACACGGTGTTCCTCTGGCTGCTCAGTTTGAA-  
TAGTCCATCTCTTTCTGCTGTTTTCACTGGTCACCTGACAGAAAACCATTCTCTCAGAGAGC-  
TATATAGACAGGCAGGACGGGATGCAGCCTCACTGTGGTGTGGAGATCTGCTCTGTCTTT-  
GCAGAAAGGAGAAGCTGATGCCATGAGTTTGGATGGAGGATATGTGTACACTG-  
CAGGCAAATGTGGTTTTGGTGCCTGTCTGGCAGAGAACTACAGTAAGTGGAGTTAG-  
CATCCTCTGGTATATTCCCTCTGGGTTCATGGGAGTGGGGCTATGAG-  
TAATCCCATTCCGTGAATGCAGGTGAAACATTATGATGAACAGATACATTCAAAGGGGA-  
GAATCAGGGAAAGAAGAAATGAAAGGGCCGTGTACCACAAAGCCTATTGTGTTGA-  
GAATTAACAAGGGACAGGTTGGTTTTATCTTCTTAATTTCCAGAAGATCTCAG-  
TGAATTATAACATACAAACAGAAAAGTGCACATAAATGTACAACCTCATGGCAC TTCACACAC-  
TGTACAGTCCATGCTCTCGGGCCAGAACAAACACTGCAAGTTTCAGAA-  
GCCCCCTATGTCTCTGTCCCCCGCCCCCTTACTCCTGCAAGGGAA-  
GCCTCTCTCCTGGCTTCTAAGGTGCGAGATCTAAGTTTGCCATATGTTTTAAACTTCATGTTAAAGGAATTACACAG-  
TATGTTTTAAACTTCATGTTAAAGGAATTACACAG-  
CATGTGTTTTTTTTATGTCTGGTTTTCTTGTCTCATCGTTATGCTTTTTCATCCACCTAAGTGTG-  
TAGTTGTAGACTGTTTCAGTCTCGTCTGTGTGAGTCTACTGTGATTATTCATCATTGAG-  
TGTGGATGGGCATTTGAGTAGTTTCCAGTTGGTGGCTGTGGTGAA-  
TAATGCAGCTGTGAATCTCTGTGCCATGTCTTTGTTGAACATATAGACGCATTTCTCCTG-  
CATGGAACTGCTGGGACGGTCTCTTTGGATTGATCTGCATCATTGAGATTTAAGAGTTT-  
GTGGCTTCTCACTACATCTGAATGGATAATGATGTCTGGCTT-  
GTCTTTATTCTTTTCAGAATCCCAACAAAGCAGTGACCTGATCCTAACTGTGTGGATAGAC-  
CTGTGGAAGGTGAGTTGGCATTAGCCACTTTCAGGTCAGGATAAGTTCTTGTGCTGGAA-  
GAGGAAGTGGCAGGAAGTGTAAAAAAAACAGAAAAGAAATGACAGCCCTAGAAGC-  
TATAGGGCTTCTAGGAGCAATAATTTTTAAGGGTGCATAAATTCACAGAGGAATAGTTCTAAT-  
TAATGTTTATATTGACCTTCACACTTGGCAAAGAACATCCATATAGTCCCTCATTTT-  
GTCATGGTCATGGAATGGGGGTGCTACTTCCCCACCTCATGGGGATGAGGAAACAGTGG-  
CACCGAGAGTCCCCAAGTGCCAGGATCTCACTCACAGCCATAGGTAATACTGTGG-  
TAGATCCTGGTCTTGACCCCGGTCTCGTGACCTGGGACTCGTGTCCAGTGCTCTGTGCAC-  
CACTCCTCCTGCCACCAGAGCTGGTGTCTGCTCAGTTTCAGAAAAGACTTGCCCTT-  
GGTGGGTGTCTGTGATGCATTCTCTCAGGAGGACAACGGCAACCATGTTGAGTTCAAC-  
CAGTGCAGGGTGGGTTTCAGACTCAGCTCAGGGCAGTCCCTGGGGACATGTGCCCTG-  
TACCACACAGCCGTTAGCTGGCTGGATGTTGGTGTCTTGCTGATGCACACTGTGGTT-  
GGTGAATTTATGCACTGTTGGGGTCTCTCTGTTGTTTATAGTGTGTTGTTGCTGTAGAA-  
