

327
318

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 88888434 88888882	Folios: 93
Fecha (AMD): 2000-04-10 16:36:44	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

Re: P1.-ABBOTT LABORATORIES.-Solicitud de Patente de Invención para
"GEN DE LA DESATURASA HUMANA" C12N.-Expediente número 00-
000.434.

1. Me refiero a la solicitud arriba nombrada de fecha 5 de Enero de 2000 y al auto dictado por ese Despacho notificado por Estado el 2 de Marzo del mismo año.

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, **excluyo** de la presente solicitud la reivindicación **25**.

3. De la misma manera, muy comedidamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi poderdante, modifico el título de la solicitud con el fin de dar cumplimiento a los requerimientos del señor examinador, para que quede como sigue:

"GEN DE LA DESATURASA HUMANA"

4. Con respecto a la objeción del señor Examinador de acuerdo con la cual **"Las reivindicaciones 1 y 7 no se encuentran totalmente definidas ya que contienen palabras subjetivas como "aproximadamente" las cuales no delimitan de manea precisa la invención. Además decir que una secuencia de nucleótidos es 50% complementaria con otra, no permite establecer cual es la secuencia que se desea proteger. Se erecoeminda que omita el términ aproximadamente y se elimine el segmento que se refiere a una secuencia de nucleótidos que es 50% complementaria a otra pues eso le resta exactitud a la reivindicación"**, me permito manifestar que se han modificado las reivindicaciones 1 y 7 con el fin de eliminar la expresión "aprox."

De otra parte, en relación con la expresión "...es complementaria a por lo menos 50% de la secuencia...", atentamente llamo la atención del señor Examinador al hecho de que dicha expresión es necesaria para proteger de manera precisa el alcance de la presente invención. Dicha expresión hace referencia al porcentaje de identidad de la secuencia de nucleótidos de la reivindicación 1 y al porcentaje de similitud del polipéptido de la reivindicación 7 e intenta establecer de manera explícita que el alcance de la presente invención **no se limita** a la secuencia precisa de nucleótidos (SEC NO:1) ilustrada en la figura 12 y a la respectiva proteína codificada por dicha secuencia SEC NO:1, sino que además comprende aquellas secuencias que presentan un grado de complementariedad de al menos el 50%.

El señor Examinador debe comprender que el objeto de emplear dichas expresiones es precisamente evitar una situación en la cual, al obtenerse protección únicamente para la secuencia específica de la figura 12, un competidor pueda cambiar un nucleótido o un aminoácido en las secuencias protegidas, **sin infringir los derechos de la patente concedida y perjudicando al solicitante de la presente invención**. Por consiguiente, este tipo de expresiones son necesarias y muy empleadas en el campo de la propiedad intelectual, toda vez que el objetivo de la concesión de una patente es proteger en su totalidad el trabajo investigativo desarrollado por el solicitante.

De acuerdo con los argumentos anteriormente expuestos, se solicita al señor Examinador que acepte las reivindicaciones 1 y 7 como han sido modificadas.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar los siguientes hechos:

- (a) No obstante el hecho de que el solicitante discrepa de las objeciones formuladas por el señor Examinador, tal y como se manifestó mediante los argumentos aquí expuestos, estos argumentos fueron **formulados de buena fe**.

- (b) En virtud de la discrepancia del solicitante con las objeciones del señor Examinador de conformidad con los argumentos debidamente presentados, es deseo del solicitante insistir en que estos argumentos sean aceptados como **respuesta** a las objeciones formuladas.
- (c) En caso de que el señor Examinador considere que los argumentos desarrollados para estas objeciones no son satisfactorios, expresamente manifiesto a usted que es **deseo del solicitante continuar con el trámite de la presente solicitud de patente.**
- (d) En consecuencia, si el señor Examinador considera que no son satisfactorias las respuestas dadas por el solicitante, ruego muy comedidamente que los puntos respondidos y objeto de discrepancia por parte del señor Examinador sean notificados con ocasión del examen consagrado en el Artículo 27 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, con el fin de que el solicitante sea requerido para hacer las modificaciones o rectificaciones a que halla lugar.
- (e) Finalmente, tratándose de aspectos relativos a las reivindicaciones, solicito de la manera más atenta, que éstas sean examinadas de acuerdo con las disposiciones del Artículo 29 de la Decisión 344. Es decir, que después de ser estudiadas nuevamente, se otorgue el privilegio de patente para las reivindicaciones aceptadas, pero que en ningún momento la discrepancia que pueda hallarse entre la respuesta del solicitante y la objeción del señor Examinador conlleve el abandono de la solicitud, por considerar, de manera impropia que no se ha dado respuesta a las objeciones técnicas formuladas.

5. Anexos me permito presentar:

- (1) Nuevo Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención **el cual reemplaza el originalmente presentado**, en el cual se incluye el nuevo título de la invención;
- (2) En treinta y nueve (39) hojas de papel, copia formal de los dibujos de la solicitud;

(3) Nuevas páginas 1, 79, 80, 81, 82 y 83 del texto de la descripción y reivindicaciones **que reemplazan las originalmente presentadas, bajo los mismos números**, en las cuales:

- (i) Se ha modificado la página 1, con el objeto de incluir el nuevo título de la solicitud;
- (ii) Se han modificado las reivindicaciones 1 y 2, con el fin de eliminar el término "aprox.";
- (iii) se han modificado las reivindicaciones 8 y 29, con el fin de eliminar la expresión objetada **"bajo las condiciones y durante un tiempo suficientes"**;
- (iv) Se ha modificado la reivindicación 23 con el fin de dividirla en dos nuevas reivindicaciones 23 y 24, las cuales protegen una célula de planta y un tejido de planta, respectivamente, de conformidad con los requerimientos del señor examinador.
- (v) De acuerdo con la modificación a la reivindicación 23, anteriormente expuesta, se ha reenumerado la reivindicación 24 original como nueva reivindicación 25 y adicionalmente, se ha modificado dicha reivindicación con el fin de hacerla dependiente de la célula de planta de la reivindicación 23 o del tejido de planta de la reivindicación 24.
- (vi) Se ha eliminado la reivindicación 25 original.

(4) Nuevo extracto, en sus dos formas, **que reemplaza el originalmente presentado**, el cual incluye el nuevo título de la invención, las reivindicaciones 1, 8 y 29 modificadas y la reivindicación 15 como fue originalmente presentada.

6. Llamo su atención al hecho de que la copia debidamente certificada de la primera solicitud presentada para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud estadinense número 09/227.613 de 8 de Enero de 1999, junto con la traducción oficial correspondiente a la totalidad del documento y la acreditación de traductor oficial, fueron presentadas a ese Despacho mediante memorial de 28 de Marzo de 2000.

375
322

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Ministro,

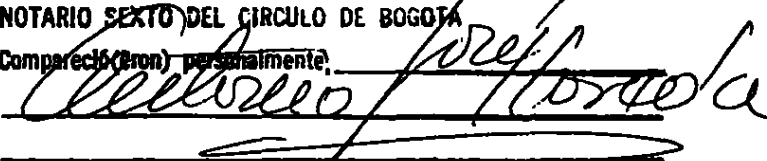

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 10 APR 2000

Ante MI JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron) personalmente,


quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. 001
70067159681
10784

y la(s) Libreta(s) Militar(es),

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.


JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. 17.159.681 de Bogotá



NOTARIA SEXTA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

[Faint, illegible handwritten notes and stamps]

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

GEN DE LA DESATURASA HUMANA

La presente invención se refiere a la identificación de un gen involucrado en la des-saturación de ácidos grasos poliinsaturados en el carbono 5 (v.g., " $\Delta 5$ -desaturasa humana") y a sus usos. En particular, la $\Delta 5$ -desaturasa humana puede utilizarse, por ejemplo, en la conversión del ácido dihomo- γ -linolénico (ADGL) en ácido araquidónico (AA) y en la conversión del ácido 20:4n-3 en el ácido eicosapentaenoico (AEP). El ácido araquidónico (AA), y los ácidos grasos poliinsaturados producidos a partir de estas conversiones pueden agregarse a composiciones farmacéuticas, composiciones nutricionales, alimentos para animales, así como también a otros productos como por ejemplo los cosméticos.

GEN DE LA DESATURASA HUMANA

La presente invención es una Continuación en Parte de la Solicitud pendiente de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 09/227 613 radicada el 8 de enero de 1999, la cual es una Continuación en Parte de la Solicitud pendiente de Patente Internacional PCT/US98/07422 radicada el 11 de abril de 1998 (la cual designó a los Estados Unidos), esta última una Continuación en Parte de la Solicitud pendiente de Patente de los Estados Unidos No. de Serie 08/833 610 radicada el 11 de abril de 1997, todas citadas en el presente documento en toda su integridad con propósitos de solo referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo Técnico

La presente invención se refiere a la identificación y aislamiento de un gen que codifica una enzima (v.g., la $\Delta 5$ -desaturasa humana) involucrada en la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados y a sus usos. En particular, la enzima $\Delta 5$ -desaturasa cataliza la conversión de, por ejemplo, el ácido dihomo- γ -linolénico (ADGL) en ácido araquidónico (AA) y la conversión del ácido (n-3)-eicosatetraenoico (20:4n-3) en el ácido eicosapentaenoico (20:5n-3). El producto convertido puede emplearse a manera de sustrato en la producción de otros ácidos grasos poliinsaturados (AGPIs). El producto u otros ácidos grasos poliinsaturados pueden agregarse a composiciones farmacéuticas, composiciones nutricionales, a alimentos para animales, así como también a otros productos tales como los cosméticos.

Información Sobre el Estado Previo de los Conocimientos

Las desaturasas son críticas en la producción de ácidos grasos

REIVINDICACIONES

1. Una secuencia de nucleótidos aislada que corresponde ó es complementaria a por lo menos 50% la secuencia de nucleótidos representada por la ID SEC NO:1 (Figura 12).

2. La secuencia de nucleótidos aislada acorde con la Reivindicación 1, en donde dicha secuencia se representa por la ID SEC NO:1.

3. La secuencia de nucleótidos aislada acorde con las Reivindicaciones 1 ó 2, en donde dicha secuencia codifica una desaturasa funcionalmente activa la cual utiliza un ácido graso poliinsaturado como sustrato.

4. La secuencia de nucleótidos aislada acorde con la Reivindicación 1, en donde dicha secuencia se obtiene a partir de un mamífero.

5. La secuencia de nucleótidos aislada acorde con la Reivindicación 4, en donde dicha secuencia se obtiene de un humano.

6. Una proteína purificada codificada por dicha secuencia de nucleótidos acorde con las Reivindicaciones 1 ó 2.

7. Un polipéptido purificado el cual desatura ácidos grasos poliinsaturados en el carbono 5 y tiene por lo menos 50% de similaridad en cuanto a aminoácidos respecto de la secuencia de aminoácidos de dicha proteína purificada codificada acorde con la Reivindicación 6.

8. Un método de producción de una $\Delta 5$ -desaturasa humana que comprende los pasos de:

- a) aislamiento de dicha secuencia de nucleótidos representada por la ID SEC NO:1 (Figura 12);
- b) construcción de un vector que comprende: i) dicha secuencia de nucleótidos aislada operablemente ligado a ii) un promotor;
- c) introducción de dicho vector dentro de una célula huésped para la expresión de dicha enzima $\Delta 5$ -desaturasa humana.

9. El método de la Reivindicación 8, en donde dicha célula huésped es una célula eucariótica ó una célula procariótica.

10. El método de la Reivindicación 9, en donde dicha célula procariótica se selecciona del grupo conformado por E. Coli, Cianobacterias, y B. subtilis.

11. El método de la Reivindicación 9, en donde dicha célula eucariótica se selecciona del grupo conformado por una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula de planta y una célula micótica.

12. El método de la Reivindicación 11, en donde dicha célula micótica es una célula de levadura.

13. El método de la Reivindicación 12, en donde dicha célula de levadura se selecciona del grupo conformado por Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces carlsbergensis, Candida spp., Lipomyces starkey, Yarrowia lipolytica, Kluyveromyces spp., Hansenula spp., Trichoderma spp. y Pichia spp..

14. El método de la Reivindicación 13, en donde dicha célula de levadura es de Saccharomyces cerevisiae.

15. Un vector que comprende a) una secuencia de nucleótidos como la

representada por la ID SEC NO:1 (Figura 12) operablemente ligado a b) un promotor.

16. Una célula huésped que comprende dicho vector de la Reivindicación 15.

17. La célula huésped acorde con la Reivindicación 16, en donde dicha célula huésped es una célula eucariótica ó una célula procariótica.

18. La célula huésped acorde con la Reivindicación 17, en donde dicha célula procariótica se selecciona del grupo conformado por E. Coli, Cianobacterias, y B. subtilis.

19. La célula huésped acorde con la Reivindicación 17, en donde dicha célula eucariótica se selecciona del grupo conformado por una célula de mamífero, una célula de insecto, una célula de planta y una célula micótica.

20. La célula huésped acorde con la Reivindicación 19, en donde dicha célula micótica es una célula de levadura.

21. La célula huésped acorde con la Reivindicación 20, en donde dicha célula de levadura se selecciona del grupo conformado por Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces carlsbergensis, Candida spp., Lipomyces starkey, Yarrowia lipolytica, Kluyveromyces spp., Hansenula spp., Trichoderma spp. ó Pichia spp..

22. La célula huésped acorde con la Reivindicación 21, en donde dicha célula de levadura es de Saccharomyces cerevisiae.

23. Una célula de planta que comprende dicho vector acorde con la Reivindicación 15, en donde la expresión de dicha secuencia de nucleótidos de dicho vector da como resultado la producción de un ácido graso poliinsaturado por parte de dicha célula de planta.

24. Un tejido de planta que comprende dicho vector acorde con la Reivindicación 15, en donde la expresión de dicha secuencia de nucleótidos de dicho vector da como resultado la producción de un ácido graso poliinsaturado por parte de dicho tejido de planta.

25. La célula de planta de la Reivindicación 23 ó el tejido de planta de la Reivindicación 24, en donde dicho ácido graso poliinsaturado es ácido araquidónico (AA) ó ácido eicosapentaenoico (AEP).

26. Una planta transgénica que comprende dicho vector acorde con la Reivindicación 15, en donde la expresión de dicha secuencia de nucleótidos de dicho vector da como resultado la producción de un ácido graso poliinsaturado en las semillas de dicha planta transgénica.

27. Una célula de mamífero que comprende dicho vector acorde con la Reivindicación 15, en donde la expresión de dicha secuencia de nucleótidos de dicho vector da como resultado la producción de niveles modificados de AA ó de AEP cuando dicha célula se hace crecer en un medio de cultivo que comprenda un ácido graso seleccionado del grupo conformado por un ácido graso esencial, AL (ácido linoleico) y AAL (ácido α -linolénico)..

28. Un fluido producido por un mamífero transgénico no humano cuyo genoma comprende una secuencia de ADN que se representa por la ID SEC NO: 1 (Figura 12) que codifica una $\Delta 5$ -desaturasa humana operablemente ligada a un promotor, en donde dicho fluido comprende un nivel detectable de por lo menos una $\Delta 5$ -desaturasa humana.

29. Un método para la producción de un ácido graso poliinsaturado que comprende los pasos de:

- a) aislamiento de dicha secuencia de nucleótidos representada por la ID SEC NO:1 (Figura 12);

375
329

- b) construcción de un vector que comprende dicha secuencia de nucleótidos aislada;
- c) introducción de dicho vector dentro de una célula huésped para la expresión de dicha enzima $\Delta 5$ -desaturasa humana; y
- d) exposición de dicha enzima $\Delta 5$ -desaturasa humana expresada a un sustrato ácido graso poliinsaturado con el fin de convertir dicho sustrato en un producto ácido graso poliinsaturado.

30. El método acorde con la Reivindicación 29, en donde dicho sustrato ácido graso poliinsaturado es el ADGL ó el ácido 20:4n-3 y dicho producto ácido graso poliinsaturado es AA ó AEP, respectivamente.

31. El método acorde con la Reivindicación 29, el cual comprende adicionalmente el paso de exposición de dicho producto ácido graso poliinsaturado a una elongasa con el fin de convertir dicho producto ácido graso poliinsaturado en un segundo ácido graso poliinsaturado.

32. El método acorde con la Reivindicación 31, en dicho producto ácido graso poliinsaturado es AA ó AEP y dicho segundo ácido graso poliinsaturado es el ácido adrenico ó el ácido (n-3)-dócosapentaenoico, respectivamente.

33. El método acorde con la Reivindicación 31, el cual comprende el paso adicional de exposición de dicho segundo ácido graso poliinsaturado a una desaturasa adicional con el fin de convertir dicho segundo ácido graso poliinsaturado a un ácido graso poliinsaturado final.

34. El método acorde con la Reivindicación 33, en dicho ácido graso poliinsaturado final es el ácido (n-6)-docosapentaenoico ó el ácido docosahexaenoico (ADH).

151-300	5	3808675	
301-446	5	354535	6
151-300	6	3448789	6
151-300	6	1362863	6
151-300	6	2394760	6
301-457	6	3350263	6

1/39

FIG.1

356

GCACGCCGACCGCGCGGAGATCCTGGCAAAGTATCCAGAGATAAAGTCCTTGATGAAACCTGATCCCAATTGATATGGATTATAATTA
TGATGGTTCTCACCAGTTGGGTGCATTTACATAGTAAAAGACTTGGACTGGAAATGGGTCAATTTGGGGCCTATCGGTTTGGCAGTTGC
ATTAACCACTCAATGACTCTGGCTATTCATGAGATTGCCACAAATGCTGCCCTTGGCAACTGCAAAGCAATGGAATCGTGGTTTGGAAAT
GTTTGCTAATCTTCTATTGGGATTCATATTCAATTTCCCTTAAGAGGTATCACATGGATCATCATCGGTACCTTGGAGCTGATGGGTGG
ATGTAGATATTCTACGATTTTGAGGGCTGGTTCTTCTGTACCGCTTTCAGAAAGTTTATATGGGTATTCTTCAGCCTCTCTTTATGCC
TTTCGACCTCTGTTTCATCAACCCCAACCAATTACGTATCTGGAAGTTATCAATACCGTGGCACAGGTCACTTTTGACATTTTAAATTTATTA
CTTTTGGGAATTAATCCTTAGTCTACATGTTGGCAGCATCTTTACTTGGCCTGGGTTTGCACCCAATTTCTGGACATTTTATAGCTGAGC
ATTACATGTTCTTAAAGGTCATGAACTTACTCATATTATGGGCCTCTGAATTTACTTACCTTCAATGTGGTTATCATAATGAACATCAT
GATTTCCCCAACATTCCTGGAAAAAGTCTTCCACTGGTGAGGAAAAATAGCAGCTGAATACTATGACAACCTCCCTCACTACAATTCCTGGAT
AAAAGTACTGTATGATTTTGTGATGGATGATACAATAAGTCCCTACTCAAGAATGAAGAGGCACCAAAAAGGAGAGATGGTGTGGAGTAAA
TATCATTAGTGCCAAAGGATTCTTCTCCAAAACTTAGATGATAAAATGGAATTTTGCATTATTAACTTGAGACCAGTGATGCTCAGAA
GCTCCCCTGCCACAATTTCAAGATAAGAGCTCGGTGATACCAAGAGTGAATCTGGCTTTTAAACAGTCAGCCTGACTCTGTACTGCTCAGT
TTCACCTCACAGGAACTTGTGACTTGTGATTATCGTCATTGAGGATGTTTCACTCATGTCTGTCATTTTATAAGCATATCATTTAAAAAGC
TTCTAAAAAGCTATTTGGCCAGG

FIG.2

2/39

TTACCTTCTAGTCCGCTTCTTCCCTCACTTATGTGCCACTATTGGGGCTGAAAGCTTCTGGGCCTTTCTTCATAGTCAGGTTCTTGAAA
GCAACTGGTTTGTGTGGGTGACACAGATGAACCATATTTCCCATGCACATTGATCATGACCGGAACATGGACTGGGTTTCCACCCAGCTCCAG
GCCACATGCAATGTCCACAAGTCTGCCTTCAATGACTGGTTTCACTGGACACCTCAACTTCCAGATTGAGCACCATCTTTTCCCACGATGCC
TGCACACAATTACCACAAAGTGGTCTCCCTGGTGCAGTCTTGTGTGCCAAGCATGCCATAGAGTACCAGTCCAAGCCCCGTGCTGCAGCCT
TGCGCGACATCATCCACTCACTAAAGGAGTCAGGCCAGCTCTGGCTAGATGCCATCTTTCACCAATAACAACAGCCACCCCTGCCAGTCTGG
AAGAAGAGGAGGAAGACTCTGGAGCCAAGGCAGAGGGAGCTTGAGGGACAATGCCACTATAGTTTAACTACAGAGGGGTTGGGTTTGGG
GACATAAAGCCTCTGACTCAAACTCCTCCCTTTATCTTCTAGCCACAGTTCTAAGACCCAAAGTGGGGGTGGACACAGAAGTCCCTAGGA
GGGAAGGAGCT

FIG.3

3/62

GTCTTTTACTTTGGCAATGGCTGGATTCTACCTCATCAGGCCCTTTGTCCTTGCTACCTCTCAGGCCCAAGCTGGATGGCTGCAACATGA
TTATGGCCACCTGTCTGTCTACAGAAAACCAAGTGAACCACTTGTCCACAAATCGTCATTGGCCACTTAAAGGGTGCCTCTGCCAACT
GGTGAATCATCGCCACTTCCAGCACCACGCCAAGCCTAACATCTTCCACAAGGATCCGATGTGAACATGCTGCACGTGTTTGTCTGGGC
GAATGGCAGCCCATCGAGTACGGCAAGA

FIG.4

CAGGGACCTACCCCGCGCTACTTCACCTGGGACGAGTGGCCAGCGCTCAGGGTGGAGGAGCGGTGGCTAGTGATCGACCGTAAGGTGTA
CAACATCAGCGAGTTCACCCGCGGCATCCAGGGGCTCCCGGTCATCAGCCACTACGCCGGCAGGATGCCACGGATCCCTTTGTGGCCT
TCCACATCAACAAGGCGCTTGTGAAGAAGTATATGAACCTCTCTCTGATTGGAGAACTGTCTCCAGAGCAGCCAGCTTTGAGCCCAACAG
AATAAAGAGCTGACAGATGAGTTCGGGAGCTGGGGCCACAGTGGAGCGGATGGGGCTCATGAAGGCCAACCATGTCTTCTTCTGCTGTA
CCTGCTGCACATCTTCTGCTGGATGGTGCAGCCTGGCTCACCCTTTGGGTCTTTGGGACGTCTTTTGGCCCTTCTCTCTGTGGGTGC
TGCTCAGTGCACTTCAGGCCAGGCTGGCTGGCTGCAGCATGACTTTGGCCACCTGTCGGTCTTCAGCACCTCAAAGTGAACCATCTGCTA
CATCATTTTGTGATTGGCCACCTGAAGGGGGCCCCCGCCAGTTGGTGAACCACTGCACCTTCCAGCACCATGCCAAGCCCAACTGCTTCCG
CAAAGACCCAGACATCAACATGCATCCCTTCTTCTTTGGCTTGGGGAAGATCCTCTCTGTGGAGCTTGGGAAACAGAAAAAATATATGC
CGTACAACCACCAGCACARATACTTCTTCTAATTGGGCCCCAGCCTTGCTGCCCTCTACTTCCAGTGGTATATTTCTATTTTGTATC
CAGCGAAAGAAGTGGGTGGACTTGGCTGGATCAGCAACAGGAATACGATGAAGCCGGCTTCCATTGTCCACCGCAAAATGCTTCTAAA

3/39

FIG.5

346

GCCACTTAAGGGTGCCCTCGCCAACGGTGGAAATCATCGCCACTTCAGCACCACGCCAAGCCTAACATCTTCCACAAGGATCCCGATGTG
AACATGCTGCACGTGTTTGTCTGGGGGAATGGCAGCCCATCGAGTACGGCAAGAAGAAGCTGAAATACCTGCCCTACAATCACCAGCACGA
ATACTTCTTCCTGATTGGGGCCCGCTGCTCATCCCCATGTATTTCCAGTACCAGATCATCATGACCATGATCGTCCATAAGAAGTGGGTGG
ACCTGGCCTGGGCGTCAGCTACTACATCGGTTCCTCATCACCACATCCCTTTCTAGGGCATCCTGGGAGCCCTCCTTTTCTCAACTTC
ATCAGGTTCCGAGAGCCACTGGTTTGTGTGGGTCACACAGATGAATCAGATCGTCATGGAGATTGACCAGGAGGCCCTACCGTGACTGGTT
CAGTAGCCAGCTGACAGCCACCTGCAACGTGGAGCAGTCCCTTCTCAACGACTGGTTCAGTGGACACCTTAACCTCCAGATTGAGCACCACC
TCTTCCCCACCATGCCCGGCACAACTTACACAAGATCGCCCGCTGGTGAAGTCTCTATGTGCCAAGCATGGCATTGAATACCAGGAGAAG
CCGCTACTGAGGGCCCTGCTGGACATCATCAGGTCCCTGAAGAAGTCTGGGAAGCTGTGGCTGGACGCCCTACCTTCACAAATGAAGCCACAG
CCCCCGGACACCGTGGGAAGGGTGCAGGTGGGTGCATGGCCAGAGGAATGATGGGCTTTTGTCTGAGGGGTGTCGAGAGGCTGGTGT
ATGCACTGCTCAGGACCCCATGTTGGATCTTCTCCCTTCTCCTCTCCTTTTCTCTTCACATCTCCCCATAGCACCCCTGCCCTCATGG
GACCTGCCCTCCCTCAGCGTCAGCCATCAGCCATGGCCCTCCAGTGCCTCCTAGCCCTTCTTCCAAGGACAGAGAGGTGGCCACGGG
GGTGGCTCTGTCTACCTCCACTCTCTGCCCTAAAGATGGGAGGAGACCAGCGTCCATGGGTCTGGCCTGTGAGTCTCCCTTGCAGCCT
GGTCACTAGGCATCACCCCCGCTTTGGTTCTTCAGATGCTCTTGGGTTTCATAGGGGCACCTCCTAGTCGGGCACCCCCCTGACCTCCCG
GCTGGCTTCACTCTCCCTGACGGCTGCCATTGGTCCACCTTTCATAGAGAGGCTGCTTTGTTACAAAGCTCGGGTCTCCCTCCTGCAGC
TCGTTAAGTACCGAGGCTCTCTTAAGATGTCCAGGGCCCCAGGCCCGGGGCACAGCCAGCCCAAACCTTGGCCCTGGAAGATCCTC
CACCCCATCACTAGAGTGTCTGACCTGGGCTTTCAGGGGCCATTCCACCGCTCCCAACTTGAGCCTTGTGACCTTGGGACCAAGGG
GGAGTCCCTCGTCTCTTGTGACTCAGCAGAGGAGTGGCCACCTTCAGGAGGGGGCGGCTGGCTGGAGGCTCAGCCACCCCTCCAGCTTT
TCCTCAGGGTGTCTGAGTCCAAGATTCTGAGCAATCTGACCTTCTCAAAGGCTCTGTTATCAGCTGGGCAGTGCCAGCCAATCCCTG
GCCATTGGCCCCAGGGACGTGGGCCCTG

4/39

FIG.6

GTCTTTTACTTTGGCAATGGCTGGATTCTACCTCATCACGGCTTTGTCTTGCTACCTCTCAGGCCCAAGCTGGATGGC
TGCAACATGATTATGGCCACCTGTCTGTCTACAGAAAACCAAGTGAACCACCTTGTCCACAAATTGGTCATTGGCCACT
TAAAGGGTGCCCTCTGCCAAGCTGGGAATCATGCCACTTCCAGCACCAAGCCAGCTAACATCTTCCACAAGGATCCC
GATGTGAACATGCTGCACGTGTTTGTCTGGGCGAATGGCAGCCCATCGAGTACGGCAAGAAGAAGCTGAAATACCTGCC
CTACAATCACCAGCACGAATACTTCTTCTTGATTGGGCGGCGCTGCTCATCCCCATGTATTTCAGTACCAGATCATCATG
ACCATGATGTCCATAAGAAGTGGGTGGACCTGGCTGGGCGTCSAGTACTACATCCGTTCTTCATCACCTACATCCCT
ATGAATCACATCGTCATGGAGATTGACCAGGAGGCTACCGTGACTGGTTTCACTAGCCAGCTGACAGCCACCTGCAAGCT
GGAGCAGTCTTCTTCAACGACTGGTTCAGTGGACACCTTAACTTCCAGATTGAGCACCACCTCTTCCCCACCATGCCCG
GCACAACCTACACAAGATGCCCGCTGGTGAAGTCTCTATGTGCCAAGCATGCCATTGAATACCAGGAGAAGCCGCTAC
TGAGGGCCCTGCTGGACATCATCAGGTCCCTGAAGAAGTCTGGGAAGCTGTGGCTGGACGCTACCTTCACAAATGAAGC
CACAGCCCCGGGACACCGTGGGGAAGGGTGACGGTGGGTGATGGCCAGAGGAATGATGGGCTTTTGTCTGAGGG
GTGTCCGAGAGGCTGGTGTATGCACTGCTCACGGACCCATGTTGGATCTTTCTCCCTTTCTCCTCTCCTTTTCTCTTAC
ATCTCCCCCATAGCACCTGCCCTCATGGGACCTGCCCTCCCTCAGCCGTCAGCCATCAGCCATGGCCCTCCAGTGCCCTC
CTAGCCCTTCTTCCAAGGAGCAGAGAGTGGCCACCGGGGTGGCTCTGTCTTACCTCCACTCTCTGCCCCCTAAAGATG
GGAGGAGACCAGCGGTCCATGGTCTGGCTGTGAGTCTCCCTTGCAGCTGGTCACTAGGCATCAGCCCGCTTTGGT
TCTTCAGATGCTCTTGGGTTTATAGGGGACGTCCTAGTCGGCAGGGCCCTGACCTCCCGGCTGGCTTCACTCTC
CCTGAGGCTGCCATTGGTCCACCTTTTATAGAGAGGCTGCTTTGTTACAAAGCTCGGGTCTCCCTCTGCAGCTCGGT
TAAGTACCGAGGCTCTCTTAAGATGTCCAGGGCCCCAGGCCGCGGGCACAGCCAGCCAAACCTTGGGCGCTGGAA
GAGTCCCTCCACCCATCACTAGAGTGCTCTGACCTGGCTTTTCAAGGGCCCCATTCCACCGCTTCCCAACTTGAGCTG
TGACCTTGGGACCAAGGGGAGTCCCTCGTCTTGTGACTCAGCAGAGGAGTGGCCACGTTACAGGAGGGGCGGC
TGGCTGGAGGCTCAGCCACCTCCAGCTTTTCTCAGGCTGCTGAGGTCCAAGATTCTGGAGCAATCTGACCTTCT
CCAAAGCTCTGTTATCAGCTGGGAGTGCACCCAATCCCTGGCCATTGGCCCCAGGGAGCTGGGCGCTG