GCTTACACTGAGAGATGCATTGCTGGTTTTGTAACCTCAGGGACATGTTGTTGGCTGGTTGAAGA-  
CAGTCCCCTGTAATCACTAAAATAATCAGCTTTTCTTACTGTTTTATTTTCATCAATCTCACCT-  
TAACATAAGGCAGCAGCTTATGCTTTCTCGGTCTACCTAAAAAGGCCAGTTCTTT-  
GAGGGAATCATTGCCTGGTGTGCTTCTTGGCCTGTTTTGGCCTGGGCTGTAGA-  
CAGCTCCACTGGAATCCATGTGCCAGGCCCTCTGGAGGTTAAGACTT-  
GTTTTTCTGTCTGTTATGCCAGGATATCTTGTCTGTGGCGGTGGTTAGGAGATCAGACAC-  
TAGCCTTACCTGGAACCTCTGTGAAAGGCAAGAAGTCTGCCACACCGCCGTGGACAGGACTG-  
CAGGCTGGAATATCCCCATGGGCCTGCTCTTCAACCAGACGGGCTCCTGCAAATTTGG-  
TAAGGAGTTCCAAAGGTGCGGTGGGTGGGCCACCTGGAGGGTAGGCATATTGTGCTGTG-  
GAACCTTAGGGAAGGGAGGGGAGGGGATTTGCAGGCTGATAGTGGCTGCAGGCCCTTCCAG-  
CATAAGGAAATTTCTCCTGTGGCTGCCCCCTGGAGCGTGGGTGCACTGGGGGTTTTCCCTG-  
CACAGCACTTCCCATTGCCCCATTCACCCCACCCCAAGATTAAGATTGGAATATCTGCC-  
TATTTCTGCTGCACCCATAAGAATAAATGCAAGTTCCAAGATGTGCAAATGCTTTTTTACCTCTT-  
GGAGCTCCAGACCTAAATTCCTCTTAAACTCTGGCTTCCCAGCTTGGGGAAA-  
GATGTCTGCCTGCCTCATGAAAGGTGACTCCTGTTACTAAGCAAACTGACGCTTACTC-  
TACACTGCAACGGAGCCTGAATAAGACCTCAAGAGCCTGGCTCCACCTGCTTCTGCAG-



TTTTCTCTCCCCACCACACCCACACTCATCCTAGTCAG-  
CATCAGCCACACCCTGCCTGTGTGGGCCCCGTGGCATGGTGTGTAG-  
CACATCCTCAATGTGACTCCCTTCTTGTATGGGCGTCTCCTAGGGCAGGGGCTCCACTG-  
CATGGGTTTTTGTATCCTGGCCGGGGCAGGCAGCTTTCACGTGGCTCTGCTCCTCAC-  
CAGCTCCATGGCAGCCTCTGAGCTGTAGGGAAACTGCCAGGATGGAATGG-  
GAACTCCCAGCTTTTCTGAGGTTGACACATAGTGTGGCTCTTCCAGCAGCAGTGGGAG-  
TCTGATAATGGGTGACGTTTGGCTCAGTGGGGCAGAGCTTCTTGTACCTTT-  
GTTTATTCTTTCTTGGGTAAATCACACAATGAACGAATTCAGATCAGGTTTACGCTG-  
CAAGGAACAGAAAACCTCTGAAATAGTAGAGGCTTAAACAAGA-  
CAGAAGTTAATTTCTGTGTCTATGTAGTCCAGAGGTGGTTGCCTAGGGCTGGTATGAAGACAA-  
TATGGGGTCTGGAACCTGGGCTTTAATCATTGGCTACTCTGCCATTT-  
GTGTGGCTTTCATGCTCAAGGTCACCTCATGGCCACATTGCATCTCTAAGTCCAG-  
TCCCTGCTTCTGCATTCTATGTGCAGGATGAAGAAAAGAGAAGGAGAAGAAAGGG-  
CAAAGGCATGTACCAATTGTCTTTCAAGGATGTTTCTGAGAAGCTGGCGCCCAACAC-  
TCCTGCTGATATTTCACTGGCCTATAGCTACCCATATGGCCATATGAGCCCCAGGGAGTCTGA-  
TAAGTCTAGTCTTTATACCAAAGGGCCAAGCACCAGATACAAAGCAGGGTTTCCATTACTGA-  