5/39

FIG.7

242

CAGGGACCTACCCCGCGCTACTTCACCTGGGACGAGGTGGCCACGGCTCAGGGTGCGAGGAGCGGTGGCTAGTGATC
GACCGTAAGGTGTACAACATCAGCGAGTTACCCGCGCGCATCCAGGGGGCTCCCGGTCATCAGCCACTACGCGGGC
AGGATGCCACGGATCCCTTTGTGGCTTCCACATCAACAAGGGCTTGTGAAGAAGTATGAACCTCTCTCCTGATTGGAG
AACTGTCTCCAGAGCAGCCAGCTTTGAGCCCAACAAGATAAAGAGCTGACAGATAGTTCCGGGAGCTCGGGGCGAC
AGTGGAGCGGATGGGGCTCATGAAGGCAACCATGTCTTCTTCTGCTGTACCTGCTGCACATCTTCTGCTGGATGGTG
CAGCCTGGCTCACCTTTGGGTCTTTGGGAGTCCCTTTTGGCCCTTCTCCTCTGTGGGGTGCTGCTCAGTGCAGTTCAGC
AGGCCCAAGCTGGATGGCTGCAACATGATTATGGCCACCTGTCTGTCTACAGAAAACCAAGTGAACCACTTGTCCAC
AAATTCTGTCATTGGCCACTTAAAGGTGCCCTGCGCAACTGGTGAATCATGCCACTTCCAGCACCGCCAAAGCTAAC
ATCTTCCACAAGGATCCCGATGTGAACATGCTGCACGTGTTGTTCTGGGGCAATGGCAGCCCATCGAGTACGGCAAGAA
GAAGCTGAAATACCTGCCCTACAATCACCAGCAGAACTTCTTCTGATTGGGGCGCGCTGCTCATCCCATGTATT
CCAGTACCAGATCATCATGACCATGATCGTCCATAAGAAGTGGGTGGACCTGGCTGGGGCGTCAGCTACTACATCCGT
TCTTCATCACCTACATCCCTTTCTACGGCATCCTGGGAGCCCTCCTTTTCTCAACTTCATCAGGTTCTTGGAGAGCCACTG
GTTTGTGTGGGTCACACAGATGAATCAGATCGTCATGGAGATTGACAGGAGGCCACCGTGACTGGTTCAGTAGCCAGC
TGACAGCCACCTGCAAGTGGAGCAGTCTTCTTCAAGCAGTGGTTAGTGGACACCTTAACTTCCAGATTGAGCACCACC
TCTTCCCAACCATGCCCCGGCACAACCTTACACAAGATCGCCCGCTGGTGAAGTCTCTATGTGCCAAGCATGCGATTGAAT
ACCAGGAGAAGCGCTACTGAGGGCCCTGCTGGACATCATCAGGTCCCTGAAGAAGTCTGGGAAGCTGTGGCTGGACGC
CTACCTTCACAAATGAAGCCACAGCCCCCGGACACCGTGGGAAGGGGTGCAGTGGGGTGATGGCCAGAGGAATGA
TGGGCTTTTGTCTGAGGGGTGTCGAGAGGCTGGTGATGCACCTGCTCAGGACCCCATGTTGGATCTTTCTCCCTTTCT
CCTCTCCTTTTCTCTTACATCTCCCCATAGCACCCTGCCCTCATGGGACCTGCCCTCCCTCAGCCGTCAGCCATCAGCC
ATGGCCCTCCAGTGCCTCCTAGCCCTTCTTCCAAGGAGCAGAGAGTGGCCACCGGGGTGGCTCTGTCTACCTCCA
CTCTCTCCCTTAAAGATCGGAGGAGACCAGCGTCCATGGGTCTGGCTGTGAGTCTCCCTTGCAGCCTGGTCACTAG
GCATCACCCTCGCTTGGTTCTCAGATGCTCTTGGGTTTATAGGGGAGGTCTAGTGGGGAGGGCCCTGACCCCTC
CGGGCTGGCTTCACTCTCCCTGACGGCTGCCATTGGTCCACCTTTTATAGAGAGGCTGCTTTGTTACAAAGCTCGGGT
CTCCCTCTGACGCTGGTTAAGTACCCGAGGCTCTCTTAAGATGTCCAGGGCCCCAGGCCGCGGCACAGCCAGCCC
AAACCTTGGGCCCTGGAAGAGTCTCCACCCCATCACTAGAGTGTCTGACCTGGGCTTTCAGGGGGCCATTCCACCG
CCTCCCCAAGTTGAGCTGTGACCTTGGGACCAAGGGGAGTCCCTGCTCTTGTGACTCAGCAGAGGAGTGGCCAC
GTTACGGAGGGGGCGCTGCGCTGAGGCTCAGCCACCTCCAGCTTTTCTCAGGGTGCTCTGAGGTCCAAGATTCT
GGAGCAATCTGACCTTCTCCAAAGGCTCTGTTATCAGTGGGAGTGGCAGCCAATCCCTGGCCATTGGCCCCAGGG
ACGTGGGCCCTG