TAAAAACAAAATCAGATCCTGGACTAGGCAACTCACAGGCTCTGCTGCACACAGCCATCAC-  
GGTCATGAGCTGAGTCCCCAGCTCAAGGCTGTGATGACGG-  
GACCCTCCAGGCAGCCACAGCTCTCATCCCCAGCCTTAGTGGGTGTCCATCTGTGCC-  
TACAGTCTGAATGAAGCTTTTCTGGTGGGTCTATGTTGGTGACAACATGTTGCTTT-  
GTGATGGTGAGTGTGTTCTATCTAGATTGCTGTCTGGGAAGTCTAATGAACTGAAAC-  
CACCCTGCATCGGCTGTTAGGTAAAGGTTGCTTGTGTGGACTCAGGTTTGAA-  
GAGCTGACTCCCCGTGTTCTTCTCTCCAGATGAATATTTTCAAGTCAA-  
GCTGTGCCCTGGGTCTGACCCGAGATCTAATCTCTGTGCTCTGTGTATTGGCGACGAG-  
CAGGGTGAGAATAAGTGCCTGCCAACAGCAACGAGAGATACTACGGCTACAC-  
TGGGGCTTTCGGTGAGTCTGTGACTGAGCTCCATCAGGATGGGGACTTACCTCATCCCTCAG-  
CATGTCAGCATTGCAGTTCTAAGGAGCCAGATGTGACCTGTACAGCAGAG-  
TGGGGGTCTCCTGTGGGTGAGCTCATGGGTGGCCCAGTGGGGCTGTCCCCAC-  
CACACCACCCGCCCCAGAGAGTGGAGGCTGGCACCAGGGCTGTCTGACCTCAGCTCCGCAG-  
TGCTTCTCCCTGTGGCTTTGAGCCAAGATCAACAGCAGTAGGCCTCAA-  
TAGCCTCGTCCCTGAAAATCAAATGGGTAGAGTGTGGTATCCTAAGTGCTTCC-  
TACAATTCATTTATGGGGAAGAATTCTCTTTCCATCGCCGCCCTTTTCTTCTCAC-  
CTAGGTGATGACTTATGGCTTAGGTTTCCCTTTTCTCTGACTTTGGCCTTAGAAAATGGCAA-  
GAGATGGCAGAATTGCAGTGTATTCTCCAGTAACGAAGTGAATAATAA-  
GCCAAAAACAAGTTTTCAGAATTCATAAGTTATAACCACTTAGTGACTTGTAAC-  
CACCCCCACGTTTTACAGCACCATTTCATCCGGGTGTTGCTTCTCAGGGGCACTATTTAC-  
CAGTGTGAAGGGTGCAGAGAGGATCTTCCCTGTTCCCTTTTCTCCATTTGCCAAGAG-  
TACATTTACGACCAGATGGCGTCTATGTGTCTGAGGGTGTCTGAACTTTTTAA-  
TATAAATTCACAGCCTTGTTCCAGTAATGGAATGACAGAAAAGTAGCTTTTGCTATA-  
TAAGTGGCTCATAAAAAAAGACCCAAAAACAAAAAAAATGTTTTGTGAATGTATAAAAA-  
TATCTTTAAGGGACTAAGGATTTGCAAATGGAAATGTGATTC-  
TACTCAGAAATGCTGAACACATGTCTCATAAGAGCCCCGAAAGAA-  
GCATGTGCTCCTCTTTTTTTTTTTTTCAGACCTGCAGCAAGGTATTAGTTCCTG-  
GAAACACCCACATTTAATATTCTAATTATACTGGAAGAAAATCCCTTGTCTTTT-  
GTTTAAATTTATATCTAGAATCTAGATTGGGGAAATTTATAGCAAATCATTAAGGCTGAAAC-  
CAGTGTACATACCCCTTTATTTT-  
TATCATCCTTATAATGCTGGTTCTTAATTTTTAACTTTCTGCTGACTCTGTAGTATAGAAGAA-  
GATCTAGCCTCTCACACTGCCCCAGCACCTTTTCCACCACACAAC-  
CACAGACTTCAACTCTCTTCAGCACCCAACACGCTAATGTCATATTCAGTACTTATGACTGTG-  
TAAGCGTTATTCTCATATTATATTTCCCTTATTGTACAACTTTTTGTTACTCTGGAGTTCA-  
TAAATGTCTTTTCTTATTTGCTTAATTTTCTGCACTTAAAAAACACATCAC-  
TATCTCATCCCCAACTGTCTGCCAGTAATGTAATCTCCTAACAAACATGCATA-  
CAC-  
TCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTGGGTGCTATCACAG-  
TTTCATCATTTACTTGGAAAGTGTGTCTCCAGAAGGCATCCATCTTCTGCTGCAGTTT-  
GGACTGGTTGCTGTGTAGGCCGCCTGCACATCTGTGGTCTGGGGTCTGTTGAC-  
CATTATTTGGTGCTTTCCCTTTGTCTTACTTCTATGTTAGATTGCCTGTTTCTGGGTGCGAT-  
ATCTTTAGATTTCTTGGTTTTGTAATGTCTTTTATATAGGGTTTTAAAAGGAGGG-  
CAGGTACACCTGTGTTCAATCTGCCGTGTAACAGTAAATTCCTAGAAATAGTTGTCTTTTA-  
GATGTTTACTTCCATATTTTCAAGTTTTGGAATGCATATTACAAATATTTATGAAAGCCCCAC-  
TAGTTTCTCTTCTGTAATTATGTGTATATTTTCTGGAACATTTTAGGTGCCCTGGCTGA-  
GAATGCTGGAGACGTTGCATTTGTGAAAGATGTCACTGTCTTGCAAGCACTGATGG-  
TAGGTGAAGGTGTTTCTTTTCTCTTCAAAGCAGAGTCTTTGGCATCACAAACACATCTTAG-





TGTTTCAGATTTGCCTTTGGGAAGGTTTTATAACATTTCCATATTTGTGATTAAAA-  
GAACTCCAAAATTTCTTTATCTCAATAGACAACATGATAACATCTGTAGGTGTCATATGGAT-  
TTTGAAACGAAATTCATACACACACACTCTCTCTTTCTCTCACACACACACACACAC-  
TCACTCTCACACACACAGATACTAGCCATGCTCAGTAG-  
CAAATGTCTCCCTGGCTTCTCTAGTCAACCACAGAAAACACTGTCTGCCCACATGA-  
GATCATGCATGCCTATTGGAACTGTGGATGATGCTACAAACTGGGTGAACATATGCAAATGAA-  
ATGCAAATGAAGCCTCCCTTTATGAAAAAGGAAGTAGAGGCCTTCATTCATCCCCATGTGAGCCTTGGTCTGGA-  
GCCTCCCTTTATGAAAAAGGAAGTAGAGGCCTTCATTCATCCCCATGTGAGCCTTGGTCTGGA-  
GACTCCTTGGGAGTTAGTGGGAACAAAATTACAGGTGGTTGCAGATGATGGAAGA-  
TAATCTTCCAGCCAATGTTTGAACAATCACTCTCTCTCTCTGGTCTCAGCCATTTGCTAC-  
CTTCCAATCTGCATCTGTCTCCTTAGCCCCACTTCAGCATTCACACCCCCAAGTCTCAG-  
CAGGTGACTTGTCTATTCTGTTTCTGAGAAAAGAACTGTCTCCAC-  
TTTTCGGCCTCCCTCCTTCAGTAATCACTGCAGTCTCAGCCAC-  
TTCTCCCTTCTGCTTCTGCTCCTTCTAGTGTCTCTTGGGACAGAGATTAACAACAAGA-  
CATGTAAATTTGAAATTAATTTCAATATCAAAATAGAGGAATCCAAGAGAATGAA-  
TAAAGTGCTTTCTTAAAGGGAGAGAGCAGAGAGACAAACGGGAGCCGGAACAATGAGCCGG-  
CATCTGCACAAACATAGACATGCATACAATTACATTTAGAATTTACAA-  
GCCATTAAGTGAAGTAATCTCCAGGGATCAGATTGATGTCAAATTTAATTTTAACTTTCTCCGGTACTTTACAACCTG  
TATTTTGTTAGAATTTGGCTGTATATATTTGATAAAC-  
CTATAAAAGTTCCCTTTCTCTGGTTACACTAATAGCATTGAAATATGAAAGGGAGGA-  