6/39

FIG.8

344

345
336

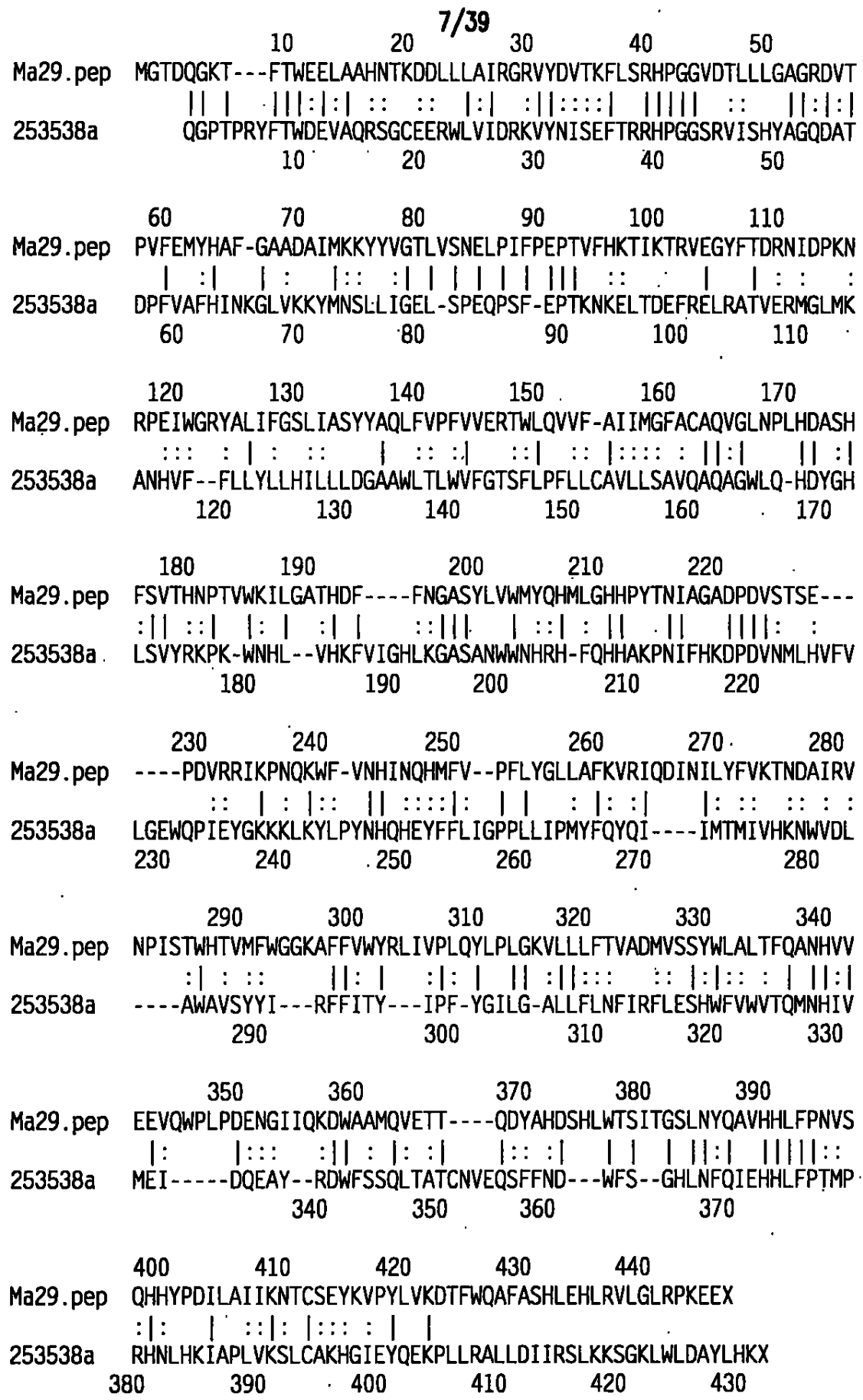


FIG.9

347
33x

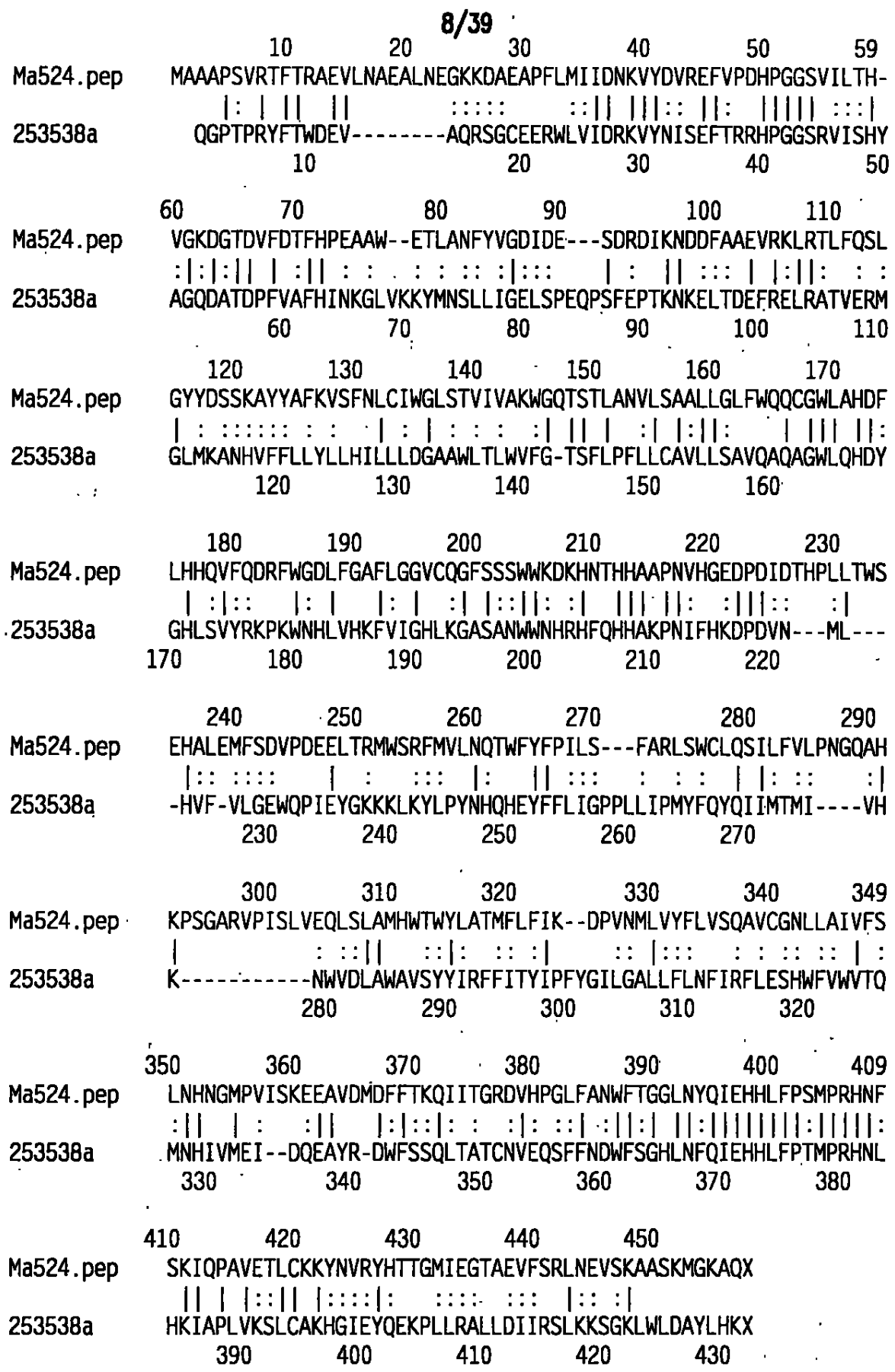


FIG.10

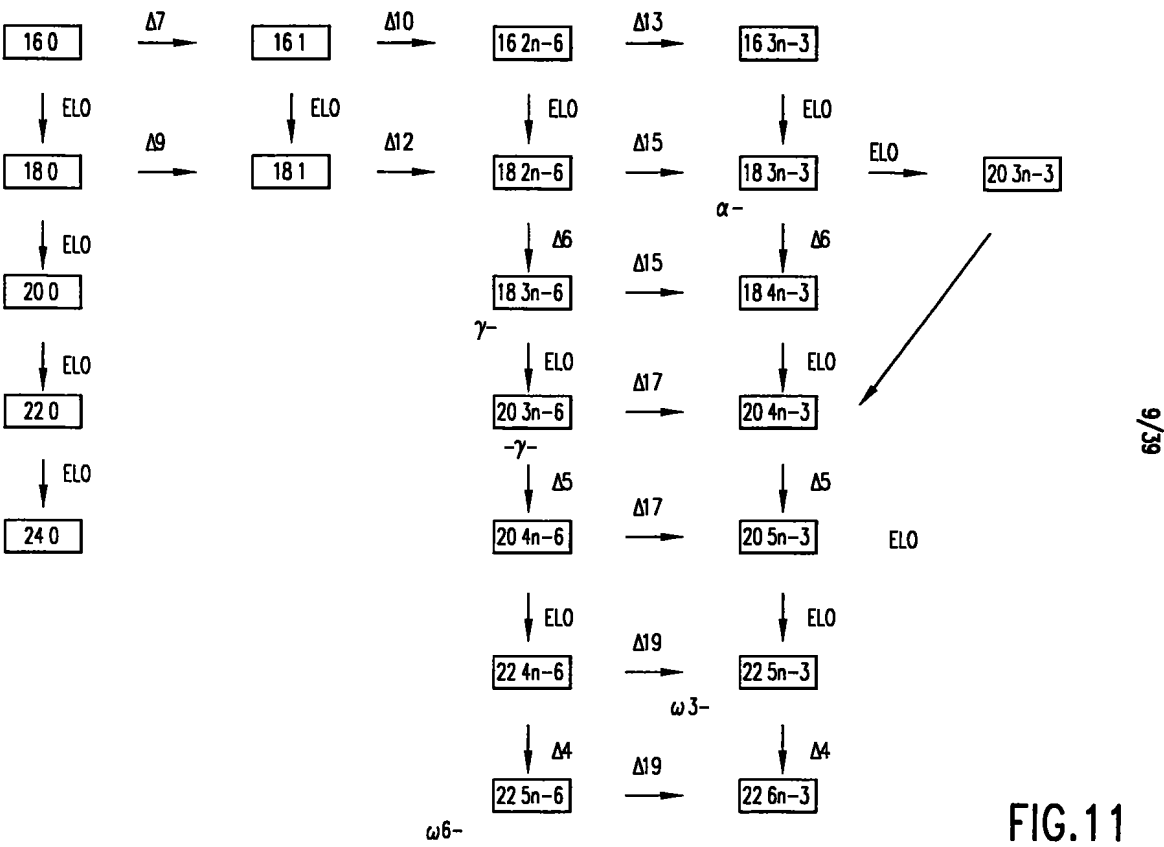


FIG.11

3/16

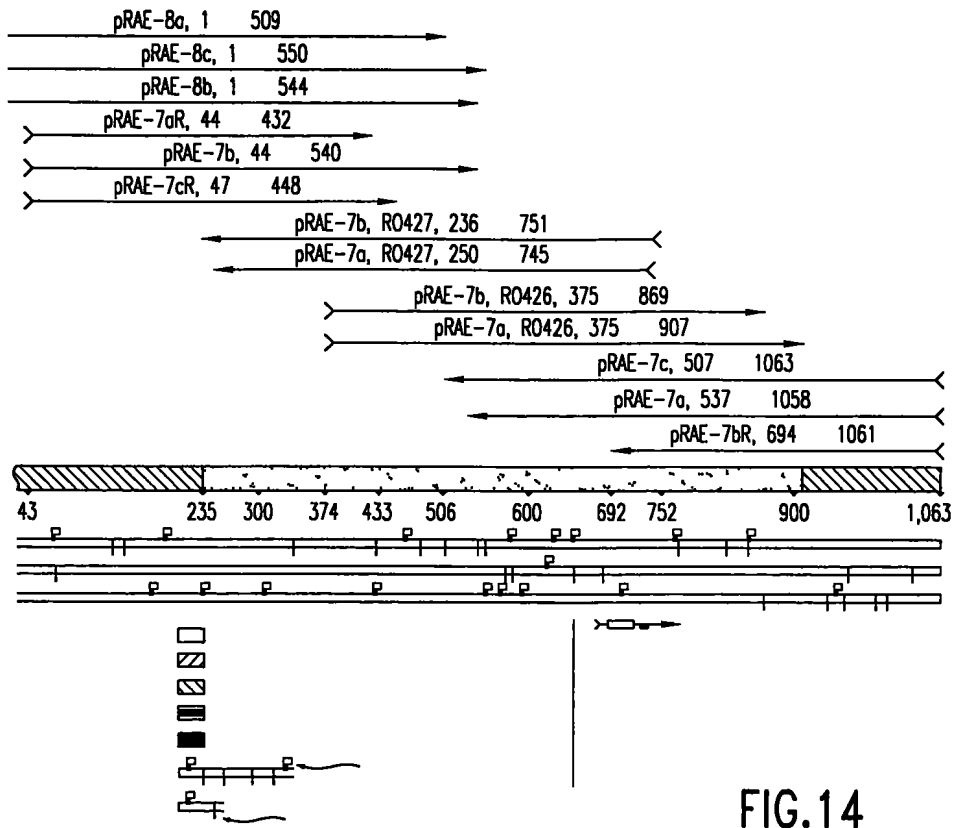
10/39

ATGGCCCCGACCCGGTGGCCCGGAGACCGGGCTCAGGGACCTACCCGGGCTACTTCACCTGG
GACGAGGTGGCCAGCGCTCAGGGTGGAGGACCGGTGGCTAGTGATCGACCGTAAGGTGTACAAC
ATCAGCGAGTTCACCCGCGGCATCCAGGGGGCTCCCGGGTCATCAGCCACTACGCCGGGCAGGAT
GCCACGGATCCCTTTGTGGCCTTCCACATCAACAAGGGCCTTGTAAGAAGTATATGAACCTCTC
CTGATTGGAGAAGTGTCTCCAGAGCAGCCAGCTTTGAGCCACCAAGAATAAAGAGCTGACAGAT
GAGTTCCGGGAGCTGCGGGCCACAGTGGAGCGGATGGGGCTCATGAAGGCCAACCATGTCTTCTC
CTGCTGTACCTGCTGCACATCTTGCTGCTGGATGGTGCAGCCTGGCTCACCCCTTTGGGTCTTTGGG
ACGTCTTTTTTGGCCTTCCCTCTGTGCGGTGCTGCTCAGTGCAGTTCAGGCCAGGCTGGCTGG
CTGCAGCATGACTTTGGGCACCTGTGGTCTTCAGCACCTCAAAGTGAACCATCTGCTACATCAT
TTTGTATTGGCCACCTGAAGGGGGCCCCCGCCAGTTGGTGAACCACATGCACTTCCAGCACCAT
GCCAAGCCCAACTGCTTCCGCAAAGACCCAGACATCAACATGCATCCCTTCTTTTGGCTTGGGG
AAGATCCTCTCTGTGGAGCTTGGGAAACAGAAGAAAAAATATATGCCGTACAACCACCAGCACAAA
TACTTCTTCTAATTGGGCCCCCAGCCTTGCTGCCCTCTCTACTTCCAGTGGTATATTTCTATTTT
GTTATCCAGCGAAAGAAGTGGGTGGACTTGGCCTGGATGATTACCTTCTACGTCCGCTTCTCCTC
ACTTATGTGCCACTATTGGCGCTGAAAGCCTTCTGGGCCCTTTTCTTCATAGTCAGGTTCTCGAA
AGCAACTGGTTTGTGTGGGTGACACAGATGAACCATATCCCATGCACATTGATCATGACCGGAAC
ATGGACTCGGTTTCCACCCAGCTCCTGGCCACATGCAATGTCCACAAGTCTGCCCTTCAATGACTGG
TTCAGTGGACACCTCAACTTCCAGATTGAGCACCATCTTTTCCCAGATGCCTCGACACAATTAC
CACAAAGTGGCTCCCCTGGTGCAGTCCTTGTGTGCCAAGCGTGGCATAGAGTACCAGTCCAAGCCC
CTGCTGTACGCTTGGCCGACATCATCCACTACTAAAGGAGTCAGGGCAGCTCTGGCTAGATGCC
TATCTTCACCAATAA

FIG.12

1 MAPDPVAAET AAQPTPRYF TWDEVAQRSG CEERMLVIDR KVYNISEFTR
51 RHPGGSRVIS HYAGQDATDP FVAFHINKGL VKKYMNSLLI GELSPEQPSF
101 EPTKNKELTD EFRELRAIVE RMGLMKANHVF FLLYLLHIL LLDGAAWLTL
151 WVFGTSFLPF LLCVLLSAV QAQAGWLQHD FGHLSVFSTS KWNHLLHFFV
201 IGHKLGAPAS WNNHMFQHH AKPNCFRKDP DINMHPFFFA LGKILSVELG
251 KQKKKYPYN HQHKYFFLIG PPALLPLYFQ WYIFYFVIQR KKWDLAAMI
301 TFYVRFFLTY VPLLGLKAFL GLFFIVRFLE SNMFVWVTQM NHIPMHIDHD
351 RNMDWVSTQL LATCNVHKSA FNDWFSCHLN FQIEHHLFPT MPRHNYHKVA
401 PLVQSLCAKR GIEYQSKPLL SAFADIIHSL KESGQLWLDA YLHQ*

FIG.13



11/39

3/3

FIG. 15A

13/39

340	350	360	370	380
* * * * *				
GGG CCC CCA GCC TTG CTG CCT CTC TAC TTC CAG TGG TAT ATT TTC TAT				
Gly Pro Pro Ala Leu Leu Pro Leu Tyr Phe Gln Trp Tyr Ile Phe Tyr>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
390	400	410	420	430
* * * * *				
TTT GTT ATC CAG CGA AAG AAG TGG GTG GAC TTG GCC TGG ATG ATT ACC				
Phe Val Ile Gln Arg Lys Lys Trp Val Asp Leu Ala Trp Met Ile Thr>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
440	450	460	470	480
* * * * *				
TTC TAC GTC CGC TTC TTC CTC ACT TAT GTG CCA CTA TTG GGG CTG AAA				
Phe Tyr Val Arg Phe Phe Leu Thr Tyr Val Pro Leu Leu Gly Leu Lys>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
490	500	510	520	
* * * * *				
GCC TTC CTG GGC CTT TTC TTC ATA GTC AGG TTC CTG GAA AGC AAC TGG				
Ala Phe Leu Gly Leu Phe Phe Ile Val Arg Phe Leu Glu Ser Asn Trp>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
530	540	550	560	570
* * * * *				
TTT GTG TGG GTG ACA CAG ATG AAC CAT ATT CCC ATG CAC ATT GAT CAT				
Phe Val Trp Val Thr Gln Met Asn His Ile Pro Met His Ile Asp His>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
580	590	600	610	620
* * * * *				
GAC CGG AAC ATG GAC TGG GTT TCC ACC CAG CTC CAG GCC ACA TGC AAT				
Asp Arg Asn Met Asp Trp Val Ser Thr Gln Leu Gln Ala Thr Cys Asn>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
630	640	650	660	670
* * * * *				
GTC CAC AAG TCT GCC TTC AAT GAC TGG TTC AGT GGA CAC CTC AAC TTC				
Val His Lys Ser Ala Phe Asn Asp Trp Phe Ser Gly His Leu Asn Phe>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>

FIG.15B

348
343

14/39

680	690	700	710	720
* * * *	* * * *	* * * *	* * * *	* * * *
CAG ATT GAG CAC CAT CTT TTT CCC ACG ATG CCT CGA CAC AAT TAC CAC				
Gln Ile Glu His His Leu Phe Pro Thr Met Pro Arg His Asn Tyr His>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
730	740	750	760	
* * * *	* * * *	* * * *	* * * *	
AAA GTG GCT CCC CTG GTG CAG TCC TTG TGT GCC AAG CAT GGC ATA GAG				
Lys Val Ala Pro Leu Val Gln Ser Leu Cys Ala Lys His Gly Ile Glu>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
770	780	790	800	810
* * * *	* * * *	* * * *	* * * *	* * * *
TAC CAG TCC AAG CCC CTG CTG TCA GCC TTC GCC GAC ATC ATC CAC TCA				
Tyr Gln Ser Lys Pro Leu Leu Ser Ala Phe Ala Asp Ile Ile His Ser>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>
820	830	840	850	860
* * * *	* * * *	* * * *	* * * *	* * * *
CTA AAG GAG TCA GGG CAG CTC TGG CTA GAT GCC TAT CTT CAC CAA TAA				
Leu Lys Glu Ser Gly Gln Leu Trp Leu Asp Ala Tyr Leu His Gln ***>				
__a__a__a__a__				PRAE-7 MV [A]__a__a__a__a__>

FIG.15C

360
344

15/39

pRAE-7.pep	10	20	30	40
	LLEPV	SIGGIPAVQAQAGWLQ-HDFGHLSV-FSTSKWNHL--LH		
		:	: :	: : :
Ma29.pep	140	150	160	170
	ASYYAQLFVPFVERTWLQVVFAIIMGFACAQVGLNPLHDASHFSVTHNPTVWKILGATH		180	190
	50	60	70	80
pRAE-7.pep	HFVIGH	LGAPASWNNHMH-FQHHAKPNCFRKDPDINM-HPFFFALGKILSVELGKQKKK	90	
		: :	: :	: :
Ma29.pep	200	210	220	230
	DF----	FNGASYLVWMYQHMLGHHPTNIAGADPDVSTSEP-----	DVRR	IKPNQK
	100	110	120	130
pRAE-7.pep	YMPYNH--QHKYF-FLIGPPALLPLYFQWYIFYFVIQ----	RKKWVDLAWMITFY--VRF	140	149
	: :	: :	: :	: :
Ma29.pep	240	250	260	270
	WF-VNHINQHMFPFLYGLLAFKVR	IQDINILYFVKTNDAIRVNP	ISTWHTVMFWGGKAF	
	150	160	170	180
pRAE-7.pep	FLTY---	VPL--LGLKAFLGLFFIVRFLESNWFVWVTQMNH	IPMHID---	HDRN----
	: :			: :
Ma29.pep	300	310	320	330
	FVWYRLIVPLQYLPLGKVLL	FTVADMVSSYWLALTFQANHVV	EEVQWPLPDENGIIQKD	
	200	210	220	230
pRAE-7.pep	WVSTQLQATCN-VHKSAFN	WFSGHLNFQIEHHLFPTMPRHNYHKVAPLVQSLCAKHGIE	240	250
	: :	: :	: :	: :
Ma29.pep	360	370	380	390
	WAAMQVETTQDYAHD	SHLWTSITGSLNYQAVHHLFPNVSQHHYPDILAIKNTCSEYKVP	400	410
	260	270	280	
pRAE-7.pep	YQSKPLL-SAFADIIHSLKESGQLWLDAYLHQX			
		: :	: :	
Ma29.pep	420	430	440	
	YLVKDTFWQAFASHLEHLRVLGLRPKEEX			

FIG.16

342
345

16/39

		10	20	30	40	
pRAE-7.pep		LLEPVSIGGIPAVQAAQAGWLQHDFGHLSVFSTSKWNHLLHHFVIG				
					:	: : :
Ma524.pep	GLSTVIVAKWGQTSTLANVLSAALLGLFWQCGWLAHDFLHHQVFQDRFWGDLFGAFLGG					
	140	150	160	170	180	190
	50	60	70	80	90	
pRAE-7.pep	HLKGAPASWWNHMFQHHAKPNCFRKDPDINMHPFF----FALGKILSV---ELGKQKKK					
	:	:	:	:	:	: : :
Ma524.pep	VCQGFSSSWWKDKHNTTHAAPNVHGEPDIDTHPLLTWSEHALEMFSOVPDEELTRMWSR					
	200	210	220	230	240	250
	100	110	120	130	140	
pRAE-7.pep	YMPYNHQHKYFFLIGPPALLPLYFQWYIFYFV-----IQRKKWVDLAWMITF					
	:	:	:	:	:	: : :
Ma524.pep	FMVLN-QTWFYFPILSFARLSWCLOSILFVLPNGOAHKPSGARVPISLVEQLSLAMHWTW					
	260	270	280	290	300	310
	150	160	170	180	190	200
pRAE-7.pep	YVRFFLTIV--PLLGLKAFLGLFFIVRFLESNWFVWVTQMNHIPMHI---DHDRNMDWVS					
	:	: : :	: :	: : : :	: :	: : : :
Ma524.pep	YLATMFLFIKDPV----NMLVYFLVSQAVCGNLLAIVFSLNHNGMPVISKEEAVDMDFFT					
	320	330	340	350	360	370
	210	220	230	240	250	260
pRAE-7.pep	TQLQATCNVHKSAFNDWFSGHLNFQIEHHLFPTMPRHNYHKVAPLVQSLCAKHGIEYQSK					
	:	: : :	:	:	:	: : : :
Ma524.pep	KQIITGRDVHPGLFANWFTGGLNYQIEHHLFPSMPRHNFSKIQPAVETLCKKYNVRYHTT					
	380	390	400	410	420	430
	270	280				
pRAE-7.pep	PLLSAFADIHSLKESGQLWLDAYLHQX					
	: :	: :				
Ma524.pep	GMIEGTAEVFSRLNEVSKAASKMGKAQX					
	440	450				