GAAACCAATTTCTCCTTGAATGTAAACCATCTATTCTTTTCTGGAACACTGAAAAA-  
TATGGCATAGGTGGAGGGTTTTCTTCTTAAAAAAATAA-  
GAACTCTAACAGCTTTATTGAGGTAGAATTCATATACTAAAAAATCCACCCATGCAAAGTG-  
TACAATTCAGTGATCTCCAGCACATTCACAGAGTTGTGCAGCCATCAACACAATCCAACCTA-  
GAACGCTTGTATCCTCCATAAAGAAACCCTTGACCTATTATCAGTCATT-  
GCCCTATCCTTCTCAGCATTGGCAACCATCAATCCACTTTCTGTCTCCATAGGTTGGCC-  
TATTCTGGACATTTTCATATAAATGGAGTCATATAATATGTGGTGGGTTTTTTTTTTTTTGA-  
GATGAGGTCTTGTCTATGTTGCCCAAGCTGGTCATGAACTCCTAGCTTCAAGTGAT-  
TCTCCACCTTGGCCTCCAAAGGGCTGGGATTCAGGGCATGAGCCACCGTGCCAGCC-  
TATTGTGTGGTCTTTTGTGACTGGCTTCTTTCACTTAG-  
CATCGTTTTCGAGGTTTCATGCATATTGCAGGATGTACCAGAACTTCAC-  
TCCCTTTTATTGCTGAATAACATTCATTCATGGACACAGCACTAATATTTGGTATATTT-  
GAGATTTGTACAGCTTGTGTAGGATGAAGCTCCTTCTCTGTTCCTCACATCAC-  
CACAACCCAGTGTGTGCATTTGGGAGGTGAGTGGAAATGGCCACACCCACCCAGAAGA-  
GACTTCTTGGCTAAGCAGGGGAGGCGTGGATGATGCCACCTTCTTTTTCTCCCCAGGAAA-  
TAACAATGAGGCATGGGCTAAGGATTTGAAGCTGGCAGACTTTGCGCTGCTGTGCCTCGATGG-  
CAAACGGAAGCCTGTGACTGAGGCTAGAAGCTGCCATCTT-  
GCCATGGCCCCGAATCATGCCGTGGTGTCTCGGATGGATAAGGTGGAAC-  
GCCTGAAACAGGTGTTGCTCCACCAACAGGTATGGACCACAGGGCTTCTAG-  
TGCTTTCTTAGCTGTGTGGGCTCATGTTAGGTGAGGAGATCACAGAGCTAGGTGCAC-  
CAGCCCACTCGATCCTCTCTAGTCTCTACTTGAAGCTCATGGTGAGAG-  
TATTGGCTTCATGCTGTGGCGTTGCCAGAGTGTCAACAAGAACAACAGAGGCTTTT-  
GACTCTGGGCTTTCTGGGACTCACTCCATTTCTGCTGAGACTCTGTGCCCTGGCCTTGTT-  
GCCATCACTGCCTGGCTCAGAGGCTGTCTTTTTCCCTCCTGCTGTCTTCTGGCAAATGAG-  
GAAGCCACTGAGCCTTCCCTCCACATGCATTAG-  
TATAGTGCTTTTTACTCAGGTGACATTTCTGAACTGGGCGAGTGAACAG-  
TGCTCTAGGCCAGGCCTCTAAAACAGCAAACCTCAGAAGGTGCCCTATAGAT-  
TTAGGGCTCTCTAAATGTGATTTGAACGAAATCCCAAAATTTTCTTAAAAATCTGGGATTTTAT-  
TAGAATTTCTATTTTTATCATATAACATCATGTCTCTGTGTGCTTTTGAAGAAAACAACCTCAG-  
GAATAACAAGACTGGCCACCATAACTGGCCTTTATGGAGCTCTTAATGTGCACACACAG-  
TGGTGTGGTGAGAGAGCTGCCGTGACTGAGGGGTTTGGGTCTCAGTCTCCCCACATGG-  
GAGCCTGGGACAGAGCAGGAACCTGTGTGAGGGAGGCAGGGTGACCGACCTGCACAC-  
TGAGCTGGTTAGTGGCTGAGCCTGGGTTTTCTAGCAGCCTGCCTCTCTAGAAGAGCTG-  
CATATTAGAATGTCTGAGCAATTGACTTGTGAGGGCAGATCTCAAAACCCCTCCATTTGTT-  
GCCTTGTCAACCATAAGAAGTTGTATGGGAAAAGGTACAGGTTAAGAAGGAAGGAAAGATGG-  
CAGATGGTAGGAGGTAGGACCAGAAGTGGTGGCAGGCCTG-  
GATGCTGCCCAAGGCGGGCCTGCCACCAGGAGTGTGGGGTGGGGGACTCCACTAAGGAGGTG-  
GAAATACTCCAGAATCAGCTCCTTCTGCCCATGGTTTTCTCAGGGCTGTTCTTGGGTGGAA-  
GAAATACCCCTTTGCCTCCTTTAACCCATAAAATTCCTCTTTTCTTAGCTACTCAC-  
TGTCTGCCCTTTTGTGCGAGGCTAAATTTGGGAGAAATGGATCTGACTGCCCG-  
GACAAGTTTTGCTTATTCCAGTCTGAAACCAAAAACCTTCTGTTCAATGACAACACTGAG-  
TGTCTGGCCAGACTCCATGGCAAAAACAACATATGAAAAATATTTGGGACCACAGTATGTG-  
CAGGCATTAATACTGAAAAAGTGTCAACCTCCCGTAAGTAGACCCTAGCTAG-



CATCCCCGAGAAACCACCATGGGTGAAGGTCAAGGTTTGAGGGCCAAACAGCATTCTAGGAAC-  
GAACACAGGTGTAAAAATGTTAAGGAAAGATAATATCTCTTTACAGTTCAG-  
GAAATTATAATCTCATTGATAAAATAATTAGAGAATAAAATAGAGCAGTATGTAATAAAATTTT-  
TATAAAATTTTATAGTACGGATAGTGATGGCACTGTCATGAAATCTTTGGAAACTGA-  
TAATCCATTTTATTTCAGTAAAATGAAAGGTGCATATATACATATGCATTGA-  
GAAATGACAAAACCAGCCACGTGTGATGGCTCACACCTGTTCATCCCACCACCTTGGGGAA-  
GCAGAGGTGGGAGGATGGCTTGAGCCCCGGGAGTTTGAGACCAATGTGGCCAACACAGAGA-  
GACSTTGTCTACAAAAATAATTTTAAAAATTAGCCTGGTGTGGTGTCAAGCACCTCTAG-  
TCCCAGCTACTTGAGAGGCTGAAATAGGAGGATTGCTTGATCCCAGAAGGTTGAAGCTGCAG-  
TGAGCTATGATTGTACCACTGCACTACAGCCTAGGTGACACCGAAA-  
GACCCTTCCTCAAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA-  
TATAGAGAAAACAAAATCTCAAAAAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAAATAA-  
TATGTTGATATTAATTTAATCCCTTAAAAATATTTAGAAGACATCACAGAG-  
TATTGTAAGGCTCCCGGTGATAACTGTGGGATTTTCAGTGTGCACAGCTCCCTGTGCACTG-  
CAATCATTCAGATTCCATTTCCTGGTCCCTCACCCAGAGTTGGGGGCATTAGGGATGCTGTT-  
GGTCCAAGGATGGGGGCAGGGCCAGAAATGTCTTTATCGGTAGTTTTCAATGAGAGA-  
CAATTTTTCCCCTGAGGGGATATTTGACAATGTGAGAAGCATTTTTTTGATTCTTACAACATA-  
GAGGGTGTCTGTGTAACAAAATAGGTAGAGGCCAGGGATGCTACTAAACAAA-  
GCACAGCCAGCCCCCTGCAATAAAGGGTTATTATCAGGCCCAATGTCAA-  
TAGTGCCAAGGTTGAGAAACCSTTTTCTGTATTGACAAACAACCTCAGGTCAC-  
TGTGATGCAGGTCAGGACCACCTCTGAGAAATATGGCTACAGGGCTCTCTTGTGAG-  
CAGCCAGCTCAGGACTGCATAGACCACATGCTTCTTGAGGGCAGGCCAGTC-  