FIG.17

17/39

		10	20	30	40	50
pRAE-7.pep		LLEPVSI	GGIPAVQAQAGWLQ	HDFGHL	SVFSTSKWNHLLH	HFVIGHLKGAPA
2535		VFYFGNGW	IPTLITAFVLATSQAQAGWLQ	HDYGHLSVYRKPKWNH	LHKFVIGHLKGASA	
		10	20	30	40	50
		60	70	80	90	100
pRAE-7.pep		SWWNHMFQ	HAKPNCFRKDPD	INMHPFF	ALGKLSVELGKQKKK	YMPYNHQHYFFL
		:	:	:	:	:
2535		NWNHMFQ	HAKPNI	FKDPDVNMLH	VFVLGEWQPI	EYGKKLKYLPYNHQHEYFFL
		70	80	90	100	110
		120	130	140	150	160
pRAE-7.pep		IGPPALLPLY	FQWYIFYFV	IQRKKWVDLAWMI	TFYVRFFLT	YVPLLG-LKAFLGLFFIVR
			:	:	:	:
2535		IGPPLLIPMY	FQYQIMTM	VHKNWVDLAWAVSYY	IRFFITYIPFYG	ILGALLFLNFI-R
		120	130	140	150	160
		180	190	200	210	220
pRAE-7.pep		FLESNNFVW	VVTQMNH	IPMHIDHORNMDW	STQLQATCNVH	KSAFNDFSGHLNFQIEHHL
			:	:	:	:
2535		FLESHMFVW	VVTQMNH	IVMEIDQEAYRDW	SSQLTATCNVEQ	SFFNDWFSGHLNFQIEHHL
		180	190	200	210	220
		240	250	260	270	280
pRAE-7.pep		FPTMPRHNYH	KVAPLVQSLCAKHG	IEYQSKPLL	SAFADITHSLKES	QGLWLDAYLHQX
			:	:	:	:
2535		FPTMPRHNLH	KIAPLVKSLCAKHG	IEYQEKPLL	RALLDIRSLKKSG	KLWLDAYLHKXSH
		240	250	260	270	280
		300	310	320	330	340
2535		SPRDTVKGKCR	WGDGQRNDGLL	FXGVSERLVYALL	TDPMLDLSPFLL	SFFSSHLPSTLP
		300	310	320	330	340

FIG.18

18/39

10 20 30 39

pRAE-7.pep LLEPVSIGGIPAVQAQAGWLQHDFGHL SVFSTSKWNHLL
:
38 LHILLLDGAAWLTLWVFGTSFLPFLLCVALLSAVQAQAGWLQHDFGHL SVFSTSKWNHLL
130 140 150 160 170 180

40 50 60 70 80 90 99

pRAE-7.pep HHFVIGHLKGAPASWNNMHFQHAKPNCFRKDPDINMH PFFALGKILSVELGKQKKKY
:
38 HHFVIGHLKGAPASWNNMHFQHAKPNCFRKDPDINMH PFFALGKILSVELGKQKKKY
190 200 210 220 230 240

100 110 120 130 140 150 159

pRAE-7.pep MPYNHQHKYFFLIGPPALLPLYQWYIFYFVIQRKKWVDLAWMITFYVRFFLTYPVLLGL
:
38 MPYNHQHKYFFLIGPPALLPLYQWYIFYFVIQRKKWVDLAWISKQEYDEAGLPLSTANA
250 260 270 280 290 300

160 170 180 190 200 210 219

pRAE-7.pep KAFLGLFFIVRFLESNMFVWVTQNNHHPMHIDHQRNMDWVSTQLQATCNVHKSAFNDFWS
SK

```

530      540      550      560      570      580
A-1.pdt  XLDLPTNMEXRKAAAELXAAETAAGQPTPRYFTWDEVAQRSGCEERWLVIDRKVYNISE
              :|:| :|: :: : ||:: :||:::
CYB5_    AEQSDEAVKYYTLEEIQKHNSSKSTWLILHHKVYDLTK
              10      20      30

590      600      610      620      630      640
A-1.pdt  FTRRHPCGSRVISHYAGQDATDPFVAFHINKGLVKKYMN-SLLIGELSPEQPSFEPTKNK
|::| ||| :|: : || |||: | :::: : |: ::| ||| |:: :| ||
CYB5_    FLEEHPCGEEVLREQAGGDATENFE-DVGHSTDAREMSKTFIIGELHPDD-RPKLNK
40      50      60      70      80      90

650      660      670      680      690      700
A-1.pdt  ELTDEFRELRATVEQRFPVXFLTCTGAHGFFSLEVPGLPDSNKXFSWTSRPIXNNKGKRP
CYB5_    PPETLITTDSSSSWWTNNWIPASAVAVALMYRLYMAED
              100      110      120      130

```

36A
348

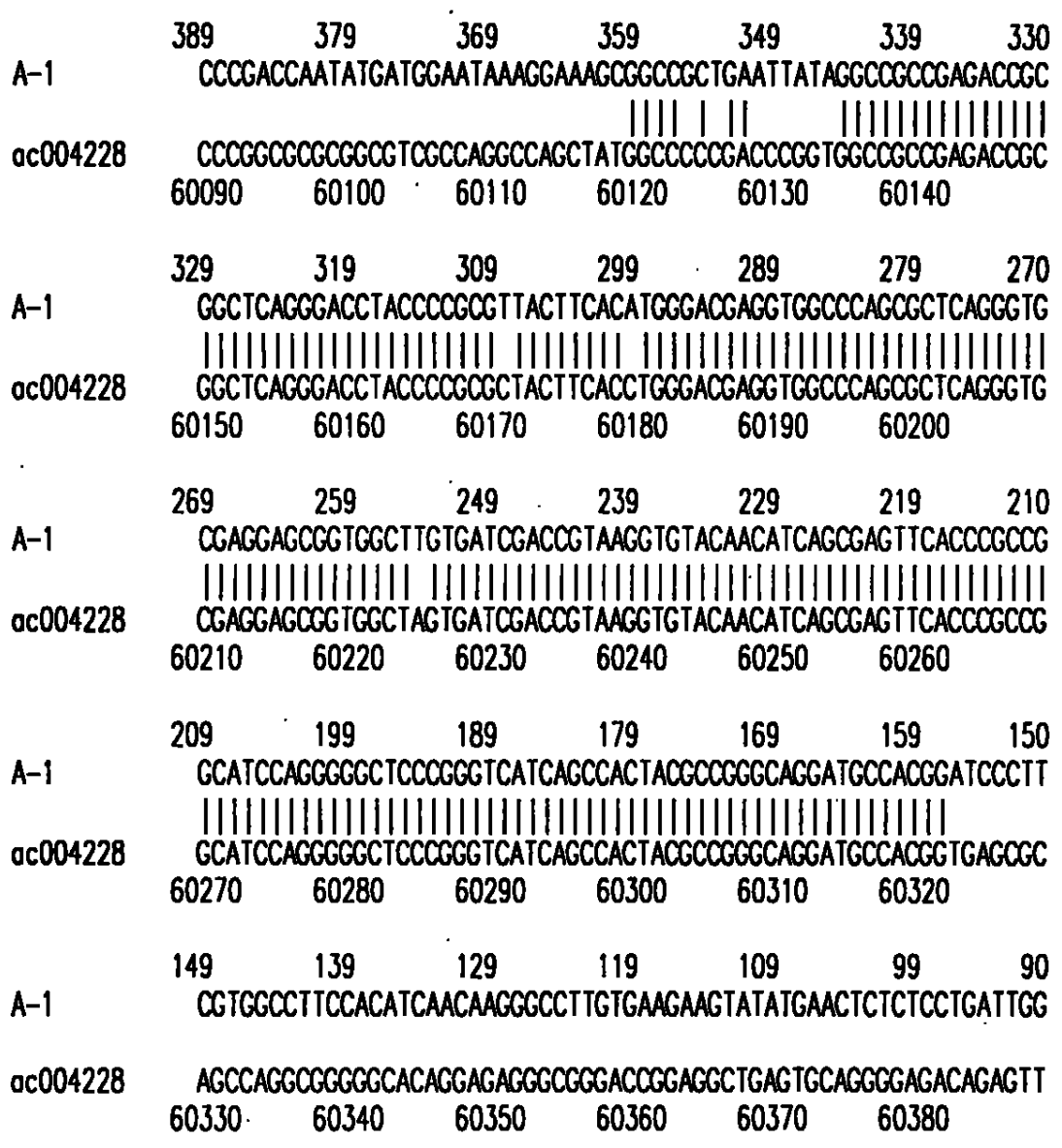


FIG.21

364
349

20/39

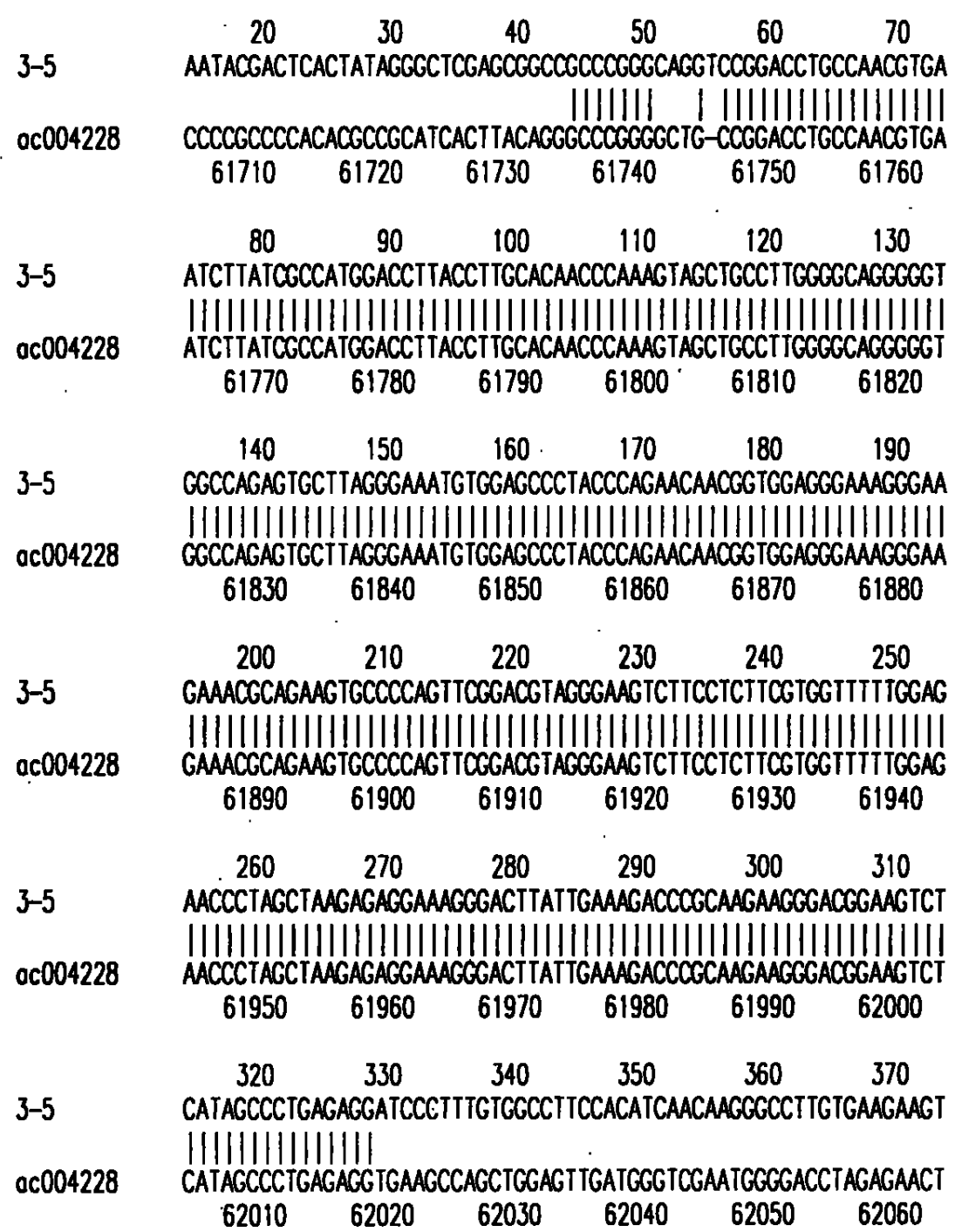


FIG.22

21/39

	30	40	50	60	70	80	89
A-10	TATAGCGCTCGAGCGGCCGCCCGGGCAGGTGCCCGGAGGCGCCTGATCATACCTGTTGCC						
ac004228	CGAGCCAAACACCGACTAATTCGGAGGAAAGCCCGGAGGCGCCTGATCATACCTGTTGCC						
	60400	60410	60420	60430	60440	60450	
	90	100	110	120	130	140	149
A-10	CGGTGATTGGGTGTCCTGCCGATGCGGGATGAAAAGCGGGAGAGAGGCCTGGAAAAGTG						
ac004228	CGGTGATTGGGTGTCCTGCCGATGCGGGATGAAAAGCGGGAGAGAGGCCTGGAGAAGTG						
	60460	60470	60480	60490	60500	60510	
	150	160	170	180	190	200	209
A-10	GAGTCTGGGGAGTGGGGATGGAGGCCAACACGCACACACAAACAAAGGGTCCCGCCT						
ac004228	GAGTCTGGGGAGTGGGGATGGAGGCCAACACGCACACACAAACAAAGGGTCCCGCCT						
	60520	60530	60540	60550	60560	60570	
	210	220	230	240	250	260	269
A-10	CCCTGCCGTGCATTCCATCTGCAGCCCCGAGCCTCAGGATCCCTTTGTGGCCTTCCACAT						
ac004228	CCCTGCCGTGCATTCCATCTGCAGCCCCGAGCCTCAGG-TCTCTGGGCGGGACAGAACC						
	60580	60590	60600	60610	60620	60630	

FIG.23

3/5
351

22/39

	40	50	60	70	80	90
A-16	CGAGCGGCCGCCGGGCAGGTCTAGAATTCAGCGCCGCTGAAGCCGCTCTGGACCTAG					
ac004228	AGGGAGTCACATCCTGTCTCGATGGCTAGGAGAGGCAGC-GCAGCCGCTCTGGACCTAG					
	60720	60730	60740	60750	60760	
	100	110	120	130	140	150
A-16	GTGCCGGTCTCCACTCGCCAGCAGGAGCGGAGAGGGAGCAGGAAAGGAGCCCATTTCTCGA					
ac004228	GTGCCGGTCTCCACTCGCCAGCAGGAGCGGAGAGGGAGCAGGAAAGGAGCCCATTTCTCGA					
	60770	60780	60790	60800	60810	60820
	160	170	180	190	200	210
A-16	GGATGGGGCTGAAACGGGAAGCTTGGGGAGACCGCTGCCTTGGGGACCCCTGCGTCGTGT					
ac004228	GGATGGGGCTGAAACGGGAAGCTTGGGGAGACCGCTGCCTTGGGGACCCCTGCGTCGTGT					
	60830	60840	60850	60860	60870	60880
	220	230	240	250	260	270
A-16	GAAGACTGGAGGACGCGGAAGGGACAGCGCTGGCCGGGAGGGCAAGCGCCGCTGGCGA					
ac004228	GAAGACTGGAGGACGCGGAAGGGACAGCGCTGGCCGGGAGGGCAAGCGCCGCTGGCGT					
	60890	60900	60910	60920	60930	60940
	280	290	300	310	320	330
A-16	TCCCTTTGTGGCCTTCACATCAACAAGGGCCTTGTGAAGAAGTATATGAACTCTCTCT					
ac004228	ACATAAGCGATTGGAATGCCATACACTTAGCGAGACCCCCAGAGCTGTTCTCGAATCG					
	60950	60960	60970	60980	60990	61000