TATCCATGCTGTGTCCCAGCACTTAGCACAGCAACTCACACAAAGCAGGTGCTCAG-  
TAAGGATCTGTGAATGAATGAGTGAATCTG-  
CAGGTGAACATGATTGCAAACAGGTTTCACATTCCGGGAGAAAGCTAGAGGACCAC-  
CAATGTCTTGTGAACCTTGAGAATGTGACAGTCGATTCAATCAGAGACAAGTGCAGGGTGGTT-  
GTGTCTCTCAGGCCAGAGCAGGGAAACACCCCTGGCTGGTGGAGGGCTAGACTCTGGCTCCCTT-  
GAACACCGTAGTCGCTAGGAGTAGGGGAGTGGGAATATGAGTGTGGCAAGCACTGACTCAG-  
TGATGGGAGAAGGGCAGAGAAAACSTTAGTATTCTCTTTGATTTATTGGATTAATAA-  
TAACTGGTTTAAATGGAAGAAATCAGTTTCTGAATCTCTTGTCTGT-  
GTGTCCCACAGCCCTCCTGGAAGCCTGTGAATTCCTCAGGAAGTAA<sup>lac</sup> GCGGCCG<sup>NotI</sup>

наличие во встроеной 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 46%.*

описание методики обнаружения и идентификации встроеного 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-TATCTCCCCAAGCTCA, 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 – 2-3 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-продуцентов. Планируется, что после отработки технологии при выходе на нормальный режим работы прогнозное 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-продуцентов, 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; активизируют 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, активизируют 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 повреждениями 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 искусственного 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 01.05.2017 года на биотехнологическом научно-экспериментальном производстве по трансгенезу животных общее стадо животных составляет 406 голов, в т.ч. трансгенных – 193 головы, из них 189 разновозрастных самок и 4 самца.*

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: TTGTCAGCTATCTCCCCAAGCTCA, R: GCCACAACGGCATGAGAAGGGACC. Первый праймер находится в интроне перед 7 экзоном 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;

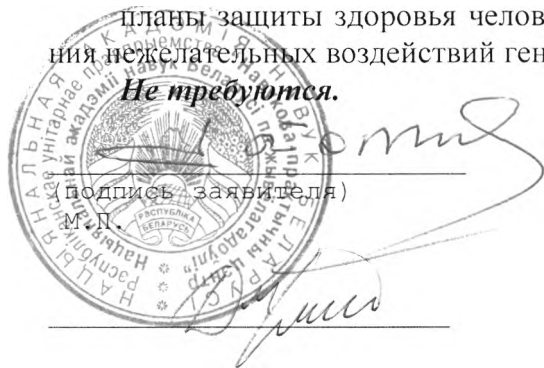
**Не требуются.**

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)