FIG.24

375
352

23/39

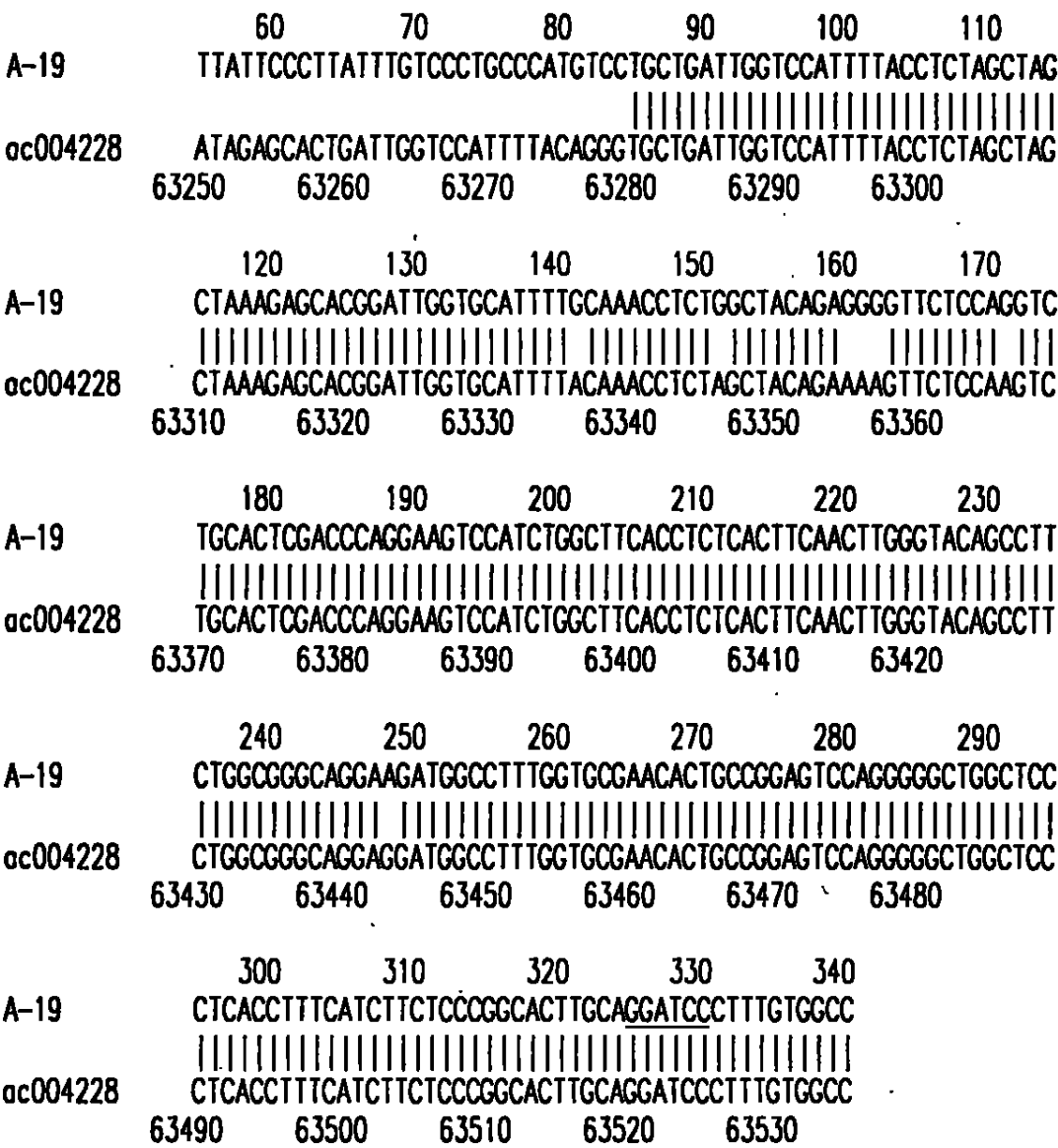


FIG.25

377
353

24/39

59751 ACTAGAACCG CTGTTCTAC CGCGGCGCCC CCTGGGAGCC AACGCCGCGA
59801 TCCCCGCTG ACGTCAGGAA GTCGAATCCG GCGGCGACCG TTTTAGGGAG
59851 CCGCGAGGG GCGCGTGT TGGAGCCAG CTGTGAGTTG CCCAAGACCC
59901 ACCGGGGGAC GGGATCTCG TCCCCGCGC ACGAGGCTCG GCCAATGGGA
59951 ACGCGCGTG CGAGGCCCG CCGTCTGCCC TCGGTGCTG AAAACCCGCG
60001 GCGCAGCGG CTGGCTCTG GCGCGGCCA GCAAATCCAC TCCTGGAGCC
60051 CGCGGACCC GAGCACGCG CTGACAGCCC CTGCTGCCCC GCGCGCGCG
60101 GTCGCCAGG CAGCTATGG CCCCAGCCG GTGGCGCCG AGACCGCGC
60151 TCAGGACCT ACCCGCGCT ACTTCACCTG GGACGAGTG GCCAGCGCT
60201 CAGGTGCGA GGAGCGTGG CTAGTATCG ACCGTAAGT GTACAACATC
60251 AGCGAGTTCA CCGCCCGCA TCCAGGGGC TCCGGGTCA TCAGCCACTA
60301 CGCCGGCAG GATGCCACG TGAGCGAGC CAGCGGGGG CACAGGAGG
60351 GCGGGACCG GAGGCTGAG GCAGGGAGA CAGAGTTAG CACTCCGAG
60401 CAAACACCGA CTAATTCGA GAAAGCCCG GAGGCGCTG ATCATACCTG
60451 TTGCCCGTG ATTGGGTGC CTGCGATGC GGATGAAAA GCGGGAGAG
60501 AGGCCTGGAG AAGTGAGTC TGGGAGTGG GGATGGAGG CAACAACAG
60551 CACACACAAA CAAAGGTCC CGCTCCCTG CCGTGCATT CATCTGCAG
60601 CCGAGCCTC AGGTCTCTG GCGGGACAG AACCCGAGC TGGGTAGGCT
60651 AGGAGGGAG AGAGCAAGG TGCAGGCCG CTGGGAGGG AGGGGTCAG
60701 TGGCCAGGG AGGAGTCAC ATCCTGTCT GATGGCTAGG AGAGGCAGC

A-1

A-10

FIG.26A

229
354

25/39

60751 CAGCCGCGTC TGGACCTAGG TGCCGGTCTC CACTCGCCAG CAGGAGCGGA
60801 GAGGGAGCAG GAAAGGAGCC CATTCTCGAG GATGGGGCTG AAACGGGAAG
60851 CTTGGGGAGA CCGCTGCCTT GGGGACCCCT GCGTCGTGTG AAGACTGGAG
60901 GACCGGAAG GGACAGCGCT GGCCGGGGAG GGCAAGCGGC CGCTGGCGTA
60951 CATAAGGGAT TGGGAATGGC ATACACTTAG CGAGGACCCC CAGAGCTGTT
61001 CTGGAATCCG CGGGGAGGCC ACTGAGCCGC AGGCCAGCGA GGTCTTCAGC
61051 TATTCCGCGG AGCGGACCGC TGTTTACGCT CTGGGGCGGT AGGCCCTTCG
61101 CGGGGTCCTG TCCCTTCTTC CCTTGGTCTC ACTGCGGGGT CGGCGCGCGC
61151 CCCAGCCCCA GGCCTGCTGC TTCCCTTTCT AGACCACAGC CCTCAGAGCT
61201 AAGGCCCCCG CGCCTCTCTG CTGGGTTGGA GTCCTGGGA CTCAGTCTA
61251 GGGACTCGAA AGTCGGGGCG TTCCCTTCAC CGCGTTTCCC CCTTGGCGGC
61301 CAGAATGGCG TCCCCTCCCC TTGCATCCCC CTCTGATCCC GTGCCCTGCA
61351 GCGTGATGCC CTCCACTGTC CCTATCCACT ACCCTGGCGT CCCAGAGTGT
61401 GCGCGGGGTC ACCAGGTTCC CATAACGTCG CAGCAGAGCT TAGACGCTGC
61451 GGGCGGAAGA CCGCCCCAC CCTCTGACGC GACCAGCCTA GTGGGCGAGG
61501 CCAGAGCTTG CGCGGTCAA CCAGAGTGAC CACTCGGGAG CCCTGACTGC
61551 GGCCAAGGCG GCAGGCGTGT CCGGGCGCAT GCGCAGACGA AACAGGCACC
61601 AACGCTGGAG CTTCCCGCAG TGTGATTGG GGCCGGGGAT GCGCGGGCGG
61651 GGACGGCGAT TGTCCGTAT GTGTGGTGCC ACCGGCCGCC GCTCGCCCCC
61701 GGCCCCCGCC CCACAGCCCG CATCACTTAC AGGCCCCGGG GCTGCCGGAC
61751 CTGCCAACGT GAATCTTATC GCCATGGACC TTACCTTGCA CAACCCAAAG
61801 TAGCTGCCTT GGGGACGGG GTGGCCAGAG TGCTTAGGGA AATGTGGAGC

B-17

3-5

FIG.26B

381
355

26/39

61851 CCTACCCAGA ACAACGGTGG AGGGAAGGG AAGAAACGCA GAAGTGCCCC
61901 AGTTGGGACG TAGGGAAGTC TTCCTCTTCG TGGTTTTTGG AGAACCTAG
61951 CTAAGAGAGG AAAGGGACTT ATTGAAAGAC CCGCAAGAAG GGACGGAAGT
62001 CTCATAGCCC TGAGAGGTGA AGCCAGCTGG AGTTGATGGG TCGAATGGGG
62051 ACCTAGAGAA CTTTTCTGTA TCTAGAGGTT TGTAATATGC ACCAATCAGT
62101 GCTCTGTAAA AACGCACCAA TTGGCGCTCT GTAGCTAGCT AGAGGTTTGT
62151 AAAATGAGCC AATCAGCAGG ACGTGGGCAG GGACAATAA GACAATAAAA
62201 GCTGGCCACC CCAGCCAGCT GCTGCAACCC GCTCCAGTCC CTTACAGGC
62251 TGTGAAGCA TTGTTCTTTT GCTCGTCACA CTAAACCTG CTGCTGCTCA
62301 TTCTTTGGT CTGCAAAGAG TGTTATTCCT TTAAGAGCTA TAACAGCGGG
62351 AAGGTCCACG GCTCCATTCT TGAAGTCAGT GAGACCATA CCGCCGGAAG
62401 GAACCAACGC CCGACACAGC CCCACCCATC TCTCCTGTTT CTCACCTATA
62451 CTGAAATTCT TGGGCAAAG CTGTCTGTGG ACACACCCAG GGGAAAGGCC
62501 AGCCCAGGCA GGTGTTTCTT AGTGGTTCCC CTCAGCCAAT GCTTCCATT
62551 CCTTGATGCA TCCTTCTAAC TAGAGCAGAT GCTCGGTGAT CTTAACTGT
62601 GGACACCTGG GAGCACCTC AAAAGGCAGC TGGCCTAGG GAGATGGCCT
62651 GTGCTTCTGT GTCAGGAGTT GGTTCCTTCA GGTGGGCTTG TGGTCTCGCT
62701 GACGTCAAGA ATGAAGCCAT GAACCTTCGC GGTGAGTGTT ACAGCTCTTA
62751 CAGGTGGCGT GGACCCAAAG AGTGAGCAGC AGCAAGATTT ATTGTGAAGA
62801 GCAAAGAACA AAGCTTCAC AGCGTGAAG GGTACCGAG CAGGTTGCCG

FIG.26C

353
352

27/39

62851 CTGCTGGACC TTGGGGGGTG TGAGGGGGAG CAGCCTTTTT TTTCTTTTT
62901 TTTTGGAGAC GGAGTCTCCC TGTCGCCAG GCTGGAGTGC AGTGGCGCA
62951 TCTCGGCTCA CTGCAGGCTC CGCCCCCCCC CCGGGTTCA CGCCATTCTC
63001 CTGCCTCAGC CTCCCGAGTA GCTGGGACTA CAGGCGCCCG CTACCTCGCC
63051 CGGCTAATTT TTTGTATTT TAGTAGAGAC GGGGTTTAC TGTGTTAGCC
63101 AGGATGGTCT CGATCTCCTG AGTCTGTGAT CCACCGCCT TGGCTCCCA
63151 AAGTGCTGGG ATTACAGGCG TGAGCCACCG CGCCCGGCCG GGAGCAGCTT
63201 TTATTCCTT ATTTGTCCCT GCCCATGTCC TGCTGATTG TCCATTTAT
63251 AGAGCACTGA TTGGTCCATT TTACAGGTG CTGATTGGTC CATTTTACCT
63301 CTAGCTAGCT AAAGAGCAG GATTGGTGCA TTTTACAAAC CTCTAGCTAC
63351 AGAAAAGTTC TCCAAGTCTG CACTCGACCC AGGAAGTCCA TCTGGCTTCA
63401 CCTCTCACTT CAACTTGGGT ACAGCCTTCT GCGGGCAGG AGGATGGCCT
63451 TTGGTGCGAA CACTGCCGA GTCCAGGGG CTGGCTCCCT CACCTTTCAT
63501 CTTCTCCCG CACTTGCAGG ATCCCTTGT GGCCTCCAC ATCAACAAG
63551 GCCTTGTGAA GAAGTATATG AACTCTCTCC TGATTGGAGA ACTGTCTCCA
63601 GAGCAGCCCA GCTTTGAGCC CACCAAGAAT GTAAGACCCT GTGTTTGCTA
63651 TGTGCAACT ATTGGTTGT GAGGGGGACA GAGAGGGGT GGAAGGAGAG
63701 TCTAGATGGA ATCAGAGTCA TAGTAATCAC AGTCAGTAGT AGCTCTGGG
63751 AGTCTTGAGG TCCCTGCTT TCTTGCATAG TCATGAGGTC ACAGGCCCAA
63801 GGGAGCATGG CTTTGCAACC TATGGCTCCC CCAAGGCTGC CACTACCATG
63851 GCTGCCATCA TTGTTATCAT CATTGTTATC ATATGAGCAC TTACTATGCA

B-19

FIG.26D

28/39

63901 CCAAGCATAA ACTCATAACT CTTACACATT TACAGATGAG ATAACAGGCT
 63951 CAGGGAGGTT AAGCAACACA GCCAAGGATC ACACAGTTAG TAAATGGCAG
 64001 AGCAAGGACT TAGTCCCCTG AACTCTTAGG CACTATCCCA TGGCACCTCC
 64051 TCCTGTCATC CTCATTGTCG TGGTATCTTT GCCTAGGACT GTGGACTTCC
 64101 CACAGCTACC TCAGTGGGAG GTCCTTGAGC CTGAGAGGGC CTTGTCTCC
 64151 AGTAGCATTG GGGTGCAGAT GAGAAGAATA ACAGCTCCTC TTCCTCTTCT
 64201 GCAGAAAGAG CTGACAGATG AGTTCCGGGA GCTGCCGGCC ACAGTGGAGC
 64251 GGATGGGGCT CATGAAGGCC AACCATGTCT TCTTCCTGCT GTACCTGCTG
 64301 CACATCTTGC TGCTGGATGG TGCAGCCTGG CTCACCCTTT GGGTCTTTGG
 64351 GACGTCCTTT TTGCCCTTCC TCCTCTGTGC GGTGCTGCTC AGTGCAGTTC
 64401 AGGTGAGAGC CTTTGGCTTG TCAAGTGCAC AGCAATGCTC AGCATCCCTG

FIG.26E

387
358

29/39

					10	20	30
D5					ATGGCCCCGACCCGGTGGCCGCCGAGACC		
3381584	GGCCCCGCGCGCGCGCTGCCAGGCCAGCTATGGCCCCGACCCGGTGGCCGCCGAGACC						
	80	90	100	110	120	130	
		40	50	60	70	80	90
D5	GCGGCTCAGGGACCTACCCGCGCTACTTCACCTGGGACGAGGTGGCCAGCGCTCAGGG						
3381584	GCGGCTCAGGGACCTACCCGCGCTACTTCACCTGGGACGAGGTGGCCAGCGCTCAGGG						
	140	150	160	170	180	190	
		100	110	120	130	140	150
D5	TGCGAGGAGCGGTGGCTAGTGATCGACCGTAAGGTGTACAACATCAGCGAGTTCACCCGC						
3381584	TGCGAGGAGCGGTGGCTAGTGATCGACCGTAAGGTGTACAACATCAGCGAGTTCACCCGC						
	200	210	220	230	240	250	
		160	170	180	190	200	210
D5	CGGCATCCAGGGGGCTCCCGGTCATCAGCCACTACGCCGGGAGGATGCCACGGATCCC						
3381584	CGGCATCCAGGGGGCTCCCGGTCATCAGCCACTACGCCGGGAGGATGCCACGGATCCC						
	260	270	280	290	300	310	
		220	230	240	250	260	270
D5	TTTGTGGCCTTCCACATCAACAAGGCCTTGTGAAGAAGTATATGAACTCTCTCCTGATT						
3381584	TTTGTGGCCTTCCACATCAACAAGGCCTTGTGAAGAAGTATATGAACTCTCTCCTGATT						
	320	330	340	350	360	370	
		280	290	300	310	320	330
D5	GGAGAACTGTCTCCAGAGCAGCCAGCTTTGAGCCACCAAGAATAAGAGCTGACAGAT						
3381584	GGAGAACTGTCTCCAGAGCAGCCAGCTTTGAGCCACCAAGAATAAGAGCTGACAGAT						
	380	390	400	410	420	430	
		340	350	360	370	380	390
D5	GAGTTCGGGAGCTGCGGGCCACAGTGGAGCGGATGGGGCTCATGAAGCCCAACCATGTC						
3381584	GAGTTCGGGAGCTGCGGGCCACAGTGGAGCGGATGGGGCTCATGAAGCCCAACCATGTC						
	440	450	460	470	480	490	

FIG.27A

30/39

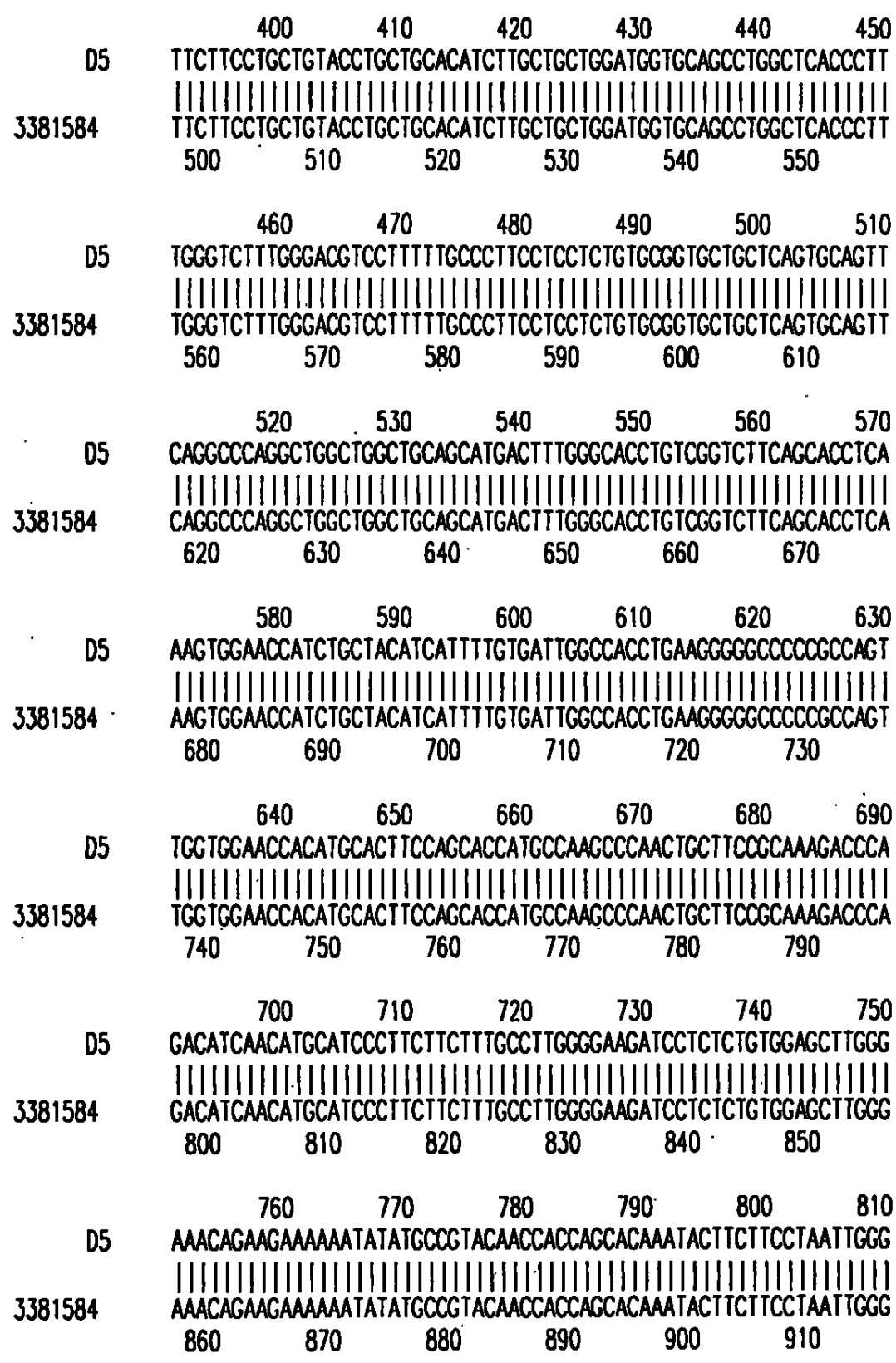


FIG.27B

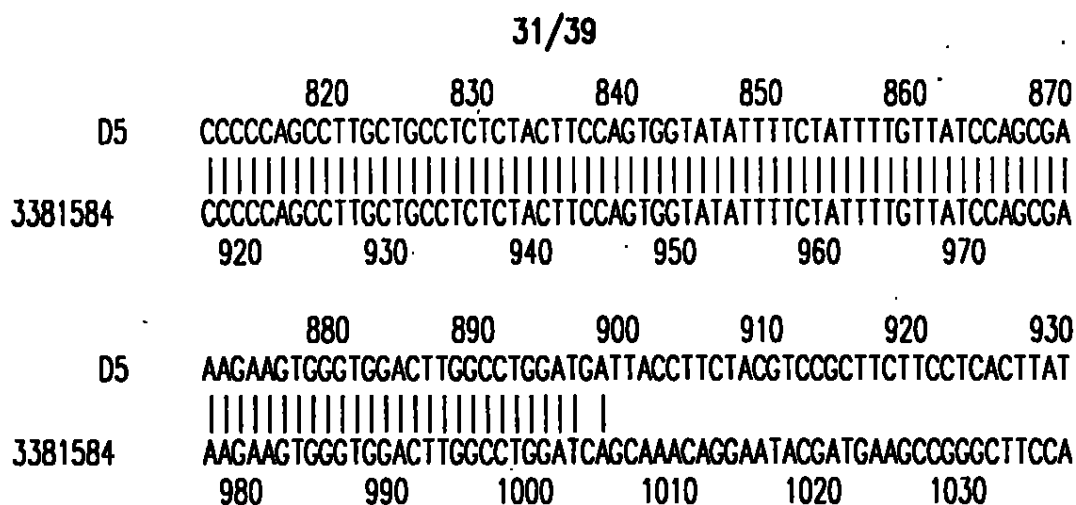


FIG.27C

32/39

		870	880	890	900	910	920
D5		TCCAGCGAAAGAAGTGGGTGGACTTGGCCTGGATGATTACCTTCTACGTCCGCTTCTTCC					
					:		
2153526					GAATKMTTACCTTCTACGTCCGCTTCTTCC		
					10	20	30
		930	940	950	960	970	980
D5		TCACTTATGTGCCACTATTGGGGCTGAAAGCCTTCTTCTCATAGTCAGGT					
2153526		TCACTTATGTGCCACTATTGGGGCTGAAAG-CTTCTGGGCCTTTTCTTCTCATAGTCAGGT					
		40	50	60	70	80	
		990	1000	1010	1020	1030	1040
D5		TCCTGGAAGCAACTGGTTTGTGTGGGTGACACAGATGAACCATATTTCCCATGCACATTG					
2153526		TCCTGGAAGCAACTGGTTTGTGTGGGTGACACAGATGAACCATATTTCCCATGCACATTG					
		90	100	110	120	130	140
		1050	1060	1070	1080	1090	1100
D5		ATCATGACCGGAACATGGACTGGGTTTCCACCCAGCTCCTGGCCACATGCAATGTCCACA					
2153526		ATCATGACCGGAACATGGACTGGGTTTCCACCCAGCTCCTGGCCACATGCAATGTCCACA					
		150	160	170	180	190	200
		1110	1120	1130	1140	1150	1160
D5		AGTCTGCCTTCAATGACTGGTTTCACTGGACACCTCAACTTCCAGATTGAGCACCATCTTT					
2153526		AGTCTGCCTTCAATGACTGGTTTCACTGGACACCTCAACTTCCAGATTGAGCACCATCTTT					
		210	220	230	240	250	260
		1170	1180	1190	1200	1210	1220
D5		TTCCCACGATGCCTCGACACAATTACCACAAAGTGGCTCCCCTGGTGCAGTCCTTGTGTG					
2153526		TTCCCACGATGCCTCGACACAATTACCACAAAGTGGCTCCCCTGGTGCAGTCCTTGTGTG					
		270	280	290	300	310	320
		1230	1240	1250	1260	1270	1280
D5		CCAAGCGTGGCATAGAGTACCAGTCCAAGCCCCTGCTGTGACGCTTCGCCGACATCATCC					
2153526		CCAAGCATGGCATAGAGTACCAGTCCAAGCCCCTGCTGTGACGCTTCGCCGACATCATCC					
		330	340	350	360	370	380
		1290	1300	1310	1320	1330	
D5		ACTCACTAAAGGAGTCAGGGCAGCTCTGGCTAGATGCCTATCTTCACCAATAA					
2153526		ACTCACTAAAGGAGTCAGGGCAGCTCTGGCTAGATGCCTATCTTCACCAATAACAACAGC					
		390	400	410	420	430	440

FIG.28

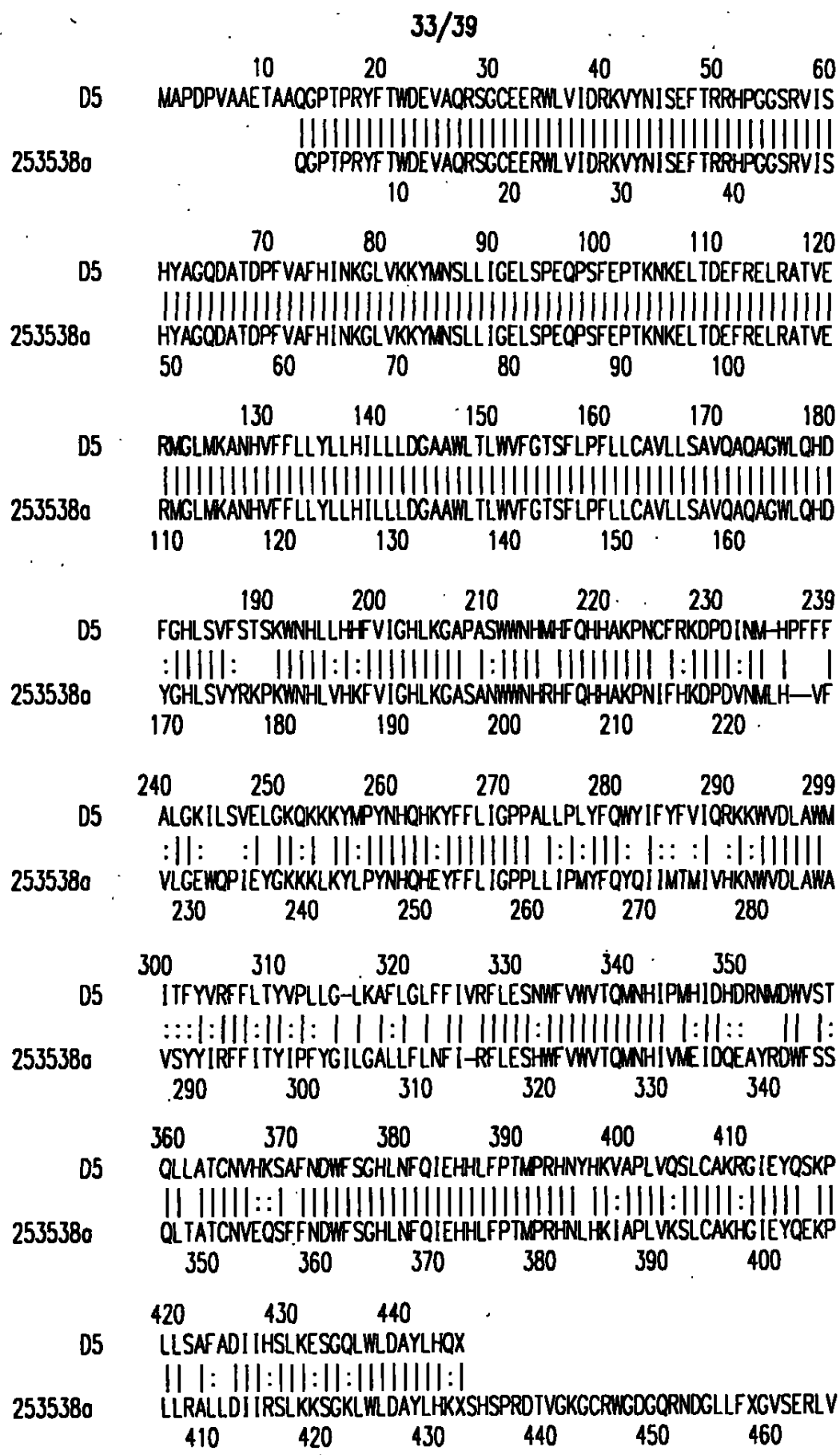


FIG.29

34/39

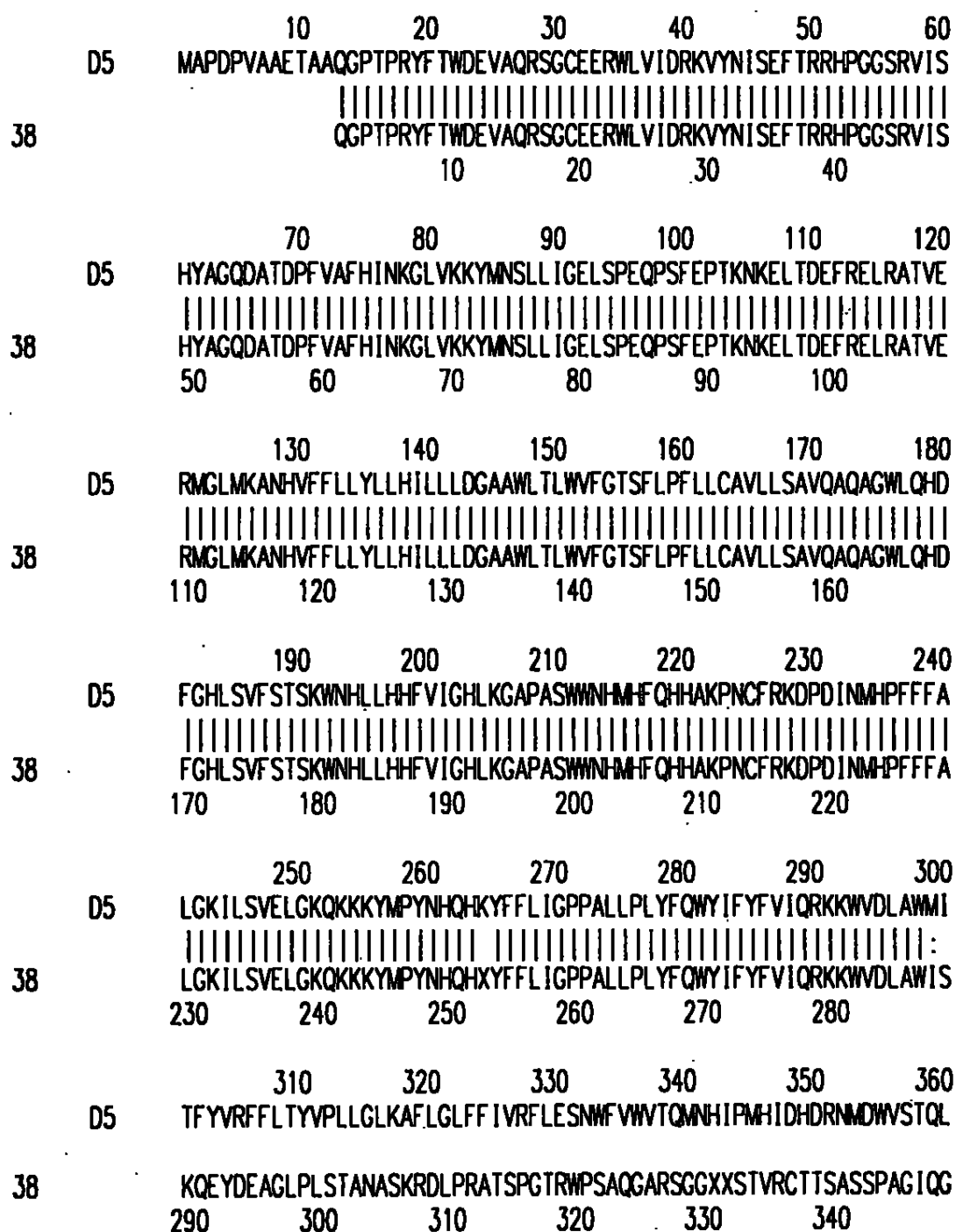


FIG.30

3/19
364

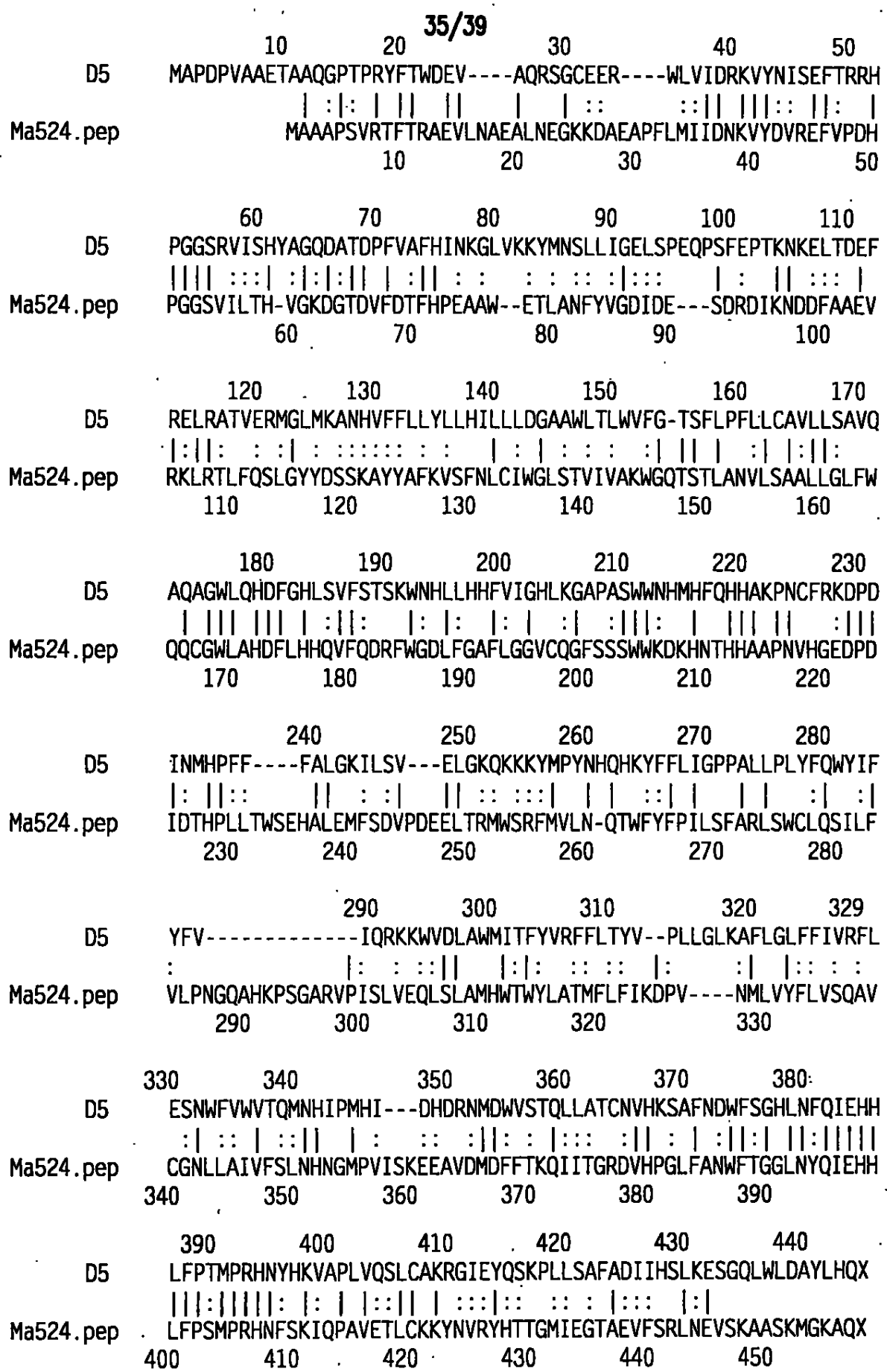


FIG.31

407
355

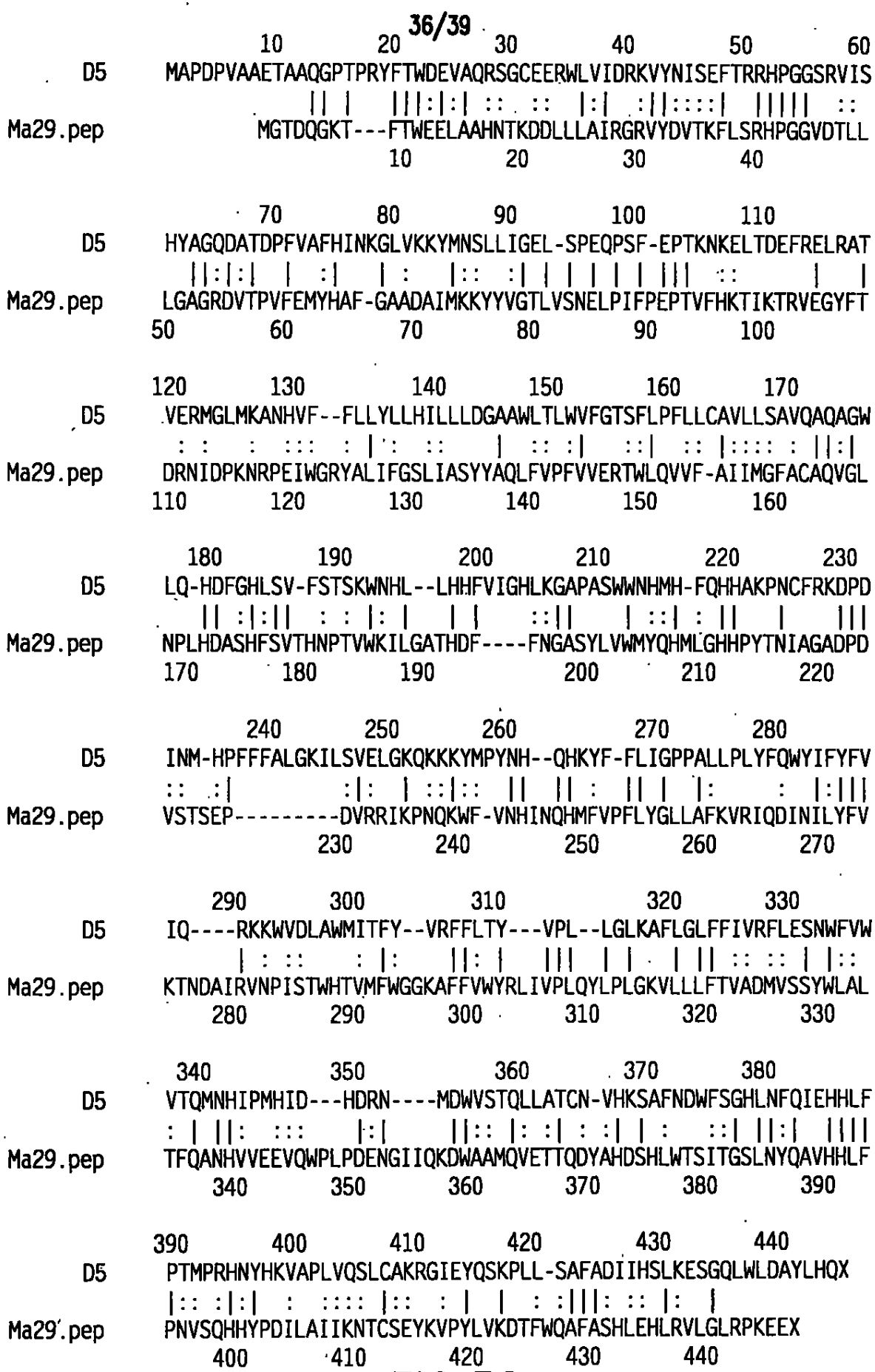


FIG.32

	334(pRAE-28-5) 25 μM DGLA	334(pRAE-26-1) 25 μM DGLA	334(pRAE-33) 25 μM DGLA 30°C/48 HRS	334(pRAE-35) 25 μM DGLA	334(pYX242) 25 μM DGLA
		(g /100 g	)	(μg)	
C16 0	151 580	202 175	285 291	281 298	304 229
C16 1	406 279	485 631	552 951	569 298	608 123
C18 0	16 494	25 995	32 162	27 479	30 093
C18 1n-9	100 031	133 349	173 772	184 740	187 780
C18 2n-6		0 180			0 946
C18 3n-6		0 058	0 074		0 074
C20 0	3 844	4 205	7 118	7 285	6 288
C20 3n-6	96 576	118 657	134 859	139 292	125 448
C20 4n-6	(0 127%) 1.204	(0 075%) 0 878	(0 062%) 0 902	(0 063%) 0 927	(0 062%) 0 958
C22 0		0 150	0 119		0 125
C22 1n-9	0 162	0 139	0 299	0 275	0 392
	949 0	1169 0	1445 5	1468 0	1538 5

37/39

FIG.33

499

	334(pRAE-28-5) 25 µM DGLA	334(pRAE-26-1) 25 µM DGLA	334(pYX242) 25 µM DGLA 30°C/48 HRS	334(pRAE-28-5) 25 µM OA	334(pRAE-26-1) 25 µM OA	334(pYX242) 25 µM OA	334(pRAE-28-5) 25 µM AA	334(pRAE-26-1) 25 µM AA	334(pYX242) 25 µM AA 30°C/48 HRS
	(g /100 g)			(µg)					
C16:0	49.332	106.358	93.225	84.327	37.013	51.018	78.471	53.685	74.099
C16:1	141.178	256.622	277.028	269.009	107.066	172.485	230.45	141.526	181.298
C18:0	9.301	14.819	12.908	11.871	8.3	9.047	11.283	9.97	10.969
C18:1n-9	39.875	87.564	72.842	106.416	52.634	71.453	61.754	42.289	46.873
C18:2n-6				ND	ND	ND			
C18:3n-6									
C20:0	2.154	7.339			3.729			2.685	
C20:3n-6	45.395	56.346	55.306						
C20:4n-6	(0.106%) 0.412	(0.060%) 0.396	(0.065%) 0.402				63.584	68.442	60.89
C20:5n-3							(0.026%) 0.139	(0.019%) 0.077	(0.027%) 0.126
	387	665	620	562	284	363	535	404	466

38/39

FIG.34A

405

	334(pRAE-28-5) 25 μM LA	334(pRAE-26-1) 25 μM LA (g /100 g)	334(pYX242) 25 μM LA 30°C/48 HRS (μg)	334(pRAE-28-5)	334(pRAE-26-1)	334(pYX242)
C16:0	56 631	45 393	74 247	174 138	25 574	33 44
C16:1	181 311	117 045	208 029	277 122	43 193	47 189
C18:0	9 549	9 251	11 45	22 547	5 119	8 432
C18:1n-9	48 256	46 496	51 342	134 822	21 89	32 618
C18:2n-6	31 91	23 221	36 821			
C18:3n-6	(0 02%) 0 082	ND	(0 012%) 0 056			
C20:0		0 339		0 702		
C20:3n-6						
C20:4n-6						
C20:5n-3	0 121 407		460	746	127	168

39/39

FIG.34B

407